(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0031133
(43) 공개일자 2010년03월19일

(51) Int. Cl.
A61K 48/00 (2006.01) *A61K 31/7105* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C12N 15/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7001793
(22) 출원일자 2008년06월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2010년01월26일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2008/001665
(87) 국제공개번호 WO 2009/001562
국제공개일자 2008년12월31일
(30) 우선권주장
60/937,616 2007년06월27일 미국(US)

(71) 출원인
온코세라피 사이언스 가부시키가이샤
일본, 가나가와 213-0012, 가와사키시, 다카쯔구, 사카도 3쵸메 2-1
(72) 발명자
토가시 아키라
일본 2130012 가나가와켄 가와사키시 다카츠구 사카도 3쵸메 2-1 온코세라피 사이언스 가부시키가이샤 나이
토비타 류타로
일본 2130012 가나가와켄 가와사키시 다카츠구 사카도 3쵸메 2-1 온코세라피 사이언스 가부시키가이샤 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 암치료 조성물 및 방법

(57) 요 약

본 발명은 C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 CX 유전자에 대한 이중가닥 핵산분자를 투여하는 것에 의한 암의 치료 방법에 대한 것이다. 또한, 본 발명은 상기방법에 있어서 유효한 분자 또는 벡터를 포함하는 조성물뿐만 아니라, 이중가닥 핵산분자 및 그것을 암호화하는 벡터를 포함하는 물질에 대한 것이다. 본 발명의 방법은, 폐암, 유방암, 방광암, 식도암, 전립선암, 담관세포암 및 정소정상피종을 포함하는 암의 치료에 이용될 수 있다.

(72) 발명자

이시자키 유카

일본 2130012 가나가와켄 가와사키시 다카츠구 사카도 3쵸메 2-1 온코세라피 사이언스 가부시키가이샤 나이

코누마 아키코

일본 2130012 가나가와켄 가와사키시 다카츠구 사카도 3쵸메 2-1 온코세라피 사이언스 가부시키가이샤 나이

특허청구의 범위

청구항 1

세포에 도입되었을 경우에, C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 CX 유전자의 발현과 해당 CX 유전자를 발현되는 세포의 세포증식을 억제하며, 서열번호 47 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택되는 서열을 표적으로 하는, 분리된 이중가닥 핵산분자.

청구항 2

제 1항에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 47 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택되는 표적 서열에 상보적인 서열인 것을 특징으로 하는 분리된 이중가닥 핵산분자.

청구항 3

제 2항에 있어서, 약 19 내지 약 25 뉴클레오티드 사이의 길이를 갖는 것을 특징으로 하는 이중가닥 핵산분자.

청구항 4

제 1항에 있어서, 이중 가닥 핵산분자는 삽입 단일 가닥(intervening single-strand)에 의해 결합한 센스 가닥과 안티 센스 가닥을 포함하는 단일 폴리뉴클레오티드로 이루어지는 것을 특징으로 하는 이중가닥 핵산분자.

청구항 5

제 4항에 있어서, 이중 가닥 핵산분자는, 일반식 5'-[A]-[B]-[A']-3'을 갖는 이중가닥 핵산분자이며, [A]는 서열번호 47 내지 57로부터 이루어지는 군으로부터 선택되는 표적서열에 일치하는 서열을 포함하는 센스 가닥이며, [B]는 3 내지 23뉴클레오티드로 구성된 삽입 단일 가닥(intervening single-strand)이며, [A']는 [A]와 상보적인 서열을 포함하는 안티 센스 가닥인 것을 특징으로 하는 이중가닥 핵산분자.

청구항 6

제 1항에 있어서, 이중가닥 핵산분자는 3' 오버행(overhang)을 포함하는 것을 특징으로 하는 이중가닥 핵산분자.

청구항 7

제 1항의 이중가닥 핵산분자를 발현하는 벡터.

청구항 8

제 7항에 있어서, 이중가닥 핵산분자가는, 일반식 5'-[A]-[B]-[A']-3'을 갖으며, [A]는 서열번호 47 내지 57로부터 이루어지는 군으로부터 선택되는 표적서열에 일치하는 서열을 포함하는 센스 가닥이며, [B]는 3 내지 23 뉴클레오티드로 구성된 삽입 단일 가닥(intervening single-strand)이며, [A']은 [A]와 상보적인 서열을 포함하는 안티 센스 가닥인 것을 특징으로 하는 벡터.

청구항 9

C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T로 이루어지는 군으로부터 선택된 세포에서 과발현되는 CX 유전자에서, 상기 유전자의 발현을 억제하는, 서열번호 47 내지 57로부터 이루어지는 군으로부터 선택되는 서열중 적어도 하나의 분리된 이중가닥 핵산분자를 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법.

청구항 10

제 9항에 있어서, 센스 가닥이 서열번호 47 내지 57로부터 이루어지는 군으로부터 선택되는 표적서열에 대응하는 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

청구항 11

제 9항에 있어서, 암은 하기의 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법:

(i) 선택된 CX 유전자가 C14orf78일 경우, 췌장암, 담관세포암 및 비소세포폐암,

(ii) 선택된 CX 유전자가 MYBL2일 경우, 췌장암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 방광암, 식도암 및 정소정상피종,

(iii) 선택된 CX 유전자가 UBE2S일 경우, 췌장암, 유방암, 전립선암, 소세포폐암, 방광암, 담관세포암 및 대장암,

(iv) 선택된 CX 유전자가 UBE2T일 경우, 유방암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 방광암, 담관세포암, 전립선암 및 식도암.

청구항 12

제 9항에 있어서, 하나 이상의 이중가닥 핵산분자가 투여 되는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

청구항 13

제 10항에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 길이 약 19 내지 약 25 뉴클레오티드인 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

청구항 14

제 9항에 있어서, 이중가닥 핵산분자가, 삽입 단일 가닥(intervening single strand)에 의해 결합한 센스 가닥과 안티 센스 가닥을 포함하는 단일인 폴리뉴클레오티드로부터 이루어지는 암 치료 방법.

청구항 15

제 14항에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 일반식 5'-[A]-[B]-[A']-3'을 가지고, [A]는 서열번호 47 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택되는 표적서열에 일치하는 서열을 포함하는 센스 가닥이며, [B]는 3 내지 23 뉴클레오티드로 구성된 삽입 단일 가닥(intervening single-strand)이며, [A']은 [A]와 상보적인 서열을 포함하는 안티 센스 가닥인 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

청구항 16

제 9항에 있어서, 이중가닥 핵산분자는 3' 오버행을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

청구항 17

제 9항에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 벡터에 의해 암호화 되는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

청구항 18

제 17항에 있어서, 벡터에 의해 암호화 되는 이중 가닥 핵산분자는 일반식 5'-[A]-[B]-[A']-3'을 가지고, [A]는 서열번호 47 내지 57로부터 이루어지는 군으로부터 선택되는 표적서열에 일치하는 서열을 포함하는 센스 가닥이며, [B]는 3 내지 23 뉴클레오티드로 구성된 단일 가닥(intervening single-strand)이며, [A']은 [A]와 상보적인 서열을 포함하는 안티 센스 가닥인 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

청구항 19

제 9항에 있어서, 이중가닥 핵산분자가가, 추가적으로 형질감염(transfection) 촉진제와 약학상 허용되는 담체를 더욱 포함하는 조성물에 포함되는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

청구항 20

C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T 로 이루어지는 군으로부터 선택된 세포에서 과발현되는 CX 유전자에서, 상기 유전자의 발현을 억제하는, 서열번호 47 내지 57로부터 이루어지는 군으로부터 선택되는 서열중 적어도 하나의 분리된 이중가닥 핵산분자를 포함하는 암 치료용 조성물.

청구항 21

제 20항에 있어서, 이중가닥 핵산분자는 서열번호 47 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택되는 표적서열에 상보적인 서열을 포함하는 센스 가닥인 것을 특징으로 하는 암 치료용 조성물.

청구항 22

제 20항에 있어서, 암은 하기의 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 암 치료용 조성물:

(i)선택된 CX 유전자가 C14orf78일 경우, 췌장암, 담관세포암 및 비소세포폐암,

(ii)선택된 CX 유전자가 MYBL2일 경우, 췌장암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 방광암, 식도암 및 정소정상피종,

(iii)선택된 CX 유전자가 UBE2S일 경우, 췌장암, 유방암, 담관세포암, 전립선암, 소세포폐암, 방광암 및 대장암,

(iv)선택된 CX 유전자가 UBE2T일 경우, 유방암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 방광암, 담관세포암, 전립선암 및 식도암.

청구항 23

제 20항에 있어서, 조성물은 이중가닥 핵산분자를 하나이상 포함하는 것을 특징으로 하는 암 치료용 조성물.

청구항 24

제 21항에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 길이 약 19 내지 약 25 뉴클레오티드인 것을 특징으로 하는 암 치료용 조성물.

청구항 25

제 20항에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 삽입 단일 가닥(intervening single strand)에 의해 결합한 센스 가닥과 안티 센스 가닥을 포함하는 단일인 폴리뉴클레오티드인 것을 특징으로 하는 암 치료용 조성물.

청구항 26

제 25항에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 일반식 5'-[A]-[B]-[A']-3'을 가지고, [A]는 서열번호 47 내지 57로부터 이루어지는 군으로부터 선택되는 표적서열에 일치하는 서열을 포함하는 센스 가닥이며, [B]는 3 내지 23뉴클레오티드로 구성된 삽입 단일 가닥(intervening single-strand)이며, [A']은 [A]와 상보적인 서열을 포함하는 안티 센스 가닥인 것을 특징으로 하는 암 치료용 조성물.

청구항 27

제 20항에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 3' 오버행을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 치료용 조성물.

청구항 28

제 20항에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 벡터에 의해 암호화되며 조성물에 포함되어지는 것을 특징으로 하는 암 치료용 조성물.

청구항 29

제 28항에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 일반식 5'-[A]-[B]-[A']-3'을 가지고, [A]는 서열번호 47 내지 57로부터 이루어지는 군으로부터 선택되는 표적서열에 일치하는 서열을 포함하는 센스 가닥이며, [B]는 3 내지 23뉴클레오티드로 구성된 삽입 단일 가닥(intervening single-strand)이며, [A']은 [A]와 상보적인 서열을 포함하는 안티 센스 가닥인 것을 특징으로 하는 암 치료용 조성물.

청구항 30

제 20항에 있어서, 조성물은 형질감염(transfection) 촉진제와 약학상 허용되는 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 암 치료용 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 관련된 출원의 상호참조

[0002] 본 출원은, 2007년6월27일에 제출된 미국 특허 가출원 제60/937,616호를 근거로 우선권을 주장하고 있으며, 그 내용은 전체로 본 명세서에 기재되어 있다.

[0003] 본 발명은, 생물과학의 분야, 보다 구체적으로는 암 연구의 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T 유전자의 군으로부터 선택된 CX 유전자발현을 억제하는 이중가닥 핵산분자(double stranded nucleic acid) 및 그것들을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 더욱 상기 분자 또는 조성물을 적용한 암치료 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 췌장암(췌장관선암)

[0005] 췌장관선암(PDAC)은, 서구세계에 있어서 암으로 인한 죽음의 제 4대 주요 원인이며, 5년 생존율이 불과 4%인, 일반적인 악성 종양에서 최악인 사망률을 갖는 것 중 하나에 해당한다(DiMagno EP et al., Gastroenterology 1999 Dec, 117(6):1464-84; Zervos EE et al., Cancer Control 2004 Jan-Feb, 11(1):23-31; Jemal A et al., CA Cancer J Clin 2003 Jan-Feb, 53(1)65-26). 미국만으로 대체로 30,700명의 환자가 췌장암이라고 진단되어, 약 30,000명이 본 질환으로 사망할 것이라고 추정되고 있다(Jemal A et al., CA Cancer J Clin 2003 Jan-Feb, 53(1)65-26). PDAC 환자의 대다수가 진행성암(advanced stage)로 진단되기 때문에, 이용할 수 있는 치료법은 모두 유효하지 않다. 외과적 절제는 현시점에서 유일하게, 치유의 가능성이 있는 치료 방법이지만, 수술 후의 PDAC 환자의 80% 에서 90%는 재발하고, 이 질환으로 사망한다 (DiMagno EP et al., Gastroenterology 1999 Dec, 117(6):1464-84; Zervos EE et al., Cancer Control 2004 Jan-Feb, 11(1):23-31). 수술 및 방사선을 병용 또는 병용하지 않는 5-플루오르우라실(fluorouracil)(5-FU) 또는 겜시타빈(gemcitabine)을 포함하는 화학요법에 있어서의 몇 개의 방법은, 환자의 생활의 질을 개선할 수 있다(DiMagno EP et al., Gastroenterology 1999 Dec, 117(6):1464-84; Zervos EE et al., Cancer Control 2004 Jan-Feb, 11(1):23-31). 그러나, PDAC가 지극히 진행성이 강하며 화학요법에 저항성을 갖기 때문에, 이것들의 치료 방법은 오랜 기간 생존을 하기에는 한정된 효과를 나타낼 뿐이다. 이와 같은 거의 절망적인 상황을 극복하기 위해서 분자표적을 동정하여, PDAC의 신규분자치료 방법에 대한 개발이 긴급한 상황이다.

[0006] 폐암

[0007] 폐암은 세계적으로, 암에 의한 사망이 주요한 원인이며, 비소세포폐암(non small-cell lung cancer, NSCLC)은 그러한 사례의 거의 80%을 차지한다(Greenlee RT et al., CA Cancer J Clin 2001 Jan-Feb, 51(1):15-36). 폐암의 발병 및 진행에 관련된 많은 유전자적 변화가 보고되어 있지만, 정확한 분자기전은 여전히 불분명하다(Sozzi G, Eur J Cancer 2001 Oct,37 Suppl 7: S63-73). 10년 동안에, 파크리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 겜시타빈(gemcitabine) 및 비노렐빈(vinorelbine)과 같은, 새롭게 개발된 화학요법약은, 진행성 폐암환자의 치료에 복수의 선택사항을 제공하기 시작했지만, 이것들의 치료 방법은 각각, 시스플라틴(cisplatin)에 근거하는 치료 방법과 비교하여, 약간의 생존 효과를 주는 것에 지나지 않는다(Kelly K et al., J Clin Oncol 2001 Jul 1, 19(13): 3210-8; Schiller JH et al., N Engl J Med 2002 Jan 10, 346(2):92-8). 따라서, 분자를 표적으로 한 약품이나 항체 및 암 백신 등과 같은 새로운 치료 전략이 연구되고 있다.

[0008] 기타의 폐암의 형태와 비교할 때, 소세포폐암(small-cell lung cancer, SCLC)은 진단시에는 광범위에 걸쳐 퍼져 있는 경향이 높고, 진행성이 강하며, 임상적으로 급성장, 고침윤 및 전이(metastasis)에 의해 특징 지어진다(Ihde DC, N Engl J Med 1992 Nov 12, 327(20): 1434-41). SCLC은 일반적으로 폐의 신경내분비종양의 범위로 분류되고, SCLC의 시작은 신경능(neural crest) 유래라고 생각된다. SCLC은 처음에는, 화학요법 및 방사선요법에 감수성이지만, 유감스럽지만 그것들의 대부분은 어느 치료 방법에 대하여도 저항성을 띄게 된다.

[0009] 유방암

[0010] 온세계에서 100만명의 여성이 매년 유방암이라고 진단되고 있다. 타모시펜(tamoxifen) 또는 트레미펜(tremifen)등의 항에스트로겐제에 의한 면역증강제 호르몬요법(adjuvant hormonal threrapy)은 통상, 연령, 폐경 상태, 겨드랑이 림프 절의 관여 또는 종양 사이즈에 영향을 미치지 않고 유효하기 때문, 에스트로겐 수용체 (ER)양성 유방암은 일반적으로 양호한 예후를 보인다. 비스테로이드성 제 3세대 아로마타제(aromatase) 억제 약에 의한 에스트로겐 억제 요법은, ER 양성의 진행성유방암을 갖는 폐경 후 여성의 내분비요법에서 타모시펜(tamoxifen) 보다도 더욱 유효하다 (Nabholtz JM et al., J Clin Oncol 2000 Nov 15, 18(22): 3758-67; Mouridsen H et al., J Clin Oncol 2001 May 15, 19(10): 2596-606). 이러한 약제는 효과적인 임상적 가치가 있으나, 화학저항성이 일반적으로 발생한다고 하는 내분비요법에 중대한 한계가 있다. 내분비요법에 처음에는 반응한, 대부분의 ER 양성유방암은, 항에스트로겐 요법에 대한 저항성을 획득하고, ER 음성종양으로 전환한다. 유감스럽게도, ER 음성유방암은 항에스트로겐으로 효과가 없을 뿐만 아니라, 보다 진행성이 높은 경향에 있다(Goldhirsch A et al., J Clin Oncol 2003 Sep 1,21(17): 3357-65, Epub 2003 Jul 7). 타이로신 카이네이즈 억제제(tyrosine kinase inhibitor)를 포함하는, 다수의 표적요법이 이 질환을 위해서 연구되어 왔다(Gee JM et al.,

Endocrinology 2003 Nov, 144(11): 5105-17, Epub 2003 Aug 7; Moulder SL & Arteaga CL, Clin Breast Cancer 2003 Jun, 4(2): 142-5; Okubo S et al., Br J Cancer 2004 Jan 12,90(1): 236-44; Schneeweiss A et al., Anticancer Drugs 2004 Mar, 15(3):235-8; Warburton C et al., Clin Cancer Res 2004 Apr 1, 10(7): 2512-24). 그러나, 치료를 받은 환자의 일부는 심각한 부작용이 발생하여, 좋은 결과는 지금까지는 한정된 수의 환자에게만 해당된다.

[0011] 방광암

[0012] 방광암은 인간 집단에 있어서 2번째로 많이 보여지는 비뇨생식기종양(genitourinary tumor)이며, 전세계에서 매년 261,000건의 새로운 환자가 발생하고 있다. 대부분의 방광암은 표존재성 질환이며, 환자의 50% 에서 75%까지 재발할 가능성이 있다(Heney NM et al., J Urol 1983 Dec, 130(6):1083-6). 따라서, 이 암의 진행중의 감염율은, 그 초기의 발생율을 훨씬 상회한다. 게다가, 이들 환자의 15% 에서 25%만이 진행할 가능성이 있지만, 더욱, 25%의 환자는 초기 증상시 침윤성을 갖고 있다(Kaye KW & Lange PH, J Urol 1982 Jul, 128(1):31-3). 그 때문에, 이 암은 고도의 조사가 필요하다. 근치방광절제(radical cystectomy)는 현재, 근육 침윤성 방광암(muscle-invasive bladder cancer) 이외의 국소적 방광암을 갖는 환자를 치료하기 위한 일반적인 치료 방법으로 간주 되고 있지만, 그러한 환자의 약 50%은 방광절제후 2년이내에 전이가 일어나고, 그 후 그 질환에 의해 사망한다(Sternberg CN, Ann Oncol 1995 Feb, 6(2):113-26).

[0013] 식도암(esophagus cancer)

[0014] 식도에 있어서의 암은, 태평양 주변국가에 있어서 특히 세계적인 악성 종양이다. 외과 수술은, 절제가능한 국소 진행성질환을 갖는 환자의 치료의 표준적 수단인 채로 있다. 치유적 절제는 환자의 50%정도가 가능하지만, 아직 국소적 또는 원발 병소(distant lesions)으로 일어나는 변화가 절제 후에 많이 보여진다(Tepper J, J Clin Oncol 2000 Feb, 18(3):453-4). 5년 후 생존율은 외과수술을 행한 제 III상 및 제IV상환자의 약 30%만이다. 몇 개의 면역증강제의 복합적 치료가, 국소 및 전신성 질환을 제어하기 위해서 시도되어 왔다 (Coia LR et al., J Clin Oncol, 2000 Feb, 18(3):455-62; Pouliquen X et al., Ann Surg 1996 Feb, 223(2):127-33). 그러나, 절제 불능 및 재발한 식도암은, 현재 유효한 화학요법 또는 방사선치료 방법에 대하여 저항성이 될 가능성이 있어, 전체적인 생존에 있어서, 이것들의 요법이 명확한 이점은 거의 없다. 따라서, 분자표적 요법등과 같은 새롭고 유효한 치료 수단의 개발이 치료 양식을 확대하기 위해서 필요하게 되었다.

[0015] 전립선암(prostate cancer)

[0016] 전립선암은 남성에 가장 많은 악성 종양이며, 미국 및 유럽에 있어서의 암 관련 죽음의 2번째로 주요한 원인이며 (Gronberg H, Lancet 2003 Mar 8,361(9360): 859-64), 선진국에서는 아마 서양식의 식사의 보급 및 고령자인구의 증가로 인해, 전립선암의 발생율이 급격히 증가하고 있다 (Hsing AW & Devesa SS, Epidemiol Rev 2001,23(1):3-13; Feldman BJ & Feldman D, Nat Rev Cancer 2001 Oct, 1(1):34-45). 외과적 요법 및 방사선 요법은 그 국소적 질환에는 효과적이지만, 치료를 받은 전립선암환자의 약 30% 정도의 환자들이 이 질환의 재발로 괴로워하고 있다(Han M et al., J Urol 2001 Aug, 166(2):416-9; Isaacs W et al., Cancer Cell 2002 Aug, 2(2):113-6). 재발 또는 진행성 질환의 환자의 대부분은, 전립선암이 비교적 초기 단계에서는 보통 안드로젠 의존성이기 때문, 안드로젠 제거 요법에 잘 반응한다. 그러나, 그들은 대개 안드로젠 비의존성형을 획득하고, 안드로젠 제거 요법에 대하여 거의 반응을 하지 않거나 전혀 반응을 하지 않는다. 현시점에서, 진행성 또는 재발한 안드로젠 비의존성전립선암에 적용할 수 있는 유효한 항암제 또는 항암요법은 없다. 그 때문에, 전립선종양형성 또는 호르몬 난치성의 분자 메커니즘에 근거하는 새로운 치료법의 개발이 긴급하고 절실히 필요한 상황이다.

[0017] 정소정상피종(testicular seminoma)

[0018] 정소배(胚)세포종양(TGCT)은 남성의 모든 암의 약 1-2%을 차지하고, 20-40세대의 남성에게 나타나는 가장 일반적인 암이며(Chaganti, R. et al. Cancer Res., 60:1475-1482, 2000.), 그 발생율은 과거 몇 십년 동안 현저히 증가해 왔다(Bergstorm, R., et al. J Natl. Cancer Inst., 88:727-733,1996., 3; Zheng, T., et al.

Int. J. Cancer, 65: 723-729, 1996.). TGCT는 미분화 배(胚)세포와 유사한 정상피종(seminoa)과, 어느 경로로나 분화되는 능력이 있기 때문에, 배(胚) 및 배(胚)외 조직의 양쪽에 유사한 비정상피종(nonseminoa)의 2개가 주요한 조직학적형으로 분류된다 (Smiraglia, D. J., et al. Oncogene, 1: 3909-3916, 2002). 정상피종은 TGCT의 가장 일반적인 조직학적 정소종양이며, 모든 TGCT의 약 60% ~ 65%을 차지한다(Richie, J. P. et al. Cambell's Urology Seventh Edition, pp2411-2452. Philadelphia: W. B Sauders Co.,1998). 현재, 알파-태아단백(fetoprotein)(AFP), 인간 베타-서브유닛(subunit) 융모성생식선자극호르몬(gonadotropin)(HCG베타) 및 유산 탈수소효소(Lactic dehydrogenase, LDH)가 TGCT의 진단 종양 마커로서 사용되어 왔다(Van Brussel, J. P. and Mikisch, G. H. J. BJU International, 83:910-917, 1999). 그러나, 정상피종의 특이적 치료적 타겟은 아직 밝혀진 바 없다.

[0019] 담관세포암(chlangiocellular carcinoma)

[0020] 담관세포암은 1840년에 Durand-Fardel에 의해 최초로 밝혀진 담 상피세포(biliary epithelium) 유래의 악성 종양이다. 오늘날, 진단 및 치료는 가능하지 않은 상태이다. 한편으로는, 폐쇄성의 증상(obstructive symptum)을 보이는 진행성질환으로 진행전까지는 임상적인 증상이 없고, 상대적으로 희귀하기 때문, 진단이 어려운 실정이다. 담간세포암의 세계적인 발생율은, 과거 30년간 증가하고 있다. 주로 국지적인 환경위험인자가 원인으로, 이 질환의 환자수는 현저한 지리적 변동을 보인다. 외과적 수술이 유일한 근본적 치료방법으로, 우선 순위가 높은 것으로서는, 진단 방법의 개선과, 한번 상기 질환이 의심되었을 경우의 절제를 위한 임상적인 병으로 분류된다. 적극적인 외과적 관리에 결합되는 최근의 경향에 의해, 예후는 개선되고 있다. 화학요법, 일시적으로 스텐트를 심는 기술(palliative stenting) 및 방사선조사는, 절제 불가능한 환자, 수술 후 재발한 환자 및 외과적 처치를 거부하는 환자를 위해서 준비된다. 최근의, 전신성 다제 병용 화학요법(combination systemic chemotherapy) 및 새로운 면역증강제(neoadjuvant) 방사선화학요법을 적용한 시도는 유망하지만, 새로운 연구가 필요하다.

[0021] 대장암(colon cancer)

[0022] 대장암은 선진국에 있어서의 암으로 인한 죽음의 주요한 원인이다. 구체적으로, 미국에서는 매년 대장암(colorectal cancer)으로 130,000 신규 사례가 보고되어 있다. 대장암은 암 전체의 약 15%을 차지한다. 이중에서, 약 5%가 유전성의 유전자결손에 직접 관련되어 있다. 많은 환자가 암의 발병 전에 발암 초기성 대장(pre-cancerous colon) 또는 직장 폴립(rectal polyps)이라고 하는 진단을 받고 있다. 많은 작은 결장직장 폴립(colorectal polyps)은 양성이지만, 몇 개의 타입은 암으로 진행할 가능성이 있다. 가장 널리 이용되어 있는 결장직장암(colorectal cancer)의 스크리닝 시험은, 대장내시경(colonoscopy)이다. 이 방법은, 의심스러운 증식을 가시화하기 위해서, 및/또는 조직생검을 행하기 위해서 이용할 수 있다. 전형적으로, 조직 생검재료를 조직학적으로 조사하고, 생검을 한 세포의 현미경 소견을 근거로 진단을 내린다. 그렇지만, 이 방법은, 주관적인 결과를 생기게 할 수 있으며, 발암 초기 상태를 대단히 빠른 시기에 검출하기 위해서 이용할 수 없는 점 등의 한계가 있다. 대단히 초기 단계의 결장 직접 장암(colorectal cancer) 또는 전 악성 병변(pre-malignant lesion)으로 일어나는 변화를 검출하기 위한, 고감도의 특이적이고 간편한 진단 시스템의 개발은 절실히 요청된다. 왜냐하면, 그것에 의해서 이 질환을 최종적으로 근절할 수 있기 때문이다.

[0023] RNAi

[0024] RNA 간섭은, 이중가닥 RNA(double strand RNA, dsRNA) 및 저분자 헤어핀형RNA(short hairpin RNA, shRNA) 등의 저분자간섭 RNA(short interfering RNA, siRNA), 이중가닥 DNA/RNA(dsD/RNA) 및 저분자 헤어핀형 DNA/RNA(shD/RNA) 등의 저분자간섭 DNA/RNA(siD/RNA)를 포함하는, 이중가닥 핵산분자의 다른 종에 의해 세포내에 유도된다. RNAi에 있어서, 이중가닥 핵산분자의 하나의 가닥은, 표적유전자전사체(target gene transcript)(mRNA)에 있어서 핵산서열과 동일 또는 실질적으로 동일한 폴리핵산서열을 갖고, 이중가닥 핵산분자의 다른 하나의 가닥은 그것과 상보적인 서열을 갖는다. 이론에 구속되지 않고도, 만약 이중가닥 핵산분자가 세포에 도입되거나 혹은 RNaseIII와 같은 효소에 의해 세포내에서 보다 긴 이중가닥 핵산분자로부터 생성된다면, 이중가닥 핵산분자는 RNA 유도 사이런싱 복합체(RNA induced silencing complex, RISC)로서 알려진 단백질 복합체와 결합하는 것으로 여겨진다. RISC는 mRNA로 저분자 이중가닥 핵산분자를 인도하고, 여기에서 이중가닥 핵산분자의 이중 가닥이 분리되고, 안티 센스 가닥이 mRNA와 결합하고, 뉴클레아제(nuclease)가 이중가닥 핵산분자의 안티

센스 가닥을 결합하는 부위에서 mRNA를 절단한다(Hammond SM et al., Nature 2000 Mar 16, 404(6775):293-6). 상기 mRNA는 세포뉴클레아제에 의해 그 후, 더욱 분해된다. 저분자 헤어핀형은 강력한 RNAi 촉발제(trigger)이며, 이중가닥 핵산분자보다도 보다 효과적이라는 것이 몇몇의 예에서 나타나고 있다 (Siolas D et al., Nat Biotechnol 2005 Feb, 23(2): 227-31, Epub 2004 Dec 26). shRNA는 화학 합성 및 재조합 방법(recombinant method)에 의해 생산될 수 있다.

[0025] 최근, 유전자특이적 siRNA를 적용한 암치료 방법으로 신규 접근법이 임상시험에 실시되었다 (Bumcrot D et al., Nat Chem Biol 2006 Dec, 2(12): 711-9). RNAi는 중요한 기술 기반 가운데 하나의 지위를 얻었다(Putral LN et al., Drug News Perspect 2006 Jul-Aug, 19(6):317-24; Frantz S, Nat Rev Drug Discov 2006 Jul, 5(7):528-9; Dykxhoorn DM et al., Gene Ther 2006 Mar, 13(6):541-52).

[0026] 아텔로콜라겐(atelocollagen), siRNA의 신규송달 기술(tool)

[0027] 콜라겐은 다양한 결합 조직에서 보여지는, 삼중 나선 섬유 단백질이다. 펩신 처리에 의해 얻을 수 있는 아텔로콜라겐(atelocollagen)은, 항원성에 관계되는 텔로펩티드(telopeptides)로부터 자유롭게 때문에 위해서, 대단히 낮은 면역원성을 보인다(Stenzel KH, et al. Annu. Rev. Biophys Bioeng., 1974;3: 231-53). 게다가, 아텔로콜라겐(atelocollagen)은 세포 흡수(cellular uptake), 뉴클레아제 저항성(nuclease resistance) 및 유전자 및 올리고핵산(oligonucleotide)의 지속적인 방출을 증대시킨다(Ochiya T, et al. Curr. Gene Ther., 2001;1:31-52). 아텔로콜라겐은, 생체내 에서 이식할 경우에, 저독성 및 저면역원성을 나타내는 뛰어난 특성을 갖는다(Ochiya T, et al. Curr. Gene Ther., 2001;1:31-52; Sano A, et al. Adv. Drug Deliv. Rev.,2003;55:1651-77). Ochiya et al의 최근의 연구는, 아텔로콜라겐(atelocollagen)이 siRNA의 담체로서 이용가능한 것을 보였다 (Minakuchi Y, et al. Nucleic Acids Res. 2004;32: e109; Takeshita F, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2005 August 23;102:12177-82).

선행기술문헌

비특허문헌

[0028]

(비특허문헌 0001) DiMagno EP et al., Gastroenterology 1999 Dec, 117(6):1464-84

(비특허문헌 0002) Zervos EE et al., Cancer Control 2004 Jan-Feb, 11(1):23-31

(비특허문헌 0003) Jemal A et al., CA Cancer J Clin 2003 Jan-Feb, 53(1)65-26

(비특허문헌 0004) Greenlee RT et al., CA Cancer J Clin 2001 Jan-Feb, 51(1):15-36

(비특허문헌 0005) Sozzi G, Eur J Cancer 2001 Oct, 37 Suppl 7: S63-73

(비특허문헌 0006) Kelly K et al., J Clin Oncol 2001 Jul 1,19(13):3210-8

(비특허문헌 0007) Schiller JH et al., N Engl J Med 2002 Jan 10,346(2):92-8

(비특허문헌 0008) Ihde DC, N Engl J Med 1992 Nov 12, 327(20):1434-41

(비특허문헌 0009) Nabholtz JM et al., J Clin Oncol 2000 Nov 15, 18(22):3758-67

(비특허문헌 0010) Mouridsen H et al., J Clin Oncol 2001 May 15, 19(10):2596-606

(비특허문헌 0011) Goldhirsch A et al., J Clin Oncol 2003 Sep 1, 21(17):3357-65, Epub 2003 Jul 7

(비특허문헌 0012) Gee JM et al., Endocrinology 2003 Nov, 144(11):5105-17, Epub 2003 Aug 7

(비특허문헌 0013) Moulder SL & Arteaga CL, Clin Breast Cancer 2003 Jun, 4(2):142-5

(비특허문헌 0014) Okubo S et al., Br J Cancer 2004 Jan 12, 90(1):236-44

(비특허문헌 0015) Schneeweiss A et al., Anticancer Drugs 2004 Mar, 15(3):235-8

(비특허문헌 0016) Warburton C et al., Clin Cancer Res 2004 Apr 1, 10(7):2512-24

(비특허문헌 0017) Heney NM et al., J Urol 1983 Dec, 130(6):1083-6

(비특허문헌 0018) Kaye KW & Lange PH, J Urol 1982 Jul, 128(1):31-3

(비특허문헌 0019) Sternberg CN, Ann Oncol 1995 Feb, 6(2):113-26

(비특허문헌 0020) Tepper J, J Clin Oncol 2000 Feb, 18(3):453-4

(비특허문헌 0021) Coia LR et al., J Clin Oncol, 2000 Feb, 18(3):455-62

(비특허문헌 0022) Pouliquen X et al., Ann Surg 1996 Feb, 223(2):127-33

(비특허문헌 0023) Gronberg H, Lancet 2003 Mar 8,361(9360):859-64

(비특허문헌 0024) Hsing AW & Devesa SS, Epidemiol Rev 2001,23(1):3-13

(비특허문헌 0025) Feldman BJ & Feldman D, Nat Rev Cancer 2001 Oct, 1(1):34-45

(비특허문헌 0026) Han M et al., J Urol 2001 Aug, 166(2):416-9

(비특허문헌 0027) Isaacs W et al., Cancer Cell 2002 Aug, 2(2):113-6

(비특허문헌 0028) Chaganti, R. et al. Cancer Res.,60:1475-1482,2000

(비특허문헌 0029) Bergstorm, R., et al. J Natl. Cancer Inst.,88:727-733,1996.,3

(비특허문헌 0030) Zheng, T., et al. Int. J. Cancer, 65:723-729,1996.

(비특허문헌 0031) Smiraglia, D. J., et al. Oncogene, 21:3909-3916,2002.

(비특허문헌 0032) Richie, J. P. et al. Cambell's Urology Seventh Edition, pp2411-2452. Philadelphia: W. B Sauders Co., 1998

(비특허문헌 0033) Van Brussel, J. P. and Mikisch, G. H. J. BJU International, 83:910-917,1999

(비특허문헌 0034) Hammond SM et al., Nature 2000 Mar 16,404(6775):293-6

(비특허문헌 0035) Siolas D et al., Nat Biotechnol 2005 Feb, 23(2):227-31, Epub 2004 Dec 26

(비특허문헌 0036) Bumcrot D et al., Nat Chem Biol 2006 Dec, 2(12):711-9

(비특허문헌 0037) Putral LN et al., Drug News Perspect 2006 Jul-Aug, 19(6):317-24

(비특허문헌 0038) Frantz S, Nat Rev Drug Discov 2006 Jul, 5(7):528-9

(비특허문헌 0039) Dykxhoorn DM et al., Gene Ther 2006 Mar, 13(6):541-52

(비특허문헌 0040) Stenzel KH, et al. Annu. Rev. Biophys Bioeng., 1974;3:231-53

(비특허문헌 0041) Ochiya T, et al. Curr. Gene Ther., 2001;1:31-52

(비특허문헌 0042) Sano A, et al. Adv. Drug Deliv. Rev., 2003;55:1651-77

(비특허문헌 0043) Minakuchi Y, et al. Nucleic Acids Res. 2004;32: e109

(비특허문헌 0044) Takeshita F, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2005 August 23;102:12177-82

(비특허문헌 0045)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0029] 본 발명은, 특이적 서열 (구체적으로는 서열번호 47 내지 57)을 포함하는 이중가닥 핵산분자가, 췌장암, 폐암, 유방암, 방광암, 식도암, 전립선암, 정소정상피종, 대장암 및 담관세포암을 포함하는 여러가지 암세포의 세포증식 억제에 유효하다고 하는 발견에 근거한다. 특히, C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T 유전자를 표적으로 한

siRNA(short interfering RNAs)가 본 발명에 의해 제공된다.

[0030] 본 발명에 따르면, 이중가닥 핵산분자는 벡터중에 암호화 되어, 생체내 및 시험관 내 조건의 어느쪽에서도 벡터에서 발현될 수 있다.

[0031] 본 발명의 이중가닥 핵산분자 및 벡터는, 표적유전자(C14orf78, MYBL2, UBE2S 또는 UBE2T유전자)를 발현하는 세포의 세포증식을 억제하는 능력을 갖는다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 이중가닥 핵산분자 또는 벡터를 투여함으로써 세포증식을 억제하여 암을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 상기방법은, 1개 이상의 이중가닥 핵산분자 또는 벡터를 포함하는 조성물을 대상에의 투여하는 것을 포함한다.

[0032] 본 발명의 다른 태양은, 본 발명의 이중가닥 핵산분자 또는 벡터를 적어도 1개를 포함하는 암 치료를 위한 조성물에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0033] 동정된 암 치료 후보물질의 프로필

[0034] C14orf78유전자 ((Genbank Accession 번호 XM_290629; 서열번호 1)은, 분자량 668kDa의 거대 단백질(서열번호 2; 이후, 「C14orf78단백질」로 한다)을 암호화 하고 있다. C14orf78 및 AHNAK1 단백질은 전술한 것 같이 같은 패밀리에게 속해 있다(Komuro A et al., Proc Natl Acad Sci USA 2004 Mar 23,101(12): 4053-8, Epub 2004 Mar 8). 이 사이즈의 AHNAK1 단백질은, 중간기 극핵(interphase nuclei)에 위치하는 분화 관련 단백질이다. 최근의 연구에 따르면, 아드레날린 작용약(adrenergic agonists)에 의한 심근세포의 자극이, 막결합형 AHNAK1 단백질의 인산화를 활성화하는 것을 보고하였다(Komuro A et al., Proc Natl Acad Sci USA 2004 Mar 23, 101(12): 4053-8, Epub 2004 Mar 8). 인산화된 AHNAK1단백질은, L형 전압 조절 칼슘 채널의 2개의 다른 서브유닛(subunit)에 대한 항체와 함께 침전하고, 이러한 것은 해당 단백질이 칼슘 채널과 결합하고 있는 것을 시사하고 있다 (Komuro A et al., Proc Natl Acad Sci USA 2004 Mar 23,101(12):4053-8, Epub 2004 Mar 8).

[0035] 또 다른 보고에서는 AHNAK1 녹아웃(Knock out) 마우스의 표현형에서, 명확한 이상이 발견되지 않을 수 있다는 점이 알려졌으며 (Komuro A et al., Proc Natl Acad Sci USA 2004 Mar 23,101(12): 4053-8, Epub 2004 Mar 8), AHNAK1이 지금까지의 곳 세포증식 및 분화에 있어서 필수 인자가 아님을 나타낸다.

[0036] MYBL2유전자에 암호화되는 단백질(Genbank Accession 번호 NM_002466; 서열번호 3은 서열번호 4를 암호화하고 있음)은, 세포증식, 분화 및 세포자가사멸(apoptosis)에 작용하는 세포주기진행에 관여하고 있는 전사 인자로서 기능한다(Oh IH & Reddy EP, Oncogene 1999 May 13,18(19):3017-33; Weston K, Curr Opin Genet Dev 1998 Feb ,8(1): 76-81). MYBL2 단백질은 또, 유전자전사의 활성화 인자 또는 억제 인자로 작용하는 것이 알려졌다 (Klempnauer KH & Sippel AE, EMBO J 1987 Sep ,6(9):2719-25; Biedenkapp H et al., Nature 1988 Oct 27,335(6193):835-7; Nomura N et al., Nucleic Acids Res 1988 Dec 9,16(23): 11075-89). MYBL2 단백질활성이 S기에 CDK2/cyclin A 복합체에 의해 자극받을 뿐, MYBL2 유전자발현은 E2F-의존적 메커니즘에 의해 증식세포를 제한하는 것이 이미 보고되어 있다(Robinson C et al., Oncogene 1996 May 2, 12(9): 1855-64). 세포분열에 있어서 MYBL2 단백질의 기능은, cyclin B1 유전자발현을 제어하는 능력과 적어도 일부는 관련되어 있다 (Okada M et al., EMBO J 2002 Feb 15,21(4):675-84.).

[0037] UBE2S 유전자(Genbank Accession 번호 NM_014501; 서열번호 5 은 서열번호 6을 암호화하고 있음) 및 UBE2T 유전자(Genbank Accession 번호 NM_014176; 서열번호 7은 서열번호 8을 암호화하고 있음)에 의해 암호화되는 두 개의 단백질은, 1개의 유비키틴(ubiquitin) 결합 효소 E2 촉매 도메인(one ubiquitin-conjugating enzyme E2 catalytic domain)을 갖으며, 단백질 분해 경로에 기여하는 유비키틴 결합 효소라고 여겨지고 있다. 최근의 연구에 따르면, 유비키틴 E2 리가아제(ligase)라고 추정되는 UBE2S 단백질은, 분해를 위해 특이적으로 pVHL(von Hippel-Lindau protein)을 표적으로 하며, UBE2S 유전자의 과발현은 세포증식을 현저히 촉진하는 것으로 밝혀졌다(Ohh M Cancer Cell 2006 Aug, 10(2): 95-7; Jung CR et al., Nat Med 2006 Jul ,12(7):809-16, Epub 2006 Jul 2).

[0038] pVHL은, 정상 산소압 조건 아래로 놓여 있는 저산소유도 인자-1알파(Hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 alpha)을 유비키틴화하는, 유비키틴 리가아제 E3복합체의 기질 인식 모듈로서 기능한다. HIF-1 알파는 정상 산소압에서는 정상적으로 분해되지만, 저산소하에서는 단백질분해 기구에서 떨어진다. 이 HIF-1알파 비정상적인 축적은, 종양의 혈관신생과 같은 대사적 적응, 세포생존을 위한 대사, 세포의 증식 및 분화에 관련되는 표적유

전자의 활성화를 야기한다(Semenza GL, Trends Mol Med 2001 Aug , 7(8): 345-50; Pugh CW & Ratcliffe PJ, Nat Med 2003 Jun ,9(6):677-84). 그 때문에, UBE2S 단백질에 의한 유비키틴경로를 통한 pVHL의 결핍은 비정상적인 HIF-1알파 축적을 일으키고, 결과적으로 암세포 증식을 촉진할 수 있다.

[0039] 단백질의 유비키틴화는 ATP 의존적 경로를 통해서 생긴다. 최초의 단계는 ATP을 필요로 하고, 유비키틴은 유비키틴활성화 효소(E1)에 그 C말단 글라이신(glycine) 잔기를 통한 황에스테르(thioester)결합에 의해 결합한다. 유비키틴은 그 후, 트랜스-티올(thiol) 에스터(Ester)화에 의해 유비키틴결합 효소(ubiquitin-conjugating enzyme, E2s)로 이동하고, 표적 단백질의 라이신(lysine) 잔기의 엡실론 아미노 그룹(epsilon-amino group)으로 이동하고, 그것은 보통 유비키틴 단백질 리가아제(E3)에 의해 촉진된다. 결합한 유비키틴 자체는, 유비키틴화 기질로서 도움이 되고, 되풀이된 유비키틴화는 폴리유비키틴(polyubiquitin) 가닥의 형성을 유발한다. 폴리유비키틴화된 표적 단백질은 26S 프로테아좀(proteasome)으로 이동한다. 유비키틴-26S 프로테아좀(proteasome)(ubiquitin-26S proteasome, UPS)경로는, 정상 및 잘못 접혀진 세포질 또는 막 단백질이 분해되는, 진핵세포에서 중요한 메커니즘이다.

[0040]

[0041] **정의**

[0042] 본 명세서중에 사용하는 「1개 (a, an)」 및 「그 (the)」이라고 하는 용어는, 별도로 특별히 표시하지 않는 한, 「적어도 1개」를 의미한다. 암에서 발현 차이가 있는 유전자는, 본 명세서 중으로 집합적으로 「CX 유전자」, 「CX 핵산」 또는 「CX 폴리핵산」라고 부르고, 또 동(同)유전자에 암호화 된 대응 폴리펩티드(polypeptide)는 「CX 폴리펩티드(polypeptide)」 또는 「CX 단백질」이라고 부른다. 본 발명에 있어서, CX 유전자는 거대 단백질(이하 「C14orf78단백질」이라고 부르는, 서열번호 2)을 암호화하는 C14orf78 유전자(「C14orf78」이라고도 부르고, Genbank Accession 번호 XM_290629, 서열번호 1), 서열번호 4의 서열을 갖는 단백질 (이하 「MYBL2단백질」이라고 함)을 암호화하는 MYBL2유전자 (「MYBL2」이라고도 불르며, GenBank Accession 번호 NM_002466, 서열번호 3), 서열번호 6의 서열을 갖는 단백질 (이하 「UBE2S단백질」이라고 함)을 암호화하는 UBE2S 유전자(「UBE2S」라고도 언급되는, Genbank Accession 번호 NM_014501, 서열번호 5) 및 서열번호 8의 서열을 갖는 단백질 (이하 「UBE2T단백질」이라고 함)을 암호화하는 UBE2T유전자 (「UBE2T」라고 언급되는, Genbank Accession 번호 NM_014176, 서열번호 7)로부터 이루어지는 군으로부터 선택된다. 본 명세서에 있어서, 이것들 CX 유전자는 「표적유전자」라고도 불리며, 그 안에 적어도 1개의 표적서열을 포함한다.

