



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101606062 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 13

(21) 申请号 200780038351. X

(22) 申请日 2007. 08. 15

(30) 优先权数据
60/837, 624 2006. 08. 15 US

(85) PCT申请进入国家阶段日
2009. 04. 14

(86) PCT申请的申请数据
PCT/US2007/018092 2007. 08. 15

(87) PCT申请的公布数据
W02008/021408 EN 2008. 02. 21

(73) 专利权人 宾夕法尼亚大学理事会
地址 美国宾夕法尼亚
专利权人 费城儿童医院

(72) 发明人 J·达尔莫 M·罗森菲尔德
D·R·林奇

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002
代理人 林晓红

A61K 35/24(2006. 01)
C07K 14/00(2006. 01)
C07K 16/00(2006. 01)

(56) 对比文件

Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, Ohtake T, Takahashi Y. Acute limbic encephalitis: A new entity?. 《Neuroscience Letters》. 2005, 第 394 卷 (第 1 期), 5-8.

Ying Z, Bingaman W, Najm IM. Increased numbers of coassembled PSD-95 to NMDA-receptor subunits NR2B and NR1 in human epileptic cortical dysplasia. 《Epilepsia》. 2004, 第 45 卷 (第 4 期), 314-321.

审查员 胡晓佳

(51) Int. Cl.
G01N 33/53(2006. 01)
A61K 35/30(2006. 01)
A61K 39/395(2006. 01)

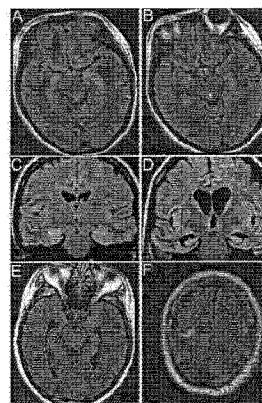
权利要求书1页 说明书30页
序列表19页 附图7页

(54) 发明名称

用于治疗 and 诊断自身免疫性脑炎或癫痫的方法和组合物

(57) 摘要

本发明提供了诊断或确定对象中的自身免疫性脑炎或癫痫的原因和诊断对象中的肿瘤的方法, 包括测试对象的体液中的NMDA受体的NR亚基的抗体的步骤。



1. NMDA 受体的 NR 亚基在制备组合物中的用途,所述组合物用于测试从对象获得的生物学样品中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体,以诊断所述对象的抗 -NMDA 受体脑炎,其中所述生物学样品是脑脊液或血清,其中所述抗体在所述生物学样品中的存在表明抗 -NMDA 受体脑炎,并且其中所述抗 -NMDA 受体脑炎与张力障碍性运动、面部和上肢运动失调或自主性不稳定性相关,由此确定所述对象中所述抗 -NMDA 受体脑炎的原因。

2. NMDA 受体的 NR 亚基在制备组合物中的用途,所述组合物用于测试从对象获得的生物学样品中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体,以诊断所述对象的自身免疫性脑炎,其中所述生物学样品是脑脊液或血清,其中所述自身免疫性脑炎与肿瘤相关,由此所述抗体在所述生物学样品中的存在表明与肿瘤相关的自身免疫性脑炎,其中所述肿瘤是卵巢畸胎瘤。

3. NMDA 受体的 NR 亚基在制备组合物中的用途,所述组合物用于测试从对象获得的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体,以诊断所述对象中存在与自身免疫性脑炎相关的潜伏肿瘤并且所述肿瘤是所述自身免疫性脑炎的原因,其中所述生物学样品是脑脊液或血清,其中所述肿瘤是卵巢畸胎瘤。

4. 权利要求 3 的用途,其中所述自身免疫性脑炎是副肿瘤性自身免疫性脑炎或边缘叶脑炎。

5. 权利要求 3 的用途,其中所述自身免疫性脑炎与病理症状相关。

6. 权利要求 5 的用途,其中所述症状是癫痫发作、精神病症状、认知和行为异常、运动障碍或异常运动、意识水平降低、通气不足、健忘症或记忆缺陷、或者其组合。

7. NMDA 受体的 NR 亚基在制备组合物中的用途,所述组合物用于测试从对象获得的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的存在,以诊断所述对象中的癫痫,其中所述生物学样品是脑脊液或血清,其中所述抗体的存在表明所述对象中存在肿瘤并且所述肿瘤是所述癫痫的原因,其中所述肿瘤是卵巢畸胎瘤。

8. 权利要求 1-7 任一项的用途,其中所述抗体结合 NR1、NR2 或这两种亚基。

9. 权利要求 8 的用途,其中所述 NR2 亚基是 NR2A 亚基、NR2B 亚基、或 NR2C 亚基。

10. 权利要求 3 或 7 的用途,其中所述体液是脑脊液。

11. NMDA 受体的 NR 亚基在制备组合物中的用途,所述组合物用于测试从患有癫痫的对象获得的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体,以诊断所述患有癫痫的对象中的肿瘤,其中所述生物学样品是脑脊液或血清,其中所述抗体在所述体液中的存在表明所述对象中存在所述肿瘤,其中所述肿瘤是卵巢畸胎瘤。

用于治疗 and 诊断自身免疫性脑炎或癫痫的方法和组合物

发明领域

[0001] 本发明提供了诊断或确定对象中的自身免疫性脑炎或癫痫的原因和诊断对象中的肿瘤的方法,包括测试对象的体液中的 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的步骤。

发明背景

[0002] 记忆、行为、认知和癫痫发作 (seizures) 的干扰可得自免疫介导的脑炎。自身免疫性脑炎的一种原因是赘生物的副肿瘤性 (paraneoplastic) 体现。至今大多数副肿瘤性脑炎与胞内癌神经元蛋白的抗体和假定抗相同蛋白的胞毒性 T 细胞相关。这些病症通常与恶性肿瘤相关并且对癌症的免疫疗法或治疗反应不良。

[0003] 近年来,一种主要影响年轻女性的病因学未知的严重但经常可逆的脑炎越来越被认识。这种病症有几个名字,包括急性弥漫性淋巴细胞性脑膜脑炎,急性可逆性边缘叶脑炎,急性年轻女性非疱疹性脑炎或幼年型急性非疱疹性脑炎。尚未与感染、癌症或特异性自身抗体相关,但是鉴于大多数患者产生前驱性 (prodromic) 病毒样疾病,已经假定了感染后免疫介导的病因学。

[0004] 受影响的患者是有显著精神病症状、癫痫发作、记忆缺失和意识水平降低经常需要通气支持的女性。三种主要特征包括患者年轻,与卵巢畸胎瘤相关及检测到针对未知抗原的抗体,所述未知抗原主要在海马神经元的细胞膜中表达 (也称作神经毡抗原亚组)。

[0005] 对副肿瘤性神经元 (或癌神经元) 抗原的功能的更好理解与在动物中建模 PND 产生了改良的治疗策略。但是,对于目前遇到这些患者的临床医生而言,影响神经学结果的最佳机会取决于:(1) 疾病的快速诊断,(2) 肿瘤的早期发现和治疗,及 (3) 免疫疗法的使用。因此,存在对诊断自身免疫性脑炎的存在及观察到的癫痫发作是由 (有时是隐性) 肿瘤导致的可能性的可靠方法的需求。

[0006] 本发明提供了诊断或确定对象中自身免疫性脑炎或癫痫的原因和诊断对象中肿瘤的方法,包括测试对象的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的步骤。

[0007] 在一个实施方案中,本发明提供了确定对象中脑炎的原因的方法,包括测试对象的体液中 NMDA 受体 (NMDAR) 的 NR 亚基的抗体的步骤,由此确定对象中脑炎的原因。在另一个实施方案中,体液中 NR 亚基的抗体的存在表明所述脑炎是自身免疫病因学。每种可能性代表本发明单独的实施方案。

[0008] 在另一个实施方案中,本发明提供了确定对象中的自身免疫性脑炎的原因的方法,包括测试对象的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的步骤,由此确定对象中自身免疫性脑炎的原因。在另一个实施方案中,所述抗体的存在表明对象中存在肿瘤。在另一个实施方案中,所述肿瘤是自身免疫性脑炎的原因。每种可能性代表本发明单独的实施方案。

[0009] 在另一个实施方案中,本发明提供了确定对象中癫痫的原因的方法,包括测试对象的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的步骤,由此确定对象中癫痫的原因。在另一个实施方案中,所述抗体表明对象中存在肿瘤。在另一个实施方案中,所述肿瘤是癫痫的原因。每种可能性代表本发明单独的实施方案。

[0010] 在另一个实施方案中,本发明提供了诊断患有脑炎的对象中的肿瘤的方法,包括测试对象的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的步骤,由此诊断患有脑炎的对象中的肿瘤。在另一个实施方案中,抗体的存在表明对象中存在肿瘤。每种可能性代表本发明单独的实施方案。

[0011] 在另一个实施方案中,本发明提供了诊断患有癫痫的对象中的肿瘤的方法,包括测试对象的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的步骤,由此诊断患有癫痫的对象中的肿瘤。在另一个实施方案中,所述抗体的存在表明对象中存在肿瘤。每种可能性代表本发明单独的实施方案。

[0012] 图 1:病因学不清楚的 LE 中的海马神经毡抗体。大鼠脑的矢状切片与几个 LE 患者的血清反应。上排:3 病例显示与海马神经毡的强反应性。病例 #2 和 6 竞争相同表位(未示出);病例 #2 具有抗齿状回内部中神经元的亚集的额外抗体(在中排示出)。高倍的中间和下排示出病例 #1,2,5,7 和对照 anti-Hu 的反应性。比较病例 #7 和 anti-Hu 的胞内反应性与神经元的细胞核和细胞质未反应的病例 #1,2 和 5 的显著神经毡反应性(除了 #2 标记细胞亚集)。仅病例 #1 具有 VGKC 抗体。箭头指出齿状回以进行组之间比较。(上排 x5;中排和下排 x200)。

[0013] 图 2. 用 LE 患者的新抗体免疫标记神经元。大鼠海马神经元的培养物:(A) 与患者 CSF 保温,(B) 用突触泡蛋白共标记或 (C) 用亲棘蛋白共标记。患者抗体(在所有组中原始是红色)显示与细胞膜的强反应性,与亲棘蛋白的有限共定位(在 C 中原始是黄色)和与突触泡蛋白较少的共定位 (B) (x800 油)。

[0014] 图 3. 患者抗体与海马和前脑的反应性,及与 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 的 NR2B 亚基的共定位。(A) 用患者脑脊液免疫标记的大鼠脑的矢状切片。注意与海马的强反应性及与前脑的较轻的反应性。小脑大部分没有反应性。(B) 更高放大倍数的海马分子层(A 中箭头);这一反应性模式与先前在具有副肿瘤性脑炎和卵巢畸胎瘤的患者中报道的相同。(C-E) 大鼠海马神经元培养物用患者抗体 (C, 绿色) 和抗 NMDAR 的 NR2B 的抗体 (E, 红色) 双免疫标记;注意反应性的显著共定位 (D, 黄色)。这些发现提示患者抗体抗 NMDAR。随后的研究证实患者还具有抗 NR2A 的抗体(未示出),其部分解释了反应性的部分共定位。原始放大倍数 X2.5 (A) 和 X400 (B),两者均用苏木精复染;x800(油镜),免疫荧光 (C-E)。

[0015] 图 4. 来自 LE 患者的卵巢畸胎瘤。(A) 肉眼观察显示存在脂肪和毛发(箭头)。(B) 显微镜区域显示正常表现的神经组织(箭头指出神经元)。x200H&

[0016] 图 5:在三名患者中的脑磁共振成像 (MRI) 发现。(A,B) 在症状呈现时 (A) 及在部分临床改善及用免疫治疗脑脊液正常化后 (B) 患者 1 的 MRI;注意临床和 MRI 改善在肿瘤切除之前开始发生。(C,D) 在症状呈现时 (C) 及 4 个月后 (D) 患者 2 的 MRI;这一患者产生快速进行性神经学恶化,对免疫治疗不响应。尸检证实卵巢囊肿是卵巢的成熟畸胎瘤。(E, F) 在症状呈现时患者 3 的 MRI;注意在中颞叶和右额皮质中的轻度液体衰减反转恢复高强度。在免疫治疗和肿瘤切除后, MRI 正常(未示出)。

[0017] 图 6:在脑炎期间肿瘤大小的间隔增加 (Interval increase)。(A) 患者 1 的计算层析 X 射线照相术显示 5cm 的囊性卵巢损害(箭头),在 2 个月后大小加倍 (B)。这一损害最初未切除是因为患者的临床状况不佳及卵巢肿块的良好表现。在用免疫治疗获得部分临床改善后,去除肿块(未成熟畸胎瘤)。

[0018] 图 7:患者抗体与 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 的 NR2B 和 NR2A 亚基的异聚体反应。表达异聚体 (NR1/NR2B 或 NR1/NR2A) 的或用 NMDAR 的单亚基 NR1 或 NR2B 转染的 HEK293 细胞与患者血清或脑脊液 (CSF) 保温。(上排) 组证实患者 7 的 CSF 与表达 NR1/NR2B 和 NR1/NR2A 的异聚体 (功能性受体) 的细胞反应,但不与用单亚基 (NR1 ;NR2B) 转染的细胞反应。用单 NR2A 或无插入序列的质粒转染的细胞不与患者抗体反应 (未示出)。(下排) 组证实患者 1 和 3 的 CSF 与 NR1/NR2B 的反应性。在第 3 组 (#7+NR2B) 中,细胞与患者 7 的 CSF 及特异于 NR2B 的抗体共保温,显示反应性的共定位。第 4 组 (C(-)) 相应于无副肿瘤性脑炎的个体的 CSF (阴性对照)。原始放大倍数 X800,免疫荧光 ;细胞核用 4-二氨基-2-苯基吡啶 (DAPI) 证实,除了“#7+NR2B,”其中不使用 DAPI。

[0019] 图 8:患者抗体与肿瘤中存在的神经组织表达的 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 的 NR2 亚基反应。(A, B) 组相应于用 MAP2 免疫标记的患者 3 和 5 的卵巢畸胎瘤 (棕色染色), MAP2 是特异于神经元和树突过程的标记。注意与神经元样细胞的强反应性及在 A 中更好显色的细胞过程网络 (network of cell processes)。(B, 插图) 在更高放大倍数的一些未成熟神经元细胞。(C-E) 组相应于用患者抗体 (C, 绿色) 及 NR2B 的特异性抗体 (E, 红色) 免疫标记的患者 3 的肿瘤。注意有反应性的共定位 (D, 黄色), 表明患者抗体与肿瘤中表达的 NR2B 反应 (用 NR2A 观察到类似发现, 未示出)。(F-H) 组相应于用患者抗体 (F, 绿色) 及 NR2B 的特异性抗体 (H, 红色) 免疫标记的患者 5 的肿瘤。也有反应性的共定位 (G, 黄色), 表明患者抗体识别肿瘤中表达的 NR2B (用 NR2A 观察到类似发现, 未示出)。原始放大倍数 X200, 用苏木精复染 (A, B); X400, 免疫荧光 (C-H)。发明详述

[0020] 本发明提供了诊断或确定对象中的自身免疫性脑炎或癫痫的原因和诊断对象中的肿瘤的方法, 包括测试对象的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的步骤。

[0021] 在一个实施方案中, 本发明提供了确定对象中脑炎的原因的方法, 包括测试对象的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的步骤, 由此确定对象中脑炎的原因。在另一个实施方案中, 体液中 NR 亚基的抗体的存在表明脑炎是自身免疫病因学。每种可能性代表本发明单独的实施方案。在一个实施方案中, 术语“亚基”与术语“异聚体”可互换。

[0022] 在一个实施方案中, 本文提供的方法和组合物促进了对经常对治疗有反应的严重形式的自身免疫性脑炎的认识。在另一个实施方案中, 本文描述的方法和组合物强调了这样的观点, 自身免疫性可影响行为, 特别是含有 NMDAR 的 NR2B 和 NR2A 亚基的异聚体的抗体在一个实施方案中可改变情绪, 在其它独立的实施方案中可改变记忆、意识或其组合。

[0023] 在另一个实施方案中, 本发明提供了确定对象中自身免疫性脑炎的原因的方法, 包括测试对象的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的步骤, 由此确定对象中自身免疫性脑炎的原因。在另一个实施方案中, 所述抗体的存在表明对象中存在肿瘤。在另一个实施方案中, 所述肿瘤是自身免疫性脑炎的原因。每种可能性代表本发明单独的实施方案。

[0024] 在另一个实施方案中, 本发明提供了诊断对象中自身免疫性脑炎的方法, 包括测试对象的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的步骤, 由此诊断对象中的自身免疫性脑炎。

[0025] 在另一个实施方案中, 本发明提供了诊断对象中副肿瘤性自身免疫性脑炎的方法, 包括测试对象的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的步骤, 由此诊断对象中的副肿瘤性自身免疫性脑炎。

[0026] 本文描述的方法中使用的生物学样品是由本发明方法测试的体液, 在另一个实施

方案中是脑脊液 (CSF)。在另一个实施方案中,所述体液是血浆。在另一个实施方案中,所述体液是本领域已知的任何其它类型液体。每种可能性代表本发明单独的实施方案。在另一个实施方案中,所述生物学样品是羊膜液、血液、血清、唾液或其组合。

[0027] 在另一个实施方案中,本发明方法和组合物的自身免疫性脑炎是自身免疫性脑炎。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎是副肿瘤性脑炎。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎是非副肿瘤性脑炎。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎是副肿瘤性自身免疫性脑炎。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎是非副肿瘤性自身免疫性脑炎。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎是本领域已知的任何其它类型的自身免疫性脑炎。每种可能性代表本发明单独的实施方案。

[0028] 在一个实施方案中,用本文所述方法诊断的副肿瘤性抗 NMDAR 脑炎的频率是未知的。在另一个实施方案中,副肿瘤性抗 NMDAR 脑炎经常不被识别。这可能是由于几个特征使得这一病症在副肿瘤性脑炎中是独特的,包括在一个实施方案中,涉及 20 到 50 岁之间的相对年轻女性,或者在另一个实施方案中,具有显著精神病表现的不寻常显现,或者在另一个实施方案中,正常的或非典型的 MRI 发现,其中在 75% 病例中在中颞叶外有轻微的暂时的 T2 或 FLAIR 异常,在某些实施方案中有皮质增强,或在另一个实施方案中,有卵巢肿瘤的良性表现。在一个实施方案中,显现上述症状的任何对象用本文描述的方法诊断。

[0029] 抗 -NMDAR 脑炎与其它类型的副肿瘤性脑炎有几方面的不同:其产生高度特征性综合征;通常影响年轻女性;对治疗有反应;与可以是良性的肿瘤相关。在此显示的另一种差异是尽管存在肿瘤,但是免疫应答未保持。这使得考虑前驱性“病毒样”病症的贡献作用,其自身或者与畸胎瘤组合引发或增强自身免疫应答。在一个实施方案中,本文提供的方法用于区分抗 NMDAR 脑炎和其它类型的副肿瘤性脑炎。

[0030] 在另一个实施方案中,本发明的方法和组合物中的自身免疫性脑炎包括边缘叶脑炎。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎是边缘叶脑炎。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎是与边缘功能障碍相关。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎不与边缘功能障碍相关。每种可能性代表本发明单独的实施方案。

[0031] 在一个实施方案中,边缘叶脑炎导致令人印象深刻的缺陷,其特征性主要表现为短期记忆的快速和严重丧失。在另一个实施方案中,患者显示晚期成年生活中的亚急性脑炎,主要影响边缘区域,在一个实施方案中证据是癌症。在一个实施方案中,术语“边缘叶脑炎”是指对象显示严重短期记忆丧失和与支气管癌相关痴呆。

[0032] 在另一个实施方案中,本发明的方法和组合物中的自身免疫性脑炎与癫痫发作相关。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎与间脑综合征相关。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎与精神病症状相关。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎与认知异常相关。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎与行为异常相关。

[0033] 在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎与健忘症相关。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎与记忆缺失相关。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎与记忆问题相关。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎与运动功能减退综合征相关。

[0034] 在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎与运动障碍相关。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎与异常运动相关。在另一个实施方案中,运动障碍是 StiffMan/Person 综合征。在另一个实施方案中,运动障碍是本领域已知的任何其它运动障碍。每种可能性代表

本发明单独的实施方案。

[0035] 在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎与意识水平降低相关。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎与通气不足相关。

[0036] 在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎与脑或脊髓任一部分的功能障碍相关。在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎与上述症状或病症的任一组合相关。每种类型的脑炎代表本发明的单独的实施方案。

[0037] 在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎与肿瘤相关。在另一个实施方案中,所述肿瘤是卵巢畸胎瘤。在另一个实施方案中,所述肿瘤是胸腺肿瘤。

[0038] 在另一个实施方案中,肿瘤是睾丸肿瘤。在另一个实施方案中,与脑炎相关的癌症是宫颈癌肿瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是头颈癌肿瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是乳腺癌肿瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是肛门生殖器癌肿瘤。

[0039] 在另一个实施方案中,所述癌症是黑素瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是肉瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是癌 (carcinoma)。在另一个实施方案中,所述癌症是淋巴瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是白血病。在另一个实施方案中,所述癌症是间皮瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是神经胶质瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是生殖细胞肿瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是绒毛膜癌。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0040] 在另一个实施方案中,所述癌症是前列腺癌。在另一个实施方案中,所述癌症是卵巢癌。在另一个实施方案中,所述癌症是胃癌。在另一个实施方案中,所述癌症是胰腺的癌损害。在另一个实施方案中,所述癌症是肺腺癌。在另一个实施方案中,所述癌症是结肠直肠癌。在另一个实施方案中,所述癌症是肺鳞状腺癌。在另一个实施方案中,所述癌症是胃腺癌。在另一个实施方案中,所述癌症是卵巢表面上皮赘生物 (例如良性、增生性或恶性种类)。在另一个实施方案中,所述癌症是口腔鳞状细胞癌。在另一个实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌。在另一个实施方案中,所述癌症是子宫内膜癌。在另一个实施方案中,所述癌症是膀胱癌。在另一个实施方案中,所述癌症是头颈癌。在另一个实施方案中,所述癌症是前列腺癌。

[0041] 在另一个实施方案中,所述癌症是急性髓性白血病 (AML)。在另一个实施方案中,所述癌症是骨髓增生异常综合征 (MDS)。在另一个实施方案中,所述癌症是非小细胞肺癌 (NSCLC)。在另一个实施方案中,所述癌症是 Wilms 肿瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是白血病。在另一个实施方案中,所述癌症是淋巴瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是结缔组织增生性小圆细胞肿瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是间皮瘤 (例如恶性间皮瘤)。在另一个实施方案中,所述癌症是胃癌。在另一个实施方案中,所述癌症是结肠癌。在另一个实施方案中,所述癌症是肺癌。在另一个实施方案中,所述癌症是乳腺癌。在另一个实施方案中,所述癌症是生殖细胞肿瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是卵巢癌。在另一个实施方案中,所述癌症是子宫癌。在另一个实施方案中,所述癌症是甲状腺癌。在另一个实施方案中,所述癌症是肝细胞癌。在另一个实施方案中,所述癌症是甲状腺癌。在另一个实施方案中,所述癌症是肝癌。在另一个实施方案中,所述癌症是肾癌。在另一个实施方案中,所述癌症是 kaposi。在另一个实施方案中,所述癌症是肉瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是另一种癌或肉瘤。

