(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년04월07일
(11) 등록번호 10-2236843
(24) 등록일자 2021년03월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/17 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
C12N 9/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/17 (2013.01)
A61K 38/1709 (2020.05)
(21) 출원번호 10-2017-7018031
(22) 출원일자(국제) 2015년12월01일
심사청구일자 2018년11월28일
(85) 번역문제출일자 2017년06월29일
(65) 공개번호 10-2017-0088988
(43) 공개일자 2017년08월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/063118
(87) 국제공개번호 WO 2016/089826
국제공개일자 2016년06월09일
(30) 우선권주장
62/086,026 2014년12월01일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
Mayorga et al., Stemcells and development, 20(4), pp.681-693 (2011.01.01.)

(73) 특허권자
수마 헬스
미국 오하이오 44304 애크론 이스트 마켓 스트리트 525
노스이스트 오하이오 메디컬 유니버시티
미국 오하이오 44272 루츠타운 로트 44 스트리트 4209 피오박스 95
(72) 발명자
펜 마르크 에스.
미국 오하이오 44122 비치우드 셰이커 불러바드 26091
키에드로프스키 매튜
미국 오하이오 44272 루츠타운 로트 44 스트리트 4209 피오박스 95 노스이스트 오하이오 메디컬 유니버시티 내
마요르가 마리차
미국 오하이오 44272 루츠타운 로트 44 스트리트 4209 피오박스 95 노스이스트 오하이오 메디컬 유니버시티 내
(74) 대리인
특허법인와이에스장

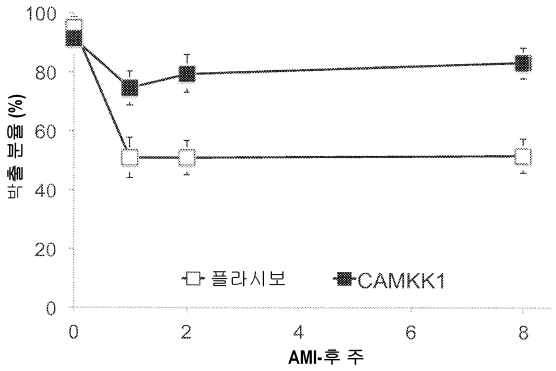
전체 청구항 수 : 총 14 항 심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 **새로운 재생 치료제로서의 CAMKK1**

(57) 요 약

환자의 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가를 유도하는 단계를 포함하는 상기 장기 또는 조직에서 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는 방법이 본원에서 개시된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
C12N 9/12 (2013.01)
C12Y 207/11017 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

환자의 심장 또는 심근에서 염증성 질병을 치료하기 위한 조성물로서, 상기 심장 또는 심근의 회복을 유도하거나 상기 심장 또는 심근의 기능을 향상시키도록, CAMKK1 단백질, 상기 CAMKK1 단백질을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터, 상기 CAMKK1 단백질 수준이 증가되도록 변형된 세포, 또는 상기 세포의 배양물의 조정 배지를 포함하는, 환자의 심장 또는 심근에서 염증성 질병을 치료하기 위한 조성물.

청구항 2

제1 항에 있어서, 상기 벡터는 플라스미드 또는 바이러스 벡터인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제1 항에 있어서, 상기 세포는 CAMKK1 단백질을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터로 변형된 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제1 항에 있어서, 상기 세포는 TGF-β, miR145, Dab2 siRNA, 또는 이것들의 임의의 조합에 의해 CAMKK1 단백질의 발현을 유도하도록 변형된 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제1 항에 있어서, 상기 CAMKK1 단백질은 T108A 돌연변이 CAMKK1, S459A 돌연변이 CAMKK1, T108A/S459A 돌연변이 CAMKK1, 또는 서열 번호:4의 CAMKK1 단백질을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제1 항에 있어서, 상기 세포는 중간엽 줄기 세포(MSC)인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제1 항에 있어서, 상기 단백질, 벡터, 세포 또는 조정 배지는 전신에, 허혈성 또는 염증이 발생된 조직에 직접적으로 또는 허혈성 또는 염증이 발생된 조직의 주변에 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제1 항에 있어서, 상기 염증성 질병은 급성 심근경색, 심부전, 또는 이들의 조합인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제1 항에 있어서, 상기 조성물은 하나 이상의 추가적인 재생 치료제와 병용 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제9 항에 있어서, 하나 이상의 재생 치료제는 골수, 지방 조직, 태반 조직, 탯줄, 와튼 젤리, 생리혈, 줄기 세포, M2 대식세포, 단핵구, 또는 이것들의 임의의 조합으로부터 유래된 중간엽 줄기 세포인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제10 항에 있어서, 상기 줄기 세포는 신경 전구 세포, 내피 전구 세포, 장기 특이적 내인성 줄기 세포, 또는 이것들의 임의의 조합인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

제11 항에 있어서, 상기 장기 특이적 내인성 줄기 세포는 심장 ckit+ 세포인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13

제1 항에 있어서, 상기 CAMKK1 단백질은 인간 CAMKK1 단백질인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14

제1 항에 있어서, 상기 핵산은 인간 CAMKK1 단백질을 암호화하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 이 출원은 2014년 12월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 제62/086,026호의 우선권을 주장하며, 이 개시물은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 개시물은 새로운 재생 치료제로서 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 키나제 1 (CAMKK1)의 사용에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 허혈증(Ischemia)은 혈류가 완전히 차단되거나 신체의 국한된 부분에서 크게 감소되어, 산소결핍, 감소된 기질 공급 및 대사산물의 축적을 초래하는 질병이다. 장기적인 허혈증은 영향을 받은 조직의 위축, 변성, 아폽토시스(apoptosis), 및 괴사를 초래한다.

[0006] 염증은 상처의 초기 원인, 뿐만 아니라 상처로부터 발생한 괴사 세포/조직을 제거하려는 보호 반응이다. 하지만, 관절염(arthritis)과 같은 일부 질환에서는, 염증은 상처의 부재 하에 발생한다. 장기적인 염증은 조직 파괴, 섬유증, 및/또는 괴사를 유발할 수 있다.

[0007] 재생 의학의 목표는 손상된 조직의 대체 및 내인성 회복 경로의 유도를 통해 손상 후 치유를 유도하고 섬유증 및 흉터 형성을 방지하는 것이다.

발명의 내용

[0008] 환자의 장기 또는 조직에서 CAMKK1의 수준의 증가를 유도하는 단계를 포함하는, 상기 장기 또는 조직의 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는 방법이 본원에서 개시된다.

도면의 간단한 설명

[0009] 개요뿐만 아니라 하기 상세한 설명은 첨부된 도면과 함께 읽을 때 더 잘 이해된다. 개시된 방법을 도시할 목적으로, 도면에서는 방법의 예시의 구체예가 도시된다; 하지만, 방법은 개시된 구체적인 구체예에 제한되지 않는다. 도면에서:

도 1A, 도 1B, 도 1C, 및 도 1D는 개시된 방법에 사용된 예시의 벡터 맵을 도시한다. 도 1A) hCamKK1 전체 벡터. 도 1B) hCamKK1 절단된 구성성 벡터. 도 1C) myc hCamKK1 전체 벡터. 도 1D) myc hCamKK1 절단된 구성성 벡터.

도 2는 LAD 결찰 및 지시된 처리가 된 2백만 개의 MSC로부터 농축된 조정 배지의 주사 후 2주 후 심장 기능을 나타낸다. 데이터는 개개의 동물을 나타낸다. -는 평균을 나타낸다.

도 3은 CAMKK1 경로의 예시의 삽도이다.

도 4는 대조표준들 (대조표준 또는 CDNADAb2)과 비교하여 DAB2 발현이 감소된 세포 (siRNADab2)에서 CAMKK1 발현의 예시의 분석을 나타낸다.

도 5A-도 5C는 다음을 나타낸다: **도 5A)** LAD 결찰 및 지시된 처리가 된 조정 배지 및 세포의 주사 후 14일 후 심장 기능. 데이터는 평균 ± 표준 편차를 나타낸다 (군 당 n=4-8마리의 동물). **도 5B**) 스크램블(scramble) (대조표준 siRNA) 또는 siRNA:CAMKK1으로 전처리되고 트랜스펙션된 MSC의 이식 후 14일 후 마손 3색 염색(Masson's trichrome stain)으로 측정된 콜라겐을 발현하는 좌심실 면적의 퍼센트 ± 표준 편차. 4 mm 절편의 대표적인 현미경 사진이 각각의 데이터 컬럼 위에 있는 각각의 처리군의 동물로부터 촬영된다. 데이터는 평균 ± 표준 편차로서 제공된다. 대조표준 MSC와 비교하여 **P<0.05. **도 5C**) AMI 후 14일 후 경계 구역의 혈관 밀도. 대표적인 면역형광 염색의 공초점 현미경 이미지. 아이소렉틴 (초록색)으로 내피 세포 염색 (병합된 이미지는 다음과 같다: 맥아 응집소 (빨간색) 및 DAPI (파란색)) 및 혈관 밀도의 수치. 데이터는 평균 ± SEM을 나타낸다 (혈관/mm^2, 군 당 n=3). *P<0.05는 식염수 군에 해당함.

도 6은 CAMKK1을 암호화하는 플라스미드로 LAD 결찰 후 래트 처리의 예시의 결과를 나타낸다. 비히클(vehicle) (식염수 또는 글루코스 처리)과 비교하여 처리 후 1주 및 2주 후 개선된 심장 기능이 관찰되었다. 흰색 막대: 식염수 또는 글루코스 처리; 검은색 막대: CAMKK1 플라스미드 DNA 처리.

도 7은 AMI의 설치류 모델에서 박출 분율에 대한 CAMKK1 (DNA) 과발현의 효과를 도시한다. 직접 LAD 결찰을 통해 30마리의 동물에게 전방 벽 심근경색(anterior wall myocardial infarction)을 시행하였다. LA의 결찰 후, 동물들은 무작위로 추출되어 5번의 분할된 50-100 μl 주사액 중 0.5 mg의 CAMKK1 플라스미드 또는 식염수가 주사되었다. LAD 결찰 후 1주, 2주, 및 8주 후, 동물들은 심초음파 검사를 받았고 박출 분율은 심장의 복장뼈 주위 긴축 단면도(parasternal long-axis view)에 근거하여 계산되었다. LAD 결찰, 약물 주사 및 심초음파 검사를 수행하는 모든 조사관들에게 임의의 동물의 처리군을 모르게 하였다. (플라시보(placebo)에 대하여 n=12; CAMKK1에 대하여 n=15). 플라시보는 식염수가 주사되었다. 평균 ± SD.

도 8A 및 **도 8B**는 AMI의 설치류 모델에서 박출 분율에 대한 MSC의 CAMKK1 (DNA) 과발현 및 MSC 조정 배지의 효과를 도시한다. 대조표준은 마커 cDNA로 트랜스펙션된 MSC였다. 심초음파 검사를 AMI 후 1, 2 및 5주에 수행하

였다. Y-축은 EF (%), 평균 ± SD이었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 개시된 방법은 본 개시물의 일부를 형성하는, 첨부된 도면과 관련하여 취해진 하기 상세한 설명을 참조하여 더 쉽게 이해될 수 있다. 개시된 방법은 본원에서 기술 및/또는 도시된 특정 방법에 제한되지 않고, 본원에서 사용된 용어는 단지 예로서 특정 구체예를 기술할 목적을 위한 것이며 청구된 방법을 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다.

[0011] 유사하게, 구체적으로 달리 언급되지 않으면, 가능한 메커니즘 또는 작동 방식 또는 개선 이유에 관한 임의의 설명은 단지 예시적인 것을 의미하고, 개시된 방법은 이러한 임의의 제안된 메커니즘 또는 작동 방식 또는 개선 이유의 정확성 또는 부정확성에 의해 제한되어서는 안된다.

[0012] 명확성을 위해 별도의 구체예의 맥락에서 본원에서 기술된 개시된 방법의 일부 특징들은 또한 단일 구체예에서 조합으로 제공될 수도 있다. 반대로, 간결성을 위해 단일 구체예의 맥락에서 기술된 개시된 방법의 다양한 특징들은 또한 별도로 또는 임의의 하위 조합으로 제공될 수도 있다.

[0013] 본원에서 사용된 바와 같이, 단수형 "a," "an," 및 "the"는 복수형을 포함한다.

[0014] 다음 약어는 개시물 전반에 걸쳐 사용된다: AMI (급성 심근경색); CAMKK1 (칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 키나제 1); Dab2 (불능 상동체(disabled homolog) 2); MSC (중간엽 줄기 세포).

[0015] 설명의 양태들에 관련된 다양한 용어들이 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용된다. 이러한 용어들은 업계에서는 달리 지시되지 않는 한 일반적인 의미가 주어져야 한다. 다른 구체적으로 한정된 용어들은 본원에서 제공된 정의와 일치하는 방식으로 해석되어야 한다.

[0016] 본원에서 사용된 바와 같이, "핵산"은 적어도 두 개의 공유 결합된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유사체 서브유닛을 함유하는 폴리뉴클레오타이드를 말한다. 핵산은 데옥시리보핵산 (DNA), 리보핵산 (RNA), 또는 DNA 또는 RNA의 유사체일 수 있다. 뉴클레오타이드 유사체는 상업적으로 이용 가능하며 이러한 뉴클레오타이드 유사체를 함유하는 폴리뉴클레오타이드의 제조 방법은 공지되어 있다 (Lin et al. (1994) Nucl. Acids Res. 22:5220- 5234; Jellinek et al. (1995) Biochemistry 34: 11363-11372; Pagratis et al. (1997) Nature Biotechnol. 15:68-73). 핵산은 단일-가닥, 이중-가닥, 또는 이것들의 혼합물일 수 있다. 본원에서의 목적을 위해서, 달리 명시되지 않으면, 핵산은 이중-가닥이거나, 또는 문맥상 명백할 것이다.

[0017] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료" 및 유사한 용어들은 허혈성 또는 염증성 질병의 증상의 심각도 및/또는 빈도의 감소, 허혈성 또는 염증성 질병 증상 및/또는 상기 증상의 근본적인 원인의 제거, 허혈성 또는 염증성 질병 증상 및/또는 그것들의 근본적인 원인의 빈도 또는 가능성의 감소, 및 허혈성 또는 염증성 질병에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 유발된 손상의 개선 또는 복원(remediating)을 말한다.

[0018] 용어 "환자"는 본원에서 사용된 바와 같이 임의의 동물, 특히 포유동물을 의미하도록 의도된다. 따라서, 방법들은 인간 및 비인간 동물에 적용 가능하지만, 바람직하게는 마우스, 래트, 및 인간이 사용되며, 가장 바람직한 것은 인간이다.

[0019] 본원에 사용된 바와 같이, "CAMKK1 수준의 증가"는 환자의 장기 또는 조직에 정상적으로 존재하는 것보다 더 많은 환자의 장기 또는 조직 내 CAMKK1 단백질의 양을 의미한다.

[0020] 환자의 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가를 유도하는 단계를 포함하는, 상기 장기 또는 조직에서 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는 방법이 본원에서 개시된다.

[0021] CAMKK1 (칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 키나제 1; UniProtKB 번호 Q8N5S9로 공지되어 있는 인간 CAMKK1)은 칼슘-촉발 신호전달 캐스케이드에 속하고 많은 세포 과정에 수반된다. CAMKK1은 Ser/Thr 단백질 키나제 패밀리 및 CamKK 서브패밀리에 속하는 트랜스퍼라제이고, 심장, 췌장, 편도, 시상하부, 전립선 및 폐에서 발현된다. CAMKK1은 각각 CamK1 및 CamK4의 아미노산 Thr(177) 및 Thr(196)의 인산화에 의해 CamK1 및 CamK4를 활성화시킨다. CAMKK1 활성은 그 자체로 Ca2+/칼모듈린에 의한 조절을 받는다; CAMKK1의 활성은 인산화시 PKA (cAMP-의존성 단백질 키나제)에 의해 감소되고 Ca(2+)/칼모듈린의 존재 하에 PKA와 함께 인큐베이션에 의해 증가되지만 부재시에는 감소된다. 이러한 인산화 및 PKA에 의한 CAMKK1의 억제는 cAMP- 및 Ca2+-의존성 신호전달 경로 사이의 균형을 조절하는데 수반된다. CAMKK1의 핵산 서열 및 아미노산 서열은 각각 서열 번호:1 및 2에서 제시된다.

