

(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2005-537800

(P2005-537800A)

(43) 公表日 平成17年12月15日(2005.12.15)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)	
C 1 2 N 15/09	C 1 2 N 15/00	Z N A A	4 B O 2 4
A 6 1 K 35/12	A 6 1 K 35/12		4 B O 6 3
A 6 1 K 35/76	A 6 1 K 35/76		4 B O 6 4
A 6 1 K 38/00	A 6 1 K 39/00	H	4 B O 6 5
A 6 1 K 39/00	A 6 1 K 45/00		4 C O 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 313 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2004-534565 (P2004-534565)	(71) 出願人	503208552
(86) (22) 出願日	平成15年9月5日(2003.9.5)		マンカインド コーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成17年5月6日(2005.5.6)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 913
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/027706		55 バレンシア ノース アベニュー
(87) 国際公開番号	W02004/022709		ペイン 28903
(87) 国際公開日	平成16年3月18日(2004.3.18)	(74) 代理人	100100549
(31) 優先権主張番号	60/409, 123		弁理士 川口 嘉之
(32) 優先日	平成14年9月6日(2002.9.6)	(74) 代理人	100090516
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 松倉 秀実
		(74) 代理人	100098268
			弁理士 永田 豊
		(74) 代理人	100089244
			弁理士 遠山 勉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エピトープ配列

(57) 【要約】

エピトープ、クラスター、および抗原を含むポリペプチドを本明細書中に開示する。また、上記ポリペプチドを含む組成物、およびそれらの使用方法を開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 表 1 B に記載の配列を有するポリペプチドエピトープ、
(i i) (i) のポリペプチドを含むエピトープクラスター、
(i i i) (i) または (i i) に対して実質的類似性を有するポリペプチド、
(i v) (i) ~ (i i i) のいずれかに対して機能的類似性を有するポリペプチド、
および

(v) (i) ~ (i v) のいずれかのポリペプチドをコードする核酸
からなる群から選択される構成成分を含む、ポリペプチド。

【請求項 2】

前記ポリペプチドが免疫学的に活性である、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 3】

前記ポリペプチドが約 30 未満のアミノ酸長である、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 4】

前記ポリペプチドが 8 ~ 10 アミノ酸長である、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 5】

前記実質的類似性または機能的類似性が、少なくとも 1 つのアミノ酸の付加を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 6】

前記少なくとも 1 つの付加されたアミノ酸が、前記ポリペプチドの N 末端にある、請求項 5 に記載のポリペプチド。

【請求項 7】

前記実質的類似性または機能的類似性が、少なくとも 1 つのアミノ酸の置換を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 8】

前記ポリペプチドが、HLA - A 2 分子に対して親和性を有する、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 9】

前記親和性が、結合アッセイにより決定される、請求項 8 に記載のポリペプチド。

【請求項 10】

前記親和性が、エピトープ認識の制限アッセイにより決定される、請求項 8 に記載のポリペプチド。

【請求項 11】

前記親和性が、予測アルゴリズムにより決定される、請求項 8 に記載のポリペプチド。

【請求項 12】

前記ポリペプチドが、HLA - B 7 または HLA - B 5 1 分子に対して親和性を有する、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 13】

前記ポリペプチドが、ハウスキーピングエピトープである、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 14】

前記ポリペプチドが、腫瘍細胞上に提示されるエピトープに相当する、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 15】

前記ポリペプチドが、新生血管系細胞上に提示されるエピトープに相当する、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 16】

前記ポリペプチドが免疫性エピトープである、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 17】

前記ポリペプチドが核酸によりコードされる、請求項 1 に記載のポリペプチド。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

請求項 1 に記載のポリペプチド、および薬学的に許容可能なアジュバント、キャリア、希釈剤、または賦形剤を含む組成物。

【請求項 19】

前記アジュバントがポリヌクレオチドである、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記ポリヌクレオチドがジヌレオチドを含む、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記ジヌレオチドが CpG である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記アジュバントが、ポリヌクレオチドによりコードされる、請求項 18 に記載の組成物。

10

【請求項 23】

前記アジュバントがサイトカインである、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記サイトカインが GM-CSF である、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

プロフェッショナル抗原提示細胞 (pAPC) をさらに含む、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記 pAPC が樹状細胞である、請求項 25 に記載の組成物。

20

【請求項 27】

第 2 のエピトープをさらに含む、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記第 2 のエピトープがポリペプチドである、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記第 2 のエピトープが核酸である、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記第 2 のエピトープがハウスキーピングエピトープである、請求項 27 に記載の組成物。

30

【請求項 31】

前記第 2 のエピトープが免疫性エピトープである、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 32】

請求項 1 に記載の核酸、および薬学的に許容可能なアジュバント、キャリア、希釈剤、または賦形剤を含む組成物。

【請求項 33】

請求項 1 に記載の核酸を含む組換え構築物。

【請求項 34】

プラスミド、ウイルスベクター、バクテリアベクター、または人工染色体をさらに含む、請求項 33 に記載の構築物。

40

【請求項 35】

第 2 のエピトープ、IRES、ISS、NIS、およびユビキチンからなる群から選択される少なくとも 1 つの配列をコードする配列をさらに含む、請求項 33 に記載の構築物。

【請求項 36】

請求項 1 に記載のポリペプチドに特異的に結合する、精製された抗体。

【請求項 37】

請求項 1 に記載のポリペプチドを含むペプチド-MHC タンパク質複合体に特異的に結合する、精製された抗体。

【請求項 38】

50

前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項 36 または 37 に記載の抗体。

【請求項 39】

請求項 1 に記載のポリペプチドを含む多量体 MHC - ペプチド複合体。

【請求項 40】

MHC - ペプチド複合体に特異的な T 細胞受容体を発現する単離された T 細胞であって、該複合体が請求項 1 に記載のポリペプチドを含む、単離された T 細胞。

【請求項 41】

in vitro 免疫により産生される、請求項 40 に記載の T 細胞。

【請求項 42】

免疫された動物から単離される、請求項 40 に記載の T 細胞。

10

【請求項 43】

請求項 40 に記載の T 細胞を含む T 細胞クローン。

【請求項 44】

請求項 40 に記載の T 細胞を含む T 細胞のポリクローナル集団。

【請求項 45】

請求項 40 に記載の T 細胞、および薬学的に許容可能なアジュバント、キャリア、希釈剤、または賦形剤を含む薬学的組成物。

【請求項 46】

MHC - ペプチド複合体に特異的な T 細胞受容体の結合ドメインを含む単離されたタンパク質分子であって、該複合体が請求項 1 に記載のエピトープを含む、単離されたタンパク質分子。

20

【請求項 47】

前記タンパク質が多価である、請求項 46 に記載のタンパク質。

【請求項 48】

請求項 46 に記載のタンパク質をコードする、単離された核酸。

【請求項 49】

請求項 48 に記載の核酸を含む、組換え構築物。

【請求項 50】

組換え構築物を発現する宿主細胞であって、該構築物が請求項 1 に記載の核酸を含むか、または該構築物が MHC - ペプチド複合体に特異的な T 細胞受容体の結合ドメインを含むタンパク質分子をコードする、宿主細胞。

30

【請求項 51】

前記宿主細胞が、樹状細胞、マクロファージ、腫瘍細胞、または腫瘍由来細胞である、請求項 50 に記載の宿主細胞。

【請求項 52】

前記宿主細胞が、細菌、真菌、または原生動物である、請求項 50 に記載の宿主細胞。

【請求項 53】

請求項 50 に記載の宿主細胞、および薬学的に許容可能なアジュバント、キャリア、希釈剤、または賦形剤を含む組成物。

【請求項 54】

40

請求項 1 に記載のエピトープ、請求項 18、32、または 45 に記載の組成物、請求項 33 に記載の構築物、請求項 40 に記載の T 細胞、MHC - ペプチド複合体に特異的な T 細胞受容体結合ドメインをコードする核酸を含む組換え構築物を発現する宿主細胞およびそれらを含む組成物、ならびに請求項 1 の核酸を含む組換え構築物を発現する宿主細胞およびそれらを含む組成物からなる群から選択される少なくとも 1 つの構成成分を含む組成物。

【請求項 55】

動物を治療する方法であって、

請求項 54 に記載の組成物を動物に投与することを含む方法。

50

【請求項 5 6】

前記投与工程は、経皮、結節内、結節周囲、経口、静脈内、皮内、筋内、腹腔内、粘膜、エーロゾル吸入、および滴注からなる群から選択される送達様式を含む、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

標的細胞（単数または複数）の状態を示す特徴を決定するためのアッセイ工程をさらに含む、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 8】

第 1 のアッセイ工程、および第 2 のアッセイ工程を含む方法であって、該第 1 のアッセイ工程は前記投与工程前に行われ、該第 2 のアッセイ工程は前記投与工程後に行われる、請求項 5 7 に記載の方法。 10

【請求項 5 9】

前記第 1 のアッセイ工程で決定される特徴を、前記第 2 のアッセイ工程で決定される特徴と比較して結果を得る工程をさらに含む、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記結果が、免疫応答の徴候、標的細胞数の減少、標的細胞を含む腫瘍の質量またはサイズの低下、細胞内寄生生物感染標的細胞の数または濃度の低減からなる群から選択される、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

ワクチンまたは免疫原性組成物の免疫原性を評価する方法であって、請求項 5 4 に記載の組成物を動物に投与すること、および該動物の特徴に基づいて免疫原性を評価することを含む方法。 20

【請求項 6 2】

前記動物が MHC トランスジェニックである、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

免疫原性を評価する方法であって、請求項 5 4 に記載の組成物による T 細胞の *in vitro* 刺激、および該 T 細胞の特徴に基づいて免疫原性を評価することを含む方法。 30

【請求項 6 4】

前記刺激が一次刺激である、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

受動 / 養子免疫治療薬を作製する方法であって、請求項 4 0 に記載の T 細胞、または MHC - ペプチド複合体に特異的な T 細胞受容体結合ドメインをコードする核酸を含む組換え構築物を発現する宿主細胞、または請求項 1 に記載の核酸を含む組換え構築物を発現する宿主細胞を、薬学的に許容可能なアジュバント、キャリア、希釈剤、または賦形剤と組み合わせることを含む方法。

【請求項 6 6】

特異的 T 細胞頻度を決定する方法であって、T 細胞を、請求項 1 に記載のポリペプチドを含む MHC - ペプチド複合体と接触させる工程を含む方法。 40

【請求項 6 7】

前記接触工程が、免疫、再刺激、検出、および計数からなる群から選択される少なくとも 1 つの工程を含む、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

ELISPOT 解析、限界希釈解析、フローサイトメトリー、*in situ* ハイブリダイゼーション、ポリメラーゼ連鎖反応、またはそれらの任意の組合せをさらに含む、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 9】

免疫学的応答を評価する方法であって、免疫工程の前および後に実施される請求項 6 6 50

に記載の方法を含む方法。

【請求項 70】

免疫学的応答を評価する方法であって、

請求項 1 に記載のポリペプチドを含む MHC - ペプチド複合体による刺激工程の前および後に、T 細胞の頻度、サイトカイン産生、または細胞溶解活性を決定することを含む方法。

【請求項 71】

疾患を診断する方法であって、

被験体組織を、請求項 40 に記載の T 細胞、請求項 50 に記載の宿主細胞、請求項 36 に記載の抗体、および請求項 46 に記載のタンパク質からなる群から選択される少なくとも 10

も 1 つの構成成分と接触させること、および
該組織または該構成成分の特徴に基づいて該疾患を診断することを含む方法。

【請求項 72】

前記接触工程は *in vivo* で行われる、請求項 71 に記載の方法。

【請求項 73】

前記接触工程は *in vitro* で行われる、請求項 71 に記載の方法。

【請求項 74】

ワクチンを作製する方法であって、

請求項 1 に記載のポリペプチド、請求項 18、32、45、または 53 に記載の組成物 20
、請求項 33 に記載の構築物、請求項 40 に記載の T 細胞、および請求項 50 に記載の宿主細胞からなる群から選択される少なくとも 1 つの構成成分を、薬学的に許容可能なアジュバント、キャリア、希釈剤、または賦形剤と組み合わせることを含む方法。

【請求項 75】

配列番号 108 ~ 610 のいずれか 1 つの配列を包含する分子の物理的、生化学的、免疫学的、または分子遺伝学的特性を算出するハードウェアまたはソフトウェアを有するマシンにおいて、前記配列を記録したコンピュータ可読媒体。

【請求項 76】

動物を治療する方法であって、請求項 55 に記載の方法を、放射線療法、化学療法、生 30
化学療法、および手術からなる群から選択される少なくとも 1 つの治療様式と組み合わせることを含む方法。

【請求項 77】

表 68 ~ 73 に開示された配列を有する標的関連抗原由来のエピトープクラスターを含む単離されたポリペプチドであって、アミノ酸配列が抗原のアミノ酸配列の約 80 % 以下から構成される単離されたポリペプチド。

【請求項 78】

請求項 77 に記載のポリペプチドを含むワクチンまたは免疫治療用生成物。

【請求項 79】

請求項 77 に記載のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。 40

【請求項 80】

請求項 79 に記載のポリヌクレオチドを含むワクチンまたは免疫治療用生成物。

【請求項 81】

前記ポリヌクレオチドが DNA である、請求項 79 または 80 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 82】

前記ポリヌクレオチドが RNA である、請求項 79 または 80 に記載のポリヌクレオチド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

[発明の分野]

本発明は概して、標的関連抗原の有用なエピトープであるペプチドおよびペプチドをコードする核酸に関する。より具体的には、本発明は、MHCクラスIに対して高親和性を有し、かつ標的的特異的プロテアソームにより産生されるエピトープに関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

[背景技術の説明]

新形成および免疫系

癌として一般に知られる新形成疾患状態は、一般に制御の効かない単一細胞成長に起因すると考えられる。未制御の成長状態は通常、多工程に起因し、ここでは一連の細胞系が衰え、新生細胞の発生をもたらす。生じた新生細胞はそれ自体を迅速に再生し、1つまたは複数の腫瘍を形成し、最終的には宿主の死を招き得る。

10

【 0 0 0 3 】

新生細胞の前駆体は宿主の遺伝物質を共有するため、新生細胞は宿主免疫系により大いに攻撃されない。宿主免疫系が外来物質を監視して、局在化させるプロセスである免疫監視中、新生細胞は、宿主の免疫監視機構に対し「自己」細胞として出現する。

【 0 0 0 4 】

ウイルスおよび免疫系

癌細胞と対比して、ウイルス感染は、明らかに非自己抗原の発現を包含する。結果として、多くのウイルス感染は、最低限の臨床的後遺症を伴って、免疫系により首尾よく対処される。さらに、重症な疾患を引き起こす多くの感染に関する効果的なワクチンを開発することが可能となっている。各種ワクチンアプローチは、様々な疾患の治療に首尾よく使用されている。これらのアプローチには、組換えDNA技術により産生される個々のタンパク質から構成されるサブユニットワクチンが包含される。これらの向上にも関わらず、ウイルスワクチンとして使用するための最小量エピトープの選択および効果的投与は依然として問題が多い。

20

【 0 0 0 5 】

エピトープ選択に関与した難題のほかに、宿主免疫系を逃れる能力を発したウイルスの問題が存在する。多くのウイルス、特に永続的な感染を確立するウイルス（例えばヘルペスウイルスおよびポックスウイルスファミリーの成員）は、ウイルスが宿主免疫系を逃れることを可能にする免疫調節性分子を産生する。抗原提示に対するこれらの免疫調節性分子の影響は、免疫原性組成物としての投与に関する選ばれえたエピトープのターゲットティングにより克服され得る。宿主免疫系との、新生細胞およびウイルス感染細胞の相互作用をより良く理解するために、系の構成成分の議論を以下に続ける。

30

【 0 0 0 6 】

免疫系は、生物にとって内因性の分子（「自己」分子）を、生物に対する外因性または外来性の物質（「非自己分子」）と識別するように機能する。免疫系は、応答を媒介する構成成分に基づいて異物に対して2つのタイプの適応応答：体液性応答および細胞性応答を有する。体液性応答は抗体により媒介される一方で、細胞性免疫は、リンパ球として類別される細胞に関与する。最近の抗癌および抗ウイルス戦略は、抗癌もしくは抗ウイルス治療または療法的手段として、宿主免疫系を動員することに焦点を当てている。

40

【 0 0 0 7 】

免疫系は、宿主を異物から防御するように3つの相で機能する：認識相、活性化相、およびエフェクター相。認識相では、免疫系は、身体中の外来抗原または侵入物の存在を認識し、それを知らせる。外来抗原は、例えば新生細胞またはウイルスタンパク質由来の細胞表面マーカーであり得る。いったん系が侵入物に気付くと、免疫系の抗原特異的細胞は、侵入物誘発性シグナルに応答して増殖および分化する。最終段階は、免疫系のエフェクター細胞が検出された侵入物に応答して、それを中和するエフェクター段階である。

【 0 0 0 8 】

50

一連のエフェクター細胞は、侵入物に対する免疫応答を実行する。エフェクター細胞の1つのタイプであるB細胞は、宿主に遭遇した外来抗原に対して標的とされる抗体を生成する。補体系と組み合わせて、抗体は、標的とされる抗原を保有する細胞または生物の崩壊を誘導する。別のタイプのエフェクター細胞は、様々なウイルス感染細胞ならびに悪性細胞型を自発的に認識および破壊する能力を有するリンパ球タイプであるナチュラルキラー細胞（NK細胞）である。標的細胞を認識するためにNK細胞により使用される方法はあまり理解されていない。

【0009】

エフェクター細胞の別のタイプであるT細胞は、3つのサブカテゴリーに類別される成員を有し、それぞれが免疫応答において異なる役割を果たす。ヘルパーT細胞は、効果的な免疫応答を高めるのに必要な他の細胞の増殖を刺激するサイトカインを分泌する一方で、サブレッサーT細胞は免疫応答をダウンレギュレートする。T細胞の第3のカテゴリーである細胞傷害性T細胞（CTL）は、表面上に外来抗原を提示する標的とされる細胞を直接溶解することが可能である。

10

【0010】

主要組織適合性複合体およびT細胞標的認識

T細胞は、特定抗原シグナルに応答して機能する抗原特異的免疫細胞である。Bリンパ球およびそれらが産生する抗体は、また抗原特異的物体である。しかしながら、Bリンパ球と異なり、T細胞は、遊離型または可溶性の抗原に応答しない。T細胞が抗原に応答するためには、抗原がペプチドにプロセッシングされた後、主要組織適合性複合体（MHC）においてコードされる提示構造に結合されることを要する。この要件は「MHC拘束」と呼ばれ、それは、T細胞が「自己」細胞を「非自己」細胞と識別するメカニズムである。抗原が認識可能なMHC分子により提示されない場合、T細胞は抗原シグナルを認識せず、それに作用しない。認識可能なMHC分子に結合されたペプチドに特異的なT細胞は、これらのMHC-ペプチド複合体に結合し、免疫応答の次の段階に進む。

20

【0011】

2つのタイプのMHC：クラスI MHC、およびクラスII MHCが存在する。Tヘルパー細胞（CD4⁺）はクラスII MHCタンパク質と優勢的に相互作用する一方で、細胞傷害性T細胞（CD8⁺）はクラスI MHCタンパク質と優勢的に相互作用する。両クラスのMHCタンパク質は、細胞の外部表面上にそれらの構造の大部分を有する膜貫通タンパク質である。さらに、両クラスのMHCタンパク質は、それらの外部にペプチド結合間隙を有する。この間隙において、内因性または外来性のタンパク質の小断片は細胞外環境に結合および提示される。

30

【0012】

「プロフェッショナル抗原提示細胞」（pAPC）と呼ばれる細胞は、MHCタンパク質を用いてT細胞に対する抗原を提示するが、pAPCの分化/活性化の特定の状態に応じて、様々な共刺激分子をさらに発現する。認識可能なMHCタンパク質に結合されたペプチドに特異的なT細胞がpAPC上のこれらのMHC-ペプチド複合体に結合すると、T細胞に作用する特定の共刺激分子は、T細胞が取る分化/活性化の経路を誘導する。すなわち、共刺激分子は、T細胞が免疫応答の次の段階に進む際に今後の遭遇において抗原シグナルにどのように作用するかに影響を与える。

40

【0013】

上述のように、新生細胞は免疫系により大いに無視される。宿主中で新生細胞の存在と闘うことを助長するために、宿主の免疫系を利用するための試みにおいて、今では多くの努力が費やされている。かかる研究分野の1つは、抗癌ワクチンの配合を包含する。

【0014】

抗癌ワクチン

癌との戦いにおいて腫瘍遺伝学者に利用可能な様々な手段には、患者の免疫系がある。免疫系をガンまたは新形成疾患と闘わせるための様々な試みにおいて研究がなされてきた。不運にも、今日までの結果は大いに期待に反するものであった。特に興味をもたれる領

50

域の1つに、抗癌ワクチンの生成および使用が包含される。

【0015】

ワクチンまたは他の免疫原性組成物を生成するために、免疫応答が高められ得る抗原またはエピトープを被験体に導入することが必要である。新生細胞は正常細胞に由来し、したがって遺伝子レベルでは正常細胞と実質的に同一であるが、多くの新生細胞は腫瘍関連抗原 (TuAA) を提示することが知られている。理論的には、これらの抗原は、これらの抗原を認識して、新生細胞を攻撃するのに、被験体の免疫系により使用され得る。しかしながら、実際には、新生細胞は概して、宿主免疫系により無視されるようである。

【0016】

新生細胞に対する活性を有するワクチンを生成するための試みにおいて、多数の種々の戦略が開発されてきた。これらの戦略には、腫瘍関連抗原を免疫原として使用することが包含される。例えば、米国特許第5,993,828号は、細胞表面上に泌尿器腫瘍関連抗原、ならびにGM-2、GD-2、胎児抗原、および黒色腫瘍関連抗原からなる群から選択される少なくとも1つの腫瘍関連抗原を有する不活性化腫瘍細胞を含む組成物を有効量、被験体に投与することにより、泌尿器腫瘍関連抗原の特定のサブユニットに対する免疫応答を生じる方法について記載している。したがって、この特許は、抗癌ワクチンにおける免疫原として、不活性化腫瘍細胞全体を使用することについて記載している。

【0017】

抗癌ワクチンを用いた別の戦略は、単離された腫瘍抗原を含有する組成物を投与することに関する。アプローチの1つでは、MAGE-A1抗原性ペプチドを免疫原として使用した (Chaux, P., et al., 「MAGE-A1で形質導入した樹状細胞を用いて *in vitro* 刺激することにより得られる細胞傷害性Tリンパ球により認識される5つのMAGE-A1エピトープの同定 (Identification of Five MAGE-A1 Epitopes Recognized by Cytolytic T Lymphocytes Obtained by *In Vitro* Stimulation with Dendritic Cells Transduced with MAGE-A1)」, J. Immunol., 163 (5): 2928-2936 (1999)を参照)。ワクチン接種のためにMAGE-A1ペプチドを使用する幾つかの治療上の試みが存在するものの、ワクチンレジメンの有効性が制限された。これらの試みの幾つかの結果は、Vose, J.M., 「Tリンパ球により認識される腫瘍抗原 (Tumor Antigens Recognized by T Lymphocytes)」, 10th European Cancer Conference, Day 2, Sept. 14, 1999で考察されている。

【0018】

ワクチンとして使用される腫瘍関連抗原の別の例では、Scheinberg等は、ヘルパーペプチドとアジュバントQS-21とともに、クラスI関連bcr-ablペプチドを5回注射することにより、すでにインターフェロン (IFN) またはヒドロキシ尿素を施した12人の慢性骨髄性白血病 (CML) 患者を治療した。Scheinberg, D.A. et al., 「BCR-ABLブレイクポイント由来癌遺伝子融合ペプチドワクチンは、慢性骨髄性白血病 (CML) の患者において特定の免疫応答を生成する (BCR-ABL Breakpoint Derived Oncogene Fusion Peptide Vaccines Generate Specific Immune Responses in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia (CML))」, [Abstract 1665], American Society of Clinical Oncology 35th Annual Meeting, Atlanta (1999)。Tヘルパー活性を示す増殖性および遅延型過敏性 (DTH) T細胞応答が誘発されたが、細胞傷害性キラーT細胞活性は新鮮な血液試料内では観察されなかった。

【0019】

ワクチンとして使用するためのTuAAを同定する試みのさらなる例は、Cebon等およびScheibenbogen等の最近の研究に見られる。Cebon等は、皮下、または静脈内のいずれかで付与した増加用量のIL-12とともに、皮内投与したMART-1₂₆₋₃₅ペプチドを使用して、転移性黒色腫の患者を免疫した。最初の15人の患者のうち、1人が完全な寛解、1人が部分的寛解、1人が混合応答を示した。T細胞生成に関する免疫アッセイはDTHを包含し、それはIL-12ありまたはなしの患者で施された。CTLアッセイは、臨床的有益性 (benefit) の徴候を有する患者で陽性であったが、腫瘍後退のない患者で

10

20

30

40

50

はそのような結果は得られなかった。Cebon, et al. 「第III期および第IV期の悪性黒色腫のHLA A2+陽性患者におけるMelan-AおよびIL-12による免疫のフェーズI研究(Phase I Studies of Immunization with Melan-A and IL-12 in HLA A2+ Positive Patients with Stage III and IV Malignant Melanoma)」, [Abstract 1671], American Society of Clinical Oncology 35th Annual Meeting, Atlanta (1999)。

【0020】

Scheibenbogen等は、転移性黒色腫の16人とアジュバント患者2人の18人の患者を、4HLAクラスI制限チロシナーゼペプチドで免疫した。Scheibenbogen, et al., 「転移性黒色腫におけるチロシナーゼペプチドおよびGM-CSFによるワクチン接種：臨床試験フェーズII (Vaccination with Tyrosinase peptides and GM-CSF in Metastatic Melanoma: a Phase II Trial)」, [Abstract 1680], American Society of Clinical Oncology 35th Annual Meeting, Atlanta (1999)。CTL活性の増加は、15人のうち4人の患者、すなわち2人のアジュバント患者、および腫瘍後退の徴候を有する2人の患者で観察された。Cebon等による臨床試験と同様に、進行性疾患の患者は追加免疫された免疫性を示さなかった。有効な抗癌ワクチンを作製するために今日まで様々な努力が費やされてきたにもかかわらず、かかる組成物はいまだ開発されていない。

10

【0021】

抗ウイルスワクチン

ウイルス疾患に対して防御するためのワクチン戦略は多くの成功を収めている。おそらく、これらのうちで最も注目しているのが、天然痘疾患に対してなされた発展であり、天然痘は撲滅に至った。ポリオワクチンの成功は同様に偉大である。

20

【0022】

ウイルスワクチンは、3つの区分に類別することができる：生弱毒ウイルスワクチン（例えば、天然痘用の完全痘疱、セーピンポリオウイルスワクチン、ならびに麻疹、おたふくおよび風疹）、全死滅または不活化ウイルスワクチン（例えば、サーク(Salk)ポリオウイルスワクチン、A型肝炎ウイルスワクチンおよび典型的なインフルエンザウイルスワクチン）、およびサブユニットワクチン（例えば、B型肝炎）。完全ウイルスゲノムの欠如により、サブユニットワクチンは、ウイルス全体に基づいたワクチンよりも高い安全性を提供する。

【0023】

成功したサブユニットワクチンの実例は、ウイルスのエンベロープタンパク質に基づいた組換えB型肝炎ワクチンである。個々のエピトープに対する単一タンパク質を超える還元主義者(reductionist)のサブユニット概念を強調する際のかかなりの学問的な興味にもかかわらず、努力はいまだにかなりの成果を生み出していない。細胞応答も行われるものの、ウイルスワクチン研究はまた抗体応答の誘発に集中している。しかしながら、サブユニット配合物の多くはCTL応答を生じる際に特に不足している。

30

【発明の開示】

【0024】

[発明の概要]

標的細胞エピトープを提示するためにプロフェッショナル抗原提示細胞(pAPC)を一次刺激する従来の方法は、単にpAPCに、標的関連抗原(TAA)、またはMHC I分子に対して高親和性を有すると考えられる抗原のエピトープを発現させることに依存している。しかしながら、かかる抗原のプロテアソームプロセッシングは、標的細胞上に存在するエピトープに相当しないpAPC上のエピトープの提示をもたらす。

40

【0025】

効果的な細胞免疫応答は、pAPCが標的細胞により提示される同じエピトープを提示することを必要とするという知見を用いて、本発明は、MHC Iに対して高親和性を有し、末梢細胞で活性であるハウスキーピングプロテアソームのプロセッシング特異性に相当するエピトープを提供する。したがって、これらのエピトープは、標的細胞上に提示されるエピトープに相応する。ワクチンおよび他の(薬学的組成物および免疫治療用組成物を

50

含む)免疫原性組成物のような組成物におけるかかるエピトープの使用は、細胞免疫応答を活性化して、正確にプロセッシングされたTAAを認識することができ、かかるエピトープを提示する標的細胞の除去をもたらし得る。幾つかの実施形態では、本明細書中に提供されるハウスキーピングエピトープは免疫性エピトープと組み合わせて使用することができ、適合性である細胞免疫応答を生成して、インターフェロン導入前および後の両方で、標的細胞を攻撃する。他の実施形態では、エピトープは、標的関連疾患の診断およびモニタリングにおいて、ならびにかかる目的のための免疫学的試薬の生成において有用である。

【0026】

本発明の実施形態では、単離されたエピトープ、抗原および/またはポリペプチドに関する。単離された抗原および/またはポリペプチドは、上記エピトープを含む。好ましい実施形態として、表1Aまたは1Bに記載の配列を有するエピトープまたは抗原が挙げられる。他の実施形態としては、表1Aまたは1Bのポリペプチドを含むエピトープクラスターを挙げることができる。さらに、実施形態としては、上述のエピトープ、ポリペプチド、抗原、またはクラスターに対して実質的類似性を有するポリペプチドが挙げられる。他の好ましい実施形態としては、上記のいずれかに対して機能的類似性を有するポリペプチドが挙げられる。さらなる実施形態は、表1Aまたは1Bおよび本明細書に記載されるエピトープ、クラスター、抗原のいずれかのポリペプチドをコードする核酸およびポリペプチドに関する。

以下の概要のために、「エピトープ(単数または複数)」または「表1Aまたは1Bのエピトープ」を参照する場合、本発明の他の実施形態の議論は、表または明細書の他の部分に示した配列を有するエピトープ、そのようなエピトープ(単数または複数)を含むクラスター、これらのエピトープまたはクラスターと実質的類似性または機能的類似性を有するポリペプチド等を含むエピトープの上述の形態のすべてに制限されることなく言及し得る。

【0027】

ポリペプチドまたはエピトープは免疫学的に活性であり得る。エピトープを含むポリペプチドは、約30未満のアミノ酸長であり得て、より好ましくは、ポリペプチドは例えば8~10アミノ酸長である。実質的類似性または機能的類似性は、例えば少なくとも1つのアミノ酸の付加を含むことができ、少なくとも1つの付加されたアミノ酸は、ポリペプチドのN末端にあり得る。実質的類似性または機能的類似性は、少なくとも1つのアミノ酸の置換を含むことができる。

【0028】

エピトープ、クラスターまたはそれらを含むポリペプチドは、HLA-A2分子に対して親和性を有することができる。親和性は、結合アッセイ、エピトープ認識の制限アッセイ(an assay of restriction of epitope recognition)、予測アルゴリズム等により決定することができる。エピトープ、クラスターまたはそれらを含むポリペプチドは、HLA-B7、HLA-B51分子等に対して親和性を有することができる。

【0029】

好ましい実施形態では、ポリペプチドは、ハウスキーピングエピトープであり得る。エピトープまたはポリペプチドは、腫瘍細胞上に提示されるエピトープ、新生血管系細胞上に提示されるエピトープ等に相当することができる。エピトープまたはポリペプチドは免疫性エピトープであり得る。エピトープ、クラスターおよび/またはポリペプチドは核酸であり得る。エピトープ、クラスターおよび/またはポリペプチドは核酸によりコードされ得る。

【0030】

他の実施形態は、表1Aまたは1Bのエピトープ、それらを含むクラスターまたはポリペプチドを包含するポリペプチド、および薬学的に許容可能なアジュバント、キャリア、希釈剤、賦形剤等を含む、薬学的組成物および免疫治療用組成物を含む組成物に関する。アジュバントはポリヌクレオチドであり得る。ポリヌクレオチドはジヌレオチドを含む

10

20

30

40

50

ことができ、例えばC p Gであり得る。アジュバントは、ポリヌクレオチドによりコードされ得る。アジュバントはサイトカインであり得て、サイトカインは例えばGM - C S Fであり得る。

【0031】

薬学的組成物は、プロフェッショナル抗原提示細胞(p A P C)をさらに含むことができる。p A P Cは例えば樹状細胞であり得る。薬学的組成物は第2のエピトープをさらに含むことができる。第2のエピトープはポリペプチド、核酸、ハウスキーピングエピトープ、免疫性エピトープ等であり得る。

【0032】

さらなる実施形態は、表1 Aまたは1 Bのエピトープまたは抗原を含むポリペプチドをコードする核酸を含む本明細書中に記載する核酸のいずれかを含む、薬学的組成物および免疫治療用組成物を含む組成物に関する。かかる組成物は、薬学的に許容可能なアジュバント、キャリア、希釈剤、賦形剤等を含むことができる。

10

【0033】

他の実施形態は、表1または1 Bのエピトープまたは抗原を含むポリペプチドをコードする核酸を含む、本明細書中に記載するような核酸を含む組換え構築物に関する。構築物は、プラスミド、ウイルスベクター、人工染色体等をさらに含むことができる。構築物は、例えば、第2のエピトープ、I R E S、I S S、N I S、およびユビキチンのような少なくとも1つの配列をコードする配列をさらに含むことができる。

【0034】

さらなる実施形態は、表1または1 Bのエピトープの少なくとも1つに特異的に結合する精製抗体に関する。他の実施形態は、表1または1 Bに開示するエピトープまたは任意の他の適切なエピトープを含むペプチド - M H Cタンパク質複合体に特異的に結合する精製抗体に関する。いずれかの実施形態からの抗体はモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体であり得る。

20

【0035】

さらに他の実施形態は、例えば表1または1 Bに開示するエピトープのようなエピトープを含む多量体M H C - ペプチド複合体に関する。また、上記複合体に特異的な抗体も意図される。

【0036】

実施形態は、M H C - ペプチド複合体に特異的なT細胞受容体を発現する単離されたT細胞に関する。上記複合体は、例えば表1または1 Bに開示するエピトープのようなエピトープを含むことができる。T細胞は、*in vitro*免疫により産生することができる。免疫された動物から単離することができる。実施形態は、上述のT細胞のようなクローニングしたT細胞を含むT細胞クローンに関する。実施形態はまたT細胞のポリクローナル集団に関する。かかる集団は、例えば上述のようなT細胞を含むことができる。

30

【0037】

さらなる実施形態は、例えば上述に記載するT細胞のようなT細胞、および薬学的に許容可能なアジュバント、キャリア、希釈剤、賦形剤等を含む、薬学的組成物および免疫治療用組成物を含む組成物に関する。

40

【0038】

本発明の実施形態は、M H C - ペプチド複合体に特異的なT細胞受容体の結合ドメインを含む単離されたタンパク質分子に関する。上記複合体は表1 Aまたは1 Bに開示されたエピトープを含むことができる。タンパク質は多価であり得る。他の実施形態は、かかるタンパク質をコードする単離された核酸に関する。さらなる実施形態はかかる核酸を含む組換え構築物に関する。

【0039】

本発明の他の実施形態は、上記または本明細書中の他の部分に記載する組換え構築物を発現する宿主細胞に関する。宿主細胞は、エピトープ、クラスター、または前記エピトープまたは前記クラスターを含むポリペプチドをコードする構築物を含み得る。前記エピト

50

ープまたはエピトープクラスターは、例えば表 1 A または 1 B に開示したもののひとつまたはそれ以上、および他で定義されたものであり得る。宿主細胞は樹状細胞、マクロファージ、腫瘍細胞、腫瘍由来細胞、細菌、真菌、原生動物等であり得る。実施形態はまた、本明細書中に記載の宿主細胞のような宿主細胞、および薬学的に許容可能なアジュバント、キャリア、希釈剤、賦形剤等を含む、薬学的組成物および免疫治療用組成物を含む組成物に関する。

【0040】

さらに他の実施形態は、例えば、ワクチンまたは免疫治療用組成物を含む、免疫原性組成物に関する。かかる組成物は、例えば、表 1 A または 1 B に開示されるか、あるいは本明細書中に記載されるエピトープ、かかるエピトープを含むクラスター、かかるエピトープを含む抗原またはポリペプチド、上記および本明細書中に記載の組成物、上記および本明細書中に記載の構築物、上記および本明細書中に記載の T 細胞、MHC - ペプチド複合体に特異的な T 細胞受容体結合ドメインおよびこれを含む組成物、上記および本明細書中に記載の宿主細胞、およびこれを含む組成物のような少なくとも 1 つの構成成分を含み得る。

10

【0041】

さらなる実施形態は、動物の治療方法に関する。上記方法は、上記および本明細書中に開示するものを含むワクチンまたは免疫治療用組成物のような、薬学的組成物および免疫治療用組成物を含む組成物を動物に投与することを含むことができる。投与工程は、例えば、経皮、結節内、結節周囲、経口、静脈内、皮内、筋内、腹腔内、粘膜、エーロゾル吸入、滴注等のような送達様式を含むことができる。上記方法は、アッセイ工程であって、それにより標的細胞（単数または複数）の状態を示す特徴を決定するためのアッセイ工程をさらに含むことができる。上記方法は、第 1 のアッセイ工程、および第 2 のアッセイ工程をさらに含むことができ、ここで第 1 のアッセイ工程は上記投与工程前に行われ、該第 2 のアッセイ工程は上記投与工程後に行われる。上記方法は、第 1 のアッセイ工程で決定される特徴を、第 2 のアッセイ工程で決定される特徴と比較する工程であって、それにより結果を得る、比較する工程をさらに含むことができる。結果は、例えば、免疫応答の徴候、標的細胞数の減少、標的細胞を含む腫瘍の質量またはサイズの低下、細胞内寄生生物感染標的細胞の数または濃度の低減等であり得る。

20

【0042】

実施形態は、ワクチンまたは免疫治療用組成物を含む、組成物の免疫原性を評価する方法に関する。上記方法は、上記および本明細書中の他の箇所に記載するもののようなワクチンまたは免疫治療薬を動物に投与すること、および上記動物の特徴に基づいて免疫原性を評価することを含むことができる。動物は HLA トランスジェニックであり得る。

30

【0043】

他の実施形態は、免疫原性を評価する方法であって、上記および本明細書中の他の箇所に記載するもののようなワクチンまたは免疫治療用組成物による T 細胞の *in vitro* 刺激、および上記 T 細胞の特徴に基づいて免疫原性を評価することを含む方法に関する。刺激は一次刺激であり得る。

【0044】

さらなる実施形態は、受動 / 養子免疫治療薬を作製する方法に関する。上記方法は、上記および本明細書中の他の箇所に記載するもののような T 細胞または宿主細胞を、薬学的に許容可能なアジュバント、キャリア、希釈剤、賦形剤等と組み合わせることを含むことができる。

40

【0045】

他の実施形態は、特異的 T 細胞頻度を決定する方法に関し、T 細胞を、表 1 A または 1 B に開示するエピトープを含む MHC - ペプチド複合体、またはかかるエピトープを含むクラスターまたは抗原を含む複合体と接触させる工程を含むことができる。接触工程は、例えば、免疫、再刺激、検出、計数等のような少なくとも 1 つの工程を含むことができる。上記方法は、ELISPOT 解析、限界希釈解析、フローサイトメトリー、*in situ*

50

u ハイブリダイゼーション、ポリメラーゼ連鎖反応、それらの任意の組合せ等ををさらに含むことができる。

【0046】

実施形態は、免疫学的応答を評価する方法に関する。上記方法は、免疫工程の前および後に実施される特異的T細胞頻度を決定する上記方法を含むことができる。

【0047】

他の実施形態は、免疫学的応答を評価する方法に関する。上記方法は、例えば表1Aまたは1Bのエピトープ、かかるエピトープを含むクラスターまたはポリペプチドのようなエピトープを含むMHC-ペプチド複合体による刺激工程の前および後に、T細胞の頻度、サイトカイン産生、または細胞溶解活性を決定することを含むことができる。

10

【0048】

さらなる実施形態は、疾患を診断する方法に関する。上記方法は、被験体組織を、上記および本明細書中の他の箇所に記載するもののいずれかを含む、例えばT細胞、宿主細胞、抗体、タンパク質を含む少なくとも1つの構成成分と接触させること、および上記組織または該構成成分の特徴に基づいて疾患を診断することを含むことができる。接触工程は、例えば*in vivo*または*in vitro*で行われ得る。

【0049】

さらに他の実施形態は、例えばワクチンを含む、組成物を作製する方法に関する。上記方法は、少なくとも1つの構成成分を含むことができる。例えば該構成成分は、上記および本明細書中の他の箇所に記載するもののいずれかを含むエピトープ、組成物、構築物、T細胞、宿主細胞を含めた少なくとも1つの構成成分を、薬学的に許容可能なアジュバント、キャリア、希釈剤、賦形剤等と組み合わせたものであり得る。

20

【0050】

実施形態は、配列番号108~610のいずれか1つの配列を包含する分子の物理学的、生化学的、免疫学的、または分子遺伝学的特性を算出するハードウェアまたはソフトウェアを有するマシン等において、上記配列を記録したコンピュータ可読媒体に関する。

【0051】

さらに他の実施形態は動物を治療する方法に関する。上記方法は、上記および本明細書中の他の箇所に記載するようなワクチンまたは免疫治療用組成物を動物に投与することを含む動物の治療方法を、例えば放射線療法、化学療法、生化学療法、手術を含む少なくとも1つの治療様式と組み合わせることを含むことができる。

30

【0052】

さらなる実施形態は、エピトープクラスターを含む単離されたポリペプチドに関する。好ましい実施形態では、クラスターは、表68~73のいずれか1つに開示された配列を有する標的関連抗原由来であり得て、ここでアミノ酸配列は抗原のアミノ酸配列の約80%以下を含む。

【0053】

他の実施形態は、上記および本明細書中の他の箇所に記載する単離されたペプチドを含むワクチンまたは免疫治療用生成物を含む、免疫原性組成物に関する。さらに他の実施形態は、上記および本明細書中の他の箇所に記載するポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチドに関する。他の実施形態は、これらのポリヌクレオチドを含むワクチンまたは免疫治療用生成物に関する。ポリヌクレオチドは、DNA、RNA等であり得る。

40

【0054】

さらなる実施形態は、送達デバイス、および上記および本明細書中の他の箇所に記述した実施形態のいずれかを含むキットに関する。送達デバイスは、カテーテル、シリンジ、内部または外部ポンプ、リザーバ、吸入器、マイクロインジェクター、パッチ、および送達の任意の経路に適した任意の他の同様のデバイスであり得る。上述のように、送達デバイスに加えて、キットはまた、本明細書中に開示する実施形態のいずれかを含むことができる。例えば、キットは、単離されたエピトープ、ポリペプチド、クラスター、核酸、抗原、上述のいずれかを含む薬学的組成物、抗体、T細胞、T細胞受容体、エピトープ-M

50

H C 複合体、ワクチン、免疫治療薬等を含むことができるが、これらに限定されない。キットはまた、使用のための詳細な説明書および任意の他の同様の品目のような品目を含むことができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0055】

[好適な実施形態の詳細な説明]

定義

本明細書中の用語の使用の状況から別の状況が明らかでない限り、以下に列挙した用語は概して、この説明の目的で示した意味を有する。

【0056】

プロフェッショナル抗原提示細胞 (pAPC) : T細胞共刺激分子を保有し、T細胞応答を誘発することが可能である細胞である。十分に特性化されたpAPCとしては、樹状細胞、B細胞、およびマクロファージが挙げられる。

【0057】

末梢細胞 : pAPCではない細胞である。

【0058】

ハウスキーピングプロテアソーム : 一般に末梢細胞で活性であり、pAPCに通常存在しないか、または強力に活性でないプロテアソームである。

【0059】

免疫プロテアソーム : pAPCにおいて一般に活性なプロテアソームであり、免疫プロテアソームはまた、感染組織における幾つかの末梢細胞で活性である。

【0060】

エピトープ : 免疫応答を刺激することが可能な分子または物質である。好ましい実施形態では、この定義に従ったエピトープとしては、ポリペプチドおよびポリペプチドをコードする核酸 (ここで、ポリペプチドは免疫応答を刺激することが可能である) が挙げられるが、必ずしもこれらに限定されない。他の好ましい実施形態では、この定義に従ったエピトープとしては、細胞の表面上に提示されるペプチドが挙げられるが、必ずしもこれに限定されず、ペプチドは、クラスI MHCの結合間隙に非共有結合的に結合され、その結果、ペプチドはT細胞受容体 (TCR) と相互作用することができる。クラスI MHCが提示するエピトープは、未成熟な、または成熟した形態でありうる。「成熟した」とは、必然的にハウスキーピングエピトープを含むか、ハウスキーピングエピトープからなるが、同時に、単独でまたは、プロテアソーム消化、N-末端トリミング、または外因性の酵素活性を含むがこれらに限られない任意の組み合わせを含むプロセッシングにより除去される他の配列を一次翻訳産物に含む、任意の前駆体 (「未成熟な」と区別した、MHCエピトープのことをいう。したがって、成熟したエピトープは、いくらか長いペプチドに埋め込まれて与えられ、その免疫原ポテンシャルは、それぞれ、少なくとも部分的には、埋め込まれたエピトープか、または、TCRに認識されるMHC結合溝 (cleft) に結合しうるその最終的な形態による。

【0061】

MHCエピトープ : 哺乳動物クラスIまたはクラスII主要組織適合性複合体 (MHC) 分子に対して既知または予測結合親和性を有するポリペプチドである。

【0062】

ハウスキーピングエピトープ : 好ましい実施形態では、ハウスキーピングエピトープは、MHCエピトープであり、かつハウスキーピングプロテアソームが優勢に活性である細胞上に提示されるポリペプチド断片として定義される。別の好ましい実施形態では、ハウスキーピングエピトープは、1個~数個のさらなるアミノ酸が隣接した、先述の定義に従ったハウスキーピングエピトープを含有するポリペプチドとして定義される。別の好ましい実施形態では、ハウスキーピングエピトープは、先述の定義に従ったハウスキーピングエピトープをコードする核酸として定義される。

【0063】

10

20

30

40

50

免疫性エピトープ：好ましい実施形態では、免疫性エピトープは、MHCエピトープであり、かつ免疫プロテアソームが優勢に活性である細胞上に提示されるポリペプチド断片として定義される。別の好ましい実施形態では、免疫性エピトープは、1個～数個のさらなるアミノ酸が隣接した、先述の定義に従った免疫性エピトープを含有するポリペプチドとして定義される。別の好ましい実施形態では、免疫性エピトープは、クラスI MHCに対して既知または予測親和性を有する少なくとも2つのポリペプチド配列を有する、エピトープクラスター配列を含むポリペプチドとして定義される。さらに別の好ましい実施形態では、免疫性エピトープは、先述の定義のいずれかに従った免疫性エピトープをコードする核酸として定義される。

【0064】

標的細胞：本発明のワクチンおよび方法により標的とされる細胞である。この定義に従った標的細胞の例としては、新生細胞、および細胞内寄生生物（例えばウイルス、細菌、または原生動物のような）を保有する細胞が挙げられるが、必ずしもこれらに限定されない。

【0065】

標的関連抗原（TAA）：標的細胞に存在するタンパク質またはポリペプチドである。

【0066】

腫瘍関連抗原（TuAA）：標的細胞が新生細胞であるTAAである。

【0067】

HLAエピトープ：ヒトクラスIまたはクラスII HLA複合体分子に対して既知または予測された結合親和性を有するポリペプチドである。

【0068】

抗体：生化学的に得られようと、または組換えDNAを用いて得られようと、天然免疫グロブリン（Ig）（ポリまたはモノクローナル）、またはIg結合ドメインの全体もしくは部分で構成される任意の分子である。例としては、とりわけF(ab)、単鎖Fv、およびIg可変領域相コートタンパク質融合物が挙げられる。

【0069】

コード：特定のアミノ酸配列をコードする核酸はその（ポリ）ペプチドを指定するコドンから構成され得るが、また翻訳可能であるか、または転写、翻訳もしくは複製の制御のための、または幾つかの宿主核酸構築物の操作を容易にするためのさらなる配列を含むことができるような制限のない用語である。

【0070】

実質的類似性：この用語は、配列試験により判断される場合に、重要でない様式で参照配列と異なる配列を指すのに使用される。同じアミノ酸配列をコードする核酸配列は、縮重位置の違い、または任意の非コード領域の長さもしくは組成の中程度の違いにもかかわらず実質的に類似している。保存的置換またはわずかな長さの変動のみが異なるアミノ酸配列は、実質的に類似している。さらに、N末端フランキング残基の数が異なるハウスキッピングエピトープ、またはいずれかの末端のフランキング残基の数が異なる免疫性エピトープまたはエピトープクラスターを含むアミノ酸配列は、実質的に類似している。実質的に類似性のアミノ酸配列をコードする核酸自体もまた、実質的に類似している。

【0071】

機能的類似性：この用語は、生物学的特性または生化学的特性試験により判断される場合に、重要でない様式で参照配列と異なる配列を指すのに使用されるが、配列は実質的に類似していない場合がある。例えば、2つの核酸は、同じ配列用のハイブリダイゼーションプローブとして有用であり得るが、異なるアミノ酸配列をコードする。交差反応性CTL応答を誘導する2つのペプチドは、それらが非保存的アミノ酸置換だけ異なる（したがって、実質的類似性の定義を満たさない）場合でも、機能的に類似している。同じエピトープを認識する抗体対、またはTCRは、どんな構造的差異が存在しようとも、互いに機能的に類似し得る。免疫原性の機能的類似性に関して試験する際に、一般に「変性（altered）」抗原で免疫して、誘発される応答（Ab、CTL、サイトカイン産生等）の標的

10

20

30

40

50

抗原を認識する能力を試験する。したがって、2つの配列は、同じ機能を保持しながら、ある特定の点で異なるように設計され得る。このように設計された配列変異体は、本発明の実施形態中にある。

【0072】

ワクチン：この用語は、疾病を防ぎ、治し、または寛解させる予防的および/または治療上の応答を誘発する、免疫原性の組成物を指すのに使われる。

【0073】

免疫原性組成物：この用語は、免疫応答、反応、効果および/または現象を誘導することができる組成物を指すのに使われる。いくつかの実施態様では、例えば、かかる応答、反応、効果および/または現象は、*in vitro*または*in vivo*で誘導しうる。これらの実施態様には、例えば、細胞性免疫に関連する細胞の誘導、活性化、または増殖が含まれる。このような細胞の一つの例は、細胞傷害性Tリンパ球（CTLs）である。ワクチンは免疫原性組成物の一つの種類である。そのような組成物の別の例としては、CTLsを*in vitro*で誘導、活性化、または増殖させるものである。さらなる例としては、薬学的組成物およびそのようなものを含む。

10

【0074】

【表 1 A - 1】

表 1 A 配列番号 *実施例 1～7, 13, 14 のエピトープを含む

配列番号	性質	配列
1	Tyr 207-216	FLPWHRLFLL
2	チロシナーゼタンパク質	アクセッション番号**: P14679
3	SSX-2 タンパク質	アクセッション番号: NP_003138
4	PSMA タンパク質	アクセッション番号: NP_004467
5	チロシナーゼ cDNA	アクセッション番号: NM_000372
6	SSX-2 cDNA	アクセッション番号: NM_003147
7	PSMA cDNA	アクセッション番号: NM_004476
8	Tyr 207-215	FLPWHRLFL
9	Tyr 208-216	LPWHRLFLL
10	SSX-2 31-68	YFSKEEWEKMKASEKIFYVYMKRKYEAMTKLGFKATLP
11	SSX-2 32-40	FSKEEWEKM
12	SSX-2 39-47	KMKASEKIF
13	SSX-2 40-48	MKASEKIFY
14	SSX-2 39-48	KMKASEKIFY
15	SSX-2 41-49	KASEKIFYV
16	SSX-2 40-49	MKASEKIFYV
17	SSX-2 41-50	KASEKIFYVY
18	SSX-2 42-49	ASEKIFYVY
19	SSX-2 53-61	RKYEAMTKL
20	SSX-2 52-61	KRKYEAMTKL
21	SSX-2 54-63	KYEAMTKLGF
22	SSX-2 55-63	YEAMTKLGF
23	SSX-2 56-63	EAMTKLGF
24	HBV18-27	FLPSDYFPSV
25	HLA-B44 バインダー	AEMGKYSFY
26	SSX-1 41-49	KYSEKISYV
27	SSX-3 41-49	KVSEKIVYV
28	SSX-4 41-49	KSSEKIVYV
29	SSX-5 41-49	KASEKIIYV

10

20

30

40

【表 1 A - 2】

30	PSMA163-192	AFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDM	
31	PSMA 168-190	GMPEGDLVYVNYARTEDFFKLER	
32	PSMA 169-177	MPEGDLVYV	
33	PSMA 168-177	GMPEGDLVYV	
34	PSMA 168-176	GMPEGDLVY	
35	PSMA 167-176	QGMPEGDLVY	
36	PSMA 169-176	MPEGDLVY	10
37	PSMA 171-179	EGDLVYVNY	
38	PSMA 170-179	PEGDLVYVNY	
39	PSMA 174-183	LVYVNYARTE	
40	PSMA 177-185	VNYARTEDF	
41	PSMA 176-185	YVNYARTEDF	
42	PSMA 178-186	NYARTEDFF	
43	PSMA 179-186	YARTEDFF	
44	PSMA 181-189	RTEDFFKLE	
45	PSMA 281-310	RGIAEAVGLPSIPVHPIGYYYDAQKLEKMG	20
46	PSMA 283-307	IAEAVGLPSIPVHPIGYYYDAQKLE	
47	PSMA 289-297	LPSIPVHPI	
48	PSMA 288-297	GLPSIPVHPI	
49	PSMA 297-305	IGYYDAQKL	
50	PSMA 296-305	PIGYYYDAQKL	
51	PSMA 291-299	SIPVHPIGY	
52	PSMA 290-299	PSIPVHPIGY	
53	PSMA 292-299	IPVHPIGY	30
54	PSMA 299-307	YYDAQKLE	
55	PSMA454-481	SSIEGNYTLRVDCTPLMYSLVHLTKEL	
56	PSMA 456-464	IEGNYTLRV	
57	PSMA 455-464	SIEGNYTLRV	
58	PSMA 457-464	EGNYTLRV	
59	PSMA 461-469	TLRVDCTPL	
60	PSMA 460-469	YTLRVDCTPL	
61	PSMA 462-470	LRVDCTPLM	
62	PSMA 463-471	RVDCTPLMY	40
63	PSMA 462-471	LRVDCTPLMY	
64	PSMA653-687	FDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFY	

【表 1 A - 3】

65	PSMA 660-681	VLRMMNDQLMFLERAFIDPLGL	
66	PSMA 663-671	MMNDQLMFL	
67	PSMA 662-671	RMMNDQLMFL	
68	PSMA 662-670	RMMNDQLMF	
69	Tyr 1-17	MLLAVLYCLLWSFQ TSA	
70	GP100 タンパク質 ²	**アクセッション番号: P40967	
71	MAGE-タンパク質	アクセッション番号: P43355	10
72	MAGE-タンパク質	アクセッション番号: P43356	
73	MAGE-タンパク質	アクセッション番号: P43357	
74	NY-ESO-タンパク質	アクセッション番号: P78358	
75	LAGE-1a タンパク質	アクセッション番号: CAA11116	
76	LAGE-1b タンパク質	アクセッション番号: CAA11117	20
77	PRAME タンパク質	アクセッション番号: NP 006106	
78	PSA タンパク質	アクセッション番号: P07288	
79	PSCA タンパク質	アクセッション番号: O43653	
80	GP100 cds	アクセッション番号: U20093	
81	MAGE-1 cds	アクセッション番号: M77481	
82	MAGE-2 cds	アクセッション番号: L18920	
83	MAGE-3 cds	アクセッション番号: U03735	30
84	NY-ESO-1 cDNA	アクセッション番号: U87459	
85	PRAME cDNA	アクセッション番号: NM_006115	
86	PSA cDNA	アクセッション番号: NM_001648	
87	PSCA cDNA	アクセッション番号: AF043498	
88	CEA タンパク質	アクセッション番号: P06731	
89	CEA cDNA	アクセッション番号: NM_004363	
90	Her2/Neu タンパク質	アクセッション番号: P04626	40
91	Her2/Neu cDNA	アクセッション番号: M11730	
92	SCP-1 タンパク質	アクセッション番号: Q15431	
93	SCP-1 cDNA	アクセッション番号: X95654	
94	SSX-4 タンパク質	アクセッション番号: O60224	

【表 1 A - 4】

95	SSX-4 cDNA	アクセッション番号: NM_005636
96	GAGE-1 タンパク質	アクセッション番号: Q13065
97	GAGE-1 cDNA	アクセッション番号: U19142
98	サバイビン タンパク質	アクセッション番号: O15392
99	サバイビン cDNA	アクセッション番号: NM_001168
100	Melan-A タンパク質	アクセッション番号: Q16655
101	Melan-A cDNA	アクセッション番号: U06452
102	BAGE タンパク質	アクセッション番号: Q13072
103	BAGE cDNA	アクセッション番号: U19180
104	PSA 59-67	WVLTAAHCI
105	腺性 カリクレイン 1	アクセッション番号: P06870
106	エラスターゼ 2A	アクセッション番号: P08217
107	膵臓 エラスターゼ IIB	アクセッション番号: NP_056933

10

20

【 0 0 7 5 】

【表 1 B - 1】

表 1 B 配列番号 *実施例 1 5 ~ 6 7 のエピトープを含む

配列番号	性質	配列
108	Tyr 171-179	NIYDLFVWM
109	Tyr 173-182	YDLFVWMHYY
110	Tyr 174-182	DLFVWMHYY
111	Tyr 186-194	DALLGGSEI
112	Tyr 191-200	GSEIWRDIDF
113	Tyr 192-200	SEIWRDIDF
114	Tyr 193-201	EIWRDIDFA
115	Tyr 407-416	LQEVYPEANA
116	Tyr 409-418	EVYPEANAPI
117	Tyr 410-418	VYPEANAPI
118	Tyr 411-418	YPEANAPI
119	Tyr 411-420	YPEANAPIGH
120	Tyr 416-425	APIGHNRESY
121	Tyr 417-425	PIGHNRESY
122	Tyr 417-426	PIGHNRESYM
123	Tyr 416-425	APIGHNRESY
124	Tyr 417-425	PIGHNRESY
125	Tyr 423-430	ESYMPFI
126	Tyr 423-432	ESYMPFIPL
127	Tyr 424-432	SYMVPFIPL
128	Tyr 424-433	SYMVPFIPLY
129	Tyr 425-433	YMVPFIPLY
130	Tyr 426-434	MVPFIPLYR
131	Tyr 426-435	MVPFIPLYRN
132	Tyr 427-434	VPFIPLYR
133	Tyr 430-437	IPLYRNGD
134	Tyr 430-439	IPLYRNGDFF
135	Tyr 431-439	PLYRNGDFF
136	Tyr 431-440	PLYRNGDFFI
137	Tyr 434-443	RNGDFFISSK
138	Tyr 435-443	NGDFFISSK
139	Tyr 463-471	YIKSYLEQA

10

20

30

40

【表 1 B - 2】

配列番号	性質	配列
140	Tyr 466-474	SYLEQASRI
141	Tyr 469-478	EQASRIWSWL
142	Tyr 470-478	QASRIWSWL
143	Tyr 471-478	ASRIWSWL
144	Tyr 471-479	ASRIWSWLL
145	Tyr 473-481	RIWSWLLGA
146	CEA 92-100	GPAYSGREI
147	CEA 92-101	GPAYSGREII
148	CEA 93-100	PAYSGREI
149	CEA 93-101	PAYSGREII
150	CEA 93-102	PAYSGREIIY
151	CEA 94-102	AYSGREIIY
152	CEA 97-105	GREIYPNA
153	CEA 98-107	REIYPNASL
154	CEA 99-107	EIYPNASL
155	CEA 99-108	EIYPNASLL
156	CEA 100-107	IYPNASL
157	CEA 100-108	IYPNASLL
158	CEA 100-109	IYPNASLLI
159	CEA 102-109	YPNASLLI
160	CEA 107-116	LLIQNIIQND
161	CEA 132-141	EEATGQFRVY
162	CEA 133-141	EATGQFRVY
163	CEA 141-149	YPELPKPSI
164	CEA 142-149	PELPKPSI
165	CEA 225-233	RSDSVILNV
166	CEA 225-234	RSDSVILNVL
167	CEA 226-234	SDSVILNVL
168	CEA 226-235	SDSVILNVLY
169	CEA 227-235	DSVILNVLY
170	CEA 233-242	VLYGPDAPTI
171	CEA 234-242	LYGPDAPTI
172	CEA 235-242	YGPDAPTI

10

20

30

40

【表 1 B - 3】

配列番号	性質	配列
173	CEA 236-245	GPDAPTISPL
174	CEA 237-245	PDAPTISPL
175	CEA 238-245	DAPTISPL
176	CEA 239-247	APTISPLNT
177	CEA 240-249	PTISPLNTSY
178	CEA 241-249	TISPLNTSY
179	CEA 240-249	PTISPLNTSY
180	CEA 241-249	TISPLNTSY
181	CEA 246-255	NTSYRSGENL
182	CEA 247-255	TSYRSGENL
183	CEA 248-255	SYRSGENL
184	CEA 248-257	SYRSGENLNL
185	CEA 249-257	YRSGENLNL
186	CEA 251-259	SGENLNLSC
187	CEA 253-262	ENLNLSCHAA
188	CEA 254-262	NLNLSCHAA
189	CEA 260-269	HAASNPPAQY
190	CEA 261-269	AASNPPAQY
191	CEA 264-273	NPPAQYSWFV
192	CEA 265-273	PPAQYSWFV
193	CEA 266-273	PAQYSWFV
194	CEA 272-280	FVNGTFQQS
195	CEA 310-319	RTTVTTITVY
196	CEA 311-319	TTVTTITVY
197	CEA 319-327	YAEPPKPI
198	CEA 319-328	YAEPPKPFIT
199	CEA 320-327	AEPPKPI
200	CEA 321-328	EPPKPFIT
201	CEA 321-329	EPPKPFITS
202	CEA 322-329	PPKPFITS
203	CEA 382-391	SVTRNDVGPY
204	CEA 383-391	VTRNDVGPY
205	CEA 389-397	GPYECGIQN

10

20

30

40

【表 1 B - 4】

配列番号	性質	配列
206	CEA 391-399	YECGIQNEL
207	CEA 394-402	GIQNELSVD
208	CEA 403-411	HSDPVILNV
209	CEA 403-412	HSDPVILNVL
210	CEA 404-412	SDPVILNVL
211	CEA 404-413	SDPVILNVLY
212	CEA 405-412	DPVILNVL
213	CEA 405-413	DPVILNVLY
214	CEA 408-417	ILNVLYGPDD
215	CEA 411-420	VLYGPDDPTI
216	CEA 412-420	LYGPDDPTI
217	CEA 413-420	YGPDDPTI
218	CEA 417-425	DPTISPSYT
219	CEA 418-427	PTISPSYTTY
220	CEA 419-427	TISPSYTTY
221	CEA 418-427	PTISPSYTTY
222	CEA 419-427	TISPSYTTY
223	CEA 419-428	TISPSYTYR
224	CEA 424-433	YTYRPGVN
225	CEA 425-433	TYRPGVN
226	CEA 426-433	YRPGVN
227	CEA 426-435	YRPGVNL
228	CEA 427-435	YRPGVNL
229	CEA 428-435	RPGVNL
230	CEA 428-437	RPGVNL
231	CEA 430-438	GVNLSL
232	CEA 431-440	VNLSLSCHAA
233	CEA 432-440	NLSLSCHAA
234	CEA 438-447	HAASNPPAQY
235	CEA 439-447	AASNPPAQY
236	CEA 442-451	NPPAQYSWLI
237	CEA 443-451	PPAQYSWLI
238	CEA 444-451	PAQYSWLI

10

20

30

40

【表 1 B - 5】

配列番号	性質	配列
239	CEA 449-458	WLIDGNIQQH
240	CEA 450-458	LIDGNIQQH
241	CEA 450-459	LIDGNIQQHT
242	CEA 581-590	RSDPVTLDVL
243	CEA 582-590	SDPVTLDVL
244	CEA 582-591	SDPVTLDVLY
245	CEA 583-590	DPVTLDVL
246	CEA 583-591	DPVTLDVLY
247	CEA 588-597	DVLYGPDTP
248	CEA 589-597	VLYGPDTP
249	CEA 596-605	PIISPPDSSY
250	CEA 597-605	IISPPDSSY
251	CEA 597-606	IISPPDSSYL
252	CEA 599-606	SPPDSSYL
253	CEA 600-608	PPDSSYLSG
254	CEA 600-609	PPDSSYLSGA
255	CEA 602-611	DSSYLSGANL
256	CEA 603-611	SSYLSGANL
257	CEA 604-613	SYLSGANLNL
258	CEA 605-613	YLSGANLNL
259	CEA 610-618	NLNLSCHSA
260	CEA 620-629	NPSPQYSWRI
261	CEA 622-629	SPQYSWRI
262	CEA 627-635	WRINGIPQQ
263	CEA 628-636	RINGIPQQH
264	CEA 628-637	RINGIPQQHT
265	CEA 631-639	GIPQQHTQV
266	CEA 632-639	IPQQHTQV
267	CEA 644-653	KITPNNNGTY
268	CEA 645-653	ITPNNNGTY
269	CEA 647-656	PNNNGTYACF
270	CEA 648-656	NNNGTYACF
271	CEA 650-657	NGTYACFV

10

20

30

40

【表 1 B - 6】

配列番号	性質	配列
272	CEA 661-670	ATGRNNSIVK
273	CEA 662-670	TGRNNSIVK
274	CEA 664-672	RNNSIVKSI
275	CEA 666-674	NSIVKSITV
276	GAGE-1 7-16	STYRPRPRRY
277	GAGE-1 8-16	TYRPRPRRY
278	GAGE-1 10-18	RPRPRRYVE
279	GAGE-1 16-23	YVEPPEMI
280	GAGE-1 22-31	MIGPMRPEQF
281	GAGE-1 23-31	IGPMRPEQF
282	GAGE-1 24-31	GPMRPEQF
283	GAGE-1 105-114	KTPEEEMRSH
284	GAGE-1 106-115	TPEEEMRSHY
285	GAGE-1 107-115	PEEEMRSHY
286	GAGE-1 110-119	EMRSHYVAQT
287	GAGE-1 113-121	SHYVAQTGI
288	GAGE-1 115-124	YVAQTGILWL
289	GAGE-1 116-124	VAQTGILWL
290	GAGE-1 116-125	VAQTGILWLL
291	GAGE-1 117-125	AQTGILWLL
292	GAGE-1 118-126	QTGILWLLM
293	GAGE-1 118-127	QTGILWLLMN
294	GAGE-1 120-129	GILWLLMNNC
295	GAGE-1 121-129	ILWLLMNNC
296	GAGE-1 124-131	LLMNNCFL
297	GAGE-1 123-131	WLLMNNCFL
298	GAGE-1 122-130	LWLLMNNCF
299	GAGE-1 121-130	ILWLLMNNCF
300	GAGE-1 121-129	ILWLLMNNC
301	GAGE-1 120-129	GILWLLMNNC
302	GAGE-1 118-127	QTGILWLLMN
303	GAGE-1 118-126	QTGILWLLM
304	GAGE-1 117-125	AQTGILWLL
305	GAGE-1 116-125	VAQTGILWLL

10

20

30

40

【表 1 B - 7】

配列番号	性質	配列
306	GAGE-1 116-124	VAQTGILWL
307	GAGE-1 115-124	YVAQTGILWL
308	GAGE-1 113-121	SHYVAQTGI
309	MAGE-1 62-70	SAFPTTINF
310	MAGE-1 61-70	ASAFPTTINF
311	MAGE-1 60-68	GASAFPTTI
312	MAGE-1 57-66	SPQGASAFPT
313	MAGE-1 144-151	FGKASESL
314	MAGE-1 143-151	IFGKASESL
315	MAGE-1 142-151	EIFGKASESL
316	MAGE-1 142-149	EIFGKASE
317	MAGE-1 133-140	IKNYKHCF
318	MAGE-1 132-140	VIKNYKHCF
319	MAGE-1 131-140	SVIKNYKHCF
320	MAGE-1 132-139	VIKNYKHC
321	MAGE-1 131-139	SVIKNYKHC
322	MAGE-1 128-136	MLESVIKNY
323	MAGE-1 127-136	EMLESVIKNY
324	MAGE-1 126-134	AEMLESVIK
325	MAGE-2 274-283	GPRALIETSY
326	MAGE-2 275-283	PRALIETSY
327	MAGE-2 276-284	RALIETSYV
328	MAGE-2 277-286	ALIETSYVKV
329	MAGE-2 278-286	LIETSYVKV
330	MAGE-2 278-287	LIETSYVKVL
331	MAGE-2 279-287	IETSYVKVL
332	MAGE-2 280-289	ETSYVKVLHH
333	MAGE-2 282-291	SYVKVLHHTL
334	MAGE-2 283-291	YVKVLHHTL
335	MAGE-2 285-293	KVLHHTLKI
336	MAGE-2 303-311	PLHERALRE
337	MAGE-2 302-309	PPLHERAL
338	MAGE-2 301-309	YPPLHERAL
339	MAGE-2 300-309	SYPPPLHERAL

10

20

30

40

【表 1 B - 8】

配列番号	性質	配列
340	MAGE-2 299-307	ISYPPLHER
341	MAGE-2 298-307	HISYPPLHER
342	MAGE-2 292-299	KIGGEPHI
343	MAGE-2 291-299	LKIGGEPHI
344	MAGE-2 290-299	TLKIGGEPHI
345	MAGE-3 303-311	PLHEWVLRE
346	MAGE-3 302-309	PPLHEWVL
347	MAGE-3 301-309	YPPLHEWVL
348	MAGE-3 301-308	YPPLHEWV
349	MAGE-3 300-308	SYPPLEWV
350	MAGE-3 299-308	ISYPPLHEWV
351	MAGE-3 298-307	HISYPPLHEW
352	MAGE-3 293-301	ISGGPHISY
353	MAGE-3 292-301	KISGGPHISY
354	Melan-A 45-54	CWYCRRRNGY
355	Melan-A 46-54	WYCRRRNGY
356	Melan-A 47-55	YCRRRNGYR
357	Melan-A 49-57	RRRNGYRAL
358	Melan-A 51-60	RNGYRALMDK
359	Melan-A 52-60	NGYRALMDK
360	Melan-A 55-63	RALMDKSLH
361	Melan-A 56-63	ALMDKSLH
362	Melan-A 55-64	RALMDKSLHV
363	Melan-A 56-64	ALMDKSLHV
364	PRAME 275-284	YISPEKEEQY
365	PRAME 276-284	ISPEKEEQY
366	PRAME 277-285	SPEKEEQYI
367	PRAME 278-285	PEKEEQYI
368	PRAME 279-288	EKEEQYIAQF
369	PRAME 280-288	KEEQYIAQF
370	PRAME 283-292	QYIAQFTSQF
371	PRAME 284-292	YIAQFTSQF
372	PRAME 284-293	YIAQFTSQFL
373	PRAME 285-293	IAQFTSQFL

10

20

30

40

【表 1 B - 9】

配列番号	性質	配列
374	PRAME 286-295	AQFTSQFLSL
375	PRAME 287-295	QFTSQFLSL
376	PRAME 290-298	SQFLSLQCL
377	PRAME 439-448	VLYPVPLESY
378	PRAME 440-448	LYPVPLESY
379	PRAME 446-455	ESYEDIHGTL
380	PRAME 448-457	YEDIHGTLHL
381	PRAME 449-457	EDIHGTLHL
382	PRAME 451-460	IHGTLHLERL
383	PRAME 454-463	TLHLERLAYL
384	PRAME 455-463	LHLERLAYL
385	PRAME 456-463	HLERLAYL
386	PRAME 456-465	HLERLAYLHA
387	PRAME 458-467	ERLAYLHARL
388	PRAME 459-467	RLAYLHARL
389	PRAME 459-468	RLAYLHARLR
390	PRAME 460-467	LAYLHARL
391	PRAME 460-468	LAYLHARLR
392	PRAME 461-470	AYLHARLREL
393	PRAME 462-470	YLHARLREL
394	PRAME 462-471	YLHARLRELL
395	PRAME 463-471	LHARLRELL
396	PRAME 464-471	HARLRELL
397	PRAME 464-472	HARLRELLC
398	PRAME 469-478	ELLCELGRPS
399	PRAME 470-478	LLCELGRPS
400	PSA 144-153	QEPALGTTCY
401	PSA 145-153	EPALGTTCY
402	PSA 162-171	PEEFLTPKKL
403	PSA 163-171	EEFLTPKKL
404	PSA 165-173	FLTPKKLQC
405	PSA 165-174	FLTPKKLQCV
406	PSA 166-174	LTPKKLQCV
407	PSA 167-174	TPKKLQCV

10

20

30

40

【表 1 B - 1 0】

配列番号	性質	配列
408	PSA 167-175	TPKKLQCVD
409	PSA 170-179	KLQCVDLHVI
410	PSA 171-179	LQCVDLHVI
411	PSCA 73-81	DSQDYVVGK
412	PSCA 74-82	SQDYVVGKK
413	PSCA 74-83	SQDYVVGKKN
414	PSCA 76-84	DYVVGKKNI
415	PSCA 77-84	YVVGKKNI
416	PSCA 78-86	YVVGKKNITC
417	PSCA 78-87	YVVGKKNITCC
418	PSMA 381-390	WVFGGIDPQS
419	PSMA 385-394	GIDPQSGAAV
420	PSMA 386-394	IDPQSGAAV
421	PSMA 387-394	DPQSGAAV
422	PSMA 387-395	DPQSGAAVV
423	PSMA 387-396	DPQSGAAVVH
424	PSMA 388-396	PQSGAAVVH
425	PSMA 389-398	QSGAAVVHEI
426	PSMA 390-398	SGAAVVHEI
427	PSMA 391-398	GAAVVHEI
428	PSMA 391-399	GAAVVHEIV
429	PSMA 392-399	AAVVHEIV
430	PSMA 597-605	CRDYAVVLR
431	PSMA 598-607	RDYAVVLRKY
432	PSMA 599-607	DYAVVLRKY
433	PSMA 600-607	YAVVLRKY
434	PSMA 602-611	VVLRKYADKI
435	PSMA 603-611	VLRKYADKI
436	PSMA 603-612	VLRKYADKIY
437	PSMA 604-611	LRKYADKI
438	PSMA 604-612	LRKYADKIY
439	PSMA 605-614	RKYADKIYSI
440	PSMA 606-614	KYADKIYSI
441	PSMA 607-614	YADKIYSI

10

20

30

40

【表 1 B - 1 1】

配列番号	性質	配列
442	PSMA 616-625	MKHPQEMKTY
443	PSMA 617-625	KHPQEMKTY
444	PSMA 618-627	HPQEMKTYSV
445	SCP-1 62-71	IDSDPALQKV
446	SCP-1 63-71	DSDPALQKV
447	SCP-1 67-76	ALQKVNFLPV
448	SCP-1 70-78	KVNFLPVLE
449	SCP-1 71-80	VNFLPVLEQV
450	SCP-1 72-80	NFLPVLEQV
451	SCP-1 75-84	PVLEQVGNSD
452	SCP-1 76-84	VLEQVGNSD
453	SCP-1 202-210	YEREETRQV
454	SCP-1 202-211	YEREETRQVY
455	SCP-1 203-211	EREETRQVY
456	SCP-1 203-212	EREETRQVYM
457	SCP-1 204-212	REETRQVYM
458	SCP-1 211-220	YMDLNSNIEK
459	SCP-1 213-221	DLNSNIEKM
460	SCP-1 216-226	SNIEKMITAF
461	SCP-1 217-225	NIEKMITAF
462	SCP-1 218-225	IEKMITAF
463	SCP-1 397-406	RLENYEDQLI
464	SCP-1 398-406	LENYEDQLI
465	SCP-1 398-407	LENYEDQLII
466	SCP-1 399-407	ENYEDQLII
467	SCP-1 399-408	ENYEDQLIIL
468	SCP-1 400-408	NYEDQLIIL
469	SCP-1 400-409	NYEDQLIILT
470	SCP-1 401-409	YEDQLIILT
471	SCP-1 401-410	YEDQLIILTM
472	SCP-1 402-410	EDQLIILTM
473	SCP-1 406-415	IILTMELQKT
474	SCP-1 407-415	ILTMELQKT
475	SCP-1 424-432	KLTNNKEVE