[0043] 표적서열은 CX 유전자내의 핵산서열이며, 본 발명의 이중가닥 핵산분자가 그것들에 결합하면, 전체의 mRNA의 번역(translation)이 억제된다. CX 유전자를 발현되는 세포에서, 표적서열에 일치하는 서열을 포함하는 이중가닥 폴리핵산가 CX 유전자의 발현을 억제할 경우, CX 유전자내의 핵산서열은 표적서열을 결정할 수 있다. 본 발명에 의하면, 이하의 서열은 표적서열로서의 기능이 찾아내졌다.

[0044] C14orf78 유전자;

[0045] 핵산

[0046] 서열번호 1의 13876-13864(서열번호 47),

[0047] 13909-13927(서열번호 48),

[0048] 14001-14019(서열번호 49),및

[0049] 14647-14665(서열번호 50),

[0050] MYBL2 유전자;

[0051] 핵산

[0052] 서열번호 3의 977-995(서열번호 51),

[0053] 1938-1956(서열번호 52),

[0054] 1940-1958(서열번호 53),및

[0055] 1965-2013(서열번호 54),

[0056] UBE2S 유전자;

[0057] 핵산

[0058] 서열번호 5의 706-724(서열번호 55) 및

[0059] 528-546(서열번호 56),및

[0060] UBE2T 유전자:

[0061] 핵산

[0062] 서열번호 7의 148-166(서열번호 57).

[0063] 본 명세서로 사용하는, 「생물」이라고 하는 용어는 적어도 1개의 세포로 구성된 임의의 살이있는 독립체를 의미한다. 생물은, 예를 들면 진핵 단세포와 같은 단순한 것뿐만 아니라, 인간을 포함하는 포유 동물과 같은 복잡한 것이라도 좋다.

[0064] 본 명세서로 사용하는, 용어 「생물학적 시료」는 생물 전체 또는 그 조직, 세포 혹은 구성 부분 (예를 들면, 이것들에 한정되지 않지만, 혈액, 점액(mucus), 림프액(lymphatic fluid), 나메라(滑)액(synovial fluid), 뇌척수액(cerebrospinal fluid), 타액(saliva), 양수(amniotic fluid), 탯줄피(amniotic cord blood), 오줌(urine), 질액(vaginal fluid) 및 정액(semen)을 포함하는 체액(body fluid))의 일부분(subset)을 의미한다. 「생물학적 시료」는, 더욱 생물 전체 또는 그 세포, 조직 혹은 구성 부분의 일부분으로부터 얻어진 호모지네토(homogenate), 용해물(lysate) 추출물(extract), 세포배양물(cell culture), 또는 조직 배양물(tissue culture), 혹은 그 분획물 또는 일부를 의미한다. 마지막으로, 「생물학적 시료」는, 단백질 또는 폴리핵산 등의 세포성분을 포함하는, 생물을 증식시킨 영양배양지 또는 겔등의 배양지를 의미한다.

[0065] 용어 「폴리핵산」 및 「올리고핵산」는, 특히 표시하지 않으면 본 명세서에 있어서 호환적으로 이용할 수 있으며, 그것들이 일반적으로 받아들여지고 있는 1 문자 암호화(single letter codes)에 의해 표시 되어진다. 본 용어는, 하나 이상의 핵산이 에스터(Ester) 결합에 의해 연결되어 있는 핵산(핵산) 폴리머에 적용된다. 폴리핵산 또는 올리고핵산는, DNA, RNA 또는 그것들을 조합시킨 것으로 이루어질 수 있다.

[0066] 본 명세서로 사용하는, 용어 「분리된 이중 가닥 핵산분자(isolated double-stranded nucleic acid molecule)」는, 예를 들면 siRNA(siRNA, 예를 들면 이중가닥 리보핵산(ribonucleic acid)(dsRNA) 또는 저분자 헤어핀 RNA(shRNA)),및 저분자간섭 DNA/RNA(short interfering DNA/RNA, siD/R-NA, 예를 들면 DNA 및 RNA의 이중가닥 키메라(chimera)(dsD/R-NA) 또는 저분자 헤어핀 DNA 및 RNA의 키메라(shD/R-NA))를 포함하는 표적유전자의 발현을 억제하는 핵산분자를 의미한다.

[0067] 본 명세서로 사용하는, 용어 「siRNA」는 표적 mRNA의 번역을 억제하는 이중가닥 RNA 분자를 의미한다. RNA를 전사하는 주형이 DNA인 기법을 포함시키고, 세포에 siRNA를 도입하는 표준적인 기법을 이용할 수 있다. siRNA는 CX 센스 핵산서열 (「센스 가닥」이라고도 말한다), CX 안티 센스 핵산서열 (「안티 센스 가닥」이라고도 말한다) 또는 그 양쪽을 포함한다. siRNA는, 1개의 전사 산물이, 예를 들면 헤어핀과 같이 표적유전자의 센스 및 상보적 안티 센스 핵산 서열의 양쪽을 갖도록 만들어질 수 있다. siRNA는 dsRNA 또는 shRNA일 수도 있다.

[0068] 본 명세서로 사용되는, 용어 「dsRNA」는, 서로 상보적인 서열을 포함하고, 상보적 서열을 통해서 서로 어닐링(anealing)해서 이중가닥 RNA분자를 형성하고 있는 2개의 RNA분자의 구성물(construct)을 의미한다. 두 개 가닥의 핵산서열은, 표적유전자서열의 단백질을 암호화하는 서열로부터 선택되는 「센스」 또는 「안티 센스」RNA뿐만 아니라, 표적유전자의 비암호화 영역에서 선택되는 핵산 서열을 갖는 RNA분자를 포함해서 좋다.

[0069] 본 명세서로 사용하는, 용어 「shRNA」는, 서로 상보적인 제1영역과 제2영역 (즉 센스 가닥과 안티 센스 가닥)을 포함하고, 스템(stem) 루프 구조를 갖는 siRNA를 의미한다. 영역의 상보성과 방향성(orientation)의 정도는, 영역간에서 염기쌍(base pairing)을 형성하는데 충분하고, 제1영역과 제2영역은 루프 영역에 의해 연결되고, 루

프는 루프 영역내의 핵산 (또는 핵산유사체)간의 염기쌍의 결여에 기인한다. shRNA의 루프 영역은, 센스 가닥과 안티 센스 가닥의 사이에 삽입 단일 가닥영역이며, 「삽입 단일 가닥」이라고 칭해질 수도 있다.

[0070] 본 명세서로 사용하는, 용어 「siD/R-NA」는 RNA와 DNA의 양쪽으로 구성되어, RNA 및 DNA의 하이브리드 및 키메라를 포함하고, 표적 mRNA의 번역을 억제하는 이중가닥 폴리핵산분자를 의미한다. 본 명세서에 있어서, 하이브리드는, DNA로 구성된 폴리핵산 및 RNA로 구성된 폴리핵산가 서로 혼성화(hybridize)해서 이중가닥 핵산분자를 형성하고 있는 분자를 가리킨다. 한편 키메라는, 이중가닥 분자를 구성하는 가닥의 한쪽 또는 양쪽이 RNA 및 DNA를 포함할 수 있는 것을 의미한다. siD/R-NA를 세포에 도입하는 표준적인 기술을 이용할 수 있다. 본 발명에 있어서, 그러한 이중가닥 핵산분자는 이중가닥 분자를 의미한다. siD/R-NA는 CX센스 핵산서열 (「센스 가닥」이라고도 함), CX 안티 센스 핵산서열 (「안티 센스 가닥」이라고도 함), 또는 양쪽을 포함한다. siD/R-NA는, 단일 전사 산물이, 예를 들면 헤어핀과 같이, 표적유전자로부터 유래하는 센스 및 상보적 안티 센스 핵산서열의 양쪽을 갖도록 구성되어도 좋다. siD/R-NA는 dsD/R-NA 또는 shD/R-NA의 어느 것이여도 무방하다.

[0071] 본 명세서로 사용하는, 용어 「dsD/R-NA」는, 서로 상보적인 서열을 포함하고, 상보적 서열을 통해서 서로 어닐링(anealing)해서 이중가닥 폴리핵산분자를 형성하고 있는 2개의 분자로 이루어진 구조물을 의미한다. 두 가닥의 핵산서열은, 표적유전자서열의 단백질을 암호화하는 서열로부터 선택되는 「센스」 또는 「안티 센스」폴리핵산 서열 뿐만 아니라, 표적유전자의 비암호화 영역에서 선택되는 핵산 서열을 갖는 폴리핵산를 포함해서 좋다. dsD/R-NA를 구성하는 2개의 분자의 하나 또는 두 개의 분자는 RNA와 DNA로 구성되거나(키메라 (chimeric) 분자), 그렇지 않으면 분자의 하나는 RNA에서 구성되고, 다른 하나는 DNA로 구성된다(하이브리드 이중가닥).

[0072] 본 명세서로 사용하는, 용어 「shD/R-NA」는, 서로 상보적인 제1영역과 제2영역(즉 센스 가닥과 안티 센스 가닥)을 포함하고, 스템(stem) 루프 구조를 갖는 siD/R-NA를 의미한다. 영역의 상보성과 방향성의 정도는, 영역간의 염기쌍을 형성하는데 충분하고, 제1영역과 제2영역은 루프 영역에 의해 연결되고, 루프는 루프 영역내의 핵산 (또는 핵산 유사체)간의 염기쌍이 형성되지 않는 것에 의해 생성된다. shD/R-NA의 루프 영역은, 센스 가닥과 안티 센스 가닥의 사이에 삽입 단일 가닥 영역이며, 「삽입 단일 가닥(intervening single-strand)」이라고 칭해질 수도 있다.

[0073] 본 명세서로 사용되는, 「분리된 핵산(isolated nucleic acid)」은 본래의 환경 (예를 들면 자연 발생 할 경우의 자연 환경)으로부터 추출되어져, 그 자연 상태로부터 합성되어 변화된 핵산이다. 본 발명에 있어서, 분리된 핵산은 DNA, RNA 및 그것들의 유도체를 포함한다.

[0074] 본 명세서로 사용되는, 용어 「CX 유전자 관련 질환」은, 대응 정상조직과 비교해서 CX 유전자의 과발현에 의해 특징지어지는 질환을 의미하고, 예를 들면 췌장암(pancrreatic cancer), 폐암(lung cancer), 유방암(breast cancer), 방광암(bladder cancer), 식도암(esophagus cancer), 전립선암(prostate cancer), 정소정상피종(testicular seminoma), 대장암(colon cancer) 및 담관세포암(cholangiocellular carcinoma)을 포함한다.

[0075]

[0076] 본 명세서에 있어서, 세포 증식의 억제는, 미처리 세포와 비교하여, 표적유전자를 내재적으로 발현하고 있는 세포가 보다 낮은 속도의 증식 및 생존율의 저하를 나타낸다. 세포증식은 종래의 증식분석(assay), 예를 들면 cell analyzer 1000을 채용한 분석(assay)에 의해 측정될 수 있다.

[0077] **개요**

[0078] 비-포유류 동물세포에 있어서, 이중가닥 RNA(dsRNA)는, 유전자발현에 대하여 강력하고 특이적인 침묵 효과(silencing effect)를 보이는 것이 알려져 있으며, 이것을 RNA 간섭(RNAi)이라고 한다 (Sharp PA, Genes Dev 1999 Jan 15,13(2):139-41). dsRNA는, RNaseIII 모티프를 포함하는 효소에 의해, siRNA(small interfering RNA)라고 불리는 20 내지 23 핵산로 만들어진다. siRNA는 다성분 뉴클레아제복합체(multicomponent nuclease complex)에 의해 상보적 mRNA를 표적으로 특이적으로 인식한다 (Hammond SM et al., Nature 2000 Mar 16,404(6775):293-6; Hannon GJ, Nature 2002 Jul 11,418(6894): 244-51). 포유 동물세포에 있어서, 상보적 핵산 19개와, 티미딘(thymidine) 또는 유리딘(uridine)의 3' 말단 비-상보적 이량체를 갖는 20 또는 21개의 핵산의 dsRNA로 이루어지는 siRNA는, 유전자발현의 전체적인 변화를 유도하지 않고, 유전자 특이적 녹다운(knockdown) 효과를 갖는 것이 보고되었다(Elbashir SM et al., Nature 2001 May 24,411(6836):494-8). 게다가, 저분자핵 RNA(small nuclear RNA, snRNA) U6 또는 중합효소(polymerase)III H1-RNA 프로모터를 포함하는 플라스미드는, III형급의 RNA중합효소(polymerase)III를 동원하는 것 처럼 저분자 RNA(short RNA)를 효율적으로

생산할 수 있다. 따라서, 그 표적 mRNA를 항상 억제할 수 있다(Miyagishi M & Taira K, Nat Biotechnol 2002 May ,20(5):497-500; Brummelkamp TR et al., Science 2002 Apr 19,296(5567):550-3, Epub 2002 Mar 21).

[0079] 본 발명의 기술적 특징은 세포증식 억제 방법이다. CX 유전자에 대한 이중가닥 핵산분자를 세포에 접촉시키는 것을 통하여 세포증식을 억제한다. CX 유전자에서, C14orf78은 임상췌장암 18케이스 중 11케이스, 임상담관세포암 25케이스 중 14케이스, 비소세포폐암 37 케이스 중 10 케이스에서 과발현(T/N ratio >=5) 되며; MYBL2은 암이 여러 영역에서 과발현하고 있으며, 즉 임상방광암 34 케이스 중 18 케이스, 식도암 64케이스 중 29 케이스, 비소세포폐암(NSCLC) 37케이스 중 18케이스, 임상췌장암 18 케이스 중 6 케이스,및 소세포폐암(SCLC) 15 케이스 중 14케이스로 상향 조절되고 있다 (ratio>=5)는 것이 밝혀졌으며; UBE2S는, SCLC의 모든 케이스, 방광암 34 케이스 중 29 케이스, 유방암 81 케이스 중 27 케이스, 전립선암 59 케이스 중 18 케이스, 대장암 48 케이스 중 11 케이스, 담관세포암 25 케이스 중 9 케이스, 췌장암 18 케이스 중 12 케이스로 과발현하고 있으며; UBE2T도 여러 형태의 종양에서, 즉 담관세포암 25 케이스 중 12 케이스, SCLC 25 케이스 중 12 케이스, 방광암 34 케이스 중 23 케이스, 유방암 81 케이스 중 28 케이스, NSCLC 37 케이스 중 13 케이스, 식도암 64 케이스 중 14 케이스, 전립선암 59 케이스 중 15 케이스로 발현이 증가되었다(표2). CX 유전자를 발현되는 세포의 증식은, 각 표적유전자에 대한 본 발명의 이중가닥 핵산분자를 이용해서 억제할 수 있다.

[0080] 상기방법은, 예를 들면 세포의 암화의 결과로서, CX 유전자발현이 상향 조절되어 있는 세포에서의 유전자발현을 변화시키는 것에 이용된다. 표적세포에 있어서의 CX 유전자의 전사체에 이중가닥 핵산분자의 결합은, 결과적으로 그 세포에 의한 CX 단백질 생산을 감소시켜, 세포증식을 억제한다.

[0081] **이중가닥 핵산분자**

[0082] 표적mRNA에 혼성화하는 CX 유전자에 대한 이중 가닥 핵산분자는, 해당 유전자의 정상 단일 가닥 mRNA 전사체과 결합하여, 그 결과 번역을 방해하고, 단백질발현을 억제하여, CX 유전자에 암호화된 CX 단백질 생산을 감소 또는 억제한다. PK-1 및 Panc.02.03 췌장 암세포주에 있어서 C14orf78의 발현은, 4개의 다른 dsRNA에 의해 억제되며(도 2a, b), NSCLC(H358)과 식도암(TE-9)세포주에 있어서 MYBL2의 발현은 4개의 다른 dsRNA에 의해 억제되며(도 3a, b), 유방암(MCF7), 췌장암(PK-1) 및 방광암(SW780) 세포주에 있어서 UBE2S의 발현은 2개의 다른 dsRNA에 의해 억제되며(도4a-c), 유방암(MCF7), NSCLC(A549), 방광암(SW780) 및 전립선암(DU-145) 세포주에 있어서 UBE2T의 발현은 1개의 dsRNA에 의해 억제되었다(도 5a-d).

[0083] 그러므로 본 발명은, 해당 유전자발현 세포에 도입했을 경우에, CX 유전자의 발현을 억제하는 능력을 갖는, 분리된 이중가닥 핵산분자를 제공한다. 이중가닥 핵산분자의 표적서열은 이하에 말하는 siRNA 설계 알고리즘에 의해 설계된다.

[0084] C14orf78 표적서열은, 예를 들면 서열번호 1의,

[0085] 핵산

[0086] 13876-13864(서열번호 47),

[0087] 13909-13927(서열번호 48),

[0088] 14001-14019(서열번호 49),또는

[0089] 14647-14665(서열번호 50)을 포함하고;

[0090] MYBL2 표적서열은, 예를 들면 서열번호 3의,

[0091] 핵산

[0092] 977-995(서열번호 51),

[0093] 1938-1956(서열번호 52),

[0094] 1940-1958(서열번호 53),또는

[0095] 1965-2013(서열번호 54)을 포함하고;

[0096] UBE2S 표적서열은, 예를 들면 서열번호 5의,

[0097] 핵산

[0098] 706-724(서열번호 55) 또는

[0099] 528-546(서열번호 56)을 포함하고; 및

[0100] UBE2T 표적서열은, 예를 들면 서열번호 7의,

[0101] 핵산

[0102] 148-166(서열번호 57)을 포함한다.

[0103] 구체적으로, 본 발명은 이하의 이중가닥 핵산분자 [1]내지 [17]을 제공한다.

[0104] [1] 세포에 도입되었을 경우에, C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 CX 유전자의 발현과 해당 CX 유전자를 발현되는 세포의 증식을 억제하는, 분리된 이중가닥 핵산분자이며, 서로 혼성화해서 이중가닥 핵산분자를 형성하는 센스 가닥과 그것에 상보적인 안티 센스 가닥을 포함하는, 서열번호 47 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택되는 서열을 표적으로 하는 분리된 이중가닥 핵산분자;

[0105] [2] 상기 센스 가닥이 서열번호 47 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택되는 표적서열과 일치하는 서열을 포함하는, [1]의 분리된 이중가닥 핵산분자;

[0106] [3] 약 100 핵산 미만을 갖는, [2]의 이중가닥 핵산분자;

[0107] [4] 약 75 핵산 미만을 갖는, [3]의 이중가닥 핵산분자;

[0108] [5] 약 50 핵산 미만을 갖는, [4]의 이중가닥 핵산분자;

[0109] [6] 약 25 핵산 미만을 갖는, [5]의 이중가닥 핵산분자;

[0110] [7] 약 19 내지 약 25핵산의 사이의 길이를 갖는, [6]의 이중가닥 핵산분자;

[0111] [8] 삽입 단일 가닥(intervening single strand)에 의해 연결되어 있는 센스 가닥과 안티 센스 가닥의 양쪽을 포함하는 단일인 폴리핵산로 이루어지는, [1]의 이중가닥 핵산분자;

[0112] [9] 일반식 5'-[A]-[B]-[A']-3'을 가지고, [A]은 서열번호 47 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택되는 표적서열에 대응하는 서열을 포함하는 센스 가닥이며, [B]은 3 내지 23 핵산로 이루어지는 삽입 단일 가닥이며, [A']은 [A]에 대한 상보적 서열을 포함하는 안티 센스 가닥인, [8]의 이중가닥 핵산분자;

[0113] [10] RNA를 포함하는, [1]의 이중가닥 핵산분자;

[0114] [11] DNA와 RNA의 양쪽을 포함하는, [1]의 이중가닥 핵산분자;

[0115] [12] DNA 폴리핵산와 RNA 폴리핵산가 하이브리드된, [11]의 이중가닥 핵산분자;

[0116] [13] 센스 가닥 및 안티 센스 가닥이 각각 DNA와 RNA로부터 이루어지는, [12]의 이중가닥 핵산분자;

[0117] [14] DNA와 RNA의 키메라인, [11]의 이중가닥 핵산분자;

[0118] [15] 센스 가닥에 있어서의 표적서열 또는 그 상보적 서열의 5' 말단에 인접하는 영역, 및/또는 안티 센스 가닥에 있어서의 표적서열 또는 상보적 서열의 3' 말단에 인접하는 영역이 RNA로부터 이루어지는, [14]의 이중가닥 핵산분자;

[0119] [16] 인접 영역이 9 내지 13 핵산로 이루어지는, [15]의 이중가닥 핵산분자;및

[0120] [17] 3' 오버행을 포함하는, [1]의 이중가닥 핵산분자.

[0121] 본 발명의 이중가닥 핵산분자를 더욱 상세하게 이하에서 기술한다.

[0122] 세포내에서 표적유전자 발현 억제 능력을 갖는 이중가닥 핵산분자의 설계 방법은 공지된 지식이다 (예를 들면 미국 특허 제6,506,559호 참조. 그 전체가 참조로서 본 명세서에 삽입될 수 있다). 예를 들면, siRNA 설계용 computer program은 Ambion 웹 사이트에서 입수가능하다 (http://www.ambion.com/techlib/misc/siRNA_finder.html). 컴퓨터 프로그램은 이하 프로토콜에 근거한 이중가닥 핵산분자의 표적 핵산 서열을 선택한다.

[0123] **표적부위의 선택**

[0124] 1. 전사체의 AUG 시작코돈(codon)으로부터 시작하여, AA 다이핵산(dinucleotide)서열을 구하기 위하여 하부(downstream)를 스캔한다. 잠재적인 siRNA 표적부위로서, 각각의 AA 및 3'측에 인접하는 19 핵산의 출현을 기록한다. Tuschl et al.은 5' 및 3' 비번역 영역(untranslated region, UTR) 및 시작코돈(codon) 근방(75 염기이내)의 영역에 대한 siRNA의 설계를 피하라고 언급하고 있다. 왜냐하면, 이 영역은 조절 단백질 결합부위에 있어서 보다 풍부할 가능성이 있으며, UTR 결합 단백질 및/또는 번역 시작 복합체는, siRNA 제한효소(endonuclease)복합체의 결합을 방해할 가능성이 있기 때문이다.

[0125] 2. 잠재적인 표적부위를 적절한 게놈 데이터베이스(인간, 마우스, 래트(rat) 등)와 비교하여, 다른 암호화 서열에 대하여 유의한 상동성을 가지는 어떠한 표적부위에 대하여도 검토 대상에서 제외한다. 기본적으로, NCBI 서버(www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/)에 있는, BLAST가 사용된다(Altschul SF et al., Nucleic Acids Res 1997 Sep 1,25(17):3389-402).

[0126] 3. 합성에 적합한 표적서열을 선택한다. 평가하는 유전자의 길이에 따라 몇 개의 표적 서열을 선택하는 것이 일반적이다.

[0127] 프로토콜을 따라서, 본 발명의 분리된 이중가닥 핵산분자의 표적서열은 아래와 같이 설계되었다.

[0128] C14orf78 유전자의 서열번호 1의,

[0129] 핵산

[0130] 13876-13864(서열번호 47),

[0131] 13909-13927(서열번호 48),

[0132] 14001-14019(서열번호 49),및

[0133] 14647-14665(서열번호 50);

[0134] MYBL2 유전자의 서열번호 3의,

[0135] 핵산

[0136] 977-995(서열번호 51),

[0137] 1938-1956(서열번호 52),

[0138] 1940-1958(서열번호 53), 및

[0139] 1965-2013(서열번호 54);

[0140] UBE2S 유전자의 서열번호 5의,

[0141] 핵산

[0142] 706-724(서열번호 55) 및

[0143] 528-546(서열번호 56); 및

[0144] UBE2T 유전자의 서열번호 7의,

[0145] 핵산

[0146] 148-166(서열번호 57).

[0147] 상술한 표적서열을 표적으로 하는 이중가닥 핵산분자는, 표적유전자를 발현되는 세포의 증식을 억제하는 능력에 대하여 각각 조사되어졌다. 따라서, 본 발명은 하기의 군으로부터 선택되는 어느 서열을 표적으로 하는 이중가닥 핵산분자를 제공한다.

[0148] C14orf78 유전자의 서열번호 1의,

[0149] 핵산

[0150] 13876-13864(서열번호 47),

[0151] 13909-13927(서열번호 48),

[0152] 14001-14019(서열번호 49),및

[0153] 14647-14665(서열번호 50);

[0154] MYBL2 유전자의 서열번호 3의,

[0155] 핵산

[0156] 977-995(서열번호 51),

[0157] 1938-1956(서열번호 52),

[0158] 1940-1958(서열번호 53), 및

[0159] 1965-2013(서열번호 54);

[0160] UBE2S 유전자의 서열번호 5의,

[0161] 핵산

[0162] 706-724(서열번호 55) 및

[0163] 528-546(서열번호 56); 및

[0164] UBE2T 유전자의 서열번호 7의,

[0165] 핵산

[0166] 148-166(서열번호 57).

[0167] 본 발명의 이중가닥 핵산분자는, 단일 가닥 표적 CX 유전자서열에 적용될 수 있으며, 복수의 표적 CX 유전자서열에 적용될 수 있다.

[0168] CX 유전자서열을 표적으로 하는 상기의 표적 서열 중 1개를 표적으로 하는 본 발명의 이중가닥 핵산분자는, 표적서열의 핵산서열에 대응하는 서열 및/또는 표적서열에 대한 상보적 서열 중 어느 하나를 포함하는, 분리된 폴리핵산를 포함한다. 예를 들면, 상기표적서열을 표적으로 하는 이중가닥 핵산분자는, 표적서열 및 그 상보적 서열에 상응하는 핵산서열을 포함한다. 본 발명에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 RNA를 포함하는 혹은 RNA로 구성될 경우, 표적서열에 있어서의 핵산 t (티민(thymine))은 u (우라실(uracil))로 치환된다. C14orf78 유전자를 표적으로 하는 올리고핵산의 예는, 서열번호 1의 13876-13864(서열번호 47), 13909-13927(서열번호 48), 14001-14019(서열번호 49) 또는 14647-14665(서열번호 50) 핵산서열에 대응하는 서열 및 이것들의 핵산에 상보적인 서열을 포함하는 올리고핵산를 포함하고, MYBL2 유전자를 표적으로 하는 폴리핵산는 서열번호 3의 977-995(서열번호 51), 1938-1956(서열번호 52), 1940-1958(서열번호 53) 또는 1965-2013(서열번호 54)의 핵산 서열에 대응하는 서열 및 이것들의 핵산에 상보적인 서열을 포함하는 폴리핵산를 포함하고, UBE2S유전자를 표적으로 하는 폴리핵산는 서열번호 5의 706-724(서열번호 55) 또는 528-546(서열번호 56)의 핵산서열에 대응하는 서열 및 이것들의 핵산에 상보적인 서열을 포함하는 폴리핵산를 포함하고, UBE2T유전자를 표적으로 하는 폴리핵산는 서열번호 7의 148-166(서열번호 57)의 핵산 서열에 상응하는 서열 및 상기 핵산에 상보적인 서열을 포함한다. 그러나, 본 발명은 이들 실시예에 한정되지 않고, 변형된 분자가 CX 유전자의 발현 억제하는 능력을 보유하는 한, 상술한 핵산 서열에 있어서의 경미한 변형은 허용된다. 본 명세서에 있어서, 핵산서열에 있어서의 「경미한 변형」은 해당 서열에 대한 핵산의 하나, 두개 또는 몇 개의 치환, 결실, 부가 또는 삽입을 가리킨다.

[0169] 본 발명에 의하면, 본 발명의 이중가닥 핵산분자는 실시예에서 이용한 방법을 적용해서 그 능력을 검토할 수 있다. 실시예에서, CX 유전자의 mRNA의 여러 부분의 센스 가닥 또는 그것들의 상보적인 안티 센스 가닥을 포함하는 이중가닥 핵산분자는, 표준방법에 따라서, 암세포(예를 들면 췌장암세포의 PK-1세포주 및 Panc.02.03 세포주, 폐암세포의 H358 세포주 및 A549 세포주, 식도암세포의 TE-9 세포주, 유방암세포의 MCF-7 세포주, 방광암세포의 SW780 세포주 및 전립선암세포의 DU145 세포주를 사용)에서의 CX 유전자 산물의 생산을 감소하는 능력을 시험관 내 조건(in vitro)에서 검토하였다. 게다가, 예를 들면 후보 분자의 비존재하에서 배양된 세포와 비교하고, 후보 이중가닥 핵산분자와 접촉시킨 세포의 CX 유전자 산물의 감소는, 예를 들면 CX 단백질에 대한 항체를 이용한 웨스턴 블럿(western blot) 분석 또는 실시예 1의 「반정량적 RT-PCR」로 기재되어 있는 CX mRNA에 대한 프라이머(primer)를 이용한 RT-PCR 방법으로 검출할 수 있다. 시험관내 세포-기반 분석에서, CX 유전자 산물의 생산을 감소시키는 서열은 세포증식에 대한 억제 효과에 대해 실험될 수 있다. 또, 시험관내 세포-기반 분석(in vitro cell based assays)에서의 세포증식을 억제하는 서열은, 감소한 CX 산물의 생산과 감소한 암세포 증식을 확인하기 위해서, 암을 갖는 동물, 예를 들면 누드마우스(nude mouse) 이종이식편 모델(xenograft models)을 이용해서 생체내(in vivo)에서 그 억제 능력을 실험할 수 있다.

[0170] 분리된 폴리핵산가 RNA 또는 그 유도체일 경우, 핵산 서열에 있어서 염기 「t」는 「u」로 치환되어야 한다. 본 명세서로 사용된, 용어 「상보적(complementary)」은, 폴리핵산의 핵산 단위의 간의 왓슨(Watson)-클릭(Crick) 또는 후구스틴(Hoogsteen) 염기쌍을 의미하고, 용어 「결합」은 두 폴리핵산간의 물리적 또는 화학적 상호작용을 의미한다. 폴리핵산가 변형된(modified) 핵산 및/또는 비인산디에스테르(non-phosphodiester) 결합을 포함할 경우, 이것들의 폴리핵산는 같은 양식으로 서로 결합할 수 있다. 일반적으로, 상보적 폴리뉴클레오티드 서열은 적당한 조건하에서 혼성화되어, 미스매치(mismatch)가 거의 없거나 전혀 없는 안정한 이중가닥을 형성한다. 게다가, 본 발명의 분리된 폴리핵산의 센스 가닥 및 안티 센스 가닥은, 혼성화(hybridazation)에 의해 이중가닥 핵산분자 또는 헤어핀 루프 구조를 형성할 수 있다. 바람직한 태양에 있어서, 해당 이중가닥은 10 매치마다 1개를 넘지 않는 미스매치(mismatch)를 포함하는 것이 바람직하다. 더욱 바람직한 실시태양으로는, 이중가닥 가닥이 충분히 상보적일 경우, 해당 이중가닥은 미스매치(mismatch)를 전혀 포함하지 않는 것이 바람직하다.

[0171] 상기 폴리핵산는 C14orf78의 경우에는 15958 핵산 미만, MYBL2의 경우에는 2731 핵산 미만, UBE2S의 경우에는 1207 핵산 미만, 및 UBE2T의 경우에는 927 핵산 미만이다. 예를 들면, 해당 폴리핵산는 해당 모든 유전자의 길이에 있어서 500, 200, 100, 75, 50 또는 25 핵산 미만이다. 본 발명의 분리된 폴리핵산는 CX 유전자에 대한 이중가닥 핵산분자를 형성하기 위해서 또는 이중가닥 핵산분자를 암호화하는 주형 DNA를 제조하기 위해서 유효하다. 해당 폴리핵산가 이중가닥 핵산분자를 형성하기 위해서 이용할 경우, 해당 폴리핵산는 19 핵산 이상, 바람직하게는 21 핵산 이상이며, 더욱 바람직하게는 약 19 내지 25 핵산의 사이의 길이를 갖는다.

[0172] 본 발명의 이중가닥 핵산분자는 하나 이상의 변형된 핵산 및/또는 비-인산디에스테르(non-phosphodiester) 결합을 포함할 수 있다. 해당 기술 분야에서 주지의 화학적 변형은 이중가닥 핵산분자의 안정성, 유효성, 및/또는 세포 흡수(cell uptake)를 향상시킬 수 있다. 당업자는 본 발명의 분자에 결합될 수 있는 것 다른 타입의 화학적 변형을 알 수 있을 것이다 (WO03/070744; WO2005/045037). 하나의 실시 태양에서, 변형(modification)은 분해에 대한 내성 또는 흡수를 향상시키는데도 이용될 수 있다. 그러한 변형의 예는, 포스포로티오에이트(phosphorothioate) 결합, 2'-O-메틸리보핵산(methyl ribonucleotides) (특히 이중가닥 핵산분자의 센스 가닥에 있어서의 것), 2'-데옥시(deoxy)-풀루오리보핵산(fluoro ribonucleotides), 2'-디옥시리보핵산(deoxy ribonucleotides), 「유니버설 염기(universal base)」 핵산, 5'-C-메칠핵산(methylnucleotides) 및 반전 디옥시 탈염기잔기의 흡수(inverted deoxyabasic residue incorporation)를 포함한다(US20060122137). 다른 실시 태양에서는, 변형은 이중가닥 핵산분자의 안정성을 향상시키거나 표적에 결합하게 하는(targeting) 효율을 향상시키기 위해서 이용될 수 있다. 변형은, 이중가닥 핵산분자의 2개의 상보적인 가닥간의 화학적 가교 결합, 이중가닥 핵산분자의 1개의 가닥의 3' 또는 5' 말단의 화학변형, 당 변형(sugar modification), 핵산염기변형 및/또는 골격변형, 2-풀루오로 변형 리보핵산(fluoro modified ribonucleotides) 및 2'-데옥시 리보핵산(deoxy ribonucleotides)를 포함한다(WO2004/029212). 다른 실시 태양에서는, 변형은 표적 mRNA 및/또는 상보적인 이중가닥 핵산분자가닥에 있어서, 상보적인 핵산에 대한 친화성을 증대 또는 감소시키는데도 이용될 수 있다(WO2005/044976). 예를 들면, 비변형 피리미딘 핵산(unmodified pyrimidine nucleotide)는, 2-씨오(thio), 5-알키닐(alkynyl), 5-메틸 또는 5-푸로피닐 피리미딘(propynyl pyrimidine)로 치환될 수 있다. 게다가, 비변형 퓨린은, 7-데자(deza), 7-알키(alkyi) 또는 7-알케니(alkenyi) 퓨린(purine)으로 치환될 수 있다. 다른 실시 태양에서는, 이중가닥 핵산분자가 3' 오버행(overhang)을 갖는 이중가닥 핵산분자일 경우, 3'말단 핵산 오버행(overhanging) 핵산는, 데옥시리보핵산(deoxyribonucleotides)에 의해 치환될 수 있다(Elbashir SM et al., Genes Dev 2001 Jan 15,15(2):188-200). 더욱 상세히는, US20060234970과 같은 공개 문서가 이용가능하다. 본 발명은, 이것들의 실시예에 한정되지 않고, 결과물이 표적유전자의 발현을 억제하는 능력을 갖는 한, 본 발명의 이중가닥 핵산분자에 대하여, 어떤한 공지된 화학변형도 행하여 질 수 있다.

[0173] 또한, 본 발명의 이중가닥 핵산분자는, DNA 및 RNA를 모두 포함할 수 있다. 예를 들면, dsD/R-NA 또는 shD/R-NA가 가능하다. 특히, DNA가닥과 RNA가닥의 하이브리드(hybrid) 폴리핵산 또는 DNA-RNA 키메라 폴리핵산(chimera polynucleotides)는, 안정성이 증가한다. DNA와 RNA와의 혼합, 다시 말해, DNA가닥(폴리핵산)과 RNA가닥(폴리핵산)으로 이루어지는 하이브리드형 이중가닥 핵산분자와, 어느 한쪽 또는 양쪽의 단일 가닥(폴리핵산)에 대한 DNA 및 RNA를 모두 포함하는 키메라(chimeric)형 이중가닥 핵산분자 또는 그의 유사체가, 이중가닥 핵산분자의 안정성을 향상시키기 위해서 형성될 수 있다. DNA 가닥과 RNA 가닥 하이브리드는, 표적유전자 발현 세포에 도입되었을 때에 해당 유전자의 발현을 억제하는 활성을 갖는 한, 센스 가닥이 DNA이며 안티 센스 가닥이 RNA인 하이브리드일 수도 있으며, 그 반대의 하이브리드일 수도 있다. 바람직하게는, 센스 가닥 폴리핵산가 DNA이며, 안티 센스 가닥폴리핵산가 RNA다. 또한, 표적유전자 발현 세포에 도입되었을 때에 해당유전자의 발현을 억제하는 활성을 갖는 한, 키메라형 이중가닥 핵산분자는, 센스 가닥과 안티 센스 가닥의 쌍방이 DNA와 RNA로부터 구성될 수도 있으며, 또한 센스 가닥과 안티 센스 가닥의 어느것이나 DNA와 RNA로 구성되어도 무방하다. 이중가닥 핵산분자의 안정성을 향상시키기 위하여, 분자는 될 수 있는 한 많은 DNA를 포함하는 것이 바람직하다. 한편, 표적유전자의 발현 억제를 유도하기 위해서는, 분자는 충분한 발현 억제를 유도하는 범위내의 RNA인 것이 요구된다. 키메라형 이중가닥 핵산분자가 바람직한 실시예로서, 이중가닥 핵산분자의 상류 부분 영역 (즉, 센스 가닥 또는 안티 센스 가닥내의 표적서열 또는 그 상보 서열에 인접하는 영역)이 RNA이다. 바람직하게는, 상류부분 영역(upstream partial region)은, 센스 가닥의 5'측(5'말단)과 안티 센스 가닥의 3'측(3'말단)을 가리킨다.

[0174] 즉, 몇몇 실시 태양에 있어서는, 안티 센스 가닥의 3'말단 인접 영역이 RNA로 구성되거나, 센스 가닥의 5'말단 인접 영역과 안티 센스 가닥의 3'말단 인접 영역의 양쪽 모두가 RNA로 구성된다. 예를 들면, 본 발명의 키메라 또는 하이브리드형 이중가닥 핵산분자는, 이하의 조합을 포함한다.

[0175] 센스 가닥:

[0176] 5'-[---DNA---]-3'

[0177] 3'-(RNA)-[DNA]-5'

[0178] :안티 센스 가닥,

[0179] 센스 가닥:

[0180] 5'-(RNA)-[DNA]-3'

[0181] 3'-(RNA)-[DNA]-5'

[0182] :안티 센스 가닥,및

[0183] 센스 가닥:

[0184] *5'-(RNA)-[DNA]-3'

[0185] 3'-(---RNA---)-5'

[0186] :안티 센스 가닥.

[0187] 상류 부분영역(upstream partial region)은, 이중가닥 핵산분자의 센스 가닥 또는 안티 센스 가닥내의 표적서열 또는 그 상보 서열의 말단에서부터의 9~13 핵산로 구성된 도메인인 것이 바람직하다. 게다가, 해당 키메라(chimeric)형 이중가닥 핵산분자의 바람직한 예는, 폴리핵산의 적어도 상류측 절반이(센스 가닥의 5'측 영역과 안티 센스 가닥의 3'측 영역)이 RNA이며, 다른 절반이 DNA인 19~21핵산의 가닥을 갖는 이중가닥 핵산분자를 포함한다. 해당 키메라(chimeric)형 이중가닥 핵산분자에 있어서, 표적 유전자의 발현 억제 효과는, 안티 센스 가닥 전체가 RNA일 경우와 비교해서 훨씬 높다(US20050004064).

[0188] 본 발명에 있어서, 이중가닥 핵산분자는 헤어핀 구조를 형성할 수 있다. 예를 들면, 저분자 헤어핀형RNA(shRNA) 및 DNA와 RNA로 구성된 저분자 헤어핀형(shD/R-NA)을 들 수 있다. shRNA 또는 shD/R-NA는, 타이트한 헤어핀 커브(hairpin curve)를 형성하는 RNA 서열 또는 RNA와 DNA와의 혼합 서열이며, 그것은, RNA 간섭을 통해서 유전자 발현을 중지시키기 위해서 이용될 수 있다. shRNA 또는 shD/R-NA는, 단일 가닥 위로 센스 표적 서열과 안티 센스 표적서열을 포함하고, 그것들의 서열은, 루프 서열에 의해 분리되어 있다. 보통, 헤어핀 구조는, dsRNA 또는 dsD/R-NA 내에서 세포기구에 의해 절단되어, 그 후, RNA 유도 침묵 복합체(RNA-induced silencing complex, RISC)에 결합한다. 이 복합체는, dsRNA 또는 dsD/R-NA의 표적서열에 대응하는 mRNA와 결합하고, 그 mRNA를 절단한다.

[0189] 헤어핀 루프 구조를 형성하기 위해서, 임의의 핵산 서열로 구성된 루프 서열이, 센스 서열과 안티 센스 서열과의 사이에 배치될 수 있다. 그 때문에, 본 발명은, 일반식 5'-[A]-[B]-[A']-3'을 갖는 이중가닥 핵산분자도 제공한다. 상기의 식중에서 [A]은 표적서열에 대응하는 서열을 포함하는 센스 가닥이며, [B]은 삽입 단일 가닥(intervening single strand)이며, [A']은 [A]의 상보 서열을 포함하는 안티 센스 가닥이다. 표적서열은 예를 들면 하기의 군으로부터 선택될 수 있다.

[0190] C14orf78의 서열번호 1의,

[0191] 핵산

[0192] 13876-13864(서열번호 47),

[0193] 13909-13927(서열번호 48),

[0194] 14001-14019(서열번호 49),또는

[0195] 14647-14665(서열번호 50);

[0196] MYBL2의 서열번호 3의,

[0197] 핵산

[0198] 977-995(서열번호 51),

[0199] 1938-1956(서열번호 52),

[0200] 1940-1958(서열번호 53),또는

[0201] 1965-2013(서열번호 54);

[0202] UBE2S의 서열번호 5의,

[0203] 핵산

[0204] 706-724(서열번호 55),또는

[0205] 528-546(서열번호 56);

[0206] UBE2T의 서열번호 7의,

[0207] 핵산

[0208] 148-166(서열번호 57).

[0209] 본 발명은 이들의 실시예에 한정되지 않고, 이중가닥 핵산분자가 표적으로 하는 CX 유전자의 발현을 억제하는 능력을 보유하는 한, [A]에 있어서의 표적서열은 이것들의 실시예의 서열로부터 변형될 수 있다. 영역 [B] 로 이루어지는 루프를 형성하기 위해서, 영역 [A]는 [A']에 혼성화한다. 삽입 단일 가닥(intervening single strand)부분 [B], 즉 루프 서열은 바람직하게는 3~23 핵산일 수 있다. 예를 들면, 루프 서열은 하기의 서열로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다(http://www.ambion.com/techlib/tb/tb_506.html). 게다가, 23 핵산로 이루어지는 루프 서열은 활성이 있는 siRNA를 제공한다 (Jacque JM et al., Nature 2002 Jul 25, 418(6896):435-8, Epub 2002 Jun 26): CCC, CCACC,또는 CCACACC: Jacque JM et al., Nature 2002 Jul 25,418(6896): 435-8, Epub 2002 Jun 26;UUCG: Lee NS et al., Nat Biotechnol 2002 May ,20(5):500-5; Fruscoloni P et al., Proc Natl Acad Sci USA 2003 Feb 18,100(4):1639-44, Epub 2003 Feb 10; 및 UUCAAGAGA: Dykxhoorn DM et al., Nat Rev Mol Cell Biol 2003 Jun ,4(6):457-67.

[0210] 전형적으로, 본 발명의 헤어핀 루프 구조를 갖는 바람직한 이중가닥 핵산분자를 하기에 기술하였다. 하기의 구조에 있어서, 루프 서열은 AUG, CCC ,UUCG ,CCACC ,CTCGAG ,AAGCUU, CCACACC 및 UUCAAGAGA로 이루어지는 군으로부터 선택할 수 있지만, 본 발명은 거기에 한정되지 않는다.

[0211] gauaugccaucccagauuu-[B]-aaaucugggauggcauauc (표적 서열 서열번호 47);

[0212] gucaaauucccaaauuaa-[B]-uuaauuuggggaauuugac (표적 서열 서열번호 48);

[0213] guguccagaggccaauauu-[B]-aauauuggccucuggacac (표적 서열 서열번호 49);

[0214] ggcagggcuccaaaagaca-[B]-ugucuuuuggagcccugcc (표적 서열 서열번호 50);

[0215] ggagcccaucgguacagau-[B]-aucuguaccgaugggcucc (표적 서열 서열번호 51);

[0216] cggcggagccccaucaaga-[B]-ucuugaggggcuccgccg (표적 서열 서열번호 52);

[0217] gcggagccccaucaagaaa-[B]-uuucuugaggggcuccgc (표적 서열 서열번호 53);

[0218] gaugugaagcugaugaugu-[B]-acaucaucagcuucacauc (표적 서열 서열번호 54);

[0219] ugcugaccaucaagugccu-[B]-aggcacuugauggucagca (표적 서열 서열번호 55);

[0220] ccauaugcuggaggucugu-[B]-acagaccuccagcauaugg (표적 서열 서열번호 56);및

[0221] agagagagcugcacauguu-[B]-aacaugugcagcucucucu (표적 서열 서열번호 57).

[0222] 또한, 이중가닥 핵산분자의 억제 활성을 증가시키기 위해서, 핵산 「u」를 3' 오버행으로서, 표적서열의 안티

센스 가닥의 3'말단에 부가할 수 있다. 부가되는 「u」의 수는 적어도 2개이며, 통상 2~10개, 바람직하게는 2~5개일 수 있다. 부가된 「u」는, 이중가닥 핵산분자의 안티 센스 가닥의 3'말단에서 단일 가닥을 형성한다.