[0042] 在另一个实施方案中,所述肿瘤是本领域已知的任何其它类型的肿瘤。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0043] 在另一个实施方案中,本发明提供了确定对象中癫痫的原因的方法,包括测试对象的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的步骤,由此确定对象中癫痫的原因。在另一个实施方案中,所述抗体表示对象中存在肿瘤。在另一个实施方案中,所述肿瘤是癫痫的原因。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0044] 在另一个实施方案中,本发明的方法和组合物中的癫痫是自发性癫痫。在另一个实施方案中,癫痫应答 IgG 耗尽疗法。在另一个实施方案中,癫痫与部分发作相关。在另一个实施方案中,癫痫与简单部分发作相关。在另一个实施方案中,癫痫与复杂部分发作相关。在另一个实施方案中,癫痫与全身发作相关。在另一个实施方案中,癫痫与无(癫痫小发作)癫痫发作相关。在另一个实施方案中,癫痫与肌阵挛发作相关。在另一个实施方案中,癫痫与紧张性阵挛(癫痫大发作)发作相关。

[0045] 在另一个实施方案中,癫痫与 West 综合征相关。在另一个实施方案中,癫痫与 Lennox-Gastaut 综合征相关。在另一个实施方案中,癫痫与本领域已知的任何其它综合征相关。

[0046] 在另一个实施方案中,癫痫无已知原因。在另一个实施方案中,癫痫是本领域已知的任何其它类型癫痫。每种类型的癫痫代表本发明的一个单独的实施方案。

[0047] 在另一个实施方案中,自身免疫性脑炎、癫痫等的“原因”是指所述病症的主要原因。在另一个实施方案中,该术语是指所述病症的造成原因。在另一个实施方案中,该术语是指间接原因。在另一个实施方案中,该术语是指经肿瘤诱导的免疫应答的原因。在另一个实施方案中,该术语是指所述病症的显著原因。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0048] 在另一个实施方案中,本发明提供了诊断患有脑炎的对象中肿瘤的方法,包括测试对象的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的步骤,由此诊断患有脑炎的对象中的肿瘤。在另一个实施方案中,所述抗体的存在表明对象中存在肿瘤。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0049] 在另一个实施方案中,本发明提供了检测患有脑炎的对象中肿瘤的方法,包括测试对象的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的步骤,由此检测患有脑炎的对象中的肿瘤。在另一个实施方案中,所述抗体的存在表明对象中存在肿瘤。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0050] 在一个实施方案中,本发明提供了诊断患有癫痫的对象中肿瘤的方法,包括测试对象的体液中 NMDA 受体的 NR 亚基的抗体的步骤,由此诊断患有癫痫的对象中的肿瘤。在另一个实施方案中,所述抗体的存在表明对象中存在肿瘤。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0051] 在一个实施方案中,本发明提供了检测患有癫痫的对象中的肿瘤的方法,包括测试对象的体液中 NMDA (N-甲基-D-天冬氨酸) 受体的 NR 亚基的抗体的步骤,由此检测患有癫痫的对象中的肿瘤。在另一个实施方案中,所述抗体的存在表明对象中存在肿瘤。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0052] 在一个实施方案中,令人惊奇地,所有患者具有针对含有 NR2B 及较少程度 NR2A 亚

基的NMDAR的抗体。在另一个实施方案中,NMDAR从NR1(其结合甘氨酸)和NR2亚基(其结合谷氨酸)的异聚体形成。需要这两个亚基以产生可能含有2个NR1和2个NR2亚基的功能性受体。有四种NR2亚基(NR2A-D),它们在胞外结构域中有50-70%序列相同性(NR2B与NR2A有70%相同性,与NR2C和NR2D有55-58%相同性)。这些NR2亚基由四种不同的基因编码并且显示发育和区域变异性。NR2B在出生前以高水平表达但出生后下降。在其下降过程中,NR2A和NR2C的表达水平在某些实施方案中增加。

[0053] 在成人中,NR2A在大部分脑区域中发现,NR2B在海马和前脑中发现,NR2C在小脑中发现,NR2D在有限的神经元亚集中发现。NR1在脑中遍在分布。随着成熟,许多NR1/NR2B受体变得大部分在海马神经元中是突触外的,NR1/NR2A/NR2B变成海马和前脑中的主要突触受体。因此,在一个实施方案中,对象的抗体与海马和前脑的显著反应性与含有NR2B的异聚体的分布相关。在一个实施方案中,抗体易于到达活神经元的细胞表面表位,并仅与表达功能性受体(NR1/NR2B或NR1/NR2A的异聚体)的HEK293细胞反应。

[0054] 在一个实施方案中,反应性在每个亚基单独被表达时鉴别(尽管NR1特别地在HEK293细胞中组装成稳定但无活性的同聚受体),或者在另一个实施方案中,用表达功能性受体的细胞的免疫印迹鉴别。这些发现提示主要表位是在NR2B和NR2A亚基的胞外结构域中,并且可能是构象的。在另一个实施方案中,对象携带NR2C和NR2D的功能性异聚体的抗体(与这些亚基和NR2B之间的55-58%同源性一致)。在一个实施方案中,用本文描述的方法在来自这些对象的血清或CSF中没有观察到小脑免疫标记的增加,表示在某些实施方案中,这些抗体以非常低效价发生。

[0055] 在另一个实施方案中,本发明的方法和组合物中的NR亚基是NR2B亚基。在另一个实施方案中,NR亚基是GRIN2B(谷氨酸受体,离子型,N-甲基-D-天冬氨酸2B亚基。在另一个实施方案中,NR2B亚基是NMDA异聚体的一部分。在另一个实施方案中,所述异聚体是功能性异聚体。在另一个实施方案中,NR亚基是NR2A亚基。在另一个实施方案中,NR亚基是GRIN2A(谷氨酸受体,离子型,N-甲基-D-天冬氨酸2A)亚基。在另一个实施方案中,NR2A亚基是NMDA异聚体的一部分。在另一个实施方案中,所述异聚体是功能性异聚体。在另一个实施方案中,NR亚基是NR2C亚基。在另一个实施方案中,NR亚基是GRIN2C(谷氨酸受体,离子型,N-甲基-D-天冬氨酸2C亚基)。在另一个实施方案中,NR2C亚基是NMDA异聚体的一部分。在另一个实施方案中,所述异聚体是功能性异聚体。在另一个实施方案中,NR亚基是本领域已知的任何其它NR亚基。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0056] 在另一个实施方案中,NR2B亚基具有如下序列:

[0057] MKPRAECCSPKFWLVLAVLAVSGSRARSQKSPPSIGIAVILVGTSDVAIKDAHEKDDFHHL SVVPRVE
LVAMNETDPKSIITRICDLMSDRKI QGVVFADDTDQEAI AQILDFISAQTLTPILGIHGGSSMIMADKDESSMFFQF
GPSIEQQASVMLNIMEEYDWWYIFSIVTTYFPGYQDFVNKIRSTIENSFV GWELEEVLLLDMSLDDGDSKI QNQLKKL
QSPIILLYCTKEEATYIFEVANSVGLTGYGYTWIVPSLVAGD TDTVPAEFPTGLISVSYDEWDYGLPARVRDGIAT I
TTAASDMLSEHSFIPEPKSSCYN THEKRIYQSNMLNRYLINVT FEGRNLSFSEDGYQMHPKLVII LLNKERKWERVG
KWKDKSLQMKYVWPRMCPETE EQEDDHL SIVTLEEAPFVIVESVDPLSGTCMRNTVPCQKRIVTENKTDEEPGYIK
KCKGFCIDILKKISKSVKFTYDLYLVNTNGKHGK KINGTWNMIGEVVMKRAYMAVGS LTINEERSEVDFSVPFIE
TGISVMVSRNGTVSPSAFLEPFSADVWMMFVMLLIVSAVAVFVFEYFSPVGYNRCLADGREPGGPSFTIGKAIWL
LWGLVFNNSVPVQNPKGTT SKIMSVWVAFFAVIFLASYTANLAAFMIQE EYVDQVSGLSDKKFQRPNDFSPPFRFGT

VPNGSTERNIRNNYAEMHAYMGKFNQRGVDDALLSLKTKGLDAFIYDAAVLNYMAGRDEGCKLVTIGSGKVFASTGY
 GIAIQKDSGWKRQVDLAILQLFGDGEMEELEALWLTGICHNEKNEVMSSQLDIDNMAGVFYMLGAAMALSLITFICE
 HLFYWQFRHCFMGVCSGKPGMVFSISRGIYSCIHGVAIEERQSVMSPTATMNNTHSNILRLLRTAKNMANLSGVNG
 SPQSALDFIRRESSVYDISEHRRSFTHSDCKSYNPPCEENLFSYDISEVERTFGNLQLKDSNVYQDHYHHHRPHS
 IGSASSIDGLYDCDNPPFTTQSRSSISKPLDIGLPSSKHSQSLDLYGKFSFKSDRYSGHDDLIRSDVSDISTHTVTY
 GNIEGNAAKRRKQYKDSLKKRPASAKSRREFDEIELAYRRRPPRSPDHKRYFRDKEGLRDFYLDQFRTKENSHPWE
 HVDLTDIYKERSDDFKRDSISGGPCTNRSHIKHGTGDKHGVSVPAPWEKNLTNVEWEDRSGGNFCRSCPSKLNH
 YSTTVTQNSGRQACIRCEACKAGNLYDISEDNSLQELDQPAAPVAVTSNASTTKYPQSPTNSKAQKKNRNKLRRQ
 HSYDTFVDLQKEEAALAPRSVSLKDKGRFMDGSPYAHMFEMSAGESTFANNKSSVPTAGHHHHNNPGGGYMLSKSLY
 PDRVTQNPFIPTFGDDQCLLHGSKSYFFRQPTVAGASKARPDFRALVTNKPVVSALHGAVPARFQKDICTIGNQSNPC
 VPNNKNPRAFNGSSNGHVYEKLSIESDV (SEQ ID No :1)。在另一个实施方案中, NR2B 亚基是 SEQ ID
 No :1 的同系物。在另一个实施方案中, NR2B 亚基是 SEQ ID No :1 的变体。在另一个实施方
 案中, NR2B 亚基是 SEQ ID No :1 的异构体。在另一个实施方案中, NR2B 亚基是 SEQ ID No :
 1 的片段。在另一个实施方案中, NR2B 亚基包含 SEQ ID No :1。每种可能性代表本发明的
 一个单独的实施方案。

[0058] 在另一个实施方案中, NR2B 亚基由具有如下序列的核苷酸序列编码 :

[0059] atgaagcccagagcggagtgtcttctcccaagttctggttggttgccctcctggccgtgtcagge
 agcagagctegtctcagaagagccccccagcattggcattgtgtcatcctcgtgggcacttccgacgaggtggc
 catcaaggatgcccacgagaaagatgatttccaccatctctccgtggtaccccgggtggaactggtagccatgaatg
 agaccgaccaaagagcaccatcaccgcacatctgtgatctcatgtctgaccggaagatccaggggtggtgtttgct
 gatgacacagaccaggaagccatgcccagatcctcgatttcatttcagcacagactctcaccatcctgggcat
 ccacgggggctcctctatgataatggcagataaggatgaatcctccatgttcttccagtttgcccatcaattgaac
 agcaagcttccgtaatgctcaacatcatggaagaatatgactggtacatcttttctatcgtcaccacctatctcct
 ggctaccaggactttgtaaacagatccgcagcaccattgagaatagctttgtgggctgggagctagaggaggtcct
 cctactggacatgtccctggacgatggagattctaagatccagaatcagctcaagaaactcaaagccccatcattc
 ttctttactgtaccaaggaagaagccacctacatctttgaagtggccaactcagtagggctgactggctatggctac
 acgtggatcgtgccagctctggtggcaggggatacagacacagtgctgaggagtccccactgggctcatctctgt
 atcatatgatgaatgggactatggcctccccgccagagtgagagatggaattgccataatcaccactgctgcttctg
 acatgctgtctgagcacagcttccatcctgagcccaaaagcagttgttacaacaccacgagaagagaatctaccag
 tccaatatgctaaataggtatctgatcaatgtcacttttgaggggaggaatttgctctcagtggaagatggctacca
 gatgcacccgaaactggtgataattcttctgaacaaggagaggaagtgggaaagggtggggaagtggaaagacaagt
 ccctgcagatgaagtactatgtgtggccccgaatgtgtccagagactgaagagcaggaggatgaccatctgagcatt
 gtgacctggaggaggcaccatttgtcattgttgaaagtgtggaccctctgagtggaacctgcatgaggaacacagt
 ccctgccaaaaacgcatagctcactgagaataaaacagacgaggagccgggttacatcaaaaaatgctgcaaggggt
 tctgtattgacatccttaagaaaatttctaaatctgtgaagttacctatgacctttacctgggtaccaatggcaag
 catgggaagaaaatcaatggaacctggaatggtatgattggagaggtggctcatgaagagggcctacatggcagtggtg
 ctactcaccatcaatgaggaacgatcggaggtggtcgacttctctgtgaccttcatagagacaggcatcagtgctca
 tgggtgcacgcagcaatgggactgtctcacttctgccttcttagagccattcagcgtgacgtatgggtgatgatg
 tttgtgatgctgctcagctctcagccgtggctgtctttgtctttgagtacttcagccctgtgggttataacaggtg

cctcgctgatggcagagagcctgggtggaccctctttcaccatcggcaaagctatgttggtgctctggggctctgggtgt
ttaacaactccgtacctgtgcagaacccaaaggggaccaccctccaagatcatgggtgctcagtggtggccttctttgct
gtcatcttctggccagctacactgccaacttagctgccttcatgatccaagaggaatatgtggaccagggtttctgg
cctgagcgacaaaaagtccagagacctaatgacttctcacccttccgctttgggaccgtgccaacggcagca
cagagagaaatattcgcaataactatgcagaaatgcatgcctacatgggaaagttcaaccagaggggtgtagatgat
gcattgctctccctgaaaacagggaaactggatgccttcatctatgatgcagcagtgctgaactatatggcaggcag
agatgaaggctgcaagctgggtgaccattggcagtggaaggtctttgcttccactggctatggcattgccatccaaa
aagattctgggtggaagcggcagggtggacccttgcctatcctgcagctctttggagatgg ggagatggaagaactgga
agctctctggctcactggcatttgtcacaatgagaagaatgaggtcatgagcagccagctggacattgacaacatgg
caggggtcttctacatggtggggggcggccatggctctcagccctcatcacccttcatctgcgaacaccttttctattgg
cagttccgacattgctttatgggtgtctgttctggcaagcctggcatggcttctccatcagcagaggtatctacag
ctgcatccatgggggtggcgatcgaggagcggcagctctgtaatgaactccccaccgcaacctgaacaacacacact
ccaacatcctgcgcctgctgcgcacggccaagaacatggctaacctgtctgggtgtaatggctcaccgcagagcggc
ctggacttcatccgacgggagtcacccgtctatgacatctcagagcaccggcagcttccacgattctgactgcaa
atcctacaacaaccggcctgtgaggagaacctcttcagtgactacatcagtgaggtagagagaacgttcgggaacc
tgacgtgaaggacagcaacgtgtaccaagatcactaccaccatcaccaccggccccatagattggcagtgccagc
tccatcgatgggctctacgactgtgacaaccacccttaccaccagtcaggtccatcagcaagaagcccctgga
catcgccctccccctccaagcacagccagctcagtgacctgtacggcaattctccttcaagagcagccgctaca
gtggccacgacgacttgatccgctccgatgtctctgacatctcaaccacaccgtcacctatgggaacatcgagggc
aatgccgccaagagcgtaagcagcaatataaggacagcctgaagaagcggcctgctcggccaagtcccgcagggga
gtttgacgagatcgagctggcctaccgtcgccgaccgccccgctccccgaccacaagcgctacttcagggacaagg
aagggtacgggacttctacctggaccagttccgaacaaaggagaactcacccttgggagcagctagacctgacc
gacatctacaaggagcggagtgtgactttaagcgcgactccatcagcggaggaggccctgtaccaacaggtctca
catcaagcacgggacggggcacaacacggcgtggtcagcggggtacctgcaccttgggagaagaacctgaccaacg
tgagtgaggagaccggctccgggggcaacttctgcccagctgtccctccaagctgcacaactactccacgacggtg
acgggtcagaactcgggcagggcagggcgtgcatccgggtgtgaggcttgcaagaaagcaggcaacctgtagacatcag
tgaggacaactccctgcaggaactggaccagccggctgccccagtgggggtgacgtcaaacgcctccaccactaagt
accctcagagcccgactaatcccaaggcccagaagaagaaccggaacaaactgcgccggcagcactcctacgacacc
ttcgtggacctgcagaaggaagaagccgcccctggccccgcccagcgtgaagcctgaaagacaaggggccgattcatgga
tgggagccccctacggccacatgtttgagatgtcagctggcgagagcacccttgccaacaacaagtcctcagtgccca
ctgcccagacatcaccaccacaacaacccccggcggcgggtacatgctcagcaagtcgctctaccctgaccgggtcagc
caaacctttcctccccacttttggggacgaccagtgcttgcctcatggcagcaaatcctacttcttcagggcagcc
cacggtggcgggggctcgaaagccaggccggacttccgggccccttgtcaccacaagccgggtggtctcggcccct
catggggcctgcccagcccgttccagaaggacatctgtatagggaaaccagtcacaacctgtgtgcctaacaaca
aaaaccccagggtttcaatggctccagcaatgggcatgtttatgagaaactttctagattagtgctgatgtctg
a (SEQ ID No :2)。在另一个实施方案中, NR2B 亚基由 SEQ ID No :2 的同系物的核苷酸分子
编码。在另一个实施方案中, 所述核苷酸分子是 SEQ ID No :2 的变体。在另一个实施方案中,
所述核苷酸分子是 SEQ ID No :2 的异构体。在另一个实施方案中, 所述核苷酸分子是 SEQ
ID No :2 的片段。在另一个实施方案中, 所述核苷酸分子包含 SEQ ID No :2。每种可能性代

表本发明的一个单独的实施方案。

[0060] 在其它实施方案中, NR2B 亚基具有如下 GenBank 登录号之一中所示序列 :U28861, U28862, U28758, U90278, U11287, U88963, BC113618, BC113620 及 AB208850。在其它实施方案中, NR2B 亚基具有是上述序列之一的变体的序列。在其它实施方案中, NR2B 亚基具有是上述序列之一的同系物的序列。在其它实施方案中, NR2B 亚基具有是上述序列之一的异构体的序列。在其它实施方案中, NR2B 亚基具有是上述序列之一的片段的序列。在其它实施方案中, NR2B 亚基具有包含上述序列之一的序列。在另一个实施方案中, NR2B 亚基由上述登录号之一所示的序列编码。在另一个实施方案中, NR2B 亚基由上述登录号之一所示的序列的同系物编码。在另一个实施方案中, NR2B 亚基由上述登录号之一所示的序列的变体编码。在另一个实施方案中, NR2B 亚基由上述登录号之一所示的序列的异构体编码。每种序列及每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0061] 在另一个实施方案中, 本发明的方法和组合物中的 NR2A 亚基具有如下序列 :

[0062] MGRVGYWTLLVLPALLVWRGPAPSAAAEEKGPPALNIAVMLGSHDVTRELRRTLWGPEQAAGLPLDVNV
VALLMNRTPDKSLITHVCDLMSGARIHGLVFGDDTDQEAVAQMLDFISSHTFVPI LGIHGGASMI MADKDPTSTFFQ
FGASIQQQATVMLKIMQDYDWHVFSLVTTIFPGYREFISFVKTTVDNSFVGVWDMQNVITLDTSFEDAKTQVQLKKIH
SSVILLYCSKDEAVLILSEARSLGLTG YDFFWIVPSLVSGNTE LIPKEFPSGLISVSYDDWDYSLEARVRDGI GILT
TAASSMLEKFSYIPEAKASCYGGMERPEVPMHTLHPFMVNVTDWGKDL SFTEEGYQVHPRLVVI VLNKDREWEKVGK
WENHTLSLRHAVWPRYKSFSDCEPDDNHL SIVTLEEAPFVIVEDIDPLTETCVRNTVPCRKFVKINNSTNEGMNVKK
CCKGFCIDILKKSRTVKFTYDLYLV TNGKHGKKNVNWGMIGE VVYQRAVMAVGSLTINEERSEVDFSVPFVET
GISVMVSRNNGTVSPSAFLEPFSASVWMMFVMLLI VSAIAVVFVEYFSPVGYNRNLAKGKAPHGPSFTIGKAIWLL
WGLVFNNSVPVQNPKGTT SKIMVSVWAFFAVIFLASYTANLAAFM IQEEFVDQVTGLSDKKFQRPHDYSPPFRFGTV
PNGSTERNIRNNYPYMHQYMTKFNQKGVEDALVSLKTGKLD AFIYDAAVLNYKAGRDEGCKLVTIGSGYIFATTGYG
IALQKGPWKRQIDLALLQFVGDGEMEELETLWLTGICHNEKNEVMSSQLDIDNMAGVFYMLAAAMALSLITFIWEH
LFYWKLRFCFTGVCSDRPGLLFSISRGIYSCIHGVHIEEKKKSPDFNL TGSQSNMLKLLRS AKNISSMSNMNSSRMD
SPKRAADFIQRGSLIMDMVSDKGNLMYSDNRSFQ GKESIFGDNMELQTFVANRQKDNLN NYVFQGGHPLTLNESNP
NTVEVAVSTESKANSRPRQLWKKSVDSIRQDSLSQNPVSRDEATAENRTHSLKSPRYLPEEMAHS DISETSNRATC
HREPDNSKNHKTKDNFKRSVASKYPKDCSEVERTYLKTKSSSPRDKIY TIDGEKEPGFHLDP PQFVENVTLPENVDF
PDPYQDPSENFRKGDSTLPMNRNPLHNEEGLSNNDQYKLYSKHFTLKD KGSPPHSETSERYRQNSTHCRSCLSNMPTY
SGHFTMRSPFKCDA CLRMGNYDIDEDQMLQETGNPATGEQVYQQDWAQNNALQLQKNKLRI SRQHSYDNIVDKPRE
LDLSRPSRSISLKDRERLLEGNFYGSLSFVSPSSKLSGKKSSLPFQGLEDSKRKSKLLPDHTSDNPF LHSRDDQRLV
IGRCPSPYPKHSLSQAVNDSYLRSSLRSTASYCSRDSRGHNDVYISEHVMPYAANKNNMYSTPRVLNCSNRRVYK
KMPSIESDV (SEQ ID No :3)。在另一个实施方案中, 所述 NR2A 亚基是 SEQ ID No :3 的同系物。在另一个实施方案中, 所述 NR2A 亚基是 SEQ ID No :3 的变体。在另一个实施方案中, 所述 NR2A 亚基是 SEQ ID No :3 的异构体。在另一个实施方案中, 所述 NR2A 亚基是 SEQ ID No :3 的片段。在另一个实施方案中, 所述 NR2A 亚基包含 SEQ ID No :3。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0063] 在另一个实施方案中, 所述 NR2A 亚基由具有如下序列的核苷酸序列编码 :