10

20

30

40

【表 1 B - 1 2】

配列番号	性質	配列
476	SCP-1 424-433	KLTTNNKEVEL
477	SCP-1 425-433	LTNNKEVEL
478	SCP-1 429-438	KEVELEELKK
479	SCP-1 430-438	EVELEELKK
480	SCP-1 430-439	EVELEELKKV
481	SCP-1 431-439	VELEELKKV
482	SCP-1 530-539	ETSDMTLELK
483	SCP-1 531-539	TSDMTLELK
484	SCP-1 548-556	NKKQEERML
485	SCP-1 553-562	ERMLTQIENL
486	SCP-1 554-562	RMLTQIENL
487	SCP-1 555-562	MLTQIENL
488	SCP-1 555-564	MLTQIENLQE
489	SCP-1 560-569	ENLQETETQL
490	SCP-1 561-569	NLQETETQL
491	SCP-1 561-570	NLQETETQLR
492	SCP-1 567-576	TQLRNELEYV
493	SCP-1 568-576	QLRNELEYV
494	SCP-1 571-580	NELEYVREEL
495	SCP-1 572-580	ELEYVREEL
496	SCP-1 573-580	LEYVREEL
497	SCP-1 574-583	EYVREELKQK
498	SCP-1 575-583	YVREELKQK
499	SCP-1 675-684	LLEEVEKAKV
500	SCP-1 676-684	LEEVEKAKV
501	SCP-1 676-685	LEEVEKAKVI
502	SCP-1 677-685	EEVEKAKVI
503	SCP-1 681-690	KAKVIADAEV
504	SCP-1 683-692	KVIADAEVKL
505	SCP-1 684-692	VIADAEVKL
506	SCP-1 685-692	IADAEVKL
507	SCP-1 694-702	KEIDKRCQH
508	SCP-1 694-703	KEIDKRCQHK
509	SCP-1 695-703	EIDKRCQHK

10

20

30

40

【表 1 B - 1 3】

配列番号	性質	配列
510	SCP-1 695-704	EIDKRCQHKI
511	SCP-1 696-704	IDKRCQHKI
512	SCP-1 697-704	DKRCQHKI
513	SCP-1 698-706	KRCQHKIAE
514	SCP-1 698-707	KRCQHKIAEM
515	SCP-1 699-707	RCQHKAEM
516	SCP-1 701-710	QHKAEMVAL
517	SCP-1 702-710	HKIAEMVAL
518	SCP-1 703-710	KIAEMVAL
519	SCP-1 737-746	QEQSSLRASL
520	SCP-1 738-746	EQSSLRASL
521	SCP-1 739-746	QSSLRASL
522	SCP-1 741-750	SLRASLEIEL
523	SCP-1 742-750	LRASLEIEL
524	SCP-1 743-750	RASLEIEL
525	SCP-1 744-753	ASLEIELSNL
526	SCP-1 745-753	SLEIELSNL
527	SCP-1 745-754	SLEIELSNLK
528	SCP-1 746-754	LEIELSNLK
529	SCP-1 747-755	EIELSNLKA
530	SCP-1 749-758	ELSNLKAELL
531	SCP-1 750-758	LSNLKAELL
532	SCP-1 751-760	SNLKAELLSV
533	SCP-1 752-760	NLKAELLSV
534	SCP-1 752-761	NLKAELLSVK
535	SCP-1 753-761	LKAELLSVK
536	SCP-1 753-762	LKAELLSVKK
537	SCP-1 754-762	KAELLSVKK
538	SCP-1 755-763	AELLSVKKQ
539	SCP-1 787-796	EKKDKKTQTF
540	SCP-1 788-796	KKDKKTQTF
541	SCP-1 789-796	KDKKTQTF
542	SCP-1 797-806	LLETPDIYWK
543	SCP-1 798-806	LETPDIYWK

10

20

30

40

【表 1 B - 1 4】

配列番号	性質	配列
544	SCP-1 798-807	LETPDIYWKL
545	SCP-1 799-807	ETPDIYWKL
546	SCP-1 800-807	TPDIYWKL
547	SCP-1 809-817	SKAVPSQTV
548	SCP-1 810-817	KAVPSQTV
549	SCP-1 812-821	VPSQTVSRNF
550	SCP-1 815-824	QTVSRNFSTV
551	SCP-1 816-824	TVSRNFSTV
552	SCP-1 816-825	TVSRNFSTVD
553	SCP-1 823-832	SVDHGISKDK
554	SCP-1 829-838	SKDKRDYLWT
555	SCP-1 832-840	KRDYLW TSA
556	SCP-1 832-841	KRDYLW T S A K
557	SCP-1 833-841	RDYLW T S A K
558	SCP-1 835-843	YLW T S A K N T
559	SCP-1 835-844	YLW T S A K N T L
560	SCP-1 837-844	W T S A K N T L
561	SCP-1 841-850	K N T L S T P L P K
562	SCP-1 842-850	N T L S T P L P K
563	SCP-1 832-840	KRDYLW TSA
564	SCP-1 832-841	KRDYLW T S A K
565	SCP-1 833-841	RDYLW T S A K
566	SCP-1 835-843	YLW T S A K N T
567	SCP-1 839-846	S A K N T L S T
568	SCP-1 841-850	K N T L S T P L P K
569	SCP-1 842-850	N T L S T P L P K
570	SCP-1 843-852	T L S T P L P K A Y
571	SCP-1 844-852	L S T P L P K A Y
572	SSX-2 5-12	D A F A R R P T
573	SSX-2 7-15	F A R R P T V G A
574	SSX-2 8-17	A R R P T V G A Q I
575	SSX-2 9-17	R R P T V G A Q I
576	SSX-2 10-17	R P T V G A Q I
577	SSX-2 13-21	V G A Q I P E K I

10

20

30

40

【表 1 B - 1 5】

配列番号	性質	配列
578	SSX-2 14-21	GAQIPEKI
579	SSX-2 15-24	AQIPEKIQKA
580	SSX-2 16-24	QIPEKIQKA
581	SSX-2 16-25	QIPEKIQKAF
582	SSX-2 17-24	IPEKIQKA
583	SSX-2 17-25	IPEKIQKAF
584	SSX-2 18-25	PEKIQKAF
585	サバイビン 116-124	ETNNKKKEF
586	サバイビン 117-124	TNNKKKEF
587	サバイビン 122-131	KEFEETAKKV
588	サバイビン 123-131	EFEETAKKV
589	サバイビン 127-134	TAKKVRRA
590	サバイビン 126-134	ETAKKVRRA
591	サバイビン 128-136	AKKVRRAIE
592	サバイビン 129-138	KKVRRAIEQL
593	サバイビン 130-138	KVRRAIEQL
594	サバイビン 130-139	KVRRAIEQLA
595	サバイビン 131-138	VRRAIEQL
596	BAGE 24-31	SPVVSRL
597	BAGE 21-29	KEESPVSW
598	BAGE 19-27	LMKEESPVV
599	BAGE 18-27	RLMKEESPVV
600	BAGE 18-26	RLMKEESPV
601	BAGE 14-22	LLQARLMKE
602	BAGE 13-22	QLLQARLMKE
603	サバイビン 13-28	FLKDHRISTFKNWPFL
604	サバイビン 79-111	KHSSGCAFLSVKKQFEELTLGEFLKLDREKAKN
605	サバイビン 130-141	KVRRAIEQLAAM
606	GAGE-1 116-133	VAQTGILWLLMNNCFLNL
607	BAGE 7-17	FLALSAQLLQA
608	BAGE 18-27	RLMKEESPVV
609	BAGE 2-27	AARAVFLALSAQLLQARLMKEESPVV
610	BAGE 30-39	RLEPEDGTAL

10

20

30

40

【表 1 B - 1 6】

* 配列番号 1 0 8 - 6 0 2 のいずれも、本願発明の様々な実施の形態において有用である。配列番号 6 0 3 - 6 1 0 のいずれも、本願発明の様々な実施の形態において記載されているように、エピトープまたはクラスターを含む配列として有用である。

** ここでおよび全体にわたって使用するアクセッション番号はすべて、NCBI データベースを通じて、例えばワールドワイドウェブ上の the Entrez seek and retrieval システムを通じてアクセスすることができる。

10

【 0 0 7 6】

以下の論考は本発明の操作の本発明者等の理解について記載していることに留意されたい。しかしながら、この論考が、本特許を特許請求の範囲に記載しない操作の任意の特定の理論に限定することを意図しない。

【 0 0 7 7】

エピトープワクチンの開発を遂行する際に、他者等が M H C 結合モチーフに基づいた予測エピトープのリストを作成した。かかるペプチドは免疫原性であり得るが、任意の天然で産生される抗原性断片に相当しない場合がある。したがって、全抗原が類似の応答を誘発しないか、または C T L による細胞溶解に対して標的細胞を敏感にしない。したがって、かかるリストは、ワクチンとして有用であり得る配列と、有用であり得ない配列とを識別しない。これらの予測エピトープのいずれが実際に天然で産生されるかを決定するための努力は、腫瘍浸潤リンパ球 (T I L) とそれらの反応性をスクリーニングすることに依存する場合が多い。しかしながら、T I L は強力に免疫性エピトープを認識する傾向にあるのに対して、腫瘍 (および慢性感染細胞) は一般にハウスキーピングエピトープを提示する。したがって、エピトープはハウスキーピングプロテアソームおよび免疫プロテアソームの両方により産生される場合を除いて、標的細胞は概して、T I L 同定エピトープにより誘発される C T L に認識されない。対照的に、本発明のエピトープは、特定のプロテアソームの作用により生成され、それらが天然で産生され得ることを示し、それらの適切な使用を可能にする。ワクチン設計に対するハウスキーピングエピトープと免疫性エピトープとの間の区別の重要性は、P C T 国際公開第 0 1 / 8 2 9 6 3 A 2 号により詳細に記載されている。該 P C T 国際公開に開示された教示と実施の形態は、本願発明と関連し、そして本願発明と関連して有用である、本願を支持する原則および実施の形態として意図される。

20

30

【 0 0 7 8】

本発明のエピトープは、ハウスキーピングまたは免疫プロテアソームによるプロテアソーム切断の前駆体または生成物であり、M H C I の少なくとも 1 つの対立遺伝子に関して既知または予測親和性を有する配列を含有するか、またはそれから構成される T A A のポリペプチド断片を包含するか、またはそれらをコードする。幾つかの実施形態では、エピトープは、約 6 ~ 2 5 アミノ酸長、好ましくは約 7 ~ 2 0 アミノ酸長、より好ましくは約 8 ~ 1 5 アミノ酸長、さらに好ましくは 9 または 1 0 アミノ酸長のポリペプチドを包含するか、またはそれをコードする。しかしながら、ポリペプチドは、N 末端トリミングが M H C エピトープを産生することができる限りより長くてもよく、またポリペプチドは、ポリペプチドをプロテアソームから離れて誘導させるか、もしくはプロテアソームに破壊させる配列を含有しないことが理解されよう。免疫性エピトープに関して、より大きなペプチドがかかる配列を含有しない場合、それらは免疫性プロテアソームにより p A P C においてプロセシングされ得る。ハウスキーピングエピトープはまた、配列が免疫プロテアソームの作用によりエピトープの C 末端の遊離を促進するように適応される場合には、より長い配列に包埋され得る。先述の論考は、より長いエピトープのプロセシングが p A P C の免疫プロテアソームの作用により進行すると仮定している。しかしながら、プロセシ

40

50

ングはまた、プロテアーゼの作用がMHCエピトープを遊離するように適応させた外因性プロテアーゼ活性および配列を提供するなど、幾つかの他のメカニズムの工夫により達成することができる。物理学的、生化学的、免疫学的、または分子遺伝学的特性（例えば、質量、等電点、電気泳動における予測移動度、他のMHC分子に対する予測結合、核酸プローブの融点、逆翻訳、他の配列に対する類似性または相同等）を算出するために、これらのエピトープ配列はコンピュータ解析に付することができる。

【0079】

本発明のポリペプチドエピトープをコードするポリヌクレオチドを構築する際、関連TAAの遺伝子配列を使用することができるか、またはポリヌクレオチドを、相当するコドンのいずれかから構築することができる。10アミノ酸エピトープに関して、これは、特定のアミノ酸組成に応じて、およそ 10^6 個オーダーの異なる配列を構成することができる。大きい一方で、これは、この長さを有する 10^{18} 個を超える考え得るポリヌクレオチドの非常に少ない割合を示す別個でのかつ容易に限定可能な組であり、したがって幾つかの実施形態では、本明細書中に開示する特定の配列の等価物は、列挙した配列上にかかる別個のかつ容易に限定可能な変動を包含する。ワクチンにおいて使用するためにこれらの配列のうちの特定の1つを選択する場合、コドン使用、自己相補性、制限部位、化学的安定性等のような考慮すべき事柄を、当業者に明らかなように使用することができる。

【0080】

本発明は、ペプチドエピトープを産生することを意図する。具体的には、これらのエピトープは、TAAの配列に由来し、MHC Iの少なくとも1つの対立遺伝子に対して既知または予測親和性を有する。かかるエピトープは通常、標的細胞またはpAPC上で産生されるエピトープと同一である。

【0081】

活性エピトープを含有する組成物

本発明の実施形態は、ワクチン、治療薬、診断薬、薬理的組成物および薬学的組成物を含むポリペプチド組成物を提供する。様々な組成物は、TAAの新たに同定されたエピトープ、ならびにこれらのエピトープの変異体を含む。本発明の他の実施形態は、本発明のポリペプチドエピトープをコードするポリヌクレオチドを提供する。本発明はさらに、精製のためのポリペプチドエピトープの発現用ベクターを提供する。さらに、本発明は、抗腫瘍ワクチンとして使用するためのAPCにおけるポリペプチドエピトープの発現用のベクターを提供する。表1のエピトープまたは抗原のいずれか、あるいはそれらをコードする核酸を使用することができる。他の実施形態は、様々な組成物の作製方法および使用方法に関する。

【0082】

クラスI MHC結合エピトープに関する一般的構造を記載することができ、Madden, D.R. Annu. Rev. Immunol. 13:587-622, 1995により詳細に概説されている。結合エネルギーの多くは、MHC分子中の保存残基とペプチドのN末端およびC末端との間の主鎖接触から生じる。さらなる主鎖接触がなされるが、MHC対立遺伝子間で変化する。配列特異性は、ポケットとのいわゆるアンカー残基の側鎖接触により付与され、それもまたMHC対立遺伝子間で変化する。アンカー残基は、一次と二次とに分けることができる。一次アンカー位置は、アミノ酸残基の比較的明確な組に関して強力な優先を示す。二次位置は、より好まれる残基というよりはあまり好まれない残基という観点で良好に記載され得ることが多い、より弱いおよび/またはあまり明確でない優勢を示す。さらに、幾つかの二次アンカー位置の残基は、必ずしもMHC分子上のポケットと接触する位置にあるとは限らない。したがって、特定のMHC分子に結合し、問題となっている位置での側鎖-ポケット接触を有するペプチドのサブセットが存在し、ペプチドがMHC分子のペプチド結合溝中で取るコンホメーションに依存しない同じMHC分子への結合を示す別のサブセットが存在する。C末端残基(P₁; オメガ)は好ましくは一次アンカー残基である。よりよく研究されたHLA分子(例えば、A2、A68、B27、B7、B35、およびB53)の多くに関して、第2の位置(P₂)もまたアンカー残基である。しかしながら、HL

10

20

30

40

50

A - B 8 中の P 3 および P 5、ならびにそれぞれマウス MHC 分子 H - 2 D^b および H - 2 K^b 中の P 5 および P (オメガ) - 3 を含む中心アンカー残基もまた観察されている。より安定な結合は一般的に免疫原性を改善するため、アンカー残基は好ましくは、それらの位置に関わらず、変異体の設計において保存または最適化される。

【0083】

アンカー残基は概してエピトープの末端付近に位置されるため、ペプチドはペプチド結合溝から上方にねじれて、長さを幾らか変化させることができる。8 ~ 11 個のアミノ酸の範囲のエピトープが HLA - A 68 に関して見出され、最大 13 個のアミノ酸のエピトープが HLA - A 2 に関して見出された。アンカー位置間の長さ変動のほかに、単一残基切断および伸長が、それぞれ N 末端および C 末端で報告されている。非アンカー残基のうち幾つかが溝から際立ち、MHC 分子との接触を起こさないが、HLA - A 2 に関する TCR、非常に多くの場合 P 1, P 4 および P (オメガ) - 1 と接触させるのに利用可能である。非アンカー残基のうち他のものは、ペプチド結合溝の上部縁と TCR との間に介在するようになり、両方と接触することができる。これらの側鎖残基の正確な位置付け、したがって結合、MHC の繊細なコンホメーション、および最終的には免疫原性に対する影響は非常に配列依存性である。エピトープが高度に免疫原性であるために、活性化が起こるのに十分に安定な TCR 結合を促進しなくてはならないだけでなく、TCR はまた、多量体 TCR 分子が同じペプチド - MHC 複合体と順次接触することができるのに十分高いオフレート(off-rate)を有さなくてはならない(Kalergis, A.M. et al., Nature Immunol. 2:229-234, 2001)。したがって、変異体を設計する際に、三元複合体に関するさらなる情報なしで、これらの位置での保存的置換および非保存的置換の両方が熟考に値する。

【0084】

ポリペプチドエピトープ変異体は、例えば保存的および非保存的突然変異に関する技法およびガイドラインのいずれかを用いて作製することができる。変異体は、自然配列と比較した場合に 1 つまたは複数のアミノ酸の置換、欠失または挿入に由来し得る。アミノ酸置換は、例えばスレオニンをセリンで置換するように、あるアミノ酸を類似の構造特性および/または化学特性を有する別のアミノ酸で置換することの結果であり得る。かかる置換は、保存的アミノ酸置換と称され、適切な保存的アミノ酸置換はすべて本発明の実施形態とみなされる。挿入または欠失は任意に、約 1 ~ 4、好ましくは 1 ~ 2 個のアミノ酸範囲であり得る。問題となっている MHC 分子への結合を招くペプチドの「アンカー位置」を維持することが一般に好ましい。実際に、ペプチドの免疫原性は、多くの場合、アンカー位置でより好ましい残基を置換することにより改善され得る(Franco, et al., Nature Immunology, 1(2):145-150, 2000)。ペプチドの免疫原性はまた、有用なワクチンを構成するための本来のエピトープとの十分な交差反応性を維持しながら、非アンカー位置に見出される小アミノ酸をより嵩高いアミノ酸で置換することにより改善され得ることが多い。可能とされる変動は、配列中にアミノ酸をルーチンに挿入、欠失または置換すること、および得られた変異体を、ポリペプチドエピトープにより示される活性に関して試験することにより決定され得る。ポリペプチドエピトープは 9 個のアミノ酸である場合が多いため、置換は好ましくは、最短の活性エピトープ、例えば 9 個のアミノ酸のエピトープになされる。

【0085】

変異体はまた、ポリペプチドエピトープ変異体の N 末端上に任意の配列を付加することにより作製され得る。かかる N 末端付加は、1 個のアミノ酸から少なくとも 25 個のアミノ酸であり得る。ペプチドエピトープは pA PC において活性な N 末端エキソペプチダーゼによりトリミングされることが多いため、付加された配列における変異体は、エピトープの活性に影響を与えないことが理解される。好ましい実施形態では、最終の上流プロテアソーム切断部位と MHC エピトープの N 末端との間のアミノ酸残基はプロリン残基を含まない。Serwold, T. et al., Nature Immunol. 2:644-651, 2001。したがって、有効なエピトープは、好ましい 9 量体クラス I モチーフより大きな前駆体から生成され得る。

【0086】

10

20

30

40

50

一般に、ペプチドは、それらが標的細胞またはpAPCの表面上でMHC Iにより実際に提示されるエピトープに相当する範囲で有用である。単一ペプチドは種々のMHC分子に対し様々な親和性を有することができ、良好に結合するものもあれば、十分に結合するものもあり、感知できるほどには結合しないものもある(表2)。MHC対立遺伝子は伝統的に、同じタイプの異なる対立遺伝子が異なり得る、ペプチド結合溝の構造を反映しない血清学的反応性に従って類別することができる。同様に、結合特性は、タイプを超えて共有され得て、共有結合特性に基づいた群はスーパータイプと呼ばれている。ヒト集団にはMHC Iの無数の対立遺伝子が存在し、ある特定の対立遺伝子に特異的なエピトープは、患者の遺伝子型に基づいて選択され得る。

【0087】

【表2】

10

表2

様々なMHCタイプに対するチロシナーゼ_{207~216} (配列番号1)の予測結合

MHC I タイプ	*解離の半減期 (min)
A1	0.05
A*0201	1311.
A*0205	50.4
A3	2.7
A*1101 (A3 スーパータイプの一部)	0.012
A24	6.0
B7	4.0
B8	8.0
B14 (B27 スーパータイプの一部)	60.0
B*2702	0.9
B*2705	30.0
B*3501 (B7 スーパータイプの一部)	2.0
B*4403	0.1
B*5101 (B7 スーパータイプの一部)	26.0
B*5102	55.0
B*5801	0.20
B60	0.40
B62	2.0

20

30

40

*HLAペプチド結合予測 (ワールドワイドウェブ [hypertext transfer protocol](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/molbio/hla_bin) 「access at bimas. dcr. nih. gov/molbio/hla_bin」)

【0088】

本発明のさらなる実施形態では、ペプチドまたはコードポリヌクレオチドとしてのエピトープは、例えばワクチンまたは免疫治療用組成物のような薬学的組成物として、単独で、または様々なアジュバント、キャリア、または賦形剤と組み合わせて投与され得る。ワ

50

クチンという用語は本明細書中の説明全体にわたって使用され得るが、その概念は本明細書中に記載するものを含む任意の他の薬学的組成物とともに適用および使用され得ることに留意されたい。特に好適なアジュバントとしては、様々なサイトカインおよび免疫刺激配列を含有するオリゴヌクレオチド（本明細書中で引用される同時係属中出願により詳細に記載されているような）が挙げられる。さらに、ポリヌクレオチドコードエピトープは、後にポリヌクレオチド用のベクターと使用されるウイルス（例えば、ワクシニアまたはアデノウイルス）、または微生物宿主細胞（例えば、サルモネラ属 (*Salmonella*) またはリステリア菌 (*Listeria monocytogenes*)) 中に含ませることができる (Dietrich, G. et al. Nat. Biotech. 16:181-185, 1998)。あるいは、p A P C は *e x v i v o* で形質転換されて、エピトープを発現することができるかあるいはペプチドエピトープでパルス標識されて、それ自体ワクチンとして投与され得る。これらのプロセス効率を増大するために、コードされたエピトープは、ウイルスまたは細菌ベクターにより運搬され得るか、または p A P C 上に見出される受容体のリガンドと複合体形成され得る。同様に、ペプチドエピトープは、p A P C リガンドと複合体形成され得るかまたはそれに結合され得る。ワクチンは、単一を越えるエピトープから構成することができる。

10

【0089】

エピトープおよび/またはエピトープクラスターをワクチンまたは薬学的組成物に組み込むための特に好適な戦略は、P C T 国際公開第 01 / 82963 号および 2000 年 4 月 28 日に出願された「抗原提示細胞におけるエピトープ同調 (EPITOPE SYNCHRONIZATION IN ANTIGEN PRESENTING CELLS)」という表題の米国特許出願第 09 / 560, 465 号に開示されている。前記 P C T 国際公開に開示された教示と実施の形態は、本願発明と関連し、そして本願発明と関連して有用である、本願を支持する原則および実施の形態として意図される。本発明に関連して使用するためのエピトープクラスターは、P C T 国際公開第 01 / 82963 号および 2000 年 4 月 28 日に出願された「エピトープクラスター (EPITOPE CLUSTER)」という表題の米国特許出願第 09 / 561, 571 号に開示されている。前記 P C T 国際公開に開示された教示と実施の形態は、本願発明と関連し、そして本願発明と関連して有用である、本願を支持する原則および実施の形態として意図される。

20

【0090】

本発明の好ましい実施形態は、p A P C または p A P C 集団に、特定の標的細胞上に提示されるエピトープに相当するハウスキーピングエピトープを提示させるためのワクチンおよび方法に関する。例えば、表 1 のエピトープまたは抗原のいずれかを使用することができる。一実施形態では、ハウスキーピングエピトープは、特定の腫瘍型のハウスキーピングプロテアソームによりプロセッシングされる T u A A エピトープである。別の実施形態では、ハウスキーピングエピトープは、ウイルスに感染した細胞のハウスキーピングプロテアソームによりプロセッシングされるウイルス関連エピトープである。これは、標的細胞に対する特異的 T 細胞応答を促進する。種々の誘導状態（攻撃前および攻撃後）に相当する複数のエピトープの p A P C による同時発現は、それらがハウスキーピングエピトープまたは免疫性エピトープのいずれかを示す場合に、標的細胞に対して有効な C T L 応答を駆動することができる。

30

40

【0091】

p A P C 上にハウスキーピングエピトープおよび免疫性エピトープの両方を提示させることにより、この実施形態は、標的細胞に対する細胞傷害性 T 細胞応答を最適化することができる。二重のエピトープ発現を用いた場合、腫瘍細胞が例えば腫瘍浸潤 C T L により産生され得る I F N の誘導により、ハウスキーピングプロテアソームから免疫プロテアソームに切り換える場合に、p A P C は免疫性エピトープに対する C T L 応答を持続し続けることができる。

【0092】

好ましい実施形態では、患者の免疫は、ハウスキーピングエピトープを含むワクチンを用いて行われる。多くの好ましい T A A は、特に感染細胞の場合に、標的細胞と独占的に

50

関連される。別の実施形態では、多くの好ましいTAAは、形質転換細胞において調節解除された(deregulated)遺伝子発現の結果であるが、精巣、卵巣および胎児の組織でも見出される。別の実施形態では、有用なTAAは、他の細胞中よりも標的細胞中でより高いレベルで発現される。さらに他の実施形態では、TAAは他の細胞と比較して標的細胞上で差次的に発現されないが、TAAは細胞の特定の機能に関連し、ほとんどの他の末梢細胞と標的細胞を識別するため依然として有用である。かかる実施形態では、同様にTAAを示す健常な細胞は、誘導されるT細胞応答により副次的に攻撃され得るが、かかる副次的損傷は、標的細胞により引き起こされる状態に対してかなり好ましいとみなされる。

【0093】

ワクチンは、pAPCまたはpAPC集団にハウスキーピングエピトープを提示させるのに有効な濃度でハウスキーピングエピトープを含有する。好適には、ワクチンは、任意に1つまたは複数の免疫性エピトープと組み合わせて、複数のハウスキーピングエピトープあるいは1つまたは複数のハウスキーピングエピトープを含むことができる。ワクチン配合物は、pAPCにエピトープを提示させるのに十分な濃度でペプチドおよび/または核酸を含有する。配合物は好ましくは、約 $1\mu\text{g} \sim 1\text{mg}$ / (ワクチン調製物 $100\mu\text{l}$)の総濃度でエピトープを含有する。ペプチドワクチンおよび/または核酸ワクチンに関する従来の特許は、本発明とともに使用することができ、かかる特許レジメンは当該技術分野で十分に理解されている。一実施形態では、成人に関する一回の投与量はかかる組成物約 $1 \sim 5000\mu\text{l}$ であることが好適であり、一回または複数回で、例えば1週間、2週間、1ヶ月、またはそれ以上に分けた2回、3回、4回またはそれ以上の投与量で投与される。インスリンポンプは、結節内方法の特許を参照して、1時間あたり $1\mu\text{l}$ (最低頻度)を送達する。

【0094】

本明細書中に開示する本発明の組成物および方法はさらに、ワクチンの性能を増強するために、配合物にアジュバントを配合することを意図する。具体的には、配合物へのアジュバントの添加は、pAPCによるエピトープの送達および取り込みを増強するように設計される。本発明により意図されるアジュバントは、当業者に既知であり、例えばGMSF、GCSF、IL-2、IL-12、BCG、破傷風トキソイド、オステオポンチン、およびETA-1が挙げられる。

【0095】

本発明の幾つかの実施形態では、ワクチンは、遺伝的に宿主中でエピトープを発現するように操作されたウイルス、細菌または原生動物のような組換え生物を含むことができる。例えば、グラム陽性の条件的細胞内細菌であるリステリア菌は、免疫系に対してTuAAを標的とするための強力なベクターである。好ましい実施形態では、このベクターは、治療上の応答を誘導するために、ハウスキーピングエピトープを発現するように操作することができる。この生物の正常な感染経路は消化管を通るものであり、経口送達することができる。別の実施形態では、TuAAに関するハウスキーピングエピトープをコードするアデノウイルス(Ad)ベクターを使用して、抗ウイルスまたは抗腫瘍応答を誘発することができる。骨髄由来樹状細胞をウイルス構築物で形質転換した後注射する、あるいはウイルスを皮下注射により動物に直接送達して、強力なT細胞応答を誘発することができる。別の実施形態は、TAAに関するハウスキーピングエピトープに相当するアミノ酸配列をコードするように操作した組換えワクシニアウイルスを使用する。ミニ遺伝子構築物の形態で適切なヌクレオチド置換を有する構築物を有するワクシニアウイルスは、ハウスキーピングエピトープの発現を誘導することができ、エピトープに対する治療上のT細胞応答を招く。

【0096】

DNAによる免疫には、APCがDNAを採取し、コードタンパク質またはペプチドを発現することが必要である。DNA上で別個のクラスIペプチドをコードすることが可能である。この構築物で免疫することにより、APCにハウスキーピングエピトープを発現させることができ、続いて適切なCTL応答を刺激するために細胞表面上のクラスI M

10

20

30

40

50

H C上に提示される。ハウスキーピングエピトープの適正な末端の生成のための翻訳の終結または非プロテアソームプロテアーゼに概して依存する構築物は、P C T国際公開第01/82963号および2000年4月28日に出願された標的関連抗原のエピトープをコードする発現ベクター (EXPRESSION VECTORS ENCODING EPITOPES OF TARGET-ASSOCIATED ANTIGENS) という表題の米国特許出願第09/561,572号に記載されている。前記P C T国際公開に開示された教示と実施の形態は、本願発明と関連し、そして本願発明と関連して有用である、本願を支持する原則および実施の形態として意図される。

【0097】

上述のように、より大きなタンパク質の状況でハウスキーピングエピトープを発現することが望ましくあり得る。少数のアミノ酸がエピトープ末端を超えて存在する場合でさえ、プロセッシングは検出され得る。小さなペプチドホルモンは通常、多くの場合およそ60から120個のアミノ酸のサイズ範囲にあるより大きな翻訳産物からタンパク質分解的にプロセッシングされる。この事実は、これが効率的に翻訳されうる最小サイズであるという仮定に幾らか結びついている。幾つかの実施形態では、ハウスキーピングエピトープは、少なくとも約60個のアミノ酸の翻訳産物中に包埋され得る。別の実施形態では、ハウスキーピングペプチドは、少なくとも約50個、30個、15個の翻訳産物中に包埋され得る。

10

【0098】

差次的プロテアソームプロセッシングに起因して、p A P Cの免疫プロテアソームは、末梢身体細胞中のハウスキーピングプロテアソームにより産生されるペプチドとは異なるペプチドを産生する。したがって、より大きなタンパク質の状況でハウスキーピングエピトープを発現する際には、ハウスキーピングエピトープとして、より大きなタンパク質は一般にA P Cで活性でないハウスキーピングプロテアソームにより自然タンパク質から単に効率的にプロセッシングされるため、その完全長自然配列以外の状況でA P Cにおいて発現されることが好ましい。より大きなタンパク質をコードするD N A配列においてハウスキーピングエピトープをコードするために、そのハウスキーピングエピトープを遊離するために免疫プロテアソームによる適切な切断を可能とするエピトープをコードする配列の片側上にフランキング領域を見出すことが有用である。所望のハウスキーピングエピトープのN末端およびC末端にあるフランキングアミノ酸残基を変更することにより、A P Cにおけるハウスキーピングエピトープの適切な切断および生成を促進することができる。ハウスキーピングエピトープを含む配列は、新規に設計され、どれがハウスキーピングエピトープを遊離するために免疫性エピトープにより首尾よくプロセッシングされ得るかを決定するためにスクリーニングされ得る。

20

30

【0099】

あるいは、別の戦略は、A P Cにおけるハウスキーピングエピトープの産生を可能にする配列を同定するのに非常に有効である。アミノ酸の近接配列は、1つまたは複数のハウスキーピングエピトープの頭尾の配列から生成され得る。この配列を発現する構築物を用いて動物を免疫して、生じたT細胞応答を評価して、アレイ中の1つまたは複数のエピトープに対する特異性を決定する。定義により、これらの免疫応答は、p A P Cにおいて効率的にプロセッシングされるハウスキーピングエピトープを示す。このエピトープ周辺の必要なフランキング領域はそれにより規定される。所望のペプチドの片側上の約4~6個のアミノ酸のフランキング領域を使用することにより、免疫プロテアソームによるハウスキーピングエピトープのプロテアソームプロセッシングを促進するための必要な情報を提供することができる。したがって、およそ16~22個のアミノ酸エピトープの同調を請け負う(ensure)配列は、有効に任意のタンパク質配列に挿入することができるか、またはそれらに融合させることができ、A P Cにおいて産生されるハウスキーピングエピトープを生じる。代替的实施形態では、エピトープの全ての頭尾のアレイ、または正確にプロセッシングされるハウスキーピングエピトープにまさにすぐ隣のエピトープは、同様に試験構築物からワクチンベクターに移入することができる。

40

【0100】

50

好ましい実施形態では、ハウスキーピングエピトープは、既知の免疫性エピトープ、またはかかるセグメント間に配置させることができ、それによりプロセッシングに適切な状況を提供する。ハウスキーピングエピトープおよび免疫性エピトープの隣接 (abutment) は、免疫プロテアソームが、ハウスキーピングエピトープ、または好ましくは正確なC末端を含むより大きな断片を遊離させることが可能となるのに必要な状況を作り出すことができる。所望のエピトープが産生されることを確認するために構築物をスクリーニングすることが有用であり得る。ハウスキーピングエピトープの隣接は、免疫プロテアソームにより切断可能な部位を生成することができる。本発明の幾つかの実施形態は、試験基質においてハウスキーピングエピトープに隣接するために既知のエピトープを使用し、他の実施形態では、フランキング領域が天然フランキング配列の任意の配列であろうとあるいは突然変異であろうと、またプロテアソーム切断の優先の知見が基質を設計するのに使用されようと使用されまいと、以下に記載するようなスクリーニングが使用される。

10

【0101】

エピトープの成熟N末端での切断は、様々なN末端トリミング活性が、プロテアソームプロセッシング後にエピトープの成熟N末端を生成することができる細胞において存在するため、好適であるが必要とされない。かかるN末端伸長は約25未満のアミノ酸長であることが好ましく、伸長はより少ない残基を有するか、またはプロリン残基を有さないことがさらに好ましい。好ましくは、スクリーニングにおいて、エピトープの末端での(または少なくともそのC末端での)切断に対してのみ考慮がなされるだけでなく、エピトープ内での限定された切断を確実にするための考慮もなされ得る。

20

【0102】

ショットガンアプローチは、試験基質を設計するのに使用することができ、スクリーニングの効率を上げることができる。一実施形態では、複数のエピトープを、あるものを他のものの後に構築することができ、個々のエピトープは一度以上出現する可能性があると思われる。基質は、どのエピトープが産生され得るかを決定するためにスクリーニングされ得る。特定のエピトープが重要である場合には、特定のエピトープが複数の異なる状況で出現する基質を設計することができる。1つ以上の状況で出現する単一エピトープが基質から遊離される場合、どれが遊離され、エピトープ同調を確実にする配列を真に構成するかを決定するために、エピトープの個々の場合が除去されるか、無能とされるか、または特有であるさらなる二次試験基質が使用され得る。

30

【0103】

幾つかの容易に実施可能なスクリーニングが存在する。好ましい *in vitro* スクリーニングは、精製免疫プロテアソームを用いて、所望のハウスキーピングエピトープが問題となっている配列を包含する合成ペプチドから遊離され得るかどうかを決定するために、プロテアソーム消化解析を利用する。得られる切断位置は、エピトープの発見方法、抗原提示細胞におけるエピトープ同調 (METHOD OF EPITOPE DISCOVERY, EPITOPE SYNCHRONIZATION IN ANTIGEN PRESENTING CELLS) という表題の米国特許出願、PCT国際公開、エピトープ配列 (EPITOPE SEQUENCES) という表題の米国特許出願および米国特許仮出願に詳述されるように、質量分析、HPLC、およびN末端プールシーケンシングのような技法により決定することができる。

40

【0104】

あるいは、免疫または標的感作のような *in vivo* スクリーンを使用することができる。免疫に関しては、問題となっている配列を発現することが可能な核酸構築物が使用される。回収したCTLは、問題となっているハウスキーピングエピトープを提示する標的細胞を認識するそれらの能力に関して試験することができる。かかる標的細胞は、成熟ハウスキーピングエピトープを包含する合成ペプチドを有する適切なMHC分子を発現する細胞をパルス標識することにより最も容易に獲得される。あるいは、内因的にもしくは遺伝子操作により、ハウスキーピングプロテアソーム、およびハウスキーピングエピトープが由来する抗原を発現することが知られている細胞を使用することができる。スクリーンとして標的感作を使用するために、ハウスキーピングエピトープを認識するCTL、ま

50

たは好ましくはCTLクローンを使用することができる。この場合、(免疫中のpAPCの代わりに)配置されたハウスキーピングエピトープを発現するのが標的細胞であり、標的細胞は免疫プロテアソームを発現しなくてはならない。一般に、標的細胞は包埋されたハウスキーピングエピトープの発現を付与するために、適切な核酸構築物で形質転換され得る。ペプチド負荷リポソームまたはBIOPORTER(商標)(Gene Therapy Systems, Sna Diegom CA)のようなタンパク質移入試薬を用いて包埋されたエピトープを包含する合成ペプチドを負荷することは代替法を示す。

【0105】

本発明によるワクチンとして有用なさらなる核酸構築物へのガイダンスは、PCT国際公開第01/82963号および2000年4月28日に出願された「標的関連抗原のエピトープをコードする発現ベクター(EXPRESSION VECTORS ENCODING EPITOPES OF TARGET-ASSOCIATED ANTIGENS)」という表題の米国特許出願第09/561,572号に開示されている。さらに、本発明により有用な発現ベクターの発現およびそれらの設計方法は、PCT国際公開第03/063770号および「標的関連抗原のエピトープをコードする発現ベクター、およびそれらの設計方法(EXPRESSION VECTORS ENCODING EPITOPES OF TARGET-ASSOCIATED ANTIGENS AND METHODS FOR THEIR DESIGN)」という表題の、2002年11月7日に出願された米国特許出願第10/292,413号および、2001年11月7日に出願された米国特許仮出願第60/336,968号(代理人整理番号CTLI MM.022PR)に開示されている。前記PCT国際公開に開示された教示と実施の形態は、本願発明と関連し、そして本願発明と関連して有用である、本願を支持する原則および実施の形態として意図される。

【0106】

本発明の好ましい実施形態は、治療上の免疫応答を誘発するために、エピトープ(単数または複数)を含むワクチンを投与する方法を包含する。ワクチンは、当該技術分野で既知である標準的なワクチン送達プロトコルと一致した様式で患者に投与される。TAAのエピトープ送達方法としては、注射、滴注、または吸入による送達を含む、経皮、結節内、結節周辺、経口、静脈内、皮内、筋内、腹腔内、および粘膜投与を挙げられるが、これらに限定されない。CTL応答を誘発するためのワクチン送達の特有用な方法は、2002年1月17日に発行されたオーストラリア特許第739189号、PCT国際公開第099/02183号、ともに「CTL応答を誘発する方法(A METHOD OF INDUCING A CTL RESPONSE)」という表題の1999年9月1日に出願された米国特許出願第09/380,534号、および2001年2月2日に出願され、20020007173として公開されたその一部同時継続の米国特許出願第09/776,232号、およびPCT国際公開第02/062368号に開示されている。前記出願および公開に開示された教示と実施の形態は、本願発明と関連し、そして本願発明と関連して有用である、本願を支持する原則および実施の形態として意図される。

【0107】

エピトープ認識試薬

本発明の別の態様では、エピトープおよび/またはエピトープ-MHC分子複合体に関する結合特異性を有するタンパク質、ならびにそれらが発現され得る単離された細胞が意図される。実施形態の一組では、これらの試薬は、免疫グロブリン、すなわちその生成方法が当該技術分野で周知であるポリクローナル血清またはモノクローナル抗体(mAb)の形態をとる。ペプチド-MHC分子複合体に関する特異性を有するmAbの生成は当該技術分野で既知である。例えば、Aharoni et al. Nature 351:147-150, 1991、Andersen et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:1820-1824, 1996、Dadaglio et al. Immunity 6:727-738, 1997、Duc et al. Int. Immunol. 5:427-431, 1993、Eastman et al. Eur. J. Immunol. 26:385-393, 1996、Engberg et al. Immunotechnology 4:273-278, 1999、Porgdor et al. Immunity 6:715-726, 1997、Puri et al. J. Immunol. 158:2471-2476, 1997、およびPolakova, K., et al. J. Immunol. 165 342-348, 2000を参照されたい。

【0108】

10

20

30

40

50

他の実施形態では、エピトープおよび/またはエピトープ-MHC複合体のいずれかに特異的なT細胞を、*in vivo*および*in vitro*で誘発および生成するのに組成物を使用することができる。好ましい実施形態では、エピトープは、例えば、表1に列挙した任意の1つまたは複数のエピトープであり得る。したがって、実施形態はまた、単離されたT細胞、T細胞クローン、T細胞ハイブリドーマ、またはクローニングした遺伝子に由来するT細胞受容体(TCR)結合ドメインを含有するタンパク質、ならびにかかるタンパク質を発現する組換え細胞に関し、かつそれらを包含する。かかるTCR由来タンパク質は、単にTCRの細胞外ドメインであり得るか、または所望の特性および機能を付与するための別のタンパク質の一部との融合物であり得る。かかる融合物の一例は、二価の分子を創出するために、抗体分子の定常領域に、TCR結合ドメインを結合することである。この一般的パターンに従った分子の構築および活性は、例えば、Plaksin, D. et al. J. Immunol. 158:2218-2227, 1997、およびLebowitz, M.S. et al. Cell Immunol. 192:175-184, 1999に報告されている。かかる分子のより一般的な構築および使用は、T細胞受容体、ならびに治療方法および診断方法におけるそれらの使用(T CELL RECEPTORS AND THEIR USE IN THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC METHODS)という表題の米国特許第5,830,755号でも取り扱われている。

【0109】

かかるT細胞の生成は、実験室動物の標準的な免疫により容易に達成することができ、ヒト標的細胞に対する反応性は、ヒト標的細胞を用いて免疫することにより、あるいはHLAトランスジェニック動物を抗原/エピトープで免疫することにより獲得することができる。幾つかの治療上のアプローチに関して、同種に由来するT細胞が望ましい。かかる細胞は、例えば上述に意図するようにマウスTCRをヒトT細胞にクローニングすることにより創出することができる一方で、ヒト細胞の*in vitro*免疫は潜在的により迅速な選択を付与する。ナイーブドナーを用いた場合でさえ*in vitro*免疫に関する技法はこの分野で既知であり、例えば、Stauss et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7871-7875, 1992、Salgaller et al. Cancer Res. 55:4972-4979, 1995、Tsai et al., J. Immunol. 158:1796-1802, 1997、およびChung et al., J. Immunother. 22:279-287, 1999を参照されたい。

【0110】

これらの分子のいずれかを、エピトープに関連した病原状態の診断(イメージング、または他の検出)、モニタリング、および治療で使用するために、酵素、放射化学物質、蛍光タグ、および毒素と結合させることができる。したがって、毒素結合体は、腫瘍細胞を死滅させるのに投与することができ、放射標識は、エピトープ陽性腫瘍のイメージングを容易にすることができ、酵素結合体は、癌を診断し生検組織におけるエピトープ発現を確認するために、ELISA様アッセイで使用することができる。さらなる実施形態では、上述に記載するようなT細胞は、エピトープおよび/またはサイトカインによる刺激により達成される増殖後に、養子免疫療法として患者に投与することができる。

【0111】

エピトープ含有試薬

本発明のさらなる態様は、単離されたエピトープ-MHC複合体を提供する。本発明のこの態様の特に好適な実施形態では、複合体は、米国特許第5,635,363号(四量体)、または米国特許第6,015,884号(Ig-二量体)に記載されるもののような可溶性の多量体タンパク質であり得る。かかる試薬は、特定のT細胞応答を検出およびモニタリングする際に、ならびにかかるT細胞を精製する際に有用である。

【0112】

エピトープペプチドと複合体を形成した単離されたMHC分子はまた、平面状脂質二重層またはリポソームに組み込むことができる。かかる組成物は、*in vitro*またはリポソームの場合には、*in vivo*でT細胞を刺激するのに使用することができる。共刺激分子(例えば、B7、CD40、LFA-3)を同じ組成物に組み込むことができ、あるいは特に*in vitro*の研究に関して、同時刺激は、抗補助受容体抗体(例え

ば、抗CD28、抗CD154、抗CD2)、またはサイトカイン(例えば、IL-2、IL-12)により提供され得る。かかるT細胞の刺激は、ワクチン接種を構成することができるか、免疫療法における続く注入のための *in vitro*でのT細胞の増殖を駆動することができるか、またはT細胞機能のアッセイにおける工程を構成することができる。

【0113】

エピトープ、またはより直接的にはMHC分子とのその複合体は、活性化工程もしくは読み取り工程、またはその両方での抗原特異的T細胞の機能的アッセイの重要な成分であり得る。当該技術分野で知られるT細胞機能の多くのアッセイ(詳細な手順は、Current Protocols in Immunology 1999 John Wiley & Sons Inc., N.Y.のような標準的な免疫学的参照文献に見出すことができる)のうち、細胞プールの応答を測定するアッセイと個々の細胞の応答を測定するアッセイの2つの広い部類を定義することができる。前者が応答強度の全体的な測定を伝えるのに対して、後者は、応答細胞の相対的頻度の決定が可能である。全体的な応答を測定するアッセイの例は、細胞傷害性アッセイ、ELISA、およびサイトカイン分泌を検出する増殖アッセイである。個々の細胞(またはそれらに由来する小クローン)の応答を測定するアッセイとしては、限界希釈解析(LDA)、ELISPOT、未分泌サイトカインのフローサイトメトリー検出(「単球リンパ球免疫系の評価方法(METHOD FOR THE ASSESSMENT OF THE MONONUCLEAR LEUKOCYTE IMMUNE SYSTEM)」という表題の米国特許第5,445,939号、ならびにともに「単球リンパ球免疫系の評価方法(METHOD FOR ASSESSMENT OF THE MONONUCLEAR LEUKOCYTE IMMUNE SYSTEM)」という表題の米国特許第5,656,446号および同第5,843,689号に記載されており、それらのための試薬は、商品名「FAST IMMUNE」でBecton, Dickinson & Companyで販売されている)、および上述のように、かつ上記に引用するように四量体またはIg-二量体により特異的TCRの検出が挙げられる。これらの技法の他と比較した場合の長所は、Yee, C. et al. Current Opinion in Immunology, 13:141-146, 2001に概説されている。さらに、特異的TCR再配列または発現の検出は、当業者に明らかのように、様々な確立された核酸ベースの技法により、特に *in situ*および単一細胞PCR技法において達成され得る。

【0114】

これらの機能アッセイは、免疫性の内因性レベル、免疫学的刺激(例えば、ワクチン)に対する応答を評価し、疾患と治療の進路による免疫状態をモニタリングするのに使用される。免疫性の内因性レベルを測定する場合を除いて、これらのアッセイのいずれも、対処される問題の性質に応じて、*in vivo*であろうと*in vitro*であろうと、免疫の予備工程を前提とする。かかる免疫は、上述の本発明の様々な実施形態を用いて、あるいは同様の免疫性を誘起することができる他の形態の免疫原(例えば、pAPC-腫瘍細胞融合物)を用いて実施することができる。同族TCRの発現を検出することができるPCRおよび四量体/Ig-二量体型解析を除いて、これらのアッセイは概して、特定の機能活性を検出するために、上述のような本発明の様々な実施形態を好適に使用することができる *in vitro*抗原性刺激の工程から利益を得る(高細胞溶解性応答はときには直接検出され得る)。最終的に、細胞溶解活性の検出はエピトープ提示標的細胞を必要とし、それは本発明の様々な実施形態を用いて生成することができる。任意の特定の工程に関して選択される特定の実施形態は、対処されるべき問題、使用の容易性、コスト等に依存するが、任意の特定組の状況に関する別の実施形態を上回る一実施形態の利点は当業者に明らかである。

【0115】

この節に記載されるペプチドMHC複合体は伝統的に、非共有結合であると理解されている。しかしながら、例えば単一タンパク質として、エピトープおよびMHC重鎖、またはエピトープ、 α 2-ミクログロブリンおよびMHC重鎖をコードすることにより、共有結合を創出することが可能であり、かつ好適であり得る(Yu, Y.L.Y., et al., J. Immunol. 168:3145-3149, 2002; Mottez, E., et al., J. Exp. Med. 181:493, 1995; Dela Cr

10

20

30

40

50

uz, C.S., et al., *Int. Immunol.* 12:1293, 2000、Mage, M.G., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10658, 1992、Toshitani, K., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:236, 1996、Lee, L., et al., *Eur. J. Immunol.* 24:2633, 1994、Chung, D.H., et al., *J. Immunol.* 163:3699, 1999、Uger, R.A. and B.H.Barber, *J. Immunol.* 160:1598, 1998、Uger, R.A., et al., *J. Immunol.* 162:6024, 1999、およびWhite, J., et al., *J. Immunol.* 162:2671, 1999)。かかる構築物は、優れた安定性を有することができ、プロセッシング - 提示経路における障害を克服することができる。かかる構築物は、上述のワクチン、試薬、および類似の様式のアッセイで使用することができる。

【0116】

腫瘍関連抗原

本発明のエピトープは、TuAAチロシナーゼ（配列番号2）、SSX-2（配列番号3）、PSMA（前立腺特異的膜抗原）（配列番号4）、MAGE-1（配列番号71）、MAGE-2（配列番号72）、MAGE-3（配列番号73）、NY-ESO-1（配列番号74）、PRAME（配列番号77）、PSA（配列番号78）、PSCA（配列番号79）、CEA（癌胎児性抗原）（配列番号88）、SCP-1（配列番号92）、GAGE-1（配列番号96）、サバイピン（配列番号98）、Melan-A/MART-1（配列番号100）、およびBAGE（配列番号102）に由来する。これらの11個のタンパク質に関する天然コード配列、またはそれら内の任意のセグメントは、それらのcDNAまたは完全コード（cds）配列、すなわちそれぞれ配列番号5~7、81~83、85~87、89、93、97、99、101および103から決定される。

【0117】

チロシナーゼは、メラニン細胞分化の最も特異的なマーカーの1つであるとみなされる。チロシナーゼは、数種の細胞型、主にメラニン細胞で発現され、黒色腫において高レベルが見出される場合が多い。TuAAとしてのチロシナーゼの有用性は、「異常細胞の幾つかはHLA-A2/チロシナーゼ由来ペプチドの複合体を提示する細胞異常性を受けている個体を同定する方法、および上記個体を治療する方法(METHOD FOR IDENTIFYING INDIVIDUALS SUFFERING FROM A CELLULAR ABNORMALITY SOME OF WHOSE ABNORMAL CELLS PRESENT COMPLEXES OF HLA-A2/TYROSINASE DERIVED PEPTIDES, AND METHODS FOR TREATING SAID INDIVIDUALS)」という表題の米国特許第5,747,271号に教示されている。

【0118】

PMe117としても既知のGP100もまた、黒色腫において高レベルで発現されるメラニン生合成タンパク質である。TuAAとしてのGP100は、「黒色腫抗原、ならびに診断方法および治療方法におけるそれらの使用(MELANOMA ANTIGENS AND THEIR USE IN DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC METHODS)」という表題の米国特許第5,844,075号に開示されている。

【0119】

MART-1（T細胞により認識されるメラノーマ抗原）とも呼ばれるMelan-Aは、黒色腫において高レベルで発現されるもうひとつのメラニン生合成タンパク質である。TuAAとしてのMelan-A/MART-1の有用性は、「MELANOMA ANTIGENS AND THEIR USE IN DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC METHODS」という表題の米国特許第5,874,560号および5,994,523号、および、「ISOLATED NUCLEIC ACID SEQUENCE CODING FOR A TUMOR REJECTION ANTIGEN PRECURSOR PROCESSED TO AT LEAST ONE TUMOR REJECTION ANTIGEN PRESENTED BY HLA-A2」という表題の米国特許第5,620,886号に教示されている。

【0120】

Hom-Mel-40としても既知のSSX-2は、高度の保存された癌精巣抗原ファミリーの成員である(Gure, A.O. et al. *Int. J. Cancer* 72:965-971, 1997)。TuAAとしてのその同定は、「黒色腫特異的抗原をコードする単離された核酸分子、およびそれらの使用(ISOLATED NUCLEIC ACID MOLECULES WHICH ENCODE A MELANOMA SPECIFIC ANTIGE

10

20

30

40

50

N AND USES THEREOF)」という表題の米国特許第 6, 0 2 5, 1 9 1 号に教示されている。癌精巢抗原は、様々な腫瘍に見出されるが、一般に正常な成人の精巢を除く組織には欠如している。SSXファミリーの種々の成員の発現は、腫瘍細胞系において様々に見出されている。SSXファミリー成員間の高度の配列同一性に起因して、ファミリーの1つを超える成員から類似のエピトープが生成され、MHC分子に結合することが可能であり、その結果、このファミリーの一成員に対する幾つかのワクチンがこのファミリーの他の成員と交差反応することができ、それらに対して効果的であり得る(以下の実施例3を参照)。

【0121】

MAGE-1、MAGE-2およびMAGE-3は、本来黒色腫において発見された癌精巢抗原の別のファミリーの成員である(MAGEは、黒色腫関連抗原の短縮形である)が、様々な腫瘍に見出される。TuAAとしてのMAGEタンパク質の同定は、腫瘍拒絶抗原前駆体であるMAGE-1をコードするヌクレオチド配列(NUCLEOTIDE SEQUENCE ENCODING THE TUMOR REJECTION ANTIGEN PRECURSOR, MAGE-1)という表題の米国特許第5, 342, 774号、および多くの続く特許において教示されている。現在、SWISSタンパク質データベースに(ヒト)MAGEに関して17個の記入が存在する。多くの場合、同様にこれらのタンパク質間に広範な類似性が存在し、1つ由来のエピトープは、ファミリーの他の成員に対する交差反応性応答を誘発することができる。これらの数種、最も顕著にはMAGE-H1およびMAGE-D1が腫瘍で観察されず、それらはそれぞれ、精巢および脳、ならびに骨髄間質細胞で発現される。正常組織での交差反応性の可能性は、それらが他のMAGEタンパク質に最も類似していないという事実により改善される。

【0122】

GAGE-1は、癌精巢抗原のGAGEファミリーの成員である(Van den Eynde, B., et al., J. Exp. Med. 182: 689-698, 1995; 米国特許第5, 610, 013号; 第5648226号; 第5, 858, 689号; 第6, 013, 481号; および第6, 069, 001号)。PubGeneデータベースには、12のアクセス可能な明確な成員を記載し、そのうちいくつかは、PAGEまたはXAGEとして同義で知られている。GAGE-1からGAGE-8は顕著に高度な配列同一性を有し、ほとんどのエピトープはファミリーの複数の成員の間で共有される。

【0123】

BAGEは、黒色腫、特に転移性の黒色腫、同様に肺、胸、および頭部と首の扁平上皮細胞の癌腫に広く発現する、癌精巢抗原である。TuAAとしてのその有用性は、「TUMOR REJECTION ANTIGENS WHICH CORRESPOND TO AMINO ACID SEQUENCES IN TUMOR REJECTION ANTIGEN PRECURSOR BAGE, AND USES THEREOF」という表題の米国特許第5, 683, 888号および、「ISOLATED NUCLEIC ACID MOLECULES CODING FOR BAGE TUMOR REJECTION ANTIGEN PRECURSORS」という表題の米国特許第5, 571, 711号に教示されている。

【0124】

NY-ESO-1は、広範囲の腫瘍において見出される癌精巢抗原であり、CTAG-1(癌精巢抗原-1)およびCAG-3(癌抗原-3)としても既知である。TuAAとしてのNY-ESO-1は、食道癌関連抗原をコードする単離された核酸分子、それらの抗原、およびそれらの使用(ISOLATED NUCLEIC ACID MOLECULE ENCODING AN ESOPHAGEAL CANCER ASSOCIATED ANTIGEN, THE ANTIGEN ITSELF, AND USES THEREOF)という表題の米国特許第5, 804, 381号に開示されている。広範な配列同一性をコードする抗原を有するパラログな遺伝子座であるLAGE-1a/s(配列番号75)およびLAGE-1b/L(配列番号76)は、ヒトゲノムの公的に利用可能なアセンブリにおいて開示され、選択的スプライシングにより生じると結論付けられている。さらに、CT-2(またはCTAG-2、癌精巢抗原-2)は、LAGE-1b/Lの対立遺伝子、突然変異体、またはシーケンシング不一致のようである。広範な配列同一性に起因して、NY-ESO-1由来の多くのエピトープも、これらの他の抗原を発現する腫瘍に対する免疫性を誘発することができる。図1を参照されたい。タンパク質はアミノ酸70まで事実上同一であ

る。71から134まで、NY-ESO-1とLAGEとの間の最長の同一性の行程は6残基であるが、潜在的交差反応性配列が存在する。また、135から180まで、NY-ESOおよびLAGE-1a/sはたった一つの残基を除いて同一であるが、LAGE-1b/Lは選択的スプライスにより未関連である。CAMELおよびLAGE-2抗原は、LAGE-1 mRNAに由来するようであるが、交互のリーディングフレームに由来し、したがって未関連タンパク質配列を生じる。より最近では、GenBankのアクセッション番号AF277315.5であるホモサピエンスの染色体XクローンRP5-865E18、RP5-1087L19の完全配列は、LAGE1(ゲノム構築物中のCTAG-2に相当する)、さらにLAGE2-AおよびLAGE2-B(ともにゲノム構築物中のCTAG-1に相当する)として呼ばれるこの領域での3つの別個の遺伝子座を報告する

10

【0125】

「前立腺特異的膜抗原(PROSTATE-SPECIFIC MEMBRANES ANTIGEN)」という表題の米国特許第5,538,866号に記載されるTuAAであるPSMA(前立腺特異的膜抗原)は、正常な前立腺上皮により、および前立腺癌中で高レベルで発現される。PSMAは、非前立腺腫瘍の新生血管系でも見出されている。したがって、PSMAは、前立腺癌および他の腫瘍の新生血管系の両方に対して誘導されるワクチンに関する基礎を形成することができる。この後者の概念は、米国特許公開第20030046714号、PCT国際公開第02/069907号、および2001年3月7日に出願された癌用の抗新生血管ワクチン(ANTI-NEOVASCULAR VACCINES FOR CANCER)という表題の米国特許仮出願第60/274,063号、および「癌用の抗新生血管調製物(ANTI-NEOVASCULAR PREPARATIONS FOR CANCER)」という表題の2002年3月7日に出願された米国出願第10/094,699号(代理人整理番号CTLIMM.015A)により詳細に記載されている。前記出願および公開に開示された教示と実施の形態は、本願発明と関連し、そして本願発明と関連して有用である、本願を支持する原則および実施の形態として意図される。すなわち、腫瘍が成長するにつれ、腫瘍が新規血管の内殖を強化する。これは、非血管化腫瘍の中心が概して壊死状態にある場合、成長を持続するのに必要であると理解され、血管新生阻害剤は腫瘍後退を引き起こすことが報告されている。かかる新規血管、すなわち新生血管系は、樹立血管において見出されない抗原を発現し、したがってそれらを特異的に標的とすることができる。新血管抗原に対するCTLを誘発することにより、血管を崩壊することができ、腫瘍に対する栄養の流れ(および腫瘍からの廃棄物の除去)を妨げ、後退を招く。

20

30

【0126】

PSMA mRNAの選択的スプライシングはまた、Met₅₈に見かけの開始を有するタンパク質を導き、それにより「選択的にスプライシングされた前立腺特異的膜抗原をコードする単離された核酸分子、およびそれらの使用(ISOLATED NUCLEIC ACID MOLECULE ENCODING ALTERNATIVELY SPLICED PROSTATE-SPECIFIC MEMBRANES ANTIGEN AND USES THEREOF)」という表題の米国特許第5,935,818号に記載されるように、PSMAの推定膜アンカー領域を欠失させる。PSMA様タンパク質と称されるタンパク質であるGenbankアクセッション番号AF261715は、PSMAのアミノ酸309~750にほぼ同一であり、異なる発現プロフィールを有する。したがって、最も好ましいエピトープは、アミノ酸58~308に位置されるN末端を有するものである。

40

【0127】

MAPE、DAGEおよびOIP4としても既知のPRAMEは、最初は黒色腫抗原として観察された。続いて、PRAMEはCT抗原として認識されたが、多くのCT抗原(例えば、MAGE、GAGEおよびBAGE)と異なり、急性骨髄性白血病において発現される。PRAMEは、それが限定された配列類似性を共有する仮説のタンパク質から大部分が構成されるMAPEファミリーの成員である。TuAAとしてのPRAMEの有用性は、腫瘍拒絶抗原前駆体DAGEをコードする単離された核酸分子、およびそれらの使用(ISOLATED NUCLEIC ACID MOLECULES CODING FOR TUMOR REJECTION ANTIGEN PRECURSOR DAGE AND USES THEREOF)」という表題の米国特許第5,830,753号に教示されてい

50

る。

【0128】

P S A、すなわち前立腺特異的抗原は、カリクレインファミリーのペプチダーゼ、および前立腺の分化抗原である。胸部組織での発現も報告されている。代替りの名称としては、
 - セミノプロテイン、カリクレイン3、セミノゲラーゼ(seminogelase)、セミニン、
 およびP - 30抗原が挙げられる。P S Aは、様々な選択的スプライシング産物である前立腺ノドのカリクレイン - 1および - 2、ならびにカリクレイン4と、高度の配列同一性を有し、これは前立腺および胸部組織でも発現される。他のカリクレインは概して、より小さな配列同一性を共有し、異なる発現プロファイルを有する。それにもかかわらず、任意の特定エピトープが非標的組織をプロセッシングすることにより(最も一般的にはハウスキープングプロテアソームにより)遊離される可能性とともに、そのエピトープにより誘起され得る交差反応性が、ワクチンを設計する際に考慮されるべきである。

10

【0129】

S C A H - 2としても既知のP S C A、すなわち前立腺幹細胞抗原は、前立腺上皮細胞において優先的に発現される分化抗原であり、前立腺癌で過剰発現される。より低レベルの発現が、消化管および腎臓の集合管の神経内分泌細胞を含む幾つかの正常組織で見られる。P S C Aは、「ヒト幹細胞抗原(HUMAN STEM CELL ANTIGENS)」という表題の米国特許第5,856,136号に記載されている。

【0130】

H O M - T E S - 14としても既知のシナプトネマ構造タンパク質1(S C P - 1)は、減数分裂関連タンパク質、および癌精巣抗原である(Tureci, O., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:5211-5216, 1998)。癌抗原として、その発現は細胞周期調節性でなく、S C P - 1は、神経膠腫、胸部、腎細胞および卵巣癌腫において頻繁に見出される。S C P - 1は、ミオシンに対していくらかの類似性を有するが、数個の十分な同一性を有する場合、その交差反応性エピトープは目下の期待ではない。

20

【0131】

フィブロネクチンのE D - Bドメインもまた、潜在的な標的である。フィブロネクチンは、発達上調節される選択的スプライシングの対象であり、E D - Bは、主として腫瘍胎児組織で使用される単一エクソンによりコードされる(Matsuura, H. and S. Hakomori Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:6517-6521, 1985, Carnemolla, B. et al. J. Cell Biol. 108:1139-1148, 1989, Loridon-Rosa, B. et al. Cancer Res. 50:1608-1612, 1990, Nicolò, G. et al. Cell Differ. Dev. 32:401-408, 1990, Borsi, L. et al. Exp. Cell Res. 199:98-105, 1992, Oyama, F. et al. Cancer Res. 53:2005-2011, 1993, Mandel, U. et al. APMIS 102:695-702, 1994, Farnoud, M.R. et al. Int. J. Cancer 61:27-34, 1995, Pujuguet, P. et al. Am. J. Pathol. 148:579-592, 1996, Gabler, U. et al. Heart 75:358-362, 1996, Chevalier, X. Br. Rheumatol. 35:407-415, 1996, Midulla, M. Cancer Res. 60:164-169, 2000)。

30

【0132】

E D - Bドメインはまた、新生血管系のフィブロネクチンでも発現される(Kaczmarek, J. et al. Int. J. Cancer 59:11-16, 1994, Castellani, P. et al. Int. J. Cancer 59:612-618, 1994, Neri, D. et al. Nat. Biotech. 15:1271-1275, 1997, Karelina, T.V. and A.Z.Eisen Cancer Detect. Prev. 22:438-444, 1998, Tarli, L. et al. Blood 94:192-198, 1999, Castellani, P. et al. Acta Neurochir. (Wien) 142:277-282, 2000)。腫瘍胎児ドメインとして、E D - Bドメインは、新生血管系で発現されるほかに、新生細胞により発現されるフィブロネクチンにおいて一般に見出される。したがって、E D - Bドメインを標的とするC T L誘発性ワクチンは、2つの作用メカニズム：腫瘍細胞の直接溶解、および腫瘍関連新生血管系の破壊による腫瘍血液供給の崩壊を示すことができる。C T L活性はワクチン使用中止後に迅速に遅延することができるため、正常血管新生による妨害は最小限であり得る。新生血管系を標的とするワクチンの設計および試験は、「癌用の抗新生血管系ワクチン(ANTI-NEOVASCULATURE VACCINES FOR CANCER)」という表題の

40

50

米国特許仮出願第 60 / 274 , 063 号、およびこの出願と同日 (2002 年 3 月 7 日) に出願された「癌用の抗新生血管系調製物 (ANTI-NEOVASCULATURE PREPARATIONS FOR CANCER)」という表題の米国特許出願第 10 / 094 , 699 号 (代理人整理番号 C T L I M M . 0 . 1 5 A) に記載されている。腫瘍細胞系は、「HLA トランスジェニックマウス腫瘍細胞系 (HLA-TRANSGENIC MURINE TUMOR CELL LINE)」という表題の 2002 年 3 月 7 日に米国特許仮出願第 60 / 363 , 131 号 (代理人整理番号 C T L I M M . 0 2 8 P R) に開示されている。

【 0 1 3 3 】

癌胎児性抗原 (C E A) は、1965 年に最初に記載された典型的な腫瘍胎児タンパク質である (Gold and Freedman, J. Exp. Med. 121:439-462, 1965。より完全な参照文献は、Online Medelian Inheritance in Man; record 114890に見出すことができる)。C E A は、癌胎児性抗原関連細胞接着分子 5 (C E A C A M 5) と公式に解明された。その発現は、消化管の上皮内層の腺癌および胎児結腸と最も強力に関連している。C E A は、免疫グロブリンスーパー遺伝子ファミリーの成員、および C E A サブファミリーの特徴的な成員である。

10

【 0 1 3 4 】

バキュロウイルス I A P リピート含有タンパク 5 (Baculoviral IAP Repeat-Containing Protein 5) (B I R C 5) としても知られるサバイピンは、発現において腫瘍胎児パターンを有する別のタンパク質である。サバイピンは、アポトーシス阻害タンパク (I A P) 遺伝子ファミリーの成員の一つである。サバイピンは、癌において広く過剰発現し (Ambrosini, G. et al., Nat. Med. 3:917-921, 1997; Velculescu V.E. et al., Nat. Genet. 23:387-388, 1999)、そのアポトーシスのインヒビターとしての機能は、悪性の表現系に貢献すると信じられている。

20

【 0 1 3 5 】

H E R 2 / N E U は、上皮成長因子受容体に関連し (van de Vijver, et al., New Eng. J. Med. 319:1239-1245, 1988)、かつ c - E R B B 2 癌遺伝子に外見上同一である (Di Fiore, et al., Science 237: 178-182, 1987)癌遺伝子である。E R B B 2 の過剰発現は、前立腺癌の悪性形質転換に関与される。H E R 2 として、E R B B 2 は、他の腫瘍の中でも乳癌の 25 ~ 30 % で増幅および過剰発現され、ここで発現レベルは、腫瘍の攻撃性と相関している (Slamon, et al., New Eng. J. Med. 344:783-792, 2001)。より詳細な説明が、Online Medelian Inheritance in Man, record 164870 で入手可能である。

30

【 0 1 3 6 】

有用なエピトープを、以下の実施例で記載されるように同定および試験した。しかしながら、これらの実施例は、単なる説明の目的のために意図され、いかなる場合においても本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【 実施例 】

【 0 1 3 7 】

実施例 1

エピトープの製造

A . エピトープの合成的生産

配列番号 1、8、9、11 ~ 23、26 ~ 29、32 ~ 44、47 ~ 54、56 ~ 63、66 ~ 68、または 108 ~ 602 のいずれかのアミノ酸配列を有するペプチドを、F M O C 固相合成方法または t B O C 固相合成方法のいずれかを用いて合成する。合成後、適切な保護スカベンジャーの存在下で、それぞれトリフルオロ酢酸またはフッ化水素のいずれかを用いて、ペプチドをそれらの支持体から切り出す。蒸発により酸を除去した後、ペプチドをエーテルで抽出して、スカベンジャーおよび粗原料を除去して、続いて沈殿したペプチドを凍結乾燥する。粗製ペプチドの純度を H P L C、配列解析、アミノ酸解析、対イオン含有量解析、および他の適切な手段により測定する。粗製ペプチドが十分に純粋 (約 90 % 以上純粋) である場合、粗製ペプチドをそのまま使用することができる。薬剤物質規格を満たすのに精製が必要とされる場合、以下の：再沈殿、逆相クロマトグラフィ

40

50

、イオン交換クロマトグラフィ、サイズ排除クロマトグラフィもしくは疎水性相互作用クロマトグラフィ、または向流分配のうちの1つあるいは組合せを用いて、ペプチドを精製する。

【0138】

薬剤製品配合物

GMPグレードのペプチドを、非経口的に許容可能な水性、有機性もしくは水性 - 有機性緩衝液または溶媒系中に配合し、その中ではペプチドは、依然として物理学的および化学的に安定性であり、生物学的に強力のままである。一般に、緩衝液、または緩衝液の組合せ、または緩衝液および有機溶媒の組合せが適切である。pH範囲は通常、6 ~ 9である。有機改質剤または他の賦形剤を添加して、ペプチドを可溶化し、かつそれを安定化するのを助長することができる。これらとしては、界面活性剤、脂質、補助溶媒、酸化防止剤、キレート化剤、および還元剤が挙げられる。凍結乾燥製品の場合には、ショ糖またはマンニトール、あるいは他の凍結乾燥助剤を添加することができる。ペプチド溶液を、それらの最終的な容器施栓系へと膜濾過することにより滅菌し、診療所で溶解するために凍結乾燥するか、または使用するまで保管する。

10

【0139】

B. 核酸ワクチンとして使用するための発現ベクターの構築

3つの一般的なエピトープ発現ベクターの構築を以下に提示する。これらの設計の特定の利点は、PCT国際公開第01/82963号および「標的関連抗原のエピトープをコードする発現ベクター (EXPRESSION VECTORS ENCODING EPITOPES OF TARGET-ASSOCIATED ANTIGENS)」という表題の米国特許出願第09/561,572号に記載されている。さらに、ベクターのデザインの戦略は、PCT国際公開第03/063770号; 2002年11月7日出願した米国特許出願第10/292,413号、および「EXPRESSION VECTORS ENCODING EPITOPES OF TARGET-ASSOCIATED ANTIGEN AND METHODS FOR THEIR DESIGN」という表題の米国仮特許出願第60/336,968号に記載されている。前記PCT国際公開および出願に開示された教示と実施の形態は、本願発明と関連し、そして本願発明と関連して有用である、本願を支持する原則および実施の形態として意図される。

20

【0140】

次に、適切な大腸菌をプラスミドでトランスフェクトし、選択培地に添加した。幾つかのコロニーが、懸濁培養液中で成長し、制限マッピングにより陽性クローンを同定した。次に、陽性クローンを成長させて、保管バイアル中に分取して、-70 で保管した。

30

【0141】

次に、プラスミドのミニプレップ (QIAprep Spin Mini-prep: Qiagen, Valencia, CA) をこれらの細胞の試料から作製し、自動蛍光ジデオキシ配列解析を用いて、構築物が所望の配列を有するかを確認した。

【0142】

B. 1 pVAX-EP1-IRES-EP2の構築

概要:

この構築物用の開始プラスミドは、Invitrogen(Carlsbad, CA)から購入されるpVAX1である。エピトープEP1およびEP2は、GIBCO BRL(Rockville, MD)により合成された。IRESは、Clontech(Palo Alto, CA)から購入されるpIRESから切除された。

40

【0143】

手順:

1 pIRESを、EcoRIおよびNotIで消化した。消化した断片を、アガロースゲル電気泳動で分離し、切り出したバンドからIRES断片を精製した。

2 pVAX1を、EcoRIおよびNotIで消化し、pVAX1断片をゲル精製した。

3 精製したpVAX1およびIRES断片をともに連結させた。

4 株DH5 のコンピテント大腸菌を、連結混合物で形質転換した。

50

5 得られたコロニーのうちの4つからミニプレップを作製した。

6 制限酵素消化解析を、ミニプレップDNAに実施した。IRES挿入物を有する1つの組換えコロニーを、EP1およびEP2のさらなる挿入に使用した。この中間体構築物をpVAX-IRESと呼んだ。

7 EP1およびEP2をコードするオリゴヌクレオチドを合成した。

8 EP1を、AflII部位とEcoRI部位との間でpVAX-IRESにサブクローニングして、pVAX-EP1-IRESを作製した。

9 EP2を、SalI部位とNotI部位との間でpVAX-EP1-IRESにサブクローニングして、最終構築物pVAX-EP1-IRES-EP2を作製した。

10 EP1-IRES-EP2挿入物の配列をDNAシーケンシングにより確認した。

【0144】

B2. pVAX-EP1-IRES-ISS-NISの構築

概要：

この構築物用の開始プラスミドは、pVAX-EP1-IRES-EP2（実施例1）であった。この構築物に導入されるISS（免疫刺激配列）はAACGTTであり、使用されるNIS（核内移行配列を意味する）は、SV40 72bp反復配列である。ISS-NISは、GIBCO BRLにより合成された。図2を参照されたい。

【0145】

手順：

1 pVAX-EP1-IRES-EP2をNruIで消化し、直線化プラスミドをゲル精製した。

2 ISS-NISオリゴヌクレオチドを合成した。

3 精製した直線化pVAX-EP1-IRES-EP2および合成ISS-NISとともに連結させた。

4 株DH5のコンピテント大腸菌を、連結産物で形質転換した。

5 得られたコロニーからミニプレップを作製した。

6 ミニプレップの制限酵素消化を実施した。

7 挿入物を有するプラスミドをシーケンシングした。

【0146】

B3. pVAX-EP2-UB-EP1の構築

概要：この構築物用の開始プラスミドは、pVAX1 (Invitrogen)であった。EP2およびEP1は、GIBCO BRLにより合成された。構築物における76個のアミノ酸をコードする野生型ユビキチンcDNAは、酵母からクローニングされた。

【0147】

手順：

1 酵母mRNAを用いて、RT-PCRを実施した。プライマーは、酵母ユビキチンの完全コード配列を増幅するように設計した。

2 RT-PCR産物を、アガロースゲル電気泳動を用いて解析した。予測サイズを有するバンドをゲル精製した。

3 精製したDNAバンドを、EcoRV部位でpZERO1にサブクローニングした。得られたクローンをpZERO-UBと称した。

4 pZERO-UBの幾つかのクローンをシーケンシングして、さらに操作する前にユビキチン配列を確認した。

5 EP1およびEP2を合成した。

6 EP2、ユビキチン、およびEP1を連結させて、挿入物を、BamHIとEcoRIとの間でpVAX1にクローニングして、それをCMVプロモーターの制御下に置いた。

7 挿入物EP2-UB-EP1の配列をDNAシーケンシングにより確認した。

【0148】

10

20

30

40

50

実施例 2

有用なエピトープ変異体の同定

10量体FLPWHRLFL L (配列番号1)は、有用なエピトープとして同定される。この配列に基づいて、多数の変異体が作製される。HLA結合アッセイで活性を示す変異体(実施例3、セクション6を参照)が有用であると同定され、続いてワクチンに配合される。解析された、結合の安定性を上昇させる変異体は、特に有用であり、例えば、「Methods for Selecting and Producing T Cell Peptide Epitopes and Vaccines Incorporating Said Selected Epitopes.」という表題のPCT国際公開第97/41440号に記載されている。

【0149】

FLPWHRLFL Lの長さ変異体のHLA-A2結合を評価した。プロテアソーム消化解析は、9量体FLPWHRLFL (配列番号8)のC末端も産生されることを示す。さらに、9量体LPWHRLFL L (配列番号9)は、10量体のN末端トリミングから生じ得る。ともにHLA-A*0201分子に結合すると予測されるが、これら2つの9量体のうち、FLPWHRLFL Lがより有意な結合を示し、好ましい(図3Aおよび図3Bを参照)。

【0150】

*in vitro*プロテアソーム消化およびN末端プールシーケンシングは、チロシナーゼ_{207~216} (配列番号1)がチロシナーゼ_{207~215} (配列番号8)よりも一般的に産生されることを示すが、後者のペプチドは、最適なワクチン設計に到達する際に潜在的に重要である優れた免疫原性を示す。FLPWHRLFL L、すなわちチロシナーゼ_{207~215} (配列番号8)を、HLA-A2⁺血液の*in vitro*免疫で使用して、CTLを生成させた(以下のCTL誘発培養を参照)。標準的クロム放出アッセイにおける標的として、ペプチドパルス化T2細胞を用いて、チロシナーゼ_{207~215} (配列番号8)により誘発されるCTLが同様にチロシナーゼ_{207~216} (配列番号1)を認識することを見出した(図3Cを参照)。これらのCTLはまた、HLA-A2⁺のチロシナーゼ⁺腫瘍細胞系624.38およびHTB64を認識するが、624.38のHLA-A2⁺誘导体である624.28を認識しない(図3C)。したがって、*in vivo*で産生されるこれらの2つのエピトープの相対量は、ワクチン設計において重要とならない。