[0022] 당업자들은 허혈성 질병 및 염증성 질병이 조직 내 많은 다른 장기에서 발생할 수 있음을 알고 있다. 예를 들어, 허혈성 질병은 심장, 간, 신장, 뇌, 척추, 폐, 소장, 대장, 및 동맥에서 발생할 수 있다. 유사하게, 염증성 질병은 심장, 간, 신장, 뇌, 척추, 폐, 장, 동맥, 관절, 연골, 및 피부에서 발생할 수 있다. 따라서, 환자의 장기 또는 조직에서 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는 방법이 개시되며, 상기 장기 또는 조직은 심장, 간, 신장, 뇌, 척추, 폐, 소장, 대장, 동맥, 관절, 연골, 피부, 또는 이것들의 임의의 조합이다. 일부 구체예에서, 방법은 심장에서의 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 심근에서의 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 간에서의 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 신장에서의 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 뇌에서의 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 척추에서의 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 폐에서의 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 소장에서의 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 대장에서의 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 동맥에서의 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 관절에서의 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 연골에서의 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 피부에서의 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 방법은 상기 장기 또는 조직 중 어느 것에서의 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0023] 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준을 증가시키는데 적합한 기술은 CAMKK1 단백질의 투여, CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터의 투여, 증가된 수준의 CAMKK1을 생산하도록 변형된 세포의 투여, CAMKK1 수준을 증가시키도록 변형된 세포 배양물의 조정 배지의 투여, 또는 이것들의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0024] 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는, 예를 들어, 상기 장기 또는 조직에 CAMKK1 단백질을 투여함으로써 달성될 수 있다. 적합한 CAMKK1 단백질은 야생형 CAMKK1 또는 구성적으로 활성인 CAMKK1을 포함한다. 일부 양태에서, 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 상기 장기 또는 조직에 야생형 CAMKK1 단백질을 투여함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는

[0025] 상기 장기 또는 조직에 서열 번호:2에서 제시되는 야생형 CAMKK1 단백질을 투여함으로써 달성될 수 있다. 다른 양태에서, 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 구성적으로 활성인 CAMKK1을 투여함으로써 달성될 수 있다. 구성적으로 활성인 CAMKK1은 CAMKK1 1-413 절단부를 포함할 수 있다. 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 상기 장기 또는 조직에 서열 번호:4에서 제시된 CAMKK1 1-413 절단부를 투여함으로써 달성될 수 있다. 대안으로, 구성적으로 활성인 CAMKK1은 T108A 돌연변이, S459A 돌연변이, 또는 T108A/S459A 돌연변이 CAMKK1을 포함할 수 있다. 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 상기 장기 또는 조직에 서열 번호:6에서 제시된 T108A 돌연변이 CAMKK1을 투여함으로써 달성될 수 있다. 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 상기 장기 또는 조직에 서열 번호:8에서 제시된 S459A 돌연변이 CAMKK1을 투여함으로써 달성될 수 있다. 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 상기 장기 또는 조직에 서열 번호:10에서 제시된 T108A/S459A 돌연변이 CAMKK1을 투여함으로써 달성될 수 있다. 단백질 키나제 A에 의한 CAMKK1의 인산화는 CAMKK1 활성을 억제한다. 그러므로, 이 잔기들 중 하나 이상을 제거하거나 (예를 들어, 절단을 통해) Thr108 및 Ser459를 알라닌으로 돌연변이시킴으로써 구성적으로 활성이고 비-인산화 가능한 CAMKK1의 구성은, 예를 들어, 더 강력한 치료제를 발생시킬 수도 있다.

[0026] 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 상기 장기 또는 조직에 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터를 투여함으로써 달성될 수 있다. 벡터는 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 플라스미드를 투여함으로써 달성될 수 있다. 다른 양태에서, 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 바이러스 벡터를 투여함으로써 달성될 수 있다. 핵산은 야생형 CAMKK1 또는 구성적으로 활성인 CAMKK1을 암호화할 수 있다. 일부 양태에서, 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 야생형 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 투여함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 서열 번호:1에서 제시된 CAMKK1을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 투여함으로써 달성될 수 있다. 다른 양태에서, 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 구성적으로 활성인 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 투여함으로써 달성될 수 있다. 구성적으로 활성인 CAMKK1은 CAMKK1 1-413 절단부를 포함할 수 있다. 예를 들어, 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의

증가는 서열 번호:3에서 제시된 CAMKK1 1-413 절단부를 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 투여함으로써 달성될 수 있다. 대안으로, 구성적으로 활성인 CAMKK1은 T108A 돌연변이, S459A 돌연변이, 또는 T108A/S459A 돌연변이 CAMKK1을 포함할 수 있다. 예를 들어, 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 서열 번호:5에서 제시된 T108A 돌연변이 CAMKK1을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 투여함으로써 달성될 수 있다. 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 서열 번호:7에서 제시된 S459A 돌연변이 CAMKK1을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 투여함으로써 달성될 수 있다. 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 서열 번호:9에서 제시된 T108A/S459A 돌연변이 CAMKK1을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 투여함으로써 달성될 수 있다.

[0027] 개시된 방법에서의 사용에 적합한 벡터는 유전자 전달 및/또는 유전자 발현을 더 조절하거나, 또는 그렇지 않으면 표적화된 세포에 유익한 성질을 제공하는 구성요소 또는 작용기를 포함할 수 있다. 이러한 다른 구성요소들은, 예를 들어, 세포로의 결합 또는 표적화에 영향을 미치는 구성요소 (세포 유형 또는 조직-특이적 결합을 중재하는 구성요소 포함); 세포에 의한 벡터의 흡수에 영향을 미치는 구성요소; 흡수 후 세포 내에서 핵산의 국소화에 영향을 미치는 구성요소 (예컨대 핵 국소화를 중재하는 작용제); 및 핵산의 발현에 영향을 미치는 구성요소를 포함한다. 이러한 구성요소는 벡터의 자연적인 특징 (예컨대 결합 및 흡수를 중재하는 구성요소 또는 작용기를 가지는 특정 바이러스 벡터의 사용)으로서 제공될 수 있거나, 또는 벡터는 이러한 작용기를 제공하도록 변형될 수 있다. 이러한 구성요소는 또한 마커, 예컨대 흡수되어 벡터에 의해 전달된 핵산을 발현하는 세포를 검출하거나 선택하는데 사용될 수 있는 검출 가능한 및/또는 선택 가능한 마커를 포함한다. 선택 가능한 마커는, 예를 들어, 앰피실린 및 카나마이신을 포함한다. 일부 양태에서, 선택 가능한 마커는 벡터로부터 제거될 수 있다.

[0028] 적합한 바이러스 벡터는 아데노바이러스 (adenovirus; Ad), 아데노-관련 바이러스 (adeno-associated virus; AAV), 단순 헤르페스 바이러스 (herpes simplex virus; HSV), 레트로바이러스(retrovirus), 렌티바이러스(lentivirus), 및 알파바이러스(alphavirus)로부터 유도된 것들을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 인간 및 비-인간 바이러스 벡터 둘 다가 사용될 수 있다. 인간 바이러스 벡터가 사용되는 구체예에서, 바이러스 벡터는 인간에서 복제-결손인 것으로 변형될 수 있다.

[0029] CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터는 구성적으로 활성인 프로모터, 조직 특이적 프로모터, 또는 약물 유발성 프로모터 하에 존재한다. 예를 들어, 조직-특이적 프로모터는 CAMKK1을 암호화하는 핵산에 융합될 수 있으며, 그 발현을 특정 조직으로 제한한다.

[0030] CAMKK1을 암호화하는 핵산은 제한되는 것은 아니지만, 트랜스펙션 및 전기천공법을 포함하는, 업계에 공지된 기술에 의해 세포에 도입될 수 있다. 벡터는 트랜스펙션 또는 전기천공법 효율을 개선하도록 변형될 수도 있다.

[0031] 예시의 벡터 맵은 **도 1A-도 1D**에서 도시된다.

[0032] 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 증가된 수준의 CAMKK1을 생산하도록 변형된 세포를 투여함으로써 달성될 수 있다. 세포는, 예를 들어, CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터로 세포를 변형시킴으로써, CAMKK1의 발현을 유도하는 작용제로 세포를 변형시킴으로써, 또는 이것들의 조합에 의해 CAMKK1 수준이 증가하도록 변형될 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, CAMKK1 단백질은 야생형 또는 구성적으로 활성인 CAMKK1일 수 있다. 세포는 서열 번호:2에서 제시된 야생형 CAMKK1 단백질을 발현하도록 변형될 수 있다. 세포는 서열 번호:4에서 제시된 CAMKK1 1-413 단백질을 발현하도록 변형될 수 있다. 세포는 서열 번호:6에서 제시된 T108A 돌연변이 CAMKK1을 발현하도록 변형될 수 있다. 세포는 서열 번호:8에서 제시된 S459A 돌연변이 CAMKK1을 발현하도록 변형될 수 있다. 세포는 서열 번호:10에서 제시된 T108A/S459A 돌연변이 CAMKK1을 발현하도록 변형될 수 있다.

[0033] 일부 구체예에서, 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터로 변형된 세포를 투여함으로써 달성될 수 있다. 벡터는 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 세포는 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 플라스미드로 변형될 수 있다. 다른 양태에서, 세포는 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 바이러스 벡터로 변형될 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 플라스미드 또는 바이러스 벡터는 야생형 또는 구성적으로 활성인 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함할 수 있다. 세포는 서열 번호:1에서 제시된 야생형 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터로 변형될 수 있다. 세포는 서열 번호:3에서 제시된 CAMKK1 1-413 단백질을 암호화하는 핵산을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터로 변형될 수 있다. 세포는 서열 번호:5에서 제시된 T108A 돌연변이 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터로 변형될 수 있다. 세포는 서열 번호:7에서 제시된 S459A 돌연변이 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터로 변형될 수 있다. 세포는 서열 번호:9에

서 제시된 T108A/S459A 돌연변이 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터로 변형될 수 있다.

[0034] 다른 구체예에서, 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 CAMKK1의 발현을 유도하는 작용제로 변형된 세포를 투여함으로써 달성될 수 있다. CAMKK1의 발현을 유도하는데 적합한 작용제는 TGF-β, miR145, Dab2 억제제, 또는 이것들의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 양태에서, 세포는 TGF-β로 변형되어 상기 장기 또는 조직에 투여될 수 있다. 다른 양태에서, 세포는 miR145로 변형되어 상기 장기 또는 조직에 투여될 수 있다. 예를 들어, 세포는 서열 번호:17에서 제시된 miR145로 변형되어 상기 장기 또는 조직에 투여될 수 있다. 다른 양태에서, 세포는, 예를 들어, Dab2 siRNA와 같은 Dab2 억제제로 변형되어 상기 장기 또는 조직에 투여될 수 있다. 적합한 Dab2 siRNA는 서열 번호:11 및 12, 서열 번호:13 및 14, 또는 서열 번호:15 및 16에서 제시된 센스 및 안티센스 가닥을 포함하는 Dab2 siRNA를 포함한다. 예를 들어, 세포는 서열 번호:11 및 12에서 제시된 Dab2 siRNA로 변형되어 상기 장기 또는 조직에 투여될 수 있다. 세포는 서열 번호:13 및 14에서 제시된 Dab2 siRNA로 변형되어 상기 장기 또는 조직에 투여될 수 있다. 예를 들어, 세포는 서열 번호:15 및 16에서 제시된 Dab2 siRNA로 변형되어 상기 장기 또는 조직에 투여될 수 있다.

[0035] 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 CAMKK1의 수준을 증가시키도록 변형된 세포 배양물의 조정 배지를 투여함으로써 달성될 수 있다. 세포 배양물은, 예를 들어, CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터로 세포를 변형시킴으로써, CAMKK1의 발현을 유도하는 작용제로 세포를 변형시킴으로써, 또는 이것들의 조합에 의해 CAMKK1의 수준을 증가시키도록 변형될 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터로 변형된 세포 배양물의 조정 배지를 투여함으로써 달성될 수 있다. 벡터는 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 세포 배양물은 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 플라스미드로 변형될 수 있다. 다른 양태에서, 세포 배양물은 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 바이러스 벡터로 변형될 수 있다. 방법은 서열 번호:1에서 제시된 야생형 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터로 변형된 세포 배양물의 조정 배지를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 방법은 서열 번호:3에서 제시된 CAMKK1 1-413을 암호화하는 핵산을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터로 변형된 세포 배양물의 조정 배지를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 방법은 서열 번호:5에서 제시된 T108A 돌연변이 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터로 변형된 세포 배양물의 조정 배지를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 방법은 서열 번호:7에서 제시된 S459A 돌연변이 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터로 변형된 세포 배양물의 조정 배지를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 방법은 서열 번호:9에서 제시된 T108A/S459A 돌연변이 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 플라스미드 또는 바이러스 벡터로 변형된 세포 배양물의 조정 배지를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0036] 다른 구체예에서, 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 CAMKK1의 발현을 유도하는 작용제로 변형된 세포 배양물의 조정 배지를 투여함으로써 달성될 수 있다. CAMKK1의 발현을 유도하는데 적합한 작용제는 TGF-β, miR145, Dab2 억제제, 또는 이것들의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. **도 3**에서 나타난 바와 같이, TGF-β는 miR-145의 상향 조절로 이어지고, miR-145 상향 조절은 DAB2의 하향 조절로 이어지며, DAB2의 하향 조절은 CAMKK1의 상향 조절로 이어진다. 일부 양태에서, 세포 배양물은 TGF-β로 변형될 수 있다. 예를 들어, 세포 배양물은 적합한 양의 시간 동안 TGF-β와 함께 인큐베이션될 수 있고, 조정 배지 또는 그 일부가 수확될 수 있으며, 조정 배지는 상기 장기 또는 조직에 투여될 수 있다. 다른 양태에서, 세포 배양물은 miR145로 변형될 수 있다. 예를 들어, 세포 배양물은 miR145로 트랜스펙션될 수 있고, 조정 배지 또는 그 일부가 수확될 수 있으며, 조정 배지는 상기 장기 또는 조직에 투여될 수 있다. 세포 배양물은 서열 번호:17에서 제시된 miR145로 트랜스펙션될 수 있고, 조정 배지 또는 그 일부가 수확될 수 있으며, 조정 배지는 상기 장기 또는 조직에 투여될 수 있다. 다른 양태에서, 세포 배양물은, 예를 들어, Dab2 siRNA와 같은 Dab2 억제제로 변형될 수 있다. 세포 배양물은 Dab2 siRNA로 트랜스펙션될 수 있고, 조정 배지 또는 그 일부가 수확될 수 있으며, 조정 배지는 상기 장기 또는 조직에 투여될 수 있다. 세포 배양물은 서열 번호:11 및 12에서 제시된 Dab2 siRNA로 트랜스펙션될 수 있고, 조정 배지 또는 그 일부가 수확될 수 있으며, 조정 배지는 상기 장기 또는 조직에 투여될 수 있다. 세포 배양물은 서열 번호:13 및 14에서 제시된 Dab2 siRNA로 트랜스펙션될 수 있고, 조정 배지 또는 그 일부가 수확될 수 있으며, 조정 배지는 상기 장기 또는 조직에 투여될 수 있다. 세포 배양물은 서열 번호:15 및 16으로서 제시된 Dab2 siRNA로 트랜스펙션될 수 있고, 조정 배지 또는 그 일부가 수확될 수 있으며, 조정 배지는 상기 장기 또는 조직에 투여될 수 있다.

