

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-516604

(P2005-516604A)

(43) 公表日 平成17年6月9日(2005.6.9)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68	C 1 2 Q 1/68	2 G O 4 5
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 B O 2 4
A 6 1 P 7/00	A 6 1 P 7/00	4 B O 6 3
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	4 B O 6 5
A 6 1 P 7/04	A 6 1 P 7/04	4 C O 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 239 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-565304 (P2003-565304)	(71) 出願人	500287639
(86) (22) 出願日	平成15年1月28日 (2003.1.28)		ミレニアム・ファーマシューティカルズ・
(85) 翻訳文提出日	平成16年8月2日 (2004.8.2)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/002484		MILLENNIUM PHARMACE
(87) 国際公開番号	W02003/065871		UTICALS, INC.
(87) 国際公開日	平成15年8月14日 (2003.8.14)		アメリカ合衆国02139マサチューセツ
(31) 優先権主張番号	60/354, 333		州ケンブリッジ、ランズタウン・ストリ
(32) 優先日	平成14年2月4日 (2002.2.4)		ート40番
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	60/360, 258		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成14年2月28日 (2002.2.28)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
(31) 優先権主張番号	60/364, 476	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成14年3月15日 (2002.3.15)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、567
7、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416

(57) 【要約】

本発明は、血液障害の診断および処置のための方法に関する。特に本発明は、血液障害の感覚に関連する組織において、正常状態、または非血液障害疾患状態における発現と比較して、および／または血液障害に適切な操作に対する応答において、131遺伝子、148遺伝子、199遺伝子、12303遺伝子、13906遺伝子、15513遺伝子、17822遺伝子、302遺伝子、5677遺伝子、194遺伝子、14393遺伝子、28059遺伝子、7366遺伝子、12212遺伝子、1981遺伝子、261遺伝子、12416遺伝子、270遺伝子、1410遺伝子、137遺伝子、1871遺伝子、13051遺伝子、1847遺伝子、1849遺伝子、15402遺伝子、340遺伝子、10217遺伝子、837遺伝子、1761遺伝子、8990遺伝子および13249遺伝子の差次的な発現を同定する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血液障害を処置することが可能な化合物を同定する方法であって、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の核酸発現あるいは131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のポリペプチド活性を調節する該化合物の能力を評価する工程を包含し、それによって、血液障害を処置することが可能な化合物を同定する、方法。 10

【請求項 2】

造血を調節することが可能な化合物を同定する方法であって、以下の工程：

a) 131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249を発現する細胞を試験化合物と接触させる工程：および 20

b) 131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の核酸発現あるいは131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のポリペプチド活性を調節する該試験化合物の能力を評価し、それによって、造血を調節することが可能な化合物を同定する工程、 30
を包含する、方法。

【請求項 3】

細胞における造血を調節する方法であって、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の調節因子と細胞とを接触する工程を包含し、それによって、該細胞における造血を調節する、方法。

【請求項 4】

請求項 2 に記載の方法であって、ここで、前記細胞が造血細胞である、方法。 40

【請求項 5】

請求項 3 に記載の方法であって、ここで前記 131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の調節因子が、有機低分子、ペプチド、抗体またはアンチセンス核酸分子である、方法。

【請求項 6】

請求項 3 に記載の方法であって、ここで前記 131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059 50

、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の調節因子は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のポリペプチド活性を調節することが可能である、方法。

【請求項7】

請求項6に記載の方法であって、ここで前記131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の調節因子は、有機低分子、ペプチド、抗体またはアンチセンス核酸分子である、方法。 10

【請求項8】

請求項6に記載の方法であって、ここで前記131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の調節因子は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の核酸発現を調節することが可能である、方法。 20

【請求項9】

異常な131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のポリペプチド活性あるいは異常な131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の核酸発現によって特徴付けられる血液障害を有する被験体を処置する方法であって、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の調節因子を該被験体に投与する工程を包含し、それによって、血液障害を有する該被験体を処置する、方法。 30 40

【請求項10】

請求項9に記載の方法であって、ここで前記血液障害は、癌に対する骨髄照射または化学的療法処置の結果生じる障害、悪性貧血、出血性貧血、溶血性貧血、再生不良性貧血、鎌状赤血球性貧血、鉄芽球性貧血、マラリア、トリパノソーマ症、HIV、肝炎ウイルスまたは他のウイルスのような慢性感染に関連する貧血、骨髄不全によって引き起こされる骨髄障害性貧血、貧血の結果生じる腎不全、貧血、赤血球増加症、伝染性単核球症（IM）、急性非リンパ性白血病（ANLL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄性白血病（APL）、急性骨髄単球性白血病（AMMoL）、真性赤血球増加症、リンパ腫、急 50

性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病、ウィルムス腫、ユーイング肉腫、網膜芽細胞腫、血友病、血栓症の増加した危険に関連する障害、疱疹、サラセミア、輸血反応および赤芽球症のような抗体媒介障害、細血管異常性溶血性貧血のような赤血球に対する機械的外傷、血栓性血小板減少性紫斑病および汎発性血管内凝固症候群、プラスモディウム属のような寄生生物による感染、化学的損傷（例えば、鉛中毒からの化学的損傷）、および脾機能亢進からなる群から選択される、方法。

【請求項 1 1】

請求項 9 に記載の方法であって、ここで、前記 1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7 10
、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0 または 1 3 2 4 9 の調節因子が、薬学的に受容可能な処方物において投与される、方法。

【請求項 1 2】

請求項 9 に記載の方法であって、ここで前記 1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0 または 1 3 2 4 9 の調節因子が、有機低分子、ペプチド、抗体またはアンチセンス核酸分子である、方法。 20

【請求項 1 3】

請求項 9 に記載の方法であって、ここで前記 1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0 または 1 3 2 4 9 の調節因子が、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0 または 1 3 2 4 9 のポリペプチド活性を調節することが 30
可能である、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

（関連出願）

本願は、米国仮特許出願番号 6 0 / 3 5 4，3 3 3（2 0 0 2 年 2 月 4 日出願）、米国仮特許出願番号 6 0 / 3 6 0，2 5 8（2 0 0 2 年 2 月 2 8 日出願）、米国仮特許出願番号 6 0 / 3 6 4，4 7 6（2 0 0 2 年 3 月 1 5 日出願）、米国仮特許出願番号 6 0 / 3 7 5，6 2 6（2 0 0 2 年 4 月 2 6 日出願）、米国仮特許出願番号 6 0 / 3 8 6，4 9 4（2 0 0 2 年 6 月 6 日出願）、米国仮特許出願番号 6 0 / 3 9 0，9 6 5（2 0 0 2 年 6 月 2 4 日出願）、米国仮特許出願番号 6 0 / 3 9 2，4 8 0（2 0 0 2 年 6 月 2 8 日出願）、米国仮特許出願番号 6 0 / 3 9 4，1 2 8（2 0 0 2 年 7 月 3 日出願）、米国仮特許出願番号 6 0 / 3 9 9，7 8 3（2 0 0 2 年 7 月 3 1 日出願）、米国仮特許出願番号 6 0 / 4 0 3，2 2 1（2 0 0 2 年 8 月 1 3 日出願）、米国仮特許出願番号 6 0 / 4 0 7，0 4 5（2 0 0 2 年 8 月 3 0 日出願）、米国仮特許出願番号 6 0 / 4 2 9，0 4 8（2 0 0 2 年 1 1 月 2 5 日出願）の利益を主張する。これらの仮特許出願の全体の内容は、本明細書中で参考として援用される。 40

【背景技術】

【0 0 0 2】

骨髓発達の調節に関与する標的は、第 1 に、骨髓不全および骨髓機能不全、第 2 に毒性 50

障害 (toxic insult) (最も明白な化学治療誘導性血球減少症) の処置のための新規の治療アプローチを提供する。重篤なまだ対処されていないこの領域において必要な医療が存在し、現在利用可能なわずかな治療は組換えタンパク質であり、この組換えタンパク質は、系統分化の比較的後期で作用する。

【0003】

造血 (hematopoietic) 幹細胞が富化されたヒト起源およびマウス起源の骨髓集団ならびに骨髓ストローマ細胞集団は、前駆体集団の増殖および成熟に参与する遺伝子発現および標的に注釈のための物質の有用な供給源を提供する。種々の境遇下で培養され、インビボでヒトからか、またはインビボで動物モデルから単離された造血細胞は、血液障害に有用な新規な治療剤の同定をもたらす遺伝子発現分析のための原料物質の豊富な供給源を提供する。

10

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0004】

(発明の詳細な説明)

本発明は、血液障害を有する患者の診断および処置のための方法および組成物を提供する。

【0005】

本明細書中で使用される場合、「処置」は、疾患または障害、少なくとも1つの疾患または障害の症状あるいは疾患または障害に向かう素因を治癒 (curing) する、治癒 (healing) する、緩和する、軽減 (relieve) する、変化させる、軽減 (remedy) する、回復する、改善するまたは影響する目的で、患者への治療剤の適用または投与、あるいは患者から単離された組織または細胞株への治療剤の適用または投与として規定され、患者は、疾患または障害、疾患または障害の症状あるいは疾患または障害に向かう素因を有する。治療剤としては、低分子、ペプチド、抗体、リボザイム、およびアンチセンスオリゴヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で使用される場合、治療剤はまた、調節因子としても知られる。代表的な分子は、本明細書中に記載される。

20

【0006】

本明細書中で使用される場合、血液障害としては、赤血球関連障害が挙げられるが、これに限定されない。本明細書中で使用される場合、用語「赤血球関連障害」は、異常な (増大したかまたは欠損した) 赤芽球増殖 (例えば、赤白血病) および異常な (増大したかまたは欠損した) 赤芽球分化 (例えば、貧血) を含む障害を含む。赤血球関連障害としては、以下が挙げられる: 貧血 (例えば、薬物 (化学療法) 誘導性貧血、遺伝的な細胞膜異常に起因する溶血性貧血 (例えば、遺伝性球形赤血球症、遺伝性楕円赤血球症および遺伝性熱変形赤血球症); 後天的な細胞膜欠損に起因する溶血性貧血 (例えば、発作性夜間血色素尿症および有棘細胞貧血); 抗体反応によって引き起こされる溶血性貧血 (例えば、RBC 抗原に対する抗体、または ABO 系、Lewis 系、Li 系、Rh 系、Kidd 系、Duffy 系および Kell 系の抗原に対する抗体); メトヘモグロビン血症; 赤血球生成の不全 (例えば、再生不良性貧血、赤芽球癆、骨髓異形成症候群、鉄芽球性貧血および先天性異常赤血球生成貧血の結果としてのもの); 非溶血性障害における二次的貧血 (例えば、化学療法、アルコール中毒症または肝臓疾患の結果としてのもの); 慢性疾患の貧血 (例えば、慢性腎不全); ならびに内分泌欠損疾患。

30

40

【0007】

本発明のポリペプチドまたは核酸の活性または発現を調節する薬剤を使用して、貧血、特に、薬物誘導性貧血または癌化学療法、慢性腎不全、悪性疾患、成人性または若年性の慢性関節リウマチ、ヘモグロビン合成の障害、早熟および HIV 感染のジドブジン処置に関連する貧血を処置し得る。処置を受ける被験体は、さらに二次薬剤 (例えば、エリスロポイエチン) でさらなる少なくとも1つの状態の症状まで処置され得る。処置のオーダーは、逆にされ得る。この2つの処置は、同時に投与され得る。処置の間のタイミングは、

50

変化され得る。

【0008】

本明細書中で使用される場合、用語「エリスロポイエチン」または「EPO」は、腎臓において生産される糖タンパク質をいい、これは、赤血球生成（赤血球生成：erythropoiesis）を刺激するのに責任がある主要なホルモンである。EPOは、骨髄における拘束された（committed）赤血球先祖の分裂および分化を刺激する。正常な血漿エリスロポイエチンレベルは、0.01～0.03単位/mLの範囲であり、そして低酸素症または貧血の間、100～1,000倍まで上昇し得る。GrabertおよびKrantz, Ann. Rev. Med. 29:51 (1978); Eschbach およびAdamson, Kidney Intl. 28:1 (1985)。組換えヒトエリスロポイエチン（rHuEpoまたはエポエチン（epoietin）α）は、EPO GEN. RTM.（エポエチンα、組換えヒトエリスロポイエチン）（Amgen Inc., Thousand Oaks, Calif.）およびPROCRI T. RTM.（エポエチンα、組換えヒトエリスロポイエチン）（Ortho Biotech Inc., Raritan, N. J.）として市販される。

【0009】

赤血球関連障害の別の例は、赤血球増加症である。赤血球造血症（過剰および／または異所性のエリスロポイエチン生成によって引き起こされる赤血球過剰生産の障害）は、癌（例えば、腎細胞癌、悪性肝細胞癌および中枢神経系癌）によって引き起こされ得る。赤血球増加症（erythrocytosis）に関連する疾患としては、赤血球増加症（polycythemia）（例えば、真性赤血球増加症、二次赤血球増加症および相対的赤血球増加症）が挙げられる。

【0010】

本明細書中で使用される場合、血液障害は、B細胞に關与する障害を含み、これらとしては、前駆体B細胞新生物（例えば、リンパ芽球性白血病／リンパ芽球性リンパ腫）が挙げられるが、これに限定されない。末梢B細胞新生物としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大B細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma）、バーキットリンパ腫、プラズマ細胞新生物、多発性骨髄腫および関連要素、リンパプラズマ細胞リンパ腫（lymphoplasmacytic lymphoma）（ヴァルデンストレームマクログロブリン血症）、成熟細胞性リンパ腫、辺縁層リンパ腫（MALToma）ならびに毛様細胞白血病。

【0011】

本明細書中で使用される場合、血液障害は、骨髄の障害を含み、これらとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：造血性（hematopoietic）幹細胞に關与する疾患；拘束されたリンパ先祖細胞；B細胞およびT細胞を含むリンパ細胞；拘束された骨髄様先祖（単球、顆粒球および巨核球を含む）；および拘束された赤血球先祖。これらとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：白血病（Bーリンパ性白血病、Tーリンパ性白血病、未分化型白血病を含む）；赤白血病、巨核芽球白血病、単球；[白血病は、分化状態であるか分化状態でない]；慢性および急性リンパ芽球性白血病、慢性および急性リンパ性白血病、慢性および急性骨髄性白血病、リンパ腫、骨髄異形成症候群、慢性および急性骨髄性白血病、骨髄単球性白血病；慢性および急性骨髄芽球性白血病、慢性および急性骨髄性白血病、慢性および急性の前骨髄性白血病、慢性および急性の骨髄球白血病、単球マクロファージ直系の血液悪性疾患（例えば、若年性慢性骨髄性白血病）；二次AML、前駆体血液障害；不応性貧血；再生不良性貧血；反応性皮膚（reactive cutaneous）血管内皮細胞腫症；樹状細胞における改変された発現に關与する線維性障害、全身性硬化症、E-M症候群、流行性毒性油症候群（epidemic toxic oil syndrome）、強皮症の好酸球性筋膜炎の限局性形態、ケロイドおよび線維性大腸症を含む障害；血管腫様悪性線維性組織球腫；癌（原発性の頭部および頸部の扁平上皮細胞癌を含む）；肉腫（カポジ肉腫を含む）；線維腺

腫および葉状腫瘍（乳房線維腺腫を含む）；間質腫瘍；葉状腫瘍（組織球腫を含む）；赤芽球症；神経線維腫症；血管内皮の疾患；古い外傷における粒状の脱髄；神経膠症、血管原性水腫、脈管性疾患、アルツハイマー病およびパーキンソン病；T細胞リンパ腫；B細胞リンパ腫。

【0012】

本明細書中で使用される場合、血液障害は、血小板障害を含み得、これらとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：減少した血小板の数に関する障害、血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病（急性特発性血小板減少性紫斑病を含む）、薬物誘導性血小板減少症、HIV関連血小板減少症および血栓性細小血管症を含む）：血栓性血小板減少性紫斑病および溶血性尿毒症症候群。

10

【0013】

血液障害はまた、血栓症を含み得る。血栓症は、血小板機能不全を生じ得る（例えば、心筋梗塞において見られる）、アングナ、高血圧、脂質障害；真性糖尿病；骨髓異形成症候群；骨髓増殖性症候群（真性赤血球増加症および血小板血症（*thrombocythemia*）を含む）；血栓性血小板減少性紫斑病；HIV誘導性血小板障害（AIDS血小板減少症）；ヘパリン誘導性血小板減少症；血小板凝集／脱顆粒をもたらす壁細胞の改変／相互作用、血管内皮細胞活性化／損傷、単球／マクロファージの溢血および平滑筋細胞の増殖；自己免疫疾患（例えば、これらに限定されないが、脈管炎、抗リン脂質症候群、全身性エリテマトーデス）；炎症性疾患（例えば、これらに限定されないが、免疫活性化）；対宿主性移植片病；放射線誘導性過剰凝固（*hypercoagulation*）；

20

遺伝性（常染色体優性または劣性）（例えば、限定されないが、タンパク質C／S、抗トロンビンIII欠損およびLeiden変異第V因子を含む凝固因子の経路）または後天性（例えば、限定されないが、凝固因子の自己免疫、癌関連異常調節（*dysregulation*）および薬物誘導性異常調節）のいずれかの凝固因子の異常調節。

【0014】

本明細書中で使用される場合、血液障害は、赤血球障害を含み得、これらとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：貧血（例えば、溶血性貧血（遺伝性球状赤血球症、赤血球酵素欠損：グルコース-6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ欠損に起因する溶血性疾患を含む））、鎌状赤血球疾患、セラサミア症候群、発作性夜間血色素尿症、免疫溶血性貧血、および外傷から赤血球を生じる溶血性貧血；ならびに減少した赤血球生成の貧血（巨赤芽球性貧血を含む）（例えば、ビタミンB12欠損の貧血）：悪性貧血および葉酸欠損の貧血、鉄欠損貧血、慢性疾患の貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆および骨髓不全の他の形態。

30

【0015】

本明細書中で使用される場合、血液障害としては、T細胞の疾患が挙げられ得、これには、以下が挙げられるが、これらに限定されない：細胞媒介性過敏症（例えば、遅延型過敏症およびT細胞媒介性細胞傷害性）および移植拒絶；自己免疫疾患（例えば、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、全身性硬化症、炎症性ミオパシー、混合型結合組織疾患および結節性多発性動脈炎）および他の脈管炎（*vasculitides*）；免疫欠損症候群（原発性免疫欠損（例えば、胸腺発育不全、重症複合型免疫不全疾患およびAIDS）が挙げられるが、これらに限定されない）；白血球減少症；白血球の反応性（炎症性）増殖（白血球増加症、急性非特異的リンパ節炎および慢性非特異的リンパ節炎が挙げられるが、これらに限定されない）；白血球の腫瘍性増殖（リンパ新生物（例えば、前駆体T細胞新生物（例えば、急性リンパ芽球性白血病／リンパ腫、末梢T細胞およびナチュラルキラー細胞の新生物）（これには、末梢T細胞リンパ腫、不特定の成体T細胞白血病／リンパ腫、菌状息肉腫およびセザリー症候群が挙げられる））ならびにホジキン病が挙げられるが、これらに限定されない）。

40

【0016】

本発明の1つの局面は、例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、736

50

6、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249媒介性障害または関連障害（例えば、造血障害（例えば、赤血球関連障害））を処置および診断するために適用可能なアッセイにおける試薬または標的として有用である131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のポリペプチドおよびその生物学的に活性なフラグメントまたは抗原性フラグメントを特徴とする。別の実施形態において、本発明は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性を有する131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249ポリペプチドを提供する。好ましいポリペプチドは、少なくとも1つの二重特異的ホスファターゼ触媒ドメインを含む、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質であり、好ましくは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性（例えば、本明細書中に記載されるような131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性）を有する131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質である。

【0017】

関連する局面において、本発明は、融合タンパク質を形成するために131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のポリペプチドに作動可能に連結される131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のポリペプチドまたはフラグメントを提供する。

【0018】

別の局面において、本発明は、131、148、199、12303、13906、1

5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9のポリペプチドと反応する、またはより好ましくはそれらを特異的に結合する、抗体およびそれらの抗原結合フラグメントを特徴とする。

【0019】

別の局面において、本発明は、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0もしくは1 3 2 4 9のポリペプチドまたは核酸の発現または活性を調節する化合物をスクリーニングする方法を提供する。 10

【0020】

さらに別の局面において、本発明は、例えば、スクリーニングされた化合物を用いて、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0もしくは1 3 2 4 9ポリペプチドまたは核酸の発現あるいは活性を調節するためのプロセスを提供する。特定の 20
実施形態において、本方法は、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0もしくは1 3 2 4 9のポリペプチドまたは核酸の減少した活性または発現に関連する状態（例えば、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9を発現する細胞（例えば、造血細胞（例えば、骨髓（好中球）細胞、単球、赤血球、骨髓細胞、CD 3 4発現細胞、巨核球））の異常な細胞増殖を含む状態）の処 30
置を含む。状態としては、白血病（例えば、赤白血病）の場合のような造血細胞の活性または増殖の増加；または例えば、貧血の場合のような、造血細胞の分化の減少が挙げられ得る。

【0021】

さらに別の局面において、本発明は、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9を発現する細胞（例えば、造血細胞（例えば、骨髓（好中球）細胞、単球、赤血球、骨髓細胞、CD 3 4発現細胞、巨核球））の増殖、生存お 40
よび／または分化を調節（例えば、増強または阻害）するための方法を提供する。本方法は、その細胞を、細胞の増殖および／または分化を調節するのに有効な量の薬剤（この薬剤は、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9のポリペプチドまたは核酸の活性または発現を調節する）と接触させる工程を包含する。

【0022】

好ましい実施形態において、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 50

5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、
1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1
3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、
8 9 9 0または1 3 2 4 9のポリペプチドは、配列番号2、4、6、8、10、12、1
4、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40
、42、44、46、48、50、52、54、56、58または60と同一または実質
的に同一なアミノ酸配列を有する。他の実施形態において、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1
2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9
3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4
1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0
2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9のポリペプチドは、配列番号配列
番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、
30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、5
6、58または60の、少なくとも15、20、50、100、150、180、200
またはそれ以上連続するアミノ酸のフラグメントである。

10

20

30

【0023】

好ましい実施形態において、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5
5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、
1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1
3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、
8 9 9 0または1 3 2 4 9の核酸は、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、
17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、4
3、45、47、49、51、53、55、57、59または61と同一または実質的に
同一なヌクレオチド配列を有する。他の実施形態において、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1
2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9
3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4
1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0
2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9の核酸は、配列番号1、3、5、
7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、
35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59また
は61の、少なくとも50、100、150、200、250、300、350、400
、450、500、550、600またはそれ以上連続するヌクレオチドのフラグメント
である。

【0024】

好ましい実施形態において、薬剤は、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0
6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7
3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8
7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1
7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9の核酸の発現を、例えば、転写、mRNA安定性など
を調節することによって、調節（例えば、増大または減少）する。

40

【0025】

好ましい実施形態において、この薬剤は、ペプチド、ホスホペプチド、低分子（例えば
、コンビナトリアルライブラリーのメンバー）または抗体、あるいはこれらの任意の組み
合わせである。この抗体は、細胞毒、細胞傷害性剤および反応性金属イオンからなる群よ
り選択される治療部分に結合体化され得る。

【0026】

さらなる好ましい実施形態において、この薬剤は、アンチセンス、リボザイムまたは三
重らせん分子、あるいは、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1
3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2
2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0
50

51、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の核酸、あるいはこれらの任意の組み合わせである。

【0027】

好ましい実施形態において、この薬剤は、細胞傷害性剤と合わせて投与される。

【0028】

好ましい実施形態において、細胞（例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249を発現する細胞）は、造血細胞（例えば、骨髓細胞、リンパ細胞または赤血球細胞、あるいはその前駆細胞）である。このような細胞の例としては、骨髓細胞（多形核細胞）、赤血球細胞、リンパ球、単球、細網細胞、プラズマ細胞および巨核球、ならびに異なる系統への幹細胞、そして約束された先祖細胞への前駆体（例えば、赤血球細胞の前駆体（赤芽球）、マクロファージの前駆体（単芽球）、血小板の前駆体（巨核球）、多形核白血球の前駆体（骨髓芽球）およびリンパ球の前駆体（リンパ芽球））が挙げられる。

【0029】

好ましい実施形態において、細胞（例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249を発現する細胞）は、骨髓細胞（例えば、骨髓CD34発現細胞）である。CD34発現細胞の例としては、未成熟造血前駆細胞、骨髓中の造血コロニー形成細胞（単能性（CFU-GM、BFU-E）および多能性祖先細胞（CFU-GEMM、CFU-MixおよびCFU-芽細胞））；ならびに間質細胞前駆体、末端デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ（TdT）発現Bリンパ前駆体およびTリンパ前駆体、初期骨髓細胞および初期赤血球細胞、が挙げられる。

【0030】

好ましい実施形態において、細胞（例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249を発現する細胞）は、骨髓赤血球系細胞（例えば、赤血球祖先細胞（例えば、GPA（低）CD71+細胞）または分化した細胞（例えば、赤血球または巨核球））である。

【0031】

好ましい実施形態において、細胞（例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249を発現する細胞）は、タンパク質（例えば、サイトカイン）と、さらに接触される。好ましくは、このタンパク質は、G-CSF、GM-CSF、幹細胞因子および好ましくはエリトロポイエチンからなる群より選択される。このタンパク質接触工程は、薬剤が接触される前か、それと同時に、またはその後で、生じ得る。このタンパク質接触工程は、インビトロまたはエキソビボで影響を与え得る。例えば、細胞（例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249を発現する細胞）は、被験体（例えば、患者）から獲得され、そし

てタンパク質とエキソビボで接触される。処理された細胞は、被験体に再び導入され得る。あるいは、このタンパク質接触工程は、インビボで生じ得る。

【0032】

好ましい実施形態において、この薬剤と、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249のポリペプチドまたは核酸とは、インビトロまたはエキソビボで接触される。

【0033】

好ましい実施形態において、この接触工程は、例えば、治療プロトコルまたは予防プロトコルの一部として、被験体においてインビボでもたらされる。好ましくは、被験体は、ヒト（例えば、造血障害（例えば、白血病または赤血球関連障害）を有する患者）である。例えば、この被験体は、貧血（例えば、溶血性貧血、異常な赤血球生成、非造血障害における二次的貧血、慢性疾患（例えば、慢性腎不全）の貧血）；内分泌欠損疾患；および／または赤血球増加症（例えば、多血症）を有する患者であり得る。あるいは、被験体は、癌患者（例えば、白血病性の癌（例えば、赤血球白血病）または癌腫（例えば、腎臓癌腫）を有する患者）であり得る。他の実施形態において、この被験体は、非ヒト動物（例えば、実験動物）である。

【0034】

接触工程は、反復され得る。

【0035】

好ましい実施形態において、この薬剤は、細胞（例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249を発現する細胞（例えば、造血細胞（例えば、骨髓（好中球）細胞、単球、赤血球系細胞、骨髓細胞、CD34発現細胞、巨核球））の増殖を減少し、そして／またはこれらの分化を増強する。このような薬剤は、癌（例えば、白血病性癌）を処置または予防するために使用され得る。

【0036】

好ましい実施形態において、この薬剤は、造血細胞（例えば、骨髓（好中球）細胞、単球、赤血球系細胞、骨髓細胞、CD34発現細胞、巨核球）の数を、前駆細胞の増殖、生存を増大すること、そして／またはその分化を刺激することによって、増大させる。このような薬剤は、造血障害（例えば、貧血（例えば、溶血性貧血、異常な赤血球生成、非造血障害における二次的貧血、慢性疾患（例えば、慢性腎不全）の貧血）；内分泌欠損疾患；および／または赤血球増加症（例えば、多血症））を処置または予防するために使用され得る。

【0037】

別の局面において、本発明は、造血（例えば、赤血球生成）を調節する方法を特徴とし、この方法は、131発現細胞、148発現細胞、199発現細胞、12303発現細胞、13906発現細胞、15513発現細胞、17822発現細胞、302発現細胞、5677発現細胞、194発現細胞、14393発現細胞、28059発現細胞、7366発現細胞、12212発現細胞、1981発現細胞、261発現細胞、12416発現細胞、270発現細胞、1410発現細胞、137発現細胞、1871発現細胞、13051発現細胞、1847発現細胞、1849発現細胞、15402発現細胞、340発現細胞、10217発現細胞、837発現細胞、1761発現細胞、8990発現細胞、または13249発現細胞（例えば、造血細胞（例えば、骨髓性（好中球）細胞、単球、赤血球、骨髓細胞、CD34発現細胞、巨核球）と、131ポリペプチド、148ポリペプチド、199ポリペプチド、12303ポリペプチド、13906ポリペプチド、1551

10

20

30

40

50

3ポリペプチド、17822ポリペプチド、302ポリペプチド、5677ポリペプチド、194ポリペプチド、14393ポリペプチド、28059ポリペプチド、7366ポリペプチド、12212ポリペプチド、1981ポリペプチド、261ポリペプチド、12416ポリペプチド、270ポリペプチド、1410ポリペプチド、137ポリペプチド、1871ポリペプチド、13051ポリペプチド、1847ポリペプチド、1849ポリペプチド、15402ポリペプチド、340ポリペプチド、10217ポリペプチド、837ポリペプチド、1761ポリペプチド、8990ポリペプチド、もしくは13249ポリペプチド、または131核酸、148核酸、199核酸、12303核酸、13906核酸、15513核酸、17822核酸、302核酸、5677核酸、194核酸、14393核酸、28059核酸、7366核酸、12212核酸、1981核酸、261核酸、12416核酸、270核酸、1410核酸、137核酸、1871核酸、13051核酸、1847核酸、1849核酸、15402核酸、340核酸、10217核酸、837核酸、1761核酸、8990核酸、もしくは13249核酸の活性または発現を増大または減少させる薬剤とを接触させ、それにより、造血細胞の分化を調節する工程を包含する。

10

20

30

40

【0038】

なお別の局面において、本発明は、被験体における造血障害（例えば、赤血球関連障害）を処置または予防する方法を特徴とする。この方法は、131ポリペプチド、148ポリペプチド、199ポリペプチド、12303ポリペプチド、13906ポリペプチド、15513ポリペプチド、17822ポリペプチド、302ポリペプチド、5677ポリペプチド、194ポリペプチド、14393ポリペプチド、28059ポリペプチド、7366ポリペプチド、12212ポリペプチド、1981ポリペプチド、261ポリペプチド、12416ポリペプチド、270ポリペプチド、1410ポリペプチド、137ポリペプチド、1871ポリペプチド、13051ポリペプチド、1847ポリペプチド、1849ポリペプチド、15402ポリペプチド、340ポリペプチド、10217ポリペプチド、837ポリペプチド、1761ポリペプチド、8990ポリペプチド、もしくは13249ポリペプチド、または131核酸、148核酸、199核酸、12303核酸、13906核酸、15513核酸、17822核酸、302核酸、5677核酸、194核酸、14393核酸、28059核酸、7366核酸、12212核酸、1981核酸、261核酸、12416核酸、270核酸、1410核酸、137核酸、1871核酸、13051核酸、1847核酸、1849核酸、15402核酸、340核酸、10217核酸、837核酸、1761核酸、8990核酸、もしくは13249核酸の活性または発現を調節する薬剤の有効量を、その被験体に投与し、その結果、この造血障害が緩和されるか、または血液障害の少なくとも1つの症状を低減させる工程を包含する。

【0039】

（本発明の分子）

（遺伝子番号131）

ヒト131配列（配列番号1）（GI：181828、ヒトドーパミン2レセプター（DRD2）としても公知）は、非翻訳領域も含めて、約1332ヌクレオチド長である。このコード配列（配列番号1の核酸約1～1332に位置する）は、443アミノ酸のタンパク質（配列番号2）（GI：181829）をコードする。

【0040】

TaqMan分析により評価した場合、131 mRNAは、ヒト脳、腎臓およびGPA+赤血球系細胞において非常に特異的に発現した。さらなるTaqMan分析により、発現はまた、培養好中球、培養赤血球系細胞および巨核球においても見られた。試験した他の全ての組織および細胞型において、発現は非常に低かった。

【0041】

131は、ドーパミンD2レセプターである。それは、ドーパミン媒介神経生存において重要であることが知られている。131は、神経分裂病および他の脳疾患に関与することが知られている。

50

【0042】

ドーパミンもまた、いくつかの細胞型において、増殖およびアポトーシスの誘導を阻害することが知られている。131の活性を調節することによるドーパミン媒介シグナル伝達の阻害は、赤血球系統を拡大するために役立つ。131活性の調節は、血液障害（貧血が挙げられるが、これに限定されない）の処置において、有用である。131ポリペプチドは、131活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0043】

（遺伝子番号148）

ヒト148配列（配列番号3）（GI：32048、ヒトD5ドーパミン2レセプター（HD5DR）としても公知）は、非翻訳領域も含めて、約1434ヌクレオチド長である。このコード配列（配列番号3の核酸約1～1434に位置する）は、477アミノ酸のタンパク質（配列番号4）（GI：32049）をコードする。

10

【0044】

TaqMan分析により評価した場合、148 mRNAは、ヒト脳、腎臓およびGPA+赤血球系細胞において非常に特異的に発現した。さらなるTaqMan分析により、発現はまた、培養好中球、培養赤血球系細胞および巨核球においても見られた。試験した他の全ての組織および細胞型において、発現は非常に低かった。

【0045】

148は、ドーパミンD5レセプターである。それは、ドーパミン媒介性神経生存において重要であることが知られている。148は、神経分裂病および他の脳疾患に関与することが知られている。

20

【0046】

ドーパミンもまた、いくつかの細胞型において、増殖およびアポトーシスの誘導を阻害することが知られている。148の活性を調節することによるドーパミン媒介シグナル伝達の阻害は、赤血球系統を拡大するために役立つ。148活性の調節は、血液障害（貧血が挙げられるが、これに限定されない）の処置において、有用である。148ポリペプチドは、148活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0047】

（遺伝子番号199）

ヒト199配列（配列番号5）（GI：307419、ヒトセロトニンレセプターとしても公知）は、非翻訳領域も含めて、約1141ヌクレオチド長である。このコード配列（配列番号5の核酸約27～1127に位置する）は、366アミノ酸のタンパク質（配列番号6）（GI：307420）をコードする。

30

【0048】

TaqMan分析により評価した場合、199 mRNAは、非常に制限された発現パターンを示した。発現の高いレベルは、CD34+前駆細胞において見られた。発現の低いレベルは、脳において見られた。発現の非常に低いレベルは、胎盤および肺において見られた。

【0049】

199は、ニューロン機能において重要である知られている、セロトニンレセプターの1つである。より具体的には、アゴニストは、神経原性硬膜炎症を阻害することが示されている。動脈の血管収縮におけるセロトニンレセプターの役割もまた想定されている。199および他のセロトニンレセプターを介したシグナル伝達は、分裂促進的であると知られている。

40

【0050】

199の活性を調節することにより、CD34+前駆細胞の増殖が増加する。これは、造血系の全系統の細胞数の増加を生じる。199活性のモジュレーターは、血液障害（血球減少が挙げられるが、これに限定されない）の処置において有用である。

【0051】

（遺伝子番号12303）

50

ヒト 1 2 3 0 3 配列 (配列番号 7) (G I : 7 5 7 6 9 3 4、2 細孔カリウムチャネル (K T 4. 1 b) としても公知) は、非翻訳領域も含めて、約 1 4 0 8 ヌクレオチド長である。このコード配列 (配列番号 7 の核酸約 8 4 ~ 1 3 4 3 に位置する) は、4 1 9 アミノ酸のタンパク質 (配列番号 8) (G I : 7 5 7 6 9 3 5) をコードする。

【0052】

T a q M a n 分析により評価した場合、1 2 3 0 3 m R N A は、非常に限られた発現パターンを示した。それは、ヒト脳および G P A h i 細胞においてのみ発現し、好中球、巨核球、および赤血球系細胞培養物においてより低い発現レベルであった。ヒト器官の幅広い範囲で実施した、さらなる T a q M a n 分析は、前立腺における 1 2 3 0 3 m R N A 発現の低いレベルを示した。

10

【0053】

1 2 3 0 3 は、T W I K レセプターである。T W I K レセプターは、細胞内カリウム交換を介したシグナル伝達を容易にすることが知られている。1 2 3 0 3 トランスポーターの遮断は、ニューロン細胞の細胞保護作用を引き起こすことを示した。1 2 3 0 3 をアゴナイズすることは、細胞死を引き起こす。

【0054】

インビボにおいて、1 2 3 0 3 は、成熟赤血球において非常に特異的に発現する。1 2 3 0 3 活性を調節することにより、赤血球生成が刺激され、そして最終結果としては、細胞保護経路の誘導を介した多くの赤血球となる。従って、1 2 3 0 3 活性のモジュレーターは、血液障害 (貧血が挙げられるが、これに限定されない) の処置において、有用である。

20

【0055】

(遺伝子番号 1 3 9 0 6)

ヒト 1 3 9 0 6 配列 (配列番号 9) (セリンプロテアーゼ (O m i / H t r a 2 プロテアーゼ) としても公知) は、非翻訳領域も含めて、約 1 5 9 7 ヌクレオチド長である。このコード配列 (配列番号 9 の核酸約 1 8 ~ 1 3 9 4 に位置する) は、4 5 8 アミノ酸のタンパク質 (配列番号 1 0) をコードする。

【0056】

T a q M a n 分析により評価した場合、1 3 9 0 6 m R N A は、インビトロおよびインビボの両方で、赤血球系細胞において特異的にアップレギュレートされた。1 3 9 0 6 m R N A の高いレベルの発現は、骨髓に由来する G P A h i および l o 発現細胞ならびにインビトロの分化赤血球系細胞 (6 日目に増加する) において見られた。さらなる T a q M a n 分析は、インビボの、赤血球生成器官、胎児肝臓において高レベルの発現を示した。

30

【0057】

1 3 9 0 6 は、O m i / H t r a 2 プロテアーゼである。このプロテアーゼは、アポトーシスを阻害することが知られている、アポトーシスのインヒビター (I A P) タンパク質と相互作用し、そして分解することが知られている。1 3 9 0 6 タンパク質は、活性化の際、ミトコンドリアから細胞質に移行する。

【0058】

その発現パターンおよび機能的役割に起因して、1 3 9 0 6 のモジュレーターは、インビボの赤血球系細胞において、高レベルの I A P を生じ、これは、赤血球系細胞においてアポトーシスを阻害した。これは、末梢における赤血球の数を効率的に増加する。1 3 9 0 6 活性のモジュレーターは、血液障害 (貧血が挙げられるが、これに限定されない) の処置において、有用である。

40

【0059】

(遺伝子番号 1 5 5 1 3)

ヒト 1 5 5 1 3 配列 (配列番号 1 1) (G I : 1 7 9 4 2 0 6、ヒトキナーゼ (M y t 1) としても公知) は、非翻訳領域も含めて、約 1 8 8 1 ヌクレオチド長である。このコード配列 (配列番号 1 1 の核酸約 2 1 4 ~ 1 7 1 3 に位置する) は、4 9 9 アミノ酸のタ

50

ンパク質（配列番号12）（GI：1794207）をコードする。

【0060】

TaqMan分析により評価した場合、15513 mRNAは、インビトロおよびインビボの赤血球系細胞において、非常に特異的に発現された。さらなるTaqMan分析は、インビボのGPA高赤血球およびインビトロの分化赤血球系細胞における、高レベルの15513 mRNAを示した。

【0061】

15513は、Myt1キナーゼである。それは、Cdc2をリン酸化し、そしてCdc2がサイクリンB1と複合体形成することを妨げる。15513タンパク質の過剰生産は、細胞周期のG2期における細胞周期遅延を誘導する。

10

【0062】

15513活性の調節は、Cdc2の活性化の増加を生じ、従って、細胞増殖を引き起こす。分化赤血球系細胞の増殖の増加は、より多い赤血球を生じる。分化赤血球における15513のmRNA発現パターンおよび増殖に影響を及ぼすその役割に起因して、15513活性のモジュレーターは、血液障害（貧血が挙げられるが、これに限定されない）の処置において、有用である。15513ポリペプチドは、15513活性のモジュレーターのスクリーニングにおいて、有用である。

【0063】

（遺伝子番号17822）

ヒト17822配列（配列番号13）（GI：10334989、ヒトジペプチダーゼとしても公知）は、非翻訳領域も含めて、約1700ヌクレオチド長である。このコード配列（配列番号13の核酸約125～1585に位置する）は、486アミノ酸のタンパク質（配列番号14）（GI：14717396）をコードする。

20

【0064】

TaqMan分析により評価した場合、17822 mRNAは、インビボの全ての造血性系統において、広く発現することが示された。発現は、CD34+細胞ならびに赤血球系細胞（GPA+）、好中球（CD15+）および巨核球（CD61+）細胞系統において高かった。インビトロにおいて、赤血球系細胞における発現は、高いレベルで維持された。発現は、大部分の他の組織（リンパ器官（脾臓、リンパ節）および生じるT細胞を除く）において低かった。

30

【0065】

この遺伝子は、ジペプチダーゼであり、そして腎性ジペプチダーゼに関連する。腎性ジペプチダーゼおよびこのファミリーのメンバーは、特にロイコトリエンD4をロイコトリエンE4に変換することが知られている。ロイコトリエンD4は、CD34+細胞増殖および骨髄における転移の公知の刺激因子である。

【0066】

17822活性を調節することは、骨髄においてより高いレベルのロイコトリエンD4を生じ、これは、骨髄CD34+前駆細胞増加に対するポジティブな効果を有する。17822 mRNAの発現パターンおよびロイコトリエンD4を刺激するその能力に起因して、17822活性のモジュレーターは、血液障害（血球減少が挙げられるが、これに限定されない）の処置において有用である。17822ポリペプチドは、17822活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

40

【0067】

（遺伝子番号302）

ヒト302配列（配列番号15）（GI：13236496、ヒト5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）レセプター5A（HTR5A）としても公知）は、非翻訳領域も含めて、約1159ヌクレオチド長である。このコード配列（配列番号15の核酸約64～1137に位置する）は、357アミノ酸のタンパク質（配列番号16）（GI：13236497）をコードする。

【0068】

50

TaqMan 分析により評価した場合、302 mRNA は、インビボの赤血球系統の細胞において特異的に発現した。高レベルの発現は、脳、脊髄、後根神経節 (DRG) および GPA 高細胞において、見られた。

【0069】

302 は、セロトニンレセプターの 1 つである。セロトニンレセプターは、ニューロン機能において重要であることが知られている。より特異的には、アゴニストは、神経原性硬膜炎症を阻害することが示される。動脈の血管収縮におけるセロトニンレセプターの役割もまた想定されている。さらに、302 を介したシグナル伝達は、分裂促進的であると知られている。302 活性のモジュレーターは、赤血球前駆細胞の増殖を増加する。これは、より多い全ての血液系統細胞を生じ、そして血液障害 (貧血が挙げられるが、これに限定されない) の有効な処置である。従って、インビボにおけるその発現パターンおよび機能的役割に起因して、302 活性のモジュレーターは、血液障害 (貧血が挙げられるが、これに限定されない) において有用である。本発明の 302 ポリペプチドは、302 活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

10

【0070】

(遺伝子番号 5677)

ヒト 5677 配列 (配列番号 17) (GI: 8919627、ヒトロイコトリエン B4 レセプター 2 (BLTR2) としても公知) は、非翻訳領域も含めて、約 1077 ヌクレオチド長である。このコード配列 (配列番号 17 の核酸約 1~1077 に位置する) は、358 アミノ酸のタンパク質 (配列番号 18) (GI: 8919628) をコードする。

20

【0071】

TaqMan 分析により評価した場合、5677 mRNA の発現は、赤血球系統および脊髄系統の細胞に制限された。高レベルの 5677 mRNA 発現はまた、ヒト神経および皮膚において見られる。さらなる TaqMan 研究は、5677 mRNA のレベルが、赤血球発達の間増加したことを示した。高レベルの 5677 mRNA 発現は、インビボの GPA+ 細胞において見られた。

【0072】

5677 は、ロイコトリエン B4 の代替的なレセプターである。5677 mRNA は、T 細胞において発現することが示され、そしてそれは、それらの細胞において、走化性 / 接着を調節するように機能する。ロイコトリエン B4 は、インビトロにおける赤血球コロニー形成を阻害することが示されている。ロイコトリエンシグナル伝達を阻害することは、赤血球生成の速度を増加する。5677 活性のモジュレーターは、赤血球生成の速度を増加するために有用であり、従って、血液障害 (貧血が挙げられるが、これに限定されない) の有効的な処置となる。本発明の 5677 ポリペプチドは、5677 活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

30

【0073】

(遺伝子番号 194)

ヒト 194 配列 (配列番号 19) (ヒトソマトスタチンレセプター I 型 (SSIR) としても公知) は、非翻訳領域も含めて、約 1634 ヌクレオチド長である。このコード配列 (配列番号 19 の核酸約 100~1275 に位置する) は、391 アミノ酸のタンパク質 (配列番号 20) をコードする。

40

【0074】

194 は、ソマトスタチン SSR-1 である。TaqMan 分析により評価した場合、194 mRNA は、ヒト組織中、脳皮質および視床下部において高レベルで検出された。それはまた、後根神経節および小腸においても検出されたが、低いレベルであった。さらなる TaqMan 分析は、194 mRNA がインビトロの巨核球増殖において発現することを示した。

【0075】

ソマトスタチンは、ニューロン活性の公知のエフェクターである。さらに、ソマトスタチンは、いくつかの異なる器官において、少なくとも 2 つの特異的な G タンパク質共役型

50

レセプター（SSR-1およびSSR-2）（PNAS. 1992. 89（1）：251-255）を介する作用に関連する。194のmRNA発現は、194が巨核球および血小板において、機能的役割を有することを示す。194は、アデニリル酸シクラーゼ（血小板凝集の重要メディエータ）の制御に関連する。その機能的役割および発現パターンに起因して、194は血小板凝集の制御において役割を果たし得る。従って、194活性のモジュレーターは、血液障害（血栓症および異常血液凝固により特徴付けられる状態が挙げられるが、これらに限定されない）の処置において有用である。本発明の194ポリペプチドは、194活性のモジュレーターのスクリーニングのために有用である。

【0076】

（遺伝子番号14393）

ヒト14393配列（配列番号21）（ヒトオレキシンレセプターI型（OXIR）としても公知）は、非翻訳領域も含めて、約1564ヌクレオチド長である。このコード配列（配列番号21の核酸約154～1431に位置する）は、425アミノ酸のタンパク質（配列番号22）をコードする。

【0077】

14393は、ヒトオレキシン1レセプターOR-1である。TaqMan分析により評価した場合、14393 mRNAは、脳皮質および視床下部において最も高く発現した。14393 mRNAはまた、インビトロ分化により生成された巨核球、骨髄巨核球および正常血小板において発現した。さらなるTaqMan分析は、冠状動脈疾患のみを有する患者および正常血小板と比較して、冠状動脈疾患および糖尿病の両方と診断された患者の血小板において、減少した14393レベルを検出した。

【0078】

糖尿病は、急性冠状動脈症候群、心筋梗塞および不安定狭心症の危険因子である。血小板における14393 mRNAの発現は、糖尿病において高められた血小板反応に関連する。オレキシンは、摂食行動を制御する、公知の神経ペプチドである。オレキシンレセプターは、糖尿病動物モデル（肥満 Zucker ラット（BBRC. 2001. 24；286（3）：518-523））の視床下部において逆に制御される証拠が存在する。その機能的役割および発現パターンに起因して、14393は、血小板凝集において役割を有することが示され得る。従って、14393活性のモジュレーターは、血液障害（血栓症および異常血液凝固により特徴付けられる状態が挙げられるが、これらに限定されない）の処置において有用である。本発明の14393ポリペプチドは、14393活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0079】

（遺伝子番号28059）

ヒト28059配列（配列番号23）（ヒトイオンチャネル）は、非翻訳領域も含めて、約4632ヌクレオチド長である。このコード配列（配列番号23の核酸約225～3581に位置する）は、1118アミノ酸のタンパク質（配列番号24）をコードする。

【0080】

28059は、新規SLACKチャネル（カルシウム活性化カリウムチャネル）である。TaqMan分析により評価した場合、28059 mRNAは、脳および胎児肝臓において、比較的高いレベルで発現した。28059 mRNAはまた、インビトロで生成される巨核球および正常血小板において検出された。28059は、冠状動脈疾患（心筋梗塞、不安定狭心症および安定狭心症を含む）を有する患者において発現された。

【0081】

SLACKチャネルは、ニューロン細胞興奮およびニューロン細胞分泌において同定された役割を有する。SLACKチャネルは、ニューロン細胞中の細胞内カルシウムにより制御される（Nature Neuroscience. 1998. （6）：462-469）。28059発現データは、SLACKが血小板におけるカルシウム流動化において重要な役割を果たすことを示す。カルシウム流動化は、血小板分泌および血小板凝集の重要なレギュレーターであり、従って、28059は血小板活性化を制御するカルシウム

10

20

30

40

50

シグナル伝達経路の成分である。

【0082】

従って、28059活性のモジュレーターは、血液障害（血栓症および異常血液凝固により特徴付けられる状態が挙げられるが、これらに限定されない）の処置において有用である。本発明の28059ポリペプチドは、28059活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0083】

（遺伝子番号7366）

ヒト7366配列（配列番号25）（ヒト塩素イオンチャネルタンパク質4（CLC-4）としても公知）は、非翻訳領域も含めて、約4454ヌクレオチド長である。このコード配列（配列番号25の核酸約276～2558に位置する）は、760アミノ酸のタンパク質（配列番号26）をコードする。

10

【0084】

TaqMan分析により評価した場合、7366 mRNAの発現は、脳、骨格筋および赤血球系統の造血性細胞に制限された。インビトロにおける7366 mRNAの発現は、巨核球および赤血球系統分化とともに増加した。インビボにおける7366 mRNAの発現は、活性増殖性の赤血球細胞であるGPA低細胞において高かった。7366 mRNAの発現はまた、インビトロのBFU-E細胞において見られた。

【0085】

7366は、塩素イオンチャネルCLC-4である。塩素イオンチャネルは、膜分極化ならびに細胞容量の調節において重要な役割を果たすことが知られている。塩素イオンチャネルの遮断は、細胞増殖を阻害することが知られている。従って、7366をアゴナイズすることは、赤血球前駆細胞の増加した増殖を引き起こす。7366 mRNAはまた、CD34+細胞において低いレベルで発現されたので、複数の系統における増加が生じる。7366活性のモジュレーターは、血液障害（汎血球減少が挙げられるが、これに限定されない）の処置において有用である。本発明の7366ポリペプチドは、7366活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

20

【0086】

（遺伝子番号12212）

ヒト12212配列（配列番号27）（ヒトカリウム中間体／小伝導性カルシウム活性化チャネル、サブファミリーメンバー4としても公知）は、非翻訳領域も含めて、約1284ヌクレオチド長である。このコード配列（配列番号27の核酸約1～1284に位置する）は、427アミノ酸のタンパク質（配列番号28）をコードする。

30

【0087】

TaqMan分析により評価した場合、12212 mRNAの発現は、ヒト胸部、結腸腫瘍、および赤血球系統の造血性細胞に制限された。12212 mRNA発現は、インビボにおけるGPA^{lo}細胞およびGPA高細胞の両方において高く、そしてmRNA発現は、インビトロの赤血球分化とともに増加される。

【0088】

12212は、カルシウム活性化K⁺チャネルである。このチャネルの一般的なインヒビターであるクロトリマゾールは、マウスのインビトロ系における赤血球分化を阻害する。膜電位に対する影響に一般的に関与するが、この遺伝子内の変異はまた、貧血の稀な遺伝形態（ダイヤモンドブラックファン貧血）に関連する。この形態の貧血は、混乱した赤血球生成、特に赤血球前駆増殖／拘束における遮断を生じることが知られている。

40

【0089】

このチャネルをアゴナイズすることは、赤血球前駆細胞の増殖を増加する。従って、12212活性のモジュレーターは、血液障害（貧血が挙げられるが、これに限定されない）の処置において有用である。本発明の12212ポリペプチドは、12212活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0090】

50

(遺伝子番号 1981)

ヒト 1981 配列 (配列番号 29) (ヒトグルタミン酸レセプター (KA-1) としても公知) は、非翻訳領域も含めて、約 2871 ヌクレオチド長である。このコード配列 (配列番号 29 の核酸約 1~2871 に位置する) は、956 アミノ酸のタンパク質 (配列番号 30) をコードする。

【0091】

1981 は、リガンドゲート化イオンチャネルを形成するヒトカイニン酸レセプター KA-1 である。TaqMan 分析により評価した場合、1981 mRNA は、脳、インビトロ生成巨核球および正常血小板において、ほとんど独占的に発現された。脳および巨核球における発現は、実験した他の器官および組織における発現よりも 10 以上高かった。さらなる TaqMan 分析において、1981 mRNA はまた、冠状動脈疾患を有する患者の血小板において検出され、そして 1981 mRNA レベルは、心筋梗塞を被る患者の大部分で減少した。

【0092】

グルタミン酸レセプターは、ニューロンシナプス興奮において、公知の役割を有する。さらに、グルタミン酸は、アラキドン酸誘導血小板凝集をアンタゴナイズすることが示されている (Thrombosis and Hemostasis, 1996, 76 (1) : 84-87)。その機能および発現パターンに起因して、1981 は、急性冠状動脈症候群、心筋梗塞間の血小板凝集の制御に関与する。1981 活性のモジュレーターは、血液障害 (血栓症および異常血液凝固により特徴付けられる状態が挙げられるが、これらに限定されない) の処置において有用である。本発明の 1981 ポリペプチドは、1981 活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0093】

(遺伝子番号 261)

ヒト 261 配列 (配列番号 31) (ヒト G タンパク質共役型レセプターとしても公知) は、非翻訳領域も含めて、約 2534 ヌクレオチド長である。このコード配列 (配列番号 31 の核酸約 118~1230 に位置する) は、370 アミノ酸のタンパク質 (配列番号 32) をコードする。

【0094】

TaqMan 分析により評価した場合、261 mRNA の発現は、脳および造血性系統の細胞に制限された。261 mRNA の発現は、インビボおよびインビトロの両方で、骨髄の CD34+ 細胞、血液および好中球において高かった。

【0095】

261 は、カルシウム活性化 K+ チャネルである。膜電位に対する影響に一般的に関与するが、この遺伝子内の変異はまた、貧血の稀な遺伝形態 (ダイヤモンドブラックファン貧血) に関連する。この形態の貧血は、混乱した赤血球生成、特に赤血球前駆増殖/拘束における遮断を生じることが知られている。この形態の貧血は、混乱した赤血球生成、特に赤血球前駆増殖/拘束における遮断を生じることが知られている。このチャネルをアゴナイズすることは、赤血球前駆細胞の増殖における増加を引き起こす。その機能および発現パターンに起因して、261 は、急性冠状動脈症候群、心筋梗塞間の血小板凝集の制御に関与する。261 活性のモジュレーターは、血液障害 (貧血および血栓症が挙げられるが、これらに限定されない) の処置において有用である。本発明の 261 ポリペプチドは、261 活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0096】

(遺伝子番号 12416)

ヒト 12416 配列 (配列番号 33) (ADP レセプター P2Y₁₃ (GPR86) としても公知) は、非翻訳領域も含めて、約 2857 ヌクレオチド長である。このコード配列 (配列番号 33 の核酸約 174~1175 に位置する) は、333 アミノ酸のタンパク質 (配列番号 34) をコードする。

【0097】

10

20

30

40

50

TaqMan分析により評価した場合、12416 mRNAは、脳、脾臓、顆粒球およびGPA高赤血球において発現された。さらなる分析は、12416が高レベルで、好中球系統の様々な細胞（インビボおよびインビトロの両方で）およびマウス骨髄単核細胞（mBM MNC）において発現することを示した。12416は、CD15+ 11b+細胞およびCD15+ 11b-細胞ならびにCD34+細胞において発現され、そして、好中球のインビトロ分化の間に増加するが、巨核球においても赤血球系統においても増加しない。

【0098】

12416は、P2Yレセプターファミリーの新しいメンバーである。P2Yレセプターは、ホスホイノシチド経路またはアデニル酸シクラーゼのいずれかに共役する。公開文献は、12416でトランスフェクトされた細胞が、ADPに曝露された場合IP₃の蓄積を生じ、そしてアデニル酸シクラーゼ活性に対する二相性効果を有することを示している。ADPでの12416の刺激はまた、MAPキナーゼErk1およびErk2のリン酸化を引き起こす。P2Y₁レセプターへのADP結合はまた、MAPキナーゼのリン酸化およびアポトーシスの誘導を引き起こす。従って、12416は、アポトーシスの誘導阻害において、機能的な役割を有する。脳および脾臓における、その機能的役割および発現パターンに起因して、12416は、血液障害に関連する疾患の制御において役割を果たす。従って、12416活性のモジュレーターは、血液障害（好中球減少および／または好中球数の増加により特徴付けられる疾患が挙げられるが、これらに限定されない）の処置において有用である。本発明の12416ポリペプチドは、12416活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0099】

（遺伝子番号270）

ヒト270配列（配列番号35）（プロスタグランジンE2レセプター、EP2サブタイプとしても公知）は、非翻訳領域も含めて、約2372ヌクレオチド長である。このコード配列（配列番号35の核酸約157～1233に位置する）は、358アミノ酸のタンパク質（配列番号36）をコードする。

【0100】

TaqMan分析により評価した場合、270 mRNA発現は、心臓、脾臓、卵巣および前立腺において見られた。さらなる分析は、好中球系統前駆における発現の最も高いレベルを有する骨髄の造血性前駆細胞集団において、270発現のアップレギュレーションを示した。

【0101】

270は、造血性前駆細胞のサイトカイン誘導性増殖に対して阻害効果を有することを示す分子であるプロスタグランジンEのレセプターである。造血性前駆細胞集団において、プロスタグランジンE2レセプター（EP2サブタイプ）遺伝子の機能を阻害することは、そのリガンド、プロスタグランジンEの阻害効果をブロックし、そしてこれらの細胞の増殖を刺激して、全ての系統（特に、神経向性（neurophil）系統）の細胞数の増加を引き起こす。従って、心臓、脾臓、卵巣、前立腺および骨髄の造血性前駆細胞集団における270 mRNA発現に起因して、その機能的役割とともに、270活性のモジュレーターは、血液障害（好中球減少および／または好中球数増加が挙げられるが、これらに限定されない）の処置において有用である。本発明の270ポリペプチドは、270活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0102】

（遺伝子番号1410）

ヒト1410配列（配列番号37）（死関連タンパク質キナーゼ1（DAPキナーゼ1としても公知）は、非翻訳領域も含めて、約5910ヌクレオチド長である。このコード配列（配列番号37の核酸約337～4632に位置する）は、1431アミノ酸のタンパク質（配列番号38）をコードする。

【0103】

10

20

30

40

50

TaqMan 分析により評価した場合、1410 mRNA は、骨髄および臍帯血の造血性前駆体 CD34+ 細胞、および胎児肝臓において、高いレベルで発現した。さらなる分析は、1410 がまた、インビトロの分化赤血球系細胞において発現されることを示した。

【0104】

死関連タンパク質キナーゼ 1 (DAP キナーゼ 1) または 1410 は、インターフェロン γ 誘導性 HeLa 細胞死に関連する、プロアポトーシス遺伝子である。インビトロにおける 1410 の過剰発現は、PC12 細胞のアポトーシスを引き起こす。1410 は、プロアポトーシス遺伝子であり、そのプロモーターは、TGF 媒介アポトーシスを起こす細胞において、TGF- β により活性化される。1410 活性の阻害は、TGF- β 誘導性アポトーシスからヘパトーム細胞を保護する。造血性前駆細胞における 1410 の阻害は、これらの細胞において、アポトーシスの減少を潜在的に引き起こす。アポトーシスをブロックされた造血性細胞は、増殖し続け、そして新しい造血性細胞の数の増加を引き起こし得る。従って、1410 は、アポトーシスの誘導を阻止する、機能的な役割を、潜在的に有する。骨髄、臍帯血および胎児肝臓におけるその機能的役割および発現パターンに起因して、1410 は、血液障害に関連する疾患の調節において役割を果たし得る。従って、1410 活性のモジュレーターは、血液障害（貧血が挙げられるが、これに限定されない）の処置において、有用である。本発明の 1410 ポリペプチドは、1410 活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0105】

(遺伝子番号 137)

ヒト 137 配列 (配列番号 39)、(ムスカリン性アセチルコリンレセプター M3 としても公知) は、非翻訳領域も含めて、約 3906 ヌクレオチド長である。このコード配列 (配列番号 39 の核酸約 202~1974 に位置する) は、590 アミノ酸のタンパク質 (配列番号 40) をコードする。

【0106】

TaqMan 分析により評価した場合、137 mRNA は、骨髄および臍帯血および末梢血においての造血性前駆細胞ならびに脳内において発現された。この遺伝子の発現レベルは、造血性前駆細胞の、好中球、巨核球および赤血球系統へのインビトロでの分化の際に減少した。

【0107】

ムスカリン性アセチルコリンレセプター M3 または 137 は、種々の細胞内応答 (アデニル酸シクラーゼの阻害、ホスホイノシチドの分解およびカリウムイオンチャネルの調節を含む) を媒介する。137 のアゴニストは、インビトロにおける神経性幹細胞およびオリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖を引き起こし、このことは、このレセプターの刺激が、CD34+ 造血性幹細胞の増殖を増し、全ての造血性系統の細胞数の増加を引き起こすことを示唆する。従って、骨髄、臍帯血および脳における 137 mRNA 発現に起因して、その機能的役割とともに、137 活性のモジュレーターは、血液障害 (好中球減少、血小板減少および貧血、ならびに／または数が増加したか、または異常な好中球、血小板または赤血球により特徴付けられる状態が挙げられるが、これらに限定されない) の処置において、有用である。本発明の 137 ポリペプチドは、137 活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0108】

(遺伝子番号 1871)

ヒト 1871 配列 (配列番号 41)、(G タンパク質共役型レセプターとしても公知) は、非翻訳領域も含めて、約 2416 ヌクレオチド長である。このコード配列 (配列番号 41 の核酸約 217~1233 に位置する) は、338 アミノ酸のタンパク質 (配列番号 42) をコードする。

【0109】

TaqMan 分析により評価した場合、1871 mRNA は、脳、胎盤および CD3

4 + 前駆細胞において、有意なレベルで発現した。さらなる TaqMan 分析は、1871 mRNA が、インビトロで、赤血球培養増殖物、巨核球培養増殖物、および好中球培養増殖物において発現されることを示した。

【0110】

1871 に対するリガンド、G タンパク質共役型レセプターは、UDP-グルコースであり、このUDP-グルコースは、エタノール処理ラットの再生肝臓における脂質細胞増殖の修復に関連する (Funaki ら、J Hepatol 192 15 (3) : 367-71)。1871 に対するリガンドは、細胞増殖を誘導する。従って、このレセプターを苦しめることは、造血性前駆細胞の増殖の増加を引き起こし、赤血球系好中球および巨核球細胞の数の増加を引き起こす。脳、胎盤および CD34 + 前駆細胞における 1871 mRNA 発現に起因して、その機能的役割とともに、1871 のモジュレーターは、血液障害 (好中球減少、血小板減少および貧血、ならびに / または数が増加したかまたは異常な好中球、血小板または赤血球により特徴付けられる状態が挙げられるが、これらに限定されない) の処置において、有用である。1871 活性のモジュレーターは、血液障害の処置において有用である。本発明の 1871 ポリペプチドは、1871 活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

10

【0111】

(遺伝子番号 13051)

ヒト 13051 配列 (配列番号 43)、(脂肪酸アミドヒドロラーゼとしても公知) は、非翻訳領域も含めて、約 2063 ヌクレオチド長である。このコード配列 (配列番号 43 の核酸約 36 ~ 1775 に位置する) は、579 アミノ酸のタンパク質 (配列番号 44) をコードする。

20

【0112】

TaqMan 分析により評価した場合、13051 mRNA は、造血性前駆体 CD34 + 細胞において発現され、赤血球系培養物、巨核球培養物および好中球培養物のインビトロでの分化の間にダウンレギュレートされた。13051 mRNA は、11b + 好中球前駆体においてよりも 11b - 好中球前駆体において有意に高いレベルで発現された。

【0113】

13051 は脂肪酸アミドヒドロラーゼである。脂肪酸アミドヒドロラーゼは、ヒト乳癌細胞において抗増殖効果を有する、アラキドン酸エタノールアミド (AEA) の分解を触媒する主要な酵素である。脂肪酸アミドヒドロラーゼの阻害は、AEA の抗増殖効果を高める。従って、13051 の阻害は、赤血球系統、巨核球系統および好中球系統の拡大を生じる造血性前駆細胞の増殖の増加を引き起こす。造血性 (hematopoietic) 前駆体 CD34 + 細胞におけるその機能的役割および発現パターンに起因して、13051 は、血液障害に関連する疾患の調節において、役割を果たす。従って、13051 活性のモジュレーターは、血液障害 (好中球減少および / または好中球数の増加により特徴付けられる障害が挙げられるが、これらに限定されない) の処置において有用である。本発明の 13051 ポリペプチドは、13051 活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

30

【0114】

(遺伝子番号 1847)

ヒト 1847 配列 (配列番号 45)、(トリプターゼ 1 としても公知) は、非翻訳領域も含めて、約 1154 ヌクレオチド長である。このコード配列 (配列番号 45 の核酸約 18 ~ 845 に位置する) は、275 アミノ酸のタンパク質 (配列番号 46) をコードする。

40

【0115】

TaqMan 分析により評価した場合、1847 mRNA は、造血性前駆細胞、非照射間質細胞、肥満細胞およびインビトロで生成された赤血球ならびに巨核球細胞において、最も高いレベルで発現された。

【0116】

50

1847またはトリプターゼ1 (α トリプターゼ)は、肥満細胞に存在する主要な中性プロテアーゼである。1847は、肥満細胞の活性化の際に分泌される。造血性前駆体および間質細胞における顕著な発現を想定すると、1847の機能的役割は、造血を刺激するホルモン分解である。従って、1847を阻害することは、インビボでの造血性前駆体増殖を刺激する。造血性前駆細胞、非照射間質細胞、肥満細胞およびインビトロで生成された赤血球細胞および巨核球細胞におけるその機能的役割および発現パターンに起因して、1847は、血液障害に関連する疾患の調節において役割を果たす。従って、1847活性のモジュレーターは、血液障害の処置において有用である。本発明の1847ポリペプチドは、1847活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0117】

10

(遺伝子番号1849)

ヒト1849配列(配列番号47)、(トリプターゼ2としても公知)は、非翻訳領域も含めて、約1143ヌクレオチド長である。このコード配列(配列番号47の核酸約6~833に位置する)は、275アミノ酸のタンパク質(配列番号48)をコードする。

【0118】

TaqMan分析により評価した場合、1849 mRNAは、造血性前駆細胞、非照射間質細胞、肥満細胞およびインビトロで生成された赤血球細胞および巨核球細胞ならびに肺組織において、最も高いレベルで発現された。

【0119】

1849遺伝子またはトリプターゼ2 (β トリプターゼ)遺伝子は、肥満細胞に存在する主要な中性プロテアーゼである。1849は、脂肪細胞の活性化の際に分泌される。造血性前駆体および間質細胞における顕著な発現を想定すると、1849の機能的役割は、造血を刺激するホルモン分解である。従って、1849を阻害することは、インビボにおける造血性前駆体増殖を刺激する。造血性前駆細胞、非照射間質細胞、肥満細胞ならびにインビトロで生成された赤血球細胞および巨核球細胞ならびに肺組織におけるその機能的役割および発現パターンに起因して、1849は、血液障害に関連する疾患の調節において役割を果たす。従って、1849活性のモジュレーターは、血液障害の処置において有用である。本発明の1849ポリペプチドは、1849活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

20

【0120】

30

(遺伝子番号15402)

ヒト15402配列(配列番号49)(スルホトランスフェラーゼ(HNK-1)としても公知)は、非翻訳領域も含めて、約2877ヌクレオチド長である。このコード配列(配列番号49の核酸約387~1457に位置する)は、356アミノ酸のタンパク質(配列番号50)をコードする。

【0121】

TaqMan分析により評価した場合、15402 mRNAは、脳、造血前駆細胞、インビトロで生成された赤血球系細胞および赤血球系細胞株K562において発現された。さらなるTaqMan分析は、15402 mRNA発現は、グリコホリンA(GPA)高細胞と比較して、GPA低細胞においてより高かった。さらに、15402 mRNAは、造血細胞のインビトロで生成される間、アップレギュレートされたが、15402 mRNA発現は、好中球および巨核球のインビトロで生成される間、ダウンレギュレートされた。

40

【0122】

15402またはHNK-1は、細胞接着分子上の、HNK-1炭水化物エピトープの合成を指向する。HNK-1炭水化物エピトープは、細胞相互作用に参与する(Bakkerら、JBC 272:29942-29946)。CAMを介した細胞間相互作用は、「造血の強力なネガティブレギュレーター」として働くことが知られている(Zannettinoら、Blood 8:2613-2628)。15402は、造血性前駆体において見出される、細胞接着分子上のHNK-1炭水化物エピトープの合成を指向する

50

ことにより、造血性増殖を阻害するよう働く。従って、15402の活性を阻害することは、造血性細胞数の増加を引き起こす。脳、造血性前駆細胞、インビトロで生成された赤血球系細胞および赤血球細胞株K562における、15402 mRNA発現に起因して、その機能的役割とともに、15402のモジュレーターは、血液障害の処置において、有用である。15402活性のモジュレーターは、血液障害の処置において、有用である。本発明の15402ポリペプチドは、15402活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0123】

(遺伝子番号340)

ヒト340配列(配列番号51)(Gタンパク質結合レセプター(プロテイナーゼ活性化レセプター2、PAR-2)としても公知)は、非翻訳領域も含めて、約1451ヌクレオチド長である。このコード配列(配列番号51の核酸約148~1341に位置する)は、397アミノ酸のタンパク質(配列番号52)をコードする。 10

【0124】

TaqMan分析により評価した場合、340 mRNAは、腎臓ならびに造血性前駆細胞において発現した。340は、デオーファン(de-orphaned)Gタンパク質共役型レセプターPAR-2(プロテイナーゼ活性化レセプター2)である。公知のプロテナーゼによる340遺伝子の切断は、この遺伝子を活性化し、そして細胞増殖を引き起こす。従って、340またはPAR-2をアゴナイズすることは、このレセプターを活性化し、そして造血性前駆細胞の増殖を引き起こし、その結果、造血性細胞数の増加を生じる。腎臓および造血性前駆細胞における340 mRNA発現に起因して、その機能的役割と共に、340のモジュレーターは、血液障害の処置に有用である。本発明の340ポリペプチドは、340活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。 20

【0125】

(遺伝子番号10217)

ヒト10217配列(配列番号53)(P2X1 ATPレセプターとしても公知)は、非翻訳領域も含めて、約2643ヌクレオチド長である。このコード配列(配列番号53の核酸約174~1373に位置する)は、399アミノ酸のタンパク質(配列番号54)をコードする。

【0126】

TaqMan分析により評価した場合、10217 mRNAは、造血前駆細胞、インビトロ生成巨核球およびインビボの好中球において発現した。さらなるTaqMan分析は、10217 mRNA発現が、赤血球系統へのインビトロ分化の間、CD34+前駆体において高いレベルからダウンレギュレートされることを示した。 30

【0127】

10217またはP2X1 ATPレセプターの活性をブロックすることは、胸腺細胞における、ATP誘導性アポトーシスを阻害することを示した(Nagyら、Immunol Lett 72:23-30, 2000)。従って、造血性前駆細胞における10217の作用をアンタゴナイズすることは、ATP誘導性アポトーシスを阻害し、造血性前駆細胞数の増加を引き起こす。造血性前駆細胞、巨核細胞および好中球における、その機能的役割および発現パターンに起因して、10217は、血液障害関連疾患の調節において役割を果たす。従って、10217活性のモジュレーターは、血液障害(好中球減少および/または好中球数の増加に特徴付けられる疾患が挙げられるが、これらに限定されない)の処置において有用である。本発明の10217ポリペプチドは、10217活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。 40

【0128】

(遺伝子番号837)

ヒト837配列(配列番号55)(ニコチン性アセチルコリンレセプターα7としても公知)は、非翻訳領域も含めて、約2087ヌクレオチド長である。このコード配列(配列番号55の核酸約104~1612に位置する)は、502アミノ酸のタンパク質(配 50

列番号56)をコードする。

【0129】

TaqMan分析により評価した場合、837 mRNAは、脳、造血性前駆細胞およびCD11b-15+好中球において、高いレベルで発現した。さらなるTaqMan分析は、837 mRNA発現は、初期CD11b-15+細胞と比較した場合、インビトロにおいて、CD11b+15+細胞をダウンレギュレートすることを示した。この発現は、インビトロにおける好中球系統への分化の間、維持された。さらに、837 mRNA発現は、インビトロにおける、巨核球系統および造血性系統の生成の間、ダウンレギュレートされた。

【0130】

837は、ニコチン性アセチルコリンレセプターα7である。837のアンタゴニストは、細胞増殖を阻害することが示された(Codignolaら FEBS Lett 342:286-290)。837はまた、増殖を阻害するアンタゴニストを有する、異なる細胞型の増殖に重要である。従って、837をアゴナイズすることは、造血性前駆細胞(特に、好中球)の増殖を増加する。脳、造血性前駆細胞およびCD11b-15+好中球におけるその機能的役割および発現パターンに起因して、837は、血液障害に関連する疾患の調節において役割を果たす。従って、837活性のモジュレーターは、血液障害(好中球減少および/または好中球数の増加に特徴付けられる疾患が挙げられるが、これらに限定されない)の処置において有用である。本発明の837ポリペプチドは、837活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0131】

(遺伝子番号1761)

ヒト1761配列(配列番号57)(カテプシンGとしても公知)は、非翻訳領域も含めて、約857ヌクレオチド長である。このコード配列(配列番号57の核酸約9~776に位置する)は、255アミノ酸のタンパク質(配列番号58)をコードする。

【0132】

TaqMan分析により評価した場合、1761 mRNAは、造血性前駆細胞、CD11b-15+好中球、グリコホリンA+細胞およびインビトロ分化好中球において、高いレベルで発現した。さらなるTaqMan分析は、1761 mRNAが、後期CD11b+15b+細胞よりも、初期CD11b-15+好中球において高く発現することを示した。さらに、1761 mRNAは、インビトロ生成巨核球および赤血球においてアップレギュレートされ、次いでこれらの培養物中で、12日でダウンレギュレートされる。インビトロ好中球培養物においては、1761 mRNAはアップレギュレートされたままである。

【0133】

1761は、好中球において発現されることが公知のプロテアーゼである。1761は、間質細胞由来因子SDF-1を切断し、かつ不活性化する(Eur J Immunol (3):699-707, 2001)。SDF-1は、造血の重要なレギュレーターであることが知られている増殖因子であり、造血性前駆細胞のアポトーシスを抑制する(Latalladeら, Blood 4:1117-29, 2002)。従って、造血性前駆細胞において1761プロテアーゼの機能を阻害することは、SDF-1の活性の増加を引き起こし、これは、造血細胞数の増加を引き起こす、初期造血をポジティブに調節する。造血性前駆細胞、CD11b-15+好中球、グリコホリンA+細胞およびインビトロ分化好中球における1761 mRNA発現に起因して、その機能と共に、1761活性のモジュレーターは、血液障害(好中球減少および/または好中球数の増加が挙げられるが、これらに限定されない)の処置において有用である。本発明の1761ポリペプチドは、1761活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0134】

(遺伝子番号8990)

ヒト8990配列(配列番号59)(アルギナーゼIIとしても公知)は、非翻訳領域

10

20

30

40

50

も含めて、約 1354ヌクレオチド長である。このコード配列（配列番号59の核酸約21～1085に位置する）は、354アミノ酸のタンパク質（配列番号60）をコードする。

【0135】

TaqMan分析により評価した場合、8990 mRNAは、赤血球および巨核球細胞の成熟によりアップレギュレートされた。8990 mRNAは、インビトロ分化赤血球において、迅速にアップレギュレートされ、プールされた赤血球培養物においては、0日目、1日目、2日目、6日目で低く、そしてプールされた赤血球培養物においては、10日目／12日目で非常に高かった。8990 mRNAはまた、CFU-E細胞において、EPO刺激への応答の際にアップレギュレートされた。

10

【0136】

アルギナーゼIIの阻害は、赤血球におけるアポトーシスをポジティブに阻害する。アルギナーゼIIアップレギュレーションは、赤血球系統の分化に関し、そして、初期サイクル期に細胞を維持するための能力は、長期間、赤血球のプールの増殖を引き起こす。赤血球および巨核球細胞にけるその機能的役割および発現パターンに起因して、8990は、血液障害に関連する疾患の調節において役割を果たす。従って、8990活性のモジュレーターは、血液障害の処置において有用である。本発明の8990ポリペプチドは、8990活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【0137】

（遺伝子番号13249）

ヒト13249配列（配列番号61）（セリンスレオニンキナーゼ（JIK）としても公知）は、非翻訳領域も含めて、約3032ヌクレオチド長である。このコード配列（配列番号61の核酸約296～2992に位置する）は、898アミノ酸のタンパク質（配列番号62）をコードする。

20

【0138】

TaqMan分析により評価した場合、13249 mRNAは、CD34前駆細胞、インビトロ分化赤血球および巨核球細胞ならびに好中球において発現された。さらなるTaqMan分析は、13249 mRNAレベルがまた、初期（GPA高発現集団およびGPA低発現集団）赤血球およびインビトロ培養赤血球において、分化の全ての段階で、高く、大部分の成熟赤血球においては、わずかに上昇することを示した。

30

【0139】

13249はまた、JNKを阻害する、JNK阻害キナーゼ（JIK）として知られている。JNKは、EPOレセプターの下流で作用する。EPOレセプターは、赤血球増殖および分化に重要である。13249すなわちJIKは、基礎JNK活性を阻害し、そしてEGF活性化に対する反応を減少する。ここで、13249すなわちJIKは、ERK2、ERK5、ERK6またはp38 MAPキナーゼを阻害しない（Tassi, Eら JBC, 274, 1999, 33287-95）。従って、13249すなわちJIKの阻害は、JNK活性の増加およびEPOレセプターを介したシグナル伝達の増加を引き起こし、これは、赤血球の増殖の増加を引き起こす。CD34前駆細胞、インビトロ分化赤血球および巨核球細胞ならびに好中球におけるその機能的役割および発現パターンに起因して、13249は、血液障害関連疾患の調節において役割を果たす。従って、13249活性のモジュレーターは、血液障害（好中球減少および／または好中球数増加により特徴付けられる疾患が挙げられるが、これらに限定されない）の処置において、有用である。本発明の13249ポリペプチドは、13249活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

40

【0140】

本発明の種々の局面は、以下の小節において、さらに詳細に記載される：

（スクリーニングアッセイ：）

本発明は、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302

50

タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質、または13249タンパク質に結合するか、例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の発現あるいは131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の活性に対して刺激効果または阻害効果を有するか、あるいは例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の基質の発現または活性に対して刺激効果または阻害効果を有する、モジュレーター（すなわち、候補化合物もしくは試験化合物または候補薬剤もしくは試験薬剤（例えば、ペプチド、ペプチド模倣物、低分子（有機または無機）または他の薬物））を同定するための方法（これは、本明細書中で「スクリーニングアッセイ」とも呼ばれる）を提供する。本明細書中に記載のアッセイを使用して同定される化合物は、血液障害を処置するのに有用であり得る。

【0141】

これらのアッセイは、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質、または13249タンパク質に結合する化合物、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質、または13249タンパク質と相互作用する他の細胞内タンパク質または細胞外タンパク質に結合する化合物、および他の細胞内タンパク質または細胞外タンパク質と131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク

質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質、または13249タンパク質との相互作用を妨害する化合物を同定するように設計されている。例えば、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質、または13249タンパク質（これは、膜貫通レセプター型タンパク質である）の場合、このような技術は、このようなレセプターのためのリガンドを同定し得る。131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質、または13249タンパク質のリガンドまたは基質は、例えば、血液障害の少なくとも1つの症状に対して使用され得る。このような化合物としては、ペプチド、抗体、または有機低分子化合物もしくは無機低分子化合物が挙げられ得るがこれらに限定されない。このような化合物はまた、他の細胞性タンパク質を含み得る。

【0142】

アッセイによって同定される化合物（例えば、本明細書に記載の化合物）は、例えば、血液障害を処置するのに有用であり得る。血液障害状態が、細胞または組織における、全体的に低いレベルの131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の遺伝子発現および／あるいは131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249のタンパク質により生じる場合、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249のタンパク質と相互作用する化合物は、結合した131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249のタンパク質の活性を強調するかまたは増幅する化合物を含み得る。このような化合物は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249のタンパク質活性のレベルの効果的な増大を引き起し、したがって、症状を改善する。

【0143】

他の例において、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の遺伝子における変異は、血液障害に至る有害な効果を有する、異常型または過剰量の、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質、または13249タンパク質を生じさせ得る。同様に、生理学的状態は、血液障害に至る、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の遺伝子発現の過剰な増大を引き起こし得る。このような場合、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質、または13249タンパク質に結合する化合物は、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質、または13249タンパク質の活性を阻害するタンパク質として同定され得る。本節で記載されるような技術によって同定される化合物の有効性を試験するためのアッセイは、本明細書中に議論されている。

【0144】

1つの実施形態において、本発明は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249のタンパク質またはポリペプチドあるいはそれらの生物学的に活性な部分の基質である候補化合物または試験化合物をスクリーニングするためのアッセイを提供する。別の実施形態において、本発明は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249のタンパク質またはポリペ

チドまたはその生物学的活性な部分に結合するかまたはその活性を調節する候補化合物または試験化合物をスクリーニングするためのアッセイを提供する。本発明の試験化合物は、以下に挙げられる当該分野で公知のコンビナトリアルライブラリー法における多くのアプローチのうちの任意のものを使用して得られ得る：生物学的ライブラリー；空間的にアドレス可能な並列固相ライブラリーまたは液相ライブラリー；デコンボリューション処理を必要とする合成ライブラリー法；「1ビーズ1化合物」ライブラリー法；およびアフィニティクロマトグラフィー選択を使用する合成ライブラリー法。生物学的ライブラリーアプローチは、ペプチドライブラリーに限定されるが、他の4つのアプローチは、化合物の、ペプチドライブラリー、非ペプチドオリゴマーライブラリー、または低分子ライブラリーに適用可能である (Lam, K. S. (1997) *Anticancer Drug Des.* 12:145)。

10

【0145】

分子ライブラリーの合成のための方法の例は、例えば、以下において、当該分野で見出され得る：DeWittら (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 90:6909；Erbら (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:11422；Zuckermannら (1994)、*J. Med. Chem.* 37:2678；Chora (1993) *Science* 261:1303；Carrellら (1994) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33:2059；Carrellら (1994) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33:2061；およびGallopら (1994) *J. Med. Chem.* 37:1233

20

。

【0146】

化合物のライブラリーは、溶液中 (例えば、Houghten (1992) *Biotechniques* 13:412~421)、またはビーズ上 (Lam (1991) *Nature* 354:82~84)、チップ上 (Fodor (1993) *Nature* 364:555~556)、細菌上 (Ladner、米国特許第5,223,409号)、芽胞上 (Ladner、USP'409号)、プラスミド上 (Cullら (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:1865~1869) またはフェージ上 (ScottおよびSmith (1990) *Science* 249:386~390)；(Devlin (1990) *Science* 249:404~406)；(Cwirllaら (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87:6378~6382)；(Felici (1991) *J. Mol. Biol.* 222:301~310)；(Ladner 前出) に提示され得る。

30

【0147】

1つの実施形態において、アッセイは、細胞ベースのアッセイであり、ここで131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質、もしくは13249タンパク質またはその生物学的に活性な部分を発現する細胞を、試験化合物と接触させ、そして試験化合物が131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の活性を調節する能力を決定する。試験化合物が131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、73

40

50

66、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の活性を調節する能力の決定を、例えば、細胞内カルシウム、 IP_3 、cAMP、またはジアシルグリセロール濃度、細胞内タンパク質のリン酸化プロフィール、細胞増殖および／または移動、例えば、細胞表面接着分子もしくは造血に関連する遺伝子の遺伝子発現、あるいは131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249により調節される転写因子の活性をモニタリングすることによって達成し得る。この細胞は、哺乳動物由来（例えば、神経細胞由来）であり得る。1つの実施形態において、レセプタードメインと相互作用する化合物が、リガンドとして（すなわち、レセプターに結合し、シグナル伝達経路を調節するよう）機能するそれらの能力についてスクリーニングされ得る。リガンドの同定、およびリガンドーレセプター複合体の活性の測定は、この相互作用のモジュレーター（例えば、アンタゴニスト）の同定を導く。このようなモジュレーターは、血液障害の処置に有用であり得る。

【0148】

基質への131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の結合を調節する試験化合物の能力、あるいは131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249に結合する試験化合物の能力もまた、決定され得る。基質への131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の結合を調節する試験化合物の能力の決定は、例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の基質を、放射性同位体または酵素標識とカップリングさせることによって達成され得、その結果、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249への、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の基質の結合は、複合体中の標識された131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の基質を検出することによって、決定され得る。

5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0、または1 3 2 4 9はまた、放射性同位体または酵素標識とカップリングされて、複合体中の1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0、または1 3 2 4 9の基質への1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0、または1 3 2 4 9の結合を調節する試験化合物の能力をモニタリングし得る。1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0、または1 3 2 4 9と結合する試験化合物の能力の決定は、例えば、その化合物と、放射性同位体または酵素標識とをカップリングさせることによって達成され、その結果、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0、または1 3 2 4 9へのこの化合物の結合は、複合体中の標識された1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0、または1 3 2 4 9の化合物を検出することによって決定され得る。例えば、化合物（例えば、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0、または1 3 2 4 9のリガンドまたは基質）を、 ^{125}I 、 ^{35}S 、 ^{14}C 、または ^3H で、直接的または間接的のいずれかで標識し得、そしてこの放射性同位体が、放射線の直接的な計数によってか、またはシンチレーション計数によってかで検出され得る。化合物はさらに、例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、またはルシフェラーゼで酵素標識され得、そして適切な基質の産物への変換を測定することによって、この酵素標識を検出し得る。

【0149】

相互作用するもののいずれも標識することなく、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0、または1 3 2 4 9と相互作用する化合物（例えば、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0、または1 3 2 4 9のリガンドまたは基質）の能力を決定することもまた、本発明の範囲内である。例えば、微視的生理機能測定器を使用して、化合物も1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6

6、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249のいずれも標識することなく、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249との化合物の相互作用を検出し得る (McConnell, H. M. ら (1992) Science 257:1906-1912)。本明細書中で使用される場合、「微視的生理機能測定器 (microphysiometer)」(例えば、細胞センサー (Cytosensor)) は、光アドレス可能な電位差計センサー (LAPS) を使用して、細胞がその環境を酸性化する速度を測定する分析機器である。この酸性化速度の変化を、化合物と131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249との間の相互作用の指標として使用し得る。

10

【0150】

別の実施形態において、アッセイは、細胞ベースのアッセイであり、これは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の標的分子(例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の基質)を発現する細胞を、試験化合物と接触させる工程、ならびにこの試験化合物が、この131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の標的分子の活性を調節(例えば、刺激または阻害)する能力を決定する工程を包含する。この試験化合物が、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の標的分子の活性を調節する能力の決定は、例えば、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質、または13249タンパク質が、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の標的分子と結

20

30

40

50

合または相互作用する能力を決定することによって、達成され得る。

【0151】

131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質、または13249タンパク質あるいはこれらの生物学的に活性なフラグメントが、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の標的分子と結合または相互作用する能力の決定は、直接結合の決定に関して上記の方法の1つによって、達成され得る。好ましい実施形態において、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質、または13249タンパク質が131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249の標的分子と結合または相互作用する能力の決定は、その標的分子の活性を決定することによって、達成され得る。例えば、この標的分子の活性は、その標的の細胞セカンドメッセンジャー（すなわち、細胞内 Ca^{2+} 、ジアシルグリセロール、 IP_3 、cAMP）の誘導を検出すること、適切な基質への標的の触媒活性／酵素活性を検出すること、レポーター遺伝子（検出可能なマーカー（例えば、ルシフェラーゼ）をコードする核酸に作動可能に連結された標的応答性調節エレメントを含む）の誘導を検出すること、または標的で調節された細胞応答（例えば、遺伝子発現）を検出することにより、決定され得る。

【0152】

なお別の実施形態において、本発明のアッセイは無細胞アッセイであり、ここで、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質またはこれらの生物学的に活性な部分は、試験化合物と接触され、そして試験化合物が、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質またはこれらの生物学的に活性な部分に結合する能力が決定される。本発明のアッセイにおいて使用される131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、18

71、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質の好ましい生物学的に活性な部分は、非131分子、非148分子、非199分子、非12303分子、非13906分子、非15513分子、非17822分子、非302分子、非5677分子、非194分子、非14393分子、非28059分子、非7366分子、非12212分子、非1981分子、非261分子、非12416分子、非270分子、非1410分子、非137分子、非1871分子、非13051分子、非1847分子、非1849分子、非15402分子、非340分子、非10217分子、非837分子、非1761分子、非8990分子、もしくは非13249分子との相互作用に關与するフラグメント（例えば、高い表面確立スコアを有するフラグメント）を含む。試験化合物の、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質への結合は、上記のように直接的にかまたは間接的にかのいずれかで測定され得る。好ましい実施形態において、このアッセイは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質またはこれらの生物学的に活性な部分を、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質と相互作用する能力を決定する工程を包含し、ここで、試験化合物が131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質と相互作用する能力を決定する工程は、試験化合物が、既知の化合物と比較して優先的に131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249あるいはこれらの生物学的に活性な部分に結合する能力を決定する工程を含む。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の、既知の標的タンパク質との相互作用を調節する化合物は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質（特に、変異体131タンパク質、変異体148タンパ

10

20

30

40

50

ク質、変異体199タンパク質、変異体12303タンパク質、変異体13906タンパク質、変異体15513タンパク質、変異体17822タンパク質、変異体302タンパク質、変異体5677タンパク質、変異体194タンパク質、変異体14393タンパク質、変異体28059タンパク質、変異体7366タンパク質、変異体12212タンパク質、変異体1981タンパク質、変異体261タンパク質、変異体12416タンパク質、変異体270タンパク質、変異体1410タンパク質、変異体137タンパク質、変異体1871タンパク質、変異体13051タンパク質、変異体1847タンパク質、変異体1849タンパク質、変異体15402タンパク質、変異体340タンパク質、変異体10217タンパク質、変異体837タンパク質、変異体1761タンパク質、変異体8990タンパク質、もしくは変異体13249タンパク質)の活性を調節するのに有用であり得る。 10