【0151】

CTL誘導培養

正常ドナー由来のPBMCを、パフィーコートから、Ficoll-Hypaqueにおける遠心分離により精製した。すべての培養が自家血漿(AP)を用いて実施され、潜在的異種病原体への暴露およびFBSペプチドの認識を回避した。ペプチド特異的CTLの*in vitro*生成を選ぶために、本発明者等は、APCとして自己樹状細胞(DC)を使用した。記載される(Keogh et al., 2001)ように、DCが生成され、DCおよびPBMC由来のペプチドを用いてCTLが誘発された。すなわち、単球が富化された細胞画分をGM-CSFおよびIL-4とともに5日間培養して、2μg/mlのCD40を有する培地中でさらに2日間培養して、成熟させた。2×10⁶個のCD8⁺が富化されたTリンパ球/ウェル、および2×10⁵個のペプチドパルス化DC/ウェルを、10%AP、10ng/ml IL-7、および20IU/ml IL-2を添加したRPMI 2ml中で、24ウェルプレートで共存培養した。7日目および14日目に、自家照射ペプチドパルス化DCで培養物を再刺激した。

【0152】

FLPWHRLFL Lの配列変異体を以下のように構築する。NIH/BIMAS MHC結合予測プログラム(以下の実施例3における参照文献を参照)からの結合係数表(表3を参照)と一貫して、結合は、アンカー位置である位置9にあるLをVに変更することにより改善することができる。結合はまた、一般により少ない程度ではあるが、非アンカー位置での変化により変更することができる。概して表3を参照して、結合は、比較的大きな係数を有する残基を使用することにより増大させることができる。配列中の変化もま

10

20

30

40

50

た。MHCへの結合に対するそれらの影響に関係なく、免疫原性を変更させることができる。したがって、結合および/または免疫原性は、以下のように改善させることができる。

【0153】

位置3にあるPを、F、L、M、W、またはYで置換することによるもの：これらはすべて、結合に対する影響に関係なく、免疫原性を改良することもできる嵩高い(bulkier)残基である。それぞれアミンおよびヒドロキシ保有残基であるQおよびN、ならびにSおよびTもまた、より強力な交差反応性応答を誘起することができる。

【0154】

位置4にあるWをDまたはEで置換することにより、結合を改善するもの：陰電荷のこの付加もまた、エピトープをより免疫原性とさせることができる一方で、場合によっては、天然エピトープとの交差反応性を減少させる。あるいは、FまたはYの保存的置換は交差反応性応答を誘起することができる。

10

【0155】

位置5にあるHをFで置換することにより、結合を改善するもの：Hは、部分的に荷電されるとみなすことができ、したがって場合によっては電荷の損失が交差反応性を妨害し得る。この位置での完全に荷電された残基RまたはKの置換は、電荷依存的交差反応性を崩壊することなく、免疫原性を高めることができる。

【0156】

位置6にあるRを、I、L、M、V、F、W、またはYで置換することによるもの：同じ注意および代替法が位置5と同様にここでも適用される。

20

【0157】

位置7にあるLをWまたはFで置換することにより、結合を改善するもの：この位置でのV、I、S、T、Q、またはNの置換は一般に、このモデルにより結合親和性を減少させると予測されず(NIHアルゴリズム)、依然として上記のように好適であり得る。

【0158】

位置1および8にあるFとして同様に好ましいYおよびWは、有用な交差反応性を誘起することができる。最終的に、嵩高さの方向における置換が一般に免疫原性を改善するのに好まれる一方で、位置3~7でのA、S、およびCのようなより小さな残基の置換は、本来嵩高さというよりはサイズの対比が免疫原性において重要な要因であるという理論に従って有用であり得る。Cにおけるチオール基の反応性は、Chen, J.-L., et al. J. Immunol. 165:948-955, 2000で議論されるように、他の特性を導入することができる。

30

【0159】

【表 3】

表3 HLA-A*0201*に関する9量体係数表

ファイル「A_0201_標準」に関するHLA係数表									
アミノ酸 タイプ	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th	9 th
A	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
C	1.000	0.470	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
D	0.075	0.100	0.400	4.100	1.000	1.000	0.490	1.000	0.003
E	0.075	1.400	0.064	4.100	1.000	1.000	0.490	1.000	0.003
F	4.600	0.050	3.700	1.000	3.800	1.900	5.800	5.500	0.015
G	1.000	0.470	1.000	1.000	1.000	1.000	0.130	1.000	0.015
H	0.034	0.050	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.015
I	1.700	9.900	1.000	1.000	1.000	2.300	1.000	0.410	2.100
K	3.500	0.100	0.035	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.003
L	1.700	72.000	3.700	1.000	1.000	2.300	1.000	1.000	4.300
M	1.700	52.000	3.700	1.000	1.000	2.300	1.000	1.000	1.000
N	1.000	0.470	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.015
P	0.022	0.470	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.003
Q	1.000	7.300	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.003
R	1.000	0.010	0.076	1.000	1.000	1.000	0.200	1.000	0.003
S	1.000	0.470	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.015
T	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.500
V	1.700	6.300	1.000	1.000	1.000	2.300	1.000	0.410	14.000
W	4.600	0.010	8.300	1.000	1.000	1.700	7.500	5.500	0.015
Y	4.600	0.010	3.200	1.000	1.000	1.500	1.000	5.500	0.015

*公的に利用可能であるこの表および他の匹敵するデータは、エピトープ変異体を設計する際に、そして特定の變異体が実質的に類似しているか、または機能的に類似しているかどうかを決定する際に有用である。

【0160】

実施例 3

クラスター解析 (SSX - 2_{31~68})

1. エピトープクラスター領域予測:

H.G.Rammensee, J.Bachmann and S.Stevanovicによる書籍「MHCリガンドおよびペプチドモチーフ」に基づいたコンピュータアルゴリズム: SYFPEITHI (インターネット <http://syfpeithi.bmi-heidelberg.com/Scripts/MHCServer.dll/EpPredict.htm>にアクセス)、およびParker, K.C., et al., J. Immunol. 152:163, 1994に記載されるHLAペプチド結合予測(NIH) (インターネット http://bimas.dcrt.nih.gov/molbio/hla_binにアクセス)を用いて、SSX-2 (GI: 10337583)のタンパク質配列を解析した。エピトープクラスター(高予測MHC親和性を有するペプチド断片の平均密度よりも広い領域)を、2000年4月28日に出願された「エピトープクラスター(EPI TOPE CLUSTERS)」という表題の米国特許出願第09/561,571号に完全に記載されるように規定した。エピトープ密度比カットオフ2を用いて、5個のクラスターおよび

10

20

30

40

50

2個のクラスターを、それぞれSYFPEITHIおよびNIHアルゴリズムを用いて規定し、ペプチドは16(SYFPEITHI)および5(NIH)のカットオフを得る。1000分を超える解離の推定半減期を有する、NIHアルゴリズムを用いた場合の最高のスコアリングのペプチドであるSSX-2_{41~49}は、任意の他の予測エピトープと重複しないが、NIH解析においてSSX-2_{57~65}を有するクラスターと重複する。

【0161】

2. ペプチド合成および特性化:

SSX-2_{31~68}、すなわちYFSKEEWEKMKASEKIFYVYMKRKYEAMTKLGFKATLP(配列番号10)は、標準的な固相化学を用いてMPS(Multiple Peptide Systems, San Diego, CA 92121)により合成された。添付の「解析証明書」によれば、このペプチドの純度は95%であった。

10

【0162】

3. プロテアソーム消化:

プロテアソームは、PCT国際公開第01/82963号および2000年4月28日に出願された「エピトープの発見方法(METHOD OF EPITOPE DISCOVERY)」という表題の米国特許出願第09/561,074号に記載されるプロテアソーム単離プロトコルを用いて、ヒト赤血球から単離した。前記PCT国際公開および出願に開示された教示と実施の形態は、本願発明と関連し、そして本願発明と関連して有用である、本願を支持する原則および実施の形態として意図される。SDS-PAGE、ウェスタンブロッティング、およびELISAを、品質制御アッセイとして使用した。プロテアソームの最終濃度は4mg/mlであり、これは非妨害タンパク質アッセイにより決定された(Geno Technologies Inc.)。プロテアソームは、25µlのアリコートで-70で保管した。

20

【0163】

SSX-2_{31~68}をミリQ水に溶解し、2mMのストック溶液を調製し、20µlのアリコートを-20で保管した。

【0164】

プロテアソームの1つのチューブ(25µl)を-70の保管から取り出し、氷上で解凍した。続いて、それを再度ピペティングすることにより2mMのペプチド12.5µlと、完全に混合した(試料は氷上に保ったままであった)。混合した後、試料5µlを即座に取り出して混合し、10%TFA1.25µlを含有するチューブに移した(TFAの最終濃度は2%であった)T=0分の試料)。次に、プロテアソーム消化反応を開始させ、プログラム可能な熱制御計において37で実施した。さらに5µlの試料を、それぞれ15分、30分、60分、120分、180分、および240分に取り出した。反応は、上述と同様に試料を10%TFA1.25µlに添加することにより停止させた。MALDI-MSで解析するまで、試料を氷上に保つか、または凍結させた。HPLC解析およびN末端シーケンシングのために、試料はすべて-20で保存および保管された。ペプチドのみ(プロテアソームなし)をブランク対照として使用した(ペプチド2µl+トリス緩衝液(20mM、pH7.6)4µl+TFA1.5µl)。

30

【0165】

4. MALDI-TOF MS測定:

各時点に関して、マトリックス溶液(10mg/ml AcCN/H₂O(70:30)中の-シアノ-4-ヒドロキシケイ皮酸)0.3µlをまず試料スライド上に適用し、続いて等容量の消化した試料をスライド上でマトリックス溶液と穏やかに混合した。スライドを周辺空気で3~5分間乾燥させた後、質量スペクトルを得た。MSは、ペプチド/タンパク質標準物質を用いて較正されるLaserMat 2000 MALDI-TOF質量分析計で実施した。測定の精度を向上させるために、ペプチド基質の分子イオン重量(MH⁺)を内部較正標準として使用した。T=120分の消化試料の質量スペクトルを図4に示す。

40

【0166】

5. MSデータ解析およびエピトープの同定:

50

測定した質量ピークを帰属するために、UCSF Mass Spectrometry FacilityからのツールであるコンピュータプログラムMS - P r o d u c t (<http://prospector.ucsf.edu/ucsfhtml3.4/msprod.htm>にアクセス可能)を用いて、すべての考え得る断片(NおよびC末端イオン、および内部断片)、およびそれらの相当する分子量を生成した。質量分析計の感度に起因して、平均分子量を使用した。消化の行程で観察される質量ピークを表4に概要するように同定した。

【0167】

S Y F P E I T H IまたはN I HアルゴリズムによりH L Aを結合すると予測される8~10アミノ酸長の配列が同時にC末端にある断片をさらなる研究用に選択した。手順の消化工程および予測工程は任意の順序で有用に実施することができる。ここで記載されるプロテアソーム消化に使用される基質ペプチドは予測H L A - A 2 . 1結合配列を包含するように特異的に設計されたが、消化の実際の産物は、他のM H C分子への実際の結合または予測結合に関する事実の後に試験することができる。選択した結果を表5に示す。

10

【0168】

【表 4 - 1】

表 4

SSX-2_{31~68}質量ピーク同定

MS ピーク (測定値)	ペプチド	配列	計算質量 (MH ⁺)
988.23	31-37	YFSKEEW	989.08
1377.68±2.3 8	31-40	YFSKEEWEKM	1377.68
1662.45±1.3 0	31-43	YFSKEEWEKMKAS	1663.90
2181.72±0.8 5	31-47	YFSKEEWEKMKASEKIF	2181.52
2346.6	31-48	YFSKEEWEKMKASEKIFY	2344.71
1472.16±1.5 4	38-49	EKMKASEKIFYV	1473.77
2445.78±1.1 8	31-49*	YFSKEEWEKMKASEKIFYV	2443.84
2607.	31-50	YFSKEEWEKMKASEKIFYVY	2607.02
1563.3	50-61	YMKRKYEAMTKL	1562.93
3989.9	31-61	YFSKEEWEKMKASEKIFYVYMKRKYEAMTKL	3987.77
1603.74±1.5 3	51-63	MKRKYEAMTKLGF	1603.98
1766.45±1.5	50-63	YMKRKYEAMTKLGF	1767.16
1866.32±1.2 2	49-63	VYMKRKYEAMTKLGF	1866.29

10

20

30

40

【表 4 - 2】

4192.6	31-63	YFSKEEWEKMKASEKIFVYMKR KYEAMTKLG F	4192.00
4392.1	31-65**	YFSKEEWEKMKASEKIFVYMKRKYEAMTKLG FKA	4391.25

太字体の配列は、MHCに結合すると予測されるペプチドに相当する。

*質量のみに基づけば、このピークはペプチド32～50に帰属させることもできたが、N末端アミノ酸近位のプロテアソーム除去が起こる可能性は低い。N末端シーケンシング（以下）は31～49への帰属を確認する。

**質量に基づけば、この断片は33～68も表し得る。以下のN末端シーケンシングは31～65への帰属と一致している。

10

【 0 1 6 9 】

【表 5】

表 5

プロテアソームにより生成した断片による予測HLA結合

配列番号	ペプチド	HLA	SYFPEITHI	NIH
11	FSKEEWEKM	B*3501	NP†	90
12	KMKASEKIF	B*08	17	<5
13 & (14)	(K)MKASEKIFY	A1	19 (19)	<5
15 & (16)	(M)KASEKIFYV	A*0201	22 (16)	1017
		B*08	17	<5
		B*5101	22 (13)	60
		B*5102	NP	133
		B*5103	NP	121
17 & (18)	(K)ASEKIFYVY	A1	34 (19)	14
19 & (20)	(K)RKYEAMTKL	A*0201	15	<5
		A26	15	NP
		B14	NP	45 (60)
		B*2705	21	15
		B*2709	16	NP
		B*5101	15	<5
21	KYEAMTKLGF	A1	16	<5
		A24	NP	300
22	YEAMTKLGF	B*4403	NP	80
23	EAMTKLGF	B*08	22	<5

†予測なし

【0170】

表 5 にみられるように、エピトープへの確証的配列の N 末端付加は、同じか、または異なる MHC 制限要素に関するエピトープを生成することができる。特に、(K)RKYEAMTKL (配列番号 19 および (20)) の HLA-B14 との対形成 (ここでは 10 量体は同時 C 末端の 9 量体よりも長い解離の予測半減期を有する) に留意されたい。また、HLA-B*4403 および HLA-B*08 に関するエピトープを創出するために、N 末端トリミングに依存することにより、幾つかの MHC 型とともに有用なワクチンとして使用することができる 10 量体 KYEAMTKLGF (配列番号 21) の場合にも留意されたい。

【0171】

6. HLA-A0201 結合アッセイ:

候補エピトープ KASEKIFYV、すなわち SSX-2_{41~49} (配列番号 15) の HLA-A2.1 への結合を、Stauss 等の方法 (Proc Natl Acad Sci USA 89(17):7871-5 (1992)) の変法を用いてアッセイした。具体的には、表面上で空の MHC 分子または不安定な MHC 分子を発現する T2 細胞を、Iscove 改変 Dulbecco 培地 (IMDM) で 2 度洗浄して、3 μg/ml で ヒト 2-ミクログロブリン (Sigma, St. Louis, MO) を添加した無血清 AIM 培地 (Life Technologies, Inc., Rockville, MD) 中で一晩培養して、96 ウェ

ル平底プレート中で、 3×10^5 個の細胞 / $200 \mu\text{l}$ / ウェルで、800、400、200、100、50、25、12.5、および $6.25 \mu\text{g/ml}$ でペプチドを添加した。再度ピペティングすることによりペプチドを細胞と混合した後、プレートに分配し（あるいは、ペプチドを個々のウェルに添加することができる）、プレートを2分間穏やかに振とうした。インキュベーションは、37 で5% CO_2 インキュベータ中で行った。翌日、無血清RPMI培地で2度洗浄することにより、未結合のペプチドを除去し、飽和量の抗クラスI HLAモノクローナル抗体であるフルオレセインイソチオシアネート (FITC) - 結合抗HLA A2, A28 (One Lambda, Canoga Park, CA) を添加した。4 で30分間インキュベーションした後、0.5% BSA、0.05% (w/v) アジ化ナトリウムを添加したPBS (pH 7.4 ~ 7.6、染色緩衝液) で3回洗浄した。（あるいは、W6/32 (Sigma) を抗クラスI HLAモノクローナル抗体として使用することができ、細胞を染色緩衝液で洗浄した後、フルオレセインイソチオシアネート (FITC) 結合ヤギF(ab')抗マウス-IgG (Sigma) とともに4 で30分間インキュベートし、上述のように3回洗浄することができる）。細胞を染色緩衝液0.5 ml中の再懸濁させた。ペプチド結合により安定化される表面HLA-A2.1分子の解析は、FACSscan (Becton Dickinson, San Jose, CA) を用いて、フローサイトメトリーにより実施した。フローサイトメトリーがすぐに実施されない場合は、1/4容量の2%パラホルムアルデヒドを添加して、暗所において4 で保管することにより、細胞を固定することができる。

【0172】

実験結果を図5に示す。SSX-2_{41~49} (配列番号15) は、陽性対照として使用される既知のA2.1バインダーELPSDYFPSV (HBV_{18~27}、配列番号24) と同程度に、HLA-A2.1に結合することがわかった。HLA-B44結合ペプチドであるAEMGKYSFY (配列番号25) を陰性対照として使用した。陰性対照から得られる蛍光は、アッセイでペプチドを使用しない場合に得られるシグナルと類似していた。陽性および陰性対照ペプチドは、Current Protocols in Immunology p.18.3.2, John Wiley and Sons, New York, 1998中の表18.3.1から選択した。

【0173】

7. 免疫原性:

A. マウスの *in vivo* 免疫

HHD1トランスジェニックA⁰201マウス (Pascolo, S., et al. J. Exp. Med. 185:2043-2051, 1997) を麻酔して、IFA (不完全フロイントアジュバント) $50 \mu\text{l}$ を乳化させたPBS中にSSX-2_{41~49} (配列番号15) 100 nmol およびHTLEピトープペプチド $20 \mu\text{g}$ を含有する $100 \mu\text{l}$ を用いて、外側尾静脈を避けて、尾の基部に皮下注射した。

【0174】

B. 刺激用細胞 (LBS芽細胞) の調製

免疫したマウスの各群に関して2匹のナイーブマウスからの脾臓を用いて、非免疫マウスを屠殺して、死体をアルコール中に入れた。滅菌器具を用いて、マウスの左側 (中央下部) 上に皮膚の最上皮層を切り出し、腹膜を露出させた。腹膜をアルコールに浸し、脾臓を無菌で摘出した。脾臓を無血清培地の入ったペトリ皿に入れた。3 ml シリンジからの滅菌プランジャーを用いて脾臓をつぶして、脾細胞を単離した。細胞を 50 ml コニカル管中で無血清培地中に回収して、皿を十分にすすいだ。細胞を遠心分離して (12000 rpm 、7分)、RPMIで一度洗浄した。新鮮な脾臓細胞をRPMI-10% FCS (ウシ胎児血清) 中に、1 ml 当たり 1×10^6 個の細胞の濃度で再懸濁させた。 25 g/ml のリポ多糖および $7 \mu\text{g/ml}$ の硫酸デキストランを添加した。細胞を、T-75フラスコ中で37 にて3日間、5% CO_2 とともにインキュベートした。脾臓芽細胞を 50 ml 管に回収し、ペレット化し (12000 rpm 、7分)、RPMI中に $3 \times 10^7 / \text{ml}$ へと再懸濁した。芽細胞を、 $50 \mu\text{g/ml}$ で初回刺激用ペプチドにより、室温で4時間パルス標識し、 $25 \mu\text{g/ml}$ で、37 にて20分間、マイトマイシンCで処理

して、DMEMで3回洗浄した。

【0175】

C. in vitro 刺激

芽細胞のLPS刺激の3日後、およびペプチド負荷と同日に、初回刺激したマウスを屠殺して(免疫後14日目)上述のように脾臓を取り出した。3×10⁶個の脾細胞を、10%FCS、5×10⁻⁵M -メルカプトエタノール、100μg/mlストレプトマイシン、および100IU/mlペニシリンを添加したDMEM培地中、5%CO₂で、24ウェルプレート中で37℃にて1×10⁶個のLPS芽細胞/ウェルと共存培養した。3日目に培養物に5%(vol/vol)ConA上清を供給し、7日目に、⁵¹Cr-放出アッセイにおいて細胞溶解活性に関してアッセイした。

10

【0176】

D. CTL活性を測定するクロム放出アッセイ

ペプチド特異的溶解を評価するために、2×10⁶個のT2細胞を、50μg/mlのペプチドと一緒に100μCiのクロム酸ナトリウムとともに37℃にて1時間インキュベートした。インキュベーション中、それらを15分毎に穏やかに振とうした。標識および負荷後、DMEM-10%FCS10mlで細胞を3回洗浄し、上清を捨てた後、新しいキムワイプで各チューブを拭いた。標的細胞を、DMEM-10%FBS中に1×10⁵/mlで再懸濁させた。エフェクター細胞をDMEM-10%FCS中に1×10⁷/mlに調節し、エフェクターの段階3倍希釈物100μlをU底96ウェルプレート中に調製した。ウェル1つ当たり標的細胞100μlを添加した。自発的放出および最大放出を決定するために、標的細胞100μlを含有する6つのさらなるウェルを各標的に関して調製した。自発的放出は、標的細胞を培地100μlとインキュベートすることにより明らかとなり、最大放出は、標的細胞を2%SDS100μlとインキュベートすることにより明らかとなった。続いて、プレートを600rpmで5分間遠心分離して、5%CO₂および80%湿度中、37℃で4時間インキュベートした。インキュベーション後、プレートを1200rpmで5分間遠心分離した。上清を回収して、カウンタを用いて計数した。特異的溶解は以下のように決定した：特異的放出% = [(実験放出 - 自発的放出) / (最大放出 - 自発的放出)] × 100。

20

【0177】

ペプチドでパルス標識した標的細胞の特異的溶解を示すクロム放出アッセイの結果を図6に示す。

30

【0178】

8. 他のSSXタンパク質との交差反応性：

SSX-2_{41~49}(配列番号15)は、他のSSXタンパク質の同じ領域と高度の配列同一性を共有する。周辺領域もまた一般に十分に保存されていた。したがって、ハウスキッピングプロテアソームは、5個すべての配列においてV₄₉後に切断することができる。さらに、SSX_{41~49}はHLA-A*0201を結合すると予測される(表6を参照)。SSX-2_{41~49}による免疫により生成されるCTLは、他のSSXタンパク質を発現する腫瘍細胞と交差反応する。

【0179】

40

【表 6】

表 6

SSX_{41~49}-A*0201 予測結合

配列番号	ファミリー 成員	配列	SYFPEITHI スコア	NIH スコア
15	SSX-2	KASEKIFYV	22	1017
26	SSX-1	KYSEKISYV	18	1.7
27	SSX-3	KVSEKIVYV	24	1105
28	SSX-4	KSSEKIVYV	20	82
29	SSX-5	KASEKIYV	22	175

10

【0180】

実施例 4

クラスター解析 (PSMA_{163~192})

前立腺特異的膜抗原由来の A1 エピトープクラスターである PSMA_{168~190} (配列番号 31) を含有するペプチド AFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDM、すなわち PSMA_{163~192} (配列番号 30) を、433A ABI ペプチド合成機で、標準的な固相 Fmoc 化学を用いて合成した。側鎖脱保護および樹脂からの切り出し後、まずギ酸中に溶解し続いて 30% 酢酸へ希釈したペプチドを、以下の条件：4 ml / 分の流速で線形 AB 勾配 (5% B / 分) (ここで、溶離液 A は 0.1% TFA 水溶液であり、溶離液 B はアセトニトリル中の 0.1% TFA である) で、逆相分取 HPLC C4 カラムに流した。質量分析により判断されるように、予測ペプチドを含有する 16.642 分時点での画分をプールして、凍結乾燥した。次に、本質的に上述のように、ペプチドをプロテアソーム消化および質量スペクトル解析に付した。質量スペクトルからの顕著なピークを表 7 に要約する。

20

30

【0181】

【表 7】

表 7

PSMA_{163~192}質量ピーク同定

ペプチド	配列	計算質量 (MH ⁺)
163-177	AFSPQ GMPEGDLVYV	1610.0
178-189	NY ARTEDFFKLE	1533.68
170-189	PEGDLVYVNY ARTEDFFKLE	2406.66
178-191	NYARTEDFFKLERD	1804.95
170-191	PEGDLVYVNYARTEDFFKLERD	2677.93
178-192	NYARTEDFFKLERDM	1936.17
163-176	AFSPQ GMPEGDLVY	1511.70
177-192	VNYARTEDFFKLERDM	2035.30
163-179	AFSPQ GMPEGDLVYVNY	1888.12
180-192	ARTEDFFKLERDM	1658.89
163-183	AFSPQ GMPEGDLVYVNYARTE	2345.61
184-192	DFFKLERDM	1201.40
176-192	YVNYARTEDFFKLERDM	2198.48
167-185	Q GMPEGDLVYVNYARTEDF	2205.41
178-186	NYARTEDFF	1163.22

太字体の配列は、MHCに結合すると予測されるペプチドに相当する。

表 8 を参照。

【 0 1 8 2 】

N末端プル配列解析

プロテアソーム消化の1時間目のアリコートの一つ(上記実施例3のパート3を参照)を、ABI 473Aタンパク質シーケンサー(Applied Biosystems, Foster City, CA)によりN末端アミノ酸配列解析に付した。切断の部位および効率の決定は、配列サイクル、タンパク質シーケンサーの反復収率、および解析した配列中に特有のアミノ酸の相対収率の考慮に基づいていた。すなわち、特有(解析した配列中の)残基Xがn番目のサイクルのみに出現する場合、切断部位は、N末端方向でその前のn-1残基に存在する。配列に対する質量の帰属における任意の曖昧性を解決するのを助長するほかに、これらのデータはまた質量分析よりも、様々な断片の相対収率のより信頼性の高い徴候を提供する。

【 0 1 8 3 】

10

20

30

40

50

P S M A_{163~192} (配列番号 30) に関して、このプルシーケンシングは、V₁₇₇後の単一の主要な切断部位、および幾つかの少量の切断部位 (特に Y₁₇₉後のもの) を支持する。図 7 A ~ 図 7 C に提示した結果を参照することにより以下のことが明らかとなる:

3 番目のサイクルにある S は、基質の N 末端の存在を示す。

5 番目のサイクルにある Q は、基質の N 末端の存在を示す。

1 番目のサイクルにある N は、V₁₇₇後の切断を示す。

3 番目のサイクルにある N は、V₁₇₅後の切断を示す。表 7 の断片 176 ~ 192 を留意されたい。

5 番目のサイクルにある T は、V₁₇₇後の切断を示す。

1 番目 ~ 3 番目のサイクルにある T は、R₁₈₁、A₁₈₀、および Y₁₇₉後のより一般的な切断を示す。これらのうちの最後のみが、質量分析により検出されるピーク、163 ~ 179 および 180 ~ 192 に相当する。表 7 を参照。他のものが存在しないことは、それらが質量スペクトルにおいて検査されたものよりも小さい断片上に存在することを示すことができる。

4 番目、8 番目、および 10 番目のサイクルにある K は、それぞれ E₁₈₃、Y₁₇₉、および V₁₇₇後の切断を示し、そのすべてが、質量分析により観察される断片に相当する。表 7 を参照。

1 番目および 3 番目のサイクルにある A は、それぞれ基質の N 末端の存在、および V₁₇₇後の切断を示す。

4 番目および 8 番目のサイクルにある P は、基質の N 末端の存在を示す。

6 番目および 10 番目のサイクルにある G は、基質の N 末端の存在を示す。

7 番目のサイクルにある M は、基質の N 末端の存在、および / または F₁₈₅後の切断を示す。

15 番目のサイクルにある M は、V₁₇₇後の切断を示す。

1 番目のサイクルは、D₁₉₁後の切断を示し得る。表 7 を参照。

4 番目および 13 番目のサイクルにある R は、V₁₇₇後の切断を示す。

2 番目および 11 番目のサイクルにある R は、Y₁₇₉後の切断を示す。

2 番目、6 番目、および 13 番目のサイクルにある V は、それぞれ V₁₇₅、M₁₆₉後の切断、および基質の N 末端の存在を示す。表 7 の 176 および 170 で始まる断片に留意されたい。

1 番目、2 番目、および 14 番目のサイクルにある Y は、それぞれ V₁₇₅、V₁₇₇後の切断、および基質の N 末端の存在を示す。

11 番目および 12 番目のサイクルにある L は、それぞれ V₁₇₇後の切断、および基質の N 末端の存在を示し、他のデータと最も一致した解釈である。質量分析と比較して、本発明者等は、2 番目、5 番目、および 9 番目のサイクルにある L は、それぞれ F₁₈₆、E₁₈₃または M₁₆₉、および Y₁₇₉後の切断と一致している。表 7 を参照。

【0184】

エピトープ同定

S Y F P E I T H I または N I H アルゴリズムにより H L A を結合することが予測される 8 ~ 10 アミノ酸長の配列が同時に C 末端にある断片をさらなる解析用に選択した。手順の消化工程および予測工程は任意の順序で有用に実施することができる。ここで記載されるプロテアソーム消化に使用される基質ペプチドは予測 H L A - A 1 結合配列を包含するように特異的に設計されたが、消化の実際の産物は、他の M H C 分子への実際の結合または予測結合に関する事実の後に試験することができる。選択した結果を表 8 に示す。

【0185】

【表 8】

表 8

プロテアソームにより生成した断片による予測HLA結合

配列番号	ペプチド	HLA	SYFPEITHI	NIH
32 & (33)	(G)MPEGDLVY V	A*0201	17 (27)	(2605)
		B*0702	20	<5
		B*5101	22	314
34 & (35)	(Q)GMPEGDLV Y	A1	24 (26)	<5
		A3	16 (18)	36
		B*2705	17	25
		B*5101	15	NP†
36	MPEGDLVY	B*5101	15	NP†
37 & (38)	(P)EGDLVYVN Y	A1	27 (15)	12
		A26	23 (17)	NP
39	LVYVNYARTE	A3	21	<5
40 & (41)	(Y)VNYARTED F	A26	(20)	NP
		B*08	15	<5
		B*2705	12	50
42	NYARTEDFF	A24	NP†	100
		Cw*0401	NP	120
43	YARTEDFF	B*08	16	<5
44	RTEDFFKLE	A1	21	<5
		A26	15	NP

†予測なし

【0186】

HLA-A*0201結合アッセイ:

HLA-A*0201結合研究を、本質的に上記実施例3に記載するように、PSMA₆₈₋₁₇₇、すなわちGMPEGDLVYV(配列番号33)を用いて実施した。図8に見られるように、このエピトープは、陽性対照ペプチドよりもはるかに低濃度で、有意な結合を示す。このアッセイ(およびこの開示全体にわたって)対照として使用されるMelan-AペプチドであるELAGIGILT Vは、実際に天然配列(EAAGIGILT V)の変異体であり、このアッセイにおいて高親和性を示す。

【0187】

実施例5

クラスター解析(PSMA₂₈₁₋₃₁₀)

前立腺特異的膜抗原由来のA1エピトープクラスターであるPSMA₂₈₃₋₃₀₇(配列番号46)を含有する別のペプチドであるRGIAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLEKMG、すなわちPSMA₂₈₁₋₃₁₀(配列番号45)を、433AABIペプチド合成機で、標準的な固相Fmoc化学を用いて合成した。側鎖脱保護および樹脂

10

20

30

40

50

からの切り出し後、 ddH_2O 中のペプチドを、以下の条件：4 ml / 分の流速で線形 A B 勾配（5 % B / 分）（ここで、溶離液 A は 0 . 1 % T F A 水溶液であり、溶離液 B はアセトニトリル中の 0 . 1 % T F A である）で、逆相分取 H P L C C 1 8 カラムに流した。質量分析により判断されるように、予測ペプチドを含有する 1 7 . 0 6 1 分時点での画分をプールして、凍結乾燥した。次に、本質的に上述のように、ペプチドをプロテアソーム消化および質量スペクトル解析に付した。質量スペクトルからの顕著なピークを表 9 に要約する。

【 0 1 8 8 】

【表 9 - 1】

表 9

P S M A_{281~310} 質量ピーク同定

ペプチド	配列	計算質量 (MH ⁺)
281-297	RGIAEAV GLPSIPVHPI *	1727.07
286-297	AVGLPSIPVHPI **	1200.46
287-297	VGLPSIPVHPI	1129.38
288-297	GLPSIPVHPI [†]	1030.25
298-310	GYDAQK LLEKMG ‡	1516.5
298-305	GYDAQ KL S	958.05
281-305	RGIAEAVGLPSIPVHPI IGYYDAQKL	2666.12
281-307	RGIAEAVGLPSIPVHPI IGYYDAQKLE	2908.39
286-307	AVGLPSIPVHPI IGYYDAQKLE ¶	2381.78
287-307	VGLPSIPVHPI IGYYDAQKLE	2310.70
288-307	GLPSIPVHPI IGYYDAQKLE #	2211.57
281-299	RGIAEAVGLPSIPVHPI IGY	1947
286-299	AVGLPSIPVHPI IGY	1420.69
287-299	VGLPSIPVHPI IGY	1349.61
288-299	GLPSIPVHPI IGY	1250.48
287-310	VGLPSIPVHPI IGYYDAQKLEKMG	2627.14
288-310	GLPSIPVHPI IGYYDAQKLEKMG	2528.01

太字体の配列は、MHCに結合すると予測されるペプチドに相当する。

表 10 を参照。

*質量のみに基づけば、このピークは 296 ~ 310 または 288 ~ 303 でもあり得る。

**質量のみに基づけば、このピークは 298 ~ 307 でもあり得る。HPL

10

20

30

40

【表 9 - 2】

Cおよび質量分析の組合せは、幾つか後の時点で、このピークは両方の種の混合物であることを示す。

†質量のみに基づけば、このピークは289～298でもあり得る。

#質量のみに基づけば、このピークは281～295または294～306でもあり得る。

§質量のみに基づけば、このピークは297～303でもあり得る。

¶質量のみに基づけば、このピークは285～306でもあり得る。

#質量のみに基づけば、このピークは288～303でもあり得る。

これらの代替的帰属のいずれもN末端プール配列分析で支持されない。

10

【0189】

N末端プール配列解析

プロテアソーム消化の1時間目のアリコートの一つ(上記実施例3のパート3を参照)を、ABI 473Aタンパク質シーケンサー(Applied Biosystems, Foster City, CA)によりN末端アミノ酸配列解析に付した。切断の部位および効率の決定は、配列サイクル、タンパク質シーケンサーの反復収率、および解析した配列中に特有のアミノ酸の相対収率の考慮に基づいていた。すなわち、特有(解析した配列中の)残基Xがn番目のサイクルのみに出現する場合、切断部位は、N末端方向でその前のn-1残基に存在する。配列に対する質量の帰属における任意の曖昧性を解決するのを助長するほかに、これらのデータはまた質量分析よりも、様々な断片の相対収率のより信頼性高い徴候を提供する。

20

【0190】

PSMA_{281~310}(配列番号45)に関して、このプールシーケンシングは、他の少量の切断部位の中でも、V₂₈₇およびI₂₉₇後の2つの主要な切断部位を支持する。図9に提示した結果を参照することにより以下のことが明らかとなる:

4番目および11番目のサイクルにあるSは、それぞれV₂₈₇後の切断、および基質のN末端の存在を示す。

30

8番目のサイクルにあるHは、V₂₈₇後の切断を示す。10~11にかけて存在する高さの低下に対して、位置9および位置10のピーク高さの衰退の欠如は、シーケンシング反応における潜伏期を表すピークではなく、同様にA₂₈₆およびE₂₈₅後の切断を示唆し得る。

2番目、4番目、および7番目のサイクルにあるDは、それぞれY₂₉₉、I₂₉₇、およびV₂₉₄後の切断を示す。この最後の切断は、表10中の断片にいずれにおいても、あるいは以下の注釈における代替的帰属においても観察されない。

6番目のサイクルにあるQは、I₂₉₇後の切断を示す。

10番目および12番目のサイクルにあるMは、それぞれY₂₉₉、およびI₂₉₇後の切断を示す。

40

【0191】

エピトープ同定

SYPPEITHIまたはNIHアルゴリズムによりHLAを結合することが予測される8~10アミノ酸長の配列が同時にC末端にある断片をさらなる研究用に選択した。手順の消化工程および予測工程は任意の順序で有用に実施することができる。ここで記載されるプロテアソーム消化に使用される基質ペプチドは予測HLA-A1結合配列を包含するように特異的に設計されたが、消化の実際の産物は、他のMHC分子への実際の結合または予測結合に関する事実の後に試験することができる。選択した結果を表10に示す。

【0192】

【表 10】

表 10

プロテアソームにより生成した断片：PSMA_{281~310}による予測HLA結合

配列番号	ペプチド	HLA	SYFPEITHI	NIH
47 & (48)	(G)LPSIPVH PI	A*0201	16 (24)	(24)
		B*0702/B7	23	12
		B*5101	24	572
		Cw*0401	NP†	20
49 & (50)	(P)IGYYDAQ KL	A*0201	(16)	<5
		A26	(20)	NP
		B*2705	16	25
		B*2709	15	NP
		B*5101	21	57
		Cw*0301	NP	24
51 & (52)	(P)SIPVHPI GY	A1	21 (27)	<5
		A26	22	NP
		A3	16	<5
		B*5101	16	NP
53	IPVHPIGY	B*5101	16	NP
54	YYDAQKLE	A1	22	<5

†予測なし

10

20

30

【0193】

表 10に見られるように、エピトープへの確証的配列のN末端付加は、同じかまたは異なるMHC制限要素に関するさらに有用な一層優れたエピトープを生成することができる。例えば、(G)LPSIPVHPIのHLA-A*0201との対形成(ここでは10量体はHLA-B7、HLA-B*5101、およびHLA-Cw*0401に関するエピトープを創出するために、N末端トリミングに依存することにより、幾つかのMHC型とともに有用なワクチンとして使用することができる)に留意されたい。

【0194】

HLA-A*0201結合アッセイ:

HLA-A*0201結合研究を、本質的に上記実施例3および実施例4に記載するよ
うに、PSMA_{288~297}、すなわちGLPSIPVHPI(配列番号48)を用いて実施
した。図8に見られるように、このエピトープは、陽性対照ペプチドよりもはるかに低濃
度で、有意な結合を示す。

40

【0195】

実施例6

クラスター解析(PSMA_{454~481})

前立腺特異的膜抗原由来のエピトープクラスターを含有する別のペプチドであるSSIEGNYTLRVDC TPLMYSLVH LTKEL、すなわちPSMA_{454~481}(配列番号55)を、MPSにより合成し(純度95%を上回る)、上述のように、プロテアソーム消化および質量スペクトル解析に付した。質量スペクトルからの顕著なピークを表1

50

1 に要約する。

【 0 1 9 6 】

【 表 1 1 】

表 1 1

P S M A_{454~481} 質量ピーク同定

MS ピーク (測定値)	ペプチド	配列	計算質量 (MH ⁺)
1238.5	454-464	SSI E G N Y T L R V	1239.78
1768.38±0.60	454-469	SSI E G N Y T L R V D C T P L	1768.99
1899.8	454-470	SSI E G N Y T L R V D C T P L M	1900.19
1097.63±0.91	463-471	R V D C T P L M Y	1098.32
2062.87±0.68	454-471*	SSI E G N Y T L R V D C T P L M Y	2063.36
1153	472-481**	SLVHNLTKEL	1154.36
1449.93±1.79	470-481	MYSLVHNLTKEL	1448.73

太字体の配列は、MHCに結合すると予測されるペプチドに相当する。表 1 2 を参照。
*質量のみに基づけば、このピークは同様にペプチド 4 5 5 ~ 4 7 2 に帰属させることができたが、N末端アミノ酸近位のプロテアソーム除去が起こる可能性は低いとみなされる。この問題が重要である場合は、N末端シーケンシングにより解決することができる。

**質量に基づけば、この断片は 4 5 5 ~ 4 6 4 も表し得る。

【 0 1 9 7 】

エピトープ同定

S Y F P E I T H I または N I H アルゴリズムにより H L A を結合することが予測される 8 ~ 1 0 アミノ酸長の配列が同時に C 末端にある断片をさらなる研究用に選択した。手順の消化工程および予測工程は任意の順序で有用に実施することができる。ここで記載されるプロテアソーム消化に使用される基質ペプチドは予測 H L A - A 2 . 1 結合配列を包含するように特異的に設計されたが、消化の実際の産物は、他の M H C 分子への実際の結合または予測結合に関する事実の後に試験することができる。選択した結果を表 1 2 に示す。

【 0 1 9 8 】

10

20

30

【表 1 2】

表 1 2 プロテアソームにより生成した断片による予測HLA結合

配列番号	ペプチド	HLA	SYFPEITHI	NIH
56 & (57)	(S) IEGNYTLRV	A1	(19)	<5
58	EGNYTLRV	A*0201	16 (22)	<5
		B*5101	15	NP†
59 & (60)	(Y) TLRVDCTPL	A*0201	20 (18)	(5)
		A26	16 (18)	NP
		B7	14	40
		B8	23	<5
		B*2705	12	30
		Cw*0301	NP	(30)
61	LRVDCTPLM	B*2705	20	600
		B*2709	20	NP
62 & (63)	(L) RVDCTPLMY	A1	32 (22)	125 (13.5)
		A3	25	<5
		A26	22	NP
		B*2702	NP	(200)
		B*2705	13 (NP)	(1000)

†予測なし

【0199】

表 1 2 に見られるように、エピトープへの確証的配列の N 末端付加は、同じか、または異なる MHC 制限要素に関する、さらに有用な一層優れたエピトープを生成することができることが多い。例えば、(L) RVDCTPLMY (配列番号 62 および (63)) の HLA-B*2702/5 との対形成 (ここでは 10 量体は解離の実質的予測半減期を有し、同時 C 末端の 9 量体はそれを有さない) に留意されたい。また、エピトープを創出するために、N 末端トリミングに依存することにより、HLA-B*5101 とともに有用なワクチンとして使用することができる予測 HLA-A*0201 エピトープである SIEGNYTLRV (配列番号 57) の場合にも留意されたい。

【0200】

HLA-A*0201 結合アッセイ:

HLA-A*0201 結合研究を、本質的に上記実施例 3 に記載するように、PSMA₄₆₀₋₄₆₉、すなわち TLRVDCTPL (配列番号 60) を用いて実施した。図 10 に見られるように、このエピトープは、陽性対照として使用される既知の A2.1 バインダー FLPSDYFPSV (HBV₁₈₋₂₇、配列番号 24) と同程度に、HLA-A2.1 を結合することがわかった。さらに、PSMA₄₆₁₋₄₆₉ (配列番号 59) はほぼ同様に結合する。

【0201】

ELISPOT 解析: PSMA₄₆₃₋₄₇₁ (配列番号 62)

ニトロセルロースをコートしたマイクロタイタープレートのウェルを、4 μg/ml のコーティング緩衝液 (35 mM 炭酸水素ナトリウム、15 mM 炭酸ナトリウム、pH 9.5) 中のマウス抗ヒト-IFNモノクローナル抗体 50 μl/ウェルを用いて、4 で一晩インキュベートすることにより、捕捉抗体でコーティングした。未結合の抗体を、PBS で 5 分間 4 回洗浄することにより除去した。続いて、膜上の未結合部位を、10

10

20

30

40

50

%血清を含有するRPMI培地200 μ l/ウェルを添加して、室温で1時間インキュベートすることによりブロックした。1:3の段階希釈物の抗原刺激CD8⁺T細胞を、100 μ l/ウェルを用いてマイクロタイタープレートのウェルに播種して、 2×10^5 個の細胞/ウェルから開始した(先立っての抗原刺激は、本質的にScheibenbogen, C. et al. Int. J. Cancer 71:932-936, 1997に記載される通りであった)。PSMA_{462~471}(配列番号62)を、最終濃度10 μ g/mlとなるように、IL-2を100U/mlとなるように添加して、細胞を5%CO₂の水飽和雰囲気中で37 $^{\circ}$ Cで4時間培養した。このインキュベーション後、プレートを、0.05%ツイーン20を含有するPBS(PBS-ツイーン)200 μ l/ウェルで6回洗浄した。検出抗体である、2g/mlのPBS+10%ウシ胎児血清中のビオチン化マウス抗ヒトIFN γ モノクローナル抗体50 μ l/ウェルを添加して、プレートを室温で2時間インキュベートした。未結合の検出抗体を、PBS-ツイーン200 μ lで4回洗浄することにより除去した。アビジン結合ホースラディッシュペルオキシダーゼ(Pharmingen, San Diego, CA)100 μ lを各ウェルに添加して、室温で1時間インキュベートした。未結合の酵素を、PBS-ツイーン200 μ lで6回洗浄することにより除去した。N,N-ジメチルホルムアミド2.5ml中に3-アミノ-9-エチルカルバゾールの20mgの錠剤を溶解させて、その溶液に0.05Mリン酸-クエン酸緩衝液(pH5.0)47.5mlを添加することにより基質を調製した。30%H₂O₂25 μ lを基質溶液に添加した直後に、100 μ l/ウェルで基質を分配して、プレートを室温でインキュベートした。着色後(一般に15~30分)、プレートを水で洗浄することにより、反応を停止させた。プレートを風乾させて、立体顕微鏡を用いて、スポットを計数した。

10

20

【0202】

図11は、自己樹状細胞+ペプチドとのHLA-A1⁺CD8⁺T細胞の培養物において予め生成されたPSMA_{463~471}(配列番号62)反応性HLA-A1⁺CD8⁺T細胞の検出を示す。ペプチドなしの培養物からは反応性は検出されない(データは示さず)。この場合、ペプチド反応性T細胞が 2.2×10^4 分の1~ 6.7×10^4 分の1の頻度で培養物中に存在することが理解され得る。これが本当にHLA-A1制限応答であることは、抗HLA-A1モノクローナル抗体のIFN γ 産生を阻止する能力により実証される。図12を参照されたい。

【0203】

30

実施例7

クラスター解析(PSMA_{653~687})

前立腺特異的膜抗原由来のA2エピトープクラスターであるPSMA_{660~681}(配列番号65)を含有する別のペプチドであるFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFY、すなわちPSMA_{653~687}(配列番号64)を、MPSにより合成し(純度95%を上回る)、上述のように、プロテアソーム消化および質量スペクトル解析に付した。質量スペクトルからの顕著なピークを表13に要約する。

【0204】

【表 1 3 - 1】

表 1 3

P S M A_{653~687} 質量ピーク同定

MS ピーク (測定値)	ペプチド	配列	計算質量 (MH ⁺)
906.17±0.65	681-687**	LPDRPFY	908.05
1287.73±0.76	677-687**	DPLGLPDRPFY	1290.47
1400.3±1.79	676-687	IDPLGLPDRPFY	1403.63
1548.0±1.37	675-687	FIDPLGLPDRPFY	1550.80
1619.5±1.51	674-687**	AFIDPLGLPDRPFY	1621.88
1775.48±1.32	673-687*	RAFIDPLGLPDRPFY	1778.07
2440.2±1.3	653-672	FDKSNPIVLRMMNDQLMFLE	2442.93
1904.63±1.56	672-687*	ERAFIDPLGLPDRPFY	1907.19
2310.6±2.5	653-671	FDKSNPIVLR MMNDQLMFL	2313.82
2017.4±1.94	671-687	LERAFIDPLGLPDRPFY	2020.35
2197.43±1.78	653-670	FDKSNPIVLR MMNDQLMF	2200.66

太字体の配列は、MHCに結合すると予測されるペプチドに相当する。表 1 3 を参照。
 *質量のみに基づけば、このピークは同様に 6 5 4 から始まるペプチドに帰属させることができたが、N末端アミノ酸近位のプロテアソーム除去が起こる可能性は低いとみなされる。この問題が重要である場合は、N末端シーケンシングにより解決することができる。

【表 1 3 - 2】

**質量のみに基づけば、これらのピークは内部断片にも帰属させることができたが、消化の全体的なパターンを考慮すると、それは可能性が低いとみなされた。

【 0 2 0 5 】

エピトープ同定

S Y F P E I T H I または N I H アルゴリズムにより H L A を結合することが予測される 8 ~ 1 0 アミノ酸長の配列が同時に C 末端にある断片をさらなる研究用に選択した。手

10

20

30

40

50

順の消化工程および予測工程は任意の順序で有用に実施することができる。ここで記載されるプロテアソーム消化に使用される基質ペプチドは予測HLA-A2.1結合配列を包含するように特異的に設計されたが、消化の実際の産物は、他のMHC分子への実際の結合または予測結合に関する事実の後に試験することができる。選択した結果を表14に示す。

【0206】

【表14】

表14

プロテアソームにより生成した断片による予測HLA結合

配列番号	ペプチド	HLA	SYFPEITHI	NIH
66 & (67)	(R)MMNDQLMF L	A*0201	24 (23)	1360 (722)
		A*0205	NP†	71 (42)
		A26	15	NP
		B*2705	12	50
68	RMMNDQLMF	B*2705	17	75

†予測なし

10

20

【0207】

表14に見られるように、エピトープへの確証的配列のN末端付加は、同じか、または異なるMHC制限要素に関する、さらに有用な一層優れたエピトープを生成することができる。例えば、(R)MMNDQLMFL(配列番号66および(67))のHLA-A*02との対形成(ここでは10量体は実質的予測結合ポテンシャルを有する)に留意されたい。

【0208】

HLA-A*0201結合アッセイ:

HLA-A*0201結合研究を、本質的に上記実施例3に記載するように、PSMA₆₃₋₆₇₁(配列番号66)、およびPSMA₆₆₂₋₆₇₁、すなわちRMMNDQLMFL(配列番号67)を用いて実施した。図10、図13および図14に見られるように、このエピトープは、陽性対照ペプチド(FLPSDYFPSV(HBV₁₈₋₂₇))、配列番号24よりもはるかに低濃度で、有意な結合を示す。並行して実施してはしないが、対照との比較は、PSMA₆₆₂₋₆₇₁(これは親和性においてMelanAペプチドに近い)はこれらの2つのPSMAペプチドの優れた結合活性を有することを示唆する。

30

【0209】

実施例8

エピトープワクチンによるワクチン接種

1. ペプチドワクチンによるワクチン接種:

40

A. 結節内送達

抗菌剤、酸化防止剤、および免疫調節性サイトカインを有する緩衝水溶液中にペプチドを含有する配合物を、インスリン送達用が開発された小型ポンピングシステム(MiniMed; Northridge, CA)を用いて単径リンパ節へ、数日かけて連続的に注入した。この注入周期は、自然感染中の抗原提示の動態を模倣するために選択された。

【0210】

B. 徐放

ペプチド配合物を、当該技術分野で既知であるように制御PLGAマイクロスフェアを用いて送達する。これは、ペプチドの薬物動態を変更し、免疫原性を改善させる。この配合物は、注射されるか、または経口摂取される。

50

【0211】

C. 遺伝子銃送達

当該技術分野で既知であるようにペプチドが金微粒子に接着されたペプチド配合物を調製する。粒子は遺伝子銃で送達され、皮膚を浸透するように高速に加速されることにより、pAPCを含有する皮膚組織へ粒子を運搬する。

【0212】

D. エーロゾル送達

肺中の適切な血管組織またはリンパ組織への取り込みのために、当該技術分野で既知であるように、ペプチド配合物をエーロゾルとして吸入する。

【0213】

2. 核酸ワクチンによるワクチン接種：

核酸ワクチンを、MiniMedインスリンポンプのような小型ポンピングシステムを用いて、リンパ節に注入する。抗菌剤、酸化防止剤、および免疫調節性サイトカインを含有する緩衝水溶液中に配合された核酸構築物を、天然感染中の抗原提示の動態を模倣するために、数日の注入周期にわたって送達する。

【0214】

核酸構築物は、PLGAマイクロスフェアまたは他の生分解性物質のような徐放性物質を用いて任意に送達される。これらの物質は、注射されるかまたは経口摂取される。核酸ワクチンは、経口送達を用いて付与され、GALT組織への取り込みを通じて免疫応答を初回刺激する。あるいは、核酸ワクチンは遺伝子銃を用いて送達され、ここでは核酸ワクチンは微小金粒子に接着される。核酸構築物はまた、肺中の適切な血管組織またはリンパ組織への取り込みのためにエーロゾルとして吸入することができる。

【0215】

実施例9

エピトープワクチンに関する有効性に関するアッセイ

1. 四量体解析：

クラスI四量体解析を用いて、ハウスキーピングエピトープの投与前および後の動物におけるT細胞頻度を測定する。エピトープに応答したT細胞のクローン増殖は、エピトープがpAPCによりT細胞に提示されることを示す。特異的T細胞頻度を動物へのエピトープの投与前および後にハウスキーピングエピトープに対して測定して、エピトープがpAPC上に存在するかどうかを測定する。投与後のエピトープに特異的なT細胞の頻度の増加は、エピトープがpAPC上に提示されたことを示す。

【0216】

2. 増殖アッセイ：

動物をハウスキーピングエピトープでワクチン接種したおよそ24時間後に、アフィニティ精製の磁気ビーズに固定した、pAPC上に存在する特定マーカに対するモノクローナル抗体を用いて、PBMC、脾細胞、またはリンパ節細胞からpAPCを回収する。粗製血液または脾細胞調製物に、この技法を用いてpAPCを富化させる。次に、富化したpAPCを、生成され、かつ所定のハウスキーピングエピトープに特異的なT細胞クローンに対する増殖アッセイに使用する。pAPCを、T細胞クローンと同時インキュベートし、T細胞による放射標識チミジンの組み込みを測定することにより増殖活性に関してT細胞をモニタリングする。増殖は、ハウスキーピングエピトープに特異的なT細胞がpAPC上のそのエピトープにより刺激されることを示す。

【0217】

3. クロム放出アッセイ：

ヒト患者、またはヒトクラスI MHCを発現するように遺伝子操作した非ヒト動物を、ハウスキーピングエピトープを用いて免疫する。免疫した被験体からのT細胞を、同じクラスI MHCを発現するように操作したヒト腫瘍標的（単数または複数）を用いた標準的なクロム放出アッセイで使用する。標的のT細胞による死滅は、患者におけるT細胞刺激が類似のTuAAを発現する腫瘍を死滅させるのに効果的であることを示す。

10

20

30

40

50

【0218】

実施例10

裸のDNAによるCTL応答の誘発は、リンパ節内免疫により効果的である

種々の免疫経路により誘発されるCD8⁺CTL応答を定量的に比較するために、以下の系は抗ウイルスCIL応答の包括的な評価が可能であるため、LCMV-糖タンパク質(G)由来の十分に特性化された免疫優性CTLEピトープ(gp33、アミノ酸33~41)(Oehen, S., et al. Immunology 99, 163-169 2000)を含有するプラスミドDNAワクチン(pEGFP L33A)を使用した。2匹のC57BL/6マウスの群を、i.m.(筋内)、i.d.(皮内)、i.spl.(脾臓内)、またはi.ln.(リンパ節内)に投与して、滴定用量(200~0.02μg)のpEGFP L33A DNA、または対照プラスミドpEGFP-N3で一度免疫した。陽性対象マウスには、500pfuのLCMVをi.v.(静脈内)に施した。免疫の10日後、脾臓細胞を単離して、二次in vitro再刺激後にgp33特異的CTL活性を決定した。図15に示すように、筋内または皮内免疫は、高用量のpEGFP L33A DNA(200μg)を投与した場合に、弱々しく検出可能なCTL応答を誘発した。対照的に、ほんの2μgのpEGFP L33A DNAを脾臓内で免疫することにより、またリンパ節内に付与した0.2μg程度と少ないpEGFP L33A DNAで免疫することにより、強力なgp33特異的CTL応答が誘発された(図15、記号は個々のマウスを表し、これらの類似の実験のうちの一つを示している)。対照pEGFP-N3 DNAによる免疫は、いかなる検出可能なgp33特異的CTL応答も誘発しなかった(データは示さず)。

10

20

【0219】

実施例11

リンパ節内DNA免疫は抗腫瘍免疫性を誘発する

リンパ節内での免疫後に誘発される強力なCTL応答は末梢腫瘍に対する防御を付与することが可能であるかどうかを調べるために、6匹のC57BL/6マウスの群を、pEGFP L33A DNAまたは対照pEGFP-N3 DNA 10μgで、6日間隔で3回免疫した。最後の免疫の5日後に、gp33エピトープを発現する固形腫瘍(EL4-33)の薄片を、両側腹部に皮下移植して、3~4日毎に腫瘍成長を測定した。EL4-33腫瘍は、対照pEGFP-N3 DNAで繰り返して免疫したマウスにおいて十分に成長した(図16)が、pEGFP L33A DNAでリンパ節内に免疫したマウスは、末梢EL4-33腫瘍を迅速に根絶した(図16)。

30

【0220】

実施例12

リンパ節DNA含有量の差は、リンパ節内および筋内注射後のCTL応答の差を反映するpEGFP L33A DNAをリンパ節内または筋内注射して、注射リンパ節または排出リンパ節のプラスミド含有量を、6時間、12時間、24時間、48時間、ならびに4日および30日後に、リアルタイムPCRにより評価した。6時間目、12時間目、および24時間目に、注射リンパ節のプラスミドDNA含有量は、筋内注射後の排出リンパ節の含有量よりもおよそ3桁大きかった。プラスミドDNAは、次の時点では排出リンパ節において検出されなかった(図17)。これは、同様のレベルのCTL活性を達成するのに、リンパ節内注射と比較して筋内を用いて必要とされる3桁多い用量と一致する。このエピトープに対するCTL応答を発現させないCD8⁺ノックアウトマウスにもリンパ節内注射し、リンパ節からのDNAのクリアランスは、リンパ節における細胞のCD8⁺CTL殺傷に起因しないことを示した。この観察はまた、リンパ節内投与が、リンパ節に対する免疫病理学的損傷を誘起しないという結論を支持する。

40

【0221】

実施例13

黒色腫瘍の治療用ワクチンのDNAプラスミド配合物のヒトへの投与

HLA-A2制限チロシナーゼエピトープ配列番号1およびエピトープクラスター配列番号69をコードする黒色腫ワクチンであるSYNCHROTOPE TA2Mを、1%

50

ベンジルアルコール、1%エチルアルコール、0.5 mM EDTA、クエン酸-リン酸 (pH 7.6) 中に配合した。80、160および320 $\mu\text{g DNA/ml}$ のアリコート を、MINIMED 407C 注入ポンプへの負荷用に調製した。SILHOUETTE 注入セットのカテーテルを、超音波イメージングにより可視化した峯径リンパ節に入れた。ポンプおよび注入セットの組立品は本来、糖尿病患者にインスリンを送達するために設計され、通常17mmのカテーテルを、この用途のために31mmのカテーテルで代用した。約25 μl /時間の注入速度で、注入セットを4日間(およそ96時間)患者に保持させ、総注入容量はおよそ2.4 mlとなった。したがって、注入1回当たりの総投与容量は、上述の3つの濃度に関して、それぞれおよそ200 μg 、および400 μg 、および800 μg であり得る。注入後、被験体には、次の注入を開始する前に、10日の休息期間をもうけた。投与後のリンパ節中のプラスミドDNAの連続残留(実施例12で見られるような)、および抗原の消失後のCTL応答の通常の動態を考慮して、このスケジュールは、免疫原性CTL応答を維持するのに十分である。

10

【0222】

実施例14

非標的組織に対するエピトープ交差反応性の可能性の評価

上述のように、PSAは、カリクレインファミリーのプロテアーゼの成員であり、それ自体がセリンプロテアーゼファミリーのサブセットである。PSAとの最大度の配列同一性を共有するこのファミリーの成員もまた類似の発現プロファイルを共有すると同時に、個々のエピトープ配列が明確に異なる発現プロファイルを有するタンパク質と共有されることが依然として可能である。望ましくない交差反応性の可能性を評価する際の第1の工程は、共有される配列の同定である。これを達成するための方法の1つは、「短いほぼ正確なマッチに関する検索(Search for short nearly exact matches)」オプション; 「ncbi.nlm.nih.gov/blast/index.html」にあるワールドワイドウェブにアクセス可能なハイパーテキストトランスファープロトコル(<http://www>)を用いて、SWISSPROTまたはEntrez非重複ペプチド配列データベースに対するエピトープ配列のBLAST検索を実施することである。したがって、SWISSPROT(ホモサピエンスに関するエントリーに限定)に対して、配列番号214、すなわちWVLTAAHCIを検索することにより、PSAを含む4つの正確なマッチが見出される。他の3つは、カリクレイン1(組織カリクレイン)、およびエラスターゼ2Aおよび2B由来である。これらの9個のアミノ酸セグメントが同一である一方で、ランキング配列は、特にC末端側で全く異なっており、プロセッシングは異なって進行し得て、したがってこれらの他のタンパク質から同じエピトープが遊離され得ないことを示唆している。(カリクレインの命名が混同されていることに留意されたい)。したがって、カリクレイン1[アクセッション番号P06870]は、腫瘍関連抗原に関する節における上記PSAに関するパラグラフに記載するもの[アクセッション番号AAD13817]とは異なるタンパク質である。

20

30

【0223】

実施例15~67

エピトープ

上記、および特に実施例3~7に記載される方法論をさらなる合成ペプチド基質に適用し、図18~70に要約するように、以下の表15~67に記載するようにさらなるエピトープの同定へと導いた。ここで使用される基質は、HLA-A*0201結合エピトープを生じるハウスキーピングプロテアソームプロセッシングの産物を同定するように設計したが、さらなるMHC結合反応性を、上述のように予測することができる。多くのかかる反応性が開示されるが、これらの列挙は、例示的であることを意味し、包括的または限定的であることを意味しない。また上述のように、解析の個々の成分を、組合せおよび順序を変更させる際に使用することができる。必要な場合に様々な切断の定量を可能にし、マスペクトルにおける曖昧さを解決するN末端プールシーケンシングは、基質の消化物がMALDI-TOF質量分析でうまく解析されない場合、切断部位の同定に用いられ得る。これらの利点から、通常に用いられる。観察された断片のC末端の基づきエピトープを

40

50

同定することが望ましいが、エピトープはエピトープに隣接する観察された断片のN末端に基づいて同定されてもよい。

基質すべてが必ずしも、実施例3で言及したエピトープクラスターの形式上の定義を満たすとは限らない。クラスターによっては、非常に大きくて、このクラスターの一部のみにかかる基質を使用することがより利便性が高かった。他の場合では、基質は、隣接した予測エピトープを包含するために、形式上の定義を満たすクラスターを超えて伸長されたか、いかなるクラスターとも関係せずに予測エピトープに従って設計された。場合によっては、実際の結合活性は、HLA結合活性が、合成基質が設計される前に、予測親和性を有するペプチドの選択に関して決定されると、どの基質を作製するかということに影響する。

10

【0224】

図18~70は、基質配列に対するマスペクトルのピークのマッピングとしてのプロテアソーム消化解析の結果を示す。各図は、全体のデータの代表と判断される消化における個々の時間を示すが、表15-67に示すいくつかのエピトープは、図示された特定の時間には観察されなかった断片に基づいて同定された。配列のピークのマッピングは、前述のように、消化物のN末端プールシーケンシングにより情報を提供する。ひとつ以上の断片と一致するピークは、破線で示す。それでもなお、エピトープの同定は、関連する切断の不明確な発生に裏付けられている。

【0225】

実施例15：チロシナーゼ171-203

20

【0226】

【表15】

表15

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLAタイプ	HLA結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
171-179	NIYDLFVWM	108	A0201	17	93.656
			A26	25	該当なし
			A3	18	<5
173-182	YDLFVWMHYY	109	A1	17	<5
174-182	DLFVWMHYY	110	A1	16	<5
			A26	30	該当なし
			A3	16	27
186-194	DALLGGSEI	111	A0201	17	<5
			B5101	26	440
191-200	GSEIWRDIDF	112	A1	18	67.5
192-200	SEIWRDIDF	113	B08	16	<5
193-201	EIWRDIDFA	114	A26	20	該当なし

30

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図18を参照。

40

【0227】

実施例16：チロシナーゼ401-427

【0228】

【表 16】

表 16

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
407-416	LQEVYPEANA	115	A0203	18	該当なし
409-418	EVYPEANAPI	116	A26	19	該当なし
			A3	20	<5
410-418	VYPEANAPI	117	B5101	15	6.921
411-418	YPEANAPI	118	B5101	22	該当なし
411-420	YPEANAPIGH	119	A1	16	<5
416-425	APIGHNRESY	120	A1	18	<5
			A26	15	該当なし
417-425	PIGHNRESY	121	A1	16	<5
			A26	21	該当なし
			A3	17	<5
417-426	PIGHNRESYM	122	A26	19	該当なし

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図19を参照。

10

20

【0229】

実施例17：チロシナーゼ415 - 449

【0230】

【表 17】

表 17

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
416-425	APIGHNRESY	120	A1	18	<5
			A26	15	該当なし
			A3	17	<5
			B0702	15	該当なし
417-425	PIGHNRESY	124	A1	16	<5
			A26	21	該当なし
			A3	17	<5
423-430	ESYMVPFI	125	B5101	17	該当なし
423-432	ESYMVPFIPL	126	A26	18	該当なし
424-432	SYMVPFIPL	127	B0702	16	該当なし
424-433	SYMVPFIPLY	128	A1	19	<5
			A26	15	該当なし
425-433	YMVPFIPLY	129	A0201	18	<5
			A1	23	5
			A26	17	該当なし
426-434	MVPFIPLYR	130	A3	18	<5
426-435	MVPFIPLYRN	131	A26	16	該当なし
427-434	VPIPLYR	132	B5101	18	該当なし
430-437	IPLYRNGD	133	B08	16	<5
430-439	IPLYRNGDFF	134	B0702	18	該当なし
431-439	PLYRNGDFF	135	A26	18	該当なし
			A3	24	<5
431-440	PLYRNGDFFI	136	A0201	16	23.43
			A3	17	<5
434-443	RNGDFFISSK	137	A3	20	<5
435-443	NGDFFISSK	138	A3	15	<5
			B2705	15	5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図20を参照。

【0231】

実施例18：チロシナーゼ457 - 484

【0232】

【表 18】

表 18

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
463-471	YIKSYLEQA	139	A0201	18	<5
			A26	17	該当なし
466-474	SYLEQASRI	140	B5101	16	<5
469-478	EQASRIWSWL	141	A26	17	該当なし
470-478	QASRIWSWL	142	B5101	16	55
471-478	ASRIWSWL	143	B08	16	<5
471-479	ASRIWSWLL	144	B08	16	<5
473-481	RIWSWLLGA	145	A0201	19	13.04
			A26	16	該当なし
			A3	15	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図21を参照。

10

20

【0233】

実施例19：CEA92-118

【0234】

【表 19 - 1】

表 19

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
92-100	GPAYSGREI	146	B0702	18	8
			B08	15	<5
			B5101	22	484
92-101	GPAYSGREII	147	B0702	18	12
93-100	PAYSGREI	148	B5101	22	該当なし.
93-101	PAYSGREII	149	B5101	24	48.4
93-102	PAYSGREIYY	150	A1	19	<5
94-102	AYSGREIYY	151	A1	21	<5
97-105	GREIYPNA	152	B2705	17	200
			B2709	16	
98-107	REIYPNASL	153	A0201	16	<5
99-107	EIIYPNASL	154	A0201	21	<5
			A26	28	該当なし.
			A3	16	<5
			B0702	15	6
			B08	18	<5
99-108	EIIYPNASLL	155	B2705	16	<5
			A0201	16	<5
			A26	27	該当なし.
100-107	IIYPNASL	156	A3	17	<5
			B08	15	<5
100-108	IIYPNASLL	157	A0201	23	15.979
			A26	21	該当なし.
			A24	該当なし.	<5
			A3	23	<5
			B08	15	<5
			B1510	15	該当なし.
			B2705	16	50
B2709	15				
100-109	IIYPNASLLI	158	A0201	22	7.804
			A3	20	<5

10

20

30

40

【表 19 - 2】

102-109	YPNASLLI	159	B5101	23	該当なし.
107-116	LLIQNIQND	160	A0201	18	<5
			A26	17	該当なし.

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図22を参照。

【0235】

実施例20：CEA131-159

【0236】

【表20】

表20

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLAタイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
132-141	EEATGQFRVY	161	A1	19	<5
			A26	21	該当なし.
133-141	EATGQFRVY	162	A1	22	<5
			A26	23	該当なし.
			B5101	16	<5
141-149	YPELPKPSI	163	B0702	20	<5
			B5101	22	572
142-149	PELPKPSI	164	B08	16	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図23を参照。

【0237】

実施例21：CEA225-251

【0238】

10

20

30

【表 2 1】

表 2 1

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
225-233	RSDSVILNV	165	A0201	15	<5
			A1	22	<5
			B2709	15	該当なし.
225-234	RSDSVILNVL	166	A0201	15	<5
226-234	SDSVILNVL	167	A0201	17	<5
226-235	SDSVILNVLY	168	A1	20	<5
227-235	DSVILNVLY	169	A1	22	<5
			A26	18	該当なし.
233-242	VLYGPDAPTI	170	A0201	25	56.754
			A3	23	<5
234-242	LYGPDAPTI	171	A0201	15	<5
			B5101	15	5.72
235-242	YGPDAPI	172	B5101	22	該当なし.
236-245	GPDAPTISPL	173	A0201	15	<5
			B0702	23	24
237-245	PDAPTISPL	174	A0201	15	<5
			A26	16	該当なし.
			B2705	15	<5
238-245	DAPTISPL	175	B5101	25	該当なし.
239-247	APTISPLNT	176	B0702	20	6
240-249	PTISPLNTSY	177	A1	22	<5
			A26	24	該当なし.
241-249	TISPLNTSY	178	A1	20	5
			A26	24	該当なし.
			A3	20	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図24を参照。

【0239】

実施例22 : CEA239 - 270

【0240】

10

20

30

40

【表 2 2】

表 2 2

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
240-249	PTISPLNTSY	179	A1	22	<5
			A26	24	該当なし.
241-249	TISPLNTSY	180	A1	20	5
			A26	24	該当なし.
			A3	20	<5
246-255	NTSYRSGENL	181	A26	19	該当なし.
247-255	TSYRSGENL	182	B2705	15	50
248-255	SYRSGENL	183	B08	18	<5
248-257	SYRSGENLNL	184	B0702	14	<5
249-257	YRSGENLNL	185	A0201	15	<5
			B0702	16	<5
			B2705	27	2000
			B2709	22	該当なし.
251-259	SGENLNLSC	186	A1	19	<5
253-262	ENLNLSCHAA	187	A0203	19	<5
254-262	NLNLSCHAA	188	A0201	17	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図25を参照。

10

20

30

【0241】

実施例23 : C E A 2 5 9 - 2 8 6

【0242】

【表 2 3】

表 2 3

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
260-269	HAASNPPAQY	189	A1	15	<5
261-269	AASNPPAQY	190	A1	17	<5
			A3	17	<5
264-273	NPPAQYSWFV	191	B0702	18	<5
265-273	PPAQYSWFV	192	B0702	18	<5
			B5101	19	20
266-273	PAQYSWFV	193	B5101	18	該当なし.
272-280	FVNGTFQQS	194	A26	18	該当なし.
			A3	15	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図26を参照。

10

20

【0243】

実施例24：CEA309-336

【0244】

【表 2 4】

表 2 4

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
310-319	RTTVTTITVY	195	A1	22	<5
			A26	24	該当なし.
			A3	15	<5
311-319	TTVTTITVY	196	A1	22	<5
			A26	24	該当なし.
			B2705	15	5
319-327	YAEPKPFIF	197	A0201	17	<5
			A1	17	18
			B5101	22	286
319-328	YAEPKPFIT	198	A1	16	45
320-327	AEPKPFIF	199	B08	16	<5
321-328	EPPKPFIT	200	B5101	16	該当なし.
321-329	EPPKPFITS	201	B0702	16	<5
			B5101	16	12.1
322-329	PPKPFITS	202	B08	16	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図27を参照。

10

20

30

【 0 2 4 5】

実施例 2 5 : C E A 3 8 1 - 4 0 8

【 0 2 4 6】

【表 2 5】

表 2 5

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
382-391	SVTRNDVGPY	203	A1	18	<5
			A26	24	該当なし.
			A3	21	<5
383-391	VTRNDVGPY	204	A1	23	<5
			A26	24	該当なし.
389-397	GPYECGIQN	205	B5101	17	11
391-399	YECGIQNEL	206	A0201	17	<5
			B2705	17	30
394-402	GIQNELSVD	207	A26	15	該当なし.
			A3	16	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図28を参照。

10

20

【0247】

実施例26：CEA403-429

【0248】

【表 2 6】

表 2 6

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
403-411	HSDPVILNV	208	A0201	17	<5
			A1	26	37.5
403-412	HSDPVILNVL	209	A0201	17	<5
			A1	19	7.5
			A26	15	該当なし.
			A24	該当なし.	8.064
			B4402	17	該当なし.
404-412	SDPVILNVL	210	A0201	17	<5
			B4402	16	該当なし.
404-413	SDPVILNVLY	211	A1	20	<5
405-412	DPVILNVL	212	B08	16	<5
			B5101	24	該当なし.
405-413	DPVILNVLY	213	A1	18	<5
			A26	18	該当なし.
			B5101	16	7.26
408-417	ILNVLYGPDD	214	A3	15	<5
411-420	VLYGPDDPTI	215	A0201	25	56.754
			A3	20	<5
412-420	LYGPDDPTI	216	A0201	15	<5
			A24	該当なし.	60
413-420	YGPDDPTI	217	B5101	22	該当なし.
417-425	DPTISPSYT	218	B0702	16	<5
418-427	PTISPSYTY	219	A1	21	<5
			A26	27	該当なし.
419-427	TISPSYTY	220	A1	19	5
			A26	27	該当なし.

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図29を参照。

【0249】

実施例27：CEA416-448

【0250】

【表 27】

表 27

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
418-427	PTISPSYTTY	221	A1	21	<5
			A26	27	該当なし.
419-427	TISPSYTTY	222	A1	19	5
			A26	27	該当なし.
			A3	18	<5
419-428	TISPSYTYR	223	A3	15	5.4
424-433	YTYRPGVNL	224	A0201	18	<5
			A24	該当なし.	<5
			A26	20	該当なし.
425-433	TYRPGVNL	225	A0201	14	<5
			A24	該当なし.	200
			B0702	16	<5
			B2705	16	5
426-433	YYRPGVNL	226	B08	16	<5
426-435	YYRPGVNL	227	A0201	17	<5
			B0702	15	<5
427-435	YRPGVNL	228	A0201	17	<5
			B2705	26	2000
			B2709	21	該当なし.
428-435	RPGVNL	229	B08	17	<5
			B5101	17	該当なし.
428-437	RPGVNL	230	B0702	14	<5
430-438	GVNLSL	231	A26	16	該当なし.
			B2705	15	<5
431-440	VNLSLSCHAA	232	A0203	19	該当なし.
432-440	NLSLSCHAA	233	A0201	16	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される

(実施例3を参照)。図30を参照。

【0251】

実施例28：CEA437-464

【0252】

【表 2 8】

表 2 8

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
438-447	HAASNPPAQY	234	A1	15	<5
439-447	AASNPPAQY	235	A1	17	<5
			A3	17	<5
442-451	NPPAQYSWLI	236	B0702	17	8
443-451	PPAQYSWLI	237	B0702	17	<5
			B5101	21	40
444-451	PAQYSWLI	238	B5101	20	該当なし.
449-458	WLIDGNIQQH	239	A0201	17	<5
			A26	17	該当なし.
			A3	21	<5
450-458	LIDGNIQQH	240	A0201	16	<5
			A26	19	該当なし.
			A3	17	<5
450-459	LIDGNIQQHT	241	A0201	16	<5
			A26	15	該当なし.