[0037] 증가된 수준의 CAMKK1을 생산하도록 변형된 세포 또는 조정 배지가 얻어지는 세포 배양물은 중간엽 줄기 세포일 수 있다.

[0038] 단백질, 벡터, 세포, 또는 조정 배지는 전신에, 허혈성 또는 염증이 발생된 조직에 직접적으로 또는 허혈성 또는 염증이 발생된 조직의 주변에 투여될 수 있다. 전신 투여에 적합한 기술은 장 투여 또는 비경구 투여 (주사, 주입, 또는 이식)를 포함한다. 단백질, 벡터, 세포, 또는 조정 배지는, 예를 들어, 경구로, 경막 외로, 대뇌 내로, 뇌실 내로, 동맥 내로, 관절 내로, 심장 내로, 근육 내로, 병소 내로, 복강 내로, 척추강 내로, 정맥 내로, 피하로, 또는 이것들의 임의의 조합으로 투여될 수 있다.

[0039] 허혈성 또는 염증성 질병은 급성 심근경색, 심부전, 말초 동맥 질환, 뇌졸중, 간 질환, 허혈성 신장 질환, 다발성 경화증(multiple sclerosis), 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 이식편 대 숙주 질환 (graft versus host disease; GVHD), 당뇨병, 만성 폐쇄성 폐 질환 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD), 류머티스성 관절염, 고형 장기 이식으로 인한 손상, 정형외과적 손상, 연골 장애, 상처, 또는 이것들의 임의의 조합일 수 있다. 따라서, 개시된 방법은 환자의 상기 나열된 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가를 유도함으로써 상기 장기 또는 조직 중 어느 것에서도 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0040] 개시된 방법은 하나 이상의 추가적인 재생 치료제를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 적합한 추가적인 재생 치료제는 골수, 지방 조직, 태반 조직, 탯줄, 와튼 젤리(Wharton's Jelly), 생리혈, 줄기 세포, M2 대식세포, 단핵구, 또는 이것들의 임의의 조합으로부터 유도된 중간엽 줄기 세포를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 줄기 세포는 신경 전구 세포, 내피 전구 세포, 장기 특이적 내인성 줄기 세포, 또는 이것들의 임의의 조합일 수 있다. 일부 양태에서, 방법은 신경 전구 세포를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 방법은 내피 전구 세포를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 방법은 내인성 줄기 세포, 예컨대 심장 ckit+ 세포를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 방법은 상기 줄기 세포의 임의의 조합을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0041] 실시예

[0042] 하기 실시예는 본원에서 개시된 구체예들 중 일부를 추가로 기술하기 위해 제공된다. 실시예는 개시된 구체예를 제한하는 것이 아니라, 예시하려는 것이다.

[0043] 성장 인자 형질전환 성장 인자 베타 (TGF-β)로 MSC의 전처리는 세포의 면역 억제 및 혈관 신생 촉진 활성을 증가시키고 향상된 재생 능력을 초래하였다 (**도 2**). AMI의 설치류 모델에서, TGF-β 처리된 MSC로부터 수거된 조정 배지를 심장에 전달하였다. 미처리 MSC의 조정 배지의 전달과 비교하여 개선된 심장 기능이 나타났다.

[0044] 수용체 결합 후, MSC 세포의 TGF-β 처리는 microRNA miR145의 증가에 의해 중재되는, TGF-β1 수용체 어댑터 (adaptor) 단백질인, 불능 상동체 2 (Dab2) 발현의 감소를 초래하였다 (**도 3**). siRNA를 사용하여 MSC에서 Dab2 발현을 감소시키는 것은 또한 AMI의 설치류 모델에서 심장에 전달될 때 미처리 MSC의 조정 배지와 비교하여 트랜스펙션된 세포로부터 수거된 조정 배지로부터 심장 기능의 개선된 이점을 초래하였다 (**도 2**). 대조표준 및 Dab2:siRNA 트랜스펙션된 MSC에서 특정 케모킨 및 성장 인자의 수준을 비교하였고 FGF-2, PDGF-b, IGF-1, SDF-1 또는 SFRP-2에서 차이가 없음을 관찰하였다 (데이터 미도시).

[0045] MSC의 향상된 세크리톰으로 이어지는 분자 메커니즘을 확인하기 위해서, Illumina 유전자 배열 스크리닝을 수행하여 Dab-2 하향 조절의 세 가지 다른 메커니즘에 대한 반응으로 유전자 변화를 확인하였다: TGF-β 처리, 미처리 세포와 비교하여 Dab2에 대하여 miR145로 트랜스펙션 및 siRNA로 트랜스펙션. 이 실험에서, 처리된 세포 (TGF-β, mir145, 또는 siRNA Dab2) 또는 미처리 세포의 cRNA 샘플을 Illumina Rat-Ref12 발현 BeadChip에 잡종화하였다.

[0046] 간략히 말하면, 표지된 cRNA 샘플을 Illumina RatRef-12 발현 BeadChip에 잡종화하였으며, 이것을 Illumina Beadstation GX (Illumina, San Diego, CA, USA)를 사용하여 스캔하였다. 각각의 BeadChip은 미국 국립 생물공학 정보센터(National Center for Biotechnology Information; NCBI) 참조 서열 (RefSeq) 데이터베이스로부터 선택된 22,523개의 프로브를 함유한다. 마이크로어레이 이미지를 분석하였고 Illumina Beadstudio 소프트웨어 (Illumina, San Diego, CA, USA)를 사용하여 강도 데이터를 표준화하였다.

[0047] 차별적으로 발현된 유전자를 선택하기 위해서, 웰치 2샘플 t-테스트(Welch two sample t-test)를 수행하였다. 결과를 배수 변화 및 검출 p-값과 조합하여 차별적으로 발현된 유전자를 확인하였다. 구체적으로, 선택 기준은 세 번의 반복에 대하여 0.1 이하인 검출 p-값의 합계, 0.05 이하의 평균 p-값, 및 대조표준 및 처리된 샘플 사이에서 1.5 이상의 배수 변화를 포함한다. 이에 더하여, 집합 연산을 수행하여 공통적으로 탈조절된 (deregulated) 분자들을 확인하였다.

[0048] 차별적으로 발현되는 유전자의 확인 후, 이 유전자들 및 상응하는 발현값을 함유하는 데이터 세트를 Ingenuity Systems Pathway Analysis (IPA) 소프트웨어 (Ingenuity Systems, Redwood City, CA)에 업로드하였다. TGFβ1, miR-145 및 Dab2, 뿐만 아니라 이 차별적으로 발현된 유전자들을 IPA에서 초점 분자로서 표시하였다. 시드(seed)의 역할을 하는 초점 분자 및 Ingenuity Knowledge Base의 다른 분자들과의 관계를 확인하였고 두 개의 분자 간의 생물학적 관계 (결절점)가 방향성 엣지(directed edge)로서 표현된 일련의 네트워크 (방향성 그래프)로서 제공하였다. 이에 더하여, 작용기 및 표준 경로 분석을 IPA를 사용하여 수행하였다. 초점 분자 및 그것들과 밀접하게 관련된 유전자들을 분석하였고 과발현된 작용기 및 표준 경로를 확인하였다. 이 유전자들과 작용기 또는 표준 경로 사이의 연관성의 유의성을 초점 분자 및 기/경로 사이의 연관성이 단지 우연히 설명될 확률을 결정하는 피셔 정확 테스트(Fisher's exact test)를 사용하여 얻어진 p 값을 사용하여 측정하였다. 이 연구에서는 0.05의 컷오프(cutoff) 역가를 사용하였다.

[0049] 미처리 세포와 비교하여 처리된 세포로부터 공통적으로 유의한 ($p<0.05$) 스물세 개의 (23) 차별적으로 발현된 유전자 (>1.5 배 차이)를 확인하였다 (**표 1**). 경로 분석은 miR145의 다운스트림에서 하나의 유전자, 칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 키나제 1 (CAMKK1), TGF-β 신호전달 및 dab-2 하향 조절을 확인하였으며, 이는 본원에서 MSC 세크리톰 및 작용기를 조절하는 것으로 나타난다. 독립적인 실험으로 Dab2의 하향 조절이 CAMKK1 발현의 상향 조절을 초래하고 CAMKK1 단백질의 상향 조절과 연관성이 있음을 확인하였다 (**도 4**).

표 1

[0050] siRNA:Dab2, miRNA145, 또는 TGFβ의 처리 하에 차별적으로 발현된 유전자의 분석

Entrez 유전자 명칭 (기호)	평균 배수 변화	평균 p_값	위치
아넥신 A3 (ANXA3)	-22.07	0.03	세포질
Rho GDP 분리 억제제 (GDI) 베타 (ARHGDIB)	-19.47	0.01	세포질
BCL2-관련 단백질 A1 (BCL2A1)	-4.31	0.00	세포질
ATPase, H+ 운반, 리소좀성 42kDa, V1 서브유닛 C1 (ATP6V1C1)	-3.83	0.02	세포질
ATP-결합 카세트, 서브-패밀리 B (MDR/TAP), 멤버 9 (ABCB9)	-2.95	0.02	세포질
탄산 탈수효소 III, 근육 특이적 (CA3)	-2.54	0.01	세포질
칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나제 키나제 1, 알파 (CAMKK1)	1.72	0.01	세포질
아포리포단백질 E (APOE)	-23.52	0.01	세포 외부
보체 성분 1, q 하위성분, C 사슬 (C1QC)	-14.50	0.03	세포 외부
보체 성분 1, q 하위성분, A 사슬 (C1QA)	-5.65	0.01	세포 외부
트롬보스폰딘 1형 모티프를 가진 ADAM 메탈로펩티다제 1 (ADAMTS1)	2.51	0.01	세포 외부
동종이식편 염증 인자 1 (AIF1)	-15.20	0.02	핵
탄산 탈수효소 IX (CA9)	-10.81	0.02	핵
CD68 분자 (CD68)	-20.28	0.01	막
CD83 분자 (CD83)	-6.66	0.02	막
아라키도네이트 5-리포옥시게나제-활성화 단백질 (ALOX5AP)	-3.36	0.02	막
아르기닌 바소프레신 수용체 1A (AVPR1A)	-2.98	0.02	막
아밀로이드 베타 (A4) 전구체 단백질 (App)	-2.39	0.02	막
알라닌 및 아르기닌 풍부 도메인 함유 단백질 (AARD)	-27.08	0.02	모름
ADP-리보실화 인자-유사 11 (ARL11)	-6.77	0.01	모름
Cd300 분자-유사 패밀리 멤버 E, 위유전자 1 (Cd300le-ps1)	-4.08	0.01	모름
아르마딜로 반복 함유, X-연결된 2 (ARMCX2)	-2.78	0.01	모름
아르기닌 바소프레신-유도된 1 (AVPI1)	-1.78	0.01	모름

[0051] 실시간 PCR을 수행하여 Dab2의 하향 조절이 배양 중인 MSC에서 CAMKK1의 상향 조절로 이어짐을 확인하였다 (데이터 미도시). 웨스턴 블롯 분석으로 이 상향 조절이 CAMKK1 단백질 발현의 증가와 연관성이 있음을 확인하였다 (데이터 미도시).

[0052] CAMKK1은 앞서 내인성 재생 경로의 유도 또는 향상에 수반되는 것으로 입증되었다. MSC 세크리톰을 조절하는데

있어서 CAMKK1의 역할을 입증하기 위해서, MSC에서 CAMKK1 siRNA로의 트랜스펙션을 통해 CAMKK1 발현을 하향 조절하였다. **도 5A**의 데이터는 LAD 결찰시 경색 경계 구역으로 2백만 개의 MSC 또는 2백만 개의 MSC의 농축된 조정 배지의 주사가 AMI 후 14일 후 좌심실 기능의 MSC 중재된 보존의 억제, 구체적으로는, 각각 심장 기능의 30% 및 20% 증가를 초래함을 나타낸다. 하지만, CAMKK1의 부재시에는, MSC 또는 MSC 조정 배지의 주사에 대한 반응으로 심장 기능이 유의하게 증가하지는 않았다 (**도 5A**). CAMKK1의 부재가 어떻게 MSC 주사에 대한 심근의 반응을 변화시키는지의 이해를 시작하기 위해서, MSC 및 MSC 조정 배지 주사에 반응하는 콜라겐 침착 면적 및 혈관 밀도를 정량화하였다. 대조표준 MSC와 비교하여 CAMKK1:siRNA가 트랜스펙션된 MSC에 대한 반응으로 콜라겐 침착의 증가 (**도 5B**) 및 혈관 밀도 증가의 둔화 (**도 5C**)를 관찰하였다. 이 데이터들은 CAMKK1의 조절이 잠재적으로 다수의 메커니즘을 통해 MSC 세크리톰 및 후속 심근 회복을 변화시킨다는 것을 입증한다. 중요하게는, TGF-β1 전처리된 MSC에서 CAMKK1의 하향 조절이 또한 이 세포들의 조정 배지를 비활성으로 만든다 (데이터 미도시).

[0053] MSC에서 CAMKK1 발현에 의해 조절되는 측분비 인자의 정의를 시작하기 위해서, 스크램블 또는 CAMKK1:siRNA로 트랜스펙션된 MSC의 조정 배지를 분석하였다. 배지를 트랜스펙션 후 24시간에 시작하여 24시간 동안 컨디셔닝하였다. 배지를 심장 내 주사를 위한 것처럼 농축하였다. 농축된 조정 배지를 나일론 기반 사이토카인 배열을 사용하여 분석하였다. CAMKK1의 상향 조절이 치유 후에 일어난다는 가설과 일치하게, CAMKK1의 하향 조절은 5개의 사이토카인의 상향 조절을 초래하였으며, 그 중 4개는 염증 세포 모집에 관한 것이다.

[0054] CAMKK1 경로의 활성화가 다른 세포 유형의 향상된 재생 능력을 초래할 수 있는지를 테스트하기 위해서, CMV 프로모터의 다운스트림에서 CAMKK1을 암호화하는 플라스미드를 개발하여 CAMKK1 활성의 상향 조절이 개선된 심장 기능을 초래한다는 것을 입증하는데 이용하였다. 설치류에서 LAD 결찰에 의한 AMI의 유도 후, CAMKK1 암호화 플라스미드 (KCP-CAMKK1) 또는 비히클을 심장에 직접 또는 경색 영역 주위에 주사하였다. 심장 기능을 1주 및 2주 후에 측정하였고 비히클 (식염수 또는 글루코스) 처리된 동물과 비교하여 KCP-CAMKK1 처리된 동물에서 심초음파 검사에 의해 측정된 바와 같이 심장 기능의 개선을 초래하였다 (**도 6**). 종합해 보면, 데이터는 CAMKK1의 과발현을 통한 CAMKK1 신호전달 경로의 활성화가 심장에서 향상된 재생을 초래한다는 것을 입증한다.

[0055] CAMKK1의 상향 조절이 조직 회복을 유도하기에 충분한지를 결정하기 위해서, 대조군과 CAMKK1 과발현 MSC 및 대조군과 CAMKK1 과발현 MSC의 조정 배지를 이용한 연구를 수행하였다. 도 8A 및 도 8B의 데이터는 MSC에서 CAMKK1의 과발현이 AMI에서 MSC 및 MSC 조정 배지 기능을 향상시켰음을 입증한다.

[0056] CAMKK1을 과발현시키기 위해 CMV 프로모터를 사용한 cDNA 발현 벡터를 생성하여 MSC의 부재시 CAMKK1 과발현이 AMI의 설정에서 좌심실에 대한 MSC 유사 효과로 이어질 수 있는지를 평가하였다. 플라스미드 cDNA의 5 x 100 ug 주사액을 LAD 결찰시 경색 경계 구역 주위로 전달하였다. 시간의 함수로서 AMI 후 LV 기능을 정량화하였다. 도 7에서 도시된 바와 같이 MSC의 부재시 CAMKK1 과발현은 LV 기능의 유의한 보존 또는 회복으로 이어졌다.