[0223] 이중가닥 핵산분자의 제조 방법은 특별히 한정되지 않지만, 해당 기술분야에서 공지의 화학합성 방법을 사용하는 것이 바람직하다. 화학합성 방법에 의하면, 센스 및 안티 센스 단일 가닥 폴리핵산는 이중가닥 핵산분자를 얻는 적절한 방법에 의해 따로따로 합성되어, 그 후 서로 어닐링(annealing)한다. 어닐링의 구체적인 예는, 합성된 단일 가닥 폴리핵산가 적어도 약 3:7, 보다 바람직하게는 4:6, 및 가장 바람직하게는 실질적으로 등몰량(equimolar amount)의 몰비(molar ratio) (즉, 약 5:5의 몰비)로 혼합되는 것을 포함한다. 그 다음에, 혼합액을 이중가닥 핵산분자가 분리되어지는 온도까지 따뜻하게 하고, 그 후 서서히 냉각한다. 어닐링한 이중가닥 폴리핵산는 해당기술분야에서 공지된 보통 이용할 수 있는 방법으로 정제될 수 있다. 정제 방법의 예는, 아가로즈겔(agarose) 전기영동을 이용하는 방법이거나, 남은 단일 가닥 폴리핵산가 선택적으로 제거되는 방법을 포함하며, 그 방법으로는 적절한 효소를 이용한 분해하는 방법이 있다.

[0224] CX 서열에 인접하는 조절 서열(regulatory sequence)은, 독립해서 또는 시간적 혹은 공간적 방법으로 그 발현을 조절할 수 있으며, 동일 혹은 다를 수 있다. CX 유전자 주형을, 저분자핵 RNA(small nuclear RNA, snRNA)U6 또는 인간 H1 RNA 프로모터 유래의 RNA polIII 전사 단위를 포함하는 벡터에 클로닝(cloning) 함으로써, 이중가닥 핵산분자를 세포내에서 전사시킬 수 있다.

[0225] 벡터

[0226] 본 발명은 또한, 본 명세서에 기재되는 하나이상의 이중가닥 핵산분자를 포함하는 벡터 및 그 벡터를 포함하는 세포도 포함한다. 본 발명의 벡터는, 바람직하게는 발현 가능한 형태로 본 발명의 이중가닥 핵산분자를 암호화한다. 본 명세서에 있어서, 용어 「발현가능한 형태(in an expressible form)」는 세포에 도입할 경우, 그 벡터가 그 분자를 발현되는 것을 의미한다. 바람직한 태양으로는, 벡터는 이중가닥 핵산분자의 발현에 필요한 조절요소를 포함한다. 본 발명의 벡터는 본 발명의 이중가닥 핵산 분자 생산에 사용되거나, 직접 암치료를 위한 활성성분으로서 사용될 수 있다.

[0227] 본 발명의 벡터는, 예를 들면, 양쪽 가닥의 발현을 허용하는 방법으로(DNA 분자의 전사에 의해), 조절 서열이 CX 서열에 기능적으로 연결되어 있는 발현 벡터내로 CX 서열을 클로닝하는 방법에 의해, 제작될 수 있다(Lee NS et al., Nat Biotechnol 2002 May ,20(5):500-5). 예를 들면, mRNA에 대하여 안티 센스인 RNA 분자는 제1 프로모터(예를 들면, 클로닝된 DNA의 3'말단에 인접하는 프로모터 서열)에 의해 전사되고, mRNA에 대하여 센스 가닥인 RNA 분자는, 제2 프로모터(예를 들면, 클로닝된 DNA의 5'말단에 인접하는 프로모터 서열)에 의해 전사된다. 센스 가닥과 안티 센스 가닥은, 생체내에서 혼성화하고, 해당 유전자를 침묵(silencing)하는 이중가닥 핵산 분자 구조물을 생성한다. 혹은, 각각 이중가닥 핵산분자의 센스 가닥과 안티 센스 가닥을 암호화하는 두개의 벡터 구조물은, 센스 가닥과 안티 센스 가닥을 각각 발현하고, 그 후 이중가닥 핵산분자구축물을 형성하기 위해서 이용된다. 게다가, 클로닝된 서열은 2차구조(예를 들면 헤어핀)를 갖는 구조물을 암호화할 수 있으며, 다시 말해서, 벡터의 단일 전사 산물은 표적유전자의 센스 서열 및 상보적 안티 센스 서열의 모두를 포함할 수 있다.

[0228] 본 발명의 벡터는, 표적세포의 게놈에 안정적으로 삽입시키기 위해서 이용될 수 있다(상동적 재조합 카세트 벡터의 설명에 관해서 Thomas KR & Capecchi MR, Cell 1987,51:503-12 참조). 예를 들면, Wolff et al., Science 1990,247:1465-8, 미국 특허 제5,580,859호; 제5,589,466호; 제5,804,566호; 제5,739,118호; 제5,736,524호; 제5,679,647호; 및 WO98/04720을 참조할 수 있다. DNA 베이스의 송달 기술의 예는, 「naked DNA」, 촉진성 [부피비카인(bupivicaine), 폴리머, 펩티드 매개(peptide-mediated)] 송달, 양이온의 지방질 복합체(cationic lipid complexes) 및 입자매개(particle-mediated) ["유전자총(gene gun)"] 또는 압력매개 전달(pressure-mediated delivery) (예를 들면, 미국 특허 제5,922,687호를 참조)을 포함한다.

[0229] 본 발명의 벡터는, 예를 들면, 바이러스성 벡터 또는 세균성 벡터가 가능하다. 발현 벡터의 예로는 백시니아(vaccinia) 또는 계두(fowlpox)등, 약독 바이러스 숙주(attenuated viral hosts)등이 가능하다(미국 특허 제4,722,848호를 참조). 이 방법은, 예를 들면, 이중가닥 핵산 분자를 암호화하는 핵산서열을 발현되는 벡터로서, 백시니아 바이러스(vaccinia virus)의 사용을 포함한다. 표적유전자를 발현되는 세포에 도입시, 재조합된 백시니아 바이러스(vaccinia virus)는 해당 분자를 발현하고, 그것에 의해서 세포의 증식을 억제한다. 사용가능한 벡터의 다른 예는, 칼메떼(Calmette) 겔랑(Guerin) 간균(BCG)을 포함한다. BCG 벡터는 Stover et al., Nature

1991,351:456-60에 기재되어 있다. 다른 벡터의 넓은 다양성은, 이중가닥 핵산분자의 치료적 투여와 생산을 위해서 사용된다. 예를 들면, 아데노(adeno) 및 아데노-수반 바이러스 벡터(adeno-associaated virus vectors), 레트로바이러스(retrovirus) 벡터, 티푸스균 벡터(Salmonella typhi vector), 해독한 탄저독소 벡터(detoxified anthrax toxin vector)등을 포함한다. 예를 들면 Shata et al., Mol Med Today 2000,6:66-71; Shedlock et al., J Leukoc Biol 2000,68:793-806; and Hipp et al., 생체내 2000,14:571-85.등이 참조가능하다.

[0230]

[0231] 암의 치료 방법

[0232] 본 발명에 있어서, C14orf78에 대한 4개의 다른 dsRNA, MYBL2에 대한 4개의 다른 dsRNA, UBE2S에 대한 2개의 다른 dsRNA 및 UBE2T에 대한 1개의 dsRNA는, 그 세포증식 억제 능력을 확인하기 위해서 제작되었다. C14orf78에 대한 4개의 dsRNA는 모두, PK-1 및 Panc.02.03 등의 해당 유전자를 발현되는 세포에서, 세포증식을 억제하는 것과 일치하고, 해당 유전자발현을 효과적으로 녹다운(knockdown)하였다(도2a, b). 한편, C14orf78 비발현 세포주인, SK-BR-3에 있어서 이러한 dsRNA의 유의한 변화는 관찰되지 않았다(도2c). MYBL2에 대한 4개의 dsRNA는 전부는, NSCLC(H358) 및 식도암(TE-9) 세포주등의 해당 유전자발현 세포에 있어서 그 발현 수준과 세포증식 활성을 현저하게 감소시켰다(도3a, b). 한편, MYBL2 비발현 세포주인, 정상 소 기도상피세포(small airway epithelial cell, SAEC)에서는 증식 억제는 관찰되지 않았다(도3c). UBE2S에 대한 2개의 dsRNA는, 유방암(MCF7), 췌장암(PK-1),및 방광암(SW780) 세포주 등의 해당 유전자발현 세포에서, 그 발현 수준과 세포생존율을 현저하게 감소시켰으며(도4a-c), UBE2T에 대한 1개의 dsRNA는, 유방암(MCF7), NSCLC(A549), 방광암(SW780) 및 전립선암(DU-145) 세포주 등의, 해당 유전자발현 세포에서 해당 유전자의 발현을 효과적으로 억제하였다(도5a-d). 한편, UBE2S 및 UBE2T 모두가 발현되지 않는 세포주인, HMEC[정상 유방 상피세포(normal mammary epithelial cell)]에서는 증식 억제는 관찰되지 않았다(도4d, 5e). 따라서, CX 유전자에 대한 각각 모든 dsRNA에서의 처리는, 생체내 에서 암진행을 효과적으로 억제하였다(도6a 및 b).

[0233] 암세포의 세포증식을 억제하는 본 발명의 이중가닥 핵산분자와 벡터의 그러한 능력은, 그것들을 암치료를 위한 방법에 사용할 수 있는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명은, CX 유전자에 대한 이중가닥 핵산분자 또는 해당 분자를 발현하는 벡터를 투여 함으로써, CX 유전자를 과발현하는 것을 특징으로 하는 암환자를 치료하는 방법을 제공한다.

[0234] 실제, CX 유전자는 대응하는 정상조직과 비교하여, 암조직에서 과발현되고 있는 것이 확인되었다. 예를 들면, C14orf78은 췌장암 18케이스 중 11케이스, 담관세포암 25케이스 중 14케이스, 및 비소세포폐암 37케이스 중 10케이스와, 임상실험자료에서 과발현되고 있었다(T/N ratio>=5). MYBL2은 다양한 영역의 암에서 과발현되고 있는 것이 밝혀졌다. 즉 췌장암 18케이스 중 6케이스, 임상방광암 34케이스 중 18케이스, 식도암 64케이스 중 29케이스, 비소세포폐암(NSCLC) 37케이스 중 18케이스, 및 소세포폐암(small cell lung cancers. SCLC) 15케이스 중 14케이스에서 상향조절(up-regulated)되어 있었다(ratio>=5). UBE2S는 SCLC의 모든 케이스, 방광암 34케이스 중 29케이스, 유방암 81케이스 중 27케이스, 담관세포암 25케이스 중 9케이스, 전립선암 59케이스 중 18케이스, 대장암 48케이스 중 11케이스 및 췌장암 18케이스 중 12케이스에서, 임상실험결과 과발현되고 있었다; 또한, UBE2S와 유사한 단백질, UBE2T 유전자와 유사한 유비키틴 E2 리가아제 또한 다양한 형태의 암에서 발현의 증가함을 보였다. 즉 담관세포암 25케이스 중 12케이스, SCLC 15케이스 중 12케이스, 방광암 34케이스 중 23케이스, 유방암 81케이스 중 28케이스, NSCLC 37케이스 중 13케이스, 식도암 64케이스 중 14케이스 및 전립선암 59케이스 중 15케이스에서 발현이 증가되었다(표2).

[0235] 본 발명에 있어서, 그 발현 수준을 억제 함으로써 세포성장 또는 세포증식의 억제 효과가 유도되는 CX 유전자를 동정하였다. 해당 유전자가 발현되는 세포의 세포증식은, 이것들의 유전자발현을 억제함으로써 억제될 수 있다. 본 발명에 의한 CX 유전자는 이하의 몇 개의 암에서 과발현되고 있는 것이 보고되었다.

[0236] C14orf78

[0237] 췌장암(WO2004/31412)

[0238] MYBL2

[0239] 방광암(WO2006/085684)

[0240] 식도암(WO2007/ 013671)

[0241] NSCLC(WO2004/031413)

[0242] 췌장암(WO2004/31412)

[0243] SCLC (WO2007/ 013665)

[0244] 정소정상피종(WO2004/031410)

[0245] UBE2S

[0246] 방광암(WO2006/085684)

[0247] 유방암(WO2005/ 028676)

[0248] 췌장암(WO2004/31412)

[0249] 전립선암(WO2004/031414)

[0250] SCLC (WO2007/013665)

[0251] UBE2T

[0252] 방광암(WO2006/085684)

[0253] 유방암(WO2005/028676)

[0254] 식도암(WO2007/013671)

[0255] NSCLC (WO2004/031413)

[0256] SCLC (WO2007/031413)

[0257] 따라서, 바람직한 태양으로, 본 발명은 C14orf78, MYB2L, UBE2S 및 UBE2T로 이루어지는 군에서 선택되는 CX 유전자의 억제에 의해 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0258] 예를 들어, 본 발명은 이중가닥 핵산분자를 형성하기 위해서, 서로 혼성화하고 있는 센스 가닥 및 그것에 상보적인 안티 센스 가닥을 포함하며, 적어도 하나의 분리된 이중가닥 핵산분자를 투여하는 단계를 포함하는, 췌장암, 담관세포암 및 비소세포폐암으로부터 이루어지는 군으로부터 선택되는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 해당 센스 가닥은 서열번호 47 내지 50(C14orf78)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 표적서열에 대응하는 서열을 포함한다.

[0259] 본 발명은 게다가, 이중가닥 핵산분자를 형성하기 위해서, 서로 혼성화하고 있는 센스 가닥 및 그것과 상보적인 안티 센스 가닥을 포함하며, 적어도 하나의 분리된 이중가닥 핵산분자를 투여하는 단계를 포함하며, 췌장암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 방광암, 식도암 및 정소정상피종으로부터 이루어지는 군에서 선택되는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 해당 센스 가닥은 서열번호 51 내지 54(MYBL2)로 이루어지는 군에서 선택되는 표적서열에 대응하는 서열을 포함한다.

[0260] 또한, 본 발명은 이중가닥 핵산분자를 형성하기 위해서, 서로 혼성화하고 있는 센스 가닥 및 그것에 상보적인 안티 센스 가닥을 포함하는, 적어도 하나의 분리된 이중가닥 핵산분자를 투여하는 단계를 포함하는, 췌장암, 유방암, 소세포폐암, 방광암, 담관세포암, 대장암 및 전립선암으로 이루어지는 군에서 선택되는 암을 치료하는 방법도 제공한다. 해당 센스 가닥은 서열번호 55 내지 56(UBE2S)로 이루어지는 군에서 선택되는 표적서열을 포함한다.

[0261] 또한, 본 발명은 이중가닥 핵산분자를 형성하기 위해서, 서로 혼성화하고 있는 센스 가닥 및 그것에 상보적인 안티 센스 가닥을 포함하는, 적어도 하나의 분리된 이중가닥 핵산분자를 투여하는 단계를 포함하는, 유방암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 방광암, 담관세포암, 전립선암 및 식도암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 암을 치료하는 방법도 제공한다. 해당 센스 가닥은 표적서열 서열번호 57(UBE2T)을 포함한다.

[0262] 따라서, 본 발명의 방법은, CX 유전자관련 질환, 예를 들면 췌장암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 유방암, 방광암, 식도암, 전립선암, 대장암 및/또는 담관세포암등에 감염되어 있는 혹은 발병할 수 있는 위험성이 있는

환자의 CX 유전자발현을 억제하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, C14orf78에 대한 이중가닥 핵산분자와 그것들을 발현되는 벡터는, 췌장암, 담관세포암 및/또는 비소세포폐암의 치료에 사용할 수 있고, MYBL2에 대한 이중가닥 핵산분자와 그것들을 발현되는 벡터는, 방광암, 식도암, 정소정상피종, 비소세포폐암, 췌장암 및/또는 소세포폐암의 치료에 사용할 수 있고, UBE2S에 대한 이중가닥 핵산분자와 그것들을 발현되는 벡터는, 소세포폐암, 방광암, 유방암, 담관세포암, 전립선암, 대장암 및/또는 췌장암의 치료에 사용할 수 있고, 아울러 UBE2T에 대한 이중가닥 핵산분자와 그것들을 발현되는 벡터는, 담관세포암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 방광암, 유방암, 식도암 및/또는 전립선암의 치료에 사용될 수 있다.

[0263] 구체적으로는, 본 발명은 이하의 [1] 내지 [29]의 방법을 제공한다.

[0264] [1] CX 유전자를 과발현하는 세포에서, 해당 유전자발현을 억제하는 적어도 하나의 분리된 이중가닥 핵산분자를 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법이다. 이때, CX 유전자는 C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 이중가닥 핵산분자는, 이중가닥 핵산분자를 형성하기 위해서 서로 혼성화한 센스 가닥과 그것에 상보적인 안티 센스 가닥을 포함하고, 서열번호 47 내지 57로부터 이루어지는 군으로부터 선택되는 서열을 표적으로 하는 것을 특징으로 한다.

[0265] [2] [1]에 있어서, 센스 가닥이 서열번호 47 내지 57로 이루어지는 군에서 선택되는 표적서열에 대응하는 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0266] [3] [1]에 있어서, 세포가 암세포인 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0267] [4] [1]에 있어서, 치료되는 암이, 췌장암, 폐암, 유방암, 방광암, 식도암, 정소정상피종, 전립선암, 대장암 또는 담관세포암의 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0268] [5] [4]에 있어서, 폐암이 비소세포폐암 또는 소세포폐암의 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0269] [6] [1]에 있어서, 선택되는 CX 유전자가 C14orf78일 경우, 치료되는 암이, 췌장암, 담관세포암 또는 비소세포폐암의 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0270] [7] [1]에 있어서, 선택되는 CX 유전자가 MYBL2일 경우, 치료되는 암이, 췌장암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 방광암, 식도암 또는 정소정상피종인 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0271] [8] [1]에 있어서, 선택되는 CX 유전자가 UBE2S일 경우, 치료되는 암이, 췌장암, 유방암, 소세포폐암, 방광암, 담관세포암, 전립선암 또는 대장암의 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0272] [9] [1]에 있어서, 선택되는 CX 유전자가 UBE2T일 경우, 치료되는 암이, 유방암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 방광암, 담관세포암, 전립선암 또는 식도암인 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0273] [10] [1]에 있어서, 복수종의 이중가닥 핵산분자를 투여하는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0274] [11] [10]에 있어서, 복수종의 이중가닥 핵산분자가 같은 유전자를 표적으로 하는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0275] [12] [2]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 약 100 핵산 미만의 길이를 갖는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0276] [13] [12]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 75 핵산 미만의 길이를 갖는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0277] [14] [13]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 약 50 핵산 미만의 길이를 갖는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0278] [15] [14]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 약 25 핵산 미만의 길이를 갖는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0279] [16] [15]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 약 19 내지 약 25 핵산를 갖는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0280] [17] [1]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가, 삽입 단일 가닥(intervening single strand)에 의해 결합하고 있는 센스 가닥과 안티 센스 가닥의 양쪽을 포함하는 단일 폴리핵산로 구성되는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0281] [18] [17]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 일반식 5'-[A]-[B]-[A']-3'을 가지고, 일반식에서, [A]는 서열번호 47 내지 57로 이루어지는 군에서 선택되는 표적서열에 대응하는 서열을 포함하는 센스 가닥이며, [B]는 3 내지 23 핵산로부터 이루어지는 삽입 단일 가닥(intervening single strand)이며, [A']은 [A]에 상보적인 서열을 포

함하는 안티 센스 가닥인 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0282] [19] [1]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 RNA를 포함하는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0283] [20] [1]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 DNA와 RNA를 모두 포함하는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0284] [21] [20]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 DNA폴리핵산와 RNA폴리핵산가 하이브리드된 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0285] [22] [21]에 있어서, 센스 가닥과 안티 센스 가닥폴리핵산가 각각 DNA와 RNA로 구성되는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0286] [23] [20]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 DNA와 RNA의 키메라인 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0287] [24] [23]에 있어서, 센스폴리핵산와 안티센스폴리핵산의 한 방향 또는 양쪽의 5'말단에 인접하는 영역이 RNA로 구성되는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0288] [25] [24]에 있어서, 인접 영역이 9 내지 13 핵산로 구성되는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0289] [26] [1]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 3' 오버행을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0290] [27] [1]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 벡터에 의해 암호화 되는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0291] [28] [27]에 있어서, 벡터에 의해 암호화 된 이중가닥 핵산분자가 일반식 5'-[A]-[B]-[A']-3' 을 가지고, 일반식중에서, [A]는 서열번호 47 내지 57로 이루어지는 군에서 선택되는 표적서열에 대응하는 서열을 포함하는 센스 가닥이며, [B]는 3 내지 23 핵산로 구성되는 삽입 단일 가닥(intervening single strand)이며, [A']이 [A]에 상보적인 서열을 포함하는 안티 센스 가닥인 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0292] [29] [1]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 조성물에 포함되고, 해당 조성물이 분자에 더해서 형질감염(transfection) 촉진제와 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

[0293] 본 발명의 방법은 이하 상세히 기재된다.

[0294] CX 유전자를 발현하는 세포의 증식은, CX 유전자에 대한 이중가닥 핵산분자, 상기분자를 발현되는 벡터 또는 그것을 포함하는 조성물과 세포를 접촉시키는 것에 의해 억제된다. 더욱, 세포에 형질전환제(transfection agent)를 접촉시킨다. 알맞은 형질전환제는 당기술분야에서 공지 사실이다. 「세포증식의 억제」라고 하는 용어는, 해당 분자에 노출되지 않은 세포와 비교하여, 세포가 낮은 속도로 증식하거나 또는 생존율이 저하한다는 것을 의미한다. 세포증식은, Cell Analyzer 1000의 사용 및 MTT 세포증식분석(MTT cell proliferation assay)와 같은, 당기술분야에서 공지된 방법에 의해 측정된다.

[0295] 본 발명의 이중가닥 핵산분자의 표적유전자를 세포가 발현 또는 과발현하고 있는 한, 본 발명의 방법에 의해, 어떠한 종류의 세포의 증식이라도 억제할 수 있다. 전형적인 세포는 암세포를 포함한다. 보다 구체적으로는, 췌장 암세포, 폐암세포, 유방암세포, 방광암세포, 식도암세포, 전립선암세포, 정소정상피종세포, 대장암세포 및 담관세포암세포이다.

[0296] 따라서, C14orf78, MYBL2, UBE2S 또는 UBE2T에 관련된 질환에 감염되거나 또는 발병의 위험성이 있는 환자는, 본 발명의 적어도 하나의 이중가닥 핵산분자, 해당 분자의 적어도 하나를 발현하는 적어도 하나의 벡터 혹은 해당 분자를 적어도 하나 포함하는 적어도 하나의 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있다. 예를 들면, 암환자, 구체적으로는 췌장암, 폐암, 유방암, 방광암, 식도암, 전립선암, 정소정상피종, 대장암 및/또는 담관세포암의 환자가 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있다. 암의 타입은 진단된 종양의 특정한 형태에 따라서, 표준적인 방법에 의해 특별히 정해질 수 있다. 췌장암은, 예를 들면, 자기공명 화상법(magnetic resonance imaging), 컴퓨터 단층촬영(computerized axial tomography), 초음파(ultrasound) 또는 생검(biopsy)에 의해 진단할 수 있다. 폐암은, 예를 들면 흉부 X선촬영(chest radiograph), 컴퓨터 단층촬영, 자기공명 화상(magnetic resonance imaging), 기관지거울검사(bronchoscopy), 침생검(needle biopsy) 또는 뼈 스캔(bone scan)에 의해 진단할 수 있다. 유방암은, 예를 들면 임상검사, 화상진단(유방 X선촬영 상, 유선초음파, 자기공명 화상 등) 또는 생검에 의해 진단할 수 있다. 방광암은, 예를 들면, NMP22(등록상표) BladderChek(등록상표), 오줌검사, 오줌세포 진찰(urine cytology) 또는 오줌배양(urine culture)에 의해 진단할 수 있다. 식도암은, 예를 들면, 침흡인(needle aspiration), 생검(biopsy), 혈액검사(blood test) 또는 화상검사(imaging tests), 식도거울검사

(esophagoscopy)에 의해 진단할 수 있다. 정소정상피종 또는 전립선암은, 예를 들면, 디지탈 직장 진찰(digital rectal examination), 경직장초음파(transrectal ultrasound), 전립선특이항원(prostate specific antigen, PSA) 및 전립선산성 포스파타아제(prostate acid phosphatase, PAP)시험, 종양생검(tumor biopsy) 또는 뼈 스캔에 의해 진단할 수 있다. 담관세포암은, 예를 들면, 간비대(enlargement of the liver), 단층촬영(tomography), 초음파(ultrasound) 또는 생검(biopsy)에 의해 진단할 수 있다. 대장암은, 예를 들면, 혈변(blood in stool), 대장내시경검사(colonoscopy), 연성S결장경검사(flexible sigmoidoscopy), CEA 분석, 이중조영 바륨관장 CT(double contrast barium enema CT scan), 단층촬영 또는 생검에 의해 진단할 수 있다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 방법에 의해 치료되는 환자는, RT-PCR 또는 면역측정법에 의해, 환자유래의 생검의 CX 유전자 발현을 검출함으로써 선택된다. 바람직하게는, 본 발명의 치료전에, 예를 들면, 면역 화학적 해석 또는 RT-PCR 등의 당기술분야에 있어서 공지된 방법에 의해, 대상유래의 생검조직의 CX 유전자의 과발현을 확인할 수 있다.

[0297] 본 발명의, 세포증식의 억제 방법 및 이를 이용한 암치료 방법에 의하면, 복수종의 이중가닥 핵산분자 (혹은 그것을 발현하는 벡터 또는 그것을 포함하는 조성물)을 투여할 경우, 각 분자는 같은 표적서열을 향할 수 있고, 또는 같은 CX 유전자 또는 다른 CX 유전자의 다른 표적서열로 향할 수도 있다. 예를 들면, 상기방법은, CX 유전자 1, 2, 3 또는 4개에 대한 이중가닥 핵산분자를 이용할 수 있다. 또는, 예를 들면, 상기방법은, 같은 CX 유전자내의 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상의 표적서열에 대한 이중가닥 핵산분자를 이용할 수 있다.

[0298] 세포증식을 억제하기 위해서, 본 발명의 이중가닥 핵산분자는, 대응하는 mRNA 전사체과 해당 분자을 결합 시키기 위해, 세포에 직접 도입할 수 있다. 또는, 상술한 것 같이, 이중가닥 핵산분자를 암호화하는 DNA를 벡터로서 세포에 도입할 수 있다. 이중가닥 핵산분자 및 벡터를 세포에 도입하기 위해서, FuGENE(Roche diagnostics), Lipofectamine 2000(Invitrogen), Oligofectamine (Invitrogen) 및 Nucleofector (Wako pure Chemical)등의 형질전환촉진제를 사용할 수 있다.

[0299] 대상에 있어서 CX 유전자발현의 감소, 암의 크기의 감소 또는 증식, 감염율, 전이 능력의 억제와 같은, 임상적 유효성이 나올 경우에, 치료는 유효하다고 판정된다. 치료가 예방적으로 적용될 경우, 「유효한(efficacious)」다는 것은 암 형성을 늦출거나 억제한다는 의미이거나, 암의 임상증상을 완화하거나 억제한다는 의미이다. 유효성은 특정한 종양 타입을 진단 또는 치료하기 위한 공지의 방법에 의해 결정된다.

[0300] 본 발명의 이중가닥 핵산분자는, 반화학량론적인양(substoichiometric amount)으로, 표적 mRNA(C14orf78, MYBL2, UBE2S 또는 UBE2T)를 분해한다고 이해되어지고 있다. 어떠한 이론에도 구속됨 없이, 본 발명의 이중가닥 핵산분자는 촉매와 같이, 표적 mRNA의 분해를 생기게 한다는 점은 믿을 수 있다. 따라서, 표준적인 암치료 방법과 비교하여, 극소량의 이중가닥 핵산분자는 치료 효과를 나타나게 하기 위해서, 암이 위치한 장소 또는 그 부근에 전달될 필요가 있다.

[0301] 당기술분야에 있어서의 당업자는, 대상에 투여하기 위해서, 체중, 연령, 성별, 질환의 타입, 증상, 대상의 다른 조건과 같은 요인을 고려하고, 본 발명의 이중가닥 핵산분자의 유효량, 투여 경로, 투여는 국소적일지 전신적인가를 용이하게 결정할 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 이중가닥 핵산분자의 유효량은, 약 1 나노몰(nM) 내지 약 100nM, 바람직하게는 약 2nM 내지 약 50nM, 보다 바람직하게는 약 2.5nM 내지 10nM인, 암이 위치한 부분 또는 그 부근에서의 세포내 농도일 수 있다. 보다 큰 양 또는 적은 양의 이중가닥 핵산분자를 투여할 수 있는 것도 고려되어 질 수 있다.

[0302] 본 발명의 방법은, 예를 들면, 췌장암, 폐암, 유방암, 방광암, 식도암, 전립선암, 정소정상피종, 대장암 및 담관세포암과 같은, 암의 성장 또는 전이의 억제에 사용할 수 있다. 구체적으로는, C14orf78의 표적서열을 포함하는 이중가닥 핵산분자(즉, 서열번호 47 내지 50)는 췌장암, 담관세포암 및 비소세포폐암의 치료에 특히 바람직하고, MYBL2의 표적서열을 포함하는 이중가닥 핵산분자(즉, 서열번호 51 내지 54)는 췌장암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 방광암, 식도암 및 정소정상피종의 치료에 특히 바람직하고, UBE2S의 표적서열을 포함하는 이중가닥 핵산분자(즉, 서열번호 55 및 56)는 췌장암, 유방암, 소세포폐암, 방광암, 담관세포암, 전립선암 및 대장암의 치료에 특히 바람직하고, UBE2T의 표적서열을 포함하는 이중가닥 핵산분자(즉 서열번호 55)는 유방암, 담관세포암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 방광암, 전립선암 및 식도암의 치료에 특히 바람직하다.

[0303] 암치료를 위해서, 본 발명의 이중가닥 핵산분자는, 이중가닥 핵산분자와는 다른 약제로 조합시켜서 대상에 투여할 수도 있다. 또, 본 발명의 이중가닥 핵산분자는 암치료를 위해서 설계된, 그 밖의 치료 방법으로 조합시켜서

환자에게 투여할 수도 있다. 예를 들면, 본 발명의 이중가닥 핵산분자는, 암치료 또는 암전이의 예방을 위해서 현재 사용되고 있는 치료 방법으로 조합시켜서 투여할 수도 있다 (예를 들면, 시스플라틴(dysprosium), 칼보플라틴(carboplatin), 사이클로포스파미드(cyclophophamide), 5-플루오르우라실(5-fluorouracil), 아드리아마이신(Adryamycin), 다우노루비신(daunorubicin) 또는 타모시펜(tamoxifen) 등의 화학요법약을 적용한 방사선요법, 외과수술 및 치료).

[0304] 본 발명의 방법에 있어서, 이중가닥 핵산분자는, 딜리버리(delivery) 시약으로 조합시킨 나(裸)이중가닥 핵산분자(naked double strand nucleic acid molecule)로 또는 이중가닥 핵산분자를 발현되는 재조합 플러스미드 혹은 바이러스 벡터로 대상에 투여할 수 있다.

[0305] 본 발명의 이중가닥 핵산분자로 조합시켜서 투여하기 위한 적절한 전달(delivery) 시약은, Mirus Transit TKO 지방가용성시약(lipophilic reagent), LipoTrust™ SR, 리포펙틴(lipofectin), 리포펙타민(lipofectamine), 셀펙틴(cellfectin) 또는 폴리양이온(polycations) (예를 들면 폴리 라이신(lysine)), 리보솜(liposome), 콜라겐 또는 아텔로콜라겐(atelocollagen)을 포함한다. 바람직한 딜리버리(delivery) 시약은 리보솜(liposome)이다.

[0306] 리보솜(liposome)은, 망막 또는 종양조직등의 특정한 조직에 이중가닥 핵산분자의 송달을 보조할 수 있고, 이중가닥 핵산분자의 혈액내 반감기를 증대시킬 수도 있다. 본 발명의 사용에 적합한 리보솜(liposome)은, 표준적인 소포형성 지방질(standard vesicle-forming lipid)로부터 형성되고, 일반적으로 중성 또는 음전하를 띄는 포스포리피드(negatively charged phospholipids) 및 콜레스테롤과 같은 스테롤(sterol)을 포함한다. 지방질의 선택은, 통상, 원하는 리보솜(liposome)의 크기 및 혈액 순환에 있어서의 리보솜(liposome)의 반감기 같은 요소를 고려해서 정해진다. 리보솜(liposome)을 준비하기 위한 각양각색인 방법이 공지되어 있으며, 예를 들면 Szoka et al., Ann Rev Biophys Bioeng 1980,9:467; 미국 특허 제4,235,871호; 제4,501,728호; 제4,837,028호; 제5,019,369호는 그 전체가 참조로 본 명세서에 사용될 수 있다.

[0307] 바람직하게는, 본 발명의 이중가닥 핵산분자를 가지고 있는 리보솜(liposome)은, 암의 부위에 리보솜(liposome)을 송달할 수 있는 리간드 분자를 포함한다. 종양 또는 혈관상피세포에 널리 나타나는 수용체에 결합하는 리간드, 예를 들면, 종양항원 또는 상피세포표면항원에 결합하는 단일클론항체가 바람직하다.

[0308] 특히 바람직하게는, 본 발명의 이중가닥 핵산분자를 가지고 있는 리보솜(liposome)은, 예를 들면 구조의 표면에 결합하는 옵소닌화 억제 부분(opsonization-inhibition)을 갖음으로써, 단핵 마크로파지(mononuclear macrophage) 및 세망내피계(reticuloendothelial system)에 의한 소실(clearance)를 피하기 위하여 변형된다. 하나의 실시 태양에 있어서, 본 발명의 리보솜(liposome)은 옵소닌화 억제 부분 및 리간드 모두를 포함할 수 있다.

[0309] 본 발명의 리보솜의 제작에 사용하는 옵소닌화 억제 부분은, 리보솜막에 결합하는, 전형적인 거대소수성 폴리머다. 본 명세서로 사용된, 예를 들면 지방 가용성 앵커의 막 사이의 삽입에 의해, 혹은 막 지방질의 활성 부위에 직접 결합함으로써 막에 화학적 또는 물리적으로 부착될 경우, 옵소닌화 억제 부분은 리보솜 막에 「결합」된다. 이것들의 옵소닌화 억제 소수성 폴리머는, 보호 표층(protective surface layer)을 형성하고, 마크로파지 단핵 백혈구계 (macrophage-monocyte system,"MMS") 및 세망내피계 (retculoendothelial system, "RES")에 의한 리보솜의 흡수를 유의적으로 감소시키며 이러한 사항은, 예를 들면 미국 특허 제4,920,016호에 기재되고 있는 것과 같은 것은 참조로서 본 명세서에 이용될 수 있다. 옵소닌화 억제 부분으로 변형된 리보솜은, 따라서, 변형되지 않고 있는 리보솜보다도 상당히 오래동안 혈액 순환시 존재한다. 이러한 이유 때문에, 상기 리보솜은 「스텔스」리보솜이라고 불린다.

[0310] 스텔스 리보솜은 다공성(porous) 또는 「누출성(leaky)」미소혈관계(microvasculature)에 의해 공급되는 조직에서 축적되는 것이 알려져 있다. 따라서, 그러한 미소혈관계의 손상에 의해 특징지어지는 표적조직, 예를 들면 고형암은, 이것들의 리보솜을 효율적으로 축적할 것이다(Gabizon et al., Proc Natl Acad Sci USA 1988,18:6949-53을 참조). 또, RES에 의한 흡수의 감소는, 간장과 비장에서 현저한 축적을 막는 것에 의해, 스텔스 리보솜(liposome)의 독성을 저하시킨다. 따라서, 옵소닌화 억제 부분으로 변형된 본 발명의 리보솜(liposome)은, 본 발명의 이중가닥 핵산분자를 종양세포에 송달할 수 있다.

[0311] 리보솜(liposome)의 변형에 적합한 옵소닌화 억제 부분은, 바람직하게는 약 500 내지 약 40,000 달톤, 보다 바람직하게는 약 2,000 내지 약 20,000 달톤의 분자량을 갖는 수용성 폴리머다. 그러한 폴리머는, 폴리에틸렌 글라이콜(glycol)(PEG) 또는 폴리프로필렌 글라이콜(glycol)(PPG)유도체를 포함한다. 예를 들면, 메톡시(methoxy)PEG 또는 PPG 및 PEG 또는 PPG 스테아린산(stearic acid); 폴리아크릴아마이드(polyacrylamide) 또는

폴리 N-비닐피롤리돈(vinyl pyrrolidone)과 같은 합성 폴리머; 선형(linear), 가지형(branched) 또는 덴드리머형 폴리아미드아민(dendrimeric polyamidoamines); 폴리 아크릴산(polyacrylic acid); 강글리오시드(ganglioside) GM1과 같은 강글리오시드(ganglioside)뿐 아니라, 카복실(carboxyl) 그룹 또는 아미노 그룹이 화학적으로 연결된 폴리비닐알콜 및 폴리자일리톨(polyxylitol)과 같은 폴리 알코올이다. PEG, 메톡시(methoxy) PEG,또는 메톡시 PPG 혹은 그 유도체의 공중합체도 적합하다. 또, 옵소닌화를 억제하는 폴리머는, PEG와 폴리아미노산, 다당류, 폴리아미드 아민, 폴리에틸렌 아민 혹은 폴리뉴클레오티드의 블록 코폴리머(copolymer)일 수 있다. 옵소닌화를 억제하는 폴리머는, 아미노산 또는 카복실산을 포함하는 천연의 다당류일 수 있다. 예를 들면, 갈락투론산(galacturonic acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 마누론산(mannuronic acid), 히알론산(hyaluronic acid), 펙틴산, 노이라민산(neuraminic acid), 아르긴산, 카라기난(carrageenan); 아미노화 다당류 또는 올리고당(선형 또는 가지형); 또는 탄산의 유도체와 카복실(carboxyl) 그룹과 결합 결과 생성된 유도체와 반응시킨 카복실(carboxyl)화 다당류 또는 올리고당일 수 있다.

[0312] 바람직하게는, 옵소닌화 억제 부분(opsonization-inhibiting moiety)은 PEG, PPG 또는 그것들의 유도체다. PEG 또는 PEG유도체에서 변형된 리보솜(liposome)은 "PEG화 리보솜" 이라고도 불린다.

[0313] 옵소닌화 억제 부분은, 다수의 공지 기술을 이용하여 리보솜(liposome)막에 결합할 수 있다. 예를 들면, PEG의 N-하이드록시숙신이미드(hydroxysuccinimide)은, 포스파티딜-에탄올아민(phosphatidyl ethanolamine) 지방가용성 앵커에 결합할 수 있고, 그 후 막에 결합한다. 이와같이, 덱스트란 폴리머(dextran polymer)는, 예를 들면 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran)과 물이 60도에서 30:12의 비율을 갖는 혼합용액과 Na(CN)BH3을 이용한 환원적 아미노화를 통한 스테아릴아민(stearylamine) 지방가용성 앵커로 유도체화 될 수 있다.

[0314] 본 발명의 이중가닥 핵산분자를 발현되는 벡터는 상기에서 기술하였다. 본 발명의 이중가닥 핵산분자를 적어도 하나 발현하는 벡터는, 직접 또는, Mirus Transit LT1 지방가용성시약, LipoTrust™ SR, 리포펙틴(lipofectin), 리포펙타민(lipofectamine), 셀펙틴(cellfectin), 폴리야이온(polycation) (예를 들면 폴리 라이신(lysine)) 또는 리보솜(liposome) 또는 콜라겐, 아텔로콜라겐(atelocollagen)등이 적절한 송달(delivery) 시약으로 조합되어서 투여될 수 있다. 본 발명의 이중가닥 핵산분자를 발현하는, 재조합 바이러스 벡터를 환자의 암 영역에 송달하는 방법은, 본 기술분야의 기술의 범위내이다.

[0315] 본 발명의 이중가닥 핵산분자는, 이중가닥 핵산분자를 암 영역에 송달하는데 적합한 어떠한 방법으로 대상에 투여될 수 있다. 예를 들면, 이중가닥 핵산분자는 유전자총, 전기충격법(electroporation) 혹은 다른 적절한 비경구적 또는 장내 투여 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0316] 적절한 장내 투여 경로는, 경구, 직장 또는 비강내 송달을 포함한다. 적절한 비경구투여경로는, 정맥내 투여(예를 들면 정맥내 볼루스 주사(intravenous bolus injection), 정맥주입(intravenous infusion), 동맥내 볼루스 주사(intra-arterial bolus injection), 동맥주입((intra-arterial infusion) 및 맥관구조(vasculature)로 도뇨관 점적(catheter instillation)), 조직 주위 및 조직내 주입 (예를 들면 종양주위 및 종양내 주사, 망막내 주사 또는 망막하주사), 피하 주사 또는 피하주입을 포함하는 침전(deposition)(삼투압 펌프에 의한 것과 같이), 암의 영역 또는 부위주위에의 직접적인 처치, 예를 들면 도뇨관(catheter) 또는 다른 설치 수단 (예를 들면, 망막 소환약(retinal pellet), 좌약(suppository) 또는 다공성, 비다공성 혹은 젤라틴성 물질을 포함하는 임플란트(implant)), 및 흡입을 포함한다. 이중가닥 핵산분자 혹은 벡터의 주사 또는 주입은 암의 부위 혹은 그 주변에 투여하는 것이 바람직하다.

[0317] 본 발명의 이중가닥 핵산분자는 단일 용량 혹은 복수 용량으로 투여할 수 있다. 본 발명의 이중가닥 핵산분자의 투여가 주입될 경우, 주입은 단일 유지된 용량(single sustained dose) 또는 다중 주입(multiple infusion)에 의해 투여할 수 있다. 조직에의 직접적인 약제의 주사는, 암의 부위 또는 암주위가 바람직하다. 암조직 또는 암주위에 다중 주사는, 특히 바람직하다.

[0318] 당업자는, 본 발명의 이중가닥 핵산분자를 투여 대상에 투여하기 위해서, 적절한 투여 계획을 즉시 결정할 수 있다. 예를 들면, 이중가닥 핵산분자는 대상에 일회 투여할 수 있고, 예를 들면, 암의 부위 또는 그 주위에 단회주사 혹은 침착(deposition)으로서 투여할 수 있다. 혹은, 이중가닥 핵산분자는, 약 3~ 약 28일, 보다 바람직하게는 약 7 ~ 약 10일간, 매일 일회 또는 이회씩 대상에 투여할 수 있다. 바람직한 투여 계획에 있어서는, 이중가닥 핵산분자는 7일간 하루 일회, 암의 부위 또는 그 주위에 주사를 놓아진다. 투여 계획이 복수 투여를 포함할 경우, 대상에 투여되는 이중가닥 핵산분자의 유효량은, 전 투여 계획으로 투여된 이중가닥 핵산분자의 전량을 포함할 수 있는 것으로 이해된다.

[0319]

[0320] 조성물

[0321] 더욱, 본 발명은 현재의 이중가닥 핵산분자 혹은 그 분자를 암호화하는 벡터를 적어도 하나 포함하는 의약조성물을 제공한다. 특히, 본 발명은 이하의 [1] 내지 [29]의 조성물을 제공한다.

[0322] [1] CX 유전자를 과발현하는 세포의 해당 유전자발현을 억제하는 적어도 하나의 분리된 이중가닥 핵산분자를 포함하는 암치료를 위한 조성물로서, CX 유전자는 C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 핵상 분자는 해당 분자가 서로 혼성화하는, 이중가닥 핵산분자를 형성하는 센스 가닥 및 그것과 상보적인 안티 센스 가닥을 포함하며, 서열번호 47 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택되는 서열을 표적으로 하는 조성물.

[0323] [2] [1]에 있어서, 센스 가닥이 서열번호 47 내지 57로부터 이루어지는 군으로부터 선택되는 표적서열에 상당하는 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0324] [3] [1]에 있어서, 세포가 암세포인 것을 특징으로 하는 조성물.

[0325] [4] [1]에 있어서, 치료되는 암이 췌장암, 폐암, 유방암, 방광암, 식도암, 전립선암, 정소정상피종, 대장암 및 담관세포암의 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0326] [5] [4]에 있어서, 폐암이 비소세포폐암 또는 소세포폐암인 것을 특징으로 하는 조성물.

[0327] [6] [1]에 있어서, 선택된 CX 유전자가 C14orf78의 경우, 치료되는 암이 췌장암, 담관세포암 또는 비소세포폐암의 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0328] [7] [1]에 있어서, 선택된 CX 유전자가 MYBL2의 경우, 치료되는 암이 췌장암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 방광암, 식도암 또는 정소정상피종의 군으로부터 선택되는 것을 특지으로 하는 조성물.

[0329] [8] [1]에 있어서, 선택된 CX 유전자가 UBE2S의 경우, 치료되는 암이 췌장암, 유방암, 소세포폐암, 방광암, 대장암, 담관세포암 또는 전립선암의 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0330] [9] [1]에 있어서, 선택된 CX 유전자가 UBE2T의 경우, 치료되는 암이 유방암, 담관세포암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 방광암, 전립선암 또는 식도암의 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0331] [10] [1]에 있어서, 조성물이 복수종의 이중가닥 핵산분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0332] [11] [10]에 있어서, 복수종의 이중가닥 핵산분자가 같은 유전자를 표적으로 하는 조성물.

