

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0111195

(43) 공개일자 2021년09월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*G01N 33/68* (2006.01) *G01N 30/72* (2006.01)  
*G01N 30/88* (2006.01) *G01N 33/543* (2006.01)  
*G01N 33/558* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*G01N 33/689* (2013.01)  
*G01N 30/7233* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-0112393(분할)  
(22) 출원일자 2021년08월25일  
심사청구일자 2021년08월25일  
(62) 원출원 특허 10-2019-0124072  
원출원일자 2019년10월07일  
심사청구일자 2019년10월07일  
(30) 우선권주장  
1020180119600 2018년10월08일 대한민국(KR)
- (71) 출원인  
재단법인 아산사회복지재단  
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)  
울산대학교 산학협력단  
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
- (72) 발명자  
김중재  
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88(풍납동)  
김은나  
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88(풍납동)  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
제일특허법인(유)

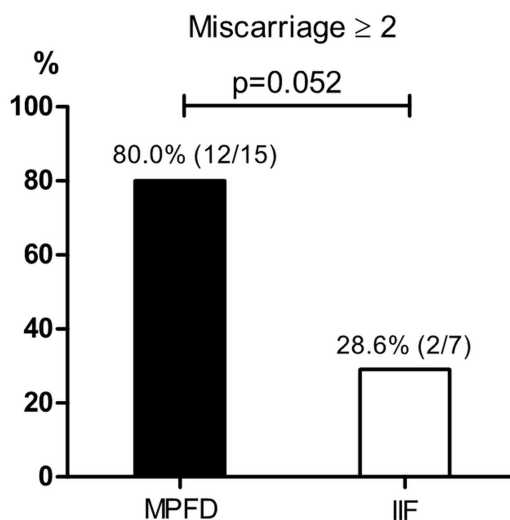
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물 및 이의 용도

## (57) 요약

본 발명은 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물에 유효성분으로 포함되는 단백질은 피브린 타입의 MPFD(f-MPFD)로 진단된 산모의 혈액에서만 특이적으로 발견되어 f-MPFD로 진단에 유용하게 활용될 수 있으며, f-MPFD에 따른 습관성 유산을 미리 예방할 수 있다. 또한, 상기 MPFD 진단을 통해, MPFD 진단된 산모에서 MPFD 관련 혈액 과응고 질환을 추가 검사하여 이를 미리 발견할 수 있는 기회가 생기며, 혈액 과응고 질환에 따른 심각한 합병증을 예방 및 치료할 수 있다.

대표도 - 도10



(52) CPC특허분류

**G01N 33/54386** (2021.08)

**G01N 33/558** (2021.08)

**G01N 2030/8831** (2013.01)

**G01N 2800/36** (2013.01)

(72) 발명자

**심재윤**

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88(풍납동)

**김경곤**

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88(풍납동)

**유지영**

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88(풍납동)

**이중엽**

서울특별시 서초구 서초중앙로8길 10(서초동)

**황도영**

서울특별시 서초구 사평대로20길 76, 1동 304호(반포동, 효성빌라)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

PSMA2의 단백질을 유효성분으로 포함하는, 유산 태반 피브린 과침착증(massive perivillous fibrin deposition, MPFD) 진단용 바이오마커 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 PSMA2가 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 것인, MPFD 진단용 바이오마커 조성물.

#### 청구항 3

산모로부터 채취된 혈액에서 PSMA2의 단백질 검출량을 측정하는 단계; 및

상기 단백질 검출량이 정상 산모 혈액 내에 존재하는 단백질의 검출량보다 높은 경우 산모를 MPFD로 판정하는 단계를 포함하는, MPFD 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법.

#### 청구항 4

제3항에 있어서,

상기 단백질 검출량 측정은 LC-MS(liquid chromatography-mass spectrometry) 기법 또는 ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay) 기법으로 수행되는 것인, MPFD 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법.

#### 청구항 5

PSMA2의 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 단편을 유효성분으로 포함하는, MPFD 진단용 키트.

#### 청구항 6

제5항에 있어서,

상기 키트가 래피드 키트인 것인, MPFD 진단용 키트.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 태반은 태아와 모체의 자궁벽을 연결하여 영양 공급, 가스교환, 노폐물 배출 등의 기능을 담당하는 기관으로서, 태아를 밖에서 싸고 있는 장막의 일부가 모체의 자궁내막에 접착하여 형성된다. 태아와 모체 사이에서 태아의 생존과 성장에 필요한 물질교환을 매개하는 태반의 대부분은 태아에서 유래한 조직이고, 산모에서 형성된 조직이 태반의 바닥에 붙어 있는 구조이다. 구체적으로, 자궁내벽에 착상된 수정란의 일부가 자라 태반에서 물질 전달을 담당하는 용모막으로 변하고, 자궁의 일부는 태반의 가장 바깥 부분을 둘러싸는 탈락막으로 변한다(Sarah K, et al., 2015).

[0003] 이처럼 산모와 태아의 경계선에서 물질교환을 통해 태아가 자라는데 필요한 핵심적인 기능을 담당하는 태반은 바깥 부분에 산모의 나선 동맥이 들어와 태반 사이로 혈액을 뿜어준다. 태반 속 용모들은 상기 뿜어져 들어온 산모의 혈액에 잠기게 된다. 혈액에 잠긴 용모들을 현미경으로 관찰하게 되면, 용모 내부는 태아의 혈관이 있어 태아의 혈액이 흐르고 있고, 용모 외부에는 산모의 혈액이 존재하고 있다. 용모 내, 외부에 존재하는 산모 혈액과 태아 혈액 간에 이산화탄소와 산소를 비롯한 영양물질의 이동이 일어난다.

[0004] 한편, 상기 산모와 태아 혈액을 구분하는 용모의 주변에 피브리노이드(fibrinoid)가 과침착되는 경우가 있는데, 이를 태반 피브린 과침착증(massive perivillous fibrin deposition, MPFD)이라고 한다. 태반에 피브리노이드가 가득차는 경우, 태반은 노랗게 변하게 되며 용모 간 공간에 가득찬 피브리노이드로 인해 산모-태아 인터페이스가 소실되어 태아와 산모간의 가스 및 영양소 교환이 일어나지 못하게 됨으로써 태반 기능을 완전히 상실하게 된다.

[0005] MPFD인 산모의 태아는 24 내지 100%에서 발육 지연이 일어나고, 13 내지 50%의 확률로 사망하며, 26 내지 60%에서 조산이 발생한다. 태아가 생존하여 출산되는 경우에도, 심각한 뇌손상이 발생하게 된다. 이러한 MPFD의 빈도는 0.005 내지 0.5%로 드문 질환이나, MPFD인 경우, 임신 중에 특이한 징후가 없다가 임신 후반기에 갑자기 태아가 사망하는 경우가 있기 때문에, 이러한 태아 사망이 산부인과 의사의 잘못으로 오해 받아 의료 분쟁이 일어나는 경우가 있다. 생존아의 경우 심각한 뇌손상이 발생하여 소아과 의사 또한 의료과실을 추궁 당하는 경우가 있다.

[0006] 하지만, 현재까지 MPFD의 발생 원인에 대해 잘 밝혀지지 않았으며, 임신 초반 유산에서의 MPFD는 세계적으로 연구된 바가 거의 없다.

## 선행기술문헌

### 비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) Sarah K, et al. Placental structure, function and drug transfer. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2015. pp. 84-89.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0008] 이에, 본 발명자들은 유산을 한 산모의 태반에서 태반 피브린 과침착증을 진단하기 위한 방법을 연구하던 중, 피브린 타입의 MPFD(f-MPFD)로 진단된 산모의 혈액에서만 발현하는 특정 단백질들을 발견함으로써 본 발명을 완성하였다.

[0009] 본 발명의 목적은 유산과 관련된 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 단백질을 유효성분으로 포함하는 유산 태반 피브린 과침착증 또는 습관성 유산 진단용 바이오마커 조성물을 제공한다.

[0011] 또한, 본 발명은 산모로부터 채취된 혈액에서 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 단백질 검출량을 측정하는 단계; 및 상기 단백질 검출량이 정상 산모 혈액 내에 존재하는 단백질의 검출량보다 높은 경우 산모를 MPFD 또는 습관성 유산으로 판정하는 단계를 포함하는 MPFD 또는 습관성 유산 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0012] 또한, 본 발명은 산모로부터 채취된 혈액에서 HLA(human leukocyte antigen)에 대한 감작(sensitization) 정도를 측정하는 단계; 상기 HLA에 대한 감작 정도와 정상 산모 혈액의 HLA에 대한 감작 정도를 비교하는 단계; 및 상기 HLA에 대한 감작 정도가 정상 산모 혈액의 HLA에 대한 감작 정도보다 높은 경우 산모를 MPFD로 판정하는 단계를 포함하는, MPFD 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0013] 또한, 본 발명은 상기 MPFD 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법의 수행에 의해 MPFD로 판정된 산모로부터 채취된 혈액에서 C4d(Complement component 4d) 면역염색을 수행하는 단계; 및 상기 면역염색 수행 결과, C4d 양성(C4d immunopositive)인 경우 상기 산모를 습관성 유산(recurrent miscarriage)으로 판정하는 단계를 포함하는, 습관성 유산 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0014] 또한, 본 발명은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 단백 질에 결합하는 항체 또는 이의 단편을 유효성분으로 포함하는 MPFD 또는 습관성 유산 진단용 키트를 제공한다.

### 발명의 효과

[0015] 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물에 유효성분으로 포함되는 단백질은 피브 린 타입의 MPFD(f-MPFD)로 진단된 산모의 혈액에서만 특이적으로 발견되어 f-MPFD로 진단에 유용하게 활용될 수 있으며, f-MPFD에 따른 습관성 유산을 미리 예방할 수 있다. 또한, 상기 MPFD 진단을 통해, MPFD 진단된 산모에 서 MPFD 관련 혈액 과응고 질환을 추가 검사하여 이를 미리 발견할 수 있는 기회가 생기며, 혈액 과응고 질환에 따른 심각한 합병증을 예방 및 치료할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 MPFD 진단 기준을 태반 현미경 관찰 이미지와 함께 나타낸 것이다.

도 2는 MPFD로 진단된 산모의 태반을 H&E 염색하여 현미경으로 관찰한 것이다. 피브린은 분홍색으로 나타내었으 며, 태반 용모 주변에 피브린이 과침착된 것을 알 수 있다.

도 3은 MPFD로 진단된 산모의 태반을 자동 이미지 분석하여 나타낸 것이다. 이때, Bg는 H&E 염색시 디지털 슬라 이드 이미지의 백그라운드(background)를 의미하고, v는 "villi"의 약자로서 태반 용모를 의미한다.

도 4는 정상 산모의 태반과 MPFD로 진단된 산모의 태반을 현미경 관찰 이미지와 함께 나타낸 것이다.

도 5는 C4d 면역화학염색시 양성 및 음성 반응 결과를 현미경 이미지로 나타낸 것이다.

도 6은 유산 집단 산모들의 C4d 면역 염색 반응에 따른 반복 유산 여부를 그래프로 나타낸 것이다.

도 7a 및 도 7b는 C4d 면역 염색 결과 양성 반응을 나타낸 피브린 타입의 MPFD로 진단된 산모의 6번째 및 7번째 유산 진단 시, 산모의 태반을 H&E, 피브린 및 C4d로 염색하여 현미경으로 관찰한 것이다.

도 8a 및 도 8b는 산모가 임신을 통해 HLA 항원(human leukocyte antigen)에 감작(sensitization)되어 HLA 항 원에 대한 항체를 생성하였는지 여부를 HLA 패널(panel)을 통해 확인하여 그래프로 나타낸 것이다.

도 9a는 피브린 타입의 MPFD로 진단된 산모의 혈액을 H&E, 항피브린 항체 또는 항콜라겐 타입 IV 항체로 염색하 여 현미경으로 배율(x40 및 x200)에 따라 관찰한 결과를 나타낸 것이다.

도 9b는 매트릭스 타입의 MPFD로 진단된 산모의 혈액을 H&E, 항피브린 항체 또는 항콜라겐 타입 IV 항체로 염색 하여 현미경으로 배율(x40 및 x200)에 따라 관찰한 결과를 나타낸 것이다.

도 10은 MPFD 및 IIF(increased intervillous fibrin)로 진단된 산모 중 습관성 유산 확률을 그래프로 나타낸 것이다.

도 11은 MPFD 타입에 따른 반복 유산 확률을 그래프로 나타낸 것이다.

도 12는 f-MPFD, m-MPFD 및 피브린 침착이 없는 유산을 진단받은 산모들을 대상으로 태반 염색체 이상여부를 실 험한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 13은 f-MPFD, MC(miscarriage control) 및 NC(normal control) 그룹으로부터 수득된 혈장을 단백질 분석한 결과를 벤다이어그램으로 나타낸 것이다.

도 14는 LFQ(Label free quantification)로 단백질을 정량 분석한 결과, 통계적으로 p value 값이 0.05 이하이 고 그룹간에 단백질량이 2배 이상 차이 나는 것을 화산 도표(volcano plot)로 나타낸 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 발명은 일 측면으로, CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상 의 단백질을 유효성분으로 포함하는 유산 태반 피브린 과침착증 또는 습관성 유산 진단용 바이오마커 조성물을 제공한다.

[0018] 이때, 상기 CCT3가 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 CCT7이 서열번호 3의 아미노

산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 PSMA2가 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 HSPA4가 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 RAD23B가 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 UBE2D3이 서열번호 11의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 HNRNPC가 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 EFTUD2가 서열번호 15의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 MBP가 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 AHNK가 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 HSD17B10이 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 IL18이 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 RPL22가 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 SERBP1이 서열번호 27의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 PCOLCE가 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 ACAA2가 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 FASN이 서열번호 33의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 상기 LGALS1이 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이거나, 또는 상기 IGFBP4가 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있다.

[0019] 본 명세서에서 사용한 용어 "CCT3"은 "chaperonin containing TCP1, subunit 3"의 약자로서 CCTG, PIG48, TRIC5, CCT-gamma 또는 TCP-1-gamma로도 알려져 있다. 본 발명의 CCT3 단백질은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 CCT3 단백질은 서열번호 1의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 CCT3 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 2의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 CCT3 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 2의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0020] 본 명세서에서 사용한 용어 "CCT7"은 "chaperonin containing TCP1, subunit 7"의 약자로서 CCTH, CCTETA, NIP7-1 또는 TCP1ETA라고도 불리운다. 본 발명의 CCT7 단백질은 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 CCT7 단백질은 서열번호 3의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 CCT7 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 4의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 CCT7 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 4의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0021] 본 명세서에서 사용한 용어 "PSMA2"는 "proteasome subunit alpha type 2"의 약자로서 MU, HC3, PSC2 또는 PMSA2로도 불리운다. 본 발명의 PSMA2 단백질은 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 PSMA2 단백질은 서열번호 5의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 5의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 PSMA2 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 6의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 PSMA2 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 6의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0022] 본 명세서에서 사용한 용어 "HSPA4"는 "heat shock protein family A member 4"의 약자로서 RY, APG-2, HSPH2, hsp70, hsp70RY, HEL-S-5a 또는 HS24/P52라고도 알려져 있다. 본 발명의 HSPA4 단백질은 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 HSPA4 단백질은 서열번호 7의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 HSPA4 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 8의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 HSPA4 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 8의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0023] 본 명세서에서 사용한 용어 "RAD23B"는 "RAD23 homolog B, nucleotide excision repair protein"의 약자로서 P58, HR23B 또는 HHR23B로도 불리운다. 본 발명의 RAD23B 단백질은 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 RAD23B 단백질은 서열번호 9의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 RAD23B 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 10의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 RAD23B 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 10의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0024] 본 명세서에서 사용한 용어 "UBE2D3"은 "ubiquitin-conjugating enzyme E2 D 3"의 약자로서 UBC4/5, UBCH5C 또는 E2(17)KB3이라고도 불리운다. 본 발명의 UBE2D3 단백질은 서열번호 11의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 UBE2D3 단백질은 서열번호 11의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 11의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 UBE2D3 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 12의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 UBE2D3 단백질을 코딩하는 염기

서열은 서열번호 12의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0025] 본 명세서에서 사용한 용어 "HNRNPC"는 "heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C (C1/C2)"의 약자로서 C1, C2, HNRNP, HNRPC 또는 SNRPC라고도 불리운다. 본 발명의 HNRNPC 단백질은 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 HNRNPC 단백질은 서열번호 13의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 HNRNPC 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 14의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 HNRNPC 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 14의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0026] 본 명세서에서 사용한 용어 "EFTUD2"는 "elongation factor Tu GTP binding domain containing 2"의 약자로서 MFD, MFDGA, Snul14, Snrp116, SNRNP116 또는 U5-116KD로도 알려져 있다. 본 발명의 EFTUD2 단백질은 서열번호 15의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 EFTUD2 단백질은 서열번호 15의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 15의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 EFTUD2 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 16의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 EFTUD2 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 16의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0027] 본 명세서에서 사용한 용어 "MBP"는 "myelin basic protein"의 약자로서, 본 발명의 MBP 단백질은 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있다. 또한, 상기 MBP 단백질은 서열번호 17의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 MBP 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 18의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 MBP 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 18의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0028] 본 명세서에서 사용한 용어 "AHNAK"는 "AHNAK nucleoprotein"의 약자로서 PM227 또는 AHNAKRS로도 불리운다. 본 발명의 AHNAK 단백질은 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있다. 상기 AHNAK 단백질은 서열번호 19의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 AHNAK 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 20의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 AHNAK 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 20의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0029] 본 명세서에서 사용한 용어 "HSD17B10"은 "hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 10"의 약자로서 ABAD, CAMR, ERAB, HCD2, MHBD, HADH2, MRPP2, MRX17, MRX31, SCHAD, MRXS10, SDR5C1, HSD10MD, 17b-HSD10 또는 DUPXp11.22라고도 알려져 있다. 본 발명의 HSD17B10 단백질은 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 HSD17B10 단백질은 서열번호 21의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 HSD17B10 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 22의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 HSD17B10 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 22의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0030] 본 명세서에서 사용한 용어 "IL18"은 "interleukin 18"의 약자로서 IGIF, IL-18, IL-1g 또는 IL1F4로도 알려져 있다. 본 발명의 IL18 단백질은 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 IL18 단백질은 서열번호 23의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 IL18 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 24의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 IL18 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 24의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0031] 본 명세서에서 사용한 용어 "RPL22"는 "ribosomal protein L22"의 약자로서 EAP, L22, HBP15 또는 HBP15/L22라고도 불리운다. 본 발명의 RPL22 단백질은 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 RPL22 단백질은 서열번호 25의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 RPL22 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 26의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 RPL22 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 26의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0032] 본 명세서에서 사용한 용어 "SERBP1"은 "SERPINE1 mRNA binding protein 1"의 약자로서 CGI-55, CHD3IP, HABP4L, PAIRBP1 또는 PAI-RBP1로도 알려져 있다. 본 발명의 SERBP1 단백질은 서열번호 27의 아미노산 서열을

갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 SERBP1 단백질은 서열번호 27의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 27의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 SERBP1 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 28의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 SERBP1 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 28의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0033] 본 명세서에서 사용한 용어 "PCOLCE"는 "procollagen C-endopeptidase enhancer"의 약자로서 PCPE, PCPE1 또는 PCPE-1로도 불리운다. 본 발명의 PCOLCE 단백질은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 PCOLCE 단백질은 서열번호 29의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 PCOLCE 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 30의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 PCOLCE 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 30의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0034] 본 명세서에서 사용한 용어 "ACAA2"는 "acetyl-CoA acyltransferase 2"의 약자로서 DSAEC라고도 알려져 있다. 본 발명의 ACAA2 단백질은 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 ACAA2 단백질은 서열번호 31의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 ACAA2 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 32의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 ACAA2 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 32의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0035] 본 명세서에서 사용한 용어 "FASN"은 "fatty acid synthase"의 약자로서 FAS, OA-519 또는 SDR27X1이라고도 불리운다. 본 발명의 FASN 단백질은 서열번호 33의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 FASN 단백질은 서열번호 33의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 33의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 FASN 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 34의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 FASN 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 34의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0036] 본 명세서에서 사용한 용어 "LGALS1"은 "lectin, galactoside-binding, soluble, 1"의 약자로서, 본 발명의 LGALS1 단백질은 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있다. 또한, 상기 LGALS1 단백질은 서열번호 35의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 LGALS1 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 36의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 LGALS1 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 36의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0037] 본 명세서에서 사용한 용어 "IGFBP4"는 "insulin-like growth factor binding protein 4"의 약자로서 BP-4, IBP4, IGFBP-4 또는 HT29-IGFBP라고도 알려져 있다. 본 발명의 IGFBP4 단백질은 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있으며, 상기 IGFBP4 단백질은 서열번호 37의 아미노산 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다. 한편, 상기 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드인 IGFBP4 단백질을 코딩하는 유전자는 서열번호 38의 염기서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 상기 IGFBP4 단백질을 코딩하는 염기 서열은 서열번호 38의 염기 서열과 약 70%, 80%, 90% 또는 95% 이상의 상동성을 가질 수 있다.

[0038] 구체적으로, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.

[0039] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 두 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3 및 PCOLCE를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.

[0040] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1

및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 세 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7 및 PCOLCE를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.

[0041] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 네 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, ACAA2 및 PCOLCE를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.

[0042] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 다섯 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, LGALS1 및 IGFBP4를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.

[0043] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 여섯 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, LGALS1 및 IGFBP4를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.

[0044] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 일곱 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3 및 FASN를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.

[0045] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 여덟 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK 및 HSD17B10을 유효성분으로 포함할 수 있다.

[0046] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 아홉 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2 및 MBP를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.

[0047] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 열 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP 및 IGFBP4를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.

[0048] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 열한 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18 및 RPL22를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.

[0049] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 열두 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK,

HSD17B10, IL18, RPL22 및 IGFBP4를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.

- [0050] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 열세 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN 및 LGALS1를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.
- [0051] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 열네 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.
- [0052] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 열다섯 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.
- [0053] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 열여섯 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, PCOLCE, HSD17B10, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.
- [0054] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 열일곱 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN 및 LGALS1를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.
- [0055] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 열여덟 개의 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 일례로, 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN 및 LGALS1를 유효성분으로 포함할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.
- [0056] 또한, 본 발명에 따른 유산 태반 피브린 과침착증 진단용 바이오마커 조성물은 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4 단백질을 유효성분으로 포함할 수 있다. 본 발명의 MPFD 진단용 바이오마커 조성물은 본 발명에 따른 19개의 단백질을 모두 유효성분으로 포함할 경우, 다른 단백질의 조합보다 더 효과적인 MPFD 진단용 바이오마커로 사용될 수 있다.
- [0057] 본 명세서에서 사용한 용어 "태반 피브린 과침착증(massive perivillous fibrin deposition, MPFD)"은 산모와 태아 혈액을 구분하는 용모의 주변에 피브리노이드(fibrinoid)가 과침착되는 경우를 일컫는다. 상기 MPFD는 피브린 타입(fibrin type) 및 매트릭스 타입(matrix type)으로 분류된다. 피브린 타입 MPFD로 진단된 산모의 경우, 태반 내 용모 주변이 혈액 응고 작용의 기능을 갖는 피브린(fibrin)으로 침착되어 있다. 또한, 매트릭스 타입 MPFD로 진단된 산모의 경우, 태반 내 용모 주변이 태반 세포인 영양막(trophoblast)에서 분비된 콜라겐 타입 IV, 당단백질 등의 세포외 기질(extracellular matrix)로 침착되어 있다. 본 발명의 다수의 실시예에서는, 상기 피브린 타입의 MPFD로 진단된 산모를 f-MPFD라고 명명하였으며, 매트릭스 타입의 MPFD로 진단된 산모를 m-MPFD라고 명명하였다.

- [0058] 본 명세서에서 사용한 용어 "바이오마커"는 특정 생리학적 상태 또는 진행의 존재와 관련된 해부, 생리, 생화학 또는 분자학적 파라미터이다. 바이오마커는 실험실 검정법 및 의료용 영상을 포함하는 다양한 방법에 의하여 검출 가능하고 측정 가능하다. 바이오마커가 개체에서의 비정상적인 진행 또는 질병 또는 다른 상태의 표지이거나 그것을 나타내는 경우, 그 바이오마커는 일반적으로 개체에서의 정상적인 진행 또는 질병 또는 다른 상태의 부재의 표지이거나 그것을 나타내는 바이오마커의 발현 레벨 또는 값과 비교하여 과발현(over-expressed) 또는 발현 감소(under expressed) 중 하나로서 설명된다.
- [0059] 본 명세서에서 사용한 용어 "진단"은 특정 질병 또는 질환에 대한 한 개체의 감수성(susceptibility)을 판정하는 것, 한 개체가 특정 질병 또는 질환을 현재 가지고 있는지 여부를 판정하는 것, 특정 질병 또는 질환에 걸린 한 개체의 예후(prognosis)를 판정하는 것, 또는 테라메트릭스(therametrics)(예컨대, 치료 효능에 대한 정보를 제공하기 위하여 개체의 상태를 모니터링 하는 것)을 포함한다.
- [0060] 본 발명은 다른 측면으로, 산모로부터 채취된 혈액에서 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 단백질 검출량을 측정하는 단계; 및 상기 단백질 검출량이 정상 산모 혈액 내에 존재하는 단백질의 검출량보다 높은 경우 산모를 MPFD 또는 습관성 유산으로 판정하는 단계를 포함하는 MPFD 또는 습관성 유산 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0061] 이때, 상기 단백질 검출량 측정은 LC-MS(liquid chromatography-mass spectrometry) 기법 또는 ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay) 기법으로 수행될 수 있다.
- [0062] 또한, 본 발명은 MPFD 진단을 위해, 1) 산모로부터 채취된 혈액에서 HLA(human leukocyte antigen)에 대한 감각(sensitization) 정도를 측정하는 단계; 2) 상기 HLA에 대한 감각 정도와 정상 산모 혈액의 HLA에 대한 감각 정도를 비교하는 단계; 및 3) 상기 HLA에 대한 감각 정도가 정상 산모 혈액이 HLA에 대한 감각 정도보다 높은 경우 산모를 MPFD로 판정하는 단계를 추가적으로 수행할 수 있다.
- [0063] 본 발명의 일 실시예에서는, 산모가 임신을 통해 HLA 항원에 감각(sensitization)되어 HLA 항원에 대한 항체를 생성하였는지 여부를 확인하고자, 혈액을 HLA class I 및 HLA class II로 구성된 패널(panel)과 반응 시켰다. 실험 결과, MPFD로 진단된 산모는 다른 그룹의 산모보다 HLA 패널 반응성 항체(panel reactive antibody, PRA)가 증가하였으며, 이를 통해 HLA PRA 양이 MPFD 진단의 기준이 될 수 있음을 알 수 있었다.
- [0064] 또한, 본 발명은 습관성 유산 진단을 위해, 1) 본 발명에 따른 진단 방법에 의해 MPFD로 판정된 산모로부터 채취된 혈액에서 C4d(Complement component 4d) 면역염색을 수행하는 단계; 및 2) 상기 면역염색 수행 결과, C4d 양성(C4d immunopositive)인 경우 상기 단계 1)의 산모를 습관성 유산(recurrent miscarriage)으로 판정하는 단계를 추가적으로 수행할 수 있다.
- [0065] 본 발명의 일 실시예에서는, MPFD의 발병 원인이 태아에 대한 거부 반응일 것이라는 가설을 세웠고, 가설을 확인하기 위해 유산 산모들에게 장기 이식 거부 반응 관련 마커인 C4d를 이용하여 면역 염색을 실시하였다. 실험 결과, C4d 면역 염색 결과 양성 반응을 나타낸 피브리린 타입의 MPFD로 진단된 모든 산모들은 세번 이상의 반복 유산을 경험한 것으로 나타난 반면, C4d 음성 반응을 나타낸 피브리린 타입의 MPFD로 진단된 모든 산모들은 반복 유산을 경험하지 않았다. 이를 통해, 피브리린 타입의 MPFD로 진단됨과 동시에 C4d 면역 염색 결과 양성 반응을 보이는 산모들은 반복 유산될 가능성이 매우 높음을 알 수 있었다.
- [0066] 본 발명은 또 다른 측면으로, CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 단편을 유효성분으로 포함하는 MPFD 또는 습관성 유산 진단용 키트를 제공한다.
- [0067] 본 명세서에서 사용한 용어 "항체"는 당해 기술분야에 공지된 용어로서 항원성 부위에 대하여 지시되는 특이적인 면역 글로불린을 의미한다. 본 발명에서의 항체는 본 발명의 CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B, UBE2D3, HNRNPC, EFTUD2, MBP, AHNAK, HSD17B10, IL18, RPL22, SERBP1, PCOLCE, ACAA2, FASN, LGALS1 및 IGFBP4로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 의미하며, 당해 기술분야의 통상적인 방법에 따라 항체를 제조할 수 있다. 상기 항체의 형태는 폴리클로날 항체 또는 모노클로날 항체를 포함하며, 모든 면역글로불린 항체가 포함된다. 상기 항체는 2개의 전체 길이의 경쇄 및 2개의 전체 길이의 중쇄를 갖는 완전한 형태를 의미한다. 또한, 상기 항체는 인간화 항체 등의 특수 항체도 포함된다.

- [0068] 또한, 본 발명의 키트는 마커 성분에 특이적으로 결합하는 항체, 기질과의 반응에 의해서 발색하는 표지체가 접합된 2차 항체 접합체(conjugate), 상기 표지체와 발색 반응할 발색 기질 용액, 세척액 및 효소반응 정지용액 등을 포함할 수 있으며, 사용되는 시약 성분을 포함하는 다수의 별도 패키징 또는 컴파트먼트로 제작될 수 있다. 구체적으로, 상기 키트는 래피드 플로우 키트(lateral flow kit)일 수 있고, 보다 구체적으로, 래피드 키트(rapid kit)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0069] 상기 래피드 키트는 액체 시료가 가해지는 샘플패드, 항체가 고정된 멤브레인 및 액체 시료를 흡수할 수 있는 흡수 패드로 구성될 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다. 상기 액체 시료는 산모의 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 기타 체액(소변 등) 등일 수 있으며, 구체적으로 산모의 혈장일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0070] 이하, 본 발명을 하기 준비예 및 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 준비예 및 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명이 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.
- [0071] **실시예 1. 유산 집단 수집**
- [0072] 함춘 여성의원(Hamchoon Women's Clinic) 유산 클리닉으로부터 유산된 태반과 산모의 혈액을 수집하여 유산 집단(miscarriage cohort)을 구축하였다. 구체적으로, 2012년 3월부터 2016년 6월까지 함춘 여성의원에서 유산되어 소파술(curettage)을 실시한 케이스를 수집하였으며, 4년 4개월 동안 562명의 유산이 발견된 산모에서 582개의 검체를 소파술을 통해 획득하였다. 소파술을 시행하여 획득한 검체로 병리 카세트를 제작하였고, 이를 포르말린(formalin)으로 고정 및 파라핀(paraffin)에 포매하였다. 또한, 유산이 발견된 산모의 혈액을 혈장(plasma)과 혈청(serum)의 형태로 분리하여 -80℃에서 보관하였다.
- [0073] **실시예 2. 유산 집단 분류**
- [0074] 상기 실시예 1에서 수집한 유산 집단을 다음과 같이 세 가지 그룹으로 분류하였다. 먼저, 유산 태반 피브린 과침착증으로 진단된 산모 중, 피브린 타입(fibrin type)이면서 태반의 염색체가 정상이었던 산모 7명(함춘 여성의원)을 첫 번째 그룹으로 선정하였으며, 이 그룹을 f-MPFD로 명명하였다. 이때, 태반에서 전체 용모의 25% 이상이 피브린이 침착된 경우를 MPFD로 진단하였다(Katzman PJ, Dev Pathol, 2002). 이를 도 1에 나타내었다. 피브린 침착을 좀 더 객관적으로 측정하기 위하여, 자동 이미지 분석(automated imaging analysis) 기법을 사용하였다. 태반에서 용모 주변에 피브린이 과침착된 경우를 도 2에 나타내었으며, 상기 자동 이미지 분석 결과를 도 3에 나타내었다. 또한, 정상 산모의 태반과 MPFD로 진단된 산모의 태반을 도 4에 나타내었다.
- [0075] 또한, 산모의 나이, 유산된 횟수, 유산된 주수(gestational weeks)가 매칭이되고 태반의 염색체가 정상이었던 산모 18명(함춘 여성의원)을 유산 대조군(miscarriage control)으로서 두 번째 그룹으로 선정하였으며, 이 그룹을 MC라고 명명하였다. 이를 하기 표 1에 나타내었다. 마지막으로, 서울아산병원에서 산전 진찰을 받고 있으며, 특별한 질환이 없는 건강한 산모 2명을 정상 대조군(normal control)으로서 세 번째 그룹으로 선정하였으며, 이 그룹을 NC라고 명명하였다.