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図31を参照。

10

20

30

【 0 2 5 3 】

実施例 2 9 : C E A 5 8 1 - 6 0 7

【 0 2 5 4 】

【表 2 9】

表 2 9

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
581-590	RSDPVTLDVL	242	A0201	16	<5
			A1	19	7.5
			A26	15	該当なし.
			A24	該当なし.	9.6
582-590	SDPVTLDVL	243	A0201	16	<5
582-591	SDPVTLDVLY	244	A1	19	<5
583-590	DPVTLDVL	245	B08	16	<5
			B5101	25	該当なし.
583-591	DPVTLDVLY	246	A1	17	<5
			A26	18	該当なし.
			B5101	16	6
588-597	DVLYGPDTP1	247	A26	16	該当なし.
589-597	VLYGPDTP1	248	A0201	25	56.754
			A3	17	6.75
			B5101	17	11.44
596-605	PIISPPDSSY	249	A1	15	<5
			A26	25	該当なし.
			A3	22	<5
597-605	IISPPDSSY	250	A1	20	5
			A26	24	該当なし.
			A3	24	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図32を参照。

10

20

30

【 0 2 5 5 】

実施例 3 0 : C E A 5 9 5 - 6 2 2

【 0 2 5 6 】

【表 3 0】

表 3 0

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
597-606	IISPPDSSYL	251	A0201	22	27.464
			A26	21	該当なし.
			A3	16	<5
			B0702	14	<5
599-606	SPPDSSYL	252	B08	18	<5
			B5101	17	該当なし.
600-608	PPDSSYLSG	253	A1	16	<5
600-609	PPDSSYLSGA	254	B0702	17	<5
602-611	DSSYLSGANL	255	A26	16	該当なし.
603-611	SSYLSGANL	256	A0201	15	<5
			B2705	17	50
604-613	SYLSGANLNL	257	A0201	15	<5
			A24	該当なし.	300
605-613	YLSGANLNL	258	A0201	25	98.267
			A26	19	該当なし.
			A3	15	<5
			B0702	16	<5
			B08	17	<5
			B2705	16	30
610-618	NLNLSCHSA	259	A0201	18	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図33を参照。

10

20

30

【 0 2 5 7 】

実施例 3 1 : C E A 6 1 5 - 6 4 1

【 0 2 5 8 】

【表 3 1】

表 3 1

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
620-629	NPSPQYSWRI	260	B0702	19	8
622-629	SPQYSWRI	261	B08	15	<5
			B5101	20	該当なし.
627-635	WRINGIPQQ	262	B2705	19	20
628-636	RINGIPQQH	263	A3	22	<5
			B2705	16	<5
628-637	RINGIPQQHT	264	A0201	15	<5
631-639	GIPQQHTQV	265	A0201	19	9.563
632-639	IPQQHTQV	266	B5101	20	該当なし.

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図34を参照。

10

20

【0259】

実施例32：CEA643-677

【0260】

【表 3 2】

表 3 2

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
644-653	KITPNNNGTY	267	A1	20	5
			A26	22	該当なし.
			A3	25	<5
645-653	ITPNNNGTY	268	A1	22	<5
			A26	21	該当なし.
			A3	14	<5
647-656	PNNNGTYACF	269	A26	15	該当なし.
648-656	NNNGTYACF	270	A26	17	該当なし.
650-657	NGTYACFV	271	B5101	15	該当なし.
661-670	ATGRNNSIVK	272	A3	20	<5
662-670	TGRNNSIVK	273	A3	18	<5
664-672	RNNSIVKSI	274	B2709	15	該当なし.
666-674	NSIVKSITV	275	A0201	16	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図35を参照。

【0261】

実施例33 : G A G E - 1 6 - 3 2

【0262】

10

20

30

【表 3 3】

表 3 3

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
7-16	STYRPRPRRY	276	A1	23	<5
			A26	21	該当なし
			A3	15	<5
8-16	TYRPRPRRY	277	A1	19	<5
			A3	15	<5
10-18	RPRPRRYVE	278	A3	17	<5
			B0702	16	該当なし
			B08	20	<5
16-23	YVEPEMI	279	B5101	15	該当なし
22-31	MIGPMRPEQF	280	A26	23	該当なし
			A3	19	<5
23-31	IGPMRPEQF	281	B08	15	<5
24-31	GPMRPEQF	282	B5101	16	該当なし

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図36を参照。

【0263】

実施例34 : G A G E - 1 1 0 5 - 1 3 1

【0264】

10

20

30

【表 3 4】

表 3 4

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
105-114	KTPEEEMRSH	283	A26	18	該当なし
106-115	TPEEEMRSHY	284	A1	26	11.25
107-115	PEEEMRSHY	285	A1	26	<5
110-119	EMRSHYVAQT	286	A0201	15	<5
113-121	SHYVAQTGI	287	B5101	15	<5
115-124	YVAQTGILWL	288	A0201	23	108.769
			A26	24	該当なし
			A3	15	<5
116-124	VAQTGILWL	289	A0201	22	6.381
			B08	16	<5
			B2705	16	10
			B5101	20	78.65
116-125	VAQTGILWLL	290	A0201	19	8.701
117-125	AQTGILWLL	291	A0201	17	37.362
			B2705	16	200
118-126	QTGILWLLM	292	A26	19	該当なし
118-127	QTGILWLLMN	293	A26	15	該当なし
120-129	GILWLLMNNC	294	A26	15	該当なし
121-129	ILWLLMNNC	295	A0201	15	161.227

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図37を参照。

10

20

30

【 0 2 6 5 】

実施例 3 5 : G A G E - 1 1 1 2 - 1 3 7

【 0 2 6 6 】

【表 3 5】

表 3 5

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
124-131	LLMNNCFL	296	B08	16	<5
123-131	WLLMNNCFL	297	A0201	22	1999.734
			A26	16	該当なし
			B08	17	<5
122-130	LWLLMNNCF	298	B2705	15	<5
121-130	ILWLLMNNCF	299	A26	18	該当なし
			A3	17	10
121-129	ILWLLMNNC	295	A0201	15	161.227
120-129	GILWLLMNNC	294	A26	15	該当なし
118-127	QTGILWLLMN	293	A26	15	該当なし
118-126	QTGILWLLM	292	A26	19	該当なし
117-125	AQTGILWLL	291	A0201	17	37.362
			B2705	16	200
			B4402	17	該当なし
116-125	VAQTGILWLL	290	A0201	19	8.701
116-124	VAQTGILWL	289	A0201	22	6.381
			B08	16	<5
			B2705	16	10
			B4402	15	該当なし
			B5101	20	78.65
115-124	YVAQTGILWL	288	A0201	23	108.769
			A26	24	該当なし
			A3	15	<5
113-121	SHYVAQTGI	287	B5101	15	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図38を参照。

10

20

30

40

【 0 2 6 7 】

実施例 3 6 : M A G E - 1 5 1 - 7 7

【 0 2 6 8 】

【表 3 6】

表 3 6

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号.	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
62-70	SAFPTTINF	309	A26	15	該当なし
			B4402	18	該当なし
			B2705	17	25
61-70	ASAFPTTINF	310	B4402	15	該当なし
60-68	GASAFPTTI	311	A0201	16	<5
			B5101	25	220
57-66	SPQGASAFPT	312	B0702	19	該当なし

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される。

図 3 9 を参照。

10

20

【 0 2 6 9 】

実施例 3 7 : M a g e - 1 1 2 6 - 1 5 3

【 0 2 7 0 】

【表 3 7】

表 3 7

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
144-151	FGKASESL	313	B08	21	<5
143-151	IFGKASESL	314	A26	16	該当なし
			B2705	15	<5
142-151	EIFGKASESL	315	A0201	20	<5
			A26	29	該当なし
			B4402	15	該当なし
142-149	EIFGKASE	316	B08	16	<5
133-140	IKNYKHCF	317	B08	18	<5
132-140	VIKNYKHCF	318	A26	21	該当なし
			B08	21	<5
131-140	SVIKNYKHCF	319	A26	23	該当なし
			A3	18	<5
			B4402	15	該当なし
132-139	VIKNYKHC	320	B08	15	<5
131-139	SVIKNYKHC	321	A26	18	該当なし
128-136	MLESVIKNY	322	A1	28	45
			A26	24	該当なし
			A3	17	<5
			B4402	15	該当なし
127-136	EMLESVIKNY	323	A1	15	<5
			A26	23	該当なし
			B4402	18	該当なし
126-134	AEMLESVIK	324	A3	18	<5
			B2705	15	30
			B4402	16	該当なし

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図40を参照。

10

20

30

40

【 0 2 7 1 】

実施例 3 8 : M A G E - 2 2 7 2 - 2 9 9

【 0 2 7 2 】

【表 3 8】

表 3 8

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
274-283	GPRALIETSY	325	A1	15	<5
275-283	PRALIETSY	326	A1	15	<5
			B2705	23	100
276-284	RALIETSYV	327	A0201	18	19.658
			B5101	20	55
277-286	ALIETSYVKV	328	A0201	30	427.745
			A26	18	該当なし
			A3	21	<5
278-286	LIETSYVKV	329	A0201	23	<5
			A26	17	該当なし
			B5101	15	<5
278-287	LIETSYVKVL	330	A0201	22	<5
			A26	22	該当なし
279-287	IETSYVKVL	331	A0201	15	<5
			B1510	15	該当なし
			B5101	15	<5
280-289	ETSYVKVLH H	332	A26	21	該当なし
282-291	SYVKVLHHT L	333	A0201	15	<5
283-291	YVKVLHHTL	334	A0201	19	<5
			A26	20	該当なし
			A3	15	<5
			B08	21	<5
285-293	KVLHHTLKI	335	A0201	20	11.822
			A3	18	<5
			B5101	15	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図41を参照。

10

20

30

40

【0273】

実施例39：MAGE-2 287-314

【0274】

【表 3 9】

表 3 9

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号.	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
303-311	PLHERALRE	336	A3	19	<5
			B08	16	<5
302-309	PPLHERAL	337	B08	16	<5
			B5101	18	該当なし
301-309	YPPLHERAL	338	B0702	21	該当なし
			B08	18	<5
			B4402	15	該当なし
			B5101	20	143
300-309	SYPPLHERAL	339	A0201	15	<5
			B4402	18	該当なし
299-307	ISYPPLHER	340	B2705	17	25
298-307	HISYPPLHER	341	A26	15	該当なし
292-299	KIGGEPHI	342	B5101	15	該当なし
291-299	LKIGGEPHI	343	A0201	17	<5
290-299	TLKIGGEPHI	344	A0201	18	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図42を参照。

10

20

30

【 0 2 7 5】

実施例 4 0 : M a g e - 3 2 8 7 - 3 1 4

【 0 2 7 6】

【表 4 0】
表 4 0

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
303-311	PLHEWVLRE	345	A26	15	該当なし
302-309	PPLHEWVL	346	B08	16	<5
			B5101	19	該当なし
301-309	YPPLHEWVL	347	B0702	21	該当なし
			B08	17	<5
			B5101	22	130
301-308	YPPLHEWV	348	B5101	22	該当なし
300-308	SYPLHEWV	349	A0201	15	<5
299-308	ISYPPLHEWV	350	A0201	15	6.656
298-307	HISYPPLHEW	351	A26	15	該当なし
293-301	ISGGPHISY	352	A1	25	<5
292-301	KISGGPHISY	353	A1	20	<5
			A26	23	該当なし
			A3	21	5.4

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図43を参照。

10

20

30

【 0 2 7 7 】

実施例 4 1 : M e l a n - A 4 4 - 7 1

【 0 2 7 8 】

【表 4 1】

表 4 1

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号.	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITH I	NIH
45-54	CWYCRRRNG Y	354	A1	16	<5
46-54	WYCRRRNGY	355	A1	16	<5
47-55	YCRRRNGYR	356	B08	15	<5
49-57	RRRNGYRAL	357	B08	17	<5
			B2705	26	1800
			B2709	24	該当なし
51-60	RNGYRALMD K	358	A3	15	<5
52-60	NGYRALMDK	359	A3	18	<5
55-63	RALMDKSLH	360	B2705	16	<5
56-63	ALMDKSLH	361	B08	16	<5
55-64	RALMDKSLH V	362	A0201	17	<5
56-64	ALMDKSLHV	363	A0201	26	1055.104
			A3	18	<5
			B08	16	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図44を参照。

10

20

30

【0279】

実施例42: PRAME 274 - 301

【0280】

【表 4 2 - 1】

表 4 2

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号.	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITH I	NIH
275-284	YISPEKEEQY	364	A1	21	5
			A26	23	該当なし
			A3	20	<5
			B4402	15	該当なし
276-284	ISPEKEEQY	365	A1	19	<5
			A26	15	該当なし
277-285	SPEKEEQYI	366	B0702	17	該当なし
			B5101	21	484
278-285	PEKEEQYI	367	B08	18	<5
279-288	EKEEQYIAQF	368	A26	24	該当なし
			B4402	16	該当なし
280-288	KEEQYIAQF	369	A26	17	該当なし
			B2705	19	45
			B4402	25	該当なし
283-292	QYIAQFTSQF	370	A3	17	<5
			B4402	15	該当なし
284-292	YIAQFTSQF	371	A0201	15	<5
			A26	24	該当なし
			A3	19	<5
284-293	YIAQFTSQFL	372	A0201	22	74.314
			A26	21	該当なし
285-293	IAQFTSQFL	373	A0201	15	<5
			B08	15	<5
			B5101	19	78.65
286-295	AQFTSQFLSL	374	A0201	16	15.226
			A26	15	該当なし
			B0702	15	該当なし
			A4402	18	該当なし
287-295	QFTSQFLSL	375	A26	21	該当なし

10

20

30

40

【表 4 2 - 2】

290-298	SQFLSLQCL	376	A0201	17	18.432
			A26	16	該当なし
			B2705	16	1000
			B4402	15	該当なし

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図45を参照。

10

【0281】

実施例43：PRAME 434 - 463

【0282】

【表43】

表43

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号.	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
439-448	VLYPVPLESY	377	A0201	20	<5
			A1	21	5
			A26	25	該当なし
			A3	25	67.5
440-448	LYPVPLESY	378	A1	16	<5
446-455	ESYEDIHGTL	379	A26	16	該当なし
448-457	YEDIHGTLHL	380	A1	18	<5
449-457	EDIHGTLHL	381	B2705	15	<5
451-460	IHGTLHLERL	382	A0201	16	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図46を参照。

20

30

【0283】

実施例44：PRAME 452 - 480

【0284】

【表 4 4 - 1】

表 4 4

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号.	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITH I	NIH
454-463	TLHLERLAYL	383	A0201	26	270.234
			A26	21	該当なし
455-463	LHLERLAYL	384	A0201	22	<5
			B08	20	<5
			B1510	21	該当なし
			B2705	15	<5
456-463	HLERLAYL	385	B08	17	<5
456-465	HLERLAYLH A	386	A3	16	<5
			A1	17	<5
458-467	ERLAYLHARL	387	A26	16	該当なし
459-467	RLAYLHARL	388	A0201	24	21.362
			B08	17	<5
			B2705	18	90
			B2709	15	該当なし
459-468	RLAYLHARL R	389	A3	22	<5
460-467	LAYLHARL	390	B08	15	<5
			B5101	20	該当なし
460-468	LAYLHARLR	391	B5101	18	<5
461-470	AYLHARLREL	392	A0201	20	<5
			B4402	16	該当なし
462-470	YLHARLREL	393	A0201	28	45.203
			B08	25	8
462-471	YLHARLRELL	394	A0201	22	48.151
			A26	16	該当なし
463-471	LHARLRELL	395	A0201	15	<5
			B1510	22	該当なし
464-471	HARLRELL	396	B08	30	320
			B5101	17	該当なし

10

20

30

40

【表 4 4 - 2】

464-472	HARLRELLC	397	B08	20	16
469-478	ELLCELGRPS	398	A3	15	<5
470-478	LLCELGRPS	399	A0201	15	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図47を参照。

【0285】

10

実施例45：PSA 143 - 169

【0286】

【表45】

表45

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
144-153	QEPALGTTCY	400	A1	15	<5
145-153	EPALGTTCY	401	A1	17	<5
			A26	17	該当なし

20

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図48を参照。

【0287】

実施例46：PSA 156 - 1883

【0288】

30

【表 4 6】

表 4 6

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号.	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
162-171	PEEFLTPKKL	402	B4402	24	該当なし.
163-171	EEFLTPKKL	403	A26	17	該当なし.
			B4402	29	該当なし.
165-173	FLTPKKLQC	404	A3	20	<5
			B08	17	<5
165-174	FLTPKKLQCV	405	A0201	26	735.86
			A26	15	該当なし.
166-174	LTPKKLQCV	406	A0201	21	<5
			A26	18	該当なし.
167-174	TPKKLQCV	407	B08	16	<5
			B5101	22	該当なし.
167-175	TPKKLQCVD	408	B5101	15	<5
170-179	KLQCVDLHVI	409	A0201	24	34.433
			A3	17	<5
171-179	LQCVDLHVI	410	A0201	15	<5
			B5101	16	6.292

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される

(実施例3を参照)。図49を参照。

【 0 2 8 9 】

実施例 47 : P S C A 6 7 - 9 4

【 0 2 9 0 】

10

20

30

【表 4 7】

表 4 7

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号.	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
73-81	DSQDYVVGK	411	A3	15	<5
74-82	SQDYVVGKK	412	A1	16	<5
74-83	SQDYVVGKK N	413	A1	15	<5
76-84	DYVVGKKNI	414	B5101	19	23.426
77-84	YVVGKKNI	415	B08	16	<5
78-86	YVVGKKNITC	416	A3	15	<5
78-87	YVVGKKNITCC	417	A26	15	該当なし

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図50を参照。

10

20

【 0 2 9 1 】

実施例 4 8 : P S M A 3 7 8 - 4 0 5

【 0 2 9 2 】

【表 4 8】

表 4 8

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
381-390	WVFGGIDPQS	418	A26	16	該当なし
			A3	15	<5
385-394	GIDPQSGAAV	419	A0201	24	<5
			A0203	17	該当なし
			A1	15	10
			A26	15	該当なし
			A3	18	<5
386-394	IDPQSGAAV	420	A0201	15	<5
387-394	DPQSGAAV	421	B5101	22	該当なし
387-395	DPQSGAAVV	422	B0702	18	該当なし
			B5101	26	440
387-396	DPQSGAAVVH	423	A3	15	<5
388-396	PQSGAAVVH	424	A3	17	<5
389-398	QSGAAVVHEI	425	A0201	15	<5
390-398	SGAAVVHEI	426	A0201	19	<5
			B5101	21	88
391-398	GAAVVHEI	427	B5101	23	該当なし
391-399	GAAVVHEIV	428	A0201	17	<5
			B5101	20	133.1
392-399	AAVVHEIV	429	B5101	19	該当なし

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図51を参照。

【 0 2 9 3 】

実施例 4 9 : P S M A 5 9 7 - 6 2 3

【 0 2 9 4 】

10

20

30

40

【表 4 9】

表 4 9

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
597-605	CRDYAVVLR	430	B2705	22	該当なし
598-607	RDYAVVLRK Y	431	A1	17	<5
			A26	15	該当なし
			A3	16	<5
599-607	DYAVVLRKY	432	A1	19	<5
			A26	22	該当なし
600-607	YAVVLRKY	433	B5101	17	該当なし
602-611	VVLRKYADKI	434	A0201	17	<5
			A3	18	<5
603-611	VLRKYADKI	435	A0201	22	<5
			A3	16	<5
			B08	19	<5
			B5101	16	5.72
603-612	VLRKYADKIY	436	A1	17	<5
			A26	19	該当なし
			A3	19	<5
604-611	LRKYADKI	437	B08	17	<5
604-612	LRKYADKIY	438	A1	15	<5
			B2705	19	該当なし
605-614	RKYADKIYSI	439	A0201	16	<5
606-614	KYADKIYSI	440	A0201	20	<5
			B08	17	<5
607-614	YADKIYSI	441	B5101	27	該当なし

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図52を参照。

10

20

30

40

【 0 2 9 5 】

実施例 5 0 : P S M A 6 1 5 - 6 4 2

【 0 2 9 6 】

【表 5 0】

表 5 0

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
616-625	MKHPQEMKT Y	442	A1	19	<5
			A26	16	該当なし
617-625	KHPQEMKTY	443	A1	15	<5
			A26	16	該当なし
618-627	HPQEMKTYSV	444	A0201	15	<5
			B0702	17	該当なし

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図53を参照。

10

【0297】

実施例51: SCP-1 57-86

20

【0298】

【表 5 1】

表 5 1

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
62-71	IDSDPALQKV	445	A0201	19	<5
63-71	DSDPALQKV	446	A0201	17	<5
			A1	20	7.5
			A26	15	該当なし
			B5101	15	5.324
67-76	ALQKVNFLPV	447	A0201	23	132.149
			A3	16	<5
70-78	KVNFLPVLE	448	A3	18	<5
71-80	VNFLPVLEQV	449	A0201	16	<5
72-80	NFLPVLEQV	450	A0201	18	<5
75-84	PVLEQVGNSD	451	A3	18	<5
76-84	VLEQVGNSD	452	A1	15	<5
			A3	16	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図54を参照。

30

40

【0299】

実施例52: SCP-1 201-227

50

【 0 3 0 0 】

【 表 5 2 】

表 5 2

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
202-210	YEREETRQV	453	A0201	16	<5
202-211	YEREETRQVY	454	A1	19	<5
			A3	15	<5
			A4402	22	該当なし
203-211	EREETRQVY	455	A1	27	<5
			A26	19	該当なし
			B2705	20	該当なし
203-212	EREETRQVYM	456	A26	17	該当なし
204-212	REETRQVYM	457	B2705	15	該当なし
211-220	YMDLNSNIEK	458	A1	17	25
213-221	DLNSNIEKM	459	A0201	20	<5
			A26	28	該当なし
216-226	SNIEKMITAF	460	A26	19	該当なし
			B4402	19	該当なし
217-225	NIEKMITAF	461	A26	26	該当なし
			B2705	17	該当なし
			B4402	16	該当なし
218-225	IEKMITAF	462	B08	17	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図55を参照。

10

20

30

【 0 3 0 1 】

実施例 5 3 : S C P - 1 3 9 5 4 - 4 2 4

【 0 3 0 2 】

【表 5 3】

表 5 3

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
397-406	RLENYEDQLI	463	A0201	17	<5
			A3	15	<5
398-406	LENYEDQLI	464	B4402	19	該当なし
398-407	LENYEDQLII	465	B4402	19	該当なし
399-407	ENYEDQLII	466	B5101	17	19.36
399-408	ENYEDQLIIL	467	A26	20	該当なし
400-408	NYEDQLIIL	468	A1	16	<5
400-409	NYEDQLIILT	469	A1	16	<5
401-409	YEDQLIILT	470	A1	18	<5
			B4402	16	該当なし
401-410	YEDQLIILTM	471	A1	18	<5
			B4402	16	該当なし
402-410	EDQLIILTM	472	A26	18	該当なし
			B2705	15	<5
406-415	IILTMELQKT	473	A0201	22	14.824
			A26	16	該当なし
407-415	ILTMELQKT	474	A0201	21	29.137

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図56を参照。

10

20

30

【0303】

実施例54：SCP - 1 416 - 442

【0304】

【表 5 4】

表 5 4

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
424-432	KLTTNNKEVE	475	A3	18	<5
424-433	KLTTNNKEVEL	476	A0201	24	74.768
			A26	18	該当なし
			A3	18	<5
425-433	LTTNNKEVEL	477	A0201	22	<5
			A26	21	該当なし
			B08	22	<5
429-438	KEVELEELKK	478	A3	17	<5
430-438	EVELEELKK	479	A1	18	90
			A26	17	該当なし
			A3	24	<5
			B2705	15	<5
430-439	EVELEELKKV	480	A0201	15	<5
			A26	21	該当なし
431-439	VELEELKKV	481	A0201	20	80.217
			A4402	15	該当なし
			B5101	17	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図57を参照。

【0305】

実施例55：SCP-1 518-545

【0306】

【表55】

表 5 5

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
530-539	ETSDMTLELK	482	A26	21	該当なし
531-539	TSDMTLELK	483	A1	16	15

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図58を参照。

【0307】

実施例56：SCP-1 545-578

10

20

30

40

50

【 0 3 0 8 】

【 表 5 6 】

表 5 6

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
548-556	NKKQEERML	484	B08	20	<5
553-562	ERMLTQIENL	485	A26	19	該当なし
			B4402	17	該当なし
554-562	RMLTQIENL	486	A0201	24	64.335
			B2705	21	150
			B2709	17	該当なし
			B4402	15	該当なし
555-562	MLTQIENL	487	B08	16	<5
555-564	MLTQIENLQE	488	A3	16	<5
560-569	ENLQETETQL	489	A26	16	該当なし
561-569	NLQETETQL	490	A0201	22	87.586
			A26	19	該当なし
			A3	15	<5
			B08	18	<5
561-570	NLQETETQLR	491	A3	15	6

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図59を参照。

10

20

30

【 0 3 0 9 】

実施例 57 : SCP - 1 559 - 585

【 0 3 1 0 】

【表 5 7】

表 5 7

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
567-576	TQLRNELEYV	492	A0201	16	161.729
568-576	QLRNELEYV	493	A0201	24	32.765
			A3	16	<5
571-580	NELEYVREEL	494	A0201	16	<5
			B4402	23	該当なし
572-580	ELEYVREEL	495	A0201	17	<5
			A26	23	該当なし
			B08	20	<5
573-580	LEYVREEL	496	B08	19	<5
574-583	EYVREELKQK	497	A3	16	<5
575-583	YVREELKQK	498	A26	17	該当なし
			A3	27	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図60を参照。

10

20

【 0 3 1 1 】

実施例 5 8 : S C P - 1 6 6 5 - 7 0 1

【 0 3 1 2 】

【表 5 8】

表 5 8

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
675-684	LLEEVEKAK V	499	A0201	27	31.026
676-684	LEEVEKAKV	500	A0201	15	<5
676-685	LEEVEKAKVI	501	A4402	22	該当なし
677-685	EEVEKAKVI	502	B08	21	<5
			B4402	24	該当なし
			B5101	18	<5
681-690	KAKVIAD _E A V	503	A0201	15	<5
683-692	KVIAD _E AVK L	504	A0201	21	6.542
			A26	22	該当なし
			A3	25	<5
			B4402	17	該当なし
684-692	VIAD _E AVKL	505	A0201	26	20.473
			A26	22	該当なし
			A3	17	<5
			B08	16	<5
			B2705	15	該当なし
685-692	IAD _E AVKL	506	B08	17	<5
			B5101	21	該当なし

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図61を参照。

10

20

30

40

【0313】

実施例59：SCP-1 694-720

【0314】

【表 5 9】

表 5 9

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
694-702	KEIDKRCQH	507	A3	16	<5
			A4402	17	該当なし
694-703	KEIDKRCQH K	508	A3	17	<5
			B4402	15	該当なし
695-703	EIDKRCQHK	509	A26	20	該当なし
			A3	20	<5
695-704	EIDKRCQHKI	510	A0201	16	<5
			A26	19	該当なし
696-704	IDKRCQHKI	511	B08	17	<5
697-704	DKRCQHKI	512	B5101	16	該当なし
698-706	KRCQHKIAE	513	B2705	16	60
698-707	KRCQHKIAE M	514	A26	15	該当なし
699-707	RCQHKIAEM	515	A26	15	該当なし
			B2705	18	9
701-710	QHKIAEMVA L	516	A26	15	該当なし
702-710	HKIAEMVAL	517	A0201	15	<5
			A26	16	該当なし
			B4402	16	該当なし
703-710	KIAEMVAL	518	B08	16	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される

(実施例3を参照)。図62を参照。

10

20

30

40

【0315】

実施例60：SCP-1 735-769

【0316】

【表 60 - 1】

表 60

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
737-746	QEQSSLRASL	519	B4402	21	該当なし.
738-746	EQSSLRASL	520	A26	22	該当なし.
			B0702	15	6
739-746	QSSLRASL	521	B08	19	<5
741-750	SLRASLEIEL	522	A0201	24	<5
			A26	17	該当なし.
			A3	16	<5
742-750	LRASLEIEL	523	A0201	17	<5
			B2705	23	2000
			B2709	21	該当なし.
743-750	RASLEIEL	524	B5101	17	該当なし.
744-753	ASLEIELSNL	525	A0201	20	<5
			A26	16	該当なし.
745-753	SLEIELSNL	526	A0201	25	<5
			A26	22	該当なし.
			A3	15	<5
			B08	18	<5
745-754	SLEIELSNLK	527	A1	15	18
			A3	22	20
746-754	LEIELSNLK	528	B2705	16	30
			B4402	15	該当なし.
747-755	EIELSNLKA	529	A1	19	<5
			A26	18	該当なし.
749-758	ELSNLKAELL	530	A0201	17	<5
			A26	22	該当なし.
750-758	LSNLKAELL	531	B08	21	<5
751-760	SNLKAELLSV	532	A0201	21	<5
752-760	NLKAELLSV	533	A0201	26	5.599
			A3	18	<5
			B08	16	<5

10

20

30

40

【表 6 0 - 2】

752-761	NLKAELLSV K	534	A3	30	30
753-761	LKAELLSVK	535	A3	19	<5
753-762	LKAELLSVK K	536	A3	16	<5
754-762	KAELLSVKK	537	A3	18	<5
			B2705	18	30
755-763	AELLSVKKQ	538	B4402	19	該当なし.

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図63を参照。

10

【0317】

実施例61: SCP - 1 786 - 816

【0318】

【表61】

20

表61

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
787-796	EKKDKKTQT F	539	A26	19	該当なし
			B4402	15	該当なし
788-796	KKDKKTQTF	540	B08	16	<5
			B2705	16	<5
789-796	KDKKTQTF	541	B08	16	<5
797-806	LLETPDIYW K	542	A0201	16	<5
			A3	21	90
798-806	LETPDIYW K	543	B2705	15	30
			B4402	16	該当なし
798-807	LETPDIYW L	544	A0201	15	7.944
			A26	15	該当なし
			A4402	24	該当なし
799-807	ETPDYWK L	545	A26	31	該当なし
			B4402	16	該当なし
800-807	TPDIYW KL	546	B08	16	<5
			B5101	19	該当なし

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図64を参照。

30

40

【0319】

50

実施例 62 : SCP - 1 806 - 833

【 0320 】

【 表 62 】

表 62

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
809-817	SKAVPSQTV	547	A0201	17	<5
810-817	KAVPSQTV	548	B5101	19	該当なし
812-821	VPSQTVSRNF	549	B0702	18	該当なし
815-824	QTVSRNFTSV	550	A0201	16	<5
			A26	16	該当なし
816-824	TVSRNFTSV	551	A0201	16	11.426
			A26	15	該当なし
			A3	16	<5
816-825	TVSRNFTSVD	552	A3	20	<5
823-832	SVDHGISKDK	553	A3	21	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図65を参照。

10

20

【 0321 】

実施例 63 : SCP - 1 826 - 853

【 0322 】

【表 6 3】

表 6 3

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
829-838	SKDKRDYLWT	554	A1	18	<5
832-840	KRDYLWTTSA	555	B2705	16	600
832-841	KRDYLWTTSAK	556	A3	17	<5
833-841	RDYLWTTSAK	557	A3	23	<5
			B2705	18	15
835-843	YLWTTSAKNT	558	A0201	16	284.517
835-844	YLWTTSAKNTL	559	A0201	26	815.616
			A26	16	該当なし
837-844	WTTSAKNTL	560	B08	20	<5
841-850	KNTLSTPLPK	561	A3	18	<5
842-850	NTLSTPLPK	562	A3	16	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図66を参照。

10

20

【 0 3 2 3 】

実施例 6 4 : S C P - 1 8 3 2 - 8 5 9

【 0 3 2 4 】

【表 6 4】

表 6 4

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
832-840	KRDYLW TSA	563	B2705	16	600
832-841	KRDYLW TSA K	564	A3	17	<5
			A3	23	<5
833-841	RDYLW TSAK	565	B2705	18	15
			A0201	16	284.517
835-843	YLW TSAKNT	566	A0201	16	284.517
839-846	SAKNTLST	567	B08	16	<5
841-850	KNTLSTPLPK	568	A3	18	<5
842-850	NLSTPLPK	569	A3	16	<5
843-852	TLSTPLPKAY	570	A1	16	<5
			A26	19	該当なし
			A3	18	<5
			B4402	17	該当なし
844-852	LSTPLPKAY	571	A1	23	7.5
			A4402	18	該当なし

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図67を参照。

10

20

【0325】

実施例65 : S S X - 2 1 - 2 7

30

【0326】

【表 6 5】

表 6 5

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
5-12	DAFARRPT	572	B5101	18	該当なし
7-15	FARRPTVGA	573	A0201	15	<5
8-17	ARRPTVGAQI	574	A3	18	<5
9-17	RRPTVGAQI	575	B2705	23	1800
			B2709	23	該当なし
10-17	RPTVGAQI	576	B5101	20	該当なし
13-21	VGAQIPEKI	577	B5101	20	125.84
14-21	GAQIPEKI	578	B5101	25	該当なし
15-24	AQIPEKIQKA	579	A0201	16	<5
16-24	QIPEKIQKA	580	A0201	21	6.442
			A26	20	該当なし
			B08	17	<5
16-25	QIPEKIQKAF	581	A26	24	該当なし
			A3	16	<5
17-24	IPEKIQKA	582	B5101	19	該当なし
17-25	IPEKIQKAF	583	B0702	19	該当なし
			B08	15	<5
			B2705	16	<5
18-25	PEKIQKAF	584	B08	16	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図68を参照。

10

20

30

【 0 3 2 7 】

実施例 6 6 : サバイピン 1 1 6 - 1 4 2

【 0 3 2 8 】

【表 6 6】

表 6 6

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
116-124	ETNNKKKEF	585	A26	28	該当なし
			B08	20	<5
117-124	TNNKKKEF	586	B08	16	<5
122-131	KEFEETAKKV	587	A0201	15	71.806
123-131	EFEETAKKV	588	A26	15	該当なし
			B5101	15	5.324
127-134	TAKKVRRA	589	B5101	17	該当なし
126-134	ETAKKVRRA	590	A26	24	該当なし
128-136	AKKVRRAIE	591	B08	19	<5
129-138	KKVRRAIEQL	592	A0201	15	<5
130-138	KVRRAIEQL	593	A0201	19	<5
			A26	23	該当なし
			A3	22	<5
			B08	17	<5
			B2705	16	30
130-139	KVRRAIEQLA	594	A3	19	<5
131-138	VRRAIEQL	595	B08	17	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図69を参照。

10

20

30

【 0 3 2 9 】

実施例 6 7 : B A G E 1 - 3 5

【 0 3 3 0 】

【表 6 7】

表 6 7

ハウスキーピングプロテアソーム消化により明らかになった好ましいエピトープ

エピトープ	配列	配列番号	HLA タイプ	HLA 結合予測†	
				SYFPEITHI	NIH
24-31	SPVVSWRL	596	B08	19	<5
			B5101	17	該当なし
21-29	KEESPVVSW	597	B4402	23	該当なし
19-27	LMKEESPVV	598	A0201	22	5.024
			B5101	15	<5
18-27	RLMKEESPVV	599	A0201	22	105.51
			A3	18	<5
18-26	RLMKEESPV	600	A0201	21	257.342
			A3	17	<5
14-22	LLQARLMKE	601	A0201	18	<5
			A3	15	<5
13-22	QLLQARLMKE	602	A0201	18	<5
			A26	15	該当なし
			A3	15	<5

†スコアは、上述の2つの結合予測プログラムから付与される
(実施例3を参照)。図70を参照。

10

20

【0331】

実施例68

エピトープクラスター

既知のエピトープおよび予測エピトープは概して、タンパク質抗原の配列にわたって均等に分布しない。上述のように、本発明者等は、エピトープクラスターとして（既知または予測）エピトープの平均密度よりも高い密度を含有する配列のセグメントを定義してきた。なかでも、エピトープクラスターの使用は、本明細書中に記載するように、プロテアソーム消化解析で使用される基質ペプチドにそれらの配列を組み込むこと、またはそうでなければそのような基質の選択と設計の情報を与えることである。エピトープクラスターはまた、ワクチン成分としても有用であり得る。エピトープクラスターの定義および使用のより完全な説明は、PCT国際公開第01/82963号；PCT国際公開第03/057823号；「EPITOPE CLUSTER」という表題の米国特許出願第09/561,571号、および「EPITOPE SYNCHRONIZATION IN ANTIGEN PRESENTING CELLS」という表題の米国特許出願第10/026,066号に見出される。本明細書中に記載するTAAの多くのエピトープおよびエピトープクラスターは、いずれも「EPITOPE SEQUENCES」という表題の、PCT国際公開第02/081646号；特許出願第09/561,571号；米国特許出願第10/117,937号、2001年11月7日出願の米国特許仮出願第60/337,017号、2002年3月7日出願の60/363,210号に見出される。前記公開および出願に開示された教示と実施の形態は、本願発明と関連し、そして本願発明と関連して有用である、本願を支持する原則および実施の形態として意図される。

30

40

50

【 0 3 3 2 】

T u A A サバイビン (配列番号 9 8) および G A G E - 1 (配列番号 9 6) に関し、以下の表 (6 8 ~ 7 3) は、S Y F P E I T H I および N I H アルゴリズムの両方を用いた H L A - A 2 結合に関して予測される 9 量体エピトープ、ならびに重複エピトープの領域のエピトープ密度、および全タンパク質中の密度、およびこれら 2 つの密度の比を示す。(比は、上述の定義によりそれらがクラスターであるためには 1 を超えなくてはならない ; この比のより高い値は好ましい実施形態を反映することを要する) 。個々の 9 量体は、スコアによりランク付けされ、完全タンパク質配列中のそれらの最初のアミノ酸の位置により同定される。タンパク質由来の各潜在的クラスターを番号付けする。クラスターが網羅する完全配列内のアミノ酸位置の範囲は、クラスターが構成される個々の予測エピトープの順位と同様に示される。

10

【 0 3 3 3 】

【 表 6 8 】

表 68

サバイビンに関する HLA-A2 エピトープクラスター解析(NIH アルゴリズム)

タンパク質配列長: 142 アミノ酸

9 量体の数: 134

NIH スコアが ≥ 5 の 9 量体の数: 2

クラスター	AA	ペプチド ランク	開始 位置	スコア	ペプチド/AAs クラスター全タンパク質		比
1	13-28	1	13	10.26	0.125	0.014	8.875
配列番号:603		2	20	4.919			

20

【 0 3 3 4 】

【 表 6 9 】

表 69

サバイビンに関する HLA-A2 エピトープクラスター解析(SYFPEITHI アルゴリズム)

タンパク質配列長: 142 アミノ酸

9 量体の数: 134

SYFPEITHI スコアが ≥ 15 の 9 量体の数: 10

クラスター	AA	ペプチド ランク	開始 位置	スコア	ペプチド/AAs クラスター全タンパク質		比
1	13-28	5	13	17	0.125	0.070	1.775
配列番号:603		4	20	18			
2	79-111	8	79	15	0.182	0.070	2.597
配列番号:604		9	81	15			
		6	88	17			
		1	96	23			
		7	97	16			
		10	103	15			
3	130-141	2	130	19	0.167	0.070	2.381
配列番号:605		3	133	19			

30

40

【 0 3 3 5 】

50

【表 7 0】

表 70

GAGE-1 に関する **HLA-A2** エピトープクラスター解析 (**NIH** アルゴリズム)

タンパク質配列長: 138 アミノ酸

9量体の数: 130

NIH スコアが ≥ 5 の 9量体の数: 5

クラスター	AA	ペプチド ランク	開始 位置	スコア	ペプチド/AAs		比
					クラスター	全タンパク質	
1 配列番号:606	116-133	1	123	1999.734	0.278	0.036	7.667
		2	121	161.227			
		3	125	49.834			
		4	117	37.362			
		5	116	6.381			

10

【0 3 3 6】

【表 7 1】

表 71

GAGE-1 に関する **HLA-A2** エピトープクラスター解析(**SYFPEITHI** アルゴリズム)

タンパク質配列長: 138 アミノ酸

9量体の数: 130

SYFPEITHI スコアが ≥ 5 の 9量体の数: 6

クラスター	AA	ペプチド ランク	開始 位置	スコア	ペプチド/AAs		比
					クラスター	全タンパク質	
1 配列番号:606	116-133	1	116	22	0.333	0.043	7.667
		2	123	22			
		3	125	22			
		4	117	17			
		5	120	16			
		6	121	15			

30

【0 3 3 7】

40

【表 7 2】

表 72

BAGE に関する HLA-A2 エピトープクラスター解析(NIH アルゴリズム)

タンパク質配列長: 43 アミノ酸

含まれる 9 量体の数: 35

NIH スコアが ≥ 5 の 9 量体の数: 4

クラスター	AA	ペプチド		開始 位置	スコア	ペプチド/AAs		比
		ランク	位置			クラスター	全タンパク質	
1	7-17	2	7	98.267	0.182	0.093	1.955	
		3	9	11.426				
2	18-27	1	18	257.342	0.200	0.093	2.151	
		4	19	5.024				

10

【 0 3 3 8 】

【表 7 3】

表 73

BAGE に関する HLA-A2 エピトープクラスター解析(SYFPEITHI アルゴリズム)

タンパク質配列長: 43 アミノ酸

含まれる 9 量体の数: 35

SYFPEITHI スコアが ≥ 15 の 9 量体の数: 10

クラスター	AA	ペプチド		開始 位置	スコア	ペプチド/AAs		比
		ランク	位置			クラスター	全タンパク質	
1	2-27	6	2	18	0.308	0.233	1.323	
		9	6	16				
		1	7	23				
		3	9	21				
		5	11	19				
		7	14	18				
		4	18	21				
		2	19	22				
2	30-39	8	30	17	0.200	0.233	0.858	
		10	31	15				

30

40

【 0 3 3 9 】

本発明の実施形態は、ワールドワイドウェブによりアクセス可能である様々なデータベースにおいて開示されるものを含む、本明細書中に提供する標的抗原の配列における変更に応用可能であり、かつそれらを意図する。具体的には、本明細書中に開示する特定の配列に関して、配列中の変更は、各抗原に関する情報にアクセスするための添付のアクセッション番号を使用することにより見出すことができる。

【 0 3 4 0 】

TYROSINASE PROTEIN; SEQ ID NO 2

50

1 MLLAVLYCLL WSFQTSAGHF PRACVSSKNL MEKECCPPWS GDRSPCGQLS GRGSCQNILL
 61 SNAPLGPQFP FTGVDDRESW PSVFYNRTCQ CSGNFMGFNC GNCKFGFWGP NCTERRLLVR
 121 RNIFDLSAPE KDKFFAYLTL AKHTISSDYV IPIGTYGQMK NGSTPMFNDI NIYDLFVWMH
 181 YYVSM DALLG GSEIWRDIDF AHEAPAFLPW HRLFLLRWEQ EIQLTGDEN FTIPYWDWRD
 241 AEKCDICTDE YMGGQHPTNP NLLSPASFFS SWQIVCSRLE EYNHQSLCN GTPEGPLRRN
 301 PGNHDKS RTP RLPSSADVEF CLSLTQYESG SMDKAANFSF RNTLEGFASP LTGIADASQS
 361 SMHNALHIYM NGTMSQVQGS ANDPIFLLHH AFVDSIFEQW LRRHRPLQEV YPEANAPIGH
 421 NRESYMPFI PLYRNGDFFI SSKDLGYDYS YLQSDPDSF QDYIKSYLEQ ASRIWSWLLG
 481 AAMVGAVLTA LLAGLVSLLC RHKRKQLPEE KQPLLEKED YHSLYQSHL

10

SSX-2 PROTEIN; SEQ ID NO 3

1 MNGDDAFARR PTVGAQIPEK IQKAFDDIAK YFSKEEWEKM KASEKIFYVY MKRKYEAMTK
 61 LGFKATLPPF MCNKRAEDFQ GNDLDNDPNR GNQVERPQMT FGRLQGISPK IMPKKPAEEG
 121 NDSEEVPEAS GPQNDGKELC PPGKPTTSEK IHERSGPKRG EHAWTHRLRE RKQLVIYEEI
 181 SDPEEDDE

20

PSMA PROTEIN; SEQ ID NO 4

1 MWNLLHETDS AVATARRPRW LCAGALVLAG GFFLLGFLFG WFIKSSNEAT NITPKHNMKA
 61 FLDELKAENI KKFLYNFTQI PHLAGTEQNF QLAKQIQSQW KEFGLDSVEL AHYDVLLSYP
 121 NKTHPNYISI INEDGNEIFN TSLFEP PPPG YENVSDIVPP FSAFSPQGMP EGDLYVYNYA
 181 RTEDFFKLER DMKINCSGKI VIARYGKVFR GNKVKNAQLA GAKGVILYSD PADYFAPGVK
 241 SYPDGWNLPG GGVQRGNILN LNGAGDPLTP GYPANEYAYR RGIAEAVGLP SIPVHPIGY
 301 DAQKLEKMG GSAPPDSSWR GSLKVPYVNG PGFTGNFSTQ KVKMHIHSTN EVTRIYNVIG
 361 TLRGAVEPDR YVILGGHRDS WVFGGIDPQS GAAVVHEIVR SFGTLKKEGW RPRRTILFAS
 421 WDAEEFGLLG STEWAEENSR LLQERGVAYI NADSSIEGNY TLRVDCTPLM YSLVHNLTK
 481 LKSPDEGFEG KSLYESWTKK SPSPEFSGMP RISKLGSGND FEVFFQRLGI ASGRARYTKN
 541 WETNKFSGYP LYHSVYETYE LVEKFYDPMF KYHLTVAQVR GGMVFELANS IVLPFDCRDY
 601 AVVLRKYADK IYSISMKHPQ EMKTYSVSFD SLFSAVKNFT EIASKFSERL QDFDKSNPIV
 661 LRMMNDQLMF LERAFIDPLG LPDRPFYRHV IYAPSSHNKY AGESFPGIYD ALFDIESKVD
 721 PSKAWGEVKR QIYVAAFTVQ AAAETLSEVA

30

Homo sapiens tyrosinase (oculocutaneous albinism IA) (TYR), mRNA.;

40

ACCESSION NM_000372

VERSION NM_000372.1 GI:4507752

SEQ ID NO 2

/translation="MLLAVLYCLLWSFQTSAGHFPRACVSSKNLMEKE

CCPPWSGDRS

PCGQLSGRGSCQNILLSNAPLGPQFPFTGVDDRESWPSVFYNRTCQCSGNFMGFNCGN
 CKFGFWGPNCTERRLLVRRNIFDLSAPEKDKFFAYLTLAKHTISSDYV IPIGTYGQMK
 NGSTPMFNDI NIYDLFVWMHYYVSM DALLGGSEIWRDIDFAHEAPAFLPWHRLFLLRW
 EQEIQKLTGDENFTIPYWDWRDAEKCDICTDEYMGGQHPTNP NLLSPASFFSSWQIVC
 SRLEEYNHQSLCNGTPEGPLRRNPGNHDKS RTP RLPSSADVEFCLSLTQYESGSMDK
 AANFSFRNTLEGFASPLTGIADASQSSMHNALHIYMNGTMSQVQGSANDPIFLLHHAF

50

VDSIFEQWLRRRHRPLQEYVPEANAPIGHNRESYMPFIPLYRNGDFFISSKDLGYDYS
YLQSDPDSFQDYIKSYLEQASRIWSWLLGAAMVGAVLTALLAGLVSLLCRHKRKLPL
EEKQPLLMEKEDYHSLYQSHL"

SEQ ID NO 5

ORIGIN

```

1 atcactgtag tagtagctgg aaagagaaat ctgtgactcc aattagccag ttcctgcaga
61 ccttgtgagg actagaggaa gaatgctcct ggctgttttg tactgcctgc tgtggagttt
121 ccagacctcc gctggccatt tccctagagc ctgtgtctcc tctaagaacc tgatggagaa
181 ggaatgctgt ccaccgtgga gcggggacag gagtccctgt ggccagcttt caggcagagg
241 ttcctgtcag aatatccttc tgtccaatgc accacttggg cctcaatttc ccttcacagg
301 ggtggatgac cgggagtcgt ggccttccgt cttttataat aggacctgcc agtgctctgg
361 caacttcatg ggattcaact gtggaaactg caagtttggc ttttggggac caaactgcac
421 agagagacga ctcttggatg gaagaaacat cttcgatttg agtgccccag agaaggacaa
481 attttttgcc tacctcactt tagcaaagca taccatcagc tcagactatg tcatccccat
541 aggacctat ggccaaatga aaaatggatc aacacctatg tttaacgaca tcaatattta
601 tgacctcttt gtctggatgc attattatgt gtcaatggat gcactgcttg ggggatctga
661 aatctggaga gacattgatt ttgccatga agcaccagct tttctgcctt ggcatagact
721 ctcttggttg cggtgggaac aagaaatcca gaagctgaca ggagatgaaa acttcactat
781 tccatattgg gactggcggg atgcagaaaa gtgtgacatt tgacacagatg agtacatggg
841 aggtcagcac cccacaaatc ctaacttact cagcccagca tcattcttct cctcttggca
901 gattgtctgt agccgattgg aggagtacaa cagccatcag tctttatgca atggaacgcc
961 cgagggacct ttacggcgta atcctggaaa ccatgacaaa tccagaacct caaggctccc
1021 ctcttcagct gatgtagaat ttgacctgag ttgacccaa tatgaatctg gttccatgga
1081 taaagctgcc aatttcagct ttagaaatac actggaagga tttgctagtc cacttactgg
1141 gatagcggat gcctctcaaa gcagcatgca caatgccttg cacatctata tgaatggaac
1201 aatgtcccag gtacagggat ctgccaacga tcctatcttc ctcttcacc atgcatttgt
1261 tgacagtatt tttgagcagt ggctccgaag gcaccgtcct ctcaagaag tttatccaga
1321 agccaatgca cccattggac ataaccggga atcctacatg gttcctttta taccactgta
1381 cagaaatggt gatttcttta tttcatccaa agatctgggc tatgactata gctatctaca
1441 agattcagac ccagactctt ttcaagacta cattaagtcc tatttggaac aagcgagtcg
1501 gatctggtca tggctccttg gggcggcgat ggtaggggac gtcctcactg ccctgctggc
1561 agggcttgtg agcttgcctg gtcgtcacia gagaaagcag ctctctgaag aaaagcagcc
1621 actcctcatg gagaaagagg attaccacag ctgtgatcag agccatttat aaaaggctta
1681 ggcaatagag tagggccaaa aagcctgacc tcaactaac tcaaagtaat gtccaggttc
1741 ccagagaata tctgctggta tttttctgta aagaccattt gcaaaattgt aacctaatc
1801 aaagtgtagc ctcttccaa ctcaggtaga acacacctgt ctttgtcttg ctgttttcac
1861 tcagcccttt taacattttc ccctaagccc atatgtctaa ggaaaggatg ctatttggta
1921 atgaggaact gttatttcta tgtgaattaa agtgctctta tttt

```

10

20

30

40

Homo sapiens synovial sarcoma, X breakpoint 2 (SSX2), mRNA.

ACCESSION NM_003147

VERSION NM_003147.1 GI:10337582

SEQ ID NO 3

```

/translation="MNGDDAFARRPTVGAQIPEKIQKAFDDIAKYFSKEEWEKMKASE
KIFYVYMKRKYEAMTKLGFKATLPPFMCNKRAEDFQGNDLDNDPNRGNQVERPQMTEG
RLQGISPKIMPKKPAEEGNDSEEVPEASGPQNDGKELCPPGKPTTSEKIHRSQPKRG
EHAWTHRLRERKQLVIYEEISDPEEDDE"

```

50

SEQ ID NO 6

ORIGIN

1 ctctctttcg attcttccat actcagagta cgcacggtct gattttctct ttggattctt
 61 ccaaaatcag agtcagactg ctcccgggtgc catgaacgga gacgacgcct ttgcaaggag
 121 acccacggtt ggtgctcaaa taccagagaa gatccaaaag gccttcgatg atattgcaa
 181 atacttctct aaggaagagt gggaaaagat gaaagcctcg gagaaaatct tctatgtgta
 241 tatgaagaga aagtatgagg ctatgactaa actaggtttc aaggccacc tcccaccttt
 301 catgtgtaat aaacgggccg aagacttcca ggggaatgat ttggataatg accctaaccg
 361 tgggaatcag gttgaacgct ctccagatgac tttcggcagg ctccagggaa tctccccgaa
 421 gatcatgccc aagaagccag cagaggaagg aaatgattcg gaggaagtgc cagaagcatc
 481 tggcccacaa aatgatggga aagagctgtg cccccggga aaaccaacta cctctgagaa
 541 gattcacgag agatctggac caaaagggg ggaacatgcc tggaccaca gactgctgta
 601 gagaaaacag ctggtgattt atgaagagat cagcgaccct gaggaagatg acgagtaact
 661 cccctcaggg atacgacaca tgccatgat gagaagcaga acgtggtgac ctttcacgaa
 721 catgggcatg gctgcgacc cctcgtcatc aggtgcatag caagtg

10

Homo sapiens folate hydrolase (prostate-specific membrane antigen)

20

1 (FOLH1), mRNA.

ACCESSION NM_004476

VERSION NM_004476.1 GI:4758397

/translation="MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIK
 SSNEATNITPKHNMKAFLDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKE
 FGLDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYISINEDGNEIFNTSLFEPPIPPGYENVSDIVPP
 FSAFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFVRGNKVKNAQ
 LAGAKGVI LYSDPADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANE
 YAYRRGIAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQLLEKMGGSSAPPDSSWRGSLKVPYNVGPFT
 GNFSTQKVMMHISTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGA
 AVVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFLLGSTEWAEENSRLQERGVAYI
 NADSSIEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSG
 MPRISKLGSGNDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFY
 DPMFKYHLTVAQVRGGMVFEANISVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKT
 YSVSFDLSFSAVKNFTEIASKFSERLQDFDKSNPVLRRMNDQLMFLERAFIDPLGLP
 DRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDIESKVDPSKAWGEVQRQIYVAAFTVQ
 AAETLSEVA"

30

SEQ ID NO 7

ORIGIN

1 ctcaaaagg gccgatttc cttctcctgg aggcagatgt tgccctctctc tctcgctcgg
 61 attggttcag tgactctag aaacactgct gtggtggaga aactggacc caggtctgga
 121 gcgaattcca gcctgcagg ctgataagcg aggcattagt gagattgaga gagactttac
 181 cccgccgtgg tggttggagg gcgcgcagta gagcagcagc acaggcgcg gttcccggag
 241 gccggctctg ctgcgcccga gatgtggaat ctcttcacg aaaccgactc ggctgtggcc
 301 accgcgcgcc gcccgcgct gctgtgcgct gggcgctgg tgctggcggg tggcttcttt
 361 ctctcggct tcctcttcgg gtggtttata aaatcctcca atgaagctac taacattact
 421 ccaaagcata atatgaaag atttttggat gaattgaaag ctgagaacat caagaagttc
 481 ttatataatt ttacacagat accacattta gcaggaacag aacaaaactt tcagcttgca
 541 aagcaaattc aatcccagtg gaaagaattt ggcctggatt ctgttgagct agcacattat

40

```

601 gatgtcctgt tgcctaccc aaataagact catcccaact acatctcaat aattaatgaa
661 gatggaaatg agattttcaa cacatcatta tttgaaccac ctcctccagg atatgaaaat
721 gtttcggata ttgtaccacc tttcagtgtc ttctctcctc aaggaatgcc agagggcgat
781 ctagtgtatg ttaactatgc acgaactgaa gacttcttta aattggaacg ggacatgaaa
841 atcaattgct ctgggaaaaat tgtaattgcc agatatggga aagttttcag aggaaataag
901 gtaaaaaatg cccagctggc aggggccaaa ggagtcattc tctactccga ccctgctgac
961 tactttgctc ctggggtgaa gtcctatcca gatggttgga atcttcctgg aggtggtgtc
1021 cagcgtggaa atatcctaaa tctgaatggt gcaggagacc ctctcacacc aggttaccca
1081 gcaaatgaat atgcttatag gcgtggaatt gcagaggctg ttggtcttcc aagtattcct
1141 gttcatccaa ttggatacta tgatgcacag aagctcctag aaaaaatggg tggctcagca
1201 ccaccagata gcagctggag aggaagtctc aaagtgcctt acaatgttgg acctggcttt
1261 actggaaact tttctacaca aaaagtcaag atgcacatcc actctacca tgaagtgaca
1321 agaatttaca atgtgatagg tactctcaga ggagcagtgg aaccagacag atatgtcatt
1381 ctgggaggtc accgggactc atgggtgttt ggtggtattg accctcagag tggagcagct
1441 gttgttcatg aaattgtgag gagctttgga acactgaaaa aggaaggggtg gagacctaga
1501 agaacaattt tgtttgcaag ctgggatgca gaagaatttg gtcttcttgg ttctactgag
1561 tgggcagagg agaattcaag actccttcaa gagcgtggcg tggcttata taaatgctgac
1621 tcatctatag aaggaaacta cactctgaga gttgattgta caccgctgat gtacagcttg
1681 gtacacaacc taacaaaaga gctgaaaagc cctgatgaag gctttgaagg caaatctctt
1741 tatgaaagtt ggactaaaaa aagtccttcc ccagagttca gtggcatgcc caggataagc
1801 aaattgggat ctggaaatga ttttgaggtg ttcttccaac gacttggaa tgcctcaggc
1861 agagcacggt atactaaaaa ttgggaaaca acaaaattca gcggtatcc actgtatcac
1921 agtgtctatg aaacatatga gttggtggaa aagttttatg atccaatgtt taaatatcac
1981 ctactgtgg cccaggttcg aggagggatg gtgtttgagc tagccaattc catagtgtct
2041 ccttttgatt gtcgagatta tgctgtagtt ttaagaaagt atgctgacaa aatctacagt
2101 atttctatga aacatccaca ggaaatgaag acatacagtg tatcatttga ttcacttttt
2161 tctgcagtaa agaattttac agaaattgct tccaagttca gtgagagact ccaggacttt
2221 gacaaaagca acccaatagt attaagaatg atgaatgac aactcatgtt tctggaaaga
2281 gcatttattg atccattagg gttaccagac aggccttttt ataggcatgt catctatgct
2341 ccaagcagcc acaacaagta tgcaggggag tcatccag gaatttatga tgctctgttt
2401 gatattgaaa gcaaagtgga cccttccaag gcctggggag aagtgaagag acagatttat
2461 gttgcagcct tcacagtgca ggcagctgca gagactttga gtgaagtagc ctaagaggat
2521 tctttagaga atccgtattg aatttgtgtg gtatgtcact cagaaagaat cgtaatgggt
2581 atattgataa attttaaat tggatatatt gaaataaagt tgaatattat atataaaaaa
2641 aaaaaaaaaa aaa

```

10

20

30

Human melanocyte-specific (pmel 17) gene, exons 2-5, and complete cds.

ACCESSION U20093

VERSION U20093.1 GI:1142634

SEQ ID NO 70

40

```

      /translation="MDLVLRCLLHLAVIGALLAVGATKVPRNQDWLGVSRQLRTKAWN
RQLYPEWTEAQRDCWRGGQVSLKVSNDGPTLIGANASFSIALNFPQSQKVLDPGQVIWVNNITINGSQVWGGQPVYPQE
TDDACIFPDGGPCPSGWSQKRFSFYVWKTWGQYQVLGGPVSGLSIGTGRAMLGHTMEVTVYHRRGSRSYVPLAHSSS
AFTITDQVPFSVSVSQLRALDGGNKHFLRNQPLTFALQLHDPSGYLAEADLSYTWDFGDSSGTLISRAPVVHTHTYLEPGP
VTAQVVLQAAIPLTSCGSSPVPGTTDGHRTAEAPNTTAGQVPTTEVVGTTGQAPTAEPSTTSVQVPTTEVISTAPVQ
MPTAESTGMTPEKVPVSEVMGTTLAEMSTPEATGMTPEVSVVLSGTTAAQVTTTEWVETTARELPIPEPEGPDASSIM
STESITGSLGPLLDGTATLRLVKRQVPLDCVLYRYGSFSVTLDIVQGIESAEILQAVPSGEGDAFELTVSCQGGLPKEAC
MEISSPGCQPPAQRQCQPVLPSACQLVLHQILKGGSGTYCLNVSLADTNSLAVVSTQLIMPGQEAGLGQVPLIVGILLV

```

50

LMAVVLASLIYRRRLMKQDFSVPQLPHSSSHWLRLPRIFCSCPIGENSPLLSGQQV"

SEQ ID NO 80

ORIGIN

```

1  gtgctaaaaa gatgccttct tcatttggct gtgataggtg ctttgtggct gtgggggcta
61  caaaagtacc cagaaaccag gactggcttg gtgtctcaag gcaactcaga accaaagcct
121 ggaacaggca gctgtatcca gagtggacag aagcccagag acttgactgc tggagaggtg
181 gtcaagtgtc cctcaaggtc agtaatgatg ggcctacact gattggtgca aatgcctcct
241 tctctattgc cttgaacttc cctggaagcc aaaaggtatt gccagatggg caggttatct
301 gggccaacaa taccatcatc aatgggagcc aggtgtgggg aggacagcca gtgtatcccc 10
361 aggaaactga cgatgcctgc atcttccctg atggtggacc ttgccatctt ggctcttggg
421 ctcagaagag aagccttggg tatgtctgga agacctgggg tgagggactc ccttctcagc
481 ctatcatcca cacttgtggt tacttctttc tacctgatca ccttctttt ggccgccctt
541 tccaccttaa ctctgtgat tttctcta atcttcttct ctcttagatc ttttctcttt
601 cttagcacct agcccccttc aagctctatc ataattcttt ctggcaactc ttggcctcaa
661 ttgtagtctt accccatgga atgcctcatt aggaccctt ccctgtcccc ccatatcaca
721 gccttccaaa caccctcaga agtaatcata ctctctgacc tcccatctcc agtgccgttt
781 cgaagcctgt ccctcagtcc cctttgacca gtaatctctt ctctcttggc tttcattcca
841 aaaatgcttc aggccaatac tggcaagttc tagggggccc agtgtctggg ctgagcattg
901 ggacaggcag ggcaatgctg ggcacacaca ccatggaagt gactgtctac catcgccggg 20
961 gatcccggag ctatgtgcct ctgtctcatt ccagctcagc cttcaccatt actggttaagg
1021 gttcaggaag ggcaaggcca gttgtagggc aaagagaagg cagggaggct tggatggact
1081 gcaaaggaga aaggtgaaat gctgtgcaaa cttaaagtag aagggccagg aagacctagg
1141 cagagaaatg tgaggcttag tgccagtga gggccagcca gtcagcttgg agttggaggg
1201 tgtggctgtg aaaggagaag ctgtggctca ggcctggttc tcaccttttc tggctccaat
1261 cccagaccag gtgcctttct ccgtgagcgt gtcccagttg cgggccttgg atggagggaa
1321 caagcacttc ctgagaaatc agcctctgac ctttgccctc cagctccatg accccagtgg
1381 ctatctggct gaagctgacc tctcctacac ctgggacttt ggagacagta gtggaacctt
1441 gatctctcgg gcacctgtgg tcaactacac ttacctggag cctggcccag tcaactgcca
1501 ggtggtcctg caggctgcca ttctctcac ctctcttggc tctccccag tccaggcac 30
1561 cacagatggg cacaggccaa ctgcagaggc ccctaacacc acagctggcc aagtgcctac
1621 tacagaagtt gtgggtacta cacctggtca ggcgccaact gcagagccct ctggaaccac
1681 atctgtgag gtgccaacca ctgaagtcat aagcactgca cctgtgcaga tgccaactgc
1741 agagagcaca ggatagacac ctgagaaggt gccagtttca gaggatcatg gtaccacact
1801 ggagagatg tcaactccag aggctacagg tatgacacct gcagaggtat caattgtggt
1861 gcttcttggg accacagctg cacaggtaac aactacagag tgggtggaga ccacagctag
1921 agagctacct atccctgagc ctgaaggtcc agatgccagc tcaatcatgt ctacggaaag
1981 tattacaggt tccctgggcc ccctgctgga tggtagagcc accttaaggc tgggtgaagag
2041 acaagtcccc ctggattgtg ttctgtatcg atatggttcc ttttccgtca ccctggacat
2101 tgtccagggt attgaaagtg ccgagatcct gcaggctgtg ccgtccggtg agggggatgc 40
2161 atttgagctg actgtgtcct gcccaaggcg gctgcccagg gaagcctgca tggagatctc
2221 atcgccaggg tgccagcccc ctgcccagcg gctgtgccag cctgtgtctac ccagcccagc
2281 ctgccagctg gttctgcacc agatactgaa ggggtggctcg gggacatact gcctcaatgt
2341 gtctctggct gataccaaca gcctggcagt ggtcagcacc cagcttatca tgctgtgtag
2401 gtccttggac agagactaag tgaggagga agtgataga ggggacagct ggcaagcagc
2461 agacatgagt gaagcagctg ctgggattct tctcacaggt caagaagcag gccttgggca
2521 ggttccgctg atcgtgggca tcttctgtgt gttgatggct gtggtccttg catctctgat
2581 atataggcgc agacttatga agcaagactt ctccgtacct cagttgccac atagcagcag
2641 tcaactggctg cgtctacccc gcactctctg ctcttgtccc atttggtgaga atagccccct
2701 cctcagtgagg cagcaggtct gactactctc atatgatgct gtgatcttcc tggagttgac 50

```

2761 agaaacacct atatttcccc cagtcttccc tgggagacta ctattaactg aaataaa

//

Homo sapiens kallikrein 3, (prostate specific antigen) (KLK3), mRNA.

ACCESSION NM_001648

VERSION NM_001648.1 GI:4502172

SEQ ID NO 78

/translation="MWVPVFLTLSVTWIGAAPLILSRIVGGWECEKHSQPWQVLVAS
RGRAVCGGVLVHPQWVLTAAHCIRNKSVILLGRHSLFHPEDTGQVFQVSHSFPHPPLYDMSLLKNRFLRPGDDSSHDLMMLL 10
RLSEPAELTDAVKVMDLPTQEPALGTTTCYASGWSIEPEEFLTPKKLQCVDLHVISNDVCAQVHPQKVTKFMLCAGRWTG
GKSTCSGDSGGPLVCNGVLQGITSWGSEPCALPERPSLYTKVVHYRKWIKDTIVANP"

SEQ ID NO 86

ORIGIN

1 agccccaagc ttaccacctg caccggaga gctgtgtgtc accatgtggg tcccggttgt
61 ctctctcacc ctgtccgtga cgtggattgg tgctgcacc ctcacctgt ctgggattgt
121 gggaggctgg gagtgcgaga agcattcca accctggcag gtgcttgtgg cctctctgtg
181 cagggcagtc tgcggcgggtg ttctgtgtgca ccccagtggtg ctcctcacag ctgcccactg
241 catcaggaac aaaagcgtga tcttgtctggg tggcacagc ctgtttcatc ctgaagacac 20
301 aggccaggta tttcaggta gccacagctt cccacaccg ctctacgata tgagcctcct
361 gaagaatcga ttctctcaggc caggtgatga ctccagccac gacctcatgc tgctccgct
421 gtcagagcct gccgagctca cggatgctgt gaaggtcatg gacctgcca cccaggagcc
481 agcactgggg accacctgct acgcctcagg ctggggcagc attgaaccag aggagtctt
541 gaccccaaag aaacttcagt gtgtggacct ccatgttatt tccaatgacg tgtgtgcgca
601 agttcacctc cagaaggtga ccaagttcat gctgtgtgct ggacgctgga cagggggcaa
661 aagcacctgc tcgggtgatt ctgggggccc acttgtctgt aatgggtgtg tccaaggat
721 cacgtcatgg ggcagtgaa catgtgccct gcccgaaagg ccttccctgt acaccaaggt
781 ggtgcattac cggaagtgga tcaaggacac catcgtggcc aaccctgag caccctatc
841 aacccctat tgtagtaaac ttggaacctt ggaatgacc agccaagac tcaagcctcc 30
901 ccagttctac tgacctttgt ccttaggtgt gaggctcagg gttgctagga aaagaaatca
961 gcagacacag gttagacca gagtgtttct taaatggtgt aattttgtcc tctctgtgtc
1021 ctggggaata ctggccatgc ctggagacat atcactcaat ttctctgagg acacagatag
1081 gatggggtgt ctgtgttatt tgtggggtac agagatgaaa gagggtggg atccacactg
1141 agagagtgga gagtgacatg tgctggacac tgtccatgaa gcactgagca gaagctggag
1201 gcacaacgca ccagacactc acagcaagga tggagctgaa aacataacc actctgtcct
1261 ggaggcactg ggaagcctag agaaggctgt gagccaagga gggagggtct tcctttggca
1321 tgggatgggg atgaagtaag gagaggact ggacccctg gaagctgatt cactatgggg
1381 ggaggtgtat tgaagtcctc cagacaacc tcagatttga tgatttcta gtagaactca
1441 cagaaataaa gagctgttat actgtg 40

//

Human autoimmunogenic cancer/testis antigen NY-ES0-1 mRNA, complete cds.

ACCESSION U87459

VERSION U87459.1 GI:1890098

SEQ ID NO 74

/translation="MQAEGRTGGSTGDADGPGGPGIPDGPGGNAGG
PGEAGATGGRGPRGAGAARASGPGGAPRGPHGGAASGLNGCCRCGARGPESRLLEFYLAMPFATPME
AELARRSLAQDAPPLPVPVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHRQLQLSISSCLQLSLLMWITQCFLPV 50

FLAQPPSGQRR"

SEQ ID NO 84

ORIGIN

```

1 atcctcgtgg gccctgacct tctctctgag agccgggcag aggctccgga gccatgcagg
61 ccgaaggccg gggcacaggg ggttcgacgg gcgatgctga tggcccagga ggcctggca
121 ttctgatgg cccagggggc aatgctggcg gcccaggaga ggcgggtgcc acgggcggca
181 gaggtccccg gggcgcaggg gcagcaaggg cctcggggcc gggaggaggc gccccgcggg
241 gtccgatgg cggcgcggct tcagggtga atggatgctg cagatgcggg gccagggggc
301 cggagagccg cctgcttgag ttctacctg ccatgccttt cgcgacacct atggaagcag
361 agctggcccg caggagcctg gcccaggatg ccccaccgct tcccgtgcca ggggtgcttc
421 tgaaggagtt cactgtgtcc ggcaacatac tgactatccg actgactgct gcagaccacc
481 gccaaactgca gctctccatc agctcctgtc tccagcagct ttccctgttg atgtggatca
541 cgcagtgtt tctgcccgtg tttttggctc agcctccctc agggcagagg cgctaagccc
601 agcctggcgc cccttctag gtcatgcctc ctcccctagg gaatggtccc agcacgagtg
661 gccagttcat tgtggggggc tgattgtttg tcgctggagg aggacggctt acatgtttgt
721 ttctgtagaa aataaaactg agctacgaaa aa

```

10

//

LAGE-1a protein [Homo sapiens].

20

ACCESSION CAA11116

PID g3255959

VERSION CAA11116.1 GI:3255959

SEQ ID NO 75

ORIGIN

```

1 mqaegrvtgg stgdadpggg pgipdpggn aggpgeagat ggrgprgaga arasgprgga
61 prgphggaas aqgrcpcga rrpdsrlll hitmpfsspm eaelvrrils rdaaplprpg
121 avlkdfvtvg nllfirltaa dhrqlqlsis sclqqlllm witqclpvpf laqapsgqrr
181

```

30

//

LAGE-1b protein [Homo sapiens].

ACCESSION CAA11117

PID g3255960

VERSION CAA11117.1 GI:3255960

SEQ ID NO 76

ORIGIN

```

1 mqaegrvtgg stgdadpggg pgipdpggn aggpgeagat ggrgprgaga arasgprgga
61 prgphggaas aqgrcpcga rrpdsrlll hitmpfsspm eaelvrrils rdaaplprpg
121 avlkdfvtvg nllfmsvwdq dregagrdrv vgwglgsasp egqkardlrt pkhkvseqrp
181 gtpgpppppeg aqgdgcrvga fnvmfsaphi

```

40

//

Human antigen (MAGE-1) gene, complete cds.

ACCESSION M77481

VERSION M77481.1 GI:416114

50

SEQ ID NO 71

/translation="MSLEQRSLHCKPEEALEAQQEALGLVCVQAATS
 SSSPLVLGTLEEVPTAGSTDPQPQASAFPTTINFTRQRQPSEGSSSREEEGPSTSCILESLFRAV
 ITKKVADLVGFLLLKYRAREPVTKAEMLESVIKNYKHCPEIFGKASESLQLVFGIDVKEADPTGHSY
 VLVTCLGLSYDGLLDGNQIMPKTGFLIIVLVMIAMEGGHAPEEEIWEELSVMEVYDGREHSAYGEPK
 LLTQDLVQEKYLEYRQVPDSDPARYEFLWGPRALAETSIVKVLEYVIKVSARVRFFFPSLREAALREE
 EEGV"

SEQ ID NO 81

ORIGIN

10

1 ggatccaggc cctgccagga aaaatataag ggccctgcgt gagaacagag ggggtcatcc
 61 actgcatgag agtggggatg tcacagagtc cagcccaccc tcctggtagc actgagaagc
 121 cagggctgtg ctgcggtct gcaccctgag ggcccgtgga ttctcttcc tggagctcca
 181 ggaaccaggc agtgaggcct tggctctgaga cagtatcctc aggtcacaga gcagaggatg
 241 cacaggggtgt gccagcagtg aatgtttgcc ctgaatgcac accaagggcc ccacctgcca
 301 caggacacat aggactccac agagtctggc ctcacctccc tactgtcagt cctgtagaat
 361 cgacctctgc tggccggctg taccctgagt accctctcac ttctccttc aggttttcag
 421 gggacaggcc aaccagagg acaggattcc ctggaggcca cagaggagca ccaaggagaa
 481 gatctgtaag taggcctttg ttagagtctc caaggttcag ttctcagctg aggcctctca
 541 cacactccct ctctccccag gcctgtgggt ctctattgcc cagctcctgc ccacactcct
 601 gcctgctgcc ctgacgagag tcatcatgtc tcttgagcag aggagtctgc actgcaagcc
 661 tgaggaagcc ctgaggccc aacaagaggc cctgggcctg gtgtgtgtgc aggcctgccac
 721 ctctcctcc tctcctctgg tcctgggcac cctggaggag gtgccactg ctgggtcaac
 781 agatcctccc cagagtctc agggagcctc cgctttccc actaccatca acttactctg
 841 acagaggcaa cccagtgagg gttccagcag ccgtgaagag gaggggcaa gcacctcttg
 901 tatcctggag tccttgttcc gagcagtaat cactaagaag gtggctgatt tggttggttt
 961 tctgctcctc aaatatcgag ccagggagcc agtcacaaag gcagaaatgc tggagagtgt
 1021 catcaaaaat tacaagcact gttttcctga gatcttcggc aaagcctctg agtccctgca
 1081 gctggctctt ggcatgacg tgaaggaagc agaccccacc ggccactcct atgtccttgt
 1141 cacctgccta ggtctctcct atgatggcct gctgggtgat aatcagatca tgcccaagac
 1201 aggcctcctg ataattgtcc tggatcatgat tgcaatggag ggcggccatg ctctgagga
 1261 gaaaatctgg gaggagctga gtgtgatgga ggtgtatgat gggagggagc acagtgccta
 1321 tggggagccc aggaagctgc tcaccaaga ttgtgtgcag gaaaagtacc tggagtaccg
 1381 gcaggtgccg gacagtgatc ccgcacgcta tgagttcctg tgggttcaa gggcctcgc
 1441 tgaaccagc tatgtgaaag tccttgagta tgtgatcaag gtcagtcaa gaggctcgtt
 1501 tttcttcca tccctgcgtg aagcagctt gagagaggag gaagagggag tctgagcatg
 1561 agttgcagc aaggccagtg ggagggggac tggccagtg cacctccag ggccgcgtcc
 1621 agcagcttcc cctgcctcgt gtgacatgag gccattctt cactctgaag agagcggta
 1681 gtgttctcag tagtaggttt ctgttctatt gggtgacttg gagatttata tttgttctt
 1741 tttggaattg ttcaaatgtt ttttttaag ggatggttga atgaacttca gcatccaagt
 1801 ttatgaatga cagcagtcac acagttctgt gtatatagtt taagggttaag agtcttgtgt
 1861 ttattcaga ttgggaaatc cattctattt tgtgaattgg gataataaca gcagtggaat
 1921 aagtagctag aaatgtgaaa aatgagcagt aaaatagatg agataaagaa ctaaagaaat
 1981 taagagatag tcaattcttg ccttataacct cagtctattc tgtaaaattt taaagatat
 2041 atgcatacct ggatttcctt ggcttctttg agaatgtaag agaaataaa tctgaataaa
 2101 gaattcttcc tgttactggt ctcttttctt ctccatgcac tgagcatctg ctttttgaa
 2161 ggccctgggt tagtagtgga gatgctaagg taagccagac tcatacccac ccatagggtc
 2221 gtagagtcta ggagctgcag tcacgtaatc gaggtggcaa gatgtcctct aaagatgtag
 2281 ggaaaagtga gagaggggtg aggggtgtgg gctccgggtg agagtgggtg agtgtcaatg
 2341 ccctgagctg gggcattttg ggctttggga aactgcagtt ccttctgggg gagctgattg

20

30

40

50

2401 taatgatcctt gggatgatcc

//

Human MAG2-2 gene exons 1-4, complete cds.