[0333] [12] [2]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 약 100 뉴클레오티드 미만의 길이를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0334] [13] [12]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 약 75뉴클레오티드미만의 길이를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0335] [14] [13]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 약 50 뉴클레오티드미만의 길이를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0336] [15] [14]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 약 25 뉴클레오티드미만의 길이를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0337] [16] [15]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 약 19 내지 약 25뉴클레오티드의 사이의 길이를 갖는 조성물.

[0338] [17] [2]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가, 삽입 단일 가닥(intervening single strand)로 결합한 센스 가닥 및 안티 센스 가닥을 포함하는, 단일인 폴리뉴클레오티드로부터 이루어지는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0339] [18] [17]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 일반식 5'-[A]-[B]-[A']-3'을 가지고, [A]는 서열번호 47 내지 57로 이루어지는 군으로부터 선택되는 표적서열에 대응하는 서열을 포함하는 센스 가닥이며, [B]는 3 내지 23 뉴클레오티드로부터 이루어지는 삽입 단일 가닥(intervening single strand)이며, [A']는 [A]의 상보적 서열을 포함하는 안티 센스 가닥인 것을 특징으로 하는 조성물.

[0340] [19] [2]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 RNA를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0341] [20] [2]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 DNA 및 RNA를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0342] [21] [20]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 DNA 폴리뉴클레오티드와 RNA 폴리뉴클레오티드가 하이브리드되는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0343] [22] [21]에 있어서, 센스 가닥과 안티 센스 가닥폴리뉴클레오티드가 각각 DNA와 RNA로 구성되는 것을 특징으로

하는 조성물.

[0344] [23] [20]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 DNA와 RNA의 키메라인 것을 특지으로 하는 조성물.

[0345] [24] [23]에 있어서, 적어도, 센스와 안티센스폴리뉴클레오티드의 어느쪽인가 또는 양쪽의 5' 말단 인접 영역이 RNA로부터 이루어지는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0346] [25] [24]에 있어서, 인접 영역이 9 내지 13뉴클레오티드로부터 이루어지는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0347] [26] [2]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 3' 오버행을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0348] [27] [2]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 벡터에 의해 암호화 되고, 조성물에 포함되는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0349] [28] [27]에 있어서, 이중가닥 핵산분자가 일반식 5'-[A]-[B]-[A']-3'을 가지고, [A]는 서열번호 47 내지 57로부터 이루어지는 군으로부터 선택되는 표적서열에 대응하는 서열을 포함하는 센스 가닥이며, [B]는 3내지 23뉴클레오티드로부터 이루어지는 삽입 단일 가닥(intervening single strand)이며, [A']는 [A]의 상보적 서열을 포함하는 안티 센스 가닥인 것을 특징으로 하는 조성물.

[0350] [29] [2]에 있어서, 형질전환 촉진제와 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

[0351] 본 발명의 이중가닥 핵산분자는, 바람직하게는, 당기술분야에서 공지 기술에 따라서, 대상에 투여하기 전에 의약조성물로서 제제화된다. 본 발명의 의약조성물은, 적어도 멸균 및 발열물질이 없는(pyrogen-free)의 상태로 특징 지을 수 있다. 본 명세서에 사용된, 「약학적 제제」는 인간 및 동물에 사용할 수 있는 제제를 포함한다. 본 발명의 의약조성물의 제조 방법은, 예를 들면, 그 전체가 참조로서 본 명세서에 이용될 수 있는, Remington's Pharmaceutical Science, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)에 기재되어 있듯이, 당기술분야의 기술의 범위내이다.

[0352] 본 약학적 제제는, 본 발명의 이중가닥 핵산분자 또는 그것을 암호화하는 벡터를 적어도 하나 포함하거나(예를 들면, 0.1-90% 중량) 또는 생리적으로 허용되는 담체 배양배지(physiologically acceptable carrier medium)와 혼합된, 상기분자의 생리적으로 허용되는 소금을 포함한다. 바람직한 생리적으로 허용되는 담체배양배지는, 물, 완충 물, 통상의 생리적 식염수, 0.4% 생리적 식염수, 0.3% 글라이신(glycine), 히알루론산(hyaluronic acid) 등이다.

[0353] 본 발명에 의하면, 상기조성물은 복수종의 이중가닥 핵산분자를 포함할 수 있다. 각 분자는 같은 CX 유전자 또는 다른 CX 유전자 내에서, 같은 표적서열 또는 다른 표적서열을 향할 수 있다. 예를 들면, 상기조성물은 1, 2, 3 또는 4개의 CX 유전자를 향할 수 있었던 이중가닥 핵산분자를 포함할 수 있다. 또는, 예를 들면, 상기조성물은, 같은 CX 유전자내의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 표적서열을 향할 수 있었던 이중가닥 핵산분자를 포함할 수 있다.

[0354] 또한, 본 조성물은 1개 또는 복수의 이중가닥 핵산분자를 암호화하는 벡터를 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 벡터는 본 이중가닥 핵산분자의 1개, 2개 혹은 몇개의 종류를 암호화할 수 있다. 또, 본 조성물은, 각 벡터가 다른 이중가닥 핵산분자를 암호화하는, 복수의 벡터를 포함할 수 있다.

[0355] 또한, 본 이중가닥 핵산분자는 리보솜(liposome)과 같은 본 조성물에 포함될 수 있다. 리보솜(liposome)의 상세한 것은 「암치료의 방법」의 항목을 참조한다.

[0356] 본 발명의 의약조성물은 또, 종래의 약학적 부형제(excipient) 및/또는 첨가제를 포함할 수 있다. 적절한 약학적 부형제는, 안정화제, 항산화제, 침투압조절제, 완충 액,및 pH조절제를 포함한다. 적절한 첨가제는, 생리학적으로 적합하는 완충액 (예를 들면, 트로메타민(tromethamine) 염산소금), 킬란트(chelants)의 첨가 (예를 들면, DTPA 또는 DTPA 비스아마이드(bisamide)등) 또는 칼슘 킬레이트(calcium chelate) 복합체 (예를 들면, 칼슘 DTPA, CaNaDTPA 비스아마이드(bisamide)) 또는 선택적으로 칼슘 혹은 나트륨 소금(예를 들면, 염화 칼슘, 아스코르빈산(Ascorbic acid) 칼슘, 글루코네이트(gluconate) 칼슘 또는 유산(lactate) 칼슘)의 첨가를 포함한다. 본 발명의 의약조성물은, 물약으로의 사용을 위해 포장할 수 있고 혹은 동결 건조할 수도 있다.

[0357] 고형 조성물에는, 종래가 무독한 고체 담체를 사용할 수 있다. 예를 들면, 만니톨, 유산, 전분, 스테아린산(stearic acid) 마그네슘, 사카린(saccharin) 나트륨, 갈석(talcum), 셀룰로스(cellulose), 글루코오스

(glucose), 자당(sucrose), 탄산 마그네슘등의 약제 그레이드 등이 이에 해당한다.

[0358] 예를 들면, 경구투여를 위한 고형의약조성물은, 상기에 기재한 임의의 담체 및 부형제와, 10-95%, 바람직하게는 25-75%의 본 발명의 하나 이상의 이중가닥 핵산분자를 포함할 수 있다. 에어로졸(흡입)투여를 위한 의약조성물은, 상술한 것 같은 리보솜(liposome)에 캡슐화된 하나 이상의 본 발명의 이중가닥 핵산분자 0.01-20 중량%, 바람직하게는 1-10 중량%과, 분무제(propellant)를 포함할 수 있다. 담체는, 예를 들면 비강내 전달(intranasal delivery)을 위한 레시틴 등을 목적에 따라 포함될 수도 있다.

[0359] 상기에 더해서, 본 조성물은, 본 이중가닥 핵산분자의 생체내에서의 기능을 억제하지 않는 한, 다른 약학적 활성성분을 포함해서 좋다. 예를 들면, 상기조성물은 암치료를 위해서 종래 사용해 온 화학요법약을 포함할 수 있다.

[0360] 기타의 태양에 있어서, 본 발명은 CX 유전자를 발현되는 암의 치료를 위하여, 의약조성물의 제조에 있어서 본 발명의 이중가닥 핵산분자의 사용을 제공한다. 예를 들면, 본 발명은, CX 유전자를 발현되는 암의 치료를 위한 의약조성물의 제조를 위한, CX 유전자를 과발현하는 세포내에서 CX 유전자의 발현을 억제하는 이중가닥 핵산분자의 사용과 관련된다. CX 유전자는 C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T 로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 해당 분자는 서로 혼성화해서 이중가닥 핵산분자를 형성하는 센스 가닥 및 그것과 상보적인 안티 센스 가닥을 포함하고, 서열번호 47-57로부터 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 표적으로 한다.

[0361] 또한, 본 발명은 CX 유전자를 발현하는 암을 치료하기 위한 의약조성물을 제조하기 위한 방법 및 프로세스를 제공한다. 해당 방법 또는 프로세스는, 약학적 혹은 생리학적으로 허용되는 담체와, CX 유전자를 과발현하는 세포내에서 CX 유전자의 발현을 억제하는 이중가닥 핵산분자를 제제화하기 위한 공정을 포함한다. CX 유전자는 C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T로 이루어지는 군에서 선택되고, 해당 분자는 활성성분으로서, 서로 혼성화해서 이중가닥 핵산분자를 형성하는 센스 가닥과 그것과 상보적인 안티 센스 가닥을 포함하고, 서열번호 47-57로부터 이루어지는 군으로부터 선택되는 서열을 표적으로 한다.

[0362] 기타의 태양에 있어서, 본 발명은 CX 유전자가 발현되는 암의 치료를 위한 약학적 조성물을 제조하는 방법 또는 프로세스를 제공한다. 해당 방법 또는 프로세스는, 약학적 또는 생리학적으로 허용되는 담체와 활성성분을 투여하는 공정을 포함한다. 활성성분은, CX 유전자를 과발현한 세포에 작용하는 CX 유전자의 발현을 억제하는 이중가닥 핵산분자이며, CX 유전자는 C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T 로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 해당 분자는, 서로 혼성화해서 이중가닥 핵산분자를 형성하는 센스 가닥과 그것과 상보적인 안티 센스 가닥을 포함하고, 서열번호 47-57로부터 이루어지는 군으로부터 선택되는 서열을 표적으로 한다.

[0363] 본 발명자들은, C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T유전자를 특이적으로 표적으로 하는 이중가닥 핵산분자에 의해, 세포증식이 억제되는 것을 보였다. 따라서, 상기 신규 이중가닥 핵산분자는 항암제의 개발을 위한 유용한 후보다. 예를 들면, C14orf78, MYBL2, UBE2S 또는 UBE2T 단백질의 발현을 방지하거나 또는 그 활성을 저지하는 물질은, 항암제로서, 특히 폐암, 유방암, 방광암, 담관세포암, 식도암, 전립선암 또는 정소정상피종의 치료를 위한 항암제로서 치료적 유용성을 나타낼 가능성이 있다.

[0364] 본 발명은 그 특정한 태양을 참조해서 상세히 기재되어 있지만, 여기에 있어서, 본 발명의 사상 및 범위를 넘어서지 않고, 여러가지 변경 및 변형이 행해질 가능성이 있는 것은, 당업자에 있어서 명백할 것이다. 본 명세서에 있어서 언급한 모든 간행물, 특허출원, 특허, 및 다른 참고 문헌은, 그 전체가 참조로서 본 명세서에 이용될 수 있다. 모순될 경우는, 정의를 포함시킨 본 명세서가 우선한다. 게다가, 재료, 방법 및 실시예는 설명 목적으로 한정되어, 제한하는 것이라고는 해석되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0365] 도 1은 치료 표적의 후보로서 스크리닝된 4개의 유전자의 프로필.

스크리닝은 표적유전자가 발현되는 세포를 검출을 하기 위해서 RT-PCR해석에서 수행되었다. (a):C14orf78, (b):MYBL2, (c):UBE2S, 및 (d):UBE2T.

도 2은 C14orf78 유전자에 대하여 최적화된 siRNA 서열의 RNAi활성측정. siRNA의 유전자 침묵(silencing) 활성, 증식 억제 효과 및 비특이적 세포 사멸 유도 능력을, C14orf78유전자를 내재적으로 발현되는 세포, PK-1 (a) 및 Panc. 02.03(b)을 이용해서 측정하였다. (c) RNAi반응의 특이성은 SK-BR3(C14orf48유전자를 저수준으로

발현하거나 또는 발현하지 않는 세포주)를 이용해서 측정하였다.

도 3은 MYBL2 유전자에 대하여 최적화된 siRNA서열의 RNAi활성측정.

siRNA의 유전자침묵활성, 증식 억제 효과 및 비특이적 세포사멸유도 능력을, MYBL2유전자를 내재적으로 발현되는 세포, H358 (a) 및 TE-9(b)을 이용해서 측정하였다. (c) RNAi반응의 특이성은 SAEC(MYBL2유전자를 저수준으로 발현하거나 또는 발현하지 않는 세포주)를 이용해서 측정하였다.

도 4는 UBE2S유전자에 대하여 최적화된 siRNA서열의 RNAi활성측정.

siRNA의 유전자침묵활성, 증식 억제 효과 및 비특이적 세포사멸유도 능력을, UBE2S유전자를 내재적으로 발현되는 세포, MCF-7 (a), PK-1(b) 및 SW780(c)를 이용해서 측정하였다 (d) RNAi반응의 특이성은 HMEC (UBE2S유전자를 저수준으로 발현하거나 또는 발현하지 않는 세포주)를 이용해서 측정하였다.

도 5는 UBE2T유전자에 대하여 최적화된 siRNA서열의 RNAi활성측정.

siRNA의 유전자침묵활성, 증식 억제 효과 및 비특이적 세포사멸유도 능력을, UBE2T유전자를 내재적으로 발현되는 세포, MCF-7(a) 및 A549(b)를 이용해서 측정하였다.

도 6는 UBE2T유전자에 대하여 최적화된 siRNA서열의 RNAi활성측정.

siRNA의 유전자침묵활성, 증식 억제 효과 및 비특이적 세포사멸유도 능력을, UBE2T유전자를 내재적으로 발현되는 세포, SW780(c) 및 DU145(d)를 이용해서 측정하였다. (e) RNAi반응의 특이성은 HMEC (UBE2T유전자를 저수준으로 발현하거나 또는 발현하지 않는 세포주)를 이용해서 측정하였다.

도 7은 4개의 표적유전자에 대한 각 siRNA의 생체내 항종양활성.

(a)LipoTrust™SR에 봉입한 각 MYBL2 siRNA(C7, C13 및 C15) 또는 대조군으로서 루시페라제(luciferase) siRNA를 종양내 투여방법으로, 이종이식 마우스(xenograft mice)에 투여하였다. 7일째 상대적인 종양 사이즈는, 각 MYBL2 siRNA에 의해 유의적으로 억제되었다. 이것들의 실험은 다섯 번(in quintuple) 실시하였다. 에러 바는 평균+/-SD를 나타낸다. * 및 **은 각각 $p < 0.05$ 및 $p < 0.01$을 의미한다 (student-t검정).

도 8은 4개의 표적유전자에 대한 각 siRNA의 생체내 항종양활성.

(b) 이종이식 마우스에, 아텔로콜라겐(atelocollagen)과, MYBL2(C16), C14orf78(C8, C10, C11 및 C24), UBE2S (C8 및 C9), UBE2T (C10) 및 루시페라제(luciferase)(대조군)에 대한 각 siRNA와의 복합체를 종양내 투여방법(intratumoral injection)으로 투여하였다. 7일째 상대적인 종양 사이즈 또는 종양체적은, MYBL2, C14orf78, UBE2S 및 UBE2T에 대한 각 siRNA에 의해 유의적으로 억제되었다. 에러 바는 평균+/-SD를 나타낸다. * 및 **은 각각 $p < 0.05$ 및 $p < 0.01$을 의미한다 (student-t 검정).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0366] **실시예**

[0367] 본 발명은 이하의 실시예에 있어서 더욱 상세에 설명되어 있지만, 청구항에 기재된 본 발명의 범위를 한정하는 것이 아니다.

[0368] **[실시예1]일반적 방법**

[0369] **조직의 제조**

[0370] 임상의 방광암, 담관세포암, 대장암, 식도암, 전립선암, 소세포폐암(SCLC), 췌장암, 비소세포폐암(NSCLC),및 유방암실험자료는, 외과적 절제를 한 34명 (방광암), 25명 (담관세포암), 48명 (대장암), 64명 (식도암), 59명 (전립선암), 15명 (SCLC), 18명 (췌장암), 37명 (NSCLC), 81명 (유방암)로부터 수술전 동의를 얻은 후에 입수하였다.

[0371] **cDNA마이크로 어레이**

[0372] cDNA 마이크로 어레이 슬라이드의 제작은 기타 여러문헌에 설명되어 있다 (Zembutsu H et al., Cancer Res

2002 Jan 15,62(2):518-2.; Nishidate T et al., Int J Oncol 2004 Oct, 25(4):797-819). 각양각색인 암발현 프로필(profiles) 해석 때문에, 실험적 변동을 감소시키기 위하여, 본 발명자들은 23,040개 (대장암, 연조직 육종(soft tissue sarcoma) 및 정소정상피종, 전립선암) 또는 27,648개 (유방암 및 방광암) 또는 36,864개 (췌장암, NSCLC, SCLC 및 식도암)의 cDNA 스폿을 포함하는 슬라이드의 복제본(duplicate sets)를 준비하였다. 간단하게 암발현 해석을 위해서, 모든 RNA가 종양을 갖는 환자 및 그것에 대응하는 정상조직으로부터 추출되었다. T7베이스의 RNA증폭은, 마이크로 어레이 실험을 위해서 적절한 양의 RNA를 얻기 위해서 실시되었다. 증폭된 RNA의 일정 분량은, 적절한 양의 Cy5-dCTP 또는 Cy3-dCTP(Amersham Biosciences, Buckinghamshire, United Kingdom)로 역전사에 의해 표식되었다.

[0373] 혼성화(hybridazation), 세정 및 검출은 이전에 기재된 것 같이 실시되었다(Zembutsu H et al., Cancer Res 2002 Jan 15,62(2):518-27; Nishidate T et al., Int J Oncol 2004 Oct, 25(4):797-819). 암(췌장암, NSCLC 및 유방암)에서 보통 상향조절되는 유전자를 검출하기 위해서, 마이크로 어레이의 모든 유전자의 전체적인 발현 패턴이 우선 스크리닝 되고, 검사된 암케이스의 20%이상에 존재하는, 5.0배이상의 발현비를 갖는 유전자를 선택하였다. 최종적으로, 고도로 특이적으로 암을 표적으로 하는 치료 표적을 얻기 위해서, 본 발명자들은, 정상 인간 조직의 in-house 발현 데이터베이스를 참조함으로써, 정상조직에서는 발현되지 않고 있는 유전자를 선택하였다.

[0374] **세포주 및 세포배양**

[0375] 본 발명자들은, 폐암, 유방암, 췌장암 및 정상상피세포주를 제작하고, 시험관 내 조건 assay 및 표적유전자 발현 수준을 평가하기 위한 mRNA의 추출용으로 그것들을 적절한 배양지에서 유지하였다. 폐암세포주: A549, EBC-1, H1373, H1435, H1650, H1666, H1781, H1793, H2170, H226, H358, H520, H522, H596, PC-14, SK-LU-1, SW900 및 SBC5; 유방암세포주: BT-20, BT-474, BT-549, HCC1143, HCC1500, HCC1599, HCC1937, MCF-7, MDA-MB-453, MDA-MB-453S, SK-BR-3, T47D 및 ZR-75-1; 췌장 암세포주: capan-1, capan-2, HPAF-II, KLM-1, KP-1N, MiaPaCa-2, Panc. 02.03, PK-1, PK-45P, PK-59, PK-9, SUIT-2 및 Panc-1; 및 정상상피세포주:소 기도상피세포(SAEC) 및 포유류상피세포(HMEC).

[0376] **반정량적 RT-PCR**

[0377] 선택한 유전자는, 정상기관(심장, 간장, 폐 및 신장), 암세포주, 거기에 상당하는 정상조직 및 정상상피세포주에서의 발현 수준 알기 위해 반정량적 RT-PCR실험에 의해 측정되었다. 구체적으로는, 각 세포주, 정상기관 및 siRNA를 도입한 세포로부터의 mRNA 3㎍의 일정 분량(aliquot)을 올리고d (T) 16프라이머(primer)(Roche)와 Superscript II (Invitrogen)을 이용해서 단일 가닥 cDNA로 역전사하였다. 알파-액틴(alpha-actin)(ACTB), 베타 2 마이크로 글로불린(베타 2MG) 및 튜블린 알파(tubulin alpha) 3(TUBA3)의 발현은, 폐암, 유방암 및 췌장암 각각의 내부대조로서 이용되었다. 인터페론 유도 막관통형 단백질 1(interferon induced transmembrane protein 1, IFITM1)은, 각 siRNA의 비특이적 활성의 지표로서 이용되었다. PCR 반응은, 증폭 단계시 선영기내에서 증폭된 산물의 강도를 확실하게 하기위해 사이클수에 의해 최적화되었다. 각 cDNA 혼합물은, 하기의 프라이머(primer) 세트에 의해 이후의 PCR 증폭을 하기 위하여 희석되었다.

[0378] C14orf78:

[0379] 정방향프라이머:5'-GAGAAGGAAGAGGGTGAACTGAT-3'(서열번호 9);

[0380] 역방향프라이머:5'-CAGTGGACATGGATAGATGAGAA-3'(서열번호 10);

[0381] MYBL2:

[0382] 정방향프라이머:5'-GAAGCCACTTCACGACACCT-3'(서열번호 11);

[0383] 역방향프라이머:5'-ATCCTAAGCAGGGTCTGAGATG-3'(서열번호 12);

[0384] UBE2S:

[0385] 정방향프라이머:5'-TACTTCCTGACCAAGATCTTCCA-3'(서열번호 13);

[0386] 역방향프라이머:5'-TTAGAGACAGAGTTGGAGGGAGG-3'(서열번호 14);

[0387] UBE2T:

[0388] 정방향프라이머:5'-CAAATATTAGGTGGAGCCAACAC-3'(서열번호 15);

[0389] 역방향프라이머:5'-TAGATCACCTTGGCAAAGAACAC-3'(서열번호 16);

[0390] ACTB:

[0391] 정방향프라이머:5'-AGGATGCAGAAGGAGATCAC-3'(서열번호 17);

[0392] 역방향프라이머:5'-AGAAAGGGTGTAACGCAACT-3'(서열번호 18);

[0393] 베타2MG:

[0394] 정방향프라이머:5'-CACCCCCACTGAAAAAGATGA-3'(서열번호 19);

[0395] 역방향프라이머:5'-TACCTGTGGAGCAACCTGC-3'(서열번호 20);

[0396] TUBA3:

[0397] 정방향프라이머:5'-AAGGATTATGAGGAGGTTGGTGT-3'(서열번호 21);

[0398] 역방향프라이머:5'-CTTGGGTCTGTAACAAAGCATTC-3'(서열번호 22);

[0399] IFITM1:

[0400] 정방향프라이머:5'-GATCAACATCCACAGCGAGA-3'(서열번호 23);

[0401] 역방향프라이머:5'-TGTCACAGAGCCGAATACCA-3'(서열번호 24)。

[0402] **RNAi 실험**

[0403] 4개의 후보유전자(C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T)에 대하여 dsRNA 올리고 10 pmol/웰(well)을, Lipofectamine 2000™(Invitrogen)을 이용하여, 96-웰 마이크로타이타 플레이트(microtitier plate)(Becton Dickinson)상에서 표적유전자를 발현되는 암세포와 대조 세포를 형질감염(transfection) 시켰다. 배양 세포의 초기 농도는 각 세포주에 의해 다양하다. 예를 들면, PK-1(3,000-4,000세포/웰(well)), SK-BR-3(4,000세포/웰(well)), H358(5,000-6,000세포/웰(well)), SAEC (9,000세포/웰(well)), MCF-7(2,500-3,500세포/웰(well)) 및 HMEC (7,000세포/웰(well)) 등이 있다. siRNA의 특이성과는 별도로 유도되는 SiControl I(Dharmacon)은, 세포 죽음의 오판을 피하기 위해서 음성대조군으로 이용되었다. SiTox (Dharmacon)은 형질감염(transfection) 효율을 확인하기 위해서, 양성대조로서 이용하였다. 각 후보표적서열이 각양각색인 유전자 특이적 siRNA서열은, 치료약으로서의 서열을 최적화하기 위해서, 시험되어졌다. 형질감염(transfection) 후, 각 siRNA는 암세포에서 증식 억제 효과에 대해 조사되었다. siRNA의 표적유전자를 녹다운(knockdown)하는 능력은 RT-PCR에 의해 해석되었다. siRNA의 비특이적 활성은, 일반적인 이중가닥 RNA 도입으로 유발되는 인터페론 반응에 대한 지표인, IFITM1의 상향조절을 모니터링함으로써 확인되었다.

[0404] **생체내 siRNA 처리**

[0405] 스크리닝된 MYBL2 유전자에 대한 4개의 siRNA(C7, C13 또는 C15)을 LipoTrust™SR의 지방질구조(Hokkaido System Science)에 봉입하고, H358 이종이식 마우스에 3일 동안 매일 종양 내부에 주입하였다. 간단하게 살펴보면, 각 siRNA 50μg/mL을 LipoTrust™SR 0.5μmol/mL과 혼합하고, 요구되는 siRNA를 캡슐화한 리보솜(liposome)을 형성하기 위해서, 조용히 초음파처리를 하였다. 리보솜(liposome)/siRNA 400μL은 인간 폐암세포를 피하이식한 마우스의 암치료에 사용되었다. 종양성장의 감소는 매일 모니터 되었다. 또, C14orf78(C8, C10, C11 및 C24), MYBL2(C16), UBE2S (C8과 C9) 및 UBE2T (C10)에 대해 스크리닝된 siRNA 서열은, 담체로서 아텔로콜라겐(atelocollagen)(AteloGene(TM), KOKEN)을 이용하고, 그 치료 가능성이 평가되었다. AteloGene(TM) 등량

과 siRNA 10μM은, 회전자(4rpm)을 이용해서 섭씨 4도로 20분간, 서로 조용히 혼합시켰다. 그 다음에, 혼합액은 거품을 제거하기 위해서, 섭씨 4도로 1분간 원심분리하였다 (10,000 rpm). 혼합액 200μL은 마우스의 어깨로, 3일동안 매일에 종양내부에 주입되었다. siRNA의 항암작용은, 양쪽의 모두도 최초의 주입으로부터 7일째에 측정하였다

[0406] **세포증식분석(assay)**

[0407] '칼세인(calcein)'으로 가시화된 살아있는 세포의 농도는, IN cell analyzer 1000(GE Healthcare Bio-Science KK)을 이용하여, siRNA 형질감염(transfection) 으로부터 48시간, 72시간, 96시간 또는 120 시간후에 측정하였다.

[0408] **[실시예2] 정상기관에서 발현이 없거나 낮게 발현되는, 임상의 암실험자료에서 상향조절되는 유전자의 스크리닝**

[0409] cDNA 마이크로 어레이 해석은 상술 한 바와 같이 실시하였다 (Zembutsu H et al., Cancer Res 2002 Jan 15,62(2):518-27; Nishidate T et al., Int J Oncol 2004 Oct, 25(4):797-819). 암조직과 대응하는 정상상피의 사이의 발현 패턴의 비교에 의해, 임상의 암조직에서 일반적으로 상향제어되어 있는 유전자를 선택하였다. 그 다음에, 암세포주에서는 고도인 발현이 검출되지만 대응하는 정상기관과 정상중요기관에서는 검출되지 않는 암특이적 유전자를 선택하기 위해서 반정량적 RT-PCR 분석을 실시하였다(도1). 정상기관에서 고도에 발현되고 있는 유전자는, 치료시 억제시키는 표적유전자로서 사용될 경우, 예상되는 치명적인 부작용의 유발을 피하기 위해서, 배제되었다.

[0410] **[실시예3] 후보물질을 위해 상용화된 siRNA의 설계**

[0411] 각 후보유전자의 siRNA서열은, siRNA의 후보서열을 선택하기 위해서, Ambion, Inc. 웹 사이트(http://www.ambion.com/techlib/misc/siRNA_finder. html)에서 입수가능한 siRNA 설계 툴을 이용해서 설계하였다(Tuschl T et al., Genes Dev 1999 Dec 15,13(24):3191-7). 각 siRNA는 암세포 및 대조 세포에 도입되어, 세포증식의 억제에 가장 효과적인 서열을 얻기 위해서, 상대적인 세포생존율이 평가되었다(표1).

[0412] (표 1) 4종의 후보유전자에 대하여 설계한 siRNA서열

표적 유전자	siRNA 명칭	Strand	서열	SEQ ID NO
C14orf78	C8	표적	5'-GATATGCCATCCCAGATTT-3'	47
		센스	5'-GAUAUGCCAUCCCAGAUUUUU-3'	25
		안티센스	5'-AAAUCUGGGAUGGCAUAUCUU-3'	26
	C10	표적	5'-GTCAAATTCCCCAAATTAA-3'	48
		센스	5'-GUCAAAUUCCCCAAAUUAAUU-3'	27
		안티센스	5'-UUAAUUUGGGGAAUUUGACUU-3'	28
	C11	표적	5'-GTGTCCAGAGGCCAATATT-3'	49
		센스	5'-GUGUCCAGAGGCCAAUAUUUU-3'	29
		안티센스	5'-AAUAUUGGCCUCUGGACACUU-3'	30
	C24	표적	5'-GGCAGGGCTCCAAAAGACA-3'	50
		센스	5'-GGCAGGGCUCCAAAAGACAUU-3'	31
		안티센스	5'-UGUCUUUUGGAGCCCUGCCUU-3'	32
MYBL2	C7	표적	5'-GGAGCCCATCGGTACAGAT-3'	51
		센스	5'-GGAGCCCAUCGGUACAGAUUU-3'	33
		안티센스	5'-AUCUGUACCGAUGGGCUCCUU-3	34
	C13	표적	5'-CGGCGGAGCCCCATCAAGA-3'	52
		센스	5'-CGGCGGAGCCCCAUCAAGAUU-3'	35
		안티센스	5'-UCUUGAUGGGGCUCCGCCGUU-3'	36
	C15	표적	5'-GCGGAGCCCCATCAAGAAA-3'	53
		센스	5'-GCGGAGCCCCAUCAAGAAAUU-3'	37
		안티센스	5'-UUUCUUGAUGGGGCUCCGCUU-3'	38
	C16	표적	5'-GATGTGAAGCTGATGATGT-3'	54
		센스	5'-GAUGUGAAGCUGAUGAUGUUU-3'	39
		안티센스	5'-ACAUCAUCAGCUUCACAUCUU-3'	40
UBE2S	C8	표적	5'-TGCTGACCATCAAGTGCCT-3'	55
		센스	5'-UGCUGACCAUCAAGUGCCUUU-3'	41
		안티센스	5'-AGGCACUUGAUGGUCAGCAUU-3	42
	C9	표적	5'-CCATATGCTGGAGGTCTGT-3'	56
		센스	5'-CCAUAUGCUGGAGGUCUGUUU-3'	43
		안티센스	5'-ACAGACCUCCAGCAUAUGGUU-3'	44
UBE2T	C10	표적	5'-AGAGAGAGCTGCACATGTT-3'	57
		센스	5'-AGAGAGAGCUGCACAUGUUUU-3'	45
		안티센스	5'-AACAUGUGCAGCUCUCUCUUU-3'	46

[0413]

[0414] **[실시예4] 유전자특이적 siRNA의 최적화와 그 침묵 특이성의 평가**

[0415] C14orf78은, 췌장암 18케이스 중 11케이스, 담관세포암 25케이스 중 14케이스 및 비소세포폐암 37케이스 중 10케이스(표2)에서 보는바와 같이, 임상실험결과 과발현하고 있기 때문에(T/N ratio>=5) 췌장암의 치료 표적이다. C14orf78에 대하여 최적화된 siRNA는 모두 (C8, C10, C11 및 C24), 세포증식의 억제와 일치하고, PK-1과 Panc.02.03에서 유전자발현을 효율적으로 녹다운(knockdown) 하였다(도2a, b). 게다가, 본 발명자들은 상기유전자에 대한 이중가닥 RNA(dsRNA)에 의해 인터페론 경로의 활성화를 검토하였다. 인터페론 유도 막관통형 단백질 1(interferon induced transmembrane protein 1, IFITM1)은, 이중가닥 RNA의 도입에 의해 바람직하지 못한 비특이적 세포죽음의 결과를 야기하는, 인터페론 반응의 지표다. 이 발명에 있어서, IFITM1의 발현은 대부분 일치해서 변화되지 않았다 (도2a, b). 게다가, C14orf78 유전자를 저수준으로 발현 또는 발현되지 않고 있는 세포주인 SK-BR-3의 증식은, siRNA의 주입에 의해 유의한 변화는 보이고 있지 않다(도2c). 따라서, C14orf78에 대한 본 siRNA의 특이성이 확인되었다.

[0416] MYBL2 유전자는 다양한 암에서 과발현하고 있는 것이 밝혀졌다. 구체적으로는, 상기유전자는, 방광암 34케이스 중 18케이스, 식도암 64케이스 중 29케이스, 비소세포폐암(NSCLC) 37케이스 중 18케이스, 췌장암 18케이스 중 6케이스 및 소세포폐암(SCLC) 15케이스 중 14케이스에서 보는바와 같이, 임상실험결과 상향조절되어 있었다(ratio>=5) (표2). 게다가, MYBL2 유전자는 정소정상피종에서도 상향조절되어 있는 것이 보고되어 있다(WO2004/031410). 최근의 보고에서는, MYBL2 단백질은, 세포주기의 진행에 관련되는 전사 인자로서 기능하는 것

이 알려졌다 (Garcia P & Frampton J, J Cell Sci 2006 Apr 15,119(Pt 8):1483-93, Epub 2006 Mar 21). cDNA 마이크로 어레이에 의해 얻을 수 있었던 발현 프로필(profile)과, MYBL2 의 기존의 보고는, 상기유전자의 과발현이 세포증식을 자극하여, 암의 각양각색인 타입에서 발암 또는 종양형성에 기여한다고 제시하고 있다. siRNA에 의해 유도된 증식 억제는 상당히 제한적이고 특이적siRNA에 한정되지만, MYBL2에 대하여 스크리닝된 siRNA(C7, C13, C15 및 C16) 모두는, NSCLC(H358)과 식도암(TE-9)세포주에 있어서 유전자발현 수준과 세포증식을 유의적으로 감소시켰다(도 3a, b). 실제로, 인터페론 반응의 활성화는 관찰할 수 없었다(도3a, b). 게다가, 증식 억제는, MYBL2 비발현 세포주인 정상 소기도상피세포(normal small airway epithelial cell, SAEC)에서도 관찰할 수 없었다(도 3c). 따라서, MYBL2 유전자는 NSCLC 뿐만 아니라, SCLC, 식도암, 방광암, 정소정상피종 및 췌장암이라도 siRNA 치료가 뛰어난 표적이다. 따라서, 본 발명의 MYBL2 특이적인 siRNA는 암의 치료를 위해서 강력한 수단으로서 적용된다.

[0417] UBE2S 유전자는 임상실험결과 과발현하고 있었다. SCLC의 전 케이스, 방광암 34케이스 중 29케이스, 유방암 81케이스 중 27케이스, 담관세포암 25케이스 중 9케이스, 전립선암 59케이스 중 18케이스, 대장암 48케이스 중 11케이스 및 췌장암 18케이스 중 12케이스에서 과발현되고 있었다(표2). 유비키틴 E2 리가아제 유사 단백질을 암호화하는 UBE2S 유전자와 같이, 담관세포암 25케이스 중 12케이스, SCLC 15케이스 중 12케이스, 방광암 34케이스 중 23케이스, 유방암 81케이스 중 28케이스, NSCLC 37케이스 중 13케이스, 식도암 64케이스 중 14케이스 및 전립선암 59케이스 중 15케이스에서 보는 것 같이, UBE2T 유전자도 각양각색 형태의 암에서 발현의 증가를 보였다 (표2). UBE2S에 대하여 선택된 siRNA(C8 과 C9)은, 유방암(MCF7), 췌장암(PK-1) 및 방광암(SW780) 세포주에 있어서 그 유전자발현 수준과 세포생존율을 유의적으로 감소시켰다(도4a-c). 인터페론 반응 활성은 관찰할 수 없었다(도 4a-c). 따라서, 이중가닥 RNA도입에 의한 원하지 않는 비특이적 세포죽음은, 본 siRNA에 의해 유도된 것으로 보이지 않는다. 이와같이, UBE2T에 대한 siRNA(C10)은, 유방암(MCF7), NSCLC(A549), 방광암(SW780) 및 전립선암(DU-145)에 있어서 유전자발현을 효과적으로 억제하였다(도 5a-b 및 도 6c-d). 게다가, UBE2S도 UBE2T도 발현되지 않는 세포주인 HMEC(정상유선상피세포)에서는, 검출 가능한 증식 억제는 관찰되지 않았다(도4d,도6e). 따라서, UBE2S는 SCLC, 유방암, 췌장암, 방광암, 대장암, 담관세포암 및 전립선암을 포함하는 널리 다양한 암의 치료 표적이며, UBE2T는 폐암, 방광암, 유방암, 담관세포암, 식도암 및 전립선암의 표적이다.

[0418] (표 2)cDNA 마이크로어레이 데이터 베이스로부터의 임상암조직에서, 스크리닝된 유전자의 과발현(T/N ratio>= 5)빈도

[0419]

유전자	방광암	유방암	담관세포암	대장암	식도암	비소세포폐암	췌장암	전립선암	소세포폐암
C14orf78	0/34	1/81	**14/25**	1/48	0/19	**10/37**	**11/18**	3/59	1/15
MYBL2	**18/34**	11/81	5/25	9/48	**29/64**	**18/37**	**6/18**	6/59	**14/15**
UBE2S	**29/34**	**27/81**	**9/25**	**11/48**	2/64	1/37	**12/18**	**18/59**	**15/15**
UBE2T	**23/34**	**28/81**	**12/25**	8/48	**14/64**	**13/37**	3/18	**15/59**	**12/15**

[0420] **[실시예5] 표적유전자에 대한 스크리닝된 siRNA의 생체내 치료 효과**

[0421] 스크리닝된 siRNA는, 생체내 모델을 이용해서 그 치료적 유효성을 측정하였다. MYBL2 siRNA (C7, C13, C15 및 C16)은, 시판하고 있는 리보솜(liposome) 또는 아텔로콜라겐(atelocollagen)에 봉입되어, H358세포를 이식한 누드마우스(nude mouse)의 종양내에 주사되었다. 그 siRNA에 의한 치료적 유효성은, 매일 종양 사이즈의 변화를 모니터링 함으로써 측정하였다. LipoTrust(TM)SR에 봉입한 MYBL2 siRNA(C7, C13 및 C15)로 처리한 7일째의 종양 사이즈는, 대조군과 비교해서 유의적으로 억제되어 있었다 (*p <0.05,** p<0.01:스튜던트(student)의 t검정)(도7a). 반면, 종양 모델 마우스에 종양내 주사를 했을 경우, MYBL2(C16), C14orf78(C8, C10, C11 및 C24), UBE2S (C8 및 C9) 및 UBE2T (C10)에 대한 siRNA와 아텔로콜라겐(atelocollagen)의 복합체는, 대조군의 siRNA와 비교해서 종양성장을 현저에 억제하였다. 유의적인 차이와 +/- SD는 스튜던트(student)의 t검정으로 산출되었다 (*p<0.05; **p<0.01)(도8b). 따라서, 스크리닝된, C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T에 대한 모든 siRNA는, 다양한 암의 유망한 치료제가 될 수 있다.

[0422] **고찰**

[0423] 최근, 유전자 특이적인 siRNA를 적용한 암치료의 새로운 접근법이 임상시험으로 사용되고 있다 (Bumcrot D et al., Nat Chem Biol 2006 Dec ,2(12):711-9). RNAi는 주요한 기술기반으로서 이미 지위를 얻은 것 같아 보인다(Putral LN et al., Drug News Perspect 2006 Jul-Aug ,19(6):317-24; Frantz S, Nat Rev Drug Discov 2006 Jul ,5(7):528-9; Dykxhoorn DM et al., Gene Ther 2006 Mar ,13(6):541-52).

[0424] 상술한 것 같이 ('일반방법' 참조), 본 발명자들은 암에서만 발현되고, 정상기관에서는 발현되지 않는 유전자를 동정했다. 본 발명의 이중가닥 핵산분자가 치료에 사용될 경우, 표적유전자의 발현 패턴은, 상당히 한정적인 형태로 암에서 고도에 특이적이기 때문에, 심각한 부작용이 생길 가능성은 없을 것이다. 따라서, 암특이적 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 이중가닥 핵산분자는, 유해한 부작용이 전혀 없는 항암제의 개발을 위해서 강력한 수단이다.

[0425] C14orf78 단백질은, 6,287 아미노산잔기로 구성되고, PDZ 도메인을 갖는 거대 막단백질이다. C14orf78 단백질의 패밀리 단백질인 AHNAK1 단백질의 PDZ도메인은, L형 전압 조절 칼슘 채널의 서브유닛에 결합되어 있다. 따라서, C14orf78 단백질의 PDZ 도메인은, 칼슘 수송에 관련되는 것을 포함하는, 몇개의 채널 단백질의 C 말단잔기와 상호작용을 하는 것으로 추정되고 있다 (Komuro A et al., Proc Natl Acad Sci USA 2004 Mar 23, 101(12):4053-8, Epub 2004 Mar 8). 이미 상술한 것 같이, AHNAK1 null 마우스는 그 표현형에서 이상한 점을 보이지 않고, AHNAK1 단백질은 세포의 발생 또는 증식에 필수적이지 않은 것으로 결정되었다. 그러나, C14orf78 녹아웃(Knock out) 마우스의 표현형에 있어서의 보고는 없다(Komuro A et al., Proc Natl Acad Sci USA 2004 Mar 23,101(12):4053-8, Epub 2004 Mar 8). 따라서, C14orf78 단백질이 세포의 발생과 증식에 있어서 중요한 역할을 다하고 있는 것인가 아닌가는 불분명하다. 본 발명에 있어서, C14prf78 단백질은 췌장암세포주의 세포증식 또는 생존에 불가결한 인자로서 여겨진다. 악성 PDAC의 치료 때문에, 본 발명은 C14orf78 유전자를 표적으로 하는 siRNA를 포함하는 치료제를 제공한다.

[0426] 게놈 와이드cDNA 마이크로 어레이에 의해 동정된, 많은 과발현한 유전자 중에서(Kikuchi T et al., Oncogene 2003 Apr 10,22(14):2192-205), MYBL2 유전자가, cDNA 마이크로 어레이에 의해 검출된 암세포에서의 현저한 시그널 강도(정상폐와 비교해서 5배이상) 때문에, 심도있는 세부적인 분석을 위해서 선택되었다. 정상성인 조직에서 제한적인 발현은, 치료의 부작용을 고려할때, 암의 치료를 위한 siRNA의 표적으로서 사용하는 분자에서는 중요한 요소다. 게다가, 각양각색인 임상의 암에 대한 유전자발현 프로필의 in-house 데이터베이스는, 하기에 기재된, 방광암, 식도암, NSCLC, SCLC, 췌장암 ('결과' 를 참조) 및 연부조직 육종(soft tissue sarcomas)(별도의 데이터를 기재하지 않음) 및 정소종양(testicular tumor) ('결과' 를 참조)에 있어서의 MYBL2 유전자가 유의적으로 과발현(ratio>=5)됨을 밝혔다. MYBL2 null(-/-) 마우스의 종래의 연구는, MYBL2 단백질이 배발생에 필수적인 것이라는 것을 입증하였다. 죽은 마우스는 약 E4.5이었다(Tanaka Y et al., J Biol Chem 1999 Oct 1,274(40):28067-70). MYBL2 유전자발현은 정상성인 조직에서는 대부분 검출되지 않았지만, 배(胚)성 조직(embryonic tissue) 및 암에 있어서 대량으로 발현됨을 확인되었다. 그 때문에, MYBL2 유전자는 발암 및 종양형성에 관련되어, 유해한 부작용의 위험성이 낮은, 넓은 범위의 다양한 암의 치료에 양호한 분자표적으로서 도움이 될 가능성이 있다.

[0427] UBE2T와 UBE2S 단백질 양쪽은 모두 UBCc 도메인(유비키틴결합 효소 E2, 촉매 도메인 상동기관(homologues)을 포함하는 것이 SMART 프로그램(http://smart. embl-heidelberg. de/)에 의해 예측되어, 이것은 두개의 단백질이 모노유비키틴화(mono-ubiquitination)를 통한 잠재적인 E2 유비키틴효소활성을 갖고, 유방암의 종양형성에 관련될 수 있다는 점을 시사하였다. 많은 종래의 연구는, E3 리가아제의 분해가 결과적으로 암의 진행이 되는 것을 보고하고 있어(Yen L et al., Cancer Res 2006 Dec 1,66(23):11279-86; Ohh M, Neoplasia 2006 Aug ,8(8):623-9; Lisztwan J et al., Genes Dev 1999 Jul 15,13(14):1822-33), E2 리가아제가 암의 진행에 관련될 가능성이 있는 것을 나타내는 보고는 조금밖에 없다 (Jung CR et al., Nat Med 2006 Jul ,12(7):809-16, Epub 2006 Jul 2; Okamoto Y et al., Cancer Res 2003 Jul 15,63(14):4167-73). 기존의 연구는, UBE2 패밀리 단백질(UBE2s)이, 단백질분해 경로에 기여하는, 유비키틴결합 효소(E2리가아제)로 추정된다는 것을 보고하고 있다. 그러나, 암에 있어서의 UBE2s의 기능의 상세한 점은 아직 명확하지 않았고, 그것들이 단백질분해 경로에 있어서의 E2 리가아제활성을 갖을 것인가 또는 생체내에서의 다른 특성을 소유할지를 밝히는 연구가 요망되고 있다.