[0076] [ 표 1 ]

|                                  | f-MPFD        | MC            | P value |
|----------------------------------|---------------|---------------|---------|
| Maternal age (years)*            | 31.86 (29-34) | 32.44 (26-36) | 0.607   |
| Gestational age by CRL (weeks)*  | 7.85 (6-13)   | 7.85 (6-10)   | 0.992   |
| Diagnosis                        |               |               | 0.419   |
| Missed abortion                  | 71.4% (5/7)   | 88.9% (16/18) |         |
| Blighted ovum                    | 14.3% (1/7)   | 11.1% (2/18)  |         |
| Placental chromosome             |               |               | 0.034   |
| XY                               | 14.3% (1/7)   | 66.7% (12/18) |         |
| XX                               | 71.4% (5/7)   | 33.3% (6/18)  |         |
| Previous spontaneous abortion ≥2 | 71.4% (5/7)   | 83.3% (15/18) | 0.597   |
| Previous spontaneous abortion ≥3 | 57.1% (4/7)   | 64.3% (9/14)  | 1.000   |
| Previous spontaneous abortion ≥4 | 57.1% (4/7)   | 21.4% (3/14)  | 0.156   |

[0077]

[0078] **실험예 1. C4d 면역화학염색**

[0079] 임신은 일종의 장기 이식 상태이므로, MPFD의 발생 원인이 태아에 대한 거부 반응일 것이라는 가설을 세웠다. 상기 실시예 2의 유산 집단에서 장기 이식 거부 반응 관련 마커인 C4d를 이용하여 면역 염색을 실시하였다. C4d 양성 및 음성의 결과를 도 5에 나타내었다.

[0080] 또한, C4d 면역 반응과 반복 유산(recurrent miscarriage)의 관련성을 확인한 결과, C4d 면역 염색 결과 양성 반응을 나타낸 피브린 타입의 MPFD로 진단된 모든 산모들은 세번 이상의 반복 유산을 경험한 것으로 나타났다. 반면, C4d 음성 반응을 나타낸 피브린 타입의 MPFD로 진단된 모든 산모들은 반복 유산을 경험하지 않았다. 이를 도 6에 나타내었다. 이를 통해, 피브린 타입의 MPFD로 진단됨과 동시에 C4d 면역 염색 결과 양성 반응을 보이는 산모들은 반복 유산될 가능성이 매우 높음을 알 수 있었다.

[0081] 한편, 상기와 같이 C4d 면역 염색 결과 양성 반응을 나타낸 피브린 타입의 MPFD로 진단된 산모가 6번째 및 7번째 유산을 진단 받은 경우, 산모의 태반을 H&E, 피브린 및 C4d로 염색하여 현미경으로 관찰한 것을 도 7a 및 도 7b에 나타내었다. 도 7a 및 도 7b에 나타난 바와 같이, C4d 면역 염색 결과 양성 반응을 나타낸 피브린 타입의 MPFD로 진단된 산모 2명은 6번째 유산 및 7번째 유산에서 모두 같은 병리 패턴을 나타내었다.

[0082] **실험예 2. HLA 항체 스크리닝**

[0083] 상기 실험예 1에서 세운 MPFD의 발생 원인이 태아에 대한 거부 반응일 것이라는 가설을 확인하기 위하여, 장기 이식 시 사용되는 조직적합성 항원인 HLA(human leukocyte antigen)를 이용하여 산모 혈액이 태아에 대해 거부 반응이 있는지를 확인하였다. 본 실험은 실시예 2에서 분류한 유산 집단 중 f-MPFD 및 MC 그룹에서 실시하였다. 또한, 본 실험을 위해, 유산 집단을 하기와 같이 세 가지 그룹으로 분류하였다: MPFD로 진단된 산모 14명, 옴모 사이에 피브린 침착이 증가(increased intervillous fibrin, IIF)한 산모 7명 및 유산 대조군 산모 18명.

[0084] 상기 각 그룹의 산모가 임신을 통해 HLA 항원에 감작(sensitization)되어 HLA 항원에 대한 항체를 생성하였는지 여부를 확인하고자, 혈액을 HLA class I 및 HLA class II로 구성된 패널(panel)(LABScreen Mixed class I and II assay(Luminex Corporation, Austin, Texas); Luminex LX 200(Luminex Corporation, Austin, Texas))과 반응 시켰다. 이때, HLA 항체 생성여부를 판단하기 위해, LABScreen Mixed Class I and II 분석기법(Luminex Corporation, Austin, Texas, US) 및 Luminex LX 200(Luminex Corporation, Austin, Texas, US)을 사용하였다. 그 결과를 도 8a 및 도 8b에 나타내었다.

[0085] 도 8a 및 도 8b에 나타난 바와 같이, MPFD로 진단된 산모는 IIF인 산모보다 HLA 패널 반응성 항체(panel reactive antibody, PRA)가 증가하였다. 또한, 실시예 2에서 분류된 유산 집단에서 f-MPFD로 진단된 산모는 MC 그룹의 산모보다 HLA 패널 반응성 항체가 유의적으로 증가하였다. 또한, 실시예 2에서 f-MPFD로 진단된 산모, 즉, 피브린 타입(fibrin type)의 MPFD로 진단된 태반의 염색체가 정상이었던 산모 7명(합춘 여성의원)은 모두

C4d 면역 염색 결과 양성 반응을 나타냄과 동시에 HLA 패널 반응성 항체 양성 반응을 나타내었다.

### [0086] 실험예 3. MPFD 질환과 반복 유산의 관계

[0087] 상기 실시예 1에서 모집한 562명의 유산이 발견된 산모들을 통해, MPFD 발병률 및 MPFD로 진단된 산모에서의 반복 유산율(recurrent miscarriage rate)을 확인하였다.

[0088] 상기 562명의 유산이 발견된 산모 중 15명이 MPFD로 진단되며, 2.7%의 MPFD 발병율을 나타내었다. 또한, 상기 MPFD로 진단된 산모 15명 중, 피브린 타입의 MPFD(f-MPFD)로 진단된 산모는 11명으로서 MPFD로 진단된 산모 중 73%를 차지하였다. 또한, 상기 MPFD로 진단된 산모 15명 중, 매트릭스 타입의 MPFD(m-MPFD)로 진단된 산모는 4명으로서 MPFD로 진단된 산모 중 27%를 차지하였다. 상기 피브린 타입의 MPFD 및 매트릭스 타입의 MPFD로 진단된 산모의 혈액을 H&E, 항피브린 항체(anti fibrin ab, Biorbyt, Cambridge, UK) 또는 항콜라겐 타입 IV 항체(anti collagen type IV ab, Biorbyt, Cambridge, UK)로 염색하여 현미경으로 배율(x40 및 x200)에 따라 관찰한 결과를 도 9a 및 도 9b에 나타내었다. 이를 통해, 항피브린 항체 및 항콜라겐 타입 IV 항체는 MPFD의 타입을 쉽게 구분해줄 수 있는 마커임을 알 수 있었다.

[0089] 한편, 용모 사이에 피브린 침착이 증가(IIF)된 산모는 7명으로서 유산이 발견된 산모 중 1.25%의 IIF 발병율을 나타내었다. 이 중, 피브린 타입의 IIF는 4명, 그리고 매트릭스 타입의 IIF는 3명으로 나타났다.

[0090] 또한, 상기 MPFD로 진단된 산모 15명 중, 이전에 2번의 유산을 경험하고 이번이 세 번째 유산인 산모들은 12명으로서 MPFD로 진단된 산모 중 80%를 차지하였다. 또한, 상기 IIF로 진단된 산모 7명 중, 이전에 2번의 유산을 경험하고 이번이 세 번째 유산인 산모들은 2명으로서 IIF로 진단된 산모 중 28.6%를 차지하였다. 이를 도 10에 나타내었다.

[0091] 유산이 2회 이상 우연히 반복되는 확률은 1% 미만으로, 유산이 3번 반복됨은 유산이 계속 반복되고 있으며 앞으로도 반복될 것이라는 신호를 나타낸다. 의학 분야에서는 이를 습관성 유산(habitual abortion)이라고 명명하고 있으며, 본 실험을 통해 MPFD로 진단된 산모 중 80%가 이러한 습관성 유산임을 알 수 있었다.

### [0092] 실험예 3.1. 타입별 MPFD 질환과 반복 유산의 관계

[0093] MPFD로 진단된 산모에서 MPFD 타입에 따른 반복 유산율을 확인하였다. 피브린 타입의 MPFD(f-MPFD)로 진단된 산모 11명 중, 4번 이상의 유산이 발생한 산모는 6명으로 나타났다. 즉, f-MPFD로 진단된 산모에서 54.5%의 습관성 유산 발병율을 보였다. 반면, 매트릭스 타입의 MPFD(m-MPFD)로 진단된 산모 4명 중, 4번 이상의 유산이 발생한 산모는 한 명도 없었다. 이를 도 11에 나타내었다. 이를 통해, f-MPFD로 진단된 산모들은 반복 유산될 가능성이 높음을 알 수 있었다.

### [0094] 실험예 3.2. MPFD 와 태반 염색체 이상 여부의 관계

[0095] 상기 실험예 3에서 f-MPFD, m-MPFD 및 피브린 침착이 없는 유산을 진단받은 산모들을 대상으로 태반 염색체 이상여부를 실험하였고 이를 도 12에 나타내었다. 도 12에 나타난 바와 같이, f-MPFD로 진단받은 산모 10명 중 7명의 태반 염색체가 정상으로 나타났다, 즉 f-MPFD로 진단 받은 산모는 70%의 확률로 태반 염색체가 정상으로 나타났다. 또한, m-MPFD로 진단받은 산모 3명 중 2명의 태반 염색체가 정상으로 나타났다. 즉, m-MPFD로 진단받은 산모는 66.7%의 확률로 태반 염색체가 정상으로 나타났다. 일반적으로 유산은 태반 염색체 이상의 원인으로 발생하는 경우가 50% 이상인 걸 고려해볼 때, MPFD에 따른 유산은 보통의 유산과는 전혀 다른 질병 발생 기전이 있음을 알 수 있었다.

### [0096] 실험예 4. MPFD 질환과 혈액 과응고 질환의 관계

[0097] 상기 MPFD 진단된 산모의 병력을 조사하였다. 이를 하기 표 2에 나타내었다.

[0098] [ 표 2 ]

| Age | GA | Diagnosis        | Multiparity | MPFD category   | Fibrinoid type | C4d | No. of SA | Chromosome            | Habitual abortion                                 | work up | Medical history                            | Result of next pregnancy                                                                   |
|-----|----|------------------|-------------|-----------------|----------------|-----|-----------|-----------------------|---------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33  | 9  | MA               | No          | MPFD            | Fibrin type    | +   | 5         | 46,XX                 | Normal                                            |         | Polycystic ovary syndrome                  | Abortion (MPFD)                                                                            |
| 33  | 8  | MA               | No          | MPFD            | Fibrin type    | +   | 6         | 46,XX                 |                                                   |         | Same as above                              | Follow up loss                                                                             |
| 31  | 6  | MA               | No          | MPFD            | Fibrin type    | +   | 5         | 46,XX                 | MTHFR (T/T), Protein S deficiency                 |         | Hyperlipidemia, glucose intolerance        | Abortion (MPFD)                                                                            |
| 33  | 6  | MA               | No          | MPFD            | Fibrin type    | -   | 6         | 46,XY                 | Same as above                                     |         |                                            | Abortion (MPFD, not included in the study period)                                          |
| 30  | 7  | MA               | No          | MPFD            | Fibrin type    | +   | 2         | 46,XY                 | MTHFR (T/T)                                       |         |                                            | Follow up loss                                                                             |
| 35  | 6  | MA               | Yes         | MPFD            | Fibrin type    | +   | 5         | 70,XXY+8              | Luteal phase defect, chronic endometritis         |         |                                            | Follow up loss                                                                             |
| 34  | 8  | MA               | Yes         | MPFD            | Fibrin type    | +   | 6         | 46,XX                 | Antinuclear antibody                              |         | Diagnosed as systemic lupus erythematosus  | Abortion                                                                                   |
| 29  | 7  | MA               | No          | MPFD            | Fibrin type    | +   | 4         | 46,XX                 | Antiphospholipid antibody<br>Protein S deficiency |         | Glucose intolerance                        | Follow up loss                                                                             |
| 33  | 6  | MA               | Yes         | MPFD            | Fibrin type    | +   | 2         | 47,XX+4               | ND                                                |         | Spinal cord benign tumor resection         | Follow up loss                                                                             |
| 31  | 6  | MA               | No          | Borderline MPFD | Fibrin type    | +   | 3         | 46,XX                 | Normal                                            |         | Previous uterine septostomy                | Successful pregnancy until 21 weeks of gestation with immunoglobulin and heparin treatment |
| 38  | 6  | MA               | Yes         | Borderline MPFD | Fibrin type    | +   | 4         | ND                    | Anti-thyroid antibody                             |         | Bronchiectasis                             | Follow up loss                                                                             |
| 34  | 6  | BO               | No          | MPFD            | Fibrin type    | -   | 1         | 46,XX                 | Normal                                            |         | Pulmonary tuberculosis                     | Normal delivery with immunoglobulin and heparin treatment                                  |
| 35  | 7  | MA               | Yes         | Borderline MPFD | Fibrin type    | -   | 1         | 47,XY+17              | ND                                                |         |                                            | Follow up loss                                                                             |
| 40  | 6  | MA               | Yes         | MPFD            | Matrix type    | -   | 3         | 47,XY+7               | Normal                                            |         | Endometriosis, previous uterine myomectomy | Follow up loss                                                                             |
| 33  | 7  | Remnant placenta | Yes         | MPFD            | Matrix type    | -   | 2         | ND                    | ND                                                |         | Previous adhesiolysis of uterine synechia  | Follow up loss                                                                             |
| 32  | 13 | Termination      | No          | Borderline MPFD | Matrix type    | +   | 0         | 46,OO (fetal hydrops) | ND                                                |         |                                            | Follow up loss                                                                             |
| 35  | 6  | MA               | No          | Borderline MPFD | Matrix type    | +   | 3         | 46,XX                 | MTHFR (T/T), Protein S deficiency                 |         | Polycystic ovary syndrome                  | Follow up loss                                                                             |

[0099]

[0100] 표 2에 나타난 바와 같이, MPFD로 진단된 산모 중 36%에서 혈액 과응고 질환들이 발견되었다.

[0101]

상기 결과를 통해, 산모가 유산 시 MPFD 여부를 진단할 수 있다면, MPFD로 진단된 산모에 대해 혈액 과응고 질환 검사를 시행하여 질환을 미리 발견할 수 있는 기회가 생김을 알 수 있었다. 혈액 과응고 질환이 나타나는 경우, 폐동맥 색전증, 심부정맥 혈전증(deep vein thrombosis) 등의 심각한 합병증이 발생할 수 있으므로, MPFD 진단을 통해 혈액 과응고 질환을 추가 검사하여 이를 예방 및 치료하는 것은 산모 건강에 더욱 중요하다.

[0102]

## 실험예 5. MPFD 진단을 위한 바이오마커 선정

[0103]

### 실험예 5.1. f-MPFD에 특이적인 단백질 선별

[0104]

상기 실시예 2에서 분류된 f-MPFD(7명), MC(18명) 및 NC(2명) 그룹의 혈액을 풀링(pooling)하여 f-MPFD 그룹의 혈장 7개, MC 그룹의 혈장 18개 및 NC 그룹의 혈장 2개를 제조하였다. 이후, 상기 제조한 혈장 내에 단백질을 자르기 위해, 우레아(urea) 및 DTT를 처리하여 변성시키는 과정, 즉 환원(reduction) 및 알킬화(alkylation) 반응을 수행하였다. 이후, 트립신을 사용하여 단백질을 잘게 자르는 과정, 즉 FASP(filter-aided sample preparation) 과정을 수행하였다. 그 다음, C18 레진(Thermo Scientific)을 이용하여 이전에 변성 과정에서 사용하였던 우레아 및 DTT를 세척하였다. 이후, Q Exactive Plus Nano LC(Thermo Fisher Scientific)를 이용하여 LC-MS(liquid chromatography-mass spectrometry)를 시행하였고, Proteome Discoverer 2.2(Thermo Fisher Scientific)를 이용하여 단백질을 정성 분석하였으며, Label free quantification(LFQ)로 단백질을 정량 분석하였다.

[0105]

단백질 분석 결과, 상기 세 그룹에서 발견된 단백질들에 대한 벤다이어그램을 도 13에 나타내었다. 도 13에 나타난 바와 같이, f-MPFD 그룹에서 총 771개의 단백질이 발견되었고, MPFD에 특이적인 단백질은 156개로 나타났다. 또한, LFQ 결과 중, 통계적으로 p value 값이 0.05 이하이고 그룹간에 단백질량이 2배 이상 차이 나는 것을 화산 도표(volcano plot)으로 표시하였다. 상기 화산 도표에 표시된 단백질은 268개였다.

[0106]

상기 실험 결과, MC 및 f-MPFD 그룹에서 동시에 발견되는 단백질 중 MPFD 그룹에서 2배 이상 증가하는 단백질은 24개로 나타났고, NC 및 f-MPFD 그룹에서 동시에 발견되는 단백질 중 MPFD 그룹에서 2배 이상 증가하는 단백질은 20개로 나타났으며, NC, MC 및 f-MPFD 그룹에서 동시에 발견되는 단백질 중 MPFD 그룹에서 2배 이상 올라가는 단백질은 68개로 나타났다.

[0107]

또한, NC 그룹에 비하여 f-MPFD 그룹에서 2배 이상 유의하게 많이 발견되는 단백질은 237개로 나타났고, 적게 발견되는 단백질은 69개로 나타났다. 또한, MC 그룹에 비하여 f-MPFD 그룹에서 2배 이상 유의하게 많이 발견되는 단백질은 216개로 나타났고, 적게 발견되는 단백질은 72개로 나타났다. 이를 도 14에 나타내었다. 상기 결과를 통해, f-MPFD 그룹에서 다른 그룹보다 2배 이상 유의하게 많이 발견되는 단백질들이 MPFD 진단을 위한 바이오마커로 활용 가능함을 알 수 있었다.

[0108]

### 실험예 5.2. f-MPFD 진단을 위한 바이오마커 선정

[0109] 상기 실험에 5.1에서 나타난 바와 같이, f-MPFD 그룹에서 발현된 771개의 단백질 중 f-MPFD 그룹에서만 특이적으로 발현된 단백질은 156개였다. 상기 156개의 단백질들이 혈장에서 발견되는지 확인하기 위해, 혈장 프로테오믹스 데이터베이스(plasma proteome database)의 인간 혈장 아틀라스(human plasma atlas)를 이용하였다. 상기 인간 혈장 아틀라스를 이용하여 상기 156개의 단백질들을 맵핑(mapping)한 후, 맵핑되는 단백질 45개를 선정하였다.

[0110] 이후, 상기 선정된 45개의 단백질 중, f-MPFD 그룹에서 발견된 양이 많으면서 Uniprot 데이터베이스를 통해 발견된 f-MPFD 병리기전에 관련된 기능을 갖는 단백질 19개를 선정하였다. 상기 최종 선정된 19개의 바이오 마커 후보군에 대한 정보를 하기 표 3에 나타내었다.

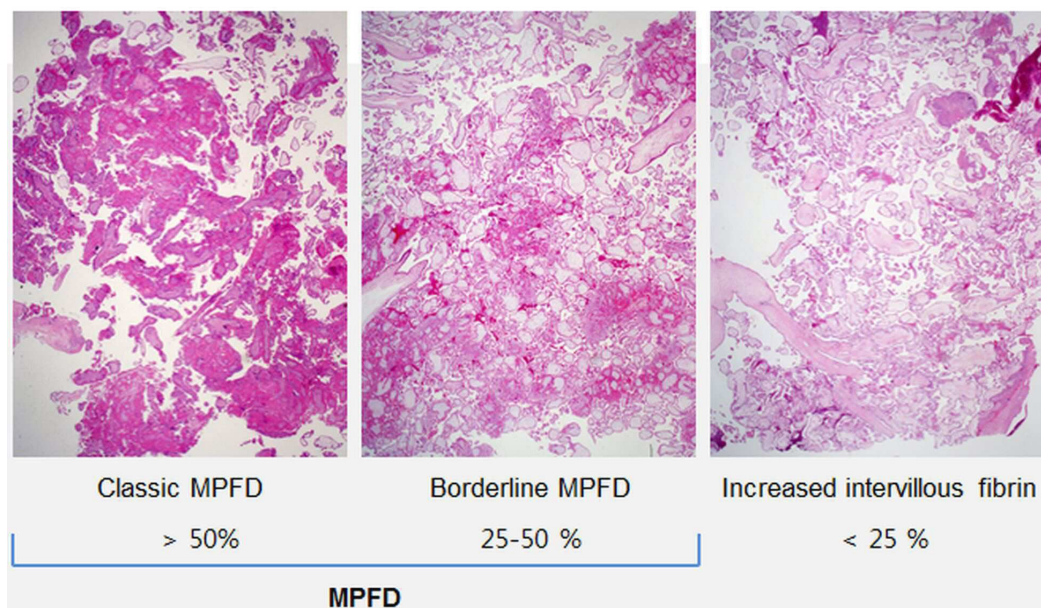
[표 3]

| Gene symbol | Gene name                                              | Conc ent | Unit  | Protein Abundance | Relevant Function | Secreted | Site                      | Protein function                                                                                       |
|-------------|--------------------------------------------------------|----------|-------|-------------------|-------------------|----------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CCT3        | chaperonin containing TCP1, subunit 3 (gamma)          | 4.5      | ng/ml | 0                 | 0                 | X        | cytoplasm                 |                                                                                                        |
| CCT7        | chaperonin containing TCP1, subunit 7 (eta)            | 1.7      | ng/ml | 0                 | 0                 | X        | cytoplasm                 |                                                                                                        |
| PSMA2       | proteasome (prosome, macropain) subunit, alpha type, 2 | 20       | ng/ml | 0                 | 0                 | X        | Nucleus                   | Related with protein misfolding (molecular chaperone, heat shock protein, ubiquitin, proteasome)       |
| HSPA4       | heat shock 70kDa protein 4                             | 11       | ng/ml | 0                 | 0                 | X        | Cytoplasm                 |                                                                                                        |
| RAD23B      | RAD23 homolog B (S. cerevisiae)                        | 10       | ng/ml | 0                 | 0                 | X        | Nucleus                   |                                                                                                        |
| UBE2D3      | ubiquitin-conjugating enzyme E2D 3                     | 8.5      | ng/ml | 0                 | 0                 | X        | Endosome, cell membrane   |                                                                                                        |
| HNRNPC      | heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C (C1/C2)      | 5.9      | ng/ml | 0                 | 0                 | X        | Nucleus                   | Related with RNA splicing                                                                              |
| EFTUD2      | elongation factor Tu GTP binding domain containing 2   | 4.9      | ng/ml | 0                 | 0                 | X        | Nucleus                   |                                                                                                        |
| MBP         | myelin basic protein                                   | 2.7      | ng/ml | 0                 | 0                 | X        | Nucleus                   |                                                                                                        |
| AHNAK       | AHNAK nucleoprotein                                    | 0.8      | ng/ml | 0                 | 0                 | X        | Nucleus                   | Related with neural development                                                                        |
| HSD17B10    | hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 10              | 6.2      | ng/ml | 0                 | 0                 | X        | Mitochondrion             |                                                                                                        |
| IL18        | interleukin 18 (interferon-gamma-inducing factor)      | 58.7     | pg/ml | 0                 | 0                 | 0        | Extracellular or secreted | Augments natural killer cell activity, Stimulates interferon gamma production in T-helper type I cells |
| RPL22       | ribosomal protein L22                                  | 6.8      | ng/ml | 0                 | 0                 | 0        | Extracellular or secreted | Binds to Epstein-Barr virus small RNAs and to heparin                                                  |
| SERP1       | SERPINE1 mRNA binding protein 1                        | 2.3      | ng/ml | 0                 | 0                 | X        | Nucleus                   | Related with Plasminogen, regulation of mRNA stability                                                 |
| PCOLCE      | procollagen C-endopeptidase enhancer                   | 110      | ng/ml | 0                 | 0                 | 0        | Extracellular or secreted | Enhances procollagen C-proteinase activity                                                             |
| ACAA2       | acetyl-CoA acyltransferase 2                           | 26       | ng/ml | 0                 | 0                 | X        | Mitochondrion             | Abolishes BNP3-mediated apoptosis and mitochondrial damage                                             |
| FASN        | fatty acid synthase                                    | 4.8      | ng/ml | 0                 | 0                 | X        | cytoplasm, melanosome     | Fatty acid synthetase                                                                                  |
| LGALS1      | lectin, galactoside-binding, soluble, 1                | 81       | ng/ml | 0                 | 0                 | 0        | Extracellular or secreted | T-cell apoptosis.                                                                                      |
| IGFBP4      | insulin-like growth factor binding protein 4           | 3.2      | ug/ml | X                 | 0                 | 0        | Extracellular or secreted | Prolong the half-life of the IGFs                                                                      |

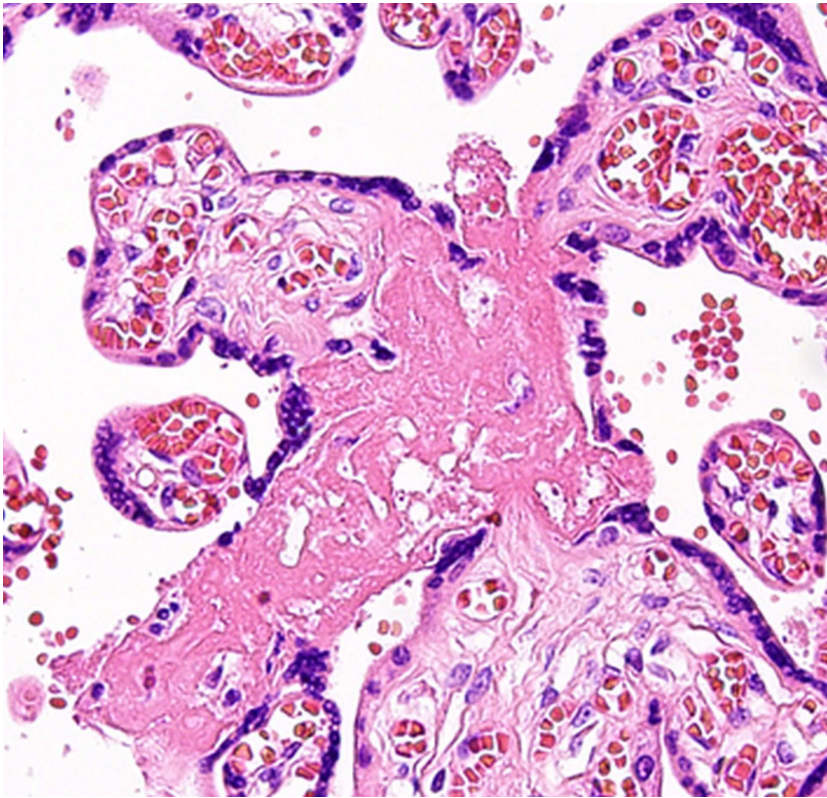
[0112] 표 3에서, CCT3, CCT7, PSMA2, HSPA4, RAD23B 및 UBE2D3는 단백질의 잘못된 접힘(protein misfolding)과 관련된 분자 샤페론(molecular chaperone), 열 충격 단백질(heat shock protein), 유비퀴틴(ubiquitin) 및 프로테아좀(proteasome)이다. 또한, HNRNPC 및 EFTUD2는 RNA 스플라이싱(RNA splicing) 관련된 단백질이다. MBP, AHNAK 및 HSD17B10은 신경 발달(neural development) 관련된 단백질이다.