【0153】

別の実施形態において、アッセイは、無細胞アッセイであり、ここで、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質、またはその生物学的に活性な部分が試験化合物と接触され、そしてその試験化合物が131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質またはその生物学的に活性な部分の活性を調節(例えば、刺激または阻害)する能力が決定される。この試験化合物が131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質の活性を調節する能力の決定は、例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の標的分子に結合する能力を、直接的結合の決定のための上記方法の1つによって決定することにより、達成され得る。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質が131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の標的分子に結合する能力を決定することはまた、リアルタイムのBiomolecular Interaction Analysis (BIA)のような技術を用いて達成され得る(Sjolander, S. およびUrbaniczky, C. (1991) Anal. Chem. 63: 2338~2345 およびSzaboら (1995) Curr. Opin. Stru 50

ct. Biol. 5:699~705)。本明細書において用いる場合、「BIA」は、いずれの相互作用物（例えば、BIACore）も標識することなく、リアルタイムで生体特異的相互作用を研究するための技術である。表面プラズモン共鳴（surface plasmon resonance）（SPR）の光学的現象（optical phenomenon）における変化は、生物学的分子の間のリアルタイム反応の指標として用いられ得る。

【0154】

別の実施形態において、この試験化合物が131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質の活性を調節する能力の決定は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質が、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の標的分子の下流エフェクター活性をさらに調節する能力を決定することにより、達成され得る。例えば、このエフェクター分子の適切な標的に対する活性が決定され得るかまたはこのエフェクターの適切な標的に対する結合が、上に記載のように決定され得る。

【0155】

なお別の実施形態において、無細胞アッセイは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質またはその生物学的に活性な部分に、この131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質に結合する既知の化合物を接触させてアッセイ混合物を形成させる工程、このアッセイ混合物を、試験化合物と接触させる工程、およびこの試験化合物が131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質と相互作用する能力を決定する工程を包含し、ここで、この試験化合物が131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質と相互作用する能力を決定する工程は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質が、131、14

8、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の標的分子と優先的に結合するか、またはその131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の標的分子の活性を優先的に調節する能力を決定する工程を包含する。

10

【0156】

本発明の上記アッセイ方法の1つより多い実施形態において、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249またはその標的分子のいずれかを固定して、そのタンパク質の一方または両方の非複合体化形態からの複合体化形態の分離を促進し、そしてそのアッセイの自動化に適用させることが、望ましくあり得る。試験化合物の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質への結合、または候補化合物の存在下および非存在下での131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質との相互作用は、これらの反応物を収容するために適切な任意の容器内で、達成され得る。このような容器の例には、マイクロタイタープレート、試験管、および微小遠心管が挙げられる。1つの実施形態において、そのタンパク質の一方または両方がマトリックスに結合することを可能にするドメインを付加する融合タンパク質が、提供され得る。例えば、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ/131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の融合タンパク質またはグルタチオン-S-トランスフェラーゼ/標的融合タンパク質は、グルタチオンセファロースビーズ（Sigma Chemical、St. Louis、MO）またはグルタチオン誘導体化マイクロタイタープレート上に吸着され得、次いで、これらは、試験化合物と合わせられるか、あるいは試験化合物および非吸着の標的タンパク質または131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質のいずれかと合わせられ、そしてこの混合物が、複合体形成に貢献する条件下（例えば、塩およびpHに関して生理学的条件）でインキュベートされる。インキュベーションに続いて、ビーズまたはマイクロタイタープレートウェルを洗浄して、結合していないあらゆる成分を除去し、ビーズの場合にはマトリックスを固定し、例えば、上記のように、複合体を直接的または間接的のいずれかで決定する。あるいは、複合体がマトリックスから解離され得、そして131、148、199、12303、13906、15513、

20

30

40

50

17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の結合レベルまたは活性レベルを、標準的な技術を使用して決定し得る。

【0157】

タンパク質をマトリックス上に固定するための他の技術もまた、本発明のスクリーニングアッセイにおいて使用され得る。例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質または131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の標的分子のいずれかが、ビオチンとストレプトアビジンとの結合体化を利用して固定され得る。ビオチン化された131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質または標的分子は、当該分野において公知の技術を使用して、ビオチンNHS（N-ヒドロキシスクシンイミド）から調製され得（例えば、ビオチン化キット、Pierce Chemicals、Rockford、IL）、そしてストレプトアビジン被覆した96ウェルのプレート（Pierce Chemical）のウェルに固定され得る。あるいは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質または標的分子と反応性であるが、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質の標的分子への結合を妨害しない抗体が、そのプレートのウェルに誘導体化され得、そして結合していない標的またはタンパク質が、抗体の結合体化によってウェル内にトラップされ得る。このような複合体を検出するための方法には、GST固定複合体に関しての上記のものに加えて、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質または標的分子と反応性の抗体を使用する複合体の免疫検出、ならびに131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質または標的分子に関する酵素活性の検出に依存する酵素結合アッセイが挙げられる。

【0158】

別の実施形態において、131、148、199、12303、13906、1551 50

3、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の発現のモジュレーターは、細胞が候補化合物と接触され、そして細胞中での131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のmRNAまたはタンパク質の発現が決定される方法において同定される。候補化合物の存在下での131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のmRNAまたはタンパク質の発現のレベルは、候補化合物の非存在下での131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のmRNAまたはタンパク質の発現のレベルと比較される。次いで、候補化合物は、この比較に基づき、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の発現のモジュレーターとして同定され得る。例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のmRNAまたはタンパク質の発現が、候補化合物の非存在下よりも存在下で多い（統計的に有意に多い）場合、候補化合物は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のmRNAまたはタンパク質発現の刺激物質として同定される。あるいは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のmRNAまたはタンパク質の発現が、候補化合物の非存在下よりも存在下でより低い（統計学的に有意に低い）場合、候補化合物は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のmRNAまたはタンパク質発現のインヒビターとして同定される。細胞中での131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のmRNA発現またはタンパク質発現のレベルは、131、148、199、12303、13906、15513、

17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のmRNAまたはタンパク質の検出について本明細書中に記載される方法により決定され得る。

【0159】

本発明のなお別の局面において、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質は、ツーハイブリッドアッセイまたはスリーハイブリッドアッセイ（例えば、米国特許第5,283,317号；Zervosら、(1993) Cell 72:223~232；Maduraら(1993) J. Biol. Chem. 268:12046~12054；Bartelら(1993) Biotechniques 14:920~924；Iwabuchiら(1993) Oncogene 8:1693-1696；およびBrent WO94/10300を参照のこと）において「ベイト(bait)タンパク質」として使用されて、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249（「131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249-bp」）と結合または相互作用し、そして131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の活性に関与する他のタンパク質を同定し得る。このような131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の結合タンパク質はまた、例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の媒介性シグナル伝達経路の下流エレメントとして、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質または131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、

137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の標的によるシグナル伝達に關与する可能性がある。あるいは、このような131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の結合タンパク質は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のインヒビターである可能性がある。

10

【0160】

ツーハイブリッドシステムは、別個のDNA結合ドメインおよび活性化ドメインからなる大半の転写因子のモジュラー性質に基づく。手短には、このアッセイは、2つの異なるDNA構築物を利用する。1つの構築物において、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質をコードする遺伝子は、公知の転写因子（例えば、GAL-4）のDNA結合ドメインをコードする遺伝子に融合される。もう一方の構築物において、同定されていないタンパク質（「プレイ（prey）」または「サンプル」）をコードするDNA配列のライブラリー由来のDNA配列は、公知の転写因子の活性化ドメインをコードする遺伝子に融合される。「ベイト」タンパク質および「プレイ」タンパク質がインビボで相互作用して131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249に依存性の複合体を形成し得る場合、転写因子のDNA結合ドメインおよび活性化ドメインは、近接する。このように近接することにより、転写因子に応答性の転写調節部位に作動可能に連結したレポーター遺伝子（例えば、LacZ）の転写が可能になる。レポーター遺伝子の発現が、検出され得、そして機能的転写因子を含む細胞コロニーは、単離され得、そして131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質と相互作用するタンパク質をコードするクローン化遺伝子を得るために使用され得る。

20

30

【0161】

別の局面において、本発明は、本明細書中に記載されるアッセイの2つ以上の組み合わせに關する。例えば、調節剤は、細胞ベースのアッセイまたは無細胞アッセイを用いて同定され得、そして131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249のタンパク質の活性を調節する因子の能力は、例えば、動物（例えば、本明細書中に記載される、血液障害の動物モデル）においてインビボで確認され得る。

40

【0162】

本発明はさらに、上記のスクリーニングアッセイによって同定される新規薬剤に關する。従って、適切な動物モデルにおいて、本明細書中で記載されるように同定された薬剤を

50

さらに使用することは本発明の範囲内である。例えば、本明細書中に記載されるように同定された薬剤（例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の調節剤、アンチセンスの131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の核酸分子、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249に特異的な抗体、または131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、もしくは13249の結合パートナー）は、このような薬剤を用いる処置の効果、毒性、または副作用を決定するために、動物モデルにおいて使用され得る。あるいは、本明細書中に記載されるように同定される薬剤は、このような薬剤の作用の機構を決定するために、動物モデルにおいて使用され得る。さらに、本発明は、本明細書中に記載されるような処置についての上記スクリーニングアッセイによって同定された新規薬剤の使用に関する。

【0163】

任意の化合物（上記アッセイ系において同定されるような化合物が挙げられるがこれらに限定されない）が、血液障害を処置する能力について試験され得る。血液障害の少なくとも1つの症状に対するこのような能力を示す化合物の同定のための細胞ベースのアッセイおよび動物モデルベースのアッセイは、本明細書中に記載される。

【0164】

さらに、血液障害の動物ベースのモデル（例えば、本明細書中に記載されるようなモデル）は、血液障害を処置し得る化合物を同定するために使用され得る。このような動物モデルは、血液障害を処置する上で有効であり得る薬物、医薬品、治療、および介入の同定のための試験基質として使用され得る。例えば、動物モデルは、血液障害を処置する能力を示すことが予測される化合物に対して、曝露された動物における血液障害のこのような改善を導くのに十分な濃度および十分な時間、曝露され得る。この曝露に対する動物の応答は、処置の前および後の血液障害の症状の逆転を評価することによりモニタリングされ得る。

【0165】

介入に関して、血液障害の任意の局面を逆転する任意の処置が、ヒト血液障害治療介入の候補として考慮されるべきである。試験薬剤の投薬量は、用量応答曲線を得ることによって決定され得る。

【0166】

さらに、遺伝子発現パターンは、血液障害の少なくとも1つの症状に対する化合物の能力を評価するために使用され得る。例えば、1つ以上の遺伝子の発現パターンは、「遺伝子発現プロファイル」または「転写プロファイル」の一部を形成し得、次いで、このような評価において使用され得る。本明細書中で使用される場合、「遺伝子発現プロファイル」または「転写プロファイル」は、所定のセットの条件下で、所定の組織または細胞型について獲得されるmRNA発現のパターンを含む。遺伝子発現プロファイルは、例えば、ディファレンシャルディスプレイ手順、ノーザン分析、および／またはRT-PCRを使用することによって、作製され得る。1つの実施形態において、131、148、199

、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子配列は、このような遺伝子発現プロファイルの作製および確証のためのプローブおよび／またはPCRプライマーとして使用され得る。

【0167】

遺伝子発現プロファイルは、細胞および／または動物ベースのモデル系における、既知の状態（心臓血管疾患または正常のいずれか）について特徴付けられ得る。その後、これらの既知の遺伝子発現プロファイルは、効果を確認するために比較され得、試験化合物は、このような遺伝子発現プロファイルを改変する必要がある、そしてそのプロファイルをより望ましいプロファイルの化合物とより緊密に類似させる必要がある。

10

【0168】

例えば、化合物の投与は、血液障害疾患モデル系の遺伝子発現プロファイルを、コントロール系とより緊密に類似させ得る。あるいは、化合物の投与は、コントロール系の遺伝子発現プロファイルに、血液障害または血液障害疾患状態を模倣させ始め得る。このような化合物は、例えば、目的の化合物のさらなる特徴付けにおいて使用され得るか、または、さらなる動物モデルの作製において使用され得る。

【0169】

（細胞ベースおよび動物ベースのモデル系）

20

血液障害のためのモデルとして作用する、細胞ベースおよび動物ベースの系が、本明細書中に記載される。これらの系は、種々の適用において使用され得る。例えば、細胞ベースおよび動物ベースのモデル系を使用して、心臓血管疾患に関連する、差次的に発現される遺伝子（例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249）をさらに特徴付けし得る。さらに動物ベースおよび細胞ベースのアッセイは、以下に記載されるような血液障害を回復させ得る化合物を同定するように設計された、スクリーニングストラテジーの一部として使用され得る。従って、動物ベースおよび細胞ベースのモデルを使用して、血液障害を処置する際に有効であり得る薬物、医薬品、治療および介入を同定し得る。さらに、このような動物モデルを使用して、動物被験体におけるLD50およびED50を決定し得、そしてこのようなデータを使用して、潜在的な血液障害処置のインビボでの効力を決定し得る。

30

【0170】

（動物ベースの系）

血液障害の動物ベースのモデル系としては、非組換え動物および操作されたトランスジェニック動物が挙げられ得るがこれらに限定されない。

【0171】

血液障害についての非組換え動物モデルとしては、例えば、遺伝的モデルが挙げられ得る。

40

【0172】

さらに、血液障害を示す動物モデルは、例えば、当業者に周知であるトランスジェニック動物を作製するための技術とともに、上記の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子配列を使用することによって、操作され得る。例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、

50

1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子配列が、目的の動物のゲノムに導入され得、そしてこの目的の動物のゲノムにおいて過剰発現され得るか、あるいは内因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子配列が存在する場合、これらは、過剰発現され得るか、また、あるいは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子発現を過少発現させるかまたはこれらの遺伝子発現を不活化させるために破壊され得るかのいずれかであり得る。

【0173】

本発明の宿主細胞をまた使用して、非ヒトトランスジェニック動物を作製し得る。例えば、1つの実施形態において、本発明の宿主細胞は、受精卵または胚性幹細胞であり、この細胞に、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のコード配列が導入されている。次いで、このような宿主細胞を使用して、非ヒトトランスジェニック動物を作製し得、ここで、外因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の配列が、それらのゲノムまたは相同組換え動物に導入され、ここで、内因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の配列が、変更されている。このような動物は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の機能および／または活性を研究するため、ならびに131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性のモジュレーターを同定および／または評価するために、有用である。本明細書中で使用される場合、「トランスジェニック動物」は、非ヒト動物であり、好ましくは、哺乳動物であり、より好ましくは、ラットまたはマウスのようなげっ歯類であり、ここで、これらの動物の1つ以上の細胞が、導入遺伝子を含む。トランスジェニック動物の他の例としては、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ヤギ、ニワトリ、両生類などが挙げられる。導入遺伝子は、外因性DNAであり、この外因性DNAは、トランスジェニック動物が成長する細胞のゲノムに取り込まれ、かつ成熟動物のゲノムにおいて維持され、それによってこのトランスジェニック動物の1つ以上の細胞型または組織における、コードされた遺伝子産物の発現を指向する。本明細書中で使用される場合、「相同組換え動物」は、非ヒト動物であり、好ましくは、哺乳動物であ

り、より好ましくは、マウスであり、ここで、内因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子は、この内因性遺伝子と、その動物の成長前にこの動物の細胞（例えば、動物の胎児性細胞）に導入された外因性DNA分子との間の相同組換えによって変更されている。

【0174】

本発明の方法において使用されるトランスジェニック動物は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のコード核酸を、受精卵の雄前核に、例えば、マイクロインジェクション、レトロウイルス感染によって導入し、そして卵母細胞を偽妊娠雌養母動物において成長させることによって作製され得る。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のcDNA配列は、導入遺伝子として、非ヒト動物のゲノムに導入され得る。あるいは、ヒトの131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子の非ヒトホモログ（例えば、マウスまたはラットの131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子）が、導入遺伝子として使用され得る。あるいは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子ホモログ（例えば、別の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のファミリーメンバー）は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のcDNA配列へのハイブリダイゼーションに基づいて単離され得、そして導入遺伝子として使用され得る。イントロン配列およびポリアデニル化シグナルもまた、導入遺伝子の発現の効力を増加させるように、この導入遺伝子に含まれ得る。組織特異的調節配列は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の導入遺伝子に作動可能に連結されて、131、148、199、12303、13906、15513、17822

、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質の発現を特定の細胞に指向し得る。胚操作およびマイクロインジェクションを介して、トランスジェニック動物（特に、マウスのような動物）を作製するための方法は、当該分野において慣習的であり、例えば、以下に記載されている：米国特許第4,736,866号および同第4,870,009号（両方とも、Lederらによる）、米国特許第4,873,191号（Wagnerらによる）、ならびにHogan, B., Manipulating the Mouse Embryo (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 1986)。類似の方法が、他のトランスジェニック動物の作製のために使用される。トランスジェニック始原 (founder) 動物は、そのゲノムにおける131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の導入遺伝子の存在、および／あるいは動物の組織または細胞における131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のmRNAの発現に基づいて、同定され得る。次いで、トランスジェニック始原動物を使用して、導入遺伝子を保有するさらなる動物を育種し得る。さらに、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質をコードする導入遺伝子を有するトランスジェニック動物はさらに、他の導入遺伝子を有する他のトランスジェニック動物を産出し得る。

【0175】

相同組換え動物を作製するために、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子の少なくとも一部を含むベクターが調製され、このベクターに、欠失、付加または置換が導入されて、それによって、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子が変更される（例えば、機能的に破壊される）。この131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子は、ヒト遺伝子であり得るが、より好ましくは、ヒトの131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子の非ヒトホモログである。例えば、ラットの131、148、199、1

2303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子を使用して、マウスゲノムにおいて内因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子を変更するのに適切な、相同組換え核酸分子（例えば、ベクター）を構築し得る。好ましい実施形態において、相同組換え核酸分子は、相同組換えの際に、内因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子が機能的に破壊される（すなわち、もはや機能的タンパク質をコードしない；「ノックアウト」ベクターとも呼ばれる）ように、設計される。あるいは、相同組換え核酸分子は、相同組換えの際に、内因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子が変異されるか、さもなければ変更されるが依然として機能的タンパク質をコードする（例えば、上流の調節領域が変更され、それによって内因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質の発現を変更し得る）ように、設計され得る。相同組換え核酸分子において、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子の変更された部分は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子のさらなる核酸配列によって、その5'末端および3'末端に隣接され、相同組換え核酸分子によって保有される外因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子と、細胞（例えば、胚性幹細胞）中の内因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子との間に、相同組換えが生じることを可能にする。隣接するさらなる131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8

990または13249の核酸配列は、内因性遺伝子との首尾よい相同組換えに十分な長さの核酸配列である。代表的には、隣接したDNA（5'末端と3'末端の両方）の数キロベースが、この相同組換え核酸分子に含まれる（例えば、相同組換えベクターの記載については、Thomas, K. R. およびCapecechi, M. R. (1987) Cell 51:503を参照のこと）。相同組換え核酸分子は、細胞（例えば、胚性幹細胞株）に（例えば、エレクトロポレーションによって）導入され、そして導入された131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子が、内因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子と相同に組み換わる細胞が、選択される（例えば、Li, E. ら(1992) Cell 69:915を参照のこと）。次いで、これらの選択された細胞は、動物（例えば、マウス）の胚盤胞に注射され、凝集キメラを形成し得る。（例えば、Bradley, A. Teratocarcinomas and Embryonic Stem Cells: A Practical Approach, E. J. Robertson編 (IRL, Oxford, 1987) 113-152頁）を参照のこと）。次いで、キメラ胚は、適切な偽妊娠雌養母動物に移植され得、そしてこの胚は、生殖（term）され得る。生殖細胞において相同組換えされたDNAを含む子孫を使用して、動物を繁殖させ得、ここで、この動物の全ての細胞は、導入遺伝子の生殖系列伝達によって相同組換えされたDNAを含む。相同組換え核酸分子（例えば、ベクター）または相同組換え動物を構築するための方法は、以下にさらに記載される：Bradley, A. (1991) Current Opinion in Biotechnology 2:823-829、およびLe Mouellécらによる、PCT国際公開番号：WO 90/11354；Smithiesらによる、WO 91/01140；Zijlstraらによる、WO 92/0968；およびBernsらによる、WO 93/04169。

【0176】

別の実施形態において、本発明の方法において使用するためのトランスジェニック非ヒト動物が作製され得、この動物は、導入遺伝子の調節された発現を可能にする、選択された系を含む。このような系の1つの例は、バクテリオファージP1のcre/loxPリコンビナーゼ系である。cre/loxPリコンビナーゼ系の記載については、例えば、Laksóら(1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:6232-6236を参照のこと。リコンビナーゼ系の別の例は、Saccharomyces cerevisiaeのFLPリコンビナーゼ系である（O'Gormanら(1991) Science 251:1351-1355）。cre/loxPリコンビナーゼ系を使用して導入遺伝子の発現を調節する場合、Creリコンビナーゼおよび選択されたタンパク質の両方をコードする導入遺伝子を含む動物が、必要とされる。このような動物は、「二重」トランスジェニック動物の構築によって（例えば、2種のトランスジェニック動物（一方は、選択されたタンパク質をコードする導入遺伝子を含み、他方は、リコンビナーゼをコードする導入遺伝子を含む）を交配させることによって）提供され得る。

【0177】

本明細書中に記載される非ヒトトランスジェニック動物のクローンはまた、以下に記載される方法に従って作製され得る：Wilmut, I. ら(1997) Nature 385:810-813およびPCT国際公開番号WO 97/07668およびWO 97/07669。簡潔には、トランスジェニック動物由来の細胞（例えば、体細胞）が単離され得、そして増殖周期を出てG₀期に入るように誘導され得る。次いで、休止細胞が、例えば、電気パルスの使用を介して、この休止細胞が単離される同じ種の動物由来の除

核された卵母細胞に融合され得る。次いで、この再構築された卵母細胞は、桑実胚または未分化胚芽細胞が成長するように培養され、次いで、偽妊娠雌養母動物に移される。この雌養母動物に由来する子孫は、細胞（例えば、体細胞）が単離される動物のクローンである。

【0178】

次いで、容易に検出可能なレベルの131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のmRNAあるいは131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のペプチド（131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のエピトープに対する抗体を使用して、免疫細胞化学的に検出される）を発現する、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のトランスジェニック動物は、特徴的な血液障害を示す動物を同定するために、さらに評価されるべきである。

【0179】

（細胞ベースの系）

131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質をコードする、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子配列を含み、かつこれらを発現し、そしてさらに例えば、造血（hematopoiesis）に関連する細胞表現型を示す細胞を使用して、効果を示す化合物を同定し得る。このような細胞としては、以下が挙げられ得る：非組換え単球細胞株（例えば、U937（ATCC番号CRL-1593）、THP-1（ATCC番号TIB-202）、およびP388D1（ATCC番号TIB-63））；内皮細胞（例えば、ヒト臍静脈内皮細胞（HUEC）、ヒト微小血管内皮細胞（HMEC）、およびウシ大動脈内皮細胞（BAEC））；ならびに、一般的な哺乳動物細胞株（例えば、HeLa細胞およびCOS細胞（例えば、COS-7（ATCC番号CRL-1651））、血液学に関連する細胞を構成する上記の細胞）。さらに、このような細胞としては、組換えトランスジェニック細胞株が挙げられ得る。例えば、上で議論される、本発明の血液障害の動物モデルを使用して、この障害に対する細胞培養モデルとして使用され得る細胞株（これは、例えば、造血に関与する1種以上の細胞型を含む）を作製し得る。本発明の血液障害モデルのトランスジェニック動物由来の一次培養物が利用され得るが、連続した細胞株の作製が、好ましい。トランスジェニック動物から連続した細胞株を誘導するために使用され得る技術の例については、Smallら（1985）Mol. Cell Biol. 5：642-648を参照のこと。

【0180】

あるいは、例えば、造血に関与することが知られている細胞型の細胞は、細胞内での131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子発現の量を増加または減少させ得る配列でトランスフェクトされ得る。例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子配列は、目的の細胞のゲノムに導入され得、そしてこの目的の細胞のゲノムにおいて過剰発現され得るか、あるいは内因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子配列が存在する場合、これらは、過剰発現され得るか、またはあるいは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子を過少発現させるかまたはこれらの遺伝子発現を不活化させるために破壊され得るかのいずれかであり得る。

【0181】

131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子を過剰発現させるために、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子のコード部分は、目的の細胞型（例えば、内皮細胞）において遺伝子発現を駆動し得る調節配列に連結され得る。このような調節領域は、当業者に周知であり、そして過度な実験を行うことなく利用され得る。標的遺伝子を発現させるための組換え方法は、上に記載されている。

【0182】

内因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子配列の過少発現のために、このような配列は、単離され得、そして目的の細胞型のゲノムに再導入された場合、内因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の対立遺伝子が不活性化されるように、操作され得る。好ましくは、この操作された131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、187

1、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の配列は、遺伝子ターゲティングを介して導入され、その結果、内因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の配列は、操作された131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の配列を、細胞のゲノムに組み込む際に破壊される。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249遺伝子を用いた、宿主細胞のトランスフェクションは、上に記載されている。

【0183】

化合物で処置されたかあるいは131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249遺伝子を用いてトランスフェクトされた細胞は、例えば、造血に関連する表現型について試験され得る。

【0184】

131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の核酸のトランスフェクションは、標準的な技術（例えば、Ausubel（1989）前出、に記載される）を使用することによって、達成され得る。トランスフェクトされた細胞は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の組換え遺伝子配列の存在について、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のmRNAの発現および蓄積について、ならびに131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の組換えタンパク質産物の存在について、評価されるべきである。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子発現の減少が望ましい例において、標準的な技術を使用して、内因性の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059

、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子発現および／あるいは131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質産生の低下が達成されるか否かを、実証し得る。

【0185】

(予測医学)

本発明はまた、予測医学の分野に関し、ここにおいて、診断アッセイ、予後アッセイ、およびモニタリング臨床試験が、診断（予測）目的のために使用され、それによって個体を予防的に処置する。従って、本発明の1つの局面は、生物学的サンプル（例えば、血液、血清、細胞（例えば、内皮細胞）、または組織（例えば、血管組織））の状況において、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質および／または核酸の発現、ならびに131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性を決定し、それによって、個体が、血液障害の素因に罹患しているかまたは血液障害を被っているか否かを決定するための診断アッセイに関する。本発明はまた、個体が血液障害を発病する危険性があるか否かを決定するための、診断（または予測）アッセイを提供する。例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249遺伝子における変異が、生物学的サンプルにおいてアッセイされ得る。このようなアッセイは、診断目的または予測目的のために使用され得、それによって個体は、血液障害の発症前に、予防的に（*prophylactically*）処置される。

【0186】

本発明の別の局面は、臨床試験における、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の発現または活性に対する、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のモジュレーター（例えば、抗131抗体、抗148抗体、抗199抗体、抗12303抗体、抗13906抗体、抗15513抗体、抗17822抗体、抗302抗体、抗5677抗体、抗194抗体、抗14393抗体、抗28059抗体、抗7366抗体、抗12212抗体、抗1981抗体、抗261抗体、抗12416抗体、抗270抗体、抗1410抗体、抗137抗体、抗1871抗体、抗13051抗体、抗1847抗体、抗1849抗体、抗15402抗体、抗340抗体、抗10217抗体、抗837抗体、抗1761抗体、抗8990抗体または抗13249抗体、あるいは131、148、199、12303、1390

10

20

30

40

50

6、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のリボザイム)の影響のモニタリングに関する。

【0187】

これらの因子および他の因子は、以下の節で、さらに詳細に記載される。

【0188】

(A. 診断アッセイ)

被験体が疾患に罹患しているか否かを決定するために、生物学的サンプルが被験体から得られ得、そしてこの生物学的サンプルは、この生物学的サンプル中で、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質、あるいは131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質をコードする核酸(例えば、mRNAまたはゲノムDNA)を検出することができる、化合物または因子と接触され得る。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のmRNAまたはゲノムDNAを検出するために好ましい因子は、標識核酸プローブであり、このプローブは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のmRNAまたはゲノムDNAにハイブリダイズし得る。この核酸プローブは、例えば、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59もしくは配列番号61に示される131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の核酸またはそれらの一部(例えば、少なくとも15ヌクレオチド長、20ヌクレオチド長、25ヌクレオチド長、30ヌクレオチド長、35ヌクレオチド長、40ヌクレオチド長、45ヌクレオチド長、50ヌクレオチド長、100ヌクレオチド長、250ヌクレオチド長または500ヌクレオチド長であり、かつストリンジェントな条件下で、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のmRNAまたはゲノムDNAに特異的にハイブリダイズするのに十分であるオリゴヌクレオチド)であり得る。本発明の診断アッセイにおいて使用するのに適切な他のプローブが、本明細書中に記載されている。

【0189】

サンプル中で、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質を検出するのに好ましい因子は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質に結合し得る抗体であり、好ましくは、検出可能な標識を有する抗体である。抗体は、ポリクローナル抗体であり得るかまたは、より好ましくは、モノクローナル抗体であり得る。インタクトな抗体、またはそのフラグメント（例えば、FabまたはF(ab')₂）が、使用され得る。プローブまたは抗体に関して、用語「標識（された）」は、検出可能な物質をそのプローブまたは抗体にカップリング（すなわち、物理的に連結する）し、そして直接的に標識される別の試薬との反応性によってこのプローブまたは抗体を間接的に標識することによる、プローブまたは抗体の直接的な標識を含むことが意図される。間接的な標識の例は、蛍光標識されたストレプトアビジンで検出され得るように、蛍光標識された二次抗体を使用し、そしてビオチンでDNAプローブを末端標識する、一次抗体の検出を含む。

【0190】

用語「生物学的サンプル」は、被験体から単離された組織、細胞、および生物学的流体、ならびに被験体内に存在する組織、細胞、および流体を含むことが意図される。すなわち、本発明の検出方法を使用して、インビトロおよびインビボで、生物学的サンプル中の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のmRNA、タンパク質、またはゲノムDNAを検出し得る。例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のmRNAを検出するためのインビトロ技術としては、ノーザンハイブリダイゼーションおよびインサイチュハイブリダイゼーションが挙げられる。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質を検出するためのインビトロ技術としては、酵素結合イムノソルベント検定法（ELISA）、ウェスタンブロット、免疫沈降および免疫蛍光検査法が挙げられる。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のゲノムDNAを検出するためのインビトロ技術としては、サザンハイブリダイゼーションが挙げられる。さらに、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質を検出するためのインビボ技術は、標識された抗131抗体、抗148抗体、抗199抗体、抗12303抗体、抗1

3906抗体、抗15513抗体、抗17822抗体、抗302抗体、抗5677抗体、抗194抗体、抗14393抗体、抗28059抗体、抗7366抗体、抗12212抗体、抗1981抗体、抗261抗体、抗12416抗体、抗270抗体、抗1410抗体、抗137抗体、抗1871抗体、抗13051抗体、抗1847抗体、抗1849抗体、抗15402抗体、抗340抗体、抗10217抗体、抗837抗体、抗1761抗体、抗8990抗体または抗13249抗体を、被験体に導入することを含む。例えば、抗体は、被験体における存在および位置が、標準的な画像化技術によって検出され得る放射標識マーカーで、標識され得る。

【0191】

別の実施形態において、本方法はさらに、以下の工程を包含する：コントロール被験体から、コントロールの生物学的サンプルを得る工程；このコントロールサンプルを、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質、mRNAまたはゲノムDNAを検出することができる化合物または因子と接触させる工程であって、その結果、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質、mRNAまたはゲノムDNAの存在が、生物学的サンプル中で検出される、工程；ならびに、コントロールサンプルにおける131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質、mRNAまたはゲノムDNAの存在を、試験サンプルにおける131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質、mRNAまたはゲノムDNAの存在と比較する工程。

【0192】

(予後アッセイ)

本発明はさらに、異常な131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の発現または活性に関連する疾患を有するかまたはそのような疾患を発症する危険性のある被験体を同定するための方法に関する。

【0193】

本明細書中で使用される場合、用語「異常な」は、野生型の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の発現または活性から逸脱した、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の

発現または活性を含む。異常な発現または活性は、発現または活性の増加または減少、ならびに野生型の発生的な発現パターンまたは亜細胞の発現パターンに従わない、発現または活性を含む。例えば、異常な131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の発現または活性は、131遺伝子、148遺伝子、199遺伝子、12303遺伝子、13906遺伝子、15513遺伝子、17822遺伝子、302遺伝子、5677遺伝子、194遺伝子、14393遺伝子、28059遺伝子、7366遺伝子、12212遺伝子、1981遺伝子、261遺伝子、12416遺伝子、270遺伝子、1410遺伝子、137遺伝子、1871遺伝子、13051遺伝子、1847遺伝子、1849遺伝子、15402遺伝子、340遺伝子、10217遺伝子、837遺伝子、1761遺伝子、8990遺伝子または13249遺伝子における変異により、131遺伝子、148遺伝子、199遺伝子、12303遺伝子、13906遺伝子、15513遺伝子、17822遺伝子、302遺伝子、5677遺伝子、194遺伝子、14393遺伝子、28059遺伝子、7366遺伝子、12212遺伝子、1981遺伝子、261遺伝子、12416遺伝子、270遺伝子、1410遺伝子、137遺伝子、1871遺伝子、13051遺伝子、1847遺伝子、1849遺伝子、15402遺伝子、340遺伝子、10217遺伝子、837遺伝子、1761遺伝子、8990遺伝子または13249遺伝子が、過少発現または過剰発現される場合、ならびにこのような変異によって、非機能的な131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質または野生型様式で機能しないタンパク質（例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の基質と相互作用しないタンパク質、あるいは非131基質、非148基質、非199基質、非12303基質、非13906基質、非15513基質、非17822基質、非302基質、非5677基質、非194基質、非14393基質、非28059基質、非7366基質、非12212基質、非1981基質、非261基質、非12416基質、非270基質、非1410基質、非137基質、非1871基質、非13051基質、非1847基質、非1849基質、非15402基質、非340基質、非10217基質、非837基質、非1761基質、非8990基質または非13249基質と相互作用するタンパク質）が生じる状況、を含むことが意図される。

【0194】

本明細書中に記載されるアッセイ（例えば、前述の診断アッセイまたは以下のアッセイ）を使用して、疾患を有する被験体または疾患が発症する危険性のある被験体を同定し得る。生物学的サンプルを、被験体より取得し得、そして遺伝的変更の存在または非存在について試験し得る。例えば、このような遺伝的変更は、以下の少なくとも1つの存在を確認することにより検出され得る：1）131遺伝子、148遺伝子、199遺伝子、12303遺伝子、13906遺伝子、15513遺伝子、17822遺伝子、302遺伝子、5677遺伝子、194遺伝子、14393遺伝子、28059遺伝子、7366遺伝子、12212遺伝子、1981遺伝子、261遺伝子、12416遺伝子、270遺伝子、1410遺伝子、137遺伝子、1871遺伝子、13051遺伝子、1847遺伝子、1849遺伝子、15402遺伝子、340遺伝子、10217遺伝子、837遺伝子、1761遺伝子、8990遺伝子または13249遺伝子由来の1つ以上のヌクレオチドの検出、2）131遺伝子、148遺伝子、199遺伝子、12303遺伝子、13

9 0 6 遺伝子、1 5 5 1 3 遺伝子、1 7 8 2 2 遺伝子、3 0 2 遺伝子、5 6 7 7 遺伝子、
1 9 4 遺伝子、1 4 3 9 3 遺伝子、2 8 0 5 9 遺伝子、7 3 6 6 遺伝子、1 2 2 1 2 遺伝
子、1 9 8 1 遺伝子、2 6 1 遺伝子、1 2 4 1 6 遺伝子、2 7 0 遺伝子、1 4 1 0 遺伝
子、1 3 7 遺伝子、1 8 7 1 遺伝子、1 3 0 5 1 遺伝子、1 8 4 7 遺伝子、1 8 4 9 遺伝
子、1 5 4 0 2 遺伝子、3 4 0 遺伝子、1 0 2 1 7 遺伝子、8 3 7 遺伝子、1 7 6 1 遺伝
子、8 9 9 0 遺伝子または1 3 2 4 9 遺伝子への1つ以上のヌクレオチドの付加、3) 1 3
1 遺伝子、1 4 8 遺伝子、1 9 9 遺伝子、1 2 3 0 3 遺伝子、1 3 9 0 6 遺伝子、1 5 5
1 3 遺伝子、1 7 8 2 2 遺伝子、3 0 2 遺伝子、5 6 7 7 遺伝子、1 9 4 遺伝子、1 4 3
9 3 遺伝子、2 8 0 5 9 遺伝子、7 3 6 6 遺伝子、1 2 2 1 2 遺伝子、1 9 8 1 遺伝子、
2 6 1 遺伝子、1 2 4 1 6 遺伝子、2 7 0 遺伝子、1 4 1 0 遺伝子、1 3 7 遺伝子、1 8
7 1 遺伝子、1 3 0 5 1 遺伝子、1 8 4 7 遺伝子、1 8 4 9 遺伝子、1 5 4 0 2 遺伝子、
3 4 0 遺伝子、1 0 2 1 7 遺伝子、8 3 7 遺伝子、1 7 6 1 遺伝子、8 9 9 0 遺伝子また
は1 3 2 4 9 遺伝子の1つ以上のヌクレオチドの置換、4) 1 3 1 遺伝子、1 4 8 遺伝子
、1 9 9 遺伝子、1 2 3 0 3 遺伝子、1 3 9 0 6 遺伝子、1 5 5 1 3 遺伝子、1 7 8 2 2
遺伝子、3 0 2 遺伝子、5 6 7 7 遺伝子、1 9 4 遺伝子、1 4 3 9 3 遺伝子、2 8 0 5 9
遺伝子、7 3 6 6 遺伝子、1 2 2 1 2 遺伝子、1 9 8 1 遺伝子、2 6 1 遺伝子、1 2 4 1
6 遺伝子、2 7 0 遺伝子、1 4 1 0 遺伝子、1 3 7 遺伝子、1 8 7 1 遺伝子、1 3 0 5 1
遺伝子、1 8 4 7 遺伝子、1 8 4 9 遺伝子、1 5 4 0 2 遺伝子、3 4 0 遺伝子、1 0 2 1
7 遺伝子、8 3 7 遺伝子、1 7 6 1 遺伝子、8 9 9 0 遺伝子または1 3 2 4 9 遺伝子の染
色体再構築、5) 1 3 1 遺伝子、1 4 8 遺伝子、1 9 9 遺伝子、1 2 3 0 3 遺伝子、1 3
9 0 6 遺伝子、1 5 5 1 3 遺伝子、1 7 8 2 2 遺伝子、3 0 2 遺伝子、5 6 7 7 遺伝子、
1 9 4 遺伝子、1 4 3 9 3 遺伝子、2 8 0 5 9 遺伝子、7 3 6 6 遺伝子、1 2 2 1 2 遺伝
子、1 9 8 1 遺伝子、2 6 1 遺伝子、1 2 4 1 6 遺伝子、2 7 0 遺伝子、1 4 1 0 遺伝
子、1 3 7 遺伝子、1 8 7 1 遺伝子、1 3 0 5 1 遺伝子、1 8 4 7 遺伝子、1 8 4 9 遺伝
子、1 5 4 0 2 遺伝子、3 4 0 遺伝子、1 0 2 1 7 遺伝子、8 3 7 遺伝子、1 7 6 1 遺伝
子、8 9 9 0 遺伝子または1 3 2 4 9 遺伝子のメッセンジャーRNA転写物のレベルにおけ
る変更、6) ゲノムDNAのメチル化パターンのような、1 3 1 遺伝子、1 4 8 遺伝子、
1 9 9 遺伝子、1 2 3 0 3 遺伝子、1 3 9 0 6 遺伝子、1 5 5 1 3 遺伝子、1 7 8 2 2 遺
伝子、3 0 2 遺伝子、5 6 7 7 遺伝子、1 9 4 遺伝子、1 4 3 9 3 遺伝子、2 8 0 5 9 遺
伝子、7 3 6 6 遺伝子、1 2 2 1 2 遺伝子、1 9 8 1 遺伝子、2 6 1 遺伝子、1 2 4 1 6
遺伝子、2 7 0 遺伝子、1 4 1 0 遺伝子、1 3 7 遺伝子、1 8 7 1 遺伝子、1 3 0 5 1 遺
伝子、1 8 4 7 遺伝子、1 8 4 9 遺伝子、1 5 4 0 2 遺伝子、3 4 0 遺伝子、1 0 2 1 7
遺伝子、8 3 7 遺伝子、1 7 6 1 遺伝子、8 9 9 0 遺伝子または1 3 2 4 9 遺伝子の異常
な改変、7) 1 3 1 遺伝子、1 4 8 遺伝子、1 9 9 遺伝子、1 2 3 0 3 遺伝子、1 3 9 0
6 遺伝子、1 5 5 1 3 遺伝子、1 7 8 2 2 遺伝子、3 0 2 遺伝子、5 6 7 7 遺伝子、1 9
4 遺伝子、1 4 3 9 3 遺伝子、2 8 0 5 9 遺伝子、7 3 6 6 遺伝子、1 2 2 1 2 遺伝子、
1 9 8 1 遺伝子、2 6 1 遺伝子、1 2 4 1 6 遺伝子、2 7 0 遺伝子、1 4 1 0 遺伝子、1
3 7 遺伝子、1 8 7 1 遺伝子、1 3 0 5 1 遺伝子、1 8 4 7 遺伝子、1 8 4 9 遺伝子、1
5 4 0 2 遺伝子、3 4 0 遺伝子、1 0 2 1 7 遺伝子、8 3 7 遺伝子、1 7 6 1 遺伝子、8
9 9 0 遺伝子または1 3 2 4 9 遺伝子のメッセンジャーRNA転写物の非野生型スプライ
シングパターンの存在、8) 1 3 1 タンパク質、1 4 8 タンパク質、1 9 9 タンパク質、
1 2 3 0 3 タンパク質、1 3 9 0 6 タンパク質、1 5 5 1 3 タンパク質、1 7 8 2 2 タン
パク質、3 0 2 タンパク質、5 6 7 7 タンパク質、1 9 4 タンパク質、1 4 3 9 3 タンパ
ク質、2 8 0 5 9 タンパク質、7 3 6 6 タンパク質、1 2 2 1 2 タンパク質、1 9 8 1 タ
ンパク質、2 6 1 タンパク質、1 2 4 1 6 タンパク質、2 7 0 タンパク質、1 4 1 0 タン
パク質、1 3 7 タンパク質、1 8 7 1 タンパク質、1 3 0 5 1 タンパク質、1 8 4 7 タン
パク質、1 8 4 9 タンパク質、1 5 4 0 2 タンパク質、3 4 0 タンパク質、1 0 2 1 7 タ
ンパク質、8 3 7 タンパク質、1 7 6 1 タンパク質、8 9 9 0 タンパク質または1 3 2 4
9 タンパク質の非野生型レベル、9) 1 3 1 遺伝子、1 4 8 遺伝子、1 9 9 遺伝子、1 2
3 0 3 遺伝子、1 3 9 0 6 遺伝子、1 5 5 1 3 遺伝子、1 7 8 2 2 遺伝子、3 0 2 遺伝子

、5677遺伝子、194遺伝子、14393遺伝子、28059遺伝子、7366遺伝子、12212遺伝子、1981遺伝子、261遺伝子、12416遺伝子、270遺伝子、1410遺伝子、137遺伝子、1871遺伝子、13051遺伝子、1847遺伝子、1849遺伝子、15402遺伝子、340遺伝子、10217遺伝子、837遺伝子、1761遺伝子、8990遺伝子または13249遺伝子の対立遺伝子喪失、および10) 131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質の不適切な翻訳後修飾。

10

【0195】

本明細書中で記載されるように、131遺伝子、148遺伝子、199遺伝子、12303遺伝子、13906遺伝子、15513遺伝子、17822遺伝子、302遺伝子、5677遺伝子、194遺伝子、14393遺伝子、28059遺伝子、7366遺伝子、12212遺伝子、1981遺伝子、261遺伝子、12416遺伝子、270遺伝子、1410遺伝子、137遺伝子、1871遺伝子、13051遺伝子、1847遺伝子、1849遺伝子、15402遺伝子、340遺伝子、10217遺伝子、837遺伝子、1761遺伝子、8990遺伝子または13249遺伝子における遺伝的変異を検出するために使用され得る当該分野において公知の多くのアッセイが存在する。例えば、131遺伝子、148遺伝子、199遺伝子、12303遺伝子、13906遺伝子、15513遺伝子、17822遺伝子、302遺伝子、5677遺伝子、194遺伝子、14393遺伝子、28059遺伝子、7366遺伝子、12212遺伝子、1981遺伝子、261遺伝子、12416遺伝子、270遺伝子、1410遺伝子、137遺伝子、1871遺伝子、13051遺伝子、1847遺伝子、1849遺伝子、15402遺伝子、340遺伝子、10217遺伝子、837遺伝子、1761遺伝子、8990遺伝子または13249遺伝子における遺伝的変異は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）（例えば、米国特許第4,683,195号および同第4,683,202号を参照のこと）（例えば、アンカーPCRまたはRACE PCR）あるいは、ライゲーション連鎖反応（LCR）（例えば、Landegranら（1988）Science 241:1077-1080；およびNakazawaら（1994）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:360-364を参照のこと）においてプローブ／プライマーを使用して検出され得、これらのうちの後者は、131遺伝子、148遺伝子、199遺伝子、12303遺伝子、13906遺伝子、15513遺伝子、17822遺伝子、302遺伝子、5677遺伝子、194遺伝子、14393遺伝子、28059遺伝子、7366遺伝子、12212遺伝子、1981遺伝子、261遺伝子、12416遺伝子、270遺伝子、1410遺伝子、137遺伝子、1871遺伝子、13051遺伝子、1847遺伝子、1849遺伝子、15402遺伝子、340遺伝子、10217遺伝子、837遺伝子、1761遺伝子、8990遺伝子または13249遺伝子における点変異を検出するために特に有用であり得る（Abravayaら（1995）Nucleic Acids Res. 23:675-682を参照のこと）。この方法は、被験体から生物学的サンプルを収集する工程、このサンプルから核酸（例えば、ゲノムDNA、mRNAまたはこれらの両方）を単離する工程、（存在するならば）131遺伝子、148遺伝子、199遺伝子、12303遺伝子、13906遺伝子、15513遺伝子、17822遺伝子、302遺伝子、5677遺伝子、194遺伝子、14393遺伝子、28059遺伝子、7366遺伝子、12212遺伝子、1981遺伝子、261遺伝子、12416遺伝子、270遺伝子、1410遺伝子、137遺伝子、1871遺伝子、13051遺

20

30

40

50

伝子、1847 遺伝子、1849 遺伝子、15402 遺伝子、340 遺伝子、10217 遺伝子、837 遺伝子、1761 遺伝子、8990 遺伝子または13249 遺伝子のハイブリダイゼーションおよび増幅が生じるような条件下で、この核酸サンプルを、131 遺伝子、148 遺伝子、199 遺伝子、12303 遺伝子、13906 遺伝子、15513 遺伝子、17822 遺伝子、302 遺伝子、5677 遺伝子、194 遺伝子、14393 遺伝子、28059 遺伝子、7366 遺伝子、12212 遺伝子、1981 遺伝子、261 遺伝子、12416 遺伝子、270 遺伝子、1410 遺伝子、137 遺伝子、1871 遺伝子、13051 遺伝子、1847 遺伝子、1849 遺伝子、15402 遺伝子、340 遺伝子、10217 遺伝子、837 遺伝子、1761 遺伝子、8990 遺伝子または13249 遺伝子に特異的にハイブリダイズする1つ以上のプライマーと接触させる工程；
 ならびに増幅産物の存在または非存在を検出するかあるいは増幅産物のサイズを検出しそしてコントロールサンプルと長さを比較する工程を包含する。PCRおよび／またはLCRが、本明細書中に記載される変異を検出するために使用される任意の技術と組合わせて予備的増幅工程として使用するに望ましくあり得ることは、明白である。

【0196】

代替の増幅法としては以下が挙げられる：持続的配列増幅（Guatelli, J. C. ら（1990）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874-1878）、転写増幅系（Kwoh, D. Y. ら（1989）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-1177）、Q-βレプリカーゼ（Lizardi, P. M. ら（1988）Bio-Technology 6:1197）、または他の核酸増幅法のいずれか、その後の当業者に周知の技術を使用する増幅分子の検出。これらの検出スキームは、このような分子が非常に少数で存在する場合に、核酸分子の検出に特に有用である。

【0197】

代替の実施形態において、生物学的サンプル由来の131 遺伝子、148 遺伝子、199 遺伝子、12303 遺伝子、13906 遺伝子、15513 遺伝子、17822 遺伝子、302 遺伝子、5677 遺伝子、194 遺伝子、14393 遺伝子、28059 遺伝子、7366 遺伝子、12212 遺伝子、1981 遺伝子、261 遺伝子、12416 遺伝子、270 遺伝子、1410 遺伝子、137 遺伝子、1871 遺伝子、13051 遺伝子、1847 遺伝子、1849 遺伝子、15402 遺伝子、340 遺伝子、10217 遺伝子、837 遺伝子、1761 遺伝子、8990 遺伝子または13249 遺伝子における変異は、制限酵素切断パターンにおける変更によって同定され得る。例えば、サンプルおよびコントロールDNAが、単離され、（必要に応じて）増幅され、1つ以上の制限エンドヌクレアーゼで消化され、そしてフラグメント長サイズが、ゲル電気泳動によって決定され、そして比較される。サンプルとコントロールDNAとの間のフラグメント長サイズの差異は、サンプルDNA中の変異を示す。さらに、配列特異的リボザイム（例えば、米国特許第5,498,531号を参照のこと）の使用は、リボザイム切断部位の発生または喪失によって、特異的変異の存在についてスコア付けするために使用され得る。

【0198】

他の実施形態において、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249における遺伝的変異は、生物学的サンプル由来の核酸およびコントロール核酸（例えば、DNAまたはRNA）を、何百個または何千個のオリゴヌクレオチドプローブを含む高密度アレイにハイブリダイズさせることによって同定され得る（Crinin, M. T. ら（1996）Human Mutation 7:244-255；Kozal, M. J. ら（1996）Nature Medicine 2:753-759）。例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212

、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249における遺伝的変異は、Cronin, M. T. ら(1996)(上述)に記載されるような光生成DNAプローブを含む2次元アレイにおいて同定され得る。簡単には、プローブの第1のハイブリダイゼーションアレイを使用して、連続的で重複するプローブの線状アレイを作製することによって、サンプルおよびコントロールにおけるDNAの長鎖を通して走査して配列間の塩基変化を同定し得る。この工程は、点変異の同定を可能とする。この工程の後、検出される全ての改変体または変異に相補的なより小さな特定化されたプローブアレイを使用することによって、特異的変異の特徴付けを可能にする第2のハイブリダイゼーションアレイが続く。各変異アレイは、パラレルプローブセット、野生型遺伝子に対するある相補体および変異遺伝子に対する他の相補体から構成される。

【0199】

なお別の実施形態において、当該分野において公知の種々の配列決定反応のいずれかを使用して、生物学的サンプル中の131遺伝子、148遺伝子、199遺伝子、12303遺伝子、13906遺伝子、15513遺伝子、17822遺伝子、302遺伝子、5677遺伝子、194遺伝子、14393遺伝子、28059遺伝子、7366遺伝子、12212遺伝子、1981遺伝子、261遺伝子、12416遺伝子、270遺伝子、1410遺伝子、137遺伝子、1871遺伝子、13051遺伝子、1847遺伝子、1849遺伝子、15402遺伝子、340遺伝子、10217遺伝子、837遺伝子、1761遺伝子、8990遺伝子または13249遺伝子を直接的に配列決定し得、そして生物学的サンプル中の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の配列を、対応する野生型(コントロール)配列と比較することによって変異を検出し得る。配列決定反応の例としては、MaxamおよびGilbert(1977)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74:560またはSanger(1977)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74:5463によって開発された技術に基く反応が挙げられる。種々の自動化配列決定手順のいずれかが、質量分析法による配列決定(例えば、PCT国際公開番号WO94/16101; Cohenら(1996)Adv. Chromatogr. 36:127-162; およびGriffinら(1993)Appl. Biochem. Biotechnol. 38:147-159を参照のこと)を含む診断アッセイ(Naeve, C. W. (1995) Biotechniques 19:448-53)を行う場合に利用され得ることもまた、企図される。

【0200】

131遺伝子、148遺伝子、199遺伝子、12303遺伝子、13906遺伝子、15513遺伝子、17822遺伝子、302遺伝子、5677遺伝子、194遺伝子、14393遺伝子、28059遺伝子、7366遺伝子、12212遺伝子、1981遺伝子、261遺伝子、12416遺伝子、270遺伝子、1410遺伝子、137遺伝子、1871遺伝子、13051遺伝子、1847遺伝子、1849遺伝子、15402遺伝子、340遺伝子、10217遺伝子、837遺伝子、1761遺伝子、8990遺伝子または13249遺伝子における変異を検出するための他の方法としては、切断剤からの保護がRNA/RNA異種二重鎖またはRNA/DNA異種二重鎖中でミスマッチした塩基を検出するために使用される方法が挙げられる(Myersら(1985)Science 230:1242)。一般に、「ミスマッチ切断」の分野の技術は、野生型131配列、野生型148配列、野生型199配列、野生型12303配列、野生型13906配列、野生型15513配列、野生型17822配列、野生型302配列、野生型5677配列、野生型194配列、野生型14393配列、野生型28059配列、野生型7

3 6 6 配列、野生型 1 2 2 1 2 配列、野生型 1 9 8 1 配列、野生型 2 6 1 配列、野生型 1 2 4 1 6、野生型 2 7 0、野生型 1 4 1 0、野生型 1 3 7、野生型 1 8 7 1、野生型 1 3 0 5 1、野生型 1 8 4 7 配列、野生型 1 8 4 9 配列、野生型 1 5 4 0 2 配列、野生型 3 4 0 配列、野生型 1 0 2 1 7 配列、野生型 8 3 7 配列、野生型 1 7 6 1 配列、野生型 8 9 9 0 配列または野生型 1 3 2 4 9 配列を含む（標識された）RNA または DNA を、組織サンプルより得られた潜在の変異 RNA または DNA とハイブリダイズさせることによって形成される異種二重鎖を提供することによって開始する。二本鎖二重鎖は、コントロール鎖とサンプル鎖との間の塩基対ミスマッチに起因して存在するような二本鎖の一本鎖領域を切断する因子で処理される。例えば、ミスマッチ領域を酵素的に消化するために、RNA / DNA 二重鎖は RNase で処理され得、DNA / DNA ハイブリッドは S1 スクレアーゼで処理され得る。他の実施形態において、DNA / DNA 二重鎖または RNA / DNA 二本鎖のいずれかが、ヒドロキシルアミンまたは四酸化オスミウムで処理され、そして、ミスマッチ領域を消化するためにペリジンで処理される。ミスマッチ領域の消化後、次いで、生じた物質が、変異部位を決定するために変性ポリアクリルアミドゲル上でサイズで分けられる。例えば、Cotton ら（1988）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:4397 および Saleeba ら（1992）Methods Enzymol. 217:286-295 を参照のこと。好ましい実施形態において、コントロール DNA または RNA が、検出のために標識され得る。

【0201】

さらに別の実施形態において、ミスマッチ切断反応は、細胞のサンプルより得られた 1 3 1 cDNA、1 4 8 cDNA、1 9 9 cDNA、1 2 3 0 3 cDNA、1 3 9 0 6 cDNA、1 5 5 1 3 cDNA、1 7 8 2 2 cDNA、3 0 2 cDNA、5 6 7 7 cDNA、1 9 4 cDNA、1 4 3 9 3 cDNA、2 8 0 5 9 cDNA、7 3 6 6 cDNA、1 2 2 1 2 cDNA、1 9 8 1 cDNA、2 6 1 cDNA、1 2 4 1 6 cDNA、2 7 0 cDNA、1 4 1 0 cDNA、1 3 7 cDNA、1 8 7 1 cDNA、1 3 0 5 1 cDNA、1 8 4 7 cDNA、1 8 4 9 cDNA、1 5 4 0 2 cDNA、3 4 0 cDNA、1 0 2 1 7 cDNA、8 3 7 cDNA、1 7 6 1 cDNA、8 9 9 0 cDNA または 1 3 2 4 9 cDNA 中の点変異を検出およびマッピングするために規定された系において二本鎖 DNA 中のミスマッチ塩基対を認識する 1 つ以上のタンパク質（「DNA ミスマッチ修復」酵素と呼ばれる）を使用する。例えば、E. coli の mutY 酵素は、G / A ミスマッチで A を切断し、そして HeLa 細胞由来のチミジン DNA グリコシラーゼは、G / T ミスマッチで T を切断する（Hsu ら（1994）Carcinogenesis 15:1657-1662）。例示的实施形態に従って、1 3 1 配列、1 4 8 配列、1 9 9 配列、1 2 3 0 3 配列、1 3 9 0 6 配列、1 5 5 1 3 配列、1 7 8 2 2 配列、3 0 2 配列、5 6 7 7 配列、1 9 4 配列、1 4 3 9 3 配列、2 8 0 5 9 配列、7 3 6 6 配列、1 2 2 1 2 配列、1 9 8 1 配列、2 6 1 配列、1 2 4 1 6 配列、2 7 0 配列、1 4 1 0 配列、1 3 7 配列、1 8 7 1 配列、1 3 0 5 1 配列、1 8 4 7 配列、1 8 4 9 配列、1 5 4 0 2 配列、3 4 0 配列、1 0 2 1 7 配列、8 3 7 配列、1 7 6 1 配列、8 9 9 0 配列または 1 3 2 4 9 配列（例えば、野生型の 1 3 1 配列、1 4 8 配列、1 9 9 配列、1 2 3 0 3 配列、1 3 9 0 6 配列、1 5 5 1 3 配列、1 7 8 2 2 配列、3 0 2 配列、5 6 7 7 配列、1 9 4 配列、1 4 3 9 3 配列、2 8 0 5 9 配列、7 3 6 6 配列、1 2 2 1 2 配列、1 9 8 1 配列、2 6 1 配列、1 2 4 1 6 配列、2 7 0 配列、1 4 1 0 配列、1 3 7 配列、1 8 7 1 配列、1 3 0 5 1 配列、1 8 4 7 配列、1 8 4 9 配列、1 5 4 0 2 配列、3 4 0 配列、1 0 2 1 7 配列、8 3 7 配列、1 7 6 1 配列、8 9 9 0 配列または 1 3 2 4 9 配列）に基づくプローブは、試験細胞からの cDNA 産物または他の DNA 産物にハイブリダイズされる。二重鎖は、DNA ミスマッチ修復酵素で処理され、そして存在する場合、切断産物は、電気泳動的プロトコルなどから検出され得る。例えば、米国特許第 5, 459, 039 号を参照のこと。

【0202】

他の実施形態において、電気泳動的移動度の変更を使用して、1 3 1 遺伝子、1 4 8 遺伝子、1 9 9 遺伝子、1 2 3 0 3 遺伝子、1 3 9 0 6 遺伝子、1 5 5 1 3 遺伝子、1 7 8

2 2 遺伝子、3 0 2 遺伝子、5 6 7 7 遺伝子、1 9 4 遺伝子、1 4 3 9 3 遺伝子、2 8 0 5 9 遺伝子、7 3 6 6 遺伝子、1 2 2 1 2 遺伝子、1 9 8 1 遺伝子、2 6 1 遺伝子、1 2 4 1 6 遺伝子、2 7 0 遺伝子、1 4 1 0 遺伝子、1 3 7 遺伝子、1 8 7 1 遺伝子、1 3 0 5 1 遺伝子、1 8 4 7 遺伝子、1 8 4 9 遺伝子、1 5 4 0 2 遺伝子、3 4 0 遺伝子、1 0 2 1 7 遺伝子、8 3 7 遺伝子、1 7 6 1 遺伝子、8 9 9 0 遺伝子または1 3 2 4 9 遺伝子における変異を同定する。例えば、一本鎖コンフォメーション多型 (SSCP) を使用して、変異体核酸と野生型核酸との間の電気泳動的移動度の差異を検出し得る (Oritaら (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA: 86: 2766; Cotton (1993) Mutat. Res. 285: 125-144 および Hayashi (1992) Genet. Anal. Tech. Appl. 9: 73-79 もまた参照のこと)。サンプルおよびコントロールの131核酸、148核酸、199核酸、12303核酸、13906核酸、15513核酸、17822核酸、302核酸、5677核酸、194核酸、14393核酸、28059核酸、7366核酸、12212核酸、1981核酸、261核酸、12416核酸、270核酸、1410核酸、137核酸、1871核酸、13051核酸、1847核酸、1849核酸、15402核酸、340核酸、10217核酸、837核酸、1761核酸、8990核酸または13249核酸の一本鎖DNAフラグメントは変性され、そして再生される。一本鎖核酸の二次構造は、配列に従って変化し、電気泳動的移動度において生じた変更は、単一の塩基変化の検出さえ可能にする。DNAフラグメントは、標識されたプローブで標識されても検出されてもよい。このアッセイの感度は、(DNAではなく) RNAを用いることにより増強され、ここで二次構造は、配列の変化により感受性である。好ましい実施形態において、目的の方法は、電気泳動的移動度の変化に基いて二本鎖ヘテロ二重鎖分子を分離するためにヘテロ二重鎖分析を利用する (Keenら (1991) Trends Genet 7: 5)。

10

20

30

40

50

【0203】

なお別の実施形態において、変性剤の勾配を含むポリアクリルアミドゲルにおける変異体または野生型フラグメントの移動は、変性勾配ゲル電気泳動 (DGGE) を使用してアッセイされる (Myersら (1985) Nature 313: 495)。DGGEが分析の方法として使用される場合、DNAは、例えば、PCRによって約40bpの高融解GCリッチDNAのGCクランプを付加することによって、完全には変性しないことを保証するために改変される。さらなる実施形態において、温度勾配は、コントロールDNAおよびサンプルDNAの移動度における差異を同定するために、変性勾配の代わりに使用される (RosenbaumおよびReissner (1987) Biophys Chem 265: 12753)。

【0204】

点変異を検出するための他の技術の例としては、選択的オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション、選択的増幅、または選択的プライマー伸張が挙げられるがこれらに限定されない。例えば、オリゴヌクレオチドプライマーが調製され得、ここで、公知の変異が中心的におきかえられ、次いで完全な一致が見出される場合のみハイブリダイゼーションが可能となる条件下で標的DNAにハイブリダイズされる (Saikiら (1986) Nature 324: 163; Saikiら (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 6230)。このような対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドは、このオリゴヌクレオチドがハイブリダイズする膜に結合され、標識された標的DNAとハイブリダイズされる場合に、PCR増幅した標的DNAまたは多数の異なる変異にハイブリダイズされる。

【0205】

あるいは、選択的PCR増幅に依存する対立遺伝子特異的増幅技術は、本発明と組み合わせて使用され得る。特異的増幅のためのプライマーとして使用されるオリゴヌクレオチドは、分子の中心において (その結果、増幅は差次的ハイブリダイゼーションに依存する) (Gibbsら、(1989) Nucleic Acids Res. 17: 2437

10

20

30

40

50

本発明はさらに、１３１、１４８、１９９、１２３０３、１３９０６、１５５１３、１７８２２、３０２、５６７７、１９４、１４３９３、２８０５９、７３６６、１２２１２、１９８１、２６１、１２４１６、２７０、１４１０、１３７、１８７１、１３０５１、１８４７、１８４９、１５４０２、３４０、１０２１７、８３７、１７６１、８９９０または１３２４９のモジュレーター（例えば、本明細書中において同定された１３１、１４８、１９９、１２３０３、１３９０６、１５５１３、１７８２２、３０２、５６７７、１９４、１４３９３、２８０５９、７３６６、１２２１２、１９８１、２６１、１２４１６、２７０、１４１０、１３７、１８７１、１３０５１、１８４７、１８４９、１５４０２、３４０、１０２１７、８３７、１７６１、８９９０または１３２４９のモジュレーター）の、疾患の処置における有効性を決定するための方法を提供する。例えば、１３１、１４８、１９９、１２３０３、１３９０６、１５５１３、１７８２２、３０２、５６７７、１９４、１４３９３、２８０５９、７３６６、１２２１２、１９８１、２６１、１２４１６、２７０、１４１０、１３７、１８７１、１３０５１、１８４７、１８４９、１５４０２、３４０、１０２１７、８３７、１７６１、８９９０または１３２４９の遺伝子の発現増加、タンパク質レベル増加、または１３１、１４８、１９９、１２３０３、１３９０６、１５５１３、１７８２２、３０２、５６７７、１９４、１４３９３、２８０５９、７３６６、１２２１２、１９８１、２６１、１２４１６、２７０、１４１０、１３７、１８７１、１３０５１、１８４７、１８４９、１５４０２、３４０、１０２１７、８３７、１７６１、８９９０または１３２４９の活性のアップレギュレートにおける、１３１、１４８、１９９、１２３０３、１３９０６、１５５１３、１７８２２、３０２、５６７７、１９４、１４３９３、２８０５９、７３６６、１２２１２、１９８１、２６１、１２４１６、２７０、１４１０、１３７、１８７１、１３０５１、１８４７、１８４９、１５４０２、３４０、１０２１７、８３７、１７６１、８９９０または１３２４９のモジュレーターの有効性は、１３１、１４８、１９９、１２３０３、１３９０６、１５５１３、１７８２２、３０２、５６７７、１９４、１４３９３、２８０５９、７３６６、１２２１２、１９８１、２６１、１２４１６、２７０、１４１０、１３７、１８７１、１３０５１、１８４７、１８４９、１５４０２、３４０、１０２１７、８３７、１７６１、８９９０または１３２４９の遺伝子の発現減少、タンパク質レベル減少、または１３１、１４８、１９９、１２３０３、１３９０６、１５５１３、１７８２２、３０２、５６７７、１９４、１４３９

10、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性のダウンレギュレートを示す被験体の臨床試験においてモニタリングされ得る。あるいは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子の発現減少、タンパク質レベル減少、あるいは131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性のダウンレギュレートにおける131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のモジュレーターの有効性は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子の発現の増加、タンパク質レベル増加、あるいは131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性の増加を示す被験体の臨床試験においてモニタリングされ得る。このような臨床試験において、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子、および好ましくは、例えば、造血に参与した他の遺伝子の発現または活性が、「読み出し」すなわち特定の細胞の表現型のマーカーとして使用され得る。

【0208】

例えば（限定としてではなく）、（例えば、本明細書中に記載されるようなスクリーニングアッセイにおいて同定される）131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性を調節する因子での処置によって細胞において調節される、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249を含む遺伝子が、同定され得る。従って、血液障害に罹患した被験体に対する131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性を調節する因子の効果を（例えば、臨床試験において）研究するために、細胞が単離され得、そしてRNAが調製され得、131、148、199、12303、13906、155

13、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249、および血液障害に関連する他の遺伝子の発現レベルについて分析され得る。遺伝子発現レベル（例えば、遺伝子発現パターン）は、本明細書中に記載されるようなノザンプロット分析またはRTPCRによって、あるいは本明細書中に記載される方法の1つによって生成されるタンパク質の量を測定することによって、または131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990もしくは13249もしくは他の遺伝子の活性レベルを測定することによって、定量され得る。この方法において、遺伝子発現パターンは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性を調節する因子に対する細胞の生理学的応答を示すマーカーとして作用し得る。この応答状態は、個体を131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性を調節する因子で処置する前、およびその間の種々の時点で決定され得る。

【0209】

好ましい実施形態において、本発明は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性を調節する因子（例えば、アゴニスト、アンタゴニスト、ペプチド模倣物、タンパク質、ペプチド、核酸、または本明細書中に記載されるスクリーニングアッセイによって同定される低分子）での被験体の処置の有効性をモニタリングするための方法を提供し、以下の工程を包含する：（i）この因子の投与前に被験体由来の投与前サンプルを得る工程；（ii）この投与前サンプル中の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質、mRNA、またはゲノムDNAの発現レベルを検出する工程；（iii）投与後の被験体由来の1つ以上のサンプルを得る工程；（iv）これらの投与後のサンプル中の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質、mRNA、またはゲノムDNAの発現レベルまたは活性レベルを検出する工程；（v）投与前サンプル中の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質、mRNA、またはゲノムDNAの発現レベルまたは活性レベルを、投与後サンプル中の131、148、199、12303、13906、1551

3、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質、mRNA、またはゲノムDNAの発現レベルまたは活性レベルと比較する工程；ならびに(vi)被験体に対するこの因子の投与を適宜変更する工程。例えば、因子の投与増加は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の発現または活性を、検出された（すなわち、因子の有効性を増加させる）レベルよりも高いレベルに増加することが、好ましくあり得る。あるいは、因子の投与減少は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の発現または活性を、検出された（すなわち、因子の有効性を減少させる）レベルよりも低いレベルに減少することが、望ましくあり得る。このような実施形態に従って、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の発現または活性は、観察可能な表現型応答の非存在下ですら、因子の有効性の指標として使用され得る。

【0210】

（処置方法）

本発明は、被験体（例えば、疾患の危険性のある（または疾患に罹患している疑いのある）ヒト）を処置する予防法および治療法の両方を提供する。処置の予防法および治療法の両方の観点で、このような処置は、薬理ゲノム学（*pharmacogenomics*）の分野から得られる知識に基づいて、特異的に仕立てられ（*tailore*）得るかまたは改変され得る。「薬理ゲノム学」は、本明細書中で使用される場合、遺伝子配列決定、統計的遺伝学および遺伝子発現分析のようなゲノム技術の、臨床開発および市場での薬物に対する適用をいう。より詳細には、この用語は、患者の遺伝子がどのように薬物に対する患者の応答（例えば、患者の「薬物応答表現型」または「薬物応答遺伝子型」）を決定するのかについての研究をいう。

【0211】

従って、本発明の別の局面は、個々の薬物応答遺伝子型に従って、本発明の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990もしくは13249の分子、または131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のモジュレーターのいずれかを用いる被験体の予防処置または治療処置を仕立てるための方法を提供する。薬理ゲノム学によって、臨床医（*clinician*）または内科医（*physician*）は、この処置から最も利益を得る患者に対して予防処置または治療処置を標的化することが可能になり、そして毒性薬物関連副作用を被る患者の処置を避けることが可能になる。

【0212】

(予防方法)

一局面において、本発明は131発現、148発現、199発現、12303発現、13906発現、15513発現、17822発現、302発現、5677発現、194発現、14393発現、28059発現、7366発現、12212発現、1981発現、261発現、12416発現、270発現、1410発現、137発現、1871発現、13051発現、1847発現、1849発現、15402発現、340発現、10217発現、837発現、1761発現、8990発現または13249発現あるいは131活性、148活性、199活性、12303活性、13906活性、15513活性、17822活性、302活性、5677活性、194活性、14393活性、28059活性、7366活性、12212活性、1981活性、261活性、12416活性、270活性、1410活性、137活性、1871活性、13051活性、1847活性、1849活性、15402活性、340活性、10217活性、837活性、1761活性、8990活性または13249活性を調節する薬剤を患者に投与することによって、患者における疾患を防ぐ方法を提供する。血液障害に対する危険性のある患者は、例えば、本明細書中に記載の任意の診断的または予後的なアッセイまたはそれらの組み合わせによって同定され得る。予防薬の投与は、異常な131発現、148発現、199発現、12303発現、13906発現、15513発現、17822発現、302発現、5677発現、194発現、14393発現、28059発現、7366発現、12212発現、1981発現、261発現、12416発現、270発現、1410発現、137発現、1871発現、13051発現、1847発現、1849発現、15402発現、340発現、10217発現、837発現、1761発現、8990発現または13249発現あるいは異常な131活性、148活性、199活性、12303活性、13906活性、15513活性、17822活性、302活性、5677活性、194活性、14393活性、28059活性、7366活性、12212活性、1981活性、261活性、12416活性、270活性、1410活性、137活性、1871活性、13051活性、1847活性、1849活性、15402活性、340活性、10217活性、837活性、1761活性、8990活性または13249活性の特徴的症状の発生に先立って生じ得、これのよって疾患が予防されるか、あるいは、その進行が遅延される。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の異常の型に依存して、例えば、131アゴニスト、148アゴニスト、199アゴニスト、12303アゴニスト、13906アゴニスト、15513アゴニスト、17822アゴニスト、302アゴニスト、5677アゴニスト、194アゴニスト、14393アゴニスト、28059アゴニスト、7366アゴニスト、12212アゴニスト、1981アゴニスト、261アゴニスト、12416アゴニスト、270アゴニスト、1410アゴニスト、137アゴニスト、1871アゴニスト、13051アゴニスト、1847アゴニスト、1849アゴニスト、15402アゴニスト、340アゴニスト、10217アゴニスト、837アゴニスト、1761アゴニスト、8990アゴニストまたは13249アゴニストあるいは131アンタゴニスト薬剤、148アンタゴニスト薬剤、199アンタゴニスト薬剤、12303アンタゴニスト薬剤、13906アンタゴニスト薬剤、15513アンタゴニスト薬剤、17822アンタゴニスト薬剤、302アンタゴニスト薬剤、5677アンタゴニスト薬剤、194アンタゴニスト薬剤、14393アンタゴニスト薬剤、28059アンタゴニスト薬剤、7366アンタゴニスト薬剤、12212アンタゴニスト薬剤、1981アンタゴニスト薬剤、261アンタゴニスト薬剤、12416アンタゴニスト薬剤、270アンタゴニスト薬剤、1410アンタゴニスト薬剤、137アンタゴニスト薬剤、1871アンタゴニスト薬剤、13051アンタゴニスト薬剤、1847アンタゴニスト薬剤、1849アンタゴニスト薬剤、15402アンタゴニスト薬剤、340アンタゴニスト薬剤、10217アンタゴニスト薬剤、837アンタゴニスト薬剤、

1761アンタゴニスト薬剤、8990アンタゴニスト薬剤または13249アンタゴニスト薬剤が、患者の処置に関して使用され得る。適切な薬剤は、本明細書中に記載のスクリーニングアッセイに基づいて決定され得る。

【0213】

(治療的方法)

本明細書中に記載したのは、血液障害を回復し得る方法および組成物である。特定の血液障害は、少なくとも部分的に遺伝子産物の過度のレベルによって、あるいは異常または過剰な活性を示す遺伝子産物の存在によってもたらされる。このように、このような遺伝子産物のレベルおよび／または活性の減少は、血液障害の回復をもたらす。遺伝子発現のレベルまたはタンパク質の活性の減少に関する技術は、以下に議論される。

10

【0214】

あるいは、特定の他の血液障害は、少なくとも一部、遺伝子発現のレベルの欠損または減少、あるいはタンパク質の活性のレベルの減少によってもたらされる。このように、遺伝子の発現および／またはこのようなタンパク質の活性のレベルの増加は、血液障害の回復をもたらす。

【0215】

いくつかの場合において、疾患状態における遺伝子のアップレギュレーションは、疾患状態に対しての応答において、その遺伝子産物に対する保護的な役割を反映する。このような遺伝子発現または遺伝子産物の活性の促進は、それが影響する保護的な効果を強固にする。いくつかの血液障害の状態は、このような保護的遺伝子の活性の異常に低いレベルに起因し得る。これらの場合において、また、遺伝子発現のレベルおよび／またはこのような遺伝子産物の活性の増加は、血液障害の回復をもたらす。標的遺伝子発現レベルまたは標的遺伝子産物活性レベルを増加させるための技術は本明細書中に議論される。

20

【0216】

従って、本発明の別の局面は、処置目的のために、131発現、148発現、199発現、12303発現、13906発現、15513発現、17822発現、302発現、5677発現、194発現、14393発現、28059発現、7366発現、12212発現、1981発現、261発現、12416発現、270発現、1410発現、137発現、1871発現、13051発現、1847発現、1849発現、15402発現、340発現、10217発現、837発現、1761発現、8990発現もしくは13249発現、または131活性、148活性、199活性、12303活性、13906活性、15513活性、17822活性、302活性、5677活性、194活性、14393活性、28059活性、7366活性、12212活性、1981活性、261活性、12416活性、270活性、1410活性、137活性、1871活性、13051活性、1847活性、1849活性、15402活性、340活性、10217活性、837活性、1761活性、8990活性もしくは13249活性を調節する方法に係る。従って、例示的な実施例において、本発明の調節方法は、細胞と131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249との接触、あるいは、その細胞（例えば、内皮細胞または卵巣細胞）に関連した、131タンパク質活性、148タンパク質活性、199タンパク質活性、12303タンパク質活性、13906タンパク質活性、15513タンパク質活性、17822タンパク質活性、302タンパク質活性、5677タンパク質活性、194タンパク質活性、14393タンパク質活性、28059タンパク質活性、7366タンパク質活性、12212タンパク質活性、1981タンパク質活性、261タンパク質活性、12416タンパク質活性、270タンパク質活性、1410タンパク質活性、137タンパク質活性、1871タンパク質活性、13051タンパク質活性、1847タンパク質活性、1849タンパク質活性、15402タンパク質活性、340タンパク質活性、10217タンパク質活性、837タンパク

30

40

50

質活性、1761タンパク質活性、8990タンパク質活性または13249タンパク質活性の1つ以上の活性を調節する試薬との接触を含む。131タンパク質活性、148タンパク質活性、199タンパク質活性、12303タンパク質活性、13906タンパク質活性、15513タンパク質活性、17822タンパク質活性、302タンパク質活性、5677タンパク質活性、194タンパク質活性、14393タンパク質活性、28059タンパク質活性、7366タンパク質活性、12212タンパク質活性、1981タンパク質活性、261タンパク質活性、12416タンパク質活性、270タンパク質活性、1410タンパク質活性、137タンパク質活性、1871タンパク質活性、13051タンパク質活性、1847タンパク質活性、1849タンパク質活性、15402タンパク質活性、340タンパク質活性、10217タンパク質活性、837タンパク質活性、1761タンパク質活性、8990タンパク質活性または13249タンパク質活性を調節する試薬は、本明細書で記載されるように、例えば、核酸またはタンパク質、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質の天然に存在する標的分子（例えば、131リガンド、148リガンド、199リガンド、12303リガンド、13906リガンド、15513リガンド、17822リガンド、302リガンド、5677リガンド、194リガンド、14393リガンド、28059リガンド、7366リガンド、12212リガンド、1981リガンド、261リガンド、12416リガンド、270リガンド、1410リガンド、137リガンド、1871リガンド、13051リガンド、1847リガンド、1849リガンド、15402リガンド、340リガンド、10217リガンド、837リガンド、1761リガンド、8990リガンドもしくは13249リガンドまたは131基質、148基質、199基質、12303基質、13906基質、15513基質、17822基質、302基質、5677基質、194基質、14393基質、28059基質、7366基質、12212基質、1981基質、261基質、12416基質、270基質、1410基質、137基質、1871基質、13051基質、1847基質、1849基質、15402基質、340基質、10217基質、837基質、1761基質、8990基質もしくは13249基質）、131抗体、148抗体、199抗体、12303抗体、13906抗体、15513抗体、17822抗体、302抗体、5677抗体、194抗体、14393抗体、28059抗体、7366抗体、12212抗体、1981抗体、261抗体、12416抗体、270抗体、1410抗体、137抗体、1871抗体、13051抗体、1847抗体、1849抗体、15402抗体、340抗体、10217抗体、837抗体、1761抗体、8990抗体または13249抗体、131アゴニスト、148アゴニスト、199アゴニスト、12303アゴニスト、13906アゴニスト、15513アゴニスト、17822アゴニスト、302アゴニスト、5677アゴニスト、194アゴニスト、14393アゴニスト、28059アゴニスト、7366アゴニスト、12212アゴニスト、1981アゴニスト、261アゴニスト、12416アゴニスト、270アゴニスト、1410アゴニスト、137アゴニスト、1871アゴニスト、13051アゴニスト、1847アゴニスト、1849アゴニスト、15402アゴニスト、340アゴニスト、10217アゴニスト、837アゴニスト、1761アゴニスト、8990アゴニストもしくは13249アゴニスト、または131アンタゴニスト、148アンタゴニスト、199アンタゴニスト、12303アンタゴニスト、13906アンタゴニスト、15513アンタゴニスト、17822アンタゴニスト、302アンタゴニスト、5677アンタゴニスト、194アンタゴニスト、14393アンタゴニスト、28059アンタゴニスト

、 7 3 6 6 アンタゴニスト、 1 2 2 1 2 アンタゴニスト、 1 9 8 1 アンタゴニスト、 2 6 1 アンタゴニスト、 1 2 4 1 6 アンタゴニスト、 2 7 0 アンタゴニスト、 1 4 1 0 アンタゴニスト、 1 3 7 アンタゴニスト、 1 8 7 1 アンタゴニスト、 1 3 0 5 1 アンタゴニスト、 1 8 4 7 アンタゴニスト、 1 8 4 9 アンタゴニスト、 1 5 4 0 2 アンタゴニスト、 3 4 0 アンタゴニスト、 1 0 2 1 7 アンタゴニスト、 8 3 7 アンタゴニスト、 1 7 6 1 アンタゴニスト、 8 9 9 0 アンタゴニストもしくは 1 3 2 4 9 アンタゴニスト、 1 3 1 アゴニストのペプチド模放物、 1 4 8 アゴニストのペプチド模放物、 1 9 9 アゴニストのペプチド模放物、 1 2 3 0 3 アゴニストのペプチド模放物、 1 3 9 0 6 アゴニストのペプチド模放物、 1 5 5 1 3 アゴニストのペプチド模放物、 1 7 8 2 2 アゴニストのペプチド模放物、 3 0 2 アゴニストのペプチド模放物、 5 6 7 7 アゴニストのペプチド模放物、 1 9 4 アゴニストのペプチド模放物、 1 4 3 9 3 アゴニストのペプチド模放物、 2 8 0 5 9 アゴニストのペプチド模放物、 7 3 6 6 アゴニストのペプチド模放物、 1 2 2 1 2 アゴニストのペプチド模放物、 1 9 8 1 アゴニストのペプチド模放物、 2 6 1 アゴニストのペプチド模放物、 1 2 4 1 6 アゴニストのペプチド模放物、 2 7 0 アゴニストのペプチド模放物、 1 4 1 0 アゴニストのペプチド模放物、 1 3 7 アゴニストのペプチド模放物、 1 8 7 1 アゴニストのペプチド模放物、 1 3 0 5 1 アゴニストのペプチド模放物、 1 8 4 7 アゴニストのペプチド模放物、 1 8 4 9 アゴニストのペプチド模放物、 1 5 4 0 2 アゴニストのペプチド模放物、 3 4 0 アゴニストのペプチド模放物、 1 0 2 1 7 アゴニストのペプチド模放物、 8 3 7 アゴニストのペプチド模放物、 1 7 6 1 アゴニストのペプチド模放物、 8 9 9 0 アゴニストのペプチド模放物もしくは 1 3 2 4 9 アゴニストのペプチド模放物、 1 3 1 ア 20
ンタゴニストのペプチド模放物、 1 4 8 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 9 9 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 2 3 0 3 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 3 9 0 6 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 5 5 1 3 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 7 8 2 2 アンタゴニストのペプチド模放物、 3 0 2 アンタゴニストのペプチド模放物、 5 6 7 7 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 9 4 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 4 3 9 3 アンタゴニストのペプチド模放物、 2 8 0 5 9 アンタゴニストのペプチド模放物、 7 3 6 6 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 2 2 1 2 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 9 8 1 アンタゴニストのペプチド模放物、 2 6 1 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 2 4 1 6 アンタゴニストのペプチド模放物、 2 7 0 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 4 1 0 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 3 7 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 8 7 1 30
アンタゴニストのペプチド模放物、 1 3 0 5 1 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 8 4 7 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 8 4 9 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 5 4 0 2 アンタゴニストのペプチド模放物、 3 4 0 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 0 2 1 7 アンタゴニストのペプチド模放物、 8 3 7 アンタゴニストのペプチド模放物、 1 7 6 1 アンタゴニストのペプチド模放物、 8 9 9 0 アンタゴニストのペプチド模放物または 1 3 2 4 9 アンタゴニストのペプチド模放物、あるいは他の低分子のような試薬であり得る。 1 つの実施形態において、試薬は、 1 つ以上の 1 3 1 活性、 1 4 8 活性、 1 9 9 活性、 1 2 3 0 3 活性、 1 3 9 0 6 活性、 1 5 5 1 3 活性、 1 7 8 2 2 活性、 3 0 2 活性、 5 6 7 7 活性、 1 9 4 活性、 1 4 3 9 3 活性、 2 8 0 5 9 活性、 7 3 6 6 活性、 1 2 2 1 2 活 40
性、 1 9 8 1 活性、 2 6 1 活性、 1 2 4 1 6 活性、 2 7 0 活性、 1 4 1 0 活性、 1 3 7 活性、 1 8 7 1 活性、 1 3 0 5 1 活性、 1 8 4 7 活性、 1 8 4 9 活性、 1 5 4 0 2 活性、 3 4 0 活性、 1 0 2 1 7 活性、 8 3 7 活性、 1 7 6 1 活性、 8 9 9 0 活性または 1 3 2 4 9 活性を刺激する。そのような刺激試薬の例としては、活性化 1 3 1 タンパク質、活性化 1 4 8 タンパク質、活性化 1 9 9 タンパク質、活性化 1 2 3 0 3 タンパク質、活性化 1 3 9 0 6 タンパク質、活性化 1 5 5 1 3 タンパク質、活性化 1 7 8 2 2 タンパク質、活性化 3 0 2 タンパク質、活性化 5 6 7 7 タンパク質、活性化 1 9 4 タンパク質、活性化 1 4 3 9 3 タンパク質、活性化 2 8 0 5 9 タンパク質、活性化 7 3 6 6 タンパク質、活性化 1 2 2 1 2 タンパク質、活性化 1 9 8 1 タンパク質、活性化 2 6 1 タンパク質、活性化 1 2 4 1 6 タンパク質、活性化 2 7 0 タンパク質、活性化 1 4 1 0 タンパク質、活性化 1 3 7 タン 50
パク質、活性化 1 8 7 1 タンパク質、活性化 1 3 0 5 1 タンパク質、活性化 1 8 4 7 タン

パク質、活性化1849タンパク質、活性化15402タンパク質、活性化340タンパク質、活性化10217タンパク質、活性化837タンパク質、活性化1761タンパク質、活性化8990タンパク質、または活性化13249タンパク質および細胞に導入される131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249をコードする核酸分子が挙げられる。別の実施形態において、試薬は1つ以上の131活性、148活性、199活性、12303活性、13906活性、15513活性、17822活性、302活性、5677活性、194活性、14393活性、28059活性、7366活性、12212活性、1981活性、261活性、12416活性、270活性、1410活性、137活性、1871活性、13051活性、1847活性、1849活性、15402活性、340活性、10217活性、837活性、1761活性、8990活性もしくは13249活性を阻害する。そのような阻害剤の例としては、アンチセンス131核酸分子、アンチセンス148核酸分子、アンチセンス199核酸分子、アンチセンス12303核酸分子、アンチセンス13906核酸分子、アンチセンス15513核酸分子、アンチセンス17822核酸分子、アンチセンス302核酸分子、アンチセンス5677核酸分子、アンチセンス194核酸分子、アンチセンス14393核酸分子、アンチセンス28059核酸分子、アンチセンス7366核酸分子、アンチセンス12212核酸分子、アンチセンス1981核酸分子、アンチセンス261核酸分子、アンチセンス12416核酸分子、アンチセンス270核酸分子、アンチセンス1410核酸分子、アンチセンス137核酸分子、アンチセンス1871核酸分子、アンチセンス13051核酸分子、アンチセンス1847核酸分子、アンチセンス1849核酸分子、アンチセンス15402核酸分子、アンチセンス340核酸分子、アンチセンス10217核酸分子、アンチセンス837核酸分子、アンチセンス1761核酸分子、アンチセンス8990核酸分子、またはアンチセンス13249核酸分子、抗131抗体、抗148抗体、抗199抗体、抗12303抗体、抗13906抗体、抗15513抗体、抗17822抗体、抗302抗体、抗5677抗体、抗194抗体、抗14393抗体、抗28059抗体、抗7366抗体、抗12212抗体、抗1981抗体、抗261抗体、抗12416抗体、抗270抗体、抗1410抗体、抗137抗体、抗1871抗体、抗13051抗体、抗1847抗体、抗1849抗体、抗15402抗体、抗340抗体、抗10217抗体、抗837抗体、抗1761抗体、抗8990抗体、または抗13249抗体、および131インヒビター、148インヒビター、199インヒビター、12303インヒビター、13906インヒビター、15513インヒビター、17822インヒビター、302インヒビター、5677インヒビター、194インヒビター、14393インヒビター、28059インヒビター、7366インヒビター、12212インヒビター、1981インヒビター、261インヒビター、12416インヒビター、270インヒビター、1410インヒビター、137インヒビター、1871インヒビター、13051インヒビター、1847インヒビター、1849インヒビター、15402インヒビター、340インヒビター、10217インヒビター、837インヒビター、1761インヒビター、8990インヒビターまたは13249インヒビターが挙げられる。これらの調節方法は、インビトロで（例えば、試薬と一緒に細胞培養によって）、あるいは、インビボで（例えば、試薬を被験体に投与することによって）行われ得る。このように、本発明は、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパ

ク質、1761タンパク質、8990タンパク質もしくは13249タンパク質、または131核酸分子、148核酸分子、199核酸分子、12303核酸分子、13906核酸分子、15513核酸分子、17822核酸分子、302核酸分子、5677核酸分子、194核酸分子、14393核酸分子、28059核酸分子、7366核酸分子、12212核酸分子、1981核酸分子、261核酸分子、12416核酸分子、270核酸分子、1410核酸分子、137核酸分子、1871核酸分子、13051核酸分子、1847核酸分子、1849核酸分子、15402核酸分子、340核酸分子、10217核酸分子、837核酸分子、1761核酸分子、8990核酸分子もしくは13249核酸分子の異常なまたは望まない発現または活性によって特徴付けられた疾患または障害に罹患した個体の処置方法を提供する。1つの実施形態において、この方法は、試薬（例えば、本明細書中に記載されるスクリーニングアッセイによって同定された試薬）、または131発現、148発現、199発現、12303発現、13906発現、15513発現、17822発現、302発現、5677発現、194発現、14393発現、28059発現、7366発現、12212発現、1981発現、261発現、12416発現、270発現、1410発現、137発現、1871発現、13051発現、1847発現、1849発現、15402発現、340発現、10217発現、837発現、1761発現、8990発現もしくは13249発現または131活性、148活性、199活性、12303活性、13906活性、15513活性、17822活性、302活性、5677活性、194活性、14393活性、28059活性、7366活性、12212活性、1981活性、261活性、12416活性、270活性、1410活性、137活性、1871活性、13051活性、1847活性、1849活性、15402活性、340活性、10217活性、837活性、1761活性、8990活性または13249活性を調節する（例えば、アップレギュレートするかまたはダウンレギュレートする）試薬の組合せの投与を包含する。別の実施形態において、この方法は、減少した、異常な、または望まない131発現、148発現、199発現、12303発現、13906発現、15513発現、17822発現、302発現、5677発現、194発現、14393発現、28059発現、7366発現、12212発現、1981発現、261発現、12416発現、270発現、1410発現、137発現、1871発現、13051発現、1847発現、1849発現、15402発現、340発現、10217発現、837発現、1761発現、8990発現もしくは13249発現、または131活性、148活性、199活性、12303活性、13906活性、15513活性、17822活性、302活性、5677活性、194活性、14393活性、28059活性、7366活性、12212活性、1981活性、261活性、12416活性、270活性、1410活性、137活性、1871活性、13051活性、1847活性、1849活性、15402活性、340活性、10217活性、837活性、1761活性、8990活性もしくは13249活性を補うための処置として、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質もしくは13249タンパク質、または131核酸分子、148核酸分子、199核酸分子、12303核酸分子、13906核酸分子、15513核酸分子、17822核酸分子、302核酸分子、5677核酸分子、194核酸分子、14393核酸分子、28059核酸分子、7366核酸分子、12212核酸分子、1981核酸分子、261核酸分子、12416核酸分子、270核酸分子、1410核酸分子、137核酸分子、1871核酸分子、13051核酸分子、1847核酸分子、1849核酸分子、15402核酸分子、340核酸分子、10217核酸分子、837核酸分子、176

1 核酸分子、8990 核酸分子もしくは13249 核酸分子の投与を包含する。

【0217】

131 活性、148 活性、199 活性、12303 活性、13906 活性、15513 活性、17822 活性、302 活性、5677 活性、194 活性、14393 活性、28059 活性、7366 活性、12212 活性、1981 活性、261 活性、12416 活性、270 活性、1410 活性、137 活性、1871 活性、13051 活性、1847 活性、1849 活性、15402 活性、340 活性、10217 活性、837 活性、1761 活性、8990 活性または13249 活性の刺激は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990 または13249 が、異常にダウンレギュレートするおよび／または増加131 活性、増加148 活性、増加199 活性、増加12303 活性、増加13906 活性、増加15513 活性、増加17822 活性、増加302 活性、増加5677 活性、増加194 活性、増加14393 活性、増加28059 活性、増加7366 活性、増加12212 活性、増加1981 活性、増加261 活性、増加12416 活性、増加270 活性、増加1410 活性、増加137 活性、増加1871 活性、増加13051 活性、増加1847 活性、増加1849 活性、増加15402 活性、増加340 活性、増加10217 活性、増加837 活性、増加1761 活性、増加8990 活性、もしくは増加13249 活性が、有用な効果を有するようである状況において所望である。同様に、131 活性、148 活性、199 活性、12303 活性、13906 活性、15513 活性、17822 活性、302 活性、5677 活性、194 活性、14393 活性、28059 活性、7366 活性、12212 活性、1981 活性、261 活性、12416 活性、270 活性、1410 活性、137 活性、1871 活性、13051 活性、1847 活性、1849 活性、15402 活性、340 活性、10217 活性、837 活性、1761 活性、8990 活性または13249 活性の阻害は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990 または13249 が、異常にアップレギュレートされるおよび／または減少131 活性、減少148 活性、減少199 活性、減少12303 活性、減少13906 活性、減少15513 活性、減少17822 活性、減少302 活性、減少5677 活性、減少194 活性、減少14393 活性、減少28059 活性、減少7366 活性、減少12212 活性、減少1981 活性、減少261 活性、減少12416 活性、減少270 活性、減少1410 活性、減少137 活性、減少1871 活性、減少13051 活性、減少1847 活性、減少1849 活性、減少15402 活性、減少340 活性、減少10217 活性、減少837 活性、減少1761 活性、減少8990 活性もしくは減少13249 活性が、有用な効果を有するようである状況において所望である。

【0218】

(標的遺伝子の発現、合成、または活性を阻害する方法)

上記で述べたように、循環器疾患に関係する遺伝子は、遺伝子活性の増加レベルを介して、このような異常を引き起こし得る。いくつかのケースでは、そのようなアップレギュレーションは、疾患状態における原因効果または増悪効果を有し得る。種々の技術が、そのような遺伝子および／またはタンパク質の発現、合成、または活性を阻害するために使用され得る。

【0219】

例えば、阻害活性を示す化合物(例えば、上記に記載したアッセイで同定された化合物)は、血液疾患の少なくとも1つの徴候に対して、本発明に従って使用され得る。このような分子としては、有機低分子、ペプチド、抗体などが挙げられるが、それらに制限され

10

20

30

40

50

ない。

【0220】

例えば、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質に対する内因性リガンドと競合する化合物が投与され得る。リガンドに結合した131タンパク質、リガンドに結合した148タンパク質、リガンドに結合した199タンパク質、リガンドに結合した12303タンパク質、リガンドに結合した13906タンパク質、リガンドに結合した15513タンパク質、リガンドに結合した17822タンパク質、リガンドに結合した302タンパク質、リガンドに結合した5677タンパク質、リガンドに結合した194タンパク質、リガンドに結合した14393タンパク質、リガンドに結合した28059タンパク質、リガンドに結合した7366タンパク質、リガンドに結合した12212タンパク質、リガンドに結合した1981タンパク質、リガンドに結合した261タンパク質、リガンドに結合した12416タンパク質、リガンドに結合した270タンパク質、リガンドに結合した1410タンパク質、リガンドに結合した137タンパク質、リガンドに結合した1871タンパク質、リガンドに結合した13051タンパク質、リガンドに結合した1847タンパク質、リガンドに結合した1849タンパク質、リガンドに結合した15402タンパク質、リガンドに結合した340タンパク質、リガンドに結合した10217タンパク質、リガンドに結合した837タンパク質、リガンドに結合した1761タンパク質、リガンドに結合した8990タンパク質またはリガンドに結合した13249タンパク質の得られた量の減少は、内皮細胞の生理学を調節する。この目的で特に有用であり得る化合物としては、例えば、可溶性タンパク質またはペプチド（例えば、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質の1つ以上の細胞外ドメイン、または部分および／またはそのアナログを含むペプチド（例えば、Ig標識融合タンパク質のような可溶性融合タンパク質が挙げられる）が挙げられる。（Ig標識融合タンパク質の産生の議論については、例えば、米国特許第5,116,964号を参照のこと）。あるいは、131レセプター部位、148レセプター部位、199レセプター部位、12303レセプター部位、13906レセプター部位、15513レセプター部位、17822レセプター部位、302レセプター部位、5677レセプター部位、194レセプター部位、14393レセプター部位、28059レセプター部位、7366レセプター部位、12212レセプター部位、1981レセプター部位、261レセプター部位、12416レセプター部位、270レセプター部位、1410レセプター部位、137レセプター部位、1871レセプター部位、13051レセプター部位、1847レセプター部位、1849レセプター部位、15402レセプター部位、340レセプター部位、10217レセプター部位、837レセプター部位、1761レセプター部位、8990レセプター部位または13249レセプター部位と結合するが、タンパク質を活性化しない（例えば、レセプターーリガンドアンタゴニスト）化合物は（例えば、リガンドアナログまたは抗体）、131タンパク質活性、148タンパク

質活性、199タンパク質活性、12303タンパク質活性、13906タンパク質活性、15513タンパク質活性、17822タンパク質活性、302タンパク質活性、5677タンパク質活性、194タンパク質活性、14393タンパク質活性、28059タンパク質活性、7366タンパク質活性、12212タンパク質活性、1981タンパク質活性、261タンパク質活性、12416タンパク質活性、270タンパク質活性、1410タンパク質活性、137タンパク質活性、1871タンパク質活性、13051タンパク質活性、1847タンパク質活性、1849タンパク質活性、15402タンパク質活性、340タンパク質活性、10217タンパク質活性、837タンパク質活性、1761タンパク質活性、8990タンパク質活性または13249タンパク質活性の阻害において効果的であり得る。

10

【0221】

さらに、131遺伝子、148遺伝子、199遺伝子、12303遺伝子、13906遺伝子、15513遺伝子、17822遺伝子、302遺伝子、5677遺伝子、194遺伝子、14393遺伝子、28059遺伝子、7366遺伝子、12212遺伝子、1981遺伝子、261遺伝子、12416遺伝子、270遺伝子、1410遺伝子、137遺伝子、1871遺伝子、13051遺伝子、1847遺伝子、1849遺伝子、15402遺伝子、340遺伝子、10217遺伝子、837遺伝子、1761遺伝子、8990遺伝子または13249遺伝子の発現を阻害するアンチセンス分子およびリボザイム分子はまた、異常な131遺伝子活性、148遺伝子活性、199遺伝子活性、12303遺伝子活性、13906遺伝子活性、15513遺伝子活性、17822遺伝子活性、302遺伝子活性、5677遺伝子活性、194遺伝子活性、14393遺伝子活性、28059遺伝子活性、7366遺伝子活性、12212遺伝子活性、1981遺伝子活性、261遺伝子活性、12416遺伝子活性、270遺伝子活性、1410遺伝子活性、137遺伝子活性、1871遺伝子活性、13051遺伝子活性、1847遺伝子活性、1849遺伝子活性、15402遺伝子活性、340遺伝子活性、10217遺伝子活性、837遺伝子活性、1761遺伝子活性、8990遺伝子活性または13249遺伝子活性を阻害するために、本発明に従って使用され得る。なおさらに、三重らせん分子が、異常な131遺伝子活性、148遺伝子活性、199遺伝子活性、12303遺伝子活性、13906遺伝子活性、15513遺伝子活性、17822遺伝子活性、302遺伝子活性、5677遺伝子活性、194遺伝子活性、14393遺伝子活性、28059遺伝子活性、7366遺伝子活性、12212遺伝子活性、1981遺伝子活性、261遺伝子活性、12416遺伝子活性、270遺伝子活性、1410遺伝子活性、137遺伝子活性、1871遺伝子活性、13051遺伝子活性、1847遺伝子活性、1849遺伝子活性、15402遺伝子活性、340遺伝子活性、10217遺伝子活性、837遺伝子活性、1761遺伝子活性、8990遺伝子活性または13249遺伝子活性を阻害するために使用され得る。

20

30

【0222】

本発明の方法で使用されるアンチセンス核酸分子は、被験体に代表的に投与されるかインサイチュで生成され、その結果、それらの分子は、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質をコードする細胞性mRNAおよび／またはゲノムDNAとハイブリダイズするか結合し、それによって（例えば、転写および／または翻訳を阻害することによって）、タンパク質の発現を阻害する。ハイブリダイゼーションは、安定な二本鎖を形成するための従来のヌクレオチド相補性によって、または、例えば、D

40

50

NA二本鎖に結合するアンチセンス核酸分子の場合には、二重らせんの主要な溝における特異的な相互作用を介して、行われ得る。本発明のアンチセンス核酸分子の投与経路の例は、組織部位における直接注射を包含する。あるいは、アンチセンス核酸分子は、選択された細胞を標的にするために修飾され得、次に全身に投与され得る。例えば、全身投与では、アンチセンス分子が修飾され得、その結果、その分子は、例えば、アンチセンス核酸分子を、細胞表面レセプターまたは細胞表面抗原と結合するペプチドまたは抗体を結合することによって、選択された細胞表面に発現するレセプターまたは抗原と、特異的に結合する。アンチセンス核酸分子はまた、本明細書中で記載されるベクターを用いて、細胞に送達され得る。アンチセンス分子の十分な細胞内濃度を達成するために、アンチセンス核酸分子が、強力な *p o l I I* プロモーターまたは強力な *p o l I I I* プロモーターの制御下に置かれるベクター構築物が好ましい。

【0223】

さらなる別の実施形態において、本発明の方法で使用されるアンチセンス核酸分子は、 α -アノマー核酸分子である。 α -アノマー核酸分子は、相補的RNAと特異的な二重鎖ハイブリッドを形成し、ここで、通常の β -ユニットとは対照的に、これらの鎖は、互いに平行に並ぶ (G a u l t i e r ら (1987) N u c l e i c A c i d s . R e s . 15:6625~6641)。アンチセンス核酸分子はまた、2'-O-メチルリボヌクレオチドを含み得る (I n o u e ら (1987) N u c l e i c A c i d s R e s . 15:6131~6148) またはキメラRNA-DNAアナログ (I n o u e ら (1987) F E B S L e t t . 215:327~330)。

【0224】

さらに別の実施形態において、本発明の方法で使用されるアンチセンス核酸は、リボザイムである。リボザイムは、それらが相補的領域を有する一本鎖核酸 (例えば、mRNA) を切断することができるリボヌクレアーゼ活性を有する触媒RNA分子である。このように、リボザイム (例えば、ハンマーヘッドリボザイム (H a s e l h o f f および G e r l a c h (1988) N a t u r e 334:585~591に記載される)) は、131mRNA転写産物、148mRNA転写産物、199mRNA転写産物、12303mRNA転写産物、13906mRNA転写産物、15513mRNA転写産物、17822mRNA転写産物、302mRNA転写産物、5677mRNA転写産物、194mRNA転写産物、14393mRNA転写産物、28059mRNA転写産物、7366mRNA転写産物、12212mRNA転写産物、1981mRNA転写産物、261mRNA転写産物、12416mRNA転写産物、270mRNA転写産物、1410mRNA転写産物、137mRNA転写産物、1871mRNA転写産物、13051mRNA転写産物、1847mRNA転写産物、1849mRNA転写産物、15402mRNA転写産物、340mRNA転写産物、10217mRNA転写産物、837mRNA転写産物、1761mRNA転写産物、8990mRNA転写産物または13249mRNA転写産物を触媒的に切断するために使用され得、それによって、131mRNA、148mRNA、199mRNA、12303mRNA、13906mRNA、15513mRNA、17822mRNA、302mRNA、5677mRNA、194mRNA、14393mRNA、28059mRNA、7366mRNA、12212mRNA、1981mRNA、261mRNA、12416mRNA、270mRNA、1410mRNA、137mRNA、1871mRNA、13051mRNA、1847mRNA、1849mRNA、15402mRNA、340mRNA、10217mRNA、837mRNA、1761mRNA、8990mRNAまたは13249mRNAの翻訳を阻害する。577をコードする核酸、20739をコードする核酸、または57145をコードする核酸に特異性を有するリボザイムは、本明細書中で開示する131cDNA、148cDNA、199cDNA、12303cDNA、13906cDNA、15513cDNA、17822cDNA、302cDNA、5677cDNA、194cDNA、14393cDNA、28059cDNA、7366cDNA、12212cDNA、1981cDNA、261cDNA、12416cDNA、270cDNA、1410cDNA、

137 cDNA、1871 cDNA、13051 cDNA、1847 cDNA、1849 cDNA、15402 cDNA、340 cDNA、10217 cDNA、837 cDNA、1761 cDNA、8990 cDNAまたは13249 cDNAのヌクレオチド配列（すなわち、配列番号1、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、または配列番号61）に基づいて設計され得る。例えば、Tetrahymena L-19 IVS RNA誘導体が構築され得、ここで、活性部位のヌクレオチド配列は、577をコードするmRNA、20739をコードするmRNAまたは57145をコードするmRNAにおいて切断されるヌクレオチド配列に相補的である（例えば、Cechら、米国特許第4,987,071号；およびCechら、米国特許第5,116,742号を参照のこと）。あるいは、131 mRNA、148 mRNA、199 mRNA、12303 mRNA、13906 mRNA、15513 mRNA、17822 mRNA、302 mRNA、5677 mRNA、194 mRNA、14393 mRNA、28059 mRNA、7366 mRNA、12212 mRNA、1981 mRNA、261 mRNA、12416 mRNA、270 mRNA、1410 mRNA、137 mRNA、1871 mRNA、13051 mRNA、1847 mRNA、1849 mRNA、15402 mRNA、340 mRNA、10217 mRNA、837 mRNA、1761 mRNA、8990 mRNAまたは13249 mRNAは、RNA分子プールから特異的リボヌクレアーゼ活性を有する触媒RNAを選択するために使用され得る（例えば、Bartel, DおよびSzostak, J. W. (1993) Science 261:1411~1418を参照のこと）。

【0225】

131遺伝子発現、148遺伝子発現、199遺伝子発現、12303遺伝子発現、13906遺伝子発現、15513遺伝子発現、17822遺伝子発現、302遺伝子発現、5677遺伝子発現、194遺伝子発現、14393遺伝子発現、28059遺伝子発現、7366遺伝子発現、12212遺伝子発現、1981遺伝子発現、261遺伝子発現、12416遺伝子発現、270遺伝子発現、1410遺伝子発現、137遺伝子発現、1871遺伝子発現、13051遺伝子発現、1847遺伝子発現、1849遺伝子発現、15402遺伝子発現、340遺伝子発現、10217遺伝子発現、837遺伝子発現、1761遺伝子発現、8990遺伝子発現または13249遺伝子発現はまた、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の制御領域と相補的なヌクレオチド配列（例えば、131プロモーターおよび／またはエンハンサー、148プロモーターおよび／またはエンハンサー、199プロモーターおよび／またはエンハンサー、12303プロモーターおよび／またはエンハンサー、13906プロモーターおよび／またはエンハンサー、15513プロモーターおよび／またはエンハンサー、17822プロモーターおよび／またはエンハンサー、302プロモーターおよび／またはエンハンサー、5677プロモーターおよび／またはエンハンサー、194プロモーターおよび／またはエンハンサー、14393プロモーターおよび／またはエンハンサー、28059プロモーターおよび／またはエンハンサー、7366プロモーターおよび／またはエンハンサー、12212プロモーターおよび／またはエンハンサー、1981プロモーターおよび／またはエンハンサー、261プロモーターおよび／またはエンハンサー、12416プロモーターおよび／またはエンハンサー、270プロモーターおよび／またはエンハンサー、1410プロモーターおよび／またはエンハンサー、137プロモーターおよび／またはエンハンサー、1871プロモーターおよび／またはエンハン

サー、13051プロモーターおよび／またはエンハンサー、1847プロモーターおよび／またはエンハンサー、1849プロモーターおよび／またはエンハンサー、15402プロモーターおよび／またはエンハンサー、340プロモーターおよび／またはエンハンサー、10217プロモーターおよび／またはエンハンサー、837プロモーターおよび／またはエンハンサー、1761プロモーターおよび／またはエンハンサー、8990プロモーターおよび／またはエンハンサーあるいは13249プロモーターおよび／またはエンハンサー)を標的することによって阻害され得、標的細胞中で131遺伝子、148遺伝子、199遺伝子、12303遺伝子、13906遺伝子、15513遺伝子、17822遺伝子、302遺伝子、5677遺伝子、194遺伝子、14393遺伝子、28059遺伝子、7366遺伝子、12212遺伝子、1981遺伝子、261遺伝子、12416遺伝子、270遺伝子、1410遺伝子、137遺伝子、1871遺伝子、13051遺伝子、1847遺伝子、1849遺伝子、15402遺伝子、340遺伝子、10217遺伝子、837遺伝子、1761遺伝子、8990遺伝子または13249遺伝子の転写を防ぐ三重らせん構造を形成する(例えば、Helene, C (1991) *Anticancer Drug Des.* 6 (6): 569~84; Helene, C (1992) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 660: 27~36; および Maher, L. J. (1992) *Bioassays* 14 (12): 807~15を参照のこと)。

【0226】

131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質に特異的であり、その活性を妨害する抗体はまた、131タンパク質機能、148タンパク質機能、199タンパク質機能、12303タンパク質機能、13906タンパク質機能、15513タンパク質機能、17822タンパク質機能、302タンパク質機能、5677タンパク質機能、194タンパク質機能、14393タンパク質機能、28059タンパク質機能、7366タンパク質機能、12212タンパク質機能、1981タンパク質機能、261タンパク質機能、12416タンパク質機能、270タンパク質機能、1410タンパク質機能、137タンパク質機能、1871タンパク質機能、13051タンパク質機能、1847タンパク質機能、1849タンパク質機能、15402タンパク質機能、340タンパク質機能、10217タンパク質機能、837タンパク質機能、1761タンパク質機能、8990タンパク質機能または13249タンパク質機能を調節するかまたは阻害するために使用され得る。そのような抗体は、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質自体に対して、あるいはそのタンパク質の部分に対応するペプチドに対して、本明細書中に記載される標準的技術を用いて生成され得る。そのような抗体としては、ポリクローナル、モノクローナル、Fabフラグメント、単鎖抗体、またはキメラ抗体が挙げられるが、それらに制限されない。

【0227】

標的遺伝子タンパク質が細胞内であり、そして全抗体が使用される場合において、内在化抗体が好ましくあり得る。リポフェクチンリポソームが、抗体または標的エピトープに結合させる Fab 領域のフラグメントを細胞内に送達するために使用され得る。抗体のフラグメントが使用される場合、標的タンパク質の結合ドメインと結合する最小の阻害フラグメントが好ましい。例えば、標的遺伝子タンパク質に結合する抗体の可変領域のドメインに対応するアミノ酸配列を有するペプチドが使用され得る。そのようなペプチドは、化学合成され得るかまたは当該分野において周知の方法を用いる組み換え DNA 技術を紹介して産生され得る（例えば、Creighton (1983)、前出；および Sambrookら (1989) 前出に記載されている）。細胞内標的遺伝子エピトープと結合する単鎖中和抗体がまた、投与され得る。そのような単鎖抗体は、例えば、Marascoら (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 7889~7893) に記載されるような技術を用いて、例えば、標的細胞集団内の単鎖抗体をコードするヌクレオチド配列を発現することによって投与され得る。

【0228】

いくつかの例では、標的遺伝子タンパク質は、細胞外であるか、あるいは、膜貫通タンパク質（例えば、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質）である。例えば、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質の1つ以上の細胞外ドメインに特異的であり、そしてその活性を妨害する抗体は、血液疾患または血液障害の治療に特に有益である。そのような抗体は、その抗体が血流から標的ドメインに直接アクセスできるので、特に有用である。ペプチド投与に適切な下記に記載ある任意の投与技術は、阻害的標的遺伝子抗体を、それらの作用部位に効果的に投与するために使用され得る。

【0229】

（標的遺伝子活性を再生または増大させる方法）

血液障害を生じる遺伝子は、疾患状況内で過小発現され得る。あるいは、このような遺伝子のタンパク質産物の活性は、低下され得、血液障害の発症を導く。このような遺伝子発現のダウンレギュレートまたはタンパク質活性の低下は、疾患状態に対する原因的影響または悪化させる影響を有し得る。

【0230】

いくつかの場合、疾患状態においてアップレギュレートされる遺伝子は、予防効果を発揮し得る。種々の技術が、血液障害状態に対する予防効果を発揮する、遺伝子および／またはタンパク質の発現、合成、または活性を増大させるために用いられ得る。

【0231】

この節に記載されるものは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、1

3051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性のレベルを血液障害が改善されるレベルまで、増大させ得る方法である。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性のレベルは、例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子発現のレベルを増加させるか、あるいは存在する活性な131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質のレベルを増加させることのいずれかによって、増加され得る。

10

【0232】

例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質は、血液障害の少なくとも1つの症状に対して十分なレベルで、このような症状を示す患者に投与され得る。以下で議論される技術のいずれかが、このような投与のために用いられ得る。当業者は、以下に記載されるような技術を利用して、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質の有効な、非毒性用量の濃度を決定する方法を容易に知る。

20

【0233】

さらに、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質をコードするRNA配列は、血液障害を示す患者に、血液障害が改善されるような131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質のレベルを生じるのに十分な濃度で、直接投与され得る。化合物の細胞内投与を達成する、以下に議論される技術（例えば、リポソーム投与）のいずれかは、このようなRNA分子の投与のために用いられ得る。RNA分子は、例えば、本明細書中に記載されるような組換え技術により作製され得る。

30

40

【0234】

さらに、被験体は、遺伝子置換治療により処置され得る。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の機能を有する、正常な131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677

50

、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質の産生を指向する、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子、あるいはその一部の1以上のコピーは、DNAを細胞へと導入する他の粒子（例えば、リポソーム）に加えて、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、およびレトロウイルスベクターを含むが、これらに限定されない、ベクターを用いて細胞へと挿入され得る。さらに、上記のような技術は、ヒト細胞への、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の遺伝子配列の導入のために用いられ得る。

【0235】

次いで、細胞、好ましくは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249発現遺伝子配列を含む自系の細胞は、血液障害の改善を可能にする位置で被験体へと導入または再導入され得る。このような細胞置換技術は、例えば、遺伝子産物が、分泌された、細胞外遺伝子産物である場合、好ましくあり得る。

【0236】

（薬学的組成物）

本発明の別の局面は、疾患に罹患した被験体を処置するための方法に関する。これらの方法は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990もしくは13249の発現または活性を調節する因子（例えば、本明細書中に記載されるスクリーニングアッセイにより同定される因子）、またはこのような因子の組み合わせを、被験体に投与することを包含する。別の実施形態では、この方法は、低下した、異常な、または望ましくない、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990もしくは13249の発現または活性を補償するための治療として、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990もしくは13249のタンパク質または核酸分子を、被験体に投与することを包含する。

【0237】

131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性の刺激は、131、148、199、12303、13906、15513、178

2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9が異常にダウンレギュレートされる、そして／あるいは上昇した1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9の活性が、有益な効果を有すると考えられる状況において望ましい。同様に、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9の活性の阻害は、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9が、異常にアップレギュレートされる、そして／あるいは減少した1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9の活性が、有益な効果を有すると考えられる状況において望ましい。

10

20

【0 2 3 8】

1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9の活性を調節する因子は、このような投与に適切な薬学的組成物を用いて、被験体に投与され得る。このような組成物は、代表的には、因子（例えば、核酸分子、タンパク質、または抗体）および薬学的に受容可能なキャリアを含む。本明細書中で使用される場合、語「薬学的に受容可能なキャリア」は、薬学的投与に適合性の、任意および全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌性および抗真菌性の薬剤、等張剤および吸収遅延剤などを含むことが意図される。このような媒体および薬剤の、薬学的に活性な物質のための使用は、当該分野で周知である。この活性な化合物と非適合性である任意の従来の媒体または薬剤の範囲を除いて、組成物におけるそれらの使用が企図される。補助的な活性化合物もまた、この組成物に組み込まれ得る。

30

【0 2 3 9】

本発明の治療方法において使用される薬学的組成物は、その意図される投与経路と適合性となるように処方される。投与経路の例としては、非経口的（例えば、静脈内、皮下）、経口（例えば、吸入）、経皮（局所的）、経粘膜、および直腸投与が挙げられる。非経口、皮下、または皮下適用のために使用される溶液または懸濁液は、以下の成分を含み得る：滅菌希釈剤（例えば、注射のための水、生理食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒）；抗菌剤（例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン）；抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム）；キレート試薬（例えば、エチレンジアミン四酢酸）；緩衝液（例えば、酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩）、および張性を調整するための薬剤（例えば、塩化ナトリウムまたはブドウ糖）。p Hは、酸または塩基（例えば、塩酸または水酸化ナトリウム）を用いて調整され得る。非経口的調製物は、ガラスまたはプラスチックから作製されるアンプル、使い捨てシリンジ、または複数用量のバイアルに封入

40

50

され得る。

【0240】

注入用途のために適切な薬学的組成物としては、滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散体、および滅菌注射可能な溶液または分散体の即席調製のための滅菌粉末が挙げられる。静脈内投与のために適切なキャリアとしては、生理食塩水、静菌水、Cremophor ELTM（BASF, Parsippany, NJ）またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）が挙げられる。全ての場合において、この組成物は、無菌でなければならず、そして容易な注入性（syringability）が存在する程度に流動性であるべきである。この組成物は、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、そして細菌および真菌のような微生物の混入作用に対して保護されなければならない。このキャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、ならびにこれらの適切な混合物を含む溶媒または分散媒体であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用によって、分散体の場合において要求される粒子サイズを維持することによって、および界面活性剤の使用によって、維持され得る。微生物の作用の予防は、種々の抗菌剤および抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなど）によって達成され得る。多くの場合、組成物中に等張剤（例えば、糖類、マンニトール、ソルビトールのようなポリアルコール、塩化ナトリウム）を含むことが好ましい。注入可能組成物の長期の吸収は、この組成物中に吸収を遅延する薬剤（例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン）を含むことによってもたらされ得る。

【0241】

滅菌の注入可能な溶液は、上記に列挙された成分のうちの1つまたは組み合わせと共に、必要とされる量の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性を調節する因子（例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990もしくは13249のタンパク質のフラグメントまたは抗131抗体、抗148抗体、抗199抗体、抗12303抗体、抗13906抗体、抗15513抗体、抗17822抗体、抗302抗体、抗5677抗体、抗194抗体、抗14393抗体、抗28059抗体、抗7366抗体、抗12212抗体、抗1981抗体、抗261抗体、抗12416抗体、抗270抗体、抗1410抗体、抗137抗体、抗1871抗体、抗13051抗体、抗1847抗体、抗1849抗体、抗15402抗体、抗340抗体、抗10217抗体、抗837抗体、抗1761抗体、抗8990抗体もしくは抗13249抗体）を適切な溶媒に取り込み、続いて、必要に応じて濾過滅菌することによって調製され得る。一般に、分散体は、基礎分散媒体および上記に列挙される成分のうちの必要とされる他の成分を含む滅菌ビヒクルに、この活性化合物を取り込むことによって調製される。滅菌の注入可能な溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、活性成分の粉末および以前に滅菌濾過されたその溶液からの任意のさらなる所望の成分を得る、真空乾燥および凍結乾燥である。

【0242】

経口組成物は、一般に、不活性希釈剤または食用キャリアを含む。これらは、ゼラチンカプセルに封入され得るか、または錠剤に加圧され得る。経口治療投与の目的で、この活性化合物は、賦形剤と共に組み込まれ、そして錠剤、トローチ、またはカプセルの形態で使用される。経口組成物はまた、うがい薬としての使用のための流体キャリアを使用して調製され得、ここで、流体キャリア中の化合物は、経口的に適用され、そしてスウィッシュ（swish）され、そして吐き出されるかまたは飲み込まれる。薬学的に適合性の結

合剤、および／またはアジュバント材料が、この組成物の一部として含まれ得る。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などが、以下の成分のいずれかまたは同様の性質を有する化合物を含み得る：結合剤（例えば、微結晶セルロース、ガムトラガントまたはゼラチン）；賦形剤（例えば、デンプンまたはラクトース）、崩壊剤（例えば、アルギン酸、PrimoGel、またはコーンスターチ）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはSterotes）；グライダント（glidant）（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）；甘味剤（例えば、スクロースまたはサッカリン）；あるいは矯味矯臭剤（例えば、ペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジフレーバー）。

【0243】

吸入による投与について、この化合物は、適切な噴霧剤（例えば、二酸化炭素のような気体）を含む圧縮容器またはディスペンサー、あるいは噴霧器から、エアロゾルスプレーの形態で送達される。 10

【0244】

全身的投与はまた、経粘膜手段または経皮手段により得る。経粘膜投与または経皮投与について、浸透されるバリアに対して適切な浸透剤が、処方物中で使用される。このような浸透剤は、一般的に、当該分野で公知であり、そして、例えば、経粘膜投与については、界面活性剤、胆汁酸塩、およびフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、鼻スプレーまたは坐剤の使用によって達成され得る。経皮投与については、この活性化化合物は、当該分野で一般的に公知である軟膏剤、軟膏、ゲル、またはクリーム剤へ処方される。

【0245】

131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性を調節する薬剤はまた、直腸送達のための坐剤（例えば、ココアバターおよび他のグリセリドのような従来の坐剤ベースと共に）または保持浣腸の形態で調製され得る。 20

【0246】

1つの実施形態において、この131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性を調節する薬剤は、身体からの迅速な排出に対してこの化合物を保護するキャリアを用いて調製され（例えば、制御放出处方物）、これには、移植片およびマイクロカプセル化された送達系が挙げられる。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸のような、生分解性、生体適合性ポリマーが使用され得る。このような処方物の調製のための方法は、当業者には明らかである。これらの材料はまた、Alza Corporation および Nova Pharmaceuticals, Inc. から商業的に入手可能である。リボソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を用いて、感染させた細胞へ標的化されるリボソームを含む）がまた、薬学的に受容可能なキャリアとして使用され得る。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号に記載されるような、当業者に公知の方法に従って調製され得る。 30 40

【0247】

投与の容易さおよび投薬量の均一性のために、投薬単位形態で、経口組成物または非経口組成物を処方することが、特に有益である。本明細書で使用される場合、投薬単位形態は、処置される被験体のための単位投薬量として適切な、物理的に個々の単位をいい；各単位は、必要とされる薬学的キャリアに関連して、所望の治療的効果を生じるように計算された所定量の活性化化合物を含む。本発明の投薬単位形態についての詳細は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、1241 50

6、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性を調節する薬剤の固有の特性、および達成される特定の治療効果、ならびに被験体の処置のためのこのような薬剤を調合する当該分野に固有の制限によって影響を受け、これらに直接依存する。

【0248】

そのような薬剤の毒性および治療効力は、例えば、LD50（集団の50%に対して致死性である用量）およびED50（集団のうちの50%において治療上有効な用量）を決定するための、細胞培養物または実験動物における標準的薬学的手順によって決定され得る。毒性効果と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、そしてそれは、比LD50 / ED50として表され得る。大きな治療指数を示す薬剤が、好ましい。毒性副作用を示す薬剤が使用され得るが、非感染細胞に対して生じ得る損傷を最小にして副作用を低減するために、罹患した組織部位にそのような薬剤を標的化する送達システムを設計するために注意が払われるべきである。

10

【0249】

細胞培養アッセイおよび動物実験から得られるデータは、ヒトにおける使用のために一定範囲の投与量を処方する際に使用され得る。そのような131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990もしくは13249調節剤の投薬量は、好ましくは、毒性をほとんど伴わないかまたは全く伴わない、ED50を含む一定範囲の循環濃度内に入る。その投薬量は、使用される投薬形態および利用される投与経路に依存して、この範囲内で変動し得る。本発明の治療方法において使用されるどの薬剤についても、治療上有効な用量は、細胞培養アッセイからまず推定され得る。細胞培養において決定されるようなIC50（すなわち、症状の最大阻害半分を達成する試験化合物濃度）を含む循環血漿濃度範囲を達成するための用量が、動物モデルにおいて処方され得る。そのような情報は、ヒトにおいて有用な用量をより正確に決定するために、使用され得る。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定され得る。

20

【0250】

本明細書中で規定される場合、タンパク質またはポリペプチドの治療上有効な量（すなわち、有効投薬量）は、約0.001~30mg/kg体重、好ましくは、約0.01~25mg/kg体重、より好ましくは、約0.1~20mg/kg体重、およびなおより好ましくは、約1~10mg/kg体重、2~9mg/kg体重、3~8mg/kg体重、4~7mg/kg体重、または5~6mg/kg体重の範囲である。特定の要因が、被験体を有効に処置するために必要な投薬量に影響し得ることを当業者は認識し、そのような要因としては、疾患もしくは障害の重篤度、以前の処置、被験体の全身の健康および／または年齢、ならびに存在する他の疾患が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、治療上有効な量のタンパク質、ポリペプチド、または抗体を用いる被験体の処置は、単回処置を包含し得るか、または好ましくは、一連の処置を包含し得る。

30

40

【0251】

好ましい例において、被験体は、約0.1~20mg/kg体重の間の範囲にある抗体、タンパク質、またはポリペプチドを用いて、1週間に1回、約1~10週間の間、好ましくは2~8週間の間、より好ましくは約3~7週間の間、そしてなおより好ましくは約4週間、5週間、または6週間の間、処置される。処置に使用される抗体、タンパク質、またはポリペプチドの有効投薬量は、特定の処置経過にわたって増加または減少し得ることもまた、認識される。投薬量の変化は、本明細書中に記載される診断アッセイの結果から生じ得、そしてその結果から明らかになり得る。

【0252】

本発明は、発現または活性を調節する薬剤を包含する。薬剤は、例えば、低分子であり

50

得る。例えば、そのような低分子としては、ペプチド、ペプチド模倣物、アミノ酸、アミノ酸アナログ、ポリヌクレオチド、ポリヌクレオチドアナログ、ヌクレオチド、ヌクレオチドアナログ、約10,000グラム／モル未満の分子量を有する有機化合物もしくは無機化合物（すなわち、ヘテロ有機化合物および有機金属化合物を含む）、約5,000グラム／モル未満の分子量を有する有機化合物もしくは無機化合物、約1,000グラム／モル未満の分子量を有する有機化合物もしくは無機化合物、約500グラム／モル未満の分子量を有する有機化合物もしくは無機化合物、ならびにそのような化合物の塩、エステル、および他の薬学的に受容可能な形態が挙げられるが、これらに限定されない。低分子薬剤の適切な用量は、当業者である医師、獣医師、または研究者の知識内にある多数の要因に依存することが理解される。この低分子の用量は、例えば、処置される被験体またはサンプルの身元、サイズおよび状態に依存して変化し、さらに、該当する場合は、その組成物が投与される経路、ならびに本発明の核酸もしくはポリペプチドに対してその低分子が有することを実施者が望む効果に依存して変化する。

10

【0253】

例示的な用量としては、被験体またはサンプルの重量1kgあたり、ミリグラム量またはマイクログラム量の低分子（例えば、約1μg/kg～約500mg/kg、約100μg/kg～約5mg/kg、または約1μg/kg～約50μg/kg）が挙げられる。低分子の適切な用量は、調節されるべき発現または活性に関するその低分子の能力に依存することが、さらに理解される。そのような適切な用量は、本明細書中に記載されるアッセイを使用して決定され得る。これらの低分子のうちの1つ以上が、本発明のポリペプチドまたは核酸の発現もしくは活性を調節するために動物（例えば、ヒト）に投与される場合、医師、獣医師、または研究者は、例えば、最初に比較的低用量を処方し、その後、適切な応答が得られるまでその用量を増加させ得る。さらに、特定の任意の動物被験体についての特定の用量レベルは、種々の要因（使用される特定の化合物の活性、被験体の年齢、被験体の体重、被験体の全身の健康、被験体の性別、および被験体の食餌、投与時期、投与経路、排出速度、任意の薬物組み合わせ、ならびに調節されるべき発現または活性の程度を含む）に依存することが、理解される。

20

【0254】

さらに、抗体（またはそのフラグメント）は、治療部分（例えば、細胞毒）、治療剤、または放射性金属イオンに結合体化され得る。細胞毒または細胞傷害性薬剤は、細胞に対して有害な任意の薬剤を包む。例としては、タキソール、サイトカラシンB、グラミシジンD、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンD、1-デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロパノール、およびピューロマイシン、ならびにそれらのアナログまたはホモログが挙げられる。治療剤としては、代謝拮抗物質（例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン、5-フルオロウラシルダカルバジン（decarbazine）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオエパクロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（BSNU）、およびロムスチン（CCNU）、シクロホスファミド（cyclophosphamide）、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンC、およびcis-ジクロロジアミン白金（II）（DDP）シスプラチン）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン（前名ダウノマイシン）およびドキソルビシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（前名アクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミトラマイシン、およびアントラマイシン（AMC））、ならびに抗有糸分裂薬（例えば、ビンクリスチンおよびビンブラスチン）が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0255】

本発明の結合体は、所定の生物学的応答を改変するために使用され得、その薬物部分は、古典的な化学的治療剤に限定するように解釈されるべきではない。例えば、その薬物部

50

分は、所望の生物学的活性を保有するタンパク質またはポリペプチドであり得る。そのようなタンパク質としては、例えば、トキシン（例えば、アブリン、リシンA、シュードモナス外毒素、またはジフテリアトキシン）；タンパク質（例えば、腫瘍壊死因子、 α -インターフェロン、 β -インターフェロン、神経成長因子、血小板由来増殖因子、組織プラスミノゲン活性化因子）；または生物学的応答改変因子（例えば、リンホカイン、インターロイキン-1（「IL-1」）、インターロイキン-2（「IL-2」）、インターロイキン-6（「IL-6」）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（「GM-CSF」）、顆粒球コロニー刺激因子（「G-CSF」）、あるいは他の増殖因子が挙げられ得る。

【0256】

そのような治療部分を抗体に結合体化するための技術は、周知である。例えば、Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeldら編 (Alan R. Liss, Inc., 1985)、pp. 243~56のArnonら、「Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy」；Controlled Drug Delivery (第2版)、Robinsonら編 (Marcel Dekker, Inc., 1987) pp. 623~53のHells tromら「Antibodies For Drug Delivery」；Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pincheraら編, pp. 475~506 (1985)のThorpe, 「Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review」；Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwinら編 (Academic Press 1985) pp. 303~16の「Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy」；ならびにThorpeら「The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates」Immunol. Rev. 62:119~58 (1982)を参照のこと。あるいは、抗体は、Segalによって米国特許第4,676,980号中に記載されるように、抗体ヘテロ結合体を形成するために二次抗体と結合され得る。

【0257】

本発明の方法において使用される核酸分子は、ベクター中に挿入され得、そして遺伝子治療ベクターとして使用され得る。遺伝子治療ベクターは、例えば、静脈内注射、局所投与（米国特許第5,328,470号を参照のこと）または定位注射（例えば、Chenら、(1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3054~3057を参照のこと）によって、被験体に送達され得る。その遺伝子治療ベクターの薬学的調製物は、受容可能な希釈剤中に遺伝子治療ベクターを含み得るか、または遺伝子送達ビヒクルが組み込まれた徐放マトリクスを含み得る。あるいは、完全な遺伝子送達ベクター（例えば、レトロウイルスベクター）が組換え細胞からインタクトで産生され得る場合、その薬学的調製物は、遺伝子送達系を産生する1つ以上の細胞を含み得る。

【0258】

（薬理ゲノム学 (pharmacogenomics))

本発明の治療法と組み合わせて、薬理ゲノム学（すなわち、被験体の遺伝子型と、外来化合物または外来薬物に対するその被験体の応答との間の関連性の研究）が、考慮され得る。治療剤の代謝における差異は、薬理学的に活性な薬物の用量と血液濃度との間の関係を変更することによって、重篤な毒性または治療の失敗をもたらし得る。従って、医師または臨床医は、131活性、148活性、199活性、12303活性、13906活性、15513活性、17822活性、302活性、5677活性、194活性、1439

3 活性、2 8 0 5 9 活性、7 3 6 6 活性、1 2 2 1 2 活性、1 9 8 1 活性、2 6 1 活性、1 2 4 1 6 活性、2 7 0 活性、1 4 1 0 活性、1 3 7 活性、1 8 7 1 活性、1 3 0 5 1 活性、1 8 4 7 活性、1 8 4 9 活性、1 5 4 0 2 活性、3 4 0 活性、1 0 2 1 7 活性、8 3 7 活性、1 7 6 1 活性、8 9 9 0 活性または1 3 2 4 9 活性を調節する薬剤を投与するか否か、ならびに1 3 1 活性、1 4 8 活性、1 9 9 活性、1 2 3 0 3 活性、1 3 9 0 6 活性、1 5 5 1 3 活性、1 7 8 2 2 活性、3 0 2 活性、5 6 7 7 活性、1 9 4 活性、1 4 3 9 3 活性、2 8 0 5 9 活性、7 3 6 6 活性、1 2 2 1 2 活性、1 9 8 1 活性、2 6 1 活性、1 2 4 1 6 活性、2 7 0 活性、1 4 1 0 活性、1 3 7 活性、1 8 7 1 活性、1 3 0 5 1 活性、1 8 4 7 活性、1 8 4 9 活性、1 5 4 0 2 活性、3 4 0 活性、1 0 2 1 7 活性、8 3 7 活性、1 7 6 1 活性、8 9 9 0 活性または1 3 2 4 9 活性を調節する薬剤を用いる処置の投薬量および／もしくは治療レジメンを調整するか否かを決定する際に、適切な薬理ゲノム学研究において得られる知識を適用することを考慮し得る。 10

【0 2 5 9】

薬理ゲノム学は、罹患した個人における変化した薬物の性質および異常な作用に起因する、薬物に対する応答における臨床学的に有意な遺伝的変動を取り扱う。例えば、E i c h e l b a u m, M. ら、(1 9 9 6) C l i n. E x p. P h a r m a c o l. P h y s i o l. 2 3 (1 0 ~ 1 1) : 9 8 3 ~ 9 8 5 および L i n d e r, M. W. ら、(1 9 9 7) C l i n. C h e m. 4 3 (2) : 2 5 4 ~ 2 6 6 を参照のこと。一般に、2 つの型の薬理ゲノム学的条件は、区別され得る。遺伝的条件は、薬物が身体に作用する様式を変更する(変化した薬物作用)単一因子として伝達したか、または遺伝的条件は、身体が薬物に作用する様式を変更する(変化した薬物代謝)単一因子として伝達した。これらの薬理ゲノム学的条件は、稀な遺伝子欠損または天然に存在する多型のいずれかとして、存在し得る。例えば、グルコース-6-リン酸アミノペプチダーゼ欠損(G 6 P D)は、一般的な遺伝性酵素病であり、ここで、主な臨床学的合併症は、酸化剤薬物(抗マラリア薬、スルホンアミド、鎮痛薬、ニトロフラン)の摂取後およびソラマメの消費後の溶血である。 20

【0 2 6 0】

「ゲノムワイド相関解析(genome-wide association)」として知られている、薬物応答を予測する遺伝子を同定するための1つの薬理ゲノム学的アプローチは、すでに知られている遺伝子関連マーカー(例えば、「二座対立遺伝子」マーカーマップ(これは、ヒトゲノム上の6 0, 0 0 0 ~ 1 0 0, 0 0 0 の多型部位または変動部位からなり、その部位の各々は、2つの改変体を有する))からなるヒトゲノムの高分解能マップに、主に依存する。このような高分解能ゲノムマップは、特定の観察された薬物応答または副作用に関連したマーカーを同定するために、フェーズII/フェーズIIIの薬物試験に参加した統計学的に有意な数の患者の各々のゲノムのマップと比較され得る。あるいは、このような高分解能マップは、ヒトゲノムにおいて、数千万個の公知の一塩基多型(SNP)の組み合わせから生じ得る。本明細書中で使用される場合、「SNP」とは、DNAストレッチにおいて、単一のヌクレオチド塩基において生じる共通の変化である。例えば、SNPは、1 0 0 0 塩基のDNAごとに1回生じ得る。SNPは、疾患プロセスに関与し得るが、大部分は、疾患に関連していないかもしれない。このようなSNPの発生に基づく遺伝マップを考慮すると、個体は、個々のゲノムにおける特定のSNPパターンに依存して、遺伝カテゴリーへと分類され得る。このような様式において、処置レジメンは、遺伝的に類似する個体の間で共通であり得る特性を考慮して、そのような遺伝的に類似する個体の群に合わせて変更され得る。 30 40

【0 2 6 1】

あるいは、「候補遺伝子アプローチ」と呼ばれる方法が、薬物応答を予測する遺伝子を同定するために用いられ得る。この方法に従って、薬物標的をコードする遺伝子が既知である場合(例えば、本発明の方法において使用される1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、 50

137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質)、その遺伝子の共通のすべての改変体は、その集団においてかなり容易に同定され得、そして別の遺伝子バージョンに対する1つの遺伝子バージョンを有することが特定の薬物応答に関連するか否かが決定され得る。

【0262】

例示的实施形態として、薬物代謝酵素の活性は、薬物作用の強度および持続時間の両方の主要な決定因子である。薬物代謝酵素(例えば、N-アセチルトランスフェラーゼ2(NAT2)およびシトクロムP450酵素であるCYP2D6およびCYP2C19)の遺伝子多型の発見は、標準的かつ安全な用量の薬物を摂取した後に、患者が予測される薬物効果を得ることも過大な薬物応答および重篤な毒性を示すこともない理由に関する説明を提供した。これらの多型は、その集団中で2つの表現型(代謝が速い者(EM)および代謝が遅い者(PM))の状態で見られる。PMの普及率は、種々の集団間で異なる。例えば、CYP2D6をコードする遺伝子は、非常に多型性であり、いくつかの変異が、PMにおいて同定されており、そのすべてが、機能的CYP2D6の不在をもたらす。CYP2D6およびCYP2C19の代謝速度が遅い者は、標準的用量を受けたときに、過大な薬物応答および副作用を非常に頻繁に経験する。代謝物が活性な治療部分である場合、PMは、CYP2D6が形成した代謝物であるモルヒネにより媒介されるコデインの鎮痛効果について示されるような、治療応答を示さない。その他の極端な者は、標準的用量に対して応答しない、いわゆる代謝が著しく速い者である。最近、著しく速い代謝の分子10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300 310 320 330 340 350 360 370 380 390 400 410 420 430 440 450 460 470 480 490 500 510 520 530 540 550 560 570 580 590 600 610 620 630 640 650 660 670 680 690 700 710 720 730 740 750 760 770 780 790 800 810 820 830 840 850 860 870 880 890 900 910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000 1010 1020 1030 1040 1050 1060 1070 1080 1090 1100 1110 1120 1130 1140 1150 1160 1170 1180 1190 1200 1210 1220 1230 1240 1250 1260 1270 1280 1290 1300 1310 1320 1330 1340 1350 1360 1370 1380 1390 1400 1410 1420 1430 1440 1450 1460 1470 1480 1490 1500 1510 1520 1530 1540 1550 1560 1570 1580 1590 1600 1610 1620 1630 1640 1650 1660 1670 1680 1690 1700 1710 1720 1730 1740 1750 1760 1770 1780 1790 1800 1810 1820 1830 1840 1850 1860 1870 1880 1890 1900 1910 1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020 2030 2040 2050 2060 2070 2080 2090 2100 2110 2120 2130 2140 2150 2160 2170 2180 2190 2200 2210 2220 2230 2240 2250 2260 2270 2280 2290 2300 2310 2320 2330 2340 2350 2360 2370 2380 2390 2400 2410 2420 2430 2440 2450 2460 2470 2480 2490 2500 2510 2520 2530 2540 2550 2560 2570 2580 2590 2600 2610 2620 2630 2640 2650 2660 2670 2680 2690 2700 2710 2720 2730 2740 2750 2760 2770 2780 2790 2800 2810 2820 2830 2840 2850 2860 2870 2880 2890 2900 2910 2920 2930 2940 2950 2960 2970 2980 2990 3000 3010 3020 3030 3040 3050 3060 3070 3080 3090 3100 3110 3120 3130 3140 3150 3160 3170 3180 3190 3200 3210 3220 3230 3240 3250 3260 3270 3280 3290 3300 3310 3320 3330 3340 3350 3360 3370 3380 3390 3400 3410 3420 3430 3440 3450 3460 3470 3480 3490 3500 3510 3520 3530 3540 3550 3560 3570 3580 3590 3600 3610 3620 3630 3640 3650 3660 3670 3680 3690 3700 3710 3720 3730 3740 3750 3760 3770 3780 3790 3800 3810 3820 3830 3840 3850 3860 3870 3880 3890 3900 3910 3920 3930 3940 3950 3960 3970 3980 3990 4000 4010 4020 4030 4040 4050 4060 4070 4080 4090 4100 4110 4120 4130 4140 4150 4160 4170 4180 4190 4200 4210 4220 4230 4240 4250 4260 4270 4280 4290 4300 4310 4320 4330 4340 4350 4360 4370 4380 4390 4400 4410 4420 4430 4440 4450 4460 4470 4480 4490 4500 4510 4520 4530 4540 4550 4560 4570 4580 4590 4600 4610 4620 4630 4640 4650 4660 4670 4680 4690 4700 4710 4720 4730 4740 4750 4760 4770 4780 4790 4800 4810 4820 4830 4840 4850 4860 4870 4880 4890 4900 4910 4920 4930 4940 4950 4960 4970 4980 4990 5000 5010 5020 5030 5040 5050 5060 5070 5080 5090 5100 5110 5120 5130 5140 5150 5160 5170 5180 5190 5200 5210 5220 5230 5240 5250 5260 5270 5280 5290 5300 5310 5320 5330 5340 5350 5360 5370 5380 5390 5400 5410 5420 5430 5440 5450 5460 5470 5480 5490 5500 5510 5520 5530 5540 5550 5560 5570 5580 5590 5600 5610 5620 5630 5640 5650 5660 5670 5680 5690 5700 5710 5720 5730 5740 5750 5760 5770 5780 5790 5800 5810 5820 5830 5840 5850 5860 5870 5880 5890 5900 5910 5920 5930 5940 5950 5960 5970 5980 5990 6000 6010 6020 6030 6040 6050 6060 6070 6080 6090 6100 6110 6120 6130 6140 6150 6160 6170 6180 6190 6200 6210 6220 6230 6240 6250 6260 6270 6280 6290 6300 6310 6320 6330 6340 6350 6360 6370 6380 6390 6400 6410 6420 6430 6440 6450 6460 6470 6480 6490 6500 6510 6520 6530 6540 6550 6560 6570 6580 6590 6600 6610 6620 6630 6640 6650 6660 6670 6680 6690 6700 6710 6720 6730 6740 6750 6760 6770 6780 6790 6800 6810 6820 6830 6840 6850 6860 6870 6880 6890 6900 6910 6920 6930 6940 6950 6960 6970 6980 6990 7000 7010 7020 7030 7040 7050 7060 7070 7080 7090 7100 7110 7120 7130 7140 7150 7160 7170 7180 7190 7200 7210 7220 7230 7240 7250 7260 7270 7280 7290 7300 7310 7320 7330 7340 7350 7360 7370 7380 7390 7400 7410 7420 7430 7440 7450 7460 7470 7480 7490 7500 7510 7520 7530 7540 7550 7560 7570 7580 7590 7600 7610 7620 7630 7640 7650 7660 7670 7680 7690 7700 7710 7720 7730 7740 7750 7760 7770 7780 7790 7800 7810 7820 7830 7840 7850 7860 7870 7880 7890 7900 7910 7920 7930 7940 7950 7960 7970 7980 7990 8000 8010 8020 8030 8040 8050 8060 8070 8080 8090 8100 8110 8120 8130 8140 8150 8160 8170 8180 8190 8200 8210 8220 8230 8240 8250 8260 8270 8280 8290 8300 8310 8320 8330 8340 8350 8360 8370 8380 8390 8400 8410 8420 8430 8440 8450 8460 8470 8480 8490 8500 8510 8520 8530 8540 8550 8560 8570 8580 8590 8600 8610 8620 8630 8640 8650 8660 8670 8680 8690 8700 8710 8720 8730 8740 8750 8760 8770 8780 8790 8800 8810 8820 8830 8840 8850 8860 8870 8880 8890 8900 8910 8920 8930 8940 8950 8960 8970 8980 8990 9000 9010 9020 9030 9040 9050 9060 9070 9080 9090 9100 9110 9120 9130 9140 9150 9160 9170 9180 9190 9200 9210 9220 9230 9240 9250 9260 9270 9280 9290 9300 9310 9320 9330 9340 9350 9360 9370 9380 9390 9400 9410 9420 9430 9440 9450 9460 9470 9480 9490 9500 9510 9520 9530 9540 9550 9560 9570 9580 9590 9600 9610 9620 9630 9640 9650 9660 9670 9680 9690 9700 9710 9720 9730 9740 9750 9760 9770 9780 9790 9800 9810 9820 9830 9840 9850 9860 9870 9880 9890 9900 9910 9920 9930 9940 9950 9960 9970 9980 9990 10000 10010 10020 10030 10040 10050 10060 10070 10080 10090 10100 10110 10120 10130 10140 10150 10160 10170 10180 10190 10200 10210 10220 10230 10240 10250 10260 10270 10280 10290 10300 10310 10320 10330 10340 10350 10360 10370 10380 10390 10400 10410 10420 10430 10440 10450 10460 10470 10480 10490 10500 10510 10520 10530 10540 10550 10560 10570 10580 10590 10600 10610 10620 10630 10640 10650 10660 10670 10680 10690 10700 10710 10720 10730 10740 10750 10760 10770 10780 10790 10800 10810 10820 10830 10840 10850 10860 10870 10880 10890 10900 10910 10920 10930 10940 10950 10960 10970 10980 10990 11000 11010 11020 11030 11040 11050 11060 11070 11080 11090 11100 11110 11120 11130 11140 11150 11160 11170 11180 11190 11200 11210 11220 11230 11240 11250 11260 11270 11280 11290 11300 11310 11320 11330 11340 11350 11360 11370 11380 11390 11400 11410 11420 11430 11440 11450 11460 11470 11480 11490 11500 11510 11520 11530 11540 11550 11560 11570 11580 11590 11600 11610 11620 11630 11640 11650 11660 11670 11680 11690 11700 11710 11720 11730 11740 11750 11760 11770 11780 11790 11800 11810 11820 11830 11840 11850 11860 11870 11880 11890 11900 11910 11920 11930 11940 11950 11960 11970 11980 11990 12000 12010 12020 12030 12040 12050 12060 12070 12080 12090 12100 12110 12120 12130 12140 12150 12160 12170 12180 12190 12200 12210 12220 12230 12240 12250 12260 12270 12280 12290 12300 12310 12320 12330 12340 12350 12360 12370 12380 12390 12400 12410 12420 12430 12440 12450 12460 12470 12480 12490 12500 12510 12520 12530 12540 12550 12560 12570 12580 12590 12600 12610 12620 12630 12640 12650 12660 12670 12680 12690 12700 12710 12720 12730 12740 12750 12760 12770 12780 12790 12800 12810 12820 12830 12840 12850 12860 12870 12880 12890 12900 12910 12920 12930 12940 12950 12960 12970 12980 12990 13000 13010 13020 13030 13040 13050 13060 13070 13080 13090 13100 13110 13120 13130 13140 13150 13160 13170 13180 13190 13200 13210 13220 13230 13240 13250 13260 13270 13280 13290 13300 13310 13320 13330 13340 13350 13360 13370 13380 13390 13400 13410 13420 13430 13440 13450 13460 13470 13480 13490 13500 13510 13520 13530 13540 13550 13560 13570 13580 13590 13600 13610 13620 13630 13640 13650 13660 13670 13680 13690 13700 13710 13720 13730 13740 13750 13760 13770 13780 13790 13800 13810 13820 13830 13840 13850 13860 13870 13880 13890 13900 13910 13920 13930 13940 13950 13960 13970 13980 13990 14000 14010 14020 14030 14040 14050 14060 14070 14080 14090 14100 14110 14120 14130 14140 14150 14160 14170 14180 14190 14200 14210 14220 14230 14240 14250 14260 14270 14280 14290 14300 14310 14320 14330 14340 14350 14360 14370 14380 14390 14400 14410 14420 14430 14440 14450 14460 14470 14480 14490 14500 14510 14520 14530 14540 14550 14560 14570 14580 14590 14600 14610 14620 14630 14640 14650 14660 14670 14680 14690 14700 14710 14720 14730 14740 14750 14760 14770 14780 14790 14800 14810 14820 14830 14840 14850 14860 14870 14880 14890 14900 14910 14920 14930 14940 14950 14960 14970 14980 14990 15000 15010 15020 15030 15040 15050 15060 15070 15080 15090 15100 15110 15120 15130 15140 15150 15160 15170 15180 15190 15200 15210 15220 15230 15240 15250 15260 15270 15280 15290 15300 15310 15320 15330 15340 15350 15360 15370 15380 15390 15400 15410 15420 15430 15440 15450 15460 15470 15480 15490 15500 15510 15520 15530 15540 15550 15560 15570 15580 15590 15600 15610 15620 15630 15640 15650 15660 15670 15680 15690 15700 15710 15720 15730 15740 15750 15760 15770 15780 15790 15800 15810 15820 15830 15840 15850 15860 15870 15880 15890 15900 15910 15920 15930 15940 15950 15960 15970 15980 15990 16000 16010 16020 16030 16040 16050 16060 16070 16080 16090 16100 16110 16120 16130 16140 16150 16160 16170 16180 16190 16200 16210 16220 16230 16240 16250 16260 16270 16280 16290 16300 16310 16320 16330 16340 16350 16360 16370 16380 16390 16400 16410 16420 16430 16440 16450 16460 16470 16480 16490 16500 16510 16520 16530 16540 16550 16560 16570 16580 16590 16600 16610 16620 16630 16640 16650 16660 16670 16680 16690 16700 16710 16720 16730 16740 16750 16760 16770 16780 16790 16800 16810 16820 16830 16840 16850 16860 16870 16880 16890 16900 16910 16920 16930 16940 16950 16960 16970 16980 16990 17000 17010 17020 17030 17040 17050 17060 17070 17080 17090 17100 17110 17120 17130 17140 17150 17160 17170 17180 17190 17200 17210 17220 17230 17240 17250 17260 17270 17280 17290 17300 17310 17320 17330 17340 17350 17360 17370 17380 17390 17400 17410 17420 17430 17440 17450 17460 17470 17480 17490 17500 17510 17520 17530 17540 17550 17560 17570 17580 17590 17600 17610 17620 17630 17640 17650 17660 17670 17680 17690 17700 17710 17720 17730 17740 17750 17760 17770 17780 17790 17800 17810 17820 17830 17840 17850 17860 17870 17880 17890 17900 17910 17920 17930 17940 17950 17960 17970 17980 17990 18000 18010 18020 18030 18040 18050 18060 18070 18080 18090 18100 18110 18120 18130 18140 18150 18160 18170 18180 18190 18200 18210 18220 18230 18240 18250 18260 18270 18280 18290 18300 18310 18320 18330 18340 18350 18360 18370 18380 18390 18400 18410 18420 18430 18440 18450 18460 18470 18480 18490 18500 18510 18520 18530 18540 18550 18560 18570 18580 18590 18600 18610 18620 18630 18640 18650 18660 18670 18680 18690 18700 18710 18720 18730 18740 18750 18760 18770 18780 18790 18800 18810 18820 18830 18840 18850 18860 18870 18880 18890 18900 18910 18920 18930 18940 18950 18960 18970 18980 18990 19000 19010 19020 19030 19040 19050 19060 19070 19080 19090 19100 19110 19120 19130 19140 19150 19160 19170 19180 19190 19200 19210 19220 19230 19240 19250 19260 19270 19280 19290 19300 19310 19320 19330 19340 19350 19360 19370 19380 19390 19400 19410 19420 19430 19440 19450 19460 19470 19480 19490 19500 19510 19520 19530 19540 19550 19560 19570 19580 19590 19600 19610 19620 19630 19640 19650 19660 19670 19680 19690 19700 19710 19720 19730 19740 19750 19760 19770 19780 19790 19800 19810 19820 19830 19840 19850 19860 19870 19880 19890 19900 19910 19920 19930 19940 19950 19960 19970 19980 19990 20000 20010 20020 20030 20040 20050 20060 20070 20080 20090 20100 20110 20120 20130 20140 20150 20160 20170 20180 20190 20200 20210 20220 20230 20240 20250 20260 20270 20280 20290 20300 20310 20320 20330 20340 20350 20360 20370 20380 20390 20400 20410 20420 20430 20440 20450 20460 20470 20480 20490 20500 20510 20520 20530 20540 20550 20560 20570 20580 20590 20600 20610 20620 20630 20640 20650 20660 20670 20680 20690 20700 20710 20720 20730 20740 20750 20760 20770 20780 20790 20800 20810 20820 20830 20840 20850 20860 20870 20880 20890 20900 20910 20920 20930 20940 20950 20960 20970 20980 20990 21000 21010 21020 21030 21040 21050 21060 21070 21080 21090 21100 21110 21120 21130 21140 21150 21160 21170 21180 21190 21200 21210 21220 21230 21240 21250 21260 21270 21280 21290 21300 21310 21320 21330 21340 21350 21360 21370 21380 21390 21400 21410 21420 214

416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質（またはその一部）をコードする核酸を含むベクター（好ましくは発現ベクター）の使用を包含する。本明細書中で使用される場合、用語「ベクター」とは、これが連結された別の核酸を輸送可能である、核酸分子を指す。1つの型のベクターは、「プラスミド」であり、「プラスミド」とは、さらなるDNAセグメントが連結され得る、環状の二本鎖DNAのループを指す。別の型のベクターは、ウイルスベクターであり、そのベクターにおいて、さらなるDNAセグメントが、ウイルスゲノム中に連結され得る。特定のベクターは、これらが導入される宿主細胞中で自律複製可能である（例えば、細菌複製起点を有する細菌ベクター、およびエピソード性哺乳動物ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソード性哺乳動物ベクター）は、宿主細胞中に導入された際に、宿主細胞のゲノム中に組み込まれ、それによって、その宿主ゲノムとともに複製される。さらに、特定のベクターは、これらが作動可能に連結された遺伝子の発現を指向可能である。そのようなベクターは、本明細書中で「発現ベクター」と呼ばれる。一般に、組換えDNA技術において有用な発現ベクターは、しばしば、プラスミドの形態である。本明細書において、「プラスミド」と「ベクター」とは、互換可能に使用され得る。なぜなら、プラスミドは、ベクターの最も一般的に使用される形態であるからである。しかし、本発明は、等価な機能を提供する、そのような他の形態の発現ベクター（例えば、ウイルスベクター（例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルス、およびアデノ随伴ウイルス））を包含することが意図される。

10

20

【0266】

本発明の方法において使用される組換え発現ベクターは、宿主細胞中での核酸の発現に適切な形態にある本発明の核酸を含む。このことは、その組換え発現ベクターが、発現されるべき核酸配列に作動可能に連結された1つ以上の調節配列（発現のために使用される宿主細胞に基づいて選択される）を含むことを意味する。組換え発現ベクターにおいて、「作動可能に連結された」とは、目的のヌクレオチド配列が、（例えば、インビトロでの転写／翻訳系において、またはそのベクターが宿主細胞中に導入される場合は、その宿主細胞において）そのヌクレオチド配列の発現を可能にする様式で調節配列に連結されていることを意味することが意図される。用語「調節配列」は、プロモーター、エンハンサー、および他の発現制御エレメント（例えば、ポリアデニル化シグナル）を含むことが意図される。そのような調節配列は、例えば、Goeddel（1990）Methods Enzymol. 185: 3～7に記載される。調節配列とは、多くの型の宿主細胞においてヌクレオチド配列の構成的発現を指向する配列、および特定の宿主細胞においてのみそのヌクレオチド配列の発現を指向する配列（例えば、組織特異的調節配列）を包含する。発現ベクターの設計は、形質転換される宿主細胞の選択、所望されるタンパク質発現レベルなどのような因子に依存し得ることが、当業者により認識される。本発明の発現ベクターは、宿主細胞内に導入され得、それにより本明細書中に記載されるような核酸によってコードされるタンパク質またはペプチド（融合タンパク質または融合ペプチドを含む）（例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質の変異体形態、融合タンパク質など）を産生し得る。

30

40

【0267】

本発明の方法において使用される組換え発現ベクターは、原核生物細胞または真核生物細胞における131、148、199、12303、13906、15513、1782

50

2、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質の発現のために設計され得る。例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質は、E. coliのような細菌細胞、昆虫細胞（バキュロウイルス発現ベクターを使用する）、酵母細胞、または哺乳動物細胞において発現され得る。適切な宿主細胞は、Goeddel（1990）前出においてさらに記載される。あるいは、組換え発現ベクターは、例えば、T7プロモーター調節配列およびT7ポリメラーゼを使用して、インビトロで転写および翻訳され得る。

【0268】

原核生物におけるタンパク質の発現は、融合タンパク質または非融合タンパク質のいずれかの発現を指向する構成性プロモーターまたは誘導性プロモーターを含むベクターを使用して、E. coliにおいて最も頻繁に行われる。融合ベクターは、ベクター中にコードされるタンパク質に、通常は、組換えタンパク質のアミノ末端に、多くのアミノ酸を付加する。このような融合ベクターは、代表的には、3つの目的を果たす：1）組換えタンパク質の発現を増大させること；2）組換えタンパク質の可溶性を増大させること；および3）アフィニティー精製におけるリガンドとして作用することにより、組換えタンパク質の精製を補助すること。しばしば、融合発現ベクターにおいて、タンパク質分解性切断部位は、融合部分と組換えタンパク質の接合部に導入され、融合タンパク質の精製に続いて、組換えタンパク質を融合部分から分離することが可能になる。このような酵素、およびそれらのコグネイト認識配列は、第Xa因子、トロンビンおよびエンテロキナーゼを含む。代表的な融合発現ベクターとしては、それぞれ、グルタチオンS-トランスフェラーゼ（GST）、マルトースE結合タンパク質、またはプロテインAを、標的組換えタンパク質に融合させる、pGEX（Pharmacia Biotech Inc；Smith, D. B. およびJohnson, K. S. （1988）Gene 67：31-40）、pMAL（New England Biolabs, Beverly, MA）およびpRIT5（Pharmacia, Piscataway, NJ）が挙げられる。

【0269】

精製融合タンパク質は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249活性アッセイ（例えば、以下に詳細に記載される直接的アッセイまたは競合アッセイ）において、または131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質に特異的な抗体を生成するために利用され得る。好ましい実施形態において、本発明のレトロウイルス発現ベクターにおいて発現される131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249融合タンパク質は、骨髓細胞に感染させるために利用され得る。続いて、この骨髓細胞は、照射されたレシピエントに移植される。次いで、被験体レシピエントの病態は、十分な時間（例えば、6週間）が経過した後に試験される。

【0270】

別の実施形態において、本発明の核酸は、哺乳動物発現ベクターを使用して、哺乳動物細胞において発現される。哺乳動物発現ベクターの例としては、pCDM8 (Seed, B. (1987) Nature 329: 840) および pMT2PC (Kaufman ら (1987) EMBO J. 6: 187-195) が挙げられる。哺乳動物細胞において使用される場合、発現ベクターの制御機能は、しばしば、ウイルス調節エレメントにより提供される。例えば、一般に使用されるプロモーターは、ポリオーマウイルス、アデノウイルス2、サイトメガロウイルスおよびシミアンウイルス40に由来する。原核生物細胞および真核生物細胞両方について適切な他の発現系については、Sambrook, J. ら, Molecular Cloning: A Laboratory Manual 10
第2版、Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989の第16章および第17章を参照のこと。

【0271】

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

【0272】

本発明の方法は、本発明のDNA分子を含む組換え発現ベクター（このDNA分子は、この発現ベクターにアンチセンス方向にてクローニングされる）をさらに使用し得る。すなわち、このDNA分子は、（このDNA分子の転写による）131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249mRNAに対してアンチセンスであるRNA分子の発現を可能にする様式にて、調節配列に作動可能に連結される。種々の細胞型におけるアンチセンスRNA分子の連続的発現を指向する、アンチセンス方向にクローニングされる核酸に作動可能に連結される調節配列（例えば、ウイルスプロモーターおよび／またはエンハンサー）が選択され得るか、あるいはアンチセンスRNAの構成的発現、組織特異的発現、または細胞型特異的発現を指向する調節配列が、選択され得る 30
。このアンチセンス発現ベクターは、組換えプラスミド、ファージミド、または弱毒化ウイルスの形態にあり得、この中でアンチセンス核酸は、高効率調節領域の制御下で生成され、その活性は、ベクターが導入される細胞型により決定され得る。アンチセンス遺伝子を使用する遺伝子発現の調節の議論については、Weintraub, H. ら, Antisense RNA as a molecular tool for genetic analysis, Reviews-Trends in Genetics, Vol. 1 (1) 1986を参照のこと。

【0273】

本発明の別の局面は、本発明の131核酸分子、148核酸分子、199核酸分子、12303核酸分子、13906核酸分子、15513核酸分子、17822核酸分子、302核酸分子、5677核酸分子、194核酸分子、14393核酸分子、28059核酸分子、7366核酸分子、12212核酸分子、1981核酸分子、261核酸分子、12416核酸分子、270核酸分子、1410核酸分子、137核酸分子、1871核酸分子、13051核酸分子、1847核酸分子、1849核酸分子、15402核酸分子、340核酸分子、10217核酸分子、837核酸分子、1761核酸分子、8990核酸分子または13249核酸分子（例えば、組換え発現ベクター内の131核酸分子、148核酸分子、199核酸分子、12303核酸分子、13906核酸分子、15513核酸分子、17822核酸分子、302核酸分子、5677核酸分子、194核酸分子、14393核酸分子、28059核酸分子、7366核酸分子、12212核酸分子、1981核酸分子、261核酸分子、12416核酸分子、270核酸分子、1410 40
核酸分子、137核酸分子、1871核酸分子、13051核酸分子、1847核酸分子、1849核酸分子、15402核酸分子、340核酸分子、10217核酸分子、837核酸分子、1761核酸分子、8990核酸分子または13249核酸分子）をさらに使用し得る。すなわち、このDNA分子は、（このDNA分子の転写による）131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249mRNAに対してアンチセンスであるRNA分子の発現を可能にする様式にて、調節配列に作動可能に連結される。種々の細胞型におけるアンチセンスRNA分子の連続的発現を指向する、アンチセンス方向にクローニングされる核酸に作動可能に連結される調節配列（例えば、ウイルスプロモーターおよび／またはエンハンサー）が選択され得るか、あるいはアンチセンスRNAの構成的発現、組織特異的発現、または細胞型特異的発現を指向する調節配列が、選択され得る 30
。このアンチセンス発現ベクターは、組換えプラスミド、ファージミド、または弱毒化ウイルスの形態にあり得、この中でアンチセンス核酸は、高効率調節領域の制御下で生成され、その活性は、ベクターが導入される細胞型により決定され得る。アンチセンス遺伝子を使用する遺伝子発現の調節の議論については、Weintraub, H. ら, Antisense RNA as a molecular tool for genetic analysis, Reviews-Trends in Genetics, Vol. 1 (1) 1986を参照のこと。

核酸分子、137核酸分子、1871核酸分子、13051核酸分子、1847核酸分子、1849核酸分子、15402核酸分子、340核酸分子、10217核酸分子、837核酸分子、1761核酸分子、8990核酸分子または13249核酸分子、あるいは宿主細胞ゲノムの特定の部位への相同組換えを可能にする配列を含む、131核酸分子、148核酸分子、199核酸分子、12303核酸分子、13906核酸分子、15513核酸分子、17822核酸分子、302核酸分子、5677核酸分子、194核酸分子、14393核酸分子、28059核酸分子、7366核酸分子、12212核酸分子、1981核酸分子、261核酸分子、12416核酸分子、270核酸分子、1410核酸分子、137核酸分子、1871核酸分子、13051核酸分子、1847核酸分子、1849核酸分子、15402核酸分子、340核酸分子、10217核酸分子、837核酸分子、1761核酸分子、8990核酸分子または13249核酸分子)が導入される宿主細胞の使用に関する。用語「宿主細胞」および「組換え宿主細胞」は、本明細書中で交換可能に使用される。このような用語は、特定の被験体細胞のみならず、このような細胞の子孫または潜在的子孫もまた言及することが理解される。特定の改変が、変異または環境的影響のいずれかに起因して、次の世代に生じ得るので、このような子孫は、実際に、親細胞と同一でなくてもよいが、本明細書中で使用される用語の範囲内になお含まれる。

【0274】

宿主細胞は、任意の原核生物細胞または真核生物細胞であり得る。例えば、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質は、細菌細胞(例えば、E. coli)、昆虫細胞、酵母または哺乳動物細胞(例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)またはCOS細胞)で発現され得る。他の適切な宿主細胞は、当業者に公知である。

【0275】

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

【0276】

本発明の方法において使用される宿主細胞(例えば、培養物中の原核生物宿主細胞または真核生物宿主細胞)を使用して、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、184

7 タンパク質、1849 タンパク質、15402 タンパク質、340 タンパク質、102
 17 タンパク質、837 タンパク質、1761 タンパク質、8990 タンパク質または1
 3249 タンパク質を生成（すなわち、発現）し得る。従って、本発明はさらに、本発明
 の宿主細胞を使用して131 タンパク質、148 タンパク質、199 タンパク質、123
 03 タンパク質、13906 タンパク質、15513 タンパク質、17822 タンパク質
 、302 タンパク質、5677 タンパク質、194 タンパク質、14393 タンパク質、
 28059 タンパク質、7366 タンパク質、12212 タンパク質、1981 タンパク
 質、261 タンパク質、12416 タンパク質、270 タンパク質、1410 タンパク質
 、137 タンパク質、1871 タンパク質、13051 タンパク質、1847 タンパク質
 、1849 タンパク質、15402 タンパク質、340 タンパク質、10217 タンパク 10
 質、837 タンパク質、1761 タンパク質、8990 タンパク質または13249 タン
 パク質を生成するための方法を提供する。1つの実施形態において、本方法は、本発明の
 宿主細胞（この細胞中に131 タンパク質、148 タンパク質、199 タンパク質、12
 303 タンパク質、13906 タンパク質、15513 タンパク質、17822 タンパク
 質、302 タンパク質、5677 タンパク質、194 タンパク質、14393 タンパク質
 、28059 タンパク質、7366 タンパク質、12212 タンパク質、1981 タンパ
 ク質、261 タンパク質、12416 タンパク質、270 タンパク質、1410 タンパク
 質、137 タンパク質、1871 タンパク質、13051 タンパク質、1847 タンパク
 質、1849 タンパク質、15402 タンパク質、340 タンパク質、10217 タンパ 20
 ク質、837 タンパク質、1761 タンパク質、8990 タンパク質または13249 タ
 ンパク質をコードする組換え発現ベクターが導入されている）を適切な培地中で培養する
 工程、その結果131 タンパク質、148 タンパク質、199 タンパク質、12303 タ
 ンパク質、13906 タンパク質、15513 タンパク質、17822 タンパク質、30
 2 タンパク質、5677 タンパク質、194 タンパク質、14393 タンパク質、280
 59 タンパク質、7366 タンパク質、12212 タンパク質、1981 タンパク質、2
 61 タンパク質、12416 タンパク質、270 タンパク質、1410 タンパク質、13
 7 タンパク質、1871 タンパク質、13051 タンパク質、1847 タンパク質、18
 49 タンパク質、15402 タンパク質、340 タンパク質、10217 タンパク質、8
 37 タンパク質、1761 タンパク質、8990 タンパク質または13249 タンパク質
 を生成する工程を、包含する。別の実施形態において、本方法はさらに、培地または宿主 30
 細胞から131 タンパク質、148 タンパク質、199 タンパク質、12303 タンパク
 質、13906 タンパク質、15513 タンパク質、17822 タンパク質、302 タン
 パク質、5677 タンパク質、194 タンパク質、14393 タンパク質、28059 タ
 ンパク質、7366 タンパク質、12212 タンパク質、1981 タンパク質、261 タ
 ンパク質、12416 タンパク質、270 タンパク質、1410 タンパク質、137 タン
 パク質、1871 タンパク質、13051 タンパク質、1847 タンパク質、1849 タ
 ンパク質、15402 タンパク質、340 タンパク質、10217 タンパク質、837 タ
 ンパク質、1761 タンパク質、8990 タンパク質または13249 タンパク質を単離
 する工程を包含する。

【0277】

（本発明の方法において使用される、単離された核酸分子）

本発明の方法は、131 タンパク質、148 タンパク質、199 タンパク質、1230
 3 タンパク質、13906 タンパク質、15513 タンパク質、17822 タンパク質、
 302 タンパク質、5677 タンパク質、194 タンパク質、14393 タンパク質、2
 8059 タンパク質、7366 タンパク質、12212 タンパク質、1981 タンパク質
 、261 タンパク質、12416 タンパク質、270 タンパク質、1410 タンパク質、
 137 タンパク質、1871 タンパク質、13051 タンパク質、1847 タンパク質、
 1849 タンパク質、15402 タンパク質、340 タンパク質、10217 タンパク質
 、837 タンパク質、1761 タンパク質、8990 タンパク質もしくは13249 タン
 パク質、またはその生物学的に活性な部分をコードする、単離された核酸分子、ならびに 50

、131をコードする核酸分子、148をコードする核酸分子、199をコードする核酸分子、12303をコードする核酸分子、13906をコードする核酸分子、15513をコードする核酸分子、17822をコードする核酸分子、302をコードする核酸分子、5677をコードする核酸分子、194をコードする核酸分子、14393をコードする核酸分子、28059をコードする核酸分子、7366をコードする核酸分子、12212をコードする核酸分子、1981をコードする核酸分子、261をコードする核酸分子、12416をコードする核酸分子、270をコードする核酸分子、1410をコードする核酸分子、137をコードする核酸分子、1871をコードする核酸分子、13051をコードする核酸分子、1847をコードする核酸分子、1849をコードする核酸分子、15402をコードする核酸分子、340をコードする核酸分子、10217をコードする核酸分子、837をコードする核酸分子、1761をコードする核酸分子、8990をコードする核酸分子もしくは13249をコードする核酸分子（例えば、131mRNA、148mRNA、199mRNA、12303mRNA、13906mRNA、15513mRNA、17822mRNA、302mRNA、5677mRNA、194mRNA、14393mRNA、28059mRNA、7366mRNA、12212mRNA、1981mRNA、261mRNA、12416mRNA、270mRNA、1410mRNA、137mRNA、1871mRNA、13051mRNA、1847mRNA、1849mRNA、15402mRNA、340mRNA、10217mRNA、837mRNA、1761mRNA、8990mRNAまたは13249mRNA）を同定するための、ハイブリダイゼーションプローブとしての使用に足りる核酸フラグメント、および131核酸分子、148核酸分子、199核酸分子、12303核酸分子、13906核酸分子、15513核酸分子、17822核酸分子、302核酸分子、5677核酸分子、194核酸分子、14393核酸分子、28059核酸分子、7366核酸分子、12212核酸分子、1981核酸分子、261核酸分子、12416核酸分子、270核酸分子、1410核酸分子、137核酸分子、1871核酸分子、13051核酸分子、1847核酸分子、1849核酸分子、15402核酸分子、340核酸分子、10217核酸分子、837核酸分子、1761核酸分子、8990核酸分子または13249核酸分子を増幅または変異誘発するためのPCRプライマーとしての使用のためのフラグメントの使用を、包含する。本明細書中で使用される場合、用語「核酸分子」は、DNA分子（例えば、cDNAまたはゲノムDNA）およびRNA分子（例えば、mRNA）、ならびにヌクレオチドアナログを使用して作製されたDNAアナログまたはRNAアナログを含むことを意図される。この核酸分子は一本鎖または二本鎖であり得るが、好ましくは二本鎖DNAである。

【0278】

本発明の方法において使用される核酸分子（例えば、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59もしくは配列番号61、またはその部分のヌクレオチド配列を有する核酸分子）を、標準的な分子生物学的技術および本明細書中に提供される配列情報を使用して単離し得る。ハイブリダイゼーションプローブとして、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59もしくは配列番号61の核酸配列の全部または一部を使用して、131核酸分子、148核酸分子、199核酸分子、12303核酸分子、13906核酸分子、15513核酸分子、17822核酸分子、302核酸分子、5677核酸分子

、194 核酸分子、14393 核酸分子、28059 核酸分子、7366 核酸分子、12212 核酸分子、1981 核酸分子、261 核酸分子、12416 核酸分子、270 核酸分子、1410 核酸分子、137 核酸分子、1871 核酸分子、13051 核酸分子、1847 核酸分子、1849 核酸分子、15402 核酸分子、340 核酸分子、10217 核酸分子、837 核酸分子、1761 核酸分子、8990 核酸分子または13249 核酸分子を、（例えば、Sambrook, J. Fritsh, E. F., および Maniatis, T. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第2版, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989に記載されるような）標準的なハイブリダイゼーション技術およびクローニング技術を使用して単離し得る。 10

【0279】

さらに、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59もしくは配列番号61の全部または一部を含有する核酸分子を、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59または配列番号61の配列に基づいて設計した合成オリゴヌクレオチドプライマーを使用するポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって、単離し得る。 20

【0280】

本発明の方法において使用される核酸を、標準的なPCR増幅技術に従って、テンプレートとしてのcDNA、mRNAあるいはゲノムDNA、および適切なオリゴヌクレオチドプライマーを使用して、増幅し得る。さらに、131ヌクレオチド配列、148ヌクレオチド配列、199ヌクレオチド配列、12303ヌクレオチド配列、13906ヌクレオチド配列、15513ヌクレオチド配列、17822ヌクレオチド配列、302ヌクレオチド配列、5677ヌクレオチド配列、194ヌクレオチド配列、14393ヌクレオチド配列、28059ヌクレオチド配列、7366ヌクレオチド配列、12212ヌクレオチド配列、1981ヌクレオチド配列、261ヌクレオチド配列、12416ヌクレオチド配列、270ヌクレオチド配列、1410ヌクレオチド配列、137ヌクレオチド配列、1871ヌクレオチド配列、13051ヌクレオチド配列、1847ヌクレオチド配列、1849ヌクレオチド配列、15402ヌクレオチド配列、340ヌクレオチド配列、10217ヌクレオチド配列、837ヌクレオチド配列、1761ヌクレオチド配列、8990ヌクレオチド配列または13249ヌクレオチド配列に対応するオリゴヌクレオチドを、標準的な合成技術（例えば、自動DNA合成機を使用すること）によって、調製し得る。 30 40

【0281】

好ましい実施形態において、本発明の方法において使用される単離された核酸分子は、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、もしくは配列番号61に示されるヌクレオチド配列、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、 50

配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、もしくは配列番号 61 に示されるヌクレオチド配列の相補体、またはこれらのヌクレオチド配列の任意の部分を含む。配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、もしくは配列番号 61 に示されるヌクレオチド配列に相補的である核酸分子とは、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、もしくは配列番号 61 に示されるヌクレオチド配列に十分に相補的である核酸分子であり、その結果、この核酸分子は配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、もしくは配列番号 61 に示されるヌクレオチド配列にハイブリダイズし得、それによって安定な二重鎖を形成する。

【0282】

なお別の好ましい実施形態において、本発明の方法において使用される単離された核酸分子は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、もしくは配列番号 61 に示されるヌクレオチド配列の全長、またはこのヌクレオチド配列の任意の部分に、少なくとも約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99% 以上同一であるヌクレオチド配列を含有する。

【0283】

さらに、本発明の方法において使用される核酸分子は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、もしくは配列番号 61 の核酸配列の部分（例えば、プローブもしくはプライマーとして使用され得るフラグメント）、または 131 タンパク質、148 タンパク質、199 タンパク質、12303 タンパク質、13906 タンパク質、15513 タンパク質、17822 タンパク質、302 タンパク質、5677 タンパク質、194 タンパク質、14393 タンパク質、28059 タンパク質、7366 タンパク質、12212 タンパク質、1981 タンパク質、261 タンパク質、12416 タンパク質、270 タンパク質、1410 タンパク質、137 タンパク質、1871 タンパク質、13051 タンパク質、1847 タンパク質、18

4 9 タンパク質、1 5 4 0 2 タンパク質、3 4 0 タンパク質、1 0 2 1 7 タンパク質、8 3 7 タンパク質、1 7 6 1 タンパク質、8 9 9 0 タンパク質または1 3 2 4 9 タンパク質の部分（例えば、1 3 1 タンパク質、1 4 8 タンパク質、1 9 9 タンパク質、1 2 3 0 3 タンパク質、1 3 9 0 6 タンパク質、1 5 5 1 3 タンパク質、1 7 8 2 2 タンパク質、3 0 2 タンパク質、5 6 7 7 タンパク質、1 9 4 タンパク質、1 4 3 9 3 タンパク質、2 8 0 5 9 タンパク質、7 3 6 6 タンパク質、1 2 2 1 2 タンパク質、1 9 8 1 タンパク質、2 6 1 タンパク質、1 2 4 1 6 タンパク質、2 7 0 タンパク質、1 4 1 0 タンパク質、1 3 7 タンパク質、1 8 7 1 タンパク質、1 3 0 5 1 タンパク質、1 8 4 7 タンパク質、1 8 4 9 タンパク質、1 5 4 0 2 タンパク質、3 4 0 タンパク質、1 0 2 1 7 タンパク質、8 3 7 タンパク質、1 7 6 1 タンパク質、8 9 9 0 タンパク質または1 3 2 4 9 タンパク質の生物学的に活性な部分）をコードするフラグメント）のみを含み得る。代表的に、プローブ／プライマーは、実質的に精製されたオリゴヌクレオチドを含む。代表的に、オリゴヌクレオチドは、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、もしくは配列番号61のセンス配列、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、もしくは配列番号61のアンチセンス配列、あるいは配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、もしくは配列番号61の天然に存在する対立遺伝子の改変体または変異体の少なくとも約12または15、好ましくは約20または25、より好ましくは約30、35、40、45、50、55、60、65または75個連続したヌクレオチドにストリンジェントな条件下で、ハイブリダイズするヌクレオチド配列の領域を含む。1つの実施形態において、本発明の方法において使用される核酸分子は、100、100～200、200～300、300～400、400～500、500～600、600～700、700～800、800～900、900～1000、1000～1100、1100～1200、1200～1300以上のヌクレオチド長よりも長く、かつストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、もしくは配列番号61の核酸分子にハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む。

【0284】

本明細書中で使用される場合、用語「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする」は、お互いに有意に同一または相同であるヌクレオチド配列が、お互いにハイブリダイズされたままである状態でハイブリダイゼーションおよび洗浄するための条件を記載することを意図する。好ましくは、この条件は、少なくとも約70%、より好ましくは少なくとも約80%、なおより好ましくは少なくとも約85%または90%で、互いに同一な配列が、互いにハイブリダイズしたままであるような条件である。このようなストリンジェン