[0057] 도 5B 및 C에서 나타난 실험의 마지막에 조직의 조직학적 분석 (데이터 미도시)은 CAMKK1이 일관적으로 다음으로 이어짐을 입증하였다:

[0058] - 마손 3색 염색에 의해 측정된 바와 같이 경색 크기 및 심근 섬유증의 감소;

[0059] - 경색 경계 구역에서 혈관 밀도의 증가.

[0060] SDF-1에 대한 CAMKK1의 효과, 또는 CAMKK1 발현에 대한 SDF-1의 효과는 관찰되지 않았다 (데이터 미도시). CAMKK1 접근법은 완전히 시너지 효과를 나타낼 가능성을 갖지만 SDF-1에는 중복되지 않는 것으로 나타난다.

[0061] *요약*

[0062] 본원에서 개시된 바와 같이, CAMKK1은 MSC 기능의 주요 조절자로서 확인되었다. SDF-1:CXCR4 축 및 CAMKK1이 유도된 발현에 관련하여 분자 중첩이 없다는 사실은 CAMKK1 및 SDF-1의 조합이 가장 명백하게는 급성 손상에서, 및 유사하게는 만성 조직 손상에서 시너지 효과를 가져야 한다는 것을 제안한다.

[0063] 개시된 방법은 MSC를 포함하는 여러 세포 유형으로부터 재생 세크리톰 (분비된 분자)의 향상을 유도한다. 어떠한 이론에도 결부되지 않으면서, 증가된 수준의 CAMKK1은 CAMKK1을 발현하는 상기 세포의 분비된 인자의 변화를 통해 향상된 기능적 이점을 초래할 것으로 생각된다. 이 세크리톰 유도는 새로운 재생 치료법으로서 사용될 수 있다.

[0064] 당업자들은 바람직한 구체예에 대하여 많은 변화 및 변형이 이루어질 수 있고 이러한 변화 및 변형은 본 발명의 사상을 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다는 것을 인정할 것이다. 그러므로, 첨부된 청구범위는 본 발명의 진

정한 사상 및 범위 내에 속하는 이러한 모든 동등한 변화를 커버하도록 의도된다.

[0065] 이 문서에서 인용되고 기술된 각각의 특허, 특허 출원, 및 간행물의 개시물은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

표 2

서열

CAMKK1 핵산 (NM_032294)	ATGGAGGGGGGTCCAGCTGTCTGCTGCCAGGATCCTCGGGCAGAG CTGGTAGAACGGGTGGCAGCCATCGATGTGACTCACTTGGAGGAG GCAGATGGTGGCCCAGAGCCTACTAGAAACGGTGTGGACCCCCCA CCACGGGCCAGAGCTGCCTCTGTGATCCCTGGCAGTACTTCAAGAC TGCTCCCAGCCCGGCCTAGCCTCTCAGCCAGGAAGCTTTCCCTACA GGAGCGGCCAGCAGGAAGCTATCTGGAGGCGCAGGCTGGGCCTTA TGCCACGGGGCCTGCCAGCCACATCTCCCCCCGGGCCTGGCGGAGG CCCACCATCGAGTCCCACCACGTGGCCATCTCAGATGCAGAGGACT GCGTGCAGCTGAACCAGTACAAGCTGCAGAGTGAGATTGGCAAGG GTGCCTACGGTGTGGTGAGGCTGGCCTACAACGAAAGTGAAGACA GACACTATGCAATGAAAGTCCTTTCCAAAAAGAAGTTACTGAAGC AGTATGGCTTTCCACGTCGCCCTCCCCCGAGAGGGTCCCAGGCTGC CCAGGGAGGACCAGCCAAGCAGCTGCTGCCCCTGGAGCGGGTGTA CCAGGAGATTGCCATCCTGAAGAAGCTGGACCACGTGAATGTGGT CAAACTGATCGAGGTCCTGGATGACCCAGCTGAGGACAACCTCTAT TTGGTGTTTGACCTCCTGAGAAAGGGGCCCGTCATGGAAGTGCCCT GTGACAAGCCCTTCTCGGAGGAGCAAGCTCGCCTCTACCTGCGGGA CGTCATCCTGGGCCTCGAGTACTTGCACTGCCAGAAGATCGTCCAC AGGGACATCAAGCCATCCAACCTGCTCCTGGGGGATGATGGGCAC GTGAAGATCGCCGACTTTGGCGTCAGCAACCAGTTTGAGGGGAAC GACGCTCAGCTGTCCAGCACGGCGGGAACCCCAGCATTCATGGCCC CCGAGGCCATTTCTGATTCCGGCCAGAGCTTCAGTGGGAAGGCCTT GGATGTATGGGCCACTGGCGTCACGTTGTACTGCTTTGTCTATGGG AAGTGCCCATTCATCGACGATTTCATCCTGGCCCTCCACAGGAAGA TCAAGAATGAGCCCGTGGTGTTTCCTGAGGAGCCAGAAATCAGCG AGGAGCTCAAGGACCTGATCCTGAAGATGTTAGACAAGAATCCCG AGACGAGAATTGGGGTGCCAGACATCAAGTTGCACCCTTGGGTGA CCAAGAACGGGGAGGAGCCCCTTCCTTCGGAGGAGGAGCACTGCA GCGTGGTGGAGGTGACAGAGGAGGAGGTTAAGAACTCAGTCAGGC TCATCCCCAGCTGGACCACGGTGATCCTGGTGAAGTCCATGCTGAG GAAGCGTTCCTTTGGGAACCCGTTTGAGCCCCAAGCACGGAGGGA AGAGCGATCCATGTCTGCTCCAGGAAACCTACTGGTGAAAGAAGG GTTTGGTGAAGGGGGCAAGAGCCCAGAGCTCCCCGGCGTCCAGGA AGACGAGGCTGCATCCTGA **(서열 번호:1)**
CAMKK1 단백질	MEGGPAVCCQDPRAELVERVAAIDVTHLEEADGGPEPTRNGVDPPPR ARAASVIPGSTSRLLPARPSLSARKLSLQERPAGSYLEAQAGPYATGPA SHISPRAWRRPTIESHHVAISDAEDCVQLNQYKLQSEIGKGAYGVVRL AYNESEDRHYAMKVLSKKKLLKQYGFPRRPPPRGSQAAQGGPAKQL LPLERVYQEIAILKKLDHVNVVKLIEVLDDPAEDNLYLVFDLLRKGPV MEVPCDKPFSEEQARLYLRDVILGLEYLHCQKIVHRDIKPSNLLLGDD GHVKIADFGVSNQFEGNDAQLSSTAGTPAFMAPEAISDSGQSFSGKAL DVWATGVTLYCFVYGKCPFIDDFILALHRKIKNEPVVFPEEPEISEELK DLILKMLDKNPETRIGVPDIKLHPWVTKNGEEPLPSEEEHCSVVEVTEE EVKNSVRLIPSWTTVILVKSMLRKRSFGNPFEPQARREERSMSAPGNL LVKEGFGEGGKSPELPGVQEDEAAS **(서열 번호:2)**

[0066]

[0067]

CAMKK1 1-413 핵산	ATGGAGGGGGGTCCAGCTGTCTGCTGCCAGGATCCTCGGGCAGAG CTGGTAGAACGGGTGGCAGCCATCGATGTGACTCACTTGGAGGAG GCAGATGGTGGCCCAGAGCCTACTAGAAACGGTGTGGACCCCCCA CCACGGGCCAGAGCTGCCTCTGTGATCCCTGGCAGTACTTCAAGAC TGCTCCCAGCCCGGCCTAGCCTCTCAGCCAGGAAGCTTTCCCTACA GGAGCGGCCAGCAGGAAGCTATCTGGAGGCGCAGGCTGGGCCTTA TGCCACGGGGCCTGCCAGCCACATCTCCCCCCGGGCCTGGCGGAGG CCCACCATCGAGTCCCACCACGTGGCCATCTCAGATGCAGAGGACT GCGTGCAGCTGAACCAGTACAAGCTGCAGAGTGAGATTGGCAAGG GTGCCTACGGTGTGGTGAGGCTGGCCTACAACGAAAGTGAAGACA GACACTATGCAATGAAAGTCCTTTCCAAAAAGAAGTTACTGAAGC AGTATGGCTTTCCACGTCGCCCTCCCCCGAGAGGGTCCCAGGCTGC CCAGGGAGGACCAGCCAAGCAGCTGCTGCCCCTGGAGCGGGTGTA CCAGGAGATTGCCATCCTGAAGAAGCTGGACCACGTGAATGTGGT CAAACTGATCGAGGTCCTGGATGACCCAGCTGAGGACAACCTCTAT TTGGTGTTTGACCTCCTGAGAAAGGGGCCCGTCATGGAAGTGCCCT GTGACAAGCCCTTCTCGGAGGAGCAAGCTCGCCTCTACCTGCGGGA CGTCATCCTGGGCCTCGAGTACTTGCACTGCCAGAAGATCGTCCAC AGGGACATCAAGCCATCCAACCTGCTCCTGGGGGATGATGGGCAC GTGAAGATCGCCGACTTTGGCGTCAGCAACCAGTTTGAGGGGAAC GACGCTCAGCTGTCCAGCACGGCGGGAACCCCAGCATTCATGGCCC CCGAGGCCATTTCTGATTCCGGCCAGAGCTTCAGTGGGAAGGCCTT GGATGTATGGGCCACTGGCGTCACGTTGTACTGCTTTGTCTATGGG AAGTGCCCATTCATCGACGATTTCATCCTGGCCCTCCACAGGAAGA TCAAGAATGAGCCCGTGGTGTTTCCTGAGGAGCCAGAAATCAGCG AGGAGCTCAAGGACCTGATCCTGAAGATGTTAGACAAGAATCCCG AGACGAGAATTGGGGTGCCAGACATCAAGTTGCACCCTTGGGTGA CCAAGAACGGGTGA **(서열 번호:3)**
CAMKK1 1-413 단백질	MEGGPAVCCQDPRAELVERVAAIDVTHLEEADGGPEPTRNGVDPPPR ARAASVIPGSTSRLLPARPSLSARKLSLQERPAGSYLEAQAGPYATGPA SHISPRAWRRPTIESHHVAISDAEDCVQLNQYKLQSEIGKGAYGVVRL AYNESEDRHYAMKVLSKKKLLKQYGFPRRPPPRGSQAAQGGPAKQL LPLERVYQEIAILKKLDHVNVVKLIEVLDDPAEDNLYLVFDLLRKGPV MEVPCDKPFSEEQARLYLRDVILGLEYLHCQKIVHRDIKPSNLLLGDD GHVKIADFGVSNQFEGNDAQLSSTAGTPAFMAPEAISDSGQSFSGKAL DVWATGVTLYCFVYGKCPFIDDFILALHRKIKNEPVVFPEEPEISEELK DLILKMLDKNPETRIGVPDIKLHPWVTKNG **(서열 번호:4)**
CAMKK1 T108A 핵산	ATGGAGGGGGGTCCAGCTGTCTGCTGCCAGGATCCTCGGGCAGAG CTGGTAGAACGGGTGGCAGCCATCGATGTGACTCACTTGGAGGAG GCAGATGGTGGCCCAGAGCCTACTAGAAACGGTGTGGACCCCCCA CCACGGGCCAGAGCTGCCTCTGTGATCCCTGGCAGTACTTCAAGAC TGCTCCCAGCCCGGCCTAGCCTCTCAGCCAGGAAGCTTTCCCTACA GGAGCGGCCAGCAGGAAGCTATCTGGAGGCGCAGGCTGGGCCTTA TGCCACGGGGCCTGCCAGCCACATCTCCCCCCGGGCCTGGCGGAGG CCCGACATCGAGTCCCACCACGTGGCCATCTCAGATGCAGAGGACT GCGTGCAGCTGAACCAGTACAAGCTGCAGAGTGAGATTGGCAAGG GTGCCTACGGTGTGGTGAGGCTGGCCTACAACGAAAGTGAAGACA GACACTATGCAATGAAAGTCCTTTCCAAAAAGAAGTTACTGAAGC AGTATGGCTTTCCACGTCGCCCTCCCCCGAGAGGGTCCCAGGCTGC

	CCAGGGAGGACCAGCCAAGCAGCTGCTGCCCCTGGAGCGGGTGTA CCAGGAGATTGCCATCCTGAAGAAGCTGGACCACGTGAATGTGGT CAAACTGATCGAGGTCCTGGATGACCCAGCTGAGGACAACCTCTAT TTGGTGTTTGACCTCCTGAGAAAGGGGCCCGTCATGGAAGTGCCCT GTGACAAGCCCTTCTCGGAGGAGCAAGCTCGCCTCTACCTGCGGGA CGTCATCCTGGGCCTCGAGTACTTGCACTGCCAGAAGATCGTCCAC AGGGACATCAAGCCATCCAACCTGCTCCTGGGGGATGATGGGCAC GTGAAGATCGCCGACTTTGGCGTCAGCAACCAGTTTGAGGGGAAC GACGCTCAGCTGTCCAGCACGGCGGGAACCCCAGCATTCATGGCCC CCGAGGCCATTTCTGATTCCGGCCAGAGCTTCAGTGGGAAGGCCTT GGATGTATGGGCCACTGGCGTCACGTTGTACTGCTTTGTCTATGGG AAGTGCCCATTCATCGACGATTTCATCCTGGCCCTCCACAGGAAGA TCAAGAATGAGCCCGTGGTGTTTCCTGAGGAGCCAGAAATCAGCG AGGAGCTCAAGGACCTGATCCTGAAGATGTTAGACAAGAATCCCG AGACGAGAATTGGGGTGCCAGACATCAAGTTGCACCCTTGGGTGA CCAAGAACGGGGAGGAGCCCCTTCCTTCGGAGGAGGAGCACTGCA GCGTGGTGGAGGTGACAGAGGAGGAGGTTAAGAACTCAGTCAGGC TCATCCCCAGCTGGACCACGGTGATCCTGGTGAAGTCCATGCTGAG GAAGCGTTCCTTTGGGAACCCGTTTGAGCCCCAAGCACGGAGGGA AGAGCGATCCATGTCTGCTCCAGGAAACCTACTGGTGAAAGAAGG GTTTGGTGAAGGGGGCAAGAGCCCAGAGCTCCCCGGCGTCCAGGA AGACGAGGCTGCATCCTGA **(서열 번호:5)**
CAMKK1 T108A 단백질	MEGGPAVCCQDPRAELVERVAAIDVTHLEEADGGPEPTRNGVDPPPR ARAASVIPGSTSRLLPARPSLSARKLSLQERPAGSYLEAQAGPYATGPA SHISPRAWRRPDIESHHVAISDAEDCVQLNQYKLQSEIGKGAYGVVRL AYNESEDRHYAMKVLSKKKLLKQYGFPRRPPPRGSQAAQGGPAKQL LPLERVYQEIAILKKLDHVNVVKLIEVLDDPAEDNLYLVFDLLRKGPV MEVPCDKPFSEEQARLYLRDVILGLEYLHCQKIVHRDIKPSNLLLGDD GHVKIADFGVSNQFEGNDAQLSSTAGTPAFMAPEAISDSGQSFSGKAL DVWATGVTLYCFVYGKCPFIDDFILALHRKIKNEPVVFPEEPEISEELK DLILKMLDKNPETRIGVPDIKLHPWVTKNGEEPLPSEEEHCSVVEVTEE EVKNSVRLIPSWTTVILVKSMLRKRSFGNPFEPQARREERSMSAPGNL LVKEGFGEGGKSPELPGVQEDEAAS **(서열 번호:6)**
CAMKK1 S459A 핵산	ATGGAGGGGGGTCCAGCTGTCTGCTGCCAGGATCCTCGGGCAGAG CTGGTAGAACGGGTGGCAGCCATCGATGTGACTCACTTGGAGGAG GCAGATGGTGGCCCAGAGCCTACTAGAAACGGTGTGGACCCCCCA CCACGGGCCAGAGCTGCCTCTGTGATCCCTGGCAGTACTTCAAGAC TGCTCCCAGCCCGGCCTAGCCTCTCAGCCAGGAAGCTTTCCCTACA GGAGCGGCCAGCAGGAAGCTATCTGGAGGCGCAGGCTGGGCCTTA TGCCACGGGGCCTGCCAGCCACATCTCCCCCCGGGCCTGGCGGAGG CCCACCATCGAGTCCCACCACGTGGCCATCTCAGATGCAGAGGACT GCGTGCAGCTGAACCAGTACAAGCTGCAGAGTGAGATTGGCAAGG GTGCCTACGGTGTGGTGAGGCTGGCCTACAACGAAAGTGAAGACA GACACTATGCAATGAAAGTCCTTTCCAAAAAGAAGTTACTGAAGC AGTATGGCTTTCCACGTCGCCCTCCCCCGAGAGGGTCCCAGGCTGC CCAGGGAGGACCAGCCAAGCAGCTGCTGCCCCTGGAGCGGGTGTA CCAGGAGATTGCCATCCTGAAGAAGCTGGACCACGTGAATGTGGT CAAACTGATCGAGGTCCTGGATGACCCAGCTGAGGACAACCTCTAT TTGGTGTTTGACCTCCTGAGAAAGGGGCCCGTCATGGAAGTGCCCT