[0064] atgggcagagtgggctattggaccctgctggtgctgccgccccttctggtctggcgcggtccggcgccg
agcgcgccggcgaggagaagggtccccccgcgctaaatattgcggtgatgctgggtcacagccacgacgtgacagagcgcg

cgaacttcgaacactgtggggccccgagcaggcggcggggctgccctggacgtgaacgtggtagctctgctgatga
accgcaccgacccaagagcctcatcacgcacgtgtgacacctatgtccggggcaecatccacggcctctgtgttt
ggggacgacacggaccaggaggccgtagcccagatgctggatTTTTATCTCTCCACACCTTCGTCCCATCTTGGG
cattcatgggggcgatctatgatcatggctgacaaggatccgacgtctaccttctccagtttggagcgtccatcc
agcagcaagccacggtcacgtgaagatcatgcaggattatgactggcatgtcttctccctggtgaccactatcttc
cctggctacaggaattcatcagcttcgtcaagaccacagtggacaacagcttTGTGGGCTGGGACATGCAGAAATG
gatcacactggacacttctttgaggatgcaaagacacaagtccagctgaagaagatccactcttctgtcatcttgc
tctactgttccaaagacgaggtgttctcattctgagtgaggcccgtcccttggcctcaccgggtatgatttcttc
tgattgtccccagcttggctcttggaacacggagctcatccaaaagagtttccatcgggactcatttctgtctc
ctacgatgactgggactacagcctggaggcgagagtgaggggacggcattggcatcctaaccaccgctgcatcttcta
tgctggagaagtctctacatccccgaggccaaggccagctgctacgggcagatggagaggccagaggtcccgatg
cacaccttgacccatttatggccaatgttacatgggatggcaagacttatccttcaactgaggaaggctaccaggt
gcacccaggctgggtggtgattgtgctgaacaaagaccgggaatgggaaaaggtgggcaagtgggagaaccatacgc
tgagcctgaggcacgcctgtggcccagggtacaagctcttctccgactgtgagccggatgacaaccatctcagcctc
gtcaccctggaggaggccccattcgtcatcgtggaagacatagacccccgaccgagacgtgtgtgaggaacaccgt
gccatgtcggaaagtctgcaaaaatcaacaattcaaccaatgaggggatgaaatgtgaagaaatgctgcaaggggtct
gcattgatattctgaagaagctttccagaactgtgaagttacttacgaccttatctggtgaccaatgggaagcat
ggcaagaaagttacaatgtgtggaatggaatgatcggatgaagtggcttatcaacgggcagctcatggcagttggctc
gctcaccatcaatgaggaacgttctgaagtgggtggacttctctgtgcccttTGTGGAACGGGAATCAGTGTCTG
ttcaagaagtaatggcacctctcacttctgctttctagaaccattcagcgcctctgtctgggtgatgatgttt
gtgatgctgctcattgtttctgcatagctgtttttgtctttgaatactcagccctgttggatacaacagaaactt
agccaaagggaaagcacccccatgggccttcttttacaattggaaaagctatatggcttctttggggcctgggtttca
ataactcctgctgctcagaaatctaaagggaccaccagcaagatcatggtatctgtatggccttcttctgctgctc
atattcctggctagctacacagccaatctggctgccttcatgatccaagaggaatttTGTGGACCAAGTGACCGGCT
cagtgacaaaaagtttcagagacctcatgactattccccacctttctgatttgggacagtgccaatggaagcacgg
agagaaacattcggaaataactatccctacatgcatcagtacatgaccaaatttaacagaaaggagttagaggacgcc
ttggctcagcctgaaaacggggaagctggacgcttctctacgatgccgacgtcttgaattacaaggctgggaggga
tgaaggctgcaagctggtgaccatcgggagtggttacatcttTGCACCACCGGTTATGGAATTGCCCTTCAGAAAG
gctctccttTGAAGAGGCAGATGACCTGGCCTTGCTTCAGTTTGTGGGTGATGGTGAGATGGAGGAGCTGGAGACC
ctgtggctcactgggatctgccacaacgagaagaacgaggtgatgagcagccagctggacattgacaacatggcggg
cgtattctacatgctggctgcccagctggccttagcctcatcacttcatctgggagcacttcttctactggaagc
tgccttctgtttcaccgggcgtgtgctccgaccggcctgggttgccttcttccatcagcaggggcatctacagctgc
attcatggagtgcacattgaagaaaagaagaagctccagacttcaatctgacgggatcccagagcaacatgttaaa
actcctccggctcagccaaaaacatttccagcatgtccaacatgaactctcaagaatggactcaccaaaagagctg
ctgacttcatccaaagaggttccctcatcatggacatggttcagataaggggaatttTGTGACTCAGACAACAGG
tctttcaggggaaagagagcatttttggagacaacatgaacgaactccaaacatttTGTGGCCAACCGGCAGAGGA
taacctcaataactatgtatccagggacaacatctcttactctcaatgagtccaacctaacacgggtggaggtg
gccgtgagcacagaatccaaagcgaactctagacccccgagctgtggaagaaatccgtggattccatagccagga
ttcactatcccagaatccagctctcccagaggatgaggcaacagcagagaataggaccactccctaaagagcccta

ggtatcttccagaagagatggcccactctgacatttcagaaacgtcaaatecgggccacgtgccacagggaaacctgac
aacagtaagaaccacaaaaccaaggacaactttaaaaggctcagtgggcctccaaataccecaaggactgtagttaggt
cgagcgcacctacctgaaaaccaaatacaagctcccctagagacaagatctacactatagatggtgagaaggagcctg
gtttccacttagatccaccccagtttggtgaaaatgtgacctgcccagagaacgtggacttccccgaccctaccag
gatcccagtgaaaacttccgcaagggggactccacgctgccaatgaaccggaaccccttgcataatgaagaggggct
ttccaacaacgaccagtataaactctactccaagcacttcaccttgaaagacaagggttccccgcacagttagacca
gagagcgataaccggcagaactccacgcactgcagaagctgcctttccaacatgccacctattcaggccacttcacc
atgaggtccccctcaagtgcgatgcctgcctgcggatggggaacctctatgacatcgatgaagaccagatgcttca
ggagacaggttaaccagccaccggggagcaggtctaccagcaggactgggcacagaacaatgcccttcaattacaaa
agaacaagctaaggattagcgcctcagcattcctacgataacattgtcgacaaacctagggagcttagaccttagcagg
ccctcccggagcataagcctcaaggacagggaaacggcttctggagggaaatttttacggcagcctgtttagtgtccc
ctcaagcaaacctctcggggaaaaaaagctcccttttcccccaaggctctggaggacagcaagaggagcaagtctctct
tgccagaccacacctcagataacctttcctccactcccacagggatgaccaacgcttggttattgggagatgcccc
tcggacccttacaacactcgttgccatcccaggcggtgatgacagctatcttcggctcgtccttgaggtcaacggc
atcgtactgttccaggacagtcggggccacaatgatgtgtatatttcggagcatggtatgccttatgctgcaaata
agaataatatgtactctacccccagggttttaaattcctgcagcaatagacgcgtgtacaagaaaatgcctagtatc
gaatctgatgtttaaaaate (SEQ ID No :4)。在另一个实施方案中, NR2A 亚基由 SED ID No :4 的
同系物的核苷酸分子编码。在另一个实施方案中, 所述核苷酸分子是 SED ID No :4 的变体。
在另一个实施方案中, 所述核苷酸分子是 SED ID No :4 的异构体。在另一个实施方案中, 所
述核苷酸分子是 SED ID No :4 的片段。在另一个实施方案中, 所述核苷酸分子包含 SED ID
No :4。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0065] 在其它实施方案中, NR2A 亚基具有如下 GenBank 登录号之一所示序列 :U09002,
U90277, BC117131, AB209695 和 NP_000824。在其它实施方案中, NR2A 亚基具有是上述序列
之一的变体的序列。在其它实施方案中, NR2A 亚基具有是上述序列之一的同系物的序列。
在其它实施方案中, NR2A 亚基具有是上述序列之一的异构体的序列。在其它实施方案中,
NR2A 亚基具有是上述序列之一的片段的序列。在其它实施方案中, NR2A 亚基具有包含上述
序列之一的序列。在另一个实施方案中, NR2A 亚基由上述登录号之一所示的序列编码。在
另一个实施方案中, NR2A 亚基由上述登录号之一所示的序列的同系物编码。在另一个实施
方案中, NR2A 亚基由上述登录号之一所示的序列的变体编码。在另一个实施方案中, NR2A
亚基由上述登录号之一所示的序列的异构体编码。每种序列及每种可能性代表本发明的单
独的实施方案。

[0066] 在另一个实施方案中, 本发明的方法和组合物中的 NR2C 亚基具有如下序列 :

[0067] RGQGGDTRSKGTRQPEPPGASRDPARSCWDPPVDMGGALGPALLLTSLFGAWAGLPGQGEQGM TVAVV
FSSSGPPQAQFRARLTPQSFLDLPLEIQPLTVGVNTNPSSLLTQICGLLGAHVHGVIVFEDNVDTEAVAQILDFIS
SQTHVPILSISGGSAVVLTPKEPGSAFLQLGVSLEQLQLVLFKVLLEEDWSAFVITSLHPGHALFLEGVRAVADAS
HVSWRLLDVVTLELPGGPRARTQRLLRQLDAPVFVAYCSREEAEVLF AEAAQAGLVGPGHVWLVPNLALGSTDAPP
ATFPVGLISVVTESWRLSLRQKVRDGVAILALGAHSYWRQHGTLPPAGDCRVHPGPVSPAREAFYRHLLNVTWEGR
DFSFSPPGYLVQPTMVVIALNRHRLWEMVGRWEHGVLYMKYPVWPRYSASLQPVDSRHLTVATLEERPFVIVESPD
PGTGGCVPNTVPCRRQSNHTFSSGDVAPYTKLCKGFCIDILKKLARVVKFSYDLYLV TNGKHGKRVRGVWNGMIGE

VYYKRADMAIGSLTINEERSEIVDFSVPFVETGISVMVARSNGTVSPSAFLEPYSPAVWVMMFVWMLTVVAITVFMF
EYFSPVSYNQLTRGKKSQGAFTIGKSVWLLWALVFNNSVPIENPRGTTSKIMVLVWAFFAVIFLASYTANLAAF
IQEQYIDTVSGLSDKKFQRPQDQYPPFRFGTVPNGSTERNIRSNYRDMHTHMVKFNQRSVEDALTSKMGKLD
YDAAVLNYMAGKDEGCKLVTIGSGKVFATTGYGIAMQKDSHWKRAIDLALLQFLGDGETQKLETVWLSGICQNEKN
EVMSSKLDIDNMGVYFMYMLLVAMGLALLVFAWEHLVYWKLRHSVPNSSQLDFLLAFSRVGAHPSPHRPF (SEQ ID
No :5)。在另一个实施方案中, NR2C 亚基是 SEQ ID No :5 的同系物。在另一个实施方案中,
NR2C 亚基是 SEQ ID No :5 的变体。在另一个实施方案中, NR2C 亚基是 SEQ ID No :5 的异
构体。在另一个实施方案中, NR2C 亚基是 SEQ ID No :5 的片段。在另一个实施方案中, NR2C
亚基包含 SEQ ID No :5。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0068] 在另一个实施方案中, NR2C 亚基由具有如下序列的核苷酸序列编码:

[0069] cgcgggcagggcggggacacgcggagcaaagcaccggcaacctgaacccccaggtgcgtcccgcgac
cctgcaaggagctgctgggacctccgggtggacatgggtggggccctggggccggccctgttgcctcacctcgctctt
cggtgcctgggcagggctgggtccggggcagggcgagcagggcatgacgggtggccgtggtgtttagcagctcagggc
cgccccaggcccagttccgtgcccgcctcacccccagagcttccctggacctaccctggagatccagccgctcaca
gttggggtcaacaccaccaaccccagcagcctcctcaccagatctgcggcctcctgggtgctgcccacgtccacgg
cattgtctttgaggacaacgtggacaccgaggcggtggcccagatccttgacttcattctctcccagaccatgtgc
ccatcctcagcatcagcggaggtctgtgtggtcctcacccccaggagccgggctccgccttctgcagctgggc
gtgtccctggagcagcagctgcaggtgctgttcaaggtgctggaagagtacgactggagcgccttcgccgtcatcac
cagcctgcaccgggcccacgcgctcttctggaggcgtgcgcgcccgtgccgacgccagccacgtgagttggcggc
tgctggacgtggctcacgctggagctgggcccgggagggccgcgcgcgcgcacgcagcgcctgctgcgccagctcgc
gcgcccgtgtttgtggcctactgctcgcgcgaggaggccgaggtgctcttcgccaggcggcgcaggccggtctggt
gggcccggccacgtgtggctggtgcccacctggcgcctgggcagcaccgatgcgccccccgcccacttccccgtgg
gcctcatcagcgtcgtcaccgagagctggcgcctcagcctgcgccagaaggtgcgcgacggcgtggccattctggcc
ctgggcgcccacagctactggcgcagcatggaacctgccagccccggcggggactgccgtgttaccctgggccc
cgctcagccctgcccgggaggccttctacaggcaccactgaatgtcacctgggaggggcagacttctcttcagcc
ctggtgggtacctggtccagcccacatggtggtgatcgccctcaaccggcaccgcctctgggagatggtggggcgc
tgggagcatggcgtcctatacatgaagtaccccgtgtggcctcgttacagtgcctctctgcagcctgtggtggacag
tcggcacctgacggtggccacgctggaagagcggccctttgtcatcgaggagccctgacctggcacaggaggct
gtgtccccaacaccgtgccctgccgcaggcagagcaaccacacctcagcagcggggacgtggccccctacaccaag
ctctgctgtaaggatcttgcategacatcctcaagaagctggccagagtggtcaaatctctctacgacctgtacct
ggtgaccaacggcaagcatggcaagcgggtgcgcggcgtatggaacggcatgattggggaggtgtactacaagcggg
cagacatggccatcggtccctcaccatcaatgaggaacgctccgagatcgtagacttctctgtaccctttgtggag
acgggcatcagtgatggtggctcgcagcaatggcaccgctcctccctcgcccttcttggagccatatagccctgc
agtgtgggtgatgatgtttgtcatgtgcctcactgtggtggccatcaccgttctatgttcgagtaacttcagccctg
tcagctacaaccagaacctcaccagaggcaagaagtcggggggcccagcttctactatcggaagtccgtgtggctg
ctgtgggcgctggttctcaacaactcagtgcccacgcagaaacctggcgccttctatgatccaagagcaataca
tcgacactgtgtcgggacctcagtgacaagaagtttcagcggcctcaagatcagtaaccaccttccgcttcggcacg
gtgcccacggcagcagggagcgaacaatccgcagtaactaccgtgacatgcacaccacatggtcaagttcaacca

gcgctcggtggaggacgcgctcaccagcctcaagatggggaagctggatgccttcatctatgatgctgctgtcctca
actacatggcaggcaaggacgagggctgcaagctgggtcaccattgggtctggcaaggtctttgctaccactggctac
ggcatcgccatgcagaaggactcccactggaagcgggcatagacctggcgctcttgcagttcctgggggacggaga
gacacagaaactggagacagtgtggctctcagggatctgccagaatgagaagaacgaggtgatgagcagcaagctgg
acatcgacaacatggcaggegtcttctacatgctgctgggtggccatggggctggccctgctgggtcttcgcctgggag
cacctggtctactggaagetgcgcccactcgggtgcccaactcatcccagctggacttctgctggctttcagcagggt
gggtgcccaccctccccacacaggccaaagttttaa (SEQ ID No :6)。在另一个实施方案中, NR2C
亚基由 SEQ ID No :6 的同系物的核苷酸分子编码。在另一个实施方案中, 所述核苷酸分子
是 SEQ ID No :6 的变体。在另一个实施方案中, 所述核苷酸分子是 SEQ ID No :6 的异构体。
在另一个实施方案中, 所述核苷酸分子是 SEQ ID No :6 的片段。在另一个实施方案中, 所述
核苷酸分子包含 SEQ ID No :6。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0070] 在其它实施方案中, NR2C 亚基具有如下 GenBank 登录号之一所示序列 :L76224,
U77782, BC031077, BC059384 和 AB208799。在其它实施方案中, NR2C 亚基具有是上述序列
之一的变体的序列。在其它实施方案中, NR2C 亚基具有是上述序列之一的同系物的序列。
在其它实施方案中, NR2C 亚基具有是上述序列之一的异构体的序列。在其它实施方案中,
NR2C 亚基具有是上述序列之一的片段的序列。在其它实施方案中, NR2C 亚基具有包含上述
序列之一的序列。在另一个实施方案中, NR2C 亚基由上述登录号之一所示的序列编码。在
另一个实施方案中, NR2C 亚基由上述登录号之一所示的序列的同系物编码。在另一个实施
方案中, NR2C 亚基由上述登录号之一所示的序列的变体编码。在另一个实施方案中, NR2C
亚基由上述登录号之一所示的序列的异构体编码。每种序列及每种可能性代表本发明的单
独的实施方案。

[0071] 在另一个实施方案中, 由本发明的方法检测的抗体识别的表位是构象表位。在另
一个实施方案中, 所述表位是线性表位。在另一个实施方案中, 所述表位是本领域已知的任
何其它类型的表位。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0072] 在一个实施方案中, 在所有患者的血清和 CSF 中发现 NR2B 相关抗体提供了一种用
于副肿瘤性抗 NMDAR 脑炎病症的诊断测试及提供了新的 NMDAR 功能障碍的免疫介导机制。
在一个实施方案中, NMDAR 的关键作用除了记忆形成和学习之外包括突触传递和重塑, 或树
突萌发 (dendritic sprouting) 及在其它实施方案中的海马长时程增强。在另一个实施方
案中, NMDAR 还是兴奋性神经中毒的主要介导体, 它们的功能障碍已经与精神分裂症、癫痫
和几种类型的痴呆相关。在一个实施方案中, 与 NMDAR 相互作用的药物可产生偏执狂或在
某些实施方案中的幻觉和运动障碍, 所有用本发明方法诊断的对象中的频繁症状。

[0073] 在一个实施方案中, 畸胎瘤所含神经组织的 NR2 亚基的异位表达有助于破坏免疫
耐受。在另一个实施方案中, 几种因素组合对于用本文描述的诊断方法测试的免疫应答的
启动起额外作用, 这些因素如在大多数患者中发生的前驱性病毒样疾病的辅助作用和在某
些实施方案中的遗传倾向。

[0074] NR2 抗体在副肿瘤性抗 NMDAR 脑炎中的一种可能的病理学作用通过在一个实施
方案中患者症状与抗体效价之间的相关性显示, 或者在另一个实施方案中通过 IgG 在患者
尸检的海马和扁桃体中的沉积证实, 其模式显示与患者抗体对大鼠脑免疫标记的惊人类似
(见图 6)。尽管在其它副肿瘤性脑炎 (即 Hu, Ma2) 中 T 细胞的血管周围及间质浸润是显著

的，^{34,35} 具有 NR2 抗体的脑炎与广泛的小神经胶质增生、可变神经元变性和稀有炎性浸润相关（图 7）。在这些患者及以前报道的病例（#11）⁸ 中，异常主要在海马和扁桃体中，在轴索的其它区域中程度较低。

[0075] 在另一个实施方案中，对象显示与 SIZN1（神经系统中表达的 Smad- 相互作用锌指蛋白）反应的抗体。

[0076] 在另一个实施方案中，对象显示与 VGKC 抗原反应的抗体。

[0077] 在另一个实施方案中，对象显示与胞外神经元抗原反应的抗体。在另一个实施方案中，对象显示与暴露在神经元细胞表面上的抗原反应的抗体。如本文提供（实施例 9），具有针对胞外抗原的抗体的患者在本文所用条件下显示对免疫疗法的增强的响应性。

[0078] 在另一个实施方案中，本发明的方法利用、检测或测试一种用本文公开的方法鉴别的靶抗原（除 NR2B 亚基之外）。在另一个实施方案中，所述靶抗原是用文库筛选技术鉴别的。在另一个实施方案中，所述靶抗原是用 cDNA 文库筛选鉴别的。在另一个实施方案中，所述靶抗原是通过与培养的神经元的反应性而鉴别的。在另一个实施方案中，所述靶抗原是用实施例 8 所述的方案鉴别的。每种可能性代表本发明单独的实施方案。

[0079] 用于测试血清对神经元抗原的反应性的方法是本领域熟知的。在另一个实施方案中，使用本文实施例中列举的一种方法。在另一个实施方案中，神经元组织用 PFA 固定。在另一个实施方案中，使用本领域已知的任何其它方法。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0080] 在另一个实施方案中，本发明提供了试剂盒，其包含用于进行本发明方法的化合物或组合物。在另一个实施方案中，本发明提供了试剂盒，其包含本发明的组合物、工具或设备。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0081] 用于检测抗体的方法和试剂盒是本领域熟知的，并且在例如 Ances BM et al (Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies :MRI and PET correlates. Brain 2005 ;128 :1764-1777) 及 Vitaliani et al (Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. Ann Neurol 2005 ;58 :594-604) 中描述。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0082] 诊断边缘叶脑炎 (LE) 的方法是本领域熟知的。在另一个实施方案中，患有 LE 的患者产生亚急性意识错乱、易激惹、抑郁、睡眠干扰、癫痫发作、短期记忆丧失和 / 或痴呆。在另一个实施方案中，LE 的病理学作用物 (pathological substrate) 是主要涉及边缘系统（海马、扁桃体和扣带回）的炎性病征。在另一个实施方案中，活检和尸检研究证实与小神经胶质激活、神经元变性和 / 或神经胶质增生一起的 T 细胞和不经常地 B 细胞的间质及血管周围浸润。在另一个实施方案中，炎性浸润在远离边缘系统的区域发现。在另一个实施方案中，浸润保持轻度和临床沉默。在另一个实施方案中，浸润变得显著并且发展成称为脑脊髓炎的病症。诊断 LE 的另外的方法在例如 Gultekin SH et al (Paraneoplastic limbic encephalitis :neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. Brain 2000 ;123 :1481-1494) 中描述。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0083] 在另一个实施方案中，本发明的抗原与本文公开的肽同源。术语“同源性”、“同源”

等当指任何蛋白质或肽时,在一个实施方案中是指候选序列中与相应的天然多肽的残基相同的氨基酸残基百分比,其是在对比序列并且如果需要导入缺口以达到最大同源性百分比后得到的,不考虑作为序列相同性的一部分的任何保守取代。用于对比的方法和计算机程序是本领域熟知的。

[0084] 在另一个实施方案中,同源性通过用于序列对比的计算机算法通过本领域详细描述的方法确定。例如,核酸序列同源性的计算机算法分析可包括利用各种软件包,例如 BLAST、DOMAIN、BEAUTY (BLAST Enhanced Alignment Utility)、GENPEPT 及 TREMBL 软件包。