## 도면

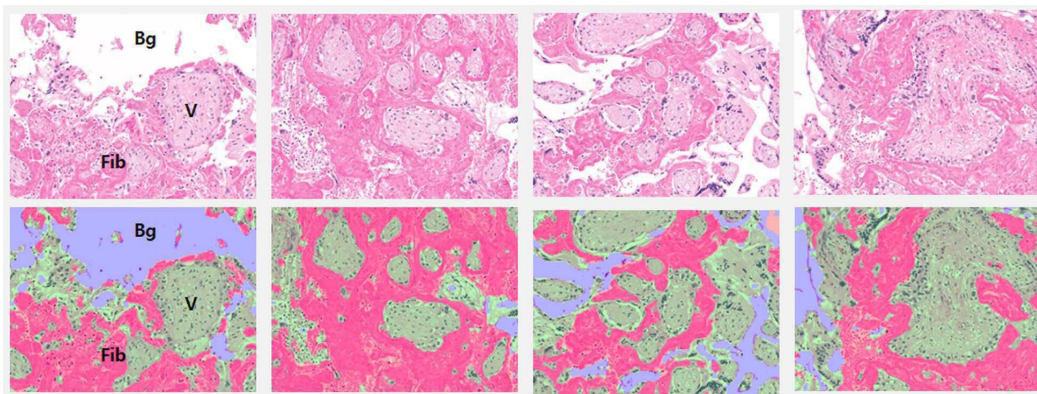
### 도면1



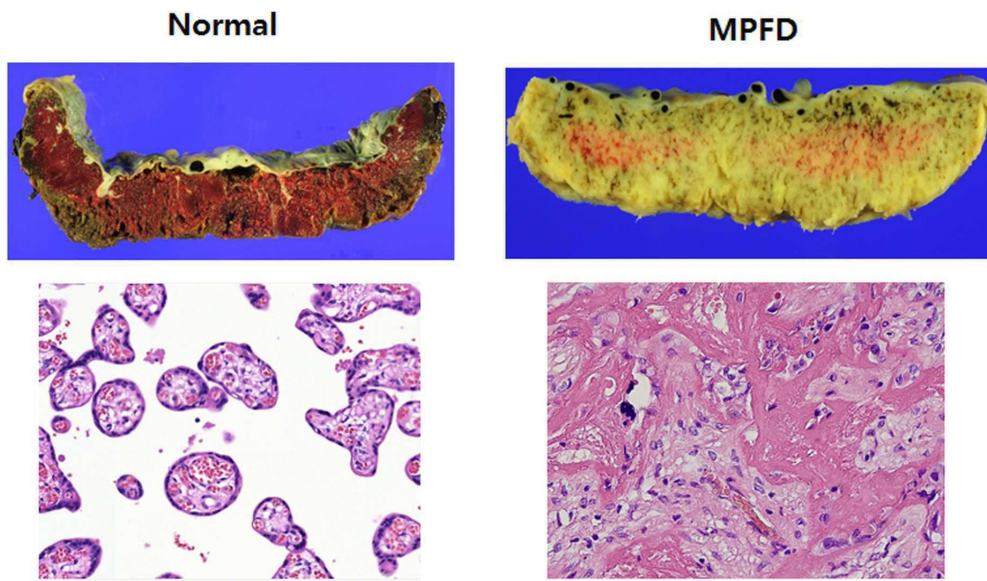
도면2



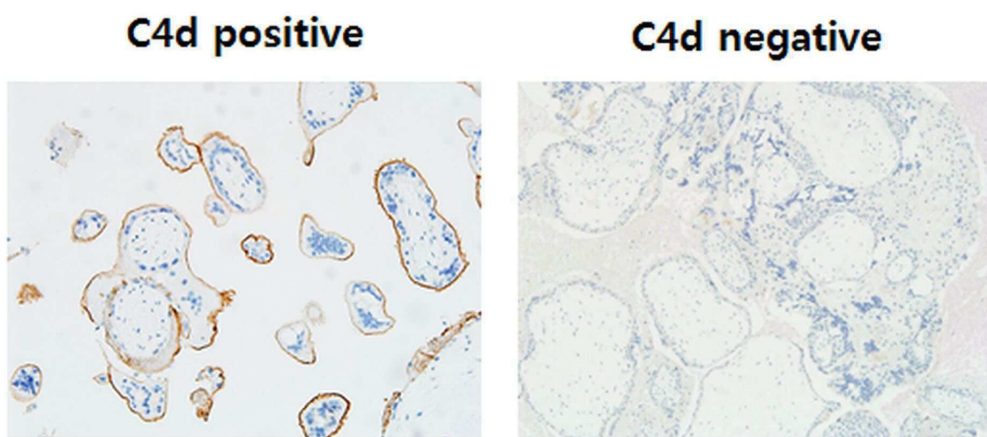
도면3



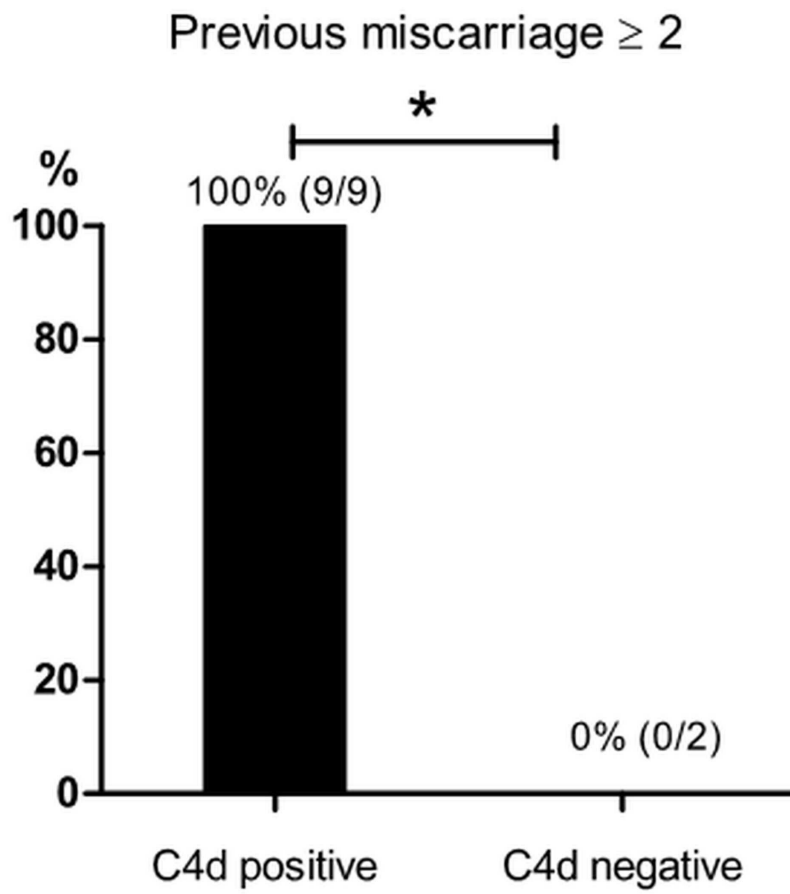
도면4



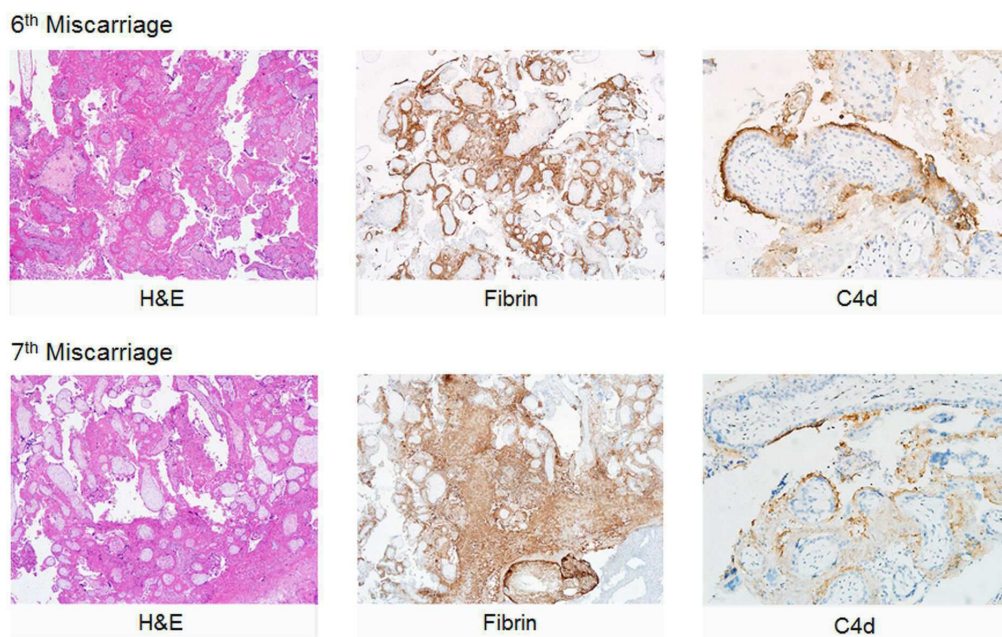
도면5



도면6

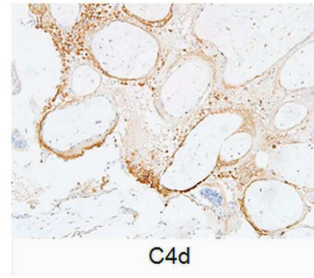
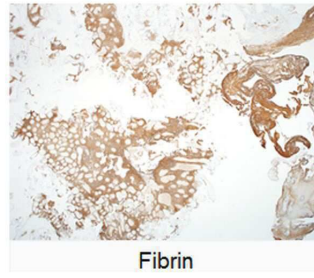
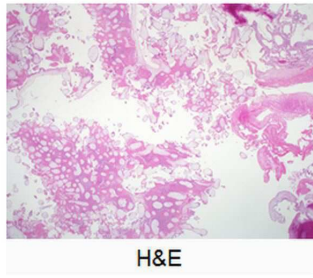


도면7a

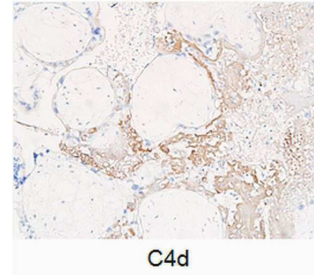
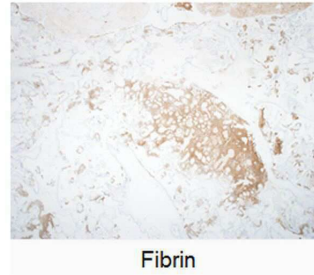
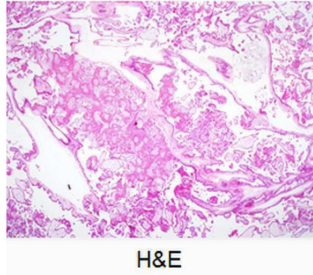


도면7b

6<sup>th</sup> Miscarriage

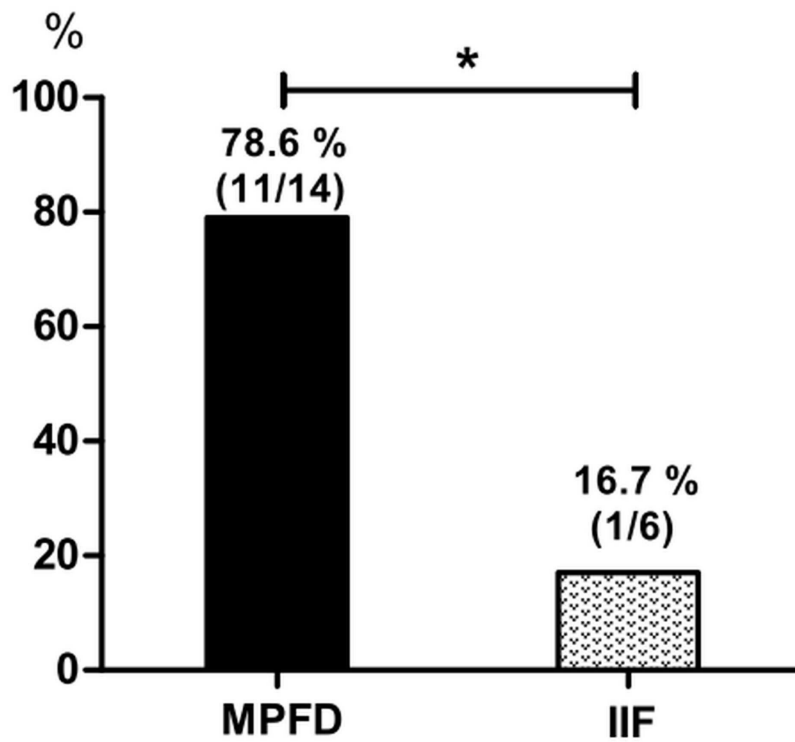


7<sup>th</sup> Miscarriage

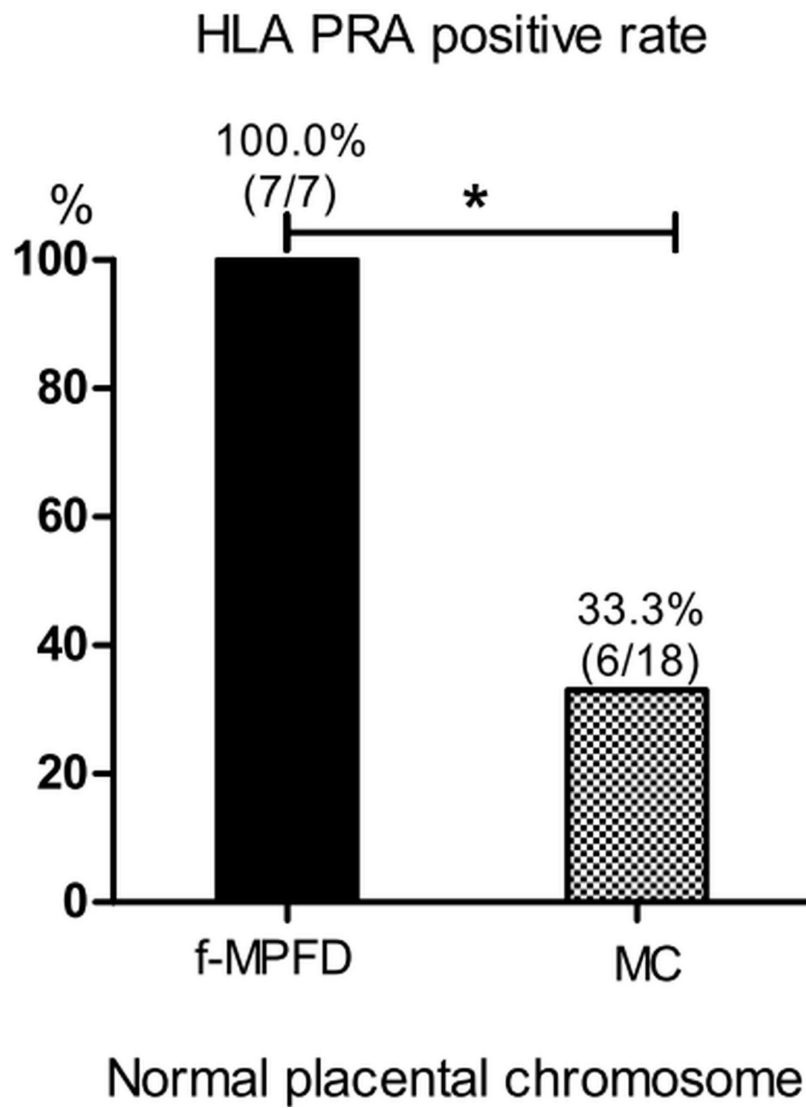


도면8a

HLA PRA positive rate

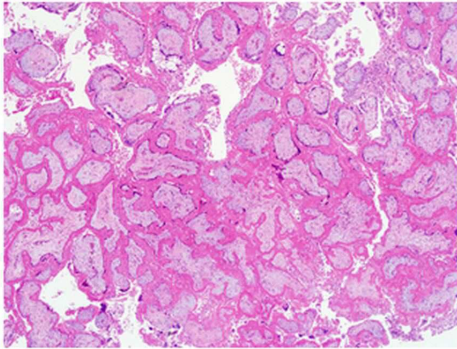


도면8b

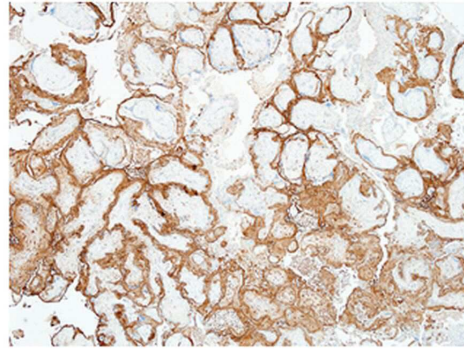


도면9a

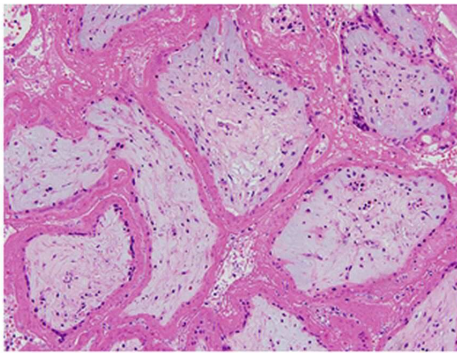
## Fibrin type MPFD



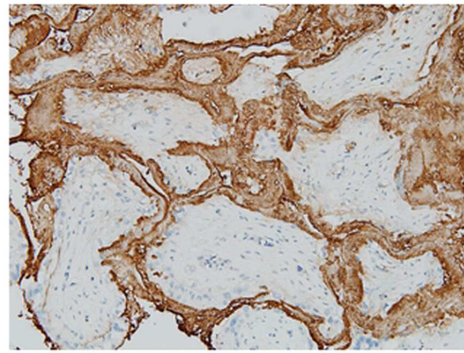
H&E, x 40



Anti Fibrin Ab, x 40

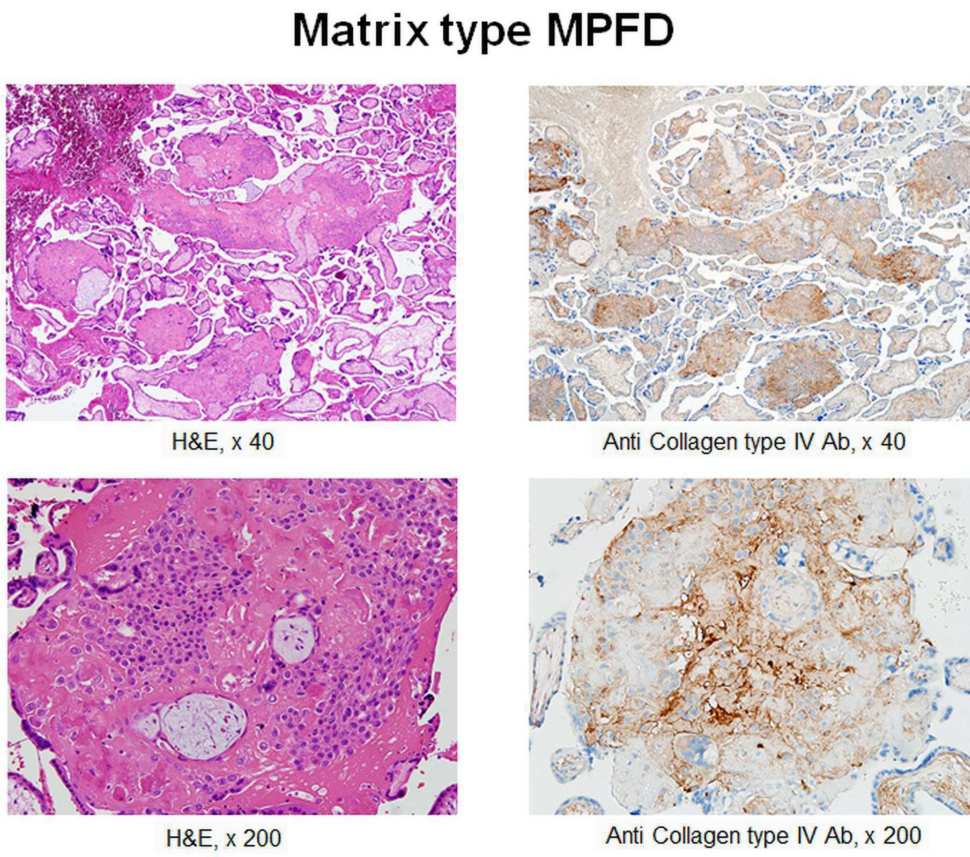


H&E, x 200

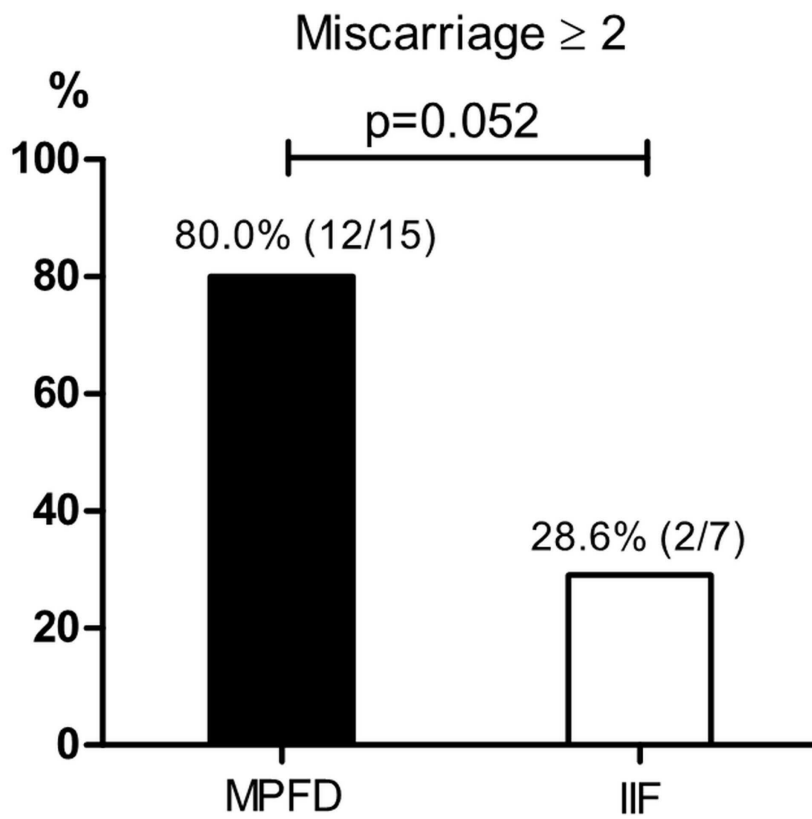


Anti Fibrin Ab, x 200

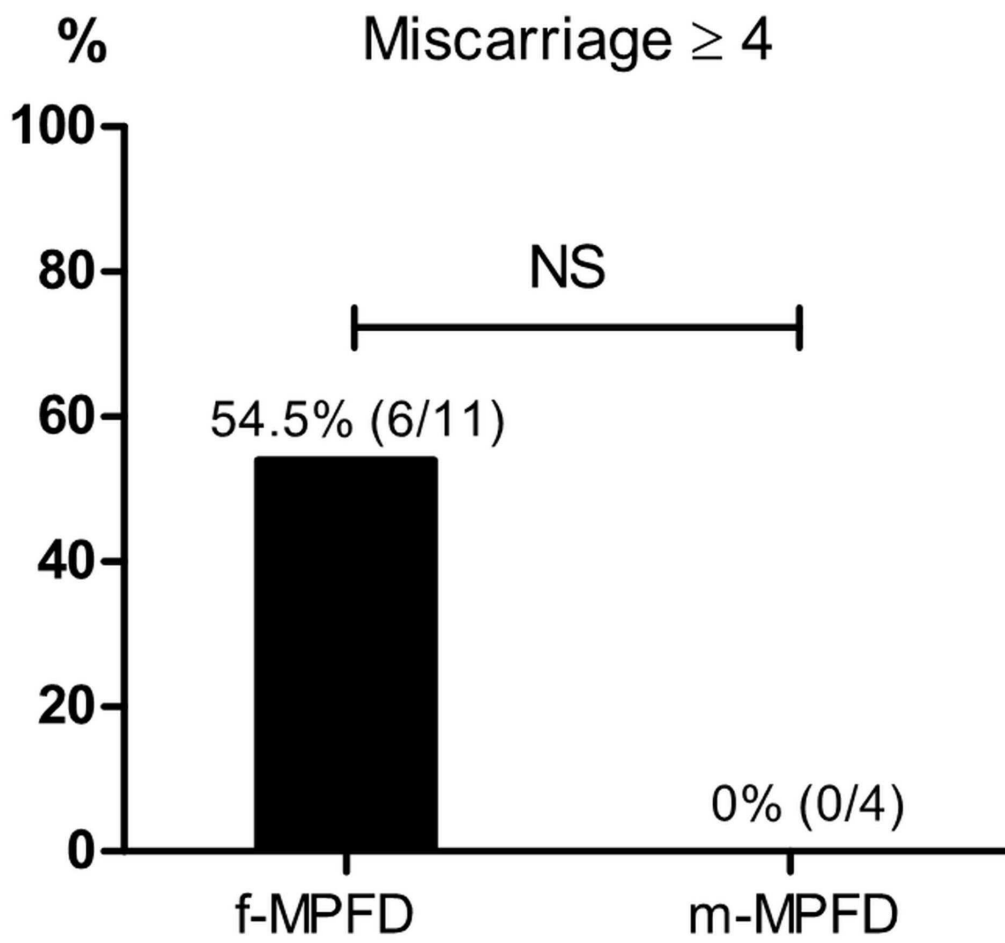
도면9b



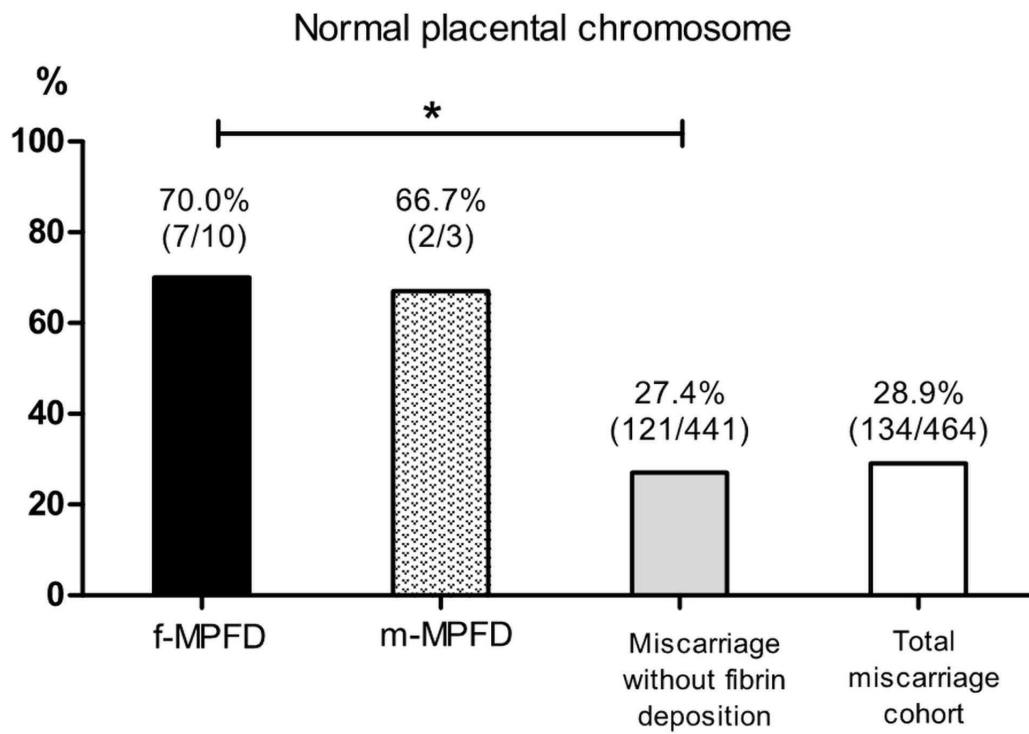
도면10



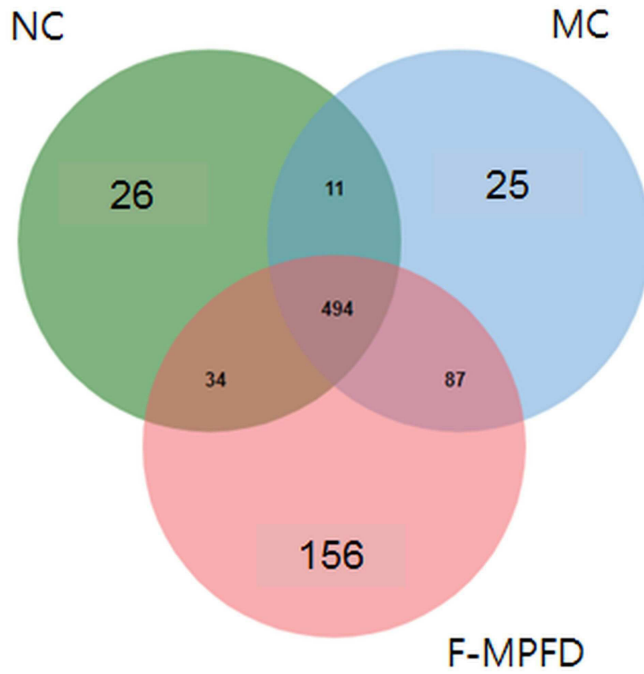
도면11



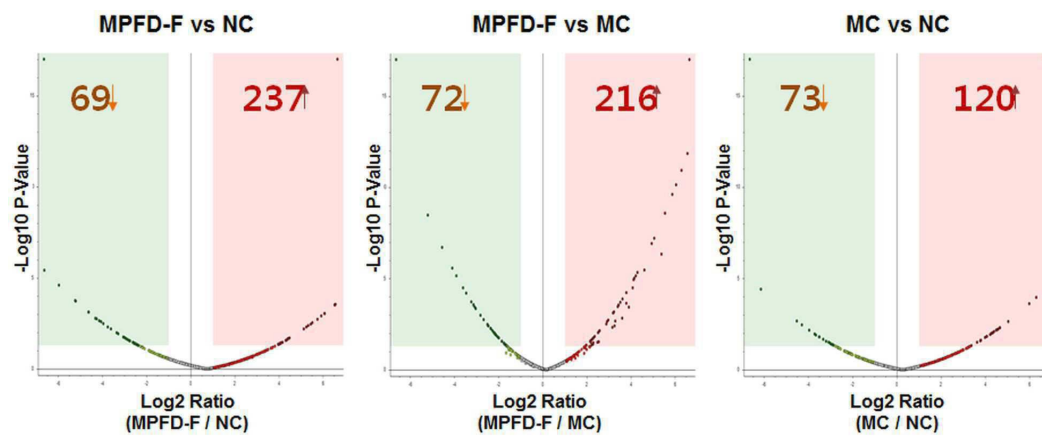
도면12



도면13



# 도면14



## 서열 목록

- <110> University of Ulsan Foundation For Industry Cooperation
- THE ASAN FOUNDATION
- <120> BIOMARKER COMPOSITION FOR DIAGNOSING MASSIVE PERIVILLOUS FIBRIN
- DEPOSITION AND USE THEREOF
- <130> FPD/202108-0052
- <150> KR 10-2018-0119600
- <151> 2018-10-08
- <160> 38
- <170> KoPatentIn 3.0
- <210> 1
- <211> 545
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> CCT3
- <400> 1

Met Met Gly His Arg Pro Val Leu Val Leu Ser Gln Asn Thr Lys Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Ala Asp Ile Ile Arg Thr Cys Leu Gly Pro Lys Ser Met Met Lys

35 40 45

Met Leu Leu Asp Pro Met Gly Gly Ile Val Met Thr Asn Asp Gly Asn

50 55 60

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

305                      310                      315                      320  
 Asn Arg Ile Ala Arg Ala Cys Gly Ala Arg Ile Val Ser Arg Pro Glu  
                          325                      330                      335  
 Glu Leu Arg Glu Asp Asp Val Gly Thr Gly Ala Gly Leu Leu Glu Ile  
                          340                      345                      350  
 Lys Lys Ile Gly Asp Glu Tyr Phe Thr Phe Ile Thr Asp Cys Lys Asp  
                          355                      360                      365  
 Pro Lys Ala Cys Thr Ile Leu Leu Arg Gly Ala Ser Lys Glu Ile Leu  
  
                          370                      375                      380  
 Ser Glu Val Glu Arg Asn Leu Gln Asp Ala Met Gln Val Cys Arg Asn  
 385                      390                      395                      400  
 Val Leu Leu Asp Pro Gln Leu Val Pro Gly Gly Gly Ala Ser Glu Met  
                          405                      410                      415  
 Ala Val Ala His Ala Leu Thr Glu Lys Ser Lys Ala Met Thr Gly Val  
                          420                      425                      430  
 Glu Gln Trp Pro Tyr Arg Ala Val Ala Gln Ala Leu Glu Val Ile Pro  
                          435                      440                      445  
  