トな条件は、当業者に公知であり、そしてCurrent Protocols in Molecular Biology, Ausubelら編、John Wiley & Sons, Inc. (1995), 2節, 4節および6節に見出され得る。さらなストリンジェントな条件は、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrookら、Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY (1989), 7章、9章および11章に見出され得る。好ましい、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件の非限定的な例としては、約65~70℃での、4×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム (SSC) 中でハイブリダイゼーション (または約42~50℃での、4×SSC+50%ホルムアミド中でハイブリダイゼーション)、次いで約65~70℃での、1×SSCで1回以上の洗浄が挙げられる。好ましい、高度にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件の非限定的な例としては、約65~70℃での、1×SSC中でハイブリダイゼーション (または約42~50℃での、1×SSC+50%ホルムアミド中でハイブリダイゼーション)、次いで約65~70℃での、0.3×SSCで1回以上の洗浄が挙げられる。好ましい、低いストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件の非限定的な例としては、約50~60℃での、4×SSC中でハイブリダイゼーション (あるいは、約40~45℃での、6×SSC+50%ホルムアミド中でハイブリダイゼーション)、次いで約50~60℃での、2×SSCで1回以上の洗浄が挙げられる。上記の値の中間の範囲 (例えば、65~70℃または42~50℃) もまた、本発明に含まれることが意図される。SSPE (1×SSPEは、0.15M NaCl、10mM NaH₂PO₄ および1.25mM EDTA、pH 7.4である) は、ハイブリダイゼーションおよび洗浄緩衝液中でSSC (1×SSCは、0.15M NaClおよび15mMクエン酸ナトリウムである) に置き換わり得る；洗浄は、各ハイブリダイゼーションが終了した後で、15分間実行される。50塩基対長未満であることが予測されるハイブリッドのハイブリダイゼーション温度は、ハイブリッドの融解温度 (T_m) より5~10℃低くあるべきであり、ここでT_m が以下の式に従って決定される。18塩基対長未満であるハイブリッドについて、T_m (℃) = 2 (A塩基+T塩基の数) + 4 (G塩基+C塩基の数)。18塩基対長と49塩基対長の間のであるハイブリッドについて、T_m (℃) = 81.5 + 16.6 (log₁₀ [Na⁺]) + 0.41 (%G+C) - (600/N)、ここで、Nはハイブリッド中の塩基の数であり、そして[Na⁺] は、ハイブリダイゼーション緩衝液中のナトリウムイオンの濃度である (1×SSCに対する[Na⁺] = 0.165M)。膜 (例えば、ニトロセルロース膜、またはナイロン膜) への核酸分子の非特異的ハイブリダイゼーションを減少させるために、さらなる試薬が、ハイブリダイゼーションおよび／または洗浄緩衝液に添加されることが当業者によってまた認識され、この試薬としては、限定されないが以下が挙げられる：ブロッキング剤 (例えば、BSA、もしくはサケまたはニシンの精子キャリアDNA)、界面活性剤 (例えば、SDS)、キレート剤 (例えば、EDTA)、Ficoll、PVPなど。ナイロン膜が使用される場合、特にさらなる好ましい、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件の非限定的な例としては、約65℃での、0.25~0.5M NaH₂PO₄、7% SDS中でハイブリダイゼーション、次いで65℃での、0.02M NaH₂PO₄、1% SDSで1回以上の洗浄である (例えば、ChurchおよびGilbert (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:1991-1995, (または代替的に0.2×SSC、1% SDS))。

【0285】

好ましい実施形態において、プローブは、プローブに結合した標識基をさらに含む (例えば、標識基は、放射性同位元素、蛍光化合物、酵素または酵素補因子であり得る)。このようなプローブは、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク

質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質を誤発現する(misexpress)細胞または組織を同定するための診断的試験キットの一部として使用され得る(例えば、被験体由来の細胞サンプル中の131コード核酸、148コード核酸、199コード核酸、12303コード核酸、13906コード核酸、15513コード核酸、17822コード核酸、302コード核酸、5677コード核酸、194コード核酸、14393コード核酸、28059コード核酸、7366コード核酸、12212コード核酸、1981コード核酸、261コード核酸、12416コード核酸、270コード核酸、1410コード核酸、137コード核酸、1871コード核酸、13051コード核酸、1847コード核酸、1849コード核酸、15402コード核酸、340コード核酸、10217コード核酸、837コード核酸、1761コード核酸、8990コード核酸または13249コード核酸のレベルを測定すること、例えば、131 mRNAレベル、148 mRNAレベル、199 mRNAレベル、12303 mRNAレベル、13906 mRNAレベル、15513 mRNAレベル、17822 mRNAレベル、302 mRNAレベル、5677 mRNAレベル、194 mRNAレベル、14393 mRNAレベル、28059 mRNAレベル、7366 mRNAレベル、12212 mRNAレベル、1981 mRNAレベル、261 mRNAレベル、12416 mRNAレベル、270 mRNAレベル、1410 mRNAレベル、137 mRNAレベル、1871 mRNAレベル、13051 mRNAレベル、1847 mRNAレベル、1849 mRNAレベル、15402 mRNAレベル、340 mRNAレベル、10217 mRNAレベル、837 mRNAレベル、1761 mRNAレベル、8990 mRNAレベルまたは13249 mRNAレベルを検出するか、またはゲノムの131遺伝子、148遺伝子、199遺伝子、12303遺伝子、13906遺伝子、15513遺伝子、17822遺伝子、302遺伝子、5677遺伝子、194遺伝子、14393遺伝子、28059遺伝子、7366遺伝子、12212遺伝子、1981遺伝子、261遺伝子、12416遺伝子、270遺伝子、1410遺伝子、137遺伝子、1871遺伝子、13051遺伝子、1847遺伝子、1849遺伝子、15402遺伝子、340遺伝子、10217遺伝子、837遺伝子、1761遺伝子、8990遺伝子または13249遺伝子の変異されているか除去されているかを測定することによって)。

【0286】

本発明の方法は、遺伝暗号の縮重に起因して、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、もしくは配列番号61に示されるヌクレオチド配列とは異なり、従って、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、もしくは配列番号61に示されるヌクレオチド配列によってコードされるタンパク質と同じ131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、27

0タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質をコードする核酸分子の使用をさらに含む。別の実施形態において、本発明の方法に含まれる単離された核酸分子は、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、もしくは配列番号60に示されたアミノ酸配列を有するタンパク質をコードするヌクレオチド配列を有する。 10

【0287】

本発明の方法は、ヒト131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の対立遺伝子改変体（例えば、機能的対立遺伝子改変体および非機能的対立遺伝子改変体）の使用をさらに含む。機能的対立遺伝子改変体は、ヒト131タンパク質、ヒト148タンパク質、ヒト199タンパク質、ヒト12303タンパク質、ヒト13906タンパク質、ヒト15513タンパク質、ヒト17822タンパク質、ヒト302タンパク質、ヒト5677タンパク質、ヒト194タンパク質、ヒト14393タンパク質、ヒト28059タンパク質、ヒト7366タンパク質、ヒト12212タンパク質、ヒト1981タンパク質、ヒト261タンパク質、ヒト12416タンパク質、ヒト270タンパク質、ヒト1410タンパク質、ヒト137タンパク質、ヒト1871タンパク質、ヒト13051タンパク質、ヒト1847タンパク質、ヒト1849タンパク質、ヒト15402タンパク質、ヒト340タンパク質、ヒト10217タンパク質、ヒト837タンパク質、ヒト1761タンパク質、ヒト8990タンパク質またはヒト13249タンパク質の天然に存在するアミノ酸配列改変体であって、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の活性を維持するアミノ酸配列改変体である。機能的対立遺伝子改変体は、代表的に、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、もしくは配列番号60の1つ以上のアミノ酸の保存的置換、またはそのタンパク質の非必須領域における非必須残基の置換、欠失、もしくは挿入のみを含む。 30 40

【0288】

非機能的対立遺伝子改変体は、ヒト131タンパク質、ヒト148タンパク質、ヒト199タンパク質、ヒト12303タンパク質、ヒト13906タンパク質、ヒト15513タンパク質、ヒト17822タンパク質、ヒト302タンパク質、ヒト5677タンパク質、ヒト194タンパク質、ヒト14393タンパク質、ヒト28059タンパク質、ヒト7366タンパク質、ヒト12212タンパク質、ヒト1981タンパク質、ヒト261タンパク質、ヒト12416タンパク質、ヒト270タンパク質、ヒト1410タンパク質、ヒト137タンパク質、ヒト1871タンパク質、ヒト13051タンパク質、ヒト1847タンパク質、ヒト1849タンパク質、ヒト15402タンパク質、ヒト340タンパク質、ヒト10217タンパク質、ヒト837タンパク質、ヒト1761タン 50

パク質、ヒト 8990 タンパク質またはヒト 13249 タンパク質の天然に存在するアミノ酸配列改変体であって、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990 または 13249 の活性を有さないアミノ酸配列改変体である。非機能的対立遺伝子改変体は、代表的には、配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 26、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 32、配列番号 34、配列番号 36、配列番号 38、配列番号 40、配列番号 42、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 48、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 56、配列番号 58、もしくは配列番号 60 のアミノ酸配列の非保存的な置換、欠失、もしくは挿入または未成熟短縮化 (premature truncation)、あるいはこのタンパク質の必須残基または必須領域の置換、挿入、または欠失を含む。

【0289】

本発明の方法は、ヒト 131 タンパク質、ヒト 148 タンパク質、ヒト 199 タンパク質、ヒト 12303 タンパク質、ヒト 13906 タンパク質、ヒト 15513 タンパク質、ヒト 17822 タンパク質、ヒト 302 タンパク質、ヒト 5677 タンパク質、ヒト 194 タンパク質、ヒト 14393 タンパク質、ヒト 28059 タンパク質、ヒト 7366 タンパク質、ヒト 12212 タンパク質、ヒト 1981 タンパク質、ヒト 261 タンパク質、ヒト 12416 タンパク質、ヒト 270 タンパク質、ヒト 1410 タンパク質、ヒト 137 タンパク質、ヒト 1871 タンパク質、ヒト 13051 タンパク質、ヒト 1847 タンパク質、ヒト 1849 タンパク質、ヒト 15402 タンパク質、ヒト 340 タンパク質、ヒト 10217 タンパク質、ヒト 837 タンパク質、ヒト 1761 タンパク質、ヒト 8990 タンパク質またはヒト 13249 タンパク質の非ヒトオルソログをさらに使用し得る。ヒト 131 タンパク質、ヒト 148 タンパク質、ヒト 199 タンパク質、ヒト 12303 タンパク質、ヒト 13906 タンパク質、ヒト 15513 タンパク質、ヒト 17822 タンパク質、ヒト 302 タンパク質、ヒト 5677 タンパク質、ヒト 194 タンパク質、ヒト 14393 タンパク質、ヒト 28059 タンパク質、ヒト 7366 タンパク質、ヒト 12212 タンパク質、ヒト 1981 タンパク質、ヒト 261 タンパク質、ヒト 12416 タンパク質、ヒト 270 タンパク質、ヒト 1410 タンパク質、ヒト 137 タンパク質、ヒト 1871 タンパク質、ヒト 13051 タンパク質、ヒト 1847 タンパク質、ヒト 1849 タンパク質、ヒト 15402 タンパク質、ヒト 340 タンパク質、ヒト 10217 タンパク質、ヒト 837 タンパク質、ヒト 1761 タンパク質、ヒト 8990 タンパク質またはヒト 13249 タンパク質のオルソログは、非ヒト生物から単離され、そして同じ 131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990 または 13249 の活性を有するタンパク質である。

【0290】

本発明の方法は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、もしくは配列番号 61 のヌクレオチド配列またはそれらの一部を含む核酸分子であって、変異が導入されている核酸分子の使用をさらに包含する。変異は、「非必須」アミノ酸残基または「必須」アミノ酸残基でのアミノ酸置換を導き得る。「非必須」アミノ酸残基とは、その生物学的活性を変化することなく 131、148

、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の野生型配列（例えば、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、もしくは配列番号60の配列）から変化され得る残基であり、一方、「必須」アミノ酸残基は、生物学的活性のために必要とされる。例えば、本発明の131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質の間で保存されたアミノ酸残基は、変化を受容する可能性は低い。

10

20

【0291】

変異は、標準技術（例えば、部位特異的変異誘発およびPCR媒介変異誘発）により配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、もしくは配列番号60に導入され得る。好ましくは、保存的アミノ酸置換が、1つ以上の予想される非必須アミノ酸残基でなされる。「保存的アミノ酸置換」とは、アミノ酸残基が類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されるアミノ酸置換である。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーが、当該分野において規定されている。これらのファミリーとしては、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、無荷電の極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、β-分枝側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）および芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が挙げられる。従って、好ましくは、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質において予想される非必須アミノ酸残基は、同じ側鎖のファミリーからの別のアミノ酸残基で置換される。あるいは、別の実施形態において、変異は、例えば、飽和変異誘発（saturation mutagenesis）によって、131、148、199、12303、13906、15513、17822、30

30

40

50

2、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のコード配列の全てまたは一部に沿って、ランダムに導入され得、そして得られた変異体は、活性を保持する変異体を同定するために、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の生物学的活性についてスクリーニングされ得る。配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、もしくは配列番号61の変異誘発の後、コードされたタンパク質が、組換え発現され得、そしてそのタンパク質の活性が、本明細書中に記載されたアッセイを用いて決定され得る。

【0292】

本発明の別の局面は、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、もしくは配列番号61のヌクレオチド配列に対するアンチセンスである単離された核酸分子の使用に関する。「アンチセンス」核酸は、タンパク質をコードする「センス」核酸に相補的である（例えば、二本鎖cDNA分子のコード鎖に相補的であるかまたはmRNA配列に相補的である）ヌクレオチド配列を含む。従って、アンチセンス核酸は、センス核酸に水素結合し得る。アンチセンス核酸は、全長131コード鎖、全長148コード鎖、全長199コード鎖、全長12303コード鎖、全長13906コード鎖、全長15513コード鎖、全長17822コード鎖、全長302コード鎖、全長5677コード鎖、全長194コード鎖、全長14393コード鎖、全長28059コード鎖、全長7366コード鎖、全長12212コード鎖、全長1981コード鎖、全長261コード鎖、全長12416コード鎖、全長270コード鎖、全長1410コード鎖、全長137コード鎖、全長1871コード鎖、全長13051コード鎖、全長1847コード鎖、全長1849コード鎖、全長15402コード鎖、全長340コード鎖、全長10217コード鎖、全長837コード鎖、全長1761コード鎖、全長8990コード鎖または全長13249コード鎖または、それらの一部のみに相補的であり得る。一つの実施形態において、アンチセンス核酸分子は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249をコードするヌクレオチド配列のコード鎖の「コード領域」に対するアンチセンスである。用語「コード領域」とは、アミノ酸残基に翻訳されるコドンを含むヌクレオチド配列の領域をいう。別の実施形態において、このアンチセンス核酸分子は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249をコードするヌクレオチド配列のコード鎖の「非コード領域」に対するアンチセンスである。用語「非コード領域」とは、コード領域に隣接する5'

配列および3'配列であって、アミノ酸に翻訳されない配列をいう(5'および3'の非翻訳領域ともいう)。

【0293】

本明細書中に開示される131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249をコードするコード鎖配列を考慮して、本発明のアンチセンス核酸は、WatsonおよびCrickの塩基対形成の法則に従って、設計され得る。アンチセンス核酸分子は、131 mRNA、148 mRNA、199 mRNA、12303 mRNA、13906 mRNA、15513 mRNA、17822 mRNA、302 mRNA、5677 mRNA、194 mRNA、14393 mRNA、28059 mRNA、7366 mRNA、12212 mRNA、1981 mRNA、261 mRNA、12416 mRNA、270 mRNA、1410 mRNA、137 mRNA、1871 mRNA、13051 mRNA、1847 mRNA、1849 mRNA、15402 mRNA、340 mRNA、10217 mRNA、837 mRNA、1761 mRNA、8990 mRNAまたは13249 mRNAの全コード領域に相補的であり得るが、より好ましくは131 mRNA、148 mRNA、199 mRNA、12303 mRNA、13906 mRNA、15513 mRNA、17822 mRNA、302 mRNA、5677 mRNA、194 mRNA、14393 mRNA、28059 mRNA、7366 mRNA、12212 mRNA、1981 mRNA、261 mRNA、12416 mRNA、270 mRNA、1410 mRNA、137 mRNA、1871 mRNA、13051 mRNA、1847 mRNA、1849 mRNA、15402 mRNA、340 mRNA、10217 mRNA、837 mRNA、1761 mRNA、8990 mRNAまたは13249 mRNAのコード領域または非コード領域の一部のみに対してアンチセンスであるオリゴヌクレオチドである。例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、131 mRNA、148 mRNA、199 mRNA、12303 mRNA、13906 mRNA、15513 mRNA、17822 mRNA、302 mRNA、5677 mRNA、194 mRNA、14393 mRNA、28059 mRNA、7366 mRNA、12212 mRNA、1981 mRNA、261 mRNA、12416 mRNA、270 mRNA、1410 mRNA、137 mRNA、1871 mRNA、13051 mRNA、1847 mRNA、1849 mRNA、15402 mRNA、340 mRNA、10217 mRNA、837 mRNA、1761 mRNA、8990 mRNAまたは13249 mRNAの翻訳開始部位の周辺領域に相補的であり得る。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、約5、10、15、20、25、30、35、40、45または50ヌクレオチド長であり得る。本発明のアンチセンス核酸は、当該分野で公知の手順を使用して、化学的合成および酵素的連結反応を使用して構築され得る。例えば、アンチセンス核酸(例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド)は、天然に存在するヌクレオチド、あるいは分子の生物学的安定性を増大するように、またはアンチセンス核酸とセンス核酸との間に形成される二重鎖の物理的安定性を増大するように設計された、種々に改変されたヌクレオチドを使用して、化学的に合成され得る。例えば、ホスホロチオエート誘導体およびアクリジン置換ヌクレオチドが使用され得る。アンチセンス核酸を生成するために使用され得る改変ヌクレオチドの例としては、以下が挙げられる：5-フルオロウラシル、5-ブロモウラシル、5-クロロウラシル、5-ヨードウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、4-アセチルシトシン、5-(カルボキシヒドロキシメチル)ウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、β-D-ガラクトシルキューオシン、イノシン、N6-イソペンテニルアデニン、1-メチルグアニン、1-メチルイノシン、2,2-ジメチルグアニン、2-

メチルアデニン、2-メチルグアニン、3-メチルシトシン、5-メチルシトシン、N6-アデニン、7-メチルグアニン、5-メチルアミノメチルウラシル、5-メトキシアミノメチル-2-チオウラシル、 β -D-マンノシルキューオシン、5'-メトキシカルボキシメチルウラシル、5-メトキシウラシル、2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデニン、ウラシル-5-オキシ酢酸(v)、ワイブトキソシン(wybutoxosine)、プソイドウラシル、キューオシン、2-チオシトシン、5-メチル-2-チオウラシル、2-チオウラシル、4-チオウラシル、5-メチルウラシル、ウラシル-5-オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル-5-オキシ酢酸(v)、5-メチル-2-チオウラシル、3-(3-アミノ-3-N-2-カルボキシプロピル)ウラシル、(acp3)wおよび2, 6-ジアミノプリン。あるいは、アンチセンス核酸は、核酸がアンチセンス方向でサブクロニングされた発現ベクターを使用して、生物学的に生成され得る(すなわち、挿入された核酸から転写されるRNAは、目的の標的核酸に対してアンチセンス方向のRNAである)。本発明の方法において使用されるアンチセンス核酸分子は、さらに、上記の第IV節において記載される。

【0294】

なお別の実施形態において、本発明の方法において使用される131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249核酸分子は、塩基部分、糖部分またはリン酸骨格において改変されて、例えば、分子の安定性、ハイブリダイゼーションまたは可溶性を改善し得る。例えば、核酸分子のデオキシリボースリン酸骨格は、ペプチド核酸を生成するために改変され得る(Hyrup B.ら、(1996) Bioorganic & Medicinal Chemistry 4(1): 5-23を参照のこと)。本明細書中で使用される場合、用語「ペプチド核酸」すなわち「PNA」は、核酸模倣物(例えば、DNA模倣物)をいい、ここで、デオキシリボースリン酸骨格は、偽ペプチド骨格によって置換され、そして4種の天然の核酸塩基だけが維持される。PNAの中性の骨格は、低イオン強度の条件下で、DNAおよびRNAへの特異的ハイブリダイゼーションを可能にすることが示されている。PNAオリゴマーの合成は、標準的な固相ペプチド合成プロトコルを使用して、Hyrup B.ら、(1996)前出; Perry-O'Keefeら、(1996) Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 14670-14675に記載されるように実施され得る。

【0295】

131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249核酸分子のPNAは、本明細書中に記載される治療適用および診断適用において使用され得る。例えば、PNAは、例えば、転写もしくは翻訳の停止を誘導するか、または複製を阻害することによって、遺伝子発現の配列特異的調節のためのアンチセンス因子またはアンチ遺伝子(antigene)因子として使用され得る。131核酸分子、148核酸分子、199核酸分子、12303核酸分子、13906核酸分子、15513核酸分子、17822核酸分子、302核酸分子、5677核酸分子、194核酸分子、14393核酸分子、28059核酸分子、7366核酸分子、12212核酸分子、1981核酸分子、261核酸分子、12416核酸分子、270核酸分子、1410核酸分子、137核酸分子、1871核酸分子、13051核酸分子、1847核酸分子、1849核酸分子、15402核酸分子、340核酸分子、10217核酸分子、837核酸分子、1761核酸分子、8990核酸分子または13249核酸分子のPNAはまた、遺伝子中の単一塩基対の変異の分析において(例えば、PNA指向性のPCRクランピングによって);他の酵素と組み合わせて使用する場合には、「人工制限酵素」として(例えば、S

1ヌクレアーゼ (Hyrup B. ら、(1996) 前出) ; またはDNA配列決定もしくはハイブリダイゼーションのためのプローブもしくはプライマーとして (Hyrup B. ら、(1996) 前出; Perry-O'Keefe ら、(1996) 前出)、使用され得る。

【0296】

別の実施形態において、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のPNAは、(例えば、PNAの安定性または細胞取り込みを増強するために)、PNAに親油性もしくは他のヘルパー基を結合させることによってか、PNA-DNAキメラの形成によってか、またはリポソームもしくは当該分野で公知の他の薬物送達技術の使用によって、改変され得る。例えば、PNAおよびDNAの有利な特性を組み合わせ得る131核酸分子、148核酸分子、199核酸分子、12303核酸分子、13906核酸分子、15513核酸分子、17822核酸分子、302核酸分子、5677核酸分子、194核酸分子、14393核酸分子、28059核酸分子、7366核酸分子、12212核酸分子、1981核酸分子、261核酸分子、12416核酸分子、270核酸分子、1410核酸分子、137核酸分子、1871核酸分子、13051核酸分子、1847核酸分子、1849核酸分子、15402核酸分子、340核酸分子、10217核酸分子、837核酸分子、1761核酸分子、8990核酸分子または13249核酸分子のPNA-DNAキメラが、生成され得る。このようなキメラは、DNA認識酵素(例えば、RNAse HおよびDNAポリメラーゼ)に、DNA部分と相互作用させ、一方、PNA部分は、高い結合親和性および結合特異性を提供する。PNA-DNAキメラは、塩基スタッキング、核酸塩基間の結合の数および方向に関して選択される、適切な長さのリンカーを使用して、連結され得る(Hyrup B. ら、(1996) 前出)。PNA-DNAキメラの合成は、Hyrup B. ら、(1996) 前出およびFinn P. J. ら、(1996) Nucleic Acids Res. 24(17):3357-63に記載されるように実施され得る。例えば、DNA鎖は、標準的なホスホロアミダイトカップリング化学および改変ヌクレオシドアナログを使用して、固体支持体上で合成され得る。例えば、5'-(4-メトキシトリチル)アミノ-5'-デオキシチミジンホスホラミダイトが、PNAとDNAの5'末端との間として使用され得る(Mag, M. ら、(1989) Nucleic Acid Res. 17:5973-88)。次いで、PNAモノマーは、段階的な様式でカップリングされて、5' PNAセグメントおよび3' DNAセグメントを有するキメラ分子を生成する(Finn P. J. ら、(1996) 前出)。あるいは、キメラ分子は、5' DNAセグメントおよび3' PNAセグメントを用いて合成され得る(Petersen, K. H. ら、(1975) Bioorganic Med. Chem. Lett. 5:1119-11124)。

【0297】

他の実施形態において、本発明の方法において使用されるオリゴヌクレオチドは、他の付随的な基(例えば、(例えば、インビボで宿主細胞レセプターを標的化するための)ペプチド、または細胞膜を通る輸送を促進するための因子(例えば、Lettinger ら、(1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:6553-6556; Lemaître ら、(1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:648-652; PCT公開番号WO88/09810を参照のこと)もしくは血液脳関門を通る輸送を促進するための因子(例えば、PCT公開番号WO89/10134を参照のこと)を含み得る。さらに、オリゴヌクレオチドは、ハイブリダイゼーション誘発性切断因子(例えば、Krol ら、(1988) Bio-Techniques 6:958-976を参照のこと)またはインターカレート剤(例えば、Zon (1988) Pharm. Res. 5:539-549を参照のこと)を用いて改変され得る

。この目的で、オリゴヌクレオチドは、別の分子（例えば、ペプチド、ハイブリダイゼーション誘発性架橋剤、輸送因子またはハイブリダイゼーション誘発性切断因子）に結合体化され得る。

【0298】

（本発明の方法において使用される、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の単離タンパク質、および抗131抗体、抗148抗体、抗199抗体、抗12303抗体、抗13906抗体、抗15513抗体、抗17822抗体、抗302抗体、抗5677抗体、抗194抗体、抗14393抗体、抗28059抗体、抗7366抗体、抗12212抗体、抗1981抗体、抗261抗体、抗12416抗体、抗270抗体、抗1410抗体、抗137抗体、抗1871抗体、抗13051抗体、抗1847抗体、抗1849抗体、抗15402抗体、抗340抗体、抗10217抗体、抗837抗体、抗1761抗体、抗8990抗体または抗13249抗体）

本発明の方法は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249単離タンパク質およびこれらの生物学的に活性な部分、ならびに抗131抗体、抗148抗体、抗199抗体、抗12303抗体、抗13906抗体、抗15513抗体、抗17822抗体、抗302抗体、抗5677抗体、抗194抗体、抗14393抗体、抗28059抗体、抗7366抗体、抗12212抗体、抗1981抗体、抗261抗体、抗12416抗体、抗270抗体、抗1410抗体、抗137抗体、抗1871抗体、抗13051抗体、抗1847抗体、抗1849抗体、抗15402抗体、抗340抗体、抗10217抗体、抗837抗体、抗1761抗体、抗8990抗体または抗13249抗体を惹起するための免疫原として使用されるのに適切なポリペプチドフラグメントの使用を包含する。1つの実施形態において、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のネイティブタンパク質は、標準的なタンパク質精製技術を使用する、適切な精製スキームによって、細胞供給源または組織供給源から単離され得る。別の実施形態において、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質は、組換えDNA技術によって生成される。組換え発現と代替的に、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質、あるいは131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249ポリペプチドは、標準的なペプチド合成技術を使用して、化学的に合成され得る。

【0299】

本明細書中で使用する場合、131、148、199、12303、13906、15

5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、
1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1
3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、
8 9 9 0または1 3 2 4 9タンパク質の「生物学的に活性な部分」は、1 3 1、1 4 8、
1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4
、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2
7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3
4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9活性を有する、1 3 1
、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7
7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 10
4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5
4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9タンパク質
のフラグメントを含む。1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3
、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2
1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5
1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9
0または1 3 2 4 9タンパク質の生物学的に活性な部分は、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1
2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9
3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4
1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 20
2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9タンパク質のアミノ酸配列に十分
に同一であるかまたはこれらに由来する、アミノ酸配列（例えば、全長の1 3 1、1 4 8
、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9
4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、
2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、
3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9タンパク質より少な
いアミノ酸を含み、かつ1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3
、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2
1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5
1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 30
0または1 3 2 4 9タンパク質の少なくとも1つの活性を示す、配列番号2、配列番号4
、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16
、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号
28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列
番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、
配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58または配列番号60に示され
るアミノ酸配列）を含むペプチドを含む。代表的には、生物学的に活性な部分は、1 3 1
、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7
7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2
4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 40
4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6 1、8 9 9 0または1 3 2 4 9タンパク質
の少なくとも1つの活性を有するドメインまたはモチーフ（例えば、アポトーシス活性の
調節に関与すると考えられている、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、
1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6
6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1
、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0、1 0 2 1 7、8 3 7、1 7 6
1、8 9 9 0または1 3 2 4 9タンパク質のN末端領域）を含む。1 3 1、1 4 8、1 9
9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1
4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3 6 6、1 2 2 1 2、1 9 8 1、2 6 1、1 2 4 1 6、2 7 0
、1 4 1 0、1 3 7、1 8 7 1、1 3 0 5 1、1 8 4 7、1 8 4 9、1 5 4 0 2、3 4 0 50

10

20

30

40

50

54、配列番号56、配列番号58または配列番号60に対して少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上同一なアミノ酸配列を含むタンパク質である。

【0301】

2つのアミノ酸配列または2つの核酸配列の同一性パーセントを決定するために、これらの配列は、最適比較目的で整列される（例えば、ギャップが、最適な整列のために、第1および第2のアミノ酸配列または核酸配列の一方または両方に導入され得、そして非同一配列は、比較目的で無視され得る）。好ましい実施形態において、比較目的で整列される参照配列の長さは、参照配列の少なくとも30%、好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも50%、なおより好ましくは少なくとも60%、およびさらにより好ましくは少なくとも70%、80%または90%の長さである（例えば、500アミノ酸残基を有する、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58または配列番号60の131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249アミノ酸配列に、第二の配列を整列させる場合、少なくとも75、好ましくは少なくとも150、より好ましくは少なくとも225、なおより好ましくは少なくとも300およびなおより好ましくは少なくとも400またはそれ以上のアミノ酸残基が整列される）。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置のアミノ酸残基またはヌクレオチドが、比較される。第1の配列における位置が、第2の配列の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで占められる場合、これらの分子は、その位置で同一である（本明細書中で使用される場合、アミノ酸または核酸の「同一性」は、アミノ酸または核酸の「相同性」と等しい）。2つの配列間の同一性パーセントは、それらの配列により共有される同一の位置の数の関数である（2つの配列の最適なアラインメントのために導入される必要のある、ギャップの数、および、各ギャップの長さが考慮される）。

【0302】

配列の比較および2つの配列間の同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを用いて達成され得る。好ましい実施形態において、2つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、GCGソフトウェアパッケージ中のGAPプログラムに組み込まれたNeedlemanおよびWunsch（J. Mol. Biol. 48:444-453（1970））のアルゴリズムを用い、Blosum 62マトリクスまたはPAM250マトリクスのいずれか、ならびにギャップウェイト16、14、12、10、8、6、または4およびレングスウェイト（length weight）1、2、3、4、5、または6を用いて決定される。さらに別の好ましい実施形態において、2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、GCGソフトウェアパッケージ中のGAPプログラムを用い、NWS gap dna. CMPマトリクスならびにギャップウェイト40、50、60、70、または80およびレングスウェイト1、2、3、4、5、または6を用いて決定される。別の実施形態において、2つのアミノ酸配列間または2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、ALIGNプログラム（バージョン2.0または2.0U）に組みこまれたE. MeyersおよびW. Miller（Comput. Appl. Biosci. 4:11-17（1988））のアルゴリズムを使用し、PAM120ウェイトレジデューテーブル（weight residue table）、ギャップレングスペナルティー12、およびギャップペナルティー4を用いて決定され得る。

【0303】

本発明の方法はまた、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249キメラタンパク質、あるいは131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249融合タンパク質を使用し得る。本明細書中で使用される場合、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の「キメラタンパク質」または「融合タンパク質」は、非131ポリペプチド、非148ポリペプチド、非199ポリペプチド、非12303ポリペプチド、非13906ポリペプチド、非15513ポリペプチド、非17822ポリペプチド、非302ポリペプチド、非5677ポリペプチド、非194ポリペプチド、非14393ポリペプチド、非28059ポリペプチド、非7366ポリペプチド、非12212ポリペプチド、非1981ポリペプチド、非261ポリペプチド、非12416ポリペプチド、非270ポリペプチド、非1410ポリペプチド、非137ポリペプチド、非1871ポリペプチド、非13051ポリペプチド、非1847ポリペプチド、非1849ポリペプチド、非15402ポリペプチド、非340ポリペプチド、非10217ポリペプチド、非837ポリペプチド、非1761ポリペプチド、非8990ポリペプチドまたは非13249ポリペプチドに作動可能に連結された、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249ポリペプチドを含む。「131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249分子に対応するアミノ酸配列を有するポリペプチドをいうが、一方、「非131ポリペプチド、非148ポリペプチド、非199ポリペプチド、非12303ポリペプチド、非13906ポリペプチド、非15513ポリペプチド、非17822ポリペプチド、非302ポリペプチド、非5677ポリペプチド、非194ポリペプチド、非14393ポリペプチド、非28059ポリペプチド、非7366ポリペプチド、非12212ポリペプチド、非1981ポリペプチド、非261ポリペプチド、非12416ポリペプチド、非270ポリペプチド、非1410ポリペプチド、非137ポリペプチド、非1871ポリペプチド、非13051ポリペプチド、非1847ポリペプチド、非1849ポリペプチド、非15402ポリペプチド、非340ポリペプチド、非10217ポリペプチド、非837ポリペプチド、非1761ポリペプチド、非8990ポリペプチドまたは非13249ポリペプチド」は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249

タンパク質に実質的に相同でないタンパク質に対応するアミノ酸配列を有するポリペプチド（例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質とは異なり、かつ同じ生物または異なる生物由来のタンパク質）をいう。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249融合タンパク質において、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249ポリペプチドは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質の全てまたは一部に対応し得る。好ましい実施形態において、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249融合タンパク質は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質の少なくとも1つの生物学的に活性な部分を含む。別の好ましい実施形態において、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249融合タンパク質は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質の少なくとも2つの生物学的に活性な部分を含む。融合タンパク質において、用語「作動可能に連結した」は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249ポリペプチドおよび非131ポリペプチド、非148ポリペプチド、非199ポリペプチド、非12303ポリペプチド、非13906ポリペプチド、非15513ポリペプチド、非17822ポリペプチド、非302ポリペプチド、非5677ポリペプチド、非194ポリペプチド、非14393ポリペプチド、非28059ポリペプチド、非7366ポリペプチド、非12212ポリペプチド、非1981ポリペプチド、非261ポリペプチド、非12416ポリペプチド、非270ポリペプチド、非1410ポリペプチド、非137ポリペプチド、非1871ポリペプチド、非13051ポリペプチド、非1847ポリペプチド、非1849ポリペプチド、非15402ポリペプチド、非340ポリペプチド、非10

217ポリペプチド、非837ポリペプチド、非1761ポリペプチド、非8990ポリペプチドまたは非13249ポリペプチドは、互いにインフレームで融合されることを示すことが意図される。非131ポリペプチド、非148ポリペプチド、非199ポリペプチド、非12303ポリペプチド、非13906ポリペプチド、非15513ポリペプチド、非17822ポリペプチド、非302ポリペプチド、非5677ポリペプチド、非194ポリペプチド、非14393ポリペプチド、非28059ポリペプチド、非7366ポリペプチド、非12212ポリペプチド、非1981ポリペプチド、非261ポリペプチド、非12416ポリペプチド、非270ポリペプチド、非1410ポリペプチド、非137ポリペプチド、非1871ポリペプチド、非13051ポリペプチド、非1847ポリペプチド、非1849ポリペプチド、非15402ポリペプチド、非340ポリペプチド、非10217ポリペプチド、非837ポリペプチド、非1761ポリペプチド、非8990ポリペプチドまたは非13249ポリペプチドは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249ポリペプチドのN末端またはC末端に融合され得る。

【0304】

例えば、1つの実施形態において、融合タンパク質は、GST-131融合タンパク質、GST-148融合タンパク質、GST-199融合タンパク質、GST-12303融合タンパク質、GST-13906融合タンパク質、GST-15513融合タンパク質、GST-17822融合タンパク質、GST-302融合タンパク質、GST-5677融合タンパク質、GST-194融合タンパク質、GST-14393融合タンパク質、GST-28059融合タンパク質、GST-7366融合タンパク質、GST-12212融合タンパク質、GST-1981融合タンパク質、GST-261融合タンパク質、GST-12416融合タンパク質、GST-270融合タンパク質、GST-1410融合タンパク質、GST-137融合タンパク質、GST-1871融合タンパク質、GST-13051融合タンパク質、GST-1847融合タンパク質、GST-1849融合タンパク質、GST-15402融合タンパク質、GST-340融合タンパク質、GST-10217融合タンパク質、GST-837融合タンパク質、GST-1761融合タンパク質、GST-8990融合タンパク質またはGST-13249融合タンパク質であり、ここで、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249配列が、GST配列のC末端に融合されている。このような融合タンパク質は、組換えの131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の精製を容易にし得る。

【0305】

別の実施形態において、この融合タンパク質は、そのN末端において異種シグナル配列を含む131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質である。特定の宿主細胞（例えば、哺乳動物宿主細胞）において、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、124

16、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の発現および／あるいは分泌は、異種シグナル配列の使用によって増大され得る。

【0306】

本発明の方法において使用される131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249融合タンパク質は、薬学的組成物中に組み込まれ得、そして被験体にインビボで投与され得る。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249融合タンパク質は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249基質のバイオアベイラビリティに影響を与えるために使用され得る。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249融合タンパク質の使用は、例えば、以下によって引き起こされる障害の処置のために治療的に有用であり得る：(i) 131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質をコードする遺伝子の異常な改変または変異；(ii) 131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249遺伝子の誤調節；ならびに(iii) 131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質の異常な翻訳後修飾。

【0307】

さらに、本発明の方法において使用される131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249融合タンパク質は、被験体において抗131抗体、抗148抗体、抗199抗体、抗12303抗体、抗13906抗体、抗15513抗体、抗17822抗体、抗302抗体、抗5677抗体、抗194抗体、抗14393抗体、抗28059抗体、抗7366抗体、抗12212抗体、抗1981抗体、抗261抗体、抗12416抗体、抗270抗体、抗1410抗体、抗137抗体、抗1871抗体、抗13051抗体、抗1847抗体、抗1849抗体、抗15402抗体、抗340抗体、抗10217抗体、抗837抗体、抗1761抗体、抗8990抗体または抗13

249抗体を産生するための免疫原として、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249リガンドを精製するために、そして131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249と、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249基質との相互作用を阻害する分子を同定するためのスクリーニングアッセイにおいて、使用され得る。

【0308】

好ましくは、本発明の方法において使用される131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990もしくは13249キメラタンパク質または131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990もしくは13249融合タンパク質は、標準的な組換えDNA技術によって産生される。例えば、異なるポリペプチド配列をコードするDNAフラグメントは、従来技術に従って、例えば、連結のために平滑末端または付着末端を使用し、適切な末端を提供するための制限酵素消化を使用し、適切な場合粘着末端をフィルイン(fill-in)し、所望でない連結を回避するためのアルカリホスファターゼ処理を使用し、そして酵素的連結を使用することによって一緒にインフレイムで連結される。別の実施形態において、融合遺伝子は、自動化DNA合成機を含む従来技術によって合成され得る。あるいは、遺伝子フラグメントのPCR増幅は、引き続いてアニーリングおよび再増幅されてキメラ遺伝子配列を生成し得る2つの連続遺伝子フラグメント間の相補的突出を生じるアンカープライマーを使用して実施され得る(例えば、Current Protocols in Molecular Biology、Ausubelら、編、John Wiley & Sons:1992を参照のこと)。さらに、すでに融合部分(例えば、GSTポリペプチド)をコードしている多くの発現ベクターが市販されている。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249コード核酸は、この融合部分が、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質にインフレイムで連結されるように、このような発現ベクター中にクローニングされ得る。

【0309】

本発明はまた、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1

847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のアゴニスト（模倣物）、あるいは131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のアンタゴニストのいずれかとして機能する、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質の改変体の使用に関する。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質の改変体は、変異誘発（例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質の別個の点変異または短縮）によって生成され得る。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249タンパク質のアゴニストは、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質の天然に存在する形態の生物学的活性と実質的に同じ生物学的活性またはそのサブセットを保持し得る。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質のアンタゴニストは、例えば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質の、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の媒介性の活性を拮抗的に調節することによって、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質の天然に存在する形態の活性の1以上を阻害し得る。従って、特定の生物学的効果は、機能が限定された改変体を用いる処置によって誘発され得る。1つの実施形態において、タンパク質の天然に存在する形態の生物学的活性のサブセットを有する改変体を用いる被験体の処置は、131、148、199、12303、1

3906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質の天然に存在する形態を用いた処置と比較して、被験体における副作用がより小さい。

【0310】

1つの実施形態において、131アゴニスト、148アゴニスト、199アゴニスト、12303アゴニスト、13906アゴニスト、15513アゴニスト、17822アゴニスト、302アゴニスト、5677アゴニスト、194アゴニスト、14393アゴニスト、28059アゴニスト、7366アゴニスト、12212アゴニスト、1981アゴニスト、261アゴニスト、12416アゴニスト、270アゴニスト、1410アゴニスト、137アゴニスト、1871アゴニスト、13051アゴニスト、1847アゴニスト、1849アゴニスト、15402アゴニスト、340アゴニスト、10217アゴニスト、837アゴニスト、1761アゴニスト、8990アゴニストまたは13249アゴニスト（模倣物）、あるいは131アンタゴニスト、148アンタゴニスト、199アンタゴニスト、12303アンタゴニスト、13906アンタゴニスト、15513アンタゴニスト、17822アンタゴニスト、302アンタゴニスト、5677アンタゴニスト、194アンタゴニスト、14393アンタゴニスト、28059アンタゴニスト、7366アンタゴニスト、12212アンタゴニスト、1981アンタゴニスト、261アンタゴニスト、12416アンタゴニスト、270アンタゴニスト、1410アンタゴニスト、137アンタゴニスト、1871アンタゴニスト、13051アンタゴニスト、1847アンタゴニスト、1849アンタゴニスト、15402アンタゴニスト、340アンタゴニスト、10217アンタゴニスト、837アンタゴニスト、1761アンタゴニスト、8990アンタゴニストまたは13249アンタゴニストのいずれかとして機能する、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質の改変体は、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質のアゴニスト活性またはアンタゴニスト活性について、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質の変異体（例えば、短縮変異体）のコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングすることによって、同定され得る。1つの実施形態において、

1 3 1 改变体、1 4 8 改变体、1 9 9 改变体、1 2 3 0 3 改变体、1 3 9 0 6 改变体、1 5 5 1 3 改变体、1 7 8 2 2 改变体、3 0 2 改变体、5 6 7 7 改变体、1 9 4 改变体、1 4 3 9 3 改变体、2 8 0 5 9 改变体、7 3 6 6 改变体、1 2 2 1 2 改变体、1 9 8 1 改变体、2 6 1 改变体、1 2 4 1 6 改变体、2 7 0 改变体、1 4 1 0 改变体、1 3 7 改变体、1 8 7 1 改变体、1 3 0 5 1 改变体、1 8 4 7 改变体、1 8 4 9 改变体、1 5 4 0 2 改变体、3 4 0 改变体、1 0 2 1 7 改变体、8 3 7 改变体、1 7 6 1 改变体、8 9 9 0 改变体または1 3 2 4 9 改变体の多様なライブラリーは、核酸レベルでのコンビナトリアル変異誘発によって生成され、そして多様な遺伝子ライブラリーによってコードされる。1 3 1 改变体、1 4 8 改变体、1 9 9 改变体、1 2 3 0 3 改变体、1 3 9 0 6 改变体、1 5 5 1 3 改变体、1 7 8 2 2 改变体、3 0 2 改变体、5 6 7 7 改变体、1 9 4 改变体、1 4 3 9 3 改变体、2 8 0 5 9 改变体、7 3 6 6 改变体、1 2 2 1 2 改变体、1 9 8 1 改变体、2 6 1 改变体、1 2 4 1 6 改变体、2 7 0 改变体、1 4 1 0 改变体、1 3 7 改变体、1 8 7 1 改变体、1 3 0 5 1 改变体、1 8 4 7 改变体、1 8 4 9 改变体、1 5 4 0 2 改变体、3 4 0 改变体、1 0 2 1 7 改变体、8 3 7 改变体、1 7 6 1 改变体、8 9 9 0 改变体または1 3 2 4 9 改变体の多様なライブラリーは、例えば、合成オリゴヌクレオチドの混合物を遺伝子配列に酵素的に連結することによって生成され得、その結果、潜在的な1 3 1 配列、1 4 8 配列、1 9 9 配列、1 2 3 0 3 配列、1 3 9 0 6 配列、1 5 5 1 3 配列、1 7 8 2 2 配列、3 0 2 配列、5 6 7 7 配列、1 9 4 配列、1 4 3 9 3 配列、2 8 0 5 9 配列、7 3 6 6 配列、1 2 2 1 2 配列、1 9 8 1 配列、2 6 1 配列、1 2 4 1 6 配列、2 7 0 配列、1 4 1 0 配列、1 3 7 配列、1 8 7 1 配列、1 3 0 5 1 配列、1 8 4 7 配列、1 8 4 9 配列、1 5 4 0 2 配列、3 4 0 配列、1 0 2 1 7 配列、8 3 7 配列、1 7 6 1 配列、8 9 9 0 配列または1 3 2 4 9 配列の縮重セットは、個々のポリペプチドとしてか、あるいはその中に1 3 1 配列、1 4 8 配列、1 9 9 配列、1 2 3 0 3 配列、1 3 9 0 6 配列、1 5 5 1 3 配列、1 7 8 2 2 配列、3 0 2 配列、5 6 7 7 配列、1 9 4 配列、1 4 3 9 3 配列、2 8 0 5 9 配列、7 3 6 6 配列、1 2 2 1 2 配列、1 9 8 1 配列、2 6 1 配列、1 2 4 1 6 配列、2 7 0 配列、1 4 1 0 配列、1 3 7 配列、1 8 7 1 配列、1 3 0 5 1 配列、1 8 4 7 配列、1 8 4 9 配列、1 5 4 0 2 配列、3 4 0 配列、1 0 2 1 7 配列、8 3 7 配列、1 7 6 1 配列、8 9 9 0 配列または1 3 2 4 9 配列のセットを含むより大きい融合タンパク質のセットとして（例えば、ファージディスプレイについて）発現可能である。縮重オリゴヌクレオチド配列から潜在的な1 3 1 改变体、1 4 8 改变体、1 9 9 改变体、1 2 3 0 3 改变体、1 3 9 0 6 改变体、1 5 5 1 3 改变体、1 7 8 2 2 改变体、3 0 2 改变体、5 6 7 7 改变体、1 9 4 改变体、1 4 3 9 3 改变体、2 8 0 5 9 改变体、7 3 6 6 改变体、1 2 2 1 2 改变体、1 9 8 1 改变体、2 6 1 改变体、1 2 4 1 6 改变体、2 7 0 改变体、1 4 1 0 改变体、1 3 7 改变体、1 8 7 1 改变体、1 3 0 5 1 改变体、1 8 4 7 改变体、1 8 4 9 改变体、1 5 4 0 2 改变体、3 4 0 改变体、1 0 2 1 7 改变体、8 3 7 改变体、1 7 6 1 改变体、8 9 9 0 改变体または1 3 2 4 9 改变体のライブラリーを生成するために使用され得る、種々の方法が存在する。縮重遺伝子配列の化学的合成は、自動化DNA合成機において実施され得、次いで、この合成遺伝子は、適切な発現ベクター中に連結され得る。遺伝子の縮重セットの使用は、潜在的な1 3 1 配列、1 4 8 配列、1 9 9 配列、1 2 3 0 3 配列、1 3 9 0 6 配列、1 5 5 1 3 配列、1 7 8 2 2 配列、3 0 2 配列、5 6 7 7 配列、1 9 4 配列、1 4 3 9 3 配列、2 8 0 5 9 配列、7 3 6 6 配列、1 2 2 1 2 配列、1 9 8 1 配列、2 6 1 配列、1 2 4 1 6 配列、2 7 0 配列、1 4 1 0 配列、1 3 7 配列、1 8 7 1 配列、1 3 0 5 1 配列、1 8 4 7 配列、1 8 4 9 配列、1 5 4 0 2 配列、3 4 0 配列、1 0 2 1 7 配列、8 3 7 配列、1 7 6 1 配列、8 9 9 0 配列または1 3 2 4 9 配列の所望のセットをコードする全ての配列を1つの混合物中で提供することを可能にする。縮重オリゴヌクレオチドを合成するための方法は、当該分野で公知である（例えば、Narang, S. A. (1983) Tetrahedron 39:3; Itakuraら、(1984) Annu. Rev. Biochem. 53:323; Itakuraら、(1984) Science 198:1056; Ikeら、(1983) Nucleic Acid Res. 11:477を参照のこと）。

【0311】

さらに、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のタンパク質コード配列のフラグメントのライブラリーは、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質の改変体のスクリーニングおよび引き続く選択のために、131フラグメント、148フラグメント、199フラグメント、12303フラグメント、13906フラグメント、15513フラグメント、17822フラグメント、302フラグメント、5677フラグメント、194フラグメント、14393フラグメント、28059フラグメント、7366フラグメント、12212フラグメント、1981フラグメント、261フラグメント、12416フラグメント、270フラグメント、1410フラグメント、137フラグメント、1871フラグメント、13051フラグメント、1847フラグメント、1849フラグメント、15402フラグメント、340フラグメント、10217フラグメント、837フラグメント、1761フラグメント、8990フラグメントまたは13249フラグメントの多様な集団を生成するために使用され得る。1つの実施形態において、コード配列フラグメントのライブラリーは、131コード配列、148コード配列、199コード配列、12303コード配列、13906コード配列、15513コード配列、17822コード配列、302コード配列、5677コード配列、194コード配列、14393コード配列、28059コード配列、7366コード配列、12212コード配列、1981コード配列、261コード配列、12416コード配列、270コード配列、1410コード配列、137コード配列、1871コード配列、13051コード配列、1847コード配列、1849コード配列、15402コード配列、340コード配列、10217コード配列、837コード配列、1761コード配列、8990コード配列または13249コード配列の二本鎖PCRフラグメントを、ニック形成が1分子当たりほぼ1回だけ生じるような条件下でヌクレアーゼで処理し、二重鎖DNAを変性し、異なるニック形成産物由来のセンス／アンチセンス対を含み得る二本鎖DNAを形成するためにDNAを再生し、S1ヌクレアーゼでの処理によって、再形成された二重鎖から一本鎖部分を除去し、そして得られたフラグメントライブラリーを発現ベクター中に連結することによって、生成され得る。この方法によって、種々のサイズの131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質のN末端フラグメント、C末端フラグメントおよび内部フラグメントをコードする、発現ライブラリーが誘導され得る。

【0312】

点変異または短縮によって作成されたコンビナトリアルライブラリーの遺伝子産物をスクリーニングするためのいくつかの技術、および選択された特性を有する遺伝子産物につ

10

20

30

40

50

いての cDNA ライブラリーをスクリーニングするためのいくつかの技術が、当該分野で公知である。このような技術は、131 タンパク質、148 タンパク質、199 タンパク質、12303 タンパク質、13906 タンパク質、15513 タンパク質、17822 タンパク質、302 タンパク質、5677 タンパク質、194 タンパク質、14393 タンパク質、28059 タンパク質、7366 タンパク質、12212 タンパク質、1981 タンパク質、261 タンパク質、12416 タンパク質、270 タンパク質、1410 タンパク質、137 タンパク質、1871 タンパク質、13051 タンパク質、1847 タンパク質、1849 タンパク質、15402 タンパク質、340 タンパク質、10217 タンパク質、837 タンパク質、1761 タンパク質、8990 タンパク質または 13249 タンパク質のコンビナトリアル変異誘発によって生成された遺伝子ライブラリーの迅速なスクリーニングのために適合可能である。大きい遺伝子ライブラリーをスクリーニングするための高スループットの分析に使用されやすい、最も広く使用される技術は、代表的に、遺伝子ライブラリーを複製可能な発現ベクター中にクローニングする工程、ベクターの得られたライブラリーで適切な細胞を形質転換する工程、および所望の活性の検出が、産物が検出された遺伝子をコードするベクターの単離を容易にする条件下でコンビナトリアル遺伝子を発現する工程を包含する。再帰的アンサンブル変異誘発 (recursive ensemble mutagenesis (REM)) (これは、ライブラリー中の機能的変異体の頻度を増強する新たな技術である) は、131 変異体、148 変異体、199 変異体、12303 変異体、13906 変異体、15513 変異体、17822 変異体、302 変異体、5677 変異体、194 変異体、14393 変異体、28059 変異体、7366 変異体、12212 変異体、1981 変異体、261 変異体、12416 変異体、270 変異体、1410 変異体、137 変異体、1871 変異体、13051 変異体、1847 変異体、1849 変異体、15402 変異体、340 変異体、10217 変異体、837 変異体、1761 変異体、8990 変異体または 13249 変異体を同定するために、スクリーニングアッセイと組み合わせて使用され得る (Ark in および Yourvan (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 7811-7815; Delgrave ら、(1993) Protein Engineering 6 (3): 327-331)。

【0313】

本発明の方法はさらに、抗 131 抗体、抗 148 抗体、抗 199 抗体、抗 12303 抗体、抗 13906 抗体、抗 15513 抗体、抗 17822 抗体、抗 302 抗体、抗 5677 抗体、抗 194 抗体、抗 14393 抗体、抗 28059 抗体、抗 7366 抗体、抗 12212 抗体、抗 1981 抗体、抗 261 抗体、抗 12416 抗体、抗 270 抗体、抗 1410 抗体、抗 137 抗体、抗 1871 抗体、抗 13051 抗体、抗 1847 抗体、抗 1849 抗体、抗 15402 抗体、抗 340 抗体、抗 10217 抗体、抗 837 抗体、抗 1761 抗体、抗 8990 抗体または抗 13249 抗体の使用を包含する。単離された 131 タンパク質、148 タンパク質、199 タンパク質、12303 タンパク質、13906 タンパク質、15513 タンパク質、17822 タンパク質、302 タンパク質、5677 タンパク質、194 タンパク質、14393 タンパク質、28059 タンパク質、7366 タンパク質、12212 タンパク質、1981 タンパク質、261 タンパク質、12416 タンパク質、270 タンパク質、1410 タンパク質、137 タンパク質、1871 タンパク質、13051 タンパク質、1847 タンパク質、1849 タンパク質、15402 タンパク質、340 タンパク質、10217 タンパク質、837 タンパク質、1761 タンパク質、8990 タンパク質もしくは 13249 タンパク質、またはその部分もしくはそのフラグメントは、ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体の調製のための標準的技術を用いて、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990 または 13249 と結合する抗体を生成するための免疫原として使用され得る。全長の

131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質が使用され得るか、あるいは、代わりに131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の抗原性ペプチドフラグメントが、免疫原として使用され得る。131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の抗原性ペプチドは、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58および配列番号60に示されるアミノ酸配列の少なくとも8つのアミノ酸残基を含み、そしてそのペプチドに対して励起される抗体が、131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質と特異的免疫複合体を形成するように、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のエピトープを含む。好ましくは、この抗原性ペプチドは、少なくとも10個のアミノ酸残基を含み、より好ましくは、少なくとも15個のアミノ酸残基を含み、よりさらに好ましくは、少なくとも20個のアミノ酸残基を含み、そして、最も好ましくは、少なくとも30個のアミノ酸残基を含む。

【0314】

抗原性ペプチドによって含まれる好ましいエピトープは、タンパク質の表面（例えば、親水性領域、および高い抗原性を有する領域）に位置する131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の領域である。

【0315】

131免疫原、148免疫原、199免疫原、12303免疫原、13906免疫原、15513免疫原、17822免疫原、302免疫原、5677免疫原、194免疫原、

10

20

30

40

50

1 4 3 9 3 免疫原、2 8 0 5 9 免疫原、7 3 6 6 免疫原、1 2 2 1 2 免疫原、1 9 8 1 免疫原、2 6 1 免疫原、1 2 4 1 6 免疫原、2 7 0 免疫原、1 4 1 0 免疫原、1 3 7 免疫原、1 8 7 1 免疫原、1 3 0 5 1 免疫原、1 8 4 7 免疫原、1 8 4 9 免疫原、1 5 4 0 2 免疫原、3 4 0 免疫原、1 0 2 1 7 免疫原、8 3 7 免疫原、1 7 6 1 免疫原、8 9 9 0 免疫原または1 3 2 4 9 免疫原は、代表的には、適切な被験体（例えば、ウサギ、ヤギ、マウス、または他の哺乳動物）をその免疫原で免疫することによって抗体を調製するために使用される。適切な免疫原性製調製物は、例えば、組み換え発現される1 3 1 タンパク質、1 4 8 タンパク質、1 9 9 タンパク質、1 2 3 0 3 タンパク質、1 3 9 0 6 タンパク質、1 5 5 1 3 タンパク質、1 7 8 2 2 タンパク質、3 0 2 タンパク質、5 6 7 7 タンパク質、1 9 4 タンパク質、1 4 3 9 3 タンパク質、2 8 0 5 9 タンパク質、7 3 6 6 タンパク質、1 2 2 1 2 タンパク質、1 9 8 1 タンパク質、2 6 1 タンパク質、1 2 4 1 6 タンパク質、2 7 0 タンパク質、1 4 1 0 タンパク質、1 3 7 タンパク質、1 8 7 1 タンパク質、1 3 0 5 1 タンパク質、1 8 4 7 タンパク質、1 8 4 9 タンパク質、1 5 4 0 2 タンパク質、3 4 0 タンパク質、1 0 2 1 7 タンパク質、8 3 7 タンパク質、1 7 6 1 タンパク質、8 9 9 0 タンパク質または1 3 2 4 9 タンパク質、あるいは化学合成される1 3 1 ポリペプチド、1 4 8 ポリペプチド、1 9 9 ポリペプチド、1 2 3 0 3 ポリペプチド、1 3 9 0 6 ポリペプチド、1 5 5 1 3 ポリペプチド、1 7 8 2 2 ポリペプチド、3 0 2 ポリペプチド、5 6 7 7 ポリペプチド、1 9 4 ポリペプチド、1 4 3 9 3 ポリペプチド、2 8 0 5 9 ポリペプチド、7 3 6 6 ポリペプチド、1 2 2 1 2 ポリペプチド、1 9 8 1 ポリペプチド、2 6 1 ポリペプチド、1 2 4 1 6 ポリペプチド、2 7 0 ポリペプチド、1 4 1 0 ポリペプチド、1 3 7 ポリペプチド、1 8 7 1 ポリペプチド、1 3 0 5 1 ポリペプチド、1 8 4 7 ポリペプチド、1 8 4 9 ポリペプチド、1 5 4 0 2 ポリペプチド、3 4 0 ポリペプチド、1 0 2 1 7 ポリペプチド、8 3 7 ポリペプチド、1 7 6 1 ポリペプチド、8 9 9 0 ポリペプチドまたは1 3 2 4 9 ポリペプチドを含み得る。調製物はさらに、フロインドの完全アジュバントまたは不完全アジュバント、あるいは同様な免疫刺激性試薬のようなアジュバントを含み得る。適切な被験体を、免疫原性の1 3 1 調製物、1 4 8 調製物、1 9 9 調製物、1 2 3 0 3 調製物、1 3 9 0 6 調製物、1 5 5 1 3 調製物、1 7 8 2 2 調製物、3 0 2 調製物、5 6 7 7 調製物、1 9 4 調製物、1 4 3 9 3 調製物、2 8 0 5 9 調製物、7 3 6 6 調製物、1 2 2 1 2 調製物、1 9 8 1 調製物、2 6 1 調製物、1 2 4 1 6 調製物、2 7 0 調製物、1 4 1 0 調製物、1 3 7 調製物、1 8 7 1 調製物、1 3 0 5 1 調製物、1 8 4 7 調製物、1 8 4 9 調製物、1 5 4 0 2 調製物、3 4 0 調製物、1 0 2 1 7 調製物、8 3 7 調製物、1 7 6 1 調製物、8 9 9 0 調製物または1 3 2 4 9 調製物で免疫することによって、ポリクローナル抗1 3 1 抗体応答、ポリクローナル抗1 4 8 抗体応答、ポリクローナル抗1 9 9 抗体応答、ポリクローナル抗1 2 3 0 3 抗体応答、ポリクローナル抗1 3 9 0 6 抗体応答、ポリクローナル抗1 5 5 1 3 抗体応答、ポリクローナル抗1 7 8 2 2 抗体応答、ポリクローナル抗3 0 2 抗体応答、ポリクローナル抗5 6 7 7 抗体応答、ポリクローナル抗1 9 4 抗体応答、ポリクローナル抗1 4 3 9 3 抗体応答、ポリクローナル抗2 8 0 5 9 抗体応答、ポリクローナル抗7 3 6 6 抗体応答、ポリクローナル抗1 2 2 1 2 抗体応答、ポリクローナル抗1 9 8 1 抗体応答、ポリクローナル抗2 6 1 抗体応答、ポリクローナル抗1 2 4 1 6 抗体応答、ポリクローナル抗2 7 0 抗体応答、ポリクローナル抗1 4 1 0 抗体応答、ポリクローナル抗1 3 7 抗体応答、ポリクローナル抗1 8 7 1 抗体応答、ポリクローナル抗1 3 0 5 1 抗体応答、ポリクローナル抗1 8 4 7 抗体応答、ポリクローナル抗1 8 4 9 抗体応答、ポリクローナル抗1 5 4 0 2 抗体応答、ポリクローナル抗3 4 0 抗体応答、ポリクローナル抗1 0 2 1 7 抗体応答、ポリクローナル抗8 3 7 抗体応答、ポリクローナル抗1 7 6 1 抗体応答、ポリクローナル抗8 9 9 0 抗体応答またはポリクローナル抗1 3 2 4 9 抗体応答が誘導される。

【0 3 1 6】

本明細書中で使用される用語「抗体」は、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫的に活性な部分（すなわち、1 3 1、1 4 8、1 9 9、1 2 3 0 3、1 3 9 0 6、1 5 5 1 3、1 7 8 2 2、3 0 2、5 6 7 7、1 9 4、1 4 3 9 3、2 8 0 5 9、7 3

66、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249のような抗原と特異的に結合する（免疫反応する）抗原結合部位を含む分子）をいう。免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分の例は、ペプシンのような酵素で抗体を処理することによって生成され得る、F(ab)フラグメントおよびF(ab')₂フラグメントを包含する。本発明は、131分子、148分子、199分子、12303分子、13906分子、15513分子、17822分子、302分子、5677分子、194分子、14393分子、28059分子、7366分子、12212分子、1981分子、261分子、12416分子、270分子、1410分子、137分子、1871分子、13051分子、1847分子、1849分子、15402分子、340分子、10217分子、837分子、1761分子、8990分子または13249分子と結合するポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体を提供する。本明細書中で使用される場合、用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249の特定エピトープと免疫反応することができる抗原結合部位の1つの種のみを含む抗体分子の集団をいう。従って、モノクローナル抗体組成物は、代表的には、それが免疫反応する特定の131タンパク質、148タンパク質、199タンパク質、12303タンパク質、13906タンパク質、15513タンパク質、17822タンパク質、302タンパク質、5677タンパク質、194タンパク質、14393タンパク質、28059タンパク質、7366タンパク質、12212タンパク質、1981タンパク質、261タンパク質、12416タンパク質、270タンパク質、1410タンパク質、137タンパク質、1871タンパク質、13051タンパク質、1847タンパク質、1849タンパク質、15402タンパク質、340タンパク質、10217タンパク質、837タンパク質、1761タンパク質、8990タンパク質または13249タンパク質に対して単一の結合親和性を示す。

【0317】

ポリクローナル抗131抗体、ポリクローナル抗148抗体、ポリクローナル抗199抗体、ポリクローナル抗12303抗体、ポリクローナル抗13906抗体、ポリクローナル抗15513抗体、ポリクローナル抗17822抗体、ポリクローナル抗302抗体、ポリクローナル抗5677抗体、ポリクローナル抗194抗体、ポリクローナル抗14393抗体、ポリクローナル抗28059抗体、ポリクローナル抗7366抗体、ポリクローナル抗12212抗体、ポリクローナル抗1981抗体、ポリクローナル抗261抗体、ポリクローナル抗12416抗体、ポリクローナル抗270抗体、ポリクローナル抗1410抗体、ポリクローナル抗137抗体、ポリクローナル抗1871抗体、ポリクローナル抗13051抗体、ポリクローナル抗1847抗体、ポリクローナル抗1849抗体、ポリクローナル抗15402抗体、ポリクローナル抗340抗体、ポリクローナル抗10217抗体、ポリクローナル抗837抗体、ポリクローナル抗1761抗体、ポリクローナル抗8990抗体またはポリクローナル抗13249抗体は、上記に記載のように、適切な被験体を、131免疫原、148免疫原、199免疫原、12303免疫原、13906免疫原、15513免疫原、17822免疫原、302免疫原、5677免疫原、194免疫原、14393免疫原、28059免疫原、7366免疫原、12212免疫原、1981免疫原、261免疫原、12416免疫原、270免疫原、1410免疫原、137免疫原、1871免疫原、13051免疫原、1847免疫原、1849免疫原、15402免疫原、340免疫原、10217免疫原、837免疫原、1761免疫原、8990免疫原または13249免疫原で免疫することによって、調製され得る。免疫される被験体中における抗131抗体力価、抗148抗体力価、抗199抗体力価、抗12303抗体力価、抗13906抗体力価、抗15513抗体力価、抗17822抗体

力価、抗302抗体力価、抗5677抗体力価、抗194抗体力価、抗14393抗体力価、抗28059抗体力価、抗7366抗体力価、抗12212抗体力価、抗1981抗体力価、抗261抗体力価、抗12416抗体力価、抗270抗体力価、抗1410抗体力価、抗137抗体力価、抗1871抗体力価、抗13051抗体力価、抗1847抗体力価、抗1849抗体力価、抗15402抗体力価、抗340抗体力価、抗10217抗体力価、抗837抗体力価、抗1761抗体力価、抗8990抗体力価または抗13249抗体力価は、標準的技術（例えば、免疫化した131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249を用いる、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA））によって経時的にモニターされ得る。所望であれば、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249に対する抗体分子は、哺乳動物から（例えば、血液から）単離され得、さらに、IgG画分を得るために、プロテインAクロマトグラフィーのような、周知の技術によって精製され得る。免疫後の適切な時間で、例えば、抗131抗体力価、抗148抗体力価、抗199抗体力価、抗12303抗体力価、抗13906抗体力価、抗15513抗体力価、抗17822抗体力価、抗302抗体力価、抗5677抗体力価、抗194抗体力価、抗14393抗体力価、抗28059抗体力価、抗7366抗体力価、抗12212抗体力価、抗1981抗体力価、抗261抗体力価、抗12416抗体力価、抗270抗体力価、抗1410抗体力価、抗137抗体力価、抗1871抗体力価、抗13051抗体力価、抗1847抗体力価、抗1849抗体力価、抗15402抗体力価、抗340抗体力価、抗10217抗体力価、抗837抗体力価、抗1761抗体力価、抗8990抗体力価または抗13249抗体力価が最高のときに、抗体産生細胞は、被験体から得られ得、そして例えば、KohlerおよびMilstein（1975）Nature 256；495-497に初めに記載されるハイブリドーマ技術（Brownら（1981）J. Immunol. 127；539-46；Brownら（1980）J. Biol. Chem. 255：4980-83；Yehら（1976）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76：2927-31；およびYehら（1982）Int. J. Cancer 29：269-75）もまた参照のこと）、より最近のヒトB細胞ハイブリドーマ技術（Kozborら（1983）Immunol Today 4：72）、EBVハイブリドーマ技術（Coleら（1985）Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., 77-96頁）またはトリオーマ技術のような標準的技術によって、モノクローナル抗体を調製するために使用され得る。モノクローナル抗体ハイブリドーマを産生するための技術は周知である（一般的に、Kenneth, R. H. Monoclonal Antibodies: A New Dimension In Biological Analyses, Plenum Publishing Corp., New York, New York（1980）；Lerner, E. A.（1981）Yale J. Biol. Med. 54：387-402；Geftter, M. L.ら（1977）Somatic Cell Genet. 3：231-36を参照のこと）。要するに、不死化細胞株（代表的には骨髓腫細胞）が、上記に記載のように、131免疫原、148免疫原、199免疫原、12303免疫原、13906免疫原、15513免疫原、17822免疫原、302免疫原、5677免疫原、194免疫原、14393免疫原、28059免疫原、7366免疫原、12212免疫原、1981免疫原、261免疫原、12416免疫原、270免疫原、1410免疫原、137免疫原、1871免疫原、13051免疫原、1847免疫原、1849免疫原、15402免疫原、340免疫原、10217免疫原、837免疫原、1761

免疫原、8990免疫原または13249免疫原で免疫された哺乳動物からのリンパ球（代表的には脾臓細胞）と融合され、そして得られるハイブリドーマ細胞の培養物上清は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990または13249と結合するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを同定するために、スクリーニングされる。

【0318】

リンパ球と不死化細胞株とを融合するために使用される任意の多くの周知のプロトコルが、抗131抗体、抗148抗体、抗199抗体、抗12303抗体、抗13906抗体、抗15513抗体、抗17822抗体、抗302抗体、抗5677抗体、抗194抗体、抗14393抗体、抗28059抗体、抗7366抗体、抗12212抗体、抗1981抗体、抗261抗体、抗12416抗体、抗270抗体、抗1410抗体、抗137抗体、抗1871抗体、抗13051抗体、抗1847抗体、抗1849抗体、抗15402抗体、抗340抗体、抗10217抗体、抗837抗体、抗1761抗体、抗8990抗体、または抗13249抗体を生成する目的で使用され得る（例えば、G. Galfréら（1977）Nature 266:55052; Gefterら（1977）前述; Lerner（1981）前述; および Kenneth（1980）前述を参照のこと）。さらに、当業者は、これもまた有用であるような方法の多くのバリエーションがあることを認識する。代表的には、不死化細胞株（例えば、骨髓腫細胞）は、リンパ球と同じ哺乳動物種に由来する。例えば、マウスハイブリドーマは、本発明の免疫原性調製物で免疫されたマウスからのリンパ球と、不死化マウス細胞株とを融合することによって作製され得る。好ましい不死化細胞株は、ヒポキサンチン、アミノプテリンおよびチミジンを含む培養培地「HAT培地」に感受性であるマウス骨髓細胞株である。任意の多くの骨髓細胞株（例えば、P3-NS1/1-Ag4-1、P3-x63-Ag8.653またはSp2/O-Ag14骨髓細胞株）は、標準的技術に従って、融合パートナーとして使用され得る。このような骨髓細胞株は、ATCCから入手可能である。代表的に、HAT感受性マウス骨髓細胞は、ポリエチレングリコール（「PEG」）を用いて、マウス脾臓細胞と融合される。その融合から生じるハイブリドーマ細胞は、次にHAT培地を用いて選択され、その培地は、融合されない骨髓腫細胞および非増殖的に融合した骨髓細胞を殺す（融合しなかった脾臓細胞は、形質転換されていないので、数日後に死ぬ）。本発明のモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞は、例えば、標準的なELISAアッセイを用いて、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249と結合する抗体のハイブリドーマ培養上清をスクリーニングすることによって、検出される。

【0319】

モノクローナル抗体分泌ハイブリドーマを調製する代わりに、抗131モノクローナル抗体、抗148モノクローナル抗体、抗199モノクローナル抗体、抗12303モノクローナル抗体、抗13906モノクローナル抗体、抗15513モノクローナル抗体、抗17822モノクローナル抗体、抗302モノクローナル抗体、抗5677モノクローナル抗体、抗194モノクローナル抗体、抗14393モノクローナル抗体、抗28059モノクローナル抗体、抗7366モノクローナル抗体、抗12212モノクローナル抗体、抗1981モノクローナル抗体、抗261モノクローナル抗体、抗12416モノクローナル抗体、抗270モノクローナル抗体、抗1410モノクローナル抗体、抗137モノクローナル抗体、抗1871モノクローナル抗体、抗13051モノクローナル抗体、抗1847モノクローナル抗体、抗1849モノクローナル抗体、抗15402モノクロー

ーナル抗体、抗340モノクローナル抗体、抗10217モノクローナル抗体、抗837モノクローナル抗体、抗1761モノクローナル抗体、抗8990モノクローナル抗体、または抗13249モノクローナル抗体は、131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249を用いて組み換えコンビナトリアル免疫グロブリンライブラリー（例えば、抗体ファージディスプレイライブラリー）をスクリーニングすることによって、同定および単離され得、それによって131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、5677、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、340、10217、837、1761、8990、または13249と結合する免疫グロブリンライブラリーメンバーを単離する。ファージディスプレイライブラリーを生成およびスクリーニングするためのキットは、市販されている（例えば、Pharmacia Recombinant Phage Antibody System, カタログ番号27-9400-01; およびStratagene SurfZAP (登録商標) Phage Display Kit, カタログ番号240612)。さらに、抗体ディスプレイライブラリーを生成およびスクリーニングする使用のために特に適した方法および試薬の例は、例えば、Ladnerら、米国特許第5, 223, 409号; Kangら、PCT国際公開番号WO92/18619; DowerらPCT国際公開番号WO91/17271; WnterらPCT国際公開番号WO92/20791; MarklandらPCT国際公開番号WO92/15679; BreitlingらPCT国際公開番号WO93/01288; McCaffertyら、PCT国際公開番号WO92/01047; GarrardらPCT国際公開番号WO92/09690; LadnerらPCT国際公開番号WO90/02809; Fuchsら(1991) Bio/Technology 9: 1370-1372; Hayら(1992) Hum. Antibod. Hybridomas 3: 81-85; Huseら(1989) Science 246: 1275-1281; Griffithsら(1993) EMBO J 12: 725-734; Hawkinsら(1992) J. Mol. Biol. 226: 889-896; Clark 30
sonら(1991) Nature 352: 624-628; Gramら(1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 3576-3580; Garradら(1991) Bio/Technology 9: 1373-1377; Hoogenboomら(1991) Nuc. Acid Res. 19: 4133-4137; Barbasら(1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 7978-7982; およびMcCaffertyら(1990) Nature 348: 552-554) において見られ得る。

【0320】

さらに、キメラ抗体およびヒト化モノクローナル抗体のような、ヒト部分および非ヒト部分の両方を包含し、標準的な組み換えDNA技術を用いて作製され得る、組み換え抗131抗体、抗148抗体、抗199抗体、抗12303抗体、抗13906抗体、抗15513抗体、抗17822抗体、抗302抗体、抗5677抗体、抗194抗体、抗14393抗体、抗28059抗体、抗7366抗体、抗12212抗体、抗1981抗体、抗261抗体、抗12416抗体、抗270抗体、抗1410抗体、抗137抗体、抗1871抗体、抗13051抗体、抗1847抗体、抗1849抗体、抗15402抗体、抗340抗体、抗10217抗体、抗837抗体、抗1761抗体、抗8990抗体、または抗13249抗体は、本発明の方法の範囲内である。そのようなキメラ抗体およびヒト化モノクローナル抗体は、当該分野で公知の組み換えDNA技術、例えば、Robinsonら、国際出願番号PCT/US86/02269; Akiraら、欧州特許出願第184, 187号; Taniguchi, M., 欧州特許出願第171, 496号; Mo 40
40

r r i s o n ら, 欧州特許出願第 1 7 3, 4 9 4 号; N e u b e r g e r ら, P C T 国際公開番号 W O 8 6 / 0 1 5 3 3; C a b i l l y ら, 米国特許第 4, 8 1 6, 5 6 7 号; C a b i l l y ら, 欧州特許出願第 1 2 5, 0 2 3 号; B e t t e r ら (1 9 8 8) S c i e n c e 2 4 0 : 1 0 4 1 - 1 0 4 3; L i u ら (1 9 8 7) P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U S A 8 4 : 3 4 3 9 - 3 4 4 3; L i u ら (1 9 8 7) J. I m m u n o l. 1 3 9 : 3 5 2 1 - 3 5 2 6; S u n ら (1 9 8 7) P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U S A 8 4 : 2 1 4 - 2 1 8; N i s h i m u r a ら (1 9 8 7) C a n c. R e s. 4 7 : 9 9 9 - 1 0 0 5; W o o d ら (1 9 8 5) N a t u r e 3 1 4 : 4 4 6 - 4 4 9; S h a w ら (1 9 8 8) J. N a t l. C a n c e r I n s t . 8 0 : 1 5 5 3 - 1 5 5 9; M o r r i s o n, S. L. (1 9 8 5) S c i e n c e 2 2 9 : 1 2 0 2 - 1 2 0 7; O i ら (1 9 8 6) B i o T e c h n i q u e s 4 : 2 1 4; W i n t e r 米国特許第 5, 2 2 5, 5 3 9 号; J o h n e s ら (1 9 8 6) N a t u r e 3 2 1 : 5 5 2 - 5 2 5; V e r h o e y a n ら (1 9 8 8) S c i e n c e 2 3 9 : 1 5 3 4; および B e i d l e r ら (1 9 8 8) J. I m m u n o l. 1 4 1 : 4 0 5 3 - 4 0 6 0 に記載される方法を用いて産生され得る。

【0321】

抗 1 3 1 抗体、抗 1 4 8 抗体、抗 1 9 9 抗体、抗 1 2 3 0 3 抗体、抗 1 3 9 0 6 抗体、抗 1 5 5 1 3 抗体、抗 1 7 8 2 2 抗体、抗 3 0 2 抗体、抗 5 6 7 7 抗体、抗 1 9 4 抗体、抗 1 4 3 9 3 抗体、抗 2 8 0 5 9 抗体、抗 7 3 6 6 抗体、抗 1 2 2 1 2 抗体、抗 1 9 8 1 抗体、抗 2 6 1 抗体、抗 1 2 4 1 6 抗体、抗 2 7 0 抗体、抗 1 4 1 0 抗体、抗 1 3 7 抗体、抗 1 8 7 1 抗体、抗 1 3 0 5 1 抗体、抗 1 8 4 7 抗体、抗 1 8 4 9 抗体、抗 1 5 4 0 2 抗体、抗 3 4 0 抗体、抗 1 0 2 1 7 抗体、抗 8 3 7 抗体、抗 1 7 6 1 抗体、抗 8 9 9 0 抗体、または抗 1 3 2 4 9 抗体は、1 3 1 タンパク質、1 4 8 タンパク質、1 9 9 タンパク質、1 2 3 0 3 タンパク質、1 3 9 0 6 タンパク質、1 5 5 1 3 タンパク質、1 7 8 2 2 タンパク質、3 0 2 タンパク質、5 6 7 7 タンパク質、1 9 4 タンパク質、1 4 3 9 3 タンパク質、2 8 0 5 9 タンパク質、7 3 6 6 タンパク質、1 2 2 1 2 タンパク質、1 9 8 1 タンパク質、2 6 1 タンパク質、1 2 4 1 6 タンパク質、2 7 0 タンパク質、1 4 1 0 タンパク質、1 3 7 タンパク質、1 8 7 1 タンパク質、1 3 0 5 1 タンパク質、1 8 4 7 タンパク質、1 8 4 9 タンパク質、1 5 4 0 2 タンパク質、3 4 0 タンパク質、1 0 2 1 7 タンパク質、8 3 7 タンパク質、1 7 6 1 タンパク質、8 9 9 0 タンパク質、または 1 3 2 4 9 タンパク質の存在量および発現パターンを評価するために、（例えば、細胞溶解物または細胞上清中の）1 3 1 タンパク質、1 4 8 タンパク質、1 9 9 タンパク質、1 2 3 0 3 タンパク質、1 3 9 0 6 タンパク質、1 5 5 1 3 タンパク質、1 7 8 2 2 タンパク質、3 0 2 タンパク質、5 6 7 7 タンパク質、1 9 4 タンパク質、1 4 3 9 3 タンパク質、2 8 0 5 9 タンパク質、7 3 6 6 タンパク質、1 2 2 1 2 タンパク質、1 9 8 1 タンパク質、2 6 1 タンパク質、1 2 4 1 6 タンパク質、2 7 0 タンパク質、1 4 1 0 タンパク質、1 3 7 タンパク質、1 8 7 1 タンパク質、1 3 0 5 1 タンパク質、1 8 4 7 タンパク質、1 8 4 9 タンパク質、1 5 4 0 2 タンパク質、3 4 0 タンパク質、1 0 2 1 7 タンパク質、8 3 7 タンパク質、1 7 6 1 タンパク質、8 9 9 0 タンパク質、または 1 3 2 4 9 タンパク質を検出するために使用され得る。抗 1 3 1 抗体、抗 1 4 8 抗体、抗 1 9 9 抗体、抗 1 2 3 0 3 抗体、抗 1 3 9 0 6 抗体、抗 1 5 5 1 3 抗体、抗 1 7 8 2 2 抗体、抗 3 0 2 抗体、抗 5 6 7 7 抗体、抗 1 9 4 抗体、抗 1 4 3 9 3 抗体、抗 2 8 0 5 9 抗体、抗 7 3 6 6 抗体、抗 1 2 2 1 2 抗体、抗 1 9 8 1 抗体、抗 2 6 1 抗体、抗 1 2 4 1 6 抗体、抗 2 7 0 抗体、抗 1 4 1 0 抗体、抗 1 3 7 抗体、抗 1 8 7 1 抗体、抗 1 3 0 5 1 抗体、抗 1 8 4 7 抗体、抗 1 8 4 9 抗体、抗 1 5 4 0 2 抗体、抗 3 4 0 抗体、抗 1 0 2 1 7 抗体、抗 8 3 7 抗体、抗 1 7 6 1 抗体、抗 8 9 9 0 抗体、または抗 1 3 2 4 9 抗体は、臨床試験手順（例えば、所定の処置レジメンの効率を決定するために）の一部として、組織におけるタンパク質のレベルをモニタリングするために診断的に使用され得る。検出は、検出可能な物質に抗体を結合させる（すなわち、物理的連結）ことによって促進され得る。検出可能な物質の例としては、種々の酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質、生物発光物質、お

よび放射性物質が挙げられる。適切な酵素の例としては、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 α -ガラクトシダーゼまたはアセチルコリンエステラーゼが挙げられ；適切な補欠分子団複合体の例としては、ストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチンが挙げられ；適切な蛍光物質の例としては、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリドまたはフィコエリトリンが挙げられ；発光物質の例としては、ルミノールが挙げられ；生物発光物質の例としては、ルシフェラーゼ、ルシフェリンおよびエクオリンが挙げられ；そして適切な放射活物質の例としては、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S または ^3H が挙げられる。

【0322】

10

本発明はさらに、限定と解釈されるべきではない以下の実施例によって例示される。本願、ならびに図面および配列表を通して引用される全ての参考文献、特許および公開された特許出願の内容は、本明細書中に参考として援用される。

【実施例】

【0323】

(実施例1) T a q M a n^{T M} 分析を使用しての組織配置

この実施例は、T a q M a n^{T M} の方法を記載する。T a q M a n^{T M} の方法は、定量的であり、mRNA検出に関して逆転写PCRに基づく研究方法である。RT-PCR反応は、PCRの間、T a q M a n^{T M} のプローブを切断するために、A m p l i T a q G o l d^{T M} DNAポリメラーゼの5'ヌクレアーゼ活性を活用する。簡単にいうと、cDNAを、目的のサンプル（例えば、心臓、腎臓、肝臓、骨格筋および種々の血管）から生成し、そしてPCR増幅反応の開始材料として使用した。5'および3'の遺伝子特異的プライマーに加えて、遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブ（増幅した領域に相補的）を反応に加えた（すなわち、T a q M a n^{T M} プローブ）。T a q M a n^{T M} プローブは、プローブの5'末端に共有結合した蛍光レポーター色素（例えば、FAM（6-カルボキシフルオレセイン）、TET（6-カルボキシ-4, 7, 2', 7'-テトラクロロフルオレセイン）、JOE（6-カルボキシ-4, 5-ジクロロ-2, 7-ジメトキシフルオレセイン）、またはVIC）、およびプローブの3'末端に失活色素（TAMARA（6-カルボキシ-N, N, N', N'-テトラメチルローダミン））を有するオリゴヌクレオチドが挙げられる。

20

30

【0324】

PCR反応の間、プローブの切断は、レポーター色素および失活色素を分離し、レポーターの蛍光の増加が生じる。PCR産物の蓄積は、レポーター色素の蛍光の増加をモニタリングすることによって検出する。プローブが未処理の場合、レポーター色素が失活色素の近傍にあるのでレポーターの蛍光の制御が生じる。PCRの間、目的の標的が存在する場合、このプローブは、順方向プライマー部位と、逆方向プライマー部位との間に特異的にアニールする。A m p l i T a q G o l d^{T M} DNAポリメラーゼの5'-3'核酸分解活性は、プローブが標的にハイブリダイズする場合のみ、レポーターと失活剤との間のプローブを切断する。プローブ断片は、その後、標的からはがれ、そして鎖の重合が続く。プローブの3'末端は、PCRの間のプローブの伸長を防止するようブロックされる。この工程は、各サイクルで起こり、そして産物の指数関数的な蓄積を妨げない。RNAをトリゾール法を使用して調製し、そしてゲノムDNAの混入を除くためにDNaseで処置した。cDNAを、標準的な技術を使用して合成した。逆転写酵素の非存在下でのモックcDNA合成で、サンプル中にコントロール遺伝子のPCR増幅が検出されないことから、ゲノムDNAの混入の除去が効果的であることを確認する。

40

【0325】

(等価物)

当業者は、過剰な実験を行うことなく、本発明の明細書中に記載の特定の実施例に対する多くの等価物を認識し、確認することができる。添付の特許請求の範囲は、このような等価物を包含する。

50

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Millennium Pharmaceuticals Inc.
Carroll, Joseph M.
Healy, Aileen
Weich, Nadine S.
Kelly, Louise M.