ACCESSION L18920

VERSION L18920.1 GI:436180

SEQ ID NO 72

/translation="MPLEQRSQHCKPEEGLEARGEALGLVGAQAPATEEQQTASSSSTL
SEF

VEVTLGEVPAADSPSPHPSPQGASSFSTTINYTLWRQSDGSSNQEEEGPRMFPDLE

QAAISRKMVELVHFLLLKYRAREPVTKAEMLESVLRNCQDFFPVIFSKASEYLQLVFGIEVVEVVPISHLYILVTCLGLS 10

YDGLLDGNQVMPKTGLLIIVLAI AIEGDCAPEEKIWEELSMLEVFEGREDSVFAHPRKLLMQDLVQENYLEYRQVPGSD

PACYEFLWGPRALIETSYVKVLHHTLKIGGEPHISYPPLHERALREGEE"

SEQ ID NO 82

ORIGIN

1	atccttcat	caaacagcca	ggagtgagga	agaggacct	cctgagtgag	gactgaggat	
61	ccaccctcac	cacatagtgg	gaccacagaa	tccagctcag	cccctcttgt	cagccctggt	
121	acacactggc	aatgatctca	ccccgagcac	accctcccc	ccaatgccac	ttcgggccga	
181	ctcagagtca	gagacttggg	ctgaggggag	cagacacaat	cggcagagga	tggcgggtcca	
241	ggctcagtct	ggcatccaag	tcaggacctt	gagggatgac	caaaggcccc	tcccaccccc	20
301	aactcccccg	accccaccag	gatctacagc	ctcaggatcc	ccgtcccaat	ccctaccctt	
361	acaccaacac	catcttcatg	cttaccceca	ccccccatc	cagatcccca	tccgggcaga	
421	atccggttcc	acccttgccg	tgaaccagg	gaagtcacgg	gcccggatgt	gacgccactg	
481	acttgcacat	tggaggtcag	aggacagcga	gattctcgcc	ctgagcaacg	gcctgacgtc	
541	ggcggaggga	agcaggcgca	ggctccgtga	ggaggcaagg	taagacgccg	agggaggact	
601	gagcggggcc	tcaccccaga	cagagggccc	ccaataatcc	agcgctgcct	ctgctgccgg	
661	gcctggacca	ccctgcaggg	gaagacttct	caggctcagt	cgccaccacc	tacccccgcc	
721	acccccgcc	gctttaaccg	caggaactc	tggcgtaaga	gctttgtgtg	accagggcag	
781	ggctgggttag	aagtgtctag	ggcccagact	cagccaggaa	tcaaggtcag	gaccccaaga	
841	ggggactgag	ggcaaccac	cccctaccct	cactaccaat	cccatcccc	aacaccaacc	30
901	ccacccccat	ccctcaaaca	ccaacccac	ccccaaacc	catcccatc	tctccccca	
961	ccaccatcct	ggcagaatcc	ggctttgccc	ctgcaatcaa	cccacggaag	ctccgggaat	
1021	ggcggccaag	cacgcggatc	ctgacgttca	catgtacggc	taagggaggg	aaggggttgg	
1081	gtctcgtgag	tatggccttt	gggatgcaga	ggaagggccc	aggcctctctg	gaagacagtg	
1141	gagtccttag	gggaccagc	atgccaggac	agggggccca	ctgtaccctt	gtctcaaact	
1201	gagccacctt	ttcattcagc	cgagggaaatc	ctagggatgc	agaccacctt	cagcaggggg	
1261	tggggccca	gcctgcgagg	agtcaagggg	aggaagaaga	gggaggactg	aggggacctt	
1321	ggagtccaga	tcagtggcaa	ccttgggctg	ggggatcctg	ggcacagtgg	ccgaatgtgc	
1381	cccgtgctca	ttgcaccttc	agggtgacag	agagttgagg	gctgtggtct	gagggctggg	
1441	acttcaggtc	agcagagga	ggaatcccag	gatctgccgg	acccaaggtg	tgcccccttc	40
1501	atgaggactg	gggatacccc	cggcccagaa	agaagggatg	ccacagagtc	tggaagtccc	
1561	ttgttcttag	ctctggggga	acctgatcag	ggatggccct	aagtgacaat	ctcatttghta	
1621	ccacaggcag	gaggttgggg	aaccctcagg	gagataaggt	gttgggtgtaa	agaggagctg	
1681	tctgctcatt	tcaggggggtt	gggggtttag	aaagggcagt	ccctggcagg	agtaaagatg	
1741	agtaaccac	aggaggccat	cataacgttc	accctagaac	caaaggggtc	agccctggac	
1801	aacgcacgtg	ggggtaacag	gatgtggccc	ctcctcactt	gtctttccag	atctcagggga	
1861	gttgatgacc	ttgttttcag	aaggtgactc	aggtcaacac	aggggccccca	tctggtcgac	
1921	agatgcagtg	gttctaggat	ctgccaagca	tccaggtgga	gagcctgagg	taggatgtgag	
1981	ggtacccttg	ggccagaatg	cagcaagggg	gccccataga	aatctgccct	gcccctgcgg	
2041	ttacttcaga	gaccctgggc	agggctgtca	gctgaagtcc	ctccattatc	ctgggatctt	50

```

2101 tgatgtcagg gaaggggagg ccttggctctg aaggggctgg agtcagggtca gtagagggag
2161 ggcttcaggc cctgccagga gtggacgtga ggaccaagcg gactcgtcac ccaggacacc
2221 tggactccaa tgaatttggg catctctcgt tgccttctgc gggaggacct ggtcacgtat
2281 ggccagatgt ggggtcccctc atatccttct gtaccatatac agggatgtga gttcttgaca
2341 tgagagattc tcaagccagc aaaaggggtgg gattaggccc tacaaggaga aaggtgaggg
2401 ccctgagtga gcacagaggg gaccctccac ccaagtagag tggggacctc acggagtctg
2461 gccaaccctg ctgagacttc tgggaatccg tggctgtgct tgcagtctgc aactgaagg
2521 cccgtgcatt cctctcccag gaatcaggag ctccaggaac caggcagtga ggccttggctc
2581 tgagtcagtg tcctcaggtc acagagcaga ggggacgcag acagtgccaa cactgaaggt
2641 ttgcctggaa tgcacaccaa gggccccacc cgcccagaac aaatgggact ccagagggcc 10
2701 tggcctcacc ctccctattc tcagtctctgc agcctgagca tgtgctggcc ggctgtacc
2761 tgaggtgccc tcccacttcc tccttcaggt tctgaggggg acaggctgac aagtaggacc
2821 cgaggcactg gaggagcatt gaaggagaag atctgtaagt aagcctttgt cagagcctcc
2881 aaggttcagt tcagttctca cctaaggcct cacacacgct ccttctctcc ccaggcctgt
2941 gggcttctcat tgcccagctc ctgcccgcac tcctgcctgc tggcctgacc agagtcataca
3001 tgctcttga gcagaggagt cagcactgca agcctgaaga aggccttgag gcccgaggag
3061 aggccctggg cctgggtgggt gcgcaggctc ctgctactga ggagcagcag accgcttctt
3121 cctcttctac tctagtggaa gttaccctgg gggaggtgcc tgcctgccgac taccgagctc
3181 ctcccacag tcctcagga gcctccagct tctcgactac catcaactac actctttgga
3241 gacaatccga tgagggctcc agcaaccaag aagaggaggg gccaagaatg tttcccgacc 20
3301 tggagtccga gttccaagca gcaatcagta ggaagatggt tgagttggtt cattttctgc
3361 tcctcaagta tcgagccagg gagccggtca caaaggcaga aatgctggag agtgtcctca
3421 gaaatgcca ggacttcttt cccgtgatct tcagcaaagc ctccgagtac ttgcagctgg
3481 tctttggcat cgaggtgggt gaagtggctc ccatcagcca ctgttacatc ctgttcacct
3541 gcctgggcct ctctacgat ggcctgctgg gcgacaatca ggtcatgccc aagacaggcc
3601 tcctgataat cgtcctggcc ataatcgcaa tagagggcga ctgtgcccct gaggagaaaa
3661 tctgggagga gctgagtatg ttggaggtgt ttgaggggag ggaggacagt gtcttcgcac
3721 atcccaggaa gctgctcatg caagatctgg tgcaggaaaa ctacctggag taccggcagg
3781 tgcccggcag tgatcctgca tgctacgagt tcctgtgggg tccaagggcc ctcatgaaa
3841 ccagctatgt gaaagtctct caccatacac taaagatcgg tggagaacct cacatttctt 30
3901 acccaccctt gcatgaacgg gctttgagag agggagaaga gtgagctctca gcacatgttg
3961 cagccagggc cagtgggagg gggctctggc cagtgcacct tccagggccc catccattag
4021 ctccactgc ctggtgtgat atgaggcca ttctgcctc tttgaagaga gcagtcagca
4081 ttcttagcag tgagtttctg ttctgttggg tgactttgag atttatcttt ctcttctgtt
4141 ggaattgttc aaatgttctt ttaacaaat ggttgatga acttcagcat ccaagtttat
4201 gaatgacagt agtcacacat agtgctgttt atatagttta ggggtaagag tctgttttt
4261 tattcagatt gggaaatcca ttccattttg tgagttgtca cataataaca gcagtggaat
4321 atgtatttgc ctatattgtg aacgaattag cagtaaaata catgatacaa ggaactcaaa
4381 agatagttaa ttcttgccct atacctcagt ctattatgta aaattaaaaa tatgtgtatg
4441 tttttgcttc tttgagaatg caaagaaat taaatctgaa taaattcttc ctgttctactg 40
4501 gctcatttct ttaccattca ctcagcatct gctctgtgga aggccttggg agtagtggg

```

//

Human MAGE-3 antigen (MAGE-3) gene, complete cds.

ACCESSION U03735

VERSION U03735.1 GI:468825

SEQ ID NO 73

/translation="MPLEQRSQHCKPEEGLEARGEALGLVGAQAPATEEQEAASSSTL
VEVTLGEVPAESPDPQPQGASSLPTTMNYPLWSQSYEDSSNQEEEGPSTFPDLESEFQAALSRKVAELVHFLLLKYR 50

AREPVTKAEMLGSVVGNWQYFFPVIFSKASSSLQLVFGIELMEVDPIGHLYIFATCLGLSYDGLLDGNQIMPKAGLLIIV
 LAIIAREGDCAPEEKIWEELSVLEVFEGREDSILGDPKLLTQHFVQENYLEYRQVPGSDPACYEFLWGPRLVETSIVK
 VLHHMVKISGGPHISYPPLHEWVLRGEE "

SEQ ID NO 83

ORIGIN

1	acgcaggcag	tgatgtcacc	cagaccacac	cccttcccc	aatgccactt	cagggggtac	
61	tcagagtcag	agacttggtc	tgaggggagc	agaagcaatc	tcagaggat	ggcgggccag	
121	gctcagccag	gcatcaactt	caggaccctg	agggatgacc	gaaggccccg	cccaccacc	
181	cccaactccc	ccgacccac	caggatctac	agcctcagga	cccccgctcc	aatccttacc	10
241	ccttgcccca	tcaccatctt	catgcttacc	tccaccccca	tccgatcccc	atccaggcag	
301	aatccagttc	caccctgccc	cgaaccacag	ggtagtaccg	ttgccaggat	gtgacgccac	
361	tgacttgccg	attggaggtc	agaagaccgc	gagattctcg	ccctgagcaa	cgagcgacgg	
421	cctgacgtcg	gctggaggaa	gccggcccag	gctcggtag	gaggcaaggt	aagacgtga	
481	gggaggactg	aggcgggccc	cacctcagac	agagggcctc	aaataatcca	gtgctgcctc	
541	tgctgccggg	cctgggccac	cccgcagggg	aagacttcca	ggctgggtcg	ccactacctc	
601	accccgccga	ccccgcccgc	tttagccacg	gggaactctg	gggacagagc	ttaatgtggc	
661	cagggcaggg	ctgggttaga	gaggtcaggg	cccacgctgt	ggcaggaatc	aaggtcagga	
721	ccccgagagg	gaactgaggg	cagcctaacc	accaccctca	ccaccattcc	ctcccccaa	
781	cacccaaccc	cacccccatc	ccccattccc	atccccacc	ccaccctat	cctggcagaa	20
841	tccgggcttt	gcccctggta	tcaagtcacg	gaagctccgg	gaatggcggc	caggcacgtg	
901	agtcttgagg	ttcacatcta	cggctaaggg	aggggaaggg	ttcggtatcg	cgagtatggc	
961	cgctgggagg	cagcgaaggg	gcccaggcct	cctggaagac	agtggagtcc	tgaggggacc	
1021	cagcatgcca	ggacaggggg	cccactgtac	ccctgtctca	aaccgaggca	cttttctatt	
1081	cggttacggg	aatcctaggg	atgcagacc	acttcagcag	ggggttgggg	cccagccctg	
1141	cgaggagtca	tggggaggaa	gaagaggag	gactgagggg	accttggagt	ccagatcagt	
1201	ggcaaccttg	ggctggggga	tgctgggcac	agtggccaaa	tgtgctctgt	gctcatctcg	
1261	ccctcagggt	gaccagagag	ttgagggctg	tggtctgaag	agtgggactt	caggtcagca	
1321	gagggaggaa	tcccaggatc	tcagggccc	aaggtgtacc	cccaaggggc	ccctatgtgg	
1381	tggacagatg	cagtggctct	aggatctgcc	aagcatccag	gtgaagagac	tgagggagga	30
1441	ttgagggtac	ccctgggaca	gaatgcggac	tgggggcccc	ataaaaatct	gccctgctcc	
1501	tgctgttacc	tcagagagcc	tgggcagggc	tgctcagctga	ggtccctcca	ttatcctagg	
1561	atcactgatg	tcaggggaag	ggaagccttg	gtctgagggg	gctgcactca	gggcagtaga	
1621	gggaggctct	cagaccctac	taggagtggg	ggtgaggacc	aagcagtctc	ctcaccagg	
1681	gtacatggac	ttcaataaat	ttggacatct	ctcgttgtcc	tttccgggag	gacctgggaa	
1741	tgtatggcca	gatgtgggtc	ccctcatgtt	tttctgtacc	atatacaggt	tgtgagttct	
1801	tgacatgaga	gattctcagg	ccagcagaag	ggagggatta	ggccctataa	ggagaaaggt	
1861	gagggccctg	agtgagcaca	gaggggatcc	tccacccag	tagagtgggg	acctcacaga	
1921	gtctggccaa	ccctcctgac	agttctggga	atccgtggct	gcgtttgctg	tctgcacatt	
1981	gggggcccgt	ggattcctct	cccaggaatc	aggagctcca	ggaacaaggc	agtgaggact	40
2041	tggcttgagg	cagtgtcctc	aggtcacaga	gtagaggggg	ctcagatagt	gccaacgggtg	
2101	aaggtttgcc	ttggattcaa	accaagggcc	ccacctgcc	cagaacacat	ggactccaga	
2161	gcgcctggcc	tcaccctcaa	tactttcagt	cctgcagcct	cagcatgcgc	tggccggatg	
2221	taccctgagg	tgccctctca	cttccctctt	caggttctga	ggggacaggc	tgacctggag	
2281	gaccagaggc	ccccggagga	gcactgaagg	agaagatctg	taagtaagcc	tttgttagag	
2341	cctccaaggt	tccattcagt	actcagctga	ggtctctcac	atgctccctc	tctccccagg	
2401	ccagtgggtc	tccattgccc	agctcctgcc	cacactccc	cctgttgccc	tgaccagagt	
2461	catcatgcct	cttgagcaga	ggagtacgca	ctgcaagcct	gaagaaggcc	ttgaggccc	
2521	aggagaggcc	ctgggcctgg	tgggtgcgca	ggctcctgct	actgaggagc	aggaggctgc	
2581	ctcctcctct	tctactctag	ttgaagtcac	cctgggggag	gtgcctgctg	ccgagtcacc	50

```

2641 agatcctccc cagagtcctc agggagcctc cagcctcccc actacatga actaccctct
2701 ctggagccaa tcctatgagg actccagcaa ccaagaagag gaggggccaa gcaccttccc
2761 tgacctggag tccgagttcc aagcagcact cagtaggaag gtggccgagt tggttcattt
2821 tctgctcctc aagtatcgag ccaggagacc ggtcaciaag gcagaaatgc tggggagtgt
2881 cgtcggaaat tggcagtatt tctttcctgt gatcttcagc aaagcttcca gttccttgca
2941 gctggtcttt ggcatcgagc tgatggaagt ggaccccatc ggccacttgt acatctttgc
3001 cacctgcctg ggcctctcct acgatggcct gctgggtgac aatcagatca tgcccaaggc
3061 aggctcctg ataatcgtcc tggccataat cgcaagagag ggcgactgtg cccctgagga
3121 gaaaatctgg gaggagctga gtgtgttaga ggtgtttgag gggagggag acagtatctt
3181 gggggatccc aagaagctgc tcaccaaca tttcgtgcag gaaaactacc tggagtaccg
3241 gcaggtcccc ggcatgatc ctgcatgta tgaattcctg tggggtccaa gggccctcgt
3301 tgaaccagc tatgtgaaag tcctgcacca tatggtaaag atcagtgag gacctcacat
3361 ttctacca cccctgcat agtgggtttt gagagagggg gaagagtgtg tctgagcacg
3421 agttgcagc agggccagt ggaggggtc tggccagtg caccttccgg ggccgcatcc
3481 cttagtttcc actgcctcct gtgacgtgag gccattctt cactcttga agcgagcagt
3541 cagcattctt agtagtgggt ttctgttctg ttgatgact ttgagattat tctttgtttc
3601 ctgttggagt tttcaaatg ttcttttaa cggatggtt aatgagcgtc agcatccagg
3661 tttatgaatg acagtagtca cacatagtgc tgtttatata gtttaggagt aagagtcttg
3721 tttttactc aaattgggaa atccattcca tttgtgaat tgtgacataa taatagcagt
3781 ggtaaaagta tttgcttaaa attgtgagcg aattagcaat aacatacatg agataactca
3841 agaaatcaaa agatagttaga ttcttgcctt gtacctcaat ctattctgta aaattaaaca
3901 aatatgcaaa ccaggatttc ctgacttct ttgagaatgc aagcgaaatt aaatctgaat
3961 aaataattct tcctcttcac tggctcgttt cttttccgtt cactcagcat ctgctctgtg
4021 ggaggccctg ggttagtagt ggggatgcta aggtaagcca gactcacgcc taccataggg
4081 gctgtagagc ctaggacctg cagtcatata attaaggtgg tgagaagtcc tgaagatgt
4141 agaggaaatg taagagaggg gtgaggtgt ggcgtccgg gtgagagtag tggagtgtca
4201 gtgc

```

10

20

//

Homo sapiens prostate stem cell antigen (PSCA) mRNA, complete cds.

30

ACCESSION AF043498

VERSION AF043498.1 GI:2909843

SEQ ID NO 79

```

      /translation="MKAVLLALLMAGLALQPGTALLCYSCKAQVSNEDCLQVENCTQLG
EQCWTAIRAVGLLTVISKGSLNCDVDDSDYYVGGKKNITCCDTLCNASGAHALQPAAAILALLPALGLLLWPGQL"

```

SEQ ID NO 87

ORIGIN

```

1 agggagagggc agtgaccatg aaggctgtgc tgcttgcctt gttgatggca ggcttggccc
61 tgagccagg cactgccctg ctgtgtact cctgcaaagc ccaggtgagc aacgaggact
121 gcctgcaggt ggagaactgc acccagctgg gggagcagt ctggaccgcg cgcatccgcg
181 cagttggcct cctgaccgtc atcagcaaag gctgcagctt gaactgcgtg gatgactcac
241 aggactacta cgtgggcaag aagaacatca cgtgctgtga caccgacttg tgcaacgccca
301 gcggggccca tgccctgcag ccggctgccg ccatccttgc gctgctccct gcaactcggcc
361 tgctgctctg gggaccggc cagctatagg ctctgggggg ccccgctgca gcccacactg
421 ggtgtggtgc cccaggcctt tgtgccactc ctacagaaac ctggcccagt gggagcctgt
481 cctggttctt gaggcacatc ctaacgcaag ttgaccatg tatgtttgca ccccttttcc
541 ccnaaccctg accttcccat gggccttttc caggattccn accnggcaga tcagttttag
601 tganacanat ccgcntgcag atggcccctc caaccntttn tgttngtgtt tccatggccc
661 agcattttcc acccttaacc ctgtgttcag gcacttnttc ccccaggaag ccttccctgc

```

40

50

721 ccacccatt tatgaattga gccaggtttg gtccgtggtg tccccgcac ccagcagggg
 781 acaggcaatc aggaggccc agtaaaggct gagatgaagt ggactgagta gaactggagg
 841 acaagagttg acgtgagttc ctgggagttt ccagagatgg ggcctggagg cctggaggaa
 901 ggggccaggc ctacatttg tgggntccc gaatggcagc ctgagcacag cgtaggccct
 961 taataaacac ctgttgata agccaaaaaa

//

GLANDULAR KALLIKREIN 1 PRECURSOR (TISSUE KALLIKREIN)
 (KIDNEY/PANCREAS/SALIVARY GLAND KALLIKREIN).

10

ACCESSION P06870
 PID g125170
 VERSION P06870 GI:125170

SEQ ID NO 600

ORIGIN

1 mwflvlclal slggtgaapp iqsrivggwe ceqhsqpwqa alyhfstfqc ggilvhrqvw
 61 ltaahcisdn yqlwlgrhnl fddentaqfv hvsesfphpg fnmsllenht rqadedyshd
 121 lmlrlrtepa dtitdavkvv elptqepevg stclasgws iepenfsfpd dlqcvdlikil
 181 pndecekahv qkvtdfmlcv ghleggdktc vgdsggplmc dgvlqgvtsw gyvpcgtpnk
 241 psvavrvlsy vkwiedtie ns

20

//

ELASTASE 2A PRECURSOR.

ACCESSION P08217
 PID g119255
 VERSION P08217 GI:119255

SEQ ID NO 601

30

ORIGIN

1 mirtlllstl vagalscgpd tpyyvtrvv ggeearpns pwqvslyqyss ngkwyhtcgg
 61 slianswvlt aahcissrt yrvglgrhnl yvaesglav svskivvhkd wnsnqiskgn
 121 diallklanp vsldkqla clppagtilp nnypcyvtgw grlqtnqavp dvlqqgrllv
 181 vdyatcssa wwgssvktm icaggdgvic scngdsggpl ncqasdgrwq vhgivsfgrs
 241 lgcnyyhkps vftrvsnyid winsviann

//

pancreatic elastase IIB [Homo sapiens].

ACCESSION NP_056933
 PID g7705648
 VERSION NP_056933.1 GI:7705648

40

SEQ ID NO 602

ORIGIN

1 mirtlllstl vagalscgvv tyapdsrml ggeearpns pwqvslyqyss ngqwyhtcgg
 61 slianswvlt aahcissri yrvmlgqhnl yvaesglav svskivvhkd wnsnqvskgn
 121 diallklanp vsldkqla clppagtilp nnypcyvtgw grlqtnqalp ddklqgrllv
 181 vdyatcsssg wwgstvtm icaggdgvic tcngdsggpl ncqasdgrwe vhgigsltsv
 241 lgcnyyykps iftrvsnynd winsviann

50

//

PRAME Homo sapiens preferentially expressed antigen in melanoma (PRAME), mRNA.

ACCESSION NM_006115

VERSION NM_006115.1 GI:5174640

SEQ ID NO 77

```

      /translation="MERRRLWGSIQSRYISMSVWTSRRLVELAGQSLLKDEALAI AAL
ELLPRELFPPLFMAAFDGRHSQTLKAMVQAWPFTCLPLGVLMKGQHLHLETFAVLVDGLDVL LAQEVPRRWKLQVLDLR
KNSHQDFWTVWSGNRASLYSFPEPEAAQPMTKKRKVDGLSTEA EQPFIPVEVLVDLFLKEGACDELFSYLIEKVKRKKNV
LRLCCKKLIKIFAMPMDIKMILKMVQLDSIEDLEVTCTWKLPTLAKFSPYLGQMINLRRLLLSHIHASSYISPEKEEQYI
AQFTSQFLSLQCLQALYVDSLFFLRGRDQLLRHVMNPLETLSITNCRLSEGDMHLSQSPSVS QLSVLSLSGVMLTDVS
PEPLQALLERASATLQDLVFDECGITDDQLLALLPSLSHCSQLTTLSFYGNSISISALQSLLQHLIGLSNLTHVLYPVPL
ESYEDIHGTLHLERLAYLHARLRELLCELGRPSMVWLSANPCPHCGDRTFYDPEPILCPCFMPN"

```

SEQ ID NO 85

ORIGIN

```

      1 gcttcagggt acagctcccc cgcagccaga agccgggctt gcagcccctc agcaccgctc
      61 cgggacaccc caccgccttc ccaggcgtga cctgtcaaca gcaacttcgc ggtgtgggtga
     121 actctctgag gaaaaacat tttgattatt actctcagac gtgctggtgca acaagtgact
     181 gagacctaga aatccaagcg ttggaggtcc tgaggccagc ctaagtcgct tcaaaatgga
     241 acgaaggcgt ttgtgggggt ccattcagag ccgatacatc agcatgagtg tgtggacaag
     301 cccacggaga ctgtgtggag tggcagggca gagcctgctg aaggatgagg ccctggccat
     361 tgccgccctg gaggttgctgc ccagggagct cttcccgcca ctcttcatgg cagcctttga
     421 cgggagacac agccagaccc tgaaggcaat ggtgcaggcc tggcccttca cctgcctccc
     481 tctgggagtg ctgatgaagg gacaacatct tcacctggag accttcaaag ctgtgcttga
     541 tggacttgat gtgctccttg cccaggaggt tcgccccagg aggtggaaac ttcaagtgtc
     601 ggatttacgg aagaactctc atcaggactt ctggactgta tggctctgga acagggccag
     661 tctgtactca tttccagagc cagaagcagc tcagcccatg acaaagaagc gaaaagtaga
     721 tggtttgagc acagaggcag agcagccctt cattccagta gaggtgctcg tagacctgtt
     781 cctcaaggaa ggtgcctgtg atgaattgtt ctctacctc attgagaaaag tgaagcgaaa
     841 gaaaaatgta ctacgcctgt gctgtaagaa gctgaagatt ttgcaatgc ccatgcagga
     901 tatcaagatg atcctgaaaa tgggtgcagc ggactctatt gaagatttg aagtgacttg
     961 tacctggaag ctaccacct tggcgaaatt ttctccttac ctgggccaga tgattaatct
    1021 gcgtagactc ctctctccc acatccatgc atcttctac atttccccg agaaggaaga
    1081 gcagtataat gccagttca cctctcagtt cctcagctg cagtgcctgc aggtctctta
    1141 tgtggactct ttatttttcc ttagaggccg cctggatcag ttgctcaggc acgtgatgaa
    1201 ccccttgga accctctcaa taactaactg ccggctttcg gaaggggatg tgatgcatct
    1261 gtcccagagt cccagcgtca gtcagctaag tgcctgagt ctaagtggg tcatgctgac
    1321 cgatgtaagt cccagcccc tccaagctct gctggagaga gcctctgcca ccctccagga
    1381 cctggtcttt gatgagtggt ggatcacgga tgatcagctc ctgcccctcc tgccttccct
    1441 gagccactgc tcccagctta caaccttaag ctcttacggg aattccatct ccatatctgc
    1501 ctgacagagt ctctgcagc acctcatcgg gctgagcaat ctgaccacg tgccttatcc
    1561 tgtccccctg gagagttatg aggacatcca tggtaacctc cacctggaga ggcttgctta
    1621 tctgcatgcc aggtcaggg agttgctgtg tgagttggg cggcccagca tggcttggtc
    1681 tagtgccaac ccctgtcctc actgtgggga cagaacctc tatgaccg agccatcct
    1741 gtgcccctgt tcatgccta actagctggg tgcacatata aatgcttca ttctgcatc
    1801 ttggacacta aagccaggat gtgcatgcat ctggaagcaa caaagcagcc acagtttcag
    1861 acaaatgttc agtgtgagtg aggaaaacat gttcagtgag gaaaaaacat tcagacaaat
    1921 gttcagtgag gaaaaaagg ggaagttggg gataggcaga tgttgacttg aggagttaat

```

1981 gtgatctttg gggagataca tcttatagag ttagaaatag aatctgaatt tctaaagga
 2041 gattctggct tgggaagtac atgtaggagt taatccctgt gtagactgtt gtaaagaaac
 2101 tgttgaaaat aaagagaagc aatgtgaagc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa

ED-B domain of Fibronectin

Human fibronectin gene ED-B region.

ACCESSION X07717

VERSION X07717.1 GI:31406

SEQ ID NO 590

/translation="CTFDNLSPGLEYNVSVYTVKDDKESVPI SDTI IPEVPQLTDLSF
 VDITDSSI GLRWTP LNSSTI IGYRITVVAAGEG IPIFEDFVDSSVGYT VTGLEPGID
 YDISVITL INGSESAP T TLTQQTAVPPPTDLRFTNIGPDTMRVTW"

10

SEQ ID NO 591

ORIGIN

1 ctgcactttt gataacctga gtcccggcct ggagtacaat gtcagtgttt aactgtcaa
 61 ggatgacaag gaaagtgtcc ctatctctga taccatcatc ccaggaataa gaaaataagc
 121 tgctatcctg agagtgcacat tccaataaga gtggggatta gcatcttaat cccagatgc
 181 ttaagggtgt caactatatt tgggatttaa tccgatctc ccagctgcac tttccaaaac
 241 caagaagtca aagcagcgat ttggacaaaa tgcttgctgt taacactgct ttactgtctg
 301 tgcttcaactg ggatgctgtg tgttgcagcg agtatgtaat ggagtggcag ccatggcttt
 361 aactctgtat tgtctgctca catggaagta tgactaaaac actgtcacgt gtctgtactc
 421 agtactgata ggctcaaagt aatatggtaa atgcatccca tcagtacatt tctgcccgat
 481 tttacaatcc atatcaattt ccaacagctg cctatttcat cttgcagttt caaatccttc
 541 tttttgaaa ttggatttta aaaaaaagt aagtaaaagt cacacctca gggttgttct
 601 ttcttgtggc cttgaaagac aacattgcaa aggcctgtcc taaggatagg ctgtttgtc
 661 cattgggtta taacataatg aaagcattgg acagatcgtg tccccctttg gactcttcag
 721 tagaatgctt ttactaacgc taattacatg ttttgattat gaatgaacct aaaatagtgg
 781 caatggcctt aacctaggcc tgtctttcct cagcctgaat gtgcttttga atggcacatt
 841 tcacaccata cattcataat gcattagcgt tatggccatg atgttgtcat gagttttgta
 901 tgggagaaaa aaaatcaatt tatcacccat ttattatfff tccggttgt tcatgcaagc
 961 ttattttcta ctaaaacagt tttggaatta taaaagcat tgctgatact tacttcagat
 1021 attatgtcta ggctctaaga atggtttcca catcctaaac agccatatga tttttaggaa
 1081 tctgaacagt tcaaatgta ccctttaagg atgttttcaa aatgtaaaaa atatatatat
 1141 atatatatat tccctaaaag aatattcctg ttattcttc tagggaagca aactgttcat
 1201 gatgcttagg aagtcttttc agagaattta aaacagattg catattacca tcatgtcttt
 1261 aacattccac caattttact actagtaacc tgatatacac tgctttatff tttcctcttt
 1321 ttttccctct attttcttt tgcctcccc tccctttgct ttgtaactca atagagggtgc
 1381 cccaactcac tgacctaacg tttgttgata taaccgattc aagcatcggc ctgagggtga
 1441 ccccgctaaa ctcttcacc attattgggt accgcatcac agtagttgcy gcaggagaag
 1501 gtatccctat ttttgaagat tttgtggact cctcagtagg atactacaca gtcacagggc
 1561 tggagccggg cattgactat gatatcagcg ttatcactct cattaatggc ggcgagagtg
 1621 cccctactac actgacacaa caaacgggtg aatfttgaaa acttctgcyt ttgagacata
 1681 gatgggtttg catgctgcca ccagttactc cggttaaata tggatgtttc atgggggaag
 1741 tcagcaattg gccaaagatt cagataggty gaattggggg gataaggaat caaatgcatc
 1801 tgctaaactg attggagaaa aacacatgca atatcttcag tacactctca tttaaaccac
 1861 aagtagatat aaagcctaga gaaatacaga tgtctgctct gttaaatata aaatagcaaa
 1921 tgttcattca atttgaagac ctagaatfff tcttcttaaa taccaaacac gaataccaaa
 1981 ttgcgtaagt accaattgat aagaatatat caccaaatg taccatcatg ctcttcttc

20

30

40

50

2041 taccctttga taaactctac catgctcctt cttttagct aaaaacccat caaaatttag
 2101 ggtagagtgg atgggcattg ttttgaggta ggagaaaagt aaacttggga ccattctagg
 2161 ttttgttgct gtcactaggt aaagaaacac ctctttaacc acagtctggg gacaagcatg
 2221 caacatttta aaggttctct gctgtgcatg ggaaaagaaa catgctgaga accaatttgc
 2281 atgaacatgt tcacttghtaa gtagaattca ctgaatggaa ctgtagctct agatatctca
 2341 catgggggga agtttaggac cctcttgtct ttttgtctgt gtgcatgtat ttctttgtaa
 2401 agtactgcta tgtttctctt tgctgtgtgg caacttaagc ctcttcggcc tgggataaaa
 2461 taatctgcag tggattaat aatgtacata aagtcaacat atttgaaagt agattaaaaat
 2521 cttttttaaa tataatcaatg atggcaaaaa ggttaaaggg ggcctaacag tactgtgtgt
 2581 agtgttttat ttttaacagt agtacactat aacttaaaaat agacttagat tagactgttt
 2641 gcatgattat gattctgttt cctttatgca tgaatatattg attttacctt tccagctact
 2701 tcgtagctt taattttaaa atacattaac tgagtcttcc ttcttgttcg aaaccagctg
 2761 ttctcctcc cactgacctg cgattcacca acattggtcc agacacatg cgtgtcacct
 2821 ggg

//

CEA Homo sapiens carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5 (CEACAM5), mRNA.

ACCESSION NM_004363

VERSION NM_004363.1 GI:11386170

SEQ ID NO 592

/translation="MESPSAPPHRWCIPWQRLLLTASLLTFWNPPTTAKLTIESTPFN
 VAEGKEVLLLHVHNLPHLFGYSWYKGERVDGNRQIGYVIGTQQATPGPAYSGREIIY
 PNASLLIQNIQNDTGFYTLHVIKSDLVNEEATGQFRVYPELPKPSISSNSKPVEDK
 DAVAFCEPETQDATYLWWVNNQSLPVSRLQLSNGNRTLTLFNVTRNDTASYKCETQ
 NPVSARRSDSVILNVLYGPDAPDISPLNTSYRSGENLNSCHAASNPPAQYSWFVNGT
 FQQSTQELFIPNITVNNSGSYTCQAHNSDTGLNRTTVTITVYAEPKPFITSNNSNP
 VEDEDAVALTCEPEIQNTTYLWWVNNQSLPVSRLQLSNDNRTLTLFSVTRNDVGPYE
 CGIQNELSVDHSDPILNVLYGPDPTISPSYTYRPGVNLSSCHAASNPPAQYSWL
 IDGNIQQHTQELFISNITEKNSGLYTCQANNSASGHSRTTVKTVSAELPKPSSN
 NSKPVEDKDAVAFCEPEAQNTTYLWWVNGQSLPVSRLQLSNGNRTLTLFNVTRNDA
 RAYVCGIQNSVSANRSDPVTLDVLYGPDPTIISPDSYLSGANLNSCHSASNPSPQ
 YSWRINGIPQHTQVLFIAKITPNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPG
 LSAGATVIGMIGVLVGVALI"

SEQ ID NO 593

ORIGIN

1 ctcagggcag agggaggaag gacagcagac cagacagtca cagcagcctt gacaaaacgt
 61 tcctggaact caagctcttc tccacagagg aggacagagc agacagcaga gaccatggag
 121 tctccctcgg cccctccca cagatggtgc atcccctggc agaggctcct gctcacagcc
 181 tcacttctaa cttcttgaa cccgccacc actgccaagc tcactattga atccacgccg
 241 tcaatgtcg cagaggggaa ggaggtgctt ctacttgtcc acaatctgcc ccagcatctt
 301 ttggctaca gctggtaca agtgaaaga gtggatggca accgtcaaat tataggatat
 361 gtaataggaa ctcaacaagc taccacagg cccgataca gtggtcgaga gataatatac
 421 cccaatgat ccctgctgat ccagaacatc atccagaatg acacaggatt ctacacccta
 481 cacgtcataa agtcagatct tgtgaatgaa gaagcaactg gccagttccg ggtatacccg
 541 gagctgcca agccctccat ctccagcaac aactccaac cctggagga caaggatgct
 601 gtggccttca cctgtgaacc tgagactcag gacgcaacct acctgtggtg ggtaaacaaat
 661 cagagcctcc cgtcagtc caggctgcag ctgtccaatg gcaacaggac cctcactcta
 721 tcaatgtca caagaaatga cacagcaagc tacaatgtg aaaccagaa cccagtgagt

10

20

30

40

50

```

781 gccaggcgca gtgattcagt catcctgaat gtcctctatg gcccggatgc cccaccatt
841 tcccccttaa acacatctta cagatcaggg gaaaatctga acctctcctg ccacgcagcc
901 tctaaccacac ctgcacagta ctcttggttt gtcaatggga ctttccagca atccacccaa
961 gagctcttta tcccacaacat cactgtgaat aatagtggat cctatacgtg ccaagcccat
1021 aactcagaca ctggcctcaa taggaccaca gtcacgacga tcacagtcta tgcagagcca
1081 cccaaaccct tcatcaccag caacaactcc aaccccgtgg aggatgagga tgctgtagcc
1141 ttaacctgtg aacctgagat tcagaacaca acctacctgt ggtgggtaaa taatcagagc
1201 ctcccgggtca gtcccaggct gcagctgtcc aatgacaaca ggaccctcac tctactcagt
1261 gtcacaagga atgatgtagg accctatgag tgtggaatcc agaacgaatt aagtgttgac
1321 cacagcgacc cagtcatcct gaatgtcctc tatggcccag acgacccccc catttcccc 10
1381 tcatacacct attaccgtcc aggggtgaac ctcagcctct cctgccatgc agcctctaac
1441 ccacctgcac agtattcttg gctgattgat ggaacatcc agcaacacac acaagagctc
1501 tttatctcca acatcactga gaagaacagc ggactctata cctgccaggc caataactca
1561 gccagtggcc acagcaggac tacagtcaag acaatcacag tctctgcgga gctgcccagg
1621 ccctccatct ccagcaacaa ctccaaaccg gtggaggaca aggatgctgt ggccttcacc
1681 tgtgaacctg aggctcagaa cacaacctac ctgtggtggg taaatggtca gagcctccca
1741 gtcagtcca ggctgcagct gtccaatggc aacaggacc tcaactctatt caatgtcaca
1801 agaaatgacg caagagccta tgtatgtgga atccagaact cagtgagtgc aaaccgcagt
1861 gaccagtcac ccctggatgt cctctatggg ccggacacc ccatcatctc cccccagac
1921 tcgtcttacc tttcgggagc gaacctcaac ctctcctgcc actcggcctc taaccatcc 20
1981 ccgagatatt ctggcgat caatgggata ccgacgaac acacacaagt tctctttatc
2041 gccaaaatca cgccaaataa taacgggacc tatgcctgtt ttgtctctaa ctgggctact
2101 ggccgcaata attccatagt caagagcatc acagtctctg catctggaac ttctcctggt
2161 ctctcagctg gggccactgt cggcatcatg attgagtgcc tgggtggggt tgctctgata
2221 tagcagccct ggtgtagttt ctctatttca ggaagactga cagttgtttt gcttcttctt
2281 taaagcattt gcaacagcta cagtctaaaa ttgcttcttt accaaggata tttacagaaa
2341 agactctgac cagagatcga gaccatccta gccaacatcg tgaaccccca tctctactaa
2401 aaatacaaaa atgagctggg ctgggtggcg cgcacctgta gtcccagtta ctcgggaggc
2461 tgaggcagga gaatcgcttg aacccgggag gtggagattg cagtgagccc agatcgcacc
2521 actgcactcc agtctggcaa cagagcaaga ctccatctca aaaagaaaag aaaagaagac 30
2581 tctgacctgt actcttgaat acaagtttct gataccactg cactgtctga gaatttccaa
2641 aactttaatg aactaactga cagcttcatg aaactgtcca ccaagatcaa gcagagaaaa
2701 taattaattt catgggacta aatgaactaa tgaggattgc tgattcttta aatgtcttgt
2761 ttcccagatt tcaggaaact ttttttcttt taagctatcc actcttacag caatttgata
2821 aaataacttt ttgtgaacaa aaattgagac atttacattt tctccctatg tggtcgctcc
2881 agacttggga aactattcat gaatatttat attgtatggt aatatagtta ttgcacaagt
2941 tcaataaaaa tctgctcttt gtataacaga aaaa

```

//

Her2/Neu Human tyrosine kinase-type receptor (HER2) mRNA, complete cds. 40

ACCESSION M11730

VERSION M11730.1 GI:183986

SEQ ID NO 594

/translation="MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTMKLRLLPASPETHLD

MLRHLYQGCQVVQGNLELTYLPTNASLSFLQDIQEVQGYVLI AHNQVRQVPLQRLRIV
RGTQLFEDNYALAVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQ
LCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDNRSRACHPCSPMCKGSRWGESSEDCQSLTRT
VCAGGCARCKGPLPTDCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLFHNHSGICELHCPALVYNT
DTFESMPNPEGRYTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPHNPQEVTAEDGTQRCEKC
SKPCARVCYGLGMEHLREVAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPL

50

QPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDSLPLDSVFNQLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGI
 SWLGLRSLRELGSGLALIHNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEG
 LACHQLCARGHCWGPPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNRHCLPCHPE
 QPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPFVCVARCPSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQ
 PCPINCTHSCVDLDDKGPAEQRASPLTIVSAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQKI
 RKYTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWI
 PDGENVKIPVAIKVIRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPIVSRLLGICLTSTVQLVT
 QLMPYGCLLDHVRENRRGLGSQDLLNWCMIKAGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSP
 NHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPKWMMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWE
 LMTFGAKPYDGIPIREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYIMVKCWMIDSECRPRFREL
 VSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDAEEYLVPQQGF
 FCPDPAPGAGGMVHHRHRSSTRSGGGDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDG
 DLGMGAAGLQSLPHDPSPLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYVNPQDVR
 PQPPSPREGPLPAARPAGATLERAKTLPSPKNGVVKDVFAGGAVENPEYLTQGGAA
 PQPHPPAFSPAFDNLYWDQDPPERGAAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVPV"

C

10

30

40

50

SEQ ID NO 595

ORIGIN Chromosome 17q21-q22.

1 aattctcgag ctcgctcgacc ggtcgacgag ctcgagggctc gacgagctcg agggcgcgcg
 61 cccggccccc acccctcgca gcaccccgcg ccccgcgccc tccagcccg gtcagcccg
 121 agccatggg cggagccgc agtgagcacc atggagctgg cggccttgt cgcctggggg
 181 ctctctctg ccctcttgcc cccgggagcc gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac
 241 atgaagctgc ggctccctgc cagtcccgag acccacctgg acatgctccg ccacctctac
 301 cagggctgcc aggtggtgca gggaaacctg gaactcacct acctgccac caatgccagc
 361 ctgtccttcc tgcaggatat ccaggagggtg cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa
 421 gtgaggcagg tcccactgca gaggctgagg attgtgcgag gcaccagct ctttgaggac
 481 aactatgcc tggccgtgct agacaatgga gaccgctga acaataccac ccctgtcaca
 541 ggggctccc caggaggcct gcgggagctg cagcttcgaa gcctcacaga gatcttga
 601 ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag ctctgctacc aggacacgat ttgtggaag
 661 gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct ctcacactga tagacaccaa cgcctctcgg
 721 gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag ggctcccgt gctggggaga gaggctctgag
 781 gattgtcaga gcctgacgag cactgtctgt gccggtggct gtgcccgtg caaggggcca
 841 ctgcccactg actgctgcca tgagcagtg gctgccggct gcacgggccc caagcactct
 901 gactgcctgg cctgcctcca ctcaaccac agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc
 961 ctggtcacct acaacacaga cacgtttgag tccatgcca atcccaggag cgggtataca
 1021 ttcggcgcca gctgtgtgac tgcctgtccc tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc
 1081 tgcaccctcg tctgccccct gcacaaccaa gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg
 1141 tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg
 1201 cgagaggtga gggcagttac cagtccaat atccaggagt ttgctggctg caagaagatc
 1261 tttgggagcc tggcatttct gccggagagc ttgatgggg acccagcctc caacactgcc
 1321 ccgctccagc cagagcagct ccaagtgtt gagactctgg aagagatcac aggttaccta
 1381 tacatctcag catggccgga cagcctgcct gacctcagcg tcttccagaa cctgcaagta
 1441 atccggggac gaattctgca caatggcgcc tactcgtga ccctgcaagg gctgggcatc
 1501 agctggctgg ggctgcgctc actgaggaa ctgggcagt gactggcct catccaccat
 1561 aacaccacc tctgcttcgt gcacacggtg ccctgggacc agctcttctg gaaccgcac
 1621 caagctctgc tccacactgc caaccggcca gaggacgagt gtgtgggcca gggcctggcc
 1681 tgccaccagc tgtgcgccc agggcactgc tgggtccag ggccacca gtgtgtcaac
 1741 tgcagccagt tccttcgggg ccaggagtgc gtggaggaa gccgagact gcaggggctc
 1801 cccagggagt atgtgaatgc caggcactgt ttgccgtgcc accctgagtg tcagccccag
 1861 aatggctcag tgacctgtt tggaccggag gctgaccagt gtgtggcctg tggccactat

```

1921 aaggaccctc ccttctgctg gccccgctgc cccagcgggtg tgaaacctga cctctcctac
1981 atgcccattt ggaagtttcc agatgaggag ggcgcatgcc agccttgccc catcaactgc
2041 acccactcct gtgtggacct ggatgacaag ggctgccccg cggagcagag agccagccct
2101 ctgacgtcca tcgtctctgc ggtggttggc attctgctgg tcgtggtctt gggggtggtc
2161 tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag aagatccgga agtacacgat gcggagactg
2221 ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg
2281 cagatgcgga tcctgaaaga gacggagctg aggaaggtga aggtgcttgg atctggcgct
2341 tttggcacag tctacaaggg catctggatc cctgatgggg agaatgtgaa aattccagtg
2401 gccatcaaag tgttgagga aacacatcc cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa
2461 gcatacgtga tggctggtgt gggctcccc aatgtctccc gccttctggg catctgcctg 10
2521 acatccacgg tgcagctggt gacacagctt atgccctatg gctgcctctt agaccatgtc
2581 cgggaaaacc gcggacgcct gggctcccag gacctgctga actggtgtat gcagattgcc
2641 aaggggatga gctacctgga ggatgtgctg ctctacaca gggacttggc cgctcggaac
2701 gtgctggtca agagtccaa ccatgtcaaa attacagact tcgggctggc tcggctgctg
2761 gacattgacg agacagagta ccatgcagat gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg
2821 ctggagtcca ttctccgccg gcggttcacc caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg
2881 actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc aaaccttacg atgggatccc agcccgggag
2941 atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg ctgccccagc ccccatctg caccattgat
3001 gtctacatga tcatggtcaa atgttggatg attgactctg aatgtcggcc aagattccgg
3061 gagttggtgt ctgaattctc ccgcatggcc agggaccccc agcgctttgt ggtcatccag 20
3121 aatgaggact tgggccagc cagtcccttg gacagcacct tctaccgctc actgctggag
3181 gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct gaggagtatc tggtagccca gcagggcttc
3241 ttctgtccag accctgcccc gggcgttggg ggcatggtcc accacaggca ccgagctca
3301 tctaccagga gtggcgttgg ggacctgaca ctagggttgg agccctctga agaggaggcc
3361 cccaggtctc cactggcacc ctccgaaggg gctggctccg atgtatttga tggtgacctg
3421 ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc ctccccacac atgaccccag ccctctacag
3481 cggtagactg aggacccac agtacccttg ccctctgaga ctgatggcta cgttgcccc
3541 ctgacctgca gccccagcc tgaatatgtg aaccagccag atgttcggcc ccagccccct
3601 tcgccccgag agggccctct gcctgctgcc cgacctgctg gtgccactct ggaaagggcc
3661 aagactctct cccagggaa gaatggggtc gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc 30
3721 gtggagaacc ccgagtactt gacaccccag ggaggagtgc cccctcagcc ccacctctct
3781 cctgccttca gcccagcctt cgacaacctc tattactggg accaggacc accagagcgg
3841 ggggctccac ccagcacctt caaagggaca cctacggcag agaaccaga gtacctgggt
3901 ctggacgtgc cagtgtgaac cagaaggcca agtccgcaga agccctgatg tctctcagg
3961 gagcaggaa ggctgactt ctgctggcat caagaggtgg gagggccctc cgaccacttc
4021 caggggaacc tgccatgcca ggaacctgtc ctaaggaacc ttcttctctg cttgagttcc
4081 cagatggctg gaaggggtcc agcctcgttg gaagaggaac agcactgggg agtctttgtg
4141 gattctgagg ccctgccc aa tgagactcta ggtccagtg gatgccacag cccagcttgg
4201 cccttctctt ccagatcctg ggtactgaaa gccttaggga agctggcctg agaggggaa
4261 cggccctaag ggagtgtcta agaacaaaag cgacccattc agagactgtc cctgaaacct 40
4321 agtactgccc ccatgagga agaacagca atggtgtcag tatccaggct ttgtacagag
4381 tgctttctg tttagttttt actttttttg ttttgttttt ttaaagacga aataaagacc
4441 caggggagaa tgggtgttgt atggggaggc aagtgtgggg ggtccttctc cacaccact
4501 ttgtccattt gcaaatatat tttgaaaaac

```

//

H.sapiens mRNA for SCP1 protein.

ACCESSION X95654

VERSION X95654.1 GI:1212982

50

SEQ ID NO 596

/translation="MEKQKPFALFVPPRSSSSQVSAVKPQTLGGDSTFFKSFNKCTED

DLEFPFAKTNLSKNGENIDSDPALQKVNFLPVLEQVGNSDCHYQEGLKDSLENSEGL
 SRVFSKLYKEAEKIKKWKVSTEAE LRQKESKLQENRKIEAQRKAIQELQFGNEKVS
 KLEEGIQENKDLIKENNATRHLNLLKETCARSAEKTKKYEYEREETRQVYMDLNNNI
 EKMITAHGELRVQAENSRLMHFKLKEDYEKIQHLEQEYKKEINDKEKQVSLLLIQIT
 EKENKMKDLTFLLSESRDKVNQLEEKTKLQSENKQSIEKQHHLTKELEDIKVSLQRS
 VSTQKALEEDLQIATKTIQCLTEEKETQMEESNKARAAHSFVVTEFETTVCSEELLR
 TEQQRLEKNEDQLKILTMELQKKSSELEEMTKLTNNKEVELEELKKVLGEKETLLYEN
 KQFEKIAEELKGTEQELIGLLQAREKEVHDLIQLTAITTSEQYYSKEVKDLKTELEN
 EKLNTELTSHCNKLSLENKELTQETSDMTLELKNQQEDINNNKQEEERMLKQIENLQ
 ETETQLRNELEYVREELKQKRDEVKCKLDKSEENCNNLRKQVENKNKYEELQENKA
 LKKKGTAESKQLNVYIEKVNKLELELES AKQKFG EITDTYQKEIEDKKISEENLLEE
 EKAKVIADEAVKLQKEIDKRCQHKIAEMVALMEKHKHQYDKIEERDSELGLYKSKEQ
 EQSSLRASLEIELSNLKAELLSVKKQLEIEREEKEKLKREAKENTATLKEKKDKKTQT
 FLLETPEIYWKLDSKAVPSQTVSRNFTSVDHGISKDKRDYLWTSKNTLSTPLPKAYT
 VKTPTKPKLQQRENLIPIEESKKRKM AF EFDINSDSSETDLLSMVSEETLKTLY
 RNNPPASHLCVKTPPKAPSSLTTPGPTLKFGAIRKMRDRWAVIAKMDRKKKLKEAE
 KLFV"

10

20

SEQ ID NO 597

ORIGIN

1 gccctcatag accgtttggt gtagttcgcg tgggaacagc aaccacggt ttcccgatag
 61 ttcttcaaag atatttaca ccgtaacaga gaaaatggaa aagcaaaagc cttttgcatt
 121 gttcgtacca ccgagatcaa gcagcagtc ggtgtctgcg gtgaaacctc agaccctggg
 181 aggcgattcc actttcttca agagtttcaa caaatgtact gaagatgatt tggagtttcc
 241 atttgcaaag actaatctct ccaaaaatgg ggaaaacatt gattcagatc ctgctttaca
 301 aaaagttaat ttcttgcccg tgcttgagca ggttggaat tctgactgtc actatcagga
 361 aggactaaaa gactctgatt tggagaattc agagggattg agcagagtgt tttcaaaact
 421 gtataaggag gctgaaaaga taaaaaatg gaaagtaagt acagaagctg aactgagaca
 481 gaaagaaagt aagttgcaag aaaacagaaa gataattgaa gcacagcgaa aagccattca
 541 ggaactgcaa ttgggaaatg aaaaagtaag ttgaaatta gaagaaggaa tacaagaaaa
 601 taaagattta ataaaagaga ataatgccac aaggcattta tgtaatctac tcaagaaac
 661 ctgtgctaga tctgcagaaa agacaaagaa atatgaatat gaacgggaag aaaccaggca
 721 agtttatatg gatctaaata ataacattga gaaaatgata acagctcatg gggaacttcg
 781 tgtgcaagct gagaattcca gactggaaat gcattttaag ttaaaggaag attatgaaaa
 841 aatccaacac ctggaacaag aatacaagaa ggaaataaat gacaaggaaa agcaggtatc
 901 actactattg atccaaatca ctgagaaaga aaataaaatg aaagatttaa catttctgct
 961 agaggaatcc agagataaag ttaatcaatt agaggaaaag acaaaattac agagtgaaaa
 1021 cttaaaacaa tcaattgaga aacagcatca ttgactaaa gaactagaag atattaaagt
 1081 gtattacaa agaagtgtga gtactcaaaa ggctttagag gaagatttac agatagcaac
 1141 aaaaacaatt tgcagctaa ctgaagaaaa agaaactcaa atggaagaat ctaataaagc
 1201 tagagctgct cattcgtttg tggttactga atttgaaact actgtctgca gcttgggaaga
 1261 attattgaga acagaacagc aaagattgga aaaaaatgaa gatcaattga aaatacttac
 1321 catggagctt caaaagaaat caagtgagct ggaagagatg actaagctta caaataacaa
 1381 agaagtagaa ctggaagaat tgaaaaagt ctggggagaa aaggaaacac ttttatatga
 1441 aaataacaa ttgagaaga ttgctgaaga attaaaagga acagaacaag aactaattgg
 1501 tcttctccaa gccagagaga aagaagtaca tgatttggaa atacagttaa ctgccattac
 1561 cacaagtga cagtattatt caaaagaggt taaagatcta aaaactgagc ttgaaaacga
 1621 gaagcttaag aatactgaat taacttcaca ctgcaacaag ctttactag aaaacaaaga

30

40

50

```

1681 gctcacacag gaaacaagt atatgaccct agaactcaag aatcagcaag aagatattaa
1741 taataacaaa aagcaagaag aaaggatgtt gaaacaaata gaaaatcttc aagaaacaga
1801 aacccaatta agaaatgaac tagaatatgt gagagaagag ctaaaacaga aaagagatga
1861 agttaaagt aaattggaca agagtgaaga aaattgtaac aatttaagga aacaagttga
1921 aaataaaaac aagtatatg aagaacttca gcaggagaat aaggccttga aaaaaaagg
1981 tacagcagaa agcaagcaac tgaatgttta tgagataaag gtcaataaat tagagttaga
2041 actagaaagt gccaaacaga aatttgaga aatcacagac acctatcaga aagaaattga
2101 ggacaaaaag atatcagaag aaaatctttt ggaagaggtt gagaaagcaa aagtaatagc
2161 tgatgaagca gtaaaattac agaaagaaat tgataagcga tgtcaacata aaatagctga
2221 aatggtagca cttatggaaa aacataagca ccaatatgat aagatcattg aagaaagaga
2281 ctcagaatta ggactttata agagcaaaga acaagaacag tcatcactga gagcatcttt
2341 ggagattgaa ctatccaatc tcaaagctga acttttgtct gttagaagc aacttgaat
2401 agaaagagaa gagaaggaaa aactcaaaag agaggcaaaa gaaaacacag ctactcttaa
2461 agaaaaaaaa gacaagaaaa cacaaacatt ttatttgaa acacctgaaa ttatttgaa
2521 attggattct aaagcagttc cttcacaac tgtatctcga aatttcacat cagttgatca
2581 tggcatatcc aaagataaaa gagactatct gtggacatct gccaaaaata ctttatctac
2641 accattgcca aaggcatata cagtgaagac accaacaaaa ccaaaactac agcaaagaga
2701 aaacttgaat ataccattg aagaaagtaa aaaaaagaga aaaatggcct ttgaatttga
2761 tattaattca gatagttcag aaactactga tcttttgagc atggtttcag aagaagagac
2821 attgaaaaca ctgtatagga acaataatcc accagcttct catctttgtg tcaaaacacc
2881 aaaaaggcc cttcatctc taacaacccc tggacctaca ctgaagtttg gagctataag
2941 aaaaatgctg gaggaccgtt gggctgtaat tgctaaaatg gatagaaaaa aaaaactaaa
3001 agaagctgaa aagttatttg ttaatttca gagaatcagt gtagttaagg agcctaataa
3061 cgtgaaactt atagttaata tttgttctt atttgccaga gccacatfff atctggaagt
3121 tgagacttaa aaaatacttg catgaatgat ttgtgtttct ttatatffff agcctaaatg
3181 ttaactacat attgtctgga aacctgtcat tgtattcaga taattagatg attatatatt
3241 gttgttactt tttcttgtat tcatgaaaac tgtttttact aagttttcaa atttgtaaag
3301 ttagcctttg aatgctagga atgcattatt gaggtcatt ctttattctt tactatthaa
3361 atattttgga tgcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa

```

10

20

30

//

Homo sapiens synovial sarcoma, X breakpoint 4 (SSX4), mRNA.

ACCESSION NM_005636

VERSION NM_005636.1 GI:5032122

SEQ ID NO 598

/translation="MNGDDAFARRPRDDAQISEKLRKAFDDIAKYFSKKEWEKMSSEK

IVY

VYMKLNVEVMTKLGFKVTLPPFMRSKRAADFHGNDFGNDRNHRNQVERPQMTFG

SLQRIFPKIMPKKPAEEENGLKEVPEASGPQNDGKQLCPPGNPSTLEKINKTSGPKRG

KHAWTHRLRERKQLVVYEEISDPEEDE"

40

SEQ ID NO 599

ORIGIN

```

1 atgaacggag acgacgcctt tgcaaggaga cccagggatg atgctcaaat atcagagaag
61 ttacgaaagg ctttcgatga tattgcaaaa tacttctcta agaaagagtg ggaaaagatg
121 aaatcctcgg agaaaatcgt ctatgtgtat atgaagctaa actatgaggt catgactaaa
181 ctaggtttca aggtcaccct cccacctttc atgcgtagta aacgggctgc agacttccac
241 gggaatgatt ttggtaacga tcgaaaccac aggaatcagg ttgaacgtcc tcagatgact
301 ttcggcagcc tccagagaat cttcccgaag atcatgccc aagaagccagc agaggaagaa

```

50

361 aatggtttga aggaagtgcc agaggcatct ggcccacaaa atgatgggaa acagctgtgc
 421 cccccgggaa atccaagtac cttggagaag attaacaaga catctggacc caaaaggggg
 481 aaacatgcct ggaccacag actgcgtgag agaaagcagc tggtggttta tgaagagatc
 541 agcgaccctg aggaagatga cgagtaactc ccctcg

U19142. Human GAGE-1 prot...[gi:914898]

LOCUS HSU19142 646 bp mRNA linear

DEFINITION Human GAGE-1 protein mRNA, complete cds.

ACCESSION U19142

VERSION U19142.1 GI:914898

10

SEQ ID No. 96

/translation="MSWRGRSTYRPRPRRYVEPEMIGPMRPEQFSDEVEPATPEEGE
 PATQRQDPAAAQEGEDEGASAGQGPKPEADSQEQGHPQTGCECEDGPDGQEMDPPNPE
 EVKTPEEEMRSHYVAQTGILWLLMNNCFLNLSPRKP"

SEQ ID NO. 97

1 ctgccgtccg gactcttttt cctctactga gattcatctg tgtgaaatat gagttggcga
 61 ggaagatcga cctatcggcc tagaccaaga cgctacgtag agcctcctga aatgattggg
 121 cctatgcggc ccgagcagtt cagtgatgaa gtggaaccag caacacctga agaaggggaa
 181 ccagcaactc aacgtcagga tcctgcagct gctcaggagg gagaggatga gggagcatct
 241 gcaggtcaag ggccgaagcc tgaagctgat agccaggaac agggtcaccc acagactggg
 301 tgtgagtgtg aagatggtcc tgatgggcag gagatggacc cgccaaatcc agaggaggtg
 361 aaaacgcctg aagaagagat gaggtctcac tatgttgccc agactgggat tctctggctt
 421 ttaatgaaca attgcttctt aatctttcc ccacggaac cttgagtgac tgaatatatca
 481 aatggcgaga gaccgtttag ttctatcat ctgtggcatg tgaagggcaa tcacagtgtt
 541 aaaagaagac atgctgaaat gttgcaggct gctcctatgt tggaaaattc ttcatggaag
 601 ttctccaat aaagctttac agccttctgc aaagaaaaaa aaaaaa

20

//

30

NM_001168. Homo sapiens bacu...[gi:4502144]

LOCUS BIRC5 1619 bp mRNA linear

DEFINITION Homo sapiens baculoviral IAP repeat-containing 5 (survivin) (BIRC5), mRNA.

ACCESSION NM_001168

VERSION NM_001168.1 GI:4502144

SEQ ID NO. 98

/translation="MGAPTLPPAWQPFLKDHRISTFKNWPFLEGCACTPERMAEAGFI
 HCPTENEPDLAQCFKFELEGWEPDDDDPIEEHKKHSSGCAFLSVKKQFEELTLGEFL
 KLDREKAKNKIAKETNNKKKEFEETAKKVRRAIEQLAAMD"

40

SEQ ID NO. 99

1 ccgccagatt tgaatcgcg gacccttgg cagaggtggc ggcggcggca tgggtgcccc
 61 gacgttgccc cctgcctggc agccctttct caaggaccac cgcatctcta cattcaagaa
 121 ctggcccttc ttggagggct ggcctgcac cccggagcgg atggccgagg ctggcttcat
 181 cactgcccc actgagaacg agccagactt ggcccagtgt ttcttctgct tcaaggagct
 241 ggaaggctgg gagccagatg acgaccccat agaggaacat aaaaagcatt cgtccggttg
 301 cgctttcctt tctgtcaaga agcagtttga agaattaacc cttggtgaat ttttgaact
 361 ggacagagaa agagccaaga acaaaattgc aaaggaacc aacaataaga agaaagaatt

50

```

421 tgaggaaact gcgaagaaag tgcgccgtgc catcgagcag ctggctgccca tggattgagg
481 cctctggccg gagctgcctg gtcccagagt ggctgcacca cttccagggt ttattccctg
541 gtgccaccag ctttccctgtg ggccccttag caatgtctta ggaaaggaga tcaacatttt
601 caaattagat gtttcaactg tgctcctgtt ttgtcttgaa agtggcacca gaggtgcttc
661 tgccctgtgca gcgggtgctg ctggtaacag tggctgcttc tctctctctc tctctttttt
721 gggggctcat ttttgctgtt ttgattcccc ggcttaccag gtgagaagtg agggaggaag
781 aaggcagtgt cccctttgct agagctgaca gctttgttcg cgtgggcaga gccttcaca
841 gtgaatgtgt ctggacctca tgttgttgag gctgtcacag tcctgagtgt ggacttggca
901 ggtgcctgtt gaatctgagc tgcaggttcc ttatctgtca cacctgtgcc tcctcagagg
961 acagtttttt tgttgttgtg tttttttgtt tttttttttt ggtagatgca tgacttgtgt
1021 gtgatgagag aatggagaca gagtccctgg ctcccttact gtttaacaac atggctttct
1081 tttttgttt gaattgttaa ttcacagaat agcacaaact acaattaaaa ctaagcacia
1141 agccattcta agtcatggg gaaacggggt gaacttcagg tggatgagga gacagaatag
1201 agtgatagga agcgtctggc agatactcct ttggccactg ctgtgtgatt agacaggccc
1261 agtgagccgc ggggcacatg ctggccgctc ctccctcaga aaaaggcagt ggcctaaatc
1321 ctttttaaat gacttggctc gatgctgtgg gggactggct gggctgctgc aggccgtgtg
1381 tctgtcagcc caaccttcac atctgtcacg ttctccacac gggggagaga cgcagtccgc
1441 ccaggtcccc gctttctttg gaggcagcag ctcccgcagg gctgaagtct ggcgtaagat
1501 gatggatttg attcgccctc ctccctgtca tagagctgca ggggtgattg ttacagcttc
1561 gctggaaacc tctggaggtc atctcggtg ttcttgagaa ataaaaagcc tgtcatttc

```

10

20

//

U06452. Human melanoma an...[gi:476131]

LOCUS HSU06452 1524 bp mRNA linear

DEFINITION Human melanoma antigen recognized by T-cells (MART-1) mRNA.

ACCESSION U06452

VERSION U06452.1 GI:476131

SEQ ID NO.100

30

```

/translation="MPREDAHFIIYGYPKKGHGHSYTTAEEAAGIGILTVILGVLLLLIG
CWYCRRRNGYRALMDKSLHVGTCALTRRCPEGFDRDSKVSLEKNCEPVPNAPP
AYEKLSAEQSPPPYSP"

```

SEQ ID NO. 101

```

1 agcagacaga ggactctcat taaggaagg tgcctgtgcc ctgaccctac aagatgccaa
61 gagaagatgc tcacttcac tatggttacc ccaagaagg gcacggccac tcttacacca
121 cggctgaaga ggccgctggg atcggcatcc tgacagtgat cctgggagtc ttactgtctc
181 tccgctgttg gtattgtaga agacgaaatg gatacagagc cttgatggat aaaagtcttc
241 atgttggcac tcaatgtgcc ttaacaagaa gatgccaca agaagggttt gatcatcggg
301 acagcaaagt gtctcttcaa gagaaaaact gtgaacctgt ggttcccaat gctccacctg
361 cttatgagaa actctctgca gaacagtcac caccacctta ttcacctaa gagccagcga
421 gacacctgag acatgctgaa attatftctc tcacactttt gcttgaattt aatacagaca
481 tctaattgtc tcctttggaa tgggttagga aaaatgcaag ccatctctaa taataagtca
541 gtgttaaaat tttagtaggt ccgctagcag tactaatcat gtgaggaaat gatgagaaat
601 attaaattgg gaaaactcca tcaataaatg ttgcaatgca tgatactatc tgtgccagag
661 gtaatgttag taaatccatg gtgttatttt ctgagagaca gaattcaagt gggatttctg
721 gggccatcca atttctcttt acttgaaatt tggctaataa caaactagtc aggttttctg
781 acctgaccg acatgaactg tacacagaat tgttccagta ctatggagtg ctacaaaagg
841 atacttttac aggttaagac aaagggttga ctggcctatt tatctgatca agaacatgtc

```

40

50

```

901 agcaatgtct ctttgtgctc taaaattcta ttatactaca ataatatatt gtaaagatcc
961 tatagctctt tttttttgag atggagtttc gcttttgttg cccaggctgg agtgcaatgg
1021 cgcgatcttg gtcaccata acctccgcct cccaggttca agcaattctc ctgccttagc
1081 ctcttgagta gctgggatta caggcgtgcg ccactatgcc tgactaattt tgtagtttta
1141 gtagagacgg ggtttctcca tgttggtcag gctggctca aactcctgac ctcaggtgat
1201 ctgcccgcct cagcctccca aagtgcctgga attacaggcg tgagccacca cgcctggctg
1261 gatcctatat cttaggtaag acatataacg cagtctaatt acatttctact tcaaggctca
1321 atgctattct aactaatgac aagtattttc tactaaacca gaaattggta gaaggattta
1381 aataagtaa agctactatg tactgcctta gtgctgatgc ctgtgtactg ccttaaagt
1441 acctatggca atttagctct cttgggttcc caaatccctc tcacaagaat gtgcagaaga
1501 aatcataaag gatcagagat tctg

```

10

//

U19180. Human B melanoma ...[gi:726039]

LOCUS HSU19180 1004 bp mRNA linear

DEFINITION Human B melanoma antigen (BAGE) mRNA, complete cds.