[0085] 在另一个实施方案中,“同源性”是指与选自 SEQ ID No :1-6 的一个序列的相同性大于 70%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与选自 SEQ ID No :1-6 的一个序列的相同性大于 72%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与 SEQ ID No :1-6 之一的相同性大于 75%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与选自 SEQ ID No :1-6 的一个序列的相同性大于 78%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与 SEQ ID No :1-6 之一的相同性大于 80%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与 SEQ ID No :1-6 之一的相同性大于 82%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与选自 SEQ ID No :1-6 的一个序列的相同性大于 83%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与 SEQ ID No :1-6 之一的相同性大于 85%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与 SEQ ID No :1-6 之一的相同性大于 87%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与选自 SEQ ID No :1-6 的一个序列的相同性大于 88%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与 SEQ ID No :1-6 之一的相同性大于 90%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与 SEQ ID No :1-6 之一的相同性大于 92%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与选自 SEQ ID No :1-6 的一个序列的相同性大于 93%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与 SEQ ID No :1-6 之一的相同性大于 95%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与选自 SEQ ID No :1-6 的一个序列的相同性大于 96%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与 SEQ ID No :1-6 之一的相同性大于 97%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与 SEQ ID No :1-6 之一的相同性大于 98%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与 SEQ ID No :1-6 之一的相同性大于 99%。在另一个实施方案中,“同源性”是指与 SEQ ID No :1-6 之一的相同性为 100%。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0086] 在另一个实施方案中,同源性是通过确定候选序列杂交而确定,其方法是本领域详细描述(参见例如“Nucleic Acid Hybridization” Hames, B. D., and Higgins S. J., Eds. (1985); Sambrook et al., 2001, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, N.Y.; 和 Ausubel et al., 1989, Current Protocols in Molecular Biology, Green Publishing Associates and Wiley Interscience, N.Y)。在其它实施方案中,与编码天然胰天蛋白酶肽的 DNA 的互补序列杂交的方法在中等至严格条件下进行。杂交条件例如是在如下溶液中在 42°C 保温过夜,所述溶液包含:10-20% 甲酰胺,5X SSC (150mM NaCl, 15mM 柠檬酸三钠), 50mM 磷酸钠 (pH7.6), 5X Denhardt's 溶液, 10% 硫酸葡聚糖和 20 μ g/ml 变性剪切鲑精 DNA。

[0087] 在另一个实施方案中,本文所列的任何 AA 序列的蛋白质和 / 或肽同源性通过本领域描述的方法确定,包括免疫印迹分析,或者经 AA 序列的计算机算法分析,使用各种软件包,经建立的方法进行。一些软件包包括 FASTA、BLAST、MPsrch 或 Scanps 软件包,在另一个实施方案中,例如采用 Smith and Waterman 算法,和 / 或全局 / 局部或 BLOCKS 对比进行分

析。每种确定同源性的方法代表本发明的一个单独的实施方案。

[0088] 在本发明的另一个实施方案中，“核酸”或“核苷酸”是指一串至少2个碱基-糖-磷酸组合。在一个实施方案中，该术语包括DNA和RNA。在一个实施方案中，“核苷酸”是指核酸聚合物的单体单位。在一个实施方案中，RNA是如下形式tRNA(转移RNA)、snRNA(小核RNA)、rRNA(核糖体RNA)、mRNA(信使RNA)、反义RNA、小抑制性RNA(siRNA)、微小RNA(microRNA, miRNA)和核酶。siRNA及miRNA的使用已描述(CaudyAA et al, Genes&Devel 16:2491-96及其引述文件)。在其它实施方案中，DNA可以是质粒DNA、病毒DNA、线性DNA或染色体DNA形式或者这些组的衍生物。另外，这些形式的DNA和RNA可以是单链、双链、三链或四链。在另一个实施方案中，该术语还包括人工核酸，其含有其它类型的骨架但相同的碱基。在一个实施方案中，人工核酸是PNA(肽核酸)。PNA含有肽骨架及核苷酸碱基并且在一个实施方案中能结合DNA及RNA分子。在另一个实施方案中，所述核苷酸是环氧丙烷修饰的。在另一个实施方案中，所述核苷酸通过用硫代磷酸键置换一或多个磷酸二酯键而修饰。在另一个实施方案中，人工核酸含有本领域已知的天然核酸的磷酸骨架的任何其它变体。硫代磷酸核酸及PNA的应用是本领域技术人员已知的，并在例如Neilsen PE, Curr Opin Struct Biol 9:353-57及Raz NK et al BiochemBiophys Res Commun. 297:1075-84中描述。核酸的生产及应用是本领域技术人员已知的并且在例如Molecular Cloning, (2001), Sambrook and Russell, eds. 和Methods in Enzymology: Methods for molecular cloning in eukaryotic cells (2003) Purchio and G. C. Fareed中描述。每种核酸衍生物代表本发明的一个单独的实施方案。

实验细节部分

实施例1:副肿瘤性抗NMDA受体脑炎与卵巢畸胎瘤相关。

材料和实验方法

患者选择

[0089] 患者包括12名患有与畸胎瘤相关的副肿瘤性脑炎的女性。6名最近鉴别的患者及神经病理学发现(2个病例)在补充档案中详细描述;其它6名患者的临床特征以前报道过。冷冻的血清或脑脊液来自所有12名患者。用于免疫学研究的组织包括来自5名患者的肿瘤(1个冷冻组织,4个包埋在石蜡中)和1名患者和2名神经学正常个体尸检时获得的脑。200名个体包括献血者和具有不同的副肿瘤性和非副肿瘤性脑炎的患者的血清或CSF用作对照。研究由University of Pennsylvania Institutional Review Board批准。

动物组织、抗体及IgG生物素化

[0090] Wistar大鼠被处死,省去用盐水或固定剂灌注;取出脑,在4℃浸入4%低聚甲醛(PFA)中24小时,用40%蔗糖冷冻保护,矢状切片并在用液氮骤冷的异戊烷中急冻。下述抗体在所示稀释度使用:鸡抗MAP2(Covance, Princeton, NJ;1:20000);兔抗NR1(氨基酸1-20)及兔抗NR2A(氨基酸1265-1464)(均来自Upstate biotechnology, Lake

Placid, NY, 均是 1 : 50) ;兔抗 NR2B (来自 NMDAR 的 N 端部分的 251 个氨基酸序列 ;Zymed, San Francisco, CA, 1 : 50) ;CD3、CD19 及 CD68 (DakoCytomation, Carpinteria, CA, 所有 1 : 100)。

[0091] 为避免与内源 IgG 的反应性,所有用肿瘤组织的免疫组化研究使用从患者血清纯化的用生物素标记的 IgG。

免疫组化

[0092] 如报道石蜡包埋的组织脱石蜡并取回抗原。¹⁰⁷ 微米厚的冷冻 (或 4 微米厚的石蜡) 组织切片依次用 0.3% H₂O₂ 保温 20 分钟,用 10% 山羊血清保温 1 小时,及用患者血清 (1 : 250)、CSF (1 : 10) 或生物素化 IgG (0.2mg/ml) 或指示的购买的抗体在 4℃ 过夜。在使用合适的第二抗体 (均 1 : 2000) 后,用抗生物素蛋白 - 生物素 - 过氧化物酶方法显示反应性。当使用患者的生物素化 IgG 时省略第二抗体。正常人血清及生物素化 IgG 及正常山羊血清用作对照。用患者的 IgG、MAP2 及 NR2 抗体的双免疫标记用 1 : 2000 稀释的合适的 Alexa Fluor 第二抗体 (Molecular Probes, OR) 进行 ;在使用 Zeiss Axiovision 软件的荧光显微镜下对结果进行照相。

免疫细胞化学

[0093] 如报道进行大鼠海马神经元培养¹¹。在盖玻片上生长的活神经元在 37℃ 暴露于患者或对照血清 (最终稀释度 1 : 1000) 或 CSF (1 : 100) 1 小时。除去培养基及充分洗涤后,用 4% PFA 固定神经元,如上述进行单或双免疫标记。市售的针对 NR1 及 NR2 亚基的抗体的反应性在 PFA 后用细胞渗透 (0.1% Triton) 最佳观察。

[0094] HEK293 细胞用含有啮齿动物 NMDAR 的 NR1、NR2A 或 NR2B 亚基 (在胞外结构域与人亚基 > 90% 同源) 的质粒或无插入物的质粒 (对照) 转染,如报道。在其它实验中,细胞用等摩尔比率的 NR1 及 NR2A (或 NR1 及 NR2B) 共转染。细胞在转染后生长 24 小时,之后评价。所有细胞在 NMDAR 拮抗剂 (500 μ M 氯胺酮) 存在下常规生长以防止转染后细胞死亡。¹⁵ 转染的细胞然后与患者血清 (1 : 400) 或 CSF (1 : 10) 在 4℃ 保温过夜,以及和合适的 Alexa Fluor 第二抗体保温,如上述。

结果

神经学发现

[0095] 患者的中位数年龄是 27 岁 (范围 14-44 岁)。在 11 名患者中神经学症状在诊断畸胎瘤前 3 周 -4 个月 (中位数 2 个月),在 1 名患者中发生在 1 个月前卵巢囊肿经放射检测到之后。10 名患者有病毒样前驱症状,具有高热 (7 例) 及频繁头疼 (6 例) (表 1)。

[0096] 12 名患者中的 3 名呈现短期记忆丧失,随后是精神病症状或混乱及意识水平降低 (表 1)。其它 9 名患者呈现急性精神病综合征,包括个性和行为改变、激动或妄想型思想。整体上,6 名患者最初由精神病医师评价,5 名住精神病院。11 名患者发生全身或部分复杂发作。在控制癫痫发作后,10 名患者要求机械通气,这是由于在 9 例中意识水平降低和通气不足,1 例中肺栓塞 ;患者机械通气的中位数时间是 12 周 (2-16 周)。在那时,多 EEG 显示

在7名患者中弥漫性普遍减慢(diffuse general slowing),在其它3名患者中为伴有偶发癫痫行为的全身减慢(generalized slowing)。

[0097] 在疾病过程中,8名患者产生高热,1例体温过低(表1)。7名患者产生异常运动,其包括如下一或多种:舞蹈手足徐动症、肌阵挛和冲击运动、张力障碍性运动、面部和上肢运动失调、腹壁节律性收缩、角弓反张样体位及紧张型样发作。5名患者有自主性不稳定性迹象,包括瞳孔扩大、心动过速、呼吸急促、出汗或者高血压,其在1例中与低血压交替。4名患者在从脑炎康复时产生暂时睡眠功能障碍。

表 1: 临床特征

| 病例 性别/ 年龄 | 畸胎瘤: 组 织学, 侧, 大 小 | 距肿瘤 诊断时 间为 | 前驱症状 | 显现症状 | 在病症过程中的其它症状及发现 |
|-----------------|-------------------------|------------------|----------------------------------|---|---|
| # 1 F/30 | 未成熟, 右 卵巢, 10 cm | 2 个月 | 头疼, 高热 | STMD, 意识水平降低, “持续状态部分性癫痫” 2 周. 镇静, MV, PEG | 多动, 不随意运动, 高热 |
| # 2 F/35 | 成熟, 左卵巢, 3.5 cm | 4 个月 (尸检) | 头疼, 恶心, 不发烧; 接 受对乙酰氨基 酚 | STMD, 全身性强直阵挛发作随后是难治性癫痫持续状态. 镇静, MV, 和 PEG | 左下肢部分运动性发作; 张力障碍运动; 高热. |
| # 3 F/25 | 成熟, 左卵巢, 6 cm | 6 周 | 高热 | STMD, 惊恐发作, 意识错乱, 幻觉 (入住精神病中心). 随后, 部分复杂发作, TPN, PEG. | 凝视; 对刺激反应最小化. 紧张型精神症状样发作. 自主不稳定性: 心动过速, 高血压. |
| # 4 F/17 | 未成熟, 左卵巢, 7 cm | 4 周 | 高热 | 怪异行为, 思维瓦解, 不安静, 无目的游走, 幻觉, 紧张型精神症状样发作 (入住精神病中心 2 次). 随后, 癫痫持续状态. 镇静, MV. | 语无伦次; 凝视, 紧张症, 眼动危象, 舞蹈手足徐动症样运动. 自主不稳定性: 过热; 多动和激动期间瞳孔扩大 |
| # 5 F/32 | 成熟, 右卵巢, 6 cm | 2 个月 | NA | 急性人格改变, 行为异常, 错乱, 易怒, 游走(入住精神病院). 全身 TC 发作, 部分运动性发作, 严重普通脑病, PEG. | 不能说话和听从命令 2 个月; “面部牵掣”. |
| # 6 F/24 | 成熟, 右卵巢, 1.5 cm | 3 个月 (尸检) | 头疼, 高热, 恶心, 呕吐, 腹泻 | 妄想型思维, 听觉幻觉, 激动 (入住精神病院). 随后, 全身发作; 镇静, MV, PEG. 保持意识水平降低及通气依赖. | 手臂和面部中肌阵挛和运动障碍性运动. 自主不稳定性: 交替低温-过热; 低血压-高血压. 在清醒期间, 呼吸急促; 在睡眠期间, 触发通气机问题. |

| 以前报道的患者 | | | | | | |
|-----------------------------|--|----------|------------------------|---|---|--|
| # | 未成熟, 右卵巢, 22 cm | 4 个月 | 头疼, 高热 | 急性人格改变, 攻击行为 (在精神病中心见到). 进行性意识错乱, 意识水平降低. 全身和部分发作, 难治性癫痫持续状态. 镇静, MV, PEG. | “咀嚼, 怪相” 发作; 四肢肌阵挛和冲击运动; 腹壁节律性收缩. 躯干及四肢张力障碍性运动; 角弓反张样体位; 失眠-睡眠过度. | |
| # 7 ⁶ F/19 | 未成熟, 右卵巢, 22 cm | 4 个月 | 头疼, 高热 | 急性人格改变, 攻击行为 (在精神病中心见到). 进行性意识错乱, 意识水平降低. 全身和部分发作, 难治性癫痫持续状态. 镇静, MV, PEG. | “咀嚼, 怪相” 发作; 四肢肌阵挛和冲击运动; 腹壁节律性收缩. 躯干及四肢张力障碍性运动; 角弓反张样体位; 失眠-睡眠过度. | |
| # 8 ⁴ F/26 | CT 诊断左卵巢皮样囊肿*, 1.6 cm | 3 周 | 厌食和失眠 (3 周) | 精神病综合征, 全身发作, MV, PEG | 语言费解, 意识水平降低, STMD, 过热 | |
| # 9 ⁴ F/40 | 成熟, 左卵巢, 6.0 cm | 3 周 | NA | 二次全身发作, 精神病综合征, MV, PEG | 意识水平降低, STMD | |
| # 10 ^{4,8} F/14 | 未成熟, 左卵巢, 1.9 cm | 2 个月 | 高热, 头疼, 鼻漏 | 精神病综合征 (幻觉, 极度惊恐), 全身发作, MV, PEG | 语言费解, choreoathetotic 运动, 睡眠过度, 过热, 自主不稳定性 | |
| # 11 ^{4,7} F/28 | 1 st : 成熟, 右卵巢, 14 cm; 2 nd : “良性”, 左, 2 cm; 3 rd : “良性”, 左, 1.7 cm | 肿瘤后 1 个月 | 咳嗽, 不发 烧; 接受抗 生素 | 第一次发作: 精神病综合征 (妄想, 人格改变), 听觉幻觉, STMD, 吞咽困难, 水平性眼球震颤, 垂直性凝视不全, MV 第二次发作: 构音困难; 第三次发作: 复视, 面瘫, 吞咽困难, 共济失调. | 第一次发作: 睡眠过度, 昏睡, 弛缓性截瘫. | |
| # 12 ⁵ F/44 | 成熟, 纵膈, 6.5 cm | 3 周 | 高热, 头疼 | 因急性激动入住精神病院, 人格改变, 记忆丧失, 全身性强直阵挛发作, MV 对于 PE, PEG | 用词困难, 轻度右侧轻偏瘫, 出汗, 睡眠过度, 头疼. | |

辅助测试

[0098] 所有患者在病症早期均进行若干脑 MRI (表 2): 3 名患者有双侧中颞叶 FLAIR 高强

度(1名患者有右顶叶皮层累及)(图5);5名患者在额皮质或顶叶皮层中有小或点断区域(punctuate area)的FLAIR或T2高强度(2名患者有小脑累及)和叠加脑膜的细微增强;1名患者在髓质和脊髓中有暂时的T2高强度,3名患者有正常或非特异性发现。

[0099] 在所有患者中均鉴别了CSF淋巴细胞性脑脊液细胞增多(9-219个细胞/ μ l,中位数24)和4名患者还有升高的蛋白质浓度(56-129mg/dL,中位数67);在所有病例中葡萄糖浓度是正常的(表2)。在所检查的6名患者的3名中鉴别了寡克隆带。所有患者均进行了广泛血清和CSF诊断测试,对病毒、细菌、真菌感染、胶原-血管自身免疫性疾病、甲状腺自身免疫性和广泛的副肿瘤性和VGKC抗体组均呈阴性或正常结果。

表 2: 诊断测试、治疗和结果

| 病例 | MRI 呈现 | CSF | 治疗的年月顺序列表 (免疫疗法和肿瘤) | 最初改善 | 结果 (跟踪期间) |
|------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---|-----------------------------------|
| # 1 | 中颞叶中 FLAIR 及 T2 高强度 | 40 WBC, 蛋白质 67 | 皮质类固醇, 血浆交换, IVIg (除去肿瘤) | 手术前部分临床和 MRI 改善。手术后 4 周进一步改善 | 返回工作作为内科住院医师; 正常 MRI (12 个月)。 |
| # 2 | 中颞叶中 FLAIR 及 T2 高强度 | 189 WBC, 蛋白质 68, (+) OGB | 皮质类固醇, 血浆交换, IVIg, 环磷酰胺 | 无手术 (无改善) | 跟踪 MRI: 严重萎缩, 主要在颞叶中。症状呈现后 4 个月死亡 |
| # 3 | 最初 MRI 正常。随后 MRI: 中颞叶及右额皮质中 FLAIR 高强度 | 15 WBC, 蛋白质 正常 (-) OGB | 皮质类固醇, (除去肿瘤), 血浆交换 | 手术后 3 天 | 正常检查; 正常 MRI (12 个月)。 |
| # 4 | 在右颞叶中单点 FLAIR 异常。两次随后的 MRI: 正常 | 26 WBC, 蛋白质正常 | 血浆交换, IVIg, (除去肿瘤), 皮质类固醇及环磷酰胺 | 手术后 12 天和皮质类固醇及环磷酰胺推注后 3 天: 惊人改善, 能交流和能除管 | 返回高中, 成绩好。正常检查; 正常 MRI (7 个月)。 |
| # 5 | 两次 MRI 正常 | 20 WBC, 蛋白质 56 | 皮质类固醇, 血浆交换 (2 天) (除去肿瘤), 血浆交换 (3 天) | 血浆交换后 2 天(手术前 1 天)。手术后 3 天: 能坐、谈话、吃饭。 | 正常检查; 正常 MRI (7 个月)。 |
| # 6 | 在顶半球的沟中的 T2 高强度; 叠加脑脊髓膜的轻度增强。 | 219 WBC, 蛋白质 129, (+) OGB | 皮质类固醇 | 无手术 (无改善) | 症状呈现后 3 个月死亡。 |
| 以前报道的患者 | | | | | |
| # 7 ⁶ | 小脑中小 FLAIR 异常。 | 12 WBC, | 皮质类固醇, IVIg, | 手术后 4 周 | 交替失眠-睡眠过度 7 个月。运 |

| | 脑沟的脑膜的轻度增强 | 蛋白质正常 | (除去肿瘤)和化疗 | | 总功能总的恢复, 但是 MMSE 24/30 (轻度 STMD). MRI: 额颞萎缩 (16 个月). 完全康复; 正常 MRI (24 个月). |
|---------------------|-----------------------------------|--|-------------------------|---|---|
| # 8 ⁴ | 大脑皮层及小脑中的 FLAIR/T2 高强度; 轻度皮质小脑增强. | 49 WBC, 蛋白质 67 | 皮质类固醇 | ~7 周 | 残留认知功能障碍及记忆问题, MMSE 28/30 (6 年). |
| # 9 ⁴ | FLAIR 异常累及扣带及额叶灰质 | 9 WBC, 蛋白质正常 | 除去肿瘤 | ~16 周 | 轻度改善后出乎意料地死亡, 症状呈现后~6 个月. |
| # 10 ^{4,8} | 3 次 MRI 正常 | 115 WBC, 蛋白质 92 (+) OGB | 除去肿瘤, 血浆交换, 皮质类固醇, IVIg | 转移到具有 MV 的长期护理设施 (无明显改善) | |
| # 11 ^{4,7} | 髓质背面及脊髓中的 3 个类似区域中的 T2 高强度. | 第一次发作: 23 WBC, 蛋白质 61 第二次, 第三次发作: 正常. (-) OGB | 每次发作: 除去肿瘤, IVIg, 皮质类固醇 | 第一次发作: ~8 周 第二次发作: 6 周 第三次发作: 2 周 | 第一次发作: 恢复记忆及认知功能; 残留轻度躯干感觉迟钝 (6 个月) 第二次, 第三次发作: 完全康复 (22 个月) |
| # 12 ⁵ | 额叶中的非特异性散在的 T2 高强度灶. 无反差增强 | 15 WBC, 蛋白质 18, (-) OGB | 除去肿瘤 | 手术后~1 周 | 完全康复; MRI 未改变, 4 年. |

相关肿瘤

[0100] 胸部、腹部和骨盆的CT揭示10名患者中卵巢肿块,1名患者中前纵膈肿瘤,及1名患者中无肿瘤迹象(肿瘤在尸检时证实)。肿瘤的放射学大小从1.5至22cm(中位数最大直径6.5cm)(表1)。两名患者(病例#1和7)在脑炎过程中有显著肿瘤生长(图6A和B)。仅1名患者有升高水平的CEA,CA125和甲胎蛋白。1名患者有切除对侧畸胎瘤病史(无伴随脑炎),另一名患者有3次神经学症状发作,每次预示新的或复发的成熟畸胎瘤(NR2抗体在最后复发中测量到)。

[0101] 9名患者完全切除肿瘤,3名患者未手术(这些病例中的2人的肿瘤在尸检时研究)。总体上,病理学研究显示7名患者有成熟畸胎瘤(6个在卵巢,1个在纵膈),4名有未成熟畸胎瘤。对来自8个卵巢畸胎瘤的玻片的回顾证实所有情况中神经组织与衍生自其它生发层的组织混杂;这些肿瘤组织的5个用于免疫学研究(下述)。

治疗和结果

[0102] 7名患者用肿瘤切除和免疫抑制剂治疗(1名有另外的化疗):6名康复,1名在轻度改善后在长期护理设施出乎意料地死亡(表2)。康复的6名患者中的5名返回工作,跟踪MRI正常;第6名患者部分康复(MMSE 24/30)并发生轻度额颞萎缩。