<120> METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING
HEMATOLOGICAL DISORDERS USING 131, 148, 199, 12303, 13906,
15513, 17822, 302, 5677, 194, 14393, 28059, 7366, 12212,
1981, 261, 12416, 270, 1410, 137, 1871, 13051, 1847, 1849,
15402, 340, 10217, 837, 1761, 8990 OR 13249 MOLECULES

10

<130> MPI02-019

<150> US 60/354,333
<151> 2002-02-04

<150> US 60/360,258
<151> 2002-02-28

<150> US 60/364,476
<151> 2002-03-15

<150> US 60/375,626
<151> 2002-04-26

<150> US 60/386,494
<151> 2002-06-06

20

<150> US 60/390,965
<151> 2002-06-24

<150> US 60/392,480
<151> 2002-06-28

<150> US 60/394,128
<151> 2002-07-03

<150> US 60/399,783
<151> 2002-07-31

<150> US 60/403,221
<151> 2002-08-13

<150> US 60/407,045
<151> 2002-08-30

30

<150> US 60/429,048
<151> 2002-11-25

<160> 62

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 1332
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1332)

<400> 1

40

atg gat cca ctg aat ctg tcc tgg tat gat gat gat ctg gag agg cag 48
 Met Asp Pro Leu Asn Leu Ser Trp Tyr Asp Asp Asp Leu Glu Arg Gln
 1 5 10 15
 aac tgg agc cgg ccc ttc aac ggg tca gac ggg aag gcg gac aga ccc 96
 Asn Trp Ser Arg Pro Phe Asn Gly Ser Asp Gly Lys Ala Asp Arg Pro
 20 25 30
 cac tac aac tac tat gcc aca ctg ctc acc ctg ctc atc gct gtc atc 144
 His Tyr Asn Tyr Tyr Ala Thr Leu Leu Thr Leu Leu Ile Ala Val Ile
 35 40 45
 gtc ttc ggc aac gtg ctg gtg tgc atg gct gtg tcc cgc gag aag gcg 192
 Val Phe Gly Asn Val Leu Val Cys Met Ala Val Ser Arg Glu Lys Ala
 50 55 60
 ctg cag acc acc acc aac tac ctg atc gtc agc ctc gca gtg gcc gac 240
 Leu Gln Thr Thr Thr Asn Tyr Leu Ile Val Ser Leu Ala Val Ala Asp
 65 70 75 80
 ctc ctc gtc gcc aca ctg gtc atg cca tgg gtt gtc tac ctg gag gtg 288
 Leu Leu Val Ala Thr Leu Val Met Pro Trp Val Val Tyr Leu Glu Val
 85 90 95
 gta ggt gag tgg aaa ttc agc agg att cac tgt gac atc ttc gtc act 336
 Val Gly Glu Trp Lys Phe Ser Arg Ile His Cys Asp Ile Phe Val Thr
 100 105 110
 ctg gac gtc atg atg tgc acg gcg agc atc ctg aac ttg tgt gcc atc 384
 Leu Asp Val Met Met Cys Thr Ala Ser Ile Leu Asn Leu Cys Ala Ile
 115 120 125
 agc atc gac agg tac aca gct gtg gcc atg ccc atg ctg tac aat acg 432
 Ser Ile Asp Arg Tyr Thr Ala Val Ala Met Pro Met Leu Tyr Asn Thr
 130 135 140
 cgc tac agc tcc aag cgc cgg gtc acc gtc atg atc tcc atc gtc tgg 480
 Arg Tyr Ser Ser Lys Arg Arg Val Thr Val Met Ile Ser Ile Val Trp
 145 150 155 160
 gtc ctg tcc ttc acc atc tcc tgc cca ctc ctc ttc gga ctc aat aac 528
 Val Leu Ser Phe Thr Ile Ser Cys Pro Leu Leu Phe Gly Leu Asn Asn
 165 170 175
 gca gac cag aac gag tgc atc att gcc aac cgc gcc ttc gtg gtc tac 576
 Ala Asp Gln Asn Glu Cys Ile Ile Ala Asn Pro Ala Phe Val Val Tyr
 180 185 190
 tcc tcc atc gtc tcc ttc tac gtg ccc ttc att gtc acc ctg ctg gtc 624
 Ser Ser Ile Val Ser Phe Tyr Val Pro Phe Ile Val Thr Leu Leu Val
 195 200 205
 tac atc aag atc tac att gtc ctc cgc aga cgc cgc aag cga gtc aac 672
 Tyr Ile Lys Ile Tyr Ile Val Leu Arg Arg Arg Arg Lys Arg Val Asn
 210 215 220
 acc aaa cgc agc agc cga gct ttc agg gcc cac ctg agg gct cca cta 720
 Thr Lys Arg Ser Ser Arg Ala Phe Arg Ala His Leu Arg Ala Pro Leu
 225 230 235 240
 aag ggc aac tgt act cac ccc gag gac atg aaa ctc tgc acc gtt atc 768
 Lys Gly Asn Cys Thr His Pro Glu Asp Met Lys Leu Cys Thr Val Ile
 245 250 255
 atg aag tct aat ggg agt ttc cca gtg aac agg cgg aga gtg gag gct 816
 Met Lys Ser Asn Gly Ser Phe Pro Val Asn Arg Arg Arg Val Glu Ala
 260 265 270
 gcc cgg cga gcc cag gag ctg gag atg gag atg ctc tcc agc acc agc 864

10

20

30

40

Ala Arg Arg Ala Gln Glu Leu Glu Met Glu Met Leu Ser Ser Thr Ser
 275 280 285

cca ccc gag agg acc cgg tac agc ccc atc cca ccc agc cac cac cag 912
 Pro Pro Glu Arg Thr Arg Tyr Ser Pro Ile Pro Pro Ser His His Gln
 290 295 300

ctg act ctc ccc gac cgg tcc cac cac ggt ctc cac agc act cct gac 960
 Leu Thr Leu Pro Asp Pro Ser His His Gly Leu His Ser Thr Pro Asp
 305 310 315 320

agc ccc gcc aaa cca gag aag aat ggg cat gcc aaa gac cac ccc aag 1008
 Ser Pro Ala Lys Pro Glu Lys Asn Gly His Ala Lys Asp His Pro Lys
 325 330 335

att gcc aag atc ttt gag atc cag acc atg ccc aat gcc aaa acc cgg 1056
 Ile Ala Lys Ile Phe Glu Ile Gln Thr Met Pro Asn Gly Lys Thr Arg
 340 345 350

acc tcc ctc aag acc atg agc cgt aga aag ctc tcc cag cag aag gag 1104
 Thr Ser Leu Lys Thr Met Ser Arg Arg Lys Leu Ser Gln Gln Lys Glu
 355 360 365

aag aaa gcc act cag atg ctc gcc att gtt ctc gcc gtg ttc atc atc 1152
 Lys Lys Ala Thr Gln Met Leu Ala Ile Val Leu Gly Val Phe Ile Ile
 370 375 380

tgc tgg ctg ccc ttc ttc atc aca cac atc ctg aac ata cac tgt gac 1200
 Cys Trp Leu Pro Phe Phe Ile Thr His Ile Leu Asn Ile His Cys Asp
 385 390 395 400

tgc aac atc cgg cct gtc ctg tac agc gcc ttc acg tgg ctg gcc tat 1248
 Cys Asn Ile Pro Pro Val Leu Tyr Ser Ala Phe Thr Trp Leu Gly Tyr
 405 410 415

gtc aac agc gcc gtg aac ccc atc atc tac acc acc ttc aac att gag 1296
 Val Asn Ser Ala Val Asn Pro Ile Ile Tyr Thr Thr Phe Asn Ile Glu
 420 425 430

ttc cgc aag gcc ttc ctg aag atc ctt cac tgc tga 1332
 Phe Arg Lys Ala Phe Leu Lys Ile Leu His Cys *

<210> 2
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 2
 Met Asp Pro Leu Asn Leu Ser Trp Tyr Asp Asp Asp Leu Glu Arg Gln
 1 5 10 15
 Asn Trp Ser Arg Pro Phe Asn Gly Ser Asp Gly Lys Ala Asp Arg Pro
 20 25 30
 His Tyr Asn Tyr Tyr Ala Thr Leu Leu Thr Leu Leu Ile Ala Val Ile
 35 40 45
 Val Phe Gly Asn Val Leu Val Cys Met Ala Val Ser Arg Glu Lys Ala
 50 55 60
 Leu Gln Thr Thr Thr Asn Tyr Leu Ile Val Ser Leu Ala Val Ala Asp
 65 70 75 80
 Leu Leu Val Ala Thr Leu Val Met Pro Trp Val Val Tyr Leu Glu Val
 85 90 95
 Val Gly Glu Trp Lys Phe Ser Arg Ile His Cys Asp Ile Phe Val Thr
 100 105 110
 Leu Asp Val Met Met Cys Thr Ala Ser Ile Leu Asn Leu Cys Ala Ile
 115 120 125
 Ser Ile Asp Arg Tyr Thr Ala Val Ala Met Pro Met Leu Tyr Asn Thr
 130 135 140
 Arg Tyr Ser Ser Lys Arg Arg Val Thr Val Met Ile Ser Ile Val Trp

10

20

30

40

145 Val Leu Ser Phe Thr Ile Ser Cys Pro Leu Leu Phe Gly Leu Asn Asn 160
 165 Ala Asp Gln Asn Glu Cys Ile Ile Ala Asn Pro Ala Phe Val Val Tyr 175
 180 Ser Ser Ile Val Ser Phe Tyr Val Pro Phe Ile Val Thr Leu Leu Val 190
 195 Tyr Ile Lys Ile Tyr Ile Val Leu Arg Arg Arg Arg Lys Arg Val Asn 205
 210 Thr Lys Arg Ser Ser Arg Ala Phe Arg Ala His Leu Arg Ala Pro Leu 220
 225 Lys Gly Asn Cys Thr His Pro Glu Asp Met Lys Leu Cys Thr Val Ile 235
 245 Met Lys Ser Asn Gly Ser Phe Pro Val Asn Arg Arg Arg Val Glu Ala 255
 260 Ala Arg Arg Ala Gln Glu Leu Glu Met Glu Met Leu Ser Ser Thr Ser 270
 275 Pro Pro Glu Arg Thr Arg Tyr Ser Pro Ile Pro Pro Ser His His Gln 285
 290 Leu Thr Leu Pro Asp Pro Ser His His Gly Leu His Ser Thr Pro Asp 300
 305 Ser Pro Ala Lys Pro Glu Lys Asn Gly His Ala Lys Asp His Pro Lys 315
 325 Ile Ala Lys Ile Phe Glu Ile Gln Thr Met Pro Asn Gly Lys Thr Arg 335
 340 Thr Ser Leu Lys Thr Met Ser Arg Arg Lys Leu Ser Gln Gln Lys Glu 350
 355 Lys Lys Ala Thr Gln Met Leu Ala Ile Val Leu Gly Val Phe Ile Ile 365
 370 Cys Trp Leu Pro Phe Phe Ile Thr His Ile Leu Asn Ile His Cys Asp 380
 385 Cys Asn Ile Pro Pro Val Leu Tyr Ser Ala Phe Thr Trp Leu Gly Tyr 395
 405 Val Asn Ser Ala Val Asn Pro Ile Ile Tyr Thr Thr Phe Asn Ile Glu 415
 420 Phe Arg Lys Ala Phe Leu Lys Ile Leu His Cys 430
 435 440

<210> 3
 <211> 1434
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)...(1434)

<400> 3
 atg ctg ccg cca gcc agc aac gcc acc gcg tac ccg ggg cag ttc gct 48
 Met Leu Pro Pro Gly Ser Asn Gly Thr Ala Tyr Pro Gly Gln Phe Ala
 1 5 10 15
 cta tac cag cag ctg gcg cag ggg aac gcc gtg ggg gcc tgc gcg ggg 96
 Leu Tyr Gln Gln Leu Ala Gln Gly Asn Ala Val Gly Gly Ser Ala Gly
 20 25 30
 gca ccg cca ctg ggg ccc tca cag gtg gtc acc gcc tgc ctg ctg acc 144
 Ala Pro Pro Leu Gly Pro Ser Gln Val Val Thr Ala Cys Leu Leu Thr
 35 40 45
 cta ctc atc atc tgg acc ctg ctg gcc aac gtg ctg gtg tgc gca gcc 192
 Leu Leu Ile Ile Trp Thr Leu Leu Gly Asn Val Leu Val Cys Ala Ala
 50 55 60
 atc gtg cgg agc cgc cac ctg cgc gcc aac atg acc aac gtc ttc atc 240
 Ile Val Arg Ser Arg His Leu Arg Ala Asn Met Thr Asn Val Phe Ile
 65 70 75 80

10

20

30

40

gtg tct ctg gcc gtg tca gac ctt ttc gtg gcg ctg ctg gtc atg ccc 288
 Val Ser Leu Ala Val Ser Asp Leu Phe Val Ala Leu Leu Val Met Pro
 85 90 95

tgg aag gca gtc gcc gag gtg gcc ggt tac tgg ccc ttt gga gcg ttc 336
 Trp Lys Ala Val Ala Glu Val Ala Gly Tyr Trp Pro Phe Gly Ala Phe
 100 105 110

tgc gac gtc tgg gtg gcc ttc gac atc atg tgc tcc act gcc tcc atc 384
 Cys Asp Val Trp Val Ala Phe Asp Ile Met Cys Ser Thr Ala Ser Ile
 115 120 125

ctg aac ctg tgc gtc atc agc gtg gac cgc tac tgg gcc atc tcc agg 432
 Leu Asn Leu Cys Val Ile Ser Val Asp Arg Tyr Trp Ala Ile Ser Arg
 130 135 140

ccc ttc cgc tac aag cgc aag atg act cag cgc atg gcc ttg gtc atg 480
 Pro Phe Arg Tyr Lys Arg Lys Met Thr Gln Arg Met Ala Leu Val Met
 145 150 155 160

gtc ggc ctg gca tgg acc ttg tcc atc ctc atc tcc ttc att ccg gtc 528
 Val Gly Leu Ala Trp Thr Leu Ser Ile Leu Ile Ser Phe Ile Pro Val
 165 170 175

cag ctc aac tgg cac agg gac cag gcg gcc tct tgg ggc ggg ctg gac 576
 Gln Leu Asn Trp His Arg Asp Gln Ala Ala Ser Trp Gly Gly Leu Asp
 180 185 190

ctg cca aac aac ctg gcc aac tgg acg ccc tgg gag gag gac ttt tgg 624
 Leu Pro Asn Asn Leu Ala Asn Trp Thr Pro Trp Glu Glu Asp Phe Trp
 195 200 205

gag ccc gac gtg aat gca gag aac tgt gac tcc agc ctg aat cga acc 672
 Glu Pro Asp Val Asn Ala Glu Asn Cys Asp Ser Ser Leu Asn Arg Thr
 210 215 220

tac gcc atc tct tcc tgc ctc atc agc ttc tac atc ccc gtt gcc atc 720
 Tyr Ala Ile Ser Ser Ser Leu Ile Ser Phe Tyr Ile Pro Val Ala Ile
 225 230 235 240

atg atc gtg acc tac acg cgc atc tac cgc atc gcc cag gtg cag atc 768
 Met Ile Val Thr Tyr Thr Arg Ile Tyr Arg Ile Ala Gln Val Gln Ile
 245 250 255

cgc agg att tcc tcc ctg gag agg gcc gca gag cac gcg cag agc tgc 816
 Arg Arg Ile Ser Ser Leu Glu Arg Ala Ala Glu His Ala Gln Ser Cys
 260 265 270

cgg agc agc gca gcc tgc gcg ccc gac acc agc ctg cgc gct tcc atc 864
 Arg Ser Ser Ala Ala Cys Ala Pro Asp Thr Ser Leu Arg Ala Ser Ile
 275 280 285

aag aag gag acc aag gtt ctc aag acc ctg tgc gtg atc atg ggg gtc 912
 Lys Lys Glu Thr Lys Val Leu Lys Thr Leu Ser Val Ile Met Gly Val
 290 295 300

ttc gtg tgt tgc tgg ctg ccc ttc ttc atc ctt aac tgc atg gtc cct 960
 Phe Val Cys Cys Trp Leu Pro Phe Phe Ile Leu Asn Cys Met Val Pro
 305 310 315 320

ttc tgc agt gga cac ccc gaa ggc cct ccg gcc ggc ttc ccc tgc gtc 1008
 Phe Cys Ser Gly His Pro Glu Gly Pro Pro Ala Gly Phe Pro Cys Val
 325 330 335

agt gag acc acc ttc gac gtc ttc gtc tgg ttc ggc tgg gct aac tcc 1056
 Ser Glu Thr Thr Phe Asp Val Phe Val Trp Phe Gly Trp Ala Asn Ser
 340 345 350

tca ctc aac ccc gtc atc tat gcc ttc aac gcc gac ttt cag aag gtg 1104

10

20

30

40

Ser Leu Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Asn Ala Asp Phe Gln Lys Val
 355 360 365
 ttt gcc cag ctg ctg ggg tgc agc cac ttc tgc tcc cgc acg ccg gtg 1152
 Phe Ala Gln Leu Leu Gly Cys Ser His Phe Cys Ser Arg Thr Pro Val
 370 375 380
 gag acg gtg aac atc agc aat gag ctc atc tcc tac aac caa gac atc 1200
 Glu Thr Val Asn Ile Ser Asn Glu Leu Ile Ser Tyr Asn Gln Asp Ile
 385 390 400
 gtc ttc cac aag gaa atc gca gct gcc tac atc cac atg atg ccc aac 1248
 Val Phe His Lys Glu Ile Ala Ala Ala Tyr Ile His Met Met Pro Asn
 405 410 415
 gcc gtt acc ccc ggc aac cgg gag gtg gac aac gac gag gag gag ggt 1296
 Ala Val Thr Pro Gly Asn Arg Glu Val Asp Asn Asp Glu Glu Glu Gly
 420 425 430
 cct ttc gat cgc atg ttc cag atc tat cag acg tcc cca gat ggt gac 1344
 Pro Phe Asp Arg Met Phe Gln Ile Tyr Gln Thr Ser Pro Asp Gly Asp
 435 440 445
 cct gtt gct gag tct gtc tgg gag ctg gac tgc gag ggg gag att tct 1392
 Pro Val Ala Glu Ser Val Trp Glu Leu Asp Cys Glu Gly Glu Ile Ser
 450 455 460
 tta gac aaa ata aca cct ttc acc ccg aat gga ttc cat taa 1434
 Leu Asp Lys Ile Thr Pro Phe Thr Pro Asn Gly Phe His *
 465 470 475

10

<210> 4
 <211> 477
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

20

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

30

40

Met Ile Val Thr Tyr Thr Arg Ile Tyr Arg Ile Ala Gln Val Gln Ile
 245 250 255
 Arg Arg Ile Ser Ser Leu Glu Arg Ala Ala Glu His Ala Gln Ser Cys
 260 265 270
 Arg Ser Ser Ala Ala Cys Ala Pro Asp Thr Ser Leu Arg Ala Ser Ile
 275 280 285
 Lys Lys Glu Thr Lys Val Leu Lys Thr Leu Ser Val Ile Met Gly Val
 290 295 300
 Phe Val Cys Cys Trp Leu Pro Phe Phe Ile Leu Asn Cys Met Val Pro
 305 310 315 320
 Phe Cys Ser Gly His Pro Glu Gly Pro Pro Ala Gly Phe Pro Cys Val
 325 330 335
 Ser Glu Thr Thr Phe Asp Val Phe Val Trp Phe Gly Trp Ala Asn Ser
 340 345 350
 Ser Leu Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Asn Ala Asp Phe Gln Lys Val
 355 360 365
 Phe Ala Gln Leu Leu Gly Cys Ser His Phe Cys Ser Arg Thr Pro Val
 370 375 380
 Glu Thr Val Asn Ile Ser Asn Glu Leu Ile Ser Tyr Asn Gln Asp Ile
 385 390 395 400
 Val Phe His Lys Glu Ile Ala Ala Ala Tyr Ile His Met Met Pro Asn
 405 410 415
 Ala Val Thr Pro Gly Asn Arg Glu Val Asp Asn Asp Glu Glu Glu Gly
 420 425 430
 Pro Phe Asp Arg Met Phe Gln Ile Tyr Gln Thr Ser Pro Asp Gly Asp
 435 440 445
 Pro Val Ala Glu Ser Val Trp Glu Leu Asp Cys Glu Gly Glu Ile Ser
 450 455 460
 Leu Asp Lys Ile Thr Pro Phe Thr Pro Asn Gly Phe His
 465 470 475

10

<210> 5
 <211> 1141
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

20

<220>
 <221> CDS
 <222> (27)...(1127)

<400> 5
 tatattaatc ttttaaaaca aagaaa atg gat ttc tta aat tca tct gat caa 53
 Met Asp Phe Leu Asn Ser Ser Asp Gln
 1 5
 aac ttg acc tca gag gaa ctg tta aac aga atg cca tcc aaa att ctg 101
 Asn Leu Thr Ser Glu Glu Leu Leu Asn Arg Met Pro Ser Lys Ile Leu
 10 15 20 25
 gtg tcc ctc act ctg tct ggg ctg gca ctg atg aca aca act atc aac 149
 Val Ser Leu Thr Leu Ser Gly Leu Ala Leu Met Thr Thr Thr Ile Asn
 30 35 40
 tcc ctt gtg atc gct gca att att gtg acc cgg aag ctg cac cat cca 197
 Ser Leu Val Ile Ala Ala Ile Ile Val Thr Arg Lys Leu His His Pro
 45 50 55
 gcc aat tat tta att tgt tcc ctt gca gtc aca gat ttt ctt gtg gct 245
 Ala Asn Tyr Leu Ile Cys Ser Leu Ala Val Thr Asp Phe Leu Val Ala
 60 65 70
 gtc ctg gtg atg ccc ttc agc att gtg tat att gtg aga gag agc tgg 293
 Val Leu Val Met Pro Phe Ser Ile Val Tyr Ile Val Arg Glu Ser Trp
 75 80 85
 att atg ggg caa gtg gtc tgt gac att tgg ctg agt gtt gac att acc 341
 Ile Met Gly Gln Val Val Cys Asp Ile Trp Leu Ser Val Asp Ile Thr
 90 95 100 105

30

40

tgc tgc acg tgc tcc atc ttg cat ctc tca gct ata gct ttg gat cgg 389
 Cys Cys Thr Cys Ser Ile Leu His Leu Ser Ala Ile Ala Leu Asp Arg
 110 115 120
 tat cga gca atc aca gat gct gtt gag tat gcc agg aaa agg act cca 437
 Tyr Arg Ala Ile Thr Asp Ala Val Glu Tyr Ala Arg Lys Arg Thr Pro
 125 130 135
 aag cat gct ggc att atg att aca ata gtt tgg att ata tct gtt ttt 485
 Lys His Ala Gly Ile Met Ile Thr Ile Val Trp Ile Ile Ser Val Phe
 140 145 150
 atc tct atg cct cct cta ttc tgg agg cac caa gga act agc aga gat 533
 Ile Ser Met Pro Pro Leu Phe Trp Arg His Gln Gly Thr Ser Arg Asp
 155 160 165
 gat gaa tgc atc atc aag cac gac cac att gtt tcc acc att tac tca 581
 Asp Glu Cys Ile Ile Lys His Asp His Ile Val Ser Thr Ile Tyr Ser
 170 175 180 185
 aca ttt gga gct ttc tac atc cca ctg gca ttg att ttg atc ctt tac 629
 Thr Phe Gly Ala Phe Tyr Ile Pro Leu Ala Leu Ile Leu Ile Leu Tyr
 190 195 200
 tac aaa ata tat aga gca gca aag aca tta tac cac aag aga caa gca 677
 Tyr Lys Ile Tyr Arg Ala Ala Lys Thr Leu Tyr His Lys Arg Gln Ala
 205 210 215
 agt agg att gca aag gag gag gtg aat ggc caa gtc ctt ttg gag agt 725
 Ser Arg Ile Ala Lys Glu Glu Val Asn Gly Gln Val Leu Leu Glu Ser
 220 225 230
 ggt gag aaa agc act aaa tca gtt tcc aca tcc tat gta cta gaa aag 773
 Gly Glu Lys Ser Thr Lys Ser Val Ser Thr Ser Tyr Val Leu Glu Lys
 235 240 245
 tct tta tct gac cca tca aca gac ttt gat aaa att cat agc aca gtg 821
 Ser Leu Ser Asp Pro Ser Thr Asp Phe Asp Lys Ile His Ser Thr Val
 250 255 260 265
 aga agt ctc agg tct gaa ttc aag cat gag aaa tct tgg aga agg caa 869
 Arg Ser Leu Arg Ser Glu Phe Lys His Glu Lys Ser Trp Arg Arg Gln
 270 275 280
 aag atc tca ggt aca aga gaa cgg aaa gca gcc act acc ctg gga tta 917
 Lys Ile Ser Gly Thr Arg Glu Arg Lys Ala Ala Thr Thr Leu Gly Leu
 285 290 295
 atc ttg ggt gca ttt gta ata tgt tgg ctt cct ttt ttt gta aaa gaa 965
 Ile Leu Gly Ala Phe Val Ile Cys Trp Leu Pro Phe Phe Val Lys Glu
 300 305 310
 tta gtt gtt aat gtc tgt gac aaa tgt aaa att tct gaa gaa atg tcc 1013
 Leu Val Val Asn Val Cys Asp Lys Cys Lys Ile Ser Glu Glu Met Ser
 315 320 325
 aat ttt ttg gca tgg ctt ggg tat ctc aat tcc ctt ata aat cca ctg 1061
 Asn Phe Leu Ala Trp Leu Gly Tyr Leu Asn Ser Leu Ile Asn Pro Leu
 330 335 340 345
 att tac aca atc ttt aat gaa gac ttc aag aaa gca ttc caa aag ctt 1109
 Ile Tyr Thr Ile Phe Asn Glu Asp Phe Lys Lys Ala Phe Gln Lys Leu
 350 355 360
 gtg cga tgt cga tgt tag ttttaaaaat gttt 1141
 Val Arg Cys Arg Cys *
 365

10

20

30

40

<210> 6
 <211> 366
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 6
 Met Asp Phe Leu Asn Ser Ser Asp Gln Asn Leu Thr Ser Glu Glu Leu
 1 5 10 15
 Leu Asn Arg Met Pro Ser Lys Ile Leu Val Ser Leu Thr Leu Ser Gly
 20 25 30
 Leu Ala Leu Met Thr Thr Thr Ile Asn Ser Leu Val Ile Ala Ala Ile
 35 40 45
 Ile Val Thr Arg Lys Leu His His Pro Ala Asn Tyr Leu Ile Cys Ser
 50 55 60
 Leu Ala Val Thr Asp Phe Leu Val Ala Val Leu Val Met Pro Phe Ser
 65 70 75 80
 Ile Val Tyr Ile Val Arg Glu Ser Trp Ile Met Gly Gln Val Val Cys
 85 90 95
 Asp Ile Trp Leu Ser Val Asp Ile Thr Cys Cys Thr Cys Ser Ile Leu
 100 105 110
 His Leu Ser Ala Ile Ala Leu Asp Arg Tyr Arg Ala Ile Thr Asp Ala
 115 120 125
 Val Glu Tyr Ala Arg Lys Arg Thr Pro Lys His Ala Gly Ile Met Ile
 130 135 140
 Thr Ile Val Trp Ile Ile Ser Val Phe Ile Ser Met Pro Pro Leu Phe
 145 150 155 160
 Trp Arg His Gln Gly Thr Ser Arg Asp Asp Glu Cys Ile Ile Lys His
 165 170 175
 Asp His Ile Val Ser Thr Ile Tyr Ser Thr Phe Gly Ala Phe Tyr Ile
 180 185 190
 Pro Leu Ala Leu Ile Leu Ile Leu Tyr Tyr Lys Ile Tyr Arg Ala Ala
 195 200 205
 Lys Thr Leu Tyr His Lys Arg Gln Ala Ser Arg Ile Ala Lys Glu Glu
 210 215 220
 Val Asn Gly Gln Val Leu Leu Glu Ser Gly Glu Lys Ser Thr Lys Ser
 225 230 235 240
 Val Ser Thr Ser Tyr Val Leu Glu Lys Ser Leu Ser Asp Pro Ser Thr
 245 250 255
 Asp Phe Asp Lys Ile His Ser Thr Val Arg Ser Leu Arg Ser Glu Phe
 260 265 270
 Lys His Glu Lys Ser Trp Arg Arg Gln Lys Ile Ser Gly Thr Arg Glu
 275 280 285
 Arg Lys Ala Ala Thr Thr Leu Gly Leu Ile Leu Gly Ala Phe Val Ile
 290 295 300
 Cys Trp Leu Pro Phe Phe Val Lys Glu Leu Val Val Asn Val Cys Asp
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Ile Ser Glu Glu Met Ser Asn Phe Leu Ala Trp Leu Gly
 325 330 335
 Tyr Leu Asn Ser Leu Ile Asn Pro Leu Ile Tyr Thr Ile Phe Asn Glu
 340 345 350
 Asp Phe Lys Lys Ala Phe Gln Lys Leu Val Arg Cys Arg Cys
 355 360 365

10

20

30

<210> 7
 <211> 1408
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (84)...(1343)

<400> 7
 ccacgcgtcc gcggacgcgt gggtcggcac cggcgaggcc gtgttggaac ccgggcctca 60
 gccgcagccg cagcggggcc gac atg acg aca gct ccc cag gag ccc ccc gcc 113
 Met Thr Thr Ala Pro Gln Glu Pro Pro Ala
 1 5 10

40

cgg ccc ctc cag gcg ggc agt gga gct ggc cgg gcg cct ggg cgc gcc 161
 Arg Pro Leu Gln Ala Gly Ser Gly Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Ala
 15 20 25

atg cgc agc acc acg ctc ctg gcc ctg ctg gcg ctg gtc ttg ctt tac 209
 Met Arg Ser Thr Leu Leu Ala Leu Ala Leu Val Leu Leu Tyr
 30 35 40

ttg gtg tct ggt gcc ctg gtg ttc cgg gcc ctg gag cag ccc cac gag 257
 Leu Val Ser Gly Ala Leu Val Phe Arg Ala Leu Glu Gln Pro His Glu
 45 50 55

cag cag gcc cag agg gag ctg ggg gag gtc cga gag aag ttc ctg agg 305
 Gln Gln Ala Gln Arg Glu Ser Gly Glu Val Arg Glu Lys Phe Leu Arg
 60 65 70

gcc cat cgg tgt gtg agc gac cag gag ctg ggc ctc ctc atc aag gag 353
 Ala His Pro Cys Val Ser Asp Gln Glu Leu Gly Leu Leu Ile Lys Glu
 75 80 85 90

gtg gct gat gcc ctg gga ggg ggt gcg gac cca gaa acc aac tgc acc 401
 Val Ala Asp Ala Leu Gly Gly Gly Ala Asp Pro Glu Thr Asn Ser Thr
 95 100 105

agc aac agc agc cac tca gcc tgg gac ctg ggc agc gcc ttc ttt ttc 449
 Ser Asn Ser Ser His Ser Ala Trp Asp Leu Gly Ser Ala Phe Phe Phe
 110 115 120

tca ggg acc atc atc acc acc atc ggc tat ggc aat gtg gcc ctg cgc 497
 Ser Gly Thr Ile Ile Thr Thr Ile Gly Tyr Gly Asn Val Ala Leu Arg
 125 130 135

aca gat gcc ggg cgc ctc ttc tgc atc ttt tat gcg ctg gtg ggg att 545
 Thr Asp Ala Gly Arg Leu Phe Cys Ile Phe Tyr Ala Leu Val Gly Ile
 140 145 150

ccg ctg ttt ggg atc cta ctg gca ggg gtc ggg gac cgg ctg gcc tcc 593
 Pro Leu Phe Gly Ile Leu Leu Ala Gly Val Gly Asp Arg Leu Gly Ser
 155 160 165 170

tcc ctg cgc cat ggc atc ggt cac att gaa gcc atc ttc ttg aag tgg 641
 Ser Leu Arg His Gly Ile Gly His Ile Glu Ala Ile Phe Leu Lys Trp
 175 180 185

cac gtg cca cgg gag cta gta aga gtg ctg tgc gcg atg ctt ttc ctg 689
 His Val Pro Pro Glu Leu Val Arg Val Leu Ser Ala Met Leu Phe Leu
 190 195 200

ctg atc ggc tgc ctg ctc ttt gtc ctc acg ccc acg ttc gtg ttc tgc 737
 Leu Ile Gly Cys Leu Leu Phe Val Leu Thr Pro Thr Phe Val Phe Cys
 205 210 215

tat atg gag gac tgg agc aag ctg gag gcc atc tac ttt gtc ata gtg 785
 Tyr Met Glu Asp Trp Ser Lys Leu Glu Ala Ile Tyr Phe Val Ile Val
 220 225 230

acg ctt acc acc gtg ggc ttt ggc gac tat gtg gcc ggc gcg gac ccc 833
 Thr Leu Thr Thr Val Gly Phe Gly Asp Tyr Val Ala Gly Ala Asp Pro
 235 240 245 250

agg cag gac tcc cgg gcc tat cag ccg ctg gtg tgg ttc tgg atc ctg 881
 Arg Gln Asp Ser Pro Ala Tyr Gln Pro Leu Val Trp Phe Trp Ile Leu
 255 260 265

ctc ggc ctg gct tac ttc gcc tca gtg ctc acc acc atc ggg aac tgg 929
 Leu Gly Leu Ala Tyr Phe Ala Ser Val Leu Thr Thr Ile Gly Asn Trp
 270 275 280

10

20

30

40

ctg cga gta gtg tcc cgc cgc act cgg gca gag atg ggc ggc ctc acg 977
 Leu Arg Val Val Ser Arg Arg Thr Arg Ala Glu Met Gly Gly Leu Thr
 285 290 295
 gct cag gct gcc agc tgg act ggc aca gtg aca ggc cgc gtg acc cag 1025
 Ala Gln Ala Ala Ser Trp Thr Gly Thr Val Thr Ala Arg Val Thr Gln
 300 305 310
 cga gcc ggg ccc gcc gcc ccg ccg ccg gag aag gag cag cca ctg ctg 1073
 Arg Ala Gly Pro Ala Ala Pro Pro Pro Glu Lys Glu Gln Pro Leu Leu
 315 320 325 330
 cct cca ccg ccc tgt cca gcg cag ccg ctg ggc agg ccc cga tcc cct 1121
 Pro Pro Pro Pro Cys Pro Ala Gln Pro Leu Gly Arg Pro Arg Ser Pro
 335 340 345
 tcg ccc ccc gag aag gct cag ccg cct tcc ccg ccc acg gcc tcg gcc 1169
 Ser Pro Pro Glu Lys Ala Gln Pro Pro Ser Pro Pro Thr Ala Ser Ala
 350 355 360
 ctg gat tat ccc agc gag aac ctg gcc ttc atc gac gag tcc tcg gat 1217
 Leu Asp Tyr Pro Ser Glu Asn Leu Ala Phe Ile Asp Glu Ser Ser Asp
 365 370 375
 acg cag agc gag cgc gcc tgc ccg ctg ccc cgc gcg ccg aga ggt cgc 1265
 Thr Gln Ser Glu Arg Gly Cys Pro Leu Pro Arg Ala Pro Arg Gly Arg
 380 385 390
 cgc cgc cca aat ccc ccc agg aag ccc gtg cgg ccc cgc gcc ccc ggg 1313
 Arg Arg Pro Asn Pro Pro Arg Lys Pro Val Arg Pro Arg Gly Pro Gly
 395 400 405 410
 cgt ccc cga gac aaa gcc gtg ccg gtg tag gggcaggatc cctggccggg 1363
 Arg Pro Arg Asp Lys Gly Val Pro Val *
 415
 cctctcaagg gcttcgtttc tgctctcccc ggcattgcctg gcttc 1408
 <210> 8
 <211> 419
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 8
 Met Thr Thr Ala Pro Gln Glu Pro Pro Ala Arg Pro Leu Gln Ala Gly
 1 5 10 15
 Ser Gly Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Ala Met Arg Ser Thr Thr Leu
 20 25 30
 Leu Ala Leu Leu Ala Leu Val Leu Leu Tyr Leu Val Ser Gly Ala Leu
 35 40 45
 Val Phe Arg Ala Leu Glu Gln Pro His Glu Gln Gln Ala Gln Arg Glu
 50 55 60
 Leu Gly Glu Val Arg Glu Lys Phe Leu Arg Ala His Pro Cys Val Ser
 65 70 75 80
 Asp Gln Glu Leu Gly Leu Leu Ile Lys Glu Val Ala Asp Ala Leu Gly
 85 90 95
 Gly Gly Ala Asp Pro Glu Thr Asn Ser Thr Ser Asn Ser Ser His Ser
 100 105 110
 Ala Trp Asp Leu Gly Ser Ala Phe Phe Ser Gly Thr Ile Ile Thr
 115 120 125
 Thr Ile Gly Tyr Gly Asn Val Ala Leu Arg Thr Asp Ala Gly Arg Leu
 130 135 140
 Phe Cys Ile Phe Tyr Ala Leu Val Gly Ile Pro Leu Phe Gly Ile Leu
 145 150 155 160
 Leu Ala Gly Val Gly Asp Arg Leu Gly Ser Ser Leu Arg His Gly Ile
 165 170 175
 Gly His Ile Glu Ala Ile Phe Leu Lys Trp His Val Pro Pro Glu Leu
 180 185 190
 Val Arg Val Leu Ser Ala Met Leu Phe Leu Leu Ile Gly Cys Leu Leu

10

20

30

40

```

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

```

10

```

<210> 9
<211> 1597
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

```

20

```

<220>
<221> CDS
<222> (18)...(1394)

```

```

<400> 9
cagccaaggc ggagctg atg gct gcg ccg agg gcg ggg cgg ggt gca ggc 50
      Met Ala Ala Pro Arg Ala Gly Arg Gly Ala Gly
      1      5      10

tgg agc ctt cgg gca tgg cgg gct ttg ggg ggc att cgc tgg ggg agg 98
Trp Ser Leu Arg Ala Trp Arg Ala Leu Gly Gly Ile Arg Trp Gly Arg
      15      20      25

aga ccc cgt ttg acc cct gac ctc cgg gcc ctg ctg acg tca gga act 146
Arg Pro Arg Leu Thr Pro Asp Leu Arg Ala Leu Leu Thr Ser Gly Thr
      30      35      40

tct gac ccc cgg gcc cga gtg act tat ggg acc ccc agt ctc tgg gcc 194
Ser Asp Pro Arg Ala Arg Val Thr Tyr Gly Thr Pro Ser Leu Trp Ala
      45      50      55

cgg ttg tct gtt ggg gtc act gaa ccc cga gca tgc ctg acg tct ggg 242
Arg Leu Ser Val Gly Val Thr Glu Pro Arg Ala Cys Leu Thr Ser Gly
      60      65      70      75

acc cgg ggt ccc cgg gca caa ctg act gcg gtg acc cca gat acc agg 290
Thr Pro Gly Pro Arg Ala Gln Leu Thr Ala Val Thr Pro Asp Thr Arg
      80      85      90

acc cgg gag gcc tca gag aac tct gga acc cgt tgg cgc gcg tgg ctg 338
Thr Arg Glu Ala Ser Glu Asn Ser Gly Thr Arg Ser Arg Ala Trp Leu
      95      100      105

```

30

40

gcg gtg gcg ctg ggc gct ggg ggg gca gtg ctg ttg ttg ttg tgg ggc 386
 Ala Val Ala Leu Gly Ala Gly Gly Ala Val Leu Leu Leu Leu Trp Gly
 110 115 120

ggg ggt cgg ggt cct ccg gcc gtc ctc gcc gcc gtc cct agc ccg ccg 434
 Gly Gly Arg Gly Pro Pro Ala Val Leu Ala Ala Val Pro Ser Pro Pro
 125 130 135

ccc gct tct ccc cgg agt cag tac aac ttc atc gca gat gtg gtg gag 482
 Pro Ala Ser Pro Arg Ser Gln Tyr Asn Phe Ile Ala Asp Val Val Glu
 140 145 150 155

aag aca gca cct gcc gtg gtc tat atc gag atc ctg gac cgg cac cct 530
 Lys Thr Ala Pro Ala Val Val Tyr Ile Glu Ile Leu Asp Arg His Pro
 160 165 170

ttc ttg ggc cgc gag gtc cct atc tcg aac ggc tca gga ttc gtg gtg 578
 Phe Leu Gly Arg Glu Val Pro Ile Ser Asn Gly Ser Gly Phe Val Val
 175 180 185

gct gcc gat ggg ctc att gtc acc aac gcc cat gtg gtg gct gat cgg 626
 Ala Ala Asp Gly Leu Ile Val Thr Asn Ala His Val Val Ala Asp Arg
 190 195 200

cgc aga gtc cgt gtg aga ctg cta agc ggc gac acg tat gag gcc gtg 674
 Arg Arg Val Arg Val Arg Leu Leu Ser Gly Asp Thr Tyr Glu Ala Val
 205 210 215

gtc aca gct gtg gat ccc gtg gca gac atc gca acg ctg agg att cag 722
 Val Thr Ala Val Asp Pro Val Ala Asp Ile Ala Thr Leu Arg Ile Gln
 220 225 230 235

act aag gag cct ctc ccc acg ctg cct ctg gga cgc tca gct gat gtc 770
 Thr Lys Glu Pro Leu Pro Thr Leu Pro Leu Gly Arg Ser Ala Asp Val
 240 245 250

cgg caa ggg gag ttt gtt gtt gcc atg gga agt ccc ttt gca ctg cag 818
 Arg Gln Gly Glu Phe Val Val Ala Met Gly Ser Pro Phe Ala Leu Gln
 255 260 265

aac acg atc aca tcc ggc att gtt agc tct gct cag cgt cca gcc aga 866
 Asn Thr Ile Thr Ser Gly Ile Val Ser Ser Ala Gln Arg Pro Ala Arg
 270 275 280

gac ctg gga ctc ccc caa acc aat gtg gaa tac att caa act gat gca 914
 Asp Leu Gly Leu Pro Gln Thr Asn Val Glu Tyr Ile Gln Thr Asp Ala
 285 290 295

gct att gat ttt gga aac tct gga ggt ccc ctg gtt aac ctg gat ggg 962
 Ala Ile Asp Phe Gly Asn Ser Gly Gly Pro Leu Val Asn Leu Asp Gly
 300 305 310 315

gag gtg att gga gtg aac acc atg aag gtc aca gct gga atc tcc ttt 1010
 Glu Val Ile Gly Val Asn Thr Met Lys Val Thr Ala Gly Ile Ser Phe
 320 325 330

gcc atc cct tct gat cgt ctt cga gag ttt ctg cat cgt ggg gaa aag 1058
 Ala Ile Pro Ser Asp Arg Leu Arg Glu Phe Leu His Arg Gly Glu Lys
 335 340 345

aag aat tcc tcc tcc gga atc agt ggg tcc cag cgg cgc tac att ggg 1106
 Lys Asn Ser Ser Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gln Arg Arg Tyr Ile Gly
 350 355 360

gtg atg atg ctg acc ctg agt ccc agc atc ctt gct gaa cta cag ctt 1154
 Val Met Met Leu Thr Leu Ser Pro Ser Ile Leu Ala Glu Leu Gln Leu
 365 370 375

cga gaa cca agc ttt ccc gat gtt cag cat ggt gta ctc atc cat aaa 1202

10

20

30

40

```

Arg Glu Pro Ser Phe Pro Asp Val Gln His Gly Val Leu Ile His Lys
380                               385 390                               395

gtc atc ctg ggc tcc cct gca cac cgg gct ggt ctg cgg cct ggt gat' 1250
Val Ile Leu Gly Ser Pro Ala His Arg Ala Gly Leu Arg Pro Gly Asp
                               400                               405                               410

gtg att ttg gcc att ggg gag cag atg gta caa aat gct gaa gat gtt 1298
Val Ile Leu Ala Ile Gly Glu Gln Met Val Gln Asn Ala Glu Asp Val
                               415                               420                               425

tat gaa gct gth cga acc caa tcc cag ttg gca gtg cag atc cgg cgg 1346
Tyr Glu Ala Val Arg Thr Gln Ser Gln Leu Ala Val Gln Ile Arg Arg
                               430                               435                               440

gga cga gaa aca ctg acc tta tat gtg acc cct gag gtc aca gaa tga 1394
Gly Arg Glu Thr Leu Thr Leu Tyr Val Thr Pro Glu Val Thr Glu *
                               445                               450                               455

atagatcacc aagagtatga ggctcctgct ctgatttctt ccttttcttt ctggctgagg 1454
ttctgagggc accgagacag agggtttaaat gaaccagtgg gggcaggtcc ctccaaccac 1514
cagcactgac tcttaggctt ctgaacaatc acagaaacac tttttatata aaataaaatt 1574
atacctagca aaaaaaaaaa aaa 1597

<210> 10
<211> 458
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

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

```

10

20

30

40

```

305          310          315          320
Asn Thr Met Lys Val Thr Ala Gly Ile Ser Phe Ala Ile Pro Ser Asp
          325          330          335
Arg Leu Arg Glu Phe Leu His Arg Gly Glu Lys Lys Asn Ser Ser Ser
          340          345          350
Gly Ile Ser Gly Ser Gln Arg Arg Tyr Ile Gly Val Met Met Leu Thr
          355          360          365
Leu Ser Pro Ser Ile Leu Ala Glu Leu Gln Leu Arg Glu Pro Ser Phe
          370          375          380
Pro Asp Val Gln His Gly Val Leu Ile His Lys Val Ile Leu Gly Ser
          385          390          395          400
Pro Ala His Arg Ala Gly Leu Arg Pro Gly Asp Val Ile Leu Ala Ile
          405          410          415
Gly Glu Gln Met Val Gln Asn Ala Glu Asp Val Tyr Glu Ala Val Arg
          420          425          430
Thr Gln Ser Gln Leu Ala Val Gln Ile Arg Arg Gly Arg Glu Thr Leu
          435          440          445
Thr Leu Tyr Val Thr Pro Glu Val Thr Glu
          450          455

```

10

```

<210> 11
<211> 1881
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (214)...(1713)

```

```

<400> 11
gatatcgaat tccggaatcc cccggggaag gtggccagca gatgtgtcgg gcctcgtgag 60
aggggtgaggc gagacggccc gatcgccag gcccccggaa gctgcggagg tcacccccgc 120
ctggccttag ctcagggaca cctggattc acgtgggagc cctgctcct gcctcccccg 180
tcccaccact gaggtgttg ggcaggcca gtc atg cta gaa cgg cct cct gca 234
          Met Leu Glu Arg Pro Pro Ala
          1          5

ctg gcc atg ccc atg ccc acg gag gcc acc ccg cca cct ctg agt gcc 282
Leu Ala Met Pro Met Pro Thr Glu Gly Thr Pro Pro Pro Leu Ser Gly
          10          15          20

acc ccc atc cca gtc cca gcc tac ttc cgc cac gca gaa cct gga ttc 330
Thr Pro Ile Pro Val Pro Ala Tyr Phe Arg His Ala Glu Pro Gly Phe
          25          30          35

tcc ctc aag agg ccc agg ggg ctc agc cgg agc ctc cca cct ccg ccc 378
Ser Leu Lys Arg Pro Arg Gly Leu Ser Arg Ser Leu Pro Pro Pro Pro
          40          45          50          55

cct gcc aag gcc agc att ccc atc agc cgc ctc ttc cct cct cgg acc 426
Pro Ala Lys Gly Ser Ile Pro Ile Ser Arg Leu Phe Pro Pro Arg Thr
          60          65          70

cca gcc tgg cac cag ctg cag ccc cgg cgg gtg tca ttc cgg gcc gag 474
Pro Gly Trp His Gln Leu Gln Pro Arg Arg Val Ser Phe Arg Gly Glu
          75          80          85

gcc tca gag act ctg cag agc cct ggg tat gac cca agc cgg cca gag 522
Ala Ser Glu Thr Leu Gln Ser Pro Gly Tyr Asp Pro Ser Arg Pro Glu
          90          95          100

tcc ttc ttc cag cag agc ttc cag agg ctc agc cgc ctg gcc cat gcc 570
Ser Phe Phe Gln Gln Ser Phe Gln Arg Leu Ser Arg Leu Gly His Gly
          105          110          115

tcc tac gga gag gtc ttc aag gtg cgc tcc aag gag gac gcc cgg ctc 618
Ser Tyr Gly Glu Val Phe Lys Val Arg Ser Lys Glu Asp Gly Arg Leu
          120          125          130          135

```

20

30

40

tat gcg gta aag cgt tcc atg tca cca ttc cgg ggc ccc aag gac cgg Tyr Ala Val Lys Arg Ser Met Ser Pro Phe Arg Gly Pro Lys Asp Arg 140 145 150	666
gcc cgc aag ttg gcc gag gtg ggc agc cac gag aag gtg ggg cag cac Ala Arg Lys Leu Ala Glu Val Gly Ser His Glu Lys Val Gly Gln His 155 160 165	714
cca tgc tgc gtg cgg ctg gag cag gcc tgg gag gag ggc gcc atc ctg Pro Cys Cys Val Arg Leu Glu Gln Ala Trp Glu Glu Gly Gly Ile Leu 170 175 180	762
tac ctg cag acg gag ctg tgc ggg ccc agc ctg cag caa cac tgt gag Tyr Leu Gln Thr Glu Leu Cys Gly Pro Ser Leu Gln Gln His Cys Glu 185 190 195	810
gcc tgg ggt gcc agc ctg cct gag gcc cag gtc tgg ggc tac ctg cgg Ala Trp Gly Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gln Val Trp Gly Tyr Leu Arg 200 205 210 215	858
gac acg ctg ctt gcc ctg gcc cat ctg cac agc cag ggc ctg gtg cac Asp Thr Leu Leu Ala Leu Ala His Leu His Ser Gln Gly Leu Val His 220 225 230	906
ctt gat gtc aag cct gcc aac atc ttc ctg ggg ccc cgg ggc cgc tgc Leu Asp Val Lys Pro Ala Asn Ile Phe Leu Gly Pro Arg Gly Arg Cys 235 240 245	954
aag ctg ggt gac ttc gga ctg ctg gtg gag ctg ggt aca gca gga gct Lys Leu Gly Asp Phe Gly Leu Leu Val Glu Leu Gly Thr Ala Gly Ala 250 255 260	1002
ggt gag gtc cag gag gga gac ccc cgc tac atg gcc ccc gag ctg ctg Gly Glu Val Gln Glu Gly Asp Pro Arg Tyr Met Ala Pro Glu Leu Leu 265 270 275	1050
cag ggc tcc tat ggg aca gca gcg gat gtg ttc agt ctg ggc ctc acc Gln Gly Ser Tyr Gly Thr Ala Ala Asp Val Phe Ser Leu Gly Leu Thr 280 285 290 295	1098
atc ctg gaa gtg gca tgc aac atg gag ctg ccc cac ggt ggg gag ggc Ile Leu Glu Val Ala Cys Asn Met Glu Leu Pro His Gly Gly Glu Gly 300 305 310	1146
tgg cag cag ctg cgc cag gcc tac ctg ccc cct gag ttc act gcc ggt Trp Gln Gln Leu Arg Gln Gly Tyr Leu Pro Pro Glu Phe Thr Ala Gly 315 320 325	1194
ctg tct tcc gag ctg cgt tct gtc ctt gtc atg atg ctg gag cca gac Leu Ser Ser Glu Leu Arg Ser Val Leu Val Met Met Leu Glu Pro Asp 330 335 340	1242
ccc aag ctg cgg gcc acg gcc gag gcc ctg ctg gca ctg cct gtg ttg Pro Lys Leu Arg Ala Thr Ala Glu Ala Leu Leu Ala Leu Pro Val Leu 345 350 355	1290
agg cag ccg cgg gcc tgg ggt gtg ctg tgg tgc atg gca gcg gag gcc Arg Gln Pro Arg Ala Trp Gly Val Leu Trp Cys Met Ala Ala Glu Ala 360 365 370 375	1338
ctg agc cga ggg tgg gcc ctg tgg cag gcc ctg ctt gcc ctg ctc tgc Leu Ser Arg Gly Trp Ala Leu Trp Gln Ala Leu Leu Ala Leu Leu Cys 380 385 390	1386
tgg ctc tgg cat ggg ctg gct cac cct gcc agc tgg cta cag ccc ctg Trp Leu Trp His Gly Leu Ala His Pro Ala Ser Trp Leu Gln Pro Leu 395 400 405	1434

10

20

30

40

ggc ccg cca gcc acc ccg cct ggc tca cca ccc tgc agt ttg ctc ctg 1482
 Gly Pro Pro Ala Thr Pro Pro Gly Ser Pro Pro Cys Ser Leu Leu Leu
 410 415 420
 gac agc agc ctc tcc agc aac tgg gat gac gac agc cta ggg cct tca 1530
 Asp Ser Ser Leu Ser Ser Asn Trp Asp Asp Asp Ser Leu Gly Pro Ser
 425 430 435
 ctc tcc cct gag gct gtc ctg gcc cgg act gtg ggg agc acc tcc acc 1578
 Leu Ser Pro Glu Ala Val Leu Ala Arg Thr Val Gly Ser Thr Ser Thr
 440 445 450 455
 ccc cgg agc agg tgc aca ccc agg gat gcc ctg gac cta agt gac atc 1626
 Pro Arg Ser Arg Cys Thr Pro Arg Asp Ala Leu Asp Leu Ser Asp Ile
 460 465 470
 aac tca gag cct cct cgg ggc tcc ttc ccc tcc ttt gag cct cgg aac 1674
 Asn Ser Glu Pro Pro Arg Gly Ser Phe Pro Ser Phe Glu Pro Arg Asn
 475 480 485
 ctc ctc agc ctg ttt gag gac acc cta gac cca acc tga gcccagact 1723
 Leu Leu Ser Leu Phe Glu Asp Thr Leu Asp Pro Thr *
 490 495
 ctgctctctgc actttttaacc ttttatcctg tgtctctccc gtgcaccttg aaagctgggg 1783
 ccctcggga actcccatgg tcttctctgc ctggccgtgt ctaataaaaa gtatttgaac 1843
 cttgggagca cccaagcttg ctcatgtggc ggaattcc 1881

<210> 12
 <211> 499
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 12
 Met Leu Glu Arg Pro Pro Ala Leu Ala Met Pro Met Pro Thr Glu Gly
 1 5 10 15
 Thr Pro Pro Pro Leu Ser Gly Thr Pro Ile Pro Val Pro Ala Tyr Phe
 20 25 30
 Arg His Ala Glu Pro Gly Phe Ser Leu Lys Arg Pro Arg Gly Leu Ser
 35 40 45
 Arg Ser Leu Pro Pro Pro Pro Ala Lys Gly Ser Ile Pro Ile Ser
 50 55 60
 Arg Leu Phe Pro Pro Arg Thr Pro Gly Trp His Gln Leu Gln Pro Arg
 65 70 75 80
 Arg Val Ser Phe Arg Gly Glu Ala Ser Glu Thr Leu Gln Ser Pro Gly
 85 90 95
 Tyr Asp Pro Ser Arg Pro Glu Ser Phe Phe Gln Gln Ser Phe Gln Arg
 100 105 110
 Leu Ser Arg Leu Gly His Gly Ser Tyr Gly Glu Val Phe Lys Val Arg
 115 120 125
 Ser Lys Glu Asp Gly Arg Leu Tyr Ala Val Lys Arg Ser Met Ser Pro
 130 135 140
 Phe Arg Gly Pro Lys Asp Arg Ala Arg Lys Leu Ala Glu Val Gly Ser
 145 150 155 160
 His Glu Lys Val Gly Gln His Pro Cys Cys Val Arg Leu Glu Gln Ala
 165 170 175
 Trp Glu Glu Gly Gly Ile Leu Tyr Leu Gln Thr Glu Leu Cys Gly Pro
 180 185 190
 Ser Leu Gln Gln His Cys Glu Ala Trp Gly Ala Ser Leu Pro Glu Ala
 195 200 205
 Gln Val Trp Gly Tyr Leu Arg Asp Thr Leu Leu Ala Leu Ala His Leu
 210 215 220
 His Ser Gln Gly Leu Val His Leu Asp Val Lys Pro Ala Asn Ile Phe
 225 230 235 240
 Leu Gly Pro Arg Gly Arg Cys Lys Leu Gly Asp Phe Gly Leu Leu Val
 245 250 255
 Glu Leu Gly Thr Ala Gly Ala Gly Glu Val Gln Glu Gly Asp Pro Arg
 260 265 270
 Tyr Met Ala Pro Glu Leu Leu Gln Gly Ser Tyr Gly Thr Ala Ala Asp

10

20

30

40

275 280 285
 Val Phe Ser Leu Gly Leu Thr Ile Leu Glu Val Ala Cys Asn Met Glu
 290 295 300
 Leu Pro His Gly Gly Glu Trp Gln Gln Leu Arg Gln Gly Tyr Leu
 305 310 315 320
 Pro Pro Glu Phe Thr Ala Gly Leu Ser Ser Glu Leu Arg Ser Val Leu
 325 330 335
 Val Met Met Leu Glu Pro Asp Pro Lys Leu Arg Ala Thr Ala Glu Ala
 340 345 350
 Leu Leu Ala Leu Pro Val Leu Arg Gln Pro Arg Ala Trp Gly Val Leu
 355 360 365
 Trp Cys Met Ala Ala Glu Ala Leu Ser Arg Gly Trp Ala Leu Trp Gln
 370 375 380
 Ala Leu Leu Ala Leu Leu Cys Trp Leu Trp His Gly Leu Ala His Pro
 385 390 395 400
 Ala Ser Trp Leu Gln Pro Leu Gly Pro Pro Ala Thr Pro Pro Gly Ser
 405 410 415
 Pro Pro Cys Ser Leu Leu Leu Asp Ser Ser Leu Ser Ser Asn Trp Asp
 420 425 430
 Asp Asp Ser Leu Gly Pro Ser Leu Ser Pro Glu Ala Val Leu Ala Arg
 435 440 445
 Thr Val Gly Ser Thr Ser Thr Pro Arg Ser Arg Cys Thr Pro Arg Asp
 450 455 460
 Ala Leu Asp Leu Ser Asp Ile Asn Ser Glu Pro Pro Arg Gly Ser Phe
 465 470 475 480
 Pro Ser Phe Glu Pro Arg Asn Leu Leu Ser Leu Phe Glu Asp Thr Leu
 485 490 495
 Asp Pro Thr

10

<210> 13
 <211> 1700
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

20

<220>
 <221> CDS
 <222> (125)...(1585)

<400> 13
 cggaattggt ggggttcttgg tctcactgag ttctagaatg aagctgcaga ccctcgcagt 60
 gagtggttaca gctcttaagg ctctctgact gccacccctg cctgcctgcc cgccctgca 120
 caac atg cag ccc tcc ggc ctc gag ggt ccc ggc acg ttt ggt cgg tgg 169
 Met Gln Pro Ser Gly Leu Glu Gly Pro Gly Thr Phe Gly Arg Trp
 1 5 10 15
 cct ctg ctg agt ctg ctg ctc ctg ctg ctg ctg ctc cag cct gta acc 217
 Pro Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gln Pro Val Thr 30
 20 25 30
 tgt gcc tac acc acg cca ggc ccc ccc aga gcc ctc acc acg ctg ggc 265
 Cys Ala Tyr Thr Thr Pro Gly Pro Pro Arg Ala Leu Thr Thr Leu Gly 45
 35 40 45
 gcc ccc aga gcc cac acc atg ccg ggc acc tac gct ccc tgg acc aca 313
 Ala Pro Arg Ala His Thr Met Pro Gly Thr Tyr Ala Pro Ser Thr Thr 60
 50 55 60
 ctc agt agt ccc agc acc cag ggc ctg caa gag cag gca cgg gcc ctg 361
 Leu Ser Ser Pro Ser Thr Gln Gly Leu Gln Glu Gln Ala Arg Ala Leu 70 75
 65 70 75
 atg cgg gac ttc ccg ctc gtg gac ggc cac aac gac ctg ccc ctg gtc 409
 Met Arg Asp Phe Pro Leu Val Asp Gly His Asn Asp Leu Pro Leu Val 80 85 90 95
 80 85 90 95
 cta agg cag gtt tac cag aaa ggg cta cag gat gtt aac ctg cgc eat 457
 Leu Arg Gln Val Tyr Gln Lys Gly Leu Gln Asp Val Asn Leu Arg Asn

30

40

100	105	110		
ttc agc tac ggc cag acc agc ctg gac agg ctt aga gat ggc ctc gtg Phe Ser Tyr Gln Thr Ser Leu Asp Arg Leu Arg Asp Gly Leu Val 115 120 125			505	
ggc gcc cag ttc tgg tca gcc tat gtg cca tgc cag acc cag gac cgg Gly Ala Gln Phe Trp Ser Ala Tyr Val Pro Cys Gln Thr Gln Asp Arg 130 135 140			553	
gat gcc ctg cgc ctc acc ctg gag cag att gac ctc ata cgc cgc atg Asp Ala Leu Arg Leu Thr Leu Glu Gln Ile Asp Leu Ile Arg Arg Met 145 150 155			601	
tgt gcc tcc tat tct gag ctg gag ctt gtg acc tcg gct aaa gct ctg Cys Ala Ser Tyr Ser Glu Leu Glu Leu Val Thr Ser Ala Lys Ala Leu 160 165 170 175			649	10
aac gac act cag aaa ttg gcc tgc ctc atc ggt gta gag ggt ggc cac Asn Asp Thr Gln Lys Leu Ala Cys Leu Ile Gly Val Glu Gly Gly His 180 185 190			697	
tcg ctg gac aat agc ctc tcc atc tta cgt acc ttc tac atg ctg gga Ser Leu Asp Asn Ser Leu Ser Ile Leu Arg Thr Phe Tyr Met Leu Gly 195 200 205			745	
gtg cgc tac ctg acg ctc acc cac acc tgc aac aca ccc tgg gca gag Val Arg Tyr Leu Thr Leu Thr His Thr Cys Asn Thr Pro Trp Ala Glu 210 215 220			793	
agc tcc gct aag ggc gtc cac tcc ttc tac aac aac atc agc ggg ctg Ser Ser Ala Lys Gly Val His Ser Phe Tyr Asn Asn Ile Ser Gly Leu 225 230 235			841	
act gac ttt ggt gag aag gtg gtg gca gaa atg aac cgc ctg ggc atg Thr Asp Phe Gly Glu Lys Val Val Ala Glu Met Asn Arg Leu Gly Met 240 245 250 255			889	20
atg gta gac tta tcc cat gtc tca gat gct gtg gca cgg cgg gcc ctg Met Val Asp Leu Ser His Val Ser Asp Ala Val Ala Arg Arg Ala Leu 260 265 270			937	
gaa gtg tca cag gca cct gtg atc ttc tcc cac tcg gct gcc cgg ggt Glu Val Ser Gln Ala Pro Val Ile Phe Ser His Ser Ala Ala Arg Gly 275 280 285			985	
gtg tgc aac agt gct cgg aat gtt cct gat gac atc ctg cag ctt ctg Val Cys Asn Ser Ala Arg Asn Val Pro Asp Asp Ile Leu Gln Leu Leu 290 295 300			1033	
aag aag aac ggt ggc gtc gtg atg gtg tct ttg tcc atg gga gta ata Lys Lys Asn Gly Gly Val Val Met Val Ser Leu Ser Met Gly Val Ile 305 310 315			1081	30
cag tgc aac cca tca gcc aat gtg tcc act gtg gca gat cac ttc gac Gln Cys Asn Pro Ser Ala Asn Val Ser Thr Val Ala Asp His Phe Asp 320 325 330 335			1129	
cac atc aag gct gtc att gga tcc aag ttc atc ggg att ggt gga gat His Ile Lys Ala Val Ile Gly Ser Lys Phe Ile Gly Ile Gly Gly Asp 340 345 350			1177	
tat gat ggg gcc ggc aaa ttc cct cag ggg ctg gaa gac gtg tcc aca Tyr Asp Gly Ala Gly Lys Phe Pro Gln Gly Leu Glu Asp Val Ser Thr 355 360 365			1225	
tac cgg gtc ctg ata gag gag ttg ctg agt cgt gcc tgg agt gag gaa Tyr Pro Val Leu Ile Glu Glu Leu Leu Ser Arg Gly Trp Ser Glu Glu 370 375 380			1273	40

gag ctt cag ggt gtc ctt cgt gga aac ctg ctg cgg gtc ttc aga caa 1321
 Glu Leu Gln Gly Val Leu Arg Gly Asn Leu Leu Arg Val Phe Arg Gln
 385 390 395
 gtg gaa aag gta cag gaa gaa aac aaa tgg caa agc ccc ttg gag gac 1369
 Val Glu Lys Val Gln Glu Asn Lys Trp Gln Ser Pro Leu Glu Asp
 400 405 410 415
 aag ttc ccg gat gag cag ctg agc agt tcc tgc cac tcc gac ctc tca 1417
 Lys Phe Pro Asp Glu Gln Leu Ser Ser Ser Cys His Ser Asp Leu Ser
 420 425 430
 cgt ctg cgt cag aga cag agt ctg act tca ggc cag gaa ctc act gag 1465
 Arg Leu Arg Gln Arg Gln Ser Leu Thr Ser Gly Gln Glu Leu Thr Glu
 435 440 445
 att ccc ata cac tgg aca gcc aag tta cca gcc aag tgg tca gtc tca 1513
 Ile Pro Ile His Trp Thr Ala Lys Leu Pro Ala Lys Trp Ser Val Ser
 450 455 460
 gag tcc tcc ccc cac atg gcc cca gtc ctt gca gtt gtg gcc acc ttc 1561
 Glu Ser Ser Pro His Met Ala Pro Val Leu Ala Val Val Ala Thr Phe
 465 470 475
 cca gtc ctt att ctg tgg ctc tga tgacccagtt agtcctgccat gatgtcactg 1615
 Pro Val Leu Ile Leu Trp Leu *
 480 485
 tagcaagcca cagacacccc acaagttcc cctgttgtgc aggcacaaat atttcttgaa 1675
 ataaatgttt tggacataga aaaaa 1700

10

<210> 14
 <211> 486
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

20

<400> 14
 Met Gln Pro Ser Gly Leu Glu Gly Pro Gly Thr Phe Gly Arg Trp Pro
 1 5 10 15
 Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gln Pro Val Thr Cys
 20 25 30
 Ala Tyr Thr Thr Pro Gly Pro Pro Arg Ala Leu Thr Thr Leu Gly Ala
 35 40 45
 Pro Arg Ala His Thr Met Pro Gly Thr Tyr Ala Pro Ser Thr Thr Leu
 50 55 60
 Ser Ser Pro Ser Thr Gln Gly Leu Gln Glu Ala Arg Ala Leu Met
 65 70 75 80
 Arg Asp Phe Pro Leu Val Asp Gly His Asn Asp Leu Pro Leu Val Leu
 85 90 95
 Arg Gln Val Tyr Gln Lys Gly Leu Gln Asp Val Asn Leu Arg Asn Phe
 100 105 110
 Ser Tyr Gly Gln Thr Ser Leu Asp Arg Leu Arg Asp Gly Leu Val Gly
 115 120 125
 Ala Gln Phe Trp Ser Ala Tyr Val Pro Cys Gln Thr Gln Asp Arg Asp
 130 135 140
 Ala Leu Arg Leu Thr Leu Glu Gln Ile Asp Leu Ile Arg Arg Met Cys
 145 150 155 160
 Ala Ser Tyr Ser Glu Leu Glu Leu Val Thr Ser Ala Lys Ala Leu Asn
 165 170 175
 Asp Thr Gln Lys Leu Ala Cys Leu Ile Gly Val Glu Gly Gly His Ser
 180 185 190
 Leu Asp Asn Ser Leu Ser Ile Leu Arg Thr Phe Tyr Met Leu Gly Val
 195 200 205
 Arg Tyr Leu Thr Leu Thr His Thr Cys Asn Thr Pro Trp Ala Glu Ser
 210 215 220
 Ser Ala Lys Gly Val His Ser Phe Tyr Asn Asn Ile Ser Gly Leu Thr
 225 230 235 240
 Asp Phe Gly Glu Lys Val Val Ala Glu Met Asn Arg Leu Gly Met Met

30

40

```

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

```

10

```

<210> 15
<211> 1159
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

```

20

```

<220>
<221> CDS
<222> (64)...(1137)

```

```

<400> 15
cccccttaag tccctttgaa cacccttctt gcaagtaccc cagggcggtc tccgtaccca 60
gag atg gat tta cca gtg aac cta acc tcc ttt tcc ctc tcc acc ccc 108
Met Asp Leu Pro Val Asn Leu Thr Ser Phe Ser Leu Ser Thr Pro
1 5 10 15

tcc cct ttg gag acc aac cac agc ctc ggc aaa gac gac ctg cgc ccc 156
Ser Pro Leu Glu Thr Asn His Ser Leu Gly Lys Asp Asp Leu Arg Pro
20 25 30

agc tcg ccc ctg ctc tcg gtc ttc gga gtg ctt att ctc acc ttg ctg 204
Ser Ser Pro Leu Leu Ser Val Phe Gly Val Leu Ile Leu Thr Leu Leu
35 40 45

ggc ttt ctg gtg gcg gcg acg ttc gcc tgg aac ctg ctg gtg ctg gcg 252
Gly Phe Leu Val Ala Ala Thr Phe Ala Trp Asn Leu Leu Val Leu Ala
50 55 60

acc atc ctc cgt gta cgc acc ttc cac cgc gtg ccc cac aac ctg gtg 300
Thr Ile Leu Arg Val Arg Thr Phe His Arg Val Pro His Asn Leu Val
65 70 75

gca tcc atg gcc gtc tcg gat gtc ctg gtg gcc gcg ctg gtc atg ccg 348
Ala Ser Met Ala Val Ser Asp Val Leu Val Ala Ala Leu Val Met Pro
80 85 90 95

ctg agc ctg gtg cat gag ctg tcc ggg cgc cgc tgg cag cta ggt cgg 396

```

30

40

Leu Ser Leu Val His Glu Leu Ser Gly Arg Arg Trp Gln Leu Gly Arg
 100 105 110
 agg ctg tgc cag ctt tgg atc gcg tgc gac gtg ctt tgc tgc acg gcc 444
 Arg Leu Cys Gln Leu Trp Ile Ala Cys Asp Val Leu Cys Cys Thr Ala
 115 120 125
 agc atc tgg aac gtg acg gcc ata gcc ctg gac cgc tac tgg tcc atc 492
 Ser Ile Trp Asn Val Thr Ala Ile Ala Leu Asp Arg Tyr Trp Ser Ile
 130 135 140
 acg cgc cac atg gaa tac acg ctc cgc acc cgc aag tgc gtc tcc aac 540
 Thr Arg His Met Glu Tyr Thr Leu Arg Thr Arg Lys Cys Val Ser Asn
 145 150 155
 gtc atg atc gcg ctc acc tgg gca ctc tcc gct gtc atc tct ctg gcc 588
 Val Met Ile Ala Leu Thr Trp Ala Leu Ser Ala Val Ile Ser Leu Ala
 160 165 170 175
 ccg ctg ctt ttt ggc tgg gga gag acg tac tct gag ggc agc gag gag 636
 Pro Leu Leu Phe Gly Trp Gly Glu Thr Tyr Ser Glu Gly Ser Glu Glu
 180 185 190
 tgc cag gta agc cgc gag cct tcc tac gcc gtg ttc tcc acc gta ggc 684
 Cys Gln Val Ser Arg Glu Pro Ser Tyr Ala Val Phe Ser Thr Val Gly
 195 200 205
 gcc ttc tac ctg ccg ctc tgt gtg gtg ctc ttc gtg tac tgg aag atc 732
 Ala Phe Tyr Leu Pro Leu Cys Val Val Leu Phe Val Tyr Trp Lys Ile
 210 215 220
 tac aag gct gcc aag ttc cgc gtg ggc tcc agg aag acc aat agc gtc 780
 Tyr Lys Ala Ala Lys Phe Arg Val Gly Ser Arg Lys Thr Asn Ser Val
 225 230 235
 tca ccc ata tcc gaa gct gtg gag gtg aag gac tct gcc aaa cag ccc 828
 Ser Pro Ile Ser Glu Ala Val Glu Val Lys Asp Ser Ala Lys Gln Pro
 240 245 250 255
 cag atg gtg ttc acg gtc cgc cac gcc acc gtc acc ttc cag cca gaa 876
 Glu Met Val Phe Thr Val Arg His Ala Thr Val Thr Phe Gln Pro Glu
 260 265 270
 ggg gac acg tgg cgg gag cag aag gag cag cgg gcc gcc ctc atg gtg 924
 Gly Asp Thr Trp Arg Glu Gln Lys Glu Gln Arg Ala Ala Leu Met Val
 275 280 285
 ggc atc ctc att ggc gtg ttc gtg ctc tgc tgg atc ccc ttc ttt ctc 972
 Gly Ile Leu Ile Gly Val Phe Val Leu Cys Trp Ile Pro Phe Phe Leu
 290 295 300
 acc gag ctc atc agt ccc ctc tgc tcc tgt gac atc ccc gcc atc tgg 1020
 Thr Glu Leu Ile Ser Pro Leu Cys Ser Cys Asp Ile Pro Ala Ile Trp
 305 310 315
 aaa agc atc ttc ctg tgg ctt ggc tac tcc aac tcc ttc ttt aac ccc 1068
 Lys Ser Ile Phe Leu Trp Leu Gly Tyr Ser Asn Ser Phe Phe Asn Pro
 320 325 330 335
 ctg atc tat acg gct ttc aac aag aac tac aac agc gcc ttc aag aac 1116
 Leu Ile Tyr Thr Ala Phe Asn Lys Asn Tyr Asn Ser Ala Phe Lys Asn
 340 345 350
 ttc ttt tct agg caa cac tga gggagagga ttgatggaat tc 1159
 Phe Phe Ser Arg Gln His *
 355

<210> 16

10

20

30

40

<211> 357
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 16
 Met Asp Leu Pro Val Asn Leu Thr Ser Phe Ser Leu Ser Thr Pro Ser
 1 5 10 15
 Pro Leu Glu Thr Asn His Ser Leu Gly Lys Asp Asp Leu Arg Pro Ser
 20 25 30
 Ser Pro Leu Leu Ser Val Phe Gly Val Leu Ile Leu Thr Leu Leu Gly
 35 40 45
 Phe Leu Val Ala Ala Thr Phe Ala Trp Asn Leu Leu Val Leu Ala Thr
 50 55 60
 Ile Leu Arg Val Arg Thr Phe His Arg Val Pro His Asn Leu Val Ala
 65 70 75 80
 Ser Met Ala Val Ser Asp Val Leu Val Ala Leu Val Met Pro Leu
 85 90 95
 Ser Leu Val His Glu Leu Ser Gly Arg Arg Trp Gln Leu Gly Arg Arg
 100 105 110
 Leu Cys Gln Leu Trp Ile Ala Cys Asp Val Leu Cys Cys Thr Ala Ser
 115 120 125
 Ile Trp Asn Val Thr Ala Ile Ala Leu Asp Arg Tyr Trp Ser Ile Thr
 130 135 140
 Arg His Met Glu Tyr Thr Leu Arg Thr Arg Lys Cys Val Ser Asn Val
 145 150 155 160
 Met Ile Ala Leu Thr Trp Ala Leu Ser Ala Val Ile Ser Leu Ala Pro
 165 170 175
 Leu Leu Phe Gly Trp Gly Glu Thr Tyr Ser Glu Gly Ser Glu Glu Cys
 180 185 190
 Gln Val Ser Arg Glu Pro Ser Tyr Ala Val Phe Ser Thr Val Gly Ala
 195 200 205
 Phe Tyr Leu Pro Leu Cys Val Val Leu Phe Val Tyr Trp Lys Ile Tyr
 210 215 220
 Lys Ala Ala Lys Phe Arg Val Gly Ser Arg Lys Thr Asn Ser Val Ser
 225 230 235 240
 Pro Ile Ser Glu Ala Val Glu Val Lys Asp Ser Ala Lys Gln Pro Gln
 245 250 255
 Met Val Phe Thr Val Arg His Ala Thr Val Thr Phe Gln Pro Glu Gly
 260 265 270
 Asp Thr Trp Arg Glu Gln Lys Glu Gln Arg Ala Ala Leu Met Val Gly
 275 280 285
 Ile Leu Ile Gly Val Phe Val Leu Cys Trp Ile Pro Phe Phe Leu Thr
 290 295 300
 Glu Leu Ile Ser Pro Leu Cys Ser Cys Asp Ile Pro Ala Ile Trp Lys
 305 310 315 320
 Ser Ile Phe Leu Trp Leu Gly Tyr Ser Asn Ser Phe Phe Asn Pro Leu
 325 330 335
 Ile Tyr Thr Ala Phe Asn Lys Asn Tyr Asn Ser Ala Phe Lys Asn Phe
 340 345 350
 Phe Ser Arg Gln His
 355

10

20

<210> 17
 <211> 1077
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)...(1077)

<400> 17
 atg tcg gtc tgc tac cgt ccc cca ggg aac gag aca ctg ctg agc tgg 48
 Met Ser Val Cys Tyr Arg Pro Pro Gly Asn Glu Thr Leu Leu Ser Trp
 1 5 10 15
 aag act tcg cgg gcc aca gcc aca gcc ttc ctg ctg ctg gcg gcg ctg 96
 Lys Thr Ser Arg Ala Thr Gly Thr Ala Phe Leu Leu Leu Ala Ala Leu

30

40

20	25	30	
ctg ggg ctg cct ggc aac ggc ttc gtg gtg tgg agc ttg gcg ggc tgg Leu Gly Leu Pro Gly Asn Gly Phe Val Val Trp Ser Leu Ala Gly Trp 35 40 45			144
cgg cct gca cgg ggg cga ccg ctg gcg gcc acg ctt gtg ctg cac ctg Arg Pro Ala Arg Gly Arg Pro Leu Ala Ala Thr Leu Val Leu His Leu 50 55 60			192
gcg ctg gcc gac ggc gcg gtg ctg ctg ctc acg ccg ctc ttt gtg gcc Ala Leu Ala Asp Gly Ala Val Leu Leu Leu Thr Pro Leu Phe Val Ala 65 70 75 80			240
ttc ctg acc cgg cag gcc tgg ccg ctg ggc cag gcg ggc tgc aag gcg Phe Leu Thr Arg Gln Ala Trp Pro Leu Gly Gln Ala Gly Cys Lys Ala 85 90 95			288
gtg tac tac gtg tgc gcg ctc agc atg tac gcc agc gtg ctg ctc acc Val Tyr Tyr Val Cys Ala Leu Ser Met Tyr Ala Ser Val Leu Leu Thr 100 105 110			336
ggc ctg ctc agc ctg cag cgc tgc ctc gca gtc acc cgc ccc ttc ctg Gly Leu Leu Ser Leu Gln Arg Cys Leu Ala Val Thr Arg Pro Phe Leu 115 120 125			384
gcg cct cgg ctg cgc agc ccg gcc ctg gcc cgc cgc ctg ctg ctg gcg Ala Pro Arg Leu Arg Ser Pro Ala Leu Ala Arg Arg Leu Leu Leu Ala 130 135 140			432
gtc tgg ctg gcc gcc ctg ttg ctc gcc gtc ccg gcc gcc gtc tac cgc Val Trp Leu Ala Ala Leu Leu Leu Ala Val Pro Ala Ala Val Tyr Arg 145 150 155 160			480
cac ctg tgg agg gac cgc gta tgc cag ctg tgc cac ccg tgc ccg gtc His Leu Trp Arg Asp Arg Val Cys Gln Leu Cys His Pro Ser Pro Val 165 170 175			528
cac gcc gcc gcc cac ctg agc ctg gag act ctg acc gct ttc gtg ctt His Ala Ala Ala His Leu Ser Leu Glu Thr Leu Thr Ala Phe Val Leu 180 185 190			576
cct ttc ggg ctg atg ctc ggc tgc tac agc gtg acg ctg gca cgg ctg Pro Phe Gly Leu Met Leu Gly Cys Tyr Ser Val Thr Leu Ala Arg Leu 195 200 205			624
cgg gcc gcc cgc tgg ggc tcc ggg cgg cac ggg gcg cgg gtg gcc cgg Arg Gly Ala Arg Trp Gly Ser Gly Arg His Gly Ala Arg Val Gly Arg 210 215 220			672
ctg gtg agc gcc atc gtg ctt gcc ttc gcc ttg ctc tgg gcc ccc tac Leu Val Ser Ala Ile Val Leu Ala Phe Gly Leu Leu Trp Ala Pro Tyr 225 230 235 240			720
cac gca gtc aac ctt ctg cag gcg gtc gca gcg ctg gct cca ccg gaa His Ala Val Asn Leu Leu Gln Ala Val Ala Ala Leu Ala Pro Pro Glu 245 250 255			768
ggg gcc ttg gcg aag ctg ggc gga gcc ggc cag gcg gcg cga gcg gga Gly Ala Leu Ala Lys Leu Gly Gly Ala Gly Gln Ala Ala Arg Ala Gly 260 265 270			816
act acg gcc ttg gcc ttc ttc agt tct agc gtc aac ccg gtg ctc tac Thr Thr Ala Leu Ala Phe Phe Ser Ser Ser Val Asn Pro Val Leu Tyr 275 280 285			864
gtc ttc acc gct gga gat ctg ctg ccc cgg gca ggt ccc cgt ttc ctc Val Phe Thr Ala Gly Asp Leu Leu Pro Arg Ala Gly Pro Arg Phe Leu 290 295 300			912

10

20

30

40

acg cgg ctc ttc gaa ggc tct ggg gag gcc cga ggg ggc ggc cgc tct 960
 Thr Arg Leu Phe Glu Gly Ser Gly Glu Ala Arg Gly Gly Gly Arg Ser
 305 310 315 320
 agg gaa ggg acc atg gag ctc cga act acc cct cag ctg aaa gtg gtg 1008
 Arg Glu Gly Thr Met Glu Leu Arg Thr Thr Pro Gln Leu Lys Val Val
 325 330 335
 ggg cag ggc cgc ggc aat gga gac ccg ggg ggt ggg atg gag aag gac 1056
 Gly Gln Gly Arg Gly Asn Gly Asp Pro Gly Gly Gly Met Glu Lys Asp
 340 345 350
 ggt ccg gaa tgg gac ctt tga 1077
 Gly Pro Glu Trp Asp Leu *
 355

10

<210> 18
 <211> 358
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 18
 Met Ser Val Cys Tyr Arg Pro Pro Gly Asn Glu Thr Leu Leu Ser Trp
 1 5 10 15
 Lys Thr Ser Arg Ala Thr Gly Thr Ala Phe Leu Leu Leu Ala Ala Leu
 20 25 30
 Leu Gly Leu Pro Gly Asn Gly Phe Val Val Trp Ser Leu Ala Gly Trp
 35 40 45
 Arg Pro Ala Arg Gly Arg Pro Leu Ala Ala Thr Leu Val Leu His Leu
 50 55 60
 Ala Leu Ala Asp Gly Ala Val Leu Leu Leu Thr Pro Leu Phe Val Ala
 65 70 75 80
 Phe Leu Thr Arg Gln Ala Trp Pro Leu Gly Gln Ala Gly Cys Lys Ala
 85 90 95
 Val Tyr Tyr Val Cys Ala Leu Ser Met Tyr Ala Ser Val Leu Leu Thr
 100 105 110
 Gly Leu Leu Ser Leu Gln Arg Cys Leu Ala Val Thr Arg Pro Phe Leu
 115 120 125
 Ala Pro Arg Leu Arg Ser Pro Ala Leu Ala Arg Arg Leu Leu Leu Ala
 130 135 140
 Val Trp Leu Ala Ala Leu Leu Leu Ala Val Pro Ala Ala Val Tyr Arg
 145 150 155 160
 His Leu Trp Arg Asp Arg Val Cys Gln Leu Cys His Pro Ser Pro Val
 165 170 175
 His Ala Ala Ala His Leu Ser Leu Glu Thr Leu Thr Ala Phe Val Leu
 180 185 190
 Pro Phe Gly Leu Met Leu Gly Cys Tyr Ser Val Thr Leu Ala Arg Leu
 195 200 205
 Arg Gly Ala Arg Trp Gly Ser Gly Arg His Gly Ala Arg Val Gly Arg
 210 215 220
 Leu Val Ser Ala Ile Val Leu Ala Phe Gly Leu Leu Trp Ala Pro Tyr
 225 230 235 240
 His Ala Val Asn Leu Leu Gln Ala Val Ala Ala Leu Ala Pro Pro Glu
 245 250 255
 Gly Ala Leu Ala Lys Leu Gly Gly Ala Gly Gln Ala Ala Arg Ala Gly
 260 265 270
 Thr Thr Ala Leu Ala Phe Phe Ser Ser Val Asn Pro Val Leu Tyr
 275 280 285
 Val Phe Thr Ala Gly Asp Leu Leu Pro Arg Ala Gly Pro Arg Phe Leu
 290 295 300
 Thr Arg Leu Phe Glu Gly Ser Gly Glu Ala Arg Gly Gly Gly Arg Ser
 305 310 315 320
 Arg Glu Gly Thr Met Glu Leu Arg Thr Thr Pro Gln Leu Lys Val Val
 325 330 335
 Gly Gln Gly Arg Gly Asn Gly Asp Pro Gly Gly Gly Met Glu Lys Asp
 340 345 350
 Gly Pro Glu Trp Asp Leu

20

30

40

355

```

<210> 19
<211> 1634
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (100)...(1275)

<400> 19
ctgcaggcaa gcggtcgggt ggggagggag ggcgcaggcg gcgggtgcgc gaggagaaag 60
ccccagccct ggcagcccca ctggccccc tcagctggg atg ttc ccc aat ggc 114
                                     Met Phe Pro Asn Gly
                                     1 5

acc gcc tcc tct cct tcc tcc tct cct agc ccc agc cgg ggc agc tgc 162
Thr Ala Ser Ser Pro Ser Ser Ser Pro Ser Pro Ser Pro Gly Ser Cys
                                     10 15 20

ggc gaa ggc ggc ggc agc agg ggc ccc ggg gcc ggc gct gcg gac ggc 210
Gly Glu Gly Gly Ser Arg Gly Pro Gly Ala Gly Ala Ala Asp Gly
                                     25 30 35

atg gag gag cca ggg cga aat gcg tcc cag aac ggg acc ttg agc gag 258
Met Glu Glu Pro Gly Arg Asn Ala Ser Gln Asn Gly Thr Leu Ser Glu
                                     40 45 50

ggc cag ggc agc gcc atc ctg atc tct ttc atc tac tcc gtg gtg tgc 306
Gly Gln Gly Ser Ala Ile Leu Ile Ser Phe Ile Tyr Ser Val Val Cys
                                     55 60 65

ctg gtg ggg ctg tgt ggg aac tct atg gtc atc tac gtg atc ctg cgc 354
Leu Val Gly Leu Cys Gly Asn Ser Met Val Ile Tyr Val Ile Leu Arg
                                     70 75 80 85

tat gcc aag atg aag acg gcc acc aac atc tac atc cta aat ctg gcc 402
Tyr Ala Lys Met Lys Thr Ala Thr Asn Ile Tyr Ile Leu Asn Leu Ala
                                     90 95 100

att gct gat gag ctg ctc atg ctc agc gtg ccc ttc cta gtc acc tcc 450
Ile Ala Asp Gly Leu Leu Met Leu Ser Val Pro Phe Leu Val Thr Ser
                                     105 110 115

acg ttg ttg cgc cac tgg ccc ttc ggt gcg ctg ctc tgc cgc ctc gtg 498
Thr Leu Leu Arg His Trp Pro Phe Gly Ala Leu Leu Cys Arg Leu Val
                                     120 125 130

ctc agc gtg gac gcg gtc aac atg ttc acc agc atc tac tgt ctg act 546
Leu Ser Val Asp Ala Val Asn Met Phe Thr Ser Ile Tyr Cys Leu Thr
                                     135 140 145

gtg ctc agc gtg gac cgc tac gtg gcc gtg gtg cat ccc atc aag gcg 594
Val Leu Ser Val Asp Arg Tyr Val Ala Val Val His Pro Ile Lys Ala
                                     150 155 160 165

gcc cgc tac cgc cgg ccc acc gtg gcc aag gta gta aac ctg ggc gtg 642
Ala Arg Tyr Arg Arg Pro Thr Val Ala Lys Val Val Asn Leu Gly Val
                                     170 175 180

tgg gtg cta tgg ctg ctc gtc atc ctg ccc atc gtg gtc ttc tct cgc 690
Trp Val Leu Ser Leu Leu Val Ile Leu Pro Ile Val Val Phe Ser Arg
                                     185 190 195

acc gcg gcc aac agc gac ggc acg gtg gct tgc aac atg ctc atg cca 738
Thr Ala Ala Asn Ser Asp Gly Thr Val Ala Cys Asn Met Leu Met Pro
                                     200 205 210

```

10

20

30

40

gag ccc gct caa cgc tgg ctg gtg ggc ttc gtg ttg tac aca ttt ctc 786
 Glu Pro Ala Gln Arg Trp Leu Val Gly Phe Val Leu Tyr Thr Phe Leu
 215 220 225
 atg ggc ttc ctg ctg ccc gtg ggg gct atc tgc ctg tgc tac gtg ctc 834
 Met Gly Phe Leu Leu Pro Val Gly Ala Ile Cys Leu Cys Tyr Val Leu
 230 235 240 245
 atc att gct aag atg cgc atg gtg gcc ctc aag gcc ggc tgg cag cag 882
 Ile Ile Ala Lys Met Arg Met Val Ala Leu Lys Ala Gly Trp Gln Gln
 250 255 260
 cgc aag cgc tgc gag cgc aag atc acc tta atg gtg atg atg gtg gtg 930
 Arg Lys Arg Ser Glu Arg Lys Ile Thr Leu Met Val Met Met Val Val
 265 270 275
 atg gtg ttt gtc atc tgc tgg atg cct ttc tac gtg gtg cag ctg gtt 978
 Met Val Phe Val Ile Cys Trp Met Pro Phe Tyr Val Val Gln Leu Val
 280 285 290
 aac gtg ttt gct gag cag gac gac gcc acg gtg agt cag ctg tgc gtc 1026
 Asn Val Phe Ala Glu Gln Asp Asp Ala Thr Val Ser Gln Leu Ser Val
 295 300 305
 atc ctc ggc tat gcc aac agc tgc gcc aac ccc atc ctc tat ggc ttt 1074
 Ile Leu Gly Tyr Ala Asn Ser Cys Ala Asn Pro Ile Leu Tyr Gly Phe
 310 315 320 325
 ctc tca gac aac ttc aag cgc tct ttc caa cgc atc cta tgc ctc agc 1122
 Leu Ser Asp Asn Phe Lys Arg Ser Phe Gln Arg Ile Leu Cys Leu Ser
 330 335 340
 tgg atg gac aac gcc gcg gag gag ccg gtt gac tat tac gcc acc gcg 1170
 Trp Met Asp Asn Ala Ala Glu Glu Pro Val Asp Tyr Tyr Ala Thr Ala
 345 350 355
 ctc aag agc cgt gcc tac agt gtg gaa gac ttc caa cct gag aac ctg 1218
 Leu Lys Ser Arg Ala Tyr Ser Val Glu Asp Phe Gln Pro Glu Asn Leu
 360 365 370
 gag tcc ggc ggc gtc ttc cgt aat ggc acc tgc acg tcc cgg atc acg 1266
 Glu Ser Gly Gly Val Phe Arg Asn Gly Thr Cys Thr Ser Arg Ile Thr
 375 380 385
 acg ctc tga gccggggcca cgcaggggct ctgagcccg gccacgcagg 1315
 Thr Leu *
 390
 ggccctgagc caaaagaggg ggagaatgag aagggaaggg cgggtgcgaa agggacggta 1375
 tccagggcgc cagggtgctg tcgggataac gtggggctag gacactgaca gcctttgatg 1435
 gaggaaccca agaaaggggc gcgacaatgg tagaagtgg agcttttgctt ataaactggg 1495
 aaggccttca ggctaccttt ttctgggtct cccactttct gtcccttccct ccaactgcgt 1555
 tgctcctctg accctccttc ttttttcccc accctgcaac ttctatcctt tcttccgcac 1615
 cgtcccgcca gtgcagatc 1634
 <210> 20
 <211> 391
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 20
 Met Phe Pro Asn Gly Thr Ala Ser Ser Pro Ser Ser Ser Pro Ser Pro
 1 5 10 15
 Ser Pro Gly Ser Cys Gly Glu Gly Gly Gly Ser Arg Gly Pro Gly Ala
 20 25 30
 Gly Ala Ala Asp Gly Met Glu Glu Pro Gly Arg Asn Ala Ser Gln Asn
 35 40 45
 Gly Thr Leu Ser Glu Gly Gln Gly Ser Ala Ile Leu Ile Ser Phe Ile

10

20

30

40

```

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

```

```

<210> 21
<211> 1564
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

```

```

<220>
<221> CDS
<222> (154)...(1431)

```

```

<400> 21
cctcccttca ggaagtttga ggctgagacc cgaagagacc tgggtgcaag cctccaggca 60
ccctgaaggg agtgggctga gggctggccc aagctccctc ctctccctct gtagagccta 120
ggatgccctc ctgctgcagc ggctcctgag ctc atg gag ccc tca gcc acc cca 174
Met Glu Pro Ser Ala Thr Pro
1 5

ggg gcc cag atg ggg gtc ccc cct ggc agc aga gag ccg tcc cct gtc 222
Gly Ala Gln Met Gly Val Pro Pro Gly Ser Arg Glu Pro Ser Pro Val
10 15 20

cct cca gac tat gaa gat gag ttt ctc cgc tat ctg tgg cgt gat tat 270
Pro Pro Asp Tyr Glu Asp Glu Phe Leu Arg Tyr Leu Trp Arg Asp Tyr
25 30 35