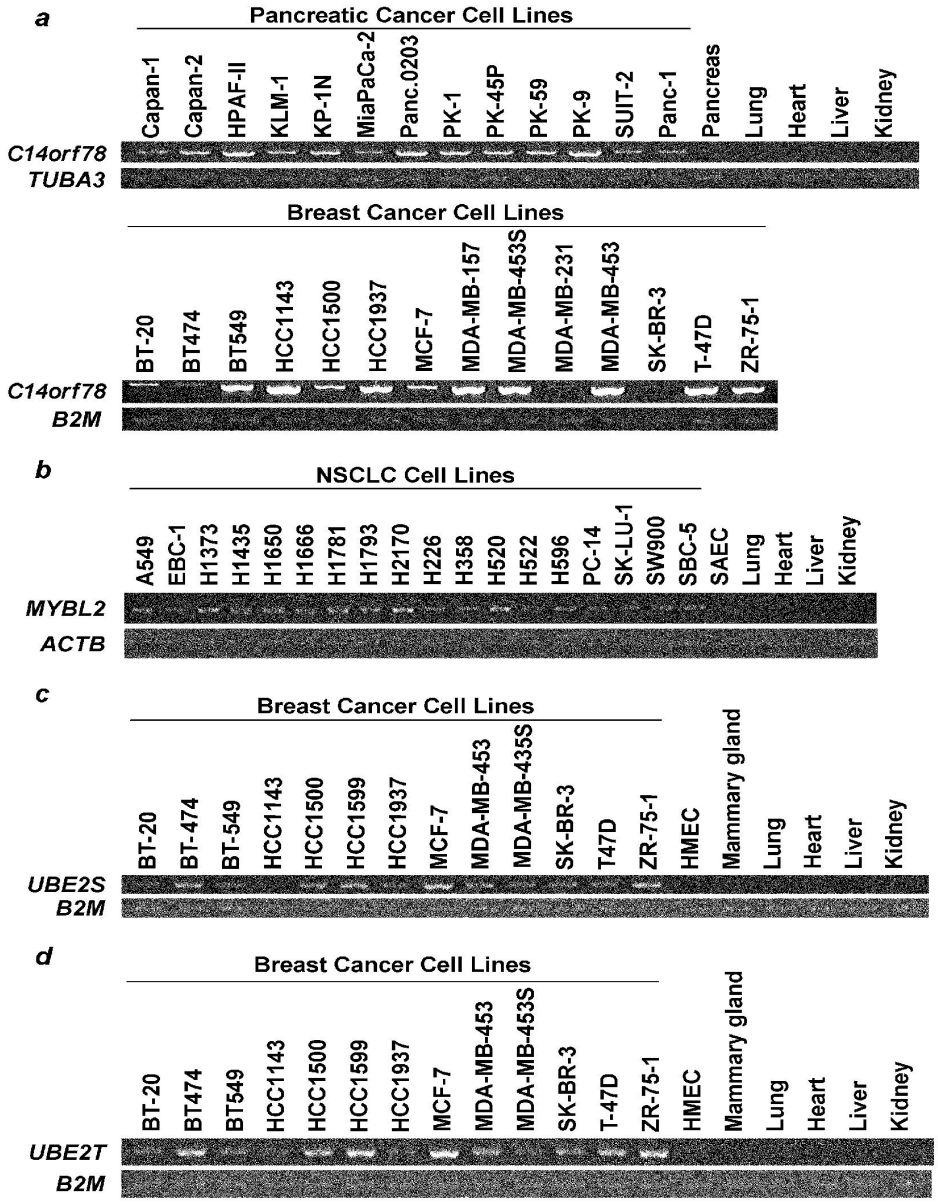
[0428] 본 발명자들은, C14orf78, MYBL2, UBE2S 및 UBE2T유전자를 특이적으로 표적으로 하는 이중가닥 핵산분자에

의해, 세포증식이 억제되는 것을 보였다. 따라서, 상기 신규 이중가닥 핵산분자는 항암제의 개발을 위한 유용한 후보다. 예를 들면, C14orf78, MYBL2, UBE2S 또는 UBE2T 단백질의 발현을 방지하거나 또는 그 활성을 저지하는 물질은, 항암제로서, 특히 폐암, 유방암, 방광암, 담관세포암, 식도암, 전립선암 또는 정소정상피종의 치료를 위한 항암제로서 치료적 유용성을 나타낼 가능성이 있다.

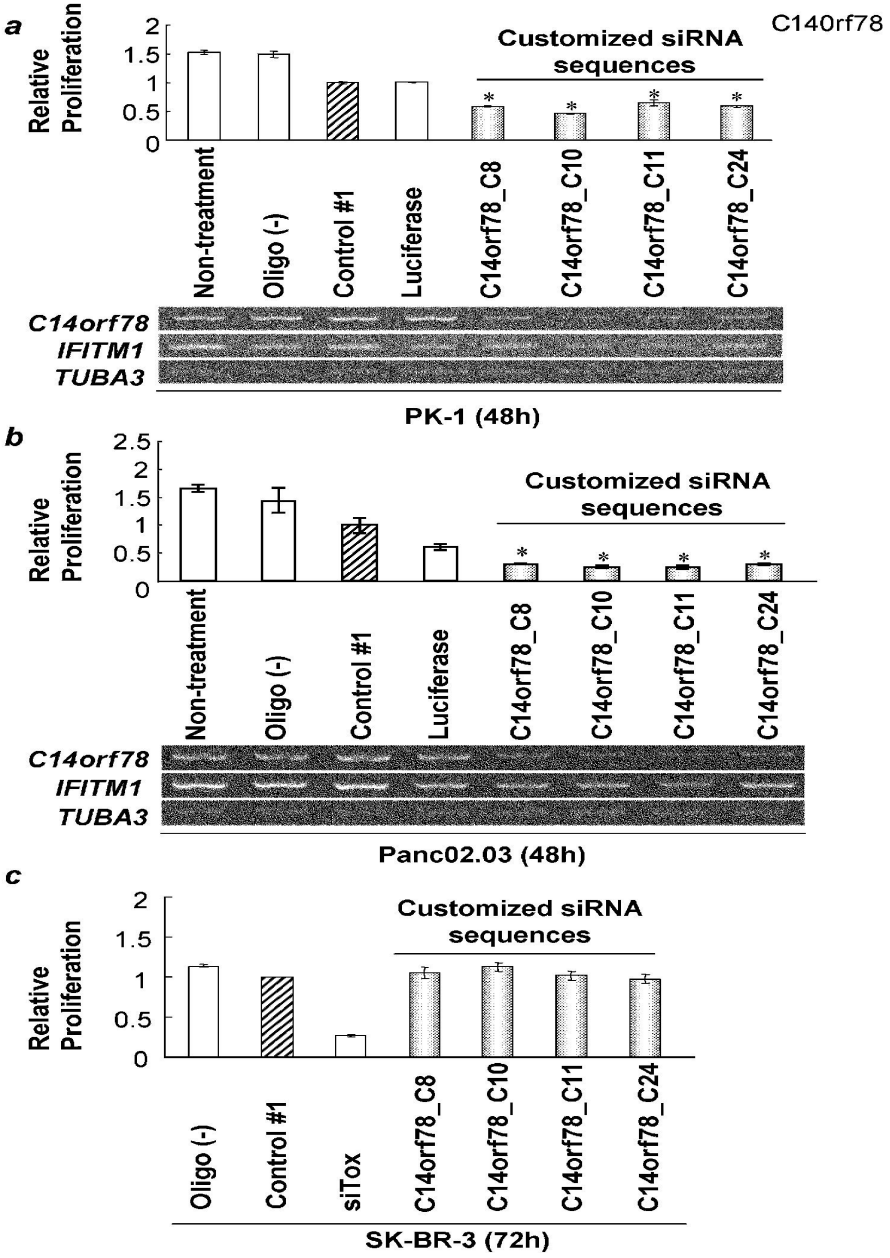
[0429] 본 발명은 그 특정한 태양을 참조해서 상세히 기재되어 있지만, 여기에 있어서, 본 발명의 사상 및 범위를 넘어서지 않고, 여러가지 변경 및 변형이 행해질 가능성이 있는 것은, 당업자에 있어서 명백할 것이다. 본 명세서에 있어서 언급한 모든 간행물, 특허출원, 특허 및 다른 참고 문헌은, 그 전체가 참조로서 본 명세서에 이용될 수 있다. 모순될 경우는, 정의를 포함시킨 본 명세서가 우선한다. 게다가, 재료, 방법 및 실시예는 설명 목적으로 한정되어, 제한하는 것이라고는 해석되지 않는다.

도면

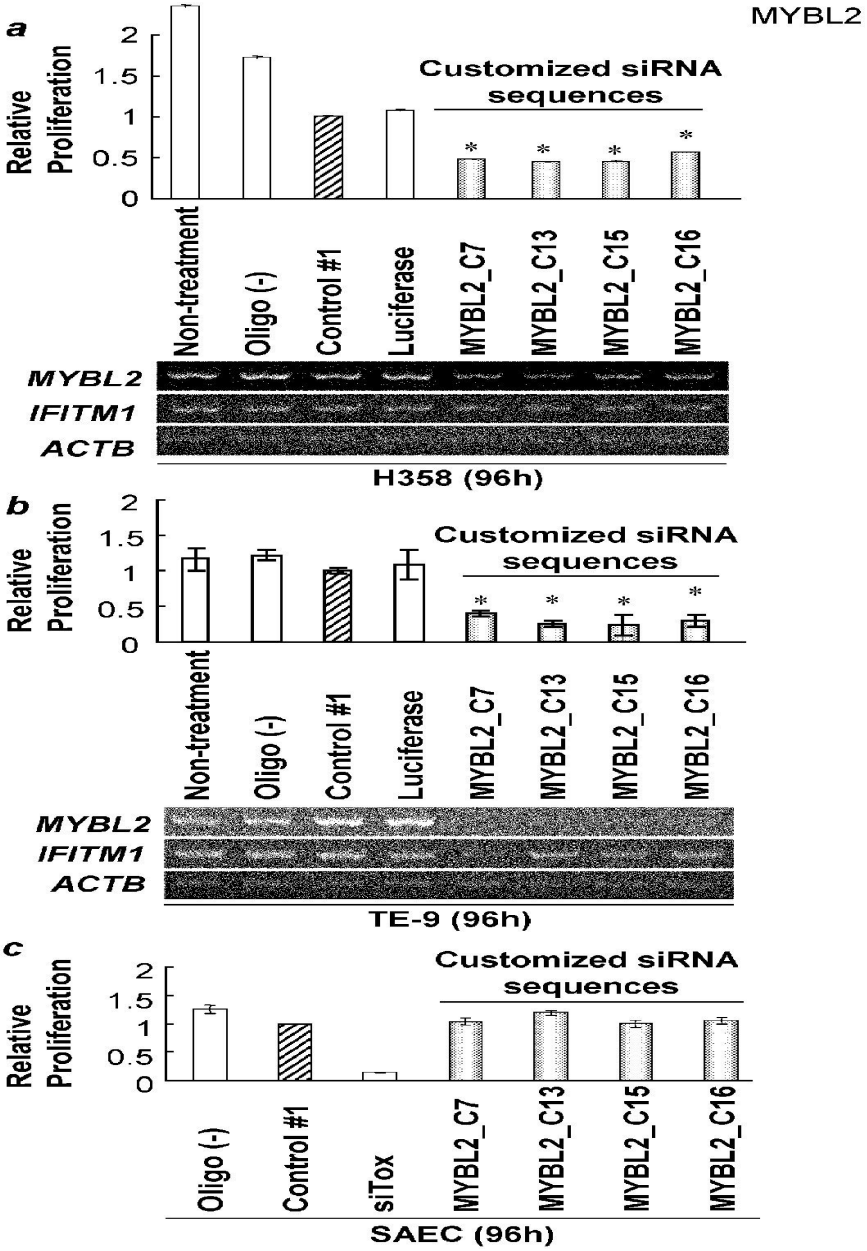
도면1



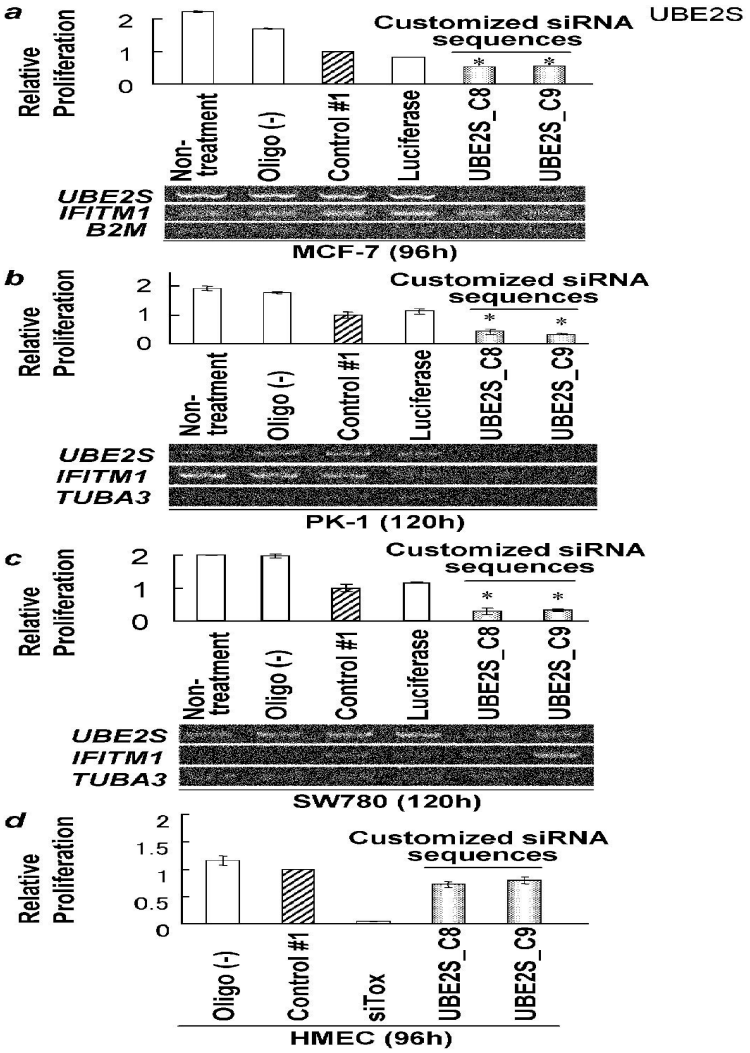
도면2


a
C140rf78
Relative Proliferation
Customized siRNA sequences
Non-treatment
Oligo (-)
Control #1
Luciferase
C14orf78_C8
C14orf78_C10
C14orf78_C11
C14orf78_C24
C14orf78
IFITM1
TUBA3
PK-1 (48h)
b
Relative Proliferation
Customized siRNA sequences
Non-treatment
Oligo (-)
Control #1
Luciferase
C14orf78_C8
C14orf78_C10
C14orf78_C11
C14orf78_C24
C14orf78
IFITM1
TUBA3
Panc02.03 (48h)
c
Relative Proliferation
Customized siRNA sequences
Oligo (-)
Control #1
siTox
C14orf78_C8
C14orf78_C10
C14orf78_C11
C14orf78_C24
SK-BR-3 (72h)

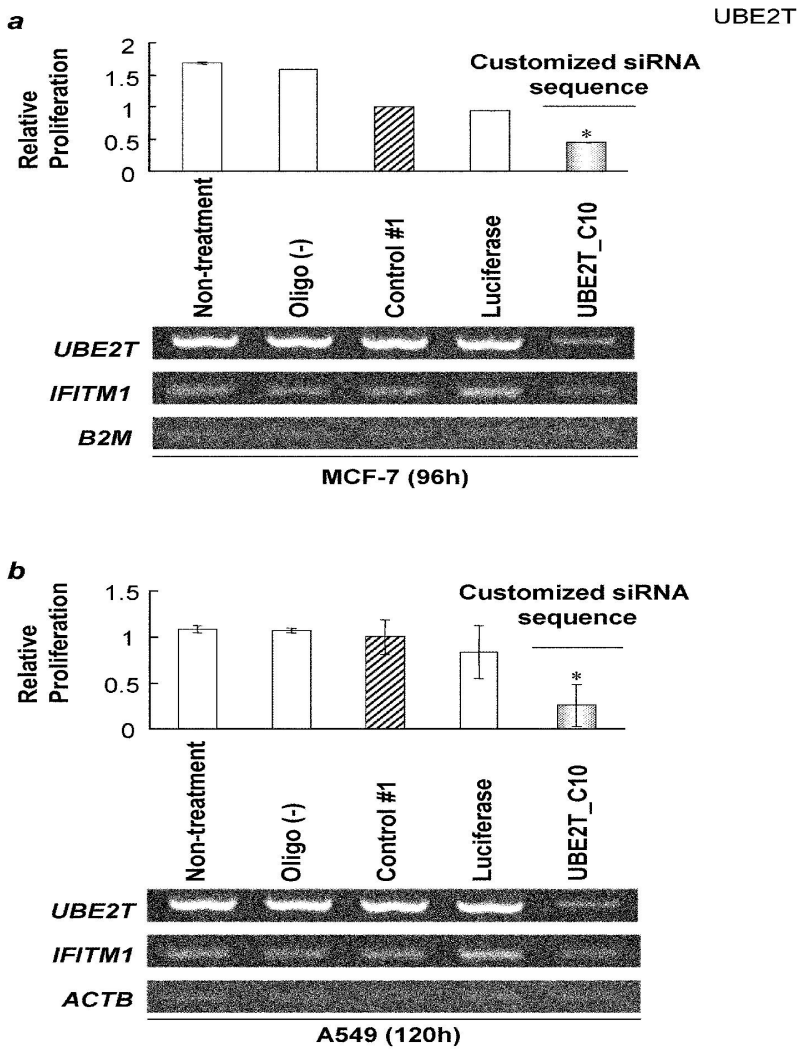
도면3


MYBL2
a
Relative Proliferation
2
1.5
1
0.5
0
Customized siRNA sequences
*
*
*
*
Non-treatment
Oligo (-)
Control #1
Luciferase
MYBL2_C7
MYBL2_C13
MYBL2_C15
MYBL2_C16
MYBL2
IFITM1
ACTB
H358 (96h)
b
Relative Proliferation
2
1.5
1
0.5
0
Customized siRNA sequences
*
*
*
*
Non-treatment
Oligo (-)
Control #1
Luciferase
MYBL2_C7
MYBL2_C13
MYBL2_C15
MYBL2_C16
MYBL2
IFITM1
ACTB
TE-9 (96h)
c
Relative Proliferation
2
1.5
1
0.5
0
Customized siRNA sequences
Oligo (-)
Control #1
siTox
MYBL2_C7
MYBL2_C13
MYBL2_C15
MYBL2_C16
SAEC (96h)

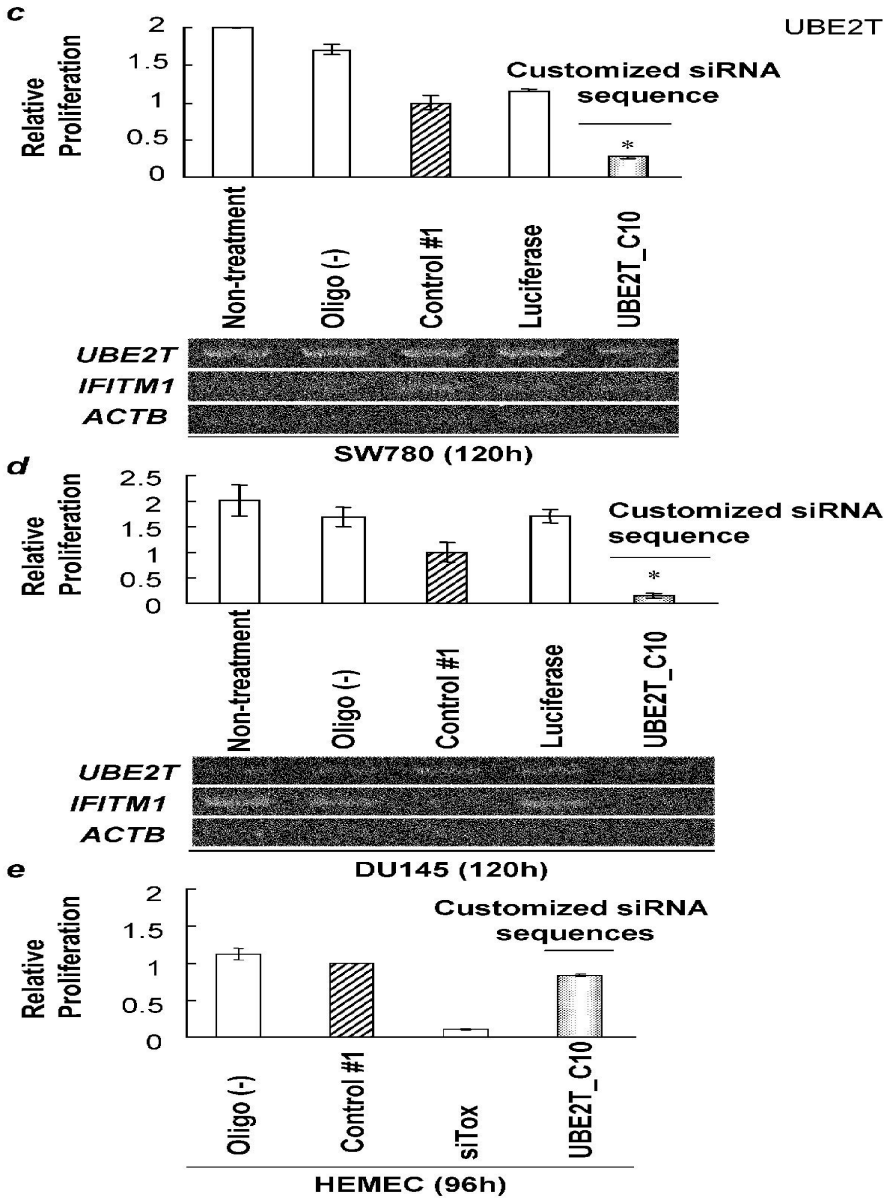
도면4


a
Relative Proliferation
2
1
0
Customized siRNA sequences
UBE2S
Non-treatment
Oligo (-)
Control #1
Luciferase
UBE2S_C8
UBE2S_C9
UBE2S
IFITM1
B2M
MCF-7 (96h)
b
Relative Proliferation
2
1
0
Customized siRNA sequences
Non-treatment
Oligo (-)
Control #1
Luciferase
UBE2S_C8
UBE2S_C9
UBE2S
IFITM1
TUBA3
PK-1 (120h)
c
Relative Proliferation
2
1
0
Customized siRNA sequences
Non-treatment
Oligo (-)
Control #1
Luciferase
UBE2S_C8
UBE2S_C9
UBE2S
IFITM1
TUBA3
SW780 (120h)
d
Relative Proliferation
2
1.5
1
0.5
0
Customized siRNA sequences
Oligo (-)
Control #1
siTox
UBE2S_C8
UBE2S_C9
HMEC (96h)

도면5


a
UBE2T
Relative Proliferation
2
1.5
1
0.5
0
Customized siRNA sequence
*
Non-treatment
Oligo (-)
Control #1
Luciferase
UBE2T_C10
UBE2T
IFITM1
B2M
MCF-7 (96h)
b
Relative Proliferation
1.5
1
0.5
0
Customized siRNA sequence
*
Non-treatment
Oligo (-)
Control #1
Luciferase
UBE2T_C10
UBE2T
IFITM1
ACTB
A549 (120h)

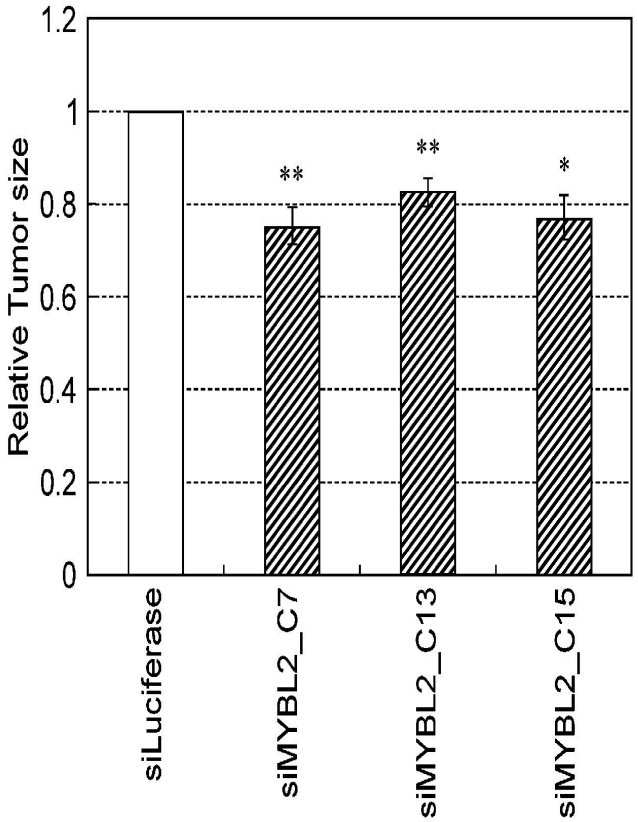
도면6


c
UBE2T
Relative Proliferation
2
1.5
1
0.5
0
Customized siRNA sequence
*
Non-treatment
Oligo (-)
Control #1
Luciferase
UBE2T_C10
UBE2T
IFITM1
ACTB
SW780 (120h)
d
Relative Proliferation
2.5
2
1.5
1
0.5
0
Customized siRNA sequence
*
Non-treatment
Oligo (-)
Control #1
Luciferase
UBE2T_C10
UBE2T
IFITM1
ACTB
DU145 (120h)
e
Relative Proliferation
2
1.5
1
0.5
0
Customized siRNA sequences
Oligo (-)
Control #1
siTox
UBE2T_C10
HEMEC (96h)

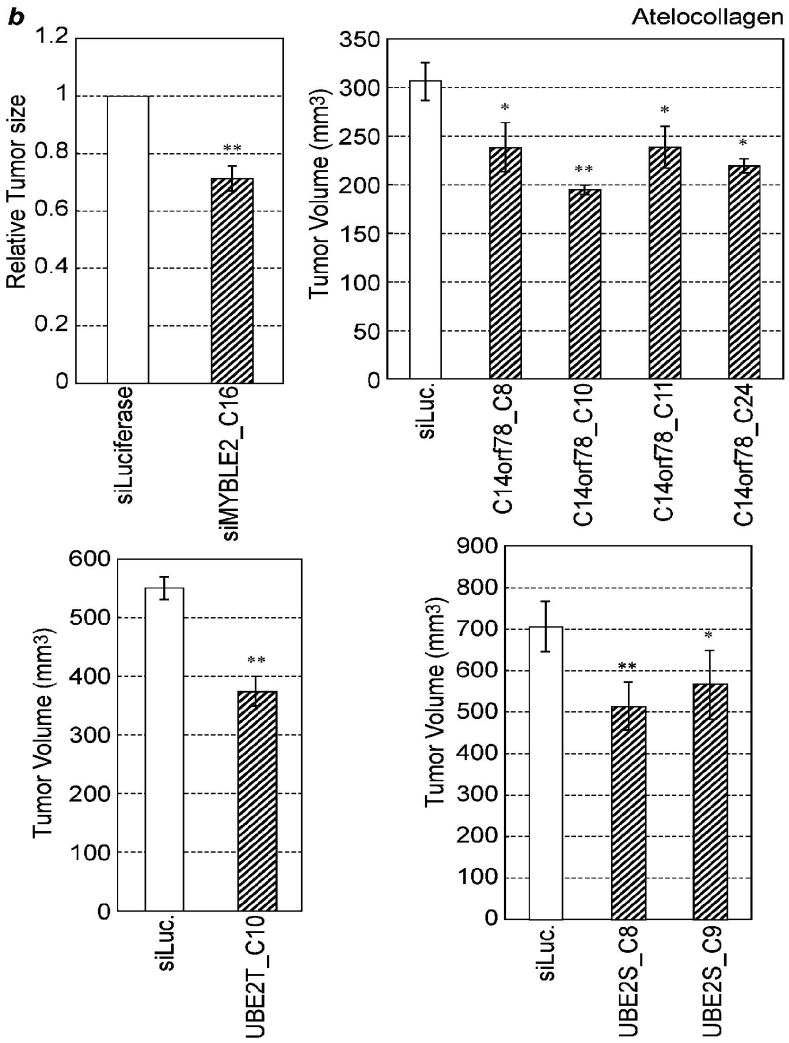
도면7

a

LipoTrustSR



도면8



서 열 목 록

<110> ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS OF TREATING CANCER

<130> ONC-A0709P

<150> US 60/937,616

<151> 2007-06-27

<160> 61

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 15958

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(15144)

<400> 1

atg ccc aag ttc aag atg cca ttg ttc ggg gcg tca gcc cca ggc aag 48
Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Leu Phe Gly Ala Ser Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15

tcc atg gag gcc tcg gtg gat gtg tct gcg ccg aag gtg gag gcc gac 96
Ser Met Glu Ala Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp
20 25 30

gtg agc ctc ctc tcc atg cag ggg gac ctc aag acc act gac ctc agc 144
Val Ser Leu Leu Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser
35 40 45

gtc cag acc cct tcc gct gac ctg gag gtc cag gat ggc caa gtg gat 192
Val Gln Thr Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln Asp Gly Gln Val Asp
50 55 60

gtg aaa ctt ccg gag ggc ccc ctg ccc gag gga gcc agc ctc aaa ggg 240
Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Leu Pro Glu Gly Ala Ser Leu Lys Gly
65 70 75 80

cac ctg ccc aag gtg cag agg ccc agt ttg aag atg ccc aaa gtg gac 288
His Leu Pro Lys Val Gln Arg Pro Ser Leu Lys Met Pro Lys Val Asp
85 90 95

ctc aag ggc ccc aag ctg gac ctg aaa ggc ccc aag gcg gaa gtg aca 336
Leu Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Thr
100 105 110

gcc ccc gat gtg aag atg tct ctg tcc agc atg gag gtg gac gtc cag 384
Ala Pro Asp Val Lys Met Ser Leu Ser Ser Met Glu Val Asp Val Gln
115 120 125

gcc ccg aga gca aag ctg gat ggt gcg cgg ctg gag ggg gac ctg tcc 432

Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser
130 135 140

ctg gcc gac aag gag gtg act gcc aaa gac agc aag ttc aaa atg ccc 480
Leu Ala Asp Lys Glu Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro
145 150 155 160

aag ttc aag atg cca tca ttc ggg gtg tcg gcc cca ggc aag tcc atg 528
Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Met
165 170 175

gag gac tcg gtg gat gtg tct gcg ccg aag gtg gag gcc gac gtg agc 576
Glu Asp Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser
180 185 190
ctc tcc tcc atg cag ggg gac ctc aag gcc act gac ctc agc att cag 624
Leu Ser Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Ala Thr Asp Leu Ser Ile Gln
195 200 205
ccc cct tcc gct gac ctg gag gtc cag gct ggc caa gtg gat gtg aaa 672

Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys
210 215 220
ctt ccg gag ggc cct gtg ccc gag gga gcc ggc ccc aaa gtg cac ctg 720
Leu Pro Glu Gly Pro Val Pro Glu Gly Ala Gly Pro Lys Val His Leu
225 230 235 240
ccc aaa gtg gag atg ccc agt ttc aag atg ccc aaa gtg gac ctc aag 768
Pro Lys Val Glu Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys Val Asp Leu Lys
245 250 255

ggc ccc cag ata gat gtt aag ggc ccc aag ctg gac ctg aaa ggc ccc 816
Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro
260 265 270
aag gcg gaa gtg aca gcc ccc gat ggc gag gtg tct ctg ccc agc atg 864
Lys Ala Glu Val Thr Ala Pro Asp Gly Glu Val Ser Leu Pro Ser Met
275 280 285
gag gtg gat gtc cag gcc cag aag gcc aag ctg gat ggt gcg tgg ctg 912

Glu Val Asp Val Gln Ala Gln Lys Ala Lys Leu Asp Gly Ala Trp Leu
290 295 300
gag ggg gac ctg tcc ctg gcc gac aag gac gtg act gcc aaa gac agc 960
Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser
305 310 315 320
aag ttc aaa atg ccc aag ttc aag atg ccg tcg ttc ggg gta tcg gcc 1008

```
Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala
                325                 330                 335

cca ggg aag tcc atc aag gcc ttg gtg gat gtg tct gca ccc aag gtg        1056
Pro Gly Lys Ser Ile Lys Ala Leu Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val
            340                 345                 350
gag gcc gac ctg agt ctc ccc tcc atg cag ggg gac ctg aag acc act        1104
Glu Ala Asp Leu Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr
        355                 360                 365
gac ctc agc att cag cct gct tct act gac ctg aag gtc cag gct gac        1152

Asp Leu Ser Ile Gln Pro Ala Ser Thr Asp Leu Lys Val Gln Ala Asp
    370                 375                 380
cag gtg gat gtg aag ctc ccg gag ggc cac ctg ccc gag gga gct ggc        1200
Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly His Leu Pro Glu Gly Ala Gly
385                 390                 395                 400
ctt aaa ggg cac ttg ccc aag gtg gag atg ccc agt ttc aag atg ccc        1248
Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Glu Met Pro Ser Phe Lys Met Pro
                405                 410                 415

aaa gtg gcc ctc aag ggc ccc cag gtg gac gtc aag ggc ccc aag ctg        1296
Lys Val Ala Leu Lys Gly Pro Gln Val Asp Val Lys Gly Pro Lys Leu
            420                 425                 430
gac ctg aaa agc ccc aag gcg gaa gtc aca gcc cct gat gtg gag gtg        1344
Asp Leu Lys Ser Pro Lys Ala Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val
        435                 440                 445
tct ctg ccc agc gtg gag gtg gac gtc gag gcc ccg gga gcc aag ctg        1392

Ser Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys Leu
    450                 455                 460
gac agt gcg cgg ctg gag ggg gaa ctg tcc ctg gcc gac aag gat gtg        1440
Asp Ser Ala Arg Leu Glu Gly Glu Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val
465                 470                 475                 480
act gcc aaa gac agc agg ttc aaa atg ccc aag ttc aag atg cca tcg        1488
Thr Ala Lys Asp Ser Arg Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser
```

```
                485                 490                 495

ttc ggg gcg tca gcc cca ggc aag tcc atc gag gcc tcg gtg gat gtg        1536
Phe Gly Ala Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val
            500                 505                 510
tct gca ccc aaa gtg gag gcc gac gtg agt ctc ccc tcc atg cag ggg        1584
Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly
        515                 520                 525
gac ctc aag acc act gac ctc agc att cag ccc cct tcc gct gac ctg        1632

Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu
    530                 535                 540
gag gtc cac gct ggc cag gtg gac gtg aag ctc ctg gag ggc cac gtg        1680
Glu Val His Ala Gly Gln Val Asp Val Lys Leu Leu Glu Gly His Val
545                 550                 555                 560
cct gag gga gcc ggc ttc aaa ggg cac ctg ccc aag gtg cag atg cct        1728
Pro Glu Gly Ala Gly Phe Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro
                565                 570                 575

agt ttg aag atg ccc aaa gtg gac ctc aag ggc ccc cag gtg gaa gtc        1776
Ser Leu Lys Met Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Val Glu Val
            580                 585                 590
agg ggc ccc aag ctg gac ctg aaa ggt cat aag gca gag gtg acg gcc        1824
Arg Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly His Lys Ala Glu Val Thr Ala
        595                 600                 605
cac gaa gtg gct gtg tct ctg ccc agt gtg gag gtg gac atg cag gcc        1872

His Glu Val Ala Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Met Gln Ala
    610                 615                 620
ccg gga gcc aag ttg gat ggc gca cag ctg gac ggg gac ctg tcc ctg        1920
Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly Ala Gln Leu Asp Gly Asp Leu Ser Leu
625                 630                 635                 640
gct gac aag gac gtg act gcc aaa gac agc aag ttc aaa atg ccc aag        1968
Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys
```

645 650 655

ttc aag atg ccg tcg ttc ggg gtg tct gcc cca ggc aag tcc att gag 2016
Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu
660 665 670
gcc tcc gtg gac ctg tct gca ccc aag gtg gag gcc gac atg agc ctc 2064
Ala Ser Val Asp Leu Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Met Ser Leu
675 680 685
ccc tcc atg cag ggg gac ctc aag acc act gac ctc agc att cag ccc 2112

Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser Ile Gln Pro
690 695 700
cct tcc act gac ctg gag ctc cag gct ggc caa ttg gac gtg aaa ctc 2160
Pro Ser Thr Asp Leu Glu Leu Gln Ala Gly Gln Leu Asp Val Lys Leu
705 710 715 720
cca gag ggc ccc gtg ccc gag gga gcc ggc ctc aaa ggg cac ctg ccc 2208
Pro Glu Gly Pro Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro
725 730 735

aag ctg cag atg ccc agt ttc aag gtg ccc aaa gtg gac ctc aag ggc 2256
Lys Leu Gln Met Pro Ser Phe Lys Val Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly
740 745 750
cct gaa ata gac atc aag ggc ccc aag ctg gac cta aaa gac ccc aag 2304
Pro Glu Ile Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Asp Pro Lys
755 760 765
gtg gaa gtg aca gcc cct gat gtg gag gtt tct ctg ccc agc gtg gag 2352

Val Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu
770 775 780
gtg gat gtc gag gcc cca gga gcc aag ctg gat ggt gga cgg ctg gag 2400
Val Asp Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly Gly Arg Leu Glu
785 790 795 800
gag gac atg tcc ctg gcc gac aag gac ttg act acc aaa gac agc aag 2448
Glu Asp Met Ser Leu Ala Asp Lys Asp Leu Thr Thr Lys Asp Ser Lys

805 810 815

ttc aaa atg ccc aag ttc aag atg ccg tcg ttc ggg gtg tct gcc cca 2496
Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro
820 825 830
ggc aag tcc atc gag gcc tca gtg gat gtg tct gcg ccg aag gtg gag 2544
Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu
835 840 845
gcc gac gtg agc ctc ccc tcc atg cag ggg gac ctc aag gcc act gac 2592

Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Ala Thr Asp
850 855 860
ctg agc ata cag ccc cct tct gct gac ctg gag gtc cag gct ggc caa 2640
Leu Ser Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln
865 870 875 880
gtg gac gtg aaa ctc cca gag ggc cct gtg tcc gag gga gcc ggc ctc 2688
Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Val Ser Glu Gly Ala Gly Leu
885 890 895

aaa ggg cac ctg ccc aaa gtg cag atg ccc agt ttc aag atg ccc aaa 2736
Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys
900 905 910
gtg gac ctc aag ggg ccc cag ata gat gtt aag ggc ccc aag ctg gac 2784
Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly Pro Lys Leu Asp
915 920 925
ctg aaa ggc ccc aag gtg gaa gtg aca gcc ccc gat gtg aag atg tct 2832

Leu Lys Gly Pro Lys Val Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Lys Met Ser
930 935 940
ctg tcc agc atg gag gtg gac gtc cag gcc ccg aga gca aag ctg gat 2880
Leu Ser Ser Met Glu Val Asp Val Gln Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp
945 950 955 960
ggt gcg cag ctg gag ggg gac ctg tcc ctg gcc gac aag gcg gtg act 2928
Gly Ala Gln Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Ala Val Thr

965 970 975

gcc aaa gac agc aag ttc aaa atg ccc aag ttc aag atg cca tca ttt 2976
Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe
980 985 990
ggg gtg tcg gcc cca ggc aag tcc atc gag gcc tcg gtg gat gtg tct 3024
Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val Ser
995 1000 1005
gag ccg aag gtg gaa gct gat gtg agc ctc ccc tcc atg cag ggg gac 3072

Glu Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp
1010 1015 1020
ctg aag acc act gac ctc agc att cag tcc cct tcc gcc gac ctg gag 3120
Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser Ile Gln Ser Pro Ser Ala Asp Leu Glu
1025 1030 1035 1040
gtc cag gct ggc caa gtg aac gtg aaa ctc ccg gag ggc ccc ctt ccc 3168
Val Gln Ala Gly Gln Val Asn Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Leu Pro
1045 1050 1055

gag gga gcc ggc ttc aaa ggg cac ctc ccc aag gtg cag atg ccc agt 3216
Glu Gly Ala Gly Phe Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro Ser
1060 1065 1070
ttg aag atg ccc aaa gtg gcc ctc aag ggc ccc cag atg gac gtc aag 3264
Leu Lys Met Pro Lys Val Ala Leu Lys Gly Pro Gln Met Asp Val Lys
1075 1080 1085
ggc ccc aag ctg gac ctg aaa ggc ccc aag gcg gag gtg atg gcc ccc 3312

Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Met Ala Pro
1090 1095 1100
gac gtg gag gtg tct ctg ccc agc gtg gag gtg gac gtc gag gct cca 3360
Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Val Glu Ala Pro
1105 1110 1115 1120
gga gcc aag ctg gac agt gtg cgg ctg gag ggt gac ctg tcc ctg gcc 3408
Gly Ala Lys Leu Asp Ser Val Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala

1125 1130 1135

gac aag gat gtg act gcc aaa gac agc aag ttc aaa atg ccc aag ttc 3456
Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe
1140 1145 1150
aag atg ccg tcg ttc ggg gtg tct gcc cca ggc aag tcc atc gag gcc 3504
Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala
1155 1160 1165
tcg gtg gat gtg tct gcg ccg aag gtg gag gcc gaa gtg agc ctc ccc 3552

Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Glu Val Ser Leu Pro
1170 1175 1180
tcc atg cag ggg gac ctc aag acc acg gac ctc tgc att ccg ctc cct 3600
Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Cys Ile Pro Leu Pro
1185 1190 1195 1200
tct gca gac ctg gtg gtc cag gct ggc caa gtg gac atg aag ctc ccg 3648
Ser Ala Asp Leu Val Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Met Lys Leu Pro
1205 1210 1215

gag ggc cag gtg ccc gag gga gcc ggc ctc aaa ggg cac ttg ccc aag 3696
Glu Gly Gln Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys
1220 1225 1230
gtg gat atg ccc agt ttc aag atg ccc aaa gtg gac ctc aag ggc ccc 3744
Val Asp Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro
1235 1240 1245
cag aca gat gtt aag ggc gcc aag ctg gac ctg aaa ggc ccc aag gcg 3792

Gln Thr Asp Val Lys Gly Ala Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala
1250 1255 1260
gaa gtg aca gcc ccc gat gtc gag gtg tct ctg ccc agc atg gag gtg 3840
Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Met Glu Val
1265 1270 1275 1280
gat gtc cag gcc cag aag gct aag ctg gat ggt gcg cgg ctg gag gga 3888
Asp Val Gln Ala Gln Lys Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly

1285 1290 1295

gac ctg tcc ctg gcc gac aag gac atg act gcc aaa gac agc aag ttc 3936

Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Met Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe

1300 1305 1310

aaa atg ccc aaa ttc aag atg ccg tcg ttc ggg gta tcg gcc cca ggg 3984

Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly

1315 1320 1325

agg tcc atc gag gcc tcg gtg gat gtg cct gca ccc aag gtg gag gcc 4032

Arg Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val Pro Ala Pro Lys Val Glu Ala

1330 1335 1340

gac gtg agt ctc ccc tcc atg cag ggg gac ctg aag acc act gac ctc 4080

Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu

1345 1350 1355 1360

agc att cag ccc cct tct gcc gac ctg aag gtc cag act ggc cag gtg 4128

Ser Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Lys Val Gln Thr Gly Gln Val

1365 1370 1375

gat gtg aag ctc ccg gag ggc cac gtg ccc gag gga gct ggc ctc aaa 4176

Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly His Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys

1380 1385 1390

ggg cac ctg ccc aag gtg gag atg ccc agt ttg aag atg ccc aaa gtg 4224

Gly His Leu Pro Lys Val Glu Met Pro Ser Leu Lys Met Pro Lys Val

1395 1400 1405

gac ctc aag ggc ccc cag gtg gac atc aag ggc ccc aaa ctg gac cta 4272

Asp Leu Lys Gly Pro Gln Val Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu

1410 1415 1420

aaa gac ccc aag gtg gaa atg aga gtc ccc gat gtc gag gtg tct ctg 4320

Lys Asp Pro Lys Val Glu Met Arg Val Pro Asp Val Glu Val Ser Leu

1425 1430 1435 1440

ccc agc atg gag gtg gac gtc cag gcc cca aga gcc aag ctg gat agt 4368

Pro Ser Met Glu Val Asp Val Gln Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp Ser

1445 1450 1455

gcg cat ctg cag ggg gac ctg acc ctg gcc aac aag gac ctg act acc 4416
Ala His Leu Gln Gly Asp Leu Thr Leu Ala Asn Lys Asp Leu Thr Thr
1460 1465 1470
aaa gac agc aag ttc aaa atg ccc aag ttc aag atg ccg tcg ttt ggg 4464
Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly
1475 1480 1485
gtg tct gcc cca ggc aag tcc atc gag gcc tcg gtg gat gtg tct cca 4512

Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val Ser Pro
1490 1495 1500
ccc aag gtg gag gcc gac atc aag ggc ccc aag ctg gac cta aaa gac 4560
Pro Lys Val Glu Ala Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Asp
1505 1510 1515 1520
ccc aag gtg gaa gtg aca gcc cct gat gtg gag gtg tct ctg ccc agc 4608
Pro Lys Val Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser
1525 1530 1535

gtg gag gtg gac gtc aag gcc cca gga gcc aag ctg gat ggt gcg cgg 4656
Val Glu Val Asp Val Lys Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg
1540 1545 1550
ctg gag ggg gac atg tcc ctg gcc gac aag gac gtg act gcc aaa gac 4704
Leu Glu Gly Asp Met Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp
1555 1560 1565
agc aag ttc aaa atg ccc aag ttc aag atg ctg tcg ttt ggg gtg tct 4752

Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Leu Ser Phe Gly Val Ser
1570 1575 1580
gcc ctt ggc aag tcc atc gag gcc tca gcg gat gtg tct gcg ttg aag 4800
Ala Leu Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Ala Asp Val Ser Ala Leu Lys
1585 1590 1595 1600
gtg gag gcc gac gtg agc ctc ccc tcc atg cag ggg gac ctc aag acc 4848
Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr

1605 1610 1615

act gac ctc agc gtt cag ccc cct tcc gct gac ctg gag gtc cag gct 4896
Thr Asp Leu Ser Val Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln Ala
1620 1625 1630
ggc caa gtg gat gtg aaa ctc cca gag ggc ccc gtg ccg gag gga gcc 4944
Gly Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Val Pro Glu Gly Ala
1635 1640 1645
ggc ctc aaa ggg cac ctg ccc aag ctg cag atg ccc agt ttc aag atg 4992

Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Leu Gln Met Pro Ser Phe Lys Met
1650 1655 1660
ccc aaa gta gat ctc aag ggc ccc cag ata gat gtc aag ggc ccc aag 5040
Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly Pro Lys
1665 1670 1675 1680
ctg gac ctg aaa ggc ccc aag acg gac gtg atg gcc ccc gac gtg gag 5088
Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Thr Asp Val Met Ala Pro Asp Val Glu
1685 1690 1695

gtg tct cag ccc agc gtg gag gtg gat gtc gag gcc ccg gga gcc aag 5136
Val Ser Gln Pro Ser Val Glu Val Asp Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys
1700 1705 1710
ctg gat ggt gcg tgg ctg gag ggg gac ctg tct gtg gcg gac aag gat 5184
Leu Asp Gly Ala Trp Leu Glu Gly Asp Leu Ser Val Ala Asp Lys Asp
1715 1720 1725
gtg act acc aaa gac agc agg ttc aaa att ccc aag ttc aag atg ccg 5232

Val Thr Thr Lys Asp Ser Arg Phe Lys Ile Pro Lys Phe Lys Met Pro
1730 1735 1740
tca ttc ggg gtg tct gcc cca ggc aag tcc atc gag gcc tcg gtg gat 5280
Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp
1745 1750 1755 1760
gtg tct gcg ccg aag gtg gag gcc gac ggg agc ctc tcc tcc atg cag 5328
Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Gly Ser Leu Ser Ser Met Gln

1765 1770 1775

ggg gac ctc aag gcc act gac ctc agc att cag ccc cct tcc gct gac 5376

Gly Asp Leu Lys Ala Thr Asp Leu Ser Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp

1780 1785 1790

ctg gag gtc cag gct ggc caa gtg gac gtg aaa ctc cca gag ggc cct 5424

Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro

1795 1800 1805

gtg ccg gag gga gcc ggc ctc aaa ggg cac ctg ccc aag gtg cag atg 5472

Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met

1810 1815 1820

ccc agt ttc aag atg cct gaa atg gac ctc aag ggc ccc cag cta gat 5520

Pro Ser Phe Lys Met Pro Glu Met Asp Leu Lys Gly Pro Gln Leu Asp

1825 1830 1835 1840

gtc aag ggc ccc aag ctg gac ctg aaa ggc ccc aag gcg gaa gtg aca 5568

Val Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Thr

1845 1850 1855

gcc ccc gat gtg gag atg tct ctg tcc agc atg gag gtg gac gtc cag 5616

Ala Pro Asp Val Glu Met Ser Leu Ser Ser Met Glu Val Asp Val Gln

1860 1865 1870

gcc ccg aga gca aag ctg gat ggt gcg cgg ctg gag ggg gac ctg tcc 5664

Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser

1875 1880 1885

ctg gcc gac aag ggt gtg aca gcc aaa gat agc aag ttc aaa atg ccc 5712

Leu Ala Asp Lys Gly Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro

1890 1895 1900

aag ttc aag atg cca tca ttc agg gtg tcg gcc cca ggc gag tcc atc 5760

Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Arg Val Ser Ala Pro Gly Glu Ser Ile

1905 1910 1915 1920

gag gcg ttg gtg gat gtg tct gag ctg aag gtg gaa gcc gac atg agc 5808

Glu Ala Leu Val Asp Val Ser Glu Leu Lys Val Glu Ala Asp Met Ser

1925 1930 1935

ctc ccc tcc atg caa ggg gac ctt aag acc act gac atc agc att cag 5856
Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Ile Ser Ile Gln
1940 1945 1950
ccc ccc tct gcc caa ctg gag gtc cag gct ggc cag gtg gat gtg aaa 5904
Pro Pro Ser Ala Gln Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys
1955 1960 1965
ctc cca gag ggc cac gtt ccc gag gga gcc ggc ctc aaa ggg cac ctg 5952

Leu Pro Glu Gly His Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu
1970 1975 1980
ccc aag ctg cag atg ccc agt ttc aag atg cct gaa gtg gac ctc aag 6000
Pro Lys Leu Gln Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Glu Val Asp Leu Lys
1985 1990 1995 2000
ggc ccc cag ata gat gtt aag ggc ccc aac gtg gac ctg aaa ggc ccc 6048
Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly Pro Asn Val Asp Leu Lys Gly Pro
2005 2010 2015

aag gcg gaa gtg aca gcc ccc gat gtg aag atg tct ctg tcc agc atg 6096
Lys Ala Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Lys Met Ser Leu Ser Ser Met
2020 2025 2030
gag gtg gac gtc cag gcc ccg aga gca aag ctg gat ggt gcg cgg ctg 6144
Glu Val Asp Val Gln Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu
2035 2040 2045
gag ggg gac ctg tcc ctg gcc gac aag ggc atg aca gcc aaa gac agc 6192

Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Gly Met Thr Ala Lys Asp Ser
2050 2055 2060
aag ttc aaa atg ccc aag ttc aag atg ccg tca ttc ggg gtg tcg gcc 6240
Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala
2065 2070 2075 2080
cca ggc aag tcc atc gag gcc tcg gtg gat gtg tct gag ctg aag gtg 6288
Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val Ser Glu Leu Lys Val

2085 2090 2095

gaa gct gac ggg agc ttc ccc tcc atg caa ggg gat ctt aag acc act 6336
Glu Ala Asp Gly Ser Phe Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr
2100 2105 2110
gac atc cgc att cag ccc ccc tcc gcc caa ctg gag gtc cag gct ggc 6384
Asp Ile Arg Ile Gln Pro Pro Ser Ala Gln Leu Glu Val Gln Ala Gly
2115 2120 2125
cag gtg gac gtg aaa ctc cca gag ggc cac gtt ccc gag gga gcc ggc 6432

Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly His Val Pro Glu Gly Ala Gly
2130 2135 2140
ctc aaa ggg cac ctg ccc aag gtg cag atg ccc agt ttc aag atg ccc 6480
Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro Ser Phe Lys Met Pro
2145 2150 2155 2160
aaa gtg gat ctc aag ggc ccc cag ata gac gtc aag ggc ccc aag ctg 6528
Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly Pro Lys Leu
2165 2170 2175

gac ctg aaa ggc ccc aag gcg gag gtg acg gcc ccc gac gtg gag gtg 6576
Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val
2180 2185 2190
tct ctg ccc agc gtg gag gtg gac gtc gag gcc ccg aga gca aag ctg 6624
Ser Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Val Glu Ala Pro Arg Ala Lys Leu
2195 2200 2205
gat ggt gca cgg ctg gag ggt gac ctg tcc ctg gcc gac aag gat gtg 6672

Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val
2210 2215 2220
act gcc aaa gac agc aag ttc aaa atg ccc aag ttc aag atg ccg tcg 6720
Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser
2225 2230 2235 2240
ttc ggg gtg tct gcc cca ggc aag tcc att gag gtc tcg gtg gat gtg 6768
Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Val Ser Val Asp Val

2245 2250 2255

tct gcg ccg aag gtg gag gcc gaa gtg agc ctc ccc tcc atg cag ggg 6816
Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Glu Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly
2260 2265 2270
gac ctg aag acc act gac atc agc att gag ccc ccc tct gcc caa ctg 6864
Asp Leu Lys Thr Thr Asp Ile Ser Ile Glu Pro Pro Ser Ala Gln Leu
2275 2280 2285
gag gtc cag gct ggc cag gtg gac ctg aag ctc cca gag ggc cac gtt 6912

Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Leu Lys Leu Pro Glu Gly His Val
2290 2295 2300
ccc gag gga gct ggc ctc aaa ggg cac ctg ccc aag ttg cag atg ccc 6960
Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Leu Gln Met Pro
2305 2310 2315 2320
agt ttc aag atg ccc aaa gta gat cgc aag gga ccc cag ata gat gtc 7008
Ser Phe Lys Met Pro Lys Val Asp Arg Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val
2325 2330 2335

aag ggc ccc aag ctg gac ctg aaa ggc ccg aag acg gac gtg acg gcc 7056
Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Thr Asp Val Thr Ala
2340 2345 2350
ccc gac gtg gag gtg tct cag ccc ggc atg gag gtg gat gtc gag gcc 7104
Pro Asp Val Glu Val Ser Gln Pro Gly Met Glu Val Asp Val Glu Ala
2355 2360 2365
cca gga gcc aag ttg gat ggt gca cgg ctg gag ggg gac ctg tcc ctg 7152

Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu
2370 2375 2380
gcc gac aag gat gtg act gcc aaa gac agc aag ttc aaa atg ccc aag 7200
Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys
2385 2390 2395 2400
ttc aag atg ccg tcg ttc ggg gtg tct gcc cca ggc aag tcc att gag 7248
Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu

2405 2410 2415

gtc ttg gtg gat gtg tct gcg cca aag gtg gag gcc gac ctg agc ctc 7296
Val Leu Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Leu Ser Leu
2420 2425 2430
ccc tcc atg cag ggg gac ctg aag aac act gac atc agc att gag ccc 7344
Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Asn Thr Asp Ile Ser Ile Glu Pro
2435 2440 2445
ccc tct gcc caa ctg gag gtc cag gct ggc cag gtg gac gtg aag ctc 7392

Pro Ser Ala Gln Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys Leu
2450 2455 2460
cca gag ggc cac gtt ctc gag gga gct ggc ctc aaa ggg cac ctg ccc 7440
Pro Glu Gly His Val Leu Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro
2465 2470 2475 2480
aag ttg cag atg ccc agt ttc aag atg ccc aaa gta gat cgc aag ggc 7488
Lys Leu Gln Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys Val Asp Arg Lys Gly
2485 2490 2495

ccc cag ata gac atc aag ggc ccc aag ctg gac ctg aaa ggc ccg aag 7536
Pro Gln Ile Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys
2500 2505 2510
atg gat gtg acg gcc ccc gac gtg gag gtg tct cag ccc agc atg gag 7584
Met Asp Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Gln Pro Ser Met Glu
2515 2520 2525
gtg gac gtc gag gcc cca gga gcc aag ttg gat ggt gca cgg ctg gag 7632

Val Asp Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu
2530 2535 2540
ggg gac ctg tcc ctg gcc gac aag gat gtg act gcc aaa gac agc aag 7680
Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys
2545 2550 2555 2560
ttc aaa atg ccc aaa ttc aag atg ccg tcg tac agg gcg tct gcc cca 7728
Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Tyr Arg Ala Ser Ala Pro

2565 2570 2575

ggc aag tcc atc cag gcc tcg gtg gat gtg tct gcg ccg aag gcg gag 7776

Gly Lys Ser Ile Gln Ala Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Ala Glu

2580 2585 2590

gcc gac gtg agc ctc ccc tcc atg cag ggg gac ctc aag acc act gac 7824

Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp

2595 2600 2605

ctc agc att cag ctc cct tct gtg gac ctg gag gtc cag gct ggc cag 7872

Leu Ser Ile Gln Leu Pro Ser Val Asp Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln

2610 2615 2620

gtg gac gtg aag ctc ccg gag ggc cac gtg ccc gag gga gct ggc ctc 7920

Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly His Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu

2625 2630 2635 2640

aaa ggg cac ctg ccc aag gtg gag atg ccc agt ttc aag atg ccc aaa 7968

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

2645 2650 2655

gtg gac ctc aag agc ccc cag gtg gac atc aag ggc ccc aag ctg gac 8016

Val Asp Leu Lys Ser Pro Gln Val Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp

2660 2665 2670

cta aaa gtc ccc aag gcg gaa gtg aca gtc cct gat gtg gag gtg tct 8064

Leu Lys Val Pro Lys Ala Glu Val Thr Val Pro Asp Val Glu Val Ser

2675 2680 2685

ctg ccc agc gtg gag gtg gac gtc cag gcc ccg aga gcc aag ctg gat 8112

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

2690 2695 2700

ggt gcg cgg ctg gag ggg gac ctg tcc ctg gct gaa aag gat gtg act 8160

Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Glu Lys Asp Val Thr

2705 2710 2715 2720

gcc aaa gac agc aag ttc aaa atg ccc aag ttc aag atg ccc tcc ttc 8208

Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe

2725 2730 2735

ggg gtg tcg gcc cca ggc agg tcc atc gag gcc tcg ctg gat gtg tct 8256
Gly Val Ser Ala Pro Gly Arg Ser Ile Glu Ala Ser Leu Asp Val Ser
2740 2745 2750
gcg ccg aag gtg gag gcc gac gtg agc ctc tcc tcc atg cag ggg gac 8304
Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Ser Ser Met Gln Gly Asp
2755 2760 2765
ctc aag gcc act gac ctc agc att cag ccc cct tcc gct gac ctg gag 8352

Leu Lys Ala Thr Asp Leu Ser Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu
2770 2775 2780
gtc cag gct gtc caa gtg gat gtg gaa ctc ctg gag ggc ccc gtg ccc 8400
Val Gln Ala Val Gln Val Asp Val Glu Leu Leu Glu Gly Pro Val Pro
2785 2790 2795 2800
gag gga gcc ggc ctc aaa ggg cac ctg ccc aaa gtg gag atg ccc agt 8448
Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Glu Met Pro Ser
2805 2810 2815

tta aag acg ccc aaa gtg gac ctc aag ggc ccc cag ata gat gtt aag 8496
Leu Lys Thr Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys
2820 2825 2830
ggc ccc aag ctg gac ctg aaa ggc ccc aag gca gaa gtg aga gtc ccc 8544
Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Arg Val Pro
2835 2840 2845
gat gtc gag gtg tct ctg ccc agc gtg gag gtg gat gtc cag gcc ccg 8592

Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Val Gln Ala Pro
2850 2855 2860
aag gcc aag ctg gat gct ggg cgg ctg gag gga gac ctg tcc ctg gct 8640
Lys Ala Lys Leu Asp Ala Gly Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala
2865 2870 2875 2880
gac aag gac gtg act gcc aaa gac agc aag ttc aaa atg ccc aaa ttc 8688
Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe

2885 2890 2895

aag atg ccg tca ttc agg gta tcg gcc cca ggg aag tcc atg gag gcc 8736
Lys Met Pro Ser Phe Arg Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Met Glu Ala
2900 2905 2910
tcg gtg gat gtg tct gca ccc aag gtg gaa gcc gat gtg agt ctc ccc 8784
Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Pro
2915 2920 2925
tcc atg cag ggg gac ctg aag acc act gac ctc agc att cag ccc cct 8832

Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser Ile Gln Pro Pro
2930 2935 2940
tct gcc gac ctg aag gtc cag gct ggc cag atg gat gtg aag ctc ccg 8880
Ser Ala Asp Leu Lys Val Gln Ala Gly Gln Met Asp Val Lys Leu Pro
2945 2950 2955 2960
gag ggc cag gtg ccc gag gga gcc ggc ctc aaa gag cac ctg ccc aag 8928
Glu Gly Gln Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Glu His Leu Pro Lys
2965 2970 2975

gtg gag atg ccc agt ttg aag atg ccc aaa gtg gac ctc aag ggc ccc 8976
Val Glu Met Pro Ser Leu Lys Met Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro
2980 2985 2990
cag gtg gac atc aag ggc ccc aag ctg gac cta aaa gtc tcc aag gcg 9024
Gln Val Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Val Ser Lys Ala
2995 3000 3005
gaa gtc aca gcc cct gat gtg gag gtg tct ctg ccc agc gtg gag gtg 9072

Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Val
3010 3015 3020
gac gtc cag gcc cca aga gcc aaa ctg gat agt gca cag ctg gag ggg 9120
Asp Val Gln Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp Ser Ala Gln Leu Glu Gly
3025 3030 3035 3040
gac ctg tcc ctg gcc gac aag gat gtg act gcc aaa gac agc aaa ttc 9168
Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe

3045 3050 3055

aaa atg ccc aag ttc aag atg ccg tca ttt ggg gtg tct gcc cca ggc 9216
Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly
3060 3065 3070
aag tcc att gag gcc tcg gtg cac gtg tct gca ccc aag gtg gag gcc 9264
Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val His Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala
3075 3080 3085
gat gtg agt ctc ccc tcc atg cag ggg gac ctc aag acc act gac ctc 9312

Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu
3090 3095 3100
agc att cag ccc cat tct gcc gac ctg acg gtc caa gct cgc cag gtg 9360
Ser Ile Gln Pro His Ser Ala Asp Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Val
3105 3110 3115 3120
gac atg aaa ctc ctg gag ggc cac gtg ccc gag gaa gcc ggc ctc aaa 9408
Asp Met Lys Leu Leu Glu Gly His Val Pro Glu Glu Ala Gly Leu Lys
3125 3130 3135

gga cac ctg ccc aag gtg cag atg ccc agt ttc aag atg ccc aaa gtc 9456
Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys Val
3140 3145 3150
gac ctc aag ggc cct gaa ata gac atc aag ggc ccc aag ctg gac cta 9504
Asp Leu Lys Gly Pro Glu Ile Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu
3155 3160 3165
aaa gac ccc aag gtg gaa gtg aca gcc cct gat gtg gag gtt tct ctg 9552

Lys Asp Pro Lys Val Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Leu
3170 3175 3180
ccc agc gtg gag gtg gac gtc gag gcc cca gga gcc aag ctg gat ggt 9600
Pro Ser Val Glu Val Asp Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly
3185 3190 3195 3200
gcg cgg ctg gag ggg gac ctg tcc ctg gcc gac aag gac atg acg gcc 9648
Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Met Thr Ala

3205 3210 3215

aaa gac agc aag ttc aaa atg ccc aag ttc aag atg ccg tcg ttc ggg 9696
Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly
3220 3225 3230
gtg tct gcc cca ggc aag tcc atg gag gca tca gtg gat gtg acc gcg 9744
Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Met Glu Ala Ser Val Asp Val Thr Ala
3235 3240 3245
cca aag gtg gag gcc gac gtg agc ctc cct tcc atg cag ggg gac ctc 9792

Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu
3250 3255 3260
aag gcc act gac ctc agc gtt cag ccc cct tcc gct gac ctg gag gtc 9840
Lys Ala Thr Asp Leu Ser Val Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val
3265 3270 3275 3280
cag gct ggc caa gtg gac gtg aaa ctc cca gag ggc ccc gtg ccc gag 9888
Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Val Pro Glu
3285 3290 3295

gga gcc agc ctc aaa ggg cac ctg ccc aag gtg cag atg ccc agt ttc 9936
Gly Ala Ser Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro Ser Phe
3300 3305 3310
aag atg ccc aaa gtg gac ctc aag ggc ccc cag ata gat gtt aag ggc 9984
Lys Met Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly
3315 3320 3325
ccc aag ctg gac ctg aaa ggc ccc aag gcg gaa gtg aca gcc cct gat 10032

Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Thr Ala Pro Asp
3330 3335 3340
gtg aag atg tct ctg tcc agc atg gag gtg gac gtc cag gcc ccg aga 10080
Val Lys Met Ser Leu Ser Ser Met Glu Val Asp Val Gln Ala Pro Arg
3345 3350 3355 3360
gca aag ctg gat ggt gtg cag ctg gag ggg gac ctg tcc ctg gcc gac 10128
Ala Lys Leu Asp Gly Val Gln Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp

3365 3370 3375

aag gat gtg act gcc aaa gac agc aag ttc aaa atg ccc aag ttc aag 10176
Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys
3380 3385 3390
atg cca tca ttc ggg gtg tcg gcc cca ggc aag tcc atg gag gcg tcc 10224
Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Met Glu Ala Ser
3395 3400 3405
gtg gat gtg tct gag ctg aag gcg aaa gcc gac gtg agc ctc ccc tcc 10272

Val Asp Val Ser Glu Leu Lys Ala Lys Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser
3410 3415 3420
atg cag ggg gac ctc aag acc act gac ctc agc att cag tcc cct tcc 10320
Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser Ile Gln Ser Pro Ser
3425 3430 3435 3440
gcc gac ctg gag gtc cag gct ggc caa gtg gac gtg aaa ctc ccg gag 10368
Ala Asp Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu
3445 3450 3455

ggc ccc ctg ccc aag gga gcc ggc ctc aaa ggg cac ctc ccc aag gtg 10416
Gly Pro Leu Pro Lys Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val
3460 3465 3470
cag atg ccc tgt ttg aag atg ccc aaa gtg gcc ctc aag ggc ccc cag 10464
Gln Met Pro Cys Leu Lys Met Pro Lys Val Ala Leu Lys Gly Pro Gln
3475 3480 3485
gtg gat gtc aag ggc ccc aag ctg gac ctg aaa ggc ccc aag gcg gat 10512

Val Asp Val Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Asp
3490 3495 3500
gtg atg acc ccc gtc gtg gag gtg tct ctg ccc agc atg gag gtg gac 10560
Val Met Thr Pro Val Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Met Glu Val Asp
3505 3510 3515 3520
gtc gag gcc ccg gga gcc aag ctg gac agt gtg cgg ctg gag ggt gac 10608
Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Ser Val Arg Leu Glu Gly Asp

3525 3530 3535

ctg tcc cta gcc gac aag gac atg act gcc aaa gac agc aag ttc aaa 10656
Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Met Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys
3540 3545 3550
atg ccc aag ttc aag atg ccg tcg ttc ggg gtg tct gcc cca ggc aag 10704
Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys
3555 3560 3565
tcc atc gag gcc tcg ttg gat gtg tct gcg ctg aag gtg gag gct gac 10752

Ser Ile Glu Ala Ser Leu Asp Val Ser Ala Leu Lys Val Glu Ala Asp
3570 3575 3580
gtg agc ctc ccc tcc atg cag ggg gac ctg aag acc act cac ctc agc 10800
Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr His Leu Ser
3585 3590 3595 3600
att cag ccc cct tcc gct gat ctg gag gtc cag gct ggc caa gag gat 10848
Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Glu Asp
3605 3610 3615

gtg aaa ctc cca gag ggc cct gtg cat gag gga gcc ggc ctc aaa ggg 10896
Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Val His Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly
3620 3625 3630
cac ctg ccg aag ctg cag atg ccc agt ttc aag gta ccc aaa gtg gac 10944
His Leu Pro Lys Leu Gln Met Pro Ser Phe Lys Val Pro Lys Val Asp
3635 3640 3645
ctc aag ggt ccc cag ata gac gtt aat gtc ccc aag ctg gac ctg aaa 10992

Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Asn Val Pro Lys Leu Asp Leu Lys
3650 3655 3660
ggc ccc aag gtg gag gtg acg tcc ccc aac ctg gac gtg tct ctg ccc 11040
Gly Pro Lys Val Glu Val Thr Ser Pro Asn Leu Asp Val Ser Leu Pro
3665 3670 3675 3680
agc atg gag gtg gac atc caa gcc cca gga gcc aag ctg gac agt acg 11088
Ser Met Glu Val Asp Ile Gln Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Ser Thr

3685 3690 3695

cgg ctg gag ggg gac ctg tcc ctg gct gac aag gac gtg act gcc aaa 11136
Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys
3700 3705 3710
gac agc aag ttc aaa atg ccc aag ttc aag atg cca tcc ttt ggg atg 11184
Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Met
3715 3720 3725
ttg tcc cca ggc aag tcc atc gag gtc tcg gtg gat gtg tct gcg cca 11232

Leu Ser Pro Gly Lys Ser Ile Glu Val Ser Val Asp Val Ser Ala Pro
3730 3735 3740
aag atg gag gcc gac atg agc att ccc tcc atg cag ggg gac ctc aag 11280
Lys Met Glu Ala Asp Met Ser Ile Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys
3745 3750 3755 3760
acc act gac ctc cgc att cag gcc cct tcc gcc gac ctg gag gtc cag 11328
Thr Thr Asp Leu Arg Ile Gln Ala Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln
3765 3770 3775

gct ggc cag gtg gac ttg aaa ctt cca gaa ggc cac atg ccc gag gta 11376
Ala Gly Gln Val Asp Leu Lys Leu Pro Glu Gly His Met Pro Glu Val
3780 3785 3790
gcc ggc ctc aaa ggg cac ctg ccc aag gtg gag atg ccc agt ttc aag 11424
Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Glu Met Pro Ser Phe Lys
3795 3800 3805
atg ccc aaa gtg gac ctc aag ggc ccc cag gtg gac gtc aag ggc ccc 11472

Met Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Val Asp Val Lys Gly Pro
3810 3815 3820
aag ctg gac ctg aaa ggc cca aag gca gag gtg atg gcc ccc gat gtg 11520
Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Met Ala Pro Asp Val
3825 3830 3835 3840
gag gtg tct ctg ccc agc gtg gag acg gat gtc cag gcc cca gga tcc 11568
Glu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Thr Asp Val Gln Ala Pro Gly Ser

3845 3850 3855

atg ctg gat ggt gcg cgg ctt gag ggg gac ctg tcc ctg gcc cac gag 11616
Met Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala His Glu
3860 3865 3870
gat gta gct ggg aaa gac agt aag ttt caa gga cca aaa ctg agc acg 11664
Asp Val Ala Gly Lys Asp Ser Lys Phe Gln Gly Pro Lys Leu Ser Thr
3875 3880 3885
tct ggt ttt gaa tgg tcg tca aag aaa gtt tcc atg tct tcc tct gaa 11712

Ser Gly Phe Glu Trp Ser Ser Lys Lys Val Ser Met Ser Ser Ser Glu
3890 3895 3900
atc gaa gga aat gtt aca ttc cat gag aag act tcc aca ttt ccc att 11760
Ile Glu Gly Asn Val Thr Phe His Glu Lys Thr Ser Thr Phe Pro Ile
3905 3910 3915 3920
gtg gaa tct gtt gtt cat gaa ggt gat ctt cat gat cca tct cgc gat 11808
Val Glu Ser Val Val His Glu Gly Asp Leu His Asp Pro Ser Arg Asp
3925 3930 3935

ggt aac ttg ggg ctt gct gtt gga gaa gtt gga atg gat tcg aag ttt 11856
Gly Asn Leu Gly Leu Ala Val Gly Glu Val Gly Met Asp Ser Lys Phe
3940 3945 3950
aag aaa ctg cat ttt aaa gtg ccc aaa gtt tca ttt tct tct acc aaa 11904
Lys Lys Leu His Phe Lys Val Pro Lys Val Ser Phe Ser Ser Thr Lys
3955 3960 3965
act cct aaa gat agt tta gtc cca ggt gca aag tct agc ata ggt ctt 11952

Thr Pro Lys Asp Ser Leu Val Pro Gly Ala Lys Ser Ser Ile Gly Leu
3970 3975 3980
tcc acg att cct tta tca tct tca gaa tgc tca agt ttt gaa tta caa 12000
Ser Thr Ile Pro Leu Ser Ser Ser Glu Cys Ser Ser Phe Glu Leu Gln
3985 3990 3995 4000
cag gtt tcg gct tgt tca gag cca tcc atg cag atg cct aag gtg ggt 12048
Gln Val Ser Ala Cys Ser Glu Pro Ser Met Gln Met Pro Lys Val Gly

4005 4010 4015

ttt gct ggg ttt cca tca tcc cgg ctt gat ctc act ggt cct cac ttt 12096
Phe Ala Gly Phe Pro Ser Ser Arg Leu Asp Leu Thr Gly Pro His Phe
4020 4025 4030
gaa tct tct att ctc tct ccc tgt gag gat gtt aca ctt aca aaa tac 12144
Glu Ser Ser Ile Leu Ser Pro Cys Glu Asp Val Thr Leu Thr Lys Tyr
4035 4040 4045
cag gtg act gtt ccc aga gct gcc ttg gcc cct gag ctt gct ctg gaa 12192

Gln Val Thr Val Pro Arg Ala Ala Leu Ala Pro Glu Leu Ala Leu Glu
4050 4055 4060
att cct tct ggg tct cag gct gat att cct ctt ccc aag aca gag tgc 12240
Ile Pro Ser Gly Ser Gln Ala Asp Ile Pro Leu Pro Lys Thr Glu Cys
4065 4070 4075 4080
tcc act gac ctg cag cct cca gag gga gtt cca aca tct caa gct gag 12288
Ser Thr Asp Leu Gln Pro Pro Glu Gly Val Pro Thr Ser Gln Ala Glu
4085 4090 4095

agt cac tct ggc cca ctg aat tcc atg att cct gtt tct ctt ggt cag 12336
Ser His Ser Gly Pro Leu Asn Ser Met Ile Pro Val Ser Leu Gly Gln
4100 4105 4110
gta tct ttt cct aaa ttc tat aaa cca aag ttt gtg ttt tca gtc ccc 12384
Val Ser Phe Pro Lys Phe Tyr Lys Pro Lys Phe Val Phe Ser Val Pro
4115 4120 4125
caa atg gca gtt cct gag gga gac cta cat gca gca gtg ggt gcc cca 12432

Gln Met Ala Val Pro Glu Gly Asp Leu His Ala Ala Val Gly Ala Pro
4130 4135 4140
gtc atg tct cct ctt agc cct gga gaa aga gtg cag tgc ccc ttg cca 12480
Val Met Ser Pro Leu Ser Pro Gly Glu Arg Val Gln Cys Pro Leu Pro
4145 4150 4155 4160
agc acc cag ctg cca tcc cca ggc acc tgt gtg tct cag ggc cca gaa 12528
Ser Thr Gln Leu Pro Ser Pro Gly Thr Cys Val Ser Gln Gly Pro Glu

4165 4170 4175

gag ctt gtg gcc tcc ttg cag aca tca gta gtg gcc cct gga gaa gcc 12576
Glu Leu Val Ala Ser Leu Gln Thr Ser Val Val Ala Pro Gly Glu Ala
4180 4185 4190
cct tct gaa gat gct gac cac gaa ggg aaa ggg agt ccc ttg aaa atg 12624
Pro Ser Glu Asp Ala Asp His Glu Gly Lys Gly Ser Pro Leu Lys Met
4195 4200 4205
cct aag att aag ctt cca tca ttt agg tgg tcc ccg aag aag gaa aca 12672

Pro Lys Ile Lys Leu Pro Ser Phe Arg Trp Ser Pro Lys Lys Glu Thr
4210 4215 4220
ggg cca aag gtg gac cca gaa tgc agc gtg gag gac tca aaa ctc agc 12720
Gly Pro Lys Val Asp Pro Glu Cys Ser Val Glu Asp Ser Lys Leu Ser
4225 4230 4235 4240
ctg gtt tta gac aag gat gaa gtg gcc ccg cag tct gcc atc cac atg 12768
Leu Val Leu Asp Lys Asp Glu Val Ala Pro Gln Ser Ala Ile His Met
4245 4250 4255

gat ctg cct cct gag agg gat gga gag aag ggg agg agc aca aag cct 12816
Asp Leu Pro Pro Glu Arg Asp Gly Glu Lys Gly Arg Ser Thr Lys Pro
4260 4265 4270
ggc ttt gcc atg cca aaa ctt gca ctt ccc aaa atg aag gct tct aag 12864
Gly Phe Ala Met Pro Lys Leu Ala Leu Pro Lys Met Lys Ala Ser Lys
4275 4280 4285
agt ggg gtc agc ctg cca cag aga gac gtg gat cct tcc ctt tct agt 12912

Ser Gly Val Ser Leu Pro Gln Arg Asp Val Asp Pro Ser Leu Ser Ser
4290 4295 4300
gcc aca gca ggg ggt agc ttt caa gac aca gaa aag gcc agc agt gac 12960
Ala Thr Ala Gly Gly Ser Phe Gln Asp Thr Glu Lys Ala Ser Ser Asp
4305 4310 4315 4320
ggt ggt agg gga gga ctt ggt gca aca gca agt gcc aca gga agt gag 13008
Gly Gly Arg Gly Gly Leu Gly Ala Thr Ala Ser Ala Thr Gly Ser Glu

4325 4330 4335

ggt gtg aac ctc cac cgg cca cag gtc cac att ccc agt ttg ggc ttt 13056
Gly Val Asn Leu His Arg Pro Gln Val His Ile Pro Ser Leu Gly Phe
4340 4345 4350
gcc aaa cct gat ctc aga tcc tcc aag gcc aag gtg gag gtg agc cag 13104
Ala Lys Pro Asp Leu Arg Ser Ser Lys Ala Lys Val Glu Val Ser Gln
4355 4360 4365
cct gaa gct gac ctg cct ctt ccc aaa cat gat ctg tct acc gaa ggt 13152

Pro Glu Ala Asp Leu Pro Leu Pro Lys His Asp Leu Ser Thr Glu Gly
4370 4375 4380
gac agc aga gga tgt ggg ctc ggg gat gtc cca gtg agc cag cct tgt 13200
Asp Ser Arg Gly Cys Gly Leu Gly Asp Val Pro Val Ser Gln Pro Cys
4385 4390 4395 4400
ggg gag ggg ata gcc ccc aca cct gaa gat ccc ctc cag cca tcc tgt 13248
Gly Glu Gly Ile Ala Pro Thr Pro Glu Asp Pro Leu Gln Pro Ser Cys
4405 4410 4415

aga aaa cca gat gct gaa gtc ctc aca gtg gaa agc cca gag gag gaa 13296
Arg Lys Pro Asp Ala Glu Val Leu Thr Val Glu Ser Pro Glu Glu Glu
4420 4425 4430
gcc atg acc aag tac tcg cag gaa agc tgg ttt aaa atg ccc aag ttc 13344
Ala Met Thr Lys Tyr Ser Gln Glu Ser Trp Phe Lys Met Pro Lys Phe
4435 4440 4445
cgc atg ccc agc ctt agg cgc tct ttc agg gac aga ggc ggg gct gga 13392

Arg Met Pro Ser Leu Arg Arg Ser Phe Arg Asp Arg Gly Gly Ala Gly
4450 4455 4460
aag ctg gaa gtg gct cag aca cag gca ccg gca gca aca ggg ggt gaa 13440
Lys Leu Glu Val Ala Gln Thr Gln Ala Pro Ala Ala Thr Gly Gly Glu
4465 4470 4475 4480
gca gca gct aaa gtc aaa gag ttc ctt gtt tct ggg tca aac gtg gag 13488
Ala Ala Ala Lys Val Lys Glu Phe Leu Val Ser Gly Ser Asn Val Glu

4485 4490 4495

gca gct atg tcc cta cag ctc cca gag gca gat gca gaa gtg aca gct 13536
Ala Ala Met Ser Leu Gln Leu Pro Glu Ala Asp Ala Glu Val Thr Ala
4500 4505 4510
tct gag agc aaa tca tcc aca gat att cta agg tgt gat ctt gac agc 13584
Ser Glu Ser Lys Ser Ser Thr Asp Ile Leu Arg Cys Asp Leu Asp Ser
4515 4520 4525
aca ggc ttg aag ctg cac ctc tcc act gct ggg atg act ggg gat gag 13632

Thr Gly Leu Lys Leu His Leu Ser Thr Ala Gly Met Thr Gly Asp Glu
4530 4535 4540
ctt tcc act tct gag gtc agg atc cat cca tcc aaa gga cct ctc cct 13680
Leu Ser Thr Ser Glu Val Arg Ile His Pro Ser Lys Gly Pro Leu Pro
4545 4550 4555 4560
ttt cag atg cct ggc atg agg ctt cca gaa acc cag gtt ctt cca gga 13728
Phe Gln Met Pro Gly Met Arg Leu Pro Glu Thr Gln Val Leu Pro Gly
4565 4570 4575

gaa ata gat gag act cct ctt tcc aag cca gga cat gac ctt gcc agc 13776
Glu Ile Asp Glu Thr Pro Leu Ser Lys Pro Gly His Asp Leu Ala Ser
4580 4585 4590
atg gag gat aaa aca gag aaa tgg tct tcc cag cct gaa ggt cca ctt 13824
Met Glu Asp Lys Thr Glu Lys Trp Ser Ser Gln Pro Glu Gly Pro Leu
4595 4600 4605
aaa ttg aaa gct tca agt act gat atg cca tcc cag att tct gtg gtt 13872

Lys Leu Lys Ala Ser Ser Thr Asp Met Pro Ser Gln Ile Ser Val Val
4610 4615 4620
aat gtg gat caa ctg tgg gaa gat tct gtc cta act gtc aaa ttc ccc 13920
Asn Val Asp Gln Leu Trp Glu Asp Ser Val Leu Thr Val Lys Phe Pro
4625 4630 4635 4640
aaa tta atg gta cca agg ttc tcc ttc cct gcc ccc agc tca gag gat 13968
Lys Leu Met Val Pro Arg Phe Ser Phe Pro Ala Pro Ser Ser Glu Asp

4645 4650 4655

gat gtg ttc atc ccc act gtg agg gaa gtg cag tgt cca gag gcc aat 14016
Asp Val Phe Ile Pro Thr Val Arg Glu Val Gln Cys Pro Glu Ala Asn
4660 4665 4670
att gat aca gcc ctt tgt aag gaa agt ccg ggg ctc tgg gga gcc agc 14064
Ile Asp Thr Ala Leu Cys Lys Glu Ser Pro Gly Leu Trp Gly Ala Ser
4675 4680 4685
atc ctg aag gca ggt gct ggg gtc cct ggg gag cag cct gtg gac ctt 14112

Ile Leu Lys Ala Gly Ala Gly Val Pro Gly Glu Gln Pro Val Asp Leu
4690 4695 4700
aac ctg cct ttg gaa gct ccc cca att tca aag gtc aga gtg cat att 14160
Asn Leu Pro Leu Glu Ala Pro Pro Ile Ser Lys Val Arg Val His Ile
4705 4710 4715 4720
cag ggt gct cag gtt gaa agt caa gag gtc act ata cac agc ata gtg 14208
Gln Gly Ala Gln Val Glu Ser Gln Glu Val Thr Ile His Ser Ile Val
4725 4730 4735

aca cca gag ttt gta gat ctc tca gta ccc agg act ttt tcc act cag 14256
Thr Pro Glu Phe Val Asp Leu Ser Val Pro Arg Thr Phe Ser Thr Gln
4740 4745 4750
att gtg cgg gaa tca gag atc ccc acg tca gag att caa aca cct tcg 14304
Ile Val Arg Glu Ser Glu Ile Pro Thr Ser Glu Ile Gln Thr Pro Ser
4755 4760 4765
tac gga ttt tcc tta tta aaa gtg aaa atc cca gag ccc cac acg cag 14352

Tyr Gly Phe Ser Leu Leu Lys Val Lys Ile Pro Glu Pro His Thr Gln
4770 4775 4780
gct aga gtg tac aca aca atg act caa cac tct agg act cag gag ggc 14400
Ala Arg Val Tyr Thr Thr Met Thr Gln His Ser Arg Thr Gln Glu Gly
4785 4790 4795 4800
aca gaa gag gct ccc ata caa gcc acc cca gga gta gac tcc att tct 14448
Thr Glu Glu Ala Pro Ile Gln Ala Thr Pro Gly Val Asp Ser Ile Ser

4805 4810 4815

gga gat ctc cag cct gac act gga gaa cca ttt gag atg atc tct tcc 14496
Gly Asp Leu Gln Pro Asp Thr Gly Glu Pro Phe Glu Met Ile Ser Ser
4820 4825 4830
agc gtc aat gta ctg gga cag caa aca ctc aca ttt gaa gtt cct tct 14544
Ser Val Asn Val Leu Gly Gln Gln Thr Leu Thr Phe Glu Val Pro Ser
4835 4840 4845
ggc cac cag ctt gca gac agc tgt tca gat gag gag cca gca gaa att 14592

Gly His Gln Leu Ala Asp Ser Cys Ser Asp Glu Glu Pro Ala Glu Ile
4850 4855 4860
ctt gag ttt ccc cct gat gat agc caa gag gca acc aca cca ctg gca 14640
Leu Glu Phe Pro Pro Asp Asp Ser Gln Glu Ala Thr Thr Pro Leu Ala
4865 4870 4875 4880
gat gaa ggc agg gct cca aaa gac aaa cca gaa agt aaa aaa tct ggt 14688
Asp Glu Gly Arg Ala Pro Lys Asp Lys Pro Glu Ser Lys Lys Ser Gly
4885 4890 4895

ctg ctc tgg ttt tgg ctt cca aac att ggg ttt tcc tct tct gtt gat 14736
Leu Leu Trp Phe Trp Leu Pro Asn Ile Gly Phe Ser Ser Ser Val Asp
4900 4905 4910
gag aca ggt gtt gat tcc aaa aat gac gtc cag aga tct gct ccc att 14784
Glu Thr Gly Val Asp Ser Lys Asn Asp Val Gln Arg Ser Ala Pro Ile
4915 4920 4925
caa aca cag cct gag gca cga cca gag gca gaa ctg cct aaa aaa cag 14832

Gln Thr Gln Pro Glu Ala Arg Pro Glu Ala Glu Leu Pro Lys Lys Gln
4930 4935 4940
gag aag gca ggc tgg ttc cga ttt ccc aaa tta ggg ttc tcc tca tct 14880
Glu Lys Ala Gly Trp Phe Arg Phe Pro Lys Leu Gly Phe Ser Ser Ser
4945 4950 4955 4960
cct acc aag aaa agc aaa agc acc gaa gat ggg gca gag ctg gaa gaa 14928
Pro Thr Lys Lys Ser Lys Ser Thr Glu Asp Gly Ala Glu Leu Glu Glu

4965 4970 4975

caa aaa ctt caa gaa gaa aca atc acg ttt ttt gat gcc cga gaa agt 14976
Gln Lys Leu Gln Glu Glu Thr Ile Thr Phe Phe Asp Ala Arg Glu Ser
4980 4985 4990
ttc tcc cct gaa gag aag gaa gag ggt gaa ctg atc ggg cct gtg ggc 15024
Phe Ser Pro Glu Glu Lys Glu Glu Gly Glu Leu Ile Gly Pro Val Gly
4995 5000 5005
act ggg ctg gac tcc aga gtg atg gtg aca tcc gcg gca aga aca gag 15072

Thr Gly Leu Asp Ser Arg Val Met Val Thr Ser Ala Ala Arg Thr Glu
5010 5015 5020
tta atc ctg ccc gag cag gac aga aaa gct gac gat gaa agc aaa ggg 15120
Leu Ile Leu Pro Glu Gln Asp Arg Lys Ala Asp Asp Glu Ser Lys Gly
5025 5030 5035 5040
tca ggc ctg gga cca aat gaa ggc tgagag gtatggctca tcagtacaag 15170
Ser Gly Leu Gly Pro Asn Glu Gly
5045

agagatgcaa aaaactaagt tggaaagtaa aggctacaca cacatatgga gcaccccatc 15230
ccacagcaca ttacatccac ctcacttcac agaacggaga acagagcaga aatgaccaga 15290
acacctttgt caccatcaca cagccctcct aaaatggaac caaagcttcc cagctccctc 15350
aaagctttgg atgcaaagaa ggcaccctga cttccacaag acaccagaat tcacacggta 15410
ctcagaggca ctgctgggga agtttgttgg tctttattag ataaatttcc agagacctgt 15470
ccataatacc caacagaaca tgactgtttc tttgaggaaa gggttataat gtctgtggtg 15530
tacaagtcgt ttttggtata acttctttcc tgctgctgct gcttcccggc aaacatagtt 15590

ttcctatttc aggcagagtg cggtatattc caggaaacac tgtttcctac tcacttagct 15650
tacttctttg ttgaatgcct cactaatggc aagtttcaag atgttttggg tgacaatgca 15710
cacatgctgg gcaaaagggt gatggccagt ggctggcagc tgggccagca gaagctagga 15770
catctgtgag ttgtcattct catctatcca tgtccactgg cctgccagca tccgccagtg 15830
ccttgccagt gtgcacggtc ccacactgtg gcccctgagt cccctaatgt acacgctgca 15890
gccagaatgc agatggagct ggcttggctg ttccctggat gggcaataaa gaaagtgctg 15950

catcccat 15958

<210> 2

<211> 5048

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Leu Phe Gly Ala Ser Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Met Glu Ala Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp
20 25 30

Val Ser Leu Leu Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser
35 40 45

Val Gln Thr Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln Asp Gly Gln Val Asp
50 55 60

Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Leu Pro Glu Gly Ala Ser Leu Lys Gly
65 70 75 80

His Leu Pro Lys Val Gln Arg Pro Ser Leu Lys Met Pro Lys Val Asp
85 90 95

Leu Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Thr
100 105 110

Ala Pro Asp Val Lys Met Ser Leu Ser Ser Met Glu Val Asp Val Gln
115 120 125

Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser

130 135 140

Leu Ala Asp Lys Glu Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro
145 150 155 160

Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Met
165 170 175

Glu Asp Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Ala Thr Asp Leu Ser Ile Gln

195 200 205

Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys
210 215 220
Leu Pro Glu Gly Pro Val Pro Glu Gly Ala Gly Pro Lys Val His Leu
225 230 235 240
Pro Lys Val Glu Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys Val Asp Leu Lys
245 250 255
Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro
260 265 270
Lys Ala Glu Val Thr Ala Pro Asp Gly Glu Val Ser Leu Pro Ser Met

275 280 285
Glu Val Asp Val Gln Ala Gln Lys Ala Lys Leu Asp Gly Ala Trp Leu
290 295 300
Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser
305 310 315 320
Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala
325 330 335
Pro Gly Lys Ser Ile Lys Ala Leu Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val
340 345 350

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

420 425 430
Asp Leu Lys Ser Pro Lys Ala Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val
435 440 445