[0068]

	GTGACAAGCCCTTCTCGGAGGAGCAAGCTCGCCTCTACCTGCGGGA CGTCATCCTGGGCCTCGAGTACTTGCACTGCCAGAAGATCGTCCAC AGGGACATCAAGCCATCCAACCTGCTCCTGGGGGATGATGGGCAC GTGAAGATCGCCGACTTTGGCGTCAGCAACCAGTTTGAGGGGAAC GACGCTCAGCTGTCCAGCACGGCGGGAACCCCAGCATTCATGGCCC CCGAGGCCATTTCTGATTCCGGCCAGAGCTTCAGTGGGAAGGCCTT GGATGTATGGGCCACTGGCGTCACGTTGTACTGCTTTGTCTATGGG AAGTGCCCATTCATCGACGATTTCATCCTGGCCCTCCACAGGAAGA TCAAGAATGAGCCCGTGGTGTTTCCTGAGGAGCCAGAAATCAGCG AGGAGCTCAAGGACCTGATCCTGAAGATGTTAGACAAGAATCCCG AGACGAGAATTGGGGTGCCAGACATCAAGTTGCACCCTTGGGTGA CCAAGAACGGGGAGGAGCCCCTTCCTTCGGAGGAGGAGCACTGCA GCGTGGTGGAGGTGACAGAGGAGGAGGTTAAGAACTCAGTCAGGC TCATCCCCAGCTGGACCACGGTGATCCTGGTGAAGTCCATGCTGAG GAAGCGTGACTTTGGGAACCCGTTTGAGCCCCAAGCACGGAGGGA AGAGCGATCCATGTCTGCTCCAGGAAACCTACTGGTGAAAGAAGG GTTTGGTGAAGGGGGCAAGAGCCCAGAGCTCCCCGGCGTCCAGGA AGACGAGGCTGCATCCTGA **(서열 번호:7)**
CAMKK1 S459A 단백질	MEGGPAVCCQDPRAELVERVAAIDVTHLEEADGGPEPTRNGVDPPPR ARAASVIPGSTSRLLPARPSLSARKLSLQERPAGSYLEAQAGPYATGPA SHISPRAWRRPTIESHHVAISDAEDCVQLNQYKLQSEIGKGAYGVVRL AYNESEDRHYAMKVLSKKKLLKQYGFPRRPPPRGSQAAQGGPAKQL LPLERVYQEIAILKKLDHVNVVKLIEVLDDPAEDNLYLVFDLLRKGPV MEVPCDKPFSEEQARLYLRDVILGLEYLHCQKIVHRDIKPSNLLLGDD GHVKIADFGVSNQFEGNDAQLSSTAGTPAFMAPEAISDSGQSFSGKAL DVWATGVTLYCFVYGKCPFIDDFILALHRKIKNEPVVFPEEPEISEELK DLILKMLDKNPETRIGVPDIKLHPWVTKNGEEPLPSEEEHCSVVEVTEE EVKNSVRLIPSWTTVILVKSMLRKRDFGNPFEPQARREERSMSAPGNL LVKEGFGEGGKSPELPGVQEDEAAS **(서열 번호:8)**
CAMKK1 T108A/S459A 핵산	ATGGAGGGGGGTCCAGCTGTCTGCTGCCAGGATCCTCGGGCAGAG CTGGTAGAACGGGTGGCAGCCATCGATGTGACTCACTTGGAGGAG GCAGATGGTGGCCCAGAGCCTACTAGAAACGGTGTGGACCCCCCA CCACGGGCCAGAGCTGCCTCTGTGATCCCTGGCAGTACTTCAAGAC TGCTCCCAGCCCGGCCTAGCCTCTCAGCCAGGAAGCTTTCCCTACA GGAGCGGCCAGCAGGAAGCTATCTGGAGGCGCAGGCTGGGCCTTA TGCCACGGGGCCTGCCAGCCACATCTCCCCCCGGGCCTGGCGGAGG CCCGACATCGAGTCCCACCACGTGGCCATCTCAGATGCAGAGGACT GCGTGCAGCTGAACCAGTACAAGCTGCAGAGTGAGATTGGCAAGG GTGCCTACGGTGTGGTGAGGCTGGCCTACAACGAAAGTGAAGACA GACACTATGCAATGAAAGTCCTTTCCAAAAAGAAGTTACTGAAGC AGTATGGCTTTCCACGTCGCCCTCCCCCGAGAGGGTCCCAGGCTGC CCAGGGAGGACCAGCCAAGCAGCTGCTGCCCCTGGAGCGGGTGTA CCAGGAGATTGCCATCCTGAAGAAGCTGGACCACGTGAATGTGGT CAAACTGATCGAGGTCCTGGATGACCCAGCTGAGGACAACCTCTAT TTGGTGTTTGACCTCCTGAGAAAGGGGCCCGTCATGGAAGTGCCCT GTGACAAGCCCTTCTCGGAGGAGCAAGCTCGCCTCTACCTGCGGGA CGTCATCCTGGGCCTCGAGTACTTGCACTGCCAGAAGATCGTCCAC AGGGACATCAAGCCATCCAACCTGCTCCTGGGGGATGATGGGCAC GTGAAGATCGCCGACTTTGGCGTCAGCAACCAGTTTGAGGGGAAC

[0069]

	GACGCTCAGCTGTCCAGCACGGCGGGAACCCCAGCATTCATGGCCC CCGAGGCCATTTCTGATTCCGGCCAGAGCTTCAGTGGGAAGGCCTT GGATGTATGGGCCACTGGCGTCACGTTGTACTGCTTTGTCTATGGG AAGTGCCCATTCATCGACGATTTCATCCTGGCCCTCCACAGGAAGA TCAAGAATGAGCCCGTGGTGTTTCCTGAGGAGCCAGAAATCAGCG AGGAGCTCAAGGACCTGATCCTGAAGATGTTAGACAAGAATCCCG AGACGAGAATTGGGGTGCCAGACATCAAGTTGCACCCTTGGGTGA CCAAGAACGGGGAGGAGCCCCTTCCTTCGGAGGAGGAGCACTGCA GCGTGGTGGAGGTGACAGAGGAGGAGGTTAAGAACTCAGTCAGGC TCATCCCCAGCTGGACCACGGTGATCCTGGTGAAGTCCATGCTGAG GAAGCGTGACTTTGGGAACCCGTTTGAGCCCCAAGCACGGAGGGA AGAGCGATCCATGTCTGCTCCAGGAAACCTACTGGTGAAAGAAGG GTTTGGTGAAGGGGGCAAGAGCCCAGAGCTCCCCGGCGTCCAGGA AGACGAGGCTGCATCCTGA **(서열 번호:9)**
CAMKK1 T108A/S459A 단백질	MEGGPAVCCQDPRAELVERVAAIDVTHLEEADGGPEPTRNGVDPPPR ARAASVIPGSTSRLLPARPSLSARKLSLQERPAGSYLEAQAGPYATGPA SHISPRAWRRPDIESHHVAISDAEDCVQLNQYKLQSEIGKGAYGVVRL AYNESEDRHYAMKVLSKKKLLKQYGFPRRPPPRGSQAAQGGPAKQL LPLERVYQEIAILKKLDHVNVVKLIEVLDDPAEDNLYLVFDLLRKGPV MEVPCDKPFSEEQARLYLRDVILGLEYLHCQKIVHRDIKPSNLLLGDD GHVKIADFGVSNQFEGNDAQLSSTAGTPAFMAPEAISDSGQSFSGKAL DVWATGVTLYCFVYGKCPFIDDFILALHRKIKNEPVVFPEEPEISEELK DLILKMLDKNPETRIGVPDIKLHPWVTKNGEEPLPSEEEHCSVVEVTEE EVKNSVRLIPSWTTVILVKSMLRKRDFGNPFEPQARREERSMSAPGNL LVKEGFGEGGKSPELPGVQEDEAAS **(서열 번호:10)**
Dab2 siRNA 서열 1 (5'->3'): 센스 안티센스	 GGAUUCUAUGAUGAAACUCTT **(서열 번호:11)** GAGUUUCAUCAUAGAAUCCTG **(서열 번호:12)**
Dab2 siRNA 서열 2 (5'->3'): 센스 안티센스	 GCACCAUCAAAGAAGGAAATT **(서열 번호:13)** UUUCCUUCUUUGAUGGUGCTT **(서열 번호:14)**
Dab2 siRNA 서열 3 (5'->3'): 센스 안티센스	 GGUGAUGGUGUAAAAUACATT **(서열 번호:15)** UGUAUUUUACACCAUCACCTT **(서열 번호:16)**
miR145 (NR_029686)	CACCTTGTCCTCACGGTCCAGTTTTCCCAGGAATCCCTTAGATGCTA AGATGGGGATTCCTGGAAATACTGTTCTTGAGGTCATGGTT **(서열 번호:17)**

[0070]

[0071] 구체예

[0072] 하기 구체예의 목록은 이전의 설명을 대체하거나 대신하는 것이 아니라 보완하려는 의도이다.

[0073] 구체예 1. 환자의 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가를 유도하는 단계를 포함하는, 상기 장기 또는 조직에서 허혈성 또는 염증성 질병을 치료하는 방법.

[0074] 구체예 2. 구체예 1에 있어서, 상기 장기 또는 조직은 심장, 간, 신장, 뇌, 척추, 폐, 소장, 대장, 동맥, 관절, 연골, 피부, 또는 이것들의 임의의 조합인 방법.

[0075] 구체예 3. 구체예 2에 있어서, 상기 장기 또는 조직은 심장 또는 심근인 방법.

[0076] 구체예 4. 구체예 1 내지 구체예 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 상기 장기 또는 조직에 CAMKK1 단백질을 투여함으로써 달성되는 방법.

[0077] 구체예 5. 구체예 1 내지 구체예 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 상기 장기 또는 조직에 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터를 투여함으로써 달성되는 방법.

[0078] 구체예 6. 구체예 5에 있어서, 벡터는 플라스미드 또는 바이러스 벡터인 방법.

[0079] 구체예 7. 구체예 1 내지 구체예 6 중 어느 하나에 있어서, 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 증가된 수준의 CAMKK1을 생산하도록 변형된 세포를 투여함으로써 달성되는 방법.

[0080] 구체예 8. 구체예 1 내지 구체예 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 장기 또는 조직에서 CAMKK1 수준의 증가는 CAMKK1의 수준이 증가되도록 변형된 세포 배양물의 조정 배지를 투여함으로써 달성되는 방법.

[0081] 구체예 9. 구체예 7 또는 구체예 8에 있어서, 세포는 CAMKK1을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터로 변형되는 방법.

[0082] 구체예 10. 구체예 9에 있어서, 벡터는 플라스미드 또는 바이러스 벡터를 포함하는 방법.

[0083] 구체예 11. 구체예 7 또는 구체예 8에 있어서, 세포는 CAMKK1의 발현을 유도하는 작용제로 변형되는 방법.

[0084] 구체예 12. 구체예 11에 있어서, 작용제는 TGF-β, miR145, Dab2 억제제, 또는 이것들의 임의의 조합인 방법.

[0085] 구체예 13. 구체예 12에 있어서, Dab2 억제제는 Dab2 siRNA인 방법.

[0086] 구체예 14. 구체예 1 내지 구체예 13 중 어느 하나에 있어서, CAMKK1은 구성적으로 활성인 CAMKK1인 방법.

[0087] 구체예 15. 구체예 14에 있어서, 구성적으로 활성인 CAMKK1은 CAMKK1 1-413 절단부를 포함하는 방법.

[0088] 구체예 16. 구체예 14에 있어서, 구성적으로 활성인 CAMKK1은 T108A 돌연변이 CAMKK1, S459A 돌연변이 CAMKK1, 또는 T108A/S459A 돌연변이 CAMKK1을 포함하는 방법.

[0089] 구체예 17. 구체예 1 내지 구체예 16 중 어느 하나에 있어서, 단백질, 벡터, 세포, 또는 조정 배지는 전신에, 허혈성 또는 염증이 발생된 조직에 직접적으로, 또는 허혈성 또는 염증이 발생된 조직 주변에 투여되는 방법.

[0090] 구체예 18. 구체예 1 내지 구체예 17 중 어느 하나에 있어서, 세포는 중간엽 줄기 세포인 방법

[0091] 구체예 19. 구체예 1 내지 구체예 18 중 어느 하나에 있어서, 허혈성 또는 염증성 질병은 급성 심근경색, 심부전, 말초 동맥 질환, 뇌졸중, 간 질환, 허혈성 신장 질환, 다발성 경화증, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 이식편 대숙주 질환 (GVHD), 당뇨병, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 류머티스성 관절염, 고형 장기 이식으로 인한 손상, 정형외과적 손상, 연골 장애, 상처, 또는 이것들의 임의의 조합인 방법.

[0092] 구체예 20. 구체예 1 내지 구체예 19 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가적인 재생 치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

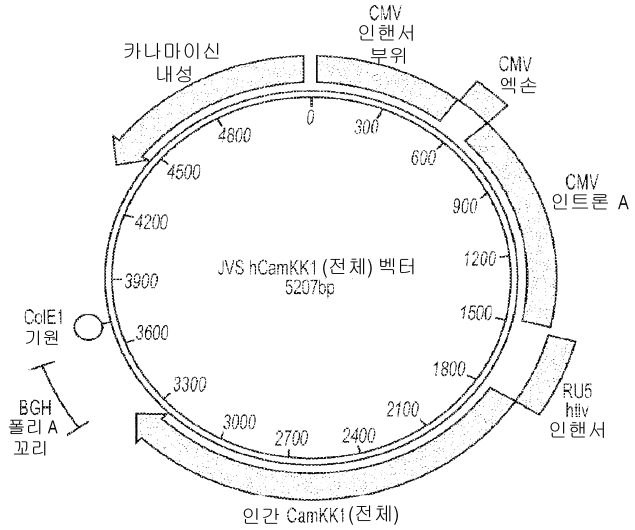
[0093] 구체예 21. 구체예 20에 있어서, 하나 이상의 재생 치료제는 골수, 지방 조직, 태반 조직, 탯줄, 와튼 젤리, 생리혈, 줄기 세포, M2 대식세포, 단핵구, 또는 이것들의 임의의 조합으로부터 유도된 중간엽 줄기 세포인 방법.