ACCESSION U19180

VERSION U19180.1 GI:726039

SEQ IS NO. 102

20

/translation="MAARAVFLALSAQLLQARLMKEESPVSWRLEPEDGTALCFIF"

SEQ ID NO. 103

```

1 cgccaattta gggctcctgg tatctcccgc tgagctgctc tgttcccggc ttagaggacc
61 aggagaaggg ggagctggag gctggagcct gtaacaccgt ggctcgtctc actctggatg
121 gtgggtggcaa cagagatggc agcgcagctg gagtgttagg agggcggcct gagcggtagg
181 agtggggctg gagcagtaag atggcggcca gagcggtttt tctggcattg tctgcccagc
241 tgctccaagc caggctgatg aaggaggagt cccctgtggt gagctggagg ttggagcctg
301 aagacggcac agctctgtgc ttcatcttct gaggttgtgg cagccacggg gatggagacg
361 gcagctcaac aggagcaata ggaggagatg gagtttctact gtgtcagcca ggatggtctc
421 gatctcctga cctcgtgatc cgcccgcctt ggccttccaa agtgccgaga ttacagcgat
481 gtgcattttg taagcacttt ggagccacta tcaaatgctg tgaagagaaa tgtaccaga
541 tgtatcatta tccttgtgct gcaggagccg gctcctttca ggatttcagt cacatcttcc
601 tgctttgtcc agaacacatt gaccaagctc ctgaaagatg taagtttact acgcatagac
661 ttttaactt caaccaatgt atttactgaa aataacaaat gttgtaaat ccctgagtgt
721 tattctactt gtattaaaag gtaataatac ataatacatta aaatctgagg gatcattgcc
781 agagattggt ggggagggaa atgttatcaa cggtttcatt gaaattaaat caaaaagtt
841 atttctcag aaaaatcaaa taaagtttgc atgtttttta ttcttaaac attttaaaaa
901 ccaactgtaga atgatgtaaa tagggactgt gcagtatttc tgacatatac tataaaatta
961 ttaaaaagtc aatcagtatt caacatcttt tacactaaaa agcc

```

30

40

//

【0341】

本明細書において開示した、特許を含む出願公開、特許明細書および非特許明細書に開示された教示と実施の形態は、本願発明と関連し、そして本願発明と関連して有用である、本願を支持する原則および実施の形態として意図される。

【0342】

本明細書中で適切に例示的に記載する本発明は、具体的に本明細書中に開示されない任意の要素（単数または複数）、限定物（単数または複数）の非存在下で実施され得る。使用した用語および表現は、説明の用語として使用されるものであり限定の用語として使用されるものではなく、かかる用語および表現の使用において、示して記載した形態の等価

50

物、またはその一部の排除を示す意図はない。様々な変更が、特許請求した本発明の範囲内で可能であることが理解されよう。したがって、本発明を好ましい実施形態および任意の特徴により具体的に開示してきたが、開示した本明細書中の概念の変更および変形が当業者によりなされてもよく、かかる変更および変形は、本願の実施形態の範囲内であるとみなされることが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0343】

【図1A】NY-ESO-1および幾つかの類似タンパク質配列の配列アラインメントである。

【図1B】NY-ESO-1および幾つかの類似タンパク質配列の配列アラインメントである。 10

【図1C】NY-ESO-1および幾つかの類似タンパク質配列の配列アラインメントである。

【図2】核酸コードエピトープを送達するのに有用なプラスミドワクチン骨格を図で表す。

【図3A】チロシナーゼ_{208~216}に関するHLA-A2結合アッセイの結果を示すFACSプロフィールである。

【図3B】チロシナーゼ_{207~215}に関するHLA-A2結合アッセイの結果を示すFACSプロフィールである。

【図3C】*in vitro*免疫により誘発されるヒトCTLによるチロシナーゼエピトープに対する細胞傷害活性を示す図である。 20

【図4】SSX_{31~68}のプロテアソーム切断により産生される断片のT=120分の時点のマススペクトルである。

【図5】対照とともにHLA-A2:SSX-2_{41~49}に関する結合曲線を示す図である。

【図6】SSX-2_{41~49}免疫HLA-A2トランスジェニックマウス由来のCTLによるSSX-2_{41~49}パルス標識標的の特異的溶解を示す図である。

【図7A】PSMA_{163~192}プロテアソーム消化物のT=60分の時点のアリコートのN末端プルシーケンシングの結果を示す図である。

【図7B】PSMA_{163~192}プロテアソーム消化物のT=60分の時点のアリコートのN末端プルシーケンシングの結果を示す図である。 30

【図7C】PSMA_{163~192}プロテアソーム消化物のT=60分の時点のアリコートのN末端プルシーケンシングの結果を示す図である。

【図8】対照とともにHLA-A2:PSMA_{168~177}、およびHLA-A2:PSMA_{288~297}に関する結合曲線を示す。

【図9】PSMA_{281~310}プロテアソーム消化物のT=60分の時点のアリコートのN末端プルシーケンシングの結果を示す図である。

【図10】対照とともにHLA-A2:PSMA_{461~469}、HLA-A2:PSMA_{460~469}、およびHLA-A2:PSMA_{663~671}に関する結合曲線を示す図である。

【図11】PSMA_{463~471}反応性HLA-A1⁺CD8⁺T細胞を検出する（ガンマ）-IFNベースのELISPOTアッセイの結果を示す図である。 40

【図12】抗HLA-A1 mAbによる図10で使用されるT細胞の反応性の阻止を示し、HLA-A1制限認識を示す図である。

【図13】対照とのHLA-A2:PSMA_{663~671}に関する結合曲線を示す図である。

【図14】対照とのHLA-A2:PSMA_{662~671}に関する結合曲線を示す図である。

【図15】種々の注射経路により様々な用量のDNAで免疫した後の抗ペプチドCTL応答の比較の図である。

【図16】gp33エピトープ発現プラスミド、または対照プラスミドのリンパ節内注入により免疫したマウスにおける移植gp33発現腫瘍の成長の図である。

【図17】それぞれリンパ節内または筋肉注射後の様々な時間での注入または排出リンパ 50

ピングを示す、プロテアソームによる消化マップ。

【図68】表示された基質の配列に対する消化から得られたマスペクトルピークのマッピングを示す、プロテアソームによる消化マップ。

【図69】表示された基質の配列に対する消化から得られたマスペクトルピークのマッピングを示す、プロテアソームによる消化マップ。

【図70】表示された基質の配列に対する消化から得られたマスペクトルピークのマッピングを示す、プロテアソームによる消化マップ。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

10

<110> MANKIND CORPORATION
SIMARD, John J. L.
DIAMOND, David C.
LIU, Liping
LIU, Zheng

<120> EPITOPE SEQUENCES

<130> MANNK.032VPC

<150> US 60/409123

<151> 2002-09-06

<160> 610

20

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Phe Leu Pro Trp His Arg Leu Phe Leu Leu
1 5 10

<210> 2

<211> 529

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 2

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

40

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

10

20

<210> 3
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30

<400> 3
 Met Asn Gly Asp Asp Ala Phe Ala Arg Arg Pro Thr Val Gly Ala Gln
 1 5 10 15
 Ile Pro Glu Lys Ile Gln Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe
 20 25 30
 Ser Lys Glu Glu Trp Glu Lys Met Lys Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr
 35 40 45
 Val Tyr Met Lys Arg Lys Tyr Glu Ala Met Thr Lys Leu Gly Phe Lys
 50 55 60
 Ala Thr Leu Pro Pro Phe Met Cys Asn Lys Arg Ala Glu Asp Phe Gln

40

65 70 75 80
 Gly Asn Asp Leu Asp Asn Asp Pro Asn Arg Gly Asn Gln Val Glu Arg
 85 90 95
 Pro Gln Met Thr Phe Gly Arg Leu Gln Gly Ile Ser Pro Lys Ile Met
 100 105 110
 Pro Lys Lys Pro Ala Glu Glu Gly Asn Asp Ser Glu Glu Val Pro Glu
 115 120 125
 Ala Ser Gly Pro Gln Asn Asp Gly Lys Glu Leu Cys Pro Pro Gly Lys
 130 135 140
 Pro Thr Thr Ser Glu Lys Ile His Glu Arg Ser Gly Pro Lys Arg Gly
 145 150 155 160
 Glu His Ala Trp Thr His Arg Leu Arg Glu Arg Lys Gln Leu Val Ile
 165 170 175
 Tyr Glu Glu Ile Ser Asp Pro Glu Glu Asp Asp Glu
 180 185

10

<210> 4
 <211> 750
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 4
 Met Trp Asn Leu Leu His Glu Thr Asp Ser Ala Val Ala Thr Ala Arg
 1 5 10 15
 Arg Pro Arg Trp Leu Cys Ala Gly Ala Leu Val Leu Ala Gly Gly Phe
 20 25 30
 Phe Leu Leu Gly Phe Leu Phe Gly Trp Phe Ile Lys Ser Asn Glu
 35 40 45
 Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Met Lys Ala Phe Leu Asp Glu
 50 55 60
 Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu Tyr Asn Phe Thr Gln Ile
 65 70 75 80
 Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln Ile
 85 90 95
 Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Ala His
 100 105 110
 Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr Ile
 115 120 125
 Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly Asn Glu Ile Phe Asn Thr Ser Leu Phe
 130 135 140
 Glu Pro Pro Pro Gly Tyr Glu Asn Val Ser Asp Ile Val Pro Pro
 145 150 155 160
 Phe Ser Ala Phe Ser Pro Gln Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr
 165 170 175
 Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe Lys Leu Glu Arg Asp Met
 180 185 190
 Lys Ile Asn Cys Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys Val
 195 200 205
 Phe Arg Gly Asn Lys Val Lys Asn Ala Gln Leu Ala Gly Ala Lys Gly
 210 215 220
 Val Ile Leu Tyr Ser Asp Pro Ala Asp Tyr Phe Ala Pro Gly Val Lys
 225 230 235 240
 Ser Tyr Pro Asp Gly Trp Asn Leu Pro Gly Gly Gly Val Gln Arg Gly
 245 250 255
 Asn Ile Leu Asn Leu Asn Gly Ala Gly Asp Pro Leu Thr Pro Gly Tyr
 260 265 270
 Pro Ala Asn Glu Tyr Ala Tyr Arg Arg Gly Ile Ala Glu Ala Val Gly
 275 280 285
 Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys
 290 295 300

20

30

40

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

10

20

30

<210> 5
 <211> 1964
 <212> DNA

40

<213> Homo sapiens

<400> 5

```

atcaactgtag tagtagctgg aaagagaaat ctgtgactcc aattagccag ttctctgcaga 60
ccttgtgagg actagaggaa gaatgctcct ggctgttttg tactgcctgc tgtggagttt 120
ccagacctcc gctggccatt tccctagagc ctgtgtctcc tctaagaacc tgatggagaa 180
ggaatgctgt ccaccgtgga gcggggacag gagtccctgt ggccagcttt caggcagagg 240
ttcctgtcag aatatccttc tgtccaatgc accacttggg cctcaatttc ccttcacagg 300
ggtggatgac cgggagtcgt ggcttccgt cttttataat aggacctgcc agtgcctctg 360
caacttcatg ggattcaact gtggaactg caagtttggc ttttggggac caaactgcac 420
agagagacga ctcttgggta gaagaaacat cttcgatttg agtgccccag agaaggacaa 480
atTTTTTgCC tacctcactt tagcaaagca taccatcagc tcagactatg tcatccccat 540
agggacctat ggccaaatga aaaatggatc aacacctatg tttaacgaca tcaatattta 600
tgacctcttt gtctggatgc attatbtatgt gtcaatggat gcactgcttg ggggatctga 660
aatctgggaga gacattgatt ttgcccataa agcaccagct tttctgcctt ggcatagact 720
ctctctgttg cgggtgggaa aagaaatcca gaagctgaca ggagatgaaa acttcaactat 780
tccatattgg gactggcggg atgcagaaaa gtgtgacatt tgcacagatg agtacatggg 840
aggtcagcac cccacaaatc ctaacttact cagcccagca tcattcttct cctcttggca 900
gattgtctgt agccgattgg aggagtacaa cagccatcag tctttatgca atggaacgcc 960
cgagggacct ttacggcgta atcctggaaa ccatgacaaa tccagaacct caaggctccc 1020
ctcttcagct gatgtagaat tttgootgag tttgacccaa tatgaatctg gttccatgga 1080
taaagotgcc aatttcagct ttagaataac actggaagga tttgctagtc cacttactgg 1140
gatagcggat gcctctcaaa gcagcatgca caatgccttg cacatctata tgaatggaac 1200
aatgtcccag gtacagggat ctgccaaaga tctatcttcc cttcttcacc atgcatttgt 1260
tgacagtatt tttgagcagt ggctccgaag gcaccgtcct cttcaagaag tttatccaga 1320
agccaatgca cccattggac ataaccggga atcctacatg gttcctttta taccactgta 1380
cagaaatggt gatctcttta tttcatccaa agatctgggc tatgactata gctatctaca 1440
agattcagac ccagactctt ttcaagacta cattaagtcc tatttggaac aagcagctcg 1500
gatctggica tggctccttg gggcggcgat ggtaggggcc gtcctcactg ccctgctggc 1560
agggctgtg agcttctctg gtctgcacaa gagaaagcag cttcctgaag aaaagcagcc 1620
actcctcatg gagaaagagg attaccacag cttgtatcag agccatttat aaaaggctta 1680
ggcaatagag tagggccaaa aagcctgacc tcaacttaac tcaaagtaat gtccaggctc 1740
ccagagaata tctgtcgata tttttctgta aagaccattt gcaaaattgt aacctaatc 1800
aaagtgtagc cttcttccaa ctcaggtaga acacacctgt ctttgtcttg ctgttttcc 1860
tcagcccttt taacattttc cctaagccc atatgtctaa ggaagggatg ctatttggt 1920
atgaggaact gttatttgta tgtgaattaa agtgccttta tttt 1964

```

10

20

<210> 6

<211> 766

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

```

ctctctttog attcttccat actcagagta cgcacggctt gattttctct ttggattctt 60
ccaaaatcag agtcagactg ctcccgggtg catgaacgga gacgacgctt ttgcaaggag 120
acccacggtt ggtgctcaaa taccagagaa gatccaaaag gccttcgatg atattgccaa 180
atacttctct aaggaagagt gggaaaagat gaaagcctcg gagaaaatct tctatgtgta 240
tatgaagaga aagtatgagg ctatgactaa actaggtttc aaggccacco tcccaccttt 300
catgtgtaat aaacgggccc aagacttcca ggggaatgat ttggataatg accctaaccg 360
tgggaatcag gttgaacgtc ctcagatgac tttcggcagg ctccagggaa tctccccgaa 420
gatcatgccc aagaagccag cagaggaagg aatgatctg gaggaagtgc cagaagcatc 480
tggcccacaa aatgatggga aagagctgtg cccccggga aaaccaacta cctctgagaa 540
gattcacgag agatctggac ccaaaagggg ggaacatgcc tggaccaca gactgcgtga 600
gagaaaacag ctggtgattt atgaagagat cagcagacct gaggaagatg acgagtaact 660
ccctcaggg atacgacaca tgcccatgat gagaagcaga acgtggtgac ctttcacgaa 720
catgggcatg gctgcccacc cctcgtcctc aggtgcatag caagtg 766

```

30

<210> 7

<211> 2653

<212> DNA

<213> Homo sapiens

40

<400> 7

```

ctcaaaagg gccggatttc cttctcctgg aggcagatgt tgcctctctc tctcgtctcg 60
attggttcag tgcactctag aaacactgct gtggtggaga aactggacc caggtctgga 120
gogaattcca gctcgaggg ctgataagcg aggcattagt gagattgaga gagactttac 180
ccccccgtgg tggttggagg gcgocgagta gagcagcagc acaggcgcgg gtccccggag 240
gccggctctg ctgcgcgcca gatgtggaat ctcttccag aaaccgactc ggctgtggcc 300
accgcgcgcc gcccgcgctg gctgtgcgct gggcgctgg tgcctggcgg tgccttcttt 360
ctctcgggct tctctctgg gtggtttata aaatcctcca atgaagctac taacattact 420
ccaaagcata atatgaaagc atttttggat gaattgaaag ctgagaacat caagaagttc 480
ttatataatt ttacacagat accacattta gcaggaacag aacaaaactt tcagcttgca 540
aagcaaattc aatccagtg gaaagaattt ggctggatt ctggtgagct agcacattat 600
gatgtcctgt tgtctacccc aaataagact catcccaact acatctcaat aattaatgaa 660
gatggaatg agattttcaa cacatcatta tttgaaccac ctctccagc atatgaaaat 720
gtttcggata ttgtaccacc tttcagtgct ttctctctc aaggaatgcc agagggcgat 780
ctagtgtatg ttaactatgc acgaactgaa gacttcttta aattggaacc ggaocatgaa 840
atcaattgct ctgggaaaaat tgtaattgcc agatatggga aagttttcag aggaaataag 900
gttaaaaatg cccagctggc aggggocaaa ggagtcattc tctactccga cctcgtgac 960
tactttgctc ctggggtgaa gtcctatcca gatggttga atcttctg aggtggtgtc 1020
cagcgtggaa atatcctaaa tctgaatggg gcaggagacc ctctacacc aggttacc 1080
gcaaatgaa atgcttata gctggaatt gcagaggctg ttggtcttc aagtattcct 1140
gttcatccaa ttggatacta tgatgcacag aagctcctag aaaaaatggg tggctcagca 1200
ccaccagata gcagctggag aggaagtctc aaagtccct acaatgttgg acctggcttt 1260
actggaactc tttctacaca aaaagtcaag atgcacatcc actctacca tgaagtgaca 1320
agaatttaca atgtgatagg tactctcaga ggagcagtg aaccagacag atatgtcatt 1380
ctgggaggtc accgggactc atgggtgttt ggtggtattg accctcagag tggagcagct 1440
gttgttcatg aaattgtgag gagctttgga acactgaaaa aggaaggggt gagacctaga 1500
agaacaatth tgtttgcaag ctgggatgca gaagaatthg gtcttcttgg tctactgag 1560
tgggcagagg agaattcaag actccttcaa gagcgtggcg tggcttata taatgctgac 1620
tcatctatag aaggaaacta cactctgaga gttgattgta caccgctgat gtacagcttg 1680
gtacacaacc taacaaaaga gctgaaaagc cctgatgaag gctttgaagg caaatctctt 1740
tatgaaagtt ggactaaaaa aagtcttcc ccagagttca gtggcatgcc caggataagc 1800
aaattgggat ctggaaatga ttttgaggtg ttcttccaac gacttggaaat tgcttcaggc 1860
agagcacggg atactaaaaa ttgggaaaca aacaaattca gggctatcc actgtatcac 1920
agtgctctatg aaacatatga gttggtggaa aagttttatg atccaatggt taaatatcac 1980
ctcactgtgg cccaggttct agggaggatg gtggttgagc tagccaattc catagtgtc 2040
ccttttgatt gtcgagatta tgctgtagtt ttaagaaagt atgctgacaa aatctacagt 2100
atthctatga aacatccaca ggaaatgaag acatacagtg tatcatttga ttcacttttt 2160
tctgcagtaa agaattttac agaaattgct tccaagttca gtgagagact ccaggacttt 2220
gacaaaagca acccaatagt attaagaatg atgaatgatc aactcatggt tctggaaaga 2280
gcatttattg atocattagg gttaccagac aggccttttt ataggcatgt catctatgct 2340
ccaagcagcc acaacaagta tgcaggggag tcattcccag gaatttatga tgcctgtgtt 2400
gatattgaaa gcaaagtgga ccttccaag gcctggggag aagtgaagag acagatttat 2460
gttgacagcct tcacagtgca ggcagctgca gagactttga gtgaagtagc ctaagaggat 2520
tctttagaga atcctgattg aatttgtgtg gtatgtcact cagaaagaat cgtaatgggt 2580
atattgataa attttaaaat tggtatattt gaaataaagt tgaatattat atataaaaa 2640
aaaaaaaaaaa aaa 2653

```

10

20

30

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Phe Leu Pro Trp His Arg Leu Phe Leu

1

5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 9

Leu Pro Trp His Arg Leu Phe Leu Leu
1 5

<210> 10

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Tyr Phe Ser Lys Glu Glu Trp Glu Lys Met Lys Ala Ser Glu Lys Ile
1 5 10 15
Phe Tyr Val Tyr Met Lys Arg Lys Tyr Glu Ala Met Thr Lys Leu Gly
20 25 30
Phe Lys Ala Thr Leu Pro
35

10

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Phe Ser Lys Glu Glu Trp Glu Lys Met
1 5

20

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Lys Met Lys Ala Ser Glu Lys Ile Phe
1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 13

Met Lys Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr
1 5

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Lys Met Lys Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr
1 5 10

40

<210> 15
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 15
 Lys Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr Val
 1 5

<210> 16
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 16
 Met Lys Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr Val
 1 5 10

<210> 17
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 17
 Lys Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr Val Tyr
 1 5 10

20

<210> 18
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 18
 Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr Val Tyr
 1 5

<210> 19
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 19
 Arg Lys Tyr Glu Ala Met Thr Lys Leu
 1 5

30

<210> 20
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 20
 Lys Arg Lys Tyr Glu Ala Met Thr Lys Leu
 1 5 10

<210> 21

40

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

<400> 21
Lys Tyr Glu Ala Met Thr Lys Leu Gly Phe
1 5 10

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22
Tyr Glu Ala Met Thr Lys Leu Gly Phe
1 5

10

<210> 23
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23
Glu Ala Met Thr Lys Leu Gly Phe
1 5

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20

<400> 24
Phe Leu Pro Ser Asp Tyr Phe Pro Ser Val
1 5 10

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25
Ala Glu Met Gly Lys Tyr Ser Phe Tyr
1 5

30

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26
Lys Tyr Ser Glu Lys Ile Ser Tyr Val
1 5

<210> 27
<211> 9

40

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27
Lys Val Ser Glu Lys Ile Val Tyr Val
1 5

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28
Lys Ser Ser Glu Lys Ile Val Tyr Val
1 5

10

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29
Lys Ala Ser Glu Lys Ile Ile Tyr Val
1 5

<210> 30
<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20

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

<210> 31
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31
Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu
1 5 10 15
Asp Phe Phe Lys Leu Glu Arg
20

30

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 32
Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr Val
1 5

40

<210> 33
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33
Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr Val
1 5 10

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<400> 34
Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr
1 5

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35
Gln Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr
1 5 10

20

<210> 36
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36
Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30

<400> 37
Glu Gly Asp Leu Val Tyr Val Asn Tyr
1 5 10

<210> 38
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38
Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr Val Asn Tyr
1 5 10

40

<210> 39
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 39
 Leu Val Tyr Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu
 1 5 10

<210> 40
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 40
 Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe
 1 5

<210> 41
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 41
 Tyr Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe
 1 5 10

20

<210> 42
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 42
 Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe
 1 5

<210> 43
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 43
 Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe
 1 5

30

<210> 44
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 44
 Arg Thr Glu Asp Phe Phe Lys Leu Glu
 1 5

<210> 45

40

<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45
Arg Gly Ile Ala Glu Ala Val Gly Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro
1 5 10 15
Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys Leu Leu Glu Lys Met Gly
20 25 30

<210> 46
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<400> 46
Ile Ala Glu Ala Val Gly Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly
1 5 10 15
Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys Leu Leu Glu
20 25

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47
Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile
1 5

20

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48
Gly Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile
1 5 10

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30

<400> 49
Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys Leu
1 5

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50
Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys Leu
1 5 10

40

<210> 51
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 51
 Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr
 1 5

<210> 52
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 52
 Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr
 1 5 10

<210> 53
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 53
 Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr
 1 5

20

<210> 54
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 54
 Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys Leu Leu Glu
 1 5

<210> 55
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30

<400> 55
 Ser Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg Val Asp Cys Thr Pro Leu
 1 5 10 15
 Met Tyr Ser Leu Val His Leu Thr Lys Glu Leu
 20 25

<210> 56
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 56
 Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg Val

40

1	5	
<210> 57		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 57		
Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg Val		
1	5	10
<210> 58		10
<211> 8		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 58		
Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg Val		
1	5	
<210> 59		
<211> 9		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 59		
Thr Leu Arg Val Asp Cys Thr Pro Leu		20
1	5	
<210> 60		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 60		
Tyr Thr Leu Arg Val Asp Cys Thr Pro Leu		
1	5	10
<210> 61		
<211> 9		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		30
<400> 61		
Leu Arg Val Asp Cys Thr Pro Leu Met		
1	5	
<210> 62		
<211> 9		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 62		
Arg Val Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr		
1	5	40

<210> 63
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 63
 Leu Arg Val Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr
 1 5 10

<210> 64
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 64
 Phe Asp Lys Ser Asn Pro Ile Val Leu Arg Met Met Asn Asp Gln Leu
 1 5 10 15
 Met Phe Leu Glu Arg Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp Arg
 20 25 30
 Pro Phe Tyr
 35

<210> 65
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 65
 Val Leu Arg Met Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu Glu Arg Ala Phe
 1 5 10 15
 Ile Asp Pro Leu Gly Leu
 20

<210> 66
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 66
 Met Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu
 1 5

30

<210> 67
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 67
 Arg Met Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu
 1 5 10

<210> 68
 <211> 9
 <212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 68

Arg Met Met Asn Asp Gln Leu Met Phe
1 5

<210> 69

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

Met Leu Leu Ala Val Leu Tyr Cys Leu Leu Trp Ser Phe Gln Thr Ser
1 5 10 15
Ala

10

<210> 70

<211> 661

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

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

20

30

40

Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser
 290 295 300
 Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Gly His Arg Pro Thr Ala Glu Ala Pro
 305 310 315 320
 Asn Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr
 325 330 335
 Pro Gly Gln Ala Pro Thr Ala Glu Pro Ser Gly Thr Thr Ser Val Gln
 340 345 350
 Val Pro Thr Thr Glu Val Ile Ser Thr Ala Pro Val Gln Met Pro Thr
 355 360 365
 Ala Glu Ser Thr Gly Met Thr Pro Glu Lys Val Pro Val Ser Glu Val
 370 375 380
 Met Gly Thr Thr Leu Ala Glu Met Ser Thr Pro Glu Ala Thr Gly Met
 385 390 395 400
 Thr Pro Ala Glu Val Ser Ile Val Val Leu Ser Gly Thr Thr Ala Ala
 405 410 415
 Gln Val Thr Thr Thr Glu Trp Val Glu Thr Thr Ala Arg Glu Leu Pro
 420 425 430
 Ile Pro Glu Pro Glu Gly Pro Asp Ala Ser Ser Ile Met Ser Thr Glu
 435 440 445
 Ser Ile Thr Gly Ser Leu Gly Pro Leu Leu Asp Gly Thr Ala Thr Leu
 450 455 460
 Arg Leu Val Lys Arg Gln Val Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg Tyr
 465 470 475 480
 Gly Ser Phe Ser Val Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu Ser Ala
 485 490 495
 Glu Ile Leu Gln Ala Val Pro Ser Gly Glu Gly Asp Ala Phe Glu Leu
 500 505 510
 Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Glu Ile
 515 520 525
 Ser Ser Pro Gly Cys Gln Pro Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro Val
 530 535 540
 Leu Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Ile Leu Lys Gly
 545 550 555 560
 Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Thr Asn Ser
 565 570 575
 Leu Ala Val Val Ser Thr Gln Leu Ile Met Pro Gly Gln Glu Ala Gly
 580 585 590
 Leu Gly Gln Val Pro Leu Ile Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Met Ala
 595 600 605
 Val Val Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys Gln Asp
 610 615 620
 Phe Ser Val Pro Gln Leu Pro His Ser Ser Ser His Trp Leu Arg Leu
 625 630 635 640
 Pro Arg Ile Phe Cys Ser Cys Pro Ile Gly Glu Asn Ser Pro Leu Leu
 645 650 655
 Ser Gly Gln Gln Val
 660

10

20

30

<210> 71
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 71
 Met Ser Leu Glu Gln Arg Ser Leu His Cys Lys Pro Glu Glu Ala Leu
 1 5 10 15
 Glu Ala Gln Gln Glu Ala Leu Gly Leu Val Cys Val Gln Ala Ala Thr
 20 25 30
 Ser Ser Ser Ser Pro Leu Val Leu Gly Thr Leu Glu Glu Val Pro Thr

40

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

10

20

<210> 72
 <211> 314
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 72
 Met Pro Leu Glu Gln Arg Ser Gln His Cys Lys Pro Glu Glu Gly Leu
 1 5 10 15
 Glu Ala Arg Gly Glu Ala Leu Gly Leu Val Gly Ala Gln Ala Pro Ala
 20 25 30
 Thr Glu Glu Gln Gln Thr Ala Ser Ser Ser Thr Leu Val Glu Val
 35 40 45
 Thr Leu Gly Glu Val Pro Ala Ala Asp Ser Pro Ser Pro Pro His Ser
 50 55 60
 Pro Gln Gly Ala Ser Ser Phe Ser Thr Thr Ile Asn Tyr Thr Leu Trp
 65 70 75 80
 Arg Gln Ser Asp Glu Gly Ser Ser Asn Gln Glu Glu Glu Gly Pro Arg
 85 90 95
 Met Phe Pro Asp Leu Glu Ser Glu Phe Gln Ala Ala Ile Ser Arg Lys
 100 105 110
 Met Val Glu Leu Val His Phe Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu
 115 120 125
 Pro Val Thr Lys Ala Glu Met Leu Glu Ser Val Leu Arg Asn Cys Gln
 130 135 140

30

40

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

10

<210> 73
 <211> 314
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 73
 Met Pro Leu Glu Gln Arg Ser Gln His Cys Lys Pro Glu Glu Gly Leu
 1 5 10 15
 Glu Ala Arg Gly Glu Ala Leu Gly Leu Val Gly Ala Gln Ala Pro Ala
 20 25 30
 Thr Glu Glu Gln Glu Ala Ala Ser Ser Ser Thr Leu Val Glu Val
 35 40 45
 Thr Leu Gly Glu Val Pro Ala Ala Glu Ser Pro Asp Pro Pro Gln Ser
 50 55 60
 Pro Gln Gly Ala Ser Ser Leu Pro Thr Thr Met Asn Tyr Pro Leu Trp
 65 70 75 80
 Ser Gln Ser Tyr Glu Asp Ser Ser Asn Gln Glu Glu Gly Pro Ser
 85 90 95
 Thr Phe Pro Asp Leu Glu Ser Glu Phe Gln Ala Ala Leu Ser Arg Lys
 100 105 110
 Val Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu
 115 120 125
 Pro Val Thr Lys Ala Glu Met Leu Gly Ser Val Val Gly Asn Trp Gln
 130 135 140
 Tyr Phe Phe Pro Val Ile Phe Ser Lys Ala Ser Ser Leu Gln Leu
 145 150 155 160
 Val Phe Gly Ile Glu Leu Met Glu Val Asp Pro Ile Gly His Leu Tyr
 165 170 175
 Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr Asp Gly Leu Leu Gly Asp
 180 185 190
 Asn Gln Ile Met Pro Lys Ala Gly Leu Leu Ile Ile Val Leu Ala Ile
 195 200 205
 Ile Ala Arg Glu Gly Asp Cys Ala Pro Glu Glu Lys Ile Trp Glu Glu
 210 215 220
 Leu Ser Val Leu Glu Val Phe Glu Gly Arg Glu Asp Ser Ile Leu Gly
 225 230 235 240
 Asp Pro Lys Lys Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu

20

30

40

245 250 255
 Glu Tyr Arg Gln Val Pro Gly Ser Asp Pro Ala Cys Tyr Glu Phe Leu
 260 265 270
 Trp Gly Pro Arg Ala Leu Val Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His
 275 280 285
 His Met Val Lys Ile Ser Gly Gly Pro His Ile Ser Tyr Pro Pro Leu
 290 295 300
 His Glu Trp Val Leu Arg Glu Gly Glu Glu
 305 310

<210> 74
 <211> 180
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 74
 Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp
 1 5 10 15
 Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly
 20 25 30
 Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala
 35 40 45
 Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
 50 55 60
 His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala
 65 70 75 80
 Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe
 85 90 95
 Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp
 100 105 110
 Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val
 115 120 125
 Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
 130 135 140
 Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
 145 150 155 160
 Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser
 165 170 175
 Gly Gln Arg Arg
 180

20

<210> 75
 <211> 180
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30

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

40

Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp
 100 105 110
 Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val
 115 120 125
 Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
 130 135 140
 Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
 145 150 155 160
 Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser
 165 170 175
 Gly Gln Arg Arg
 180

<210> 76
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 76
 Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp
 1 5 10 15
 Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly
 20 25 30
 Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala
 35 40 45
 Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Arg Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
 50 55 60
 His Gly Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala
 65 70 75 80
 Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Glu Leu His Ile Thr Met Pro Phe
 85 90 95
 Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp
 100 105 110
 Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val
 115 120 125
 Ser Gly Asn Leu Leu Phe Met Ser Val Trp Asp Gln Asp Arg Glu Gly
 130 135 140
 Ala Gly Arg Met Arg Val Val Gly Trp Gly Leu Gly Ser Ala Ser Pro
 145 150 155 160
 Glu Gly Gln Lys Ala Arg Asp Leu Arg Thr Pro Lys His Lys Val Ser
 165 170 175
 Glu Gln Arg Pro Gly Thr Pro Gly Pro Pro Pro Pro Glu Gly Ala Gln
 180 185 190
 Gly Asp Gly Cys Arg Gly Val Ala Phe Asn Val Met Phe Ser Ala Pro
 195 200 205
 His Ile
 210

20

30

<210> 77
 <211> 509
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 77
 Met Glu Arg Arg Arg Leu Trp Gly Ser Ile Gln Ser Arg Tyr Ile Ser
 1 5 10 15
 Met Ser Val Trp Thr Ser Pro Arg Arg Leu Val Glu Leu Ala Gly Gln
 20 25 30
 Ser Leu Leu Lys Asp Glu Ala Leu Ala Ile Ala Ala Leu Glu Leu Leu

40

35 40 45
 Pro Arg Glu Leu Phe Pro Pro Leu Phe Met Ala Ala Phe Asp Gly Arg
 50 55 60
 His Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr Cys
 65 70 75 80
 Leu Pro Leu Gly Val Leu Met Lys Gly Gln His Leu His Leu Glu Thr
 85 90 95
 Phe Lys Ala Val Leu Asp Gly Leu Asp Val Leu Leu Ala Gln Glu Val
 100 105 110
 Arg Pro Arg Arg Trp Lys Leu Gln Val Leu Asp Leu Arg Lys Asn Ser
 115 120 125
 His Gln Asp Phe Trp Thr Val Trp Ser Gly Asn Arg Ala Ser Leu Tyr
 130 135 140
 Ser Phe Pro Glu Pro Glu Ala Ala Gln Pro Met Thr Lys Lys Arg Lys
 145 150 155 160
 Val Asp Gly Leu Ser Thr Glu Ala Glu Gln Pro Phe Ile Pro Val Glu
 165 170 175
 Val Leu Val Asp Leu Phe Leu Lys Glu Gly Ala Cys Asp Glu Leu Phe
 180 185 190
 Ser Tyr Leu Ile Glu Lys Val Lys Arg Lys Lys Asn Val Leu Arg Leu
 195 200 205
 Cys Cys Lys Lys Leu Lys Ile Phe Ala Met Pro Met Gln Asp Ile Lys
 210 215 220
 Met Ile Leu Lys Met Val Gln Leu Asp Ser Ile Glu Asp Leu Glu Val
 225 230 235 240
 Thr Cys Thr Trp Lys Leu Pro Thr Leu Ala Lys Phe Ser Pro Tyr Leu
 245 250 255
 Gly Gln Met Ile Asn Leu Arg Arg Leu Leu Ser His Ile His Ala
 260 265 270
 Ser Ser Tyr Ile Ser Pro Glu Lys Glu Glu Gln Tyr Ile Ala Gln Phe
 275 280 285 290
 Thr Ser Gln Phe Leu Ser Leu Gln Cys Leu Gln Ala Leu Tyr Val Asp
 295 300
 Ser Leu Phe Phe Leu Arg Gly Arg Leu Asp Gln Leu Leu Arg His Val
 305 310 315 320
 Met Asn Pro Leu Glu Thr Leu Ser Ile Thr Asn Cys Arg Leu Ser Glu
 325 330 335
 Gly Asp Val Met His Leu Ser Gln Ser Pro Ser Val Ser Gln Leu Ser
 340 345 350
 Val Leu Ser Leu Ser Gly Val Met Leu Thr Asp Val Ser Pro Glu Pro
 355 360 365
 Leu Gln Ala Leu Leu Glu Arg Ala Ser Ala Thr Leu Gln Asp Leu Val
 370 375 380
 Phe Asp Glu Cys Gly Ile Thr Asp Asp Gln Leu Ala Leu Leu Pro
 385 390 395 400
 Ser Leu Ser His Cys Ser Gln Leu Thr Thr Leu Ser Phe Tyr Gly Asn
 405 410 415 30
 Ser Ile Ser Ile Ser Ala Leu Gln Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly
 420 425 430
 Leu Ser Asn Leu Thr His Val Leu Tyr Pro Val Pro Leu Glu Ser Tyr
 435 440 445
 Glu Asp Ile His Gly Thr Leu His Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His
 450 455 460
 Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu Cys Glu Leu Gly Arg Pro Ser Met Val
 465 470 475 480
 Trp Leu Ser Ala Asn Pro Cys Pro His Cys Gly Asp Arg Thr Phe Tyr
 485 490 495
 Asp Pro Glu Pro Ile Leu Cys Pro Cys Phe Met Pro Asn
 500 505

10

20

30

40

<210> 78
<211> 261
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78
Met Trp Val Pro Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly
1 5 10 15
Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu
20 25 30
Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg Ala
35 40 45
Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala
50 55 60
His Cys Ile Arg Asn Lys Ser Val Ile Leu Leu Gly Arg His Ser Leu
65 70 75 80
Phe His Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser Phe
85 90 95
Pro His Pro Leu Tyr Asp Met Ser Leu Leu Lys Asn Arg Phe Leu Arg
100 105 110
Pro Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu
115 120 125
Pro Ala Glu Leu Thr Asp Ala Val Lys Val Met Asp Leu Pro Thr Gln
130 135 140
Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile
145 150 155 160
Glu Pro Glu Glu Phe Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp Leu
165 170 175
His Val Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Pro Gln Lys Val
180 185 190
Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Arg Trp Thr Gly Gly Lys Ser Thr
195 200 205
Cys Ser Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asn Gly Val Leu Gln
210 215 220
Gly Ile Thr Ser Trp Gly Ser Glu Pro Cys Ala Leu Pro Glu Arg Pro
225 230 235 240
Ser Leu Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys Trp Ile Lys Asp Thr
245 250 255
Ile Val Ala Asn Pro
260

10

20

<210> 79
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 79
Met Lys Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Met Ala Gly Leu Ala Leu Gln
1 5 10 15
Pro Gly Thr Ala Leu Leu Cys Tyr Ser Cys Lys Ala Gln Val Ser Asn
20 25 30
Glu Asp Cys Leu Gln Val Glu Asn Cys Thr Gln Leu Gly Glu Gln Cys
35 40 45
Trp Thr Ala Arg Ile Arg Ala Val Gly Leu Leu Thr Val Ile Ser Lys
50 55 60
Gly Cys Ser Leu Asn Cys Val Asp Asp Ser Gln Asp Tyr Tyr Val Gly
65 70 75 80
Lys Lys Asn Ile Thr Cys Cys Asp Thr Asp Leu Cys Asn Ala Ser Gly
85 90 95
Ala His Ala Leu Gln Pro Ala Ala Ala Ile Leu Ala Leu Leu Pro Ala

30

40

100 105 110
 Leu Gly Leu Leu Trp Gly Pro Gly Gln Leu
 115 120

<210> 80
 <211> 2817
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 80
 gtgctaataaa gatgccttct tcatttggct gtgataggtg ctttgtggct gtgggggcta 60
 caaaagtacc cagaaaccag gactggcttg gtgtctcaag gcaactcaga accaaagcct 120
 ggaaacaggca gctgtatcca gagtggacag aagcccagag acttgactgc tggagagggtg 180
 gtcaagtgtc cctcaaggtc agtaatgatg ggcctacact gattggtgca aatgcctcct 240
 tctctattgc cttgaacttc cctggaagcc aaaaggtatt gccagatggg caggttatct 300
 tggtaacaaca taccatcctc aatgggagcc aggtgtgggg aggacagcca gtgtatcccc 360
 aggaaactga cgatgcctgc atctccctg atggtggacc ttgccatct ggctcttgg 420
 ctcaagaagag aagctttggt tatgtctgga agacctgggg tgagggactc ccttctcagc 480
 ctatcatcca cacttgtggt tacttctttc tacctgatca cctttctttt ggccgccct 540
 tccaccttaa cttctgtgat tttctctaata ctteattttc ctcttagatc ttttctctt 600
 cttagcacct agcccccttc aagctctatc ataattcttt ctggcaactc ttggcctcaa 660
 ttgtagtcct accccatgga atgcctcatt aggaccctt ccctgtcccc ccatacaca 720
 gccctccaaa caccctcaga agtaatcata ctctctgacc tcccctctcc agtgccgttt 780
 cgaagcctgt cctcagctcc cctttgacca gtaatctctt cttccttgc tttcattcca 840
 aaaatgcttc aggccaatc tggcaagttc tagggggccc agtgtctggg ctgagcattg 900
 ggacaggcag ggcaatgctg ggcaacacaca ccattggaagt gactgtctac catcgccggg 960
 gatcccgagg ctatgtgcct cttgctcatt ccagctcagc cttaaccatt actggttaagg 1020
 gttcagggaag ggcaaggcca gttgtagggc aaagagaagg cagggaggct tggatggact 1080
 gcaaaggaga aaggtgaaat gctgtgcaaa cttaaagtag aagggccagg aagacctagg 1140
 cagagaaatg tgaggcttag tgccagtgaa gggccagcca gtcagcttgg agttggaggg 1200
 tgtggctgtg aaaggagaag ctgtggctca ggcctggttc tcaccttttc tggctccaat 1260
 cccagccag gtgcctttct cctgtagcgt ccttgccctc cagctccatg accccagtgg 1380
 caagcacttc ctgagaaatc agcctctgac ctttggcctc cagctccatg accccagtgg 1380
 ctatctggct gaagctgacc tctctacac ctgggacttt ggagacagta gtggaacct 1440
 gatctctcgg gcacctgtgg tcaactatac ttacctggag cctggcccag tcaactgcca 1500
 ggtggctcctg caggctgcca tctctctcac ctctctgggc tccctcccag ttccaggcac 1560
 cacagatggg cacaggccaa ctgcagaggc ccctaacacc acagctggcc aagtgcctac 1620
 tacagaagtt gtgggtacta caoctggtca ggcgccaaact gcagagccct ctggaaccac 1680
 atctgtgcag gtgccaacca ctgaagtcct aagcaactgca cctgtgcaga tgccaactgc 1740
 agagagcaca ggtatgacac ctgagaaggt gccagtttca gaggctatgg gtaccacact 1800
 ggcagagatg tcaactccag aggcctacagg tatgacacct gcagaggtat caattgtgg 1860
 gctttctgga accacagctg cacaggtaac aactacagag tgggtggaga ccacagctag 1920
 agagctacct atccctgagc ctgaaggctc agatgccagc tcaatcatgt ctacggaaag 1980
 tattacaggt tccctggggc cctgtctgga tggtagagcc accttaaggc tgggtgaagag 2040
 acaagtcctc ctggattgtg ttctgtatcg atatggttcc ttttccgtca cctggacat 2100
 tgtccagggt attgaaagtg ccgagatcct gcaggctgtg ccgtccggtg agggggatgc 2160
 atttgagctg actgtgtcct gccaaaggcg gctgcccagg gaagcctgca tggagatctc 2220
 atcgccaggg tgccagcccc ctgcccagcg gctgtgcccag cctgtgctac ccagcccagc 2280
 ctgcccagctg gttctgcacc agatactgaa ggggtggctcg gggacatact gcctcaatgt 2340
 gtctctggct gataccaaca gcoctggcagt ggtcagcacc cagcttatca tgcttggtag 2400
 gtccctggac agagactaag tgaggaggga agtggataga ggggacagct ggcaagcagc 2460
 agacatgagt gaagcagtg ctgggattct tctcacaggt caagaagcag gccttgggca 2520
 ggttccgctg atcgtgggca tcttctgggt gttgatggct gtggctcctg catctctgat 2580
 atataggcgc agacttatga agcaagactt ctccgtaccc cagttgccac atagcagcag 2640
 tcaactggctg cgtctacccc gcactctctg ctcttctccc attggtgaga atagccccct 2700
 cctcagtggt cagcaggtct gactactctc atatgatgct gtgattttcc tggagttgac 2760
 agaaacacct atatttcccc cagtcttccc tgggagacta ctattaactg aaataaa 2817

<210> 81
 <211> 2420

10

20

30

40

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 81

```

ggatccaggc cctgccagga aaaatataag ggcctgcgt gagaacagag ggggtcatcc 60
actgcatgag agtggggatg tcacagagtc cagcccaccc tcoctgtagc actgagaagc 120
cagggtgtg cttggggctc gcaccctgag ggcctgtgga ttcoctctcc tggagctcca 180
ggaaccaggc agtgaggcct tggctctgaga cagtatcctc aggtcacaga gcagaggatg 240
cacaggggtg gccagcagtg aatgtttgoc ctgaatgcac accaagggcc ccacctgcca 300
caggacacat aggactccac agagtctggc ctccacctcc tactgtcagt cctgtagaat 360
cgacctctgc tggccggctg taccctgagt accctctcac ttctctcttc aggttttcag 420
ggacacaggc aaccagagg acaggattcc ctggaggcca cagaggagca ccaaggagaa 480
gatctgtaag taggcctttg ttagagcttc caaggttcag ttctcagctg aggctctca 540
cacactccct ctctcccag gcctgtgggt cttcattgcc cagctcctgc ccacactcct 600
gcctgctgcc ctgacgagag tcatcatgtc tcttgagcag aggagtctgc actgcaagcc 660
tgaggaagcc cttgaggccc aacaagaggc cctgggctcg gtgtgtgtgc aggotgccac 720
tctctcctcc tctcctctcg tctggggcac cctggaggag gtgcccactg ctgggtcaac 780
agatcctccc cagagtctcc agggagcctc cgcctttccc actaccatca acttcaactc 840
acagaggcaa cccagtgagg gttccagcag ccgtgaagag gaggggccaa gcacctctt 900
tatcctggag tcoctgttcc gagcagtaat cactaagaag gtggtgatt tggttggtt 960
tctctcctcc aaatctgag ccagggagcc agtcacaaag gcagaaatgc tggagagtgt 1020
catcaaaaat tacaagcact gtttctctga gatcttcggc aaagcctctg agtcocttga 1080
gctggtcttt ggcattgacg tgaaggaagc agaccccacc ggcactcct atgtccttgt 1140
cacctgccta ggtctctcct atgatggcct gctgggtgat aatcagatca tgcccagac 1200
aggcttctcg ataattgtcc tggctatgat tgcaatggag ggcggccatg ctcoctgagga 1260
ggaaatctgg gaggagctga gtgtgatgga ggtgtatgat gggagggagc acagtgccta 1320
tggggagccc aggaagctgc tcacccaaga tttggtgcag gaaaagtacc tggagtaccg 1380
gcaggtgccc gacagtgatc ccgcacgcta tgagtctctg tggggcccaa gggcctcgc 1440
tgaaaccagc tatgtgaaa tcoctgagta tgtgatcaag gtcagtgcaa gagttcgtt 1500
tttcttccca tccctgogtg aagcagcttt gagagaggag gaagaggggag tctgagcatg 1560
agttgacgcc aaggccagtg ggagggggac tgggcccagtg caccttccag ggcgcgtcc 1620
agcagcttcc cctgcctcgt gtgacatgag gccattctt cactctgaag agagcgtca 1680
gtgtctcag tagtgggttt ctgttctatt gggtgacttg gagatttata tttgttctc 1740
tttgaattg tcaaatgtt ttttttaag ggatggttga atgaacttca gcactcaagt 1800
ttatgaatga cagcagtcac acagttctgt gtatatagtt taagggtgag agtcttgtgt 1860
tttattcaga ttgggaaatc cattctatct tgtgaattgg gataataaca gcagtggat 1920
aagtacttag aaatgagaa aatgagcagt aaaatagatg agataaagaa ctaaagaaat 1980
taagagatag tcaattcttg cottatacct cagtctatct tgtaaaatct ttaaagatat 2040
atgcatacct ggatttccct ggcttctttg agaatgtaag agaaatataa tctgaataaa 2100
gaattcttcc tgttcaactg ctcttttctt ctccatgcac tgagcatctg ctttttggaa 2160
ggccctgggt tagtagtgga gatgctaagg taagccagac tcatacccac ccatagggtc 2220
gtagagtcta ggagctgcag tcacgtaatc gaggtggcaa gatgtcctct aaagatgtag 2280
ggaaaagtga gagaggggtg aggggtgtgg gctccgggtg agagtgggtg agtgtcaatg 2340
ccctgagctg gggcattttg ggctttggga aactgcagtt ccttctgggg gagctgattg 2400
taatgatctt ggggtgcatc 2420

```

10

20

30

<210> 82
<211> 4559
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 82

```

attccttcat caaacagcca ggagtgagga agaggacct cctgagttag gactgaggat 60
ccaccctcac cacatagtgg gaccacagaa tccagctcag cccctcttgt cagccctgg 120
acacactggc aatgatctca ccccgagcac acccctccc ccaatgccac ttcgggcca 180
ctcagagtca gagacttggg ctgaggggag cagacacaat cggcagagga tggcgtcca 240
ggctcagctt ggcattcaag tcaggacct gagggatgac caaaggcccc tcccacccc 300
aactcccccg accccaccag gatctacagc ctcaggatcc ccgtcccaat cctaaccct 360
acaccaacac catcttcatg ctaccoccca ccccccatc cagatcccca tccgggcaga 420
atccgggtcc acccttgccg tgaaccagg gaagtcacgg gcccgatgt gacgccactg 480
acttgcaatc tggaggtcag aggacagcga gattctcggc ctgagcaacg gcctgacgtc 540

```

40

```

ggcggaggga agcaggcgca ggctccgtga ggaggcaagg taagacgccc agggaggact 600
gaggcgggcc tcaccccaga cagagggccc ccaataatcc agcgcctgct ctgctgcccg 660
gcctggacca ccoctgcaggg gaagacttct caggctcagt cggccaccac tcaccccgcc 720
accccocgcc gctttaaccg cagggaaactc tggcgttaaga gctttgtgtg accagggcag 780
ggctgggttag aagtgtctag ggcccagact cagccaggaa tcaaggtcag gaccccaaga 840
ggggactgag ggcaaccocac ccctacocct cactaccaat cccatccccc aacaccaacc 900
ccacccccat cctcacaaca ccaaccccac ccccaaaccc cattcccatc tcctccccc 960
ccaccatcct ttcattcagc cgagggaaatc ctgcaatcaa cccacgggag ctccggggaat 1020
ggcgcccaag cacgcggtac ctgacgttca catgtacggc taagggaggg aaggggttgg 1080
gtctcgtgag tatggccttt gggtgcaga ggaagggccc aggcctcctg gaagacagtg 1140
gagtccttag gggaccocagc atgccaggac agggggccca ctgtaccocct gtctcaact 1200
gagccacott ttcattcagc cgagggaaatc ctagggtgc agaccactt cagcaggggg 1260
ttggggccca gctcgcagg agtcaagggg aggaagaaga gggaggactg aggggacctt 1320
ggagtccaga tcagtggcaa ccttgggctg ggggatcctg gcacagtgg ccgaatgtgc 1380
cccgctca ttgcacctc aggtgacag agagttgagg gctgtggtct gagggtggg 1440
acttcaggtc agcagaggga ggaatcccag gatctgcccg acccaaggtg tcccccttc 1500
atgaggactg ggatacccc cggcccagaa agaagggatg ccacagagtc tggagttcc 1560
ttgttcttag ctctggggga acctgatcag ggatggccct aagtacaat ctattttgt 1620
ccacaggcag gaggttgggg aacctcagg gagataaggt gtgtgtgtaa agaggagtg 1680
tctgtctcatt tcagggggtt gggggttgag aaagggcagt cctggcagg agtaagagt 1740
agtacaaccac aggaggccat cataacgttc acctagaac caaaggggtc agccctggac 1800
aacgcacgtg ggggtaacag gatgtggccc ctctcactt gtcttccag atctcaggga 1860
gttgatgacc ttgttttcag aaggtgactc aggtcaacac aggggcccc 1920
agatgcagtg gttctaggat ctgccaagca tccaggtgga gacctgagg taggattgag 1980
ggtaaccctg ggccagaatg cagcaagggg gccccataga aatctgcctt gccctgocg 2040
ttacttcaga gacctgggc agggctgtca gctgaagtcc ctccattatc ctgggatctt 2100
tgatgtcagg gaaggggag ccttgggtctg aaggggctg agtcaggta gttaggggag 2160
ggctcaggc cctgccagg gtggacgtga ggaccaagc gactcgtcac ccaggacacc 2220
tggactccaa tgaatttga catctctcgt tgtccttcgc gggaggacct ggtcacgtat 2280
ggccagatgt gggctccctc atatccttct gtaccatc agggatgtga gttcttgaca 2340
tgagagattc tcaagccagc aaaaggggtg gattaggccc tacaaggaga aaggtgagg 2400
ccctgagtga gcacagagg gacctccac ccaagtagag tggggacctc acggagtctg 2460
ggcaaccctg tgcagacttc tgggaatccg tggctgtgct tgcagtctgc acactgaag 2520
cccgtgcatt cctctccag gaatcaggag ctccaggaac caggcagtga ggccttggc 2580
tgagtccagt tcctcaggtc acagagcaga ggggacgcag acagtgccaa cactgaaggt 2640
ttgctggaa tgcacaccaa gggcccacc cgcccagaac aaatgggact ccagagggcc 2700
tggcctcacc tcctcatttc tcctcagggt tctgagggg acaggctgac aagtaggacc 2760
tgaggtgccc tcccacttcc tcctcagggt tctgagggg acaggctgac aagtaggacc 2820
cgaggcactg gaggagcatt gaaggagaag atctgtaagt aagcctttgt cagagcctcc 2880
aaggttcagt tcagttctca cctaaggcct cacacacgct ccttctctcc ccaggcctgt 2940
gggtcttcag tgcagacttc ctgcccgcac toctgcccgc tgcctgacc agagtcatca 3000
tgcctcttga gcagaggagt cagcactgca agcctgaaga aggccttgag gcccaggag 3060
aggcctggg cctggtgggt ggcagggctc ctgctactga ggagcagcag accgcttctt 3120
cctcttctac tctagtggaa gttaccctgg gggagggtgc tctgcccac tcaccagtc 3180
ctccccacag tcctcaggga gcctccagct tctcgaactac catcaactac actcttgg 3240
gacaatccga tgagggtctc agcaaccaag aagaggagg gccaagaatg tttcccacc 3300
tggagtccga gttccaagca gcaatcagta ggaagatggt tgagttgggt cattttctgc 3360
tctcaagta tgcagccagg gagccggtca caaagccaga aatgctggag agtgtctca 3420
gaaattgcca ggacttcttt cccgtgatct tcagcaaac ctccagtagc ttgcagctgg 3480
tctttggcat cgaggtgggt gaagtggctc ccatacagcca cttgtacatc cttgtcact 3540
gcctggcct ctctacgat ggctgctgg gcgacaatca ggtcatgccc aagacaggcc 3600
tctgataat cgtcctggcc ataatcgcaa tagagggcga ctgtgcccct gaggagaaa 3660
tctgggagga gctgagtatg ttggaggtgt ttgaggggag ggaggacagt gtcttcgac 3720
atcccaggaa gctgctcag caagatctgg tgcagaaaa ctacctggag taccggcagg 3780
tgcocggcag tgatcctgca tgcacagagt tctgtgggg tccaagggcc ctcatgaaa 3840
ccagctatgt gaaagtctg caccatacac taaagatcgg tggagaacct cacatttct 3900
acccacccct gcatgaaagg gctttgagag agggagaaga gtgagtctca gcacatgtg 3960
cagccaggcc cagtgaggag ggtctgggc cagtgcacct tccagggccc catccattg 4020
cttccactgc ctctgtgat atgaggccca ttctgcctc ttgagaga gcagtcagca 4080
ttcttagcag tgagttctg ttctgttgg tgaacttgag atttatctt ctctcctgtt 4140
ggaattgttc aaatgttct ttaacaaat ggttgatga acttcagcat ccaagttat 4200

```

10

20

30

40

```

gaatgacagt agtcacacat agtgcgtgtt atatagttta ggggtaagag tcctgttttt 4260
tattcagatt gggaaatcca ttccatthtt tgagttgtca cataataaca gcagtggaat 4320
atgtatthtc ctatattgtg aacgaattag cagtaaaaata catgatacaa ggaactcaaa 4380
agatagttaa ttcttgcctt atacctcagt ctattatgta aaattaaaaa tatgtgtatg 4440
tttttgcctt ttgagaatg caaaagaaat taaatctgaa taaattcttc ctgttcactg 4500
gctcatttct ttaccattca ctcagcatct gctctgtgga aggcctctgt agtagtggg 4559

```

```

<210> 83
<211> 4204
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 83
acgcaggcag tgatgtcacc cagaccacac cccttcccc aatgccactt caggggggtac 60
tcagagtcag agacttggtc tgagggggagc agaagcaatc tgcagaggat ggcggtccag 120
gtcagccagc gcatcaactt caggaccctg agggatgacc gaaggccccg cccaccccacc 180
ccccactccc ccgaccccac caggatctac agcctcagga cccccgtccc aatccttacc 240
ccttgcoccc tcaccatctt catgcttacc tccaccccga tcogateccc atccaggcag 300
aatccagttc caccctgtcc cggaaaccag ggtagtaccg ttgccaggat gtgacgccac 360
tgacttggcg attggagctc agaagaccgc gagattctcg ccctgagcaa cgagcgacgg 420
cctgacgtcg gccgagggaa gccggcccag gctcgggtgag gaggcaaggt aagacgctga 480
gggagagact agggcggcct caccctcagac agagggcctc aaataatcca gtgctgcctc 540
tgctgcgggg cctggggccc cccgcagggg aagacttcca ggctgggtcg ccactacctc 600
accccgccga ccccggccgc tttagccacg gggaaactctg gggacagagc ttaatgtggc 660
cagggcaggg ctggttagaa gaggtcaggg cccacgctgt ggcaggaatc aaggtcagga 720
ccccgagagg gaactgaggg cagcctaacc accaccctca ccaccattcc cgtcccccaa 780
caccacaacc caccoccatc ccccattccc atccccacc ccaccocctat cctgggagaa 840
tcggggcttt gccctctgta tcaagtcaag gaagctccgg gaatggcggc caggcacgtg 900
agtccctgag ttcacatcta cggctaaggg agggaaaggg ttcggtatcg cgagtatggc 960
cgttggggag cagcgaagg gcccaggcct cctggaagac agtggagtc tgaggggacc 1020
cagcatgcca ggacaggggg cccactgtac ccctgtctca aaccgaggca ccttttcatt 1080
cggctacggg aatcctaggg atgcagacc acttcagcag ggggttgggg cccagccctg 1140
cgaggagtc tgggagggaa gaagagggag gactgagggg accttgaggt ccagatcagt 1200
ggcaaccttg ggctggggga tgetgggcac agtggccaaa tgtgctctgt gctcatgcg 1260
ccttcagggt gaaccagagag ttgagggctg tggcttgaag agtgggactt caggtcagca 1320
gagggaggaa tcccaggatc tgcaggggcc aaggtgtacc cccaaggggc cctatgtgg 1380
tggacagatg cagtgtctct aggatctgcc aagcatccag gtgaagagac tgagggagga 1440
ttgagggtac cctgggaca gaatgcggac tgggggcccc ataaaaatct gcctgtctcc 1500
tgetgttacc tcagagagcc tgggcagggc tgtcagctga ggtccctcca ttatcctagg 1560
atcactgatg tcagggaagg ggaagccttg gtctgagggg gctgcactca gggcagtaga 1620
ggagggcctc cagaccctac taggagtgga ggtgaggacc aagcagcttc ctaccccagg 1680
gtacatggac ttcaataaat ttggacatct ctctgttccc tttccgggag gaacctggga 1740
tgtatggcca gatgtgggtc cctcctatgt tttctgtacc atatcaggta tgtgagttct 1800
tgacatgaga gattctcagg ccagcagaag ggagggatta ggcctataa ggagaaaggt 1860
gagggccctc agtgagcaca gaggggatcc tccaccccag tagagtgggg acctcacaga 1920
gtctggccaa cctcctgac agttctggga atccgtggct gcgtttgctg tctgcacatt 1980
gggggcccgt ggattcctct cccaggaatc aggagctcca ggaacaaggc agtgaggact 2040
tggctcagag cagtgtcctc aggtcacaga gtagaggggg ctcagatagt gccaacgggt 2100
aaggtttgcc ttggattcaa accaagggcc ccacctgcc cagaacacat ggactccaga 2160
gcgcctggcc tcacctcaa tactttcagt cctgcagcct cagcatgcgc tggccggatg 2220
tacctgagg tgccctctca cttoctcctt caggttctga ggggacaggc tgacctggag 2280
gaccagaggc ccccgaggga gcaactgaag agaagatctg taagtaagcc tttgttagag 2340
cctccaaggt tccattcagt actcagctga ggtctctcac atgctccctc tctcccagg 2400
ccagtgggtc tccattgccc agctcctgcc cacactccc cctggtgccc tgaccagagt 2460
catcatgcct cttgagcaga ggagtcagca ctgcaagcct gaagaaggcc ttgagggccg 2520
aggagaggcc ctgggcctgg tgggtgcgca ggctcctgct actgaggagc aggaggtctc 2580
ctcctcctct tctactctag ttgaagtcac cctgggggag gtgcctgctg ccgagtcacc 2640
agatcctccc cagagtcctc agggagcctc cagcctcccc actaccatga actacctct 2700
ctggagccaa tctatgagg actccagcaa ccaagaagag gaggggcaa gcaccttccc 2760
tgacctggag tccaggttcc aagcagcact cagtaggaag gtggccagat tgyttcattt 2820
tctgctcctc aagtatcgag ccaggggacc ggtcacaaa gcagaaatgc tggggagtg 2880

```

10

20

30

40

```

cgctcgaaat tggcagatatt tctttcctgt gatcttcagc aaagcttcca gttccttgca 2940
gctgggtcttt ggcacatcgagc tgatggaagt ggaacccatc ggccacttgt acatctttgc 3000
cacctgccttg ggcctctctct acgatggcct gctgggtgac aatcagatca tgoccaaaggc 3060
aggcctcctg ataatcgtcc tggccataat cgcaagagag ggcgactgtg cccctgagga 3120
gaaaatctgg gagagactga gtgtgttaga ggtgtttgag gggaggggaag acagtatctt 3180
gggggatccc aagaagctgc tcaccaaca tttcgtgcag gaaaactacc tggagtaacc 3240
gcaggtcccc ggcagtgatc ctgcabgtta tgaattcctg tggggtccaa gggcctcctg 3300
tgaaaaccagc tatgtgaaa tccctgcacca tatggtaaag atcagtgagg gacctccatc 3360
ttcctaccca cccctgcatg agtgggtttt gagagagggg gaagagtggg tctgagcacg 3420
agttgcagcc agggccagtg ggagggggtc tgggcccagtg caccttccgg ggccgcaccc 3480
cttagtttcc actgctctct gtgacgtgag gccattctt cactctttga agcgagcagt 3540
cagcaattctt agtagtgggt ttctgttctg ttggatgact ttgagattat tctttgtttc 3600
ctgttgaggat tgttcaaatg ttctttttaa cggatgggtg aatgagcgtc agcatccagg 3660
tttatgaaatg acagtagtca cacatagtg cgtttatata gtttaggagt aagagtcttg 3720
ttttttactc aaattgggaa atccattcca ttttgtgaat tgtgacataa taatagcagt 3780
ggtaaaagta tttgcttaaa attgtgagcg aattagcaat aacatacatg agataactca 3840
agaaatcaaaa agatagttaga ttcttgctt gtacctcaat ctattctgta aaattaacaa 3900
aatatgcaaaa ccaggatttc cttgactttc ttgagaatgc aagcgaattt aaatctgaa 3960
aaataattct tctcttccac tggctcgttt cttttccgtt cactcagcat ctgctctgtg 4020
ggaggccctg ggttagtagt ggggatgcta aggtaaagcca gactcacgcc taoccatagg 4080
gctgtagagc cttagacctg cagtoatata attaagggtg tgagaagtcc tgtaagatgt 4140
agaggaaatg taagagaggg gtgaggggtg ggcgctccgg gtgagagtag tggagtgtca 4200
gtgc 4204

```

```

<210> 84
<211> 752
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

10

```

<400> 84
atcctcgtgg gccctgacct tctctctgag agccgggcag aggctccgga gccatgcagg 60
ccgaaggccg gggcacaggg gggttcgacgg gcgatgctga tggcccagga ggccctggca 120
ttcctgatgg cccagggggc aatgctggcg gcccaaggaga ggcgggtgcc acgggcggca 180
gaggtccccg gggcgcaggg gcagcaaggg cctcggggcc gggaggaggc gcccccgggg 240
gtccgcaatg cggcgcggct tcagggctga atggatgctg cagatgcggg gccagggggc 300
cggagagccg cctgcttgag ttctacctg ccatgccttt cgcgacacc atggaagcag 360
agctggcccg caggagcctg gccaggatg ccccacgct tcccgtgcca ggggtgcttc 420
tgaaggagtt cactgtgtcc ggcaacatac tgactatccg actgactgct gcagaccacc 480
gccaactgca gctctccatc agctcctgtc tccagcagct tccctgttg atgtggatca 540
cgcagtgctt tctgcccgtg tttttggctc agcctccctc agggcagagg cgctaagccc 600
agcctggcgc ccttctctag gtcacgctc ctcccctagg gaatggtccc agcacagatg 660
gccagttcat tgtggggggc tgattgtttg tcgctggagg aggcagggctt acatgtttgt 720
ttctgtagaa aataaaaactg agctacgaaa aa 752

```

```

<210> 85
<211> 2148
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

20

30

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 85
gcttcagggt acagctcccc cgcagccaga agccgggctt gcagcccctc agcacccctc 60
cgggacaccc caccgcttc ccaggcgtga cctgtcaaca gcaacttcgc ggtgtggtga 120
actctctgag gaaaaacat tttgattatt actctcagac gtgcgtggca acaagtgact 180
gagacctaga aatccaagcg ttggaggtoe tgaggccagc ctaagtgcct tcaaatgga 240
acgaaggcgt ttgtggggtt ccattcagag ccgatacatc agcatgagtg tgtggacaag 300
cccacggaga cttgtggagc tggcagggca gacctgctg aaggatgagg ccctggccat 360

```

40

```

tgccgcctg gagttgctgc ccagggagct cttcccgcc ctottcatgg cagccttga 420
ggggagacac agccagaccc tgaaggcaat ggtgcaggcc tggccctca cctgcctccc 480
tctgggagtg ctgatgaagg gacaacatct toacctggag accttcaaag ctgtgcttga 540
tggacttgat gtgtccttg ccaggaggt tcgcccag aggtggaac ttcaagtgtc 600
ggatttacgg aagaactctc atcaggactt ctggactgta tggctctgaa acagggccag 660
tctgtactca ttccagagc cagaagcagc tcagcccatt acaaagaagc gaaaagtaga 720
tggtttgagc acagaggcag agcagccctt cattccagta gaggtgctcg tagacctgtt 780
cctcaaggaa gtcctccttg atgaattgtt ctctacctc atttgagaag tgaagcгаа 840
gaaaaatgta ctacgcctgt gctgtaagaa gctgaagatt ttgcaatgc ccatgcagga 900
tatcaagatg atcctgaaaa tggtgagct ggactctatt gaagatttgg aagtgacttg 960
tacctggaag ctaccacct tggcgaaatt ttctcctac ctgggccaга tgattaatct 1020
gcttagactc ctctctccc acatccatgc atcttccctac atttcccgg agaaggaaга 1080
gcagtatatc gccagttca cctctcagtt cctcagctcг cagtgcctgc aggtctctca 1140
tgtggactct ttatttttcc tttagaggccг cctggatcag ttgtcaggc acgtgatgaa 1200
cccttggaa acctctcaa taactaactg cgggctttog gaaggggatg tgatgcatct 1260
ctccagagt ccagcgtca gtcagctaag tgtcctgagt ctcaagtggg tcatgctgac 1320
cgatgtaagt ccagagcccc tccaagctct gctggagaga gcctctgcca ccctccagga 1380
cctggctctt gatgagtgг ggatcacgga tgatcagctc cttgccctcc tgccttccc 1440
gagccactgc tcccagctta caaccttaag cttctacggг aattccatct ccatatctgc 1500
cttgcagagt ctctcgcagc acctcatcgг gctgagcaat ctgaccacг tгctgtatcc 1560
tgtccccctg agcagttatg aggcacatca tggtaacctc cacctggaga ggcttgcta 1620
tctgcatgcc aggtcaggg агttgctgtg tgagtgggg cggcccagca tggctgtgct 1680
tagtgccaac cctgtcctc actgtggggг cagaaccttc tatgaccggг agccatctct 1740
gtgccccgtt ttcatgcta actagctggг tgcacatct aatgcttca ttctgcatac 1800
ttggcaccta aagccaggat gtgcatgcat cttgaagcaa caaagcagcc acagtttcag 1860
acaaatgttc агtgtgagtg aggaaaacat gttcagtgag gaaaaaacat tcagacaaat 1920
gttcagtgag gaaaaaaagg ggaagttggг gataggcaga tгttgacttg agggatта 1980
gtgatctttg tgggataca tcttatagag ttagaatat aatctgaatt tctaaggga 2040
gattctggct gggaaagtac atgtaggagt таatccctgt gtgactgtt gtaaagaaac 2100
tgttgaaaat aaagagaagc aatgtgaagc aaaaaaaaa aaaaaaa 2148

```

10
20
30
40

```

<210> 86
<211> 1466
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 86
agccccagc ttaccacctg caccgggaga gctgtgtgtc aacctgtggг tcccggttgt 60
cttctcacc ctgtccgtga cgtggattgg tgctgcacc ctcacctgt ctcggattgt 120
gggaggctgg gagtcgaga агсattcca acctggcag gtgcttgtgg cctctogtgg 180
cagggcagtc tggggggггг ttctgtgca ccccagtgг gtccacacag ctgcccactg 240
catcaggaaс aaaagcgtga tcttgctggг tggcacagc ctgtttcatc ctgaagacac 300
aggccaggta tttcaggtea gccacagctt cccacacccг ctctacgata tgagcctcct 360
gaagaatcga ttctcagggc caggtgatga ctccagccoac gacctcatgc tgctcccct 420
gtcagagcct gccgagctca cggatgctgt gaaggtcatg gacctgcca cccaggagcc 480
agcactgggg accacctgct acgctcagг ctggggcagc attgaaccag agggattctt 540
gacccccaaг aaacttcagt gtgtggacct ccatgttatt tccaatgacг tgtgtgcgca 600
agttcacctc cagaaggtga ccaagttcat gctgtgtgct ggacgctgga cagggggcaa 660
aagcacctgc togggtgatt ctgggggccc acttgtctgt aatgggtgtc ttcaaggтat 720
cacgtcatgg ggcagtgaac catgtgacct gcccgaagg ccttccctgt acaccaaggт 780
ggtgcattac cggaaгtgga tcaaggacac catcgtggcc aacccctgag caccctatc 840
aaccacctat tгtagtaaac ttggaacctt ggaaatgacc aggcacaгac tcaagcctcc 900
ccagttctac tgacctttgt ccttaggtgt gaggtccagг gttgctagga aaгaaatca 960
gcagacacag gtgtagaoca агtgtttct таaatggгgt aattttgtcc tctctgtc 1020
ctggggaaata ctggccatgc ctggagacat atcactcaat ttctctgagg acacagatag 1080
gatggggгgt ctgtgttatt tгtgggtac агagatgaaa gaggggtggг atccacactg 1140
agagagtgga агtгacatg tгctggacac tгtccatgaa gcactgagca gaagctggag 1200
gcacaacgca ccagacactc acagcaagga tggagctgaa aacataaacc actctgtcct 1260
ggaggcactg ggaagcctag agaaгgtgt gagccaaggа gggagggtct tctttggca 1320
tgggatgggg atgaagtaag gagaggгact ggacccctг gaagctgatt cactatgggg 1380
ggagggtgat tgaagctctc cagacaaccc tcagatttga tgatttcta gtagaactca 1440

```

30
40

cagaaataaa gagctgttat actgtg

1466

<210> 87
<211> 990
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(990)
<223> n = A,T,C or G

<400> 87
agggagaggc agtgaccatg aaggctgtgc tgcttgcoct gttgatggca ggcttggccc 60
tcagccaggc cactgcctctg ctgtgctact cctgcaaagc ccaggtgagc aacgaggact 120
gcctgcaggt ggagaactgc acccagctgg gggagcagtg ctggaccgcg cgcacccgcg 180
cagttggcct cctgaccgtc atcagcaaaag gctgcagctt gaactgcgtg gatgactcac 240
aggactacta cgtgggcaag aagaacatca cgtgctgtga caccgacttg tgcaacgccca 300
ggggggccca tgccttcgag cggctgcccg coatecctgc gctgctccct gcactcggcc 360
tgctgctctg gggaccggc cagctatagg ctctgggggg ccccgctgca gccacactg 420
ggtgtggtgc cccagcctt tgtgccactc ctacacagaac ctggcccagt gggagcctgt 480
cctggttccct gaggcacatc ctaacgcaag tttgacctg tatgtttgca ccccttttcc 540
ccnaaccctg accttcccat gggccttttc caggattccn acnnggcaga tcagttttag 600
tganacanat ccgcntgcag atggcccctc caacntttt tgtgntgtt tccatggccc 660
agcattttcc acccttaacc ctgtgttcag gcacttntc ccccaggaag ccttccctgc 720
ccacccatt tatgaattga gccaggtttg gtcogtggtg tccccgcac ccagcagggg 780
acaggcaatc aggagggccc agtaaaggct gagatgaagt ggactgagta gaactggagg 840
acaagagttg acgtgagttc ctgggagttt ccagagatgg ggctggagg cctggaggaa 900
ggggccaggc ctacatttg tgggntccc gaatggcagc ctgagcacag cgtagccct 960
taataaacac ctgttgata agccaaaaa 990

<210> 88
<211> 702
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88
Met Glu Ser Pro Ser Ala Pro Pro His Arg Trp Cys Ile Pro Trp Gln
1 5 10 15
Arg Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Pro Pro Thr
20 25 30
Thr Ala Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly
35 40 45
Lys Glu Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln His Leu Phe Gly
50 55 60
Tyr Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Ile
65 70 75 80
Gly Tyr Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser
85 90 95
Gly Arg Glu Ile Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Ile
100 105 110
Ile Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu His Val Ile Lys Ser Asp
115 120 125
Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe Arg Val Tyr Pro Glu Leu
130 135 140
Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Lys Pro Val Glu Asp Lys
145 150 155 160
Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Ala Thr Tyr
165 170 175
Leu Trp Trp Val Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln
180 185 190

Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn Val Thr Arg Asn
 195 200 205
 Asp Thr Ala Ser Tyr Lys Cys Glu Thr Gln Asn Pro Val Ser Ala Arg
 210 215 220
 Arg Ser Asp Ser Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Ala Pro
 225 230 235 240
 Thr Ile Ser Pro Leu Asn Thr Ser Tyr Arg Ser Gly Glu Asn Leu Asn
 245 250 255
 Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe
 260 265 270
 Val Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn
 275 280 285
 Ile Thr Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys Gln Ala His Asn Ser
 290 295 300
 Asp Thr Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Thr Ile Thr Val Tyr Ala
 305 310 315 320
 Glu Pro Pro Lys Pro Phe Ile Thr Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu
 325 330 335
 Asp Glu Asp Ala Val Ala Leu Thr Cys Glu Pro Glu Ile Gln Asn Thr
 340 345 350
 Thr Tyr Leu Trp Trp Val Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg
 355 360 365
 Leu Gln Leu Ser Asn Asp Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr
 370 375 380
 Arg Asn Asp Val Gly Pro Tyr Glu Cys Gly Ile Gln Asn Glu Leu Ser
 385 390 395 400
 Val Asp His Ser Asp Pro Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp
 405 410 415
 Asp Pro Thr Ile Ser Pro Ser Tyr Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Val Asn
 420 425 430
 Leu Ser Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser
 435 440 445
 Trp Leu Ile Asp Gly Asn Ile Gln Gln His Thr Gln Glu Leu Phe Ile
 450 455 460
 Ser Asn Ile Thr Glu Lys Asn Ser Gly Leu Tyr Thr Cys Gln Ala Asn
 465 470 475 480
 Asn Ser Ala Ser Gly His Ser Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Thr Val
 485 490 495
 Ser Ala Glu Leu Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Lys Pro
 500 505 510
 Val Glu Asp Lys Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Ala Gln
 515 520 525
 Asn Thr Thr Tyr Leu Trp Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser
 530 535 540
 Pro Arg Leu Gln Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn
 545 550 555 560
 Val Thr Arg Asn Asp Ala Arg Ala Tyr Val Cys Gly Ile Gln Asn Ser
 565 570 575
 Val Ser Ala Asn Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asp Val Leu Tyr Gly
 580 585 590
 Pro Asp Thr Pro Ile Ile Ser Pro Pro Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly
 595 600 605
 Ala Asn Leu Asn Leu Ser Cys His Ser Ala Ser Asn Pro Ser Pro Gln
 610 615 620
 Tyr Ser Trp Arg Ile Asn Gly Ile Pro Gln Gln His Thr Gln Val Leu
 625 630 635 640
 Phe Ile Ala Lys Ile Thr Pro Asn Asn Asn Gly Thr Tyr Ala Cys Phe
 645 650 655
 Val Ser Asn Leu Ala Thr Gly Arg Asn Asn Ser Ile Val Lys Ser Ile
 660 665 670
 Thr Val Ser Ala Ser Gly Thr Ser Pro Gly Leu Ser Ala Gly Ala Thr

10

20

30

40

675 680 685
 Val Gly Ile Met Ile Gly Val Leu Val Gly Val Ala Leu Ile
 690 695 700

<210> 89
 <211> 2974
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 89
 ctcagggcag agggaggaag gacagcagac cagacagtca cagcagcctt gacaaaaagt 60
 tcctggaact caagctcttc tccacagagg aggacagagc agacagcaga gaccatggag 120
 tctccctcgg ccctcctcca cagatgggtgc atcccctggc agaggctcct gctcacagcc 180
 tcacttctaa ccttctggaa cccgccacc actgccaaagc tcaactattga atccacgccc 240
 ttcaatgtcg cagaggggaa ggaggtgctt ctacttgtcc acaatctgcc ccagcatctt 300
 tttggctaca gctggtacaa aggtgaaaga gtggatggca accgtcaaat tataggatat 360
 gtaataggaa ctcaacaagc taccocaggg cccgcataca gtggctgaga gataatatac 420
 cccaatgcat ccctgctgat ccagaacatc atccagaatg acacaggatt ctacacccta 480
 cacgtcataa agtcagatct tgtgaatgaa gaagcaactg gccagtcccg ggtataccgg 540
 gagctgcccc agccctccat ctccagcaac aactccaaac ccgtggagga caaggatgct 600
 gtggccttca cctgtgaacc tgagactcag gacgcaacct acctgtgggtg ggtaaacaaat 660
 cagagcctcc cggctcagtc caggctgcag ctgtccaatg gcaacaggac cctcactcta 720
 ttcaatgtca caagaaatga cacagcaagc tacaatgtg aaaccagaa cccagtgagt 780
 gccaggcgca gtgattcagt catcctgaat gtccctctatg gcccgatgc cccaccatt 840
 tcccctctaa acacatctta cagatcaggg gaaaaatga acctctctg ccacgcagcc 900
 tctaaccac ctgcaacagta ctcttggttt gtcaatggga ctttccagca atccaccaa 960
 gagctcttta tcccacaacat cactgtgaat aatagtggat cctatcagtg ccaagccat 1020
 aactcagaca ctggcctcaa taggaccaca gtcacgacga tcacagtcta tgcagagcca 1080
 cccaaaccct tcatcaccag caacaactcc aaccocgtgg aggatgagga tgetgtagcc 1140
 ttaacctgtg aacctgagat tcagaacaca acctacctgt ggtgggtaaa taatcagagc 1200
 tcccgggtca gctccaggct gcagctgtcc aatgacaaca ggaccctcac tctactcagt 1260
 gtcacaagga atgatgtagg acctatgag tgtggaatcc agaacgaatt aagtgtgac 1320
 cacagcgacc cagtcatcct gaatgtcctc tatggcccag acgaccccac ctttcccc 1380
 tcatacacct attaccgtcc aggggtgaac ctacgcctct cctgccatgc agcctotaac 1440
 ccacctgcac agtattcttg gctgattgat gggaaacatcc agcaacacac acaagagctc 1500
 tttatctcca acatcactga gaagaacagc ggactctata cctgccagcc caataactca 1560
 gccagtgccc acagcaggac tacagtcaag acaatcacag tctctgagg gctgcccag 1620
 ccctccatct ccagcaacaa ctccaaacc gtggaggaca aggatgctgt gcccttacc 1680
 tgtgaacctg aggtcagaa cacaaacct ctgtgggtgg taaatggtca gacctccca 1740
 gtcagtccca ggtcgcagct gtccaatggc aacaggacc tcactctatt caatgtcaca 1800
 agaaatgacg caagagccta tgtatgtgga atccagaact cagtgagtgc aaaccgcagt 1860
 gaccagtc aacctggatgt cctctatggg ccggacaccc ccatcattc cccccagac 1920
 tctcttacc tttggggagc gaacctcaac ctctcctgcc actcggcctc taaccatcc 1980
 ccgcagtatt cttggcgtat caatgggata ccgcagcaac acacacaagt tctctttac 2040
 gccaaaatca cgcacaataa taacgggacc tatgcctgtt ttgtctctaa cttggctact 2100
 ggcgcgaata attccatagt caagagcatc acagtctctg catctggaac ttctcctggt 2160
 ctctcagctg gggccactgt cggcatcatg attggagtgc tggttgggtg tgccttgata 2220
 tagcagccct ggtgtagttt ctctatttca ggaagactga cagttgtttt gcttcttct 2280
 taagcattt gcaacagcta cagtctaaaa ttgottcttt accaaggata ttacagaaa 2340
 agactctgac cagagatcga gaccatccta gccaacatcg tgaacccca tctctactaa 2400
 aaatacaaaa atgagctggg ctgtgtggcg cgcacctgta gtoccagtta ctccggaggc 2460
 tgaggcagga gaatcgcttg aaccgggag gtggagattg cagtgagccc agatcgcacc 2520
 actgcactcc agtctggcaa cagagcaaga ctccatctca aaaagaaaag aaaagaagac 2580
 tctgacctgt actottgaa acaagttct gataccactg cactgtctga gaatttcaa 2640
 aactttaatg aactaactga cagcttcatg aaactgtcca ccaagatcaa gcagagaaa 2700
 taattaatth catgggacta aatgaactaa tgaggattgc tgattcttta aatgtcttgt 2760
 tcccagatt tcaggaaact tttttcttt taagctatcc actcttacag caatttgata 2820
 aaatatactt ttgtgaacaa aaattgagac atttacattt tctccctatg tggctcctcc 2880
 agacttggga aactattcat gaatatttat attgtatggt aatatagtta ttgcacaagt 2940
 tcaataaaaa tctgctcttt gtataacaga aaaa 2974

10

20

30

40

<210> 90
<211> 1255
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 90

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

10

20

30

40

Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu
435 440 445
Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly
450 455 460
Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val
465 470 475 480
Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr
485 490 495
Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His
500 505 510
Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys
515 520 525
Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys
530 535 540
Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys
545 550 555 560
Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys
565 570 575
Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp
580 585 590
Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu
595 600 605
Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln
610 615 620
Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys
625 630 635 640
Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Val Ser
645 650 655
Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly
660 665 670
Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met Arg
675 680 685
Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly
690 695 700
Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu
705 710 715 720
Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys
725 730 735
Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile
740 745 750
Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu
755 760 765
Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg
770 775 780
Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln Leu
785 790 795 800
Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg
805 810 815
Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly
820 825 830
Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala
835 840 845
Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe
850 855 860
Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp
865 870 875 880
Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg
885 890 895
Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val
900 905 910
Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala

10

20

30

40

```

          915                    920                    925
Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro
 930                    935                    940
Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met
945                    950                    955                    960
Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser Glu Phe
          965                    970                    975
Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln Asn Glu
          980                    985                    990
Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser Leu
          995                    1000                    1005
Leu Glu Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp Ala Glu Glu Tyr Leu
1010                    1015                    1020
Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly Ala Gly
1025                    1030                    1035                    1040
Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg Ser Gly Gly
          1045                    1050                    1055
Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu Glu Ala Pro Arg
          1060                    1065                    1070
Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser Asp Val Phe Asp Gly
1075                    1080                    1085
Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu Gln Ser Leu Pro Thr His
1090                    1095                    1100
Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu
1105                    1110                    1115                    1120
Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln
          1125                    1130                    1135
Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro
          1140                    1145                    1150
Arg Glu Gly Pro Leu Pro Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu
1155                    1160                    1165
Arg Ala Lys Thr Leu Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val
1170                    1175                    1180
Phe Ala Phe Gly Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln
1185                    1190                    1195                    1200
Gly Gly Ala Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala
          1205                    1210                    1215
Phe Asp Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala
          1220                    1225                    1230
Pro Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr
          1235                    1240                    1245
Leu Gly Leu Asp Val Pro Val
1250                    1255

```

10

20

```

<210> 91
<211> 4530
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

30

```

<400> 91
aattctcgag ctogtcgacc ggtcgacgag ctogagggtc gacgagctcg agggcgcgcg 60
cccggccccc acccctcgca gcaccccggc ccccgcgccc tcccagccgg gtccagccgg 120
agccatgggg ccggagccgc agtgagcacc atggagctgg cggccttggt ccgctggggg 180
ctcctcctcg cctctctgcc ccccgagacc gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac 240
atgaagctgc ggtccctgc cagtcccgag acccacctgg acatgetccg ccacctctac 300
cagggctgcc aggtggtgca gggaaacctg gaactcaact acctgcccac caatgccagc 360
ctgtccttcc tgcaggatat ccaggaggtg cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa 420
gtgaggcagg tcccactgca gaggctgcgg attgtgcgag gcacccagct ctttgaggac 480
aactatgcc tggccgtgct agacaatgga gaccgcgtga acaataccac ccctgtcaca 540
ggggcctccc caggaggcct gggggagctg cagcttcgaa goctcacaga gatcttgaaa 600