```

10

20

30

40

ctg tac cca aaa cag tat gag tgg gtc ctc atc gca gcc tat gtg gct 318
 Leu Tyr Pro Lys Gln Tyr Glu Trp Val Leu Ile Ala Ala Tyr Val Ala 55
 40 45 50

gtg ttc gtc gtg gcc ctg gtg ggc aac acg ctg gtc tgc ctg gcc gtg 366
 Val Phe Val Val Ala Leu Val Gly Asn Thr Leu Val Cys Leu Ala Val 70
 60 65

tgg cgg aac cac cac atg agg aca gtc acc aac tac ttc att gtc aac 414
 Trp Arg Asn His His Met Arg Thr Val Thr Asn Tyr Phe Ile Val Asn 85
 75 80

ctg tcc ctg gct gac gtt ctg gtg act gct atc tgc ctg ccg gcc agc 462
 Leu Ser Leu Ala Asp Val Leu Val Thr Ala Ile Cys Leu Pro Ala Ser 100
 90 95

ctg ctg gtg gac atc act gag tcc tgg ctg ttc ggc cat gcc ctc tgc 510
 Leu Leu Val Asp Ile Thr Glu Ser Trp Leu Phe Gly His Ala Leu Cys 115
 105 110

aag gtc atc ccc tat cta cag gct gtg tcc gtg tca gtg gca gtg cta 558
 Lys Val Ile Pro Tyr Leu Gln Ala Val Ser Val Ser Val Ala Val Leu 135
 120 125 130

act ctc agc ttc atc gcc ctg gac cgc tgg tat gcc atc tgc cac cca 606
 Thr Leu Ser Phe Ile Ala Leu Asp Arg Trp Tyr Ala Ile Cys His Pro 150
 140 145

cta ttg ttc aag agc aca gcc cgg cgg gcc cgt ggc tcc atc ctg ggc 654
 Leu Leu Phe Lys Ser Thr Ala Arg Arg Ala Arg Gly Ser Ile Leu Gly 165
 155 160

atc tgg gct gtg tgc ctg gcc atc atg gtg ccc cag gct gca gtc atg 702
 Ile Trp Ala Val Ser Leu Ala Ile Met Val Pro Gln Ala Ala Val Met 180
 170 175

gaa tgc agc agt gtg ctg cct gag cta gcc aac cgc aca cgg ctc ttc 750
 Glu Cys Ser Ser Val Leu Pro Glu Leu Ala Asn Arg Thr Arg Leu Phe 195
 185 190

tca gtc tgt gat gaa cgc tgg gca gat gac ctc tat ccc aag atc tac 798
 Ser Val Cys Asp Glu Arg Trp Ala Asp Asp Leu Tyr Pro Lys Ile Tyr 215
 200 205 210

cac agt tgc ttc ttt att gtc acc tac ctg gcc cca ctg ggc ctc atg 846
 His Ser Cys Phe Phe Ile Val Thr Tyr Leu Ala Pro Leu Gly Leu Met 230
 220 225

gcc atg gcc tat ttc cag ata ttc cgc aag ctc tgg ggc cgc cag atc 894
 Ala Met Ala Tyr Phe Gln Ile Phe Arg Lys Leu Trp Gly Arg Gln Ile 245
 235 240

ccc ggc acc acc tca gca ctg gtg cgg aac tgg aag cgc ccc tca gac 942
 Pro Gly Thr Thr Ser Ala Leu Val Arg Asn Trp Lys Arg Pro Ser Asp 260
 250 255

cag ctg ggg gac ctg gag cag ggc ctg agt gga gag ccc cag ccc cgg 990
 Gln Leu Gly Asp Leu Glu Gln Gly Leu Ser Gly Glu Pro Gln Pro Arg 275
 265 270

ggc cgc gcc ttc ctg gct gaa gtg aag cag atg cgt gca cgg agg aag 1038
 Gly Arg Ala Phe Leu Ala Glu Val Lys Gln Met Arg Ala Arg Arg Lys 295
 280 285 290

aca gcc aag atg ctg atg gtg gtg ctg ctg gtc ttc gcc ctc tgc tac 1086
 Thr Ala Lys Met Leu Met Val Val Leu Leu Val Phe Ala Leu Cys Tyr 310
 300 305

ctg ccc atc agc gtc ctc aat gtc ctt aag agg gtg ttc ggg atg ttc 1134

10

20

30

40

Leu Pro Ile Ser Val Leu Asn Val Leu Lys Arg Val Phe Gly Met Phe
 315 320 325
 cgc caa gcc agt gac cgc gaa gct gtc tac gcc tgc ttc acc ttc tcc 1182
 Arg Gln Ala Ser Asp Arg Glu Ala Val Tyr Ala Cys Phe Thr Phe Ser
 330 335 340
 cac tgg ctg gtg tac gcc aac agc gct gcc aac ccc atc atc tac aac 1230
 His Trp Leu Val Tyr Ala Asn Ser Ala Ala Asn Pro Ile Ile Tyr Asn
 345 350 355
 ttc ctc agt ggc aaa ttc cgg gag cag ttt aag gct gcc ttc tcc tgc 1278
 Phe Leu Ser Gly Lys Phe Arg Glu Gln Phe Lys Ala Ala Phe Ser Cys
 360 365 370 375
 tgc ctg cct ggc ctg ggt ccc tgc ggc tct ctg aag gcc cct agt ccc 1326
 Cys Leu Pro Gly Leu Gly Pro Cys Gly Ser Leu Lys Ala Pro Ser Pro
 380 385 390
 cgc tcc tct gcc agc cac aag tcc ttg tcc ttg cag agc cga tgc tcc 1374
 Arg Ser Ser Ala Ser His Lys Ser Leu Ser Leu Gln Ser Arg Cys Ser
 395 400 405
 atc tcc aaa atc tct gag cat gtg gtg ctc acc agc gtc acc aca gtg 1422
 Ile Ser Lys Ile Ser Glu His Val Val Leu Thr Ser Val Thr Thr Val
 410 415 420
 ctg ccc tga gcgagggctg cccctggaggc tccggctcgg gggatctgcc 1471
 Leu Pro *
 425
 cctaccctctc atggaaagac agctggatgt ggtgaaaggc tgtggcttca gtccctgggtt 1531
 tctgcctgtg tgactctgga taagtcactt cct 1564
 <210> 22
 <211> 425
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 22
 Met Glu Pro Ser Ala Thr Pro Gly Ala Gln Met Gly Val Pro Pro Gly
 1 5 10 15
 Ser Arg Glu Pro Ser Pro Val Pro Pro Asp Tyr Glu Asp Glu Phe Leu
 20 25 30
 Arg Tyr Leu Trp Arg Asp Tyr Leu Tyr Pro Lys Gln Tyr Glu Trp Val
 35 40 45
 Leu Ile Ala Ala Tyr Val Ala Val Phe Val Val Ala Leu Val Gly Asn
 50 55 60
 Thr Leu Val Cys Leu Ala Val Trp Arg Asn His His Met Arg Thr Val
 65 70 75 80
 Thr Asn Tyr Phe Ile Val Asn Leu Ser Leu Ala Asp Val Leu Val Thr
 85 90 95
 Ala Ile Cys Leu Pro Ala Ser Leu Leu Val Asp Ile Thr Glu Ser Trp
 100 105 110
 Leu Phe Gly His Ala Leu Cys Lys Val Ile Pro Tyr Leu Gln Ala Val
 115 120 125
 Ser Val Ser Val Ala Val Leu Thr Leu Ser Phe Ile Ala Leu Asp Arg
 130 135 140
 Trp Tyr Ala Ile Cys His Pro Leu Leu Phe Lys Ser Thr Ala Arg Arg
 145 150 155 160
 Ala Arg Gly Ser Ile Leu Gly Ile Trp Ala Val Ser Leu Ala Ile Met
 165 170 175
 Val Pro Gln Ala Ala Val Met Glu Cys Ser Ser Val Leu Pro Glu Leu
 180 185 190
 Ala Asn Arg Thr Arg Leu Phe Ser Val Cys Asp Glu Arg Trp Ala Asp
 195 200 205
 Asp Leu Tyr Pro Lys Ile Tyr His Ser Cys Phe Phe Ile Val Thr Tyr
 210 215 220
 Leu Ala Pro Leu Gly Leu Met Ala Met Ala Tyr Phe Gln Ile Phe Arg

10

20

30

40

```

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

```

```

<210> 23
<211> 4632
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

```

```

<220>
<221> CDS
<222> (225) ... (3581)
<221> misc_feature
<222> (1) ... (4632)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 23
cacgcgtccg cccacgcgtc cgcccacgcg tccgagcccc ctttcaagcc ttagcttccg 60
gctccaagcc gacccctcc cctccctgt ccccttcccc ttctcccatc cctctctcgg 120
ccacagcgtc ttgttagtcc tctccctcta ctccgcata ttttttttct ttctccctcc 180
tctcctccat ttgttggttg atgtttccca ctctttgagg aagg atg gtt gat ttg 236
                                     Met Val Asp Leu
                                     1

gag agc gaa gtg ccc cct ctg cct ccc agg tac agg ttt cga gat ttg 284
Glu Ser Glu Val Pro Pro Leu Pro Pro Arg Tyr Arg Phe Arg Asp Leu
5      10      15

ctg cta gcg gac caa gga tgg caa aac gat gac aga gta caa gtt gaa 332
Leu Leu Gly Asp Gln Gly Trp Gln Asn Asp Asp Arg Val Gln Val Glu
      25      30      35

ttc tat atg aat gaa aat aca ttt aaa gaa aga cta aaa tta ttt ttc 380
Phe Tyr Met Asn Glu Asn Thr Phe Lys Glu Arg Leu Lys Leu Phe Phe
      40      45      50

ata aaa aac cag aga tca agt cta agg ata cgc ctg ttc aat ttt tct 428
Ile Lys Asn Gln Arg Ser Ser Leu Arg Ile Arg Leu Phe Asn Phe Ser
      55      60      65

ctc aaa tta cta agc tgc tta tta tac ata atc cga gta cta cta gaa 476
Leu Lys Leu Leu Ser Cys Leu Leu Tyr Ile Ile Arg Val Leu Leu Glu
      70      75      80

aac cct tca caa gga aat gaa tgg tct cat atc ttt tgg gtg aac aga 524

```

10

20

30

40

Asn Pro Ser Gln Gly Asn Glu Trp Ser His Ile Phe Trp Val Asn Arg	
85 90 95 100	
agt cta cct ttg tgg ggc tta cag gtt tca gtg gca ttg ata agt ctg	572
Ser Leu Pro Leu Trp Gly Leu Gln Val Ser Val Ala Leu Ile Ser Leu	
105 110 115	
ttt gaa aca ata tta ctt ggt tat ctt agt tat aag gga aac atc tgg	620
Phe Glu Thr Ile Leu Leu Gly Tyr Leu Ser Tyr Lys Gly Asn Ile Trp	
120 125 130	
gaa cag att tta cga ata ccc ttc atc ttg gaa ata att aat gca gtt	668
Glu Gln Ile Leu Arg Ile Pro Phe Ile Leu Glu Ile Ile Asn Ala Val	
135 140 145	
ccc ttc att atc tca ata ttc tgg cct tcc tta agg aat cta ttt gtc	716
Pro Phe Ile Ile Ser Ile Phe Trp Pro Ser Leu Arg Asn Leu Phe Val	
150 155 160	
cca gtc ttt ctg aac tgt tgg ctt gcc aaa cat gcc ttg gaa aat atg	764
Pro Val Phe Leu Asn Cys Trp Leu Ala Lys His Ala Leu Glu Asn Met	
165 170 175 180	
att aat gat cta cac aga gcc att cag cgt aca cag tct gca atg ttt	812
Ile Asn Asp Leu His Arg Ala Ile Gln Arg Thr Gln Ser Ala Met Phe	
185 190 195	
aat caa gtt ttg att tta ata tct aca tta cta tgc ctt atc ttc acc	860
Asn Gln Val Leu Ile Leu Ile Ser Thr Leu Leu Cys Leu Ile Phe Thr	
200 205 210	
tgc att tgt ggg atc caa cat ctg gaa cga ata gga aag agg ctg aat	908
Cys Ile Cys Gly Ile Gln His Leu Glu Arg Ile Gly Lys Arg Leu Asn	
215 220 225	
ctc ttt gac tcc ctt tat ttc tgc att gtg acg ttt tct act gtg ggc	956
Leu Phe Asp Ser Leu Tyr Phe Cys Ile Val Thr Phe Ser Thr Val Gly	
230 235 240	
ttc ggg gat gtc act cct gaa aca tgg tcc tcc aag ctt ttt gta gtt	1004
Phe Gly Asp Val Thr Pro Glu Thr Trp Ser Ser Lys Leu Phe Val Val	
245 250 255 260	
gct atg att tgt gtt gct ctt gtg gtt cta ccc ata cag ttt gaa cag	1052
Ala Met Ile Cys Val Ala Leu Val Val Pro Ile Gln Phe Glu Gln	
265 270 275	
ctg gct tat ttg tgg atg gag aga caa aag tca gga gga aac tat agt	1100
Leu Ala Tyr Leu Trp Met Glu Arg Gln Lys Ser Gly Gly Asn Tyr Ser	
280 285 290	
cga cat aga gct caa act gaa aag cat gtc gtc ctg tgt gtc agc tca	1148
Arg His Arg Ala Gln Thr Glu Lys His Val Val Leu Cys Val Ser Ser	
295 300 305	
ctg aag att gat tta ctt atg gat ttt tta aat gaa ttc tat gct cat	1196
Leu Lys Ile Asp Leu Leu Met Asp Phe Leu Asn Glu Phe Tyr Ala His	
310 315 320	
cct agg ctc cag gat tat tat gtg gtg att ttg tgt cct act gaa atg	1244
Pro Arg Leu Gln Asp Tyr Tyr Val Val Ile Leu Cys Pro Thr Glu Met	
325 330 335 340	
gat gta cag gtt cga agg gta ctg cag att cca atg tgg tcc caa cga	1292
Asp Val Glu Val Arg Arg Val Leu Gln Ile Pro Met Trp Ser Gln Arg	
345 350 355	
ggt atc tac ctt caa ggt tca gcc ctt aaa gat caa gac cta ttg aga	1340
Val Ile Tyr Leu Gln Gly Ser Ala Leu Lys Asp Gln Asp Leu Leu Arg	

10

20

30

40

360	365	370	
gca aag atg gat gac gct gag gcc tgt ttt att ctc agt agc cgt tgt Ala Lys Met Asp Asp Ala Glu Ala Cys Phe Ile Leu Ser Ser Arg Cys 375 380 385			1388
gaa gtg gat agg aca tca tct gat cac caa aca att ttg aga gca tgg Glu Val Asp Arg Thr Ser Ser Asp His Gln Thr Ile Leu Arg Ala Trp 390 395 400			1436
gct gtg aaa gat ttt gct cca aat tgt cct ttg tat gtc cag ata tta Ala Val Lys Asp Phe Ala Pro Asn Cys Pro Leu Tyr Val Gln Ile Leu 405 410 415 420			1484
aag cct gaa aat aaa ttt cac atc aaa ttt gct gat cat gtt gtt tgt Lys Pro Glu Asn Lys Phe His Ile Lys Phe Ala Asp His Val Val Cys 425 430 435			1532
gaa gaa gag ttt aaa tac gcc atg tta gct tta aac tgt ata tgc cca Glu Glu Glu Phe Lys Tyr Ala Met Leu Ala Leu Asn Cys Ile Cys Pro 440 445 450			1580
gca aca tct aca ctt att aca cta ctg gtt cat acc tct aga ggg caa Ala Thr Ser Thr Leu Ile Thr Leu Leu Val His Thr Ser Arg Gly Gln 455 460 465			1628
gaa ggc cag caa tgc cca gaa caa tgg cag aag atg tac ggt aga tgc Glu Gly Gln Gln Ser Pro Glu Gln Trp Gln Lys Met Tyr Gly Arg Cys 470 475 480			1676
tcc ggg aat gaa gtc tac cac att gtt ttg gaa gaa agt aca ttt ttt Ser Gly Asn Glu Val Tyr His Ile Val Leu Glu Glu Ser Thr Phe Phe 485 490 495 500			1724
gct gaa tat gaa gga aag agt ttt aca tat gcc tct ttc cat gca cac Ala Glu Tyr Glu Lys Lys Ser Phe Thr Tyr Ala Ser Phe His Ala His 505 510 515			1772
aaa aag ttt ggc gtc tgc ttg att ggt gtt agg agg gag gat aat aaa Lys Lys Phe Gly Val Cys Leu Ile Gly Val Arg Arg Glu Asp Asn Lys 520 525 530			1820
aac att ttg ctg aat cca ggt cct cga tac att atg aat tct acg gac Asn Ile Leu Leu Asn Pro Gly Pro Arg Tyr Ile Met Asn Ser Thr Asp 535 540 545			1868
ata tgc ttt tat att aat att acc aaa gaa gag aat tca gca ttt aaa Ile Cys Phe Tyr Ile Asn Ile Thr Lys Glu Glu Asn Ser Ala Phe Lys 550 555 560			1916
aac caa gac cag cag aga aaa agc aat gtg tcc agg tgc ttt tat cat Asn Gln Asp Gln Gln Arg Lys Ser Asn Val Ser Arg Ser Phe Tyr His 565 570 575 580			1964
gga cct tcc aga tta cct gta cat agc ata att gcc agc atg ggt act Gly Pro Ser Arg Leu Pro Val His Ser Ile Ile Ala Ser Met Gly Thr 585 590 595			2012
gtg gct ata gac ctg caa gat aca agc tgt aga tca gca agt ggc cct Val Ala Ile Asp Leu Gln Asp Thr Ser Cys Arg Ser Ala Ser Gly Pro 600 605 610			2060
acc ctg tct ctt cct aca gag gga agc aaa gaa ata aga aga cct agc Thr Leu Ser Leu Pro Thr Glu Gly Ser Lys Glu Ile Arg Arg Pro Ser 615 620 625			2108
att gct cct gtt tta gag gtt gca gat aca tca tgc att caa aca tgt Ile Ala Pro Val Leu Glu Val Ala Asp Thr Ser Ser Ile Gln Thr Cys 630 635 640			2156

10

20

30

40

gat ctt cta agt gac caa tca gaa gat gaa act aca cca gat gaa gaa Asp Leu Leu Ser Asp Gln Ser Glu Asp Glu Thr Thr Pro Asp Glu Glu 645 650 655 660	2204
atg tct tca aac tta gag tat gct aaa ggt tac cca cct tat tct cca Met Ser Ser Asn Leu Glu Tyr Ala Lys Gly Tyr Pro Pro Tyr Ser Pro 665 670 675	2252
tat ata gga agt tca ccc act ttt tgt cat ctc ctt cat gaa aaa gta Tyr Ile Gly Ser Ser Pro Thr Phe Cys His Leu Leu His Glu Lys Val 680 685 690	2300
cca ttt tgc tgc tta aga tta gac aag agt tgc caa cat aac tac tat Pro Phe Cys Cys Leu Arg Leu Asp Lys Ser Cys Gln His Asn Tyr Tyr 695 700 705	2348
gag gat gca aaa gcc tat gga ttc aaa aat aaa cta att ala gtt gca Glu Asp Ala Lys Ala Tyr Gly Phe Lys Asn Lys Leu Ile Ile Val Ala 710 715 720	2396
gct gaa aca gct gga aat gga tta tat aac ttt att gtt cct ctc agg Ala Glu Thr Ala Gly Asn Gly Leu Tyr Asn Phe Ile Val Pro Leu Arg 725 730 735 740	2444
gca tat tat aga cca aag aaa gaa ctt aat ccc ata gta ctg cta ttg Ala Tyr Tyr Arg Pro Lys Lys Glu Leu Asn Pro Ile Val Leu Leu Leu 745 750 755	2492
gat aac ccc cta gat gac tta ctc agg tgt gga gtg act ttt gct gct Asp Asn Pro Leu Asp Asp Leu Leu Arg Cys Gly Val Thr Phe Ala Ala 760 765 770	2540
aat atg gtg gtt gtg gat aaa gag agc acc atg agt gcc gag gaa gac Asn Met Val Val Val Asp Lys Glu Ser Thr Met Ser Ala Glu Glu Asp 775 780 785	2588
tac atg gca gat gcc aaa acc att gtg aac gtg cag aca ctc ttc agg Tyr Met Ala Asp Ala Lys Thr Ile Val Asn Val Gln Thr Leu Phe Arg 790 795 800	2636
ttg ttt tcc agt ctc agt att atc aca gag cta act cac ccc gcc aac Leu Phe Ser Ser Leu Ser Ile Ile Thr Glu Leu Thr His Pro Ala Asn 805 810 815 820	2684
atg aga ttc atg caa ttc aga gcc aaa gac tgt tac tct ctt gct ctt Met Arg Phe Met Gln Phe Arg Ala Lys Asp Cys Tyr Ser Leu Ala Leu 825 830 835	2732
tca aaa ctg gaa aag aaa gaa cgg gag aga ggc tct aac ttg gcc ttt Ser Lys Leu Glu Lys Lys Glu Arg Glu Arg Gly Ser Asn Leu Ala Phe 840 845 850	2780
atg ttt cga ctg cct ttt gct gct ggg agg gtg ttt agc atc agt atg Met Phe Arg Leu Pro Phe Ala Ala Gly Arg Val Phe Ser Ile Ser Met 855 860 865	2828
ttg gac act ctg ctg tat cag tca ttt gtg aag gat tat atg att tct Leu Asp Thr Leu Leu Tyr Gln Ser Phe Val Lys Asp Tyr Met Ile Ser 870 875 880	2876
atc acg aga ctt ctg ttg gga ctg gac act aca cca gga tct ggg ttt Ile Thr Arg Leu Leu Leu Gly Leu Asp Thr Thr Pro Gly Ser Gly Phe 885 890 895 900	2924
ctt tgt tct atg aaa atc act gca gat gac tta tgg atc aga act tat Leu Cys Ser Met Lys Ile Thr Ala Asp Asp Leu Trp Ile Arg Thr Tyr 905 910 915	2972

10

20

30

40

gcc aga ctt tat cag aag ttg tgt tct tct act gga gat gtt ccc att 3020
 Ala Arg Leu Tyr Gln Lys Leu Cys Ser Ser Thr Gly Asp Val Pro Ile
 920 925 930

gga atc tac agg act gag tct cag aaa ctt act aca tct gag tct cga 3068
 Gly Ile Tyr Arg Thr Glu Ser Gln Lys Leu Thr Thr Ser Glu Ser Arg
 935 940 945

aaa ata gca tca caa tct caa ata tct atc agt gta gaa gag tgg gaa 3116
 Lys Ile Ala Ser Gln Ser Gln Ile Ser Ile Ser Val Glu Glu Trp Glu
 950 955 960

gac acc aaa gac tcc aaa gaa caa ggg cac cac cgc agc aac cac cgc 3164
 Asp Thr Lys Asp Ser Lys Glu Gln Gly His His Arg Ser Asn His Arg
 965 970 975 980

aac tca aca tcc agt gac cag tgg gac cat ccc ttg ctg cgg aga aaa 3212
 Asn Ser Thr Ser Ser Asp Gln Ser Asp His Pro Leu Leu Arg Arg Lys
 985 990 995

agc atg cag tgg gcc cga aga ctg agc aga aaa ggc cca aaa cac tct 3260
 Ser Met Gln Trp Ala Arg Arg Leu Ser Arg Lys Gly Pro Lys His Ser
 1000 1005 1010

ggt aaa aca gct gaa aaa ata acc cag cag cga ctg aac ctc tac agg 3308
 Gly Lys Thr Ala Glu Lys Ile Thr Gln Gln Arg Leu Asn Leu Tyr Arg
 1015 1020 1025

agg tca gaa aga caa gag ctt gct gaa ctt gtg aaa aat aga atg aaa 3356
 Arg Ser Glu Arg Gln Glu Leu Ala Glu Leu Val Lys Asn Arg Met Lys
 1030 1035 1040

cac ttg ggt ctt tct aca gtg gga tat gat gaa atg aat gat cat caa 3404
 His Leu Gly Leu Ser Thr Val Gly Tyr Asp Glu Met Asn Asp His Gln
 1045 1050 1055 1060

agt acc ctc tcc tac atc ctg att aac cca tct cca gat acc aga ata 3452
 Ser Thr Leu Ser Tyr Ile Leu Ile Asn Pro Ser Pro Asp Thr Arg Ile
 1065 1070 1075

gag ctg aat gat gtt gta tac tta att cga cca gat cca ctg gcc tac 3500
 Glu Leu Asn Asp Val Val Tyr Leu Ile Arg Pro Asp Pro Leu Ala Tyr
 1080 1085 1090

ctt cca aac agt gag ccc agt cga aga aac agc atc tgc aat gtc act 3548
 Leu Pro Asn Ser Glu Pro Ser Arg Arg Asn Ser Ile Cys Asn Val Thr
 1095 1100 1105

ggt caa gat tct cgg gag gaa act caa ctt tga taaaaataaa atgagaaact 3601
 Gly Gln Asp Ser Arg Glu Glu Thr Gln Leu *
 1110 1115

tttttctac aaagacottg cttgaaacca caaaagtttt gctggcacga aagaaactag 3661
 atggaaatat atgtaattct ctcabatttta aaaacgtaaat ctcttctctt agaagtatag 3721
 atcattttga aacttaattgt actacttact ggtactctcc ctattaatat ttgaaggacc 3781
 tcaatggaat aaatttgaaa agctaaatta aaatacaaaa atttaaatct gacatttaaat 3841
 tgttttataa taatocaaac tctatgaaag caatttttaa aattattaag gttttatgaa 3901
 gttgacaaaa tctaactata ttttggtgcat cacaatggac acagaatgct gctgctctctc 3961
 ttaaaaaatta aatgtgtcat attatattct ttaaacttac tgttttacaa aattgagctc 4021
 atcgtaaatg tctagtcttc tcacatagag attaaccaac aaacttggtg ggctgacttt 4081
 tgtgttaagaa tcatagtttg ctttagaata caaatcttta agtcatttta actttttttt 4141
 ctgccttacg atataaaaaat atttatctta gaatttgaga tgttcatagc atgtttttatt 4201
 acattgaaga aactaaaaa taaatgaaaa gaaacactag gttcctgcac tttttggtaa 4261
 cttttatgtct agcaaatatt ttatgccaag aaaagcatac tataaagcaa atatctatta 4321
 ttctcctaaa cgaatgccta gcatagagaa aatacttaat acacatttgt tgacttaaat 4381
 ttaattcaag gattgaaaaa ttaactggat atcttgaaat atacagtaat gattgtcctt 4441
 agactottga actttaccat ctttctatt catatatcta tatagtaaat ttcactagaa 4501
 aaattctttt aaaattgaca gaagataatt tatacctttt atggactctg aagacacttc 4561
 aaaacattaa aagtccttat gtcttttgta atgaaacata cactcaatga ngatgtatta 4621

10

20

30

40

aatttttgact t

4632

<210> 24

<211> 1118

<212> FRT

<213> Homo Sapiens

<400> 24

Met Val Asp Leu Glu Ser Glu Val Pro Pro Leu Pro Pro Arg Tyr Arg
 1 5 10 15
 Phe Arg Asp Leu Leu Leu Gly Asp Gln Gly Trp Gln Asn Asp Asp Arg
 20 25 30
 Val Gln Val Glu Phe Tyr Met Asn Glu Asn Thr Phe Lys Glu Arg Leu
 35 40 45
 Lys Leu Phe Phe Ile Lys Asn Gln Arg Ser Ser Leu Arg Ile Arg Leu
 50 55 60
 Phe Asn Phe Ser Leu Lys Leu Leu Ser Cys Leu Leu Tyr Ile Ile Arg
 65 70 75 80
 Val Leu Leu Glu Asn Pro Ser Gln Gly Asn Glu Trp Ser His Ile Phe
 85 90 95
 Trp Val Asn Arg Ser Leu Pro Leu Trp Gly Leu Gln Val Ser Val Ala
 100 105 110
 Leu Ile Ser Leu Phe Glu Thr Ile Leu Leu Gly Tyr Leu Ser Tyr Lys
 115 120 125
 Gly Asn Ile Trp Glu Gln Ile Leu Arg Ile Pro Phe Ile Leu Glu Ile
 130 135 140
 Ile Asn Ala Val Pro Phe Ile Ile Ser Ile Phe Trp Pro Ser Leu Arg
 145 150 155 160
 Asn Leu Phe Val Pro Val Phe Leu Asn Cys Trp Leu Ala Lys His Ala
 165 170 175
 Leu Glu Asn Met Ile Asn Asp Leu His Arg Ala Ile Gln Arg Thr Gln
 180 185 190
 Ser Ala Met Phe Asn Gln Val Leu Ile Leu Ile Ser Thr Leu Leu Cys
 195 200 205
 Leu Ile Phe Thr Cys Ile Cys Gly Ile Gln His Leu Glu Arg Ile Gly
 210 215 220
 Lys Arg Leu Asn Leu Phe Asp Ser Leu Tyr Phe Cys Ile Val Thr Phe
 225 230 235 240
 Ser Thr Val Gly Phe Gly Asp Val Thr Pro Glu Thr Trp Ser Ser Lys
 245 250 255
 Leu Phe Val Val Ala Met Ile Cys Val Ala Leu Val Val Leu Pro Ile
 260 265 270
 Gln Phe Glu Gln Leu Ala Tyr Leu Trp Met Glu Arg Gln Lys Ser Gly
 275 280 285
 Gly Asn Tyr Ser Arg His Arg Ala Gln Thr Glu Lys His Val Val Leu
 290 295 300
 Cys Val Ser Ser Leu Lys Ile Asp Leu Leu Met Asp Phe Leu Asn Glu
 305 310 315 320
 Phe Tyr Ala His Pro Arg Leu Gln Asp Tyr Tyr Val Val Ile Leu Cys
 325 330 335
 Pro Thr Glu Met Asp Val Gln Val Arg Arg Val Leu Gln Ile Pro Met
 340 345 350
 Trp Ser Gln Arg Val Ile Tyr Leu Gln Gly Ser Ala Leu Lys Asp Gln
 355 360 365
 Asp Leu Leu Arg Ala Lys Met Asp Asp Ala Glu Ala Cys Phe Ile Leu
 370 375 380
 Ser Ser Arg Cys Glu Val Asp Arg Thr Ser Ser Asp His Gln Thr Ile
 385 390 395 400
 Leu Arg Ala Trp Ala Val Lys Asp Phe Ala Pro Asn Cys Pro Leu Tyr
 405 410 415
 Val Gln Ile Leu Lys Pro Glu Asn Lys Phe His Ile Lys Phe Ala Asp
 420 425 430
 His Val Val Cys Glu Glu Glu Phe Lys Tyr Ala Met Leu Ala Leu Asn
 435 440 445
 Cys Ile Cys Pro Ala Thr Ser Thr Leu Ile Thr Leu Leu Val His Thr
 450 455 460
 Ser Arg Gly Gln Glu Gly Gln Gln Ser Pro Glu Gln Trp Gln Lys Met
 465 470 475 480
 Tyr Gly Arg Cys Ser Gly Asn Glu Val Tyr His Ile Val Leu Glu Glu

10

20

30

40

485 490 495
 Ser Thr Phe Phe Ala Glu Tyr Glu Gly Lys Ser Phe Thr Tyr Ala Ser
 500 505 510
 Phe His Ala His Lys Lys Phe Gly Val Cys Leu Ile Gly Val Arg Arg
 515 520 525
 Glu Asp Asn Lys Asn Ile Leu Leu Asn Pro Gly Pro Arg Tyr Ile Met
 530 535 540
 Asn Ser Thr Asp Ile Cys Phe Tyr Ile Asn Ile Thr Lys Glu Glu Asn
 545 550 555 560
 Ser Ala Phe Lys Asn Gln Asp Gln Gln Arg Lys Ser Asn Val Ser Arg
 565 570 575
 Ser Phe Tyr His Gly Pro Ser Arg Leu Pro Val His Ser Ile Ile Ala
 580 585 590
 Ser Met Gly Thr Val Ala Ile Asp Leu Gln Asp Thr Ser Cys Arg Ser
 595 600 605
 Ala Ser Gly Pro Thr Leu Ser Leu Pro Thr Glu Gly Ser Lys Glu Ile
 610 615 620
 Arg Arg Pro Ser Ile Ala Pro Val Leu Glu Val Ala Asp Thr Ser Ser
 625 630 635 640
 Ile Gln Thr Cys Asp Leu Leu Ser Asp Gln Ser Glu Asp Glu Thr Thr
 645 650 655
 Pro Asp Glu Glu Met Ser Ser Asn Leu Glu Tyr Ala Lys Gly Tyr Pro
 660 665 670
 Pro Tyr Ser Pro Tyr Ile Gly Ser Ser Pro Thr Phe Cys His Leu Leu
 675 680 685
 His Glu Lys Val Pro Phe Cys Cys Leu Arg Leu Asp Lys Ser Cys Gln
 690 695 700
 His Asn Tyr Tyr Glu Asp Ala Lys Ala Tyr Gly Phe Lys Asn Lys Leu
 705 710 715 720
 Ile Ile Val Ala Ala Glu Thr Ala Gly Asn Gly Leu Tyr Asn Phe Ile
 725 730 735
 Val Pro Leu Arg Ala Tyr Tyr Arg Pro Lys Lys Glu Leu Asn Pro Ile
 740 745 750
 Val Leu Leu Leu Asp Asn Pro Leu Asp Asp Leu Leu Arg Cys Gly Val
 755 760 765
 Thr Phe Ala Ala Asn Met Val Val Val Asp Lys Glu Ser Thr Met Ser
 770 775 780
 Ala Glu Glu Asp Tyr Met Ala Asp Ala Lys Thr Ile Val Asn Val Gln
 785 790 795 800
 Thr Leu Phe Arg Leu Phe Ser Ser Leu Ser Ile Ile Thr Glu Leu Thr
 805 810 815
 His Pro Ala Asn Met Arg Phe Met Gln Phe Arg Ala Lys Asp Cys Tyr
 820 825 830
 Ser Leu Ala Leu Ser Lys Leu Glu Lys Lys Glu Arg Glu Arg Gly Ser
 835 840 845
 Asn Leu Ala Phe Met Phe Arg Leu Pro Phe Ala Ala Gly Arg Val Phe
 850 855 860
 Ser Ile Ser Met Leu Asp Thr Leu Leu Tyr Gln Ser Phe Val Lys Asp
 865 870 875 880
 Tyr Met Ile Ser Ile Thr Arg Leu Leu Leu Gly Leu Asp Thr Thr Pro
 885 890 895
 Gly Ser Gly Phe Leu Cys Ser Met Lys Ile Thr Ala Asp Asp Leu Trp
 900 905 910
 Ile Arg Thr Tyr Ala Arg Leu Tyr Gln Lys Leu Cys Ser Ser Thr Gly
 915 920 925
 Asp Val Pro Ile Gly Ile Tyr Arg Thr Glu Ser Gln Lys Leu Thr Thr
 930 935 940
 Ser Glu Ser Arg Lys Ile Ala Ser Gln Ser Gln Ile Ser Ile Ser Val
 945 950 955 960
 Glu Glu Trp Glu Asp Thr Lys Asp Ser Lys Glu Gln Gly His His Arg
 965 970 975
 Ser Asn His Arg Asn Ser Thr Ser Ser Asp Gln Ser Asp His Pro Leu
 980 985 990
 Leu Arg Arg Lys Ser Met Gln Trp Ala Arg Arg Leu Ser Arg Lys Gly
 995 1000 1005
 Pro Lys His Ser Gly Lys Thr Ala Glu Lys Ile Thr Gln Gln Arg Leu
 1010 1015 1020
 Asn Leu Tyr Arg Arg Ser Glu Arg Gln Glu Leu Ala Glu Leu Val Lys
 1025 1030 1035 1040

10

20

30

40

```

Asn Arg Met Lys His Leu Gly Leu Ser Thr Val Gly Tyr Asp Glu Met
1045 1050 1055
Asn Asp His Gln Ser Thr Leu Ser Tyr Ile Leu Ile Asn Pro Ser Pro
1060 1065 1070
Asp Thr Arg Ile Glu Leu Asn Asp Val Val Tyr Leu Ile Arg Pro Asp
1075 1080 1085
Pro Leu Ala Tyr Leu Pro Asn Ser Glu Pro Ser Arg Arg Asn Ser Ile
1090 1095 1100
Cys Asn Val Thr Gly Gln Asp Ser Arg Glu Glu Thr Gln Leu
1105 1110 1115

<210> 25
<211> 4454
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (276)...(2558)

<400> 25
ggccaggcga gctgcacaca tcaagcgaaa cgcttgaggg gcggccagcg cgagggtttc 60
tggccatcga cctcaccctc cggggacttc cagggtcttc cccccacccc gcgcacacct 120
ccctgcctcg ccccgagggc gtcacgtggc agcgtggggc ccgcctcctg gtgatgtcac 180
ggcgctcgca gccgtcgcg cgaagaaagg atgctcgagg atgctgtcca ggtgggaggc 240
cgcgggcgcg atcgggcact gcaggtgtaa ttagc atg gtc aat gcg gga gcg 293
Met Val Asn Ala Gly Ala
1 5

atg agt ggc tct gga aac ctg atg gat ttc ctc gat gag ccg ttc cct 341
Met Ser Gly Ser Gly Asn Leu Met Asp Phe Leu Asp Glu Pro Phe Pro
10 15 20

gat gtg ggg acg tat gag gac ttc cac acc atc gac tgg cta agg gaa 389
Asp Val Gly Thr Tyr Glu Asp Phe His Thr Ile Asp Trp Leu Arg Glu
25 30 35

aag tca cgg gac acc gac aga cac agg aag atc acc agc aag agc aag 437
Lys Ser Arg Asp Thr Asp Arg His Arg Lys Ile Thr Ser Lys Ser Lys
40 45 50

gag tcc ata tgg gag ttc atc aag agc ctg ctg gat gcc tgg tgg gga 485
Glu Ser Ile Trp Glu Phe Ile Lys Ser Leu Leu Asp Ala Trp Ser Gly
55 60 65 70

tgg gtg gtg atg ctg ctc atc ggc ctg ctg gcg ggc acc ttg gct ggg 533
Trp Val Val Met Leu Leu Ile Gly Leu Leu Ala Gly Thr Leu Ala Gly
75 80 85

gtc atc gat ctc gcc gtg gac tgg atg acg gac ctg aag gag ggg gtc 581
Val Ile Asp Leu Ala Val Asp Trp Met Thr Asp Leu Lys Glu Gly Val
90 95 100

tgc ctg tct gcc ttc tgg tat agc cat gag cag tgt tgc tgg act tct 629
Cys Leu Ser Ala Phe Trp Tyr Ser His Glu Gln Cys Cys Trp Thr Ser
105 110 115

aac gag acc act ttt gag gac aga gac aag tgt ccc ctg tgg cag aaa 677
Asn Glu Thr Thr Phe Glu Asp Arg Asp Lys Cys Pro Leu Trp Gln Lys
120 125 130

tgg tgg gag ctg ctg gtg aat cag tca gag ggt gcc agt gct tac att 725
Trp Ser Glu Leu Leu Val Asn Gln Ser Glu Gly Ala Ser Ala Tyr Ile
135 140 145 150

ctg aat tac tta atg tac atc cta tgg gcg ctg ctg ttt gca ttt ttg 773
Leu Asn Tyr Leu Met Tyr Ile Leu Trp Ala Leu Leu Phe Ala Phe Leu
155 160 165

```

10

20

30

40

gct gtc tcc ctg gtg cgt gta ttt gca cca tat gcc tgt ggc tct ggc 821
 Ala Val Ser Leu Val Arg Val Phe Ala Pro Tyr Ala Cys Gly Ser Gly
 170 175 180

ata cca gag ata aag acc att ttg agc ggc ttt atc atc agg ggc tac 869
 Ile Pro Glu Ile Lys Thr Ile Leu Ser Gly Phe Ile Ile Arg Gly Tyr
 185 190 195

ttg ggg aag tgg acc ctg cta atc aag aca gtc acg ctg gtg ctg gta 917
 Leu Gly Lys Trp Thr Leu Leu Ile Lys Thr Val Thr Leu Val Leu Val
 200 205 210

gtg tcc tcc ggt ctg agc ctt ggg aag gaa ggg ccg cta gtg cac gtg 965
 Val Ser Ser Gly Leu Ser Leu Gly Lys Glu Gly Pro Leu Val His Val
 215 220 225 230

gct tgt tgc tgt ggc aac ttc ttc agc agc ctt ttc tcc aag tac agc 1013
 Ala Cys Cys Cys Gly Asn Phe Phe Ser Ser Leu Phe Ser Lys Tyr Ser
 235 240 245

aag aat gag ggc aag agg cgg gag gtg ctt tca gct gca gcg gct gct 1061
 Lys Asn Glu Gly Lys Arg Arg Glu Val Leu Ser Ala Ala Ala Ala Ala
 250 255 260

gga gtc tct gtt gcc ttt ggt gca cca att gga ggc gtg ctt ttc agt 1109
 Gly Val Ser Val Ala Phe Gly Ala Pro Ile Gly Gly Val Leu Phe Ser
 265 270 275

cta gaa gag gtc agt tac tac ttt ccc ctg aag acc ttg tgg agg tca 1157
 Leu Glu Glu Val Ser Tyr Tyr Phe Pro Leu Lys Thr Leu Trp Arg Ser
 280 285 290

ttt ttc gca gcc ctg gtg gcg gcc ttt acg ctg aga tcc atc aat ccc 1205
 Phe Phe Ala Ala Leu Val Ala Ala Phe Thr Leu Arg Ser Ile Asn Pro
 295 300 305 310

ttt ggg aat agc cgt ctc gtt ctc ttt tat gtg gaa tac cac acg ccc 1253
 Phe Gly Asn Ser Arg Leu Val Leu Phe Tyr Val Glu Tyr His Thr Pro
 315 320 325

tgg tac atg gct gaa ctc ttc ccc ttc atc ctg ctt ggg gtc ttc ggg 1301
 Trp Tyr Met Ala Glu Leu Phe Pro Phe Ile Leu Leu Gly Val Phe Gly
 330 335 340

ggc ttg tgg gga acc ctc ttc atc cgc tgc aac atc gcc tgg tgc agg 1349
 Gly Leu Trp Gly Thr Leu Phe Ile Arg Cys Asn Ile Ala Trp Cys Arg
 345 350 355

agg cgc aag acc acc agg ctg ggg aag tac ccg gtg ctg gag gtc att 1397
 Arg Arg Lys Thr Thr Arg Leu Gly Lys Tyr Pro Val Leu Glu Val Ile
 360 365 370

gtg gtg act gcc atc act gcc atc att gcc tac ccc aat ccc tac aca 1445
 Val Val Thr Ala Ile Thr Ala Ile Ile Ala Tyr Pro Asn Pro Tyr Thr
 375 380 385 390

cgc cag agc acc agc gag ctc att tct gag ctg ttc aat gac tgt gga 1493
 Arg Gln Ser Thr Ser Glu Leu Ile Ser Glu Leu Phe Asn Asp Cys Gly
 395 400 405

gcc ctt gag tct tcc cag ctc tgt gac tac atc aat gac ccc aac atg 1541
 Ala Leu Glu Ser Ser Gln Leu Cys Asp Tyr Ile Asn Asp Pro Asn Met
 410 415 420

act cgg cct gtg gat gac att cca gac cgg ccg gct ggt gtc ggt gtt 1589
 Thr Arg Pro Val Asp Asp Ile Pro Asp Arg Pro Ala Gly Val Gly Val
 425 430 435

10

20

30

40

tac acg gcc atg tgg cag ctg gcc ctg gca ctg atc ttc aaa atc gtc 1637
 Tyr Thr Ala Met Trp Gln Leu Ala Leu Ala Leu Ile Phe Lys Ile Val
 440 445 450

gtt acc ata ttt acc ttt ggc atg aag atc ccg tgg ggc ctc ttc atc 1685
 Val Thr Ile Phe Thr Phe Gly Met Lys Ile Pro Ser Gly Leu Phe Ile
 455 460 465 470

ccc agc atg gct gtg ggc gcg ata gcg ggc agg atg gtg gga att ggc 1733
 Pro Ser Met Ala Val Gly Ala Ile Ala Gly Arg Met Val Gly Ile Gly
 475 480 485

gtg gag cag ctg gcc tac cat cac cat gac tgg atc atc ttc agg aac 1781
 Val Glu Gln Leu Ala Tyr His His His Asp Trp Ile Ile Phe Arg Asn
 490 495 500

tgg tgc aga ccc ggt gca gac tgt gtc acg cca ggg ctg tac gca atg 1829
 Trp Cys Arg Pro Gly Ala Asp Cys Val Thr Pro Gly Leu Tyr Ala Met
 505 510 515

gtg gga gct gcg gcc tgc ctc ggt gga gtt acc agg atg acg gtg tca 1877
 Val Gly Ala Ala Cys Leu Gly Gly Val Thr Arg Met Thr Val Ser
 520 525 530

ttg gtg gtc atc atg ttt gaa tta acc ggg ggt ctg gag tac atc gtg 1925
 Leu Val Val Ile Met Phe Glu Leu Thr Gly Gly Leu Glu Tyr Ile Val
 535 540 545 550

ccc ctg atg gcg gcg gct gtg acc agc aag tgg gla gct gat gca ttt 1973
 Pro Leu Met Ala Ala Val Thr Ser Lys Trp Val Ala Asp Ala Phe
 555 560 565

ggg aaa gaa gcc atc tac gag gcc cac atc cac tta aat ggg tac cct 2021
 Gly Lys Glu Gly Ile Tyr Glu Ala His Ile His Leu Asn Gly Tyr Pro
 570 575 580

ttc ctt gac gtg aag gac gag ttt act cac cgc aca ctg gcc acc gac 2069
 Phe Leu Asp Val Lys Asp Glu Phe Thr His Arg Thr Leu Ala Thr Asp
 585 590 595

gtc atg cgg ccc cgg cgg gga gag ccg cca ctg tgg gtg ctc acc cag 2117
 Val Met Arg Pro Arg Arg Glu Pro Pro Leu Ser Val Leu Thr Gln
 600 605 610

gac agc atg act gtc gag gac gtg gag acg ctc atc aag gag acc gac 2165
 Asp Ser Met Thr Val Glu Asp Val Glu Thr Leu Ile Lys Glu Thr Asp
 615 620 625 630

tac aac gcc ttc ccc gtg gtg gtc tcc aga gac tcc gag cgc ctc att 2213
 Tyr Asn Gly Phe Pro Val Val Val Ser Arg Asp Ser Glu Arg Leu Ile
 635 640 645

gga ttt gcc cag agg agg gaa ctg att ctc gca ata aag aac gcc aga 2261
 Gly Phe Ala Gln Arg Arg Glu Leu Ile Leu Ala Ile Lys Asn Ala Arg
 650 655 660

cag agg cag gag gcc att gtg agc aat tcc atc atg tac ttc acg gag 2309
 Gln Arg Gln Glu Gly Ile Val Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Thr Glu
 665 670 675

gaa ccc ccc gag ctg ccg gcc aac agc cca cat ccc ctg aag ctg cgg 2357
 Glu Pro Pro Glu Leu Pro Ala Asn Ser Pro His Pro Leu Lys Leu Arg
 680 685 690

cgc atc ctg aac ctc agc ccg ttt aca gtg aca gac cac act ccg atg 2405
 Arg Ile Leu Asn Leu Ser Pro Phe Thr Val Thr Asp His Thr Pro Met
 695 700 705 710

gaa acg gtg gtg gat atc ttc cgg aaa ctg ggg ctt cgg cag tgc ctg 2453

10

20

30

40

Glu Thr Val Val Asp Ile Phe Arg Lys Leu Gly Leu Arg Gln Cys Leu
715 720 725

gtg acg cgg agc ggg aga ctt ctt ggc atc atc aca aaa aag gat gtt 2501
Val Thr Arg Ser Gly Arg Leu Leu Gly Ile Ile Thr Lys Lys Asp Val
730 735 740

ctg aga cat atg gcc cag atg gca aac cag gac ccc gaa tcc atc atg 2549
Leu Arg His Met Ala Gln Met Ala Asn Gln Asp Pro Glu Ser Ile Met
745 750 755

ttt aat tag caacaagggtg gcaattattt tcagaaaaac actgactgtg 2598
Phe Asn *
760

tcattttaaaa agaaataaat gatatgttat tatcccaatg aaagatcatg cattggggac 2658
agcagaaaaca aaagctttttt tggaaaggcg ggaagaagg atgaaacctt taaaaacaaa 2718
aacaataaaca tcaatgagta ggcattttat agctttaacc ccgtatgagt ttcaagctgt 2778
gtttctaat gagtttgcta ctgctgtggg ggcattgtgg tgggtaaaatg atgtaaatga 2838
tgtgatctgt acaagtatgt ggagcatgaa tgcgtactca agaaactttt actccttctg 2898
ctcaaggctg atgtttgtta cttatgaaca cagtggaagt gttgagtcga aaagacaaag 2958
gggcatcggc atgtcagcgt ccttatttat tggttcttga agttttgctg ctatgttact 3018
gaacataact aaagacattt gcgcttactt tgttgaaaaa gaaaaagaaa ttaaatattga 3078
acacagtgaag agctgcaagt atgccagtgg gtccgctcac gaccgtcctg tttcttctc 3138
ctgttctcag cctgttatct ggcttatcca tcagtttctg aaccaacatc aggggcacct 3198
gccatgatga gtgtgaagaa atcattttctc tatgcaagac tggcatcctg ggactgcacg 3258
atgaactatt ggagcalaca gtactgcggt ggtctctctc ccatacaaaag ggacacatcc 3318
ttattttgag ggtataactca cccgatcatt gatttgcac ccgatggcat ttgcttcatt 3378
tattttatgc ttttgcccat gcattcaata ttgatcagct cagcactlcc atggggccata 3438
gccggtatgc cccagcctg ccataagcgt gctttcattt tcaagtagca tatgcaagag 3498
tccaaacagg ctacccaatg ttactactta tttttctctc caggtcttat cagatacggc 3558
tgtggagagg atgaggcata tgcgttgtca gttggaatcc ctccaaatgg attgcaagag 3618
aaataactaaa ttgattctaa atctgttcca ttatcttctc tgtaggatgc aaaacatcca 3678
gttgtaatgt ataagcatgc acttcatact agcaatcaca gcacaggagg acagcattaa 3738
attttatata gccaatgttg gcactgggca tctttgtatt tgaacttaac gacacattta 3798
ctcttttagt caggatttgc gtcttttctg cgggaaggaa ttaagctatg tattaggtcc 3858
accatcagat ctgtgttaagt aagattatcc cacttgcctt tctcttttag tctttgtccc 3918
ttctttttca ctaagtcccc ctgcaataaa cagaaaaccc agcaaacact gaagggctgg 4038
tcacttaggt gtgcattcgg tactccagga ctgtctccat aacatcattg ggatcccat 4098
ataagaaccc tgagaggggg tactccagga ctgtctccat aacatcattg ggatcccat 4098
cccggtgcta tttctttttc accgttttta ccttttctcc tctggcttat tgctcagag 4158
ttgcaagatg ttccctgaac tgtcaggat catgtctgct ttctaagtgg gaagagggaag 4218
ggagaggcaa gcaactaggt acaatgtcta tcaggaaagc aaagcttccc cagagacgt 4278
cagcttgtat ccattgactg gaagtctgtc acgtggtccc ccttagccgc aactagtgt 4338
gggaaggaaa atattgagct aggcacatta ctctctgaac gaaattcata ttatcttatt 4398
aagggaaggt gttggtcttc aggaggggaa gtttctgtga ttggatgcca tcatcg 4454

<210> 26
<211> 760
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 26

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

10

20

30

40

Cys Pro Leu Trp Gln Lys Trp Ser Glu Leu Leu Val Asn Gln Ser Glu
 130 135 140
 Gly Ala Ser Ala Tyr Ile Leu Asn Tyr Leu Met Tyr Ile Leu Trp Ala
 145 150 155 160
 Leu Leu Phe Ala Phe Leu Ala Val Ser Leu Val Arg Val Phe Ala Pro
 165 170 175
 Tyr Ala Cys Gly Ser Gly Ile Pro Glu Ile Lys Thr Ile Leu Ser Gly
 180 185 190
 Phe Ile Ile Arg Gly Tyr Leu Gly Lys Trp Thr Leu Leu Ile Lys Thr
 195 200 205
 Val Thr Leu Val Leu Val Val Ser Ser Gly Leu Ser Leu Gly Lys Glu
 210 215 220
 Gly Pro Leu Val His Val Ala Cys Cys Cys Gly Asn Phe Phe Ser Ser
 225 230 235 240
 Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Lys Asn Glu Gly Lys Arg Arg Glu Val Leu
 245 250 255
 Ser Ala Ala Ala Ala Ala Gly Val Ser Val Ala Phe Gly Ala Pro Ile
 260 265 270
 Gly Gly Val Leu Phe Ser Leu Glu Val Ser Tyr Tyr Phe Pro Leu
 275 280 285
 Lys Thr Leu Trp Arg Ser Phe Phe Ala Ala Leu Val Ala Ala Phe Thr
 290 295 300
 Leu Arg Ser Ile Asn Pro Phe Gly Asn Ser Arg Leu Val Leu Phe Tyr
 305 310 315 320
 Val Glu Tyr His Thr Pro Trp Tyr Met Ala Glu Leu Phe Pro Phe Ile
 325 330 335
 Leu Leu Gly Val Phe Gly Gly Leu Trp Gly Thr Leu Phe Ile Arg Cys
 340 345 350
 Asn Ile Ala Trp Cys Arg Arg Arg Lys Thr Thr Arg Leu Gly Lys Tyr
 355 360 365
 Pro Val Leu Glu Val Ile Val Val Thr Ala Ile Thr Ala Ile Ile Ala
 370 375 380
 Tyr Pro Asn Pro Tyr Thr Arg Gln Ser Thr Ser Glu Leu Ile Ser Glu
 385 390 395 400
 Leu Phe Asn Asp Cys Gly Ala Leu Glu Ser Ser Gln Leu Cys Asp Tyr
 405 410 415
 Ile Asn Asp Pro Asn Met Thr Arg Pro Val Asp Asp Ile Pro Asp Arg
 420 425 430
 Pro Ala Gly Val Gly Val Tyr Thr Ala Met Trp Gln Leu Ala Leu Ala
 435 440 445
 Leu Ile Phe Lys Ile Val Val Thr Ile Phe Thr Phe Gly Met Lys Ile
 450 455 460
 Pro Ser Gly Leu Phe Ile Pro Ser Met Ala Val Gly Ala Ile Ala Gly
 465 470 475 480
 Arg Met Val Gly Ile Gly Val Glu Gln Leu Ala Tyr His His His Asp
 485 490 495 500
 Trp Ile Ile Phe Arg Asn Trp Cys Arg Pro Gly Ala Asp Cys Val Thr
 505 510 515
 Pro Gly Leu Tyr Ala Met Val Gly Ala Ala Ala Cys Leu Gly Gly Val
 520 525 530
 Thr Arg Met Thr Val Ser Leu Val Val Ile Met Phe Glu Leu Thr Gly
 535 540 545
 Gly Leu Glu Tyr Ile Val Pro Leu Met Ala Ala Val Thr Ser Lys
 550 555 560
 Trp Val Ala Asp Ala Phe Gly Lys Glu Gly Ile Tyr Glu Ala His Ile
 565 570 575
 His Leu Asn Gly Tyr Pro Phe Leu Asp Val Lys Asp Glu Phe Thr His
 580 585 590 595
 Arg Thr Leu Ala Thr Asp Val Met Arg Pro Arg Arg Gly Glu Pro Pro
 600 605 610
 Leu Ser Val Leu Thr Gln Asp Ser Met Thr Val Glu Asp Val Glu Thr
 615 620 625
 Leu Ile Lys Glu Thr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Val Val Val Ser Arg
 630 635 640
 Asp Ser Glu Arg Leu Ile Gly Phe Ala Gln Arg Arg Glu Leu Ile Leu
 645 650 655
 Ala Ile Lys Asn Ala Arg Gln Arg Gln Glu Gly Ile Val Ser Asn Ser
 660 665 670
 Ile Met Tyr Phe Thr Glu Glu Pro Pro Glu Leu Pro Ala Asn Ser Pro

10

20

30

40

675 680 685
 His Pro Leu Lys Leu Arg Arg Ile Leu Asn Leu Ser Pro Phe Thr Val
 690 695 700
 Thr Asp His Thr Pro Met Glu Thr Val Val Asp Ile Phe Arg Lys Leu
 705 710 715 720
 Gly Leu Arg Gln Cys Leu Val Thr Arg Ser Gly Arg Leu Leu Gly Ile
 725 730 735
 Ile Thr Lys Lys Asp Val Leu Arg His Met Ala Gln Met Ala Asn Gln
 740 745 750
 Asp Pro Glu Ser Ile Met Phe Asn
 755 760

<210> 27
 <211> 1284
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)...(1284)

<400> 27
 atg ggc ggg gat ctg gtg ctt gcc ctg ggg gcc ttg aga cgc cga aag 48
 Met Gly Gly Asp Leu Val Leu Gly Leu Gly Ala Leu Arg Arg Arg Lys
 1 5 10 15
 cgc ttg ctg gag cag gag aag tct ctg gcc ggc tgg gca ctg gtg ctg 96
 Arg Leu Leu Glu Gln Glu Lys Ser Leu Ala Gly Trp Ala Leu Val Leu
 20 25 30
 gca gga act ggc att gga ctc atg gtg ctg cat gca gag atg ctg tgg 144
 Ala Gly Thr Gly Ile Gly Leu Met Val Leu His Ala Glu Met Leu Trp
 35 40 45
 ttc ggg ggg tgc tgc tgg gcg ctc tac ctg ttc ctg gtt aaa tgc acg 192
 Phe Gly Gly Cys Ser Trp Ala Leu Tyr Leu Phe Leu Val Lys Cys Thr
 50 55 60
 atc agc att tcc acc ttc tta ctc ctc tgc ctc atc gtg gcc ttt cat 240
 Ile Ser Ile Ser Thr Phe Leu Leu Leu Cys Leu Ile Val Ala Phe His
 65 70 75 80
 gcc aaa gag gtc cag ctg ttc atg acc gac aac ggg ctg cgg gac tgg 288
 Ala Lys Glu Val Gln Leu Phe Met Thr Asp Asn Gly Leu Arg Asp Trp
 85 90 95
 cgc gtg gcg ctg acc ggg cgg cag gcg gcg cag atc gtg ctg gag ctg 336
 Arg Val Ala Leu Thr Gly Arg Gln Ala Ala Gln Ile Val Leu Glu Leu
 100 105 110
 gtg gtg tgt ggg ctg cac ccg gcg ccc gtg cgg gcc ccg ccg tgc gtg 384
 Val Val Cys Gly Leu His Pro Ala Pro Val Arg Gly Pro Pro Cys Val
 115 120 125
 cag gat tta ggg gcg ccg ctg acc tcc ccg cag ccc tgg ccg gga ttc 432
 Gln Asp Leu Gly Ala Pro Leu Thr Ser Pro Gln Pro Trp Pro Gly Phe
 130 135 140
 ctg ggc caa ggg gaa gcg ctg ctg tcc ctg gcc atg ctg ctg cgt ctc 480
 Leu Gly Gln Gly Glu Ala Leu Leu Ser Leu Ala Met Leu Leu Arg Leu
 145 150 155 160
 tac ctg gtg ccc cgc gcc gtg ctc ctg cgc agc gcc gtc ctg ctc aac 528
 Tyr Leu Val Pro Arg Ala Val Leu Leu Arg Ser Gly Val Leu Leu Asn
 165 170 175
 gct tcc tac cgc agc atc gcc gct ctc aat caa gtc cgc ttc cgc cac 576
 Ala Ser Tyr Arg Ser Ile Gly Ala Leu Asn Gln Val Arg Phe Arg His

10

20

30

40

180	185	190	
tgg ttc gtg gcc aag ctt tac atg aac acg cac cct ggc cgc ctg ctg			624
Trp Phe Val Ala Lys Leu Tyr Met Asn Thr His Pro Gly Arg Leu Leu			
195	200	205	
ctc ggc ctc acg ctt ggc ctc tgg ctg acc acc gcc tgg gtg ctg tcc			672
Leu Gly Leu Thr Leu Gly Leu Trp Leu Thr Thr Ala Trp Val Leu Ser			
210	215	220	
gtg gcc gag agg cag gct gtt aat gcc act ggg cac ctt tca gac aca			720
Val Ala Glu Arg Gln Ala Val Asn Ala Thr Gly His Leu Ser Asp Thr			
225	230	235	240
ctt tgg ctg atc ccc atc aca ttc ctg acc atc ggc tat ggt gac gtg			768
Leu Trp Leu Ile Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ile Gly Tyr Gly Asp Val			
245	250	255	
gtg ccc ggc acc atg tgg ggc aag atc gtc tgc ctg tgc act gga gtc			816
Val Pro Gly Thr Met Trp Gly Lys Ile Val Cys Leu Cys Thr Gly Val			
260	265	270	
atg ggt gtc tgc tgc aca gcc ctg ctg gtg gcc gtg gtg gcc cgg aag			864
Met Gly Val Cys Cys Thr Ala Leu Val Ala Val Val Ala Arg Lys			
275	280	285	
ctg gag ttt aac aag gca gag aag cac gtg cac aac ttc atg atg gat			912
Leu Glu Phe Asn Lys Ala Glu Lys His Val His Asn Phe Met Met Asp			
290	295	300	
atc cag tat acc aaa gag atg aag gag tcc gct gcc cga gtg cta caa			960
Ile Gln Tyr Thr Lys Glu Met Lys Glu Ser Ala Ala Arg Val Leu Gln			
305	310	315	320
gaa gcc tgg atg ttc tac aaa cat act cgc agg aag gag tct cat gct			1008
Glu Ala Trp Met Phe Tyr Lys His Thr Arg Arg Lys Glu Ser His Ala			
325	330	335	
gcc cgc agg cat cag cgc aag ctg ctg gcc gcc atc aac gcg ttc cgc			1056
Ala Arg Arg His Gln Arg Lys Leu Leu Ala Ala Ile Asn Ala Phe Arg			
340	345	350	
cag gtg cgg ctg aaa cac cgg aag ctc cgg gaa caa gtg aac tcc atg			1104
Gln Val Arg Leu Lys His Arg Lys Leu Arg Glu Gln Val Asn Ser Met			
355	360	365	
gtg gac atc tcc aag atg cac atg atc ctg tat gac ctg cag cag aat			1152
Val Asp Ile Ser Lys Met His Met Ile Leu Tyr Asp Leu Gln Gln Asn			
370	375	380	
ctg agc agc tca cac cgg gcc ctg gag aaa cag att gac acg ctg gcg			1200
Leu Ser Ser Ser His Arg Ala Leu Glu Lys Gln Ile Asp Thr Leu Ala			
385	390	395	400
ggg aag ctg gat gcc ctg act gag ctg ctt agc act gcc ctg ggg cgg			1248
Gly Lys Leu Asp Ala Leu Thr Glu Leu Leu Ser Thr Ala Leu Gly Pro			
405	410	415	
agg cag ctt cca gaa ccc agc cag cag tcc aag tag			1284
Arg Gln Leu Pro Glu Pro Ser Gln Gln Ser Lys *			
420	425		

<210> 28
 <211> 427
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 28

10

20

30

40

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

10

20

30

<210> 29
 <211> 2871
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)...(2871)

<400> 29
 atg ccc cgc gtc tgc gcg cct ttg gtg ctg ctt cct gcg tgg ctc gtg 48
 Met Pro Arg Val Ser Ala Pro Leu Val Leu Leu Pro Ala Trp Leu Val
 1 5 10 15

40

atg gtc gcc tgc agc ccg cac tcc ttg agg atc gct gct atc ttg gac	96
Met Val Ala Cys Ser Pro His Ser Leu Arg Ile Ala Ala Ile Leu Asp	
20 25 30	
gac ccc atg gag tgc agc aga ggg gag cgg ctc tcc atc acc ctg gcc	144
Asp Pro Met Glu Cys Ser Arg Gly Glu Arg Leu Ser Ile Thr Leu Ala	
35 40 45	
aag aac cgc atc aac cgc gct cct gag agg ctg ggc aag gcc aag gtc	192
Lys Asn Arg Ile Asn Arg Ala Pro Glu Arg Leu Gly Lys Ala Lys Val	
50 55 60	
gaa gtg gac atc ttt gag ctt ctc aga gac agc gag tac gag act gca	240
Glu Val Asp Ile Phe Glu Leu Leu Arg Asp Ser Glu Tyr Glu Thr Ala	
65 70 75 80	
gaa acc atg tgt cag atc ctc ccc aag ggg gtg gtc gct gtc ctc gga	288
Glu Thr Met Cys Gln Ile Leu Pro Lys Gly Val Val Ala Val Leu Gly	
85 90 95	
cca tgg tcc agc cca gcc tcc agc tcc atc atc agc aac atc tgt gga	336
Pro Ser Ser Ser Pro Ala Ser Ser Ser Ile Ile Ser Asn Ile Cys Gly	
100 105 110	
gag aag gag gtc cct cac ttc aaa gtg gcc cca gag gag ttc gtc aag	384
Glu Lys Glu Val Pro His Phe Lys Val Ala Pro Glu Glu Phe Val Lys	
115 120 125	
ttc cag ttc cag aga ttc aca acc ctg aac ctc cac ccc agc aac act	432
Phe Gln Phe Gln Arg Phe Thr Thr Leu Asn Leu His Pro Ser Asn Thr	
130 135 140	
gac atc agc gtg gct gta gct ggg atc ctg aac ttc ttc aac tgc acc	480
Asp Ile Ser Val Ala Val Ala Gly Ile Leu Asn Phe Phe Asn Cys Thr	
145 150 155 160	
acc gcc tgc ctc atc tgt gcc aaa gca gaa tgc ctt tta aac cta gag	528
Thr Ala Cys Leu Ile Cys Ala Lys Ala Glu Cys Leu Leu Asn Leu Glu	
165 170 175	
aag ctg ctc cgg caa ttc ctt atc tcc aag gac acg ctg tcc gtc cgc	576
Lys Leu Leu Arg Gln Phe Leu Ile Ser Lys Asp Thr Leu Ser Val Arg	
180 185 190	
atg ctg gat gac acc cgg gac ccc acc ccg ctc ctc aag gag atc cgg	624
Met Leu Asp Asp Thr Arg Asp Pro Thr Pro Leu Leu Lys Glu Ile Arg	
195 200 205	
gac gac aag acc gcc acc atc atc atc cac gcc aac gcc tcc atg tcc	672
Asp Asp Lys Thr Ala Thr Ile Ile Ile His Ala Asn Ala Ser Met Ser	
210 215 220	
cac acc atc ctc ctg aag gca gcc gaa ctt ggg atg gtg tca gcc tat	720
His Thr Ile Leu Leu Lys Ala Ala Glu Leu Gly Met Val Ser Ala Tyr	
225 230 235 240	
tac aca tac atc ttc act aat ctg gag ttc tca ctc cag aga acg gac	768
Tyr Thr Tyr Ile Phe Thr Asn Leu Glu Phe Ser Leu Gln Arg Thr Asp	
245 250 255	
agc ctt gtg gat gat cgt gtc aac atc ctg gga ttt tcc att ttc aac	816
Ser Leu Val Asp Asp Arg Val Asn Ile Leu Gly Phe Ser Ile Phe Asn	
260 265 270	
caa tcc cat gct ttc ttc caa gag ttt gcc cag agc ctc aac cag tcc	864
Gln Ser His Ala Phe Phe Gln Glu Phe Ala Gln Ser Leu Asn Gln Ser	
275 280 285	

10

20

30

40

tgg cag gag aac tgt gac cat gtg ccc ttc act ggg cct gcg ctc tcc Trp Gln Glu Asn Cys Asp His Val Pro Phe Thr Gly Pro Ala Leu Ser 290 295 300	912
tcg gcc ctg ctg ttt gat gct gtc tat gct gtg gtg act gcg gtg cag Ser Ala Leu Leu Phe Asp Ala Val Tyr Ala Val Val Thr Ala Val Gln 305 310 315 320	960
gaa ctg aac cgg agc caa gag atc ggc gtg aag ccc ttg tcc tgc ggc Glu Leu Asn Arg Ser Gln Glu Ile Gly Val Lys Pro Leu Ser Cys Gly 325 330 335	1008
tcg gcc cag atc tgg cag cac ggc acc agc ctc atg aac tac ctg cgc Ser Ala Gln Ile Trp Gln His Gly Thr Ser Leu Met Asn Tyr Leu Arg 340 345 350	1056
atg gta gaa ttg gaa ggt ctt acc ggc cac att gaa ttc aac agc aaa Met Val Glu Leu Glu Gly Leu Thr Gly His Ile Glu Phe Asn Ser Lys 355 360 365	1104
ggc cag agg tcc aac tac gct ttg aaa atc tta cag ttc aca agg aat Gly Gln Arg Ser Asn Tyr Ala Leu Lys Ile Leu Gln Phe Thr Arg Asn 370 375 380	1152
ggt ttt cgg cag atc ggc cag tgg cac gtg gca gag ggc ctc agc atg Gly Phe Arg Gln Ile Gly Gln Trp His Val Ala Glu Gly Leu Ser Met 385 390 395 400	1200
gac agc cac ctc tat gcc tcc aac atc tgg gac act ctc ttc aac acc Asp Ser His Leu Tyr Ala Ser Asn Ile Ser Asp Thr Leu Phe Asn Thr 405 410 415	1248
acc ctg gtc gtc acc acc atc ctg gaa aac cca tat tta atg ctg aag Thr Leu Val Val Thr Thr Ile Leu Glu Asn Pro Tyr Leu Met Leu Lys 420 425 430	1296
ggg aac cac cag gag atc gaa ggc aat gac cgc tac gag ggc ttc tgt Gly Asn His Gln Glu Met Glu Gly Asn Asp Arg Tyr Glu Gly Phe Cys 435 440 445	1344
gtg gac atg ctc aag gag ctg gca gag atc ctc cga ttc aac tac aag Val Asp Met Leu Lys Glu Leu Ala Glu Ile Leu Arg Phe Asn Tyr Lys 450 455 460	1392
atc cgc ctg gtt ggg gat ggc gtg tac ggc gtt ccc gag gcc aac ggc Ile Arg Leu Val Gly Asp Gly Val Tyr Gly Val Pro Glu Ala Asn Gly 465 470 475 480	1440
acc tgg acg gga atg gtc ggg gag ctg atc gct agg aaa gca gat ctg Thr Trp Thr Gly Met Val Gly Glu Leu Ile Ala Arg Lys Ala Asp Leu 485 490 495	1488
gct gtg gca ggc ctc acc att aca gct gaa cgg gag aag gtg att gat Ala Val Ala Gly Leu Thr Ile Thr Ala Glu Arg Glu Lys Val Ile Asp 500 505 510	1536
ttc tct aag cca ttc atg act ctg gga att agc att ctt tac cgc att Phe Ser Lys Pro Phe Met Thr Leu Gly Ile Ser Ile Leu Tyr Arg Ile 515 520 525	1584
cat atg gga cgc aaa ccc ggc tat ttc tcc ttc ctg gac cca ttt tct His Met Gly Arg Lys Pro Gly Tyr Phe Ser Phe Leu Asp Pro Phe Ser 530 535 540	1632
cgg ggc gtc tgg ctc ttc atg ctt cta gcc tat ctg gcc gtc agc tgt Pro Gly Val Trp Leu Phe Met Leu Leu Ala Tyr Leu Ala Val Ser Cys 545 550 555 560	1680
gtc ctc ttc ctg gtg gct cgg ttg acg ccc tac gag tgg tac agc cca	1728

10

20

30

40

Val Leu Phe Leu Val Ala Arg Leu Thr Pro Tyr Glu Trp Tyr Ser Pro	565	570	575	
cac cca tgt gcc cag gcc cgg tgc aac ctc ctg gtg aac cag tac tcc	1776			
His Pro Cys Ala Gln Gly Arg Cys Asn Leu Leu Val Asn Gln Tyr Ser	580	585	590	
ctg gcc aac agc ctc tgg ttt ccg gtc ggg ggg ttc atg cag cag gcc	1824			
Leu Gly Asn Ser Leu Trp Phe Pro Val Gly Gly Phe Met Gln Gln Gly	595	600	605	
tcc acc atc gcc cct cgc gcc tta tcc acc cgc tgt gtc agt gcc gtc	1872			
Ser Thr Ile Ala Pro Arg Ala Leu Ser Thr Arg Cys Val Ser Gly Val	610	615	620	
tgg tgg gca ttc acg ctg atc atc atc tca tcc tac acg gcc aac ctg	1920			
Trp Trp Ala Phe Thr Leu Ile Ile Ile Ser Ser Tyr Thr Ala Asn Leu	625	630	635	640
gca gcc ttc ctg acc gtg cag cgc atg gat gtg ccc att gag tca gtg	1968			
Ala Ala Phe Leu Thr Val Gln Arg Met Asp Val Pro Ile Glu Ser Val	645	650	655	
gat gac ctg gct gac cag acc gcc att gaa tat gcc aca att cac gga	2016			
Asp Asp Leu Ala Asp Gln Thr Ala Ile Glu Tyr Gly Thr Ile His Gly	660	665	670	
ggc tcc agc atg acc ttc ttc caa aat tcc cgc tac cag acc tac caa	2064			
Gly Ser Ser Met Thr Phe Phe Gln Asn Ser Arg Tyr Gln Thr Tyr Gln	675	680	685	
cgc atg tgg aat tac atg tat tcc aag cag ccc agc gtg ttc gtg aag	2112			
Arg Met Trp Asn Tyr Met Tyr Ser Lys Gln Pro Ser Val Phe Val Lys	690	695	700	
agc aca gag gag gga atc gcc agg gtg ttg aat tcc aac tac gcc ttc	2160			
Ser Thr Glu Glu Gly Ile Ala Arg Val Leu Asn Ser Asn Tyr Ala Phe	705	710	715	720
ctc ctg gaa tcc acc atg aac gag tac tat cgg cag cga aac tgc aac	2208			
Leu Leu Glu Ser Thr Met Asn Glu Tyr Tyr Arg Gln Arg Asn Cys Asn	725	730	735	
ctc act cag att ggg gcc ctg ctg gac acc aag gcc tat ggg att gcc	2256			
Leu Thr Gln Ile Gly Gly Leu Leu Asp Thr Lys Gly Tyr Gly Ile Gly	740	745	750	
atg cca gtc gcc tgc gtt ttc cgg gac gag ttt gat ctg gcc att ctc	2304			
Met Pro Val Gly Ser Val Phe Arg Asp Glu Phe Asp Leu Ala Ile Leu	755	760	765	
cag ctg cag gag aac aac cgc ctg gag atc ctg aag cgc aaa tgg tgg	2352			
Gln Leu Gln Glu Asn Asn Arg Leu Glu Ile Leu Lys Arg Lys Trp Trp	770	775	780	
gaa gga ggg aag tgc ccc aag gag gaa gac cac aga gct aaa gcc ctg	2400			
Glu Gly Gly Lys Cys Pro Lys Glu Glu Asp His Arg Ala Lys Gly Leu	785	790	795	800
gga atg gag aat att ggt gga atc ttt gtg gtt ctt att tgt gcc tta	2448			
Gly Met Glu Asn Ile Gly Gly Ile Phe Val Val Leu Ile Cys Gly Leu	805	810	815	
atc gtg gcc att ttt atg gct atg ttg gag ttt tta tgg act ctc aga	2496			
Ile Val Ala Ile Phe Met Ala Met Leu Glu Phe Leu Trp Thr Leu Arg	820	825	830	
cac tca gaa gca act gag glg tcc gtc tgc cag gag atg gtg acc gag	2544			
His Ser Glu Ala Thr Glu Val Ser Val Cys Gln Glu Met Val Thr Glu				

10

20

30

40

835 840 845

ctg cgc agc att atc ctg tgt cag gac agt atc cac ccc cgc cgg cgg 2592
 Leu Arg Ser Ile Ile Leu Cys Gln Asp Ser Ile His Pro Arg Arg Arg
 850 855 860

cgc gcc gca gtc ccg ccg ccc cgg ccc ccc atc ccc gag gag cgc cga 2640
 Arg Ala Ala Val Pro Pro Pro Arg Pro Pro Ile Pro Glu Glu Arg Arg
 865 870 875 880

ccg cgg ggc acg ggc acc ctc agc aac ggg aag ctg tgc ggg gca ggg 2688
 Pro Arg Gly Thr Ala Thr Leu Ser Asn Gly Lys Leu Cys Gly Ala Gly
 885 890 895

gag ccc gac cag ctc gcg cag aga ctg gcg cag gag gcc gcc ctg gtg 2736
 Glu Pro Asp Gln Leu Ala Gln Arg Leu Ala Gln Glu Ala Leu Val
 900 905 910

gcc cgc ggc tgc acg cac atc cgc gtc tgc ccc gag tgc cgc cgc ttc 2784
 Ala Arg Gly Cys Thr His Ile Arg Val Cys Pro Glu Cys Arg Arg Phe
 915 920 925

cag gcc ctg cgg gca cgg ccg tgc ccc gcc cgc agc gag gag agc ctg 2832
 Gln Gly Leu Arg Ala Arg Pro Ser Pro Ala Arg Ser Glu Glu Ser Leu
 930 935 940

gag tgg gag aaa acc acc aac agc agc gag ccc gag tag 2871
 Glu Trp Glu Lys Thr Thr Asn Ser Ser Glu Pro Glu *
 945 950 955

10

<210> 30
 <211> 956
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

20

<400> 30

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

30

40

Ser Leu Val Asp Asp Arg Val Asn Ile Leu Gly Phe Ser Ile Phe Asn
 260 265 270
 Gln Ser His Ala Phe Phe Gln Glu Phe Ala Gln Ser Leu Asn Gln Ser
 275 280 285
 Trp Gln Glu Asn Cys Asp His Val Pro Phe Thr Gly Pro Ala Leu Ser
 290 295 300
 Ser Ala Leu Leu Phe Asp Ala Val Tyr Ala Val Thr Ala Val Gln
 305 310 315 320
 Glu Leu Asn Arg Ser Gln Glu Ile Gly Val Lys Pro Leu Ser Cys Gly
 325 330 335
 Ser Ala Gln Ile Trp Gln His Gly Thr Ser Leu Met Asn Tyr Leu Arg
 340 345 350
 Met Val Glu Leu Glu Gly Leu Thr Gly His Ile Glu Phe Asn Ser Lys
 355 360 365
 Gly Gln Arg Ser Asn Tyr Ala Leu Lys Ile Leu Gln Phe Thr Arg Asn
 370 375 380
 Gly Phe Arg Gln Ile Gly Gln Trp His Val Ala Glu Gly Leu Ser Met
 385 390 395 400
 Asp Ser His Leu Tyr Ala Ser Asn Ile Ser Asp Thr Leu Phe Asn Thr
 405 410 415
 Thr Leu Val Val Thr Thr Ile Leu Glu Asn Pro Tyr Leu Met Leu Lys
 420 425 430
 Gly Asn His Gln Glu Met Glu Gly Asn Asp Arg Tyr Glu Gly Phe Cys
 435 440 445
 Val Asp Met Leu Lys Glu Leu Ala Glu Ile Leu Arg Phe Asn Tyr Lys
 450 455 460
 Ile Arg Leu Val Gly Asp Gly Val Tyr Gly Val Pro Glu Ala Asn Gly
 465 470 475 480
 Thr Trp Thr Gly Met Val Gly Glu Leu Ile Ala Arg Lys Ala Asp Leu
 485 490 495
 Ala Val Ala Gly Leu Thr Ile Thr Ala Glu Arg Glu Lys Val Ile Asp
 500 505 510
 Phe Ser Lys Pro Phe Met Thr Leu Gly Ile Ser Ile Leu Tyr Arg Ile
 515 520 525
 His Met Gly Arg Lys Pro Gly Tyr Phe Ser Phe Leu Asp Pro Phe Ser
 530 535 540
 Pro Gly Val Trp Leu Phe Met Leu Leu Ala Tyr Leu Ala Val Ser Cys
 545 550 555 560
 Val Leu Phe Leu Val Ala Arg Leu Thr Pro Tyr Glu Trp Tyr Ser Pro
 565 570 575
 His Pro Cys Ala Gln Gly Arg Cys Asn Leu Leu Val Asn Gln Tyr Ser
 580 585 590
 Leu Gly Asn Ser Leu Trp Phe Pro Val Gly Gly Phe Met Gln Gln Gly
 595 600 605
 Ser Thr Ile Ala Pro Arg Ala Leu Ser Thr Arg Cys Val Ser Gly Val
 610 615 620
 Trp Trp Ala Phe Thr Leu Ile Ile Ile Ser Ser Tyr Thr Ala Asn Leu
 625 630 635 640
 Ala Ala Phe Leu Thr Val Gln Arg Met Asp Val Pro Ile Glu Ser Val
 645 650 655
 Asp Asp Leu Ala Asp Gln Thr Ala Ile Glu Tyr Gly Thr Ile His Gly
 660 665 670
 Gly Ser Ser Met Thr Phe Phe Gln Asn Ser Arg Tyr Gln Thr Tyr Gln
 675 680 685
 Arg Met Trp Asn Tyr Met Tyr Ser Lys Gln Pro Ser Val Phe Val Lys
 690 695 700
 Ser Thr Glu Glu Gly Ile Ala Arg Val Leu Asn Ser Asn Tyr Ala Phe
 705 710 715 720
 Leu Leu Glu Ser Thr Met Asn Glu Tyr Tyr Arg Gln Arg Asn Cys Asn
 725 730 735
 Leu Thr Gln Ile Gly Gly Leu Leu Asp Thr Lys Gly Tyr Gly Ile Gly
 740 745 750
 Met Pro Val Gly Ser Val Phe Arg Asp Glu Phe Asp Leu Ala Ile Leu
 755 760 765
 Gln Leu Gln Glu Asn Asn Arg Leu Glu Ile Leu Lys Arg Lys Trp Trp
 770 775 780
 Glu Gly Gly Lys Cys Pro Lys Glu Glu Asp His Arg Ala Lys Gly Leu
 785 790 795 800
 Gly Met Glu Asn Ile Gly Gly Ile Phe Val Val Leu Ile Cys Gly Leu

10

20

30

40

```

      805      810      815
Ile Val Ala Ile Phe Met Ala Met Leu Glu Phe Leu Trp Thr Leu Arg
      820      825      830
His Ser Glu Ala Thr Glu Val Ser Val Cys Gln Glu Met Val Thr Glu
      835      840      845
Leu Arg Ser Ile Ile Leu Cys Gln Asp Ser Ile His Pro Arg Arg Arg
      850      855      860
Arg Ala Ala Val Pro Pro Pro Arg Pro Pro Ile Pro Glu Glu Arg Arg
      865      870      875      880
Pro Arg Gly Thr Ala Thr Leu Ser Asn Gly Lys Leu Cys Gly Ala Gly
      885      890      895
Glu Pro Asp Gln Leu Ala Gln Arg Leu Ala Gln Glu Ala Ala Leu Val
      900      905      910
Ala Arg Gly Cys Thr His Ile Arg Val Cys Pro Glu Cys Arg Arg Phe
      915      920      925
Gln Gly Leu Arg Ala Arg Pro Ser Pro Ala Arg Ser Glu Glu Ser Leu
      930      935      940
Glu Trp Glu Lys Thr Thr Asn Ser Ser Glu Pro Glu
      945      950      955

```

```

<210> 31
<211> 2534
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

```

```

<220>
<221> CDS
<222> (118)...(1230)

```

```

<400> 31
ccctgctctgc acctgctgc gactgccagc cgctgaggg cgggggtctc caccgtgggc 60
ccagctccca aggaggttgc agaagtaccg tacagagtgg atttgcaggg cagtggc atg 120
Met
1

```

```

gag ccc ctc ttc ccc gcg ccg ttc tgg gag gtt atc tac ggc agc cac 168
Glu Pro Leu Phe Pro Ala Pro Phe Trp Glu Val Ile Tyr Gly Ser His
      5      10      15
ctt cag ggc aac ctg tcc ctc ctg agc ccc aac cac agt ctg ctg ccc 216
Leu Gln Gly Asn Leu Ser Leu Ser Pro Asn His Ser Leu Leu Pro
      20      25      30
ccg cat ctg ctg ctc aat gcc agc cac gcc gcc ttc ctg ccc ctc ggg 264
Pro His Leu Leu Leu Asn Ala Ser His Gly Ala Phe Leu Pro Leu Gly
      35      40      45
ctc aag gtc acc atc gtg ggg ctc tac ctg gcc gtg tgt gtc gga ggg 312
Leu Lys Val Thr Ile Val Gly Leu Tyr Leu Ala Val Cys Val Gly Gly
      50      55      60      65
ctc ctg ggg aac tgc ctt gtc atg tac gtc atc ctc agg cac acc aaa 360
Leu Leu Gly Asn Cys Leu Val Met Tyr Val Ile Leu Arg His Thr Lys
      70      75      80
atg aag aca gcc acc aat att tac atc ttt aac ctg gcc ctg gcc gac 408
Met Lys Thr Ala Thr Asn Ile Tyr Ile Phe Asn Leu Ala Leu Ala Asp
      85      90      95
act ctg gtc ctg ctg acg ctg ccc ttc cag gcc acg gac atc ctc ctg 456
Thr Leu Val Leu Leu Thr Leu Pro Phe Gln Gly Thr Asp Ile Leu Leu
      100      105      110
ggc ttc tgg ccg ttt ggg aat gcg ctg tgc aag aca gtc att gcc att 504
Gly Phe Trp Pro Phe Gly Asn Ala Leu Cys Lys Thr Val Ile Ala Ile
      115      120      125
gac tac tac aac atg ttc acc agc acc ttc acc cta act gcc atg agt 552

```

10

20

30

40

```

Asp Tyr Tyr Asn Met Phe Thr Ser Thr Phe Thr Leu Thr Ala Met Ser
130          135          140          145

gtg gat cgc tat gta gcc atc tgc cac ccc atc cgt gcc ctc gac gtc 600
Val Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys His Pro Ile Arg Ala Leu Asp Val
150          155          160

cgc acg tcc agc aaa gcc cag gct gtc aat gtg gcc atc tgg gcc ctg 648
Arg Thr Ser Lys Ala Gln Ala Val Asn Val Ala Ile Trp Ala Leu
165          170          175

gcc tct gtt gtc ggt gtt ccc gtt gcc atc atg ggc tgg gca cag gtc 696
Ala Ser Val Val Gly Val Pro Val Ile Met Gly Ser Ala Gln Val
180          185          190

gag gat gaa gag atc gag tgc ctg gtg gag atc cct acc cct cag gat 744
Glu Asp Glu Glu Ile Glu Cys Leu Val Glu Ile Pro Thr Pro Gln Asp
195          200          205

tac tgg ggc cgc gtg ttt gcc atc tgc atc ttc ctc ttc tcc ttc atc 792
Tyr Trp Gly Pro Val Phe Ala Ile Cys Ile Phe Leu Phe Ser Phe Ile
210          215          220          225

gtc ccc gtg ctc gtc atc tct gtc tgc tac agc ctc atg atc cgg cgg 840
Val Pro Val Leu Val Ile Ser Val Cys Tyr Ser Leu Met Ile Arg Arg
230          235          240          245

ctc cgt gga gtc cgc ctg ctc tgc ggc tcc cga gag aag gac cgg aac 888
Leu Arg Gly Val Arg Leu Leu Ser Gly Ser Arg Glu Lys Asp Arg Asn
245          250          255

ctg cgg cgc atc act cgg ctg gtg ctg gtg gta gtg gct gtg ttc gtg 936
Leu Arg Arg Ile Thr Arg Leu Val Leu Val Val Ala Val Phe Val
260          265          270          275

ggc tgc tgg acg cct gtc cag gtc ttc gtg ctg gcc caa ggg ctg ggg 984
Gly Cys Trp Thr Pro Val Gln Val Phe Val Leu Ala Gln Gly Leu Gly
275          280          285

gtt cag cgc agc agc gag act gcc gtg gcc att ctg cgc ttc tgc acg 1032
Val Gln Pro Ser Ser Glu Thr Ala Val Ala Ile Leu Arg Phe Cys Thr
290          295          300          305

gcc ctg ggc tac gtc aac agc tgc ctc aac ccc atc ctc tac gcc ttc 1080
Ala Leu Gly Tyr Val Asn Ser Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe
310          315          320          325

ctg gat gag aac ttc aag gcc tgc ttc cgc aag ttc tgc tgt gca tct 1128
Leu Asp Glu Asn Phe Lys Ala Cys Phe Arg Lys Phe Cys Cys Ala Ser
325          330          335

gcc ctg cgc cgg gac gtg cag gtg tct gac cgc gtg cgc agc att gcc 1176
Ala Leu Arg Arg Asp Val Gln Val Ser Asp Arg Val Arg Ser Ile Ala
340          345          350          355

aag gac gtg gcc ctg gcc tgc aag acc tct gag acg gta ccg cgg ccc 1224
Lys Asp Val Ala Leu Ala Cys Lys Thr Ser Glu Thr Val Pro Arg Pro
355          360          365

gca tga ctaggcgtgg acctgcccat ggtgcctgtc agcccgacaga gcccatctac 1280
Ala *
370

gcccaacaca gagctcacac aggtcactgc tctctaggcg gacacaccct gggccctgag 1340
catccagagc ctgggatggg cttttccctg tgggccaggg atgctcggtc ccagaggagg 1400
acctagtgc atcatggggac aggtcaaagc attagggcca cctccatggc ccagacaga 1460
ctaaagctgc cctcctgggt cagggccgag gggacacaag gacctacctg gaagcagctg 1520
acatgctggt ggaacggcgt tactggagcc cgtgcccctc cctccccctg cttcatgtga 1580
ctcttggcct ctctgctgct gcgtggcag aacctgggt gggcaggcac ccggaggagg 1640

```

10

20

30

40

```

agcagcagct gtgtcatcct gtgcccccca tgtgtgtgtgt gctgttttga tggcagggct 1700
ccagctgctt tcagccctgt gacgtctcct cagggcagct ggacaggctt ggccaggccc 1760
gggaagtga cagggcagct ttctctttggg gtgggacttg ccctgagctt ggagctgcca 1820
cctggaggac ttgctgttgc cgaactccacc tgtgcagccg gggccacccc aggagaaaagt 1880
gtccaggtgg gggctggcag tccctggctg cagaccccga gctggccctc ggaccgcacc 1940
tctgaaggtt ttctgtgtgc tgcacgggtg aggcctcctc cctgactgca gcttgactct 2000
gggcccaccc cccatttccc ttcaggagac cagcgagagg ccctggccat cctccacagc 2060
gtgcaatgaa ctatatgtctg tggaccgtca acccagccct gcttctcagt gtggggcagg 2120
tgtctcagga cgaaggcgcc gcgtgaccac atggggcagct ctgttcacaa agtggaggcc 2180
tcgttttctt ggtcttgact gctctgtttg ggtgggagaa gattctcttg gggcccccc 2240
atcctcccaa ggctccctc acagcctctc ctttgcctga agccagaggt cagtggccgt 2300
gctgtgttgc ggggaagctg tgtggaagga gaagctgggt gccacagcag agtccctgctc 2360
tggggagccc tgcttcattt acaagcctca agatggctct gtgtagggcc tgagcttgct 2420
gcccacgggg aggatggctt cacagcagag ccagcatgag ggggtggggc tggcagggct 2480
tgcttgagcc aaactgcaaa ggctgtgtgtg gctgtgagga cactgogggg gtlg 2534