[0094] 구체예 22. 구체예 21에 있어서, 줄기 세포는 신경 전구 세포, 내피 전구 세포, 장기 특이적 내인성 줄기 세포, 또는 이것들의 임의의 조합인 방법.

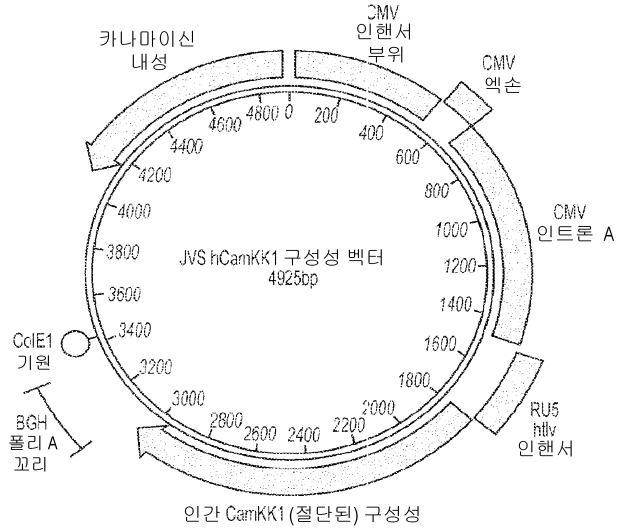
[0095] 구체예 23. 구체예 22에 있어서, 장기 특이적 내인성 줄기 세포는 심장 ckit+ 세포인 방법.

도면

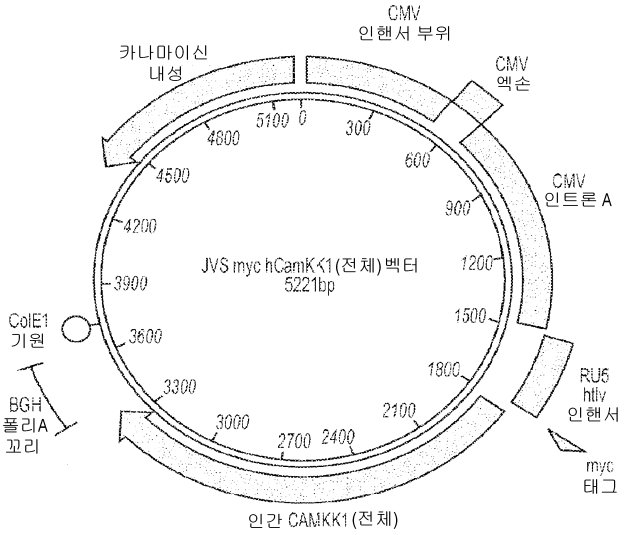
도면1a


CMV
인핸서
부위
CMV
엑손
CMV
인트론 A
RU5
htlv
인핸서
카나마이신
내성
ColE1
기원
BGH
폴리 A
꼬리
JVS hCamKK1 (전체) 벡터
5207bp
0
300
600
900
1200
1500
1800
2100
2400
2700
3000
3300
3600
3900
4200
4500
4800
인간 CamKK1 (전체)

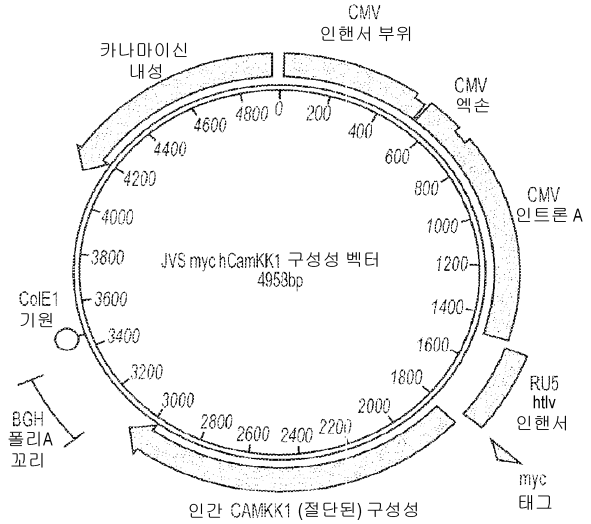
도면1b


CMV
인핸서
부위
CMV
엑손
CMV
인트론 A
RU5
htlv
인핸서
카나마이신
내성
ColE1
기원
BGH
폴리 A
꼬리
JVS hCamKK1 구성성 벡터
4925bp
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
2200
2400
2600
2800
3000
3200
3400
3600
3800
4000
4200
4400
4600
4800
인간 CamKK1 (절단된) 구성성

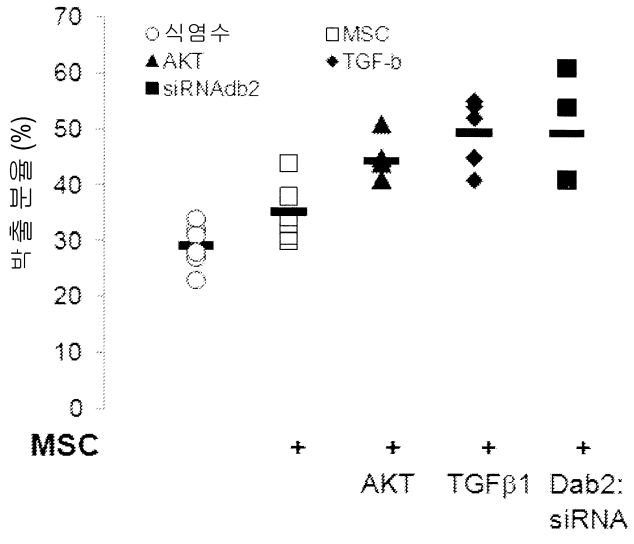
도면1c



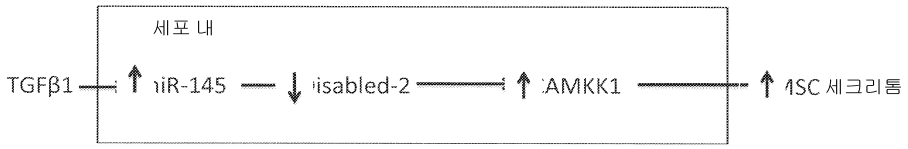
도면1d



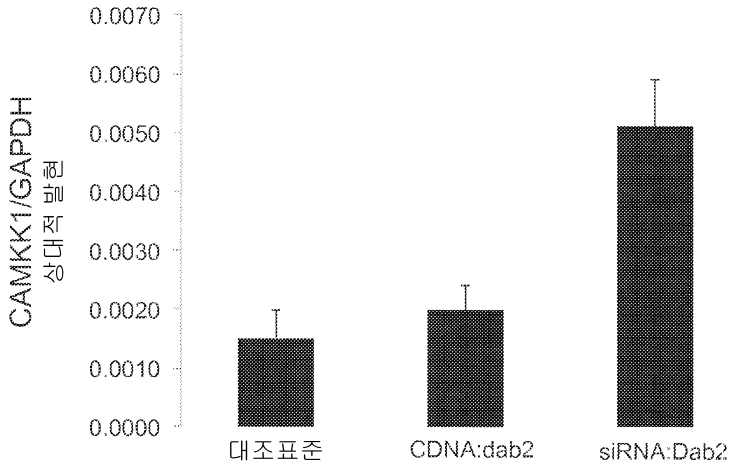
도면2



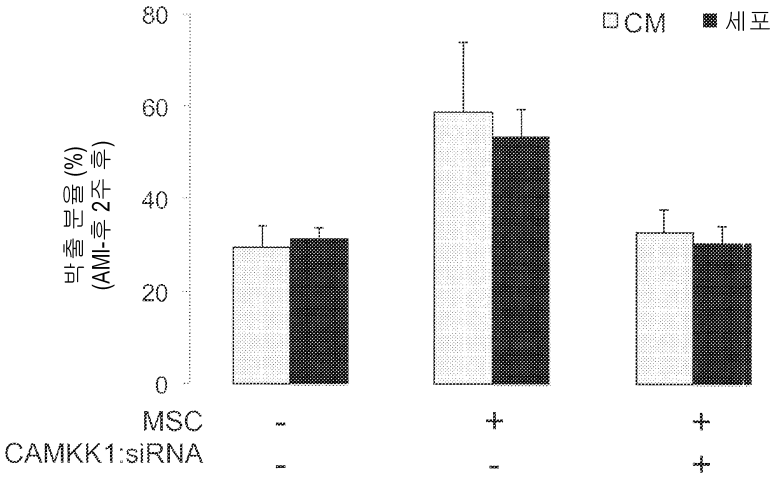
도면3


세포 내
TGFβ1
↑ miR-145
↓ Disabled-2
↑ CAMKK1
↑ MSC 세크리톰

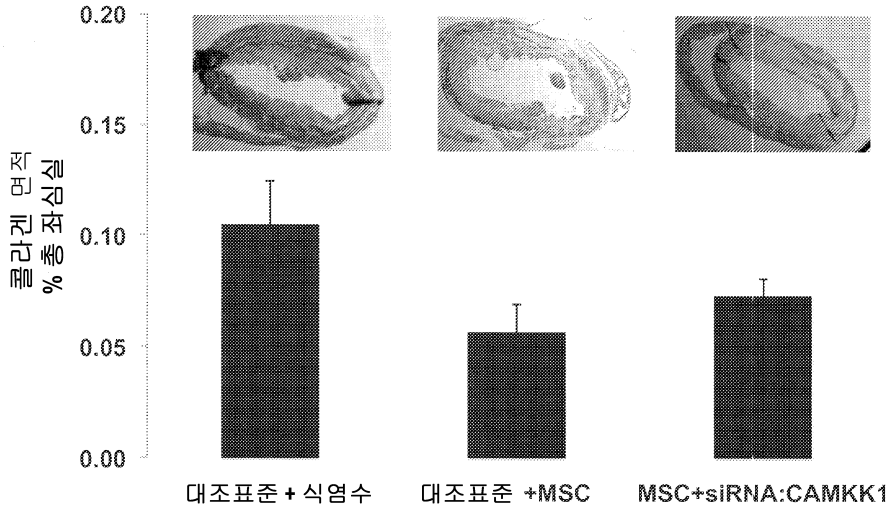
도면4


CAMKK1/GAPDH
상대적 발현
0.0070
0.0060
0.0050
0.0040
0.0030
0.0020
0.0010
0.0000
대조표준
CDNA:dab2
siRNA:Dab2

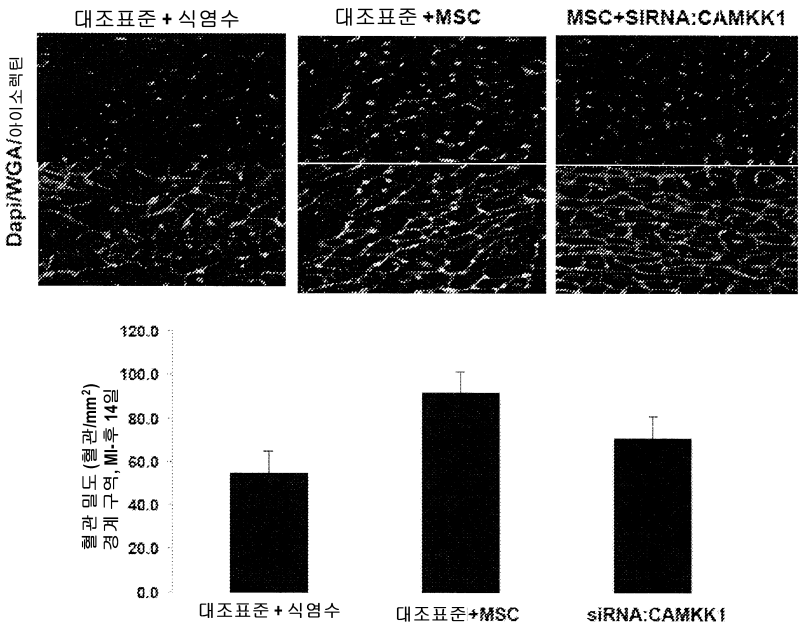
도면5a


CM
세포
박출분율(%)
(AMI후 2주후)
80
60
40
20
0
MSC
CAMKK1:siRNA

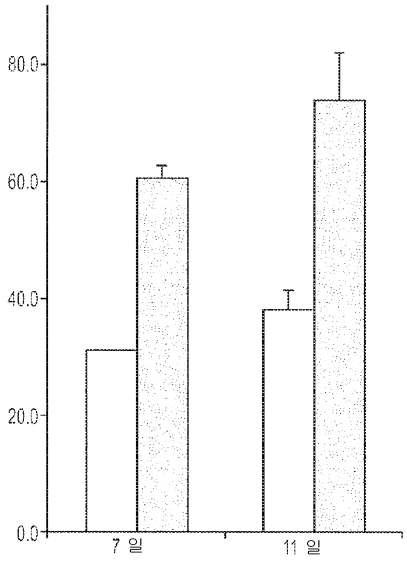
도면5b


0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
콜라겐 면적
% 총 좌심실
대조표준 + 식염수
대조표준 +MSC
MSC+siRNA:CAMKK1

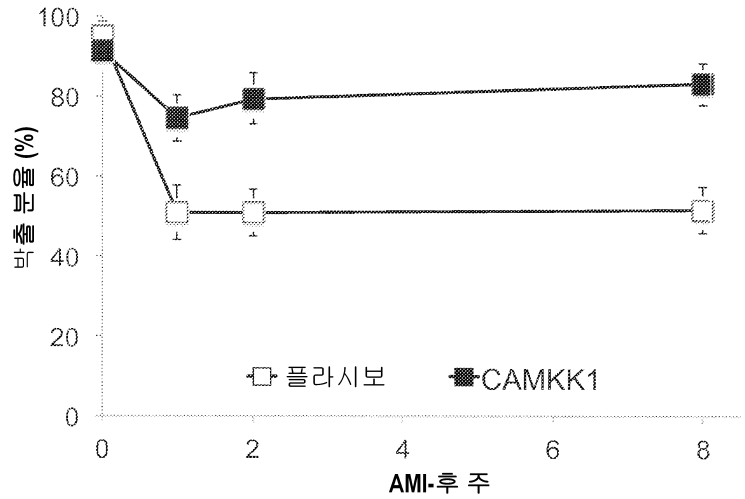
도면5c


대조표준 + 식염수
대조표준 +MSC
MSC+SIRNA:CAMKK1
Dapi/WGA/아이소렉틴
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
혈관 밀도 (혈관/mm²)
경계 구역, MI-후 14일
대조표준 + 식염수
대조표준+MSC
siRNA:CAMKK1