 Arg Thr Leu Ile Gln Asn Cys Gly Ala Ser Thr Ile Arg Leu Leu Thr  
                          450                      455                      460  
 Ser Leu Arg Ala Lys His Thr Gln Glu Asn Cys Glu Thr Trp Gly Val  
 465                      470                      475                      480  
 Asn Gly Glu Thr Gly Thr Leu Val Asp Met Lys Glu Leu Gly Ile Trp  
                          485                      490                      495  
 Glu Pro Leu Ala Val Lys Leu Gln Thr Tyr Lys Thr Ala Val Glu Thr  
                          500                      505                      510  
 Ala Val Leu Leu Leu Arg Ile Asp Asp Ile Val Ser Gly His Lys Lys  
  
                          515                      520                      525  
 Lys Gly Asp Asp Gln Ser Arg Gln Gly Gly Ala Pro Asp Ala Gly Gln  
                          530                      535                      540  
 Glu  
 545  
 <210>      2

<211> 2107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CCT3

<400> 2

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ctaacttgtc tggccgttct tgcgtagggg gcgggactaa ggctgtcaat tggctctgttt | 60   |
| ttgtgccgat caatgagatg ggtgcggtga ttggcgacta ccttgagagt agcgggttga  | 120  |
| ggtgtaagcc ctgaggaggc agcgttttct gggcttctgt ctggttctct ctctccagaa  | 180  |
|                                                                    |      |
| ggttctgccc gtccccccag ctctgggtac ccggctctgc atcgctcgc catgatgggc   | 240  |
| catcgtccag tgctcgtgct cagccagaac acaaagcgtg aatccggaag aaaagttaa   | 300  |
| tctggaaca tcaatgctgc caagactatt gcagatatca tccgaacatg ttggggaccc   | 360  |
| aagtccatga tgaagatgct ttgggaccca atgggaggca ttgtgatgac caatgatggc  | 420  |
| aatgccattc ttcgagagat tcaagtccag catccagcgg ccaagtccat gatcgaaatt  | 480  |
| agccggaccc aggatgaaga ggttggagat gggaccacat cagtaattat tcttgcaggg  | 540  |
| gaaatgctgt ctgtagctga gcacttcctg gaggcagcaga tgcaccaac agtggatgatc | 600  |
|                                                                    |      |
| agtgttacc gcaaggcatt ggatgatatg atcagcaccc taaagaaaat aagtatccca   | 660  |
| gtcgacatca gtgacagtga tatgatgctg aacatcatca acagctctat tactacaaa   | 720  |
| gccatcagtc ggtggctatc ttggcttgc aacattgccc tggatgctgt caagatggta   | 780  |
| cagtttgagg agaattgctg gaaagagatt gacataaaaa aatatgcaag agtggaaaag  | 840  |
| atactggag gcatcattga agactcctgt gtcttgcgtg gagtcatgat taacaaggat   | 900  |
| gtgaccatc cacgtatgcg gcgctatc aagaacctc gcattgtgct gctggattct      | 960  |
| tctctggaat acaagaaagg agaaagccag actgacattg agattacag agaggaggac   | 1020 |
|                                                                    |      |
| ttcacccgaa ttctccagat ggaggaagag tacatccagc agctctgtga ggacattatc  | 1080 |
| caactgaagc ccgatgtggt catcactgaa aagggcactc cagatttagc tcagcactac  | 1140 |
| cttatgcggg ccaatatcac agccatccgc agagtccgga agacagacaa taatgcatt   | 1200 |
| gctagagcct gtggggcccg gatagtcagc cgaccagagg aactgagaga agatgatgtt  | 1260 |
| ggaacaggag caggcctgtt ggaaatcaag aaaattggag atgaatactt tactttcatc  | 1320 |
| actgactgca aagaccccaa ggcctgcacc attctctcc ggggggctag caaagagatt   | 1380 |
| ctctcggaag tagaacgcaa cctccaggat gccatgcaag tgtgtcgcaa tgttctcctg  | 1440 |
|                                                                    |      |
| gaccctcagc tggtgccagg ggggtggggc tccgagatgg ctgtggcca tgccttgaca   | 1500 |
| gaaaaatcca aggccatgac tgggttgga caatggccat acagggtgt tggccaggcc    | 1560 |

ctagagggtca ttctctgtac cctgatccag aactgtgggg ccagcaccat cgtctactt 1620  
 acctcccttc gggccaagca caccaggag aactgtgaga cctggggtgt aaatggtgag 1680  
 acgggtactt tgggtggacat gaaggaactg ggcatatggg agccattggc tgtgaagctg 1740  
 cagacttata agacagcagt ggagacggca gttctgtac tgcgaattga tgacatcgtt 1800  
 tcaggccaca aaaagaaagg cgatgaccag agccggcaag gcggggctcc tgatgctggc 1860

caggagttag tgctaggcaa ggctacttca atgcacagaa ccagcagagt ctcccccttt 1920  
 cctgagccag agtgccagga acactgtgga cgtctttgtt cagaaggat caggttgggg 1980  
 ggagcccc agtcccttc tgtccagct cagttttcca aaagacactg acatgtaatt 2040  
 ctctctatt gtaaggtttc catttagttt gcttcgatg attaaatcta agtcattga 2100  
 gaaagtt 2107

<210> 3

<211> 543

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CCT7

<400> 3

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

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

Thr Gln Leu Ala Val Asn Lys Ile Lys Glu Ile Ala Val Thr Val Lys  
130 135 140  
Lys Ala Asp Lys Val Glu Gln Arg Lys Leu Leu Glu Lys Cys Ala Met  
145 150 155 160  
Thr Ala Leu Ser Ser Lys Leu Ile Ser Gln Gln Lys Ala Phe Phe Ala  
165 170 175  
Lys Met Val Val Asp Ala Val Met Met Leu Asp Asp Leu Leu Gln Leu  
180 185 190  
Lys Met Ile Gly Ile Lys Lys Val Gln Gly Gly Ala Leu Glu Asp Ser  
195 200 205  
Gln Leu Val Ala Gly Val Ala Phe Lys Lys Thr Phe Ser Tyr Ala Gly  
210 215 220  
Phe Glu Met Gln Pro Lys Lys Tyr His Asn Pro Lys Ile Ala Leu Leu  
225 230 235 240  
Asn Val Glu Leu Glu Leu Lys Ala Glu Lys Asp Asn Ala Glu Ile Arg  
245 250 255  
Val His Thr Val Glu Asp Tyr Gln Ala Ile Val Asp Ala Glu Trp Asn  
260 265 270  
Ile Leu Tyr Asp Lys Leu Glu Lys Ile His His Ser Gly Ala Lys Val  
275 280 285  
Val Leu Ser Lys Leu Pro Ile Gly Asp Val Ala Thr Gln Tyr Phe Ala  
290 295 300  
Asp Arg Asp Met Phe Cys Ala Gly Arg Val Pro Glu Glu Asp Leu Lys  
305 310 315 320  
Arg Thr Met Met Ala Cys Gly Gly Ser Ile Gln Thr Ser Val Asn Ala  
325 330 335  
Leu Ser Ala Asp Val Leu Gly Arg Cys Gln Val Phe Glu Glu Thr Gln  
340 345 350  
Ile Gly Gly Glu Arg Tyr Asn Phe Phe Thr Gly Cys Pro Lys Ala Lys  
355 360 365  
Thr Cys Thr Phe Ile Leu Arg Gly Gly Ala Glu Gln Phe Met Glu Glu

370 375 380  
 Thr Glu Arg Ser Leu His Asp Ala Ile Met Ile Val Arg Arg Ala Ile  
 385 390 395 400  
 Lys Asn Asp Ser Val Val Ala Gly Gly Gly Ala Ile Glu Met Glu Leu  
 405 410 415  
 Ser Lys Tyr Leu Arg Asp Tyr Ser Arg Thr Ile Pro Gly Lys Gln Gln  
 420 425 430  
 Leu Leu Ile Gly Ala Tyr Ala Lys Ala Leu Glu Ile Ile Pro Arg Gln

435 440 445  
 Leu Cys Asp Asn Ala Gly Phe Asp Ala Thr Asn Ile Leu Asn Lys Leu  
 450 455 460  
 Arg Ala Arg His Ala Gln Gly Gly Thr Trp Tyr Gly Val Asp Ile Asn  
 465 470 475 480  
 Asn Glu Asp Ile Ala Asp Asn Phe Glu Ala Phe Val Trp Glu Pro Ala  
 485 490 495  
 Met Val Arg Ile Asn Ala Leu Thr Ala Ala Ser Glu Ala Ala Cys Leu  
 500 505 510

Ile Val Ser Val Asp Glu Thr Ile Lys Asn Pro Arg Ser Thr Val Asp  
 515 520 525  
 Ala Pro Thr Ala Ala Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Pro His  
 530 535 540

<210> 4

<211> 1948

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> CCT7

<400> 4

atagagtagc ggaagtggc cggtctcttc ctctcccggc ccaagcttct ggggtatttct 60

attgcgcgag gcattgtggg ttgctgggcg gcccggtctc ggagaagagg ggagagtggc 120

gggccgctga ataagcttcc aaaatgatgc ccacaccagt tctctattg aaagagggga 180

ctgatagctc ccaaggcatc cccagcttg tgagtaacat cagtgcctgc caggtgattg 240

ctgaggctgt aagaactacc ctgggtcccc gtggcatgga caagcttatt gtagatggca 300

gaggcaaagc aacaatttct aatgatgggg ccacaattct gaaacttctt gatgttgtcc 360

atcctgcagc aaagactttg gtagacattg ccaaatccca agatgctgag gtgggtgatg 420

gcaccacctc agtgaccttg ctggctgcag agtttctgaa gcaggtgaaa ccctatgttg 480

aggaagggtt acacccccag atcatcattc gagctttccg cacagccacc cagctggcag 540

ttaacaagat caaagagatt gctgtgaccg tgaagaaggc agataaagtg gagcagagga 600

agctgctgga aaagtgtgcc atgaccgctc tgagctccaa gctgatctcc cagcagaaag 660

ctttctttgc taagatggtg gtggatgcag tgatgatgct cgatgatttg ctgcagctta 720

aaatgattgg aatcaagaag gtacagggtg gagccctcga ggattctcag ctggtagctg 780

gtgttgcatc caagaagact ttctcttacg ctgggtttga aatgcaacc aaaaagtacc 840

acaatcccaa gattgccctt ttgaatgtcg agctcgagtt gaaagctgag aaagacaatg 900

ctgagataag agtccacaca gttgaggatt atcaggcaat tgttgatgct gagtgggaaca 960

ttctctatga caagttagag aagatccatc attctggagc caaagtgttc ttgtccaaac 1020

tccccattgg ggatgtggcc acccagtact ttgctgacag ggacatgttc tgtgctggcc 1080

gagtacatga ggagatctg aagaggacaa tgatggcctg tggaggctca atccagacca 1140

gtgtgaatgc tctgtcagca gatgtgctgg gtcgatgcca ggtgtttgaa gagaccaga 1200

ttggaggcga gaggtacaat ttttttactg gctgccccaa ggccaagaca tgcaccttca 1260

ttctccgtgg cggcgccgag cagtttatgg aggagacaga gcggtccctg catgatgcca 1320

tcatgatcgt caggagggcc atcaagaatg attcagtggg ggctgggtggc ggggccattg 1380

agatggaact ctccaagtac ctgcgggatt actcaaggac tattccagga aaacagcagc 1440

tgttgattgg ggcataatgcc aaggccttgg agattatccc acgccagctg tgtgacaatg 1500

ctggctttga tgccacaaac attctcaaca agctgcgggc tcggcatgcc caggggggta 1560

catggtatgg agtagacatc aacaacgagg acattgctga caactttgaa gctttcgtgt 1620

gggagccagc tatggtgcgg atcaatgcgc tgacagcagc ctctgaggct gcgtgcctga 1680

tcgtgtctgt agatgaaacc atcaagaacc cccgctcgac tgtggatgct cccacagcag 1740

caggccgggg ccgtggctgt ggccgcccc actgagagge accccacca tcacatgget 1800

ggctggctgc tgggtgcaat taccctcctt ggcttggtta cttcatttta caaggaaggg 1860

gtagtaattg gccactctc ttcttactgg aggtatttta aataaaatgt aagacttcag 1920

ataactttgt aaattaaaa aaaaaaaa 1948

<210> 5

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PSMA2

<400> 5

Met Ala Glu Arg Gly Tyr Ser Phe Ser Leu Thr Thr Phe Ser Pro Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Glu Pro Ile Thr Lys His Ile Gly Leu Val Tyr Ser Gly Met Gly

65 70 75 80

Pro Asp Tyr Arg Val Leu Val His Arg Ala Arg Lys Leu Ala Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Leu Val Tyr Gln Glu Pro Ile Pro Thr Ala Gln Leu Val Gln

100 105 110

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

115 120 125

Pro Phe Gly Val Ser Leu Leu Ile Cys Gly Trp Asn Glu Gly Arg Pro

130 135 140

Tyr Leu Phe Gln Ser Asp Pro Ser Gly Ala Tyr Phe Ala Trp Lys Ala

145 150 155 160

Thr Ala Met Gly Lys Asn Tyr Val Asn Gly Lys Thr Phe Leu Glu Lys

165 170 175

Arg Tyr Asn Glu Asp Leu Glu Leu Glu Asp Ala Ile His Thr Ala Ile

180 185 190

Leu Thr Leu Lys Glu Ser Phe Glu Gly Gln Met Thr Glu Asp Asn Ile

195 200 205

Glu Val Gly Ile Cys Asn Glu Ala Gly Phe Arg Arg Leu Thr Pro Thr

210 215 220

Glu Val Lys Asp Tyr Leu Ala Ala Ile Ala

225 230

<210> 6

<211> 1466

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PSMA2

<400> 6

```

ggccacagtg cgcatgtgtg cggctgtgct ttgctcttc gggtaaagat ggcggagcgc      60
gggtacagct tticgtgac tacattcagc ccgtctggta aacttgtcca gattgaatat      120
gctttggctg ctgtagctgg aggagccccg tccgtgggaa ttaaagctgc aaatgggtgtg      180
gtattagcaa ctgagaaaaa acagaaatcc attctgtatg atgagcgaag tgtacacaaa      240
gtagaaccaa ttaccaagca tataggtttg gtgtacagtg gcatgggccc cgattacaga      300
gtgcttgtgc acagagctcg aaaactagct caacaatact atcttgtgta ccaagaaccc      360
attcctacag ctgagctggg acagagagta gcttctgtga tgcaagaata tactcagtca      420

ggtaggtgtc gtccatttgg agtttcttta cttatttgtg gttggaatga gggacgacca      480
tatttatttc agtcagatcc atctggagct tactttgcct ggaaagctac agcaatggga      540
aagaactatg tgaatgggaa gactttcctt gagaaaagat ataatgaaga tctggaactt      600
gaagatgcca ttcatacagc catcttaacc ctaaagggaa gctttgaagg gcaaatgaca      660
gaggataaca tagaagtggg aatctgcaat gaagctggat ttaggaggct tactccaact      720
gaagttaagg attacttggc tgccatagca taacaatgaa gtgactgaaa aatccagaat      780
ttcagataat ctatctactt aaacatgttt aaagtatgtt ttgttttgca gactttttgc      840

atacttattt ctacatgggt taaatcgact gtttttaaaa tgacattat aaatcctaata      900
aaactgttaa accaccttc cagcctttta ggagttgcta aaattttaac agttatttcc      960
tgctttttat cacagttagt ttctgaagac tacattgcc agcagaatga tgaaatgact      1020
ttttcgttgt caggcaattt tggttaagtc aaatcttaat gccctcttcg ctatcagatg      1080
ttgcctgtgt ttccataaag caaaatgctg attttggtta aaaacatgac tgcttctaga      1140
gctgggagga tctgcagact ttcacggatt catggaacaa gaaaagaagc ataggtactt      1200
ttaggtgcca ttaggtattg atcagtgaag tcctagggtg ctctatgaga ttgtactagg      1260

cctatgaaga gtggttaagc aaataggctc ccatgggaga tacattatgt aaataaataa      1320
acaatggttt gctggttcct gttggtgtct ccacaagtag gtaaacaatgt ttaaaggaac      1380
ccgggttctt agattttgtt agacttttta aactcaagga tgagcataag tgcttgaaat      1440

```

aaaatgctaa tacttaagtg tcaaaa

1466

<210> 7

<211> 840

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSPA4

<400> 7

Met Ser Val Val Gly Ile Asp Leu Gly Phe Gln Ser Cys Tyr Val Ala

1 5 10 15

Val Ala Arg Ala Gly Gly Ile Glu Thr Ile Ala Asn Glu Tyr Ser Asp

20 25 30

Arg Cys Thr Pro Ala Cys Ile Ser Phe Gly Pro Lys Asn Arg Ser Ile

35 40 45

Gly Ala Ala Ala Lys Ser Gln Val Ile Ser Asn Ala Lys Asn Thr Val

50 55 60

Gln Gly Phe Lys Arg Phe His Gly Arg Ala Phe Ser Asp Pro Phe Val

65 70 75 80

Glu Ala Glu Lys Ser Asn Leu Ala Tyr Asp Ile Val Gln Leu Pro Thr

85 90 95

Gly Leu Thr Gly Ile Lys Val Thr Tyr Met Glu Glu Glu Arg Asn Phe

100 105 110

Thr Thr Glu Gln Val Thr Ala Met Leu Leu Ser Lys Leu Lys Glu Thr

115 120 125

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

130 135 140

Pro Cys Phe Tyr Thr Asp Ala Glu Arg Arg Ser Val Met Asp Ala Thr

145 150 155 160

Gln Ile Ala Gly Leu Asn Cys Leu Arg Leu Met Asn Glu Thr Thr Ala

165 170 175

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

180 185 190

Glu Lys Pro Arg Asn Val Val Phe Val Asp Met Gly His Ser Ala Tyr

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

Pro Gln Asp Leu Pro Tyr Pro Asp Pro Ala Ile Ala Gln Phe Ser Val  
450 455 460

Gln Lys Val Thr Pro Gln Ser Asp Gly Ser Ser Ser Lys Val Lys Val  
465 470 475 480

Lys Val Arg Val Asn Val His Gly Ile Phe Ser Val Ser Ser Ala Ser  
485 490 495

Leu Val Glu Val His Lys Ser Glu Glu Asn Glu Glu Pro Met Glu Thr  
500 505 510

Asp Gln Asn Ala Lys Glu Glu Glu Lys Met Gln Val Asp Gln Glu Glu  
515 520 525

Pro His Val Glu Glu Gln Gln Gln Gln Thr Pro Ala Glu Asn Lys Ala  
530 535 540

Glu Ser Glu Glu Met Glu Thr Ser Gln Ala Gly Ser Lys Asp Lys Lys  
545 550 555 560

Met Asp Gln Pro Pro Gln Ala Lys Lys Ala Lys Val Lys Thr Ser Thr  
565 570 575

Val Asp Leu Pro Ile Glu Asn Gln Leu Leu Trp Gln Ile Asp Arg Glu  
580 585 590

Met Leu Asn Leu Tyr Ile Glu Asn Glu Gly Lys Met Ile Met Gln Asp  
595 600 605

Lys Leu Glu Lys Glu Arg Asn Asp Ala Lys Asn Ala Val Glu Glu Tyr  
610 615 620

Val Tyr Glu Met Arg Asp Lys Leu Ser Gly Glu Tyr Glu Lys Phe Val  
625 630 635 640

Ser Glu Asp Asp Arg Asn Ser Phe Thr Leu Lys Leu Glu Asp Thr Glu  
645 650 655

Asn Trp Leu Tyr Glu Asp Gly Glu Asp Gln Pro Lys Gln Val Tyr Val  
660 665 670

Asp Lys Leu Ala Glu Leu Lys Asn Leu Gly Gln Pro Ile Lys Ile Arg  
675 680 685

Phe Gln Glu Ser Glu Glu Arg Pro Lys Leu Phe Glu Glu Leu Gly Lys  
690 695 700

Gln Ile Gln Gln Tyr Met Lys Ile Ile Ser Ser Phe Lys Asn Lys Glu  
 705 710 715 720  
 Asp Gln Tyr Asp His Leu Asp Ala Ala Asp Met Thr Lys Val Glu Lys  
 725 730 735

Ser Thr Asn Glu Ala Met Glu Trp Met Asn Asn Lys Leu Asn Leu Gln  
 740 745 750

Asn Lys Gln Ser Leu Thr Met Asp Pro Val Val Lys Ser Lys Glu Ile  
 755 760 765

Glu Ala Lys Ile Lys Glu Leu Thr Ser Thr Cys Ser Pro Ile Ile Ser  
 770 775 780

Lys Pro Lys Pro Lys Val Glu Pro Pro Lys Glu Glu Gln Lys Asn Ala  
 785 790 795 800

Glu Gln Asn Gly Pro Val Asp Gly Gln Gly Asp Asn Pro Gly Pro Gln

805 810 815  
 Ala Ala Glu Gln Gly Thr Asp Thr Ala Val Pro Ser Asp Ser Asp Lys

820 825 830

Lys Leu Pro Glu Met Asp Ile Asp  
 835 840

<210> 8

<211> 3385

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSPA4

<400> 8

gctctggtgc tgcggctccg ctctcgtcgc aacgagatct ttcgagatct tctccgcccc 60

cgctaccggc gcctcctctg cggccactga gccggagccg gcctgagcag cgctctcggt 120

tgcagtacc actggaagga cttaggcgct cgcgtggaca ccgaagccc ctcaatagcc 180

tggcccaag aggcctgctt tccaactcgt agccccgccg ggggtccgtg tctgtctcg 240

gtggccggac ccgggccga gcccgagcag tagccggcgc catgtcgggtg gtgggcatag 300

acctgggctt ccagagctgc tacgtcgtg tggcccgcgc cggcggcatc gagactatcg 360

ctaagtagta tagcgaccgc tgcacgccgg cttgcatttc ttttggctct aagaatcgtt 420

caattggagc agcagctaaa agccaggtaa tttctaattgc aaagaacaca gtccaaggat 480

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ttaaaagatt ccatggccga gcattctctg atccatttgt ggaggcagaa aaatctaacc  | 540  |
|                                                                    |      |
| ttgcatatga tattgtgcag ttgcctacag gattaacagg tataaagggtg acatatatgg | 600  |
| aggaagagcg aaatffffacc actgagcaag tgactgccat gcttttgtcc aaactgaagg | 660  |
| agacagccga aagtgttctt aagaagcctg tagttgactg tgttgtttcg gttccttgtt  | 720  |
| tctatactga tgcagaaaga cgatcagtga tggatgcaac acagattgct ggtcttaatt  | 780  |
| gcttgcgatt aatgaatgaa accactgcag ttgctcttgc atatggaatc tataagcagg  | 840  |
| atcttctctg cttagaagag aaaccaagaa atgtagtttt thtagacatg ggccactctg  | 900  |
| cttatcaagt ttctgtatgt gcatttaata gaggaaaact gaaagtcttg gccactgcat  | 960  |
|                                                                    |      |
| ttgacacgac atigggagggt agaaaatttg atgaagtgtt agtaaatac tctgtgaag   | 1020 |
| aatttgggaa gaaatacaag ctagacatta agtccaaat ccgtgcatta ttacactct    | 1080 |
| ctcaggagtg tgagaaactc aagaaattga tgagtgcaaa tgcttcagat ctcccttga   | 1140 |
| gcattgaatg ttttatgaat gatgttgatg tatctggaac tatgaataga ggcaaatttc  | 1200 |
| tggagatgtg caatgatctc ttagctagag tggagccacc acttcgtagt gttttggaac  | 1260 |
| aaaccaagtt aaagaaagaa gatatttatg cagtggagat agttgggtgt gctacacgaa  | 1320 |
| tccttgcggt aaaagagaag atcagcaaat ttttcggtaa agaacttagt acaacattaa  | 1380 |
|                                                                    |      |
| atgctgatga agctgtcact cgaggctgtg cattgcagtg tgccatctta tcgctgctt   | 1440 |
| tcaaagtcag agaattttct atcactgatg tagtaccata tccaatatct ctgagatgga  | 1500 |
| attctccagc tgaagaaggg tcaagtact gtgaagtctt ttccaaaaat catgctgctc   | 1560 |
| ctttctctaa agttcttaca ttttatagaa aggaaccttt cactcttgag gcctactaca  | 1620 |
| gctctctca ggatttggcc tatccagatc ctgctatagc tcagttttca gttcagaaag   | 1680 |
| tcactctca gtctgatggc tccagttcaa aagtgaagt caaagttcga gtaaatgtcc    | 1740 |
| atggcatitt cagtgtgtcc agtgcatctt tagtggagggt tcacaagtct gaggaaaatg | 1800 |
|                                                                    |      |
| aggagccaat ggaacagat cagaatgcaa aggaggaaga gaagatgcaa gtggaccagg   | 1860 |
| aggaaccaca tgttgaagag caacagcagc agacaccagc agaaaataag gcagagtctg  | 1920 |
| aagaaatgga gaccttctaa gctggatcca aggataaaaa gatggaccaa ccacccaag   | 1980 |
| ccaagaaggc aaaagtgaag accagtactg tggacctgcc aatcgagaat cagctattat  | 2040 |
| ggcagataga cagagagatg ctcaacttgt acattgaaaa tgagggtgaag atgatcatgc | 2100 |
| aggataaact ggagaaggag cggaatgatg ctaagaacgc agtggaggaa tatgtgtatg  | 2160 |
| aaatgagaga caagcttagt ggtgaatatg agaagtttgt gagtgaagat gatcgtaaca  | 2220 |

gttttacttt gaaactggaa gatactgaaa attggttgta tgaggatgga gaagaccagc 2280  
 caaagcaagt ttatgttgat aagttggctg aattaaaaa tctaggtcaa cctattaaga 2340  
 tacgtttcca ggaatctgaa gaacgaccaa aattatttga agaactaggg aaacagatcc 2400  
 aacagtatat gaaaataatc agctctttca aaaacaagga ggaccagtat gatcatttgg 2460  
 atgctgctga catgacaaag gtagaaaaa gcacaaatga agcaatggag tggatgaata 2520  
 acaagctaaa tctgcagaac aagcagagtt tgacatgga tccagttgtc aagtcaaaag 2580  
 agattgaagc taaaattaag gagctgacaa gtactttag ccctataatt tcaaagccca 2640

aacccaaagt ggaacctcca aaagaggaac aaaaaaatgc agagcagaat ggaccagtgg 2700  
 atggacaagg agacaacca ggccccagg ctgctgagca gggtacagac acagctgtgc 2760  
 cttcggattc agacaagaag ctctctgaaa tggacattga ttgattcaa cacttgtttc 2820  
 tattaaaaca gactattata aagctttaag ttgtcaactt tgttctaaat atcaactagc 2880  
 gcaagtgaat actgaagatt tcttagtcag tttttagggg attttcgggg aggggaaata 2940  
 ggtaatgtat ggagcatttt cacttctaaa tagttagata cagaaattaa gtgcattgta 3000  
 tctttttcat aatggtacta tttagaagcc cagttagtct tactgagctt atgcttcact 3060

cctttatgtt taacatgtg tctacaagaa taagtttggt ttggaaagt gagctatagc 3120  
 tacagctcta gctatccagc agacttttca ttatgactta catggcagga gctctaatta 3180  
 tgctttaaaa atctgttggt gagattgctt taaatgctcc ctgcctgggtg tggggatggg 3240  
 gtccccctct ttgtgagggc tggagcatgg cacggcatgg attaacacgg cagaggaaca 3300  
 aaggtgtgct ctgagcttct tcatatttca ccttcacct cacctgtgtt ctcttcctc 3360  
 tctcccaata aaagggctcc catta 3385

<210> 9

<211> 409

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> RAD23B

<400> 9

Met Gln Val Thr Leu Lys Thr Leu Gln Gln Gln Thr Phe Lys Ile Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Lys Gly Lys Asp Ala Phe Pro Val Ala Gly Gln Lys Leu Ile Tyr

35 40 45

Ala Gly Lys Ile Leu Asn Asp Asp Thr Ala Leu Lys Glu Tyr Lys Ile  
50 55 60

Asp Glu Lys Asn Phe Val Val Val Met Val Thr Lys Pro Lys Ala Val  
65 70 75 80

Ser Thr Pro Ala Pro Ala Thr Thr Gln Gln Ser Ala Pro Ala Ser Thr  
85 90 95

Thr Ala Val Thr Ser Ser Thr Thr Thr Thr Val Ala Gln Ala Pro Thr  
100 105 110

Pro Val Pro Ala Leu Ala Pro Thr Ser Thr Pro Ala Ser Ile Thr Pro  
115 120 125

Ala Ser Ala Thr Ala Ser Ser Glu Pro Ala Pro Ala Ser Ala Ala Lys  
130 135 140

Gln Glu Lys Pro Ala Glu Lys Pro Ala Glu Thr Pro Val Ala Thr Ser  
145 150 155 160

Pro Thr Ala Thr Asp Ser Thr Ser Gly Asp Ser Ser Arg Ser Asn Leu  
165 170 175

Phe Glu Asp Ala Thr Ser Ala Leu Val Thr Gly Gln Ser Tyr Glu Asn  
180 185 190

Met Val Thr Glu Ile Met Ser Met Gly Tyr Glu Arg Glu Gln Val Ile  
195 200 205

Ala Ala Leu Arg Ala Ser Phe Asn Asn Pro Asp Arg Ala Val Glu Tyr  
210 215 220

Leu Leu Met Gly Ile Pro Gly Asp Arg Glu Ser Gln Ala Val Val Asp  
225 230 235 240

Pro Pro Gln Ala Ala Ser Thr Gly Ala Pro Gln Ser Ser Ala Val Ala  
245 250 255

Ala Ala Ala Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Ser Ser Gly  
260 265 270

Gly His Pro Leu Glu Phe Leu Arg Asn Gln Pro Gln Phe Gln Gln Met  
275 280 285

Arg Gln Ile Ile Gln Gln Asn Pro Ser Leu Leu Pro Ala Leu Leu Gln

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

<210> 10  
 <211> 4167  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> RAD23B

<400> 10

atccccccag gtttttcgcg tgggggaggg ggcacgtctc ggcgagtcac gatgatggcg 60  
 gccaccatcc tgggtgagc tagcggattc cctgcttgtc tcgccgaccc cctcgcgcct 120  
 tctgcagact ccgtggctgg cgctcggcgc gtgaggaagc acggcggccc gagttcgcgg 180  
 ggaaggccgc agtcgcggag gcagcggcgc ggtccggggc acgggctggg ggagaggccg 240  
 ctccgctggg cgaatgtgac aagccccac cccaccgcc ttcctccca gagcgcgagg 300  
 agcgcgggcg accccggggc cccgccaggc cacagacccc gccagcggc cagcaccg 360  
 cgagggccc gcagccgagc tgcgcggcgg caccatgcag gtcacctga agacctcca 420  
 gcagcagacc ttcaagatag acattgaccc cgaggagacg gtgaaagcac tgaaagagaa 480  
 gattgaatct gaaaagggga aagatgcctt tccagtagca ggtcaaaaat taatttatgc 540  
 aggcaaaatc ctcaatgatg atactgctct caaagaatat aaaattgatg agaaaaactt 600  
 tgtgtgtggt atggtgacca aacccaaagc agtgtccaca ccagcaccag ctacaactca 660