[0103] 其它5名患者仅用手术(2例)或免疫抑制剂(3例)治疗。3名患者康复(2名返回工作;1名部分康复MMSE 28/30),其它2名死于神经学进展(两人均未除去肿瘤)。在这些患者中的1名中(病例#2),皮质类固醇、血浆交换和IVIg对症状及CSF脑脊液细胞增多无作用;多次MRI揭示进行性萎缩,主要在颞叶及海马中。她死亡之前7周,她接受环磷酰胺,导致CSF正常化但无临床康复。在另一个死亡患者中(病例#6),在尸检时发现卵巢畸胎瘤;在许多诊断测试中这名患者进行了脑活检。这两名患者的神经病理学发现在补充信息中描述。

患者抗体与在海马中优势表达的神经元细胞膜抗原反应

[0104] 全部12名患者但非对照的CSF及血清显示与大鼠海马神经毡的反应性的独特模式;与其它前脑区域的反应性较轻,在小脑中几乎不可见(图3A)。免疫标记主要发生在神经元细胞膜并且在海马分子层非常致密(图3B)。将患者而非对照的CSF或血清加入到活大鼠海马神经元培养物,产生惊人的细胞表面及树突的免疫标记(图3C)。胞内抗原的对照抗体(即HuD)不产生与活神经元的反应性,但是显示与渗透的神经元的胞内反应性(数据未示出)。这些发现表示患者的抗体识别暴露在细胞表面上的表位。

[0105] 使用大鼠脑组织及在成对血清和CSF样品中标准化总IgG的系列稀释液,11名患者的8名有鞘内合成抗体的证据(在2名患者中抗体在血清中几乎不能检测到)。血清抗体效价在8名患者中跟踪:所有7名具有神经学改善的患者效价降低(5名变得不可检测),1名死于神经学进程的患者效价增加(从1:200至1:1600)。

主要自身抗原是NMDAR的功能性异聚体

[0106] 用患者抗体及候选自身抗原的各种标记对脑和海马大鼠神经元的双免疫标记证实与NMDAR的NR2B亚基的共定位(图3C-E)。因为这一亚基在海马和前脑中优势表达(及在小脑中不存在)与NR1或与NR1及NR2A形成异聚体,我们随后检查了患者抗体与表达各

个亚基 (NR1, NR2A 或 NR2B) 或功能性受体 (NR1/NR2B 或 NR1/NR2A 异聚体) 所需的亚基的组合的 HEK293 细胞的反应性。这些研究显示所有 12 名患者的 CSF 及血清与含有 NR2B 的 NR1/NR2 异聚体反应;来自 8 名患者的血清及 CSF 还识别含有 NR1/NR2A 的异聚体 (图 7)。血清不与用各个亚基 (NR1, NR2A 或 NR2B) 转染的细胞反应。这些抗体在广泛组的对照血清及 CSF 中未鉴别,所述组包括 6 名患有睾丸畸胎瘤及副肿瘤性抗 Ma2 脑炎的患者。

[0107] 分离自海马神经元或表达 NR1/NR2B 或 NR1/NR2A 异聚体的 HEK293 细胞的膜蛋白质的免疫印迹显示与市售抗体 (NR1, NR2A, NR2B) 的反应性,但不与患者 CSF 或血清反应 (数据未示出)。整体上,这些发现表示患者抗体识别含有 NMDAR 的 NR2B (及较低程度的 NR2A) 亚基的 NR1/NR2 异聚体,提示这些表位是构象的。

[0108] 随后检查是否患者肿瘤含有表达 NMDAR 的神经组织及是否这些受体由患者抗体识别。检查的 5 个肿瘤的 5 个显示看起来成熟及未成熟的神经元及表达 MAP2 (神经元及树突过程的标记) 的可变致密纤维网 (图 8A 和 B)。这个非典型神经组织具有 NMDAR 的 NR2 亚基的强表达;反应性的共定位在肿瘤与市售 NR2B 或 NR2A 的抗体及患者抗体保温时观测到 (图 8C-H)。

实施例 2 :在患有未知病因学的自身免疫性脑炎的患者中免疫应答的鉴别

材料及实验方法

低聚甲醛 (PFA) - 固定的组织

[0109] 大鼠被麻醉并未进行组织灌注而经断头术安乐死;取出脑并在 4% PFA 中于 4°C 保持 10 天。随后,脑用 30% 蔗糖冷冻保护 48 小时,包埋在冷冻培养基中,在用液氮骤冷的异戊烷中速冻。

其它组织加工

[0110] 取来自自用 4% PFA 灌注的大鼠的脑并在 4% PFA 中保持 1 小时,随后如上所述冷冻保护并包埋在冷冻培养基中。取出非灌注的大鼠脑并不加固定剂直接包埋在冷冻培养基中。

免疫印迹及免疫组化

[0111] 如所报道用免疫印迹抗生物素蛋白 - 生物素过氧化物酶测定检查血清 (1 : 500 稀释) 和 CSF (1 : 10) 中的抗体。免疫印迹包括来自纯化的人皮质神经元 Purkinje 细胞的蛋白质提取物 (100 微克 (mcg)/ml) 及重组蛋白质 HuD, Cdr2, Nova, Ma1, Ma2, CRMP5 和双载蛋白。

[0112] 免疫组化用直接装载在玻片上的低温恒温器切割的 7mm 厚切片进行。非预先固定的组织与丙酮或甲醇 - 丙酮在 4°C 保温 10 分钟。随后,所有组织切片依次与 0.25% H₂O₂ 保温 20 分钟,与 10% 山羊血清保温 30 分钟,与在 10% 山羊血清中以指示稀释度的患者血清或 CSF 在 4°C 保温过夜,与生物素化山羊抗人 IgG (1 : 2000) 保温 2 小时,与抗生物素蛋白 - 生物素过氧化物酶保温 1 小时,反应性用二氨基联苯胺显色。用于连续组织切片中的

其它第一抗体包括：针对 VGKC Kv1.1, Kv1.2 和 Kv1.6 的多克隆兔抗体（稀释度 1 : 50 ;全部来自 Sigma, St Louis, MO）；针对 Kv1.2 的单克隆抗体（1 : 50 ;Upstate Laboratories, Lake Placid, NY）；针对突触泡蛋白的多克隆抗体（1 : 1000, Sigma）；针对亲棘蛋白的单克隆抗体（1 : 50 ;Upstate Laboratories）；及具有双载蛋白和 Hu 抗体（1 : 500）的人对照血清。

[0113] 抗体的鞘内合成用相同浓度 IgG 标准化并平行系列稀释的血清和 CSF 样品确定。如果 CSF 的终点稀释点显示在含有相同量的 IgG 的成对血清中不再存在的反应性, 则认为患者具有抗体的鞘内合成。

结果

[0114] 对显示病因学未知的脑炎或“可能为副肿瘤性 LE”的几个患者测试了抗 Ma 免疫性。尽管一些患者是 Ma 阳性的, 但是在许多情况中血清学测试对于所有已知副肿瘤性抗体以及其它抗体是阴性的, 所述其它抗体可能与脑炎、记忆错乱或癫痫发作相关, 如 VGKC 抗体, 甲状腺过氧化物酶抗体, 谷氨酸脱羧酶 (GAD) 抗体, 及与如狼疮和 Sjogren's 疾病相关的抗体。因为对副肿瘤性病因学的怀疑是高的, 因此尽管不存在已知的副肿瘤性抗体也进行了癌症评价。在首次研究的患者中 7 名中进行的身体 CT 联合 FDG-PET 证实在 4 人中有肿瘤。这些发现及检测到与在免疫介导病症中发现的类似的 CSF 异常以及一些患者经免疫治疗的改善使我们预测目前的筛选方法不敏感的免疫机制参与其中。

[0115] 然后设计了几种不同的免疫组化方法和组织固定策略。例如, 除了使用灌注的大鼠脑, 还使用了在低聚甲醛 (PFA) 中固定并用蔗糖冷冻保护的非灌注的脑, 以及大鼠神经元 (来自海马、皮质等) 的活培养物的免疫标记。这些方法能够观察用其它固定剂很难检测或完全错过的抗体 (即双载蛋白、GAD 或 VGKC 抗体, 用丙酮或甲醇-丙酮错过)。对通过常规筛选抗体阴性的 7 名患者的血清或 CSF 的检查揭示了 6 名具有强反应性, 主要集中在海马或小脑的神经毡中, 涉及富集在树突和突触的区域并很大程度上不涉及神经元的细胞质和细胞核 (图 1)。细胞膜、树突和突触染色的免疫组化表现 (图 2A) 由与已知标记的部分共定位支持, 所述已知标记包括亲棘蛋白 (树突棘), 突触泡蛋白 (突触), psd95 (突触后标记) 和不经常的 sv2 (突触前标记) (图 2B-C)。仅 1/7 患者具有抗 VGKC 抗体 (由用特异性 Kv1.1 和 Kv1.2 抗体的双标记以及树眼镜蛇毒素放射免疫测定证实)。免疫竞争研究证实具有针对细胞膜抗原的新抗体的 3/5 病例竞争相同表位; 例如, 组织或细胞与患者血清的预保温废除其它患者的生物素化 IgG 的反应性, 提示它们靶向相同自身抗原。

[0116] 随后, 募集具有 LE 的另外对象。在具有 LE 及新的细胞膜抗体的患者类别中, 鉴别了一亚组具有卵巢畸胎瘤的年轻女性。最初组群是 4 名年轻女性, 年龄为 14-40 岁, 其显示急性严重精神病发作, 据信是诈病或未证实药物滥用继发的 (secondary)。这些患者具有激动、偏执和妄想型思想, 记忆丧失, 癫痫发作, 进行性意识水平降低和中枢性通气不足。所有均有颞叶累及和 CSF 炎性异常的 MRI 或 FDG-PET 证据, 但是无一有针对 Ma 蛋白或其它已知抗原的血清或 CSF 抗体。使用修饰的免疫组化方法, 发现 4 名患者的血清和 / 或 CSF 含有具有两个独特性质的抗体: 1) 靶抗原在海马中高度富集 (图 7), 和 2) 抗体在 CSF (具有鞘内合成) 中比在血清中更容易检测。

[0117] 患者抗体之间的免疫竞争测定显示它们部分阻断彼此的海马反应性, 表示一些但

不是全部表位是共同靶位。脑炎呈现与卵巢畸胎瘤（中位值，3 个月）诊断之间的密切时间相关性及在一个病例中 3 次神经学复发和肿瘤复发之间的相关性显示肿瘤在引起免疫应答中起作用。

实施例 3 :治疗应答性自身免疫性脑炎的额外标记的鉴别

材料及实验方法

免疫探查 cDNA 文库：

[0118] Uni-ZAP-XR 边缘及小脑文库 (Stratagene) 以 5×10^4 pfu/150mm 平板的密度筛选。具有噬菌体噬斑的硝酸纤维素滤膜与血清（从具有类似抗体的 5 名患者集合，每个稀释 1 : 1000）或 CSF (1 : 5 稀释) 在 4°C 保温过夜，然后依次与生物素化山羊抗人 IgG (1 : 2000) 保温 2 小时及与抗生物素蛋白 - 生物素 - 过氧化物酶保温 1 小时，并用 0.05% 二氨基联苯胺在直接视觉指导下显色。产生阳性结果的克隆通过几轮抗体筛选纯化直至获得 100% 阳性噬斑。噬菌体克隆用体内切割噬菌体拯救方案 (Stratagene) 亚克隆在 pBluescript 中并测序。血清预吸收：

[0119] 为降低背景及非特异性反应性，待筛选的集合的（或个体）血清用大肠杆菌 (E. coli) 蛋白质预吸收。大肠杆菌 XL-1blue 在 25ml 的 LB 培养基中生长过夜并沉淀。沉淀在 1% Triton-X 100 中裂解，离心除去细胞碎片。患者血清与含有所述大肠杆菌蛋白质的上清保温（比率 1 : 10）1 小时。筛选前，血清与大肠杆菌蛋白质的混合物用 PBS 稀释以便每个患者血清的最终稀释度为 1 : 1000。

用噬菌体噬斑及免疫印迹技术筛选血清 /CSF：

[0120] 在回收克隆后，集合中的每个个体血清或 CSF 识别克隆的能力用快速筛选方法测试。感兴趣的噬菌体克隆与不相关（阴性）噬菌体克隆以 50/50 的比率混合并铺板到琼脂平板上，产生一片噬菌体噬斑，50% 是感兴趣的噬斑，50% 是不相关的噬斑。这些噬斑然后被转移到硝酸纤维素滤膜上，滤膜被切成片，与每个个体患者或对照血清 (1 : 1000) 或 CSF (1 : 10) 保温，随后是指示的生物素化山羊抗人 IgG 及抗生物素蛋白 - 生物素 - 过氧化物酶方法。阳性血清与 ~ 50% 的噬斑强烈反应；阴性血清显示与 100% 的噬斑无反应性或轻度背景反应性。阴性及阳性噬斑的并置提供了清楚的视觉信号，显著降低了假阳性读数。当克隆由来自几个患者的抗体鉴别时，这一克隆优先回收和进一步研究。

溶解的放射性标记神经元蛋白质或生物素化大鼠脑突触小体的免疫沉淀

[0121] 神经元细胞：为标记细胞，从 3 周龄海马神经元的神经元培养物中除去培养基，细胞在 PBS 中洗涤并在补加 B27 无血清补剂和 50U/ml 青霉素 - 链霉素及 1% 牛血清白蛋白的无甲硫氨酸 Neurobasal 培养基 (Gibco-Invitrogen) 中保温 60 分钟。洗涤细胞并与具有 0.5mCi/ml 35 [S]-L- 甲硫氨酸的无甲硫氨酸 DMEM 在 37°C 保温 60 分钟，置于冰上，并在冰冷的 PBS 中洗 2 次。随后用下述任一方法溶解。方法的选择最初基于用完全鉴定的蛋白质（突触前、突触后、树突棘等）的双免疫标记技术而假定的抗原位置。

[0122] **方法 A**:用于是神经元膜蛋白的抗原。其采用 Triton X-114,其经历在 30°C 的浊点沉淀,产生去污剂相,膜及其它疏水蛋白质优先分离进其中。细胞在具有蛋白酶抑制剂 (1mM PMSF 和 CLAP 缓冲液,1 : 1000) 的 50mM Tris-HCl pH 7.4,100mM NaCl,0.5% Triton-X 114(w/v) 中溶解。通过将混合物置于 6% 蔗糖床上并在 30°C 保温 3 分钟或直至溶液变得浑浊而进行浊点沉淀,随后离心。从蔗糖下取去污剂相并重悬于 50mM Tris,pH 7.4,100mM NaCl,1mM PMSF 中至原始体积。

[0123] **方法 B**:用于是自由可溶的神经元蛋白质和一些膜蛋白的抗原。细胞在 0.5ml 的 50mM Tris-HCl pH 7.4,100mM NaCl,0.5% Triton-X100(w/v) 及 1mMPMSF 中裂解。

[0124] **突触小体**:用于在突触小体中富集的抗原。从大鼠脑切下感兴趣的区域并在 0.32M 蔗糖于具有 2mM EDTA 的 5mM Tris-HCl, pH 7.4 中匀浆。离心 (750g) 后,取上清并在 17000g 离心。沉淀在具有 1mM EDTA 的 Tris-HCl pH 8.2 中裂解并匀浆,随后在 100000g 离心。沉淀重悬于 0.1M KCl,10mM TrisHCl,pH 7.4,1% Triton X-100 和 2mM EDTA 中,在 100000g 再次离心。取出含有突触小体的上清并储存直至使用。所有缓冲液均含有几种蛋白酶抑制剂的混合物。为生物素化突触小体,每 1 μ g 突触小体蛋白质加入 3 μ g 生物素 (作为在 DMSO 中的 50 μ g/ μ l 溶液) 并在 4°C 保温过夜,对 PBS 透析。生物素化突触小体与在 0.1% BSA 于 PBS 中的第一抗体保温 (比率为 5 μ l 患者血清或 50 μ l CSF :100 μ g 蛋白质)。

[0125] 溶解的蛋白质提取物通过与 30 μ l 蛋白质 A/G Sepharose 珠及 4 μ l 正常人血清保温 3 小时而预吸收。取预吸收的提取物并与患者血清或 CSF 以 5 μ l 血清 (50 μ l CSF) 比 100 μ l 提取物及 25 μ l 蛋白质 A/G 珠的比率在 4°C 保温过夜,洗涤,重悬于 Laemmli 缓冲液中并在 SDS-PAGE 免疫印迹上电泳。在蛋白质转移到硝酸纤维素上之后,通过 XR 放射自显影或抗生物素蛋白 - 生物素 - 过氧化物酶和二氨基联苯胺观察。

[0126] 如果需要进一步优化免疫沉淀,对每种细胞级分 (细胞膜、细胞溶胶、突触小体) 进一步分级分离。在对亚级分进行沉淀之前,用斑点印迹快速简便筛选小量材料,然后产生仅阳性级分。

对照:

[0127] Sepharose 珠在用正常人血清预吸收后沉淀,洗涤,重悬于 Laemmli 中并在 SDS-PAGE 上作为非特异性结合的对照电泳。定位的阳性对照包括突触小泡 2, Kv1.2VGKC 和双载蛋白;后者位于细胞膜的细胞质侧)。

抗原鉴别:

[0128] 切割感兴趣的蛋白质条带 (由一组中一个以上血清沉淀的共同条带) 并用 Cancer Center at the University of Pennsylvania 的 core ProteinChemistry facility 进行基质辅助激光解吸离子化飞行时间质谱 (MALDI-MS)。

结果

[0129] 从脑或神经元培养物提取的大鼠海马蛋白质进行的 cDNA 文库筛选及免疫沉淀 (IP) (图 11) 用于鉴别额外的副肿瘤性抗原。用本文分离的许多自身抗原富集的 3 周龄海马神经元用于纯化海马蛋白质。这些抗原主要在大鼠海马及小脑中表达,及在培养的神

元的细胞膜中表达（图 5-6）。研究集中在几个患者抗体靶向的抗原上，由免疫组化竞争研究和 / 或免疫印迹确定。

[0130] 测试了新的自身抗原与特异性 LE 亚表型的相关性。鉴别新的自身抗原的测试包括免疫印迹、IP 及 ELISA 技术。

实施例 4 :NMDA 受体的 NR2B 及 NR2A 异聚体是卵巢畸胎瘤相关脑炎的自身抗原

材料及实验方法

[0131] 如上述用神经元培养物及表达 NMDA 受体的 NR 亚基的 HEK293 细胞分析了血清 / CSF 抗体。

结果

[0132] 11 名女性患者（14-40 岁）发生了亚急性脑炎，特征为明显的精神病症状、癫痫发作及威胁生命的并发症（精神病症状、健忘症、癫痫发作、运动障碍和意识水平降低需要通气支持）。所有患者均显示与 NMDA 受体的 NR2B (11/11) 及 NR2A (7/11) 亚基的胞外构象表位反应的抗体。NR2B 结合谷氨酸及形成在成年前脑 / 海马中优势表达的异聚体 (NR1/NR2B 或 NR1/NR2A/NR2B)。功能性异聚体的共表达为抗体结合所需。所有患者均发现有卵巢畸胎瘤（7 成熟 /4 未成熟）；所有测试的 5 个肿瘤均含有强表达 NR2B 并与患者抗体反应的神经组织。因此，病理学免疫应答由肿瘤引发。

[0133] 肿瘤切除及免疫治疗（IgG 耗竭策略）产生 7/8 患者的康复，与抗体效价降低平行。未进行肿瘤切除的 2/3 患者死于神经学恶化，如尸检发现证实。

[0134] 这些发现证实 NMDA 受体抗体可用作自身免疫性脑炎的诊断测试。另外，这些发现显示 NMDA 受体抗体可能是癫痫及记忆、认知和行为的免疫介导病症中的致病作用。

实施例 5 :NMDA 受体抗体的病理学作用的证实

[0135] 在另外的实验中，从前述实施例中鉴别的抗 NMDA 和 / 或其它自身抗原的抗体的功能作用在活神经元培养物中检查，使用具有单细胞记录的电生理学及电压箝实验进行。病理学作用提供关于这些抗体在导致脑炎、癫痫及其它病症中的生理学作用的额外信息。

实施例 6 :NMDA 受体抗体在 RASMUSSEN' S 脑炎中的病理学作用

[0136] Rasmussen' s 脑炎患者被测试抗 NMDA 抗体的存在。测试抗体阳性的患者给予治疗以耗竭抗 NMDA 抗体。

实施例 7 :NMDA 受体抗体在 REM 相关睡眠障碍中的病理学作用

[0137] 测试具有 REM 相关睡眠障碍的患者中抗 NMDA 抗体的存在。测试抗体阳性的患者给予治疗以耗竭抗 NMDA 抗体。

[0001]

序列表

<110> 宾夕法尼亚大学理事会
 费城儿童医院

<120> 用于治疗 and 诊断自身免疫性脑炎或癫痫的方法和组合物

<130> P-9055-PC

<150> 60/837,624
 <151> 2006-08-15

<160> 6

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1
 <211> 1484
 <212> PRT
 <213> Human

<400> 1

Met Lys Pro Arg Ala Glu Cys Cys Ser Pro Lys Phe Trp Leu Val Leu
 1 5 10 15

Ala Val Leu Ala Val Ser Gly Ser Arg Ala Arg Ser Gln Lys Ser Pro
 20 25 30

Pro Ser Ile Gly Ile Ala Val Ile Leu Val Gly Thr Ser Asp Glu Val
 35 40 45

Ala Ile Lys Asp Ala His Glu Lys Asp Asp Phe His His Leu Ser Val
 50 55 60

Val Pro Arg Val Glu Leu Val Ala Met Asn Glu Thr Asp Pro Lys Ser
 65 70 75 80

Ile Ile Thr Arg Ile Cys Asp Leu Met Ser Asp Arg Lys Ile Gln Gly
 85 90 95

Val Val Phe Ala Asp Asp Thr Asp Gln Glu Ala Ile Ala Gln Ile Leu
 100 105 110

Asp Phe Ile Ser Ala Gln Thr Leu Thr Pro Ile Leu Gly Ile His Gly
 115 120 125

Gly Ser Ser Met Ile Met Ala Asp Lys Asp Glu Ser Ser Met Phe Phe
 130 135 140

Gln Phe Gly Pro Ser Ile Glu Gln Gln Ala Ser Val Met Leu Asn Ile
 145 150 155 160

Met Glu Glu Tyr Asp Trp Tyr Ile Phe Ser Ile Val Thr Thr Tyr Phe
 165 170 175

Pro Gly Tyr Gln Asp Phe Val Asn Lys Ile Arg Ser Thr Ile Glu Asn
 180 185 190

Ser Phe Val Gly Trp Glu Leu Glu Glu Val Leu Leu Leu Asp Met Ser
 195 200 205

[0002]

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

[0003]