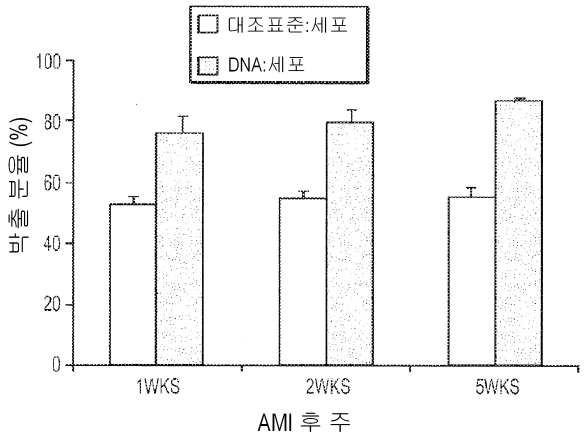
도면6


80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
7 일
11 일

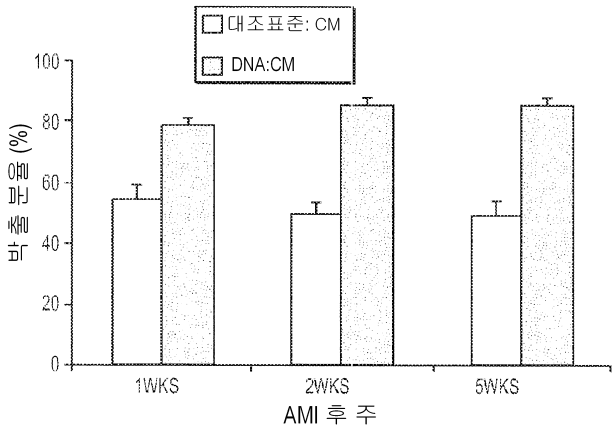
도면7


100
80
60
40
20
0
박출분율 (%)
플라시보
CAMKK1
0
2
4
6
8
AMI-후 주

도면8a


대조표준:세포
DNA:세포
100
80
60
40
20
0
박출분율 (%)
1WKS
2WKS
5WKS
AMI 후 주

도면8b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> SUMMA HEALTH

<120> CAMKK1 AS A NOVEL REGENERATIVE THERAPEUTIC

<130> 101521.000119

<140> PCT/US2015/063118

<141> 2015-12-01

<150> 62/086,026

<151> 2014-12-01

<160> 17

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1518

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

atggaggggg gtccagctgt ctgctgccag gatcctcggg cagagctggt agaacgggtg 60

gcagccatcg atgtgactca cttggaggag gcagatggtg gcccagagcc tactagaaac 120

ggtgtggacc ccccaccacg ggccagagct gcctctgtga tccctggcag tacttcaaga 180

ctgctcccag cccggcctag cctctcagcc aggaagcttt ccctacagga gcggccagca 240

ggaagctatc tggaggcgca ggctgggcct tatgccacgg ggcctgccag ccacatctcc 300

ccccgggcct ggcggaggcc caccatcgag tcccaccacg tggccatctc agatgcagag 360

gactgcgtgc agctgaacca gtacaagctg cagagtgaga ttggcaaggg tgcctacggt 420

gtggtgaggc tggcctacaa cgaaagtgaa gacagacact atgcaatgaa agtcctttcc 480

aaaaagaagt tactgaagca gtatggcttt ccacgtcgcc ctcccccgag agggtcccag 540

gctgcccagg gaggaccagc caagcagctg ctgcccctgg agcgggtgta ccaggagatt 600

gccatcctga agaagctgga ccacgtgaat gtggtcaaac tgatcgaggt cctggatgac 660

ccagctgagg acaacctcta tttggtgttt gacctcctga gaaaggggcc cgtcatggaa 720

gtgccctgtg acaagccctt ctcggaggag caagctcgcc tctacctgcg ggacgtcatc 780

ctgggcctcg agtacttgca ctgccagaag atcgtccaca gggacatcaa gccatccaac 840

ctgctcctgg gggatgatgg gcacgtgaag atcgccgact ttggcgtcag caaccagttt 900

gaggggaacg acgctcagct gtccagcacg gcgggaaccc cagcattcat ggcccccgag 960

gccatttctg attccggcca gagcttcagt gggaaggcct tggatgtatg ggccactggc 1020

gtcacgttgt actgctttgt ctatgggaag tgcccattca tcgacgattt catcctggcc 1080

ctccacagga agatcaagaa tgagcccgtg gtgtttcctg aggagccaga aatcagcgag 1140

gagctcaagg acctgatcct gaagatgtta gacaagaatc ccgagacgag aattggggtg 1200

ccagacatca agttgcaccc ttgggtgacc aagaacgggg aggagcccct tccttcggag 1260

gaggagcact gcagcgtggt ggaggtgaca gaggaggagg ttaagaactc agtcaggctc 1320

atccccagct ggaccacggt gatcctggtg aagtccatgc tgaggaagcg ttcctttggg 1380

aacccgtttg agccccaagc acggagggaa gagcgatcca tgtctgctcc aggaaaccta 1440

ctggtgaaag aagggtttgg tgaaggggggc aagagcccag agctccccgg cgtccaggaa 1500

gacgaggctg catcctga 1518

<210> 2

<211> 505

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

1 5 10 15

Val Glu Arg Val Ala Ala Ile Asp Val Thr His Leu Glu Glu Ala Asp

20 25 30

Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Asn Gly Val Asp Pro Pro Pro Arg Ala

35 40 45

Arg Ala Ala Ser Val Ile Pro Gly Ser Thr Ser Arg Leu Leu Pro Ala

50 55 60

Arg Pro Ser Leu Ser Ala Arg Lys Leu Ser Leu Gln Glu Arg Pro Ala

65 70 75 80

Gly Ser Tyr Leu Glu Ala Gln Ala Gly Pro Tyr Ala Thr Gly Pro Ala

85 90 95

Ser His Ile Ser Pro Arg Ala Trp Arg Arg Pro Thr Ile Glu Ser His

100 105 110

His Val Ala Ile Ser Asp Ala Glu Asp Cys Val Gln Leu Asn Gln Tyr

115 120 125

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

130 135 140

Ala Tyr Asn Glu Ser Glu Asp Arg His Tyr Ala Met Lys Val Leu Ser

145 150 155 160

Lys Lys Lys Leu Leu Lys Gln Tyr Gly Phe Pro Arg Arg Pro Pro Pro

165 170 175

Arg Gly Ser Gln Ala Ala Gln Gly Gly Pro Ala Lys Gln Leu Leu Pro

180 185 190

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

195 200 205

Val Asn Val Val Lys Leu Ile Glu Val Leu Asp Asp Pro Ala Glu Asp

210 215 220

Asn Leu Tyr Leu Val Phe Asp Leu Leu Arg Lys Gly Pro Val Met Glu

225 230 235 240

Val Pro Cys Asp Lys Pro Phe Ser Glu Glu Gln Ala Arg Leu Tyr Leu

245 250 255

Arg Asp Val Ile Leu Gly Leu Glu Tyr Leu His Cys Gln Lys Ile Val

260 265 270

His Arg Asp Ile Lys Pro Ser Asn Leu Leu Leu Gly Asp Asp Gly His

275 280 285

Val Lys Ile Ala Asp Phe Gly Val Ser Asn Gln Phe Glu Gly Asn Asp

290 295 300

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

355 360 365
Pro Val Val Phe Pro Glu Glu Pro Glu Ile Ser Glu Glu Leu Lys Asp
370 375 380
Leu Ile Leu Lys Met Leu Asp Lys Asn Pro Glu Thr Arg Ile Gly Val
385 390 395 400
Pro Asp Ile Lys Leu His Pro Trp Val Thr Lys Asn Gly Glu Glu Pro
405 410 415
Leu Pro Ser Glu Glu Glu His Cys Ser Val Val Glu Val Thr Glu Glu

420 425 430
Glu Val Lys Asn Ser Val Arg Leu Ile Pro Ser Trp Thr Thr Val Ile
435 440 445
Leu Val Lys Ser Met Leu Arg Lys Arg Ser Phe Gly Asn Pro Phe Glu
450 455 460
Pro Gln Ala Arg Arg Glu Glu Arg Ser Met Ser Ala Pro Gly Asn Leu
465 470 475 480
Leu Val Lys Glu Gly Phe Gly Glu Gly Gly Lys Ser Pro Glu Leu Pro

485 490 495
Gly Val Gln Glu Asp Glu Ala Ala Ser
500 505

<210> 3

<211> 1242

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

atggaggggg gtccagctgt ctgctgccag gatcctcggg cagagctggt agaacgggtg 60

gcagccatcg atgtgactca cttggaggag gcagatggtg gcccagagcc tactagaaac 120

ggtgtggacc ccccaccacg ggccagagct gcctctgtga tccctggcag tacttcaaga 180

ctgctcccag cccggcctag cctctcagcc aggaagcttt ccctacagga gcggccagca 240

ggaagctatc tggaggcgca ggctgggcct tatgccacgg ggcctgccag ccacatctcc 300

ccccgggcct ggcggaggcc caccatcgag tcccaccacg tggccatctc agatgcagag 360

gactgcgtgc agctgaacca gtacaagctg cagagtgaga ttggcaaggg tgcctacggt 420

gtggtgaggc tggcctacaa cgaaagtgaa gacagacact atgcaatgaa agtcctttcc 480

aaaaagaagt tactgaagca gtatggcttt ccacgtcgcc ctcccccgag agggtcccag 540

gctgcccagg gaggaccagc caagcagctg ctgcccctgg agcgggtgta ccaggagatt 600

gccatcctga agaagctgga ccacgtgaat gtggtcaaac tgatcgaggt cctggatgac 660

ccagctgagg acaacctcta tttggtgttt gacctcctga gaaaggggcc cgtcatggaa 720

gtgccctgtg acaagccctt ctcggaggag caagctcgcc tctacctgcg ggacgtcatc 780

ctgggcctcg agtacttgca ctgccagaag atcgtccaca gggacatcaa gccatccaac 840

ctgctcctgg gggatgatgg gcacgtgaag atcgccgact ttggcgtcag caaccagttt 900

gaggggaacg acgctcagct gtccagcacg gcgggaaccc cagcattcat ggcccccgag 960

gccatttctg attccggcca gagcttcagt gggaaggcct tggatgtatg ggccactggc 1020

gtcacgttgt actgctttgt ctatgggaag tgcccattca tcgacgattt catcctggcc 1080

ctccacagga agatcaagaa tgagcccgtg gtgtttcctg aggagccaga aatcagcgag 1140

gagctcaagg acctgatcct gaagatgtta gacaagaatc ccgagacgag aattggggtg 1200

ccagacatca agttgcaccc ttgggtgacc aagaacgggt ga 1242

<210> 4

<211> 413

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Glu Gly Gly Pro Ala Val Cys Cys Gln Asp Pro Arg Ala Glu Leu
1 5 10 15

Val Glu Arg Val Ala Ala Ile Asp Val Thr His Leu Glu Glu Ala Asp
20 25 30

Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Asn Gly Val Asp Pro Pro Pro Arg Ala
35 40 45

Arg Ala Ala Ser Val Ile Pro Gly Ser Thr Ser Arg Leu Leu Pro Ala
50 55 60
Arg Pro Ser Leu Ser Ala Arg Lys Leu Ser Leu Gln Glu Arg Pro Ala
65 70 75 80
Gly Ser Tyr Leu Glu Ala Gln Ala Gly Pro Tyr Ala Thr Gly Pro Ala
85 90 95

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

Lys Lys Lys Leu Leu Lys Gln Tyr Gly Phe Pro Arg Arg Pro Pro Pro
165 170 175
Arg Gly Ser Gln Ala Ala Gln Gly Gly Pro Ala Lys Gln Leu Leu Pro
180 185 190
Leu Glu Arg Val Tyr Gln Glu Ile Ala Ile Leu Lys Lys Leu Asp His
195 200 205
Val Asn Val Val Lys Leu Ile Glu Val Leu Asp Asp Pro Ala Glu Asp
210 215 220

Asn Leu Tyr Leu Val Phe Asp Leu Leu Arg Lys Gly Pro Val Met Glu
225 230 235 240
Val Pro Cys Asp Lys Pro Phe Ser Glu Glu Gln Ala Arg Leu Tyr Leu
245 250 255
Arg Asp Val Ile Leu Gly Leu Glu Tyr Leu His Cys Gln Lys Ile Val
260 265 270
His Arg Asp Ile Lys Pro Ser Asn Leu Leu Leu Gly Asp Asp Gly His
275 280 285

Val Lys Ile Ala Asp Phe Gly Val Ser Asn Gln Phe Glu Gly Asn Asp

290 295 300

Ala Gln Leu Ser Ser Thr Ala Gly Thr Pro Ala Phe Met Ala Pro Glu

305 310 315 320

Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gln Ser Phe Ser Gly Lys Ala Leu Asp Val

325 330 335

Trp Ala Thr Gly Val Thr Leu Tyr Cys Phe Val Tyr Gly Lys Cys Pro

340 345 350

Phe Ile Asp Asp Phe Ile Leu Ala Leu His Arg Lys Ile Lys Asn Glu

355 360 365

Pro Val Val Phe Pro Glu Glu Pro Glu Ile Ser Glu Glu Leu Lys Asp

370 375 380

Leu Ile Leu Lys Met Leu Asp Lys Asn Pro Glu Thr Arg Ile Gly Val

385 390 395 400

Pro Asp Ile Lys Leu His Pro Trp Val Thr Lys Asn Gly

405 410

<210> 5

<211> 1518

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 5

atggaggggg gtccagctgt ctgctgccag gatcctcggg cagagctggt agaacgggtg 60

gcagccatcg atgtgactca cttggaggag gcagatggtg gcccagagcc tactagaaac 120

ggtgtggacc ccccaccacg ggccagagct gcctctgtga tccctggcag tacttcaaga 180

ctgctcccag cccggcctag cctctcagcc aggaagcttt ccctacagga gcggccagca 240

ggaagctatc tggaggcgca ggctgggcct tatgccacgg ggcctgccag ccacatctcc 300

ccccgggcct ggcggaggcc cgacatcgag tcccaccacg tggccatctc agatgcagag 360

gactgcgtgc agctgaacca gtacaagctg cagagtgaga ttggcaaggg tgcctacggt 420

gtggtgaggc tggcctacaa cgaaagtgaa gacagacact atgcaatgaa agtcctttcc 480

aaaaagaagt tactgaagca gtatggcttt ccacgtcgcc ctcccccgag agggtcccag 540

gctgcccagg gaggaccagc caagcagctg ctgcccctgg agcgggtgta ccaggagatt 600

gccatcctga agaagctgga ccacgtgaat gtggtcaaac tgatcgaggt cctggatgac 660

ccagctgagg acaacctcta tttggtgttt gacctcctga gaaaggggcc cgtcatggaa 720

gtgccctgtg acaagccctt ctcggaggag caagctcgcc tctacctgcg ggacgtcatc 780

ctgggcctcg agtacttgca ctgccagaag atcgtccaca gggacatcaa gccatccaac 840

ctgctcctgg gggatgatgg gcacgtgaag atcgccgact ttggcgtcag caaccagttt 900

gaggggaacg acgctcagct gtccagcacg gcgggaaccc cagcattcat ggcccccgag 960

gccatttctg attccggcca gagcttcagt gggaaggcct tggatgtatg ggccactggc 1020

gtcacgttgt actgctttgt ctatgggaag tgcccattca tcgacgattt catcctggcc 1080

ctccacagga agatcaagaa tgagcccgtg gtgtttcctg aggagccaga aatcagcgag 1140

gagctcaagg acctgatcct gaagatgtta gacaagaatc ccgagacgag aattggggtg 1200

ccagacatca agttgcaccc ttgggtgacc aagaacgggg aggagcccct tccttcggag 1260

gaggagcact gcagcgtggt ggaggtgaca gaggaggagg ttaagaactc agtcaggctc 1320

atccccagct ggaccacggt gatcctggtg aagtccatgc tgaggaagcg ttcctttggg 1380

aacccgtttg agccccaagc acggagggaa gagcgatcca tgtctgctcc aggaaaccta 1440

ctggtgaaag aagggtttgg tgaaggggggc aagagcccag agctccccgg cgtccaggaa 1500

gacgaggctg catcctga 1518

<210> 6

<211> 505

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 6

Met Glu Gly Gly Pro Ala Val Cys Cys Gln Asp Pro Arg Ala Glu Leu
1 5 10 15

Val Glu Arg Val Ala Ala Ile Asp Val Thr His Leu Glu Glu Ala Asp
20 25 30

Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Asn Gly Val Asp Pro Pro Pro Arg Ala
35 40 45

Arg Ala Ala Ser Val Ile Pro Gly Ser Thr Ser Arg Leu Leu Pro Ala
50 55 60

Arg Pro Ser Leu Ser Ala Arg Lys Leu Ser Leu Gln Glu Arg Pro Ala
65 70 75 80
Gly Ser Tyr Leu Glu Ala Gln Ala Gly Pro Tyr Ala Thr Gly Pro Ala
85 90 95
Ser His Ile Ser Pro Arg Ala Trp Arg Arg Pro Asp Ile Glu Ser His
100 105 110