```

40

ggaggggtct t gatccagcg gaacccccag otctgctacc aggacacgat tttgtggaag 660
gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct ctcaactga tagacaccaa ccgctctcgg 720
gootgccaac cctgttctcc gatgtgtaag gctccccgt gctggggaga gagttctgag 780
gattgtcaga goctgacgcy cactgtctgt gccgggtgct gtgcccgtcg caaggggcca 840
ctgcccactg actgctgcca tgagcagtgt gctgcccgt gcacggggccc caagcactct 900
gactgcoctg cctgcoctcca ctcaaacac agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc 960
ctggtcaoct acaacacaga cacgtttgag tccatgcccc atcccagggg ccggtataca 1020
ttcggccagt gctgtgctc cctgagggaa tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc 1080
tgcaccctcg tctgccccct gcacaaccaa gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg 1140
tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg 1200
cgagaggtga gggcagttac cagtgcocaa atcccaggagt ttgctggctg caagaagatc 1260
tttgggagcg gctgtgctc ccaggagagc tttgatggg acccagcctc caacactgcc 1320
ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt gagactctgg aagagatcac aggttaccta 1380
tacatctcag catggccgga cagcoctgcoct gacctcagcg tcttccagaa cctgcaagta 1440
atcccggggac gaattctgca caatggcgc tactcgtga coctgcaagg gctgggcatc 1500
agctggcagt gctgtgctc actgaggaa ctgggcaigt gactgcoct catcccaat 1560
aacaccccacc tctgctctgt gcacacggtg ccctgggacc agctctttcg gaacccgcac 1620
caagctctgc tccacactgc caaccgcca gaggacaggt gtgtggcga gggcctggcc 1680
tgccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc tggggtccag gggccaccca gtgtgtcaac 1740
tgccagccagt tctgtccggg ccaggagtgt gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc 1800
cccagggagt atgtgaatgc caggcactgt ttgccgtgcc accctgagtg tcagccccag 1860
aatggctcag tgacctgttt tggaccggag gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat 1920
aaggaccctc ccttctgctg gcccctgctc ccagcgggtg tgaaacctga cctctcctac 1980
atgcccactc ggaagtctc agatgaggag ggcgatgcc agccttgccc catcaactgc 2040
accactcct gtgtggaact ggatgacaag gctgcccgc ccgagcagag agccagcct 2100
ctgacgtcca tctgtctctg gttggttggc attctgtctg tctgtgtctt ggggggtggtc 2160
tttgggatcc tcatcaagcg accgacgag aagatccgga agtacacgat gccggagactg 2220
ctgcaggaaa cggagctggt ggagccctg acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg 2280
cagatccgga tccgtgaaaga gacggagctg aggaaggtga aggtgcttgg atctggcct 2340
tttggcacag tctacaaggg catctggatc cctgatgggg agaatgtgaa aattccagt 2400
gcatcaag tggtgaggga aaacacatcc cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa 2460
gcatacgtga tggctggtgt gggctcccca tatgtctccc gccttctggg catctgcctg 2520
acatccagcg tgcagctggt gacacagctt atgccctatg gctgcoctct agacctgtc 2580
cgggaaaacc gcgagcctt gggctcccag gacctgctga actggtgtat gcagattgcc 2640
aaggggatga gctacctgga ggatgtcgg ctctacaca gggacttggc cgtcgggaa 2700
gtgctggtca agagtcccaa ccatgtcaaa attacagact togggctggc tggctgctg 2760
gacattgacg agacagagta ccatgcagat gggggcaagg tgccatcaa gtggatggcg 2820
ctggagtcca ttctccgccc gcggttcacc caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg 2880
actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc aaaccttacg atgggatccc agcccgggag 2940
atcccctgacc tctgtgaaaa gggggagcgg ctgcccagc cccccatctg caccattgat 3000
gtctacatga tccatggtcaa atgttgatg attgactctg aatgtcggcc aagattccgg 3060
gagttggtgt ctgaattctc ccgcatggcc agggaccccc agcgtcttgt ggtcatccag 3120
aatgaggact tgggcccagc cagtcccttg gacagcacct tctaccgctc actgctggag 3180
gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct gaggagtatc tggtaaccca gcagggttc 3240
ttctgtccag accctgccc gggcctggtc gcatggtcc accacagcca ccgagctca 3300
tetaccagga gtggcgggtg ggacctgaca ctagggtctg agccctctga agaggaggcc 3360
cccaggtctc cactggcacc ctccgaagg gctggctccg atgtatttga tgggtgacctg 3420
ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaaag ctcccacac atgaccccag cctctacag 3480
cggtagactg aggaccccac agtaccctg ccctctgaga ctgatggcta cgttgcccc 3540
ctgacctgca cccccagcc tgaatatgtg aaccagccag atgttcggcc ccagcccct 3600
tcgccccgag agggccctct gcoctgctgc cgacctgctg gtgocactct ggaaggggcc 3660
aagactctct ccccagggaa gaatggggtc gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc 3720
gtggagaacc ccgagtactt gacaccccag ggaggagctg ccctcagcc caacctcct 3780
cctgccttca gccagcctt cgacaacctc tattaactgg accaggaccc accagagcgg 3840
ggggtccac ccagacctt caaagggaca cctacggcag agaaccaga gtacctgggt 3900
ctggacgtgc cagtgtgaa cagaaggcca agtccgcaga agccctgatg tctcctcagg 3960
gagcagggaa ggcctgactt ctgctggcat caagaggtgg gaggccctc cgaccacttc 4020
caggggaacc tgccatgcca ggaacctgtc ctaaggaaacc ttcttctctg cttgagttcc 4080
cagatggctg gaaggggtcc agcoctgttg gaagaggaa agcactgggg agtctttgtg 4140
gattctgagg cctgcccaca tgagactota gggctcagtg gatgccacag ccagcttg 4200
cccttctctt ccagatcctg ggtactgaaa gccttaggga agctggcctg agagggggaag 4260

10

20

30

40

```

cggccctaag ggagtgtcta agaacaaaag cgaccattc agagactgtc cctgaaacct 4320
agtactgccc cccatgagga aggaacagca atgggtgcag tatccaggct ttgtacagag 4380
tgcttttctg tttagttttt actttttttg ttttgttttt ttaaagacga aataaagacc 4440
caggggagaa tgggtgttgt atggggaggc aagtgtgggg ggtccttctc cacaccact 4500
ttgtccattt gcaaataat tttggaaaac 4530

```

```

<210> 92
<211> 976
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 92
Met Glu Lys Gln Lys Pro Phe Ala Leu Phe Val Pro Pro Arg Ser Ser
 1                    5                    10                    15
Ser Ser Gln Val Ser Ala Val Lys Pro Gln Thr Leu Gly Gly Asp Ser
 20                    25                    30
Thr Phe Phe Lys Ser Phe Asn Lys Cys Thr Glu Asp Asp Leu Glu Phe
 35                    40                    45
Pro Phe Ala Lys Thr Asn Leu Ser Lys Asn Gly Glu Asn Ile Asp Ser
 50                    55                    60
Asp Pro Ala Leu Gln Lys Val Asn Phe Leu Pro Val Leu Glu Gln Val
 65                    70                    75                    80
Gly Asn Ser Asp Cys His Tyr Gln Glu Gly Leu Lys Asp Ser Asp Leu
 85                    90                    95
Glu Asn Ser Glu Gly Leu Ser Arg Val Phe Ser Lys Leu Tyr Lys Glu
100                    105                    110
Ala Glu Lys Ile Lys Lys Trp Lys Val Ser Thr Glu Ala Glu Leu Arg
115                    120                    125
Gln Lys Glu Ser Lys Leu Gln Glu Asn Arg Lys Ile Ile Glu Ala Gln
130                    135                    140
Arg Lys Ala Ile Gln Glu Leu Gln Phe Gly Asn Glu Lys Val Ser Leu
145                    150                    155                    160
Lys Leu Glu Glu Gly Ile Gln Glu Asn Lys Asp Leu Ile Lys Glu Asn
165                    170                    175
Asn Ala Thr Arg His Leu Cys Asn Leu Leu Lys Glu Thr Cys Ala Arg
180                    185                    190
Ser Ala Glu Lys Thr Lys Lys Tyr Glu Tyr Glu Arg Glu Glu Thr Arg
195                    200                    205
Gln Val Tyr Met Asp Leu Asn Asn Asn Ile Glu Lys Met Ile Thr Ala
210                    215                    220
His Gly Glu Leu Arg Val Gln Ala Glu Asn Ser Arg Leu Glu Met His
225                    230                    235                    240
Phe Lys Leu Lys Glu Asp Tyr Glu Lys Ile Gln His Leu Glu Gln Glu
245                    250                    255
Tyr Lys Lys Glu Ile Asn Asp Lys Glu Lys Gln Val Ser Leu Leu Leu
260                    265                    270
Ile Gln Ile Thr Glu Lys Glu Asn Lys Met Lys Asp Leu Thr Phe Leu
275                    280                    285
Leu Glu Glu Ser Arg Asp Lys Val Asn Gln Leu Glu Glu Lys Thr Lys
290                    295                    300
Leu Gln Ser Glu Asn Leu Lys Gln Ser Ile Glu Lys Gln His His Leu
305                    310                    315                    320
Thr Lys Glu Leu Glu Asp Ile Lys Val Ser Leu Gln Arg Ser Val Ser
325                    330                    335
Thr Gln Lys Ala Leu Glu Glu Asp Leu Gln Ile Ala Thr Lys Thr Ile
340                    345                    350
Cys Gln Leu Thr Glu Glu Lys Glu Thr Gln Met Glu Glu Ser Asn Lys
355                    360                    365
Ala Arg Ala Ala His Ser Phe Val Val Thr Glu Phe Glu Thr Thr Val
370                    375                    380
Cys Ser Leu Glu Glu Leu Leu Arg Thr Glu Gln Gln Arg Leu Glu Lys

```

10

20

30

40

```

385          390          395          400
Asn Glu Asp Gln Leu Lys Ile Leu Thr Met Glu Leu Gln Lys Lys Ser
      405          410
Ser Glu Leu Glu Glu Met Thr Lys Leu Thr Asn Asn Lys Glu Val Glu
      420          425          430
Leu Glu Glu Leu Lys Lys Val Leu Gly Glu Lys Glu Thr Leu Leu Tyr
      435          440          445
Glu Asn Lys Gln Phe Glu Lys Ile Ala Glu Glu Leu Lys Gly Thr Glu
      450          455          460
Gln Glu Leu Ile Gly Leu Leu Gln Ala Arg Glu Lys Glu Val His Asp
465          470          475          480
Leu Glu Ile Gln Leu Thr Ala Ile Thr Thr Ser Glu Gln Tyr Tyr Ser
      485          490          495
Lys Glu Val Lys Asp Leu Lys Thr Glu Leu Glu Asn Glu Lys Leu Lys
      500          505          510
Asn Thr Glu Leu Thr Ser His Cys Asn Lys Leu Ser Leu Glu Asn Lys
      515          520          525
Glu Leu Thr Gln Glu Thr Ser Asp Met Thr Leu Glu Leu Lys Asn Gln
      530          535          540
Gln Glu Asp Ile Asn Asn Asn Lys Lys Gln Glu Glu Arg Met Leu Lys
545          550          555          560
Gln Ile Glu Asn Leu Gln Glu Thr Glu Thr Gln Leu Arg Asn Glu Leu
      565          570          575
Glu Tyr Val Arg Glu Glu Leu Lys Gln Lys Arg Asp Glu Val Lys Cys
      580          585          590
Lys Leu Asp Lys Ser Glu Glu Asn Cys Asn Asn Leu Arg Lys Gln Val
      595          600          605
Glu Asn Lys Asn Lys Tyr Ile Glu Glu Leu Gln Gln Glu Asn Lys Ala
      610          615          620
Leu Lys Lys Lys Gly Thr Ala Glu Ser Lys Gln Leu Asn Val Tyr Glu
625          630          635          640
Ile Lys Val Asn Lys Leu Glu Leu Glu Leu Glu Ser Ala Lys Gln Lys
      645          650          655
Phe Gly Glu Ile Thr Asp Thr Tyr Gln Lys Glu Ile Glu Asp Lys Lys
      660          665          670
Ile Ser Glu Glu Asn Leu Leu Glu Glu Val Glu Lys Ala Lys Val Ile
      675          680          685
Ala Asp Glu Ala Val Lys Leu Gln Lys Glu Ile Asp Lys Arg Cys Gln
      690          695          700
His Lys Ile Ala Glu Met Val Ala Leu Met Glu Lys His Lys His Gln
705          710          715          720
Tyr Asp Lys Ile Ile Glu Glu Arg Asp Ser Glu Leu Gly Leu Tyr Lys
      725          730          735
Ser Lys Glu Gln Glu Gln Ser Ser Leu Arg Ala Ser Leu Glu Ile Glu
      740          745          750
Leu Ser Asn Leu Lys Ala Glu Leu Leu Ser Val Lys Lys Gln Leu Glu
      755          760          765
Ile Glu Arg Glu Glu Lys Glu Lys Leu Lys Arg Glu Ala Lys Glu Asn
770          775          780
Thr Ala Thr Leu Lys Glu Lys Lys Asp Lys Lys Thr Gln Thr Phe Leu
785          790          795          800
Leu Glu Thr Pro Glu Ile Tyr Trp Lys Leu Asp Ser Lys Ala Val Pro
      805          810          815
Ser Gln Thr Val Ser Arg Asn Phe Thr Ser Val Asp His Gly Ile Ser
      820          825          830
Lys Asp Lys Arg Asp Tyr Leu Trp Thr Ser Ala Lys Asn Thr Leu Ser
      835          840          845
Thr Pro Leu Pro Lys Ala Tyr Thr Val Lys Thr Pro Thr Lys Pro Lys
      850          855          860
Leu Gln Gln Arg Glu Asn Leu Asn Ile Pro Ile Glu Glu Ser Lys Lys
865          870          875          880

```

10

20

30

40

Lys Arg Lys Met Ala Phe Glu Phe Asp Ile Asn Ser Asp Ser Ser Glu
885 890 895
Thr Thr Asp Leu Leu Ser Met Val Ser Glu Glu Thr Leu Lys Thr
900 905 910
Leu Tyr Arg Asn Asn Asn Pro Pro Ala Ser His Leu Cys Val Lys Thr
915 920 925
Pro Lys Lys Ala Pro Ser Ser Leu Thr Thr Pro Gly Pro Thr Leu Lys
930 935 940
Phe Gly Ala Ile Arg Lys Met Arg Glu Asp Arg Trp Ala Val Ile Ala
945 950 955 960
Lys Met Asp Arg Lys Lys Lys Leu Lys Glu Ala Glu Lys Leu Phe Val
965 970 975

<210> 93
<211> 3393
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10

<400> 93
gccctcatag accgtttgtt gtagtctcgc tgggaacagc aaccacgggt ttcccgatag 60
ttcttcaaa atatttaca cgtaacaga gaaaatggaa aagcaaaagc ctttgcatt 120
gttcgtacca ccgagatcaa gcagcagtc ggtgtctcgc gtgaaacctc agaccctggg 180
aggcgattcc actttcttca agagtttcaa caaatgtao gaagatgatt tggagtttcc 240
atgtgcaaag actaatctct ccaaaaatgg gaaaaacatt gattcagatc ctgctttaca 300
aaaagttaat ttcttgcccg tgccttgagca ggttggtaat tctgactgtc actatcagga 360
aggactaaaa gactctgatt tggagaaitc agaggggatg agcagagtgt ttcaaaaact 420
gtataaggag gctgaaaaga taaaaaatg gaaagtaagt acagaagctg aactgagaca 480
gaaagaaagt aagttgcaag aaaacagaaa gataattgaa gcacagcgaa aagccattca 540
ggaactgcaa ttggaaatg aaaaagtaag ttgaaatta gaagaaggaa tacaagaaa 600
taaagattta ataaaagaga ataatgccac aaggcattta tgtaacttac tcaaagaaac 660
ctgtgctaaga tctgcagaaa agacaaagaa atatgaatat gaacgggaag aaaccaggca 720
agttttatag gatctaaata ataacattga gaaaatgata acagctcatg gggaacttcc 780
tgtgcaagct gagaattcca gactggaat gcattttaag ttaaaggag attatgaaa 840
aatccaacac ctggaacaag aatacaagaa gaaaataaat gacaaggaaa agcaggtatc 900
actactattg atocaaatca ctgagaaaag aataaaaatg aaagatttaa ctttctgtct 960
agaggaatcc agagataaag ttaatcaatt agaggaagaa acaaaaattac agagtgaaaa 1020
cttaaaacaa tcaattgaga aacagcatca ttgactaaa gaactagaag atattaaagt 1080
gtcattacaa agaagtgtga gtactcaaaa ggcttttaga gaagatttac agatagcaac 1140
aaaaacaatt tgtcagctaa ctgaagaaaa agaaactcaa atggaagaat ctaataaagc 1200
tagagctgct cattcgtttg tggttactga atttgaaact actgtctgca gcttggaaag 1260
attattgaga acagaacagc aaagattgga aaaaaatgaa gatcaattga aaatacttac 1320
catggagctt caaaagaaat caagtgaact ggaagagatg actaagctta caaataacaa 1380
agaagttaga cttgaagaat tgaaaaagt cttgggagaa aaggaaacac ttttatatga 1440
aaataaaacaa tttagaaga ttgctgaaga attaaaagga acagaacaag aactaattgg 1500
tcttctccaa gccagagaga aagaagtaca tgatttggaa atacagttaa ctgccattac 1560
cacaagtga cagtattatt caaaagaggt taaagatcta aaaactgagc ttgaaaacga 1620
gaagcttaag aatactgaat taacttcaca ctgcaacaag ctttacttag aaaaacaaag 1680
gctcacacag gaaacaaagt atatgacct agaactcaag aatcagcaag aagatattaa 1740
taataacaaa aagcaagaag aaaggatgtt gaaacaata gaaaatcttc aagaaacaga 1800
aaccocaatta agaaatgaac tagaatatgt gagagaagag ctaaaacaga aaagagatga 1860
agttaaatgt aaattggaca agagtgaaga aaattgtaac aatttaagga aacaagtga 1920
aaataaaaac aagtatattg aagaacttca gcaggagaat aaggccttga aaaaaaagg 1980
tacagcagaa agcaagcaac tgaatgttta tgagataaag gtcaataaat tagagttaga 2040
actagaaaag gccaaacaga aatttggaga aatcacagac acctatcaga aagaaattga 2100
ggacaaaaag atatcagaag aaaatctttt ggaagaggtt gagaaagcaa aagtaatagc 2160
tgatgaagca gtaaaattac agaaagaaat tgataagcga tgtcaacata aaatagctga 2220
aatggttagca cttatggaaa aacataagca ccaatatgat aagatcattg aagaaagaga 2280
ctcagaatta ggactttata agagcaaaga acaagaacag tcatcactga gagcatcttt 2340
ggagattgaa ctatccaatc tcaaagctga acttttgtct gttaaagaagc aacttgaat 2400
agaaagagaa gagaaggaaa aactcaaaag agaggcaaaa gaaaacacag ctactcttaa 2460

20

30

40

```

agaaaaaaaa gacaagaaaa cacaaacatt tttattggaa acacctgaaa tttattggaa 2520
attggattct aaagcagttc cttcacaaac tgtatctcga aatttcacat cagttgatca 2580
tggcataatcc aaagataaaa gagactatct gtggacatct gccaaaaata ctttatctac 2640
accattgcca aaggcatata cagtgaagac accaacaana ccaaaaactac agcaaagaga 2700
aaacttgaat ataccattg aagaaagtaa aaaaaagaga aaaatggcct ttgaattga 2760
tattaattca gatagttcag aaactactga tcttttgagc atggtttcag aagaagagac 2820
attgaaaaa cgtatagga acaataatcc accagcttct catctttgtg tcaaaacacc 2880
aaaaaaggcc ctttcatctc taacaacccc tggacctaca ctgaagtttg gagctataag 2940
aaaaatgccc gaggaccgtt gggctgtaat tgctaaaatg gatagaaaaa aaaaactaaa 3000
agaagctgaa aagttatttg ttaatttca gagaatcagt gtagttaagg agcctaataa 3060
cgtgaaaact atagttaata ttttgttctt atttgccaga gccacathtt atctggaagt 3120
tgagacttaa aaaatacttg catgaatgat ttgtgtttct ttatattttt agcctaatag 3180
ttaactacat attgtctgga aacctgtcat tgtattcaga taattagatg attatatatt 3240
gttgttactt tttcttctat tcatgaaaac tgtttttact aagttttcaa atttgtaag 3300
ttagcctttg aatgctagga atgcattatt gagggtcatt ctttattctt tactattaaa 3360
atattttgga tgcaaaaaaa aaaaaaaaaaa aaa 3393

```

10

```

<210> 94
<211> 188
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 94
Met Asn Gly Asp Asp Ala Phe Ala Arg Arg Pro Arg Asp Asp Ala Gln
 1                    5                    10                    15
Ile Ser Glu Lys Leu Arg Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe
 20                    25                    30
Ser Lys Lys Glu Trp Glu Lys Met Lys Ser Ser Glu Lys Ile Val Tyr
 35                    40                    45
Val Tyr Met Lys Leu Asn Tyr Glu Val Met Thr Lys Leu Gly Phe Lys
 50                    55                    60
Val Thr Leu Pro Pro Phe Met Arg Ser Lys Arg Ala Ala Asp Phe His
 65                    70                    75                    80
Gly Asn Asp Phe Gly Asn Asp Arg Asn His Arg Asn Gln Val Glu Arg
 85                    90                    95
Pro Gln Met Thr Phe Gly Ser Leu Gln Arg Ile Phe Pro Lys Ile Met
100                    105                    110
Pro Lys Lys Pro Ala Glu Glu Glu Asn Gly Leu Lys Glu Val Pro Glu
115                    120                    125
Ala Ser Gly Pro Gln Asn Asp Gly Lys Gln Leu Cys Pro Pro Gly Asn
130                    135                    140
Pro Ser Thr Leu Glu Lys Ile Asn Lys Thr Ser Gly Pro Lys Arg Gly
145                    150                    155                    160
Lys His Ala Trp Thr His Arg Leu Arg Glu Arg Lys Gln Leu Val Val
165                    170                    175
Tyr Glu Glu Ile Ser Asp Pro Glu Glu Asp Asp Glu
180                    185

```

20

30

```

<210> 95
<211> 576
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 95
atgaacggag acgacgcctt tgcaaggaga cccagggatg atgctcaaat atcagagaa 60
ttaoaaaagg ccttcgatga tattgccaaa tacttctcta agaaagagtg ggaaaagatg 120
aaatcctcgg agaaaatcgt ctatgtgtat atgaagctaa actatgaggt catgactaaa 180
ctaggtttca aggtcaccct cccacctttc atgcgtagta aacgggctgc agacttccac 240
gggaatgatt ttggtaacga tcgaaaccac aggaatcagg ttgaacgtcc tcagatgact 300
ttcggcagcc tccagagaat cttcccgaag atcatgccc agaagccagc agaggaagaa 360

```

40

```

aatggtttga aggaagtgcc agaggcatct gcccacaaaa atgatgggaa acagctgtgc 420
cccccgggaa atccaagtac cttggagaag attaacaaga catctggacc caaaaggggg 480
aaacatgcct ggaccacag actgcgtgag aaaaagcagc tgggtggttta tgaagagatc 540
agcgaccctg aggaagatga cgagtaactc ccctcg 576

```

```

<210> 96
<211> 94
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 96
Pro Ala Thr Gln Arg Gln Asp Pro Ala Ala Ala Gln Glu Gly Glu Asp
 1          5          10          15
Glu Gly Ala Ser Ala Gly Gln Gly Pro Lys Pro Glu Ala Asp Ser Gln
 20          25          30
Glu Gln Gly His Pro Gln Thr Gly Cys Glu Cys Glu Asp Gly Pro Asp
 35          40          45
Gly Gln Glu Met Asp Pro Pro Asn Pro Glu Glu Val Lys Thr Pro Glu
 50          55          60
Glu Glu Met Arg Ser His Tyr Val Ala Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu
 65          70          75          80
Leu Met Asn Asn Cys Phe Leu Asn Leu Ser Pro Arg Lys Pro
 85          90

```

10

```

<210> 97
<211> 646
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 97
ctgccgtccg gactcttttt cctctactga gattcatctg tgtgaaatat gagttggcga 60
ggaagatcga cctatcgccc tagaccaaga cgctacgtag agcctcctga aatgattggg 120
cctatgcccg ccgagcagtt cagtgatgaa gtggaaccag caacacctga agaaggggaa 180
ccagcaactc aacgtcagga tcctgcagct gctcaggagg gagaggatga gggagcatct 240
gcagggtcaag ggccgaagcc tgaagctgat agccaggaac agggtcaccc acagactggg 300
tgtgagtgtg aagatggctc tgatgggcag gagatggacc cgccaaatcc agaggagtg 360
aaaacgctgy aagaagagat gaggtctcac tatgttgccc agactgggat tctctggctt 420
ttaatgaaca attgcttctt aaatctttcc ccacggaaac cttgagtgac tgaatatca 480
aatggcgaga gaccgtttag ttctatcat ctgtggcatg tgaagggcaa tcacagtgtt 540
aaaagaagac atgctgaaat gttgcaggct gctctatgt tggaaaatc ttcattgaag 600
ttctccaat aaagctttac agccttctgc aaagaaaaaa aaaaaa 646

```

20

```

<210> 98
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

30

```

<400> 98
His Cys Pro Thr Glu Asn Glu Pro Asp Leu Ala Gln Cys Phe Phe Cys
 1          5          10          15
Phe Lys Glu Leu Glu Gly Trp Glu Pro Asp Asp Asp Pro Ile Glu Glu
 20          25          30
His Lys Lys His Ser Ser Gly Cys Ala Phe Leu Ser Val Lys Lys Gln
 35          40          45
Phe Glu Glu Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg
 50          55          60
Ala Lys Asn Lys Ile Ala Lys Glu Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu Phe
 65          70          75          80
Glu Glu Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala
 85          90          95

```

40

Met Asp

<210> 99
<211> 1619
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 99
ccgccagatt tgaatcgcgg gacccgttgg cagaggtggc ggcggcggca tgggtgcccc 60
gacgttgccc cctgcctggc agccctttct caaggaccac cgcatctcta cattcaagaa 120
ctggcccttc ttggagggct gcgcctgcac cccggagcgg atggccgagg ctggcttcat 180
ccactgcccc actgagaacg agccagactt ggcccagtgt ttcttctgct tcaaggagct 240
ggaaggctgg gagccagatg acgaccccat agaggaacat aaaaagcatt cgtccggttg 300
cgctttcctt tctgtcaaga agcagtttga agaattaacc cttgttgaat ttttgaacct 360
ggacagagaa agagccaaga acaaaattgc aaaggaaacc aacaataaga agaaagaatt 420
tgaggaaact gcgaagaag tgcgcctgct catcgagcag ctggctgcca tggattgagg 480
cctctgcccg gagctgcctg gtcccagagt ggctgcacca cttccagggt ttattccctg 540
gtgccaccag ccttctgtg ggccccttag caatgtctta ggaaaggaga tcaacatttt 600
caaatagat gtttcaactg tgctcctggt ttgtctttaa agtggcacca gaggtgcttc 660
tgctctgca ggggtgctg ctggtaacag tggctgcttc tctctctctc tctctttttt 720
gggggtcat ttttctggt ttgattcccg ggcttaccag gtgagaagtg agggaggaag 780
aaggcagtgt ccttttctgt agagctgaca gctttgttgc cgtgggcaga gccttccaca 840
gtgaatgtgt ctggacctca tgttgttgag gctgtcacag tctgtagtgt ggacttgcca 900
gggtgcctgt gaatctgagc tgcaggttcc ttatctgtca cacctgtgcc tctcagagg 960
acagtttttt tgttgttgtg tttttttgtt tttttttttt ggtagatgca tgacttgtgt 1020
gtgatgagag aatggagaca gagtccctgg ctctctact gtttaacaac atggctttct 1080
tattttgttt gaattgttaa ttcacagaat agcacaact acaattaaaa ctaagcacia 1140
agccattcta agtcattggg gaaacggggt gaacttcagg tggatgagga gacagaatag 1200
agtgatagga agcgtctggc agatactcct ttgtccactg ctgtgtgatt agacaggccc 1260
agtgagccgc ggggcacatg ctggccgctc ctccctcaga aaaaggcagt ggccctaaac 1320
ctttttaaag gacttggctc gatgctgtgg gggactggct gggctgctgc aggcctgtgt 1380
tctgtcagcc caaccttcac atctgtcagc ttctccacac gggggagaga cgcagtccgc 1440
ccaggcctcc gctttctttg gaggcagcag ctcccgcagg gctgaagtct ggcgtaagat 1500
gatggatttg attcgcctc ctccctgtca tagagctgca ggggtgattg ttacagcttc 1560
gctggaacc tctggaggtc atctcgctg ttcttgagaa ataaaaagcc tgtcatttc 1619

10

<210> 100
<211> 74
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 100
Cys Trp Tyr Cys Arg Arg Arg Asn Gly Tyr Arg Ala Leu Met Asp Lys
1 5 10 15
Ser Leu His Val Gly Thr Gln Cys Ala Leu Thr Arg Arg Cys Pro Gln
20 25 30
Glu Gly Phe Asp His Arg Asp Ser Lys Val Ser Leu Gln Glu Lys Asn
35 40 45
Cys Glu Pro Val Val Pro Asn Ala Pro Pro Ala Tyr Glu Lys Leu Ser
50 55 60
Ala Glu Gln Ser Pro Pro Pro Tyr Ser Pro
65 70

30

<210> 101
<211> 1524
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40

```

<400> 101
agcagacaga ggactctcat taaggaaggt gtctgtgccc ctgaccctac aagatgcca 60
gagaagatgc tcacttcac tatgggtacc ccaagaaggg gcaecggccac tcttacacca 120
cggctgaaga gcccgtggg atcggcatcc tgacagtgat cctggggagtc ttactgtcca 180
tcggctgttg gtattgtaga agacgaaatg gatacagagc cttgatggat aaaagtcttc 240
atgttgccac tcaatgtgcc ttaacaagaa gatgccccaca agaagggttt gatcatcggg 300
acagcaaagt gtctcttcaa gagaaaaact gtgaacctgt ggttcccaat gctccacctg 360
cttatgagaa actctctgca gaacagtcac caccacctta ttcaccttaa gagccagcga 420
gacacctgag acatgctgaa attattttctc tcacactttt gcttgaattt aatacagaca 480
tctaattgtc tcttttgaa tgggttagga aaaatgcaag ccatctctaa taataagtoa 540
gtgttaaaat tttagtaggt ccgctagcag tactaatcat gtgaggaaat gatgagaaa 600
attaaattgg gaaaactcca tcaataaatg ttgcaatgca tgatactatc tgtgccagag 660
gtaatgtag taaatccatg gtgttatttt ctgagagaca gaattcaagt ggggtattctg 720
gggccatcca atttctcttt acttgaatt ttgctaataa caaactagtc aggttttcca 780
acctgaccg acatgaactg tacacagaat tgttccagta ctatggagtg ctcaaaaagg 840
atacttttac aggttaagac aaagggttga ctggcctatt tatctgatca agaacatgct 900
agcaatgtct ctttgtgctc taaaattcta ttatactaca ataataatg gtaaagatcc 960
tatagctctt tttttttgag atggagtttc gottttgttg ccagggtgg agtgcaatgg 1020
cgcgatcttg gctcaccata acctccgct cccaggttca agcaattctc ctgccttagc 1080
ctcctgagta ctgggatta caggcgtgca ccactatgct tgactaattt tgtagtttta 1140
gtagagacgg ggtttctcca tgttggctag gctggctcca aactcctgac ctcagggtat 1200
ctgcccgcct cagcctcca aagtgtgga attacaggcg tgagccacca cgcctggctg 1260
gatoctatat cttaggtaag acatataacg cagtctaatt acatttact tcaaggctca 1320
atgctattct aactaatgac aagtattttc tactaaacca gaatttgta gaaggattta 1380
aataagtaaa agctactatg tactgcctta gtgctgatgc ctgtgtactg cottaatgt 1440
acctatggca atttagctct cttgggttcc caaatcctc tcacaagaat gtgcagaaga 1500
aatcataaag gatcagagat tctg 1524

```

10

```

<210> 102
<211> 43
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

20

```

<400> 102
Met Ala Ala Arg Ala Val Phe Leu Ala Leu Ser Ala Gln Leu Leu Gln
 1          5          10          15
Ala Arg Leu Met Lys Glu Glu Ser Pro Val Val Ser Trp Arg Leu Glu
 20          25          30
Pro Glu Asp Gly Thr Ala Leu Cys Phe Ile Phe
 35          40

```

```

<210> 103
<211> 1004
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

30

```

<400> 103
cgccaattta ggtctccgg tatctccgc tgagctgctc tgttccggc ttagaggacc 60
aggagaaggg ggagctggag gctggagcct gtaacaccgt ggctcgtctc actctggatg 120
gtgggtggcaa cagagatggc agcgcagctg gagtgttagg agggcggcct gagcggtagg 180
agtggggctg gagcagtaag atggcggcca gagcgtttt tctggcattg tctgcccage 240
tgctccaagc caggctgatg aaggaggagt ccctgtggt gagctggagg ttggagcctg 300
aagacggcac agctctgtc ttcactctct gaggttgtgg cagccacggg gatggagacg 360
gcagctcaac aggagcaata ggaggagatg gagtttcaact gtgtcagcca ggatggctc 420
gatctcctga cctogtgatc cgcggcctt gccttccaa agtgccgaga ttacagcgat 480
gtgcattttg taagcactt ggagccacta tcaaatgctg tgaagagaaa tgtaccaga 540
tgtatcatta tccttgctgc gcaggagccg gctccttca ggatttcagt cacatcttc 600
tgctttgtoc agaacacatt gaccaagctc ctgaaagatg taagtttact acgcatagac 660
ttttaaactt caaccaatgt atttactgaa aataacaat gtgtgtaatt cctgagtg 720
tattctactt gtattaaaag gtaataatac ataatacatta aaatctgagg gatcattgcc 780

```

40

```

agagattggt ggggagggaa atgttatcaa cggtttcatt gaaattaaat ccaaaaagtt 840
atttcctcag aaaaatcaaa taaagtttgc atgtttttta ttcttaaaac attttaaaaa 900
ccoatgtaga atgatgtaaa tagggactgt gcagtatttc tgacataata tataaaatta 960
ttaaaaagtc aatcagtatt caacatcttt tacactaaaa agcc 1004

```

```

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 104
Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Ile
1 5

```

10

```

<210> 105
<211> 263
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

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

```

20

30

```

<210> 106
<211> 270
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

40

<400> 106

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

10

20

<210> 107

<211> 270

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

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

30

40

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 112
 Gly Ser Glu Ile Trp Arg Asp Ile Asp Phe
 1 5 10

 <210> 113
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 113
 Ser Glu Ile Trp Arg Asp Ile Asp Phe
 1 5 10 10

<210> 114
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 114
 Glu Ile Trp Arg Asp Ile Asp Phe Ala
 1 5

<210> 115
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 115
 Leu Gln Glu Val Tyr Pro Glu Ala Asn Ala
 1 5 10

<210> 116
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

 <400> 116
 Glu Val Tyr Pro Glu Ala Asn Ala Pro Ile
 1 5 10 30

<210> 117
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

 <400> 117
 Val Tyr Pro Glu Ala Asn Ala Pro Ile
 1 5

<210> 118
 <211> 8
 <212> PRT
 40

<213> Homosapiens

<400> 118

Tyr Pro Glu Ala Asn Ala Pro Ile
1 5

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 119

Tyr Pro Glu Ala Asn Ala Pro Ile Gly His
1 5 10

10

<210> 120

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 120

Ala Pro Ile Gly His Asn Arg Glu Ser Tyr
1 5 10

<210> 121

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

20

<400> 121

Pro Ile Gly His Asn Arg Glu Ser Tyr
1 5

<210> 122

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 122

Pro Ile Gly His Asn Arg Glu Ser Tyr Met
1 5 10

30

<210> 123

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 123

Ala Pro Ile Gly His Asn Arg Glu Ser Tyr
1 5 10

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

40

<400> 124
Pro Ile Gly His Asn Arg Glu Ser Tyr
1 5

<210> 125
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 125
Glu Ser Tyr Met Val Pro Phe Ile
1 5

10

<210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 126
Glu Ser Tyr Met Val Pro Phe Ile Pro Leu
1 5 10

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 127
Ser Tyr Met Val Pro Phe Ile Pro Leu
1 5

<210> 128
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 128
Ser Tyr Met Val Pro Phe Ile Pro Leu Tyr
1 5 10

30

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 129
Tyr Met Val Pro Phe Ile Pro Leu Tyr
1 5

<210> 130
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

40

<400> 130
Met Val Pro Phe Ile Pro Leu Tyr Arg
1 5

<210> 131
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 131
Met Val Pro Phe Ile Pro Leu Tyr Arg Asn
1 5 10

10

<210> 132
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 132
Val Pro Phe Ile Pro Leu Tyr Arg
1 5

<210> 133
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 133
Ile Pro Leu Tyr Arg Asn Gly Asp
1 5

<210> 134
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 134
Ile Pro Leu Tyr Arg Asn Gly Asp Phe Phe
1 5 10

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

30

<400> 135
Pro Leu Tyr Arg Asn Gly Asp Phe Phe
1 5

<210> 136
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 136

40

Pro Leu Tyr Arg Asn Gly Asp Phe Phe Ile
 1 5 10

<210> 137
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 137
 Arg Asn Gly Asp Phe Phe Ile Ser Ser Lys
 1 5 10

<210> .138
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 138
 Asn Gly Asp Phe Phe Ile Ser Ser Lys
 1 5

<210> 139
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 139
 Tyr Ile Lys Ser Tyr Leu Glu Gln Ala
 1 5

<210> 140
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 140
 Ser Tyr Leu Glu Gln Ala Ser Arg Ile
 1 5

<210> 141
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 141
 Glu Gln Ala Ser Arg Ile Trp Ser Trp Leu
 1 5 10

<210> 142
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 142
 Gln Ala Ser Arg Ile Trp Ser Trp Leu

10

20

30

40

1	5	
<p><210> 143 <211> 8 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 143 Ala Ser Arg Ile Trp Ser Trp Leu 1 5</p>		
		10
<p><210> 144 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 144 Ala Ser Arg Ile Trp Ser Trp Leu Leu 1 5</p>		
		20
<p><210> 145 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 145 Arg Ile Trp Ser Trp Leu Leu Gly Ala 1 5</p>		
		30
<p><210> 146 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 146 Gly Pro Ala Tyr Ser Gly Arg Glu Ile 1 5</p>		
		40
<p><210> 147 <211> 10 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 147 Gly Pro Ala Tyr Ser Gly Arg Glu Ile Ile 1 5 10</p>		
<p><210> 148 <211> 8 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 148 Pro Ala Tyr Ser Gly Arg Glu Ile 1 5</p>		
		40

<210> 149
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 149
 Pro Ala Tyr Ser Gly Arg Glu Ile Ile
 1 5

<210> 150
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 150
 Pro Ala Tyr Ser Gly Arg Glu Ile Ile Tyr
 1 5 10

<210> 151
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 151
 Ala Tyr Ser Gly Arg Glu Ile Ile Tyr
 1 5

<210> 152
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 152
 Gly Arg Glu Ile Ile Tyr Pro Asn Ala
 1 5

<210> 153
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 153
 Arg Glu Ile Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu
 1 5 10

<210> 154
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 154
 Glu Ile Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu
 1 5

10

20

30

40

<210> 155
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 155
 Glu Ile Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu
 1 5 10

<210> 156
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 156
 Ile Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu
 1 5

<210> 157
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 157
 Ile Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu
 1 5

20

<210> 158
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 158
 Ile Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile
 1 5 10

<210> 159
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

30

<400> 159
 Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile
 1 5

<210> 160
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 160
 Leu Leu Ile Gln Asn Ile Ile Gln Asn Asp
 1 5 10

40

<210> 161
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 161
 Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe Arg Val Tyr
 1 5 10

<210> 162
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 162
 Glu Ala Thr Gly Gln Phe Arg Val Tyr
 1 5

<210> 163
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 163
 Tyr Pro Glu Leu Pro Lys Pro Ser Ile
 1 5

20

<210> 164
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 164
 Pro Glu Leu Pro Lys Pro Ser Ile
 1 5

<210> 165
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 165
 Arg Ser Asp Ser Val Ile Leu Asn Val
 1 5

30

<210> 166
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 166
 Arg Ser Asp Ser Val Ile Leu Asn Val Leu
 1 5 10

<210> 167

40

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 167
 Ser Asp Ser Val Ile Leu Asn Val Leu
 1 5

<210> 168
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 168
 Ser Asp Ser Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr
 1 5 10

10

<210> 169
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 169
 Asp Ser Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr
 1 5

<210> 170
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

20

<400> 170
 Val Leu Tyr Gly Pro Asp Ala Pro Thr Ile
 1 5 10

<210> 171
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 171
 Leu Tyr Gly Pro Asp Ala Pro Thr Ile
 1 5

30

<210> 172
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 172
 Tyr Gly Pro Asp Ala Pro Thr Ile
 1 5

<210> 173
 <211> 10

40

<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 173
Gly Pro Asp Ala Pro Thr Ile Ser Pro Leu
1 5 10

<210> 174
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 174
Pro Asp Ala Pro Thr Ile Ser Pro Leu
1 5 10

10

<210> 175
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 175
Asp Ala Pro Thr Ile Ser Pro Leu
1 5

<210> 176
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 176
Ala Pro Thr Ile Ser Pro Leu Asn Thr
1 5

<210> 177
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 177
Pro Thr Ile Ser Pro Leu Asn Thr Ser Tyr
1 5 10

30

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 178
Thr Ile Ser Pro Leu Asn Thr Ser Tyr
1 5

<210> 179
<211> 10
<212> PRT

40

<213> Homosapiens

<400> 179

Pro Thr Ile Ser Pro Leu Asn Thr Ser Tyr
1 5 10

<210> 180

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 180

Thr Ile Ser Pro Leu Asn Thr Ser Tyr
1 5

10

<210> 181

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 181

Asn Thr Ser Tyr Arg Ser Gly Glu Asn Leu
1 5 10

<210> 182

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

20

<400> 182

Thr Ser Tyr Arg Ser Gly Glu Asn Leu
1 5

<210> 183

<211> 8

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 183

Ser Tyr Arg Ser Gly Glu Asn Leu
1 5

30

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 184

Ser Tyr Arg Ser Gly Glu Asn Leu Asn Leu
1 5 10

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

40

<400> 185
Tyr Arg Ser Gly Glu Asn Leu Asn Leu
1 5

<210> 186
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 186
Ser Gly Glu Asn Leu Asn Leu Ser Cys
1 5

10

<210> 187
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 187
Glu Asn Leu Asn Leu Ser Cys His Ala Ala
1 5 10

<210> 188
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 188
Asn Leu Asn Leu Ser Cys His Ala Ala
1 5

<210> 189
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 189
His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr
1 5 10

30

<210> 190
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 190
Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr
1 5

<210> 191
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

40

<400> 191
 Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Val
 1 5 10

<210> 192
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 192
 Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Val
 1 5

10

<210> 193
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 193
 Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Val
 1 5

<210> 194
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

20

<400> 194
 Phe Val Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser
 1 5

<210> 195
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 195
 Arg Thr Thr Val Thr Thr Ile Thr Val Tyr
 1 5 10

<210> 196
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

30

<400> 196
 Thr Thr Val Thr Thr Ile Thr Val Tyr
 1 5

<210> 197
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 197

40

Tyr Ala Glu Pro Pro Lys Pro Phe Ile
 1 5

<210> 198
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 198
 Tyr Ala Glu Pro Pro Lys Pro Phe Ile Thr
 1 5 10

<210> 199
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 199
 Ala Glu Pro Pro Lys Pro Phe Ile
 1 5

<210> 200
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 200
 Glu Pro Pro Lys Pro Phe Ile Thr
 1 5

<210> 201
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 201
 Glu Pro Pro Lys Pro Phe Ile Thr Ser
 1 5

<210> 202
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 202
 Pro Pro Lys Pro Phe Ile Thr Ser
 1 5

<210> 203
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 203
 Ser Val Thr Arg Asn Asp Val Gly Pro Tyr

10

20

30

40

1	5	10	
<p><210> 204 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 204 Val Thr Arg Asn Asp Val Gly Pro Tyr 1 5</p>			
			10
<p><210> 205 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 205 Gly Pro Tyr Glu Cys Gly Ile Gln Asn 1 5</p>			
			20
<p><210> 206 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 206 Tyr Glu Cys Gly Ile Gln Asn Glu Leu 1 5</p>			
			30
<p><210> 207 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 207 Gly Ile Gln Asn Glu Leu Ser Val Asp 1 5</p>			
			40
<p><210> 208 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 208 His Ser Asp Pro Val Ile Leu Asn Val 1 5</p>			
			40
<p><210> 209 <211> 10 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 209 His Ser Asp Pro Val Ile Leu Asn Val Leu 1 5 10</p>			

<210> 210
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 210
Ser Asp Pro Val Ile Leu Asn Val Leu
1 5

<210> 211
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

10

<400> 211
Ser Asp Pro Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr
1 5 10

<210> 212
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 212
Asp Pro Val Ile Leu Asn Val Leu
1 5

20

<210> 213
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 213
Asp Pro Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr
1 5

<210> 214
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

30

<400> 214
Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Asp
1 5 10

<210> 215
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 215
Val Leu Tyr Gly Pro Asp Asp Pro Thr Ile
1 5 10

40

<210> 216
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 216
Leu Tyr Gly Pro Asp Asp Pro Thr Ile
1 5

<210> 217
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

10

<400> 217
Tyr Gly Pro Asp Asp Pro Thr Ile
1 5

<210> 218
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 218
Asp Pro Thr Ile Ser Pro Ser Tyr Thr
1 5

20

<210> 219
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 219
Pro Thr Ile Ser Pro Ser Tyr Thr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 220
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

30

<400> 220
Thr Ile Ser Pro Ser Tyr Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 221
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 221
Pro Thr Ile Ser Pro Ser Tyr Thr Tyr Tyr
1 5 10

40

<210> 222
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 222
 Thr Ile Ser Pro Ser Tyr Thr Tyr Tyr
 1 5

<210> 223
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 223
 Thr Ile Ser Pro Ser Tyr Thr Tyr Tyr Arg
 1 5 10

<210> 224
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 224
 Tyr Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Val Asn Leu
 1 5 10

20

<210> 225
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 225
 Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Val Asn Leu
 1 5

<210> 226
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 226
 Tyr Tyr Arg Pro Gly Val Asn Leu
 1 5

30

<210> 227
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 227
 Tyr Tyr Arg Pro Gly Val Asn Leu Ser Leu
 1 5 10

<210> 228

40

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 228
 Tyr Arg Pro Gly Val Asn Leu Ser Leu
 1 5

<210> 229
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 229
 Arg Pro Gly Val Asn Leu Ser Leu
 1 5

10

<210> 230
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 230
 Arg Pro Gly Val Asn Leu Ser Leu Ser Cys
 1 5 10

<210> 231
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

20

<400> 231
 Gly Val Asn Leu Ser Leu Ser Cys His
 1 5

<210> 232
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 232
 Val Asn Leu Ser Leu Ser Cys His Ala Ala
 1 5 10

30

<210> 233
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 233
 Asn Leu Ser Leu Ser Cys His Ala Ala
 1 5

<210> 234
 <211> 10

40

<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 234
His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr
1 5 10

<210> 235
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 235
Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr
1 5 10

10

<210> 236
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 236
Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu Ile
1 5 10

<210> 237
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 237
Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu Ile
1 5

<210> 238
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 238
Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu Ile
1 5

30

<210> 239
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 239
Trp Leu Ile Asp Gly Asn Ile Gln Gln His
1 5 10

<210> 240
<211> 9
<212> PRT

40

<213> Homosapiens

<400> 240

Leu Ile Asp Gly Asn Ile Gln Gln His
1 5

<210> 241

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 241

Leu Ile Asp Gly Asn Ile Gln Gln His Thr
1 5 10

10

<210> 242

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 242

Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asp Val Leu
1 5 10

<210> 243

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

20

<400> 243

Ser Asp Pro Val Thr Leu Asp Val Leu
1 5

<210> 244

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 244

Ser Asp Pro Val Thr Leu Asp Val Leu Tyr
1 5 10

30

<210> 245

<211> 8

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 245

Asp Pro Val Thr Leu Asp Val Leu
1 5

<210> 246

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

40

<400> 246
Asp Pro Val Thr Leu Asp Val Leu Tyr
1 5

<210> 247
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 247
Asp Val Leu Tyr Gly Pro Asp Thr Pro Ile
1 5 10

10

<210> 248
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 248
Val Leu Tyr Gly Pro Asp Thr Pro Ile
1 5

<210> 249
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 249
Pro Ile Ile Ser Pro Pro Asp Ser Ser Tyr
1 5 10

<210> 250
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 250
Ile Ile Ser Pro Pro Asp Ser Ser Tyr
1 5

30

<210> 251
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 251
Ile Ile Ser Pro Pro Asp Ser Ser Tyr Leu
1 5 10

<210> 252
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

40

<400> 252
Ser Pro Pro Asp Ser Ser Tyr Leu
1 5

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 253
Pro Pro Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly
1 5

10

<210> 254
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 254
Pro Pro Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly Ala
1 5 10

<210> 255
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 255
Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly Ala Asn Leu
1 5 10

<210> 256
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 256
Ser Ser Tyr Leu Ser Gly Ala Asn Leu
1 5

<210> 257
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

30

<400> 257
Ser Tyr Leu Ser Gly Ala Asn Leu Asn Leu
1 5 10

<210> 258
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 258

40

Tyr Leu Ser Gly Ala Asn Leu Asn Leu
 1 5

<210> 259
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 259
 Asn Leu Asn Leu Ser Cys His Ser Ala
 1 5

<210> 260
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 260
 Asn Pro Ser Pro Gln Tyr Ser Trp Arg Ile
 1 5 10

<210> 261
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 261
 Ser Pro Gln Tyr Ser Trp Arg Ile
 1 5

<210> 262
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 262
 Trp Arg Ile Asn Gly Ile Pro Gln Gln
 1 5

<210> 263
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 263
 Arg Ile Asn Gly Ile Pro Gln Gln His
 1 5

<210> 264
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 264
 Arg Ile Asn Gly Ile Pro Gln Gln His Thr

10

20

30

40

1	5	10	
<p><210> 265 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 265 Gly Ile Pro Gln Gln His Thr Gln Val 1 5</p>			
			10
<p><210> 266 <211> 8 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 266 Ile Pro Gln Gln His Thr Gln Val 1 5</p>			
			20
<p><210> 267 <211> 10 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 267 Lys Ile Thr Pro Asn Asn Asn Gly Thr Tyr 1 5 10</p>			
			30
<p><210> 268 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 268 Ile Thr Pro Asn Asn Asn Gly Thr Tyr 1 5</p>			
			40
<p><210> 269 <211> 10 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 269 Pro Asn Asn Asn Gly Thr Tyr Ala Cys Phe 1 5 10</p>			
			40
<p><210> 270 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 270 Asn Asn Asn Gly Thr Tyr Ala Cys Phe 1 5</p>			

<210> 271
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 271
 Asn Gly Thr Tyr Ala Cys Phe Val
 1 5

<210> 272
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 272
 Ala Thr Gly Arg Asn Asn Ser Ile Val Lys
 1 5 10

<210> 273
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 273
 Thr Gly Arg Asn Asn Ser Ile Val Lys
 1 5

20

<210> 274
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 274
 Arg Asn Asn Ser Ile Val Lys Ser Ile
 1 5

<210> 275
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

30

<400> 275
 Asn Ser Ile Val Lys Ser Ile Thr Val
 1 5

<210> 276
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 276
 Ser Thr Tyr Arg Pro Arg Pro Arg Arg Tyr
 1 5 10

40

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 277
Thr Tyr Arg Pro Arg Pro Arg Arg Tyr
1 5

<210> 278
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

10

<400> 278
Arg Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Val Glu
1 5

<210> 279
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 279
Tyr Val Glu Pro Pro Glu Met Ile
1 5

20

<210> 280
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 280
Met Ile Gly Pro Met Arg Pro Glu Gln Phe
1 5 10

<210> 281
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

30

<400> 281
Ile Gly Pro Met Arg Pro Glu Gln Phe
1 5

<210> 282
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 282
Gly Pro Met Arg Pro Glu Gln Phe
1 5

40

<210> 283
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 283
 Lys Thr Pro Glu Glu Glu Met Arg Ser His
 1 5 10

<210> 284
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 284
 Thr Pro Glu Glu Glu Met Arg Ser His Tyr
 1 5 10

<210> 285
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 285
 Pro Glu Glu Glu Met Arg Ser His Tyr
 1 5

<210> 286
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

20

<400> 286
 Glu Met Arg Ser His Tyr Val Ala Gln Thr
 1 5 10

<210> 287
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 287
 Ser His Tyr Val Ala Gln Thr Gly Ile
 1 5

30

<210> 288
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 288
 Tyr Val Ala Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu
 1 5 10

<210> 289

40

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 289
 Val Ala Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu
 1 5

<210> 290
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 290
 Val Ala Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu Leu
 1 5 10

10

<210> 291
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 291
 Ala Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu Leu
 1 5

<210> 292
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

20

<400> 292
 Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu Leu Met
 1 5

<210> 293
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 293
 Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu Leu Met Asn
 1 5 10

30

<210> 294
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 294
 Gly Ile Leu Trp Leu Leu Met Asn Asn Cys
 1 5 10

<210> 295
 <211> 9

40

<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 295
Ile Leu Trp Leu Leu Met Asn Asn Cys
1 5

<210> 296
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 296
Leu Leu Met Asn Asn Cys Phe Leu
1 5

10

<210> 297
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 297
Trp Leu Leu Met Asn Asn Cys Phe Leu
1 5

<210> 298
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 298
Leu Trp Leu Leu Met Asn Asn Cys Phe
1 5

<210> 299
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 299
Ile Leu Trp Leu Leu Met Asn Asn Cys Phe
1 5 10

30

<210> 300
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 300
Ile Leu Trp Leu Leu Met Asn Asn Cys
1 5

<210> 301
<211> 10
<212> PRT

40

<213> Homosapiens

<400> 301

Gly Ile Leu Trp Leu Leu Met Asn Asn Cys
1 5 10

<210> 302

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 302

Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu Leu Met Asn
1 5 10

10

<210> 303

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 303

Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu Leu Met
1 5

<210> 304

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

20

<400> 304

Ala Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu Leu
1 5

<210> 305

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 305

Val Ala Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu Leu
1 5 10

30

<210> 306

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 306

Val Ala Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu
1 5

<210> 307

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

40

<400> 307
Tyr Val Ala Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu
1 5 10

<210> 308
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 308
Ser His Tyr Val Ala Gln Thr Gly Ile
1 5

10

<210> 309
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 309
Ser Ala Phe Pro Thr Thr Ile Asn Phe
1 5

<210> 310
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 310
Ala Ser Ala Phe Pro Thr Thr Ile Asn Phe
1 5 10

<210> 311
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 311
Gly Ala Ser Ala Phe Pro Thr Thr Ile
1 5

30

<210> 312
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 312
Ser Pro Gln Gly Ala Ser Ala Phe Pro Thr
1 5 10

<210> 313
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

40

<400> 313
Phe Gly Lys Ala Ser Glu Ser Leu
1 5

<210> 314
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 314
Ile Phe Gly Lys Ala Ser Glu Ser Leu
1 5

10

<210> 315
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 315
Glu Ile Phe Gly Lys Ala Ser Glu Ser Leu
1 5 10

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 316
Glu Ile Phe Gly Lys Ala Ser Glu
1 5

<210> 317
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 317
Ile Lys Asn Tyr Lys His Cys Phe
1 5

<210> 318
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

30

<400> 318
Val Ile Lys Asn Tyr Lys His Cys Phe
1 5

<210> 319
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 319

40

Ser Val Ile Lys Asn Tyr Lys His Cys Phe
 1 5 10

<210> 320
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 320
 Val Ile Lys Asn Tyr Lys His Cys
 1 5

<210> 321
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 321
 Ser Val Ile Lys Asn Tyr Lys His Cys
 1 5

<210> 322
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 322
 Met Leu Glu Ser Val Ile Lys Asn Tyr
 1 5

20

<210> 323
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 323
 Glu Met Leu Glu Ser Val Ile Lys Asn Tyr
 1 5 10

<210> 324
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

30

<400> 324
 Ala Glu Met Leu Glu Ser Val Ile Lys
 1 5

<210> 325
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 325
 Gly Pro Arg Ala Leu Ile Glu Thr Ser Tyr

40

1	5	10		
<p><210> 326 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 326 Pro Arg Ala Leu Ile Glu Thr Ser Tyr 1 5</p>				
<p><210> 327 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 327 Arg Ala Leu Ile Glu Thr Ser Tyr Val 1 5</p>				10
<p><210> 328 <211> 10 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 328 Ala Leu Ile Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val 1 5 10</p>				20
<p><210> 329 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 329 Leu Ile Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val 1 5</p>				
<p><210> 330 <211> 10 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 330 Leu Ile Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu 1 5 10</p>				30
<p><210> 331 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 331 Ile Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu 1 5</p>				40

<210> 332
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 332
 Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His His
 1 5 10

<210> 333
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 333
 Ser Tyr Val Lys Val Leu His His Thr Leu
 1 5 10

<210> 334
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 334
 Tyr Val Lys Val Leu His His Thr Leu
 1 5

20

<210> 335
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 335
 Lys Val Leu His His Thr Leu Lys Ile
 1 5

<210> 336
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

30

<400> 336
 Pro Leu His Glu Arg Ala Leu Arg Glu
 1 5

<210> 337
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 337
 Pro Pro Leu His Glu Arg Ala Leu
 1 5

40

<210> 338
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 338
Tyr Pro Pro Leu His Glu Arg Ala Leu
1 5

<210> 339
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

10

<400> 339
Ser Tyr Pro Pro Leu His Glu Arg Ala Leu
1 5 10

<210> 340
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 340
Ile Ser Tyr Pro Pro Leu His Glu Arg
1 5

20

<210> 341
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 341
His Ile Ser Tyr Pro Pro Leu His Glu Arg
1 5 10

<210> 342
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

30

<400> 342
Lys Ile Gly Gly Glu Pro His Ile
1 5

<210> 343
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 343
Leu Lys Ile Gly Gly Glu Pro His Ile
1 5

40

<210> 344
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 344
 Thr Leu Lys Ile Gly Gly Glu Pro His Ile
 1 5 10

<210> 345
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 345
 Pro Leu His Glu Trp Val Leu Arg Glu
 1 5

<210> 346
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 346
 Pro Pro Leu His Glu Trp Val Leu
 1 5

20

<210> 347
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 347
 Tyr Pro Pro Leu His Glu Trp Val Leu
 1 5

<210> 348
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 348
 Tyr Pro Pro Leu His Glu Trp Val
 1 5

30

<210> 349
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 349
 Ser Tyr Pro Pro Leu His Glu Trp Val
 1 5

<210> 350

40

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 350
 Ile Ser Tyr Pro Pro Leu His Glu Trp Val
 1 5 10

<210> 351
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 351
 His Ile Ser Tyr Pro Pro Leu His Glu Trp
 1 5 10

10

<210> 352
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 352
 Ile Ser Gly Gly Pro His Ile Ser Tyr
 1 5

<210> 353
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

20

<400> 353
 Lys Ile Ser Gly Gly Pro His Ile Ser Tyr
 1 5 10

<210> 354
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 354
 Cys Trp Tyr Cys Arg Arg Arg Asn Gly Tyr
 1 5 10

30

<210> 355
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 355
 Trp Tyr Cys Arg Arg Arg Asn Gly Tyr
 1 5

<210> 356
 <211> 9

40

<212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 356
 Tyr Cys Arg Arg Arg Asn Gly Tyr Arg
 1 5

<210> 357
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 357
 Arg Arg Arg Asn Gly Tyr Arg Ala Leu
 1 5

10

<210> 358
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 358
 Arg Asn Gly Tyr Arg Ala Leu Met Asp Lys
 1 5 10

<210> 359
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

20

<400> 359
 Asn Gly Tyr Arg Ala Leu Met Asp Lys
 1 5

<210> 360
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 360
 Arg Ala Leu Met Asp Lys Ser Leu His
 1 5

30

<210> 361
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 361
 Ala Leu Met Asp Lys Ser Leu His
 1 5

<210> 362
 <211> 10
 <212> PRT

40

<213> Homosapiens

<400> 362

Arg Ala Leu Met Asp Lys Ser Leu His Val
1 5 10

<210> 363

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 363

Ala Leu Met Asp Lys Ser Leu His Val
1 5

10

<210> 364

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 364

Tyr Ile Ser Pro Glu Lys Glu Glu Gln Tyr
1 5 10

<210> 365

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

20

<400> 365

Ile Ser Pro Glu Lys Glu Glu Gln Tyr
1 5

<210> 366

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 366

Ser Pro Glu Lys Glu Glu Gln Tyr Ile
1 5

30

<210> 367

<211> 8

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 367

Pro Glu Lys Glu Glu Gln Tyr Ile
1 5

<210> 368

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

40

<400> 368
Glu Lys Glu Glu Gln Tyr Ile Ala Gln Phe
1 5 10

<210> 369
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 369
Lys Glu Glu Gln Tyr Ile Ala Gln Phe
1 5 10

10

<210> 370
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 370
Gln Tyr Ile Ala Gln Phe Thr Ser Gln Phe
1 5 10

<210> 371
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 371
Tyr Ile Ala Gln Phe Thr Ser Gln Phe
1 5 10

<210> 372
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 372
Tyr Ile Ala Gln Phe Thr Ser Gln Phe Leu
1 5 10

30

<210> 373
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 373
Ile Ala Gln Phe Thr Ser Gln Phe Leu
1 5 10

<210> 374
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

40

<400> 374
Ala Gln Phe Thr Ser Gln Phe Leu Ser Leu
1 5 10

<210> 375
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 375
Gln Phe Thr Ser Gln Phe Leu Ser Leu
1 5

10

<210> 376
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 376
Ser Gln Phe Leu Ser Leu Gln Cys Leu
1 5

<210> 377
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 377
Val Leu Tyr Pro Val Pro Leu Glu Ser Tyr
1 5 10

<210> 378
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 378
Leu Tyr Pro Val Pro Leu Glu Ser Tyr
1 5

<210> 379
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

30

<400> 379
Glu Ser Tyr Glu Asp Ile His Gly Thr Leu
1 5 10

<210> 380
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 380

40

Tyr Glu Asp Ile His Gly Thr Leu His Leu
 1 5 10

<210> 381
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 381
 Glu Asp Ile His Gly Thr Leu His Leu
 1 5

<210> 382
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 382
 Ile His Gly Thr Leu His Leu Glu Arg Leu
 1 5 10

<210> 383
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 383
 Thr Leu His Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu
 1 5 10

<210> 384
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 384
 Leu His Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu
 1 5

<210> 385
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 385
 His Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu
 1 5

<210> 386
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 386
 His Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala

10

20

30

40

1	5	10	
<p><210> 387 <211> 10 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 387 Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu 1 5 10</p>			
<p><210> 388 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 388 Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu 1 5</p>			
<p><210> 389 <211> 10 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 389 Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg 1 5 10</p>			
<p><210> 390 <211> 8 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 390 Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu 1 5</p>			
<p><210> 391 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 391 Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg 1 5</p>			
<p><210> 392 <211> 10 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 392 Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu 1 5 10</p>			

10

20

30

40

<210> 393
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 393
 Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu
 1 5

<210> 394
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 394
 Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu
 1 5 10

<210> 395
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 395
 Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu
 1 5

20

<210> 396
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 396
 His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu
 1 5

<210> 397
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

30

<400> 397
 His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu Cys
 1 5

<210> 398
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 398
 Glu Leu Leu Cys Glu Leu Gly Arg Pro Ser
 1 5 10

40

<210> 399
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 399
 Leu Leu Cys Glu Leu Gly Arg Pro Ser
 1 5

<210> 400
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 400
 Gln Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr
 1 5 10

<210> 401
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 401
 Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr
 1 5

20

<210> 402
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 402
 Pro Glu Glu Phe Leu Thr Pro Lys Lys Leu
 1 5 10

<210> 403
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

30

<400> 403
 Glu Glu Phe Leu Thr Pro Lys Lys Leu
 1 5

<210> 404
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 404
 Phe Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys
 1 5

40

<210> 405
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 405
 Phe Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val
 1 5 10

<210> 406
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 406
 Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val
 1 5

<210> 407
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 407
 Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val
 1 5

20

<210> 408
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 408
 Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp
 1 5

<210> 409
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 409
 Lys Leu Gln Cys Val Asp Leu His Val Ile
 1 5 10

30

<210> 410
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 410
 Leu Gln Cys Val Asp Leu His Val Ile
 1 5

<210> 411

40

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 411
 Asp Ser Gln Asp Tyr Tyr Val Gly Lys
 1 5

<210> 412
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 412
 Ser Gln Asp Tyr Tyr Val Gly Lys Lys
 1 5

10

<210> 413
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 413
 Ser Gln Asp Tyr Tyr Val Gly Lys Lys Asn
 1 5 10

<210> 414
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

20

<400> 414
 Asp Tyr Tyr Val Gly Lys Lys Asn Ile
 1 5

<210> 415
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 415
 Tyr Tyr Val Gly Lys Lys Asn Ile
 1 5

30

<210> 416
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 416
 Tyr Val Gly Lys Lys Asn Ile Thr Cys
 1 5

<210> 417
 <211> 10

40

<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 417
Tyr Val Gly Lys Lys Asn Ile Thr Cys Cys
1 5 10

<210> 418
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 418
Trp Val Phe Gly Gly Ile Asp Pro Gln Ser
1 5 10

10

<210> 419
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 419
Gly Ile Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val
1 5 10

<210> 420
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 420
Ile Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val
1 5

<210> 421
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 421
Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val
1 5

30

<210> 422
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 422
Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val
1 5

<210> 423
<211> 10
<212> PRT

40

<213> Homosapiens

<400> 423

Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val His
1 5 10

<210> 424

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 424

Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val His
1 5

10

<210> 425

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 425

Gln Ser Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile
1 5 10

<210> 426

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

20

<400> 426

Ser Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile
1 5

<210> 427

<211> 8

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 427

Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile
1 5

30

<210> 428

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 428

Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile Val
1 5

<210> 429

<211> 8

<212> PRT

<213> Homosapiens

40

<400> 429
Ala Ala Val Val His Glu Ile Val
1 5

<210> 430
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 430
Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg
1 5

10

<210> 431
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 431
Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr
1 5 10

<210> 432
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 432
Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr
1 5

<210> 433
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 433
Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr
1 5

30

<210> 434
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 434
Val Val Leu Arg Lys Tyr Ala Asp Lys Ile
1 5 10

<210> 435
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

40

<400> 435
Val Leu Arg Lys Tyr Ala Asp Lys Ile
1 5

<210> 436
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 436
Val Leu Arg Lys Tyr Ala Asp Lys Ile Tyr
1 5 10

10

<210> 437
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 437
Leu Arg Lys Tyr Ala Asp Lys Ile
1 5

<210> 438
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 438
Leu Arg Lys Tyr Ala Asp Lys Ile Tyr
1 5

<210> 439
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 439
Arg Lys Tyr Ala Asp Lys Ile Tyr Ser Ile
1 5 10

<210> 440
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

30

<400> 440
Lys Tyr Ala Asp Lys Ile Tyr Ser Ile
1 5

<210> 441
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 441

40

Tyr Ala Asp Lys Ile Tyr Ser Ile
 1 5

<210> 442
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 442
 Met Lys His Pro Gln Glu Met Lys Thr Tyr
 1 5 10

<210> 443
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 443
 Lys His Pro Gln Glu Met Lys Thr Tyr
 1 5

<210> 444
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 444
 His Pro Gln Glu Met Lys Thr Tyr Ser Val
 1 5 10

<210> 445
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 445
 Ile Asp Ser Asp Pro Ala Leu Gln Lys Val
 1 5 10

<210> 446
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 446
 Asp Ser Asp Pro Ala Leu Gln Lys Val
 1 5

<210> 447
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 447
 Ala Leu Gln Lys Val Asn Phe Leu Pro Val

10

20

30

40

1	5	10	
<p><210> 448 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 448 Lys Val Asn Phe Leu Pro Val Leu Glu 1 5</p>			
<p><210> 449 <211> 10 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
			10
<p><400> 449 Val Asn Phe Leu Pro Val Leu Glu Gln Val 1 5 10</p>			
<p><210> 450 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 450 Asn Phe Leu Pro Val Leu Glu Gln Val 1 5</p>			
			20
<p><210> 451 <211> 10 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 451 Pro Val Leu Glu Gln Val Gly Asn Ser Asp 1 5 10</p>			
<p><210> 452 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
			30
<p><400> 452 Val Leu Glu Gln Val Gly Asn Ser Asp 1 5</p>			
<p><210> 453 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 453 Tyr Glu Arg Glu Glu Thr Arg Gln Val 1 5</p>			
			40

<210> 454
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 454
Tyr Glu Arg Glu Glu Thr Arg Gln Val Tyr
1 5 10

<210> 455
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

10

<400> 455
Glu Arg Glu Glu Thr Arg Gln Val Tyr
1 5

<210> 456
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 456
Glu Arg Glu Glu Thr Arg Gln Val Tyr Met
1 5 10

20

<210> 457
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 457
Arg Glu Glu Thr Arg Gln Val Tyr Met
1 5

<210> 458
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

30

<400> 458
Tyr Met Asp Leu Asn Ser Asn Ile Glu Lys
1 5 10

<210> 459
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 459
Asp Leu Asn Ser Asn Ile Glu Lys Met
1 5

40

<210> 460
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 460
Ser Asn Ile Glu Lys Met Ile Thr Ala Phe
1 5 10

<210> 461
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

10

<400> 461
Asn Ile Glu Lys Met Ile Thr Ala Phe
1 5

<210> 462
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 462
Ile Glu Lys Met Ile Thr Ala Phe
1 5

20

<210> 463
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 463
Arg Leu Glu Asn Tyr Glu Asp Gln Leu Ile
1 5 10

<210> 464
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

30

<400> 464
Leu Glu Asn Tyr Glu Asp Gln Leu Ile
1 5

<210> 465
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 465
Leu Glu Asn Tyr Glu Asp Gln Leu Ile Ile
1 5 10

40

<210> 466
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 466
 Glu Asn Tyr Glu Asp Gln Leu Ile Ile
 1 5

<210> 467
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 467
 Glu Asn Tyr Glu Asp Gln Leu Ile Ile Leu
 1 5 10

<210> 468
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 468
 Asn Tyr Glu Asp Gln Leu Ile Ile Leu
 1 5

20

<210> 469
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 469
 Asn Tyr Glu Asp Gln Leu Ile Ile Leu Thr
 1 5 10

<210> 470
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 470
 Tyr Glu Asp Gln Leu Ile Ile Leu Thr
 1 5

30

<210> 471
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 471
 Tyr Glu Asp Gln Leu Ile Ile Leu Thr Met
 1 5 10

<210> 472

40

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 472
 Glu Asp Gln Leu Ile Ile Leu Thr Met
 1 5

<210> 473
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 473
 Ile Ile Leu Thr Met Glu Leu Gln Lys Thr
 1 5 10

10

<210> 474
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 474
 Ile Leu Thr Met Glu Leu Gln Lys Thr
 1 5

<210> 475
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

20

<400> 475
 Lys Leu Thr Asn Asn Lys Glu Val Glu
 1 5

<210> 476
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 476
 Lys Leu Thr Asn Asn Lys Glu Val Glu Leu
 1 5 10

30

<210> 477
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 477
 Leu Thr Asn Asn Lys Glu Val Glu Leu
 1 5

<210> 478
 <211> 10

40

<212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 478
 Lys Glu Val Glu Leu Glu Glu Leu Lys Lys
 1 5 10

<210> 479
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 479
 Glu Val Glu Leu Glu Glu Leu Lys Lys
 1 5 10

10

<210> 480
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 480
 Glu Val Glu Leu Glu Glu Leu Lys Lys Val
 1 5 10

<210> 481
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

20

<400> 481
 Val Glu Leu Glu Glu Leu Lys Lys Val
 1 5 10

<210> 482
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 482
 Glu Thr Ser Asp Met Thr Leu Glu Leu Lys
 1 5 10

30

<210> 483
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 483
 Thr Ser Asp Met Thr Leu Glu Leu Lys
 1 5 10

<210> 484
 <211> 9
 <212> PRT

40

<213> Homosapiens
<400> 484
Asn Lys Lys Gln Glu Glu Arg Met Leu
1 5

<210> 485
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens
<400> 485
Glu Arg Met Leu Thr Gln Ile Glu Asn Leu
1 5 10 10

<210> 486
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens
<400> 486
Arg Met Leu Thr Gln Ile Glu Asn Leu
1 5

<210> 487
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens
<400> 487
Met Leu Thr Gln Ile Glu Asn Leu
1 5

<210> 488
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens
<400> 488
Met Leu Thr Gln Ile Glu Asn Leu Gln Glu
1 5 10 10

<210> 489
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens
<400> 489
Glu Asn Leu Gln Glu Thr Glu Thr Gln Leu
1 5 10 10

<210> 490
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 490
Asn Leu Gln Glu Thr Glu Thr Gln Leu
1 5

<210> 491
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 491
Asn Leu Gln Glu Thr Glu Thr Gln Leu Arg
1 5 10

10

<210> 492
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 492
Thr Gln Leu Arg Asn Glu Leu Glu Tyr Val
1 5 10

<210> 493
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 493
Gln Leu Arg Asn Glu Leu Glu Tyr Val
1 5

<210> 494
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 494
Asn Glu Leu Glu Tyr Val Arg Glu Glu Leu
1 5 10

30

<210> 495
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 495
Glu Leu Glu Tyr Val Arg Glu Glu Leu
1 5

<210> 496
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

40

<400> 496
Leu Glu Tyr Val Arg Glu Glu Leu
1 5

<210> 497
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 497
Glu Tyr Val Arg Glu Glu Leu Lys Gln Lys
1 5 10

10

<210> 498
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 498
Tyr Val Arg Glu Glu Leu Lys Gln Lys
1 5

<210> 499
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 499
Leu Leu Glu Glu Val Glu Lys Ala Lys Val
1 5 10

<210> 500
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 500
Leu Glu Glu Val Glu Lys Ala Lys Val
1 5

<210> 501
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

30

<400> 501
Leu Glu Glu Val Glu Lys Ala Lys Val Ile
1 5 10

<210> 502
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 502

40

Glu Glu Val Glu Lys Ala Lys Val Ile
 1 5

<210> 503
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 503
 Lys Ala Lys Val Ile Ala Asp Glu Ala Val
 1 5 10

<210> 504
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 504
 Lys Val Ile Ala Asp Glu Ala Val Lys Leu
 1 5 10

<210> 505
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 505
 Val Ile Ala Asp Glu Ala Val Lys Leu
 1 5

<210> 506
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 506
 Ile Ala Asp Glu Ala Val Lys Leu
 1 5

<210> 507
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 507
 Lys Glu Ile Asp Lys Arg Cys Gln His
 1 5

<210> 508
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 508
 Lys Glu Ile Asp Lys Arg Cys Gln His Lys

10

20

30

40

1	5	10	
<p><210> 509 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 509 Glu Ile Asp Lys Arg Cys Gln His Lys 1 5</p>			
<p><210> 510 <211> 10 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
			10
<p><400> 510 Glu Ile Asp Lys Arg Cys Gln His Lys Ile 1 5 10</p>			
<p><210> 511 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 511 Ile Asp Lys Arg Cys Gln His Lys Ile 1 5</p>			
			20
<p><210> 512 <211> 8 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 512 Asp Lys Arg Cys Gln His Lys Ile 1 5</p>			
<p><210> 513 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
			30
<p><400> 513 Lys Arg Cys Gln His Lys Ile Ala Glu 1 5</p>			
<p><210> 514 <211> 10 <212> PRT <213> Homosapiens</p>			
<p><400> 514 Lys Arg Cys Gln His Lys Ile Ala Glu Met 1 5 10</p>			
			40

<210> 515
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 515
Arg Cys Gln His Lys Ile Ala Glu Met
1 5

<210> 516
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 516
Gln His Lys Ile Ala Glu Met Val Ala Leu
1 5 10

<210> 517
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 517
His Lys Ile Ala Glu Met Val Ala Leu
1 5

<210> 518
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 518
Lys Ile Ala Glu Met Val Ala Leu
1 5

<210> 519
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 519
Gln Glu Gln Ser Ser Leu Arg Ala Ser Leu
1 5 10

<210> 520
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 520
Glu Gln Ser Ser Leu Arg Ala Ser Leu
1 5

10

20

30

40

<210> 521
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 521
Gln Ser Ser Leu Arg Ala Ser Leu
1 5

<210> 522
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

10

<400> 522
Ser Leu Arg Ala Ser Leu Glu Ile Glu Leu
1 5 10

<210> 523
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 523
Leu Arg Ala Ser Leu Glu Ile Glu Leu
1 5

20

<210> 524
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 524
Arg Ala Ser Leu Glu Ile Glu Leu
1 5

<210> 525
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

30

<400> 525
Ala Ser Leu Glu Ile Glu Leu Ser Asn Leu
1 5 10

<210> 526
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 526
Ser Leu Glu Ile Glu Leu Ser Asn Leu
1 5

40

<210> 527
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 527
 Ser Leu Glu Ile Glu Leu Ser Asn Leu Lys
 1 5 10

<210> 528
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 528
 Leu Glu Ile Glu Leu Ser Asn Leu Lys
 1 5

<210> 529
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 529
 Glu Ile Glu Leu Ser Asn Leu Lys Ala
 1 5

20

<210> 530
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 530
 Glu Leu Ser Asn Leu Lys Ala Glu Leu Leu
 1 5 10