Leu Thr Ile Asn Glu Glu Arg Ser Glu Val Val Asp Phe Ser Val Pro
 515 520 525

Phe Ile Glu Thr Gly Ile Ser Val Met Val Ser Arg Ser Asn Gly Thr
 530 535 540

Val Ser Pro Ser Ala Phe Leu Glu Pro Phe Ser Ala Asp Val Trp Val
 545 550 555 560

Met Met Phe Val Met Leu Leu Ile Val Ser Ala Val Ala Val Phe Val
 565 570 575

Phe Glu Tyr Phe Ser Pro Val Gly Tyr Asn Arg Cys Leu Ala Asp Gly
 580 585 590

Arg Glu Pro Gly Gly Pro Ser Phe Thr Ile Gly Lys Ala Ile Trp Leu
 595 600 605

Leu Trp Gly Leu Val Phe Asn Asn Ser Val Pro Val Gln Asn Pro Lys
 610 615 620

Gly Thr Thr Ser Lys Ile Met Val Ser Val Trp Ala Phe Phe Ala Val
 625 630 635 640

Ile Phe Leu Ala Ser Tyr Thr Ala Asn Leu Ala Ala Phe Met Ile Gln
 645 650 655

Glu Glu Tyr Val Asp Gln Val Ser Gly Leu Ser Asp Lys Lys Phe Gln
 660 665 670

Arg Pro Asn Asp Phe Ser Pro Pro Phe Arg Phe Gly Thr Val Pro Asn
 675 680 685

Gly Ser Thr Glu Arg Asn Ile Arg Asn Asn Tyr Ala Glu Met His Ala
 690 695 700

Tyr Met Gly Lys Phe Asn Gln Arg Gly Val Asp Asp Ala Leu Leu Ser
 705 710 715 720

Leu Lys Thr Gly Lys Leu Asp Ala Phe Ile Tyr Asp Ala Ala Val Leu
 725 730 735

Asn Tyr Met Ala Gly Arg Asp Glu Gly Cys Lys Leu Val Thr Ile Gly
 740 745 750

Ser Gly Lys Val Phe Ala Ser Thr Gly Tyr Gly Ile Ala Ile Gln Lys
 755 760 765

Asp Ser Gly Trp Lys Arg Gln Val Asp Leu Ala Ile Leu Gln Leu Phe
 770 775 780

Gly Asp Gly Glu Met Glu Glu Leu Glu Ala Leu Trp Leu Thr Gly Ile
 785 790 795 800

Cys His Asn Glu Lys Asn Glu Val Met Ser Ser Gln Leu Asp Ile Asp
 805 810 815

[0004]

Asn Met Ala Gly Val Phe Tyr Met Leu Gly Ala Ala Met Ala Leu Ser
 820 825 830
 Leu Ile Thr Phe Ile Cys Glu His Leu Phe Tyr Trp Gln Phe Arg His
 835 840 845
 Cys Phe Met Gly Val Cys Ser Gly Lys Pro Gly Met Val Phe Ser Ile
 850 855 860
 Ser Arg Gly Ile Tyr Ser Cys Ile His Gly Val Ala Ile Glu Glu Arg
 865 870 875 880
 Gln Ser Val Met Asn Ser Pro Thr Ala Thr Met Asn Asn Thr His Ser
 885 890 895
 Asn Ile Leu Arg Leu Leu Arg Thr Ala Lys Asn Met Ala Asn Leu Ser
 900 905 910
 Gly Val Asn Gly Ser Pro Gln Ser Ala Leu Asp Phe Ile Arg Arg Glu
 915 920 925
 Ser Ser Val Tyr Asp Ile Ser Glu His Arg Arg Ser Phe Thr His Ser
 930 935 940
 Asp Cys Lys Ser Tyr Asn Asn Pro Pro Cys Glu Glu Asn Leu Phe Ser
 945 950 955 960
 Asp Tyr Ile Ser Glu Val Glu Arg Thr Phe Gly Asn Leu Gln Leu Lys
 965 970 975
 Asp Ser Asn Val Tyr Gln Asp His Tyr His His His His Arg Pro His
 980 985 990
 Ser Ile Gly Ser Ala Ser Ser Ile Asp Gly Leu Tyr Asp Cys Asp Asn
 995 1000 1005
 Pro Pro Phe Thr Thr Gln Ser Arg Ser Ile Ser Lys Lys Pro Leu
 1010 1015 1020
 Asp Ile Gly Leu Pro Ser Ser Lys His Ser Gln Leu Ser Asp Leu
 1025 1030 1035
 Tyr Gly Lys Phe Ser Phe Lys Ser Asp Arg Tyr Ser Gly His Asp
 1040 1045 1050
 Asp Leu Ile Arg Ser Asp Val Ser Asp Ile Ser Thr His Thr Val
 1055 1060 1065
 Thr Tyr Gly Asn Ile Glu Gly Asn Ala Ala Lys Arg Arg Lys Gln
 1070 1075 1080
 Gln Tyr Lys Asp Ser Leu Lys Lys Arg Pro Ala Ser Ala Lys Ser
 1085 1090 1095
 Arg Arg Glu Phe Asp Glu Ile Glu Leu Ala Tyr Arg Arg Arg Pro
 1100 1105 1110
 Pro Arg Ser Pro Asp His Lys Arg Tyr Phe Arg Asp Lys Glu Gly

[0005]

| 1115 | 1120 | 1125 |
|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Leu Arg Asp Phe Tyr Leu 1130 | Asp Gln Phe Arg Thr 1135 | Lys Glu Asn Ser 1140 |
| Pro His Trp Glu His Val 1145 | Asp Leu Thr Asp Ile 1150 | Tyr Lys Glu Arg 1155 |
| Ser Asp Asp Phe Lys Arg 1160 | Asp Ser Ile Ser Gly 1165 | Gly Gly Pro Cys 1170 |
| Thr Asn Arg Ser His Ile 1175 | Lys His Gly Thr Gly 1180 | Asp Lys His Gly 1185 |
| Val Val Ser Gly Val Pro 1190 | Ala Pro Trp Glu Lys 1195 | Asn Leu Thr Asn 1200 |
| Val Glu Trp Glu Asp Arg 1205 | Ser Gly Gly Asn Phe 1210 | Cys Arg Ser Cys 1215 |
| Pro Ser Lys Leu His Asn 1220 | Tyr Ser Thr Thr Val 1225 | Thr Gly Gln Asn 1230 |
| Ser Gly Arg Gln Ala Cys 1235 | Ile Arg Cys Glu Ala 1240 | Cys Lys Lys Ala 1245 |
| Gly Asn Leu Tyr Asp Ile 1250 | Ser Glu Asp Asn Ser 1255 | Leu Gln Glu Leu 1260 |
| Asp Gln Pro Ala Ala Pro 1265 | Val Ala Val Thr Ser 1270 | Asn Ala Ser Thr 1275 |
| Thr Lys Tyr Pro Gln Ser 1280 | Pro Thr Asn Ser Lys 1285 | Ala Gln Lys Lys 1290 |
| Asn Arg Asn Lys Leu Arg 1295 | Arg Gln His Ser Tyr 1300 | Asp Thr Phe Val 1305 |
| Asp Leu Gln Lys Glu Glu 1310 | Ala Ala Leu Ala Pro 1315 | Arg Ser Val Ser 1320 |
| Leu Lys Asp Lys Gly Arg 1325 | Phe Met Asp Gly Ser 1330 | Pro Tyr Ala His 1335 |
| Met Phe Glu Met Ser Ala 1340 | Gly Glu Ser Thr Phe 1345 | Ala Asn Asn Lys 1350 |
| Ser Ser Val Pro Thr Ala 1355 | Gly His His His His 1360 | Asn Asn Pro Gly 1365 |
| Gly Gly Tyr Met Leu Ser 1370 | Lys Ser Leu Tyr Pro 1375 | Asp Arg Val Thr 1380 |
| Gln Asn Pro Phe Ile Pro 1385 | Thr Phe Gly Asp Asp 1390 | Gln Cys Leu Leu 1395 |
| His Gly Ser Lys Ser Tyr 1400 | Phe Phe Arg Gln Pro 1405 | Thr Val Ala Gly 1410 |

[0006]

Ala Ser Lys Ala Arg Pro Asp Phe Arg Ala Leu Val Thr Asn Lys
 1415 1420 1425
 Pro Val Val Ser Ala Leu His Gly Ala Val Pro Ala Arg Phe Gln
 1430 1435 1440
 Lys Asp Ile Cys Ile Gly Asn Gln Ser Asn Pro Cys Val Pro Asn
 1445 1450 1455
 Asn Lys Asn Pro Arg Ala Phe Asn Gly Ser Ser Asn Gly His Val
 1460 1465 1470
 Tyr Glu Lys Leu Ser Ser Ile Glu Ser Asp Val
 1475 1480

<210> 2
 <211> 4455
 <212> DNA
 <213> Human

<400> 2
 atgaagccca gagcggagtg ctgttctccc aagtcttggg tgggtgtggc cgtcctggcc 60
 gtgtcaggca gcagagctcg ttctcagaag agcccccca gcattggcat tgctgtcacc 120
 ctctgtggca cttccgacga ggtggccatc aaggatgccc acgagaaaga tgatttccac 180
 catctctccg tggtagcccc ggtggaactg gtagccatga atgagaccga cccaagagc 240
 atcatcaccg gcatctgtga tctcatgtct gaccggaaga tccagggggg ggtgtttgct 300
 gatgacacag accaggaagc catcgcccag atcctcgatt tcatttcagc acagactctc 360
 accccgatcc tgggcatcca cgggggctcc tctatgataa tggcagataa ggatgaatcc 420
 tccatgttct tccagtttgg cccatcaatt gaacagcaag cttccgtaat gctcaacatc 480
 atggaagaat atgactggta catcttttct atcgtcacca cctatttccc tggctaccag 540
 gactttgtaa acaagatccg cagcaccatt gagaatagct tigtgggctg ggagctagag 600
 gaggtcctcc tactggacat gtccttggac gatggagatt ctaagatcca gaatcagctc 660
 aagaaacttc aaagcccat cattcttctt tactgtacca aggaagaagc cacctacatc 720
 tttgaagtgg ccaactcagt agggctgact ggctatggct acacgtggat cgtgcccagt 780
 ctggtggcag gggatacaga cacagtgcct gcggagttcc cactgggct catctctgta 840
 tcatatgatg aatgggacta tggcctcccc gccagagtga gagatggaat tgccataatc 900
 accactgctg cttctgacat gctgtctgag cacagcttca tccctgagcc caaaagcagt 960
 tgttacaaca cccacgagaa gagaatctac cagtccaata tgctaaatag gtatctgatc 1020
 aatgtcactt ttgaggggag gaatttgtcc ttcagtgaag atggctacca gatgcacccc 1080
 aaactggtga taattcttct gaacaaggag aggaagtggg aaagggtggg gaagtggaaa 1140
 gacaagtccc tgcagatgaa gtactatgtg tggccccgaa tgtgtccaga gactgaagag 1200
 caggaggatg accatctgag cattgtgacc ctggaggagg caccatttgt cattgtggaa 1260
 agtgtggacc ctctgagtgg aacctgatg aggaacacag tcccctgcca aaaacgcata 1320
 gtcactgaga ataaaacaga cgaggagccc ggttacatca aaaaatgctg caaggggttc 1380
 tgtattgaca tccttaagaa aatttctaaa tctgtgaagt tcacctatga cctttacctg 1440
 gttaccaatg gcaagcatgg gaagaaaatc aatggaacct ggaatggtat gattggagag 1500

[0007]

| | |
|--|------|
| gtggtcatga agagggccta catggcagtg ggctcactca ccatcaatga ggaacgatcg | 1560 |
| gagggtggtcg acttctctgt gcccttcata gagacaggca tcagtgtcat ggtgtcacgc | 1620 |
| agcaatggga ctgtctcacc ttctgccttc ttagagccat tcagcgtga cgtatgggtg | 1680 |
| atgatgtttg tgatgtctct catcgtctca gccgtggctg tctttgtctt tgagtacttc | 1740 |
| agccctgtgg gttataacag gtgcctcgct gatggcagag agcctgggtg accctctttc | 1800 |
| accatcggca aagctatttg gttgctctgg ggtctgggtg ttaacaactc cgtacctgtg | 1860 |
| cagaacccaa aggggaccac ctccaagatc atggtgtcag tgtgggcctt ctttctgtc | 1920 |
| atcttcctgg ccagctacac tgccaactta gctgccttca tgatccaaga ggaatatgtg | 1980 |
| gaccaggttt ctggcctgag cgacaaaaag ttccagagac ctaatgactt ctcacccct | 2040 |
| ttccgctttg ggaccgtgcc caacggcagc acagagagaa atattcga taactatgca | 2100 |
| gaaatgcatg cctacatggg aaagtccaac cagaggggtg tagatgatgc attgctctcc | 2160 |
| ctgaaaacag ggaactgga tgccttcac tatgatgcag cagtgtgaa ctatatggca | 2220 |
| ggcagagatg aaggctgca gctggtgacc attggcagtg ggaaggtctt tgcttccact | 2280 |
| ggctatggca ttgccatcca aaaagattct ggggtgaagc gccagggtga ccttctatc | 2340 |
| ctgcagctct ttggagatgg ggagatggaa gaactggaag ctctctggct cactggcatt | 2400 |
| tgtcacaatg agaagaatga ggtcatgagc agccagctgg acattgaca catggcaggg | 2460 |
| gtcttctaca tgttgggggc ggccatggct ctacgctca tcacctcat ctgcgaacac | 2520 |
| cttttctatt ggcagtccg acattgcttt atgggtgtct gttctggcaa gcctggcatg | 2580 |
| gtcttctcca tcagcagagg tatctacagc tgcatccatg ggggtggcga cgaggagcgc | 2640 |
| cagtctgtaa tgaactcccc caccgcaacc atgaacaaca cacactcaa catcctgccc | 2700 |
| ctgctgcgca cggccaagaa catggctaac ctgtctgggtg tgaatggctc accgcagagc | 2760 |
| gccctggact tcatccgagc ggagtcattc gtctatgaca tctcagagca ccgccgcagc | 2820 |
| ttcacgcatt ctgactgca atcctacaac aaccgccct gtgaggagaa cctcttcagt | 2880 |
| gactacatca gtgaggtaga gagaacgttc ggaacctgc agctgaagga cagcaacgtg | 2940 |
| taccaagatc actaccacca tcaccaccgg ccccatagta ttggcagtg cagctccatc | 3000 |
| gatgggctct acgactgtga caaccaccc ttaccaccc agtccaggtc catcagcaag | 3060 |
| aagcccctgg acatcggcct cccctctcc aagcacagcc agctcagtga cctgtacggc | 3120 |
| aaattctcct tcaagagcga ccgctacagt ggcacgacg acttgatccg ctccgatgtc | 3180 |
| tctgacatct caaccacac cgtcacctat gggaacatcg agggcaatgc cgccaagagg | 3240 |
| cgtaagcagc aatataagga cagcctgaag aagcggcctg cctcggccaa gtcccgcagg | 3300 |
| gagtttgacg agatcgagct ggcctaccgt cgccgaccgc cccgctcccc tgaccacaag | 3360 |
| cgctacttca gggacaagga agggctacgg gacttctacc tggaccagtt ccgaacaaag | 3420 |
| gagaactcac cccactggga gcacgtagac ctgaccgaca tctacaagga gcggagtgat | 3480 |
| gactttaagc gcgactccat cagcggagga gggcctgta ccaacaggtc tcacatcaag | 3540 |
| cacgggacgg gcgacaaaca cggcgtggtc agcggggctac ctgcacctg ggagaagaac | 3600 |
| ctgaccaacg tggagtggga ggaccgtcc gggggcaact tctgccgag ctgtccctcc | 3660 |
| aagctgcaca actactccac gacggtgacg ggtcagaact cgggcaggca ggctgcate | 3720 |
| cggtgtgagg cttgcaagaa agcaggcaac ctgtatgaca tcagtgagga caactcctg | 3780 |

[0008]

caggaactgg accagccggc tgccccagtg gcggtgacgt caaacgcctc caccactaag 3840
 taccctcaga gcccgactaa ttccaaggcc cagaagaaga accggaacaa actgcgccgg 3900
 cagcactcct acgacacctt cgtggacctg cagaaggaag aagccgcctt ggccccgcgc 3960
 agcgtaagcc tgaagacaa gggccgattc atggatggga gccctacgc ccacatgttt 4020
 gagatgtcag ctggcgagag cacctttgcc aacaacaagt cctcagtgcc cactgccgga 4080
 catcaccacc acaacaaccc cggcggcggg tacatgctca gcaagtcgct ctaccctgac 4140
 cgggtcacgc aaaaccttt catccccact ttgggggacg accagtgcct gctccatggc 4200
 agcaaactct acttctcag gcagcccacg gtggcggggg cgtcgaagc caggccggac 4260
 ttccgggccc ttgtcacaa caagccggtg gtctcggccc ttcattgggc cgtgccagcc 4320
 cgtttccaga aggacatctg tataggaac cagtccaacc cctgtgtgcc taacaacaaa 4380
 aaccccaggg ctttcaatgg ctccagcaat gggcatgttt atgagaaact ttctagtatt 4440
 gagtctgatg tctga 4455

<210> 3
 <211> 1464
 <212> PRT
 <213> Human

<400> 3

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

[0009]

| 180 | 185 | 190 |
|--|-----|-----|
| Asn Ser Phe Val Gly Trp Asp Met Gln Asn Val Ile Thr Leu Asp Thr 195 200 205 | | |
| Ser Phe Glu Asp Ala Lys Thr Gln Val Gln Leu Lys Lys Ile His Ser 210 215 220 | | |
| Ser Val Ile Leu Leu Tyr Cys Ser Lys Asp Glu Ala Val Leu Ile Leu 225 230 235 240 | | |
| Ser Glu Ala Arg Ser Leu Gly Leu Thr Gly Tyr Asp Phe Phe Trp Ile 245 250 255 | | |
| Val Pro Ser Leu Val Ser Gly Asn Thr Glu Leu Ile Pro Lys Glu Phe 260 265 270 | | |
| Pro Ser Gly Leu Ile Ser Val Ser Tyr Asp Asp Trp Asp Tyr Ser Leu 275 280 285 | | |
| Glu Ala Arg Val Arg Asp Gly Ile Gly Ile Leu Thr Thr Ala Ala Ser 290 295 300 | | |
| Ser Met Leu Glu Lys Phe Ser Tyr Ile Pro Glu Ala Lys Ala Ser Cys 305 310 315 320 | | |
| Tyr Gly Gln Met Glu Arg Pro Glu Val Pro Met His Thr Leu His Pro 325 330 335 | | |
| Phe Met Val Asn Val Thr Trp Asp Gly Lys Asp Leu Ser Phe Thr Glu 340 345 350 | | |
| Glu Gly Tyr Gln Val His Pro Arg Leu Val Val Ile Val Leu Asn Lys 355 360 365 | | |
| Asp Arg Glu Trp Glu Lys Val Gly Lys Trp Glu Asn His Thr Leu Ser 370 375 380 | | |
| Leu Arg His Ala Val Trp Pro Arg Tyr Lys Ser Phe Ser Asp Cys Glu 385 390 395 400 | | |
| Pro Asp Asp Asn His Leu Ser Ile Val Thr Leu Glu Glu Ala Pro Phe 405 410 415 | | |
| Val Ile Val Glu Asp Ile Asp Pro Leu Thr Glu Thr Cys Val Arg Asn 420 425 430 | | |
| Thr Val Pro Cys Arg Lys Phe Val Lys Ile Asn Asn Ser Thr Asn Glu 435 440 445 | | |
| Gly Met Asn Val Lys Lys Cys Cys Lys Gly Phe Cys Ile Asp Ile Leu 450 455 460 | | |
| Lys Lys Leu Ser Arg Thr Val Lys Phe Thr Tyr Asp Leu Tyr Leu Val 465 470 475 480 | | |
| Thr Asn Gly Lys His Gly Lys Lys Val Asn Asn Val Trp Asn Gly Met 485 490 495 | | |

[0010]

Ile Gly Glu Val Val Tyr Gln Arg Ala Val Met Ala Val Gly Ser Leu
 500 505 510

Thr Ile Asn Glu Glu Arg Ser Glu Val Val Asp Phe Ser Val Pro Phe
 515 520 525

Val Glu Thr Gly Ile Ser Val Met Val Ser Arg Ser Asn Gly Thr Val
 530 535 540

Ser Pro Ser Ala Phe Leu Glu Pro Phe Ser Ala Ser Val Trp Val Met
 545 550 555 560

Met Phe Val Met Leu Leu Ile Val Ser Ala Ile Ala Val Phe Val Phe
 565 570 575

Glu Tyr Phe Ser Pro Val Gly Tyr Asn Arg Asn Leu Ala Lys Gly Lys
 580 585 590

Ala Pro His Gly Pro Ser Phe Thr Ile Gly Lys Ala Ile Trp Leu Leu
 595 600 605

Trp Gly Leu Val Phe Asn Asn Ser Val Pro Val Gln Asn Pro Lys Gly
 610 615 620

Thr Thr Ser Lys Ile Met Val Ser Val Trp Ala Phe Phe Ala Val Ile
 625 630 635 640

Phe Leu Ala Ser Tyr Thr Ala Asn Leu Ala Ala Phe Met Ile Gln Glu
 645 650 655

Glu Phe Val Asp Gln Val Thr Gly Leu Ser Asp Lys Lys Phe Gln Arg
 660 665 670

Pro His Asp Tyr Ser Pro Pro Phe Arg Phe Gly Thr Val Pro Asn Gly
 675 680 685

Ser Thr Glu Arg Asn Ile Arg Asn Asn Tyr Pro Tyr Met His Gln Tyr
 690 695 700

Met Thr Lys Phe Asn Gln Lys Gly Val Glu Asp Ala Leu Val Ser Leu
 705 710 715 720

Lys Thr Gly Lys Leu Asp Ala Phe Ile Tyr Asp Ala Ala Val Leu Asn
 725 730 735

Tyr Lys Ala Gly Arg Asp Glu Gly Cys Lys Leu Val Thr Ile Gly Ser
 740 745 750

Gly Tyr Ile Phe Ala Thr Thr Gly Tyr Gly Ile Ala Leu Gln Lys Gly
 755 760 765

Ser Pro Trp Lys Arg Gln Ile Asp Leu Ala Leu Leu Gln Phe Val Gly
 770 775 780

Asp Gly Glu Met Glu Glu Leu Glu Thr Leu Trp Leu Thr Gly Ile Cys
 785 790 795 800

[0011]