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| gcagtcagct cctgccagca ctacagcagt tacttctctc accaccacaa ctgtggctca  | 720  |
| ggctccaacc cctgtccctg ccttggcccc cacttccaca cctgcatcca tcaactccagc | 780  |
| atcagcgaca gcatcttctg aacctgcacc tgctagtga gctaaacaag agaagcctgc   | 840  |
|                                                                    |      |
| agaaaagcca gcagagacac cagtggctac tagcccaaca gcaactgaca gtacatcggg  | 900  |
| tgattcttct cggtcaaacc tttttgaaga tgcaacgagt gcacttgtga cgggtcagtc  | 960  |
| ttacgagaat atggtaactg agatcatgtc aatgggctat gaacgagagc aagtaattgc  | 1020 |
| agccctgaga gccagtttca acaaccctga cagagcagtg gagtatcttt taatgggaat  | 1080 |
| ccctggagat agagaaagtc aggtgtgtgt tgacccccct caagcagcta gtactggggc  | 1140 |
| tcctcagttc tcagcagttg ctgcagctgc agcaactacg acagcaacaa ctacaacaac  | 1200 |
| aagttctgga ggacatcccc ttgaattttt acggaatcag cctcagtttc aacagatgag  | 1260 |
|                                                                    |      |
| acaaattatt cagcagaatc ctctcttctt tccagcgtta ctacagcaga taggtcgaga  | 1320 |
| gaatcctcaa ttacttcagc aaattagcca acaccaggag cattttattc agatgttaaa  | 1380 |
| tgaaccagtt caagaagctg gtggtaagg aggaggaggt ggaggtggca gtggaggaat   | 1440 |
| tgcaagagct ggaagtggtc atatgaacta cattcaagta acacctcagg aaaaagaagc  | 1500 |
| tatagaaagg ttaaaggcat taggatttcc tgaaggactt gtgatacaag cgtattttgc  | 1560 |
| ttgtgagaag aatgagaatt tggctgccaa ttttcttcta cagcagaact ttgatgaaga  | 1620 |
| ttgaaaggga cttttttata tctcacactt cacaccagtg cattacacta acttgttcac  | 1680 |
|                                                                    |      |
| tggattgtct gggatgactt gggctcatat ccacaatact tggataagg tagtagattg   | 1740 |
| ttgggggtgg ggagggaggg atctaggata cagggcaggg ataaatacag tgcattgtctg | 1800 |
| cttcaattag cagatgccgc aactccacac agtgtgtaaa atatataca ccaaaaatca   | 1860 |
| gcttttgcag gtctttattt ctctgtaaa acagtaggta acttttcta ggtttcactc    | 1920 |
| tttttagtgt actagatcca gaaacttagt gtaatgccct gctttatatt tctttgactt  | 1980 |
| aacattgggt tcagaaagaa tcttagctac ctagaattta cagtctctgt ttcattggcaa | 2040 |
| cactggataa tggttttgtg aaatttaaaa aatttttgta gcgactgtaa acagaaatgc  | 2100 |
|                                                                    |      |
| caaattgatg gttaattgtt gctgcttcaa aaataagtat aaaattaata tgtaaggaag  | 2160 |
| cccattcttt catgttaaat acttgggggtg ggaggggaga aagggaacct tttcttaaaa | 2220 |
| tgaaaataat tactgtattt ttaaaatttc ttgatcattg aatgtgagac ctttctaaca  | 2280 |
| tgatttgaga agctgtacaa gtataggcag agttattttc ctgtttacat ttttttttg   | 2340 |
| ttttggggaa aaaattggta ggtgtctaact tactgtttac ttcattgtta tattgcagta | 2400 |
| aaagttttaa aacaaccatt gcatgtttgc ttttgatgta tccctttgtg aaattagcac  | 2460 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ttttggggcc aatggagaaa tgcagcattc actctccctg tcttttcccc ttccttcagc  | 2520 |
| agaaacgtgt ttatcagcaa gtcgtgagtc aaactgctgc cttttaaaaa acccacaaaa  | 2580 |
| tgctgattca gttcaaaatt aatgcaaattg ttcaaaaact gggtttctga tatttgtaaa | 2640 |
| tgtgtttctt tattagataa gagtgattta ccattaaagt cattagtata atattgcttt  | 2700 |
| caaaaagaaa tggtagacaa aactataatc cagcatcttt tattgcattg gaaagactgg  | 2760 |
| caaagtcttt tggatgggtt gggagatgtg gctggaaagt actttggaaa atatacaatc  | 2820 |
| aagatatctc atggcatatt aaaagaaaaa tcttaatagc agtgttggtt tttatttgga  | 2880 |
| ttttttcatt tcagtttttt ctgtggaatc tccttcattg gcattgttat ttaatcataa  | 2940 |
| acggggcaga tgctacttg ttcagttttt caaatctgtt ttcctgagta taaataagag   | 3000 |
| tatttaaaga aataatttgg attgcttttg tttttgttt cttttttttt aaccatctga   | 3060 |
| tactaagaag atgaatttgc acagatttct ctgcataatt tctcaatc tttagcacag    | 3120 |
| tatggtgatg atgactttta agcatttaca tcacgtactc ataacctatt atgaaaataa  | 3180 |
| atgaaactgg ctgggtatgg tggctcatgc ctataatccc agcacttttg gaggccgagg  | 3240 |
| tgggcagatc acttgaggcc aggagattga gaccagcctg accgtcatgg cgaaaccccg  | 3300 |
| tctatactaa aaatacaaaa aatagccagg catggtggcg cagcctgtg gtcccagcta   | 3360 |
| cttgggaggc tgaggcatga gaattgcttg aaccgggaa gtgaaggttg ccgtgagctg   | 3420 |
| agatcacacc actgccataa acatgacagg cttttggact ttgtattacc tgtatgtttt  | 3480 |
| ataatggatc atgcataatt tctcaggaga ataaaatgag aattcatata tacgttcac   | 3540 |
| tttcaagtca gagcaatgag ttgggaaaag aggtggcatt tctgatcgga taatggaata  | 3600 |
| ctctcattta tttatgaca ttctctgtct actcagatca tagtgaaaac tggaaacaaa   | 3660 |
| aaaaaaaaac agcctcttct tggaaagtga cagcagaagg tggcatggag cttgtgtcct  | 3720 |
| tggacaacaa atctggatat actaggatta attatcagaa gacagctcag gccaagtttt  | 3780 |
| gatcgttcca tacagtacct tgtttatctg cttcttaaag aatcagccga gacaccataa  | 3840 |
| aagaaatagg ctttttgtgc cttttgctgt taatgtttta ttacaaaact gttttggtta  | 3900 |
| atctcttaat gtaagtagct atttgacttt ggaattttgc attcagggtta tactgtcatt | 3960 |
| tcttgaaatc tttttctcgt ttagttgtc tgtgggaaat gtgaggaagc ctaagtttgt   | 4020 |
| atttgtaaat ttcttatgcc atectctagt caaatttttt ttcatgtttt aaaaatcagg  | 4080 |
| aagtgttcca atataatttt ttctgtact ggatggctag gattctagag aattgattat   | 4140 |
| aaaatatttt caatacatcc aaaaaaa                                      | 4167 |

<210> 11  
 <211> 147  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> UBE2D3  
 <400> 11  
 Met Ala Leu Lys Arg Ile Asn Lys Glu Leu Ser Asp Leu Ala Arg Asp  
 1 5 10 15  
 Pro Pro Ala Gln Cys Ser Ala Gly Pro Val Gly Asp Asp Met Phe His  
 20 25 30  
 Trp Gln Ala Thr Ile Met Gly Pro Asn Asp Ser Pro Tyr Gln Gly Gly  
 35 40 45  
 Val Phe Phe Leu Thr Ile His Phe Pro Thr Asp Tyr Pro Phe Lys Pro  
 50 55 60  
 Pro Lys Val Ala Phe Thr Thr Arg Ile Tyr His Pro Asn Ile Asn Ser  
 65 70 75 80  
 Asn Gly Ser Ile Cys Leu Asp Ile Leu Arg Ser Gln Trp Ser Pro Ala  
 85 90 95  
 Leu Thr Ile Ser Lys Val Leu Leu Ser Ile Cys Ser Leu Leu Cys Asp  
 100 105 110  
 Pro Asn Pro Asp Asp Pro Leu Val Pro Glu Ile Ala Arg Ile Tyr Lys  
 115 120 125  
 Thr Asp Arg Asp Lys Tyr Asn Arg Ile Ser Arg Glu Trp Thr Gln Lys  
 130 135 140  
 Tyr Ala Met

145

<210> 12  
 <211> 4184  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> UBE2D3  
 <400> 12  
 accaagttag gaaactgggg gacgtgtgg ggaggggcgt ggggctggat cgcgcagcgg

60

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ctgtttcctt taccttcctc ccatggcttc cttccggttc tcatgtcttc tctgagccta  | 120  |
| agggtttccg ccactcgttc accctcccc cagctcatga tcttctctcc tccccgccc    | 180  |
| tcctgggtcca atctccgac tgttttagtaa gaaggtgctg ttccgagaag aaggaaaagg | 240  |
| gcttgacacg taitcactcg gccccggacg tgggaagcaa gccgtctggc ttcggcctca  | 300  |
| catcgggtctt gtgtcggga cggcggcgtt ggccggactga tccgcgccgg tgaagagagg | 360  |
| ccgggaagtt aaactttag ccaccacctc cgtcttctcc gtcacctcg cccccacttc    | 420  |
| gggccgaaag cacggtacag aggcgtgttg tggttttgc acgccacccc acccaccccg   | 480  |
| gatcgcggct gtcttaaggg acctggattc atcaggggct cttcggggcc tgtgcgagtg  | 540  |
| ctgatctgct ccgtttttgc aaaaggcgcc tgtgtctggc agagctggtg tgagacgaga  | 600  |
| caatcctgcc ccgccccgg gataatcaag agttttggcc ggacctttga gcataaccg    | 660  |
| agagagttag gagccagacg acaagcacac actatggcgc tgaaacggat taataaggaa  | 720  |
| cttagtgatt tggccccga cctccagca caatgttctg caggctcagt tggggatgat    | 780  |
| atgtttcatt ggcaagccac aattatggga cctaatagaca gcccatatca aggcggtgta | 840  |
| ttctttttga caattcattt tctacagac tacccttca aaccacctaa ggttgcatth    | 900  |
| acaacaagaa ttatcatcc aaatattaac agtaatggca gcatttgtct cgatatctta   | 960  |
| agatcacagt ggtcgctgc tttaacaatt tctaaagttc ttttatccat ttgttcactg   | 1020 |
| ctatgtgac caaacccaga tgaccccta gtgccagaga ttgcacggat ctataaaaca    | 1080 |
| gacagagata agtacaacag aatatctcgg gaatggactc agaagtatgc catgtgatgc  | 1140 |
| tacctaaag tcagaataac ctgcattata gctggaataa actttaaatt actgttcctt   | 1200 |
| ttttgatttt ctatccggc tgctccctca tcagacctca tcttttttaa ttttatthtt   | 1260 |
| tgthttacct cctccattca ttcacatgct catctgagaa gacttaagtt cttccagctt  | 1320 |
| tggacaataa ctgctthtag aaactgtaaa gtagttacaa gagaacagtt gcccaagact  | 1380 |
| cagaattttt aaaaaaaaa atggagcatg tgtattatgt ggccaatgtc ttcactctaa   | 1440 |
| cttggttatg agactaaaac cattctcac tgctctaaca tgctgaagaa atcatctgag   | 1500 |
| ggggagggag atggatgctc agttgtcaca tcaaaggata cagcattatt ctagcagcat  | 1560 |
| ccattcttgt ttaagccttc cactgttaga gatttagagt tacatgatat gctthtatgct | 1620 |
| cataactgat tggtctggag aattggtatt gaatttatag catcagcaga acagaaaatg  | 1680 |
| tgatgtatth taigcatgtc aataaaggaa tgacctgttc ttgttctaca gagaatggaa  | 1740 |
| attggaagtc aaacaccctt tgtattccaa aatagggtct caaacattth gtaattthca  | 1800 |
| tttaaatgt taggagctt ggagctatta gtaatctat cttcaatac actgtthaat      | 1860 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| atagcactga ataaatgatg caagttgtca atggatgagt gatcaactaa tagctctgct  | 1920 |
|                                                                    |      |
| agtaattgat ttatTTTTCT tcaataaagt tgcataaacc aatgagttag ctgcctggat  | 1980 |
| taatcagtat gggaaacaat cttttgtaaa tgcaaagctg ttttttgtat atactgttgg  | 2040 |
| gatttgcttc attgtttgac atcaaatgat gatgtaaagt tcgaaagagt gaatatTTTG  | 2100 |
| ccatgttcag ttaaagtga cagtcgttta caggttgaca cattgcttga cctgatttat   | 2160 |
| gcagaattaa taagctatTT ggatagtgtg gctttaatgt gctgcacatg atactggcag  | 2220 |
| ccctagagtt catagatgga cttttgggac ccagcagttt tgaaatgtgt ttatggagtt  | 2280 |
| taagaaattt attttccagg tgcagcccct gtctaactga aatttctctt caccttgtac  | 2340 |
|                                                                    |      |
| acttgacagc tgaaaaaaaa caacatggga gtaataatgg gtcaaaattt gcaaaataaa  | 2400 |
| gtactgtttt ggtgtgggag ttgtcatgag gctgtgttga agtgacttat ctatgtggga  | 2460 |
| tattgagtat ccattgaaat ggatttgttc agccatttac attaatgagc atttaaatgc  | 2520 |
| aacagatatc atttcagggtg acttaacatg aatgaataaa agtcaatgct attggattgt | 2580 |
| tttttgtttg acaagtgtca tctgtgccac tgatttaact tctgtagtaa caagggcatt  | 2640 |
| accattcttc acctttcta attctgatcc catagtTTTA ctttttctt gtttattttg    | 2700 |
| atTTTgttca ctgctttatt tcttaaagtt ctagcacatc tgtgactcct ccacttccac  | 2760 |
|                                                                    |      |
| atTTTgcac tgcttacact tacgtgcaat ctatttcctt gtctgcacac acatgtggaa   | 2820 |
| agctagaaat aaatgttaaa acttactttt tataaacatt ttaatatgta gtttggacat  | 2880 |
| gatttattga cttaaagttc ttctctaaac tggaagtga atgcatgcct tctgaagatg   | 2940 |
| ttctggcttt gtttaattctg taatcatttc attggggaaa aaaccagcta cgcagttttt | 3000 |
| ccaatgagtg aattttttca ttttgtttt tgcttaaaac ggctccttca gggtagatgt   | 3060 |
| catactgcat aacttttttg gattcaaatt atgaatgaga aattagttaa cattctgctc  | 3120 |
| cacaaggtaa gaaaaactgc tctttggctc tattttcaaa attacttctg agatgcatat  | 3180 |
|                                                                    |      |
| agtctcaaaa taacagcttt agtaggcata tcacttcttg aaagccaaac atgagtgtaa  | 3240 |
| gacactttta tgaaacacgg tggatcccta actggctttc aaattgacct ttatagcctt  | 3300 |
| agacaaccct taggtattta cggagatgac ttctttgatt gtcataacaa ttagtggatg  | 3360 |
| tgtccagttc tctgtatctt tgacttgatg ctttatacat catttcattt gttgcttcta  | 3420 |
| agggaataag ccatagagge ttctccaggt ttaaaagaac agtaaagtac ctggaaaacc  | 3480 |
| aacatttttg aatgtatgga cactggacat gagatatgta caatgaaatc ttaaaagaat  | 3540 |
| ctaagaattt gccctctttg cccactcca ccagtaatt tgacattact agtgccatgt    | 3600 |

ataggaccca actgagtatt agaatcagtt ttgactatgt ctttgtatct cctaaatctt 3660  
 ttaatgcata aaccgaatta ggggtccagtt ggctgttaa tggtaaattt acattttaaa 3720  
 tgactcagtt tgtttttcct gggcgagttt gcaatgtgat aatcagattt tttaaaactg 3780  
 attaatattgc tttcttgtgt ggggtgtactc acattttaaa gtatgaacca cagttaacta 3840  
 gtgggtctcag gggtagtgaa acactcactt ttttttttgt ttgttttttt ttgtttgttg 3900  
 aaatggctta gttgaagtat acttaaggta ctgatcatgc tgtgttagta atttgggcgg 3960  
 ggaggggggt aactcagcca tgttttgtgt tggcataaca aaactgttaa tgattgttga 4020

ttacactttt aagtgaattt gtcttttatg aggaaccag tgcaagtcac taaatatgtt 4080  
 ctaatagtga catctgcata agacttgtaa tagctgaagt taattgagct taaaggaatt 4140  
 gttaccatta aagtctgtgt ttaaagacaa aaaaaaaaaa aaaa 4184

<210> 13

<211> 306

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HNRNPC

<400> 13

Met Ala Ser Asn Val Thr Asn Lys Thr Asp Pro Arg Ser Met Asn Ser

1 5 10 15

Arg Val Phe Ile Gly Asn Leu Asn Thr Leu Val Val Lys Lys Ser Asp

20 25 30

Val Glu Ala Ile Phe Ser Lys Tyr Gly Lys Ile Val Gly Cys Ser Val

35 40 45

His Lys Gly Phe Ala Phe Val Gln Tyr Val Asn Glu Arg Asn Ala Arg

50 55 60

Ala Ala Val Ala Gly Glu Asp Gly Arg Met Ile Ala Gly Gln Val Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Lys Arg Ser Ala Ala Glu Met Tyr Gly Ser Val Thr Glu His Pro

100 105 110

Ser Pro Ser Pro Leu Leu Ser Ser Ser Phe Asp Leu Asp Tyr Asp Phe

115 120 125

Gln Arg Asp Tyr Tyr Asp Arg Met Tyr Ser Tyr Pro Ala Arg Val Pro  
130 135 140

Pro Pro Pro Pro Ile Ala Arg Ala Val Val Pro Ser Lys Arg Gln Arg  
145 150 155 160

Val Ser Gly Asn Thr Ser Arg Arg Gly Lys Ser Gly Phe Asn Ser Lys

165 170 175

Ser Gly Gln Arg Gly Ser Ser Lys Ser Gly Lys Leu Lys Gly Asp Asp

180 185 190

Leu Gln Ala Ile Lys Lys Glu Leu Thr Gln Ile Lys Gln Lys Val Asp

195 200 205

Ser Leu Leu Glu Asn Leu Glu Lys Ile Glu Lys Glu Gln Ser Lys Gln

210 215 220

Ala Val Glu Met Lys Asn Asp Lys Ser Glu Glu Glu Gln Ser Ser Ser

225 230 235 240

Ser Val Lys Lys Asp Glu Thr Asn Val Lys Met Glu Ser Glu Gly Gly

245 250 255

Ala Asp Asp Ser Ala Glu Glu Gly Asp Leu Leu Asp Asp Asp Asp Asn

260 265 270

Glu Asp Arg Gly Asp Asp Gln Leu Glu Leu Ile Lys Asp Asp Glu Lys

275 280 285

Glu Ala Glu Glu Gly Glu Asp Asp Arg Asp Ser Ala Asn Gly Glu Asp

290 295 300

Asp Ser

305

<210>

14

<211> 921

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HNRNPC

<400> 14

atggccagca acgttaccaa caagacagat cctcgctcca tgaactcccg tgtattcatt 60

gggaatctca acactcttgt ggtcaagaaa tctgatgtgg aggcaatctt ttcgaagtat 120

ggcaaaattg tgggctgctc tgttcataag ggctttgcct tcgttcagta tgtaaatgag 180  
 agaaatgccc gggctgctgt agcaggagag gatggcagaa tgattgctgg ccaggtttta 240  
 gatattaacc tggctgcaga gccaaaagtg aaccgaggaa aagcaggtgt gaaacgatct 300  
 gcagcggaga tgiacgggtc agtaacagaa cacccttctc cgtcccctct actcagctcc 360

tcttttgact tggactatga ctttcaacgg gactattatg ataggatgta cagttacca 420  
 gcacgtgtac ctctctctcc tcctattgct cgggctgtag tgcctcgaa acgtcagcgt 480  
 glatcaggaa acatttcacg aaggggcaaa agtggcttca attctaagag tggacagcgg 540  
 ggatcttcca agtctggaag gttgaaagga gatgaccttc aggccattaa gaaggagctg 600  
 accagataa aacaaaaagt ggattctctc ctggaaaacc tggaaaaaat tgaaaaggaa 660  
 cagagcaaac aagcagtaga gatgaagaat gataagtcag aagaggagca gagcagcagc 720  
 tccgtgaaga aagatgagac taatgtgaag atggagtctg aggggggtgc agatgactct 780

gctgaggagg gggacctact ggatgatgat gataatgaag atcgggggga tgaccagctg 840  
 gaggttgatca aggatgatga aaaagaggct gaggaaggag aggatgacag agacagcgcc 900  
 aatggcgagg atgactctta a 921

<210> 15

<211> 972

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EFTUD2

<400> 15

Met Asp Thr Asp Leu Tyr Asp Glu Phe Gly Asn Tyr Ile Gly Pro Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asp Glu Met Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp Val Gly Asp His

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Tyr Pro Thr Ala Glu Glu Val Tyr Gly Pro Glu Val Glu Thr Ile

65 70 75 80

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
|                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| Val Lys Thr Lys Lys Phe Thr Leu Met Glu Gln Thr Leu Pro Val Thr |     |     |     |
|                                                                 | 100 | 105 | 110 |
| Val Tyr Glu Met Asp Phe Leu Ala Asp Leu Met Asp Asn Ser Glu Leu |     |     |     |
|                                                                 | 115 | 120 | 125 |
| Ile Arg Asn Val Thr Leu Cys Gly His Leu His His Gly Lys Thr Cys |     |     |     |
|                                                                 | 130 | 135 | 140 |
| Phe Val Asp Cys Leu Ile Glu Gln Thr His Pro Glu Ile Arg Lys Arg |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Tyr Asp Gln Asp Leu Cys Tyr Thr Asp Ile Leu Phe Thr Glu Gln Glu |     |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| Arg Gly Val Gly Ile Lys Ser Thr Pro Val Thr Val Val Leu Pro Asp |     |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| Thr Lys Gly Lys Ser Tyr Leu Phe Asn Ile Met Asp Thr Pro Gly His |     |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| Val Asn Phe Ser Asp Glu Val Thr Ala Gly Leu Arg Ile Ser Asp Gly |     |     |     |
|                                                                 | 210 | 215 | 220 |
| Val Val Leu Phe Ile Asp Ala Ala Glu Gly Val Met Leu Asn Thr Glu |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
|                                                                 |     |     |     |
| Arg Leu Ile Lys His Ala Val Gln Glu Arg Leu Ala Val Thr Val Cys |     |     |     |
|                                                                 | 245 | 250 | 255 |
| Ile Asn Lys Ile Asp Arg Leu Ile Leu Glu Leu Lys Leu Pro Pro Thr |     |     |     |
|                                                                 | 260 | 265 | 270 |
| Asp Ala Tyr Tyr Lys Leu Arg His Ile Val Asp Glu Val Asn Gly Leu |     |     |     |
|                                                                 | 275 | 280 | 285 |
| Ile Ser Met Tyr Ser Thr Asp Glu Asn Leu Ile Leu Ser Pro Leu Leu |     |     |     |
|                                                                 | 290 | 295 | 300 |
| Gly Asn Val Cys Phe Ser Ser Ser Gln Tyr Ser Ile Cys Phe Thr Leu |     |     |     |
|                                                                 |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Gly Ser Phe Ala Lys Ile Tyr Ala Asp Thr Phe Gly Asp Ile Asn Tyr |     |     |     |
|                                                                 | 325 | 330 | 335 |

Gln Glu Phe Ala Lys Arg Leu Trp Gly Asp Ile Tyr Phe Asn Pro Lys  
340 345 350

Thr Arg Lys Phe Thr Lys Lys Ala Pro Thr Ser Ser Ser Gln Arg Ser  
355 360 365

Phe Val Glu Phe Ile Leu Glu Pro Leu Tyr Lys Ile Leu Ala Gln Val  
370 375 380

Val Gly Asp Val Asp Thr Ser Leu Pro Arg Thr Leu Asp Glu Leu Gly  
385 390 395 400

Ile His Leu Thr Lys Glu Glu Leu Lys Leu Asn Ile Arg Pro Leu Leu  
405 410 415

Arg Leu Val Cys Lys Lys Phe Phe Gly Glu Phe Thr Gly Phe Val Asp  
420 425 430

Met Cys Val Gln His Ile Pro Ser Pro Lys Val Gly Ala Lys Pro Lys  
435 440 445

Ile Glu His Thr Tyr Thr Gly Gly Val Asp Ser Asp Leu Gly Glu Ala  
450 455 460

Met Ser Asp Cys Asp Pro Asp Gly Pro Leu Met Cys His Thr Thr Lys  
465 470 475 480

Met Tyr Ser Thr Asp Asp Gly Val Gln Phe His Ala Phe Gly Arg Val  
485 490 495

Leu Ser Gly Thr Ile His Ala Gly Gln Pro Val Lys Val Leu Gly Glu  
500 505 510

Asn Tyr Thr Leu Glu Asp Glu Glu Asp Ser Gln Ile Cys Thr Val Gly  
515 520 525

Arg Leu Trp Ile Ser Val Ala Arg Tyr His Ile Glu Val Asn Arg Val  
530 535 540

Pro Ala Gly Asn Trp Val Leu Ile Glu Gly Val Asp Gln Pro Ile Val  
545 550 555 560

Lys Thr Ala Thr Ile Thr Glu Pro Arg Gly Asn Glu Glu Ala Gln Ile  
565 570 575

Phe Arg Pro Leu Lys Phe Asn Thr Thr Ser Val Ile Lys Ile Ala Val  
580 585 590

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

595 600 605

Lys Val Asn Lys Ser Tyr Pro Ser Leu Thr Thr Lys Val Glu Glu Ser

610 615 620

Gly Glu His Val Ile Leu Gly Thr Gly Glu Leu Tyr Leu Asp Cys Val

625 630 635 640

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

645 650 655

Asp Pro Val Val Thr Phe Cys Glu Thr Val Val Glu Thr Ser Ser Leu

660 665 670

Lys Cys Phe Ala Glu Thr Pro Asn Lys Lys Asn Lys Ile Thr Met Ile

675 680 685

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

690 695 700

Val Gln Ile Thr Trp Asn Arg Lys Lys Leu Gly Glu Phe Phe Gln Thr

705 710 715 720

Lys Tyr Asp Trp Asp Leu Leu Ala Ala Arg Ser Ile Trp Ala Phe Gly

725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

Gly Phe Gln Trp Gly Thr Arg Glu Gly Pro Leu Cys Asp Glu Leu Ile

770 775 780

Arg Asn Val Lys Phe Lys Ile Leu Asp Ala Val Val Ala Gln Glu Pro

785 790 795 800

Leu His Arg Gly Gly Gly Gln Ile Ile Pro Thr Ala Arg Arg Val Val

805 810 815

Tyr Ser Ala Phe Leu Met Ala Thr Pro Arg Leu Met Glu Pro Tyr Tyr

820 825 830

Phe Val Glu Val Gln Ala Pro Ala Asp Cys Val Ser Ala Val Tyr Thr

835 840 845  
Val Leu Ala Arg Arg Arg Gly His Val Thr Gln Asp Ala Pro Ile Pro  
850 855 860  
Gly Ser Pro Leu Tyr Thr Ile Lys Ala Phe Ile Pro Ala Ile Asp Ser  
865 870 875 880  
Phe Gly Phe Glu Thr Asp Leu Arg Thr His Thr Gln Gly Gln Ala Phe