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

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

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

Ala Gln Leu Ser Ser Thr Ala Gly Thr Pro Ala Phe Met Ala Pro Glu

305 310 315 320

Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gln Ser Phe Ser Gly Lys Ala Leu Asp Val

325 330 335

Trp Ala Thr Gly Val Thr Leu Tyr Cys Phe Val Tyr Gly Lys Cys Pro

340 345 350

Phe Ile Asp Asp Phe Ile Leu Ala Leu His Arg Lys Ile Lys Asn Glu

355 360 365

Pro Val Val Phe Pro Glu Glu Pro Glu Ile Ser Glu Glu Leu Lys Asp

370 375 380

Leu Ile Leu Lys Met Leu Asp Lys Asn Pro Glu Thr Arg Ile Gly Val

385 390 395 400

Pro Asp Ile Lys Leu His Pro Trp Val Thr Lys Asn Gly Glu Glu Pro

405 410 415

Leu Pro Ser Glu Glu Glu His Cys Ser Val Val Glu Val Thr Glu Glu

420 425 430

Glu Val Lys Asn Ser Val Arg Leu Ile Pro Ser Trp Thr Thr Val Ile

435 440 445

Leu Val Lys Ser Met Leu Arg Lys Arg Ser Phe Gly Asn Pro Phe Glu

450 455 460

Pro Gln Ala Arg Arg Glu Glu Arg Ser Met Ser Ala Pro Gly Asn Leu

465 470 475 480

Leu Val Lys Glu Gly Phe Gly Glu Gly Gly Lys Ser Pro Glu Leu Pro

485 490 495

Gly Val Gln Glu Asp Glu Ala Ala Ser

500 505

<210> 7

<211> 1518

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 7

atggaggggg gtccagctgt ctgctgccag gatcctcggg cagagctggt agaacgggtg 60

gcagccatcg atgtgactca cttggaggag gcagatggtg gcccagagcc tactagaaac 120

ggtgtggacc ccccaccacg ggccagagct gcctctgtga tccctggcag tacttcaaga 180

ctgctcccag cccggcctag cctctcagcc aggaagcttt ccctacagga gcggccagca 240

ggaagctatc tggaggcgca ggctgggcct tatgccacgg ggcctgccag ccacatctcc 300

ccccgggcct ggcggaggcc caccatcgag tcccaccacg tggccatctc agatgcagag 360

gactgcgtgc agctgaacca gtacaagctg cagagtgaga ttggcaaggg tgcctacggt 420

gtggtgaggc tggcctacaa cgaaagtgaa gacagacact atgcaatgaa agtcctttcc 480

aaaaagaagt tactgaagca gtatggcttt ccacgtcgcc ctcccccgag agggtcccag 540

gctgcccagg gaggaccagc caagcagctg ctgcccctgg agcgggtgta ccaggagatt 600

gccatcctga agaagctgga ccacgtgaat gtggtcaaac tgatcgaggt cctggatgac 660

ccagctgagg acaacctcta tttggtgttt gacctcctga gaaaggggcc cgtcatggaa 720

gtgccctgtg acaagccctt ctcggaggag caagctcgcc tctacctgcg ggacgtcatc 780

ctgggcctcg agtacttgca ctgccagaag atcgtccaca gggacatcaa gccatccaac 840

ctgctcctgg gggatgatgg gcacgtgaag atcgccgact ttggcgtcag caaccagttt 900

gaggggaacg acgctcagct gtccagcacg gcgggaaccc cagcattcat ggcccccgag 960

gccatttctg attccggcca gagcttcagt gggaaggcct tggatgtatg ggccactggc 1020

gtcacgttgt actgctttgt ctatgggaag tgcccattca tcgacgattt catcctggcc 1080

ctccacagga agatcaagaa tgagcccgtg gtgtttcctg aggagccaga aatcagcgag 1140

gagctcaagg acctgatcct gaagatgtta gacaagaatc ccgagacgag aattggggtg 1200

ccagacatca agttgcaccc ttgggtgacc aagaacgggg aggagcccct tccttcggag 1260

gaggagcact gcagcgtggt ggaggtgaca gaggaggagg ttaagaactc agtcaggctc 1320

atccccagct ggaccacggt gatcctggtg aagtccatgc tgaggaagcg tgactttggg 1380

aacccgtttg agccccaagc acggagggaa gagcgatcca tgtctgctcc aggaaaccta 1440

ctggtgaaag aagggtttgg tgaagggggc aagagcccag agctccccgg cgtccaggaa 1500

gacgaggctg catcctga 1518

<210> 8

<211> 505

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 8

Met Glu Gly Gly Pro Ala Val Cys Cys Gln Asp Pro Arg Ala Glu Leu
1 5 10 15

Val Glu Arg Val Ala Ala Ile Asp Val Thr His Leu Glu Glu Ala Asp
20 25 30

Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Asn Gly Val Asp Pro Pro Pro Arg Ala
35 40 45

Arg Ala Ala Ser Val Ile Pro Gly Ser Thr Ser Arg Leu Leu Pro Ala
50 55 60

Arg Pro Ser Leu Ser Ala Arg Lys Leu Ser Leu Gln Glu Arg Pro Ala
65 70 75 80

Gly Ser Tyr Leu Glu Ala Gln Ala Gly Pro Tyr Ala Thr Gly Pro Ala
85 90 95

Ser His Ile Ser Pro Arg Ala Trp Arg Arg Pro Thr Ile Glu Ser His
100 105 110

His Val Ala Ile Ser Asp Ala Glu Asp Cys Val Gln Leu Asn Gln Tyr
115 120 125

Lys Leu Gln Ser Glu Ile Gly Lys Gly Ala Tyr Gly Val Val Arg Leu
130 135 140

Ala Tyr Asn Glu Ser Glu Asp Arg His Tyr Ala Met Lys Val Leu Ser
145 150 155 160

Lys Lys Lys Leu Leu Lys Gln Tyr Gly Phe Pro Arg Arg Pro Pro Pro
165 170 175

Arg Gly Ser Gln Ala Ala Gln Gly Gly Pro Ala Lys Gln Leu Leu Pro
180 185 190

Leu Glu Arg Val Tyr Gln Glu Ile Ala Ile Leu Lys Lys Leu Asp His
195 200 205

Val Asn Val Val Lys Leu Ile Glu Val Leu Asp Asp Pro Ala Glu Asp
210 215 220

Asn Leu Tyr Leu Val Phe Asp Leu Leu Arg Lys Gly Pro Val Met Glu

225 230 235 240

Val Pro Cys Asp Lys Pro Phe Ser Glu Glu Gln Ala Arg Leu Tyr Leu

245 250 255

Arg Asp Val Ile Leu Gly Leu Glu Tyr Leu His Cys Gln Lys Ile Val

260 265 270

His Arg Asp Ile Lys Pro Ser Asn Leu Leu Leu Gly Asp Asp Gly His

275 280 285

Val Lys Ile Ala Asp Phe Gly Val Ser Asn Gln Phe Glu Gly Asn Asp

290 295 300

Ala Gln Leu Ser Ser Thr Ala Gly Thr Pro Ala Phe Met Ala Pro Glu

305 310 315 320

Ala Ile Ser Asp Ser Gly Gln Ser Phe Ser Gly Lys Ala Leu Asp Val

325 330 335

Trp Ala Thr Gly Val Thr Leu Tyr Cys Phe Val Tyr Gly Lys Cys Pro

340 345 350

Phe Ile Asp Asp Phe Ile Leu Ala Leu His Arg Lys Ile Lys Asn Glu

355 360 365

Pro Val Val Phe Pro Glu Glu Pro Glu Ile Ser Glu Glu Leu Lys Asp

370 375 380

Leu Ile Leu Lys Met Leu Asp Lys Asn Pro Glu Thr Arg Ile Gly Val

385 390 395 400

Pro Asp Ile Lys Leu His Pro Trp Val Thr Lys Asn Gly Glu Glu Pro

405 410 415

Leu Pro Ser Glu Glu Glu His Cys Ser Val Val Glu Val Thr Glu Glu

420 425 430

Glu Val Lys Asn Ser Val Arg Leu Ile Pro Ser Trp Thr Thr Val Ile

435 440 445

Leu Val Lys Ser Met Leu Arg Lys Arg Asp Phe Gly Asn Pro Phe Glu

450 455 460

Pro Gln Ala Arg Arg Glu Glu Arg Ser Met Ser Ala Pro Gly Asn Leu

465 470 475 480

Leu Val Lys Glu Gly Phe Gly Glu Gly Gly Lys Ser Pro Glu Leu Pro

485 490 495

Gly Val Gln Glu Asp Glu Ala Ala Ser

500 505

<210> 9

<211> 1518

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 9

atggaggggg gtccagctgt ctgctgccag gatcctcggg cagagctggt agaacgggtg 60

gcagccatcg atgtgactca cttggaggag gcagatggtg gcccagagcc tactagaaac 120

ggtgtggacc ccccaccacg ggccagagct gcctctgtga tccctggcag tacttcaaga 180

ctgctcccag cccggcctag cctctcagcc aggaagcttt ccctacagga gcggccagca 240

ggaagctatc tggaggcgca ggctgggcct tatgccacgg ggcctgccag ccacatctcc 300

ccccgggcct ggcggaggcc cgacatcgag tcccaccacg tggccatctc agatgcagag 360

gactgcgtgc agctgaacca gtacaagctg cagagtgaga ttggcaaggg tgcctacggt 420

gtggtgaggc tggcctacaa cgaaagtgaa gacagacact atgcaatgaa agtcctttcc 480

aaaaagaagt tactgaagca gtatggcttt ccacgtcgcc ctcccccgag agggtcccag 540

gctgcccagg gaggaccagc caagcagctg ctgcccctgg agcgggtgta ccaggagatt 600

gccatcctga agaagctgga ccacgtgaat gtggtcaaac tgatcgaggt cctggatgac 660

ccagctgagg acaacctcta tttggtgttt gacctcctga gaaaggggcc cgtcatggaa 720

gtgccctgtg acaagccctt ctcggaggag caagctcgcc tctacctgcg ggacgtcatc 780

ctgggcctcg agtacttgca ctgccagaag atcgtccaca gggacatcaa gccatccaac 840

ctgctcctgg gggatgatgg gcacgtgaag atcgccgact ttggcgtcag caaccagttt 900

gaggggaacg acgctcagct gtccagcacg gcgggaaccc cagcattcat ggcccccgag 960

gccatttctg attccggcca gagcttcagt gggaaggcct tggatgtatg ggccactggc 1020

gtcacgttgt actgctttgt ctatgggaag tgcccattca tcgacgattt catcctggcc 1080

ctccacagga agatcaagaa tgagcccgtg gtgtttcctg aggagccaga aatcagcgag 1140

gagctcaagg acctgatcct gaagatgtta gacaagaatc ccgagacgag aattggggtg 1200

ccagacatca agttgcaccc ttgggtgacc aagaacgggg aggagcccct tccttcggag 1260

gaggagcact gcagcgtggt ggaggtgaca gaggaggagg ttaagaactc agtcaggctc 1320

atccccagct ggaccacggt gatcctggtg aagtccatgc tgaggaagcg tgactttggg 1380

aacccgtttg agccccaagc acggagggaa gagcgatcca tgtctgctcc aggaaaccta 1440

ctggtgaaag aagggtttgg tgaaggggggc aagagcccag agctccccgg cgtccaggaa 1500

gacgaggctg catcctga 1518

<210> 10

<211> 505

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 10

Met Glu Gly Gly Pro Ala Val Cys Cys Gln Asp Pro Arg Ala Glu Leu
1 5 10 15

Val Glu Arg Val Ala Ala Ile Asp Val Thr His Leu Glu Glu Ala Asp
20 25 30

Gly Gly Pro Glu Pro Thr Arg Asn Gly Val Asp Pro Pro Pro Arg Ala
35 40 45

Arg Ala Ala Ser Val Ile Pro Gly Ser Thr Ser Arg Leu Leu Pro Ala
50 55 60

Arg Pro Ser Leu Ser Ala Arg Lys Leu Ser Leu Gln Glu Arg Pro Ala
65 70 75 80

Gly Ser Tyr Leu Glu Ala Gln Ala Gly Pro Tyr Ala Thr Gly Pro Ala
85 90 95

Ser His Ile Ser Pro Arg Ala Trp Arg Arg Pro Asp Ile Glu Ser His
100 105 110

His Val Ala Ile Ser Asp Ala Glu Asp Cys Val Gln Leu Asn Gln Tyr
115 120 125

Lys Leu Gln Ser Glu Ile Gly Lys Gly Ala Tyr Gly Val Val Arg Leu
130 135 140

Ala Tyr Asn Glu Ser Glu Asp Arg His Tyr Ala Met Lys Val Leu Ser

145 150 155 160

Lys Lys Lys Leu Leu Lys Gln Tyr Gly Phe Pro Arg Arg Pro Pro Pro
165 170 175
Arg Gly Ser Gln Ala Ala Gln Gly Gly Pro Ala Lys Gln Leu Leu Pro
180 185 190
Leu Glu Arg Val Tyr Gln Glu Ile Ala Ile Leu Lys Lys Leu Asp His
195 200 205
Val Asn Val Val Lys Leu Ile Glu Val Leu Asp Asp Pro Ala Glu Asp
210 215 220

Asn Leu Tyr Leu Val Phe Asp Leu Leu Arg Lys Gly Pro Val Met Glu
225 230 235 240
Val Pro Cys Asp Lys Pro Phe Ser Glu Glu Gln Ala Arg Leu Tyr Leu
245 250 255
Arg Asp Val Ile Leu Gly Leu Glu Tyr Leu His Cys Gln Lys Ile Val
260 265 270
His Arg Asp Ile Lys Pro Ser Asn Leu Leu Leu Gly Asp Asp Gly His
275 280 285

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

Phe Ile Asp Asp Phe Ile Leu Ala Leu His Arg Lys Ile Lys Asn Glu
355 360 365
Pro Val Val Phe Pro Glu Glu Pro Glu Ile Ser Glu Glu Leu Lys Asp
370 375 380
Leu Ile Leu Lys Met Leu Asp Lys Asn Pro Glu Thr Arg Ile Gly Val
385 390 395 400

Pro Asp Ile Lys Leu His Pro Trp Val Thr Lys Asn Gly Glu Glu Pro
405 410 415

Leu Pro Ser Glu Glu Glu His Cys Ser Val Val Glu Val Thr Glu Glu
420 425 430
Glu Val Lys Asn Ser Val Arg Leu Ile Pro Ser Trp Thr Thr Val Ile
435 440 445
Leu Val Lys Ser Met Leu Arg Lys Arg Asp Phe Gly Asn Pro Phe Glu
450 455 460
Pro Gln Ala Arg Arg Glu Glu Arg Ser Met Ser Ala Pro Gly Asn Leu
465 470 475 480

Leu Val Lys Glu Gly Phe Gly Glu Gly Gly Lys Ser Pro Glu Leu Pro
485 490 495
Gly Val Gln Glu Asp Glu Ala Ala Ser
500 505

<210> 11
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide
<400> 11
ggauucuaug augaaacuct t 21

<210> 12
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 12

gaguuucauc auagaaucct g 21

<210> 13

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 13

gcaccaucaa agaaggaaat t 21

<210> 14

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 14

uuuccuucuu ugauggugct t 21

<210> 15

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 15

ggugauggug uaaaauacat t 21

<210> 16

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 16

uguauuuuac accaucacct t 21

<210> 17

<211> 88

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

caccttgtcc tcacggtcca gttttcccag gaatccctta gatgctaaga tggggattcc 60

tggaaatact gttcttgagg tcatggtt 88