His Asn Glu Lys Asn Glu Val Met Ser Ser Gln Leu Asp Ile Asp Asn
 805 810 815
 Met Ala Gly Val Phe Tyr Met Leu Ala Ala Ala Met Ala Leu Ser Leu
 820 825 830
 Ile Thr Phe Ile Trp Glu His Leu Phe Tyr Trp Lys Leu Arg Phe Cys
 835 840 845
 Phe Thr Gly Val Cys Ser Asp Arg Pro Gly Leu Leu Phe Ser Ile Ser
 850 855 860
 Arg Gly Ile Tyr Ser Cys Ile His Gly Val His Ile Glu Glu Lys Lys
 865 870 875 880
 Lys Ser Pro Asp Phe Asn Leu Thr Gly Ser Gln Ser Asn Met Leu Lys
 885 890 895
 Leu Leu Arg Ser Ala Lys Asn Ile Ser Ser Met Ser Asn Met Asn Ser
 900 905 910
 Ser Arg Met Asp Ser Pro Lys Arg Ala Ala Asp Phe Ile Gln Arg Gly
 915 920 925
 Ser Leu Ile Met Asp Met Val Ser Asp Lys Gly Asn Leu Met Tyr Ser
 930 935 940
 Asp Asn Arg Ser Phe Gln Gly Lys Glu Ser Ile Phe Gly Asp Asn Met
 945 950 955 960
 Asn Glu Leu Gln Thr Phe Val Ala Asn Arg Gln Lys Asp Asn Leu Asn
 965 970 975
 Asn Tyr Val Phe Gln Gly Gln His Pro Leu Thr Leu Asn Glu Ser Asn
 980 985 990
 Pro Asn Thr Val Glu Val Ala Val Ser Thr Glu Ser Lys Ala Asn Ser
 995 1000 1005
 Arg Pro Arg Gln Leu Trp Lys Lys Ser Val Asp Ser Ile Arg Gln
 1010 1015 1020
 Asp Ser Leu Ser Gln Asn Pro Val Ser Gln Arg Asp Glu Ala Thr
 1025 1030 1035
 Ala Glu Asn Arg Thr His Ser Leu Lys Ser Pro Arg Tyr Leu Pro
 1040 1045 1050
 Glu Glu Met Ala His Ser Asp Ile Ser Glu Thr Ser Asn Arg Ala
 1055 1060 1065
 Thr Cys His Arg Glu Pro Asp Asn Ser Lys Asn His Lys Thr Lys
 1070 1075 1080
 Asp Asn Phe Lys Arg Ser Val Ala Ser Lys Tyr Pro Lys Asp Cys
 1085 1090 1095

[0012]

Ser Glu Val Glu Arg Thr Tyr Leu Lys Thr Lys Ser Ser Ser Pro
 1100 1105 1110
 Arg Asp Lys Ile Tyr Thr Ile Asp Gly Glu Lys Glu Pro Gly Phe
 1115 1120 1125
 His Leu Asp Pro Pro Gln Phe Val Glu Asn Val Thr Leu Pro Glu
 1130 1135 1140
 Asn Val Asp Phe Pro Asp Pro Tyr Gln Asp Pro Ser Glu Asn Phe
 1145 1150 1155
 Arg Lys Gly Asp Ser Thr Leu Pro Met Asn Arg Asn Pro Leu His
 1160 1165 1170
 Asn Glu Glu Gly Leu Ser Asn Asn Asp Gln Tyr Lys Leu Tyr Ser
 1175 1180 1185
 Lys His Phe Thr Leu Lys Asp Lys Gly Ser Pro His Ser Glu Thr
 1190 1195 1200
 Ser Glu Arg Tyr Arg Gln Asn Ser Thr His Cys Arg Ser Cys Leu
 1205 1210 1215
 Ser Asn Met Pro Thr Tyr Ser Gly His Phe Thr Met Arg Ser Pro
 1220 1225 1230
 Phe Lys Cys Asp Ala Cys Leu Arg Met Gly Asn Leu Tyr Asp Ile
 1235 1240 1245
 Asp Glu Asp Gln Met Leu Gln Glu Thr Gly Asn Pro Ala Thr Gly
 1250 1255 1260
 Glu Gln Val Tyr Gln Gln Asp Trp Ala Gln Asn Asn Ala Leu Gln
 1265 1270 1275
 Leu Gln Lys Asn Lys Leu Arg Ile Ser Arg Gln His Ser Tyr Asp
 1280 1285 1290
 Asn Ile Val Asp Lys Pro Arg Glu Leu Asp Leu Ser Arg Pro Ser
 1295 1300 1305
 Arg Ser Ile Ser Leu Lys Asp Arg Glu Arg Leu Leu Glu Gly Asn
 1310 1315 1320
 Phe Tyr Gly Ser Leu Phe Ser Val Pro Ser Ser Lys Leu Ser Gly
 1325 1330 1335
 Lys Lys Ser Ser Leu Phe Pro Gln Gly Leu Glu Asp Ser Lys Arg
 1340 1345 1350
 Ser Lys Ser Leu Leu Pro Asp His Thr Ser Asp Asn Pro Phe Leu
 1355 1360 1365
 His Ser His Arg Asp Asp Gln Arg Leu Val Ile Gly Arg Cys Pro
 1370 1375 1380
 Ser Asp Pro Tyr Lys His Ser Leu Pro Ser Gln Ala Val Asn Asp

[0013]

| | | |
|---|------|------|
| 1385 | 1390 | 1395 |
| Ser Tyr Leu Arg Ser Ser Leu Arg Ser Thr Ala Ser Tyr Cys Ser 1400 1405 1410 | | |
| Arg Asp Ser Arg Gly His Asn Asp Val Tyr Ile Ser Glu His Val 1415 1420 1425 | | |
| Met Pro Tyr Ala Ala Asn Lys Asn Asn Met Tyr Ser Thr Pro Arg 1430 1435 1440 | | |
| Val Leu Asn Ser Cys Ser Asn Arg Arg Val Tyr Lys Lys Met Pro 1445 1450 1455 | | |
| Ser Ile Glu Ser Asp Val 1460 | | |

<210> 4
 <211> 4400
 <212> DNA
 <213> Human

<400> 4
 atgggcagag tgggctattg gaccctgctg gtgctgccgg cccttctggt ctggcgcggt 60
 ccggcgccga gcgcggcggc ggagaagggt ccccccgcgc taaatattgc ggtgatgctg 120
 ggtcacagcc acgacgtgac agagcgcgaa ctctgaacac tgtggggccc cgagcaggcg 180
 gcggggctgc ccctggacgt gaacgtggta gctctgctga tgaaccgcac cgaccccaag 240
 agcctcatca cgcacgtgtg egacctcatg tccggggcac gcatccacgg cctcgtgttt 300
 ggggacgaca cggaccagga ggccgtagcc cagatgctgg attttatctc ctcccacacc 360
 ttcgtcccca tcttgggcat tcatgggggc gcatctatga tcatggctga caaggatccg 420
 acgtctacct tcttcagtt tggagcgtec atccagcagc aagccacggt catgctgaag 480
 atcatgcagg attatgactg gcatgtcttc tcctgggtga ccactatctt ccctggctac 540
 agggaattca tcagcttcgt caagaccaca gtggacaaca gctttgtggg ctgggacatg 600
 cagaatgtga tcacactgga cacttccttt gaggatgcaa agacacaagt ccagctgaag 660
 aagatecact ctctgtcat cttgctctac tgttccaaag acgaggctgt tctcattctg 720
 agtgaggccc gctcccttgg cctcaccggg tatgatttct tctggattgt ccccagcttg 780
 gtctctggga acacggagct catccccaaa gagtttccat cgggactcat ttctgtctcc 840
 tacgatgact gggactacag cctggaggcg agagtgaggg acggcattgg catcctaacc 900
 accgctgcat ctctatgct ggagaagttc tctacatcc cegaggccaa ggcagctgc 960
 tacgggcaga tggagaggcc agaggtcccg atgcacacct tgcaccatt tatggtcaat 1020
 gttacatggg atggcaaaga ctatccttc actgaggaag gctaccaggt gcacccag 1080
 ctggtggtga ttgtgctgaa caaagaccgg gaatgggaaa aggtgggcaa gtgggagAAC 1140
 catacgtga gcctgaggca cggcgtgtgg cccagggtaca agtccttctc cgactgtgag 1200
 ccggatgaca accatctcag catcgtcacc ctggaggagg cccattcgt catcgtggaa 1260
 gacatagacc ccctgaccga gacgtgtgtg aggaacaccg tgccatgtcg gaagttcgtc 1320
 aaaatcaaca attcaaccaa tgaggggatg aatgtgaaga aatgctgcaa ggggttctgc 1380
 attgatattc tgaagaagct ttccagaact gtgaagttaa cttacgacct ctatctggtg 1440

[0014]

| | |
|--|------|
| accaatggga agcatggcaa gaaagttaac aatgtgtgga atggaatgat cggatgaagt | 1500 |
| gtctatcaac gggcagtcac ggcagttggc tcgctcacca tcaatgagga acgttctgaa | 1560 |
| gtggtggact tctctgtgcc ctttgtggaa acgggaatca gtgtcatggt ttcaagaagt | 1620 |
| aatggcaccg tctcaccttc tgcttttcta gaaccattca ggcctctgt ctgggtgatg | 1680 |
| atgtttgtga tgctgctcat tgtttctgcc atagctgttt ttgtctttga atacttcagc | 1740 |
| cctgttggat acaacagaaa cttagccaaa gggaaagcac cccatgggcc ttcttttaca | 1800 |
| attggaaaag ctatatggct tctttgggac ctgggtgtca ataactcctg gcctgtccag | 1860 |
| aatcctaaag ggaccaccag caagatcatg gtatctgtat gggccttctt cgctgtcata | 1920 |
| ttcctggcta gctacacagc caatctggct gccttcatga tccaagagga atttgtggac | 1980 |
| caagtgaccg gcctcagtg caaaaagttt cagagacctc atgactatc cccacctttt | 2040 |
| cgatttggga cagtgccctaa tggaagcacg gagagaaaca ttcggaataa ctatccctac | 2100 |
| atgcatcagt acatgaccaa atttaatcag aaaggagtag aggacgcctt ggtcagcctg | 2160 |
| aaaacgggga agctggacgc tttcatctac gatgccgacg tcttgaatta caaggctggg | 2220 |
| agggatgaag gctgcaagct ggtgaccatc gggagtgggt acatctttgc caccaccggt | 2280 |
| tatggaattg ccttcagaa aggcctctct tggaagaggc agatcgacct ggccttgctt | 2340 |
| cagtttgtgg gtgatggtga gatggaggag ctggagacct tgtggtcac tgggatctgc | 2400 |
| cacaacgaga agaacgaggt gatgagcagc cagctggaca ttgacaacat ggcgggcgta | 2460 |
| ttctacatgc tggtgccgc catggccctt agcctcatca cttcatctg ggagcacctc | 2520 |
| ttctactgga agctgcgctt ctgtttcacg ggcgtgtgct ccgaccggcc tgggttgctc | 2580 |
| ttctccatca gcaggggcat ctacagctgc attcatggag tgcacattga agaaaagaag | 2640 |
| aagtctccag acitcaatct gacgggatcc cagagcaaca tgttaaaact cctccggtca | 2700 |
| gccaaaaaca ttccagcat gtccaacatg aactcctcaa gaatggactc acccaaaaga | 2760 |
| gctgctgact tcatccaaag aggttcctc atcatggaca tggtttcaga taaggggaat | 2820 |
| ttgatgtact cagacaacag gtcctttcag gggaaagaga gcatttttg agacaacatg | 2880 |
| aacgaactcc aacatttgt ggccaaccgg cagaaggata acctcaataa ctaigtatc | 2940 |
| cagggacaac atcctcttac tctcaatgag tccaacccta acacggtgga ggtggccgtg | 3000 |
| agcacagaat ccaaagcga ctctagacct cggcagctgt ggaagaaatc cgtggattcc | 3060 |
| atacgccagg atcactatc ccagaatcca gtctcccaga gggatgaggc aacagcagag | 3120 |
| aataggacct actccctaaa gagccctagg tatcttcag aagagatggc cactctgac | 3180 |
| atctcagaaa cgtcaaatcg ggccacgtgc cacaggaac ctgacaacag taagaaccac | 3240 |
| aaaaccaagg acaactttaa aaggtcagtg gcctccaaat acccaagga ctgtagttag | 3300 |
| gtcgagcga cctacctgaa aaccaaatca agctccccta gagacaagat ctacactata | 3360 |
| gatggtgaga aggagcctgg ttccactta gatccacccc agtttgttga aaatgtgacc | 3420 |
| ctgcccgaga acgtggactt cccggacccc taccaggatc ccagtgaaa cttccgcaag | 3480 |
| gggactcca cgctgccaat gaaccggaac cccttgata atgaagaggg gctttccaac | 3540 |
| aacgaccagt ataaactcta ctccaagcac ttcacctga aagacaaggg ttccccgcac | 3600 |
| agtgagacca gcgagcgata ccggcagaac tccacgact gcagaagctg cttttccaac | 3660 |
| atgcccacct attcaggcca ctccacctg aggtcccct tcaagtgca tgctgctg | 3720 |
| cggatgggga acctctatga catcgatgaa gaccagatgc ttcaggagac aggtaacca | 3780 |

[0015]

gccaccgggg agcaggctcta ccagcaggac tgggcacaga acaatgccct tcaattacaa 3840
 aagaacaagc taaggattag ccgtcagcat tcctacgata acattgtcga caaacctagg 3900
 gagctagacc ttagcaggcc ctcccgagc ataagcctca aggacaggga acggcttctg 3960
 gagggaaatt tttacggcag cctgtttagt gtcccctcaa gcaaactctc ggggaaaaaa 4020
 agctcccttt tcccccaagg tctggaggac agcaagagga gcaagtctct cttgccagac 4080
 cacacctccg ataacccttt cctccactcc cacagggatg accaacgctt ggttattggg 4140
 agatgccctt cggaccctta caaacactcg ttgccatccc aggcggtgaa tgacagctat 4200
 cttcggctgt ccttgaggtc aacggcatcg tactgttcca gggacagtcg ggccacaat 4260
 gatgtgtata tttcggagca tgttatgcct tatgtgcaa ataagaataa tatgtactct 4320
 acccccaggg ttttaaatc ctgcagcaat agacgcgtgt acaagaaaat gcctagtatc 4380
 gaatctgatg tttaaaaatc 4400

<210> 5
 <211> 907
 <212> PRT
 <213> Human

<400> 5

Arg Gly Gln Gly Gly Asp Thr Arg Ser Lys Gly Thr Arg Gln Pro Glu
1 5 10 15

Pro Pro Gly Ala Ser Arg Asp Pro Ala Arg Ser Cys Trp Asp Pro Pro
20 25 30

Val Asp Met Gly Gly Ala Leu Gly Pro Ala Leu Leu Leu Thr Ser Leu
35 40 45

Phe Gly Ala Trp Ala Gly Leu Gly Pro Gly Gln Gly Glu Gln Gly Met
50 55 60

Thr Val Ala Val Val Phe Ser Ser Ser Gly Pro Pro Gln Ala Gln Phe
65 70 75 80

Arg Ala Arg Leu Thr Pro Gln Ser Phe Leu Asp Leu Pro Leu Glu Ile
85 90 95

Gln Pro Leu Thr Val Gly Val Asn Thr Thr Asn Pro Ser Ser Leu Leu
100 105 110

Thr Gln Ile Cys Gly Leu Leu Gly Ala Ala His Val His Gly Ile Val
115 120 125

Phe Glu Asp Asn Val Asp Thr Glu Ala Val Ala Gln Ile Leu Asp Phe
130 135 140

Ile Ser Ser Gln Thr His Val Pro Ile Leu Ser Ile Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160

Ala Val Val Leu Thr Pro Lys Glu Pro Gly Ser Ala Phe Leu Gln Leu
165 170 175

Gly Val Ser Leu Glu Gln Gln Leu Gln Val Leu Phe Lys Val Leu Glu
180 185 190

[0016]

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

[0017]

Lys Lys Leu Ala Arg Val Val Lys Phe Ser Tyr Asp Leu Tyr Leu Val
 500 505 510

Thr Asn Gly Lys His Gly Lys Arg Val Arg Gly Val Trp Asn Gly Met
 515 520 525

Ile Gly Glu Val Tyr Tyr Lys Arg Ala Asp Met Ala Ile Gly Ser Leu
 530 535 540

Thr Ile Asn Glu Glu Arg Ser Glu Ile Val Asp Phe Ser Val Pro Phe
 545 550 555 560

Val Glu Thr Gly Ile Ser Val Met Val Ala Arg Ser Asn Gly Thr Val
 565 570 575

Ser Pro Ser Ala Phe Leu Glu Pro Tyr Ser Pro Ala Val Trp Val Met
 580 585 590

Met Phe Val Met Cys Leu Thr Val Val Ala Ile Thr Val Phe Met Phe
 595 600 605

Glu Tyr Phe Ser Pro Val Ser Tyr Asn Gln Asn Leu Thr Arg Gly Lys
 610 615 620

Lys Ser Gly Gly Pro Ala Phe Thr Ile Gly Lys Ser Val Trp Leu Leu
 625 630 635 640

Trp Ala Leu Val Phe Asn Asn Ser Val Pro Ile Glu Asn Pro Arg Gly
 645 650 655

Thr Thr Ser Lys Ile Met Val Leu Val Trp Ala Phe Phe Ala Val Ile
 660 665 670

Phe Leu Ala Ser Tyr Thr Ala Asn Leu Ala Ala Phe Met Ile Gln Glu
 675 680 685

Gln Tyr Ile Asp Thr Val Ser Gly Leu Ser Asp Lys Lys Phe Gln Arg
 690 695 700

Pro Gln Asp Gln Tyr Pro Pro Phe Arg Phe Gly Thr Val Pro Asn Gly
 705 710 715 720

Ser Thr Glu Arg Asn Ile Arg Ser Asn Tyr Arg Asp Met His Thr His
 725 730 735

Met Val Lys Phe Asn Gln Arg Ser Val Glu Asp Ala Leu Thr Ser Leu
 740 745 750

Lys Met Gly Lys Leu Asp Ala Phe Ile Tyr Asp Ala Ala Val Leu Asn
 755 760 765

Tyr Met Ala Gly Lys Asp Glu Gly Cys Lys Leu Val Thr Ile Gly Ser
 770 775 780

Gly Lys Val Phe Ala Thr Thr Gly Tyr Gly Ile Ala Met Gln Lys Asp
 785 790 795 800

[0018]

Ser His Trp Lys Arg Ala Ile Asp Leu Ala Leu Leu Gln Phe Leu Gly
805 810 815

Asp Gly Glu Thr Gln Lys Leu Glu Thr Val Trp Leu Ser Gly Ile Cys
820 825 830

Gln Asn Glu Lys Asn Glu Val Met Ser Ser Lys Leu Asp Ile Asp Asn
835 840 845

Met Ala Gly Val Phe Tyr Met Leu Leu Val Ala Met Gly Leu Ala Leu
850 855 860

Leu Val Phe Ala Trp Glu His Leu Val Tyr Trp Lys Leu Arg His Ser
865 870 875 880

Val Pro Asn Ser Ser Gln Leu Asp Phe Leu Leu Ala Phe Ser Arg Val
885 890 895

Gly Ala His Pro Ser Pro His Arg Pro Lys Phe
900 905

<210> 6
<211> 2724
<212> DNA
<213> Human

<400> 6
cgcgggcagg gcggggacac gcggagcaaa ggcacccggc aacctgaacc cccaggtgcg 60
tcccgcgacc ctgcaaggag ctgctgggac cctccggtgg acatgggtgg ggccccgggg 120
ccggccctgt tgetcaacct gctcttcggt gcctgggcag ggctgggtcc ggggcagggc 180
gagcagggca tgacggtggc cgtggtgttt agcagctcag ggccgcccc ggcccagttc 240
cgtgcccgcc tcacccccca gagcttcctg gaacctcccc tggagatcca gccgctcaca 300
gttggggtca acaccaccaa ccccagcagc ctctcacc agatctgcgg cctcctgggt 360
gctgcccag tccacggcat tgtctttgag gacaacgtg acaccgagge ggtggcccag 420
atccttgact tcatectctc ccagaccat gtgccatcc tcagcatcag cggaggtctt 480
gctgtggtcc tcacccccaa ggagccgggc tccgccttc tgcagctggg cgtgtccctg 540
gagcagcagc tgcaggtgct gttcaaggtg ctggaagagt acgactggag cgccttcgcc 600
gtcatcacca gcctgcaccc gggccacgcg ctcttcctgg agggcgtgcg cgccgtcgcc 660
gacgccagcc acgtgagttg gcggctgctg gacgtggta cgctggagct gggccccgga 720
gggcccgcgc cgcgcacgca gcgcctgctg ccccagctcg acgcgcccg gtttgtggcc 780
taetgctcgc gcgaggagge cgaggtgctc ttcgccgagg cggcgcagge cggctctggtg 840
gggccccgcc acgtgtggct ggtgcccac ctggcgtgg gcagcaccga tgcgcccc 900
gccaccttcc ccgtgggcct catcagcgtc gtcaccgaga gctggcgct cagcctgcgc 960
cagaaggtgc gcgacggcgt ggccattctg gccctgggcg cccacagta ctggcgccag 1020
catggaacc tgccagcccc ggccggggac tgccgtgttc acctgggccc cgtcagccct 1080
gcccgggagg cttctacag gcaacctactg aatgtcacct gggagggccc agacttctcc 1140
ttcagccctg gtgggtacct ggtccagccc accatggtgg tgatgcct caaccggcac 1200
cgctctggg agatggtggg gcgctgggag catggcgtcc tatacatgaa gtaccccgctg 1260
tggcctcgct acagtgcctc tctgcagcct gtggtggaca gtcggcacct gacggtggcc 1320

[0019]

| | |
|--|------|
| acgctggaag agcggccctt tgtcatcgtg gagagccctg accctggcac aggaggctgt | 1380 |
| gtccccaca ccgtgccctg ccgcaggcag agcaaccaca ccttcagcag cggggacgtg | 1440 |
| gccccctaca ccaagctctg ctgtaagga ttctgcatcg acatcctcaa gaagctggcc | 1500 |
| agagtggca aattctccta cgacctgtac ctggtgacca acggcaagca tggcaagcgg | 1560 |
| gtgcgcggcg tatggaacgg catgattggg gaggtgtact acaagcgggc agacatggcc | 1620 |
| atcggctccc tcaccatcaa tgaggaacgc tccgagatcg tagacttctc tgtacccttt | 1680 |
| gtggagacgg gcatcagtgt gatggtggct cgcagcaatg gcaccgtctc cccctcggcc | 1740 |
| ttcttggagc catatagccc tgcagtgtgg gtgatgatgt ttgtcatgtg cctcactgtg | 1800 |
| gtggccatca ccgtcttcat gttcgagtac ttcagccctg tcagctacaa ccagaacctc | 1860 |
| accagaggca agaagtccgg gggcccagct ttcactatcg gcaagtccgt gtggctgctg | 1920 |
| tgggcgctgg tcttcaacaa ctcagtgcc atcgagaacc cgcggggcac caccagcaag | 1980 |
| atcatggttc tggcttgggc cttctttgct gtcacttcc tcgccagcta cacggccaac | 2040 |
| ctggccgctt tcgatgcca agagcaatac atcgacactg tgtcgggcct cagtgacaag | 2100 |
| aagtttcagc ggctcaaga tcagtacca ctttccgct tcggcacggt gcccaacggc | 2160 |
| agcacggagc ggaacatccg cagtaactac cgtgacatgc acaccacat ggtcaagttc | 2220 |
| aaccagcgtc cggtgaggga cgcgctcacc agcctcaaga tggggaagct ggatgccttc | 2280 |
| atctatgatg ctgctgtcct caactacatg gcaggcaagg acgagggtg caagctggtc | 2340 |
| accattgggt ctggcaaggt ctttgctacc actggctacg gcatcgccat gcagaaggac | 2400 |
| tcccactgga agcgggcat agacctggcg ctcttgcaat tcctggggga cggagagaca | 2460 |
| cagaaactgg agacagtgtg gctctcaggg atctgccaga atgagaagaa cgaggtgatg | 2520 |
| agcagcaagc tggacatcga caacatggca ggcgtcttct acatgctgct ggtggccatg | 2580 |
| gggctggccc tgcctggtctt cgcctgggag cacctggtct actggaagct gcgccactcg | 2640 |
| gtgccaact catcccagct ggacttctct ctggctttca gcagggtggg tgcccacccc | 2700 |
| tccccacaca ggccaaagtt ttaa | 2724 |