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

Leu Ala Lys Gln Asp Val Val Leu Asn Tyr Pro Met  
965 970

<210> 16

<211> 4167

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> EFTUD2

<400> 16

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| atcctcagct ctcacctctt ttggagcagc ccacgtcttg ggctactcgt cttggggacc  | 60  |
| cgctactccg ccttgccagt ccgcggcggg catacctcgg aactggctct caggcagagg  | 120 |
| gttgtcctcc cgggcagaaa ggcgacagcg gcgtctgcgg ggtccttctt ggccggcgggc | 180 |
| gcaggcgttt cctcggcgtg gggcggaagc acgatctccg gcagcggcct gggaactctt  | 240 |
|                                                                    |     |
| agctgagcag gcgagagcat catggatacc gacttatatg atgagtttgg gaattatatt  | 300 |
| ggaccagagc ttgattctga tgaagatgat gatgaattgg gtagagagac caaagatctt  | 360 |
| gatgatagtg atgatgatga cgacgacgat gacgtaggag atcatgacga tgaccacctt  | 420 |
| gggatggagg tgggtctgca tgaggacaag aagtactacc caacagccga ggagggtgat  | 480 |
| ggtcctgagg tggagacat agttcaagag gaagacactc agcctctcac agaaccatt    | 540 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| attaagccag tgaaaaccaa gaaattcact ctgatggagc agacattacc tgttacggtg  | 600  |
| tatgagatgg atttcttggc ggatctgatg gataactcag agctcatcag aaatgtgacc  | 660  |
| ctttgtggac atctccacca tggcaagaca tgttttgtgg attgtttaat tgaacagact  | 720  |
| cacccggaaa tcagaaagcg ctatgaccaa gatctgtgct atactgacat cctcttcaca  | 780  |
| gagcaagaga gaggtgtagg catcaaaagc actcctgtga cagtggctctt gccagacacc | 840  |
| aaaggaaaat cttatctctt caatatcatg gacactccag gacatgtgaa tttctctgat  | 900  |
| gaggtcacag ctggcttgcg catctcagat ggagtgggtcc ttttcattga tgctgctgag | 960  |
| ggggtgatgc tgaacacaga gcggctgatc aagcatgcgg tgcaggagag gctggcagtc  | 1020 |
| actgtgtgca tcaacaagat tgaccggctg atcctggagc tgaagctgcc tccaactgat  | 1080 |
| gcttattaca agctgcgcca cattgtggat gaggtcaatg gattaataag catgtattcc  | 1140 |
| actgatgaga acctgatcct tccccactc ctgggtaacg tctgcttctc cagctcccag   | 1200 |
| tacagcatct gcttcacgtt gggctccttt gccaaagatct atgccgacac ctttggtgac | 1260 |
| attaattacc aagaatttgc taaaagactc tggggtgaca tctacttcaa ccctaagacg  | 1320 |
| cgaagtcca ccaaaaagcg cccaactagc agctcccaga gaagtctcgt ggagtttacc   | 1380 |
| ttggagcctc ttataagat cctcgcccag gttgtagggt acgtggacac cagcctccca   | 1440 |
| cggaccctag acgagcttgg catccacctg acgaaggagg agctgaagct gaacatccgc  | 1500 |
| cccttgctca ggctggctcg caaaaagtgc tttggcgagt tcacaggctt tgtggacatg  | 1560 |
| tgtgtgcagc atatcccttc tccaaagggt ggccgaagc ccaagattga gcacacctac   | 1620 |
| accggtgggtg tggactccga cctcggcgag gctatgagtg actgtgaccc tgatggcccc | 1680 |
| ctgatgtgcc aactactaa gatgtacagc acagatgatg gaggccagtt tcacgccttt   | 1740 |
| ggccgggtgc tgagtggcac cattcatgct gggcagcctg tgaagggtact gggggagaa  | 1800 |
| tacaccctgg aggatgagga agactcccag atatgcaccg tgggccgcct ttggatctct  | 1860 |
| gtggccaggt accacatcga ggtgaaccgt gttcctgctg gcaactgggt tctgattgaa  | 1920 |
| ggtgttgatc aaccaattgt gaagacagca accataaccg aaccccgagg caatgaggag  | 1980 |
| gtcagatgtt tccgacctt gaagtccaat accacatctg ttatcaagat tgctgtggag   | 2040 |
| ccagtcaacc cctcagagct gcccaagatg cttgatggcc tgcgcaaggt caacaagagc  | 2100 |
| tatccatccc tcaccaccaa ggtggaggag tctggcgagc atgtgatcct gggcactggg  | 2160 |
| gagctctacc tggactgtgt gatgcatgat ttgcggaaga tgtactcaga gatagacatc  | 2220 |
| aaggtggctg acccagttgt cagttttgt gagacggtgg tggaaacatc ctccctcaag   | 2280 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| tgctttgctg aaacgcctaa taagaagaac aagatcacca tgattgctga gcctcttgag | 2340 |
|                                                                   |      |
| aagggcctgg cagaggacat agagaatgag gtggtccaga ttacgtggaa caggaagaag | 2400 |
| ctgggagagt tcttcagac caagtacgat tgggatctgc tggetgcccg ttccatctgg  | 2460 |
| gcttttggcc ctgatgcgac tggccccaac attctggtgg atgatactct gccctctgag | 2520 |
| gtggacaagg ctcttcttgg ttcagtgaag gacagcatcg ttcaaggttt ccagtgggga | 2580 |
| accagggagg gccccctctg tgatgaattg attcggaatg tcaagtttaa gatcctggat | 2640 |
| gcggtggttg ccaggagcc cctgcaccgg ggcgggggcc agatcatccc cacagccagg  | 2700 |
| agatcgtct actctgcctt cctcatggct actcctcgtc tgatggagcc ttactacttt  | 2760 |
|                                                                   |      |
| gtagaggctc agggccctgc agattgcgtc tctgcagttt ataccgtcct ggccaggcgc | 2820 |
| agggggcacg tgactcagga tgcacccatc ccaggctccc ctctgtacac catcaaagct | 2880 |
| tttatcccg ccacgactc ttttggcttt gagactgac tccggactca caccaggga     | 2940 |
| caagcctttt ctctgtctgt cttccaccac tggcagattg tgcctggtga tcccctggac | 3000 |
| aagagcattg tcatccgcc cttggagcca cagccagctc ctcacctggc ccgggaattc  | 3060 |
| atgatcaaaa cccgcctgag gaaggccctc agtgaagatg tgagcatcag caaattcttc | 3120 |
| gatgatccta tgttgctgga acttgccaaa caggatgttg tgctcaatta ccccatgtga | 3180 |
|                                                                   |      |
| gtgcgtggac tcttgggagc tctgtctccc tacagtgggc tgcaactcct gtacttgaag | 3240 |
| ctgagacctc atatgacgtg gccttcgtgt tgcagagag tgtctggaag ctgctgttgc  | 3300 |
| catcttgaac aactcacaa cctccaacc agagccccag tgagagagga gcatttggcc   | 3360 |
| tctgtcttc tctgttggc tctgccgggc tccattccca aggaaaagag aggagcttgg   | 3420 |
| gtcacagaa agagaagggg atgaaacccc aaggggccct atctttggga ttacatgga   | 3480 |
| atctttatct ctacaagttt gaccttagcc atggtttgca agtgaacaga acattctgac | 3540 |
| ctctgtcttg ctctgtcctt ttcacctcgt tctccctgc cccgtctggt gcttacattc  | 3600 |
|                                                                   |      |
| tgaatatatg tcatctccca agaggcttca ctgcctctgc ttccagctgc agcctccttc | 3660 |
| ctgcctgggt cccagggaa gccgcctgcc tttaattca gtgttcccat gagcgccaag   | 3720 |
| gccccattat tgcccccttg ctccactcc atgctgtctc tgggtggaac ctaagatggc  | 3780 |
| ttgggagttg ttgggttctt gcgatcagaa gtctaccca ccactcctc aggaaactgc   | 3840 |
| tgctccctc aagaatcttc cttgccctgg agtaggggc cagagcactt tgatttccag   | 3900 |
| ccatttactc caagtctct cccagctac caccagtcct ttactctgtt ctccccagt    | 3960 |
| gaaaaagagt ctgttgattt tctcaaaac tgctttatta ggaatgtacc agggattgag  | 4020 |

ttaggggagt tggacagccc cggctcctat aggagtccta cttctctcca gcatcctgtg 4080  
ccatcctctt gacgtaatcg ctgtacattg tgtacacagc acctgtgtga gagaaaagaa 4140  
ataatgcccc ttggcatcaa acccttc 4167

<210> 17

<211> 186

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MBP

<400> 17

Met Ala Ser Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg His Gly Ser Lys Tyr Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

His Arg Asp Thr Gly Ile Leu Asp Ser Ile Gly Arg Phe Phe Gly Gly

35 40 45

Asp Arg Gly Ala Pro Lys Arg Gly Ser Gly Lys Val Pro Trp Leu Lys

50 55 60

Pro Gly Arg Ser Pro Leu Pro Ser His Ala Arg Ser Gln Pro Gly Leu

65 70 75 80

Cys Asn Met Tyr Lys Asp Ser His His Pro Ala Arg Thr Ala His Tyr

85 90 95

Gly Ser Leu Pro Gln Lys Ser His Gly Arg Thr Gln Asp Glu Asn Pro

100 105 110

Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro

115 120 125

Ser Gln Gly Lys Gly Ala Glu Gly Gln Arg Pro Gly Phe Gly Tyr Gly

130 135 140

Gly Arg Ala Ser Asp Tyr Lys Ser Ala His Lys Gly Phe Lys Gly Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Arg Ser Gly Ser Pro Met Ala Arg Arg

|                                                                   |                     |      |  |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------|------|--|
|                                                                   | 180                 | 185  |  |
| <210>                                                             | 18                  |      |  |
| <211>                                                             | 2267                |      |  |
| <212>                                                             | DNA                 |      |  |
| <213>                                                             | Artificial Sequence |      |  |
| <220><223>                                                        | MBP                 |      |  |
| <400>                                                             | 18                  |      |  |
| ggacaacacc ttcaaagaca ggccctctga gtccgacgag ctccagacca tccaagaaga |                     | 60   |  |
| cagtgcagcc acctccgaga gcctggatgt gatggcgta cagaagagac cctcccagag  |                     | 120  |  |
| gcacggatcc aagtacctgg ccacagcaag taccatggac catgccaggc atggcttcct |                     | 180  |  |
| cccaaggcac agagacacgg gcctccttga ctccatcggg cgcttctttg gcggtgacag |                     | 240  |  |
| gggtgcgccc aagcggggct ctggcaaggt accctggcta aagccgggcc ggagccctct |                     | 300  |  |
| gccctctcat gcccgcagcc agcctgggct gtgcaacatg tacaaggact cacaccaccc |                     | 360  |  |
| ggcaagaact gtcactacg gtcctctgcc ccagaagta cacggccgga cccaagatga   |                     | 420  |  |
| aaaccccgta gtccacttct tcaagaacat tgtgacgcct cgcacaccac ccccgctcga |                     | 480  |  |
| gggaaagggg gccgaaggcc agagaccagg atttggtac ggaggcagag cgtccgacta  |                     | 540  |  |
| taaatcggt cacaaggat tcaaggaggt cgtgcccag ggcacgcttt ccaaaatfff    |                     | 600  |  |
| taagctggga ggaagagata gtcgctctgg atcacccatg gctagacgct gaaaaccac  |                     | 660  |  |
| ctggttccgg aatcctgtcc tcagcttctt aatataactg ccttaaaact ttaatccac  |                     | 720  |  |
| ttgccctgt tacctaatta gagcagatga cccctccct aatgcctgcg gagttgtgca   |                     | 780  |  |
| cgtagtaggg tcaggccacg gcagcctacc ggcaatttcc ggccaacagt taaatgagaa |                     | 840  |  |
| catgaaaaca gaaaacggtt aaaactgtcc ctttctgtgt gaagatcacg ttccttcccc |                     | 900  |  |
| cgcaatgtgc cccagacgc acgtgggtct tcagggggcc aggtgcacag acgtccctcc  |                     | 960  |  |
| acgttaccac ctccaccctt ggactttctt ttgcctgtgg ctgcggcacc cttgcgcttt |                     | 1020 |  |
| tgctggtcac tgccatggag gcacacagct gcagagacag agaggacgtg ggcggcagag |                     | 1080 |  |
| aggactgttg acatccaagc ttctttgtt ttttttctt gtccttctct cacctcctaa   |                     | 1140 |  |
| agtagacttc atttttccta acaggattag acagtcaagg agtggcttac tacatgtggg |                     | 1200 |  |
| agcttttggg atgtgacatg cgggctgggc agctgttaga gtccaacgtg gggcagcaca |                     | 1260 |  |
| gagagggggc cacctcccca ggccgtggct gcccacacac cccaattagc tgaattcgcg |                     | 1320 |  |
| tgtggcagag ggaggaaaag gaggcaaacg tgggctgggc aatggcctca cataggaaac |                     | 1380 |  |
| agggtcttcc tggagatttg gtgatggaga tgtcaagcag gtggcctctg gacgtcaccg |                     | 1440 |  |

ttgccctgca tgggtggcccc agagcagcct ctatgaacaa cctcgtttcc aaaccacagc 1500

ccacagccgg agagtccagg aagacttgcg cactcagagc agaagggtag gaggctctta 1560

gacagcctcg cagccgcgcc agtcgcccac agacactggc tgtgaccggg cgtgctggca 1620

gcggcagtg acagtggcca gcactaacc tcctgagaa gataaccggc tcattcactt 1680

cctcccagaa gagcgtggt agcgagtagg cacaggcgtg cacctgctcc cgaattactc 1740

accgagacac acgggctgag cagacggccc cgtggatgga gacaaagagc tcttctgacc 1800

atatccttct taacaccgc tggcatctcc ttctgcgcct ccttcctaa cctactgacc 1860

caccttttga ttttagcgca cctgtgattg ataggccttc caaagagtcc cacgctggca 1920

tcacctccc cgaggacgga gatgaggagt agtcagcgtg atgccaaaac gcgtcttctt 1980

aatccaattc taattctgaa tgtttcgtgt gggttaata ccatgtctat taatatatag 2040

cctcgatgat gagagagtta caaagaacaa aactccagac acaaacctcc aaatttttca 2100

gcagaagcac tctgcgtgc tgagctgagg tcggctctgc gatccatacg tggccgcacc 2160

cacacagcac gtgctgtgac gatggctgaa cggaaagtgt acactgttcc tgaatattga 2220

aataaaaacaa taaactttta atggtaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 2267

<210> 19

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AHNAK

<400> 19

Met Glu Lys Glu Glu Thr Thr Arg Glu Leu Leu Leu Pro Asn Trp Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Val Gln Glu Val Thr Gln Asn Ser Pro Ala Ala Arg Thr Gly Val

35 40 45

Val Lys Glu Gly Asp Gln Ile Val Gly Ala Thr Ile Tyr Phe Asp Asn

50 55 60

Leu Gln Ser Gly Glu Val Thr Gln Leu Leu Asn Thr Met Gly His His

65 70 75 80

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

|            |                     |            |            |            |            |      |
|------------|---------------------|------------|------------|------------|------------|------|
|            | 85                  |            | 90         |            | 95         |      |
| Gly        | Gln                 | Thr        | Trp        | Thr        | Arg        | Glu  |
|            |                     |            |            | Val        | Phe        | Ser  |
|            |                     |            |            |            | Ser        | Cys  |
|            |                     |            |            |            | Ser        | Ser  |
|            |                     |            |            |            | Glu        | Val  |
|            | 100                 |            | 105        |            | 110        |      |
| Val        | Leu                 | Asn        | Thr        | Pro        | Gln        | Pro  |
|            |                     |            |            | Ser        | Ala        | Leu  |
|            |                     |            |            | Glu        | Cys        | Lys  |
|            |                     |            |            | Asp        | Gln        | Asn  |
|            | 115                 |            | 120        |            | 125        |      |
| Lys        | Gln                 | Lys        | Glu        | Ala        | Ser        | Ser  |
|            |                     |            |            | Gln        | Ala        | Gly  |
|            |                     |            |            | Ala        | Val        | Ser  |
|            |                     |            |            | Val        | Ser        | Thr  |
|            | 130                 |            | 135        |            | 140        |      |
| Pro        | Asn                 | Ala        | Gly        | Leu        |            |      |
| 145        |                     |            |            |            |            |      |
| <210>      | 20                  |            |            |            |            |      |
| <211>      | 1096                |            |            |            |            |      |
| <212>      | DNA                 |            |            |            |            |      |
| <213>      | Artificial Sequence |            |            |            |            |      |
| <220><223> | AHNAK               |            |            |            |            |      |
| <400>      | 20                  |            |            |            |            |      |
| agaccgcgcc | gcccgcgcgc          | gagttacaag | agccgcctcc | gcgcacgggg | gcccggccac | 60   |
| tcggagctgc | tctgcgcgcg          | ggactgcacc | gcccgccttg | ccagaccgcg | ccggaacggg | 120  |
| gctcgtcgcc | gccagtagcc          | gcagaccgcg | agccttgggc | ctcgcgcgcg | ctatggccgt | 180  |
| gccctggggc | tgagccctca          | ggttgtgacc | gagattcccg | acgagagaga | ctgaggggaa | 240  |
|            |                     |            |            |            |            |      |
| gagaggaagg | aggggcgggc          | tcctggcaag | gcattcgctc | ctgagcggaa | tcctgcaaag | 300  |
| atggagaagg | aggagacaac          | ccgggagctg | ctgctgcca  | actggcaggg | tagtggtctc | 360  |
| cacgggctga | ccatgcacca          | gagggacgac | ggcgtctttg | tgcaggaggt | gacgcagaac | 420  |
| tcccctgcgg | cccgcactgg          | ggttgtcaag | gagggggacc | agattgtggg | tgccaccatc | 480  |
| tactttgaca | acctgcagtc          | gggtgaggtg | accagctgc  | tgaacacat  | ggggcaccac | 540  |
| acggtgggcc | tgaagctgca          | ccgcaagggg | gaccgtcttc | ccgagcctgg | ccagacctgg | 600  |
| accctgaag  | tcctcagctc          | ctgcagctct | gaagtgtttc | tgaacacacc | acagccatca | 660  |
|            |                     |            |            |            |            |      |
| gcactggaat | gcaaagacca          | gaacaacag  | aaggaagcca | gcagccaagc | cggggcagtt | 720  |
| tcagtctcca | ccccaaatgc          | aggactgtag | aagcgccag  | gaagaaaacc | acccctctt  | 780  |
| aaggttgttt | ttgtgaccgt          | tctttggagc | attgttctaa | aatgggaaa  | ttacatattg | 840  |
| ctgtgccaa  | ggcaacaac           | acctgcagtt | aaaggaatac | cttccgcgag | gcggcttttc | 900  |
| ggagcatgca | tgtttatagc          | tccagccagg | ccagaccgag | ggctgctgca | taagccctgc | 960  |
| ttggtgcatt | tccttacttg          | caaggggaca | gagtgtgggc | ttaggttttg | gactagaggg | 1020 |

ggctttggca aciatgggtgc tcaggtgatt atccttcgct cgtttatcca ataaacattt 1080

atcaagcatc tgaaaa 1096

<210> 21

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSD17B10

<400> 21

Met Ala Ala Ala Cys Arg Ser Val Lys Gly Leu Val Ala Val Ile Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ala Lys Lys Leu Gly Asn Asn Cys Val Phe Ala Pro Ala Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Phe Gly Arg Val Asp Val Ala Val Asn Cys Ala Gly Ile Ala Val

85 90 95

Ala Ser Lys Thr Tyr Asn Leu Lys Lys Gly Gln Thr His Thr Leu Glu

100 105 110

Asp Phe Gln Arg Val Leu Asp Val Asn Leu Met Gly Thr Phe Asn Val

115 120 125

Ile Arg Leu Val Ala Gly Glu Met Gly Gln Asn Glu Pro Asp Gln Gly

130 135 140

Gly Gln Arg Gly Val Ile Ile Asn Thr Ala Ser Val Ala Ala Phe Glu

145 150 155 160

Gly Gln Val Gly Gln Ala Ala Tyr Ser Ala Ser Lys Gly Gly Ile Val

165 170 175

Gly Met Thr Leu Pro Ile Ala Arg Asp Leu Ala Pro Ile Gly Ile Arg

|                                                                    |                     |     |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|
| 180                                                                | 185                 | 190 |
| Val Met Thr Ile Ala Pro Gly Leu Phe Gly Thr Pro Leu Leu Thr Ser    |                     |     |
| 195                                                                | 200                 | 205 |
| Leu Pro Glu Lys Val Cys Asn Phe Leu Ala Ser Gln Val Pro Phe Pro    |                     |     |
| 210                                                                | 215                 | 220 |
| Ser Arg Leu Gly Asp Pro Ala Glu Tyr Ala His Leu Val Gln Ala Ile    |                     |     |
| 225                                                                | 230                 | 235 |
| Ile Glu Asn Pro Phe Leu Asn Gly Glu Val Ile Arg Leu Asp Gly Ala    |                     |     |
| 245                                                                | 250                 | 255 |
| Ile Arg Met Gln Pro                                                |                     |     |
| 260                                                                |                     |     |
| <210>                                                              | 22                  |     |
| <211>                                                              | 963                 |     |
| <212>                                                              | DNA                 |     |
| <213>                                                              | Artificial Sequence |     |
| <220><223>                                                         | HSD17B10            |     |
| <400>                                                              | 22                  |     |
| atccccatcc cgtggagtagg ccggcgacaa gatggcagca gcgtgtcgga gcgtgaaggg | 60                  |     |
| cctggtagcg gtaataaccg gaggagcctc ggccctgggc ctggccacgg cggagcgact  | 120                 |     |
| tgtggggcag ggagcctctg ctgtgcttct ggacctgccc aactcgggtg gggaggccca  | 180                 |     |
| agccaagaag ttaggaaca actgcgtttt cggccagcc gacgtgacct ctgagaagga    | 240                 |     |
| tgtgcaaaca gctctggctc tagcaaaagg aaagtttggc cgtgtggatg tagctgtcaa  | 300                 |     |
| ctgtgcaggc atcgcggtgg ctagcaagac gtacaactta aagaagggcc agaccatac   | 360                 |     |
| cttggaagac ttccagcgag ttcttgatgt gaatctcatg ggcaccttca atgtgatccg  | 420                 |     |
| cctggtagct ggtgagatgg gccagaatga accagaccag ggaggccaac gtggggtcat  | 480                 |     |
| catcaacact gccagtgtgg ctgccttcga gggtcaggtt ggacaagctg catactctgc  | 540                 |     |
| ttccaagggg ggaatagtgg gcatgacact gccattgct cgggatctgg ctcccatagg   | 600                 |     |
| tatccgggtg atgaccattg cccaggtct gtttggcacc ccaactgtga ccagcctccc   | 660                 |     |
| agagaaagtg tgcaacttct tggccagcca agtgccttc cctagccgac tgggtgaccc   | 720                 |     |
| tgtgagtat gctcacctcg tacaggccat catcgagaac ccattctca atggagaggt    | 780                 |     |
| catccggctg gatggggcca ttcgtatgca gccttgaagg gagaaggcag agaaaacaca  | 840                 |     |

cgctcctctg cccttccttt ccctggggta ctactctcca gcttgggagg aagcccagta 900  
gccattttgt aactgcctac cagtcgcct ctgtgcctaa taaagtctct ttttctcaca 960  
gag 963

<210> 23  
<211> 193  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> IL18  
<400> 23

Met Ala Ala Glu Pro Val Glu Asp Asn Cys Ile Asn Phe Val Ala Met

|                                                                 |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| 1                                                               | 5  | 10 | 15 |
| Lys Phe Ile Asp Asn Thr Leu Tyr Phe Ile Ala Glu Asp Asp Glu Asn |    |    |    |
| 20                                                              | 25 | 30 |    |
| Leu Glu Ser Asp Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile |    |    |    |
| 35                                                              | 40 | 45 |    |
| Arg Asn Leu Asn Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro |    |    |    |
| 50                                                              | 55 | 60 |    |
| Leu Phe Glu Asp Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg |    |    |    |
| 65                                                              | 70 | 75 | 80 |

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Thr Ile Phe Ile Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |
| Ala Val Thr Ile Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |
| Glu Asn Lys Ile Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |
| Lys Asp Thr Lys Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |
| His Asp Asn Lys Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe |     |     |

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Leu Ala Cys Glu Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Glu Asp Glu Leu Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu |     |     |     |

|                                                                   |                     |     |     |      |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|-----|------|
|                                                                   | 180                 | 185 | 190 |      |
| Asp                                                               |                     |     |     |      |
| <210>                                                             | 24                  |     |     |      |
| <211>                                                             | 1163                |     |     |      |
| <212>                                                             | DNA                 |     |     |      |
| <213>                                                             | Artificial Sequence |     |     |      |
| <220><223>                                                        | IL18                |     |     |      |
| <400>                                                             | 24                  |     |     |      |
| attctctccc cagcttgctg agccctttgc tcccctggcg actgcctgga cagtcagcaa |                     |     |     | 60   |
| ggaattgtct cccagtgcac ttgcccctcc tggctgccaa ctctggctgc taaagcggct |                     |     |     | 120  |
| gccacctgct gcagtctaca cagcttcggg aagaggaaag gaacctcaga ccttcagat  |                     |     |     | 180  |
| cgcttctctc cgcaacaaac tatttgctgc aggaataaag atggctgctg aaccagtaga |                     |     |     | 240  |
| agacaattgc atcaacttig tggcaatgaa atttattgac aatacgcttt actttatagc |                     |     |     | 300  |
| tgaagatgat gaaaacctgg aatcagatta ctttggcaag cttgaatcta aattatcagt |                     |     |     | 360  |
| cataagaaat ttgaatgacc aagtctctct cattgaccaa ggaaatcggc ctctatttga |                     |     |     | 420  |
| agatatgact gattctgact gtagagataa tgcaccccg accatattta ttataagtat  |                     |     |     | 480  |
| gtataaagat agccagccta gaggtatggc tgtaactatc tctgtgaagt gtgagaaaat |                     |     |     | 540  |
| ttcaactctc tctgtgaga acaaaattat ttcctttaag gaaatgaatc ctctgataa   |                     |     |     | 600  |
| catcaaggat acaaaaagtg acatcatatt ctttcagaga agtggtccag gacatgataa |                     |     |     | 660  |
| taagatgcaa ttgaatctt catcatagca aggatacttt ctagcttgtg aaaaagagag  |                     |     |     | 720  |
| agaccttttt aaactcattt tgaaaaaaga ggaatgaatt ggggatagat ctataatgtt |                     |     |     | 780  |
| cactgttcaa aacgaagact agctattaaa atttcatgcc gggcgagctg gctcacgcct |                     |     |     | 840  |
| glaatccag ccctttggga ggctgaggcg ggcagatcac cagaggtcag gtgttcaaga  |                     |     |     | 900  |
| ccagcctgac caacatggtg aaacctcatc tctactaaaa atacaaaaaa ttagctgagt |                     |     |     | 960  |
| glagtgacgc atgccctcaa tcccagctac tcaagaggct gaggcaggag aatcacttgc |                     |     |     | 1020 |
| actccggagg tagaggttgt ggtgagccga gattgcacca ttgcgtctta gcctgggcaa |                     |     |     | 1080 |
| caacagcaaa actccatctc aaaaaataaa ataaataaat aaacaaataa aaaattcata |                     |     |     | 1140 |
| atgtgaaaaa aaaaaaaaaa aaa                                         |                     |     |     | 1163 |
| <210>                                                             | 25                  |     |     |      |
| <211>                                                             | 128                 |     |     |      |
| <212>                                                             | PRT                 |     |     |      |

<213> Artificial Sequence

<220><223> RPL22

<400> 25

Met Ala Pro Val Lys Lys Leu Val Val Lys Gly Gly Lys Lys Lys Lys

|                                                                 |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| 1                                                               | 5  | 10 | 15 |
| Gln Val Leu Lys Phe Thr Leu Asp Cys Thr His Pro Val Glu Asp Gly |    |    |    |
|                                                                 | 20 | 25 | 30 |
| Ile Met Asp Ala Ala Asn Phe Glu Gln Phe Leu Gln Glu Arg Ile Lys |    |    |    |
|                                                                 | 35 | 40 | 45 |
| Val Asn Gly Lys Ala Gly Asn Leu Gly Gly Gly Val Val Thr Ile Glu |    |    |    |
|                                                                 | 50 | 55 | 60 |
| Arg Ser Lys Ser Lys Ile Thr Val Thr Ser Glu Val Pro Phe Ser Lys |    |    |    |
| 65                                                              | 70 | 75 | 80 |

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Arg Tyr Leu Lys Tyr Leu Thr Lys Lys Tyr Leu Lys Lys Asn Asn Leu |
|                                                                 |
| 85 90 95                                                        |
| Arg Asp Trp Leu Arg Val Val Ala Asn Ser Lys Glu Ser Tyr Glu Leu |
|                                                                 |
| 100 105 110                                                     |
| Arg Tyr Phe Gln Ile Asn Gln Asp Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp |
|                                                                 |
| 115 120 125                                                     |

<210> 26

<211> 2099

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> RPL22

<400> 26

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gcgtctgcgt agttcgctca cctccctttc taactccgct gccgccatgg ctctgtgaa   | 60  |
|                                                                    |     |
| aaagcttgtg gtgaaggggg gcaaaaaaaaa gaagcaagtt ctgaagttca ctcttgattg | 120 |
| caccaccct gtagaagatg gaatcatgga tctgccaat tttgagcagt ttttgcaaga    | 180 |
| aaggatcaaa gtgaacggaa aagctgggaa ccttggtgga ggggtggtga ccatcgaaag  | 240 |
| gagcaagagc aagatcaccg tgacatccga ggtgcctttc tccaaaaggt atttgaata   | 300 |
| tctcaccaaa aaatatttga agaagaataa tctacgtgac tggttgcgcg tagttgctaa  | 360 |
| cagcaaagag agttacgaat tacgttactt ccagattaac caggacgaag aagaggagga  | 420 |

agacgaggat taaatttcat ttatctggaa aatittgtat gagttcttga ataaaacttg 480

ggaacaaaaa tgggtggttta tccttgtatc tctgcagtgt ggattgaaca gaaaattgga 540

aatcatagtc aaagggttc ccttgggttcg ccactcattt atttgaact tgacttcttt 600

ttttttctgc ttaaaaattt caattctcgt ggtaatacca gagtagaagg agagggtgac 660

tttaccgaac tgacagccat tggggaggca gatgcggtg tggaggtgtg ggctgaaggt 720

agtgactgtt tgattttaaa aagtgtgact gtcagttgta tctgttgctt ttctcaatga 780

ttcagggata caaatgggtc tctctcattc attaaaagaa aacgcgacat ctttctaaga 840

ttctctgtgg gaaaatgact gtcaataaaa tgcgggttcc tgggccattc gtcttacttt 900

cattttttga ttacaaattt ctcttgacgc acacaattat gtctgctaata cctcttcttc 960

ctagagagag aaactgtgct ccttcagtgt tgctgccata aaggggtttg gggaatcgat 1020

tgtaaaagtc ccaggttcta aattaactaa atgtgtacag aaatgaacgt gtaagtaatg 1080

tttctacagg tctttgcaac aaactgtcac tttcgtctcc agcagaggga gctgtaggaa 1140

tagtgcttcc agatgtggtc tcccggtgtg ggcccagcaa tgggggcccc tgatgccaag 1200

agctctggag gttcttgaaa gaggggacac gaaggaggag tgactgggaa gcctcccatg 1260

ccaaggaggt gggaggtgcc ctggaaatag ctgcctcatg ccacttaggc catgactgga 1320

tttaatgtca gtggtgtgcc acagtgcaga ggctagacaa ctgaaagggg ctaccaaggc 1380

tgggaaaaaa atgcaattgt tgctgtgagt gactttgaaa gactctgggtg ccttgtggtg 1440

cccttctgaa attcaaagc taatgcaaaa gtgtctgcat tagaatttac ggtgtctaaa 1500

attcatgttt ttaaaagagc ttgcctacag atggtttcca cacttgaaat tgtgcctgc 1560

gagttgcata gciggaagtt caatgtcag tctaccttg gctccatta aacatttggt 1620

gctctgtgga ttgagttgaa cgtgttgagg ctttgcaatt tcacttgtgt taaaggtctt 1680

ggcatttttc catttctatg caaatttctt tgaagcagaa ttgcttgcat atttcttctc 1740

tgccgtcaca gaaagcagag tttctttcaa acttactga ggcatcagtt gctctttggc 1800

aatgtccctt aaccatgatt attaaactaag ttgttggtt gagtttaca attctacttg 1860

ttgcattgat gtcccatgt agtaagtcatt ttttagtttg gttgtgaaaa aaccctgggc 1920

tgaagttggc atttcagtta aaagaaaaaa agaaactagt ccagatttg aaaacttgta 1980

ataaaattga aactcactgg ttttctatgt cttttgaaac tcttgtaatc gagttttgat 2040

catattttct attaaagtgg ctaacacctg gctactctta ctgtaaaaaa aaaaaaaaa 2099

<210> 27

<211> 408

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SERBP1

<400> 27

Met Pro Gly His Leu Gln Glu Gly Phe Gly Cys Val Val Thr Asn Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ala Glu Asn Lys Lys Lys Glu Ala Gly Gly Gly Gly Val Gly Gly

35 40 45

Pro Gly Ala Lys Ser Ala Ala Gln Ala Ala Ala Gln Thr Asn Ser Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Asp Gln Gln Leu Gln Gly Glu Gly Lys Ile Ile Asp Arg Arg Pro

115 120 125

Glu Arg Arg Pro Pro Arg Glu Arg Arg Phe Glu Lys Pro Leu Glu Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Ile Arg Gly Arg Gly Gly Leu Gly Arg Gly Arg Gly Gly Arg Gly