Ser Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys Leu
450 455 460
Asp Ser Ala Arg Leu Glu Gly Glu Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val
465 470 475 480
Thr Ala Lys Asp Ser Arg Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser
485 490 495

Phe Gly Ala Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val
500 505 510
Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly
515 520 525
Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu
530 535 540
Glu Val His Ala Gly Gln Val Asp Val Lys Leu Leu Glu Gly His Val
545 550 555 560
Pro Glu Gly Ala Gly Phe Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro

565 570 575
Ser Leu Lys Met Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Val Glu Val
580 585 590
Arg Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly His Lys Ala Glu Val Thr Ala
595 600 605
His Glu Val Ala Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Met Gln Ala
610 615 620
Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly Ala Gln Leu Asp Gly Asp Leu Ser Leu
625 630 635 640

Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys
645 650 655
Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu
660 665 670
Ala Ser Val Asp Leu Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Met Ser Leu
675 680 685
Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser Ile Gln Pro
690 695 700

Pro Ser Thr Asp Leu Glu Leu Gln Ala Gly Gln Leu Asp Val Lys Leu

705 710 715 720

Pro Glu Gly Pro Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro

725 730 735

Lys Leu Gln Met Pro Ser Phe Lys Val Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly

740 745 750

Pro Glu Ile Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Asp Pro Lys

755 760 765

Val Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu

770 775 780

Val Asp Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly Gly Arg Leu Glu

785 790 795 800

Glu Asp Met Ser Leu Ala Asp Lys Asp Leu Thr Thr Lys Asp Ser Lys

805 810 815

Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro

820 825 830

Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu

835 840 845

Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Ala Thr Asp

850 855 860

Leu Ser Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln

865 870 875 880

Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Val Ser Glu Gly Ala Gly Leu

885 890 895

Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys

900 905 910

Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly Pro Lys Leu Asp

915 920 925

Leu Lys Gly Pro Lys Val Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Lys Met Ser

930 935 940

Leu Ser Ser Met Glu Val Asp Val Gln Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp

945 950 955 960

Gly Ala Gln Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Ala Val Thr

965 970 975

Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe

980 985 990

Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val Ser

995 1000 1005

Glu Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp

1010 1015 1020

Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser Ile Gln Ser Pro Ser Ala Asp Leu Glu

1025 1030 1035 1040

Val Gln Ala Gly Gln Val Asn Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Leu Pro

1045 1050 1055

Glu Gly Ala Gly Phe Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro Ser

1060 1065 1070

Leu Lys Met Pro Lys Val Ala Leu Lys Gly Pro Gln Met Asp Val Lys

1075 1080 1085

Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Met Ala Pro

1090 1095 1100

Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Val Glu Ala Pro

1105 1110 1115 1120

Gly Ala Lys Leu Asp Ser Val Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala

1125 1130 1135

Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe

1140 1145 1150

Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala

1155 1160 1165

Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Glu Val Ser Leu Pro

1170 1175 1180

Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Cys Ile Pro Leu Pro

1185 1190 1195 1200

Ser Ala Asp Leu Val Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Met Lys Leu Pro

1205 1210 1215

Glu Gly Gln Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys

1220 1225 1230

Val Asp Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro

1235 1240 1245

Gln Thr Asp Val Lys Gly Ala Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala

1250 1255 1260

Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Met Glu Val

1265 1270 1275 1280

Asp Val Gln Ala Gln Lys Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly

1285 1290 1295

Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Met Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe

1300 1305 1310

Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly

1315 1320 1325

Arg Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val Pro Ala Pro Lys Val Glu Ala

1330 1335 1340

Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu

1345 1350 1355 1360

Ser Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Lys Val Gln Thr Gly Gln Val

1365 1370 1375

Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly His Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys

1380 1385 1390

Gly His Leu Pro Lys Val Glu Met Pro Ser Leu Lys Met Pro Lys Val

1395 1400 1405

Asp Leu Lys Gly Pro Gln Val Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu

1410 1415 1420

Lys Asp Pro Lys Val Glu Met Arg Val Pro Asp Val Glu Val Ser Leu

1425 1430 1435 1440

Pro Ser Met Glu Val Asp Val Gln Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp Ser

1445 1450 1455

Ala His Leu Gln Gly Asp Leu Thr Leu Ala Asn Lys Asp Leu Thr Thr
1460 1465 1470
Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly
1475 1480 1485
Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val Ser Pro
1490 1495 1500

Pro Lys Val Glu Ala Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Asp
1505 1510 1515 1520
Pro Lys Val Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser
1525 1530 1535
Val Glu Val Asp Val Lys Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg
1540 1545 1550
Leu Glu Gly Asp Met Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp
1555 1560 1565
Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Leu Ser Phe Gly Val Ser

1570 1575 1580
Ala Leu Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Ala Asp Val Ser Ala Leu Lys
1585 1590 1595 1600
Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr
1605 1610 1615
Thr Asp Leu Ser Val Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln Ala
1620 1625 1630
Gly Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Val Pro Glu Gly Ala
1635 1640 1645

Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Leu Gln Met Pro Ser Phe Lys Met
1650 1655 1660
Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly Pro Lys
1665 1670 1675 1680
Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Thr Asp Val Met Ala Pro Asp Val Glu
1685 1690 1695
Val Ser Gln Pro Ser Val Glu Val Asp Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys
1700 1705 1710

Leu Asp Gly Ala Trp Leu Glu Gly Asp Leu Ser Val Ala Asp Lys Asp

1715 1720 1725

Val Thr Thr Lys Asp Ser Arg Phe Lys Ile Pro Lys Phe Lys Met Pro

1730 1735 1740

Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp

1745 1750 1755 1760

Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Gly Ser Leu Ser Ser Met Gln

1765 1770 1775

Gly Asp Leu Lys Ala Thr Asp Leu Ser Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp

1780 1785 1790

Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro

1795 1800 1805

Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met

1810 1815 1820

Pro Ser Phe Lys Met Pro Glu Met Asp Leu Lys Gly Pro Gln Leu Asp

1825 1830 1835 1840

Val Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Thr

1845 1850 1855

Ala Pro Asp Val Glu Met Ser Leu Ser Ser Met Glu Val Asp Val Gln

1860 1865 1870

Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser

1875 1880 1885

Leu Ala Asp Lys Gly Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro

1890 1895 1900

Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Arg Val Ser Ala Pro Gly Glu Ser Ile

1905 1910 1915 1920

Glu Ala Leu Val Asp Val Ser Glu Leu Lys Val Glu Ala Asp Met Ser

1925 1930 1935

Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Ile Ser Ile Gln

1940 1945 1950

Pro Pro Ser Ala Gln Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys

1955 1960 1965

Leu Pro Glu Gly His Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu

1970 1975 1980

Pro Lys Leu Gln Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Glu Val Asp Leu Lys

1985 1990 1995 2000

Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly Pro Asn Val Asp Leu Lys Gly Pro

2005 2010 2015

Lys Ala Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Lys Met Ser Leu Ser Ser Met

2020 2025 2030

Glu Val Asp Val Gln Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu

2035 2040 2045

Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Gly Met Thr Ala Lys Asp Ser

2050 2055 2060

Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala

2065 2070 2075 2080

Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val Ser Glu Leu Lys Val

2085 2090 2095

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

2100 2105 2110

Asp Ile Arg Ile Gln Pro Pro Ser Ala Gln Leu Glu Val Gln Ala Gly

2115 2120 2125

Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly His Val Pro Glu Gly Ala Gly

2130 2135 2140

Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro Ser Phe Lys Met Pro

2145 2150 2155 2160

Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly Pro Lys Leu

2165 2170 2175

Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val

2180 2185 2190

Ser Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Val Glu Ala Pro Arg Ala Lys Leu

2195 2200 2205

Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val

2210 2215 2220

Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser
2225 2230 2235 2240
Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Val Ser Val Asp Val
2245 2250 2255
Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Glu Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly
2260 2265 2270
Asp Leu Lys Thr Thr Asp Ile Ser Ile Glu Pro Pro Ser Ala Gln Leu
2275 2280 2285
Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Leu Lys Leu Pro Glu Gly His Val

2290 2295 2300
Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Leu Gln Met Pro
2305 2310 2315 2320
Ser Phe Lys Met Pro Lys Val Asp Arg Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val
2325 2330 2335
Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Thr Asp Val Thr Ala
2340 2345 2350
Pro Asp Val Glu Val Ser Gln Pro Gly Met Glu Val Asp Val Glu Ala
2355 2360 2365

Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu
2370 2375 2380
Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys
2385 2390 2395 2400
Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu
2405 2410 2415
Val Leu Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Leu Ser Leu
2420 2425 2430
Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Asn Thr Asp Ile Ser Ile Glu Pro

2435 2440 2445
Pro Ser Ala Gln Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys Leu
2450 2455 2460

Pro Glu Gly His Val Leu Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro
2465 2470 2475 2480
Lys Leu Gln Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys Val Asp Arg Lys Gly
2485 2490 2495
Pro Gln Ile Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys
2500 2505 2510

Met Asp Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Gln Pro Ser Met Glu
2515 2520 2525
Val Asp Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu
2530 2535 2540
Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys
2545 2550 2555 2560
Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Tyr Arg Ala Ser Ala Pro
2565 2570 2575
Gly Lys Ser Ile Gln Ala Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Ala Glu

2580 2585 2590
Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp
2595 2600 2605
Leu Ser Ile Gln Leu Pro Ser Val Asp Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln
2610 2615 2620
Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly His Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu
2625 2630 2635 2640
Lys Gly His Leu Pro Lys Val Glu Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys
2645 2650 2655

Val Asp Leu Lys Ser Pro Gln Val Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp
2660 2665 2670
Leu Lys Val Pro Lys Ala Glu Val Thr Val Pro Asp Val Glu Val Ser
2675 2680 2685
Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Val Gln Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp
2690 2695 2700
Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Glu Lys Asp Val Thr
2705 2710 2715 2720

Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe

2725 2730 2735

Gly Val Ser Ala Pro Gly Arg Ser Ile Glu Ala Ser Leu Asp Val Ser

2740 2745 2750

Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Ser Ser Met Gln Gly Asp

2755 2760 2765

Leu Lys Ala Thr Asp Leu Ser Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu

2770 2775 2780

Val Gln Ala Val Gln Val Asp Val Glu Leu Leu Glu Gly Pro Val Pro

2785 2790 2795 2800

Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Glu Met Pro Ser

2805 2810 2815

Leu Lys Thr Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys

2820 2825 2830

Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Arg Val Pro

2835 2840 2845

Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Val Gln Ala Pro

2850 2855 2860

Lys Ala Lys Leu Asp Ala Gly Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala

2865 2870 2875 2880

Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe

2885 2890 2895

Lys Met Pro Ser Phe Arg Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Met Glu Ala

2900 2905 2910

Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Pro

2915 2920 2925

Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser Ile Gln Pro Pro

2930 2935 2940

Ser Ala Asp Leu Lys Val Gln Ala Gly Gln Met Asp Val Lys Leu Pro

2945 2950 2955 2960

Glu Gly Gln Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Glu His Leu Pro Lys

2965 2970 2975

Val Glu Met Pro Ser Leu Lys Met Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro

2980 2985 2990

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

2995 3000 3005

Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Val

3010 3015 3020

Asp Val Gln Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp Ser Ala Gln Leu Glu Gly

3025 3030 3035 3040

Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe

3045 3050 3055

Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly

3060 3065 3070

Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val His Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala

3075 3080 3085

Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu

3090 3095 3100

Ser Ile Gln Pro His Ser Ala Asp Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Val

3105 3110 3115 3120

Asp Met Lys Leu Leu Glu Gly His Val Pro Glu Glu Ala Gly Leu Lys

3125 3130 3135

Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys Val

3140 3145 3150

Asp Leu Lys Gly Pro Glu Ile Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu

3155 3160 3165

Lys Asp Pro Lys Val Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Leu

3170 3175 3180

Pro Ser Val Glu Val Asp Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly

3185 3190 3195 3200

Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Met Thr Ala

3205 3210 3215

Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly

3220 3225 3230

Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Met Glu Ala Ser Val Asp Val Thr Ala

3235 3240 3245

Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu

3250 3255 3260

Lys Ala Thr Asp Leu Ser Val Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val

3265 3270 3275 3280

Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Val Pro Glu

3285 3290 3295

Gly Ala Ser Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro Ser Phe

3300 3305 3310

Lys Met Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly

3315 3320 3325

Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Thr Ala Pro Asp

3330 3335 3340

Val Lys Met Ser Leu Ser Ser Met Glu Val Asp Val Gln Ala Pro Arg

3345 3350 3355 3360

Ala Lys Leu Asp Gly Val Gln Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp

3365 3370 3375

Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys

3380 3385 3390

Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Met Glu Ala Ser

3395 3400 3405

Val Asp Val Ser Glu Leu Lys Ala Lys Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser

3410 3415 3420

Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser Ile Gln Ser Pro Ser

3425 3430 3435 3440

Ala Asp Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu

3445 3450 3455

Gly Pro Leu Pro Lys Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val

3460 3465 3470

Gln Met Pro Cys Leu Lys Met Pro Lys Val Ala Leu Lys Gly Pro Gln
3475 3480 3485

Val Asp Val Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Asp
3490 3495 3500

Val Met Thr Pro Val Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Met Glu Val Asp
3505 3510 3515 3520

Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Ser Val Arg Leu Glu Gly Asp
3525 3530 3535

Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Met Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys
3540 3545 3550

Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys
3555 3560 3565

Ser Ile Glu Ala Ser Leu Asp Val Ser Ala Leu Lys Val Glu Ala Asp
3570 3575 3580

Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr His Leu Ser

3585 3590 3595 3600

Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Glu Asp
3605 3610 3615

Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Val His Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly
3620 3625 3630

His Leu Pro Lys Leu Gln Met Pro Ser Phe Lys Val Pro Lys Val Asp
3635 3640 3645

Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Asn Val Pro Lys Leu Asp Leu Lys
3650 3655 3660

Gly Pro Lys Val Glu Val Thr Ser Pro Asn Leu Asp Val Ser Leu Pro

3665 3670 3675 3680

Ser Met Glu Val Asp Ile Gln Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Ser Thr
3685 3690 3695

Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys
3700 3705 3710

Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Met
3715 3720 3725

Leu Ser Pro Gly Lys Ser Ile Glu Val Ser Val Asp Val Ser Ala Pro

3730 3735 3740

Lys Met Glu Ala Asp Met Ser Ile Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys

3745 3750 3755 3760

Thr Thr Asp Leu Arg Ile Gln Ala Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln

3765 3770 3775

Ala Gly Gln Val Asp Leu Lys Leu Pro Glu Gly His Met Pro Glu Val

3780 3785 3790

Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Glu Met Pro Ser Phe Lys

3795 3800 3805

Met Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Val Asp Val Lys Gly Pro

3810 3815 3820

Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Met Ala Pro Asp Val

3825 3830 3835 3840

Glu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Thr Asp Val Gln Ala Pro Gly Ser

3845 3850 3855

Met Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala His Glu

3860 3865 3870

Asp Val Ala Gly Lys Asp Ser Lys Phe Gln Gly Pro Lys Leu Ser Thr

3875 3880 3885

Ser Gly Phe Glu Trp Ser Ser Lys Lys Val Ser Met Ser Ser Ser Glu

3890 3895 3900

Ile Glu Gly Asn Val Thr Phe His Glu Lys Thr Ser Thr Phe Pro Ile

3905 3910 3915 3920

Val Glu Ser Val Val His Glu Gly Asp Leu His Asp Pro Ser Arg Asp

3925 3930 3935

Gly Asn Leu Gly Leu Ala Val Gly Glu Val Gly Met Asp Ser Lys Phe

3940 3945 3950

Lys Lys Leu His Phe Lys Val Pro Lys Val Ser Phe Ser Ser Thr Lys

3955 3960 3965

Thr Pro Lys Asp Ser Leu Val Pro Gly Ala Lys Ser Ser Ile Gly Leu

3970 3975 3980

Ser Thr Ile Pro Leu Ser Ser Ser Glu Cys Ser Ser Phe Glu Leu Gln

3985 3990 3995 4000

Gln Val Ser Ala Cys Ser Glu Pro Ser Met Gln Met Pro Lys Val Gly

4005 4010 4015

Phe Ala Gly Phe Pro Ser Ser Arg Leu Asp Leu Thr Gly Pro His Phe

4020 4025 4030

Glu Ser Ser Ile Leu Ser Pro Cys Glu Asp Val Thr Leu Thr Lys Tyr

4035 4040 4045

Gln Val Thr Val Pro Arg Ala Ala Leu Ala Pro Glu Leu Ala Leu Glu

4050 4055 4060

Ile Pro Ser Gly Ser Gln Ala Asp Ile Pro Leu Pro Lys Thr Glu Cys

4065 4070 4075 4080

Ser Thr Asp Leu Gln Pro Pro Glu Gly Val Pro Thr Ser Gln Ala Glu

4085 4090 4095

Ser His Ser Gly Pro Leu Asn Ser Met Ile Pro Val Ser Leu Gly Gln

4100 4105 4110

Val Ser Phe Pro Lys Phe Tyr Lys Pro Lys Phe Val Phe Ser Val Pro

4115 4120 4125

Gln Met Ala Val Pro Glu Gly Asp Leu His Ala Ala Val Gly Ala Pro

4130 4135 4140

Val Met Ser Pro Leu Ser Pro Gly Glu Arg Val Gln Cys Pro Leu Pro

4145 4150 4155 4160

Ser Thr Gln Leu Pro Ser Pro Gly Thr Cys Val Ser Gln Gly Pro Glu

4165 4170 4175

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

4180 4185 4190

Pro Ser Glu Asp Ala Asp His Glu Gly Lys Gly Ser Pro Leu Lys Met

4195 4200 4205

Pro Lys Ile Lys Leu Pro Ser Phe Arg Trp Ser Pro Lys Lys Glu Thr

4210 4215 4220

Gly Pro Lys Val Asp Pro Glu Cys Ser Val Glu Asp Ser Lys Leu Ser

4225 4230 4235 4240

Leu Val Leu Asp Lys Asp Glu Val Ala Pro Gln Ser Ala Ile His Met
4245 4250 4255
Asp Leu Pro Pro Glu Arg Asp Gly Glu Lys Gly Arg Ser Thr Lys Pro
4260 4265 4270
Gly Phe Ala Met Pro Lys Leu Ala Leu Pro Lys Met Lys Ala Ser Lys
4275 4280 4285
Ser Gly Val Ser Leu Pro Gln Arg Asp Val Asp Pro Ser Leu Ser Ser
4290 4295 4300
Ala Thr Ala Gly Gly Ser Phe Gln Asp Thr Glu Lys Ala Ser Ser Asp

4305 4310 4315 4320
Gly Gly Arg Gly Gly Leu Gly Ala Thr Ala Ser Ala Thr Gly Ser Glu
4325 4330 4335
Gly Val Asn Leu His Arg Pro Gln Val His Ile Pro Ser Leu Gly Phe
4340 4345 4350
Ala Lys Pro Asp Leu Arg Ser Ser Lys Ala Lys Val Glu Val Ser Gln
4355 4360 4365
Pro Glu Ala Asp Leu Pro Leu Pro Lys His Asp Leu Ser Thr Glu Gly
4370 4375 4380

Asp Ser Arg Gly Cys Gly Leu Gly Asp Val Pro Val Ser Gln Pro Cys
4385 4390 4395 4400
Gly Glu Gly Ile Ala Pro Thr Pro Glu Asp Pro Leu Gln Pro Ser Cys
4405 4410 4415
Arg Lys Pro Asp Ala Glu Val Leu Thr Val Glu Ser Pro Glu Glu Glu
4420 4425 4430
Ala Met Thr Lys Tyr Ser Gln Glu Ser Trp Phe Lys Met Pro Lys Phe
4435 4440 4445
Arg Met Pro Ser Leu Arg Arg Ser Phe Arg Asp Arg Gly Gly Ala Gly

4450 4455 4460
Lys Leu Glu Val Ala Gln Thr Gln Ala Pro Ala Ala Thr Gly Gly Glu
4465 4470 4475 4480

Ala Ala Ala Lys Val Lys Glu Phe Leu Val Ser Gly Ser Asn Val Glu
4485 4490 4495
Ala Ala Met Ser Leu Gln Leu Pro Glu Ala Asp Ala Glu Val Thr Ala
4500 4505 4510
Ser Glu Ser Lys Ser Ser Thr Asp Ile Leu Arg Cys Asp Leu Asp Ser
4515 4520 4525

Thr Gly Leu Lys Leu His Leu Ser Thr Ala Gly Met Thr Gly Asp Glu
4530 4535 4540
Leu Ser Thr Ser Glu Val Arg Ile His Pro Ser Lys Gly Pro Leu Pro
4545 4550 4555 4560
Phe Gln Met Pro Gly Met Arg Leu Pro Glu Thr Gln Val Leu Pro Gly
4565 4570 4575
Glu Ile Asp Glu Thr Pro Leu Ser Lys Pro Gly His Asp Leu Ala Ser
4580 4585 4590
Met Glu Asp Lys Thr Glu Lys Trp Ser Ser Gln Pro Glu Gly Pro Leu

4595 4600 4605
Lys Leu Lys Ala Ser Ser Thr Asp Met Pro Ser Gln Ile Ser Val Val
4610 4615 4620
Asn Val Asp Gln Leu Trp Glu Asp Ser Val Leu Thr Val Lys Phe Pro
4625 4630 4635 4640
Lys Leu Met Val Pro Arg Phe Ser Phe Pro Ala Pro Ser Ser Glu Asp
4645 4650 4655
Asp Val Phe Ile Pro Thr Val Arg Glu Val Gln Cys Pro Glu Ala Asn
4660 4665 4670

Ile Asp Thr Ala Leu Cys Lys Glu Ser Pro Gly Leu Trp Gly Ala Ser
4675 4680 4685
Ile Leu Lys Ala Gly Ala Gly Val Pro Gly Glu Gln Pro Val Asp Leu
4690 4695 4700
Asn Leu Pro Leu Glu Ala Pro Pro Ile Ser Lys Val Arg Val His Ile
4705 4710 4715 4720
Gln Gly Ala Gln Val Glu Ser Gln Glu Val Thr Ile His Ser Ile Val
4725 4730 4735

Thr Pro Glu Phe Val Asp Leu Ser Val Pro Arg Thr Phe Ser Thr Gln

4740 4745 4750

Ile Val Arg Glu Ser Glu Ile Pro Thr Ser Glu Ile Gln Thr Pro Ser

4755 4760 4765

Tyr Gly Phe Ser Leu Leu Lys Val Lys Ile Pro Glu Pro His Thr Gln

4770 4775 4780

Ala Arg Val Tyr Thr Thr Met Thr Gln His Ser Arg Thr Gln Glu Gly

4785 4790 4795 4800

Thr Glu Glu Ala Pro Ile Gln Ala Thr Pro Gly Val Asp Ser Ile Ser

4805 4810 4815

Gly Asp Leu Gln Pro Asp Thr Gly Glu Pro Phe Glu Met Ile Ser Ser

4820 4825 4830

Ser Val Asn Val Leu Gly Gln Gln Thr Leu Thr Phe Glu Val Pro Ser

4835 4840 4845

Gly His Gln Leu Ala Asp Ser Cys Ser Asp Glu Glu Pro Ala Glu Ile

4850 4855 4860

Leu Glu Phe Pro Pro Asp Asp Ser Gln Glu Ala Thr Thr Pro Leu Ala

4865 4870 4875 4880

Asp Glu Gly Arg Ala Pro Lys Asp Lys Pro Glu Ser Lys Lys Ser Gly

4885 4890 4895

Leu Leu Trp Phe Trp Leu Pro Asn Ile Gly Phe Ser Ser Ser Val Asp

4900 4905 4910

Glu Thr Gly Val Asp Ser Lys Asn Asp Val Gln Arg Ser Ala Pro Ile

4915 4920 4925

Gln Thr Gln Pro Glu Ala Arg Pro Glu Ala Glu Leu Pro Lys Lys Gln

4930 4935 4940

Glu Lys Ala Gly Trp Phe Arg Phe Pro Lys Leu Gly Phe Ser Ser Ser

4945 4950 4955 4960

Pro Thr Lys Lys Ser Lys Ser Thr Glu Asp Gly Ala Glu Leu Glu Glu

4965 4970 4975

Gln Lys Leu Gln Glu Glu Thr Ile Thr Phe Phe Asp Ala Arg Glu Ser

4980 4985 4990

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

4995 5000 5005

Thr Gly Leu Asp Ser Arg Val Met Val Thr Ser Ala Ala Arg Thr Glu

5010 5015 5020

Leu Ile Leu Pro Glu Gln Asp Arg Lys Ala Asp Asp Glu Ser Lys Gly

5025 5030 5035 5040

Ser Gly Leu Gly Pro Asn Glu Gly

5045

<210> 3

<211> 5048

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Leu Phe Gly Ala Ser Ala Pro Gly Lys

1 5 10 15

Ser Met Glu Ala Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp

20 25 30

Val Ser Leu Leu Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser

35 40 45

Val Gln Thr Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln Asp Gly Gln Val Asp

50 55 60

Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Leu Pro Glu Gly Ala Ser Leu Lys Gly

65 70 75 80

His Leu Pro Lys Val Gln Arg Pro Ser Leu Lys Met Pro Lys Val Asp

85 90 95

Leu Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Thr

100 105 110

Ala Pro Asp Val Lys Met Ser Leu Ser Ser Met Glu Val Asp Val Gln

115 120 125

Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser

130 135 140

Leu Ala Asp Lys Glu Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro
145 150 155 160
Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Met
165 170 175
Glu Asp Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser

180 185 190
Leu Ser Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Ala Thr Asp Leu Ser Ile Gln
195 200 205
Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys
210 215 220
Leu Pro Glu Gly Pro Val Pro Glu Gly Ala Gly Pro Lys Val His Leu
225 230 235 240
Pro Lys Val Glu Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys Val Asp Leu Lys
245 250 255

Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro
260 265 270
Lys Ala Glu Val Thr Ala Pro Asp Gly Glu Val Ser Leu Pro Ser Met
275 280 285
Glu Val Asp Val Gln Ala Gln Lys Ala Lys Leu Asp Gly Ala Trp Leu
290 295 300
Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser
305 310 315 320
Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala

325 330 335
Pro Gly Lys Ser Ile Lys Ala Leu Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val
340 345 350
Glu Ala Asp Leu Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr
355 360 365
Asp Leu Ser Ile Gln Pro Ala Ser Thr Asp Leu Lys Val Gln Ala Asp
370 375 380
Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly His Leu Pro Glu Gly Ala Gly

385 390 395 400

Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Glu Met Pro Ser Phe Lys Met Pro
405 410 415
Lys Val Ala Leu Lys Gly Pro Gln Val Asp Val Lys Gly Pro Lys Leu
420 425 430
Asp Leu Lys Ser Pro Lys Ala Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val
435 440 445
Ser Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys Leu
450 455 460
Asp Ser Ala Arg Leu Glu Gly Glu Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val

465 470 475 480
Thr Ala Lys Asp Ser Arg Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser
485 490 495
Phe Gly Ala Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val
500 505 510
Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly
515 520 525
Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu
530 535 540

Glu Val His Ala Gly Gln Val Asp Val Lys Leu Leu Glu Gly His Val
545 550 555 560
Pro Glu Gly Ala Gly Phe Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro
565 570 575
Ser Leu Lys Met Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Val Glu Val
580 585 590
Arg Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly His Lys Ala Glu Val Thr Ala
595 600 605
His Glu Val Ala Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Met Gln Ala

610 615 620
Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly Ala Gln Leu Asp Gly Asp Leu Ser Leu
625 630 635 640

Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys
645 650 655
Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu
660 665 670
Ala Ser Val Asp Leu Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Met Ser Leu
675 680 685

Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser Ile Gln Pro
690 695 700
Pro Ser Thr Asp Leu Glu Leu Gln Ala Gly Gln Leu Asp Val Lys Leu
705 710 715 720
Pro Glu Gly Pro Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro
725 730 735
Lys Leu Gln Met Pro Ser Phe Lys Val Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly
740 745 750
Pro Glu Ile Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Asp Pro Lys

755 760 765
Val Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu
770 775 780
Val Asp Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly Gly Arg Leu Glu
785 790 795 800
Glu Asp Met Ser Leu Ala Asp Lys Asp Leu Thr Thr Lys Asp Ser Lys
805 810 815
Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro
820 825 830

Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu
835 840 845
Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Ala Thr Asp
850 855 860
Leu Ser Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln
865 870 875 880
Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Val Ser Glu Gly Ala Gly Leu
885 890 895

Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys

900 905 910

Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly Pro Lys Leu Asp

915 920 925

Leu Lys Gly Pro Lys Val Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Lys Met Ser

930 935 940

Leu Ser Ser Met Glu Val Asp Val Gln Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp

945 950 955 960

Gly Ala Gln Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Ala Val Thr

965 970 975

Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe

980 985 990

Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val Ser

995 1000 1005

Glu Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp

1010 1015 1020

Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser Ile Gln Ser Pro Ser Ala Asp Leu Glu

1025 1030 1035 1040

Val Gln Ala Gly Gln Val Asn Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Leu Pro

1045 1050 1055

Glu Gly Ala Gly Phe Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro Ser

1060 1065 1070

Leu Lys Met Pro Lys Val Ala Leu Lys Gly Pro Gln Met Asp Val Lys

1075 1080 1085

Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Met Ala Pro

1090 1095 1100

Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Val Glu Ala Pro

1105 1110 1115 1120

Gly Ala Lys Leu Asp Ser Val Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala

1125 1130 1135

Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe

1140 1145 1150

Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala

1155 1160 1165

Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Glu Val Ser Leu Pro

1170 1175 1180

Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Cys Ile Pro Leu Pro

1185 1190 1195 1200

Ser Ala Asp Leu Val Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Met Lys Leu Pro

1205 1210 1215

Glu Gly Gln Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys

1220 1225 1230

Val Asp Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro

1235 1240 1245

Gln Thr Asp Val Lys Gly Ala Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala

1250 1255 1260

Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Met Glu Val

1265 1270 1275 1280

Asp Val Gln Ala Gln Lys Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly

1285 1290 1295

Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Met Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe

1300 1305 1310

Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly

1315 1320 1325

Arg Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val Pro Ala Pro Lys Val Glu Ala

1330 1335 1340

Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu

1345 1350 1355 1360

Ser Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Lys Val Gln Thr Gly Gln Val

1365 1370 1375

Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly His Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys

1380 1385 1390

Gly His Leu Pro Lys Val Glu Met Pro Ser Leu Lys Met Pro Lys Val

1395 1400 1405

Asp Leu Lys Gly Pro Gln Val Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu

1410 1415 1420

Lys Asp Pro Lys Val Glu Met Arg Val Pro Asp Val Glu Val Ser Leu

1425 1430 1435 1440

Pro Ser Met Glu Val Asp Val Gln Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp Ser

1445 1450 1455

Ala His Leu Gln Gly Asp Leu Thr Leu Ala Asn Lys Asp Leu Thr Thr

1460 1465 1470

Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly

1475 1480 1485

Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val Ser Pro

1490 1495 1500

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

1505 1510 1515 1520

Pro Lys Val Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser

1525 1530 1535

Val Glu Val Asp Val Lys Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg

1540 1545 1550

Leu Glu Gly Asp Met Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp

1555 1560 1565

Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Leu Ser Phe Gly Val Ser

1570 1575 1580

Ala Leu Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Ala Asp Val Ser Ala Leu Lys

1585 1590 1595 1600

Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr

1605 1610 1615

Thr Asp Leu Ser Val Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln Ala

1620 1625 1630

Gly Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Val Pro Glu Gly Ala

1635 1640 1645

Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Leu Gln Met Pro Ser Phe Lys Met
1650 1655 1660

Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly Pro Lys
1665 1670 1675 1680

Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Thr Asp Val Met Ala Pro Asp Val Glu
1685 1690 1695

Val Ser Gln Pro Ser Val Glu Val Asp Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys
1700 1705 1710

Leu Asp Gly Ala Trp Leu Glu Gly Asp Leu Ser Val Ala Asp Lys Asp
1715 1720 1725

Val Thr Thr Lys Asp Ser Arg Phe Lys Ile Pro Lys Phe Lys Met Pro
1730 1735 1740

Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp
1745 1750 1755 1760

Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Gly Ser Leu Ser Ser Met Gln
1765 1770 1775

Gly Asp Leu Lys Ala Thr Asp Leu Ser Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp
1780 1785 1790

Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro
1795 1800 1805

Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met
1810 1815 1820

Pro Ser Phe Lys Met Pro Glu Met Asp Leu Lys Gly Pro Gln Leu Asp
1825 1830 1835 1840

Val Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Thr
1845 1850 1855

Ala Pro Asp Val Glu Met Ser Leu Ser Ser Met Glu Val Asp Val Gln
1860 1865 1870

Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser
1875 1880 1885

Leu Ala Asp Lys Gly Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro
1890 1895 1900

Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Arg Val Ser Ala Pro Gly Glu Ser Ile

1905 1910 1915 1920

Glu Ala Leu Val Asp Val Ser Glu Leu Lys Val Glu Ala Asp Met Ser

1925 1930 1935

Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Ile Ser Ile Gln

1940 1945 1950

Pro Pro Ser Ala Gln Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys

1955 1960 1965

Leu Pro Glu Gly His Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu

1970 1975 1980

Pro Lys Leu Gln Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Glu Val Asp Leu Lys

1985 1990 1995 2000

Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly Pro Asn Val Asp Leu Lys Gly Pro

2005 2010 2015

Lys Ala Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Lys Met Ser Leu Ser Ser Met

2020 2025 2030

Glu Val Asp Val Gln Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu

2035 2040 2045

Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Gly Met Thr Ala Lys Asp Ser

2050 2055 2060

Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala

2065 2070 2075 2080

Pro Gly Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val Asp Val Ser Glu Leu Lys Val

2085 2090 2095

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

2100 2105 2110

Asp Ile Arg Ile Gln Pro Pro Ser Ala Gln Leu Glu Val Gln Ala Gly

2115 2120 2125

Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly His Val Pro Glu Gly Ala Gly

2130 2135 2140

Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro Ser Phe Lys Met Pro

2145 2150 2155 2160

Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly Pro Lys Leu

2165 2170 2175

Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val

2180 2185 2190

Ser Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Val Glu Ala Pro Arg Ala Lys Leu

2195 2200 2205

Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val

2210 2215 2220

Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser

2225 2230 2235 2240

Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu Val Ser Val Asp Val

2245 2250 2255

Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Glu Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly

2260 2265 2270

Asp Leu Lys Thr Thr Asp Ile Ser Ile Glu Pro Pro Ser Ala Gln Leu

2275 2280 2285

Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Leu Lys Leu Pro Glu Gly His Val

2290 2295 2300

Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Leu Gln Met Pro

2305 2310 2315 2320

Ser Phe Lys Met Pro Lys Val Asp Arg Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val

2325 2330 2335

Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Thr Asp Val Thr Ala

2340 2345 2350

Pro Asp Val Glu Val Ser Gln Pro Gly Met Glu Val Asp Val Glu Ala

2355 2360 2365

Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu

2370 2375 2380

Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys

2385 2390 2395 2400

Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Ile Glu

2405 2410 2415

Val Leu Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Leu Ser Leu

2420 2425 2430

Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Asn Thr Asp Ile Ser Ile Glu Pro

2435 2440 2445

Pro Ser Ala Gln Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys Leu

2450 2455 2460

Pro Glu Gly His Val Leu Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro

2465 2470 2475 2480

Lys Leu Gln Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys Val Asp Arg Lys Gly

2485 2490 2495

Pro Gln Ile Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys

2500 2505 2510

Met Asp Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Gln Pro Ser Met Glu

2515 2520 2525

Val Asp Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu

2530 2535 2540

Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys

2545 2550 2555 2560

Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Tyr Arg Ala Ser Ala Pro

2565 2570 2575

Gly Lys Ser Ile Gln Ala Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Ala Glu

2580 2585 2590

Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp

2595 2600 2605

Leu Ser Ile Gln Leu Pro Ser Val Asp Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln

2610 2615 2620

Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly His Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu

2625 2630 2635 2640

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

2645 2650 2655

Val Asp Leu Lys Ser Pro Gln Val Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp
2660 2665 2670
Leu Lys Val Pro Lys Ala Glu Val Thr Val Pro Asp Val Glu Val Ser
2675 2680 2685
Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Val Gln Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp
2690 2695 2700

Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Glu Lys Asp Val Thr
2705 2710 2715 2720
Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe
2725 2730 2735
Gly Val Ser Ala Pro Gly Arg Ser Ile Glu Ala Ser Leu Asp Val Ser
2740 2745 2750
Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Ser Ser Met Gln Gly Asp
2755 2760 2765
Leu Lys Ala Thr Asp Leu Ser Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu

2770 2775 2780
Val Gln Ala Val Gln Val Asp Val Glu Leu Leu Glu Gly Pro Val Pro
2785 2790 2795 2800
Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Glu Met Pro Ser
2805 2810 2815
Leu Lys Thr Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys
2820 2825 2830
Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Arg Val Pro
2835 2840 2845

Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Val Asp Val Gln Ala Pro
2850 2855 2860
Lys Ala Lys Leu Asp Ala Gly Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala
2865 2870 2875 2880
Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe
2885 2890 2895
Lys Met Pro Ser Phe Arg Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Met Glu Ala
2900 2905 2910

Ser Val Asp Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Pro

2915 2920 2925

Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser Ile Gln Pro Pro

2930 2935 2940

Ser Ala Asp Leu Lys Val Gln Ala Gly Gln Met Asp Val Lys Leu Pro

2945 2950 2955 2960

Glu Gly Gln Val Pro Glu Gly Ala Gly Leu Lys Glu His Leu Pro Lys

2965 2970 2975

Val Glu Met Pro Ser Leu Lys Met Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro

2980 2985 2990

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

2995 3000 3005

Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Val

3010 3015 3020

Asp Val Gln Ala Pro Arg Ala Lys Leu Asp Ser Ala Gln Leu Glu Gly

3025 3030 3035 3040

Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe

3045 3050 3055

Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly

3060 3065 3070

Lys Ser Ile Glu Ala Ser Val His Val Ser Ala Pro Lys Val Glu Ala

3075 3080 3085

Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu

3090 3095 3100

Ser Ile Gln Pro His Ser Ala Asp Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Val

3105 3110 3115 3120

Asp Met Lys Leu Leu Glu Gly His Val Pro Glu Glu Ala Gly Leu Lys

3125 3130 3135

Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro Ser Phe Lys Met Pro Lys Val

3140 3145 3150

Asp Leu Lys Gly Pro Glu Ile Asp Ile Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu

3155 3160 3165

Lys Asp Pro Lys Val Glu Val Thr Ala Pro Asp Val Glu Val Ser Leu

3170 3175 3180

Pro Ser Val Glu Val Asp Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Gly

3185 3190 3195 3200

Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Met Thr Ala

3205 3210 3215

Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly

3220 3225 3230

Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Met Glu Ala Ser Val Asp Val Thr Ala

3235 3240 3245

Pro Lys Val Glu Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu

3250 3255 3260

Lys Ala Thr Asp Leu Ser Val Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val

3265 3270 3275 3280

Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Val Pro Glu

3285 3290 3295

Gly Ala Ser Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Gln Met Pro Ser Phe

3300 3305 3310

Lys Met Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Lys Gly

3315 3320 3325

Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Thr Ala Pro Asp

3330 3335 3340

Val Lys Met Ser Leu Ser Ser Met Glu Val Asp Val Gln Ala Pro Arg

3345 3350 3355 3360

Ala Lys Leu Asp Gly Val Gln Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp

3365 3370 3375

Lys Asp Val Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys

3380 3385 3390

Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys Ser Met Glu Ala Ser

3395 3400 3405

Val Asp Val Ser Glu Leu Lys Ala Lys Ala Asp Val Ser Leu Pro Ser

3410 3415 3420

Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr Asp Leu Ser Ile Gln Ser Pro Ser
3425 3430 3435 3440
Ala Asp Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Val Asp Val Lys Leu Pro Glu
3445 3450 3455
Gly Pro Leu Pro Lys Gly Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val
3460 3465 3470
Gln Met Pro Cys Leu Lys Met Pro Lys Val Ala Leu Lys Gly Pro Gln
3475 3480 3485
Val Asp Val Lys Gly Pro Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Asp

3490 3495 3500
Val Met Thr Pro Val Val Glu Val Ser Leu Pro Ser Met Glu Val Asp
3505 3510 3515 3520
Val Glu Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Ser Val Arg Leu Glu Gly Asp
3525 3530 3535
Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Met Thr Ala Lys Asp Ser Lys Phe Lys
3540 3545 3550
Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Val Ser Ala Pro Gly Lys
3555 3560 3565

Ser Ile Glu Ala Ser Leu Asp Val Ser Ala Leu Lys Val Glu Ala Asp
3570 3575 3580
Val Ser Leu Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys Thr Thr His Leu Ser
3585 3590 3595 3600
Ile Gln Pro Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln Ala Gly Gln Glu Asp
3605 3610 3615
Val Lys Leu Pro Glu Gly Pro Val His Glu Gly Ala Gly Leu Lys Gly
3620 3625 3630
His Leu Pro Lys Leu Gln Met Pro Ser Phe Lys Val Pro Lys Val Asp

3635 3640 3645
Leu Lys Gly Pro Gln Ile Asp Val Asn Val Pro Lys Leu Asp Leu Lys
3650 3655 3660

Gly Pro Lys Val Glu Val Thr Ser Pro Asn Leu Asp Val Ser Leu Pro
3665 3670 3675 3680
Ser Met Glu Val Asp Ile Gln Ala Pro Gly Ala Lys Leu Asp Ser Thr
3685 3690 3695
Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala Asp Lys Asp Val Thr Ala Lys
3700 3705 3710

Asp Ser Lys Phe Lys Met Pro Lys Phe Lys Met Pro Ser Phe Gly Met
3715 3720 3725
Leu Ser Pro Gly Lys Ser Ile Glu Val Ser Val Asp Val Ser Ala Pro
3730 3735 3740
Lys Met Glu Ala Asp Met Ser Ile Pro Ser Met Gln Gly Asp Leu Lys
3745 3750 3755 3760
Thr Thr Asp Leu Arg Ile Gln Ala Pro Ser Ala Asp Leu Glu Val Gln
3765 3770 3775
Ala Gly Gln Val Asp Leu Lys Leu Pro Glu Gly His Met Pro Glu Val

3780 3785 3790
Ala Gly Leu Lys Gly His Leu Pro Lys Val Glu Met Pro Ser Phe Lys
3795 3800 3805
Met Pro Lys Val Asp Leu Lys Gly Pro Gln Val Asp Val Lys Gly Pro
3810 3815 3820
Lys Leu Asp Leu Lys Gly Pro Lys Ala Glu Val Met Ala Pro Asp Val
3825 3830 3835 3840
Glu Val Ser Leu Pro Ser Val Glu Thr Asp Val Gln Ala Pro Gly Ser
3845 3850 3855

Met Leu Asp Gly Ala Arg Leu Glu Gly Asp Leu Ser Leu Ala His Glu
3860 3865 3870
Asp Val Ala Gly Lys Asp Ser Lys Phe Gln Gly Pro Lys Leu Ser Thr
3875 3880 3885
Ser Gly Phe Glu Trp Ser Ser Lys Lys Val Ser Met Ser Ser Ser Glu
3890 3895 3900
Ile Glu Gly Asn Val Thr Phe His Glu Lys Thr Ser Thr Phe Pro Ile
3905 3910 3915 3920

Val Glu Ser Val Val His Glu Gly Asp Leu His Asp Pro Ser Arg Asp

3925 3930 3935

Gly Asn Leu Gly Leu Ala Val Gly Glu Val Gly Met Asp Ser Lys Phe

3940 3945 3950

Lys Lys Leu His Phe Lys Val Pro Lys Val Ser Phe Ser Ser Thr Lys

3955 3960 3965

Thr Pro Lys Asp Ser Leu Val Pro Gly Ala Lys Ser Ser Ile Gly Leu

3970 3975 3980

Ser Thr Ile Pro Leu Ser Ser Ser Glu Cys Ser Ser Phe Glu Leu Gln

3985 3990 3995 4000

Gln Val Ser Ala Cys Ser Glu Pro Ser Met Gln Met Pro Lys Val Gly

4005 4010 4015

Phe Ala Gly Phe Pro Ser Ser Arg Leu Asp Leu Thr Gly Pro His Phe

4020 4025 4030

Glu Ser Ser Ile Leu Ser Pro Cys Glu Asp Val Thr Leu Thr Lys Tyr

4035 4040 4045

Gln Val Thr Val Pro Arg Ala Ala Leu Ala Pro Glu Leu Ala Leu Glu

4050 4055 4060

Ile Pro Ser Gly Ser Gln Ala Asp Ile Pro Leu Pro Lys Thr Glu Cys

4065 4070 4075 4080

Ser Thr Asp Leu Gln Pro Pro Glu Gly Val Pro Thr Ser Gln Ala Glu

4085 4090 4095

Ser His Ser Gly Pro Leu Asn Ser Met Ile Pro Val Ser Leu Gly Gln

4100 4105 4110

Val Ser Phe Pro Lys Phe Tyr Lys Pro Lys Phe Val Phe Ser Val Pro

4115 4120 4125

Gln Met Ala Val Pro Glu Gly Asp Leu His Ala Ala Val Gly Ala Pro

4130 4135 4140

Val Met Ser Pro Leu Ser Pro Gly Glu Arg Val Gln Cys Pro Leu Pro

4145 4150 4155 4160

Ser Thr Gln Leu Pro Ser Pro Gly Thr Cys Val Ser Gln Gly Pro Glu

4165 4170 4175

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

4180 4185 4190

Pro Ser Glu Asp Ala Asp His Glu Gly Lys Gly Ser Pro Leu Lys Met

4195 4200 4205

Pro Lys Ile Lys Leu Pro Ser Phe Arg Trp Ser Pro Lys Lys Glu Thr

4210 4215 4220

Gly Pro Lys Val Asp Pro Glu Cys Ser Val Glu Asp Ser Lys Leu Ser

4225 4230 4235 4240

Leu Val Leu Asp Lys Asp Glu Val Ala Pro Gln Ser Ala Ile His Met

4245 4250 4255

Asp Leu Pro Pro Glu Arg Asp Gly Glu Lys Gly Arg Ser Thr Lys Pro

4260 4265 4270

Gly Phe Ala Met Pro Lys Leu Ala Leu Pro Lys Met Lys Ala Ser Lys

4275 4280 4285

Ser Gly Val Ser Leu Pro Gln Arg Asp Val Asp Pro Ser Leu Ser Ser

4290 4295 4300

Ala Thr Ala Gly Gly Ser Phe Gln Asp Thr Glu Lys Ala Ser Ser Asp

4305 4310 4315 4320

Gly Gly Arg Gly Gly Leu Gly Ala Thr Ala Ser Ala Thr Gly Ser Glu

4325 4330 4335

Gly Val Asn Leu His Arg Pro Gln Val His Ile Pro Ser Leu Gly Phe

4340 4345 4350

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

4355 4360 4365

Pro Glu Ala Asp Leu Pro Leu Pro Lys His Asp Leu Ser Thr Glu Gly

4370 4375 4380

Asp Ser Arg Gly Cys Gly Leu Gly Asp Val Pro Val Ser Gln Pro Cys

4385 4390 4395 4400

Gly Glu Gly Ile Ala Pro Thr Pro Glu Asp Pro Leu Gln Pro Ser Cys

4405 4410 4415

Arg Lys Pro Asp Ala Glu Val Leu Thr Val Glu Ser Pro Glu Glu Glu

4420 4425 4430

Ala Met Thr Lys Tyr Ser Gln Glu Ser Trp Phe Lys Met Pro Lys Phe
4435 4440 4445
Arg Met Pro Ser Leu Arg Arg Ser Phe Arg Asp Arg Gly Gly Ala Gly
4450 4455 4460
Lys Leu Glu Val Ala Gln Thr Gln Ala Pro Ala Ala Thr Gly Gly Glu
4465 4470 4475 4480
Ala Ala Ala Lys Val Lys Glu Phe Leu Val Ser Gly Ser Asn Val Glu
4485 4490 4495
Ala Ala Met Ser Leu Gln Leu Pro Glu Ala Asp Ala Glu Val Thr Ala