<210> 531
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 531
 Leu Ser Asn Leu Lys Ala Glu Leu Leu
 1 5

30

<210> 532
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 532
 Ser Asn Leu Lys Ala Glu Leu Leu Ser Val
 1 5 10

<210> 533

40

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 533
 Asn Leu Lys Ala Glu Leu Leu Ser Val
 1 5

<210> 534
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 534
 Asn Leu Lys Ala Glu Leu Leu Ser Val Lys
 1 5 10

10

<210> 535
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 535
 Leu Lys Ala Glu Leu Leu Ser Val Lys
 1 5

<210> 536
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

20

<400> 536
 Leu Lys Ala Glu Leu Leu Ser Val Lys Lys
 1 5 10

<210> 537
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 537
 Lys Ala Glu Leu Leu Ser Val Lys Lys
 1 5

30

<210> 538
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 538
 Ala Glu Leu Leu Ser Val Lys Lys Gln
 1 5

<210> 539
 <211> 10

40

<212> PRT
 <213> Homosapiens

 <400> 539
 Glu Lys Lys Asp Lys Lys Thr Gln Thr Phe
 1 5 10

<210> 540
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

 <400> 540
 Lys Lys Asp Lys Lys Thr Gln Thr Phe
 1 5 10

<210> 541
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

 <400> 541
 Lys Asp Lys Lys Thr Gln Thr Phe
 1 5 10

<210> 542
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

 <400> 542
 Leu Leu Glu Thr Pro Asp Ile Tyr Trp Lys
 1 5 10

<210> 543
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

 <400> 543
 Leu Glu Thr Pro Asp Ile Tyr Trp Lys
 1 5 10

<210> 544
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

 <400> 544
 Leu Glu Thr Pro Asp Ile Tyr Trp Lys Leu
 1 5 10

<210> 545
 <211> 9
 <212> PRT

10

20

30

40

<213> Homosapiens

<400> 545

Glu Thr Pro Asp Ile Tyr Trp Lys Leu
1 5

<210> 546

<211> 8

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 546

Thr Pro Asp Ile Tyr Trp Lys Leu
1 5

10

<210> 547

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 547

Ser Lys Ala Val Pro Ser Gln Thr Val
1 5

<210> 548

<211> 8

<212> PRT

<213> Homosapiens

20

<400> 548

Lys Ala Val Pro Ser Gln Thr Val
1 5

<210> 549

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 549

Val Pro Ser Gln Thr Val Ser Arg Asn Phe
1 5 10

30

<210> 550

<211> 10

<212> PRT

<213> Homosapiens

<400> 550

Gln Thr Val Ser Arg Asn Phe Thr Ser Val
1 5 10

<210> 551

<211> 9

<212> PRT

<213> Homosapiens

40

<400> 551
 Thr Val Ser Arg Asn Phe Thr Ser Val
 1 5

<210> 552
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 552
 Thr Val Ser Arg Asn Phe Thr Ser Val Asp
 1 5 10

10

<210> 553
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 553
 Ser Val Asp His Gly Ile Ser Lys Asp Lys
 1 5 10

<210> 554
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

20

<400> 554
 Ser Lys Asp Lys Arg Asp Tyr Leu Trp Thr
 1 5 10

<210> 555
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 555
 Lys Arg Asp Tyr Leu Trp Thr Ser Ala
 1 5

30

<210> 556
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 556
 Lys Arg Asp Tyr Leu Trp Thr Ser Ala Lys
 1 5 10

<210> 557
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

40

<400> 557
 Arg Asp Tyr Leu Trp Thr Ser Ala Lys
 1 5

<210> 558
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 558
 Tyr Leu Trp Thr Ser Ala Lys Asn Thr
 1 5

10

<210> 559
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 559
 Tyr Leu Trp Thr Ser Ala Lys Asn Thr Leu
 1 5 10

<210> 560
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

20

<400> 560
 Trp Thr Ser Ala Lys Asn Thr Leu
 1 5

<210> 561
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 561
 Lys Asn Thr Leu Ser Thr Pro Leu Pro Lys
 1 5 10

<210> 562
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

30

<400> 562
 Asn Thr Leu Ser Thr Pro Leu Pro Lys
 1 5

<210> 563
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 563

40

Lys Arg Asp Tyr Leu Trp Thr Ser Ala
 1 5

<210> 564
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 564
 Lys Arg Asp Tyr Leu Trp Thr Ser Ala Lys
 1 5 10

<210> 565
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 565
 Arg Asp Tyr Leu Trp Thr Ser Ala Lys
 1 5

<210> 566
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 566
 Tyr Leu Trp Thr Ser Ala Lys Asn Thr
 1 5

20

<210> 567
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 567
 Ser Ala Lys Asn Thr Leu Ser Thr
 1 5

<210> 568
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

30

<400> 568
 Lys Asn Thr Leu Ser Thr Pro Leu Pro Lys
 1 5 10

<210> 569
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 569
 Asn Thr Leu Ser Thr Pro Leu Pro Lys

40

1	5	
<p><210> 570 <211> 10 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 570 Thr Leu Ser Thr Pro Leu Pro Lys Ala Tyr 1 5 10</p>		
		10
<p><210> 571 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 571 Leu Ser Thr Pro Leu Pro Lys Ala Tyr 1 5</p>		
<p><210> 572 <211> 8 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 572 Asp Ala Phe Ala Arg Arg Pro Thr 1 5</p>		
		20
<p><210> 573 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 573 Phe Ala Arg Arg Pro Thr Val Gly Ala 1 5</p>		
<p><210> 574 <211> 10 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 574 Ala Arg Arg Pro Thr Val Gly Ala Gln Ile 1 5 10</p>		
		30
<p><210> 575 <211> 9 <212> PRT <213> Homosapiens</p> <p><400> 575 Arg Arg Pro Thr Val Gly Ala Gln Ile 1 5</p>		
		40

<210> 576
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 576
 Arg Pro Thr Val Gly Ala Gln Ile
 1 5

<210> 577
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 577
 Val Gly Ala Gln Ile Pro Glu Lys Ile
 1 5

<210> 578
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 578
 Gly Ala Gln Ile Pro Glu Lys Ile
 1 5

20

<210> 579
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 579
 Ala Gln Ile Pro Glu Lys Ile Gln Lys Ala
 1 5 10

<210> 580
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

30

<400> 580
 Gln Ile Pro Glu Lys Ile Gln Lys Ala
 1 5

<210> 581
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 581
 Gln Ile Pro Glu Lys Ile Gln Lys Ala Phe
 1 5 10

40

<210> 582
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 582
 Ile Pro Glu Lys Ile Gln Lys Ala
 1 5

<210> 583
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 583
 Ile Pro Glu Lys Ile Gln Lys Ala Phe
 1 5

<210> 584
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 584
 Pro Glu Lys Ile Gln Lys Ala Phe
 1 5

20

<210> 585
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 585
 Glu Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu Phe
 1 5

<210> 586
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

30

<400> 586
 Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu Phe
 1 5

<210> 587
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 587
 Lys Glu Phe Glu Glu Thr Ala Lys Lys Val
 1 5 10

40

<210> 588
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 588
Glu Phe Glu Glu Thr Ala Lys Lys Val
1 5

<210> 589
<211> 8
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 589
Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala
1 5

<210> 590
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 590
Glu Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala
1 5

<210> 591
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 591
Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu
1 5

<210> 592
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 592
Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu
1 5 10

<210> 593
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 593
Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu
1 5

<210> 594

10

20

30

40

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 594
 Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala
 1 5 10

<210> 595
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 595
 Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu
 1 5

10

<210> 596
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 596
 Ser Pro Val Val Ser Trp Arg Leu
 1 5

<210> 597
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

20

<400> 597
 Lys Glu Glu Ser Pro Val Val Ser Trp
 1 5

<210> 598
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 598
 Leu Met Lys Glu Glu Ser Pro Val Val
 1 5

30

<210> 599
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 599
 Arg Leu Met Lys Glu Glu Ser Pro Val Val
 1 5 10

<210> 600
 <211> 9

40

<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 600
Arg Leu Met Lys Glu Glu Ser Pro Val
1 5

<210> 601
<211> 9
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 601
Leu Leu Gln Ala Arg Leu Met Lys Glu
1 5

10

<210> 602
<211> 10
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 602
Gln Leu Leu Gln Ala Arg Leu Met Lys Glu
1 5 10

<210> 603
<211> 16
<212> PRT
<213> Homosapiens

20

<400> 603
Phe Leu Lys Asp His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu
1 5 10 15

<210> 604
<211> 33
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 604
Lys His Ser Ser Gly Cys Ala Phe Leu Ser Val Lys Lys Gln Phe Glu
1 5 10 15
Glu Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Lys
20 25 30
Asn

30

<210> 605
<211> 12
<212> PRT
<213> Homosapiens

<400> 605
Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met
1 5 10

40

<210> 606
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 606
 Val Ala Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu Leu Met Asn Asn Cys Phe Leu
 1 5 10 15
 Asn Leu

<210> 607
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

10

<400> 607
 Phe Leu Ala Leu Ser Ala Gln Leu Leu Gln Ala
 1 5 10

<210> 608
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 608
 Arg Leu Met Lys Glu Glu Ser Pro Val Val
 1 5 10

20

<210> 609
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

<400> 609
 Ala Ala Arg Ala Val Phe Leu Ala Leu Ser Ala Gln Leu Leu Gln Ala
 1 5 10 15
 Arg Leu Met Lys Glu Glu Ser Pro Val Val
 20 25

<210> 610
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homosapiens

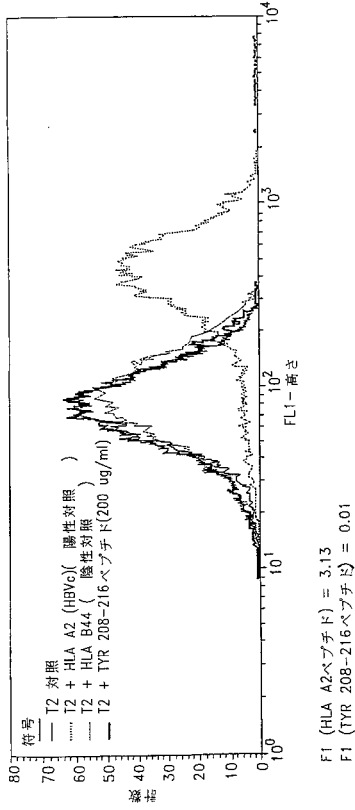
30

<400> 610
 Arg Leu Glu Pro Glu Asp Gly Thr Ala Leu
 1 5 10

40

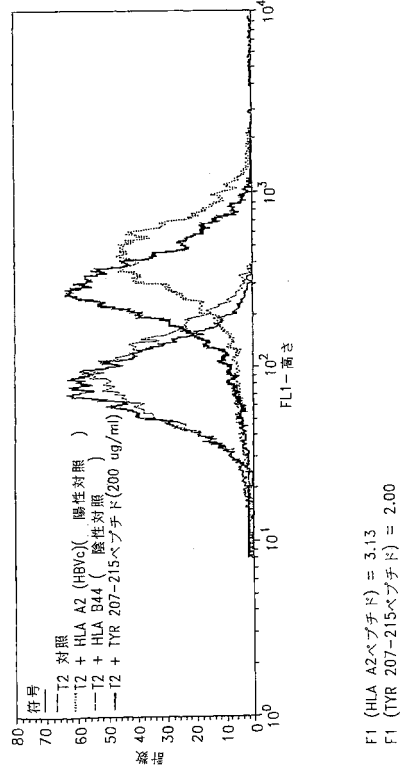
【 図 3 A 】

MHCクラス1に対するチロシナーゼ208~216ペプチドの結合能力を決定するための結合アッセイのFACScan解析



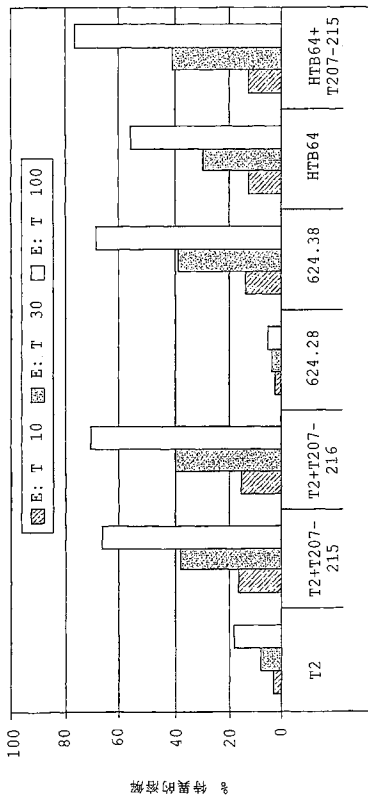
【 図 3 B 】

MHCクラス1に対するチロシナーゼ207~215ペプチドの結合能力を決定するための結合アッセイのFACScan分析



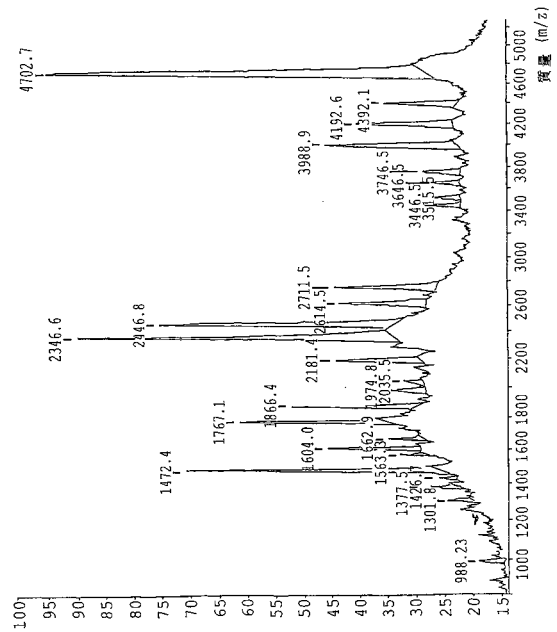
【 図 3 C 】

Tyr 207~215 IVS血液由来のCTLによるHLA A2制限およびチロシナーゼ特異的溶解

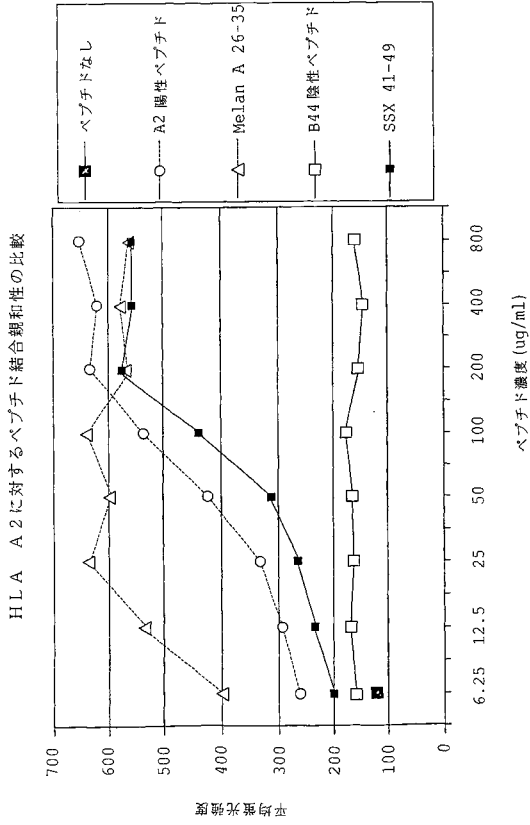


Tyr 207~215 IVS血液由来のCTL

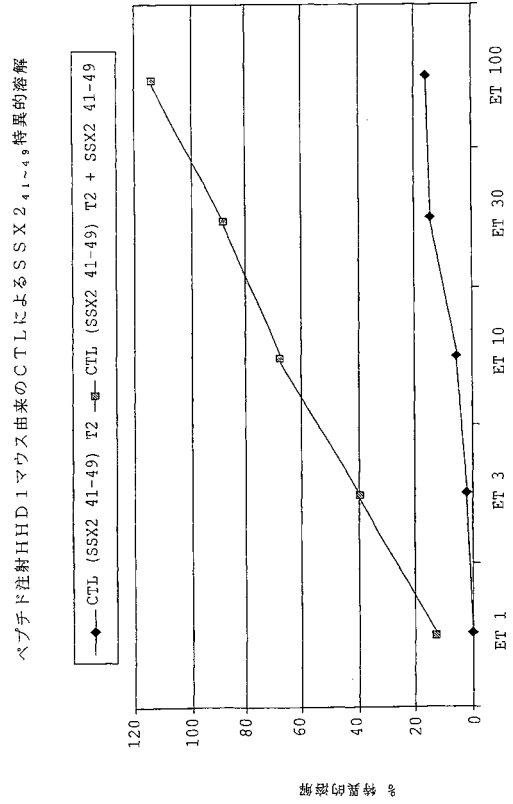
【 図 4 】



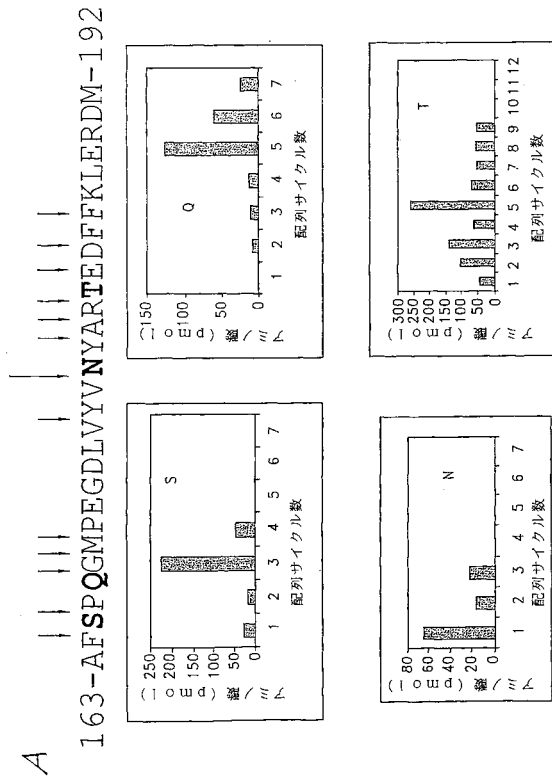
【 図 5 】



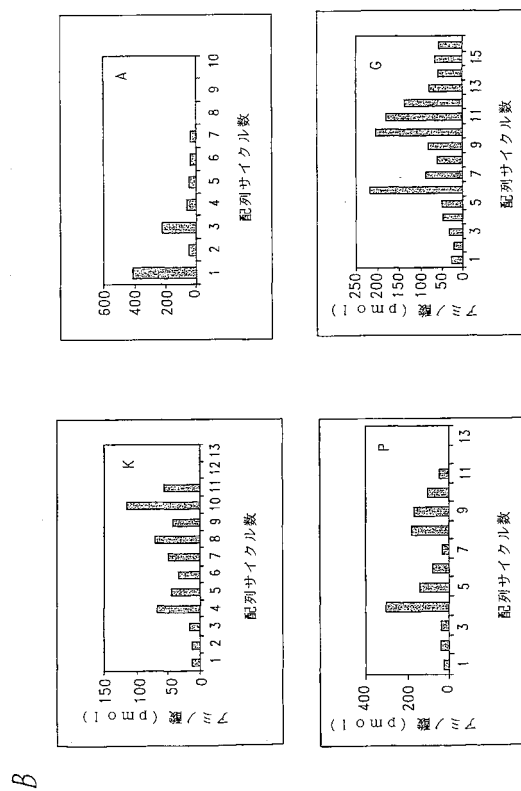
【 図 6 】



【 図 7 A 】

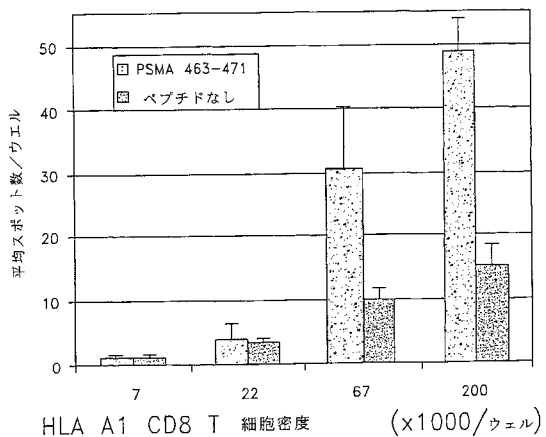


【 図 7 B 】



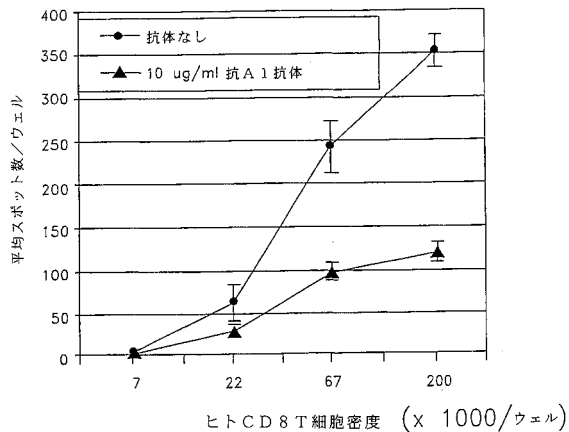
【 図 1 1 】

自己DCはCD8 T細胞に対してA1ペプチドを提示する



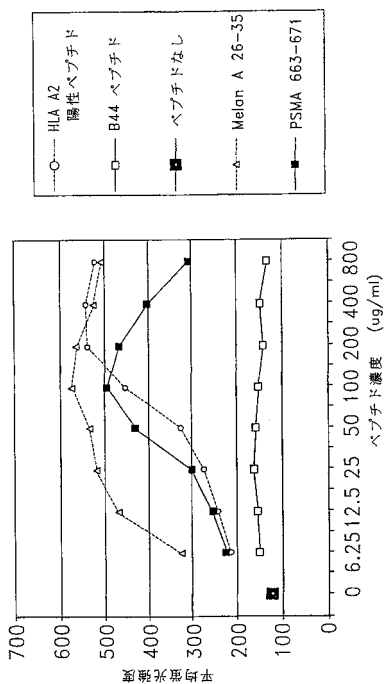
【 図 1 2 】

抗A1抗体により阻止されたIFN γ の分泌



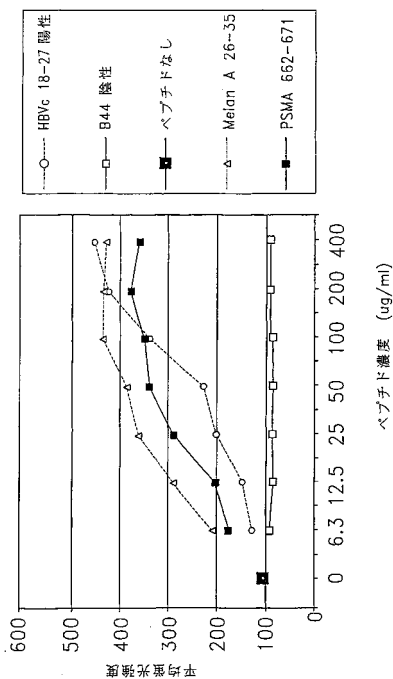
【 図 1 3 】

結合アッセイによるHLA A2に対するペプチド結合親和性の比較

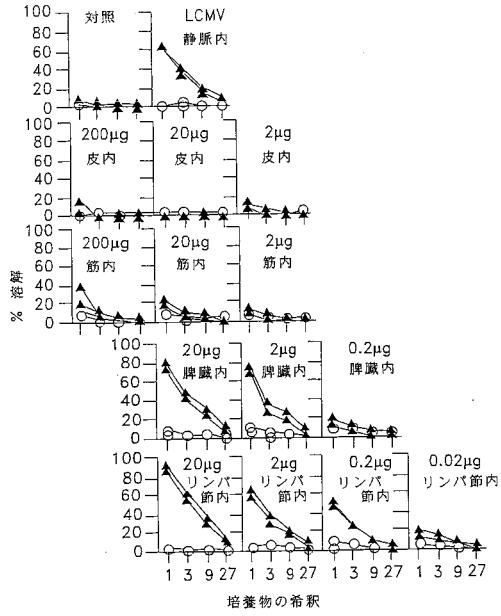


【 図 1 4 】

結合アッセイによるHLA A2に対するペプチド結合親和性の比較

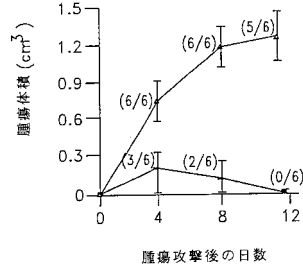


【 図 1 5 】



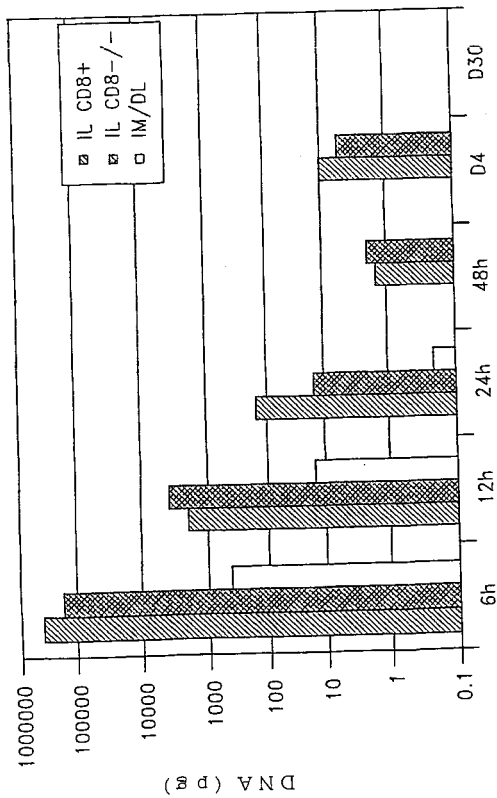
グラフは、非パルス標識E.L.4細胞（白丸）、およびgp33ペプチドでパルス標識したE.L.4細胞（黒三角）の溶解を示す。記号は個々のマウスを表し、3回の同様の実験のうちの1つを示している。

【 図 1 6 】

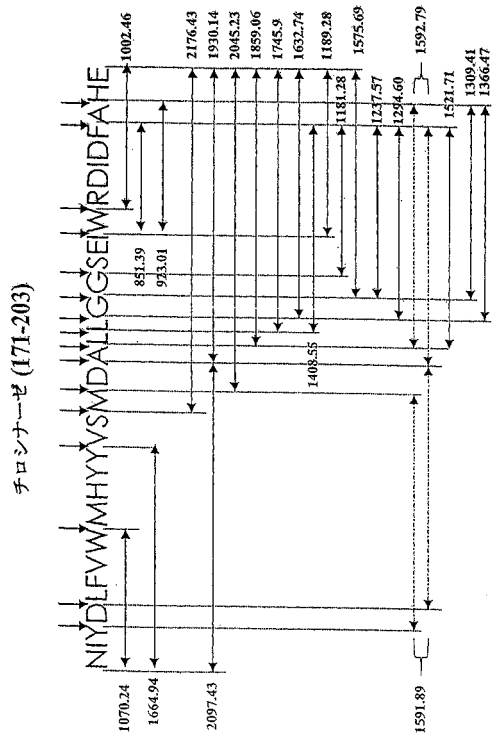


平均腫瘍体積±1SDを、pEGFP-L33A DNA（黒丸）または対照pEGFP-N3 DNA（白三角）で免疫したマウスに関して示している。括弧中の数字は、群中の腫瘍を伴うマウス数/マウスの総数を示す。2回の同様の実験のうちの1つを示している。

【 図 1 7 】

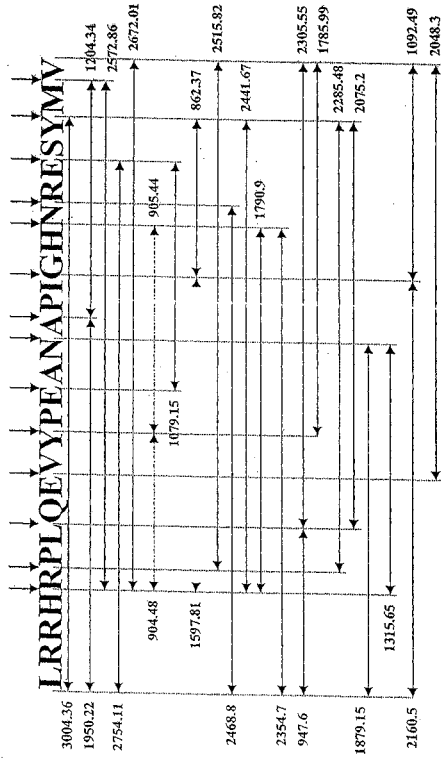


【 図 1 8 】



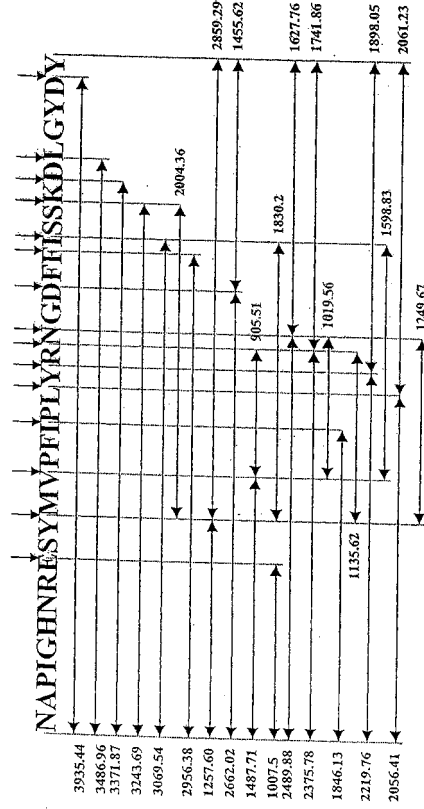
【 図 19 】

Tyr (401-427)



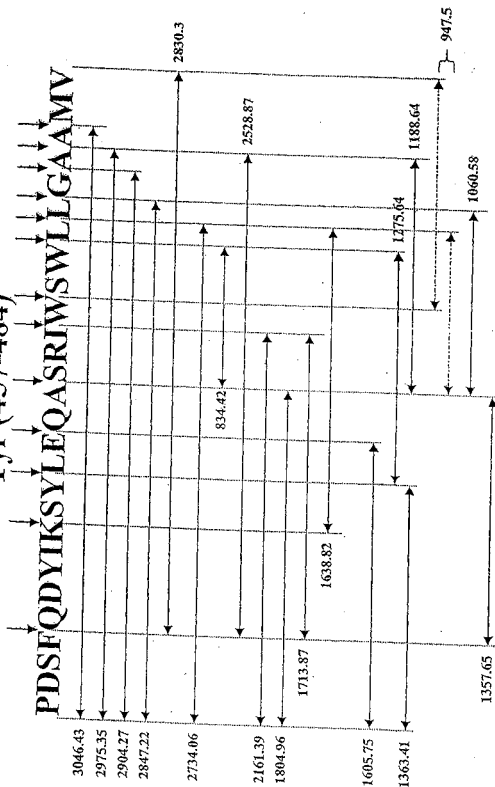
【 図 20 】

チロシナーゼ (415-449)



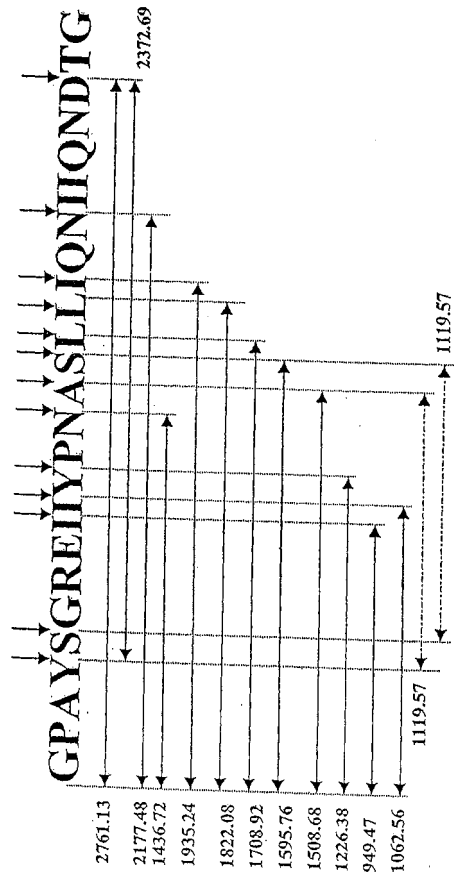
【 図 21 】

Tyr (457-484)



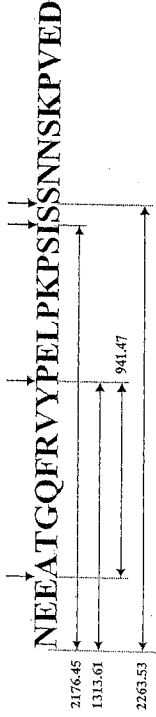
【 図 22 】

CEA 92-118



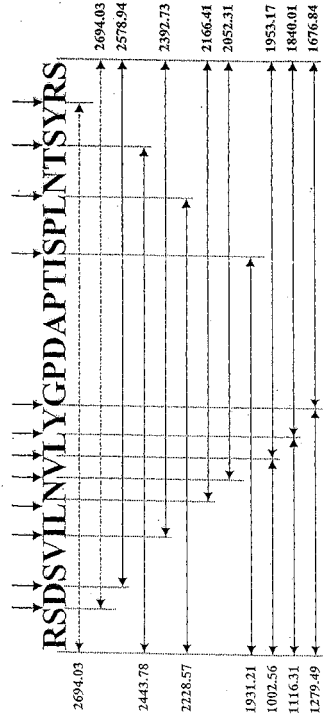
【 2 3 】

CEA 131-159



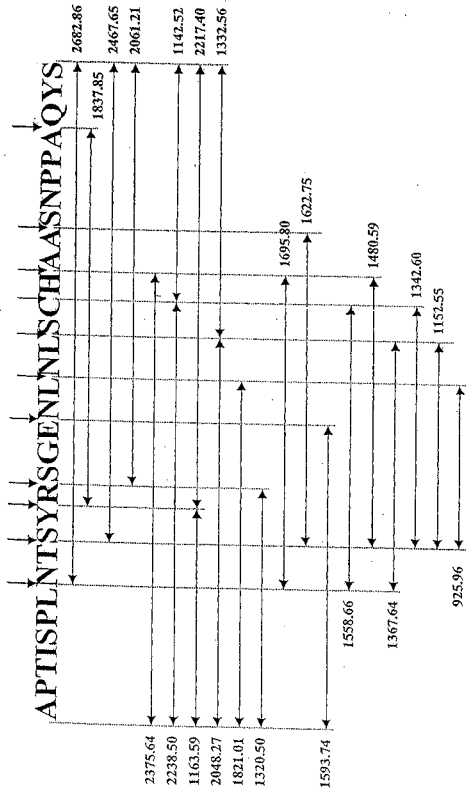
【 2 4 】

CEA 225-251



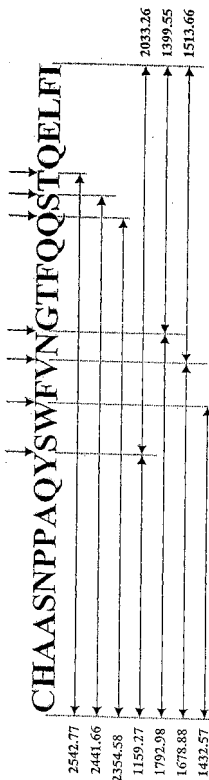
【 2 5 】

CEA 239-270



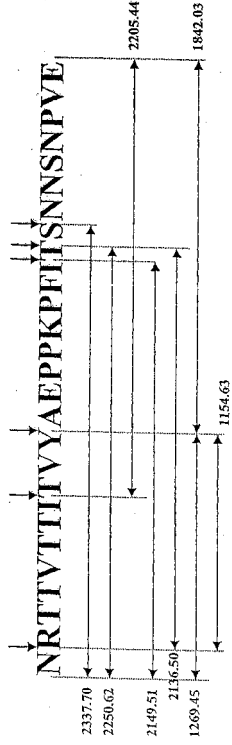
【 2 6 】

CEA 259-286



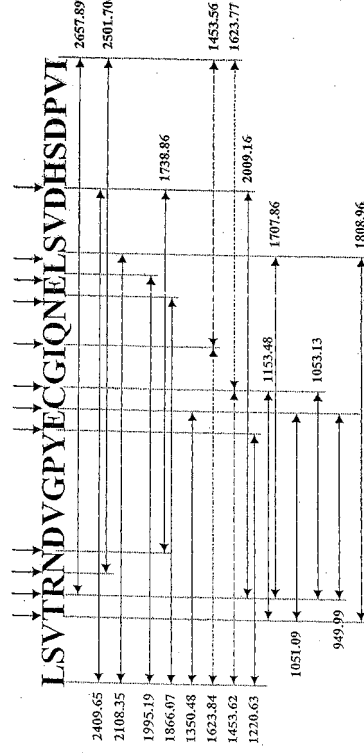
【 27 】

CEA 309-336



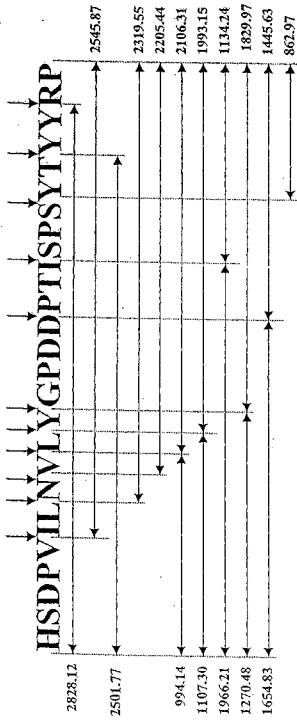
【 28 】

CEA 381-408



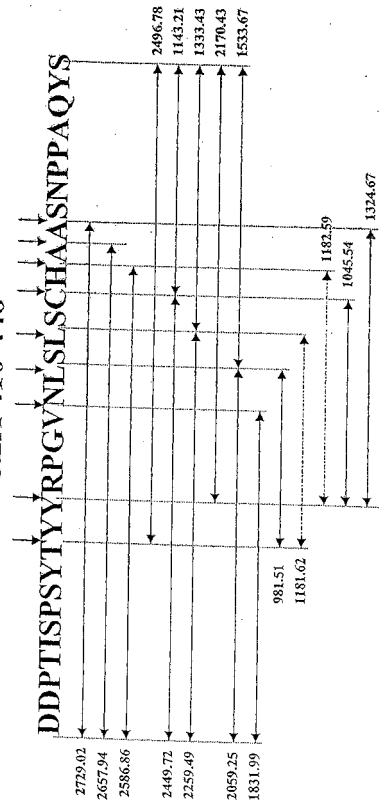
【 29 】

CEA 403-429



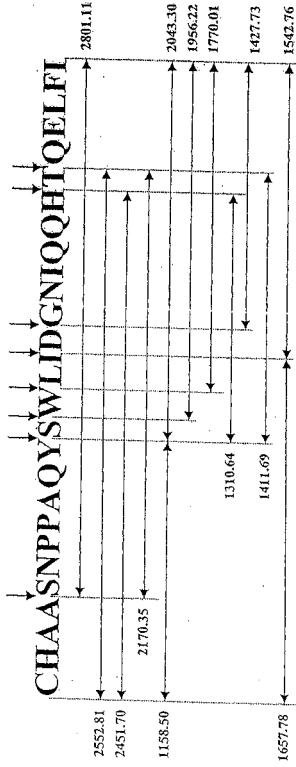
【 30 】

CEA 416-448



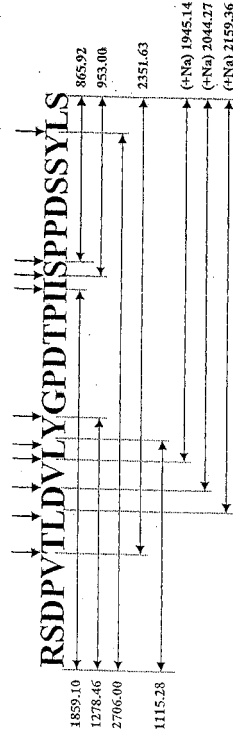
【 3 1 】

CEA 437-464



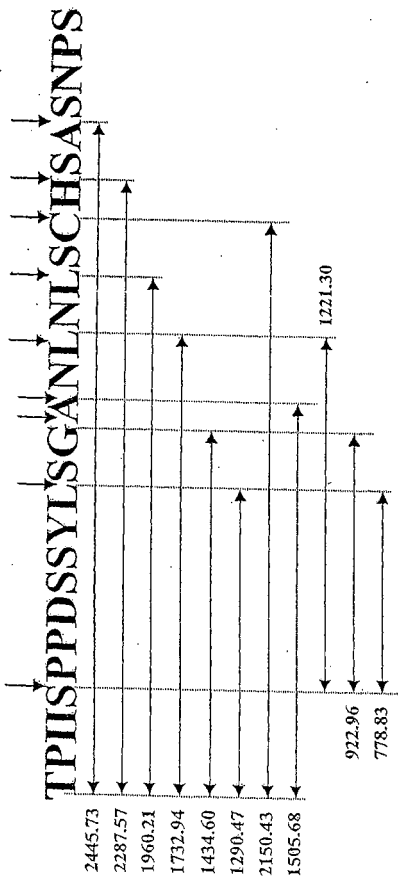
【 3 2 】

CEA 581-607



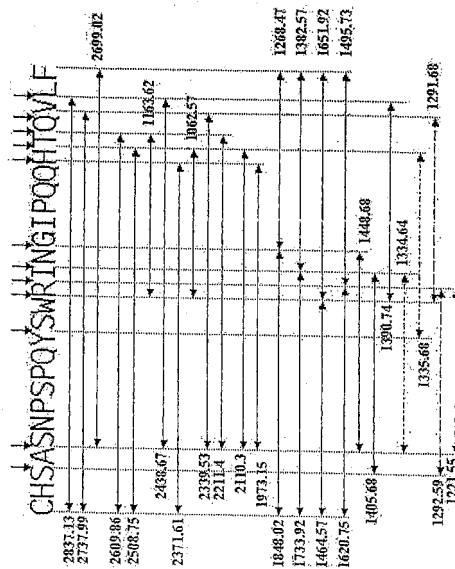
【 3 3 】

CEA 595-622



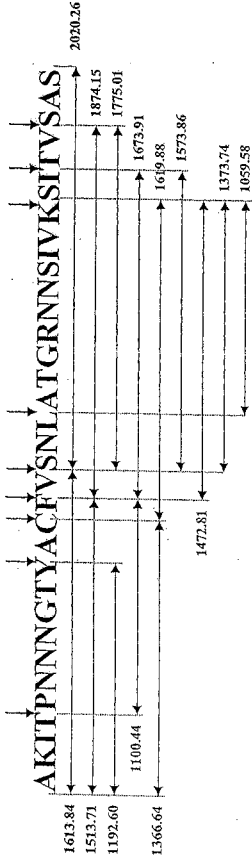
【 3 4 】

CEA 615-641



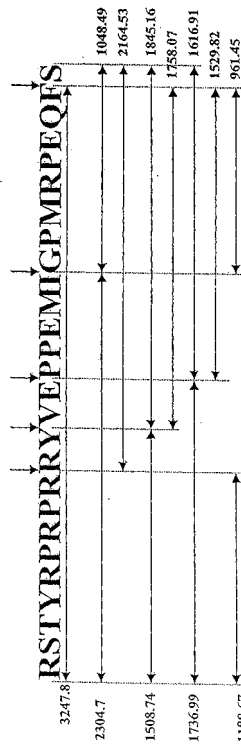
【 3 5 】

CEA 643-677



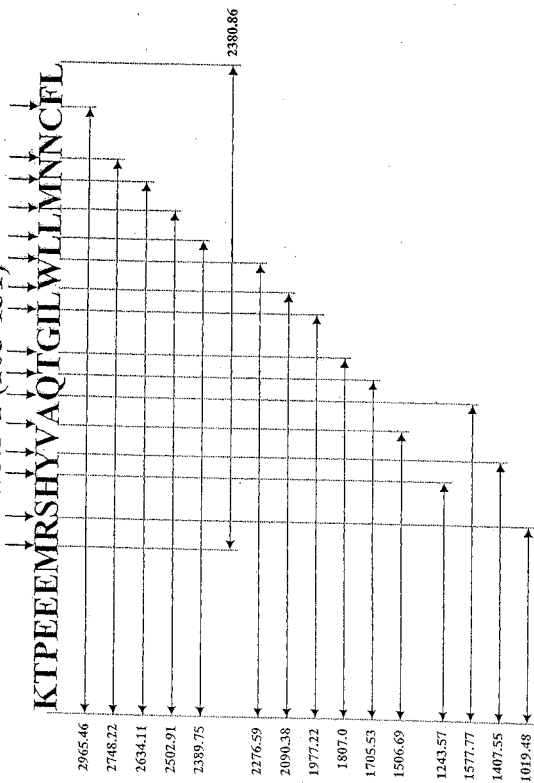
【 3 6 】

GAGE-1 (6-32) 30 min



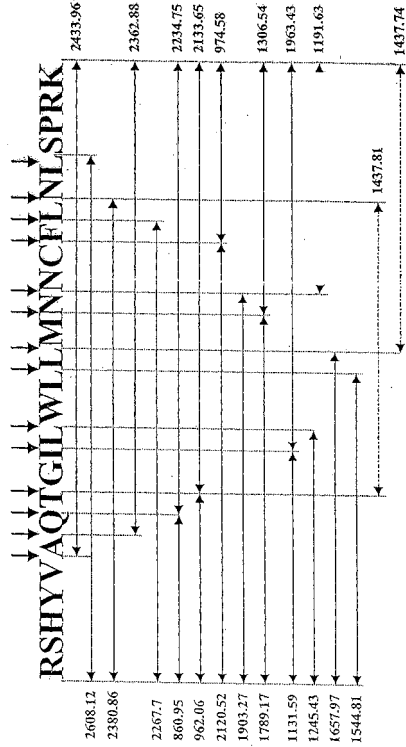
【 3 7 】

GAGE-1 (105-131)



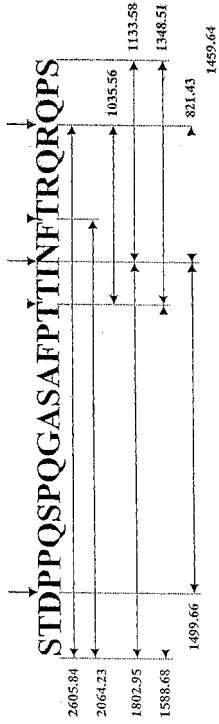
【 3 8 】

GAGE-1 (112-137)



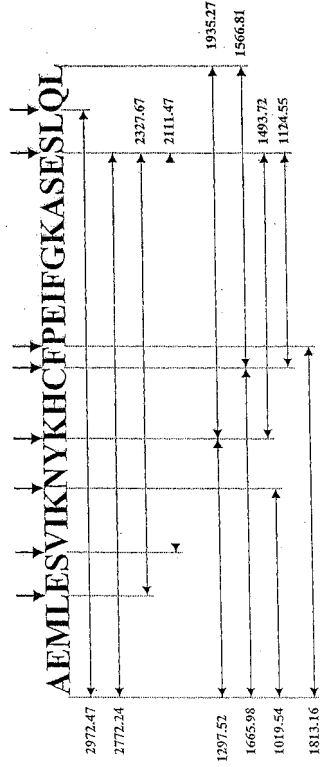
【 図 3 9 】

MAGE-1 (51-77)



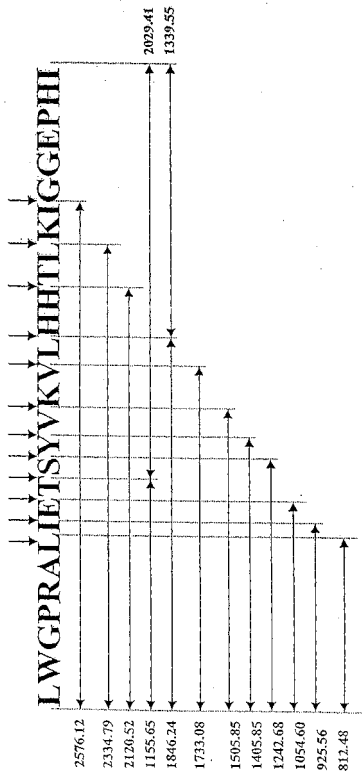
【 図 4 0 】

MAGE-1 (126-153)



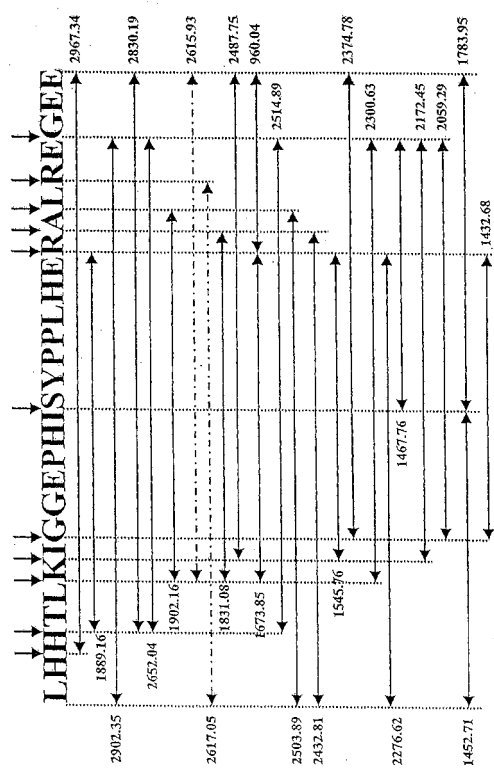
【 図 4 1 】

MAGE-2 (272-299)

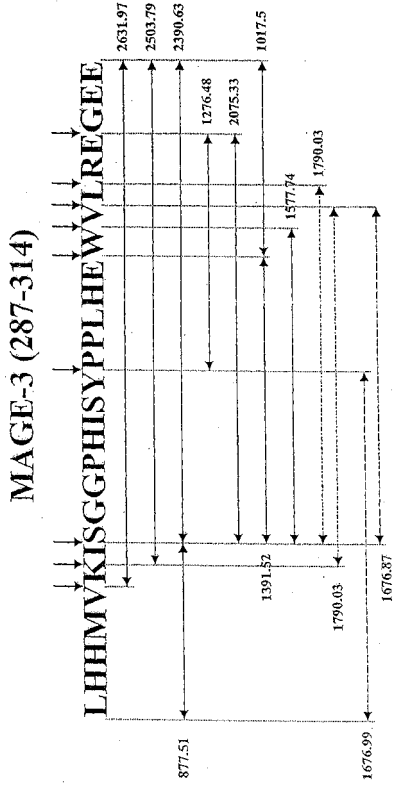


【 図 4 2 】

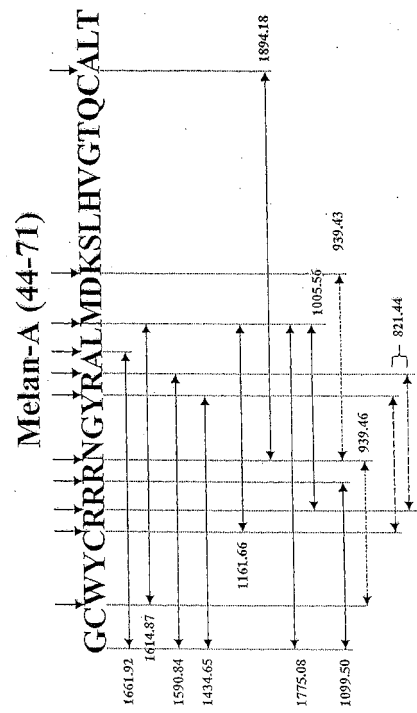
MAGE-2 (287-314)



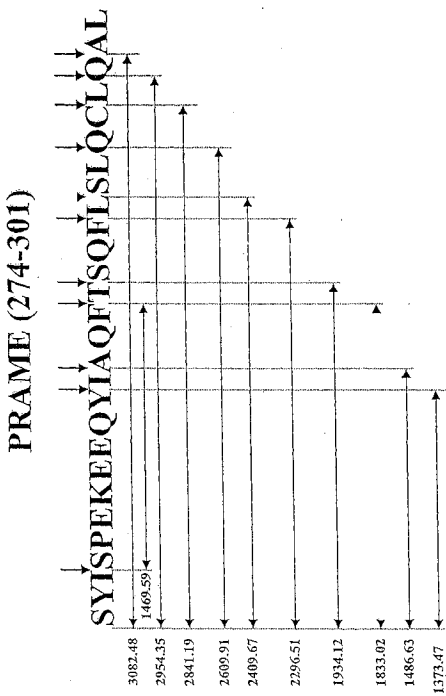
【 図 4 3 】



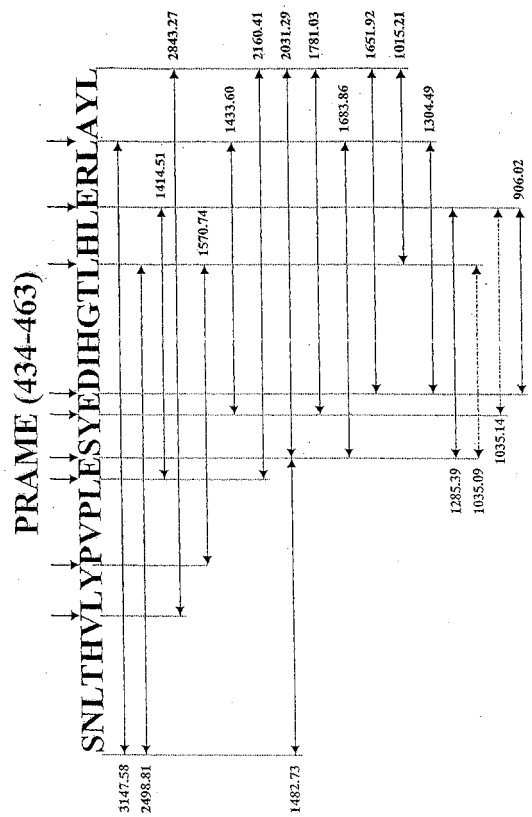
【 図 4 4 】



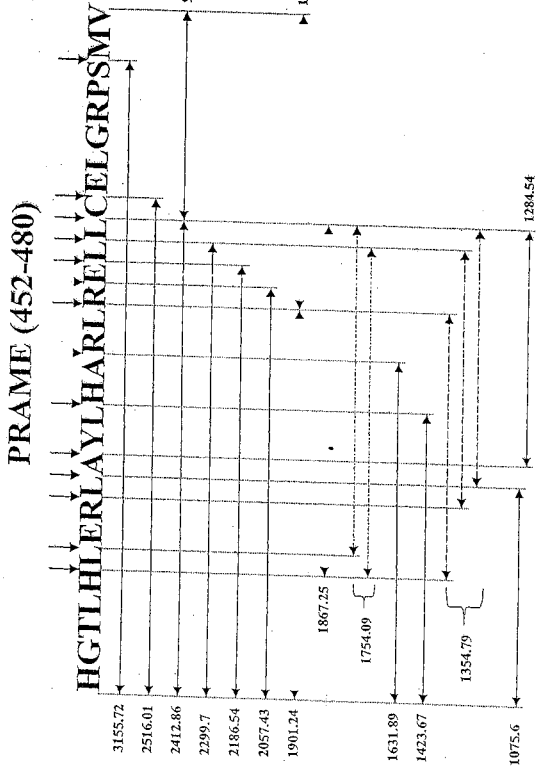
【 図 4 5 】



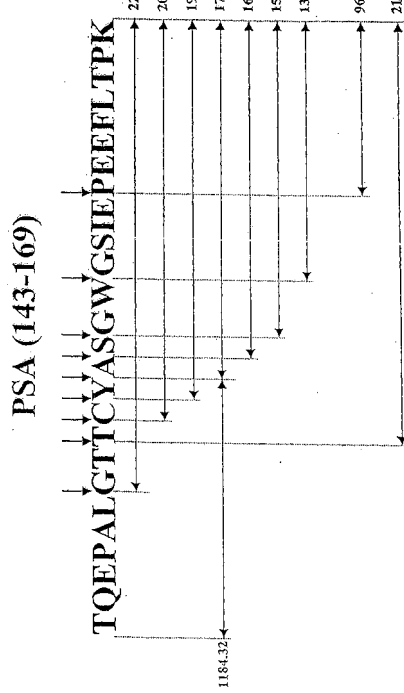
【 図 4 6 】



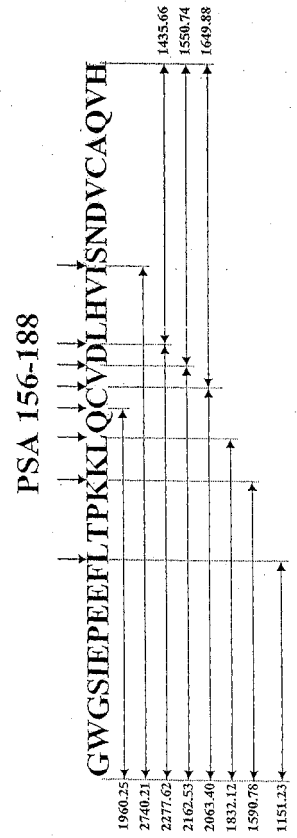
【 図 4 7 】



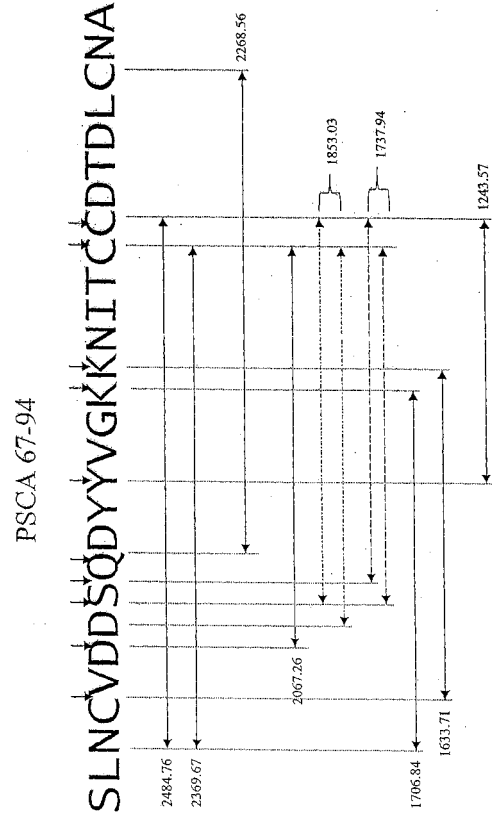
【 図 4 8 】



【 図 4 9 】

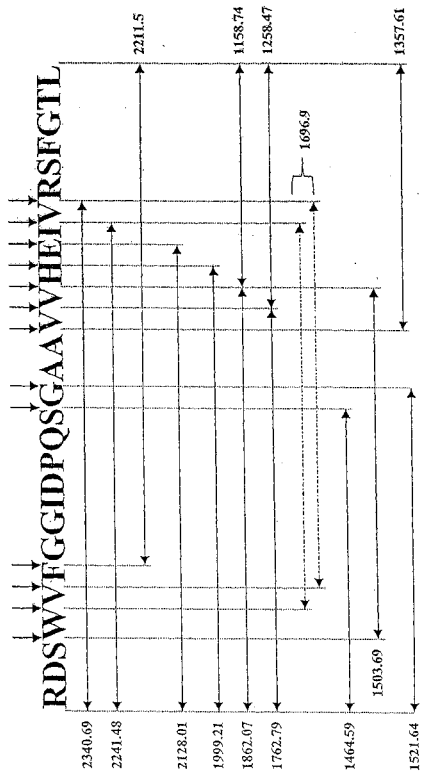


【 図 5 0 】



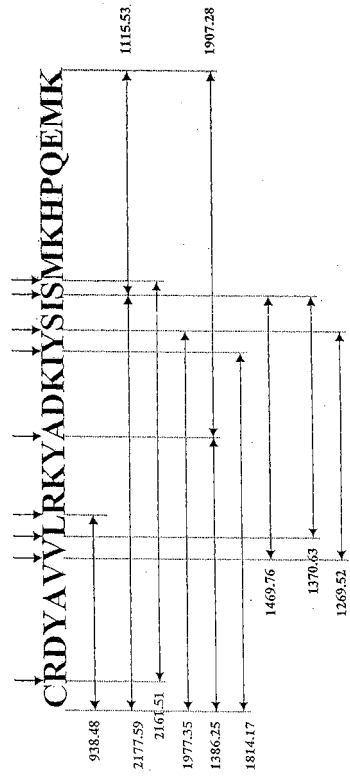
【 5 1 】

PSMA (378-405)



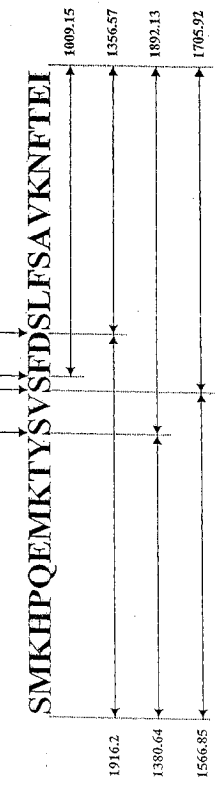
【 5 2 】

PSMA (597-623)



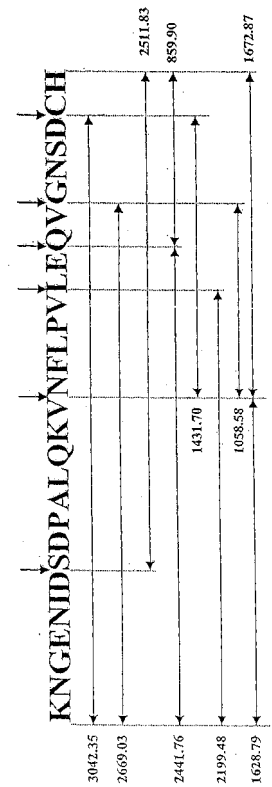
【 5 3 】

PSMA (615-642)



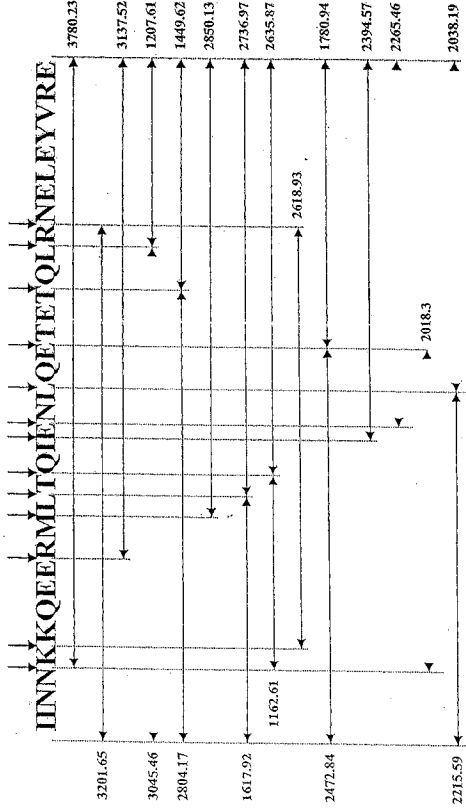
【 5 4 】

SCP-1 (57-86)



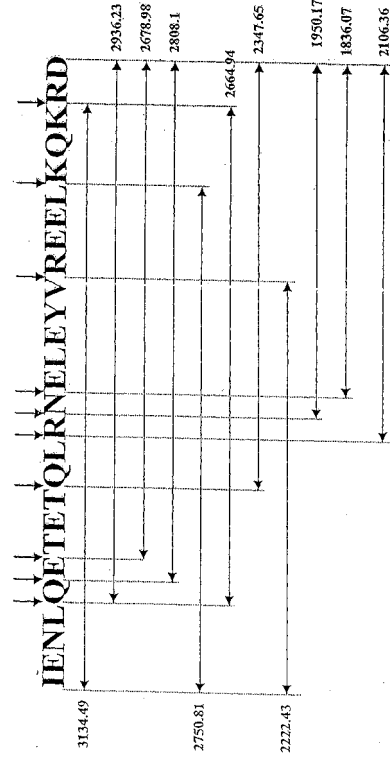
【 5 9 】

SCP-1 (545-578)



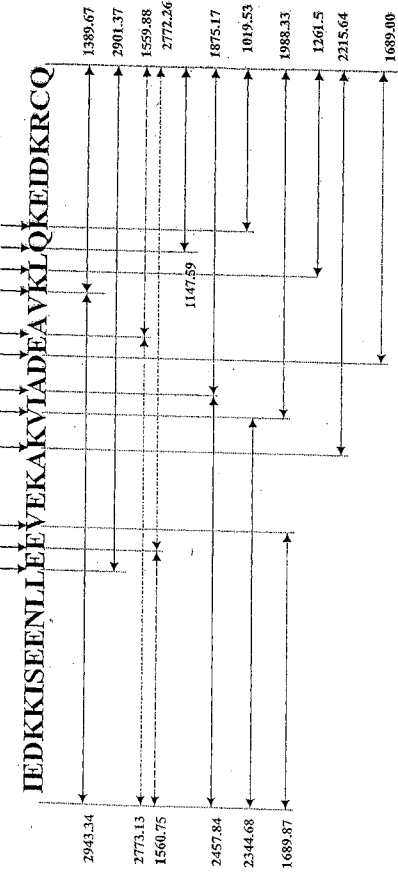
【 6 0 】

SCP-1 (559-585)



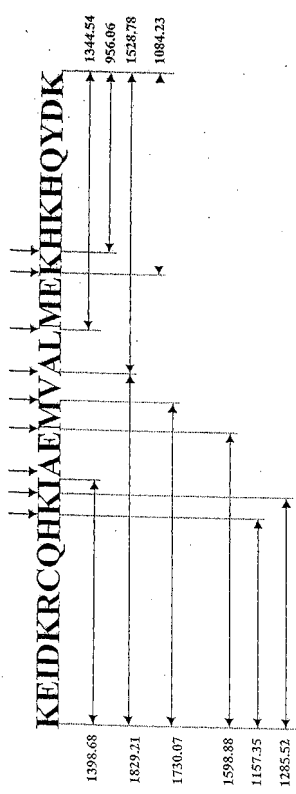
【 6 1 】

SCP-1 (665-701)



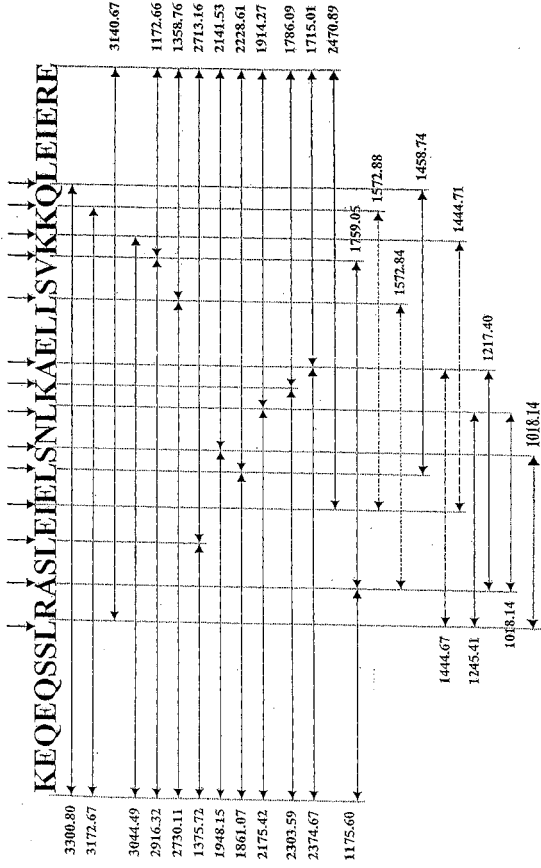
【 6 2 】

SCP-1 (694-720)



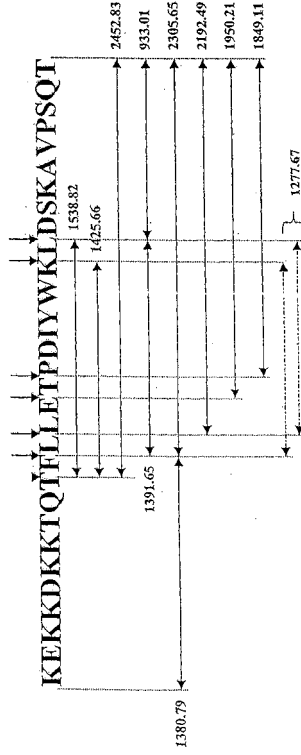
【 6 3 】

SCP-1 735-769



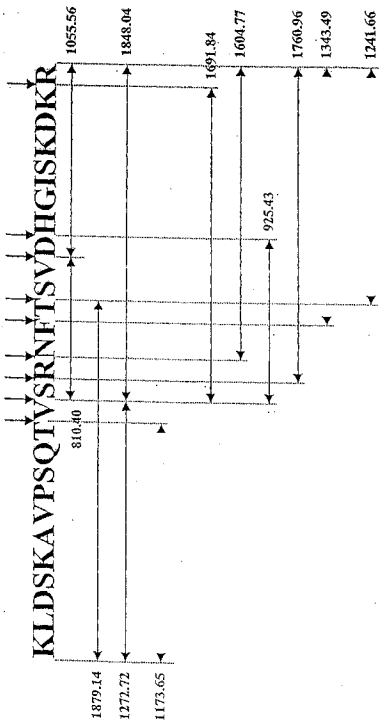
【 6 4 】

SCP-1 (786-816)



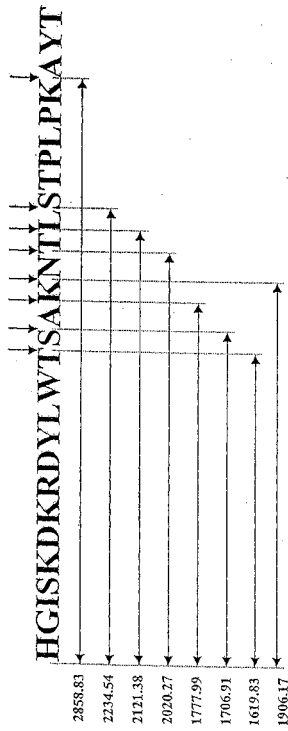
【 6 5 】

SCP-1 (806-833)



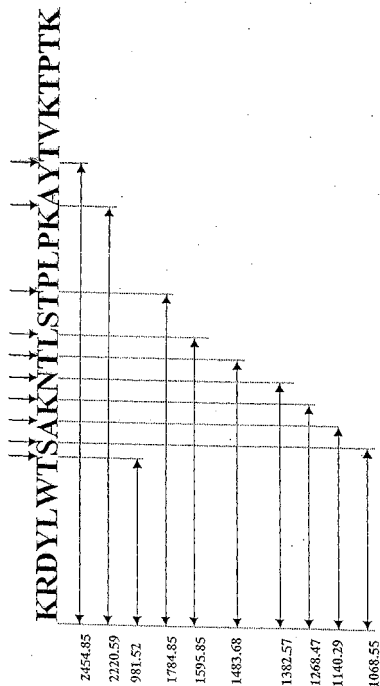
【 6 6 】

SCP-1 (826-853)



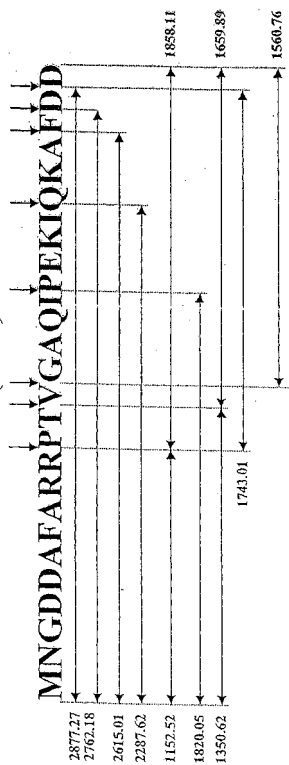
【 図 6 7 】

SCP-1 (832-859)



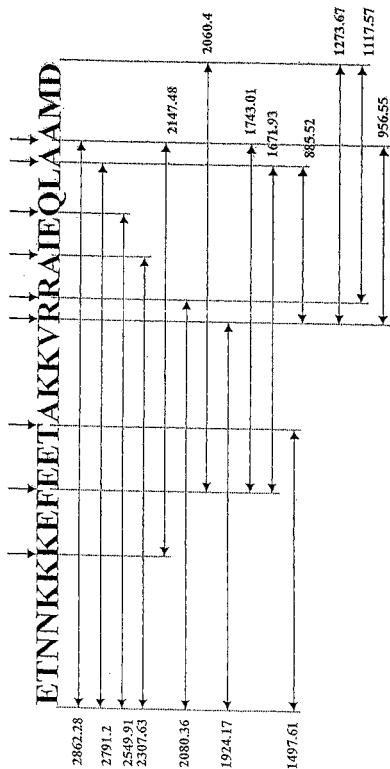
【 図 6 8 】

SSX-2 (1-27)



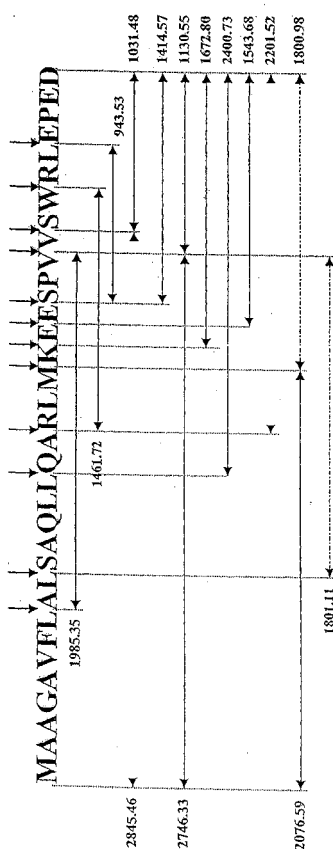
【 図 6 9 】

サバイピン (116-142)



【 図 7 0 】

BAGE (1-35)



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/27706		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
IPC(7) : A61K 39/395, 39/00, 38/03, 48/00; A01N 63/00; C12N 15/12, 15/63 US CL : 424/184.1, 185.1, 93.71; 435/320.1; 514/2, 44; 530/300; 536/23.1 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. : 424/184.1, 185.1, 93.71; 435/320.1; 514/2, 44; 530/300; 536/23.1				
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.		
Y	US 6,037,135 A (KUBO et al.) 14 March 2000 (14.03.2000), see entire document.	1-82		
Y	WO 94/020127 A1 (CYTEL CORPOARTION) 15 September 1994 (15.09.1994), see entire document.	1-82		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>			
Date of the actual completion of the international search 18 March 2004 (18.03.2004)		Date of mailing of the international search report 31 MAR 2004		
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Ron Schwadron, Ph.D. <i>J.D.R. for</i> Telephone No. 571-272-1600		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/27706

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

WEST 2.1, MEDICINE/BIOTECH (compendium databases on DIALOG) search terms: inventor names, mage?, cca?, gage?, hla?,
peptid?, mhc

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 48/00	4 C 0 8 5
A 6 1 K 48/00	A 6 1 K 49/00	A 4 C 0 8 7
A 6 1 K 49/00	C 0 7 K 14/47	4 H 0 4 5
C 0 7 K 14/47	C 0 7 K 16/18	
C 0 7 K 16/18	C 1 2 N 1/15	
C 1 2 N 1/15	C 1 2 N 1/19	
C 1 2 N 1/19	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 N 1/21	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 N 5/06	C 1 2 N 5/00	A
C 1 2 N 5/10	C 1 2 N 5/00	E
C 1 2 Q 1/02	A 6 1 K 37/02	
// C 1 2 P 21/08	C 1 2 P 21/08	

(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, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 シマード, ジョン ジェイ. エル.
カナダ プリティッシュ コロンビア ゼット6ジー1エイ6 バンクーバー アルバーニ ストリート 1684 スイート ナンバー7

(72) 発明者 ダイヤモンド, デイビッド シー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 91304 ウェスト ヒルズ ショーンボーン ストリート 23135

(72) 発明者 リウ, リピン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 91367 ウッドランド ヒルズ エイチ-111 ヴィクトリー ブールバード 22228

(72) 発明者 リウ, ツェン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 91367 ウッドランド ヒルズ シー302 ヴィクトリー ブールバード 22216

F ターム(参考) 4B024 AA01 AA20 BA31 BA53 CA02 CA04 CA07 DA02 DA05 DA11
EA02 EA04 EA10 FA08 FA20 GA11 HA17 HA20
4B063 QA01 QQ02 QQ08 QQ53 QR08 QR32 QR35 QR40 QR55 QR62
QS16 QS25 QS34 QS36 QX01 QX02
4B064 AG27 CA10 CA20 CC01 CC24 DA13
4B065 AA01X AA58X AA72X AA86X AA90X AA93Y AB01 AC14 AC20 BA01
BA30 CA43 CA44 CA45
4C084 AA02 AA03 AA07 AA13 AA17 BA01 BA08 BA17 BA18 BA19
BA23 BA44 CA53 MA52 MA55 MA56 MA63 MA65 MA66 NA14
ZB071 ZB072 ZB261 ZB262 ZB331 ZB332
4C085 AA03 BB11 BB23 DD62 EE01 EE05 EE06 FF24 HH00 KA03
KB82 KB99 LL18
4C087 AA02 BB64 BB65 BC83 MA52 MA56 MA63 MA65 MA66 NA14
ZB07 ZB26
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA40 BA41 CA40 DA75 DA76

DA86 EA20 EA50 FA20 FA71 FA72 FA74