165 170 175

Arg Gly Met Gly Arg Gly Asp Gly Phe Asp Ser Arg Gly Lys Arg Glu

180 185 190

Phe Asp Arg His Ser Gly Ser Asp Arg Ser Ser Phe Ser His Tyr Ser

195 200 205

Gly Leu Lys His Glu Asp Lys Arg Gly Gly Ser Gly Ser His Asn Trp

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

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

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

405

<210> 28  
 <211> 1403  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<

220><223> SERBP1

<400> 28

gctgaagcag gcgctcttgg ctcggcgcgg cccgtgcaa tccgtggagg aacgcgccgc

60

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| cgagccacca tcatgcctgg gcacttacag gaaggcttcg gctgcgtggt caccaaccga | 120  |
| ttcgaccagt tatttgacga cgaatcggac cccttcgagg tgctgaaggc agcagagaac | 180  |
| aagaaaaaag aagccggcgg gggcggcgtt gggggccctg gggccaagag cgcagctcag | 240  |
| gccgcggccc agaccaactc caacgcggca ggcaaacagc tgcgcaagga gtcccagaaa | 300  |
| gaccgcaaga acccgctgcc cccagcgtt ggcgtggttg acaagaaaga ggagacgcag  | 360  |
| ccgcccgtgg cgcttaagaa agaaggaata agacgagttg gaagaagacc tgatcaacaa | 420  |
| cttcagggtg aagggaatat aattgataga agaccagaaa ggcgaccacc tcgtgaacga | 480  |
| agattcgaaa agccacttga agaaaagggt gaaggaggcg aattttcagt tgatagaccg | 540  |
| attattgacc gacctattcg aggtcgtggt ggtcttggaa gaggtcgagg gggccgtgga | 600  |
| cgtggaatgg gccgaggaga tggatttgat tctcgtggca aacgtgaatt tgataggcat | 660  |
| agtggaagtg atagatcttc tttttcacat tacagtggcc tgaagcacga ggacaaacgt | 720  |
| ggaggtagcg gatctcaca ctggggaact gtcaaagacg aattaacaga gtcccccaaa  | 780  |
| tacattcaga aacaaatatt ttataattac agtgacttgg atcaatcaa tgtgactgag  | 840  |
| gaaacacctg aaggtgaaga acatcatcca gtggcagaca ctgaaaataa ggagaatgaa | 900  |
| gttgaagagg taaaagagga gggtcacaaa gagatgactt tggatgagtg gaaggctatt | 960  |
| caaaataagg accgggcaaa agtagaattt aatatccgaa aaccaaata aggtgctgat  | 1020 |
| gggcagtgga agaagggtt tgttttcat aaatcaaaga gtgaagaggc tcatgctgaa   | 1080 |
| gattcggtta tggaccatca tttccggaag ccagcaaatg atataacgtc tcagctggag | 1140 |
| atcaattttg gagaccttgg ccgccagga cgtggcggca ggggaggacg aggtggacgt  | 1200 |
| gggcgtggtg ggcgccccaa ccgtggcagc aggaccgaca agtcaagtgc ttctgctcct | 1260 |
| gatgtggatg acccagaggc attcccagct ctggcttaac tggatgccat aagacaaccc | 1320 |
| tggttccttt gtgaacctt ctgttcaaag cttttgcatg ctttaaggatt ccaaagcact | 1380 |
| aagaaattaa aaaaaaaaaaaa aaa                                       | 1403 |
| <210> 29                                                          |      |
| <211> 449                                                         |      |
| <212> PRT                                                         |      |
| <213> Artificial Sequence                                         |      |
| <220><223> PCOLCE                                                 |      |
| <400> 29                                                          |      |
| Met Leu Pro Ala Ala Thr Ala Ser Leu Leu Gly Pro Leu Leu Thr Ala   |      |
| 1 5 10 15                                                         |      |

Cys Ala Leu Leu Pro Phe Ala Gln Gly Gln Thr Pro Asn Tyr Thr Arg

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ser Glu Gly Phe Pro Asn Leu Tyr Pro Pro Asn Lys Glu Cys Ile

50 55 60

Trp Thr Ile Thr Val Pro Glu Gly Gln Thr Val Ser Leu Ser Phe Arg

65 70 75 80

Val Phe Asp Leu Glu Leu His Pro Ala Cys Arg Tyr Asp Ala Leu Glu

85 90 95

Val Phe Ala Gly Ser Gly Thr Ser Gly Gln Arg Leu Gly Arg Phe Cys

100 105 110

Gly Thr Phe Arg Pro Ala Pro Leu Val Ala Pro Gly Asn Gln Val Thr

115 120 125

Leu Arg Met Thr Thr Asp Glu Gly Thr Gly Gly Arg Gly Phe Leu Leu

130 135 140

Trp Tyr Ser Gly Arg Ala Thr Ser Gly Thr Glu His Gln Phe Cys Gly

145 150 155 160

Gly Arg Leu Glu Lys Ala Gln Gly Thr Leu Thr Thr Pro Asn Trp Pro

165 170 175

Glu Ser Asp Tyr Pro Pro Gly Ile Ser Cys Ser Trp His Ile Ile Ala

180 185 190

Pro Pro Asp Gln Val Ile Ala Leu Thr Phe Glu Lys Phe Asp Leu Glu

195 200 205

Pro Asp Thr Tyr Cys Arg Tyr Asp Ser Val Ser Val Phe Asn Gly Ala

210 215 220

Val Ser Asp Asp Ser Arg Arg Leu Gly Lys Phe Cys Gly Asp Ala Val

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270  
 Leu Pro Arg Gly Thr Ala Lys Glu Gly Gln Gly Pro Gly Pro Lys Arg  
 275 280 285  
 Gly Thr Glu Pro Lys Val Lys Leu Pro Pro Lys Ser Gln Pro Pro Glu  
 290 295 300  
 Lys Thr Glu Glu Ser Pro Ser Ala Pro Asp Ala Pro Thr Cys Pro Lys  
  
 305 310 315 320  
 Gln Cys Arg Arg Thr Gly Thr Leu Gln Ser Asn Phe Cys Ala Ser Ser  
 325 330 335  
 Leu Val Val Thr Ala Thr Val Lys Ser Met Val Arg Glu Pro Gly Glu  
 340 345 350  
 Gly Leu Ala Val Thr Val Ser Leu Ile Gly Ala Tyr Lys Thr Gly Gly  
 355 360 365  
 Leu Asp Leu Pro Ser Pro Pro Thr Gly Ala Ser Leu Lys Phe Tyr Val  
 370 375 380  
  
 Pro Cys Lys Gln Cys Pro Pro Met Lys Lys Gly Val Ser Tyr Leu Leu  
 385 390 395 400  
 Met Gly Gln Val Glu Glu Asn Arg Gly Pro Val Leu Pro Pro Glu Ser  
 405 410 415  
 Phe Val Val Leu His Arg Pro Asn Gln Asp Gln Ile Leu Thr Asn Leu  
 420 425 430  
 Ser Lys Arg Lys Cys Pro Ser Gln Pro Val Arg Ala Ala Ala Ser Gln  
 435 440 445  
 Asp

<210> 30

<211> 1651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PCOLCE

<400> 30

gacctagaga ggtcccagga cagccactg tccgccttc ccattgcc gcccactgg

60

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ccagtcacca cgccacaca cccaaggctg ccccatctgg cgctgattat cctgctgctg   | 120  |
| ccgccaccgc tgctgctgct ctgcaaaatt cagctgctgc ctctgtcttg aggaccccag  | 180  |
| cgcttttccc cgggggcat gctgcctgca gccacagcct ccctcctggg gcccctcttc   | 240  |
| actgcctgcg ccctgctgcc ttttggccag ggccagaccc ccaactacac cagacccgtg  | 300  |
| ttcctgtgcg gaggggatgt gaagggggaa tcaggttacg tggcaagtga ggggttcccc  | 360  |
|                                                                    |      |
| aacctctacc ccctaataa ggagtgcac tggaccataa cggccccga gggccagact     | 420  |
| gtgtccctct cattccgagt cttegacctg gagctgcacc ccgctgccg ctacgatgct   | 480  |
| ctggagggtct tcgtgggtc tgggacttcc ggccagcggc tcggacgctt ttgtgggacc  | 540  |
| ttccggcctg cgccctagt cgccccggc aaccagggtga ccctgaggat gacgacggat   | 600  |
| gagggcacag gaggacgagg ctctctgctc tggtagcgc ggccggccac ctccggcact   | 660  |
| gagcaccaat tttcgggggg gcggctggag aagggccagg gaacctgac cagccccaac   | 720  |
| tggcccgagt ccgattacc cccgggcac agctgttctt ggacatcat cgccccccg      | 780  |
|                                                                    |      |
| gaccaggtea tcgcgtgac cttegagaag ttgacctgg agccggacac ctactgccgc    | 840  |
| tatgactcgg tcagcgtgtt caacggagcc gtgagcgacg actccggag gctggggaag   | 900  |
| ttctgcggcg acgagctccc gggctccatc tctccgaag ggaatgaact cctcgtccag   | 960  |
| ttcgtctcag atctcagtgt caccgtgat ggcttctcag cctcctacaa gaccctgccg   | 1020 |
| cggggcactg ccaaagaagg gcaagggccc ggccccaac ggggaactga gcctaaagtc   | 1080 |
| aagtgcccc ccaagtccca acctccggag aaaacagagg aatctcttc agccctgat     | 1140 |
| gcaccacat gcccaaagca gtgccgccgg acaggcacct tgcagagcaa ctctgtgcc    | 1200 |
|                                                                    |      |
| agcagccttg tggtagctgc gacagtgaag tccatggttc gggagccagg ggaggcctt   | 1260 |
| gccgtgactg tcagtcttat tggtagcttat aaaactggag gactggacct gccttctcca | 1320 |
| cccactggtg cctccctgaa gttttactg ccttgcaagc agtgcccccc catgaagaaa   | 1380 |
| ggagtcaatt atctgctgat gggccaggta gaagagaaca gaggccccgt ctttctcca   | 1440 |
| gagagctttg tggttctcca ccggcccaac caggaccaga tctcaccaa cctaagcaag   | 1500 |
| aggaagtgcc cctctcaacc tgtgcgggct gctgcgtccc aggactgaga cgcaggccag  | 1560 |
| ccccggcccc tagccctcag gccttctttc ttatccaaat aaatgtttct taatgaggaa  | 1620 |
|                                                                    |      |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a                                  | 1651 |
|                                                                    |      |
| <210> 31                                                           |      |
| <211> 397                                                          |      |
| <212> PRT                                                          |      |
| <213> Artificial Sequence                                          |      |

<220><223> ACAA2

<400> 31

Met Ala Leu Leu Arg Gly Val Phe Val Val Ala Ala Lys Arg Thr Pro

1 5 10 15

Phe Gly Ala Tyr Gly Gly Leu Leu Lys Asp Phe Thr Ala Thr Asp Leu

20 25 30

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

35 40 45

Glu Thr Val Asp Ser Val Ile Met Gly Asn Val Leu Gln Ser Ser Ser

50 55 60

Asp Ala Ile Tyr Leu Ala Arg His Val Gly Leu Arg Val Gly Ile Pro

65 70 75 80

Lys Glu Thr Pro Ala Leu Thr Ile Asn Arg Leu Cys Gly Ser Gly Phe

85 90 95

Gln Ser Ile Val Asn Gly Cys Gln Glu Ile Cys Val Lys Glu Ala Glu

100 105 110

Val Val Leu Cys Gly Gly Thr Glu Ser Met Ser Gln Ala Pro Tyr Cys

115 120 125

Val Arg Asn Val Arg Phe Gly Thr Lys Leu Gly Ser Asp Ile Lys Leu

130 135 140

Glu Asp Ser Leu Trp Val Ser Leu Thr Asp Gln His Val Gln Leu Pro

145 150 155 160

Met Ala Met Thr Ala Glu Asn Leu Ala Val Lys His Lys Ile Ser Arg

165 170 175

Glu Glu Cys Asp Lys Tyr Ala Leu Gln Ser Gln Gln Arg Trp Lys Ala

180 185 190

Ala Asn Asp Ala Gly Tyr Phe Asn Asp Glu Met Ala Pro Ile Glu Val

195 200 205

Lys Thr Lys Lys Gly Lys Gln Thr Met Gln Val Asp Glu His Ala Arg

210 215 220

Pro Gln Thr Thr Leu Glu Gln Leu Gln Lys Leu Pro Pro Val Phe Lys

225 230 235 240

Lys Asp Gly Thr Val Thr Ala Gly Asn Ala Ser Gly Val Ala Asp Gly  
245 250 255  
Ala Gly Ala Val Ile Ile Ala Ser Glu Asp Ala Val Lys Lys His Asn  
260 265 270  
Phe Thr Pro Leu Ala Arg Ile Val Gly Tyr Phe Val Ser Gly Cys Asp  
275 280 285  
Pro Ser Ile Met Gly Ile Gly Pro Val Pro Ala Ile Ser Gly Ala Leu  
290 295 300  
Lys Lys Ala Gly Leu Ser Leu Lys Asp Met Asp Leu Val Glu Val Asn  
305 310 315 320  
Glu Ala Phe Ala Pro Gln Tyr Leu Ala Val Glu Arg Ser Leu Asp Leu  
325 330 335  
Asp Ile Ser Lys Thr Asn Val Asn Gly Gly Ala Ile Ala Leu Gly His  
340 345 350  
Pro Leu Gly Gly Ser Gly Ser Arg Ile Thr Ala His Leu Val His Glu  
355 360 365  
Leu Arg Arg Arg Gly Gly Lys Tyr Ala Val Gly Ser Ala Cys Ile Gly  
370 375 380  
Gly Gly Gln Gly Ile Ala Val Ile Ile Gln Ser Thr Ala  
385 390 395  
<210> 32  
<211> 1952  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> ACAA2  
<400> 32  
gtgttttaggg tgttggcggg gacaaagggg aagagtcac gcctgtcggg gctaggatat 60  
gatgggtgag aggtgtcaaa ccaaattctc tcggtttgga aacggagaaa atctaaaaat 120  
gaggatgtga ggaagagtc cgctctcaag gcgcgttggt gtctatccga gccccgtccc 180  
ctgggctccc tcgggctggg gtgaggcggg cagcgctacg cgtggggtag gaccatctta 240  
cgctgggacc ccgccaagga gccccaggaa gtaggtgaaa gggcaggggc gtggctctcg 300

ggcgccacc cagctcttg aaatctgggt gattgcgagc ggccgctcag cgtcccccac 360

accacagacc cgcgccgccc acgaccagc agccgccatg gctctgctcc gaggtgtgtt 420

tgtagtgtct gctaagcgaa cgccctttgg agcttacgga ggcttctga aagacttcac 480

tgctactgac ttgtctgaat ttgctgcaa ggctgccttg tctgctggca aagtctcacc 540

tgaacagatt gacagtgtga ttatgggcaa tgcctgcag agttcttcag atgctatata 600

tttggcaagg catgttggtt tgcgtgtggg aatcccaaag gagacccag ctctcacgat 660

taataggctc tgtggttctg gttttcagtc cattgtgaat ggatgtcagg aaatttgtgt 720

taaagaagct gaagttgttt tatgtggagg aaccgaaagc atgagccaag ctccctactg 780

tgtcagaaat gtgcgttttg gaaccaagct tggatcagat atcaagctgg aagattcttt 840

atgggtatca ttaacagatc agcatgtcca gctcccatg gcaatgactg cagagaatct 900

tgctgtaaaa caaaaataa gcagagaaga atgtgacaaa tatgccctgc agtcacagca 960

gagatggaaa gctgctaata atgctggcta ctttaatgat gaaatggcac caattgaagt 1020

gaagacaaag aaaggaaaac agacaatgca ggtagacgag catgctcggc cccaaaccac 1080

cctggaacag ttacagaaac ttctccagat attcaagaaa gatggaactg ttactgcagg 1140

gaatgcacgc ggtgtagctg atggtgctgg agctgttata atagctagtg aagatgctgt 1200

taagaaacat aacttcacac cactggcaag aattgtgggc tactttgtat ctggatgtga 1260

tcctctatc atgggtattg gtcctgtccc tgctatcagt ggggcactga agaaagcagg 1320

actgagtctt aaggacatgg atttggtaga ggtgaatgaa gcttttgctc cccagtactt 1380

ggctgttgag aggagtttgg atcttgacat aagtaaaacc aatgtgaatg gaggagccat 1440

tgctttgggt caccacttgg gaggatctgg atcaagaatt actgcacacc tggttcacga 1500

attaaggcgt cgaggtggaa aatatgccgt tggatcagct tgcattggag gtggccaagg 1560

tattgtgtc atcattcaga gcacagcctg aagagaccag tgagctcact gtgaccatc 1620

cttactctac ttggccaggc cacagtaaaa caagtgcct tcagagcagc tgccacaact 1680

ggccatgccc tgccattgaa acagtgatta agtttgatca agccatggtg acacaaaaat 1740

gcattgatca tgaataggag cccatgctag aagtacattc tctcagattt gaaccagtga 1800

aatatgatgt atttctgagc taaaactcaa ctatagaaga cattaaaaga aatcgtattc 1860

ttgccaagta accaccatt ctgccttaga taatatgatt ataaggaaat caataaatg 1920

ttgccttaac ttcaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1952

<210> 33

<211> 2511

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FASN

<400> 33

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

1 5 10 15

Glu Asn Leu Gln Glu Phe Trp Asp Asn Leu Ile Gly Gly Val Asp Met

20 25 30

Val Thr Asp Asp Asp Arg Arg Trp Lys Ala Gly Leu Tyr Gly Leu Pro

35 40 45

Arg Arg Ser Gly Lys Leu Lys Asp Leu Ser Arg Phe Asp Ala Ser Phe

50 55 60

Phe Gly Val His Pro Lys Gln Ala His Thr Met Asp Pro Gln Leu Arg

65 70 75 80

Leu Leu Leu Glu Val Thr Tyr Glu Ala Ile Val Asp Gly Gly Ile Asn

85 90 95

Pro Asp Ser Leu Arg Gly Thr His Thr Gly Val Trp Val Gly Val Ser

100 105 110

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

115 120 125

Gly Tyr Ser Met Val Gly Cys Gln Arg Ala Met Met Ala Asn Arg Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Ser Ser Ser Leu Met Ala Leu Gln Asn Ala Tyr Gln Ala Ile His

165 170 175

Ser Gly Gln Cys Pro Ala Ala Ile Val Gly Gly Ile Asn Val Leu Leu

180 185 190

Lys Pro Asn Thr Ser Val Gln Phe Leu Arg Leu Gly Met Leu Ser Pro

195 200 205

Glu Gly Thr Cys Lys Ala Phe Asp Thr Ala Gly Asn Gly Tyr Cys Arg

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

465                      470                      475                      480  
 Glu Val Gln Gln Val Pro Ala Gly Glu Arg Pro Leu Trp Phe Ile Cys  
                                  485                      490                      495  
  
 Ser Gly Met Gly Thr Gln Trp Arg Gly Met Gly Leu Ser Leu Met Arg  
                                  500                      505                      510  
 Leu Asp Arg Phe Arg Asp Ser Ile Leu Arg Ser Asp Glu Ala Val Lys  
                                  515                      520                      525  
 Pro Phe Gly Leu Lys Val Ser Gln Leu Leu Leu Ser Thr Asp Glu Ser  
                                  530                      535                      540  
 Thr Phe Asp Asp Ile Val His Ser Phe Val Ser Leu Thr Ala Ile Gln  
 545                      550                      555                      560  
 Ile Gly Leu Ile Asp Leu Leu Ser Cys Met Gly Leu Arg Pro Asp Gly  
  
                                  565                      570                      575  
 Ile Val Gly His Ser Leu Gly Glu Val Ala Cys Gly Tyr Ala Asp Gly  
                                  580                      585                      590  
 Cys Leu Ser Gln Glu Glu Ala Val Leu Ala Ala Tyr Trp Arg Gly Gln  
                                  595                      600                      605  
 Cys Ile Lys Glu Ala His Leu Pro Pro Gly Ala Met Ala Ala Val Gly  
                                  610                      615                      620  
 Leu Ser Trp Glu Glu Cys Lys Gln Arg Cys Pro Pro Gly Val Val Pro  
 625                      630                      635                      640  
  
 Ala Cys His Asn Ser Lys Asp Thr Val Thr Ile Ser Gly Pro Gln Ala  
                                  645                      650                      655  
 Pro Val Phe Glu Phe Val Glu Gln Leu Arg Lys Glu Gly Val Phe Ala  
                                  660                      665                      670  
 Lys Glu Val Arg Thr Gly Gly Met Ala Phe His Ser Tyr Phe Met Glu  
                                  675                      680                      685  
 Ala Ile Ala Pro Pro Leu Leu Gln Glu Leu Lys Lys Val Ile Arg Glu  
                                  690                      695                      700  
 Pro Lys Pro Arg Ser Ala Arg Trp Leu Ser Thr Ser Ile Pro Glu Ala  
  
 705                      710                      715                      720

Gln Trp His Ser Ser Leu Ala Arg Thr Ser Ser Ala Glu Tyr Asn Val  
725 730 735

Asn Asn Leu Val Ser Pro Val Leu Phe Gln Glu Ala Leu Trp His Val  
740 745 750

Pro Glu His Ala Val Val Leu Glu Ile Ala Pro His Ala Leu Leu Gln  
755 760 765

Ala Val Leu Lys Arg Gly Leu Lys Pro Ser Cys Thr Ile Ile Pro Leu  
770 775 780

Met Lys Lys Asp His Arg Asp Asn Leu Glu Phe Phe Leu Ala Gly Ile  
785 790 795 800

Gly Arg Leu His Leu Ser Gly Ile Asp Ala Asn Pro Asn Ala Leu Phe  
805 810 815

Pro Pro Val Glu Phe Pro Ala Pro Arg Gly Thr Pro Leu Ile Ser Pro  
820 825 830

Leu Ile Lys Trp Asp His Ser Leu Ala Trp Asp Val Pro Ala Ala Glu  
835 840 845

Asp Phe Pro Asn Gly Ser Gly Ser Pro Ser Ala Ala Ile Tyr Asn Ile  
850 855 860

Asp Thr Ser Ser Glu Ser Pro Asp His Tyr Leu Val Asp His Thr Leu  
865 870 875 880

Asp Gly Arg Val Leu Phe Pro Ala Thr Gly Tyr Leu Ser Ile Val Trp  
885 890 895

Lys Thr Leu Ala Arg Ala Leu Gly Leu Gly Val Glu Gln Leu Pro Val  
900 905 910

Val Phe Glu Asp Val Val Leu His Gln Ala Thr Ile Leu Pro Lys Thr  
915 920 925

Gly Thr Val Ser Leu Glu Val Arg Leu Leu Glu Ala Ser Arg Ala Phe  
930 935 940

Glu Val Ser Glu Asn Gly Asn Leu Val Val Ser Gly Lys Val Tyr Gln  
945 950 955 960

Trp Asp Asp Pro Asp Pro Arg Leu Phe Asp His Pro Glu Ser Pro Thr  
965 970 975

Pro Asn Pro Thr Glu Pro Leu Phe Leu Ala Gln Ala Glu Val Tyr Lys  
980 985 990  
Glu Leu Arg Leu Arg Gly Tyr Asp Tyr Gly Pro His Phe Gln Gly Ile  
995 1000 1005  
Leu Glu Ala Ser Leu Glu Gly Asp Ser Gly Arg Leu Leu Trp Lys Asp  
1010 1015 1020  
Asn Trp Val Ser Phe Met Asp Thr Met Leu Gln Met Ser Ile Leu Gly  
1025 1030 1035 1040  
Ser Ala Lys His Gly Leu Tyr Leu Pro Thr Arg Val Thr Ala Ile His  
1045 1050 1055  
Ile Asp Pro Ala Thr His Arg Gln Lys Leu Tyr Thr Leu Gln Asp Lys  
1060 1065 1070  
Ala Gln Val Ala Asp Val Val Val Ser Arg Trp Leu Arg Val Thr Val  
1075 1080 1085  
Ala Gly Gly Val His Ile Ser Gly Leu His Thr Glu Ser Ala Pro Arg  
1090 1095 1100  
Arg Gln Gln Glu Gln Gln Val Pro Ile Leu Glu Lys Phe Cys Phe Thr  
1105 1110 1115 1120  
Pro His Thr Glu Glu Gly Cys Leu Ser Glu Arg Ala Ala Leu Gln Glu  
1125 1130 1135  
Glu Leu Gln Leu Cys Lys Gly Leu Val Gln Ala Leu Gln Thr Lys Val  
1140 1145 1150  
Thr Gln Gln Gly Leu Lys Met Val Val Pro Gly Leu Asp Gly Ala Gln  
1155 1160 1165  
Ile Pro Arg Asp Pro Ser Gln Gln Glu Leu Pro Arg Leu Leu Ser Ala  
1170 1175 1180  
Ala Cys Arg Leu Gln Leu Asn Gly Asn Leu Gln Leu Glu Leu Ala Gln  
1185 1190 1195 1200  
Val Leu Ala Gln Glu Arg Pro Lys Leu Pro Glu Asp Pro Leu Leu Ser  
1205 1210 1215  
Gly Leu Leu Asp Ser Pro Ala Leu Lys Ala Cys Leu Asp Thr Ala Val

|                                                                 |      |      |      |
|-----------------------------------------------------------------|------|------|------|
| 1220                                                            | 1225 | 1230 |      |
| Glu Asn Met Pro Ser Leu Lys Met Lys Val Val Glu Val Leu Ala Gly |      |      |      |
| 1235                                                            | 1240 | 1245 |      |
| His Gly His Leu Tyr Ser Arg Ile Pro Gly Leu Leu Ser Pro His Pro |      |      |      |
| 1250                                                            | 1255 | 1260 |      |
| Leu Leu Gln Leu Ser Tyr Thr Ala Thr Asp Arg His Pro Gln Ala Leu |      |      |      |
| 1265                                                            | 1270 | 1275 | 1280 |
| Glu Ala Ala Gln Ala Glu Leu Gln Gln His Asp Val Ala Gln Gly Gln |      |      |      |
|                                                                 |      |      |      |
| 1285                                                            | 1290 | 1295 |      |
| Trp Asp Pro Ala Asp Pro Ala Pro Ser Ala Leu Gly Ser Ala Asp Leu |      |      |      |
| 1300                                                            | 1305 | 1310 |      |
| Leu Val Cys Asn Cys Ala Val Ala Ala Leu Gly Asp Pro Ala Ser Ala |      |      |      |
| 1315                                                            | 1320 | 1325 |      |
| Leu Ser Asn Met Val Ala Ala Leu Arg Glu Gly Gly Phe Leu Leu Leu |      |      |      |
| 1330                                                            | 1335 | 1340 |      |
| His Thr Leu Leu Arg Gly His Pro Leu Gly Asp Ile Val Ala Phe Leu |      |      |      |
| 1345                                                            | 1350 | 1355 | 1360 |
|                                                                 |      |      |      |
|                                                                 |      |      |      |
| Thr Ser Thr Glu Pro Gln Tyr Gly Gln Gly Ile Leu Ser Gln Asp Ala |      |      |      |
| 1365                                                            | 1370 | 1375 |      |
| Trp Glu Ser Leu Phe Ser Arg Val Ser Leu Arg Leu Val Gly Leu Lys |      |      |      |
| 1380                                                            | 1385 | 1390 |      |
| Lys Ser Phe Tyr Gly Ser Thr Leu Phe Leu Cys Arg Arg Pro Thr Pro |      |      |      |
| 1395                                                            | 1400 | 1405 |      |
| Gln Asp Ser Pro Ile Phe Leu Pro Val Asp Asp Thr Ser Phe Arg Trp |      |      |      |
| 1410                                                            | 1415 | 1420 |      |
| Val Glu Ser Leu Lys Gly Ile Leu Ala Asp Glu Asp Ser Ser Arg Pro |      |      |      |
|                                                                 |      |      |      |
| 1425                                                            | 1430 | 1435 | 1440 |
| Val Trp Leu Lys Ala Ile Asn Cys Ala Thr Ser Gly Val Val Gly Leu |      |      |      |
| 1445                                                            | 1450 | 1455 |      |
| Val Asn Cys Leu Arg Arg Glu Pro Gly Gly Asn Arg Leu Arg Cys Val |      |      |      |
| 1460                                                            | 1465 | 1470 |      |
| Leu Leu Ser Asn Leu Ser Ser Thr Ser His Val Pro Glu Val Asp Pro |      |      |      |

1475                      1480                      1485  
 Gly Ser Ala Glu Leu Gln Lys Val Leu Gln Gly Asp Leu Val Met Asn  
 1490                      1495                      1500

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

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

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

1715                      1720                      1725

Glu Gln His Val Leu Trp His Thr Gly Gly Lys Gly Val Asp Leu Val  
 1730 1735 1740  
 Leu Asn Ser Leu Ala Glu Glu Lys Leu Gln Ala Ser Val Arg Cys Leu  
 1745 1750 1755 1760  
 Ala Thr His Gly Arg Phe Leu Glu Ile Gly Lys Phe Asp Leu Ser Gln  
 1765 1770 1775  
 Asn His Pro Leu Gly Met Ala Ile Phe Leu Lys Asn Val Thr Phe His  
 1780 1785 1790  
  
 Gly Val Leu Leu Asp Ala Phe Phe Asn Glu Ser Ser Ala Asp Trp Arg  
 1795 1800 1805  
 Glu Val Trp Ala Leu Val Gln Ala Gly Ile Arg Asp Gly Val Val Arg  
 1810 1815 1820  
 Pro Leu Lys Cys Thr Val Phe His Gly Ala Gln Val Glu Asp Ala Phe  
 1825 1830 1835 1840  
 Arg Tyr Met Ala Gln Gly Lys His Ile Gly Lys Val Val Val Gln Val  
 1845 1850 1855  
 Leu Ala Glu Glu Pro Glu Ala Val Leu Lys Gly Ala Lys Pro Lys Leu  
  
 1860 1865 1870  
 Met Ser Ala Ile Ser Lys Thr Phe Cys Pro Ala His Lys Ser Tyr Ile  
 1875 1880 1885  
 Ile Ala Gly Gly Leu Gly Gly Phe Gly Leu Glu Leu Ala Gln Trp Leu  
 1890 1895 1900  
 Ile Gln Arg Gly Val Gln Lys Leu Val Leu Thr Ser Arg Ser Gly Ile  
 1905 1910 1915 1920  
 Arg Thr Gly Tyr Gln Ala Lys Gln Val Arg Arg Trp Arg Arg Gln Gly  
 1925 1930 1935  
  
 Val Gln Val Gln Val Ser Thr Ser Asn Ile Ser Ser Leu Glu Gly Ala  
 1940 1945 1950  
 Arg Gly Leu Ile Ala Glu Ala Ala Gln Leu Gly Pro Val Gly Gly Val  
 1955 1960 1965  
 Phe Asn Leu Ala Val Val Leu Arg Asp Gly Leu Leu Glu Asn Gln Thr  
 1970 1975 1980