4500 4505 4510
Ser Glu Ser Lys Ser Ser Thr Asp Ile Leu Arg Cys Asp Leu Asp Ser
4515 4520 4525
Thr Gly Leu Lys Leu His Leu Ser Thr Ala Gly Met Thr Gly Asp Glu
4530 4535 4540
Leu Ser Thr Ser Glu Val Arg Ile His Pro Ser Lys Gly Pro Leu Pro
4545 4550 4555 4560
Phe Gln Met Pro Gly Met Arg Leu Pro Glu Thr Gln Val Leu Pro Gly
4565 4570 4575

Glu Ile Asp Glu Thr Pro Leu Ser Lys Pro Gly His Asp Leu Ala Ser
4580 4585 4590
Met Glu Asp Lys Thr Glu Lys Trp Ser Ser Gln Pro Glu Gly Pro Leu
4595 4600 4605
Lys Leu Lys Ala Ser Ser Thr Asp Met Pro Ser Gln Ile Ser Val Val
4610 4615 4620
Asn Val Asp Gln Leu Trp Glu Asp Ser Val Leu Thr Val Lys Phe Pro
4625 4630 4635 4640
Lys Leu Met Val Pro Arg Phe Ser Phe Pro Ala Pro Ser Ser Glu Asp

4645 4650 4655
Asp Val Phe Ile Pro Thr Val Arg Glu Val Gln Cys Pro Glu Ala Asn
4660 4665 4670

Ile Asp Thr Ala Leu Cys Lys Glu Ser Pro Gly Leu Trp Gly Ala Ser
4675 4680 4685
Ile Leu Lys Ala Gly Ala Gly Val Pro Gly Glu Gln Pro Val Asp Leu
4690 4695 4700
Asn Leu Pro Leu Glu Ala Pro Pro Ile Ser Lys Val Arg Val His Ile
4705 4710 4715 4720

Gln Gly Ala Gln Val Glu Ser Gln Glu Val Thr Ile His Ser Ile Val
4725 4730 4735
Thr Pro Glu Phe Val Asp Leu Ser Val Pro Arg Thr Phe Ser Thr Gln
4740 4745 4750
Ile Val Arg Glu Ser Glu Ile Pro Thr Ser Glu Ile Gln Thr Pro Ser
4755 4760 4765
Tyr Gly Phe Ser Leu Leu Lys Val Lys Ile Pro Glu Pro His Thr Gln
4770 4775 4780
Ala Arg Val Tyr Thr Thr Met Thr Gln His Ser Arg Thr Gln Glu Gly

4785 4790 4795 4800
Thr Glu Glu Ala Pro Ile Gln Ala Thr Pro Gly Val Asp Ser Ile Ser
4805 4810 4815
Gly Asp Leu Gln Pro Asp Thr Gly Glu Pro Phe Glu Met Ile Ser Ser
4820 4825 4830
Ser Val Asn Val Leu Gly Gln Gln Thr Leu Thr Phe Glu Val Pro Ser
4835 4840 4845
Gly His Gln Leu Ala Asp Ser Cys Ser Asp Glu Glu Pro Ala Glu Ile
4850 4855 4860

Leu Glu Phe Pro Pro Asp Asp Ser Gln Glu Ala Thr Thr Pro Leu Ala
4865 4870 4875 4880
Asp Glu Gly Arg Ala Pro Lys Asp Lys Pro Glu Ser Lys Lys Ser Gly
4885 4890 4895
Leu Leu Trp Phe Trp Leu Pro Asn Ile Gly Phe Ser Ser Ser Val Asp
4900 4905 4910
Glu Thr Gly Val Asp Ser Lys Asn Asp Val Gln Arg Ser Ala Pro Ile
4915 4920 4925

Gln Thr Gln Pro Glu Ala Arg Pro Glu Ala Glu Leu Pro Lys Lys Gln

4930 4935 4940

Glu Lys Ala Gly Trp Phe Arg Phe Pro Lys Leu Gly Phe Ser Ser Ser

4945 4950 4955 4960

Pro Thr Lys Lys Ser Lys Ser Thr Glu Asp Gly Ala Glu Leu Glu Glu

4965 4970 4975

Gln Lys Leu Gln Glu Glu Thr Ile Thr Phe Phe Asp Ala Arg Glu Ser

4980 4985 4990

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

4995 5000 5005

Thr Gly Leu Asp Ser Arg Val Met Val Thr Ser Ala Ala Arg Thr Glu

5010 5015 5020

Leu Ile Leu Pro Glu Gln Asp Arg Lys Ala Asp Asp Glu Ser Lys Gly

5025 5030 5035 5040

Ser Gly Leu Gly Pro Asn Glu Gly

5045

<210> 4

<211> 2731

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (216)..(2315)

<400> 4

gcgcttggcg ggagatagaa aagtgcttca acccgcgccg gcggcgactg cagttcctgc 60

gagcgaggag cgcgggacct gctgacacgc tgacgccttc gagcgcggcc cggggcccgg 120

agcggccgga gcagcccggg tcctgacccc ggcccggctc ccgctccggg ctctgccggc 180

gggcgggcga gcgcggcgcg gtccgggccg ggggg atg tct cgg cgg acg 230

Met Ser Arg Arg Thr

1 5

cgc tgc gag gat ctg gat gag ctg cac tac cag gac aca gat tca gat 278

Arg Cys Glu Asp Leu Asp Glu Leu His Tyr Gln Asp Thr Asp Ser Asp

```
                10                  15                  20
gtg ccg gag cag agg gat agc aag tgc aag gtc aaa tgg acc cat gag          326
Val Pro Glu Gln Arg Asp Ser Lys Cys Lys Val Lys Trp Thr His Glu
            25                  30                  35
gag gac gag cag ctg agg gcc ctg gtg agg cag ttt gga cag cag gac          374
Glu Asp Glu Gln Leu Arg Ala Leu Val Arg Gln Phe Gly Gln Gln Asp
        40                  45                  50
tgg aag ttc ctg gcc agc cac ttc cct aac cgc act gac cag caa tgc          422

Trp Lys Phe Leu Ala Ser His Phe Pro Asn Arg Thr Asp Gln Gln Cys
    55                  60                  65
cag tac agg tgg ctg aga gtt ttg aat cca gac ctt gtc aag ggg cca          470
Gln Tyr Arg Trp Leu Arg Val Leu Asn Pro Asp Leu Val Lys Gly Pro
70                  75                  80                  85
tgg acc aaa gag gaa gac caa aaa gtc atc gag ctg gtt aag aag tat          518
Trp Thr Lys Glu Glu Asp Gln Lys Val Ile Glu Leu Val Lys Lys Tyr
                90                  95                  100

ggc aca aag cag tgg aca ctg att gcc aag cac ctg aag ggc cgg ctg          566
Gly Thr Lys Gln Trp Thr Leu Ile Ala Lys His Leu Lys Gly Arg Leu
            105                 110                 115
ggg aag cag tgc cgt gaa cgc tgg cac aac cac ctc aac cct gag gtg          614
Gly Lys Gln Cys Arg Glu Arg Trp His Asn His Leu Asn Pro Glu Val
        120                 125                 130
aag aag tct tgc tgg acc gag gag gag gac cgc atc atc tgc gag gcc          662

Lys Lys Ser Cys Trp Thr Glu Glu Glu Asp Arg Ile Ile Cys Glu Ala
    135                 140                 145
cac aag gtg ctg ggc aac cgc tgg gcc gag atc gcc aag atg ttg cca          710
His Lys Val Leu Gly Asn Arg Trp Ala Glu Ile Ala Lys Met Leu Pro
150                 155                 160                 165
ggg agg aca gac aat gct gtg aag aat cac tgg aac tct acc atc aaa          758
Gly Arg Thr Asp Asn Ala Val Lys Asn His Trp Asn Ser Thr Ile Lys
                170                 175                 180
```

```
agg aag gtg gac aca gga ggc ttc ttg agc gag tcc aaa gac tgc aag          806
Arg Lys Val Asp Thr Gly Gly Phe Leu Ser Glu Ser Lys Asp Cys Lys
            185                 190                 195
ccc cca gtg tac ttg ctg ctg gag ctc gag gac aag gac ggc ctc cag          854
Pro Pro Val Tyr Leu Leu Leu Glu Leu Glu Asp Lys Asp Gly Leu Gln
        200                 205                 210
agt gcc cag ccc acg gaa ggc cag gga agt ctt ctg acc aac tgg ccc          902

Ser Ala Gln Pro Thr Glu Gly Gln Gly Ser Leu Leu Thr Asn Trp Pro
    215                 220                 225
tcc gtc cct cct acc ata aag gag gag gaa aac agt gag gag gaa ctt          950
Ser Val Pro Pro Thr Ile Lys Glu Glu Glu Asn Ser Glu Glu Glu Leu
230                 235                 240                 245
gca gca gcc acc aca tcg aag gaa cag gag ccc atc ggt aca gat ctg          998
Ala Ala Ala Thr Thr Ser Lys Glu Gln Glu Pro Ile Gly Thr Asp Leu
                250                 255                 260

gac gca gtg cga aca cca gag ccc ttg gag gaa ttc ccg aag cgt gag         1046
Asp Ala Val Arg Thr Pro Glu Pro Leu Glu Glu Phe Pro Lys Arg Glu
            265                 270                 275
gac cag gaa ggc tcc cca cca gaa acg agc ctg cct tac aag tgg gtg         1094
Asp Gln Glu Gly Ser Pro Pro Glu Thr Ser Leu Pro Tyr Lys Trp Val
        280                 285                 290
gtg gag gca gct aac ctc ctc atc ccc gct gtg ggt tct agc ctc tct         1142

Val Glu Ala Ala Asn Leu Leu Ile Pro Ala Val Gly Ser Ser Leu Ser
    295                 300                 305
gaa gcc ctg gac ttg atc gag tcg gac cct gat gct tgg tgt gac ctg         1190
Glu Ala Leu Asp Leu Ile Glu Ser Asp Pro Asp Ala Trp Cys Asp Leu
310                 315                 320                 325
agt aaa ttt gac ctc cct gag gaa cca tct gca gag gac agt atc aac         1238
Ser Lys Phe Asp Leu Pro Glu Glu Pro Ser Ala Glu Asp Ser Ile Asn
                330                 335                 340

aac agc cta gtg cag ctg caa gcg tca cat cag cag caa gtc ctg cca         1286
```

```
Asn Ser Leu Val Gln Leu Gln Ala Ser His Gln Gln Gln Val Leu Pro
            345                 350                 355
ccc cgc cag cct tcc gcc ctg gtg ccc agt gtg acc gag tac cgc ctg        1334
Pro Arg Gln Pro Ser Ala Leu Val Pro Ser Val Thr Glu Tyr Arg Leu
        360                 365                 370
gat ggc cac acc atc tca gac ctg agc cgg agc agc cgg ggc gag ctg        1382

Asp Gly His Thr Ile Ser Asp Leu Ser Arg Ser Ser Arg Gly Glu Leu
    375                 380                 385
atc ccc atc tcc ccc agc act gaa gtc ggg ggc tct ggc att ggc aca        1430
Ile Pro Ile Ser Pro Ser Thr Glu Val Gly Gly Ser Gly Ile Gly Thr
390                 395                 400                 405
ccg ccc tct gtg ctc aag cgg cag agg aag agg cgt gtg gct ctg tcc        1478
Pro Pro Ser Val Leu Lys Arg Gln Arg Lys Arg Arg Val Ala Leu Ser
                410                 415                 420

cct gtc act gag aat agc acc agt ctg tcc ttc ctg gat tcc tgt aac        1526
Pro Val Thr Glu Asn Ser Thr Ser Leu Ser Phe Leu Asp Ser Cys Asn
            425                 430                 435
agc ctc acg ccc aag agc aca cct gtt aag acc ctg ccc ttc tcg ccc        1574
Ser Leu Thr Pro Lys Ser Thr Pro Val Lys Thr Leu Pro Phe Ser Pro
        440                 445                 450
tcc cag ttt ctg aac ttc tgg aac aaa cag gac aca ttg gag ctg gag        1622

Ser Gln Phe Leu Asn Phe Trp Asn Lys Gln Asp Thr Leu Glu Leu Glu
    455                 460                 465
agc ccc tcg ctg aca tcc acc cca gtg tgc agc cag aag gtg gtg gtc        1670
Ser Pro Ser Leu Thr Ser Thr Pro Val Cys Ser Gln Lys Val Val Val
470                 475                 480                 485
acc aca cca ctg cac cgg gac aag aca ccc ctg cac cag aaa cat gct        1718
Thr Thr Pro Leu His Arg Asp Lys Thr Pro Leu His Gln Lys His Ala
                490                 495                 500

gcg ttt gta acc cca gat cag aag tac tcc atg gac aac act ccc cac        1766
Ala Phe Val Thr Pro Asp Gln Lys Tyr Ser Met Asp Asn Thr Pro His
```

```
            505                 510                 515
acg cca acc ccg ttc aag aac gcc ctg gag aag tac gga ccc ctg aag        1814
Thr Pro Thr Pro Phe Lys Asn Ala Leu Glu Lys Tyr Gly Pro Leu Lys
        520                 525                 530
ccc ctg cca cag acc ccg cac ctg gag gag gac ttg aag gag gtg ctg        1862

Pro Leu Pro Gln Thr Pro His Leu Glu Glu Asp Leu Lys Glu Val Leu
    535                 540                 545
cgt tct gag gct ggc atc gaa ctc atc atc gag gac gac atc agg ccc        1910
Arg Ser Glu Ala Gly Ile Glu Leu Ile Ile Glu Asp Asp Ile Arg Pro
550                 555                 560                 565
gag aag cag aag agg aag cct ggg ctg cgg cgg agc ccc atc aag aaa        1958
Glu Lys Gln Lys Arg Lys Pro Gly Leu Arg Arg Ser Pro Ile Lys Lys
                570                 575                 580

gtc cgg aag tct ctg gct ctt gac att gtg gat gag gat gtg aag ctg        2006
Val Arg Lys Ser Leu Ala Leu Asp Ile Val Asp Glu Asp Val Lys Leu
            585                 590                 595
atg atg tcc aca ctg ccc aag tct cta tcc ttg ccg aca act gcc cct        2054
Met Met Ser Thr Leu Pro Lys Ser Leu Ser Leu Pro Thr Thr Ala Pro
        600                 605                 610
tca aac tct tcc agc ctc acc ctg tca ggt atc aaa gaa gac aac agc        2102

Ser Asn Ser Ser Ser Leu Thr Leu Ser Gly Ile Lys Glu Asp Asn Ser
    615                 620                 625
ttg ctc aac cag ggc ttc ttg cag gcc aag ccc gag aag gca gca gtg        2150
Leu Leu Asn Gln Gly Phe Leu Gln Ala Lys Pro Glu Lys Ala Ala Val
630                 635                 640                 645
gcc cag aag ccc cga agc cac ttc acg aca cct gcc cct atg tcc agt        2198
Ala Gln Lys Pro Arg Ser His Phe Thr Thr Pro Ala Pro Met Ser Ser
                650                 655                 660

gcc tgg aag acg gtg gcc tgc ggg ggg acc agg gac cag ctt ttc atg        2246
Ala Trp Lys Thr Val Ala Cys Gly Gly Thr Arg Asp Gln Leu Phe Met
            665                 670                 675
```

cag gag aaa gcc cgg cag ctc ctg ggc cgc ctg aag ccc agc cac aca 2294

Gln Glu Lys Ala Arg Gln Leu Leu Gly Arg Leu Lys Pro Ser His Thr

680 685 690

tct cgg acc ctc atc ttg tcc tgagg tgttgagggt gtcacgagcc 2340

Ser Arg Thr Leu Ile Leu Ser

695 700

cattctcatg tttacagggg ttgtgggggc agaggggtc tgtgaatctg agagtcattc 2400

aggtgacctc ctgcagggag ccttctgcca ccagcccctc cccagactct caggtggagg 2460

caacagggcc atgtgctgcc ctgttgccga gcccagctgt gggcggctcc tggtgctaac 2520

aacaaagttc cacttccagg tctgcctggt tccctcccca aggccacagg gagctccgtc 2580

agcttctccc aagcccacgt caggcctggc ctcatctcag accctgctta ggatggggga 2640

tgtggccagg ggtgctcctg tgctcaccct ctcttggtgc attttttgg aagaataaaa 2700

ttgcctctct cttaaaaaaa aaaaaaaaaa a 2731

<210> 5

<211> 700

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Ser Arg Arg Thr Arg Cys Glu Asp Leu Asp Glu Leu His Tyr Gln

1 5 10 15

Asp Thr Asp Ser Asp Val Pro Glu Gln Arg Asp Ser Lys Cys Lys Val

20 25 30

Lys Trp Thr His Glu Glu Asp Glu Gln Leu Arg Ala Leu Val Arg Gln

35 40 45

Phe Gly Gln Gln Asp Trp Lys Phe Leu Ala Ser His Phe Pro Asn Arg

50 55 60

Thr Asp Gln Gln Cys Gln Tyr Arg Trp Leu Arg Val Leu Asn Pro Asp

65 70 75 80

Leu Val Lys Gly Pro Trp Thr Lys Glu Glu Asp Gln Lys Val Ile Glu

85 90 95

Leu Val Lys Lys Tyr Gly Thr Lys Gln Trp Thr Leu Ile Ala Lys His

100 105 110

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

180 185 190
Ser Lys Asp Cys Lys Pro Pro Val Tyr Leu Leu Leu Glu Leu Glu Asp
195 200 205
Lys Asp Gly Leu Gln Ser Ala Gln Pro Thr Glu Gly Gln Gly Ser Leu
210 215 220
Leu Thr Asn Trp Pro Ser Val Pro Pro Thr Ile Lys Glu Glu Glu Asn
225 230 235 240
Ser Glu Glu Glu Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ser Lys Glu Gln Glu Pro
245 250 255

Ile Gly Thr Asp Leu Asp Ala Val Arg Thr Pro Glu Pro Leu Glu Glu
260 265 270
Phe Pro Lys Arg Glu Asp Gln Glu Gly Ser Pro Pro Glu Thr Ser Leu
275 280 285
Pro Tyr Lys Trp Val Val Glu Ala Ala Asn Leu Leu Ile Pro Ala Val
290 295 300
Gly Ser Ser Leu Ser Glu Ala Leu Asp Leu Ile Glu Ser Asp Pro Asp
305 310 315 320
Ala Trp Cys Asp Leu Ser Lys Phe Asp Leu Pro Glu Glu Pro Ser Ala

325 330 335
Glu Asp Ser Ile Asn Asn Ser Leu Val Gln Leu Gln Ala Ser His Gln
340 345 350

Gln Gln Val Leu Pro Pro Arg Gln Pro Ser Ala Leu Val Pro Ser Val
355 360 365

Thr Glu Tyr Arg Leu Asp Gly His Thr Ile Ser Asp Leu Ser Arg Ser
370 375 380

Ser Arg Gly Glu Leu Ile Pro Ile Ser Pro Ser Thr Glu Val Gly Gly
385 390 395 400

Ser Gly Ile Gly Thr Pro Pro Ser Val Leu Lys Arg Gln Arg Lys Arg
405 410 415

Arg Val Ala Leu Ser Pro Val Thr Glu Asn Ser Thr Ser Leu Ser Phe
420 425 430

Leu Asp Ser Cys Asn Ser Leu Thr Pro Lys Ser Thr Pro Val Lys Thr
435 440 445

Leu Pro Phe Ser Pro Ser Gln Phe Leu Asn Phe Trp Asn Lys Gln Asp
450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Lys Val Val Val Thr Thr Pro Leu His Arg Asp Lys Thr Pro Leu
485 490 495

His Gln Lys His Ala Ala Phe Val Thr Pro Asp Gln Lys Tyr Ser Met
500 505 510

Asp Asn Thr Pro His Thr Pro Thr Pro Phe Lys Asn Ala Leu Glu Lys
515 520 525

Tyr Gly Pro Leu Lys Pro Leu Pro Gln Thr Pro His Leu Glu Glu Asp
530 535 540

Leu Lys Glu Val Leu Arg Ser Glu Ala Gly Ile Glu Leu Ile Ile Glu
545 550 555 560

Asp Asp Ile Arg Pro Glu Lys Gln Lys Arg Lys Pro Gly Leu Arg Arg
565 570 575

Ser Pro Ile Lys Lys Val Arg Lys Ser Leu Ala Leu Asp Ile Val Asp
580 585 590

Glu Asp Val Lys Leu Met Met Ser Thr Leu Pro Lys Ser Leu Ser Leu
595 600 605

Pro Thr Thr Ala Pro Ser Asn Ser Ser Ser Leu Thr Leu Ser Gly Ile

610 615 620

Lys Glu Asp Asn Ser Leu Leu Asn Gln Gly Phe Leu Gln Ala Lys Pro
625 630 635 640

Glu Lys Ala Ala Val Ala Gln Lys Pro Arg Ser His Phe Thr Thr Pro
645 650 655

Ala Pro Met Ser Ser Ala Trp Lys Thr Val Ala Cys Gly Gly Thr Arg
660 665 670

Asp Gln Leu Phe Met Gln Glu Lys Ala Arg Gln Leu Leu Gly Arg Leu
675 680 685

Lys Pro Ser His Thr Ser Arg Thr Leu Ile Leu Ser
690 695 700

<210> 6

<211> 700

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Ser Arg Arg Thr Arg Cys Glu Asp Leu Asp Glu Leu His Tyr Gln
1 5 10 15

Asp Thr Asp Ser Asp Val Pro Glu Gln Arg Asp Ser Lys Cys Lys Val
20 25 30

Lys Trp Thr His Glu Glu Asp Glu Gln Leu Arg Ala Leu Val Arg Gln
35 40 45

Phe Gly Gln Gln Asp Trp Lys Phe Leu Ala Ser His Phe Pro Asn Arg
50 55 60

Thr Asp Gln Gln Cys Gln Tyr Arg Trp Leu Arg Val Leu Asn Pro Asp
65 70 75 80

Leu Val Lys Gly Pro Trp Thr Lys Glu Glu Asp Gln Lys Val Ile Glu
85 90 95

Leu Val Lys Lys Tyr Gly Thr Lys Gln Trp Thr Leu Ile Ala Lys His
100 105 110

Leu Lys Gly Arg Leu Gly Lys Gln Cys Arg Glu Arg Trp His Asn His

115 120 125

Leu Asn Pro Glu Val Lys Lys Ser Cys Trp Thr Glu Glu Glu Asp Arg

130 135 140

Ile Ile Cys Glu Ala His Lys Val Leu Gly Asn Arg Trp Ala Glu Ile

145 150 155 160

Ala Lys Met Leu Pro Gly Arg Thr Asp Asn Ala Val Lys Asn His Trp

165 170 175

Asn Ser Thr Ile Lys Arg Lys Val Asp Thr Gly Gly Phe Leu Ser Glu

180 185 190

Ser Lys Asp Cys Lys Pro Pro Val Tyr Leu Leu Leu Glu Leu Glu Asp

195 200 205

Lys Asp Gly Leu Gln Ser Ala Gln Pro Thr Glu Gly Gln Gly Ser Leu

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Glu Glu Glu Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ser Lys Glu Gln Glu Pro

245 250 255

Ile Gly Thr Asp Leu Asp Ala Val Arg Thr Pro Glu Pro Leu Glu Glu

260 265 270

Phe Pro Lys Arg Glu Asp Gln Glu Gly Ser Pro Pro Glu Thr Ser Leu

275 280 285

Pro Tyr Lys Trp Val Val Glu Ala Ala Asn Leu Leu Ile Pro Ala Val

290 295 300

Gly Ser Ser Leu Ser Glu Ala Leu Asp Leu Ile Glu Ser Asp Pro Asp

305 310 315 320

Ala Trp Cys Asp Leu Ser Lys Phe Asp Leu Pro Glu Glu Pro Ser Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Gln Val Leu Pro Pro Arg Gln Pro Ser Ala Leu Val Pro Ser Val

355 360 365

Thr Glu Tyr Arg Leu Asp Gly His Thr Ile Ser Asp Leu Ser Arg Ser

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Gly Ile Gly Thr Pro Pro Ser Val Leu Lys Arg Gln Arg Lys Arg

405 410 415

Arg Val Ala Leu Ser Pro Val Thr Glu Asn Ser Thr Ser Leu Ser Phe

420 425 430

Leu Asp Ser Cys Asn Ser Leu Thr Pro Lys Ser Thr Pro Val Lys Thr

435 440 445

Leu Pro Phe Ser Pro Ser Gln Phe Leu Asn Phe Trp Asn Lys Gln Asp

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Lys Val Val Val Thr Thr Pro Leu His Arg Asp Lys Thr Pro Leu

485 490 495

His Gln Lys His Ala Ala Phe Val Thr Pro Asp Gln Lys Tyr Ser Met

500 505 510

Asp Asn Thr Pro His Thr Pro Thr Pro Phe Lys Asn Ala Leu Glu Lys

515 520 525

Tyr Gly Pro Leu Lys Pro Leu Pro Gln Thr Pro His Leu Glu Glu Asp

530 535 540

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

545 550 555 560

Asp Asp Ile Arg Pro Glu Lys Gln Lys Arg Lys Pro Gly Leu Arg Arg

565 570 575

Ser Pro Ile Lys Lys Val Arg Lys Ser Leu Ala Leu Asp Ile Val Asp

580 585 590

Glu Asp Val Lys Leu Met Met Ser Thr Leu Pro Lys Ser Leu Ser Leu

595 600 605

Pro Thr Thr Ala Pro Ser Asn Ser Ser Ser Leu Thr Leu Ser Gly Ile

610 615 620

Lys Glu Asp Asn Ser Leu Leu Asn Gln Gly Phe Leu Gln Ala Lys Pro
625 630 635 640
Glu Lys Ala Ala Val Ala Gln Lys Pro Arg Ser His Phe Thr Thr Pro
645 650 655
Ala Pro Met Ser Ser Ala Trp Lys Thr Val Ala Cys Gly Gly Thr Arg
660 665 670
Asp Gln Leu Phe Met Gln Glu Lys Ala Arg Gln Leu Leu Gly Arg Leu
675 680 685
Lys Pro Ser His Thr Ser Arg Thr Leu Ile Leu Ser

690 695 700

<210> 7

<211> 1207

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (369)..(1031)

<400> 7

cctctccgcc acttccctcg cttctgacca tagtttgcgg ggaagggagc gagcgcgtcg 60

aaaaccaagg aacgtgcgcg ctgacgtcac ggttgaggct cggagctgag gggccgcgga 120

gggcgtggcc tgcgggcggt tataaagagg cagtggtgcg cgcgcggccg gctcagtgct 180

gccgggcacc ggggcggcgg gttggtctac gctgtgcgcg gcggacgtcg gaggcagcgg 240

ggagcggagc ggggccgccg gggcctctcc agggccgcag cggcagcagt tgggcccccc 300

gccccggccg gcggaccgaa gaacgcagga agggggccgg ggggacccgc ccccggccgg 360

ccgcagcc atg aac tcc aac gtg gag aac cta ccc ccg cac atc atc cgc 410
Met Asn Ser Asn Val Glu Asn Leu Pro Pro His Ile Ile Arg
1 5 10

ctg gtg tac aag gag gtg acg aca ctg acc gca gac cca ccc gat ggc 458
Leu Val Tyr Lys Glu Val Thr Thr Leu Thr Ala Asp Pro Pro Asp Gly
15 20 25 30

atc aag gtc ttt ccc aac gag gag gac ctc acc gac ctc cag gtc acc 506

```
Ile Lys Val Phe Pro Asn Glu Glu Asp Leu Thr Asp Leu Gln Val Thr
                 35                  40                  45
atc gag ggc cct gag ggg acc cca tat gct gga ggt ctg ttc cgc atg          554
Ile Glu Gly Pro Glu Gly Thr Pro Tyr Ala Gly Gly Leu Phe Arg Met
             50                  55                  60
aaa ctc ctg ctg ggg aag gac ttc cct gcc tcc cca ccc aag ggc tac          602

Lys Leu Leu Leu Gly Lys Asp Phe Pro Ala Ser Pro Pro Lys Gly Tyr
         65                  70                  75
ttc ctg acc aag atc ttc cac ccg aac gtg ggc gcc aat ggc gag atc          650
Phe Leu Thr Lys Ile Phe His Pro Asn Val Gly Ala Asn Gly Glu Ile
     80                  85                  90
tgc gtc aac gtg ctc aag agg gac tgg acg gct gag ctg ggc atc cga          698
Cys Val Asn Val Leu Lys Arg Asp Trp Thr Ala Glu Leu Gly Ile Arg
 95                 100                 105                 110

cac gta ctg ctg acc atc aag tgc ctg ctg atc cac cct aac ccc gag          746
His Val Leu Leu Thr Ile Lys Cys Leu Leu Ile His Pro Asn Pro Glu
                115                 120                 125
tct gca ctc aac gag gag gcg ggc cgc ctg ctc ttg gag aac tac gag          794
Ser Ala Leu Asn Glu Glu Ala Gly Arg Leu Leu Leu Glu Asn Tyr Glu
            130                 135                 140
gag tat gcg gct cgg gcc cgt ctg ctc aca gag atc cac ggg ggc gcc          842

Glu Tyr Ala Ala Arg Ala Arg Leu Leu Thr Glu Ile His Gly Gly Ala
        145                 150                 155
ggc ggg ccc agc ggc agg gcc gaa gcc ggt cgg gcc ctg gcc agt ggc          890
Gly Gly Pro Ser Gly Arg Ala Glu Ala Gly Arg Ala Leu Ala Ser Gly
    160                 165                 170
act gaa gct tcc tcc acc gac cct ggg gcc cca ggg ggc ccg gga ggg          938
Thr Glu Ala Ser Ser Thr Asp Pro Gly Ala Pro Gly Gly Pro Gly Gly
175                 180                 185                 190

gct gag ggt ccc atg gcc aag aag cat gct ggc gag cgc gat aag aag          986
Ala Glu Gly Pro Met Ala Lys Lys His Ala Gly Glu Arg Asp Lys Lys
```

195 200 205

ctg gcg gcc aag aaa aag acg gac aag aag cgg gcg ctg cgg cgg 1031

Leu Ala Ala Lys Lys Lys Thr Asp Lys Lys Arg Ala Leu Arg Arg

210 215 220

ctgtagtgg gctctcttcc tccttccacc gtgaccccaa cctctcctgt cccctccctc 1090

caactctgtc tctaagttat ttaaattatg gctggggtcg gggagggtac agggggcact 1150

gggacctgga tttgtttttc taaataaagt tggaaaagca gaaaaaaaaa aaaaaaa 1207

<210> 8

<211> 221

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Asn Ser Asn Val Glu Asn Leu Pro Pro His Ile Ile Arg Leu Val

1 5 10 15

Tyr Lys Glu Val Thr Thr Leu Thr Ala Asp Pro Pro Asp Gly Ile Lys

20 25 30

Val Phe Pro Asn Glu Glu Asp Leu Thr Asp Leu Gln Val Thr Ile Glu

35 40 45

Gly Pro Glu Gly Thr Pro Tyr Ala Gly Gly Leu Phe Arg Met Lys Leu

50 55 60

Leu Leu Gly Lys Asp Phe Pro Ala Ser Pro Pro Lys Gly Tyr Phe Leu

65 70 75 80

Thr Lys Ile Phe His Pro Asn Val Gly Ala Asn Gly Glu Ile Cys Val

85 90 95

Asn Val Leu Lys Arg Asp Trp Thr Ala Glu Leu Gly Ile Arg His Val

100 105 110

Leu Leu Thr Ile Lys Cys Leu Leu Ile His Pro Asn Pro Glu Ser Ala

115 120 125

Leu Asn Glu Glu Ala Gly Arg Leu Leu Leu Glu Asn Tyr Glu Glu Tyr

130 135 140

Ala Ala Arg Ala Arg Leu Leu Thr Glu Ile His Gly Gly Ala Gly Gly

145 150 155 160

Pro Ser Gly Arg Ala Glu Ala Gly Arg Ala Leu Ala Ser Gly Thr Glu
165 170 175
Ala Ser Ser Thr Asp Pro Gly Ala Pro Gly Gly Pro Gly Gly Ala Glu

180 185 190
Gly Pro Met Ala Lys Lys His Ala Gly Glu Arg Asp Lys Lys Leu Ala
195 200 205
Ala Lys Lys Lys Thr Asp Lys Lys Arg Ala Leu Arg Arg
210 215 220

<210> 9
<211> 222
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 9

Met Asn Ser Asn Val Glu Asn Leu Pro Pro His Ile Ile Arg Leu Val
1 5 10 15
Tyr Lys Glu Val Thr Thr Leu Thr Ala Asp Pro Pro Asp Gly Ile Lys

20 25 30
Val Phe Pro Asn Glu Glu Asp Leu Thr Asp Leu Gln Val Thr Ile Glu
35 40 45
Gly Pro Glu Gly Thr Pro Tyr Ala Gly Gly Leu Phe Arg Met Lys Leu
50 55 60
Leu Leu Gly Lys Asp Phe Pro Ala Ser Pro Pro Lys Gly Tyr Phe Leu
65 70 75 80
Thr Lys Ile Phe His Pro Asn Val Gly Ala Asn Gly Glu Ile Cys Val
85 90 95

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

145 150 155 160

Pro Ser Gly Arg Ala Glu Ala Gly Arg Ala Leu Ala Ser Gly Thr Glu

165 170 175

Ala Ser Ser Thr Asp Pro Gly Ala Pro Gly Gly Pro Gly Gly Ala Glu

180 185 190

Gly Pro Met Ala Lys Lys His Ala Gly Glu Arg Asp Lys Lys Leu Ala

195 200 205

Ala Lys Lys Lys Thr Asp Lys Lys Arg Ala Leu Arg Arg Leu

210 215 220

<210> 10

<211> 927

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (126)..(716)

<400> 10

cgcgcagcgc tggtaccccg ttggtccgcg cgttgctgcg ttgtgagggg tgtcagctca 60

gtgcatccca ggcagctctt agtgtggagc agtgaactgt gtgtggttcc ttctacttgg 120

ggatc atg cag aga gct tca cgt ctg aag aga gag ctg cac atg tta 167

Met Gln Arg Ala Ser Arg Leu Lys Arg Glu Leu His Met Leu

1 5 10

gcc aca gag cca ccc cca ggc atc aca tgt tgg caa gat aaa gac caa 215

Ala Thr Glu Pro Pro Pro Gly Ile Thr Cys Trp Gln Asp Lys Asp Gln

15 20 25 30

atg gat gac ctg cga gct caa ata tta ggt gga gcc aac aca cct tat 263

Met Asp Asp Leu Arg Ala Gln Ile Leu Gly Gly Ala Asn Thr Pro Tyr

35 40 45

gag aaa ggt gtt ttt aag cta gaa gtt atc att cct gag agg tac cca 311

Glu Lys Gly Val Phe Lys Leu Glu Val Ile Ile Pro Glu Arg Tyr Pro

50 55 60

ttt gaa cct cct cag atc cga ttt ctc act cca att tat cat cca aac 359

Phe Glu Pro Pro Gln Ile Arg Phe Leu Thr Pro Ile Tyr His Pro Asn
65 70 75

att gat tct gct gga agg att tgt ctg gat gtt ctc aaa ttg cca cca 407
Ile Asp Ser Ala Gly Arg Ile Cys Leu Asp Val Leu Lys Leu Pro Pro
80 85 90

aaa ggt gct tgg aga cca tcc ctc aac atc gca act gtg ttg acc tct 455
Lys Gly Ala Trp Arg Pro Ser Leu Asn Ile Ala Thr Val Leu Thr Ser
95 100 105 110

att cag ctg ctc atg tca gaa ccc aac cct gat gac ccg ctc atg gct 503
Ile Gln Leu Leu Met Ser Glu Pro Asn Pro Asp Asp Pro Leu Met Ala
115 120 125

gac ata tcc tca gaa ttt aaa tat aat aag cca gcc ttc ctc aag aat 551
Asp Ile Ser Ser Glu Phe Lys Tyr Asn Lys Pro Ala Phe Leu Lys Asn
130 135 140

gcc aga cag tgg aca gag aag cat gca aga cag aaa caa aag gct gat 599

Ala Arg Gln Trp Thr Glu Lys His Ala Arg Gln Lys Gln Lys Ala Asp
145 150 155

gag gaa gag atg ctt gat aat cta cca gag gct ggt gac tcc aga gta 647
Glu Glu Glu Met Leu Asp Asn Leu Pro Glu Ala Gly Asp Ser Arg Val
160 165 170

cac aac tca aca cag aaa agg aag gcc agt cag cta gta ggc ata gaa 695
His Asn Ser Thr Gln Lys Arg Lys Ala Ser Gln Leu Val Gly Ile Glu
175 180 185 190

aag aaa ttt cat cct gat gtt tagg ggacttgtcc tggttcatct tagttaatgt 750
Lys Lys Phe His Pro Asp Val
195

gttctttgcc aaggtgatct aagttgccta ccttgaattt ttttttaaat atatttgatg 810

acataatttt tgtgtagttt atttatcttg tacatatgta ttttgaaatc ttttaaacct 870

gaaaaataaa tagtcattta atgttgaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 927

<210> 11

<211> 197

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Gln Arg Ala Ser Arg Leu Lys Arg Glu Leu His Met Leu Ala Thr
1 5 10 15

Glu Pro Pro Pro Gly Ile Thr Cys Trp Gln Asp Lys Asp Gln Met Asp
20 25 30

Asp Leu Arg Ala Gln Ile Leu Gly Gly Ala Asn Thr Pro Tyr Glu Lys
35 40 45

Gly Val Phe Lys Leu Glu Val Ile Ile Pro Glu Arg Tyr Pro Phe Glu
50 55 60

Pro Pro Gln Ile Arg Phe Leu Thr Pro Ile Tyr His Pro Asn Ile Asp

65 70 75 80

Ser Ala Gly Arg Ile Cys Leu Asp Val Leu Lys Leu Pro Pro Lys Gly
85 90 95

Ala Trp Arg Pro Ser Leu Asn Ile Ala Thr Val Leu Thr Ser Ile Gln
100 105 110

Leu Leu Met Ser Glu Pro Asn Pro Asp Asp Pro Leu Met Ala Asp Ile
115 120 125

Ser Ser Glu Phe Lys Tyr Asn Lys Pro Ala Phe Leu Lys Asn Ala Arg
130 135 140

Gln Trp Thr Glu Lys His Ala Arg Gln Lys Gln Lys Ala Asp Glu Glu
145 150 155 160

Glu Met Leu Asp Asn Leu Pro Glu Ala Gly Asp Ser Arg Val His Asn
165 170 175

Ser Thr Gln Lys Arg Lys Ala Ser Gln Leu Val Gly Ile Glu Lys Lys
180 185 190

Phe His Pro Asp Val
195

<210> 12

<211> 197

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Gln Arg Ala Ser Arg Leu Lys Arg Glu Leu His Met Leu Ala Thr

1 5 10 15

Glu Pro Pro Pro Gly Ile Thr Cys Trp Gln Asp Lys Asp Gln Met Asp

20 25 30

Asp Leu Arg Ala Gln Ile Leu Gly Gly Ala Asn Thr Pro Tyr Glu Lys

35 40 45

Gly Val Phe Lys Leu Glu Val Ile Ile Pro Glu Arg Tyr Pro Phe Glu

50 55 60

Pro Pro Gln Ile Arg Phe Leu Thr Pro Ile Tyr His Pro Asn Ile Asp

65 70 75 80

Ser Ala Gly Arg Ile Cys Leu Asp Val Leu Lys Leu Pro Pro Lys Gly

85 90 95

Ala Trp Arg Pro Ser Leu Asn Ile Ala Thr Val Leu Thr Ser Ile Gln

100 105 110

Leu Leu Met Ser Glu Pro Asn Pro Asp Asp Pro Leu Met Ala Asp Ile

115 120 125

Ser Ser Glu Phe Lys Tyr Asn Lys Pro Ala Phe Leu Lys Asn Ala Arg

130 135 140

Gln Trp Thr Glu Lys His Ala Arg Gln Lys Gln Lys Ala Asp Glu Glu

145 150 155 160

Glu Met Leu Asp Asn Leu Pro Glu Ala Gly Asp Ser Arg Val His Asn

165 170 175

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

180 185 190

Phe His Pro Asp Val

195

<210> 13

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 13

gagaaggaag agggtgaact gat 23

<210> 14

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 14

cagtggacat ggatagatga gaa 23

<210> 15

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 15

gaagccactt cacgacacct 20

<210> 16

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 16

atcctaagca gggtctgaga tg 22

<210> 17

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 17

tacttcctga ccaagatctt cca 23

<210> 18

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 18

ttagagacag agttggaggg agg 23

<210> 19

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized primer for RT-PCR

<400> 19

caaatattag gtggagccaa cac 23

<210> 20

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized primer for RT-PCR

<400> 20

tagatcacct tggcaaagaa cac 23

<210> 21

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 21

aggatgcaga aggagatcac 20

<210> 22

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 22

agaaagggtg taacgcaact 20

<210> 23

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 23

cacccccact gaaaaagatg a 21

<210> 24

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 24

tacctgtgga gcaacctgc 19

<210> 25

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 25

aaggattatg aggaggttgg tgt 23

<210> 26

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 26

cttgggtctg taacaaagca ttc 23

<210> 27

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><

223> An artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 27

gatcaacatc cacagcgaga 20

<210> 28

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized primer sequence for RT-PCR

<400> 28

tgtcacagag ccgaatacca 20

<210> 29

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 29

gauaugccau cccagauuuu u 21

<210> 30

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 30

aaaucuggga uggcauaucu u 21

<210> 31

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 31

gucaaauucc ccaaauuaau u 21

<210> 32

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 32

uuaauuuggg gaauuugacu u 21

<210> 33

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 33

guguccagag gccaauauuu u 21

<210> 34

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 'An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 34

aauauuggcc ucuggacacu u 21

<210> 35

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 35

ggcagggcuc caaaagacau u 21

<210> 36

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 36

ugucuuuugg agcccugccu u 21

<210> 37

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 37

ggagcccauc gguacagauu u 21

<210> 38

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 38

aucuguaccg augggcuccu u 21

<210> 39

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 39

cggcggagcc ccaucaagau u 21

<210> 40

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 40

ucuugauggg gcuccgccgu u 21

<210> 41

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 41

gcggagcccc aucaagaaau u 21

<210> 42

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 'An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 42

uuucuugaug gggcuccgcu u 21

<210> 43

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 43

gaugugaagc ugaugauguu u 21

<210> 44

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 44

acaucaucag cuucacaucu u 21

<210> 45

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 45

ugcugaccau caagugccuu u 21

<210> 46

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 46

aggcacuuga uggucagcau u 21

<210> 47

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 47

ccauaugcug gaggucuguu u 21

<210> 48

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 48

acagaccucc agcauauggu u 21

<210> 49

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 49

agagagagcu gcacauguuu u 21

<210> 50

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized oligonucleotide for dsRNA

<400> 50

aacaugugca gcucucucuu u 21

<210> 51

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A target sequence

<400> 51

gatatgccat cccagattt 19

<210> 52

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<

220><223> A target sequence

<400> 52

gtcaaattcc ccaaattaa 19

<210> 53

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A target sequence

<400> 53

gtgtccagag gccaatatt 19

<210> 54

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A target sequence

<400> 54

ggcagggctc caaaagaca 19

<210> 55

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A target sequence

<400> 55

ggagcccatc ggtacagat 19

<210> 56

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A target sequence

<400> 56

cggcggagcc ccatcaaga 19

<210> 57

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A target sequence

<400

> 57

gcggagcccc atcaagaaa 19

<210> 58

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A target sequence

<400> 58

gatgtgaagc tgatgatgt 19

<210> 59

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A target sequence

<400> 59

tgctgaccat caagtgcct 19

<210> 60

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A target sequence

<400> 60

ccatatgctg gaggtctgt 19

<210> 61

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A target sequence

<400> 61

agagagagct gcacatgtt 19