```

<210> 32
 <211> 370
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

```

<400> 32
Met Glu Pro Leu Phe Pro Ala Pro Phe Trp Glu Val Ile Tyr Gly Ser
1 5 10 15
His Leu Gln Gly Asn Leu Ser Leu Leu Ser Pro Asn His Ser Leu Leu
20 25 30
Pro Pro His Leu Leu Leu Asn Ala Ser His Gly Ala Phe Leu Pro Leu
35 40 45
Gly Leu Lys Val Thr Ile Val Gly Leu Tyr Leu Ala Val Cys Val Gly
50 55 60
Gly Leu Leu Gly Asn Cys Leu Val Met Tyr Val Ile Leu Arg His Thr
65 70 75 80
Lys Met Lys Thr Ala Thr Asn Ile Tyr Ile Phe Asn Leu Ala Leu Ala
85 90 95
Asp Thr Leu Val Leu Leu Thr Leu Pro Phe Gln Gly Thr Asp Ile Leu
100 105 110
Leu Gly Phe Trp Pro Phe Gly Asn Ala Leu Cys Lys Thr Val Ile Ala
115 120 125
Ile Asp Tyr Tyr Asn Met Phe Thr Ser Thr Phe Thr Leu Thr Ala Met
130 135 140
Ser Val Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys His Pro Ile Arg Ala Leu Asp
145 150 155 160
Val Arg Thr Ser Ser Lys Ala Gln Ala Val Asn Val Ala Ile Trp Ala
165 170 175
Leu Ala Ser Val Val Gly Val Pro Val Ala Ile Met Gly Ser Ala Gln
180 185 190
Val Glu Asp Glu Glu Ile Glu Cys Leu Val Glu Ile Pro Thr Pro Gln
195 200 205
Asp Tyr Trp Gly Pro Val Phe Ala Ile Cys Ile Phe Leu Phe Ser Phe
210 215 220
Ile Val Pro Val Leu Val Ile Ser Val Cys Tyr Ser Leu Met Ile Arg
225 230 235 240
Arg Leu Arg Gly Val Arg Leu Leu Ser Gly Ser Arg Glu Lys Asp Arg
245 250 255
Asn Leu Arg Arg Ile Thr Arg Leu Val Leu Val Val Val Ala Val Phe
260 265 270
Val Gly Cys Trp Thr Pro Val Gln Val Phe Val Leu Ala Gln Gly Leu
275 280 285
Gly Val Gln Pro Ser Ser Glu Thr Ala Val Ala Ile Leu Arg Phe Cys
290 295 300
Thr Ala Leu Gly Tyr Val Asn Ser Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala
305 310 315 320
Phe Leu Asp Glu Asn Phe Lys Ala Cys Phe Arg Lys Phe Cys Cys Ala
325 330 335
Ser Ala Leu Arg Arg Asp Val Gln Val Ser Asp Arg Val Arg Ser Ile
340 345 350
Ala Lys Asp Val Ala Leu Ala Cys Lys Thr Ser Glu Thr Val Pro Arg
355 360 365
Pro Ala

```

10

20

30

40

370

<210> 33
 <211> 2857
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (174)...(1175)

<400> 33
 aacagtattt tcccttttcaa cacatctatt gaaagtgttg gataaatgca ggatgttaat 60
 atgctataaa cataaagtct gtttttataaa aatagcattt gaaaatcatg aagggccttt 120
 tgttttcttt tgtttgtata tatgtttatt ggtaacaggt gacactggaa gca atg 176
 Met
 1
 aac acc aca gtg atg caa ggc ttc aac aga tct gag cgg tgc ccc aga 224
 Asn Thr Thr Val Met Gln Gly Phe Asn Arg Ser Glu Arg Cys Pro Arg
 5 10 15
 gac act cgg ata gta cag ctg gta ttc cca gcc ctc tac aca gtg gtt 272
 Asp Thr Arg Ile Val Gln Leu Val Phe Pro Ala Leu Tyr Thr Val Val
 20 25 30
 ttc ttg acc ggc atc ctg ctg aat act ttg gct ctg tgg gtg ttt gtt 320
 Phe Leu Thr Gly Ile Leu Leu Asn Thr Leu Ala Leu Trp Val Phe Val
 35 40 45
 cac atc ccc agc tcc tcc acc ttc atc atc tac ctc aaa aac act ttg 368
 His Ile Pro Ser Ser Ser Thr Phe Ile Ile Tyr Leu Lys Asn Thr Leu
 50 55 60 65
 gtg gcc gac ttg ata atg aca ctc atg ctt cct ttc aaa atc ctc tct 416
 Val Ala Asp Leu Ile Met Thr Leu Met Leu Pro Phe Lys Ile Leu Ser
 70 75 80
 gac tca cac ctg gca ccc tgg cag ctc aga gct ttt gtg tgt cgt ttt 464
 Asp Ser His Leu Ala Pro Trp Gln Leu Arg Ala Phe Val Cys Arg Phe
 85 90 95
 tct tcg gtg ata ttt tat gag acc atg tat gtg ggc atc gtg ctg tta 512
 Ser Ser Val Ile Phe Tyr Glu Thr Met Tyr Val Gly Ile Val Leu Leu
 100 105 110
 ggg ctc ata gcc ttt gac aga ttc ctc aag atc atc aga cct ttg aga 560
 Gly Leu Ile Ala Phe Asp Arg Phe Leu Lys Ile Ile Arg Pro Leu Arg
 115 120 125
 aat att ttt cta aaa aaa cct gtt ttt gca aaa acg gtc tca atc ttc 608
 Asn Ile Phe Leu Lys Lys Pro Val Phe Ala Lys Thr Val Ser Ile Phe
 130 135 140 145
 atc tgg ttc ttt ttg ttc ttc atc tcc ctg cca aat atg atc ttg agc 656
 Ile Trp Phe Phe Leu Phe Phe Ile Ser Leu Pro Asn Met Ile Leu Ser
 150 155 160
 aac aag gaa gca aca cca tcg tct gtg aaa aag tgt gct tcc tta aag 704
 Asn Lys Glu Ala Thr Pro Ser Ser Val Lys Lys Cys Ala Ser Leu Lys
 165 170 175
 ggg cct ctg ggg ctg aaa tgg cat caa atg gta aat aac ata tgc cag 752
 Gly Pro Leu Gly Leu Lys Trp His Gln Met Val Asn Asn Ile Cys Gln
 180 185 190
 ttt att ttc tgg act gtt ttt atc cta atg ctt gtg ttt tat gtg gtt 800
 Phe Ile Phe Trp Thr Val Phe Ile Leu Met Leu Val Phe Tyr Val Val

10

20

30

40

195 200 205

att gca aaa aaa gta tat gat tct tat aga aag tcc aaa agt aag gac 848
 Ile Ala Lys Lys Val Tyr Asp Ser Tyr Arg Lys Ser Lys Ser Asp
 210 215 220 225

aga aaa aac aac aaa aag ctg gaa ggc aaa gta ttt gtt gtc gtg gct 896
 Arg Lys Asn Asn Lys Lys Leu Glu Gly Lys Val Phe Val Val Val Ala
 230 235 240

gtc ttc ttt gtg tgt ttt gct cca ttt cat ttt gcc aga gtt cca tat 944
 Val Phe Phe Val Cys Phe Ala Pro Phe His Phe Ala Arg Val Pro Tyr
 245 250 255

act cac agt caa acc aac aat aag act gac tgt aga ctg caa aat caa 992
 Thr His Ser Gln Thr Asn Asn Lys Thr Asp Cys Arg Leu Gln Asn Gln
 260 265 270

ctg ttt att gct aaa gaa aca act ctc ttt ttg gca gca act aac att 1040
 Leu Phe Ile Ala Lys Glu Thr Thr Leu Phe Leu Ala Ala Thr Asn Ile
 275 280 285

tgt atg gat ccc tta ata tac ata ttc tta tgt aaa aaa ttc aca gaa 1088
 Cys Met Asp Pro Leu Ile Tyr Ile Phe Leu Cys Lys Lys Phe Thr Glu
 290 295 300 305

aag cta cca tgt atg caa ggg aga aag acc aca gca tca agc caa gaa 1136
 Lys Leu Pro Cys Met Gln Gly Arg Lys Thr Thr Ala Ser Ser Gln Glu
 310 315 320

aat cat agc agt cag aca gac aac ata acc tta ggc tga caactgtaca 1185
 Asn His Ser Ser Gln Thr Asp Asn Ile Thr Leu Gly *

325 330

tagggttaac ttctatttat tgaatgagact tccgtagata atgtggaaat caaatttaac 1245
 caagaaaaaa agattggaac aaatgctctc ttacatttta ttatcctgggt gtacagaaaa 1305
 gattatataa aattttaaac cacaatagatc tattcataag ctgaatgaac cattactaag 1365
 agaatgcaac aggatataaaa tggccactag aggtcattat ttctttcttt cttttttttt 1425
 tttttaattt caagagcatt tcactttaac attttggaaa agactaagga gaaacgtata 1485
 tccctacaaa cctccctccc aaacaccttc tcacattctt ttccacaatt cacataacac 1545
 tactgctttt gtgcccctta aatgtagata tgtgctgaaa gaaaaaaaaa acgcccact 1605
 cttgaagtcc attgctgaaa actgcagcca ggggttgaaa gggatgcaga cttgaagagt 1665
 ctgaggaact gaagtgggtc agcaagacct ctgaaatcct gggtaaagga tttctctcct 1725
 acaattacaa acagcctctt tcacattaca ataataatcc ataggaggca caagcaccat 1785
 tattaagcca ctttgcctac accttaagtg tgtacaattc aagtgtgaga atgctgtgtt 1845
 aactattctt tggaaattct cttctgtcca gcaaaatactc taatgatgggt taaacatggc 1905
 acctactcag caatgccttc ctggaccaca acccctatcc ccttgcccca cctctcctat 1965
 taaaaacaaa tacttctact gtttgggtgt gtgatagggt tctcaatgca gatctccctt 2025
 ttctagtttag ctatattctt gactgcattc gctaaaaatg ttaaagcttc ttgagagaca 2085
 gacatgccag attttcttgg tatctcccat aatacgacct acagtccatg gtctacagat 2145
 gttttaaata gaattgctat tctcgatata tacaagagcg taattgctga cccacaatca 2205
 gtaacatcca tattgggaga tttttcaaag gatggtgacc ctgcttgtat ttatttacct 2265
 tgggtattttt tcttgcctcc ttctgtgatt caaaaaagta aaatgtggct ttctgaaatg 2325
 atggataaga gtctacatct tctagaaaaa atacataaag gagtagttaa gctctgtaaa 2385
 tgtgccacga gctccaacac gaccatcgta ggggtgaagcc cactgtttct tccatggcct 2445
 caaaggccct agaacttgcc tacctttctg gccttacctc ctagctactt atccatctct 2505
 tgaactttat actcttctat aaatttctaa ctttcagaaa atgccatact ctgttttggc 2565
 accacacatg tatatttccc cctgggtacac ttggaagact cttatccatc tglgaaaccc 2625
 tatgttgtca tcacttgggt catgaaatat tacctggcca atatccacc atcacctcaa 2685
 acccaatcac cccctctct gtatgctgtc acacctatat tattaactt atcacattgc 2745
 attgtaatta ctctctgacc tttgtatcta ctcttttagt aactgatgta tatatctgaa 2805
 aggagagatt gtttcattgt gcaatcaata aatgtttgat aaaataaagc cc 2857

<210> 34
 <211> 333
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 34

10

20

30

40

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

10

20

<210> 35
 <211> 2372
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (157)...(1233)

30

<400> 35
 gggcgcgcgt cggcgcgcgt ggtgcgggaa gggggctctg gatttcggtc cctccccctt 60
 ttcctctgag tctcggaacg ctccagctct cagaccctct tcttcccagg taaaggccgg 120
 gagaggaggg cgcctctctt ttccaggcac cccacc atg ggc aat gcc tcc aat 174
 Met Gly Asn Ala Ser Asn
 1 5
 gac tcc cag tct gag gac tgc gag acg cga cag tgg ctt ccc cca ggc 222
 Asp Ser Gln Ser Glu Asp Cys Glu Thr Arg Gln Trp Leu Pro Pro Gly
 10 15 20
 gaa agc cca gcc atc agc tcc gtc atg ttc tcg gcc ggg gtg ctg ggg 270
 Glu Ser Pro Ala Ile Ser Ser Val Met Phe Ser Ala Gly Val Leu Gly
 25 30 35
 aac ctc ata gca ctg gcg ctg ctg gcg cgc cgc tgg cgg ggg gac gtg 318

40

Asn	Leu	Ile	Ala	Leu	Ala	Leu	Leu	Ala	Arg	Arg	Trp	Arg	Gly	Asp	Val		
40						45					50						
ggg	tgc	agc	gcc	ggc	cgc	agg	agc	tcc	ctc	tcc	ttg	ttc	cac	gtg	ctg	366	
Gly	Cys	Ser	Ala	Gly	Arg	Arg	Ser	Ser	Leu	Ser	Leu	Phe	His	Val	Leu		
55					60					65					70		
gtg	acc	gag	ctg	gtg	ttc	acc	gac	ctg	ctc	ggg	acc	tgc	ctc	atc	agc	414	
Val	Thr	Glu	Leu	Val	Phe	Thr	Asp	Leu	Leu	Gly	Thr	Cys	Leu	Ile	Ser		
				75					80					85			
cca	gtg	gta	ctg	gct	tcg	tac	gcg	cgg	aac	cag	acc	ctg	gtg	gca	ctg	462	
Pro	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Tyr	Ala	Arg	Asn	Gln	Thr	Leu	Val	Ala	Leu		
				90				95					100				
gcg	ccc	gag	agc	cgc	gcg	tgc	acc	tac	ttc	gct	ttc	gcc	atg	acc	ttc	510	
Ala	Pro	Glu	Ser	Arg	Ala	Cys	Thr	Tyr	Phe	Ala	Phe	Ala	Met	Thr	Phe		
				105			110					115					
ttc	agc	ctg	gcc	acg	atg	ctc	atg	ctc	ttc	gcc	atg	gcc	ctg	gag	cgc	558	
Phe	Ser	Leu	Ala	Thr	Met	Leu	Met	Leu	Phe	Ala	Met	Ala	Leu	Glu	Arg		
				120		125					130						
tac	ctc	tgc	atc	ggg	cac	ccc	tac	ttc	tac	cag	cgc	cgc	gtc	tgc	gcc	606	
Tyr	Leu	Ser	Ile	Gly	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Gln	Arg	Arg	Val	Ser	Ala		
					140					145					150		
tcc	ggg	ggc	ctg	gcc	gtg	ctg	cct	gtc	atc	tat	gca	gtc	tcc	ctg	ctc	654	
Ser	Gly	Gly	Leu	Ala	Val	Leu	Pro	Val	Ile	Tyr	Ala	Val	Ser	Leu	Leu		
				155					160					165			
ttc	tgc	tgc	ctg	cgc	ctg	ctg	gac	tat	ggg	cag	tac	gtc	cag	tac	tgc	702	
Phe	Cys	Ser	Leu	Pro	Leu	Leu	Asp	Tyr	Gly	Gln	Tyr	Val	Gln	Tyr	Cys		
				170				175					180				
ccc	ggg	acc	tgg	tgc	ttc	atc	cgg	cac	ggg	cgg	acc	gct	tac	ctg	cag	750	
Pro	Gly	Thr	Trp	Cys	Phe	Ile	Arg	His	Gly	Arg	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln		
				185			190					195					
ctg	tac	gcc	acc	ctg	ctg	ctg	ctt	ctc	att	gtc	tgc	gtg	ctc	gcc	tgc	798	
Leu	Tyr	Ala	Thr	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Ile	Val	Ser	Val	Leu	Ala	Cys		
				200		205				210							
aac	ttc	agt	gtc	att	ctc	aac	ctc	atc	cgc	atg	cac	cgc	cga	agc	cgg	846	
Asn	Phe	Ser	Val	Ile	Leu	Asn	Leu	Ile	Arg	Met	His	Arg	Arg	Ser	Arg		
					220					225					230		
aga	agc	cgc	tgc	gga	cct	tcc	ctg	ggc	agt	ggc	cgc	ggc	ggc	ccc	ggg	894	
Arg	Ser	Arg	Cys	Gly	Pro	Ser	Leu	Gly	Ser	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Gly		
				235				240						245			
gcc	cgc	agg	aga	ggg	gaa	agg	gtg	tcc	atg	gcg	gag	gag	acg	gac	cac	942	
Ala	Arg	Arg	Arg	Gly	Glu	Arg	Val	Ser	Met	Ala	Glu	Glu	Thr	Asp	His		
				250				255					260				
ctc	att	ctc	ctg	gct	atc	atg	acc	atc	acc	ttc	gcc	gtc	tgc	tcc	ttg	990	
Leu	Ile	Leu	Leu	Ala	Ile	Met	Thr	Ile	Thr	Phe	Ala	Val	Cys	Ser	Leu		
				265			270					275					
cct	ttc	acg	att	ttt	gca	tat	atg	aat	gaa	acc	tct	tcc	cga	aag	gaa	1038	
Pro	Phe	Thr	Ile	Phe	Ala	Tyr	Met	Asn	Glu	Thr	Ser	Ser	Arg	Lys	Glu		
					285						290						
aaa	tgg	gac	ctc	caa	gct	ctt	agg	ttt	tta	tca	att	aat	tca	ata	att	1086	
Lys	Trp	Asp	Leu	Gln	Ala	Leu	Arg	Phe	Leu	Ser	Ile	Asn	Ser	Ile	Ile		
				300						305					310		
gac	cct	tgg	gtc	ttt	gcc	atc	ctt	agg	cct	cct	gtt	ctg	aga	cta	atg	1134	
Asp	Pro	Trp	Val	Phe	Ala	Ile	Leu	Arg	Pro	Pro	Val	Leu	Arg	Leu	Met		

10

20

30

40

315 320 325
 cgt tca gtc ctc tgt tgt cgg att tca tta aga aca caa gat gca aca 1182
 Arg Ser Val Leu Cys Cys Arg Ile Ser Leu Arg Thr Gln Asp Ala Thr
 330 335 340

caa act tcc tgt tct aca cag tca gat gcc agt aaa cag gct gac ctt 1230
 Gln Thr Ser Cys Ser Thr Gln Ser Asp Ala Ser Lys Gln Ala Asp Leu
 345 350 355

tga ggtagtagt ttaaaagtgc ttagttatat agcatctgga agatcatttt 1283
 *

gaaattgttc cctggagaaa tgaaaacagt gtgtaaacaa aatgaagctg cctaataaaa 1343
 aaggagtata caaacattta agctgtggtc aaggctacag atgtgctgac aaggcacttc 1403
 atgtaaagtgc tcagaaggag ctacaaaacc taccctcaat gagcatggta cttggccttt 1463
 ggaggaaacaa tcggctgcat tgaagatcca gctgcctatt gatctaagct ttcctgttga 1523
 atgacaaaagt atgtggtttt gtaatttgtt lgaaacccca aacagtgcact gtactttcta 1583
 ttttaactctt gctactaccg ttatacacat atagtgtaca gccagaccag attaaacttc 1643
 atatgtaatc tctaggaagt caatatgttg aagcaaccaa gctgctgtgc ttgtgatcac 1703
 tttagcgaacc ctttatttga acaatgaagt tgaaaatcat aggcaccttt tactgtgatg 1763
 tttgtgtatg tgggagtact ctcatcacta cagtattact cttacaagag tggactcagt 1823
 ggggttaacat cagttttgtt tactcatcct ccagggaactg caggtcaagt tgtcagggtta 1883
 tttattttat aatgtccata tgcataatag gatcaagaag actttaggaa tggttctctc 1943
 aacaagaaat aatagaaatg tctcaaggca gttatttctc attaatactc ttattatcct 2003
 atttctgggg gaggatgtac gtggccatgt atgaagccaa atattaggct taaaaactga 2063
 aaaatctggg tcattcttca gatatactgg aaccctttta aagttgatat tggggccatg 2123
 agtaaaatag attttataag atgactgtgt tgtaccaaaa ttcactctgc tatattttat 2183
 ttagggggaac atggtttgac tcactcttata tgggaaacca tgtagcagtg agtcatatct 2243
 taatatattt ctaaatgttt ggcattgtaaa tgtaaaacta gcatcaaat atttcagtga 2303
 atttgcactg ttttaacata gttactgtgt aaactcatct gaaatgttac aaaaataaac 2363
 tataaaaca 2372

<210> 36
 <211> 358
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 36
 Met Gly Asn Ala Ser Asn Asp Ser Gln Ser Glu Asp Cys Glu Thr Arg
 1 5 10 15
 Gln Trp Leu Pro Pro Gly Glu Ser Pro Ala Ile Ser Ser Val Met Phe
 20 25 30
 Ser Ala Gly Val Leu Gly Asn Leu Ile Ala Leu Ala Leu Leu Ala Arg
 35 40 45
 Arg Trp Arg Gly Asp Val Gly Cys Ser Ala Gly Arg Arg Ser Ser Leu
 50 55 60
 Ser Leu Phe His Val Leu Val Thr Glu Leu Val Phe Thr Asp Leu Leu
 65 70 75 80
 Gly Thr Cys Leu Ile Ser Pro Val Val Leu Ala Ser Tyr Ala Arg Asn
 85 90 95
 Gln Thr Leu Val Ala Leu Ala Pro Glu Ser Arg Ala Cys Thr Tyr Phe
 100 105 110
 Ala Phe Ala Met Thr Phe Phe Ser Leu Ala Thr Met Leu Met Leu Phe
 115 120 125
 Ala Met Ala Leu Glu Arg Tyr Leu Ser Ile Gly His Pro Tyr Phe Tyr
 130 135 140
 Gln Arg Arg Val Ser Ala Ser Gly Gly Leu Ala Val Leu Pro Val Ile
 145 150 155 160
 Tyr Ala Val Ser Leu Leu Phe Cys Ser Leu Pro Leu Leu Asp Tyr Gly
 165 170 175
 Gln Tyr Val Gln Tyr Cys Pro Gly Thr Trp Cys Phe Ile Arg His Gly
 180 185 190
 Arg Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Tyr Ala Thr Leu Leu Leu Leu Ile
 195 200 205
 Val Ser Val Leu Ala Cys Asn Phe Ser Val Ile Leu Asn Leu Ile Arg
 210 215 220
 Met His Arg Arg Ser Arg Arg Ser Arg Cys Gly Pro Ser Leu Gly Ser

10

20

30

40

```

225      230      235      240
Gly Arg Gly Gly Pro Gly Ala Arg Arg Arg Gly Glu Arg Val Ser Met
      245      250      255
Ala Glu Glu Thr Asp His Leu Ile Leu Leu Ala Ile Met Thr Ile Thr
      260      265      270
Phe Ala Val Cys Ser Leu Pro Phe Thr Ile Phe Ala Tyr Met Asn Glu
      275      280      285
Thr Ser Ser Arg Lys Glu Lys Trp Asp Leu Gln Ala Leu Arg Phe Leu
      290      295      300
Ser Ile Asn Ser Ile Ile Asp Pro Trp Val Phe Ala Ile Leu Arg Pro
305      310      315      320
Pro Val Leu Arg Leu Met Arg Ser Val Leu Cys Cys Arg Ile Ser Leu
      325      330      335
Arg Thr Gln Asp Ala Thr Gln Thr Ser Cys Ser Thr Gln Ser Asp Ala
      340      345      350
Ser Lys Gln Ala Asp Leu
      355

```

10

```

<210> 37
<211> 5910
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (337)...(4632)

```

```

<400> 37
cggaggacag ccggaccgag ccaacgccgg ggactttgtt cctccacagg aggggactcg 60
gcaactcgca gcggcagggt ctggggccgg cgcctgggag ggatctgcgc ccccaactca 120
ctccctagct gtgttccgcg cgcgcgcccg gctagtctcc gccgctggcg cctatggctg 180
gcctccgaca gcgtccgga gggaccgggg gagctcccag gcgcccgga ctggagactg 240
atgcatgagg ggctacgga ggcgcaggag cgggtggtgat ggtctgggaa gcggagctga 300
agtccctgg gctttgtga ggcgtgacag tttatc atg acc gtg ttc agg cag 354
                               Met Thr Val Phe Arg Gln
                               1           5

gaa aac gtg gat gat tac tac gac acc gcc gag gaa ctt gcc agt gga 402
Glu Asn Val Asp Asp Tyr Tyr Asp Thr Gly Glu Glu Leu Gly Ser Gly
      10           15           20

cag ttt gcg gtt gtg aag aaa tgc cgt gag aaa agt acc gcc ctg cag 450
Gln Phe Ala Val Val Lys Lys Cys Arg Glu Lys Ser Thr Gly Leu Gln
      25           30           35

tat gcc gcc aaa ttc atc aag aaa agg agg act aag tcc agc cgg cgg 498
Tyr Ala Ala Lys Phe Ile Lys Lys Arg Arg Thr Lys Ser Ser Arg Arg
      40           45           50

ggt gtg agc cgc gag gac atc gag cgg gag gtc agc atc ctg aag gag 546
Gly Val Ser Arg Glu Asp Ile Glu Arg Glu Val Ser Ile Leu Lys Glu
      55           60           65           70

atc cag cac ccc aat gtc atc acc ctg cac gag gtc tat gag aac aag 594
Ile Gln His Pro Asn Val Ile Thr Leu His Glu Val Tyr Glu Asn Lys
      75           80           85

acg gac gtc atc ctg atc ttg gaa ctg gtt gca ggt gcc gag ctg ttt 642
Thr Asp Val Ile Leu Ile Leu Glu Leu Val Ala Gly Gly Glu Leu Phe
      90           95           100

gac ttc tta gct gaa aag gaa tct tta act gaa gag gaa gca act gaa 690
Asp Phe Leu Ala Glu Lys Glu Ser Leu Thr Glu Glu Glu Ala Thr Glu
      105           110           115

ttt ctg aaa caa att ctt aat ggt gtt tac tac ctg cac tcc ctt caa 738
Phe Leu Lys Gln Ile Leu Asn Gly Val Tyr Tyr Leu His Ser Leu Gln
      120           125           130

```

20

30

40

atc gcc cac ttt gat ctt aag cct gag aac ata atg ctt ttg gat aga 786
 Ile Ala His Phe Asp Leu Lys Pro Glu Asn Ile Met Leu Leu Asp Arg
 135 140 145 150
 aat gtc ccc aaa cct cgg atc aag atc att gac ttt ggg ttg gcc cat 834
 Asn Val Pro Lys Pro Arg Ile Lys Ile Ile Asp Phe Gly Leu Ala His
 155 160 165
 aaa att gac ttt gga aat gaa ttt aaa aac ata ttt ggg act cca gag 882
 Lys Ile Asp Phe Gly Asn Glu Phe Lys Asn Ile Phe Gly Thr Pro Glu
 170 175 180
 ttt gtc gct cct gag ata gtc aac tat gaa cct ctt ggt ctt gag gca 930
 Phe Val Ala Pro Glu Ile Val Asn Tyr Glu Pro Leu Gly Leu Glu Ala
 185 190 195
 gat atg tgg agt atc ggg gta ata acc tat atc ctc cta agt ggg gcc 978
 Asp Met Trp Ser Ile Gly Val Ile Thr Tyr Ile Leu Leu Ser Gly Ala
 200 205 210
 tcc cca ttt ctt gga gac act aag caa gaa acg tta gca aat gta tcc 1026
 Ser Pro Phe Leu Gly Asp Thr Lys Gln Glu Thr Leu Ala Asn Val Ser
 215 220 225 230
 gct gtc aac tac gaa ttt gag gat gaa tac ttc agt aat acc agt gcc 1074
 Ala Val Asn Tyr Glu Phe Glu Asp Glu Tyr Phe Ser Asn Thr Ser Ala
 235 240 245
 cta gcc aaa gat ttc ata aga aga ctt ctg gtc aag gat cca aag aag 1122
 Leu Ala Lys Asp Phe Ile Arg Arg Leu Leu Val Lys Asp Pro Lys Lys
 250 255 260
 aga atg aca att caa gat agt ttg cag cat ccc tgg atc aag cct aaa 1170
 Arg Met Thr Ile Gln Asp Ser Leu Gln His Pro Trp Ile Lys Pro Lys
 265 270 275
 gat aca caa cag gca ctt agt aga aaa gca tca gca gta aac atg gag 1218
 Asp Thr Gln Gln Ala Leu Ser Arg Lys Ala Ser Ala Val Asn Met Glu
 280 285 290
 aaa ttc aag aag ttt gca gcc cgg aaa aaa tgg aaa caa tcc gtt cgc 1266
 Lys Phe Lys Lys Phe Ala Ala Arg Lys Lys Trp Lys Gln Ser Val Arg
 295 300 305 310
 ttg ata tca ctg tgc caa aga tta tcc agg tca ttc ctg tcc aga agt 1314
 Leu Ile Ser Leu Cys Gln Arg Leu Ser Arg Ser Phe Leu Ser Arg Ser
 315 320 325
 aac atg agt gtt gcc aga agc gat gat act ctg gat gag gaa gac tcc 1362
 Asn Met Ser Val Ala Arg Ser Asp Asp Thr Leu Asp Glu Glu Asp Ser
 330 335 340
 ttt gtg atg aaa gcc atc atc cat gcc atc aac gat gac aat gtc cca 1410
 Phe Val Met Lys Ala Ile Ile His Ala Ile Asn Asp Asp Asn Val Pro
 345 350 355
 ggc ctg cag cac ctt ctg ggc tca tta tcc aac tat gat gtt aac caa 1458
 Gly Leu Gln His Leu Leu Gly Ser Leu Ser Asn Tyr Asp Val Asn Gln
 360 365 370
 ccc aac aag cac ggg aca cct cca tta ctc att gct gct ggc tgt ggg 1506
 Pro Asn Lys His Gly Thr Pro Pro Leu Leu Ile Ala Ala Gly Cys Gly
 375 380 385 390
 aat att caa ata cta cag ttg ctc att aaa aga ggc tgc aga atc gat 1554
 Asn Ile Gln Ile Leu Gln Leu Leu Ile Lys Arg Gly Ser Arg Ile Asp
 395 400 405

10

20

30

40

gtc cag gat aag ggc ggg tcc aat gcc gtc tac tgg gct gct cgg cat 1602
 Val Gln Asp Lys Gly Gly Ser Asn Ala Val Tyr Trp Ala Ala Arg His
 410 415 420
 ggc cac gtc gat acc ttg aaa ttt ctc agt gag aac aaa tgc cct ttg 1650
 Gly His Val Asp Thr Leu Lys Phe Leu Ser Glu Asn Lys Cys Pro Leu
 425 430 435
 gat gtg aaa gac aag tct gga gag atg gcc ctc cac gtg gca gct cgc 1698
 Asp Val Lys Asp Lys Ser Gly Glu Met Ala Leu His Val Ala Ala Arg
 440 445 450
 tat ggc cat gct gac gtg gct caa gtt act tgt gca gct tcg gct caa 1746
 Tyr Gly His Ala Asp Val Ala Gln Val Thr Cys Ala Ala Ser Ala Gln
 455 460 465 470
 atc cca ata tcc agg aca aag gaa gaa gaa acc ccc ctg cac tgt gct 1794
 Ile Pro Ile Ser Arg Thr Lys Glu Glu Thr Pro Leu His Cys Ala
 475 480 485
 gct tgg cac ggc tat tac tct gtg gcc aaa gcc ctt tgt gaa gcc ggc 1842
 Ala Trp His Gly Tyr Tyr Ser Val Ala Lys Ala Leu Cys Glu Ala Gly
 490 495 500
 tgt aac gtg aac atc aag aac cga gaa gga gag acg ccc ctc ctg aca 1890
 Cys Asn Val Asn Ile Lys Asn Arg Glu Gly Glu Thr Pro Leu Leu Thr
 505 510 515
 gcc tct gcc agg ggc tac cac gac atc gtg gag tgt ctg gcc gaa cat 1938
 Ala Ser Ala Arg Gly Tyr His Asp Ile Val Glu Cys Leu Ala Glu His
 520 525 530
 gga gcc gac ctt aat gct tgc gac aag gac gga cac att gcc ctt cat 1986
 Gly Ala Asp Leu Asn Ala Cys Asp Lys Asp Gly His Ile Ala Leu His
 535 540 545 550
 ctg gct gta aga cgg tgt cag atg gag gta atc aag act ctc ctc agc 2034
 Leu Ala Val Arg Cys Gln Met Glu Val Ile Lys Thr Leu Leu Ser
 555 560 565
 caa ggg tgt ttc gtc gat tat caa gac agg cac ggc aat act ccc ctc 2082
 Gln Gly Cys Phe Val Asp Tyr Gln Asp Arg His Gly Asn Thr Pro Leu
 570 575 580
 cat gtg gca tgt aaa gat ggc aac atg cct atc gtg gtg gcc ctc tgt 2130
 His Val Ala Cys Lys Asp Gly Asn Met Pro Ile Val Val Ala Leu Cys
 585 590 595
 gaa gca aac tgc aat ttg gac atc tcc aac aag tat ggg cga acg cct 2178
 Glu Ala Asn Cys Asn Leu Asp Ile Ser Asn Lys Tyr Gly Arg Thr Pro
 600 605 610
 ctg cac ctt gcg gcc aac aac gga atc cta gac gtg gtc cgg tat ctc 2226
 Leu His Leu Ala Ala Asn Asn Gly Ile Leu Asp Val Val Arg Tyr Leu
 615 620 625 630
 tgt ctg atg gga gcc agc gtt gag gcg ctg acc acg gac gga aag acg 2274
 Cys Leu Met Gly Ala Ser Val Glu Ala Leu Thr Thr Asp Gly Lys Thr
 635 640 645
 gca gaa gat ctt gct aga tcg gaa cag cac gag cac gta gca ggt ctc 2322
 Ala Glu Asp Leu Ala Arg Ser Glu Gln His Glu His Val Ala Gly Leu
 650 655 660
 ctt gca aga ctt cga aag gat acg cac cga gga ctc ttc atc cag cag 2370
 Leu Ala Arg Leu Arg Lys Asp Thr His Arg Gly Leu Phe Ile Gln Gln
 665 670 675
 ctc cga ccc aca cag aac ctg cag cca aga att aag ctc aag ctg ttt 2418

10

20

30

40

Leu Arg Pro Thr Gln Asn Leu Gln Pro Arg Ile Lys Leu Lys Leu Phe 680 685 690	
ggc cac tcg gga tcc ggg aaa acc acc ctt gta gaa tct ctc aag tgt Gly His Ser Gly Ser Gly Lys Thr Thr Leu Val Glu Ser Leu Lys Cys 695 700 705 710	2466
ggg ctg ctg agg agc ttt ttc aga agg cgt cgg ccc aga ctg tct tcc Gly Leu Leu Arg Ser Phe Phe Arg Arg Arg Pro Arg Leu Ser Ser 715 720 725	2514
acc aac tcc agc agg ttc cca cct tca ccc ctg gct tct aag ccc aca Thr Asn Ser Ser Arg Phe Pro Pro Ser Pro Leu Ala Ser Lys Pro Thr 730 735 740	2562
gtc tca gtg agc atc aac aac ctg tac cca ggc tgc gag aac gtg agt Val Ser Val Ser Ile Asn Asn Leu Tyr Pro Gly Cys Glu Asn Val Ser 745 750 755	2610
gtg agg agc cgc agc atg atg ttc gag ccg ggt ctt acc aaa ggg atg Val Arg Ser Arg Ser Met Met Phe Glu Pro Gly Leu Thr Lys Gly Met 760 765 770	2658
ctg gag gtg ttt gtg gcc ccg acc cac cac ccg cac tgc tcg gcc gat Leu Glu Val Phe Val Ala Pro Thr His His Pro His Cys Ser Ala Asp 775 780 785 790	2706
gac cag tcc acc aag gcc atc gac atc cag aac gct tat ttg aat gga Asp Gln Ser Thr Lys Ala Ile Asp Ile Gln Asn Ala Tyr Leu Asn Gly 795 800 805	2754
gtt ggc gat ttc agc gtg tgg gag ttc tct gga aat cct gtg tat ttc Val Gly Asp Phe Ser Val Trp Glu Phe Ser Gly Asn Pro Val Tyr Phe 810 815 820	2802
tgc tgt tat gac tat ttt gcl gca aat gat ccc acg tca atc cat gtt Cys Cys Tyr Asp Tyr Phe Ala Ala Asn Asp Pro Thr Ser Ile His Val 825 830 835	2850
gtt gtc ttt agt cta gaa gag ccc tat gag atc cag ctg aac cca gtg Val Val Phe Ser Leu Glu Glu Pro Tyr Glu Ile Gln Leu Asn Pro Val 840 845 850	2898
att ttc tgg ctc agt ttc ctg aag tcc ctt gtc cca gtt gaa gaa ccc Ile Phe Trp Leu Ser Phe Leu Lys Ser Leu Val Pro Val Glu Glu Pro 855 860 865 870	2946
ata gcc ttc ggt ggc aag ctg aag aac cca ctc caa gtt gtc ctg gtg Ile Ala Phe Gly Gly Lys Leu Lys Asn Pro Leu Gln Val Val Leu Val 875 880 885	2994
gcc acc cac gct gac atc atg aat gtt cct cga ccg gct gga ggc gag Ala Thr His Ala Asp Ile Met Asn Val Pro Arg Pro Ala Gly Gly Glu 890 895 900	3042
ttt gga tat gac aaa gac aca tcg ttg ctg aaa gag att agg aac agg Phe Gly Tyr Asp Lys Asp Thr Ser Leu Leu Lys Glu Ile Arg Asn Arg 905 910 915	3090
ttt gga aat gat ctt cac att tca aat aag ctg ttt gtt ctg gat gct Phe Gly Asn Asp Leu His Ile Ser Asn Lys Leu Phe Val Leu Asp Ala 920 925 930	3138
ggg gct tct ggg tca aag gac atg aag gta ctt cga aat cat ctg caa Gly Ala Ser Gly Ser Lys Asp Met Lys Val Leu Arg Asn His Leu Gln 935 940 945 950	3186
gaa ata cga agc cag att gtt tcg gtc tgt cct ccc atg act cac ctg Glu Ile Arg Ser Gln Ile Val Ser Val Cys Pro Pro Met Thr His Leu	3234

10

20

30

40

955	960	965	
tgt gag aaa atc atc tcc acg ctg cct tcc tgg agg aag ctc aat gga Cys Glu Lys Ile Ile Ser Thr Leu Pro Ser Trp Arg Lys Leu Asn Gly 970 975 980			3282
ccc aac cag ctg atg tgc ctg cag cag ttt gtg tac gac gtg cag gac Pro Asn Gln Leu Met Ser Leu Gln Gln Phe Val Tyr Asp Val Gln Asp 985 990 995			3330
cag ctg aac ccc ctg gcc agc gag gag gac ctc agg cgc att gct cag Gln Leu Asn Pro Leu Ala Ser Glu Glu Asp Leu Arg Arg Ile Ala Gln 1000 1005 1010			3378
cag ctc cac agc aca ggc gag atc aac atc atg caa agt gaa aca gtt Gln Leu His Ser Thr Gly Glu Ile Asn Ile Met Gln Ser Glu Thr Val 1015 1020 1025 1030			3426
cag gac gtg ctg ctc ctg gac ccc cgc tgg ctc tgc aca aac gtc ctg Gln Asp Val Leu Leu Leu Asp Pro Arg Trp Leu Cys Thr Asn Val Leu 1035 1040 1045			3474
ggg aag ttg ctg tcc gtg gag acc cca cgg gcg ctg cac cac tac cgg Gly Lys Leu Leu Ser Val Glu Thr Pro Arg Ala Leu His His Tyr Arg 1050 1055 1060			3522
ggc cgc tac acc gtg gag gac atc cag cgc ctg gtg ccc gac agc gac Gly Arg Tyr Thr Val Glu Asp Ile Gln Arg Leu Val Pro Asp Ser Asp 1065 1070 1075			3570
gtg gag gag ctg ctg cag atc ctc gat gcc atg gac atc tgc gcc cgg Val Glu Glu Leu Leu Gln Ile Leu Asp Ala Met Asp Ile Cys Ala Arg 1080 1085 1090			3618
gac ctg agc agc ggg acc atg gtg gac gtc cca gcc ctg atc aag aca Asp Leu Ser Ser Gly Thr Met Val Asp Val Pro Ala Leu Ile Lys Thr 1095 1100 1105 1110			3666
gac aac ctg cac cgc tcc tgg gct gat gag gag gac gag gtg atg gtg Asp Asn Leu His Arg Ser Trp Ala Asp Glu Glu Asp Glu Val Met Val 1115 1120 1125			3714
tat ggt ggc gtg cgc atc gtg ccc gtg gaa cac ctc acc ccc ttc cca Tyr Gly Gly Val Arg Ile Val Pro Val Glu His Leu Thr Pro Phe Pro 1130 1135 1140			3762
tgt ggc atc ttt cac aag gtc cag gtg aac ctg tgc cgg tgg atc cac Cys Gly Ile Phe His Lys Val Gln Val Asn Leu Cys Arg Trp Ile His 1145 1150 1155			3810
cag caa agc aca gag ggc gac gcg gac atc cgc ctg tgg gtg aat ggc Gln Gln Ser Thr Glu Gly Asp Ala Asp Ile Arg Leu Trp Val Asn Gly 1160 1165 1170			3858
tgc aag ctg gcc aac cgt ggg gcc gag ctg ctg gtg ctg ctg gtc aac Cys Lys Leu Ala Asn Arg Gly Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Val Asn 1175 1180 1185 1190			3906
cac ggc cag ggc att gag gtc cag gtc cgt ggc ctg gag acg gag aag His Gly Gln Gly Ile Glu Val Gln Val Arg Gly Leu Glu Thr Glu Lys 1195 1200 1205			3954
atc aag tgc tgc ctg ctg ctg gac tgc gtg tgc agc acc att gag aac Ile Lys Cys Cys Leu Leu Leu Asp Ser Val Cys Ser Thr Ile Glu Asn 1210 1215 1220			4002
gtc atg gcc acc acg ctg cca ggg ctc ctg acc gtg aag cat tac ctg Val Met Ala Thr Thr Leu Pro Gly Leu Leu Thr Val Lys His Tyr Leu 1225 1230 1235			4050

10

20

30

40

agc ccc cag cag ctg cgg gag cac cat gag ccc gtc atg atc tac cag 4098
 Ser Pro Gln Gln Leu Arg Glu His His Glu Pro Val Met Ile Tyr Gln
 1240 1245 1250
 cca cgg gac ttc ttc cgg gca cag act ctg aag gaa acc tca ctg acc 4146
 Pro Arg Asp Phe Phe Arg Ala Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Leu Thr
 1255 1260 1265 1270
 aac acc atg ggg ggg tac aag gaa agc ttc agc agc atc atg tgc ttc 4194
 Asn Thr Met Gly Gly Tyr Lys Glu Ser Phe Ser Ser Ile Met Cys Phe
 1275 1280 1285
 ggg tgt cac gac gtc tac tca cag gcc agc ctc ggc atg gac atc cat 4242
 Gly Cys His Asp Val Tyr Ser Gln Ala Ser Leu Gly Met Asp Ile His
 1290 1295 1300
 gca tca gac ctg aac ctc ctc act cgg agg aaa ctg agt cgc ctg ctg 4290
 Ala Ser Asp Leu Asn Leu Leu Thr Arg Arg Lys Leu Ser Arg Leu Leu
 1305 1310 1315
 gac ccg ccc gac ccc ctg ggg aag gac tgg tgc ctt ctc gcc atg aac 4338
 Asp Pro Pro Asp Pro Leu Gly Lys Asp Trp Cys Leu Leu Ala Met Asn
 1320 1325 1330
 tta ggc ctc cct gac ctc gtg gca aag tac aac acc aat aac ggg gct 4386
 Leu Gly Leu Pro Asp Leu Val Ala Lys Tyr Asn Thr Asn Asn Gly Ala
 1335 1340 1345 1350
 ccc aag gat ttc ctc ccc agc ccc ctc cac gcc ctg ctg cgg gaa tgg 4434
 Pro Lys Asp Phe Leu Pro Ser Pro Leu His Ala Leu Leu Arg Glu Trp
 1355 1360 1365
 acc acc tac cct gag agc aca gtg ggc acc ctc atg tcc aaa ctg agg 4482
 Thr Thr Tyr Pro Glu Ser Thr Val Gly Thr Leu Met Ser Lys Leu Arg
 1370 1375 1380
 gag ctg ggt cgc cgg gat gcc gca gac ctt ttg ctg aag gca tcc tct 4530
 Glu Leu Gly Arg Arg Asp Ala Ala Asp Leu Leu Leu Lys Ala Ser Ser
 1385 1390 1395
 gtg ttc aaa atc aac ctg gat ggc aat ggc cag gag gcc tat gcc tgc 4578
 Val Phe Lys Ile Asn Leu Asp Gly Asn Gly Gln Glu Ala Tyr Ala Ser
 1400 1405 1410
 agc tgc aac agc ggc acc tct tac aat tcc att agc tct gtt gta tcc 4626
 Ser Cys Asn Ser Gly Thr Ser Tyr Asn Ser Ile Ser Ser Val Val Ser
 1415 1420 1425 1430
 cgg tga gggcagcctc tggcttggac aggggtctgtt tggactgcag aaccaagggg 4682
 Arg *

10

20

30

gtgatgtagc ccactccttc ctttggagat gctgagggtg tttcttctctg caccacagc 4742
 caggggggatg ccactccttc ctccggcttg acctgtttct ctgccgtac ctccctcccc 4802
 gtctcattcc gttgtctgtg gatggctcatt gcagtttaag agcagaacag atcttttact 4862
 ttggcgcgtt gaaaagctag tgtacctcct ctcagtgttt tggactccat ctctcatcct 4922
 ccagtacctt gcttcttact gataattttg ctggaattcc taacttttca atgacatttt 4982
 ttttaactat catattgatt gtccctttaa aaagaaaagt gcatatttat ccaaaatgig 5042
 tatttcttat acgcttttct gtgttatacc atttccctcag cttaacctct ttatatttgt 5102
 aggagaaact cccatgtatg gaatcccacl gtatgattta taaacagaca atatgtgagt 5162
 gccttttgca gaagagggtg tgtttgaaat catcggagtc agccaggagc tgtcaccaag 5222
 gaaacgctac ctctctgtcc cttgctgtat gctgacatc gccagagggt ctccacctg 5282
 agttttgttt tgtattgttt tctgacagtt tttctgtttt gtttggcaag gaaaggggag 5342
 aagggaaatc tctccagggt tgattttatg atcagtgttg ttgctctagg aagacatttt 5402
 tccgtttgt tttgttccaa tgtcaatgtg aacgtccaca tgaaacctac acactgtcat 5462
 gcttcatcat tccctctcat ctcaggtaga aggttgacac agttgtaggg ttacagagac 5522
 ctatgtaaga attcagaaga cccctgactc atcattttgtg gcagtccctt ataattgggtg 5582
 catagcagat ggtttccaca tttagatcct ggtttcataa ctctctgtac ttgaagtcata 5642

40

```

aaagcagaaa ataaaggaag caagttttct tccatgattt taaattgtga tccagtttta 5702
aattgatagg aggggaacatg tcctaattct tctgtcctga gaagcatgta atgttaattgt 5762
tatatcatat gtatatatat atatgcacta tgtatatata tatatattaa tactgggtatt 5822
tttacttaat ctataaaatg tegttaaaaaa gttgtttggt tttttctttt tttataaata 5882
aactgttgct cgttaaaaaa aaaaaaaa 5910

```

<210> 38
 <211> 1431
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 38

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

10

20

30

40

```

      450      455      460
Cys Ala Ser Ala Gln Ile Pro Ile Ser Arg Thr Lys Glu Glu Glu
465      470      475      480
Thr Pro Leu His Cys Ala Ala Trp His Gly Tyr Tyr Ser Val Ala Lys
      485      490      495
Ala Leu Cys Glu Ala Gly Cys Asn Val Asn Ile Lys Asn Arg Glu Gly
      500      505      510
Glu Thr Pro Leu Leu Thr Ala Ser Ala Arg Gly Tyr His Asp Ile Val
      515      520      525
Glu Cys Leu Ala Glu His Gly Ala Asp Leu Asn Ala Cys Asp Lys Asp
      530      535      540
Gly His Ile Ala Leu His Leu Ala Val Arg Arg Cys Gln Met Glu Val
      545      550      555      560
Ile Lys Thr Leu Leu Ser Gln Gly Cys Phe Val Asp Tyr Gln Asp Arg
      565      570      575      580
His Gly Asn Thr Pro Leu His Val Ala Cys Lys Asp Gly Asn Met Pro
      585      590      595
Ile Val Val Ala Leu Cys Glu Ala Asn Cys Asn Leu Asp Ile Ser Asn
      600      605
Lys Tyr Gly Arg Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Asn Asn Gly Ile Leu
      610      615      620
Asp Val Val Arg Tyr Leu Cys Leu Met Gly Ala Ser Val Glu Ala Leu
      625      630      635      640
Thr Thr Asp Gly Lys Thr Ala Glu Asp Leu Ala Arg Ser Glu Gln His
      645      650      655
Glu His Val Ala Gly Leu Leu Ala Arg Leu Arg Lys Asp Thr His Arg
      660      665      670
Gly Leu Phe Ile Gln Gln Leu Arg Pro Thr Gln Asn Leu Gln Pro Arg
      675      680      685
Ile Lys Leu Lys Leu Phe Gly His Ser Gly Ser Gly Lys Thr Thr Leu
      690      695      700
Val Glu Ser Leu Lys Cys Gly Leu Leu Arg Ser Phe Phe Arg Arg Arg
      705      710      715      720
Arg Pro Arg Leu Ser Ser Thr Asn Ser Ser Arg Phe Pro Pro Ser Pro
      725      730      735
Leu Ala Ser Lys Pro Thr Val Ser Val Ser Ile Asn Asn Leu Tyr Pro
      740      745      750
Gly Cys Glu Asn Val Ser Val Arg Ser Arg Ser Met Met Phe Glu Pro
      755      760      765
Gly Leu Thr Lys Gly Met Leu Glu Val Phe Val Ala Pro Thr His His
      770      775      780
Pro His Cys Ser Ala Asp Gln Ser Thr Lys Ala Ile Asp Ile Gln
      785      790      795      800
Asn Ala Tyr Leu Asn Gly Val Gly Asp Phe Ser Val Trp Glu Phe Ser
      805      810      815
Gly Asn Pro Val Tyr Phe Cys Cys Tyr Asp Tyr Phe Ala Ala Asn Asp
      820      825      830
Pro Thr Ser Ile His Val Val Val Phe Ser Leu Glu Glu Pro Tyr Glu
      835      840      845
Ile Gln Leu Asn Pro Val Ile Phe Trp Leu Ser Phe Leu Lys Ser Leu
      850      855      860
Val Pro Val Glu Glu Pro Ile Ala Phe Gly Gly Lys Leu Lys Asn Pro
      865      870      875      880
Leu Gln Val Val Leu Val Ala Thr His Ala Asp Ile Met Asn Val Pro
      885      890      895
Arg Pro Ala Gly Gly Glu Phe Gly Tyr Asp Lys Asp Thr Ser Leu Leu
      900      905      910
Lys Glu Ile Arg Asn Arg Phe Gly Asn Asp Leu His Ile Ser Asn Lys
      915      920      925
Leu Phe Val Leu Asp Ala Gly Ala Ser Gly Ser Lys Asp Met Lys Val
      930      935      940
Leu Arg Asn His Leu Gln Glu Ile Arg Ser Gln Ile Val Ser Val Cys
      945      950      955      960
Pro Pro Met Thr His Leu Cys Glu Lys Ile Ile Ser Thr Leu Pro Ser
      965      970      975
Trp Arg Lys Leu Asn Gly Pro Asn Gln Leu Met Ser Leu Gln Gln Phe
      980      985      990
Val Tyr Asp Val Gln Asp Gln Leu Asn Pro Leu Ala Ser Glu Glu Asp
      995      1000      1005

```

10

20

30

40

Leu Arg Arg Ile Ala Gln Gln Leu His Ser Thr Gly Glu Ile Asn Ile
 1010 1015 1020
 Met Gln Ser Glu Thr Val Gln Asp Val Leu Leu Leu Asp Pro Arg Trp
 1025 1030 1035 1040
 Leu Cys Thr Asn Val Leu Gly Lys Leu Leu Ser Val Glu Thr Pro Arg
 1045 1050 1055
 Ala Leu His His Tyr Arg Gly Arg Tyr Thr Val Glu Asp Ile Gln Arg
 1060 1065 1070
 Leu Val Pro Asp Ser Asp Val Glu Glu Leu Leu Gln Ile Leu Asp Ala
 1075 1080 1085
 Met Asp Ile Cys Ala Arg Asp Leu Ser Ser Gly Thr Met Val Asp Val
 1090 1095 1100
 Pro Ala Leu Ile Lys Thr Asp Asn Leu His Arg Ser Trp Ala Asp Glu
 1105 1110 1115 1120
 Glu Asp Glu Val Met Val Tyr Gly Gly Val Arg Ile Val Pro Val Glu
 1125 1130 1135
 His Leu Thr Pro Phe Pro Cys Gly Ile Phe His Lys Val Gln Val Asn
 1140 1145 1150
 Leu Cys Arg Trp Ile His Gln Gln Ser Thr Glu Gly Asp Ala Asp Ile
 1155 1160 1165
 Arg Leu Trp Val Asn Gly Cys Lys Leu Ala Asn Arg Gly Ala Glu Leu
 1170 1175 1180
 Leu Val Leu Leu Val Asn His Gly Gln Gly Ile Glu Val Gln Val Arg
 1185 1190 1195 1200
 Gly Leu Glu Thr Glu Lys Ile Lys Cys Cys Leu Leu Asp Ser Val
 1205 1210 1215
 Cys Ser Thr Ile Glu Asn Val Met Ala Thr Thr Leu Pro Gly Leu Leu
 1220 1225 1230
 Thr Val Lys His Tyr Leu Ser Pro Gln Gln Leu Arg Glu His His Glu
 1235 1240 1245
 Pro Val Met Ile Tyr Gln Pro Arg Asp Phe Phe Arg Ala Gln Thr Leu
 1250 1255 1260
 Lys Glu Thr Ser Leu Thr Asn Thr Met Gly Gly Tyr Lys Glu Ser Phe
 1265 1270 1275 1280
 Ser Ser Ile Met Cys Phe Gly Cys His Asp Val Tyr Ser Gln Ala Ser
 1285 1290 1295
 Leu Gly Met Asp Ile His Ala Ser Asp Leu Asn Leu Leu Thr Arg Arg
 1300 1305 1310
 Lys Leu Ser Arg Leu Leu Asp Pro Pro Asp Pro Leu Gly Lys Asp Trp
 1315 1320 1325
 Cys Leu Leu Ala Met Asn Leu Gly Leu Pro Asp Leu Val Ala Lys Tyr
 1330 1335 1340
 Asn Thr Asn Asn Gly Ala Pro Lys Asp Phe Leu Pro Ser Pro Leu His
 1345 1350 1355 1360
 Ala Leu Leu Arg Glu Trp Thr Thr Tyr Pro Glu Ser Thr Val Gly Thr
 1365 1370 1375
 Leu Met Ser Lys Leu Arg Glu Leu Gly Arg Arg Asp Ala Ala Asp Leu
 1380 1385 1390
 Leu Leu Lys Ala Ser Ser Val Phe Lys Ile Asn Leu Asp Gly Asn Gly
 1395 1400 1405
 Gln Glu Ala Tyr Ala Ser Ser Cys Asn Ser Gly Thr Ser Tyr Asn Ser
 1410 1415 1420
 Ile Ser Ser Val Val Ser Arg
 1425 1430

10

20

30

<210> 39
 <211> 3906
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

 <220>
 <221> CDS
 <222> (202)...(1974)

<400> 39
 atcgatgtct gtctgcccta gactccactt atttaaaata agagaatgaa cttgatgttt 60
 ggcttcataag agattcagca cctgttaata ggctttccat gtcttttaac gtatgtaatg 120
 caaagaacaa acaataaaag gcagaaattt ttctaactct gtcttttctc tctttccccc 180

40

40

Gly	Leu	Gln	Ala	Ser	Gly	Thr	Glu	Ala	Glu	Thr	Glu	Asn	Phe	Val	His	
			270					275					280			
ccc	acg	ggc	agt	tct	cga	agc	tgc	agc	agt	tac	gaa	ctt	caa	cag	caa	1095
Pro	Thr	Gly	Ser	Ser	Arg	Ser	Cys	Ser	Ser	Tyr	Glu	Leu	Gln	Gln	Gln	
		285					290					295				
agc	atg	aaa	cgc	tcc	aac	agg	agg	aag	tat	ggc	cgc	tgc	cac	ttc	tgg	1143
Ser	Met	Lys	Arg	Ser	Asn	Arg	Arg	Lys	Tyr	Gly	Arg	Cys	His	Phe	Trp	
	300					305					310					
ttc	aca	acc	aag	agc	tgg	aaa	ccc	agc	tcc	gag	cag	atg	gac	caa	gac	1191
Phe	Thr	Thr	Lys	Ser	Trp	Lys	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln	Met	Asp	Gln	Asp	
315					320					325					330	
cac	agc	agc	agt	gac	agt	tgg	aac	aac	aat	gat	gct	gct	gcc	tcc	ctg	1239
His	Ser	Ser	Ser	Asp	Ser	Trp	Asn	Asn	Asn	Asp	Ala	Ala	Ala	Ser	Leu	
				335					340					345		
gag	aac	tcc	gcc	tcc	tcc	gac	gag	gag	gac	att	ggc	tcc	gag	acg	aga	1287
Glu	Asn	Ser	Ala	Ser	Ser	Asp	Glu	Glu	Asp	Ile	Gly	Ser	Glu	Thr	Arg	
			350					355					360			
gcc	atc	tac	tcc	atc	gtg	ctc	aag	ctt	cgc	ggc	cac	agc	acc	atc	ctc	1335
Ala	Ile	Tyr	Ser	Ile	Val	Leu	Lys	Leu	Pro	Gly	His	Ser	Thr	Ile	Leu	
		365					370					375				
aac	tcc	acc	aag	tta	ccc	tca	tgc	gac	aac	ctg	cag	gtg	cct	gag	gag	1383
Asn	Ser	Thr	Lys	Leu	Pro	Ser	Ser	Asp	Asn	Leu	Gln	Val	Pro	Glu	Glu	
		380				385					390					
gag	ctg	ggg	atg	gtg	gac	ttg	gag	agg	aaa	gcc	gac	aag	ctg	cag	gcc	1431
Glu	Leu	Gly	Met	Val	Asp	Leu	Glu	Arg	Lys	Ala	Asp	Lys	Leu	Gln	Ala	
395					400					405					410	
cag	aag	agc	gtg	gac	gat	gga	ggc	agt	ttt	cca	aaa	agc	ttc	tcc	aag	1479
Gln	Lys	Ser	Val	Asp	Gly	Gly	Ser	Phe	Pro	Lys	Ser	Phe	Ser	Lys		
				415				420						425		
ctt	ccc	atc	cag	cta	gag	tca	gcc	gtg	gac	aca	gct	aag	act	tct	gac	1527
Leu	Pro	Ile	Gln	Leu	Glu	Ser	Ala	Val	Asp	Thr	Ala	Lys	Thr	Ser	Asp	
			430					435					440			
gtc	aac	tcc	tca	gtg	ggc	aag	agc	acg	gcc	act	cta	cct	ctg	tcc	ttc	1575
Val	Asn	Ser	Ser	Val	Gly	Lys	Ser	Thr	Ala	Thr	Leu	Pro	Leu	Ser	Phe	
		445					450					455				
aag	gaa	gcc	act	ctg	gcc	aag	agg	ttt	gct	ctg	aag	acc	aga	agt	cag	1623
Lys	Glu	Ala	Thr	Leu	Ala	Lys	Arg	Phe	Ala	Leu	Lys	Thr	Arg	Ser	Gln	
	460					465					470					
atc	act	aag	cgg	aaa	agg	atg	tcc	ctg	gtc	aag	gag	aag	aaa	gcg	gcc	1671
Ile	Thr	Lys	Arg	Lys	Arg	Met	Ser	Leu	Val	Lys	Glu	Lys	Lys	Ala	Ala	
				480					485						490	
cag	acc	ctc	agt	gcg	atc	ttg	ctt	gcc	ttc	atc	atc	act	tgg	acc	cca	1719
Gln	Thr	Leu	Ser	Ala	Ile	Leu	Leu	Ala	Phe	Ile	Ile	Thr	Trp	Thr	Pro	
				495					500					505		
tac	aac	atc	atg	gtt	ctg	gtg	aac	acc	ttt	tgt	gac	agc	tgc	ata	ccc	1767
Tyr	Asn	Ile	Met	Val	Leu	Val	Asn	Thr	Phe	Cys	Asp	Ser	Cys	Ile	Pro	
				510				515					520			
aaa	acc	ttt	tgg	aat	ctg	ggc	tac	tgg	ctg	tgc	tac	atc	aac	agc	acc	1815
Lys	Thr	Phe	Trp	Asn	Leu	Gly	Tyr	Trp	Leu	Cys	Tyr	Ile	Asn	Ser	Thr	
		525					530					535				
gtg	aac	ccc	gtg	tgc	tat	gct	ctg	tgc	aac	aaa	aca	ttc	aga	acc	act	1863
Val	Asn	Pro	Val	Cys	Tyr	Ala	Leu	Cys	Asn	Lys	Thr	Phe	Arg	Thr	Thr	

10

20

30

40

540 545 550

ttc aag atg ctg ctg ctg tgc cag tgt gac aaa aaa aag agg cgc aag 1911
 Phe Lys Met Leu Leu Leu Cys Gln Cys Asp Lys Lys Arg Arg Lys
 555 560 565 570

cag cag tac cag cag aga cag tgc gtc att ttt cac aag cgc gca ccc 1959
 Gln Gln Tyr Gln Gln Arg Gln Ser Val Ile Phe His Lys Arg Ala Pro
 575 580 585

gag cag gcc ttg tag aatgagggtg tatcaatagc agtgacaaaa cgcacacatc 2014
 Glu Gln Ala Leu *

590

aaccacaga ccttaggagg aggaaggcga gggcggggag acttctgggtg atgataaaaa 2074
 tgggttttacc acccagatgt gaaagaagct gcctgtttac tgatccattg aataaaaccca 2134
 ttttaataga aaaagtcaat accaattcag caaaaagaaa aaaaaaacat actactgaat 2194
 ataaagaaat ttattctgaa atagacttta cgtgtttttt tcttaagag gagaaaaata 2254
 ttgcttgacg gcaattatat acccaagtg atttgccctgg gtcctttaat tcccattagc 2314
 tttggaatct cagatgagca tagctgaccc agttcccaca ttcttcccaa ggatccaaaa 2374
 gtgggaatcc agaccccaag tggaaacctg caggcttacg aatctgtggt tccaaaaatta 2434
 tttcatacgt tgcaaaagctg aatcttcttg tcccaataga gcttccctgtc ttttcttttg 2494
 ttgtgttgta aactctattt gtggacttga ttcttgattc ttgcaaaagta ctgtttttgtg 2554
 cagtccaagt ttctgtacaaa taaaatactt aagtatatat atatgtgtga gttctgcacg 2614
 cacacacata gtgtatatata tatcatggga aacactgaac tggcaaatata ttcctgcaac 2674
 atacgcttct agtacttttg taactgaagt tctctaggat cctaattgcaa cattaacgtg 2734
 aaataagccc agtgtaatgt ttttgcaaac cagggctgtt ttccacagag agcagccagg 2794
 ccttccacag aggtctgtgc agagcggaca ggctcgtgag tcagctgagc gccgtggcct 2854
 cgccagactt ggtgttaagc aacctccttt gttgatgtct caacagagct aaatcggggc 2914
 cccctctgagc tcaaaagaatg aaccacatcc acacgtttga atttaatcat ctaaaatctga 2974
 atgtttcaga acaaaatttc tgctatctaa actgcttgaa actcaataat agtgtcacgt 3034
 ttgaatgtca tacacagcaa tatatatata tgtgtatata tatatatatg gcaaaagcaa 3094
 aaaaaaaaca tggtaagaga gaatgaagga gaacattgtg tttgattctt gctgaatggc 3154
 acccttctcaa agaaaatagg gcttgcaact ttgttaatoa gctgtggcca gtgctttctg 3214
 gtgttcattg tgaacacctc acccaggaat aggtgagggt ttaggaagtt acatgtctct 3274
 tgaagaaaga attacactct gaaaagtaat gottcaaat gatttcccta ccttttgagg 3334
 aaaaaaaaaa attgtttttt tgcattcttc cttgaattga ccaaaatggt aactgtttca 3394
 tttggggagg ggaatggggg ctgccatcat tgtcgtgtgt gttgctgctg tagctgttgg 3454
 ggtttctttt cctgtttgccc gggctgtttg gggagaggga ggggaggagg gtgggagggc 3514
 cgcggagata tcttcccttt tgtacagggc attctgtgtt gtgaaccacag agctgggtag 3574
 aagctgcttt tgtattcagt gtgaggtggt gtttacagac gaacttgaca acagtagaag 3634
 tgtactcagt ggtgtctgtg tatctgaact atttaatttc gtgttatgtt tatatgcaga 3694
 aatatttatg gatactacac caagtgttta ttattgtttg ataaatatga ctcttcagtc 3754
 gtcagccatg gtgtccttct aaatgattct ttaaggtcca cttgagcaat gaatagagta 3814
 tattggagct ttctgtgtgc taagaagaag aaacatgtca tcctgttgcc atcaccaagc 3874
 acctaacctc ttctaggtaa taaaaagtca ac 3906

<210> 40
 <211> 590
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 40

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

10

20

30

40

```

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

```

```

<210> 41
<211> 2416
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (217)...(1233)

```

10

20

30

40

```

<400> 41
gaacagtggtt accttggagc ctacaatgag aggtatttca aaatgagtga agcatgactc 60
tcacagatga aggcctagac gcaggatcctt taatggaaaa acacttgggc cacttcaaga 120
cgacaaaacgc tcaactgggca aaacacotttc actgaaaaga gacctcatat tatgcaaaaa 180
aaatcttaag aggcctctgc cttcagaagt tacaag atg atc aat tca acc tcc 234
Met Ile Asn Ser Thr Ser
1 5

aca cag cct cca gat gaa tcc tgc tct cag aac ctc ctg atc act cag 282
Thr Gln Pro Pro Asp Glu Ser Cys Ser Gln Asn Leu Leu Ile Thr Gln
10 15 20

cag atc att cct gtg ctg tac tgt atg gtc ttc att gcg gga atc cta 330
Gln Ile Ile Pro Val Leu Tyr Cys Met Val Phe Ile Ala Gly Ile Leu
25 30 35

ctc aat gga gtg tca gga tgg ata ttc ttt tac gtg ccc agc tct aag 378
Leu Asn Gly Val Ser Gly Trp Ile Phe Phe Tyr Val Pro Ser Ser Lys
40 45 50

agt ttc atc atc tat ctc aag aac att gtt att gct gac ttt gtg atg 426
Ser Phe Ile Ile Tyr Leu Lys Asn Ile Val Ile Ala Asp Phe Val Met
55 60 65 70

agc ctg act ttt cct ttc aag atc ctt ggt gac tca ggc ctt ggt ccc 474
Ser Leu Thr Phe Pro Phe Lys Ile Leu Gly Asp Ser Gly Leu Gly Pro
75 80 85

tgg cag ctg aac gtg ttt gtg tgc agg gtc tct gcc gtg ctc ttc tac 522
Trp Gln Leu Asn Val Phe Val Cys Arg Val Ser Ala Val Leu Phe Tyr
90 95 100

gtc aac atg tac gtc agc att gtg ttc ttt ggg ctc atc agc ttt gac 570
Val Asn Met Tyr Val Ser Ile Val Phe Phe Gly Leu Ile Ser Phe Asp
105 110 115

agg tat tat aaa att gta aag cct ctt tgg act tct ttc atc cag tca 618
Arg Tyr Tyr Lys Ile Val Lys Pro Leu Trp Thr Ser Phe Ile Gln Ser
120 125 130

gtg agt tac agc aaa ctt ctg tca gtg ata gta tgg atg ctc atg ctc 666
Val Ser Tyr Ser Lys Leu Leu Ser Val Ile Val Trp Met Leu Met Leu
135 140 145 150

ctc ctt gct gtt cca aat att att ctc acc aac cag agt gtt agg gag 714
Leu Leu Ala Val Pro Asn Ile Ile Leu Thr Asn Gln Ser Val Arg Glu
155 160 165

gtt aca caa ata aaa tgt ata gaa ctg aaa agt gaa ctg gga cgg aag 762
Val Thr Gln Ile Lys Cys Ile Glu Leu Lys Ser Glu Leu Gly Arg Lys
170 175 180

tgg cac aaa gca tca aac tac atc ttc gtg gcc atc ttc tgg att gtg 810
Trp His Lys Ala Ser Asn Tyr Ile Phe Val Ala Ile Phe Trp Ile Val
185 190 195

ttt ctt ttg tta atc gtt ttc tat act gct atc aca aag aaa atc ttt 858
Phe Leu Leu Leu Ile Val Phe Tyr Thr Ala Ile Thr Lys Lys Ile Phe
200 205 210

aag tcc cac ctt aag tca agt cgg aat tcc act tcg gtc aaa aag aaa 906
Lys Ser His Leu Lys Ser Ser Arg Asn Ser Thr Ser Val Lys Lys Lys
215 220 225 230

tct agc cgc aac ata ttc agc atc gtg ttt gtg ttt ttt gtc tgt ttt 954
Ser Ser Arg Asn Ile Phe Ser Ile Val Phe Val Phe Phe Val Cys Phe
235 240 245

gta cct tac cat att gcc aga atc ccc tac aca aag agt cag acc gaa 1002

```

10

20

30

40

Val Pro Tyr His Ile Ala Arg Ile Pro Tyr Thr Lys Ser Gln Thr Glu
250 255 260

gct cat tac agc tgc cag tca aaa gaa atc ttg cgg tat atg aaa gaa 1050
Ala His Tyr Ser Cys Gln Ser Lys Glu Ile Leu Arg Tyr Met Lys Glu
265 270 275

ttc act ctg cta cta tct gct gca aat gta tgc ttg gac cct att att 1098
Phe Thr Leu Leu Leu Ser Ala Ala Asn Val Cys Leu Asp Pro Ile Ile
280 285 290

tat ttc ttt cta tgc cag ccg ttt agg gaa atc tta tgt aag aaa ttg 1146
Tyr Phe Phe Leu Cys Gln Pro Phe Arg Glu Ile Leu Cys Lys Lys Leu
295 300 305 310

cac att cca tta aaa gct cag aat gac cta gac att tcc aga atc aaa 1194
His Ile Pro Leu Lys Ala Gln Asn Asp Leu Asp Ile Ser Arg Ile Lys
315 320 325

aga gga aat aca aca ctt gaa agc aca gat act ttg tga gttcctaccc 1243
Arg Gly Asn Thr Thr Leu Glu Ser Thr Asp Thr Leu *

330 335

tcttccaaag aaagaccacg tgtgcatgtt gtcattcttca attacataac agaaatcaat 1303
aagatatgtg ccttcacatc aaatatcatc tctagcactg ccatccaatt tagttcaata 1363
aaattccaaat ataagtttcc atgctttttt gtaacatcaa agaaaacata cccatcagta 1423
atttctctaa tactgacctt tctattctct attaataaaa aattaataca tacaattatt 1483
caattctatt atattaaaa aagttaaagt ttataaccac tagtctgggc agttaatgta 1543
gaaattttaaa tagtaaaata aacacaaacat aatcaaagac aactcactca ggcattctct 1603
ttctctaaat accagaaatct agtatgtaat tgttttcaac actgtcctta aagactaaact 1663
tgaagcagg cacagtttga tgaagggcta gagagctgtt tgcaataaaa agtcagggtt 1723
ttttcttgat ttgaagaagc aggaaaagct gacaccagca caatcactta agaaacccct 1783
tattgatgta ttctatggca ctgcaaaagga agaggaatat taattgtata cttagcaaga 1843
aaattttttt ttcttgatag cactttgagg atattagata catgctaaat atgttttcta 1903
caaagactta cgtcatttaa tgagcctggg gttctggtgt tagaatattt ttaagtaggc 1963
tttactgaga gaaactaaat attggcatat gttctcagca acttcccctg ttcaatagta 2023
tgggaaaaat aagatgactg gaaaaaagac acaccacac cgtagnaact atattaatct 2083
actggcgaat gggaaaggag accattttct tagaaagcaa ataaacttga tttttttaaa 2143
tctaaaattt acctaatga gtgcaaaata acacataaaa tgaaaattca cacatcacat 2203
ttttctggaa aacagacgga ttttacttct ggagacatgg catacggtta ctgacttatg 2263
agctacaaaa actaaattct ttctctgcta ttaactggct agaagacatt caactatttt 2323
tcaaatgttc tttcaaaaca tttttataag taatgtttgt atctatttca tgctttactg 2383
tctatatact aataaagaaa tgttttaata ctg 2416

<210> 42
<211> 338
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 42
Met Ile Asn Ser Thr Ser Thr Gln Pro Pro Asp Glu Ser Cys Ser Gln
1 5 10 15
Asn Leu Leu Ile Thr Gln Gln Ile Ile Pro Val Leu Tyr Cys Met Val
20 25 30
Phe Ile Ala Gly Ile Leu Leu Asn Gly Val Ser Gly Trp Ile Phe Phe
35 40 45
Tyr Val Pro Ser Ser Lys Ser Phe Ile Ile Tyr Leu Lys Asn Ile Val
50 55 60
Ile Ala Asp Phe Val Met Ser Leu Thr Phe Pro Phe Lys Ile Leu Gly
65 70 75 80
Asp Ser Gly Leu Gly Pro Trp Gln Leu Asn Val Phe Val Cys Arg Val
85 90 95
Ser Ala Val Leu Phe Tyr Val Asn Met Tyr Val Ser Ile Val Phe Phe
100 105 110
Gly Leu Ile Ser Phe Asp Arg Tyr Tyr Lys Ile Val Lys Pro Leu Trp
115 120 125
Thr Ser Phe Ile Gln Ser Val Ser Tyr Ser Lys Leu Leu Ser Val Ile
130 135 140
Val Trp Met Leu Met Leu Leu Leu Ala Val Pro Asn Ile Ile Leu Thr

10

20

30

40

```

145      150      155      160
Asn Gln Ser Val Arg Glu Val Thr Gln Ile Lys Cys Ile Glu Leu Lys
Ser Glu Leu Gly Arg Lys Trp His Lys Ala Ser Asn Tyr Ile Phe Val
Ala Ile Phe Trp Ile Val Phe Leu Leu Leu Ile Val Phe Tyr Thr Ala
Ile Thr Lys Lys Ile Phe Lys Ser His Leu Lys Ser Ser Arg Asn Ser
Thr Ser Val Lys Lys Lys Ser Ser Arg Asn Ile Phe Ser Ile Val Phe
Val Phe Phe Val Cys Phe Val Pro Tyr His Ile Ala Arg Ile Pro Tyr
Thr Lys Ser Gln Thr Glu Ala His Tyr Ser Cys Gln Ser Lys Glu Ile
Leu Arg Tyr Met Lys Glu Phe Thr Leu Leu Leu Ser Ala Ala Asn Val
Cys Leu Asp Pro Ile Ile Tyr Phe Phe Leu Cys Gln Pro Phe Arg Glu
Ile Leu Cys Lys Lys Leu His Ile Pro Leu Lys Ala Gln Asn Asp Leu
Asp Ile Ser Arg Ile Lys Arg Gly Asn Thr Thr Leu Glu Ser Thr Asp
Thr Leu

```

```

<210> 43
<211> 2063
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

```

```

<220>
<221> CDS
<222> (36)...(1775)

```

```

<400> 43
tgccggggcgg taggcagcag caggctgaag ggatc atg gtg cag tac gag ctg 53
Met Val Gln Tyr Glu Leu
1 5

tgg gcc gcg ctg cct ggc gcc tcc ggg gtc gcc ctg gcc tgc tgc ttc 101
Trp Ala Ala Leu Pro Gly Ala Ser Gly Val Ala Leu Ala Cys Cys Phe
10 15 20

gtg gcg gcg gcc gtg gcc ctg cgc tgg tcc ggg cgc cgg acg gcg cgg 149
Val Ala Ala Ala Val Ala Leu Arg Trp Ser Gly Arg Arg Thr Ala Arg
25 30 35

ggc gcg gtg gtc cgg gcg cga cag aag cag cga gcg gcc ctg gag aac 197
Gly Ala Val Val Arg Ala Arg Gln Lys Gln Arg Ala Gly Leu Glu Asn
40 45 50

atg gac agg gcg gcg cag cgc ttc cgg ctc cag aac cca gac ctg gac 245
Met Asp Arg Ala Ala Gln Arg Phe Arg Leu Gln Asn Pro Asp Leu Asp
55 60 65 70

tca gag gcg ctg cta gcc ctg ccc ctg cct cag ctg gtg cag aag tta 293
Ser Glu Ala Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro Gln Leu Val Gln Lys Leu
75 80 85

cac agt aga gag ctg gcc cct gag gcc gtg ctc ttc acc tat gtg gga 341
His Ser Arg Glu Leu Ala Pro Glu Ala Val Leu Phe Thr Tyr Val Gly
90 95 100

aag gcc tgg gaa gtg aac aaa ggg acc aac tgt gtg acc tcc tat ctg 389
Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn Cys Val Thr Ser Tyr Leu
105 110 115

```

10

20

30

40

gct gac tgt gag act cag ctg tct cag gcc cca agg cag ggc ctg ctc 437
 Ala Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala Pro Arg Gln Gly Leu Leu
 120 125 130

tat ggc gtc cct gtg agc ctc aag gag tgc ttc acc tac aag ggc cag 485
 Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys Phe Thr Tyr Lys Gly Gln
 135 140 145 150

gac tcc acg ctg ggc ttg agc ctg aat gaa ggg gtg ccg gcg gag tgc 533
 Asp Ser Thr Leu Val Val His Val Leu Lys Leu Gln Gly Val Pro Ala Glu Cys
 155 160 165

gac agc gta gtg gtg cat gtg ctg aag ctg cag ggt gcc gtg ccc ttc 581
 Asp Ser Val Val Val His Val Leu Lys Leu Gln Gly Ala Val Pro Phe
 170 175 180

gtg cac acc aat gtt cca cag tcc atg ttc agc tat gac tgc agt aac 629
 Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Phe Ser Tyr Asp Cys Ser Asn
 185 190 195

ccc ctc ttt ggc cag acc gtg aac cca tgg aag tcc tcc aaa agc cca 677
 Pro Leu Phe Gly Gln Thr Val Asn Pro Trp Lys Ser Ser Lys Ser Pro
 200 205 210

ggg ggc tcc tca ggg ggt gaa ggg gcc ctc atc ggg tct gga ggc tcc 725
 Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu Ile Gly Ser Gly Gly Ser
 215 220 225 230

ccc ctg ggc tta ggc act gat atc gga ggc agc atc cgc ttc ccc tcc 773
 Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly Ser Ile Arg Phe Pro Ser
 235 240 245

tcc ttc tgc ggc atc tgc ggc ctc aag ccc aca ggg aac cgc ctc agc 821
 Ser Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro Thr Gly Asn Arg Leu Ser
 250 255 260

aag agt ggc ctg aag ggc tgt gtc tat gga cag gag gca gtg cgt ctc 869
 Lys Ser Gly Leu Lys Gly Cys Val Tyr Gly Gln Glu Ala Val Arg Leu
 265 270 275

tcc gtg ggc ccc atg gcc cgg gac gtg gag agc ctg gca ctg tgc ctg 917
 Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu Ser Leu Ala Leu Cys Leu
 280 285 290

cga gcc ctg ctg tgc gag gac atg ttc cgc ttg gac ccc act gtg cct 965
 Arg Ala Leu Leu Cys Glu Asp Met Phe Arg Leu Asp Pro Thr Val Pro
 295 300 305 310

ccc ttg ccc ttc aga gaa gag gtc tac acc agc tct cag ccc ctg cgt 1013
 Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Val Tyr Thr Ser Ser Gln Pro Leu Arg
 315 320 325

gtg ggg tac tat gag act gac aac tat acc atg ccc tcc ccg gcc atg 1061
 Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr Met Pro Ser Pro Ala Met
 330 335 340

agg cgg gcc gtg ctg gag acc aaa cag agc ctt gag gct gcg ggg cac 1109
 Arg Arg Ala Val Leu Glu Thr Lys Gln Ser Leu Glu Ala Ala Gly His
 345 350 355

acg ctg gtt ccc ttc ttg cca agc aac ata ccc cat gct ctg gag acc 1157
 Thr Leu Val Pro Phe Leu Pro Ser Asn Ile Pro His Ala Leu Glu Thr
 360 365 370

ctg tca aca ggt ggg ctc ttc agt gat ggt ggc cac acc ttc cta cag 1205
 Leu Ser Thr Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly Gly His Thr Phe Leu Gln
 375 380 385 390

aac ttc aaa ggt gat ttc gtg gac ccc tgc ctg ggg gac ctg gtc tca 1253

10

20

30

40

```

Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys Leu Gly Asp Leu Val Ser
395                               400                               405

att ctg aag ctt ccc caa tgg ctt aaa gga ctg ctg gcc ttc ctg gtg 1301
Ile Leu Lys Leu Pro Gln Trp Leu Lys Gly Leu Leu Ala Phe Leu Val
410                               415                               420

aag cct ctg ctg cca agg ctg tca gct ttc ctc agc aac atg aag tct 1349
Lys Pro Leu Leu Pro Arg Leu Ser Ala Phe Leu Ser Asn Met Lys Ser
425                               430                               435

cgt tgg gct gga aaa ctc tgg gaa ctg cag cac gag atc gag gtg tac 1397
Arg Ser Ala Gly Lys Leu Trp Glu Leu Gln His Glu Ile Glu Val Tyr
440                               445                               450

cgc aaa acc gtg att gcc cag tgg agg gcg ctg gac ctg gat gtg gtg 1445
Arg Lys Thr Val Ile Ala Gln Trp Arg Ala Leu Asp Leu Asp Val Val
455                               460                               470

ctg acc ccc atg ctg gcc cct gct ctg gac ttg aat gcc cca gcc agg 1493
Leu Thr Pro Met Leu Ala Pro Ala Leu Asp Leu Asn Ala Pro Gly Arg
475                               480                               485

gcc aca ggg gcc gtc agc tac act atg ctg tac aac tgc ctg gac ttc 1541
Ala Thr Gly Ala Val Ser Tyr Thr Met Leu Tyr Asn Cys Leu Asp Phe
490                               495                               500

cct gca ggg gtg gtg cct gtc acc acg gtg act gct gag gac gag gcc 1589
Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val Thr Ala Glu Asp Glu Ala
505                               510                               515

cag atg gaa cat tac agg gcc tac ttt ggg gat atc tgg gac aag atg 1637
Gln Met Glu His Tyr Arg Gly Tyr Phe Gly Asp Ile Trp Asp Lys Met
520                               525                               530

ctg cag aag gcc atg aag aag agt gtg ggg ctg ccg gtg gcc gtg cag 1685
Leu Gln Lys Gly Met Lys Lys Ser Val Gly Leu Pro Val Ala Val Gln
535                               540                               550

tgt gtg gct ctg ccc tgg caa gaa gag ttg tgt ctg cgg ttc atg cgg 1733
Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu Cys Leu Arg Phe Met Arg
555                               560                               565

gag gtg gag cga ctg atg acc cct gaa aag cag tca tcc tga 1775
Glu Val Glu Arg Leu Met Thr Pro Glu Lys Gln Ser Ser *
570                               575

tggctctggc tccagaggac ctgagactca cactctctgc agcccagcct agtcagggca 1835
cagctgccct gctgccacag caaggaaaatg tccctgcatgg ggcagaggct tccgtgtcct 1895
ctccccaac cccctgcaag aagcgccgac tccctgagtc tggacctcca tccctgtctc 1955
ggctccctct cttcgtctctg atccctccac ccccatgtgg cagcccatgg gtatgacata 2015
ggccaaggcc caactaacag tcaagaaaca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2063

```

<210> 44
 <211> 579
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

```

<400> 44
Met Val Gln Tyr Glu Leu Trp Ala Ala Leu Pro Gly Ala Ser Gly Val
1      5      10      15
Ala Leu Ala Cys Cys Phe Val Ala Ala Val Ala Leu Arg Trp Ser
20     25     30
Gly Arg Arg Thr Ala Arg Gly Ala Val Val Arg Ala Arg Gln Lys Gln
35     40     45
Arg Ala Gly Leu Glu Asn Met Asp Arg Ala Ala Gln Arg Phe Arg Leu
50     55     60
Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Ala Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro
65     70     75     80

```

10

20

30

40

Gln Leu Val Gln Lys Leu His Ser Arg Glu Leu Ala Pro Glu Ala Val
 85 90 95
 Leu Phe Thr Tyr Val Gly Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn
 100 105 110
 Cys Val Thr Ser Tyr Leu Ala Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala
 115 120 125
 Pro Arg Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys
 130 135 140
 Phe Thr Tyr Lys Gly Gln Asp Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu Asn Glu
 145 150 155 160
 Gly Val Pro Ala Glu Cys Asp Ser Val Val Val His Val Leu Lys Leu
 165 170 175
 Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Phe
 180 185 190
 Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Val Asn Pro Trp
 195 200 205
 Lys Ser Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu
 210 215 220
 Ile Gly Ser Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly
 225 230 235 240
 Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ser Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro
 245 250 255
 Thr Gly Asn Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Gly Cys Val Tyr Gly
 260 265 270
 Gln Glu Ala Val Arg Leu Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu
 275 280 285
 Ser Leu Ala Leu Cys Leu Arg Ala Leu Leu Cys Glu Asp Met Phe Arg
 290 295 300
 Leu Asp Pro Thr Val Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Val Tyr Thr
 305 310 315 320
 Ser Ser Gln Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr
 325 330 335
 Met Pro Ser Pro Ala Met Arg Arg Ala Val Leu Glu Thr Lys Gln Ser
 340 345 350
 Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Val Pro Phe Leu Pro Ser Asn Ile
 355 360 365
 Pro His Ala Leu Glu Thr Leu Ser Thr Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly
 370 375 380
 Gly His Thr Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys
 385 390 395 400
 Leu Gly Asp Leu Val Ser Ile Leu Lys Leu Pro Gln Trp Leu Lys Gly
 405 410 415
 Leu Leu Ala Phe Leu Val Lys Pro Leu Leu Pro Arg Leu Ser Ala Phe
 420 425 430
 Leu Ser Asn Met Lys Ser Arg Ser Ala Gly Lys Leu Trp Glu Leu Gln
 435 440 445
 His Glu Ile Glu Val Tyr Arg Lys Thr Val Ile Ala Gln Trp Arg Ala
 450 455 460
 Leu Asp Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu Ala Pro Ala Leu Asp
 465 470 475 480
 Leu Asn Ala Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Val Ser Tyr Thr Met Leu
 485 490 495
 Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val
 500 505 510
 Thr Ala Glu Asp Glu Ala Gln Met Glu His Tyr Arg Gly Tyr Phe Gly
 515 520 525
 Asp Ile Trp Asp Lys Met Leu Gln Lys Gly Met Lys Lys Ser Val Gly
 530 535 540
 Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu
 545 550 555 560
 Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu Met Thr Pro Glu Lys
 565 570 575
 Gln Ser Ser

<210> 45
 <211> 1154
 <212> DNA

10

20

30

40

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (18)...(845)

<400> 45

```

ggaattccgt ggcacagg atg ctg agc ctg ctg ctg ggc ctg ccc gtc 50
Met Leu Ser Leu Leu Leu Leu Ala Leu Pro Val
1 5 10

ctg ggc agc cgc gcc tac ggc gcc cct gcc cca gtc cag gcc ctg cag 98
Leu Ala Ser Arg Ala Tyr Ala Ala Pro Ala Pro Val Gln Ala Leu Gln
15 20 25

caa ggc ggt atc gtc ggg ggt cag gag gcc ccc agg agc aag tgg ccc 146
Gln Ala Gly Ile Val Gly Gly Gln Glu Ala Pro Arg Ser Lys Trp Pro
30 35 40

tgg cag gtg agc ctg aga gtc cgc gac cga tac tgg atg cac ttc tgc 194
Trp Gln Val Ser Leu Arg Val Arg Asp Arg Tyr Trp Met His Phe Cys
45 50 55

ggg ggc tcc ctc atc cac ccc cag tgg gtg ctg acc ggc ggc cac tgc 242
Gly Gly Ser Leu Ile His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys
60 65 70 75

ctg gga ccc gac gtc aag gat ctg gcc acc ctc agg gtg caa ctg cgg 290
Leu Gly Pro Asp Val Lys Asp Leu Ala Thr Leu Arg Val Gln Leu Arg
80 85 90

gag cag cac ctc tac tac cag gac cag ctg ctg cca gtc agc agg atc 338
Glu Gln His Leu Tyr Tyr Gln Asp Gln Leu Leu Pro Val Ser Arg Ile
95 100 105

atc gtg cac cca cag ttc tac atc atc cag act gga ggc gat atc gcc 386
Ile Val His Pro Gln Phe Tyr Ile Ile Gln Thr Gly Ala Asp Ile Ala
110 115 120

ctg ctg gag ctg gag gag ccc gtg aac atc tcc agc cgc gtc cac acg 434
Leu Leu Glu Leu Glu Glu Pro Val Asn Ile Ser Ser Arg Val His Thr
125 130 135

gtc atg ctg ccc cct gcc tcg gag acc ttc ccc cgc ggg atg cgc tgc 482
Val Met Leu Pro Pro Ala Ser Glu Thr Phe Pro Pro Gly Met Pro Cys
140 145 150 155

tgg gtc act ggc tgg ggc gat gtg gac aat gat gag ccc ctc cca cgc 530
Trp Val Thr Gly Trp Gly Asp Val Asp Asn Asp Glu Pro Leu Pro Pro
160 165 170

cca ttt ccc ctg aag cag gtg aag gtc ccc ata atg gaa aac cac att 578
Pro Phe Pro Leu Lys Gln Val Lys Val Pro Ile Met Glu Asn His Ile
175 180 185

tgt gac gca aaa tac cac ctt ggc gcc tac acg gga gac gac gtc cgc 626
Cys Asp Ala Lys Tyr His Leu Gly Ala Tyr Thr Gly Asp Asp Val Arg
190 195 200

atc atc cgt gac gac atg ctg tgt gcc ggg aac agc cag agg gac tcc 674
Ile Ile Arg Asp Asp Met Leu Cys Ala Gly Asn Ser Gln Arg Asp Ser
205 210 215

tgc aag ggc gac tct gga ggg ccc ctg gtg tgc aag gtg aat ggc acc 722
Cys Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys Val Asn Gly Thr
220 225 230 235

tgg cta cag ggc ggc gtg gtc agc tgg gac gag ggc tgt gcc cag ccc 770
Trp Leu Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Asp Glu Gly Cys Ala Gln Pro