Pro Glu Phe Phe Gln Asp Val Cys Lys Pro Lys Tyr Ser Gly Thr Leu  
1985 1990 1995 2000  
Asn Leu Asp Arg Val Thr Arg Glu Ala Cys Pro Glu Leu Asp Tyr Phe  
2005 2010 2015  
Val Val Phe Ser Ser Val Ser Cys Gly Arg Gly Asn Ala Gly Gln Ser  
2020 2025 2030  
Asn Tyr Gly Phe Ala Asn Ser Ala Met Glu Arg Ile Cys Glu Lys Arg  
2035 2040 2045  
Arg His Glu Gly Leu Pro Gly Leu Ala Val Gln Trp Gly Ala Ile Gly  
2050 2055 2060  
Asp Val Gly Ile Leu Val Glu Thr Met Ser Thr Asn Asp Thr Ile Val  
2065 2070 2075 2080  
Ser Gly Thr Leu Pro Gln Arg Met Ala Ser Cys Leu Glu Val Leu Asp  
2085 2090 2095  
Leu Phe Leu Asn Gln Pro His Met Val Leu Ser Ser Phe Val Leu Ala  
2100 2105 2110  
Glu Lys Ala Ala Ala Tyr Arg Asp Arg Asp Ser Gln Arg Asp Leu Val  
2115 2120 2125  
Glu Ala Val Ala His Ile Leu Gly Ile Arg Asp Leu Ala Ala Val Asn  
2130 2135 2140  
Leu Asp Ser Ser Leu Ala Asp Leu Gly Leu Asp Ser Leu Met Ser Val  
2145 2150 2155 2160  
Glu Val Arg Gln Thr Leu Glu Arg Glu Leu Asn Leu Val Leu Ser Val  
2165 2170 2175  
Arg Glu Val Arg Gln Leu Thr Leu Arg Lys Leu Gln Glu Leu Ser Ser  
2180 2185 2190  
Lys Ala Asp Glu Ala Ser Glu Leu Ala Cys Pro Thr Pro Lys Glu Asp  
2195 2200 2205  
Gly Leu Ala Gln Gln Gln Thr Gln Leu Asn Leu Arg Ser Leu Leu Val  
2210 2215 2220  
Asn Pro Glu Gly Pro Thr Leu Met Arg Leu Asn Ser Val Gln Ser Ser

2225                      2230                      2235                      2240  
 Glu Arg Pro Leu Phe Leu Val His Pro Ile Glu Gly Ser Thr Thr Val  
                          2245                      2250                      2255  
 Phe His Ser Leu Ala Ser Arg Leu Ser Ile Pro Thr Tyr Gly Leu Gln  
                          2260                      2265                      2270  
 Cys Thr Arg Ala Ala Pro Leu Asp Ser Ile His Ser Leu Ala Ala Tyr  
                          2275                      2280                      2285  
 Tyr Ile Asp Cys Ile Arg Gln Val Gln Pro Glu Gly Pro Tyr Arg Val  
  
                          2290                      2295                      2300  
 Ala Gly Tyr Ser Tyr Gly Ala Cys Val Ala Phe Glu Met Cys Ser Gln  
 2305                      2310                      2315                      2320  
 Leu Gln Ala Gln Gln Ser Pro Ala Pro Thr His Asn Ser Leu Phe Leu  
                          2325                      2330                      2335  
 Phe Asp Gly Ser Pro Thr Tyr Val Leu Ala Tyr Thr Gln Ser Tyr Arg  
                          2340                      2345                      2350  
 Ala Lys Leu Thr Pro Gly Cys Glu Ala Glu Ala Glu Thr Glu Ala Ile  
                          2355                      2360                      2365  
  
 Cys Phe Phe Val Gln Gln Phe Thr Asp Met Glu His Asn Arg Val Leu  
                          2370                      2375                      2380  
 Glu Ala Leu Leu Pro Leu Lys Gly Leu Glu Glu Arg Val Ala Ala Ala  
 2385                      2390                      2395                      2400  
 Val Asp Leu Ile Ile Lys Ser His Gln Gly Leu Asp Arg Gln Glu Leu  
                          2405                      2410                      2415  
 Ser Phe Ala Ala Arg Ser Phe Tyr Tyr Lys Leu Arg Ala Ala Glu Gln  
                          2420                      2425                      2430  
 Tyr Thr Pro Lys Ala Lys Tyr His Gly Asn Val Met Leu Leu Arg Ala  
  
                          2435                      2440                      2445  
 Lys Thr Gly Gly Ala Tyr Gly Glu Asp Leu Gly Ala Asp Tyr Asn Leu  
                          2450                      2455                      2460  
 Ser Gln Val Cys Asp Gly Lys Val Ser Val His Val Ile Glu Gly Asp  
 2465                      2470                      2475                      2480  
 His Arg Thr Leu Leu Glu Gly Ser Gly Leu Glu Ser Ile Ile Ser Ile

|                                                                    |                     |      |      |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|------|------|
|                                                                    | 2485                | 2490 | 2495 |
| Ile His Ser Ser Leu Ala Glu Pro Arg Val Ser Val Arg Glu Gly        |                     |      |      |
|                                                                    | 2500                | 2505 | 2510 |
| <210>                                                              | 34                  |      |      |
| <211>                                                              | 8481                |      |      |
| <212>                                                              | DNA                 |      |      |
| <213>                                                              | Artificial Sequence |      |      |
| <220><223>                                                         | FASN                |      |      |
| <400>                                                              | 34                  |      |      |
| gagagacggc agcgccccg gcctccctct ccgccgcgt tcagcctccc gctccgccgc    |                     |      | 60   |
| gctccagcct cgtctctccg cgccccacc gccgcccgcg ccctcaccag agcagccatg   |                     |      | 120  |
| gaggaggtgg tgattgccgg catgtccggg aagctgccag agtcggagaa ctgacaggag  |                     |      | 180  |
| ttctgggaca acctcatcgg cgggtgtggac atggtcacgg acgatgaccg tcgctggaag |                     |      | 240  |
| gcggggctct acggcctgcc ccggcgggtcc ggcaagctga aggacctgtc taggtttgat |                     |      | 300  |
| gcctccttct tcggagtcca cccaagcag gcacacacga tggaccctca gctgcggctg   |                     |      | 360  |
| ctgctggaag tcacctatga agccatcgtg gacggaggca tcaaccaga ttcactccga   |                     |      | 420  |
| ggaacacaca ctggcgtctg ggtgggcgtg agcggctctg agacctcgga ggccctgagc  |                     |      | 480  |
| cgagaccccc agacactcgt gggctacagc atggtgggct gccagcgagc gatgatggcc  |                     |      | 540  |
| aaccggtctt cttttcttct cgacttcaga gggcccagca tcgcactgga cacagcctgc  |                     |      | 600  |
| tcctccagcc tgatggccct gcagaacgcc taccaggcca tccacagcgg gcagtgccct  |                     |      | 660  |
| gccgccatcg tggggggcat caatgtcctg ctgaagccca acacctcgt gcagtctctg   |                     |      | 720  |
| aggctgggga tgctcagccc cgagggcacc tgcaaggcct tcgacacagc ggggaatggg  |                     |      | 780  |
| tactgccgct cggagggtgt ggtggccgtc ctgctgacca agaagtcctt ggccccggcg  |                     |      | 840  |
| gtgtacgcca ccatcctgaa cgccggcacc aatacagatg gcttcaagga gcaaggcgtg  |                     |      | 900  |
| accttccctt caggggatat ccaggagcag ctcatccgct cgttgtacca gtcggccgga  |                     |      | 960  |
| gtggcccctg agtcatttga atacatgaa gccacaggca caggcaccaa ggtgggcgac   |                     |      | 1020 |
| ccccaggagc tgaatggcat caccgagcc ctgtgcgcca cccgccagga gccgctgctc   |                     |      | 1080 |
| atcggtacca ccaagtcaa catggggcac ccggagccag cctcggggct ggcagccctg   |                     |      | 1140 |
| gccaaagtgc tgctgtccct ggagcacggg ctctgggccc ccaacctgca cttccatagc  |                     |      | 1200 |
| cccaacctg agatcccagc gctgttggat gggcggtctc aggtgggtgga ccagccctg   |                     |      | 1260 |
| ccgtccgtg gcggcaacgt gggcatcaac tcctttggct tcgggggctc caacgtgcac   |                     |      | 1320 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| atcatcctga ggcccaacac gcagccgccc ccgcacccg ccccatatgc caccctgccc   | 1380 |
| cgtctgctgc gggccagcgg acgcaccctt gaggccgtgc agaagctgct ggagcagggc  | 1440 |
| ctccggcaca gccaggacct ggctttctctg agcatgctga acgacatcgc ggctgtcccc | 1500 |
| gccaccgcca tgcctttccg tggctacgct gtgctgggtg gtgagcgagg tggcccagag  | 1560 |
| gtgcagcagg tgcctgctgg cgagcgcccc ctctggttca tctgctctgg gatgggcaca  | 1620 |
|                                                                    |      |
| cagtggcgcg ggatggggct gagectcatg cgcctggacc gcttccgaga ttccatccta  | 1680 |
| cgctccgatg aggtctgtga gccattcggc ctgaagggtg cacagctgct gctgagcaca  | 1740 |
| gacgagagca cctttgatga catcgtccat tcgtttgtga gcctgactgc catccagata  | 1800 |
| ggcctcatag acctgctgag ctgcatgggg ctgaggccag atggcatcgt cggccactcc  | 1860 |
| ctgggggagg tggcctgtgg ctacgccgac ggctgcctgt cccaggagga ggccgtcctc  | 1920 |
| gctgcctact ggaggggaca gtgcatcaaa gaagcccatc tcccgcgggg cgccatggca  | 1980 |
| gccgtgggct tgcctggga ggagtgtaaa cagcgctgcc ccccgggcgt ggtgcccgc    | 2040 |
|                                                                    |      |
| tgccacaact ccaaggacac agtcaccatc tcgggacctc agggcccgtt gtttgagttc  | 2100 |
| gtggagcagc tgaggaagga ggggtgtgtt gccaaaggagg tgcggaccgg cggtatggcc | 2160 |
| ttccactcct acttcatgga ggccatcgca ccccaactgc tgcaggagct caagaagggtg | 2220 |
| atccgggagc cgaagccacg ttcagcccg cggctcagca cctctatccc cgaggcccag   | 2280 |
| tggcacagca gcctggcacg cagtcctcc gccaggtaca atgtcaaca cctggtgagc    | 2340 |
| cctgtgctgt tccaggagc cctgtggcac gtgcctgagc acgcgggtgt gctggagatc   | 2400 |
| gcgccccacg cctgtctgca ggctgtctctg aagcgtggcc tgaagccgag ctgcaccatc | 2460 |
|                                                                    |      |
| atccccctga tgaagaagga tcacaggac aacctggagt tcttcctggc cggcatcggc   | 2520 |
| aggctgcacc tctcaggcat cgacgccaac cccaatgcct tgttcccacc tgtggagttc  | 2580 |
| ccagtcctcc gaggaactcc cctcatctcc ccactcatca agtgggacca cagcctggcc  | 2640 |
| tgggacgtgc cggccgccga ggacttcccc aacggttcag gttccccctc agccgccatc  | 2700 |
| tacaacatcg acaccagctc cgagtctctt gaccactacc tgggtggacca caccctcgac | 2760 |
| ggctcgctcc tcttccccgc cactggctac ctgagcatag tgtggaagac gctggccgc   | 2820 |
| gccctgggcc tgggcgtcga gcagctgcct gtggtgtttg aggatgtggt gctgcaccag  | 2880 |
|                                                                    |      |
| gccaccatcc tgcccaagac tgggacagtg tccttgagg tacggctcct ggaggcctcc   | 2940 |
| cgtgccttcg aggtgtcaga gaacggcaac ctggtagtga gtgggaagggt gtaccagtgg | 3000 |
| gatgaccctg accccaggct cttcgaccac ccggaaagcc ccaccccaa cccacggag    | 3060 |
| cccctcttcc tggcccagc tgaagtctac aaggagctgc gtctgcgtgg ctacgactac   | 3120 |
| ggccctcatt tccaggcat cctggaggcc agcctggaag gtgactcggg gaggtgctg    | 3180 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tggaaggata actgggtgag ctctcatggac accatgctgc agatgtccat cctgggctcg | 3240 |
| gccaagcacg gcctgtacct gccacccgt gtcaccgcca tccacatcga cctgccacc    | 3300 |
|                                                                    |      |
| cacaggcaga agctgtacac actgcaggac aaggccaag tggtgacgt ggtggtgagc    | 3360 |
| aggtggctga gggtcacagt ggccggaggc gtccacatct ccgggctcca cactgagtcg  | 3420 |
| gccccggcg ggcagcagga gcagcaggtg cccatcctgg agaagttttg cttcactccc   | 3480 |
| cacacggagg aggggtgcct gtctgagcgc gctgccctgc aggaggagct gcaactgtgc  | 3540 |
| aaggggctgg tgcaggcact gcagaccaag gtgaccacgc aggggctgaa gatggtggtg  | 3600 |
| cccgactgg atggggccca gatcccccg gaccctcac agcaggaact gccccgctg      | 3660 |
| ttgtcggctg cctgcaggct tcagctcaac gggaacctgc agctggagct ggcgagggtg  | 3720 |
|                                                                    |      |
| ctggcccagg agaggccaa gctgccagag gacctctgc tcagcggcct cctggactcc    | 3780 |
| ccggcactca aggcctgcct ggacactgcc gtggagaaca tgccagcct gaagatgaag   | 3840 |
| gtggtggagg tgctggctgg ccacggtcac ctgtattccc gcatcccagg cctgctcagc  | 3900 |
| ccccatccc tgctgcagct gagctacacg gccaccgacc gccacccca ggccctggag    | 3960 |
| gctgccagg ccgagctgca gcagcacgac gttgccagg gccagtggga tcccgcagac    | 4020 |
| cctgccccca gcgccctggg cagcggcgac ctctgtgtgt gcaactgtgc tgtggctgcc  | 4080 |
| ctcggggacc cggcctcagc tctcagcaac atggtggctg ccctgagaga agggggcttt  | 4140 |
|                                                                    |      |
| ctgtctctgc acacactgct ccggggggcac cccctcgggg acatcgtggc cttctcacc  | 4200 |
| tccactgagc cgcagtatgg ccagggcac ctgagccagg acgcgtggga gaggctcttc   | 4260 |
| tccagggtgt cgtcgcgct ggtgggcctg aagaagtcct tctacggctc cagctcttc    | 4320 |
| ctgtgccgc ggccacccc gcaggacagc cccatcttcc tgccggtgga cgataccagc    | 4380 |
| ttccgctggg tggagtctct gaagggcac ctggctgacg aagactcttc ccggcctgtg   | 4440 |
| tggtgaagg ccatcaactg tgccacctcg ggcgtggtgg gcttggtgaa ctgtctccgc   | 4500 |
| cgagagcccg gcgggaaccg cctccggtgt gtgctgctct ccaacctcag cagcacctcc  | 4560 |
|                                                                    |      |
| cacgtcccgg aggtggacc gggtccgca gaactgcaga aggtgttgca gggagacctg    | 4620 |
| gtgatgaacg tctaccgca cggggcctgg ggggctttcc gccacttct gctggaggag    | 4680 |
| gacaagcctg aggagccgac ggcacatgcc ttgtgagca cctcaccg gggggacctg     | 4740 |
| tcctccatcc gctgggtctg ctctcgtg cgccatgcc agccacctg cctggcgcc       | 4800 |
| cagctctgca cggcttacta cgcctccctc aacttccgcg acatcatgct ggccactggc  | 4860 |
| aagctgtccc ctgatgcat cccagggaag tggacctccc aggacagcct gctaggtatg   | 4920 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| gagttctcgg gccgagacgc cagcggcaag cgtgtgatgg gactggtgcc tgccaagggc | 4980 |
|                                                                   |      |
| ctggccacct ctgtcctgct gtcaccggac ttctcttggg atgtgccttc caactggacg | 5040 |
| ctggaggagg cggcctcggg gcctgtctgc tacagcacgg cctactacgc gctggtggtg | 5100 |
| cgtgggcggg tgcgccccgg ggagacgtg ctcattccact cgggctcggg cggcgtgggc | 5160 |
| caggccgcca tcgcatcgc cctcagtctg ggctgccggt tcttcaccac cgtggggtcg  | 5220 |
| gctgagaagc gggcgtacct ccaggccagg ttccccagc tcgacagcac cagcttcgcc  | 5280 |
| aactccccgg acacatcctt cgagcagcat gtgctgtggc acacgggcgg gaaggcggtt | 5340 |
| gacctggtct tgaactcctt ggcggaagag aagctgcagg ccagcgtgag gtgcttggt  | 5400 |
|                                                                   |      |
| acgcacggtc gcttccctga aattggcaaa ttgcacctt ctcagaacca cccgctcggc  | 5460 |
| atggctatct tctgaagaa cgtgacattc cacggggtcc tactggatgc gttcttcaac  | 5520 |
| gagagcagtg ctgactggcg ggaggtgtgg gcgcttctgc aggcggcat cgggatggg   | 5580 |
| gtggtacggc cctcaagtg cacggtgttc catggggccc aggtggagga cgccttcgc   | 5640 |
| tacatggccc aagggaagca cattggcaaa gtctctctgc aggtgcttgc ggaggagccg | 5700 |
| gaggcagtgc tgaagggggc caaacccaag ctgatgtcgg ccattctcaa gaccttctgc | 5760 |
| ccggcccaca agagctacat catcgtgtgt ggtctgggtg gcttcggcct ggagtggcg  | 5820 |
|                                                                   |      |
| cagtggctga tacagcgtgg ggtgcagaag ctctgttga cttctcgtc cgggatccgg   | 5880 |
| acaggctacc aggccaagca ggtccgcccg tggaggcgcc agggcgtaca ggtgcaggtg | 5940 |
| tccaccagca acatcagctc actggagggg gcccggggcc tcattgccga ggcggcgag  | 6000 |
| cttgggcccc tggcgggcgt cttcaacctg gccgtgtgt tgagagatgg cttgctggag  | 6060 |
| aaccagacc cagagtcttt ccaggacgtc tgcaagcca agtacagcg caccctgaac    | 6120 |
| ctggacaggg tgacctgaga ggcgtgccct gagctggact actttgtgt cttctcctt   | 6180 |
| gtgagctgcg ggcgtggcaa tgcgggacag agcaactacg gctttgcaa ttccgcatg   | 6240 |
|                                                                   |      |
| gagcgtatct gtgagaaacg ccggcacgaa ggctcccag gcctggcgt gcagtggggc   | 6300 |
| gcatcggcg acgtgggcat ttgtgtggag acgatgagca ccaacgacac gatcgtcagt  | 6360 |
| ggcacgtgc cccagcgtat ggcgtcctgc ctggaggtgc tggacctctt cctgaaccag  | 6420 |
| ccccacatgg tctgagcag ctttgtctg gctgagaagg ctgcggccta tagggacagg   | 6480 |
| gacagccagc gggacctggt ggaggccgtg gcacacatcc tgggcatccg cgaactggct | 6540 |
| gctgtcaacc tggacagctc actggcggac ctgggcctgg actcgctcat gagcgtggag | 6600 |
| gtgcgccaga cgtggagcg tgagctcaac ctggtgtgt ccgtgcgca ggtgcggcaa    | 6660 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ctcacgctcc ggaaactgca ggagctgtcc tcaaaggcgg atgaggccag cgagctggca  | 6720 |
| tgtcccccagc ccaaggagga tggctgtggc cagcagcaga ctacagtgaa cctgcgctcc | 6780 |
| ctgcttggtga acccggaggg cccaccctg atcggtctca actccgtgca gagctcggag  | 6840 |
| cgccccctgt tcttggtgca cccaatcgag ggtccacca ccgtgttcca cagcctggcc   | 6900 |
| tccccgctca gcatccccc ctatggcctg cagtgcaccc gagctgcgcc ccttgacagc   | 6960 |
| atccacagcc tggctgccta ctacatcgac tgcacaggc aggtgcagcc cgaggggccc   | 7020 |
| taccgcgtgg ccggctactc ctacggggcc tgcgtggcct ttgaaatgtg ctcccagctg  | 7080 |
|                                                                    |      |
| caggcccagc agagcccagc cccacccac aacagcctct tctgtttcga cggtcgcgcc   | 7140 |
| acctacgtac tggcctacac ccagagctac cgggcaaagc tgaccccagg ctgtgaggct  | 7200 |
| gaggctgaga cggaggccat atgtttcttc gtgcagcagt tcacggacat ggagcacaac  | 7260 |
| aggggtgctgg aggcgctgct gccgtgaag ggcctagagg agcgtgtggc agccgccgtg  | 7320 |
| gacctgatca tcaagagcca ccaggccctg gaccgccagg agctgagctt tgcggcccg   | 7380 |
| tcctttact acaagctgcg tgcgctgag cagtacacac ccaaggccaa gtacatggc     | 7440 |
| aacgtgatgc tactgcgcgc caagacgggt ggcgcctacg gcgaggacct gggcgcgac   | 7500 |
|                                                                    |      |
| tacaacctct cccaggtatg cgacgggaaa gtatccgtcc acgtcatcga gggtgaccac  | 7560 |
| cgcacgctgc tggagggcag cggcctggag tccatcatca gcatcatcca cagctccctg  | 7620 |
| gttgagccac gcgtgagcgt gcgggagggc taggccctg ccccgccctg ccaccggagg   | 7680 |
| tactccacc atccccacc caccacacc caccgcccc atgcaacggg attgaagggt      | 7740 |
| cctgccggtg ggacctgtc cggcccagt ccactgcccc ccgaggctgc tagatgtagg    | 7800 |
| tgttaggcat gtcccaccca cccgccct cccacggcac ctcggggaca ccagagctgc    | 7860 |
| cgacttgag actcctggtc tgtgaagagc cgtggtgcc cgtgcccga ggaactggc      | 7920 |
|                                                                    |      |
| tgggcctcgt gcgccctgg ggtctgcgt tggcttttct gtgcttgat ttgcatattt     | 7980 |
| attgcattgc tggtagagac cccaggcct gtccacctg ccaagactcc tcaggcagcg    | 8040 |
| tgtgggtccc gactctgcc cccatttccc cgtgtcccc tgcgggcgcg ggcagccacc    | 8100 |
| caagcctgct ggtcgcggc ccctctcggc caggcattgg ctacagccgc tgagtggggg   | 8160 |
| gtcgtgggcc agtccccgag gagctgggcc cctgcacagg cacacagggc ccggccacac  | 8220 |
| ccagcggccc cccgcacag caccgtggg gtgctgcct tatgccggc gccgggcacc      | 8280 |
| aactccatgt ttggtgttg tctgtgttg ttttcaaga aatgattcaa attgctgctt     | 8340 |
|                                                                    |      |
| ggattttgaa atttactgta actgtcagt tacacgtctg gacccgctt catttttaca    | 8400 |
| ccaatttggg aaaaatgtg ctctcagcct ccacaaat aaccgcatgt gatctccaaa     | 8460 |
| aaaaaaaaa aaaaaaaaaa a                                             | 8481 |

<210> 35  
 <211> 135  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> LGALS1

<400> 35

Met Ala Cys Gly Leu Val Ala Ser Asn Leu Asn Leu Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Cys Leu Arg Val Arg Gly Glu Val Ala Pro Asp Ala Lys Ser Phe Val

20 25 30

Leu Asn Leu Gly Lys Asp Ser Asn Asn Leu Cys Leu His Phe Asn Pro

35 40 45

Arg Phe Asn Ala His Gly Asp Ala Asn Thr Ile Val Cys Asn Ser Lys

50 55 60

Asp Gly Gly Ala Trp Gly Thr Glu Gln Arg Glu Ala Val Phe Pro Phe

65 70 75 80

Gln Pro Gly Ser Val Ala Glu Val Cys Ile Thr Phe Asp Gln Ala Asn

85 90 95

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

100 105 110

Leu Asn Leu Glu Ala Ile Asn Tyr Met Ala Ala Asp Gly Asp Phe Lys

115 120 125

Ile Lys Cys Val Ala Phe Asp

130 135

<210> 36  
 <211> 586  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> LGALS1

<400> 36

agttaaaagg gtgggagcgt ccgggggcc atctctctcg ggtggagtct tctgacagct 60

ggtgcgcctg cccgggaaca tctccttgga ctcaatcatg gcttgtggtc tggtcgccag 120

caacctgaat ctcaaacctg gagagtgcct tcgagtgcga ggcgaggtgg ctcttgacgc 180  
 taagagcttc gtgtgaacc tgggcaaaga cagcaacaac ctgtgcctgc acttcaaccc 240  
 tcgcttcaac gcccacggcg acgccaacac catcgtgtgc aacagcaagg acggcggggc 300  
 ctgggggacc gagcagcggg aggcgtgtctt tcccttcag cctggaagtg ttgcagaggt 360  
 gtgcatcacc ttcgaccagg ccaacctgac cgtcaagctg ccagatggat acgaattcaa 420  
 gtcccccaac cgcctcaacc tggaggccat caactacatg gcagctgacg gtgacttcaa 480  
 gatcaaatgt gtggcctttg actgaaatca gccagcccat ggcccccaat aaaggcagct 540

gcctctgctc cctctgaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 586

<210> 37

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IGFBP4

<400> 37

Met Leu Pro Leu Cys Leu Val Ala Ala Leu Leu Leu Ala Ala Gly Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Arg Glu Pro Gly Cys Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Leu Gly Leu Gly

50 55 60

Met Pro Cys Gly Val Tyr Thr Pro Arg Cys Gly Ser Gly Leu Arg Cys

65 70 75 80

Tyr Pro Pro Arg Gly Val Glu Lys Pro Leu His Thr Leu Met His Gly

85 90 95

Gln Gly Val Cys Met Glu Leu Ala Glu Ile Glu Ala Ile Gln Glu Ser

100 105 110

Leu Gln Pro Ser Asp Lys Asp Glu Gly Asp His Pro Asn Asn Ser Phe

115 120 125

Ser Pro Cys Ser Ala His Asp Arg Arg Cys Leu Gln Lys His Phe Ala

130 135 140

Lys Ile Arg Asp Arg Ser Thr Ser Gly Gly Lys Met Lys Val Asn Gly  
 145                      150                      155                      160  
 Ala Pro Arg Glu Asp Ala Arg Pro Val Pro Gln Gly Ser Cys Gln Ser  
                          165                      170                      175  
 Glu Leu His Arg Ala Leu Glu Arg Leu Ala Ala Ser Gln Ser Arg Thr  
                          180                      185                      190  
  
 His Glu Asp Leu Tyr Ile Ile Pro Ile Pro Asn Cys Asp Arg Asn Gly  
                          195                      200                      205  
 Asn Phe His Pro Lys Gln Cys His Pro Ala Leu Asp Gly Gln Arg Gly  
                          210                      215                      220  
 Lys Cys Trp Cys Val Asp Arg Lys Thr Gly Val Lys Leu Pro Gly Gly  
 225                      230                      235                      240  
 Leu Glu Pro Lys Gly Glu Leu Asp Cys His Gln Leu Ala Asp Ser Phe  
                          245                      250                      255  
 Arg Glu

<210> 38

<211> 2246

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> IGFBP4

<400> 38

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| aaagtccggg ggagccggtc ccgggcagcc gtcagcccc ctgccctcg ccgcccgccg   | 60  |
| cctgcctggg ccgggccgag gatgcggcgc agcgcctcgg cggccaggct tgctccctc  | 120 |
| cggcacgct gctaacttc cccgtacgt cccgttcgc ccgccgggcc gccccgtctc     | 180 |
| cccgcgccct ccgggtcggg tcctccagga gcgccaggcg ctgccgccgt gtgccctccg | 240 |
| ccgtcgccc gcgcgccgc gctccccgc tgcgccagc gccccgcgc cgcgccagc       | 300 |
| cctcgggagg tcattgtgcc cctctgcctc gtggccgcc tgcgtgtggc cgccgggccc  | 360 |
| gggccgagcc tgggcgacga agccatccac tgccgccct gtcaggagga gaagctggcg  | 420 |
| cgtgcgcc ccccgctggg ctgcgaggag ctggtgcgag agccgggctg cggtgttgc    | 480 |
| gccacttgc cctgggctt ggggatgcc tgcgggtgt acacccccg ttgcggtcgc      | 540 |
| ggcctgcgt gctaccgcc ccgaggggtg gagaagcccc tgcacacact gatgcacggg   | 600 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| caaggcgtgt gcatggagct ggcgagatc gaggccatcc aggaaagcct gcagccctct  | 660  |
| gacaaggacg agggtagaca cccaacaac agcttcagcc cctgtagcgc ccatgaccgc  | 720  |
| aggtgcctgc agaagcactt cgccaaaatt cgagaccgga gcaccagtgg gggcaagatg | 780  |
|                                                                   |      |
| aaggtcaatg gggcgccccg ggaggatgcc cggcctgtgc ccagggctc ctgccagagc  | 840  |
| gagctgcacc gggcgctgga gcggctggcc gcttcacaga gccgcacca cgaggacctc  | 900  |
| tacatcatcc ccatcccaa ctgcgaccgc aacggcaact tccacccaa gcagtgtcac   | 960  |
| ccagctctgg atgggcagcg tggcaagtgc tgggtgtgtg accggaagac gggggtgaag | 1020 |
| cttcggggg gcctggagcc aaagggggag ctggactgcc accagctggc tgacagcttt  | 1080 |
| cgagagttag gcctgccagc aggccaggga ctgagctcc cctgtactc ctgtgctctg   | 1140 |
| gaggctgcag agctgaccca gagtggagtc tgagtctgag tcctgtctct gcctgcggcc | 1200 |
|                                                                   |      |
| cagaagtttc cctcaaagc gcgtgtgcac gtgtgcgtgt gcgtgcgtgt gtgtgtgttt  | 1260 |
| gtgagcatgg gtgtgccctt ggggtaagcc agagcctggg gtgttctctt tgggtgtaca | 1320 |
| cagccaaga ggactgagac tggcacttag cccaagaggt ctgagccctg gtgtgtttcc  | 1380 |
| agatcgatcc tggattcact cactcactca ttcccttact catccagcca ctaaaaaaca | 1440 |
| tttactgacc atgtactacg tgccagctct agttttcagc cttgggaggt tttattctga | 1500 |
| cttctctga ttttggcatg tggagacact cctataagga gatttcaagc ctgtgggagt  | 1560 |
| agaaaaatct cattccaga gtcagaggag aagagacatg taccttgacc atcgtccttc  | 1620 |
|                                                                   |      |
| ctctcaagct agccagaggg tgggagccta aggaagcgtg gggtagcaga tggagtaatg | 1680 |
| gtcacgaggt ccagaccac tcccaaagct cagacttgcc aggtccctt tctcttcttc   | 1740 |
| cccagtcct tccttaggt ctggttgttg caccatctgc ttggttggt ggcagctgag    | 1800 |
| agccctgctg tgggagagcg aagggggtca aaggaagact tgaagcacag agggctaggg | 1860 |
| aggtgggta catttctctg agcagtcagg gtgggaagaa agaatgcaag agtggactga  | 1920 |
| atgtgcctaa tggagaagac ccacgtgcta ggggatgagg ggcttctgg gtcctgttcc  | 1980 |
| ctacccatt tgtgtgcaca gccatgaagt caccgggatg aacctatcct tccagtggct  | 2040 |
|                                                                   |      |
| cgctccctgt agctctgcct ccctctccat atctccttc cctacacctc cctccccaca  | 2100 |
| cctccctact cccctgggca tcttctggct tgactggatg gaaggagact taggaaccta | 2160 |
| ccagtggcc atgatgtctt ttcttctttt tctttttttt aacaaaacag aacaaaacca  | 2220 |
| aaaaatgtcc agatgaaaa aaaaaa                                       | 2246 |