```

10

20

30

40

```

240          245          250
aac cgg cct ggc atc tac acc cgt gtc acc tac tac ttg gac tgg atc 818
Asn Arg Pro Gly Ile Tyr Thr Arg Val Thr Tyr Tyr Leu Asp Trp Ile
255          260          265

cac cac tat gtc ccc aaa aag ccg tga gtcaggcctg ggtgtgccac 865
His His Tyr Val Pro Lys Lys Pro *
270          275

ctgggtcact ggaggaccaa cccctgctgt ccaaaacacc actgcttccct acccaggtgg 925
cgactgcccc ccacaccttc cctgccccgt cctgagtgcc ccttcctgtc ctaagcccc 985
tgetctcttc tgagccccct cccctgtcct gaggaccctt ccccatcctg agcccccttc 1045
cctgtcctaa gectgaagcc tgcactgctc cggccccccc ctgcccaggc agctgggtgg 1105
gggcgctaata cctcctgagt gctggacctc attaaagtgc atggaaatc 1154

```

```

<210> 46
<211> 275
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

```

```

<400> 46
Met Leu Ser Leu Leu Leu Leu Ala Leu Pro Val Leu Ala Ser Arg Ala
1      5      10      15
Tyr Ala Ala Pro Ala Pro Val Gln Ala Leu Gln Gln Ala Gly Ile Val
20      25      30
Gly Gly Gln Glu Ala Pro Arg Ser Lys Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu
35      40      45
Arg Val Arg Asp Arg Tyr Trp Met His Phe Cys Gly Gly Ser Leu Ile
50      55      60
His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Gly Pro Asp Val
65      70      75      80
Lys Asp Leu Ala Thr Leu Arg Val Gln Leu Arg Glu Gln His Leu Tyr
85      90      95
Tyr Gln Asp Gln Leu Leu Pro Val Ser Arg Ile Ile Val His Pro Gln
100     105     110
Phe Tyr Ile Ile Gln Thr Gly Ala Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu
115     120     125
Glu Pro Val Asn Ile Ser Ser Arg Val His Thr Val Met Leu Pro Pro
130     135     140
Ala Ser Glu Thr Phe Pro Pro Gly Met Pro Cys Trp Val Thr Gly Trp
145     150     155     160
Gly Asp Val Asp Asn Asp Glu Pro Leu Pro Pro Phe Pro Leu Lys
165     170     175
Gln Val Lys Val Pro Ile Met Glu Asn His Ile Cys Asp Ala Lys Tyr
180     185     190
His Leu Gly Ala Tyr Thr Gly Asp Asp Val Arg Ile Ile Arg Asp Asp
195     200     205
Met Leu Cys Ala Gly Asn Ser Gln Arg Asp Ser Cys Lys Gly Asp Ser
210     215     220
Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys Val Asn Gly Thr Trp Leu Gln Ala Gly
225     230     235     240
Val Val Ser Trp Asp Glu Gly Cys Ala Gln Pro Asn Arg Pro Gly Ile
245     250     255
Tyr Thr Arg Val Thr Tyr Tyr Leu Asp Trp Ile His His Tyr Val Pro
260     265     270
Lys Lys Pro
275

```

```

<210> 47
<211> 1143
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

```

```

<220>
<221> CDS
<222> (5)...(833)

```

10

20

30

40

<400> 47
ccagg atg ctg aat ctg ctg ctg ctg gcg ctg ccc gtc ctg gcg agc cgc 50
Met Leu Asn Leu Leu Leu Leu Ala Leu Pro Val Leu Ala Ser Arg
1 5 10 15

gcc tac gcg gcc cct gcc cca gcc cag gcc ctg cag cga gtg gcc atc 98
Ala Tyr Ala Ala Pro Ala Pro Gly Gln Ala Leu Gln Arg Val Gly Ile
20 25 30

gtt ggg ggt cag gag gcc ccc agg agc aag tgg ccc tgg cag gtg agc 146
Val Gly Gly Gln Glu Ala Pro Arg Ser Lys Trp Pro Trp Gln Val Ser
35 40 45

ctg aga gtc cac gcc cca tac tgg atg cac ttc tgc ggg gcc tcc ctc 194
Leu Arg Val His Gly Pro Tyr Trp Met His Phe Cys Gly Gly Ser Leu
50 55 60

atc cac ccc cag tgg gtg ctg acc gca gcg cac tgc gtg gga ccg gac 242
Ile His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Val Gly Pro Asp
65 70 75

gtc aag gat ctg gcc gcc ctc agg gtg caa ctg cgg gag cag cac ctc 290
Val Lys Asp Leu Ala Ala Leu Arg Val Gln Leu Arg Glu Gln His Leu
80 85 90 95

tac tac cag gac cag ctg ctg ccg gtc agc agg atc atc gtg cac cca 338
Tyr Tyr Gln Asp Gln Leu Leu Pro Val Ser Arg Ile Ile Val His Pro
100 105 110

cag ttc tac acc gcc cag atc gga gcg gac atc gcc ctg ctg gag ctg 386
Gln Phe Tyr Thr Ala Gln Ile Gly Ala Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu
115 120 125

gag gag ccg gtg aag gtc tcc agc cac gtc cac acg gtc acc ctg ccc 434
Glu Glu Pro Val Lys Val Ser Ser His Val His Thr Val Thr Leu Pro
130 135 140

cct gcc tca gag acc ttc ccc ccg ggg atg ccg tgc tgg gtc act gcc 482
Pro Ala Ser Glu Thr Phe Pro Pro Gly Met Pro Cys Trp Val Thr Gly
145 150 155

tgg gcc gat gtg gac aat gat gag cgc ctc cca ccg cca ttt cct ctg 530
Trp Gly Asp Val Asp Asn Asp Glu Arg Leu Pro Pro Phe Pro Leu
160 165 170 175

aag cag gtg aag gtc ccc ata atg gaa aac cac att tgt gac gca aaa 578
Lys Gln Val Lys Val Pro Ile Met Glu Asn His Ile Cys Asp Ala Lys
180 185 190

tac cac ctt gcc gcc tac acg gga gac gac gtc cgc atc gtc cgt gac 626
Tyr His Leu Gly Ala Tyr Thr Gly Asp Asp Val Arg Ile Val Arg Asp
195 200 205

gac atg ctg tgt gcc ggg aac acc ccg agg gac tca tgc cag gcc gac 674
Asp Met Leu Cys Ala Gly Asn Thr Arg Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp
210 215 220

tcc gga ggg ccc ctg gtg tgc aag gtg aat gcc acc tgg ctg cag gcg 722
Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys Val Asn Gly Thr Trp Leu Gln Ala
225 230 235

ggc gtg gtc agc tgg gcc gag gcc tgt gcc cag ccc aac ccg cct gcc 770
Gly Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Pro Asn Arg Pro Gly
240 245 250 255

atc tac acc cgt gtc acc tac tac ttg gac tgg atc cac cac tat gtc 818
Ile Tyr Thr Arg Val Thr Tyr Tyr Leu Asp Trp Ile His His Tyr Val
260 265 270

10

20

30

40

ccc aaa aag ccg tga gtcaggcctg ggtgtgccac ctgggtcaact ggaggaccaa 873
 Pro Lys Lys Pro *
 275

ccctgctgt ccaaaacacc actgcttctt acccaggtgg cgactgcccc ccacaccttc 933
 cctgccccgt cctgagtgcc ccttcctgtc ctaagccccc tgcctctcttc tgagccccctt 993
 cccctgtcct gaggaccctt ccccatcctg agcccccttc cctgtcctaa gcctgacgcc 1053
 tgcactgtct cggccctccc ctgcccaggc agctgggtggg gggcgctaact cctcctgagt 1113
 gctggacctc attaaagtgc atggaaatca 1143

<210> 48
 <211> 275
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 48
 Met Leu Asn Leu Leu Leu Leu Ala Leu Pro Val Leu Ala Ser Arg Ala
 1 5 10 15
 Tyr Ala Ala Pro Ala Pro Gly Gln Ala Leu Gln Arg Val Gly Ile Val
 20 25 30
 Gly Gly Gln Glu Ala Pro Arg Ser Lys Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu
 35 40 45
 Arg Val His Gly Pro Tyr Trp Met His Phe Cys Gly Gly Ser Leu Ile
 50 55 60
 His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Val Gly Pro Asp Val
 65 70 75 80
 Lys Asp Leu Ala Ala Leu Arg Val Gln Leu Arg Glu Gln His Leu Tyr
 85 90 95
 Tyr Gln Asp Gln Leu Leu Pro Val Ser Arg Ile Ile Val His Pro Gln
 100 105 110
 Phe Tyr Thr Ala Gln Ile Gly Ala Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu
 115 120 125
 Glu Pro Val Lys Val Ser His Val His Thr Val Thr Leu Pro Pro
 130 135 140
 Ala Ser Glu Thr Phe Pro Pro Gly Met Pro Cys Trp Val Thr Gly Trp
 145 150 155 160
 Gly Asp Val Asp Asn Asp Glu Arg Leu Pro Pro Phe Pro Leu Lys
 165 170 175
 Gln Val Lys Val Pro Ile Met Glu Asn His Ile Cys Asp Ala Lys Tyr
 180 185 190
 His Leu Gly Ala Tyr Thr Gly Asp Asp Val Arg Ile Val Arg Asp Asp
 195 200 205
 Met Leu Cys Ala Gly Asn Thr Arg Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
 210 215 220
 Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys Val Asn Gly Thr Trp Leu Gln Ala Gly
 225 230 235 240
 Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Pro Asn Arg Pro Gly Ile
 245 250 255
 Tyr Thr Arg Val Thr Tyr Tyr Leu Asp Trp Ile His His Tyr Val Pro
 260 265 270
 Lys Lys Pro
 275

<210> 49
 <211> 2877
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (387)...(1457)

<400> 49
 cggccgggata ggcgcgaggg ggccgcgtga ggcgggtgccg gcgttctggc ccccaaagcc 60
 ggtctagcgc gccgggctgc ttccctactt ccgctgccgc cgccgccaca tcccgggacc 120
 cgacggggccg cggcgcgagc gcctcggggc aaggtggggc gggcctccc agctcccagg 180
 accccgcgcg cttcgccac agggccggcg aagcccgacc cgcgcgggcg ccccgaggcc 240
 aggggagggag cctaaggacc cggacgagcg ccgctccagt aggtgacaag aggaacaag 300

10

20

30

40

```

aacctcagtt caggggaaac acagcaagga aatgtgagcc ccaggctgca gaaggaagag 360
tcagtgaatg gctgcgggtgt gacaac atg cac cac cag tgg ctt ctg ctg gcc 413
Met His His Gln Trp Leu Leu Leu Ala
1 5

gca tgc ttt tgg gtg att ttc atg ttc atg gtg gct agc aag ttc atc 461
Ala Cys Phe Trp Val Ile Phe Met Phe Met Val Ala Ser Lys Phe Ile 25
10 15 20

acg ttg acc ttt aaa gac cca gat gtg tac agt gcc aaa cag gag ttt 509
Thr Leu Thr Phe Lys Asp Pro Asp Val Tyr Ser Ala Lys Gln Glu Phe 40
30 35

ctg ttc ctg aca acc atg ccg gaa gtg agg aag ttg cca gaa gag aag 557
Leu Phe Leu Thr Thr Met Pro Glu Val Arg Lys Leu Pro Glu Glu Lys 55
45 50

cac att cct gag gaa ctg aag cca act ggg aag gag ctt cca gac agc 605
His Ile Pro Glu Glu Leu Lys Pro Thr Gly Lys Glu Leu Pro Asp Ser 70
60 65

cag ctg gtt cag ccc ctg gtc tac atg gag cgc ctg gaa ctg atc aga 653
Gln Leu Val Gln Pro Leu Val Tyr Met Glu Arg Leu Glu Leu Ile Arg 85
75 80

aac gtc tgc agg gat gat gcc ctg aag aat ctg tgc cac act cct gtc 701
Asn Val Cys Arg Asp Asp Ala Leu Lys Asn Leu Ser His Thr Pro Val 105
90 95

tcc aag ttt gtc ctg gac cga ata ttt gtc tgt gac aag cac aag att 749
Ser Lys Phe Val Leu Asp Arg Ile Phe Val Cys Asp Lys His Lys Ile 120
110 115

ctt ttc tgc cag act ccc aaa gtg ggc aac acc cag tgg aag aaa gtg 797
Leu Phe Cys Gln Thr Pro Lys Val Gly Asn Thr Gln Trp Lys Lys Val 135
125 130

ctg att gtt cta aat gga gca ttt tct tcc att gag gag atc ccc gaa 845
Leu Ile Val Leu Asn Gly Ala Phe Ser Ser Ile Glu Glu Ile Pro Glu 150
140 145

aac gtg gtg cac gac cac gag aag aac ggc ctt cct cgg ctg tct tcc 893
Asn Val Val His Asp His Glu Lys Asn Gly Leu Pro Arg Leu Ser Ser 165
155 160

ttc agt gat gca gaa att cag aag cga ttg aaa aca tac ttc aag ttt 941
Phe Ser Asp Ala Glu Ile Gln Lys Arg Leu Lys Thr Tyr Phe Lys Phe 185
170 175

ttt att gta aga gat ccc ttc gaa aga ctt att tct gca ttt aag gat 989
Phe Ile Val Arg Asp Pro Phe Glu Arg Leu Ile Ser Ala Phe Lys Asp 200
190 195

aaa ttt gtt cac aat ccc cgg ttt gag cct tgg tac agg cat gag att 1037
Lys Phe Val His Asn Pro Arg Phe Glu Pro Trp Tyr Arg His Glu Ile 215
205 210

gct cct ggc atc atc aga aaa tac agg agg aac cgg aca gag acg cgg 1085
Ala Pro Gly Ile Ile Arg Lys Tyr Arg Arg Asn Arg Thr Glu Thr Arg 230
220 225

ggg atc cag ttt gaa gat ttc gtg cgc tac ctg ggc gat ccg aac cac 1133
Gly Ile Gln Phe Glu Asp Phe Val Arg Tyr Leu Gly Asp Pro Asn His 245
235 240

aga tgg cta gac ctt cag ttt ggg gac cac atc att cac tgg gtg acg 1181
Arg Trp Leu Asp Leu Gln Phe Gly Asp His Ile Ile His Trp Val Thr 265
250 255

```

10

20

30

40

tat gta gag ctc tgt gct ccc tgt gag ata atg tac agt gtg att gga 1229
 Tyr Val Glu Leu Cys Ala Pro Cys Glu Ile Met Tyr Ser Val Ile Gly 280
 270 275

cac cac gag acc ctg gag gac gat gcc cca tac atc tta aaa gag gct 1277
 His His Glu Thr Leu Glu Asp Asp Ala Pro Tyr Ile Leu Lys Glu Ala 295
 285 290

ggc att gac cac ctg gtg tca tac ccg act atc cct ccg ggc att acc 1325
 Gly Ile Asp His Leu Val Ser Tyr Pro Thr Ile Pro Pro Gly Ile Thr 310
 300 305

gtg tat aac aga acc aag gtg gag cac tat ttc ctg ggc atc agc aaa 1373
 Val Tyr Asn Arg Thr Lys Val Glu His Tyr Phe Leu Gly Ile Ser Lys 325
 315 320

cga gac atc cga cgc ctg tat gcc cgt ttc gaa ggc gac ttt aag ctc 1421
 Arg Asp Ile Arg Arg Leu Tyr Ala Arg Phe Glu Gly Asp Phe Lys Leu 345
 330 335 340

ttt ggg tac cag aaa cca gac ttt ttg cta aac taa tgcataagac 1467
 Phe Gly Tyr Gln Lys Pro Asp Phe Leu Leu Asn * 355
 350

ctatgaattc aaatatcttt attagacctg gggctaacca ggtgaagatc tgagcccaga 1527
 aatgaccttt cctccaccac acccctcttt tgaggatgcc cggggtctcc cacaggcctg 1587
 tgagtggcct cggcatatga cgcagaacct caactgttac aacttagttt ggatgtaaga 1647
 tgctctgagg accctgacca caccctgcg tgcattagga tgcgctggc ctttgctcac 1707
 ctgagagggg agaaaaggct aaagatttgc agtttgacag cccagcaggg aggaagcacc 1767
 acacagcgtt aggagccgtt tcttccaggt gtttaaggag gggatgcccc tgaggttctc 1827
 ctggctagtc ggggtggctt caccatcac tgggtgggtg caggaacagc acccaggact 1887
 ctgaggaggg acagagaagc aagggggctg ctgaaatcgc agagactttt gcagcatcac 1947
 atctgaggag taaaacggca cctctggcct tcatcttggg gctgcgacaa ttgtggaggg 2007
 aaagcatctt tctgtgact attttgttcc tgtagacagt cagcagatggc cagagggtgg 2067
 tctgtgtgtc aggggtccat ctttccagaa tccatgcctg tgtaatgctg gtccatgctt 2127
 ctgaacctgt gtcggccaag cgcctatttc attcagcaca agacatacga ttttagaagg 2187
 tgaggggagg ggaggctttt tctacctgag aagggggagt tctttgaggg ccttaaaagg 2247
 accatggccc aggaatgggg gccttggttg ggcttgaggc tcaggctgct gtggatcccc 2307
 ggcacatcagt tctgacttgc cttacctggg tggacagcag tgaatctcca cctgtcttct 2367
 ccagggagct cccatgttgg ggctgaagac gaggcagggg aacctgccag catcacagaa 2427
 ttcagtgtag tttatacat tctgattcctt tcatctcagc aaaatgggca ctgccagagc 2487
 catttctgat cacaccacca tccctggacca tctgacttga aggtgggtaa ccaagttcac 2547
 cagcaataaa acccagcgcc caggtagcct ccagcagtg ggccttctgg caacaaggta 2607
 ggccctgttg cagggcaagc cgcagcgacc atttcagata ccgtccacag ccaggaccgc 2667
 tgagaactgg gacagtttcc tgggatgagt gccagcctga gcctgcatgg tgccgcccag 2727
 cccgggggtg aggggggagc caggcttcgc ttcaaggcgg cctctacctt ttctcagaat 2787
 ggtttcctga ttgtgtcaat gtgaaagtta aataaaattt atgtgccaaa aaaaaaaaaa 2847
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2877

<210> 50
 <211> 356
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

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

10

20

30

40

```

Ile Phe Val Cys Asp Lys His Lys Ile Leu Phe Cys Gln Thr Pro Lys
115 120 125
Val Gly Asn Thr Gln Trp Lys Lys Val Leu Ile Val Leu Asn Gly Ala
130 135 140
Phe Ser Ser Ile Glu Glu Ile Pro Glu Asn Val Val His Asp His Glu
145 150 155 160
Lys Asn Gly Leu Pro Arg Leu Ser Ser Phe Ser Asp Ala Glu Ile Gln
165 170 175
Lys Arg Leu Lys Thr Tyr Phe Lys Phe Phe Ile Val Arg Asp Pro Phe
180 185 190
Glu Arg Leu Ile Ser Ala Phe Lys Asp Lys Phe Val His Asn Pro Arg
195 200 205
Phe Glu Pro Trp Tyr Arg His Glu Ile Ala Pro Gly Ile Ile Arg Lys
210 215 220
Tyr Arg Arg Asn Arg Thr Glu Thr Arg Gly Ile Gln Phe Glu Asp Phe
225 230 235 240
Val Arg Tyr Leu Gly Asp Pro Asn His Arg Trp Leu Asp Leu Gln Phe
245 250 255
Gly Asp His Ile Ile His Trp Val Thr Tyr Val Glu Leu Cys Ala Pro
260 265 270
Cys Glu Ile Met Tyr Ser Val Ile Gly His His Glu Thr Leu Glu Asp
275 280 285
Asp Ala Pro Tyr Ile Leu Lys Glu Ala Gly Ile Asp His Leu Val Ser
290 295 300
Tyr Pro Thr Ile Pro Pro Gly Ile Thr Val Tyr Asn Arg Thr Lys Val
305 310 315 320
Glu His Tyr Phe Leu Gly Ile Ser Lys Arg Asp Ile Arg Arg Leu Tyr
325 330 335
Ala Arg Phe Glu Gly Asp Phe Lys Leu Phe Gly Tyr Gln Lys Pro Asp
340 345 350
Phe Leu Leu Asn
355

```

10

```

<210> 51
<211> 1451
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (148)...(1341)

```

20

```

<400> 51
cggcccgccc tggggaggcg cgcagcagag gctccgattc ggggcagggtg agaggctgac 60
tttctctcgg tgcgtccagt ggagctctga gtttcgaatc ggtggcgggcg gattcccccgc 120
gcgcccggcg tcggggcttc caggaggt atg cgg agc ccc agc gcg gcg tgg ctg 174
Met Arg Ser Pro Ser Ala Ala Trp Leu
1 5

```

```

ctg ggg gcc gcc atc ctg cta gca gcc tct ctc tcc tgc agt ggc acc 222
Leu Gly Ala Ala Ile Leu Leu Ala Ala Ser Leu Ser Cys Ser Gly Thr
10 15 20 25

```

30

```

atc caa gga acc aat aga tcc tct aaa gga aga agc ctt att ggt aag 270
Ile Gln Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys
30 35 40

```

```

gtt gat ggc aca tcc cac gtc act gga aaa gga gtt aca gtt gaa aca 318
Val Asp Gly Thr Ser His Val Thr Gly Lys Gly Val Thr Val Glu Thr
45 50 55

```

```

gtc ttt tct gtg gat gag ttt tct gca tct gtc ctc act gga aaa ctg 366
Val Phe Ser Val Asp Glu Phe Ser Ala Ser Val Leu Thr Gly Lys Leu
60 65 70

```

```

acc acg gtc ttc ctt cca att gtc tac aca att gtg ttt gtg gtg ggt 414
Thr Thr Val Phe Leu Pro Ile Val Tyr Thr Ile Val Phe Val Val Gly
75 80 85

```

40

ttg cca agt aac ggc atg gcc ctg tgg gtc ttt ctt ttc cga act aag	462
Leu Pro Ser Asn Gly Met Ala Leu Trp Val Phe Leu Phe Arg Thr Lys	
90 95 100 105	
aag aag cac cct gct gtg att tac atg gcc aat ctg gcc ttg gct gac	510
Lys Lys His Pro Ala Val Ile Tyr Met Ala Asn Leu Ala Leu Ala Asp	
110 115 120	
ctc ctc tct gtc atc tgg ttc ccc ttg aag att gcc tat cac ata cat	558
Leu Leu Ser Val Ile Trp Phe Pro Leu Lys Ile Ala Tyr His Ile His	
125 130 135	
gcc aac aac tgg att tat ggg gaa gct ctt tgt aat gtg ctt att ggc	606
Ala Asn Asn Trp Ile Tyr Gly Glu Ala Leu Cys Asn Val Leu Ile Gly	
140 145 150	
ttt ttc tat ggc aac atg tac tgt tcc att ctc ttc atg acc tgc ctc	654
Phe Phe Tyr Gly Asn Met Tyr Cys Ser Ile Leu Phe Met Thr Cys Leu	
155 160 165	
agt gtg cag agg tat tgg gtc atc gtg aac ccc atg ggg cac tcc agg	702
Ser Val Gln Arg Tyr Trp Val Ile Val Asn Pro Met Gly His Ser Arg	
170 175 180 185	
aag aag gca aac att gcc att ggc atc tcc ctg gca ata tgg ctg ctg	750
Lys Lys Ala Asn Ile Ala Ile Gly Ile Ser Leu Ala Ile Trp Leu Leu	
190 195 200	
att ctg ctg gtc acc atc cct ttg tat gtc gtg aag cag acc atc ttc	798
Ile Leu Leu Thr Ile Pro Leu Tyr Val Val Lys Gln Thr Ile Phe	
205 210 215	
att cct gcc ctg aac atc acg acc tgt cat gat gtt ttg cct gag cag	846
Ile Pro Ala Leu Asn Ile Thr Thr Cys His Asp Val Leu Pro Glu Gln	
220 225 230	
ctc ttg gtg gga gac atg ttc aat tac ttc ctc tct ctg gcc att ggg	894
Leu Leu Val Gly Asp Met Phe Asn Tyr Phe Leu Ser Leu Ala Ile Gly	
235 240 245	
gtc ttt ctg ttc cca gcc ttc ctc aca gcc tct gcc tat gtg ctg atg	942
Val Phe Leu Phe Pro Ala Phe Leu Thr Ala Ser Ala Tyr Val Leu Met	
250 255 260 265	
atc aga atg ctg cga tct tct gcc atg gat gaa aac tca gag aag aaa	990
Ile Arg Met Leu Arg Ser Ser Ala Met Asp Glu Asn Ser Glu Lys Lys	
270 275 280	
agg aag agg gcc atc aaa ctc att gtc act gtc ctg gcc atg tac ctg	1038
Arg Lys Arg Ala Ile Lys Leu Ile Val Thr Val Leu Ala Met Tyr Leu	
285 290 295	
atc tgc ttc act cct agt aac ctt ctg ctt gtg gtg cat tat ttt ctg	1086
Ile Cys Phe Thr Pro Ser Asn Leu Leu Leu Val Val His Tyr Phe Leu	
300 305 310	
att aag agc cag ggc cag agc cat gtc tat gcc ctg tac att gta gcc	1134
Ile Lys Ser Gln Gly Gln Ser His Val Tyr Ala Leu Tyr Ile Val Ala	
315 320 325	
ctc tgc ctc tct acc ctt aac agc tgc atc gac ccc ttt gtc tat tac	1182
Leu Cys Leu Ser Thr Leu Asn Ser Cys Ile Asp Pro Phe Val Tyr Tyr	
330 335 340 345	
ttt gtt tca cat gat ttc agg gat cat gca aag aac gct ctc ctt tgc	1230
Phe Val Ser His Asp Phe Arg Asp His Ala Lys Asn Ala Leu Leu Cys	
350 355 360	

10

20

30

40

```

cga agt gtc cgc act gta aag cag atg caa gta tcc etc acc tca aag 1278
Arg Ser Val Arg Thr Val Lys Gln Met Gln Val Ser Leu Thr Ser Lys
365 370 375

aaa cac tcc agg aaa tcc agc tct tac tct tca agt tca acc act gtt 1326
Lys His Ser Arg Lys Ser Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Thr Thr Val
380 385 390

aag acc tcc tat tga gttttccagg tcttcagatg ggaattgcac agtaggatgt 1381
Lys Thr Ser Tyr *
395

ggaacctgtt taatgttatg aggacgtgtc tggtattttcc taatcaaaaa ggtctcacca 1441
cataccaccg 1451

```

```

<210> 52
<211> 397
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

```

```

<400> 52
Met Arg Ser Pro Ser Ala Ala Trp Leu Leu Gly Ala Ala Ile Leu Leu
1 5 10 15
Ala Ala Ser Leu Ser Cys Ser Gly Thr Ile Gln Gly Thr Asn Arg Ser
20 25 30
Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp Gly Thr Ser His Val
35 40 45
Thr Gly Lys Gly Val Thr Val Glu Thr Val Phe Ser Val Asp Glu Phe
50 55 60
Ser Ala Ser Val Leu Thr Gly Lys Leu Thr Thr Val Phe Leu Pro Ile
65 70 75 80
Val Tyr Thr Ile Val Phe Val Val Gly Leu Pro Ser Asn Gly Met Ala
85 90 95
Leu Trp Val Phe Leu Phe Arg Thr Lys Lys Lys His Pro Ala Val Ile
100 105 110
Tyr Met Ala Asn Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Ser Val Ile Trp Phe
115 120 125
Pro Leu Lys Ile Ala Tyr His Ile His Ala Asn Asn Trp Ile Tyr Gly
130 135 140
Glu Ala Leu Cys Asn Val Leu Ile Gly Phe Phe Tyr Gly Asn Met Tyr
145 150 155 160
Cys Ser Ile Leu Phe Met Thr Cys Leu Ser Val Gln Arg Tyr Trp Val
165 170 175
Ile Val Asn Pro Met Gly His Ser Arg Lys Lys Ala Asn Ile Ala Ile
180 185 190
Gly Ile Ser Leu Ala Ile Trp Leu Leu Ile Leu Leu Val Thr Ile Pro
195 200 205
Leu Tyr Val Val Lys Gln Thr Ile Phe Ile Pro Ala Leu Asn Ile Thr
210 215 220
Thr Cys His Asp Val Leu Pro Glu Gln Leu Leu Val Gly Asp Met Phe
225 230 235 240
Asn Tyr Phe Leu Ser Leu Ala Ile Gly Val Phe Leu Phe Pro Ala Phe
245 250 255
Leu Thr Ala Ser Ala Tyr Val Leu Met Ile Arg Met Leu Arg Ser Ser
260 265 270
Ala Met Asp Glu Asn Ser Glu Lys Lys Arg Lys Arg Ala Ile Lys Leu
275 280 285
Ile Val Thr Val Leu Ala Met Tyr Leu Ile Cys Phe Thr Pro Ser Asn
290 295 300
Leu Leu Leu Val Val His Tyr Phe Leu Ile Lys Ser Gln Gly Gln Ser
305 310 315 320
His Val Tyr Ala Leu Tyr Ile Val Ala Leu Cys Leu Ser Thr Leu Asn
325 330 335
Ser Cys Ile Asp Pro Phe Val Tyr Tyr Phe Val Ser His Asp Phe Arg
340 345 350
Asp His Ala Lys Asn Ala Leu Leu Cys Arg Ser Val Arg Thr Val Lys
355 360 365
Gln Met Gln Val Ser Leu Thr Ser Lys Lys His Ser Arg Lys Ser Ser
370 375 380

```

10

20

30

40

Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Thr Thr Val Lys Thr Ser Tyr
385 390 395

<210> 53
<211> 2643
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (174)...(1373)

```

<400> 53
gcctccagct gacctctggc tccctgtctc tggtccacc tgcaccgcc tgcctcttcc 60
aaggggccag gaagcccca gaagctctac catcgacgtg ggtggtggca cccggctcac 120
cctgagagca gagggcgtgc agggggctca gttctgagcc cagccggccc acc atg 176
Met
1

gca cgg cgg ttc cag gag gag ctg gcc gcc ttc ctc ttc gag tat gac 224
Ala Arg Arg Phe Gln Glu Glu Leu Ala Ala Phe Leu Phe Glu Tyr Asp
5 10 15

acc ccc cgc atg gtg ctg gtg cgt aat aag aag gtg gcc gtt atc ttc 272
Thr Pro Arg Met Val Leu Val Arg Asn Lys Lys Val Gly Val Ile Phe
20 25 30

cga ctg atc cag ctg gtg gtc ctg gtc tac gtc atc ggg tgg gtg ttt 320
Arg Leu Ile Gln Leu Val Val Leu Val Tyr Val Ile Gly Trp Val Phe
35 40 45

ctc tat gag aag ggc tac cag acc tcg agc ggc ctc atc agc agt gtc 368
Leu Tyr Glu Lys Gly Tyr Gln Thr Ser Ser Gly Leu Ile Ser Ser Val
50 55 60 65

tct gtg aaa ctc aag ggc ctg gcc gtg acc cag ctc cct gcc ctc gcc 416
Ser Val Lys Leu Lys Gly Leu Ala Val Thr Gln Leu Pro Gly Leu Gly
70 75 80

ccc cag gtc tgg gat gtg gct gac tac gtc ttc cca gcc cag ggg gac 464
Pro Gln Val Trp Asp Val Ala Asp Tyr Val Phe Pro Ala Gln Gly Asp
85 90 95

aac tcc ttc gtg gtc atg acc aat ttc atc gtg acc ccg aag cag act 512
Asn Ser Phe Val Val Met Thr Asn Phe Ile Val Thr Pro Lys Gln Thr
100 105 110

caa ggc tac tgc gca gag cac cca gaa ggg ggc ata tgc aag gaa gac 560
Gln Gly Tyr Cys Ala Glu His Pro Glu Gly Gly Ile Cys Lys Glu Asp
115 120 125

agt ggc tgt acc cct ggg aag gcc aag agg aag gcc caa ggc atc cgc 608
Ser Gly Cys Thr Pro Gly Lys Ala Lys Arg Lys Ala Gln Gly Ile Arg
130 135 140 145

acg ggc aag tgt gtg gcc ttc aac gac act gtg aag acg tgt gag atc 656
Thr Gly Lys Cys Val Ala Phe Asn Asp Thr Val Lys Thr Cys Glu Ile
150 155 160

ttt ggc tgg tgc ccc gtg gag gtg gat gac gac atc ccg cgc cct gcc 704
Phe Gly Trp Cys Pro Val Glu Val Asp Asp Ile Pro Arg Pro Ala
165 170 175

ctt ctc cga gag gcc gag aac ttc act ctt ttc atc aag aac agc atc 752
Leu Leu Arg Glu Ala Glu Asn Phe Thr Leu Phe Ile Lys Asn Ser Ile
180 185 190

agc ttt cca cgc ttc aag gtc aac agg cgc aac ctg gtg gag gag gtg 800

```

10

20

30

40

```

Ser Phe Pro Arg Phe Lys Val Asn Arg Arg Asn Leu Val Glu Glu Val
195                200                205

aat gct gcc cac atg aag acc tgc ctc ttt cac aag acc ctg cac ecc 848
Asn Ala Ala His Met Lys Thr Cys Leu Phe His Lys Thr Leu His Pro
210                215                220                225

ctg tgc cca gtc ttc cag ctt gcc tac gtg gtg caa gag tca gcc cag 896
Leu Cys Pro Val Phe Gln Leu Gly Tyr Val Val Gln Glu Ser Gly Gln
                230                235                240

aac ttc agc acc ctg gct gag aag ggt gga gtg gtt gcc atc acc atc 944
Asn Phe Ser Thr Leu Ala Glu Lys Gly Gly Val Val Gly Ile Thr Ile
                245                250                255

gac tgg cac tgt gac ctg gac tgg cac gta cgg cac tgc aga ccc atc 992
Asp Trp His Cys Asp Leu Asp Trp His Val Arg His Cys Arg Pro Ile
                260                265                270

tat gag ttc cat ggg ctg tac gaa gag aaa aat ctc tcc cca gcc ttc 1040
Tyr Glu Phe His Gly Leu Tyr Glu Glu Lys Asn Leu Ser Pro Gly Phe
275                280                285

aac ttc agg ttt gcc agg cac ttt gtg gag aac ggg acc aac tac cgt 1088
Asn Phe Arg Phe Ala Arg His Phe Val Glu Asn Gly Thr Asn Tyr Arg
290                295                300                305

cac ctc ttc aag gtg ttt ggg att cgc ttt gac atc ctg gtg gac gcc 1136
His Leu Phe Lys Val Phe Gly Ile Arg Phe Asp Ile Leu Val Asp Gly
310                315                320

aag gcc ggg aag ttt gac atc atc cct aca atg acc acc atc gcc tct 1184
Lys Ala Gly Lys Phe Asp Ile Ile Pro Thr Met Thr Thr Ile Gly Ser
325                330                335

gga att gcc atc ttt ggg gtg gcc aca gtt ctc tgt gac ctg ctg ctg 1232
Gly Ile Gly Ile Phe Gly Val Ala Thr Val Leu Cys Asp Leu Leu Leu
340                345                350

ctt cac atc ctg cct aag agg cac tac tac aag cag aag aag ttc aaa 1280
Leu His Ile Leu Pro Lys Arg His Tyr Tyr Lys Gln Lys Lys Phe Lys
355                360                365

tac gct gag gac atg ggg cca ggg gcg gct gag cgt gac ctc gca gct 1328
Tyr Ala Glu Asp Met Lys Pro Gly Ala Ala Glu Arg Asp Leu Ala Ala
370                375                380                385

acc agc tcc acc ctg gcc ctg cag gag aac atg agg aca tcc tga 1373
Thr Ser Ser Thr Leu Gly Leu Gln Glu Asn Met Arg Thr Ser *
390                395

tgctcggggcc ccaactcctg actgggtgca gegtgaggct tcagcctgga gccctgggtg 1433
gtcccagccca gggcagaggg gcctccccag gaagtctcct accctctcag ccaggcagag 1493
agcagttttgc cagaagctca ggggtcatag taggagagac ctgtgcaaat ctgagctccg 1553
gctccgaccc cacaacacct gagggaggcc taccttagcc tcagccgctc ctggtggggg 1613
aatggctggg ggttgggcag gacctccca cacacctgca ccttagcttc gtgcttctct 1673
ctccggactc tcattatcca acccgctgcc tccatttctc tagatctgtg ctctccgatg 1733
tggcagtcag taacctatag tgactaaatt aaactaaaat aaaatagaat gaaacacaaa 1793
attcaattcc toggctgaac tagccacatt tcaactgctc agtagatacg tgtggttagt 1853
ggctgccata ctggacagct cggggcattt tcaactgtcaa agaaagttct attagacagc 1913
cctgcttgag cctgttttct tctgtgcttc ggtttccctg gggaacttat cgacaatgca 1973
agctcctggg cccaccccca gacctcctga accaaaagct ccagggtctg ccgtatgatc 2033
tgtgtggatg gcaaactccc caggccattc tgggacctaa gtttaagaag tgccgtcctc 2093
gaactttctg actctaagct cctgagcggg agtcagactt agcctgagc ctgcacttcc 2153
tgttcagggt cagacactga acagggtctc aaacaccttc agcatgtgtg ttgtgtgctc 2213
acgtgccaca cagtgtctca tgcacacaac ccagtgtaca caccacctac gtgcacacag 2273
cctccttcca cactgtgtat gtgaacagct tgggcccctgc aaacacacacc atctacacac 2333
atctacaccc ccaagcacac acacatggtc cgtgccatgt caccctccata gggaaaggct 2393
tctctccaag tgtgcaggc caggacagcc ctcccagcca tgaatcctta ctcagctacc 2453

```

10

20

30

40

```

tcgggttggg gtgggagccc cagccaaatc ctgggtctccc tgctgtggc tcagcccccag 2513
ctcccaaggc ctgcctggct ctgtctgaac agaaggtctg ggggaagcga ggggtggagt 2573
acaataaagg gaatgaggac aaacaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2633
aaaaaaaaaa

```

```

<210> 54
<211> 399
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

```

```

<400> 54
Met Ala Arg Arg Phe Gln Glu Glu Leu Ala Ala Phe Leu Phe Glu Tyr
1      5      10      15
Asp Thr Pro Arg Met Val Leu Val Arg Asn Lys Lys Val Gly Val Ile
20     25     30
Phe Arg Leu Ile Gln Leu Val Val Leu Val Tyr Val Ile Gly Trp Val
35     40     45
Phe Leu Tyr Glu Lys Gly Tyr Gln Thr Ser Ser Gly Leu Ile Ser Ser
50     55     60
Val Ser Val Lys Leu Lys Gly Leu Ala Val Thr Gln Leu Pro Gly Leu
65     70     75     80
Gly Pro Gln Val Trp Asp Val Ala Asp Tyr Val Phe Pro Ala Gln Gly
85     90     95
Asp Asn Ser Phe Val Val Met Thr Asn Phe Ile Val Thr Pro Lys Gln
100    105    110
Thr Gln Gly Tyr Cys Ala Glu His Pro Glu Gly Gly Ile Cys Lys Glu
115    120    125
Asp Ser Gly Cys Thr Pro Gly Lys Ala Lys Arg Lys Ala Gln Gly Ile
130    135    140
Arg Thr Gly Lys Cys Val Ala Phe Asn Asp Thr Val Lys Thr Cys Glu
145    150    155    160
Ile Phe Gly Trp Cys Pro Val Glu Val Asp Asp Asp Ile Pro Arg Pro
165    170    175
Ala Leu Leu Arg Glu Ala Glu Asn Phe Thr Leu Phe Ile Lys Asn Ser
180    185    190
Ile Ser Phe Pro Arg Phe Lys Val Asn Arg Arg Asn Leu Val Glu Glu
195    200    205
Val Asn Ala Ala His Met Lys Thr Cys Leu Phe His Lys Thr Leu His
210    215    220
Pro Leu Cys Pro Val Phe Gln Leu Gly Tyr Val Val Gln Glu Ser Gly
225    230    235    240
Gln Asn Phe Ser Thr Leu Ala Glu Lys Gly Gly Val Val Gly Ile Thr
245    250    255
Ile Asp Trp His Cys Asp Leu Asp Trp His Val Arg His Cys Arg Pro
260    265    270
Ile Tyr Glu Phe His Gly Leu Tyr Glu Glu Lys Asn Leu Ser Pro Gly
275    280    285    290
Phe Asn Phe Arg Phe Ala Arg His Phe Val Glu Asn Gly Thr Asn Tyr
295    300
Arg His Leu Phe Lys Val Phe Gly Ile Arg Phe Asp Ile Leu Val Asp
305    310    315    320
Gly Lys Ala Gly Lys Phe Asp Ile Ile Pro Thr Met Thr Thr Ile Gly
325    330    335
Ser Gly Ile Gly Ile Phe Gly Val Ala Thr Val Leu Cys Asp Leu Leu
340    345    350
Leu Leu His Ile Leu Pro Lys Arg His Tyr Tyr Lys Gln Lys Lys Phe
355    360    365
Lys Tyr Ala Glu Asp Met Gly Pro Gly Ala Ala Glu Arg Asp Leu Ala
370    375    380
Ala Thr Ser Ser Thr Leu Gly Leu Gln Glu Asn Met Arg Thr Ser
385    390    395

```

```

<210> 55
<211> 2087
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

```

```

<220>

```

10

20

30

40

<221> CDS

<222> (104)...(1612)

<400> 55

```

ggcagcgagga gccgagcggc gaggtgcctc tgtggccgca cggcaggccc gggcgacacg 60
gagacgtgga gcgcgcggc tcgctgcagc tccgggactc aac atg cgc tgc tgc 115
                                     Met Arg Cys Ser
                                     1

ccg gga gcc gtc tgg ctg gcc ctg gcc gcg tgc ctc ctg cac gtg tcc 163
Pro Gly Gly Val Trp Leu Gly Leu Ala Ala Ser Leu Leu His Val Ser
5 10 15 20

ctg caa gcc gag ttc cag agg aag ctt tac aag gag ctg gtc aag aac 211
Leu Gln Gly Glu Phe Gln Arg Lys Leu Tyr Lys Glu Leu Val Lys Asn
25 30 35

tac aat ccc ttg gag agg ccc gtg gcc aat gac tgc caa cca ctc acc 259
Tyr Asn Pro Leu Glu Arg Pro Val Ala Asn Asp Ser Gln Pro Leu Thr
40 45 50

gtc tac ttc tcc ctg agc ctc ctg cag atc atg gac gtg gat gag aag 307
Val Tyr Phe Ser Leu Ser Leu Leu Gln Ile Met Asp Val Asp Glu Lys
55 60 65

aac caa gtt tta acc acc aac att tgg ctg caa atg tct tgg aca gat 355
Asn Gln Val Leu Thr Thr Asn Ile Trp Leu Gln Met Ser Trp Thr Asp
70 75 80

cac tal tta cag tgg aat gtg tca gaa tat cca ggg gtg aag act gtt 403
His Tyr Leu Gln Trp Asn Val Ser Glu Tyr Pro Gly Val Lys Thr Val
85 90 95 100

cgt ttc cca gat gcc cag att tgg aaa cca gac att ctt ctc tat aac 451
Arg Phe Pro Asp Gly Gln Ile Trp Lys Pro Asp Ile Leu Leu Tyr Asn
105 110 115

agt gct gat gag cgc ttt gac gcc aca ttc cac act aac gtg ttg gtg 499
Ser Ala Asp Glu Arg Phe Asp Ala Thr Phe His Thr Asn Val Leu Val
120 125 130

aat tct tct ggg cat tgc cag tac ctg cct cca ggc ata ttc aag agt 547
Asn Ser Ser Gly His Cys Gln Tyr Leu Pro Pro Gly Ile Phe Lys Ser
135 140 145

tcc tgc tac atc gat gta cgc tgg ttt ccc ttt gat gtg cag cac tgc 595
Ser Cys Tyr Ile Asp Val Arg Trp Phe Pro Phe Asp Val Gln His Cys
150 155 160

aaa ctg aag ttt ggg tcc tgg tct tac gga gcc tgg tcc ttg gat ctg 643
Lys Leu Lys Phe Gly Ser Trp Ser Tyr Gly Gly Trp Ser Leu Asp Leu
165 170 175 180

cag atg cag gag gca gat atc agt gcc tat atc ccc aat gga gaa tgg 691
Gln Met Gln Glu Ala Asp Ile Ser Gly Tyr Ile Pro Asn Gly Glu Trp
185 190 195

gac cta gtg gga atc ccc gcc aag agg agt gaa agg ttc tat gag tgc 739
Asp Leu Val Gly Ile Pro Gly Lys Arg Ser Glu Arg Phe Tyr Glu Cys
200 205 210

tgc aaa gag ccc tac ccc gat gtc acc ttc aca gtg acc atg cgc cgc 787
Cys Lys Glu Pro Tyr Pro Asp Val Thr Phe Thr Val Thr Met Arg Arg
215 220 225

agg aca ctc tac tat gcc ctc aac ctg ctg atc ccc tgt gtg ctc atc 835
Arg Thr Leu Tyr Tyr Gly Leu Asn Leu Leu Ile Pro Cys Val Leu Ile
230 235 240

```

10

20

30

40

```

tcc gcc ctc gcc ctg ctg gtg ttc ctg ctt cct gca gat tcc ggg gag 883
Ser Ala Leu Ala Leu Leu Val Phe Leu Leu Pro Ala Asp Ser Gly Glu
245 250 255 260

aag att tcc ctg ggg ata aca gtc tta ctc tct ctt acc gtc ttc atg 931
Lys Ile Ser Leu Gly Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Thr Val Phe Met
265 270 275

ctg ctc gtg gct gag atc atg ccc gca aca tcc gat tgg gta cca ttg 979
Leu Leu Val Ala Glu Ile Met Pro Ala Thr Ser Asp Ser Val Pro Leu
280 285 290

ata gcc cag tac ttc gcc agc acc atg atc atc gtg ggc ctc tgg gtg 1027
Ile Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Thr Met Ile Ile Val Gly Leu Ser Val
295 300 305

gtg gtg aca gtg atc gtg ctg cag tac cac cac cac gac ccc gac ggg 1075
Val Val Thr Val Ile Val Leu Gln Tyr His His His Asp Pro Asp Gly
310 315 320

ggc aag atg ccc aag tgg acc aga gtc atc ctt ctg aac tgg tgc gcg 1123
Gly Lys Met Pro Lys Trp Thr Arg Val Ile Leu Leu Asn Trp Cys Ala
325 330 335

tgg ttc ctg cga atg aag agg ccc ggg gag gac aag gtg cgc ccg gcc 1171
Trp Phe Leu Arg Met Lys Arg Pro Gly Glu Asp Lys Val Arg Pro Ala
345 350 355

tgc cag cac aag cag cgg cgc tgc agc ctg gcc agt gtg gag atg agc 1219
Cys Gln His Lys Gln Arg Arg Cys Ser Leu Ala Ser Val Glu Met Ser
360 365 370

gcc gtg gcc ccg ccg ccc gcc agc aac ggg aac ctg ctg tac atc gcc 1267
Ala Val Gly Pro Pro Pro Ala Ser Asn Gly Asn Leu Leu Tyr Ile Gly
375 380 385

ttc cgc gcc ctg gac gcc gtg cac tgt gtc ccg acc ccc gac tct ggg 1315
Phe Arg Gly Leu Asp Gly Val His Cys Val Pro Thr Pro Asp Ser Gly
390 395 400

gta gtg tgt gcc cgc atg gcc tgc tcc ccc acg cac gat gag cac ctc 1363
Val Val Cys Gly Arg Met Ala Cys Ser Pro Thr His Asp Glu His Leu
405 410 415

ctg cac gcc ggg caa ccc ccc gag ggg gac ccg gac ttg gcc aag atc 1411
Leu His Gly Gly Gln Pro Pro Glu Gly Asp Pro Asp Leu Ala Lys Ile
425 430 435

ctg gag gag gtc cgc tac att gcc aac cgc ttc cgc tgc cag gac gaa 1459
Leu Glu Glu Val Arg Tyr Ile Ala Asn Arg Phe Arg Cys Gln Asp Glu
440 445 450

agc gag gcc gtc tgc agc gag tgg aag ttc gcc gcc tgt gtg gtg gac 1507
Ser Glu Ala Val Cys Ser Glu Trp Lys Phe Ala Ala Cys Val Val Asp
455 460 465

cgc ctg tgc ctc atg gcc ttc tgc gtc ttc acc atc atc tgc acc atc 1555
Arg Leu Cys Leu Met Ala Phe Ser Val Phe Thr Ile Ile Cys Thr Ile
470 475 480

ggc atc ctg atg tgg gct ccc aac ttc gtg gag gcc gtg tcc aaa gac 1603
Gly Ile Leu Met Ser Ala Pro Asn Phe Val Glu Ala Val Ser Lys Asp
485 490 495

ttt gcg taa ccacactggt tctgtacatg tggaaaactc acagatgggc 1652
Phe Ala *

aaggcctttg gcttggcgag atttgggggt gctaatacag gacagcatta cagccacaa 1712

```

10

20

30

40

```

ctccagtggt cccttctggc tgcagtcgt gttgcttacg gtttctttgt tacttttaggt 1772
agtagaatct cagcactttg tttcatattc tcagatgggc tgatagatac tccttggcac 1832
atccgtacca tccgtcagca gggccactga gtagtcattt tgccattagc cctcagcctg 1892
gaaagccctt cggagagctc cccatggctc ctcaccaccg agacagtttg ttttgcattg 1952
ctgcatgaag gtctacctga aaattcaaca tttgcttttt gcttgtgtac aaaccagat 2012
tgaagctaaa ataaaccaga ctcactaat cctttccaat aattgactgg tggaaggaaa 2072
acaaaaaaaa aaaaaa 2087

```

<210> 56

<211> 502

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 56

```

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

```

10

20

30

40

```

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

```

<210> 57
 <211> 857
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (9)...(776)

```

<400> 57
caggaaag atg cag cca ctc ctg ctt ctg ctg gcc ttt ctc cta ccc act 50
      Met Gln Pro Leu Leu Leu Leu Ala Phe Leu Leu Pro Thr
      1              5              10

ggg gct gag gca ggg gag atc atc gga ggc cgg gag agc agg ccc cac 98
Gly Ala Glu Ala Gly Glu Ile Ile Gly Gly Arg Glu Ser Arg Pro His
      15              20              25              30

tcc cgc ccc tac atg gcg tat ctt cag atc cag agt cca gca ggt cag 146
Ser Arg Pro Tyr Met Ala Tyr Leu Gln Ile Gln Ser Pro Ala Gly Gln
      35              40              45

agc aga tgt gga ggg ttc ctg gtg cga gaa gac ttt gtg ctg aca gca 194
Ser Arg Cys Gly Gly Phe Leu Val Arg Glu Asp Phe Val Leu Thr Ala
      50              55              60

gct cat tgc tgg gga agc aat ata aat gtc acc ctg ggc gcc cac aat 242
Ala His Cys Trp Gly Ser Asn Ile Asn Val Thr Leu Gly Ala His Asn
      65              70              75

atc cag aga cgg gaa aac acc cag caa cac atc act gcg cgc aga gcc 290
Ile Gln Arg Arg Glu Asn Thr Gln Gln His Ile Thr Ala Arg Arg Ala
      80              85              90

atc cgc cac cct caa tat aat cag cgg acc atc cag aat gac atc atg 338
Ile Arg His Pro Gln Tyr Asn Gln Arg Thr Ile Gln Asn Asp Ile Met
      95              100              105              110

tta ttg cag ctg agc aga aga gtc aga cgg aat cga aac gtg aac cca 386
Leu Leu Gln Leu Ser Arg Arg Val Arg Asn Arg Asn Val Asn Pro
      115              120              125

gtg gct ctg cct aga gcc cag gag gga ctg aga ccc ggg acg ctg tgc 434
Val Ala Leu Pro Arg Ala Gln Glu Gly Leu Arg Pro Gly Thr Leu Cys
      130              135              140

act gtg gcc ggc tgg ggc agg gtc agc atg agg agg gga aca gat aca 482
Thr Val Ala Gly Trp Gly Arg Val Ser Met Arg Arg Gly Thr Asp Thr
      145              150              155

ctc cga gag gtg cag ctg aga gtg cag agg gat agg cag tgc ctc cgc 530
Leu Arg Glu Val Gln Leu Arg Val Gln Arg Asp Arg Gln Cys Leu Arg
      160              165              170

atc ttc ggt tcc tac gac ccc cga agg cag att tgt gtg ggg gac cgg 578
Ile Phe Gly Ser Tyr Asp Pro Arg Arg Gln Ile Cys Val Gly Asp Arg
      175              180              185              190

```

10

20

30

40

cgg gaa cgg aag gct gcc ttc aag ggg gat tcc gga ggc ccc ctg ctg 626
 Arg Glu Arg Lys Ala Ala Phe Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Leu
 195 200 205
 tgt aac aat gtg gcc cac ggc atc gtc tcc tat gga aag tcc tca ggg 674
 Cys Asn Asn Val Ala His Gly Ile Val Ser Tyr Gly Lys Ser Ser Gly
 210 215 220
 gtt cct cca gaa gtc ttc acc agg gtc tca agt ttc ctg ccc tgg ata 722
 Val Pro Pro Glu Val Phe Thr Arg Val Ser Ser Phe Leu Pro Trp Ile
 225 230 235
 agg aca aca atg aga agc ttc aaa ctg ctg gat cag atg gag acc ccc 770
 Arg Thr Thr Met Arg Ser Phe Lys Leu Leu Asp Gln Met Glu Thr Pro
 240 245 250
 ctg tga ctgactcttc ttctcgggga cacaggccag ctccacagtg ttgccagagc 826
 Leu *
 255
 cttaataaac gtccacagag tataaataac c 857

<210> 58
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 58
 Met Gln Pro Leu Leu Leu Leu Ala Phe Leu Leu Pro Thr Gly Ala
 1 5 10 15
 Glu Ala Gly Glu Ile Ile Gly Gly Arg Glu Ser Arg Pro His Ser Arg
 20 25 30
 Pro Tyr Met Ala Tyr Leu Gln Ile Gln Ser Pro Ala Gly Gln Ser Arg
 35 40 45
 Cys Gly Gly Phe Leu Val Arg Glu Asp Phe Val Leu Thr Ala Ala His
 50 55 60
 Cys Trp Gly Ser Asn Ile Asn Val Thr Leu Gly Ala His Asn Ile Gln
 65 70 75 80
 Arg Arg Glu Asn Thr Gln Gln His Ile Thr Ala Arg Arg Ala Ile Arg
 85 90 95
 His Pro Gln Tyr Asn Gln Arg Thr Ile Gln Asn Asp Ile Met Leu Leu
 100 105 110
 Gln Leu Ser Arg Arg Val Arg Arg Asn Arg Asn Val Asn Pro Val Ala
 115 120 125
 Leu Pro Arg Ala Gln Glu Gly Leu Arg Pro Gly Thr Leu Cys Thr Val
 130 135 140
 Ala Gly Trp Gly Arg Val Ser Met Arg Arg Gly Thr Asp Thr Leu Arg
 145 150 155 160
 Glu Val Gln Leu Arg Val Gln Arg Asp Arg Gln Cys Leu Arg Ile Phe
 165 170 175
 Gly Ser Tyr Asp Pro Arg Arg Gln Ile Cys Val Gly Asp Arg Arg Glu
 180 185 190
 Arg Lys Ala Ala Phe Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Leu Cys Asn
 195 200 205
 Asn Val Ala His Gly Ile Val Ser Tyr Gly Lys Ser Ser Gly Val Pro
 210 215 220
 Pro Glu Val Phe Thr Arg Val Ser Ser Phe Leu Pro Trp Ile Arg Thr
 225 230 235 240
 Thr Met Arg Ser Phe Lys Leu Leu Asp Gln Met Glu Thr Pro Leu
 245 250 255

<210> 59
 <211> 1354
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> CDS

10

20

30

40

<222> (21)...(1085)

<400> 59

```

gattctcagtc gctgcggatc atg tcc cta agg ggc agc ctc tcg cgt ctc ctc 53
      Met Ser Leu Arg Gly Ser Leu Ser Arg Leu Leu
      1          5          10

cag acg cga gtg cat tcc atc ctg aag aaa tcc gtc cac tcc gtg gct 101
Gln Thr Arg Val His Ser Ile Leu Lys Lys Ser Val His Ser Val Ala
      15          20          25

gtg ata gga gcc ccg ttc tca caa ggg cag aaa aga aaa gga gtg gag 149
Val Ile Gly Ala Pro Phe Ser Gln Gly Gln Lys Arg Lys Gly Val Glu
      30          35          40

cat ggt ccc gct gcc ata aga gaa gct ggc ttg atg aaa agg ctc tcc 197
His Gly Pro Ala Ala Ile Arg Glu Ala Gly Leu Met Lys Arg Leu Ser
      45          50          55

agt ttg ggc tgc cac cta aaa gac ttt gga gat ttg agt ttt act cca 245
Ser Leu Gly Cys His Leu Lys Asp Phe Gly Asp Leu Ser Phe Thr Pro
      60          65          70          75

gtc ccc aaa gat gat ctc tac aac aac ctg ata gtg aat cca cgc tca 293
Val Pro Lys Asp Asp Leu Tyr Asn Asn Leu Ile Val Asn Pro Arg Ser
      80          85          90

gtg ggt ctt gcc aac cag gaa ctg gct gag gtg gtt agc aga gct gtg 341
Val Gly Leu Ala Asn Gln Glu Leu Ala Glu Val Val Ser Arg Ala Val
      95          100          105

tca gat ggc tac agc tgt gtc aca ctg gga gga gac cac agc ctg gca 389
Ser Asp Gly Tyr Ser Cys Val Thr Leu Gly Gly Asp His Ser Leu Ala
      110          115          120

atc ggt acc att agt ggc cat gcc cga cac tgc cca gac ctt tgt gtt 437
Ile Gly Thr Ile Ser Gly His Ala Arg His Cys Pro Asp Leu Cys Val
      125          130          135

gtc tgg gtt gat gcc cat gct gac atc aac aca ccc ctt acc act tca 485
Val Trp Val Asp Ala His Ala Asp Ile Asn Thr Pro Leu Thr Thr Ser
      140          145          150          155

tca gga aat ctc cat gga cag cca gtt tca ttt ctc ctc aga gaa cta 533
Ser Gly Asn Leu His Gly Gln Pro Val Ser Phe Leu Leu Arg Glu Leu
      160          165          170

cag gat aag gta cca caa ctc cca gga ttt tcc tgg atc aaa cct tgt 581
Gln Asp Lys Val Pro Gln Leu Pro Gly Phe Ser Trp Ile Lys Pro Cys
      175          180          185

atc tct tct gca agt att gtg tat att ggt ctg aga gac gtg gac cct 629
Ile Ser Ser Ala Ser Ile Val Tyr Ile Gly Leu Arg Asp Val Asp Pro
      190          195          200

cct gaa cat ttt att tta aag aac tat gat atc cag tat ttt tcc atg 677
Pro Glu His Phe Ile Leu Lys Asn Tyr Asp Ile Gln Tyr Phe Ser Met
      205          210          215

aga gat att gat cga ctt ggt atc cag aag gtc atg gaa cga aca ttt 725
Arg Asp Ile Asp Arg Leu Gly Ile Gln Lys Val Met Glu Arg Thr Phe
      220          225          230          235

gat ctg ctg att ggc aag aga caa aga cca atc cat ttg agt ttt gat 773
Asp Leu Leu Ile Gly Lys Arg Gln Arg Pro Ile His Leu Ser Phe Asp
      240          245          250

att gat gca ttt gac cct aca ctg gct cca gcc aca gga act cct gtt 821
Ile Asp Ala Phe Asp Pro Thr Leu Ala Pro Ala Thr Gly Thr Pro Val

```

10

20

30

40

```

      255      260      265
gtc ggg gga cta acc tat cga gaa ggc atg tat att gct gag gaa ata 869
Val Gly Gly Leu Thr Tyr Arg Glu Gly Met Tyr Ile Ala Glu Glu Ile
      270      275      280

cac aat aca ggg ttg cta tca gca ctg gat ctt gtt gaa gtc aat cct 917
His Asn Thr Gly Leu Leu Ser Ala Leu Asp Leu Val Glu Val Asn Pro
      285      290      295

cag ttg gcc acc tca gag gaa gag gcg aag act aca gct aac ctg gca 965
Gln Leu Ala Thr Ser Glu Glu Glu Ala Lys Thr Thr Ala Asn Leu Ala
      300      305      310      315

gta gat gtg att gct tca agc ttt ggt cag aca aga gaa gga ggg cat 1013
Val Asp Val Ile Ala Ser Ser Phe Gly Gln Thr Arg Glu Gly Gly His
      320      325      330

att gtc tat gac caa ctt cct act ccc agt tca cca gat gaa tca gaa 1061
Ile Val Tyr Asp Gln Leu Pro Thr Pro Ser Ser Pro Asp Glu Ser Glu
      335      340      345

aat caa gca cgt gtg aga att tag gagacactgt gcactgacat gtttcacaac 1115
Asn Gln Ala Arg Val Arg Ile *
      350

aggcattcca gaattatgag gcattgaggg gatagatgaa tactaaatgg ttgtctgggt 1175
caatactgcc ttaattagaaa catttacaca ttctcacaat tgtaaagttt cccctctatt 1235
ttgggtgacca atactactgt aaatgtatgt gggttttttgc agttcacagg gtattaatat 1295
gctatagtac tatgtaaatt taaagaagtc ataaacagca tttattacct tggtatate 1354

```

```

<210> 60
<211> 354
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

```

```

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

```

10

20

30

40

Pro Thr Leu Ala Pro Ala Thr Gly Thr Pro Val Val Gly Gly Leu Thr
 260 265 270
 Tyr Arg Glu Gly Met Tyr Ile Ala Glu Ile His Asn Thr Gly Leu
 275 280 285
 Leu Ser Ala Leu Asp Leu Val Glu Val Asn Pro Gln Leu Ala Thr Ser
 290 295 300
 Glu Glu Glu Ala Lys Thr Thr Ala Asn Leu Ala Val Asp Val Ile Ala
 305 310 315 320
 Ser Ser Phe Gly Gln Thr Arg Glu Gly Gly His Ile Val Tyr Asp Gln
 325 330 335
 Leu Pro Thr Pro Ser Ser Pro Asp Glu Ser Glu Asn Gln Ala Arg Val
 340 345 350
 Arg Ile

<210> 61
 <211> 3032
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (296)...(2992)

<400> 61
 tttaaataca taagttttaa agagaattaa ctttcaattt gcaaattaaa atgagaatgg 60
 ttgccttttc ttcattatca agagatgggt agttgtcctc ctgttgcatc ataaatacaa 120
 aggactgaag ttataaaaga gaaaagagaa gtttgctgct aaaatgaatc tgagcaatat 180
 ggaatatatt gtgccacaca caaaaaggta ctgaagattt acccccacaa aaaaattgtc 240
 eatgagaaat aaagctaact gatatcaaaa agcagagcct gctctactgg ccatc atg 298
 Met
 1
 cgt aaa ggg gtg ctg aag gac cca gag att gcc gat cta ttc tac aaa 346
 Arg Lys Gly Val Leu Lys Asp Pro Glu Ile Ala Asp Leu Phe Tyr Lys
 5 10 15
 gat gat cct gag gaa ctt ttt att ggt ttg cat gaa att gga cat gga 394
 Asp Asp Pro Glu Glu Leu Phe Ile Gly Leu His Glu Ile Gly His Gly
 20 25 30
 agt ttt gga gca gtt tat ttt gct aca aat gct cac acc agt gag gtg 442
 Ser Phe Gly Ala Val Tyr Phe Ala Thr Asn Ala His Thr Ser Glu Val
 35 40 45
 gtg gca att aag aag atg tcc tat agt ggg aag cag acc cat gag aaa 490
 Val Ala Ile Lys Lys Met Ser Tyr Ser Gly Lys Gln Thr His Glu Lys
 50 55 60 65
 tgg caa gat att ctt aag gaa gtt aaa ttt tta cga caa ttg aag cat 538
 Trp Gln Asp Ile Leu Lys Glu Val Lys Phe Leu Arg Gln Leu Lys His
 70 75 80
 cct aat act att gag tac aaa ggc tgt tac ttg aaa gaa cac act gct 586
 Pro Asn Thr Ile Glu Tyr Lys Gly Cys Tyr Leu Lys Glu His Thr Ala
 85 90 95
 tgg ttg gtg atg gaa tat tgc tta ggc tca gcc tct gat tta tta gaa 634
 Trp Leu Val Met Glu Tyr Cys Leu Gly Ser Ala Ser Asp Leu Leu Glu
 100 105 110
 gtt cat aaa aaa cca ctt cag gaa gtg gag atc gct gcc att act cat 682
 Val His Lys Lys Pro Leu Gln Glu Val Glu Ile Ala Ala Ile Thr His
 115 120 125
 gga gcc ttg cat gga cta gcc tac cta cat tct cat gca ttg att cat 730
 Gly Ala Leu His Gly Leu Ala Tyr Leu His Ser His Ala Leu Ile His
 130 135 140 145

10

20

30

40

agg gat att aaa gca gga aat att ctt cta aca gag cca ggt cag gta	778
Arg Asp Ile Lys Ala Gly Asn Ile Leu Leu Thr Glu Pro Gly Gln Val	
150 155 160	
aaa cta gct gat ttt gga tot gct tca atg gct tot cct gcc aac tcc	826
Lys Leu Ala Asp Phe Gly Ser Ala Ser Met Ala Ser Pro Ala Asn Ser	
165 170 175	
ttc gtg ggc aca cct tac tgg atg gct cca gag gtg atc tta gct atg	874
Phe Val Gly Thr Pro Tyr Trp Met Ala Pro Glu Val Ile Leu Ala Met	
180 185 190	
gat gaa gga cag tat gat ggg aaa gtt gat att tgg tca ctt ggc atc	922
Asp Glu Gly Gln Tyr Asp Gly Lys Val Asp Ile Trp Ser Leu Gly Ile	
195 200 205	
act tgt att gaa ttg gcg gaa cgg aag ccg ccc ctt ttc aac atg aat	970
Thr Cys Ile Glu Leu Ala Glu Arg Lys Pro Pro Leu Phe Asn Met Asn	
210 215 220 225	
gca atg agt gcc tta tat cac att gcc cag aat gac tcc cca acg tta	1018
Ala Met Ser Ala Leu Tyr His Ile Ala Gln Asn Asp Ser Pro Tar Leu	
230 235 240	
cag tct aat gaa tgg aca gac tcc ttt agg aga ttt gtt gat tac tgc	1066
Gln Ser Asn Glu Trp Thr Asp Ser Phe Arg Arg Phe Val Asp Tyr Cys	
245 250 255	
ttg cag aaa ata cct cag gaa agg cca aca tca gca gaa cta tta agg	1114
Leu Gln Lys Ile Pro Gln Glu Arg Pro Thr Ser Ala Glu Leu Leu Arg	
260 265 270	
cat gac ttt gtt cga cga gac cgg cca cta cgt gtc ctc att gac ctc	1162
His Asp Phe Val Arg Arg Asp Arg Pro Leu Arg Val Leu Ile Asp Leu	
275 280 285	
ata cag agg aca aaa gat gca gtt cgt gag cta gat aac cta cag tac	1210
Ile Gln Arg Thr Lys Asp Ala Val Arg Glu Leu Asp Asn Leu Gln Tyr	
290 295 300 305	
cga aaa atg aaa aaa ata ctt ttc caa gag aca cgg aat gga ccc ttg	1258
Arg Lys Met Lys Lys Ile Leu Phe Gln Glu Thr Arg Asn Gly Pro Leu	
310 315 320	
aat gag tca cag gag gat gag gaa gac agt gaa cat gga acc agc ctg	1306
Asn Glu Ser Gln Glu Asp Glu Glu Asp Ser Glu His Gly Thr Ser Leu	
325 330 335	
aac agg gaa atg gac agc ctg ggc agc aac cat tcc att cca agc atg	1354
Asn Arg Glu Met Asp Ser Leu Gly Ser Asn His Ser Ile Pro Ser Met	
340 345 350	
tcc gtg agc aca ggc agc cag agc agc agt gtg aac agc atg cag gaa	1402
Ser Val Ser Thr Gly Ser Gln Ser Ser Ser Val Asn Ser Met Gln Glu	
355 360 365	
gtc atg gac gag agc agt tcc gaa ctt gtc atg atg cac gat gac gaa	1450
Val Met Asp Glu Ser Ser Ser Glu Leu Val Met Met His Asp Asp Glu	
370 375 380 385	
agc aca atc aat tcc agc tcc tcc gtc gtg cat aag aaa gat cat gta	1498
Ser Thr Ile Asn Ser Ser Ser Ser Val Val His Lys Lys Asp His Val	
390 395 400	
ttc ata agg gat gag gcg ggc cac ggc gat ccc agg cct gag ccg cgg	1546
Phe Ile Arg Asp Glu Ala Gly His Gly Asp Pro Arg Pro Glu Pro Arg	
405 410 415	

10

20

30

40

cct acc cag tca gtt cag agc cag gcc ctc cac tac cgg aac aga gag Pro Thr Gln Ser Val Gln Ser Gln Ala Leu His Tyr Arg Asn Arg Glu 420 425 430	1594
cgc ttt gcc acg atc aaa tca gca tct ttg gtt aca cga cag atc cat Arg Phe Ala Thr Ile Lys Ser Ala Ser Leu Val Thr Arg Gln Ile His 435 440 445	1642
gag cat gag cag gag aac gag ttg cgg gaa cag atg tca ggt tat aag Glu His Glu Gln Glu Asn Glu Leu Arg Glu Gln Met Ser Gly Tyr Lys 450 455 460 465	1690
cgg atg cgg cgc cag cac cag aag cag ctg atc gcc ctg gag aac aag Arg Met Arg Arg Gln His Gln Lys Gln Leu Ile Ala Leu Glu Asn Lys 470 475 480	1738
ctg aag gct gag atg gac gag cac cgc ctc aag cta cag aag gag gtg Leu Lys Ala Glu Met Asp Glu His Arg Leu Lys Leu Gln Lys Glu Val 485 490 495	1786
gag acg cat gcc aac aac tcg tcc atc gag ctg gag aag ctg gcc aag Glu Thr His Ala Asn Asn Ser Ser Ile Glu Leu Glu Lys Leu Ala Lys 500 505 510	1834
aag caa gtg gct atc ata gaa aag gag gca aag gta gct gca gca gat Lys Gln Val Ala Ile Ile Glu Lys Glu Ala Lys Val Ala Ala Ala Asp 515 520 525	1882
gag aag aag ttc cag caa cag atc ttg gcc cag cag aag aaa gat ttg Glu Lys Lys Phe Gln Gln Ile Leu Ala Gln Gln Lys Lys Asp Leu 530 535 540 545	1930
aca act ttc tta gaa agt cag aag aag cag tat aag att tgt aag gaa Thr Thr Phe Leu Glu Ser Gln Lys Lys Gln Tyr Lys Ile Cys Lys Glu 550 555 560	1978
aaa ata aaa gag gaa atg aat gag gac cat agc aca ccc aag aaa gag Lys Ile Lys Glu Glu Met Asn Glu Asp His Ser Thr Pro Lys Lys Glu 565 570 575	2026
aag caa gag cgg atc tcc aaa cat aaa gag aac ttg cag cac aca cag Lys Gln Glu Arg Ile Ser Lys His Lys Glu Asn Leu Gln His Thr Gln 580 585 590	2074
gct gaa gag gaa gcc cac ctt ctc act caa cag aga ctg tac tac gac Ala Glu Glu Glu Ala His Leu Leu Thr Gln Gln Arg Leu Tyr Tyr Asp 595 600 605	2122
aaa aat tgt cgt ttc ttc aag cgg aaa ata atg atc aag cgg cac gag Lys Asn Cys Arg Phe Phe Lys Arg Lys Ile Met Ile Lys Arg His Glu 610 615 620 625	2170
gtg gag cag cag aac att cgg gag gaa cta aat aaa aag agg acc cag Val Glu Gln Gln Asn Ile Arg Glu Glu Leu Asn Lys Lys Arg Thr Gln 630 635 640	2218
aag gag atg gag cat gcc atg cta atc cgg cac gac gag tcc acc cga Lys Glu Met Glu His Ala Met Leu Ile Arg His Asp Glu Ser Thr Arg 645 650 655	2266
gag cta gag tac agg cag ctg cac acg tta cag aag cta cgc atg gat Glu Leu Glu Tyr Arg Gln Leu His Thr Leu Gln Lys Leu Arg Met Asp 660 665 670	2314
ctg atc cgt tta cag cac cag acg gaa ctg gaa aac cag ctg gag tac Leu Ile Arg Leu Gln His Gln Thr Glu Leu Glu Asn Gln Leu Glu Tyr 675 680 685	2362
aat aag agg cga gaa aga gaa ctg cac aga aag cat gtc atg gaa ctt	2410

10

20

30

40

Asn Lys Arg Arg Glu Arg Glu Leu His Arg Lys His Val Met Glu Leu
 690 695 700 705
 cgg caa cag cca aaa aac tta aag gcc atg gaa atg caa att aaa aaa 2458
 Arg Gln Gln Pro Lys Asn Leu Lys Ala Met Glu Met Gln Ile Lys Lys
 710 715 720
 cag ttt cag gac act tgc aaa gta cag acc aaa cag tat aaa gca ctc 2506
 Gln Phe Gln Asp Thr Cys Lys Val Gln Thr Lys Gln Tyr Lys Ala Leu
 725 730 735
 aag aat cac cag ttg gaa gtt act cca aag aat gag cac aaa aca atc 2554
 Lys Asn His Gln Leu Glu Val Thr Pro Lys Asn Glu His Lys Thr Ile
 740 745 750
 tta aag aca ctg aaa gat gag cag aca aga aaa ctt gcc att ttg gca 2602
 Leu Lys Thr Leu Lys Asp Glu Gln Thr Arg Lys Leu Ala Ile Leu Ala
 755 760 765
 gag cag tat gaa cag agt ata aat gaa atg atg gcc tct caa gcg tta 2650
 Glu Gln Tyr Glu Gln Ser Ile Asn Glu Met Met Ala Ser Gln Ala Leu
 770 775 780 785
 cgg cta gat gag gct caa gaa gca gaa tgc cag gcc ttg agg cta cag 2698
 Arg Leu Asp Glu Ala Gln Glu Ala Glu Cys Gln Ala Leu Arg Leu Gln
 790 795 800
 ctc cag cag gaa atg gag ctg ctc aac gcc tac cag agc aaa atc aag 2746
 Leu Gln Gln Glu Met Glu Leu Leu Asn Ala Tyr Gln Ser Lys Ile Lys
 805 810 815
 atg caa aca gag gca caa cat gaa cgt gag ctc cag aag cta gag cag 2794
 Met Gln Thr Glu Ala Gln His Glu Arg Glu Leu Gln Lys Leu Glu Gln
 820 825 830
 aga gtg tct ctg cgc aga gca cac ctt gag cag aag att gaa gag gag 2842
 Arg Val Ser Leu Arg Arg Ala His Leu Glu Gln Lys Ile Glu Glu Glu
 835 840 845
 ctg gct gcc ctt cag aag gaa cgc agc gag aga ata aag aac cta ttg 2890
 Leu Ala Ala Leu Gln Lys Glu Arg Ser Glu Arg Ile Lys Asn Leu Leu
 850 855 860 865
 gaa agg caa gag cga gag att gaa act ttt gac atg gag agc ctc aga 2938
 Glu Arg Gln Glu Arg Glu Ile Glu Thr Phe Asp Met Glu Ser Leu Arg
 870 875 880
 atg gga ttt ggg aat ttg gtt aca tta gat ttt cct aag gag gac tac 2986
 Met Gly Phe Gly Asn Leu Val Thr Leu Asp Phe Pro Lys Glu Asp Tyr
 885 890 895
 aga tga gattaaattt ttgcatattt acaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3032
 Arg *

<210> 62
 <211> 898
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 62
 Met Arg Lys Gly Val Leu Lys Asp Pro Glu Ile Ala Asp Leu Phe Tyr
 1 5 10 15
 Lys Asp Asp Pro Glu Glu Leu Phe Ile Gly Leu His Glu Ile Gly His
 20 25 30
 Gly Ser Phe Gly Ala Val Tyr Phe Ala Thr Asn Ala His Thr Ser Glu
 35 40 45
 Val Val Ala Ile Lys Lys Met Ser Tyr Ser Gly Lys Gln Thr His Glu

10

20

30

40

50	55	60
Lys Trp Gln Asp Ile Leu Lys Glu Val Lys Phe Leu Arg Gln Leu Lys		
65	70	75
His Pro Asn Thr Ile Glu Tyr Lys Gly Cys Tyr Leu Lys Glu His Thr		80
	85	90
Ala Trp Leu Val Met Glu Tyr Cys Leu Gly Ser Ala Ser Asp Leu Leu		95
	100	105
Glu Val His Lys Lys Pro Leu Gln Glu Val Glu Ile Ala Ala Ile Thr		110
	115	120
His Gly Ala Leu His Gly Leu Ala Tyr Leu His Ser His Ala Leu Ile		125
	130	135
His Arg Asp Ile Lys Ala Gly Asn Ile Leu Leu Thr Glu Pro Gly Gln		140
	145	150
Val Lys Leu Ala Asp Phe Gly Ser Ala Ser Met Ala Ser Pro Ala Asn		155
	165	170
Ser Phe Val Gly Thr Pro Tyr Trp Met Ala Pro Glu Val Ile Leu Ala		175
	180	185
Met Asp Glu Gly Gln Tyr Asp Gly Lys Val Asp Ile Trp Ser Leu Gly		190
	195	200
Ile Thr Cys Ile Glu Leu Ala Glu Arg Lys Pro Pro Leu Phe Asn Met		205
	210	215
Asn Ala Met Ser Ala Leu Tyr His Ile Ala Gln Asn Asp Ser Pro Thr		220
	225	230
Leu Gln Ser Asn Glu Trp Thr Asp Ser Phe Arg Arg Phe Val Asp Tyr		235
	245	250
Cys Leu Gln Lys Ile Pro Gln Glu Arg Pro Thr Ser Ala Glu Leu Leu		255
	260	265
Arg His Asp Phe Val Arg Arg Asp Arg Pro Leu Arg Val Leu Ile Asp		270
	275	280
Leu Ile Gln Arg Thr Lys Asp Ala Val Arg Glu Leu Asp Asn Leu Gln		285
	290	295
Tyr Arg Lys Met Lys Lys Ile Leu Phe Gln Glu Thr Arg Asn Gly Pro		300
	305	310
Leu Asn Glu Ser Gln Glu Asp Glu Glu Asp Ser Glu His Gly Thr Ser		315
	325	330
Leu Asn Arg Glu Met Asp Ser Leu Gly Ser Asn His Ser Ile Pro Ser		335
	340	345
Met Ser Val Ser Thr Gly Ser Gln Ser Ser Ser Val Asn Ser Met Gln		350
	355	360
Glu Val Met Asp Glu Ser Ser Ser Glu Leu Val Met Met His Asp Asp		365
	370	375
Glu Ser Thr Ile Asn Ser Ser Ser Val Val His Lys Lys Asp His		380
	385	390
Val Phe Ile Arg Asp Glu Ala Gly His Gly Asp Pro Arg Pro Glu Pro		395
	405	410
Arg Pro Thr Gln Ser Val Gln Ser Gln Ala Leu His Tyr Arg Asn Arg		415
	420	425
Glu Arg Phe Ala Thr Ile Lys Ser Ala Ser Leu Val Thr Arg Gln Ile		430
	435	440
His Glu His Glu Gln Glu Asn Glu Leu Arg Glu Gln Met Ser Gly Tyr		445
	450	455
Lys Arg Met Arg Arg Gln His Gln Lys Gln Leu Ile Ala Leu Glu Asn		460
	465	470
Lys Leu Lys Ala Glu Met Asp Glu His Arg Leu Lys Leu Gln Lys Glu		475
	485	490
Val Glu Thr His Ala Asn Asn Ser Ser Ile Glu Leu Glu Lys Leu Ala		495
	500	505
Lys Lys Gln Val Ala Ile Ile Glu Lys Glu Ala Lys Val Ala Ala Ala		510
	515	520
Asp Glu Lys Lys Phe Gln Gln Gln Ile Leu Ala Gln Gln Lys Lys Asp		525
	530	535
Leu Thr Thr Phe Leu Glu Ser Gln Lys Lys Gln Tyr Lys Ile Cys Lys		540
	545	550
Glu Lys Ile Lys Glu Glu Met Asn Glu Asp His Ser Thr Pro Lys Lys		555
	565	570
Glu Lys Gln Glu Arg Ile Ser Lys His Lys Glu Asn Leu Gln His Thr		575
	580	585
Gln Ala Glu Glu Glu Ala His Leu Leu Thr Gln Gln Arg Leu Tyr Tyr		590
	595	600
		605

10

20

30

40

Asp Lys Asn Cys Arg Phe Phe Lys Arg Lys Ile Met Ile Lys Arg His
 610 615 620
 Glu Val Glu Gln Gln Asn Ile Arg Glu Glu Leu Asn Lys Lys Arg Thr
 625 630 635 640
 Gln Lys Glu Met Glu His Ala Met Leu Ile Arg His Asp Glu Ser Thr
 645 650 655
 Arg Glu Leu Glu Tyr Arg Gln Leu His Thr Leu Gln Lys Leu Arg Met
 660 665 670
 Asp Leu Ile Arg Leu Gln His Gln Thr Glu Leu Glu Asn Gln Leu Glu
 675 680 685
 Tyr Asn Lys Arg Arg Glu Arg Glu Leu His Arg Lys His Val Met Glu
 690 695 700
 Leu Arg Gln Gln Pro Lys Asn Leu Lys Ala Met Glu Met Gln Ile Lys
 705 710 715 720
 Lys Gln Phe Gln Asp Thr Cys Lys Val Gln Thr Lys Gln Tyr Lys Ala
 725 730 735
 Leu Lys Asn His Gln Leu Glu Val Thr Pro Lys Asn Glu His Lys Thr
 740 745 750
 Ile Leu Lys Thr Leu Lys Asp Glu Gln Thr Arg Lys Leu Ala Ile Leu
 755 760 765
 Ala Glu Gln Tyr Glu Gln Ser Ile Asn Glu Met Met Ala Ser Gln Ala
 770 775 780
 Leu Arg Leu Asp Glu Ala Gln Glu Ala Glu Cys Gln Ala Leu Arg Leu
 785 790 795 800
 Gln Leu Gln Gln Glu Met Glu Leu Leu Asn Ala Tyr Gln Ser Lys Ile
 805 810 815
 Lys Met Gln Thr Glu Ala Gln His Glu Arg Glu Leu Gln Lys Leu Glu
 820 825 830
 Gln Arg Val Ser Leu Arg Arg Ala His Leu Glu Gln Lys Ile Glu Glu
 835 840 845
 Glu Leu Ala Ala Leu Gln Lys Glu Arg Ser Glu Arg Ile Lys Asn Leu
 850 855 860
 Leu Glu Arg Gln Glu Arg Glu Ile Glu Thr Phe Asp Met Glu Ser Leu
 865 870 875 880
 Arg Met Gly Phe Gly Asn Leu Val Thr Leu Asp Phe Pro Lys Glu Asp
 885 890 895
 Tyr Arg

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/02484
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : G01N 33/53 US CL : 435/7.1; 530/388.24 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 435/7.1; 530/388.24		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEEMAN et al. Clozapine Occupies High Levels of Dopamine D2 Receptors. Life Sciences. 1997, Vol. 60, No. 12, pages 207-216.	1, 2, and 4
A	DELILIERIS et al. Cytotoxic Activity of Clozapine on Normal Hematopoietic Progenitors. Blood. December 1995, Vol. 86, No. 10, Suppl. 1, Abstract No. 2824, page 709a.	1, 2, and 4
A	SPERNER-UNTERWEGER et al. Effects of Clozapine on Hematopoiesis and the Cytokine System. Biol. Psychiatry. 1993, Vol. 34, pages 536-543.	1, 2, and 4
A	BEN SHACHAR et al. Effect of Iron Chelators on Dopamine D2 Receptors. J. Neurochem. October 1985, Vol. 45, No. 4, pages 999-1005.	1, 2, and 4
A,P	US 2002/0193302 A1 (EZBAN et al.) 19 December 2002 (19.12.2002), paragraphs [0005], [0016]-[0026], [0104]-[0106], [0116], and [0120].	1, 2, and 4
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
*A	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*T
*E	earlier application or patent published on or after the international filing date	*X
*L	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y
*O	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z
*P	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*&
Date of the actual completion of the international search 09 June 2003 (09.06.2003)		Date of mailing of the international search report 06 AUG 2003
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Holly Schurzer Telephone No. (703) 308-0196

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/02484

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

STN (Bioscience), EAST (all databases); sequence search (SEQ ID NO: 2), search terms: dopamine d2 receptor, hematologic, hematopoiesis, CCN gene family, blood, anemia.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/02484

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-2 and 4 with respect to SEQ ID NO:2 (compound 131)

Remark on Protest
☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/02484

Continuation of Item 4 of the first sheet:

The title is too long, PCT Rule 4.3, suggested new title follows: "Methods and Compositions for Treating Hematological Disorders".

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claim(s) 1-2 and 4, drawn to a method for identifying a compound capable of treating a hematological disorder by assaying the ability of the compound to modulate the polypeptide activity of SEQ ID NO:2 (compound 131).

Group 2-31, claim(s) 1-2, drawn to a method for identifying a compound capable of treating a hematological disorder by assaying the ability of the compound to modulate the polypeptide activity of any one of the 30 compounds numbered 148, 199, 12303, 13906, 15513, 17822, 302, 5677, 194, 14393, 28059, 7366, 12212, 1981, 261, 12416, 270, 1410, 137, 1871, 13051, 1847, 1849, 15402, 340, 10217, 837, 1761, 8990, 13249. If any of these groups are elected, Applicant must provide the elected compound number/SEQ ID NO:.

Groups 32-62, claim(s) 3 and 5-13, drawn to a method of modulating hematopoiesis comprising contacting a cell with a modulator of any one of the compounds identified as 131, 148, 199, 12303, 13906, 15513, 17822, 302, 5677, 194, 14393, 28059, 7366, 12212, 1981, 261, 12416, 270, 1410, 137, 1871, 13051, 1847, 1849, 15402, 340, 10217, 837, 1761, 8990, 13249. If any of these groups are elected, Applicant must provide the elected compound number/SEQ ID NO:.

The inventions listed as Groups 1-62 do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Pursuant to 37 C.F.R. § 1.475 (d), the ISA/US considers that where multiple products and methods are claimed, the main invention shall consist of the first invention of each of the other categories related thereto. Accordingly, the main invention (Group I) comprises the first recited method of identifying a compound capable of treating a hematological disorder by assaying the ability of the compound to modulate the polypeptide activity of compound 131 (SEQ ID NO:2). Further, pursuant to 37 C.F.R. § 1.475 (d), the ISA/US considers that any feature which the subsequently recited products and methods share with the main invention does not constitute a special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2 and that each of such products and methods accordingly defines a separate invention.

The species listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, the species lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The methods of Groups 1-31 involve the modulation of activity of polypeptides having different structures and completely different functions (compound 131 is a dopamine receptor whereas compound 13906 is a serine protease and compound 28059 is an ion channel for example). Therefore, the methods would involve the testing of different modulators having different structures and activities and the methods would have completely different starting points, method steps and results. Applicants must pay appropriate fees for a search of each of the other compounds/SEQ ID NOs:

The methods of Group 32-62 involve the treatment of a wide variety of diseases (see claim 10 for example) using modulators of polypeptides having different structures and completely different functions (compound 131 is a dopamine receptor whereas compound 13906 is a serine protease and compound 28059 is an ion channel for example). Moreover, the different compounds are expressed in different tissues. Therefore, the modulators used in the methods of treatment would have different structures and functions and would be used to treat different diseases. Applicants must pay appropriate fees for a search of each of the other compounds/SEQ ID NOs:

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 7/06	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 33/00	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 39/00	A 6 1 P 39/00	
C 1 2 N 5/06	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 N 15/09	G 0 1 N 33/15	Z
C 1 2 Q 1/02	G 0 1 N 33/50	Z
G 0 1 N 33/15	G 0 1 N 33/53	D
G 0 1 N 33/50	G 0 1 N 33/53	M
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/566	
G 0 1 N 33/566	C 1 2 N 15/00	A
	C 1 2 N 5/00	E

- (31)優先権主張番号 60/375,626
 (32)優先日 平成14年4月26日(2002.4.26)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/386,494
 (32)優先日 平成14年6月6日(2002.6.6)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/390,965
 (32)優先日 平成14年6月24日(2002.6.24)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/392,480
 (32)優先日 平成14年6月28日(2002.6.28)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/394,128
 (32)優先日 平成14年7月3日(2002.7.3)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/399,783
 (32)優先日 平成14年7月31日(2002.7.31)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/403,221
 (32)優先日 平成14年8月13日(2002.8.13)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/407,045
 (32)優先日 平成14年8月30日(2002.8.30)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/429,048
 (32)優先日 平成14年11月25日(2002.11.25)
 (33)優先権主張国 米国(US)

- (81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN, GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M

X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 キャロル, ジョセフ エム.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02141, ケンブリッジ, サイアラッパ ストリート
113

(72)発明者 ヒーリー, アイリーン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02155, メドフォード, クーリッジ ロード 33

(72)発明者 ウェイチ, ナディン エス.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02446, ブルックリン, パーク ストリート 70
, アpartment 53

(72)発明者 ケリー, ルイーズ エム.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02446, ブルックリン, ビーコン ストリート 1
450, アpartment 703

F ターム(参考) 2G045 AA34 AA35 AA40 BA11 BB50 DA13 DA36 FB02
4B024 AA11 BA21 CA04 CA12 DA02 EA04 GA11 HA12
4B063 QA18 QQ42 QQ52 QR56 QR59 QR62 QR77 QR80 QS24 QS25
QS33 QS34 QX02
4B065 AA93X AB01 AC14 BA02 BB23 BB34 CA24 CA46
4C084 AA17 NA14 ZA362 ZA512 ZA532 ZA542 ZA552 ZB262 ZB272 ZB372
ZC372

(54)【発明の名称】 131、148、199、12303、13906、15513、17822、302、567
7、194、14393、28059、7366、12212、1981、261、12416
、270、1410、137、1871、13051、1847、1849、15402、34
0、10217、837、1761、8990または13249分子を用いて血液障害を処置す
るための方法および組成物