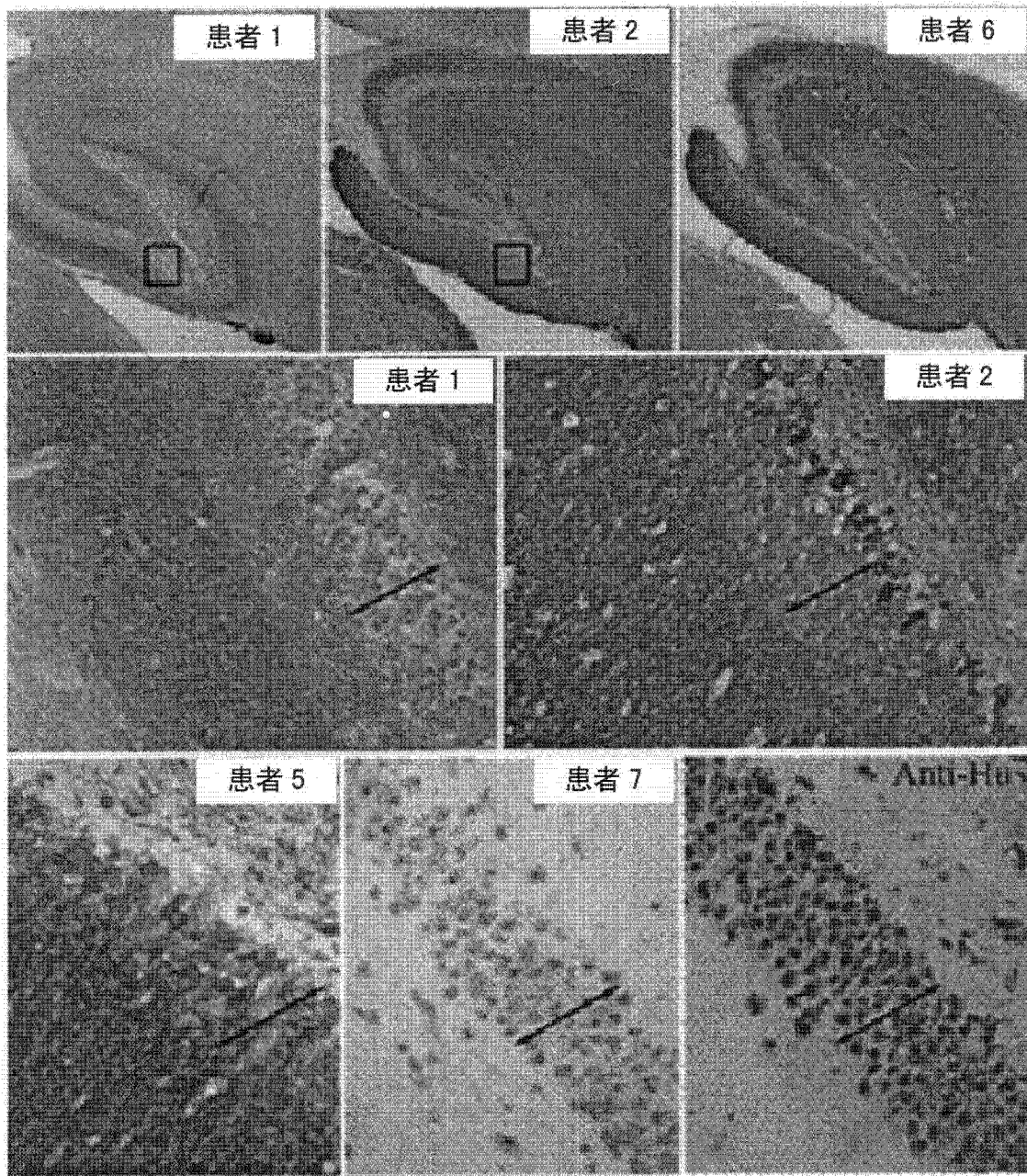


图 1

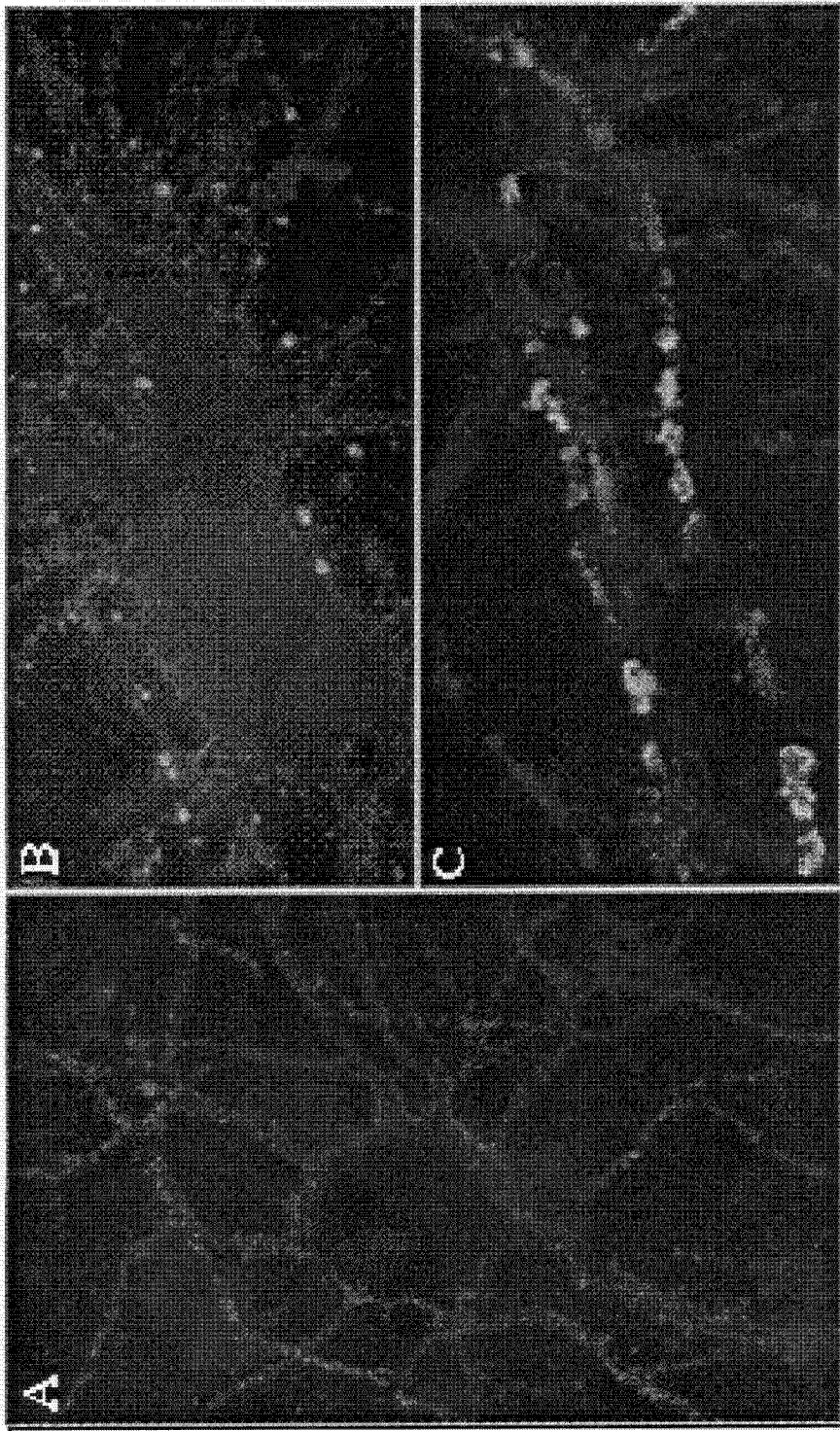


图 2

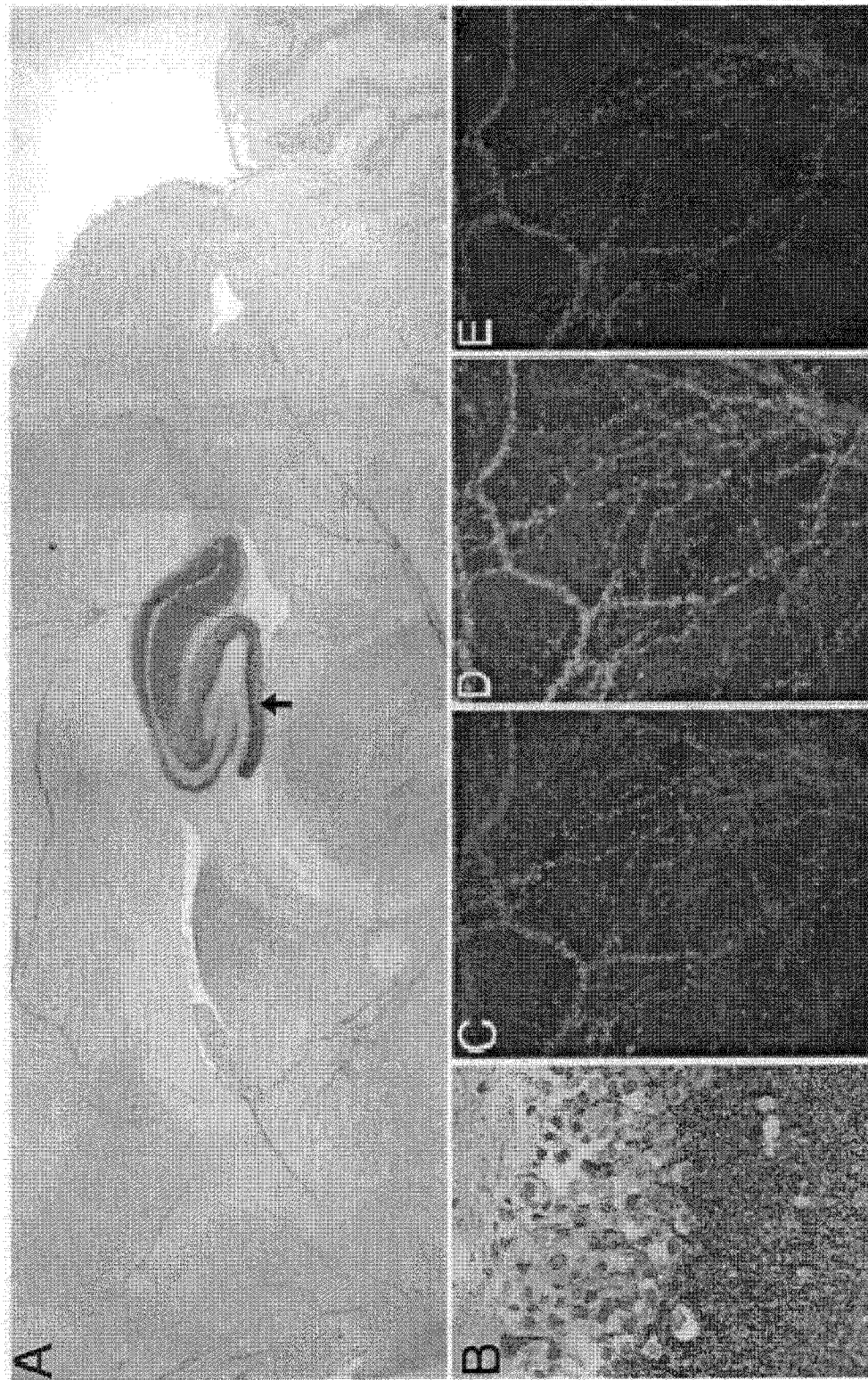


图 3

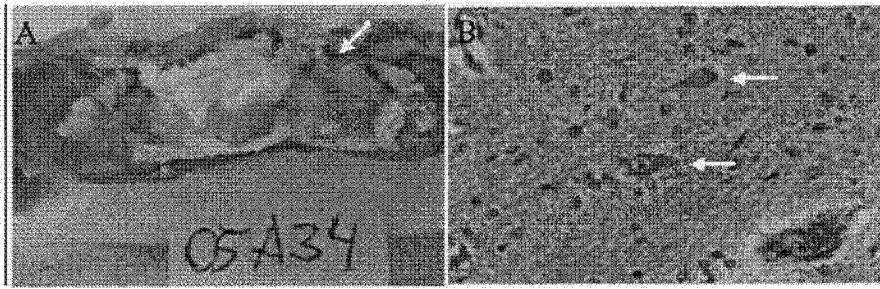


图 4

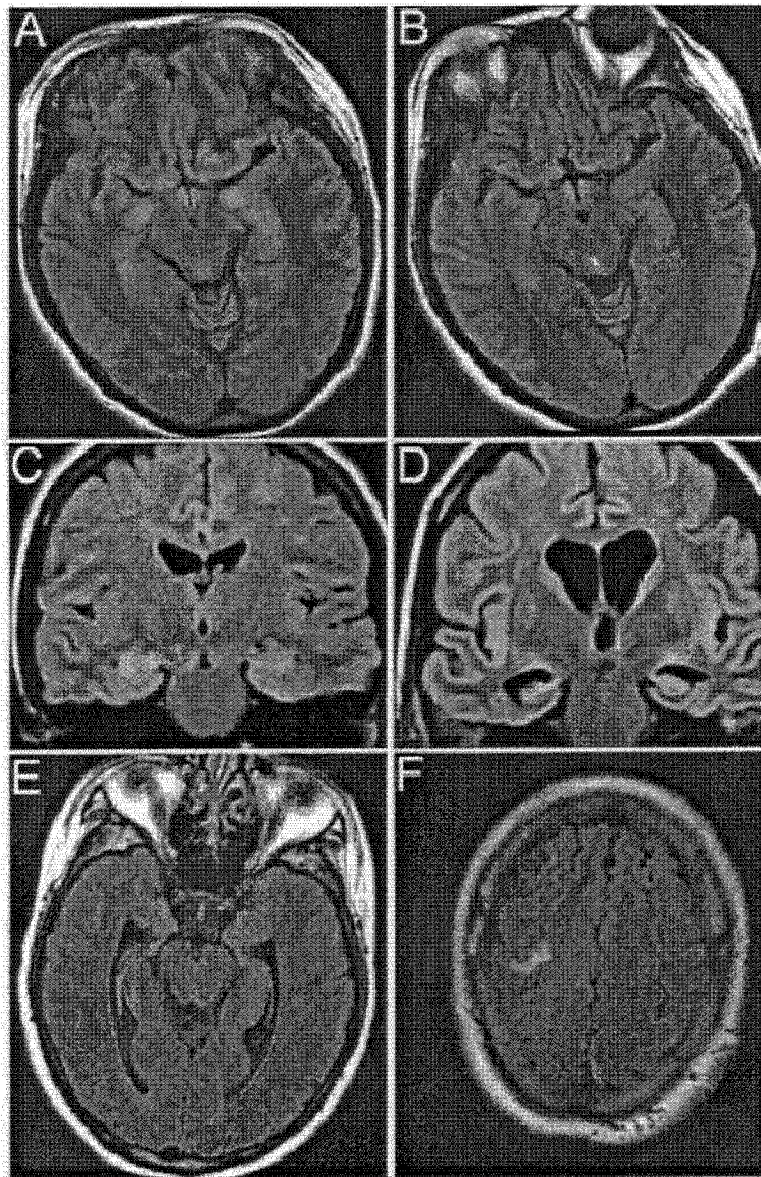


图 5

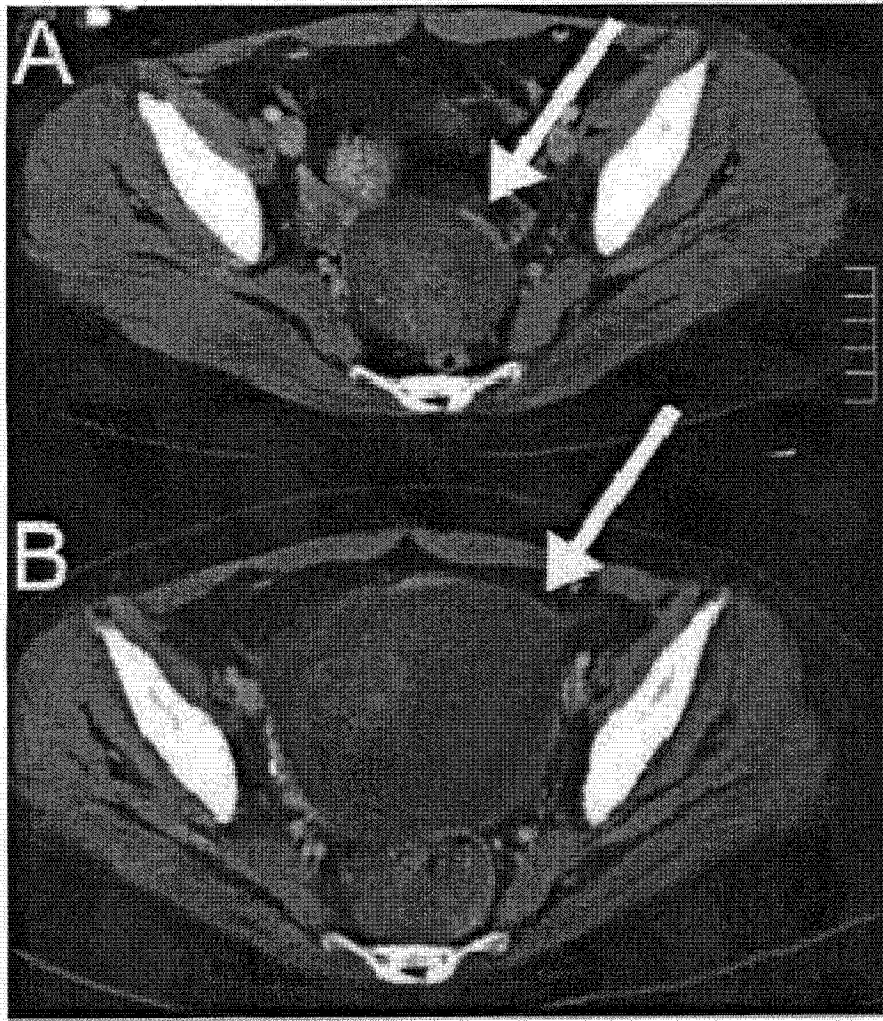


图 6

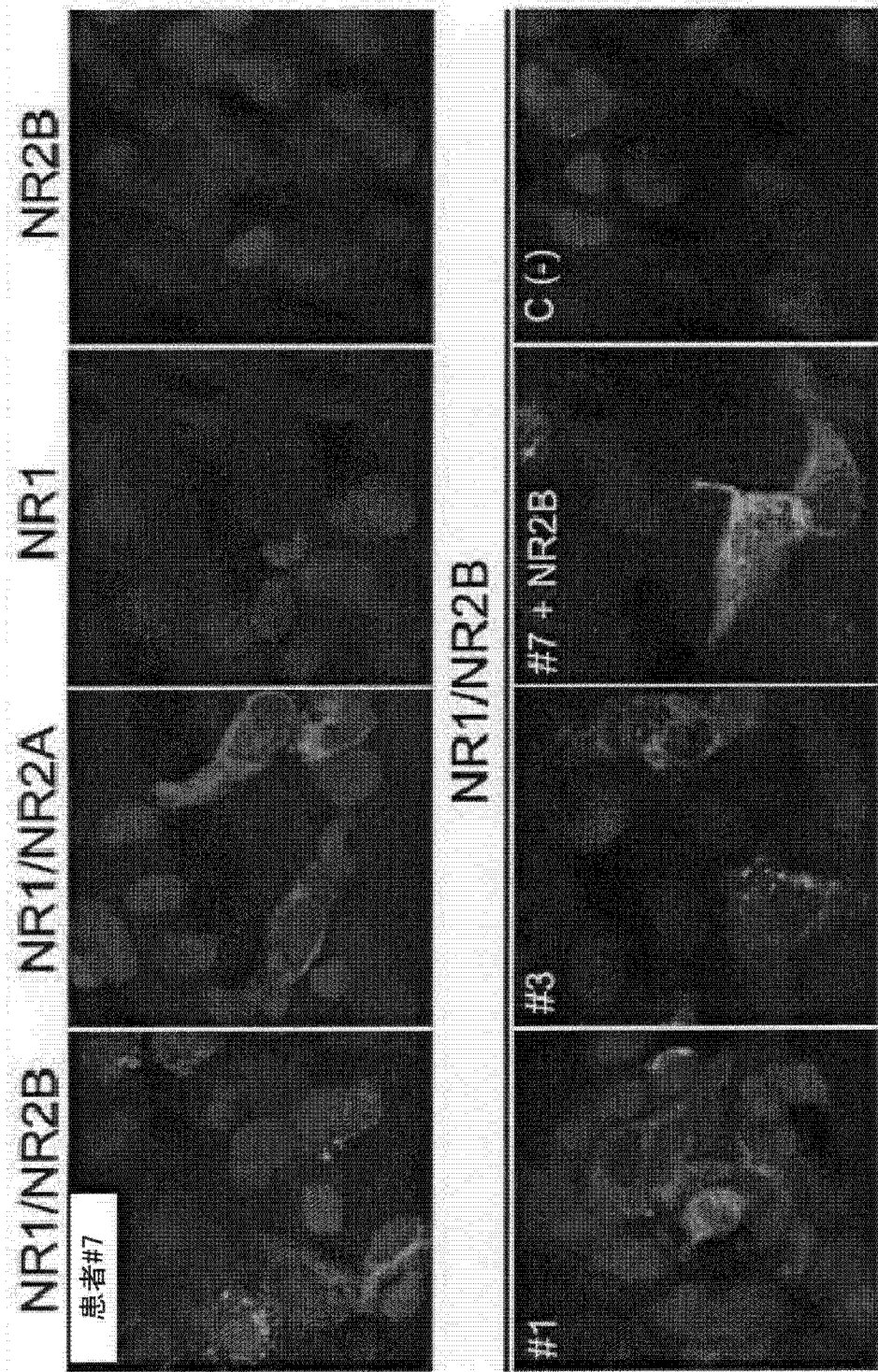


图 7

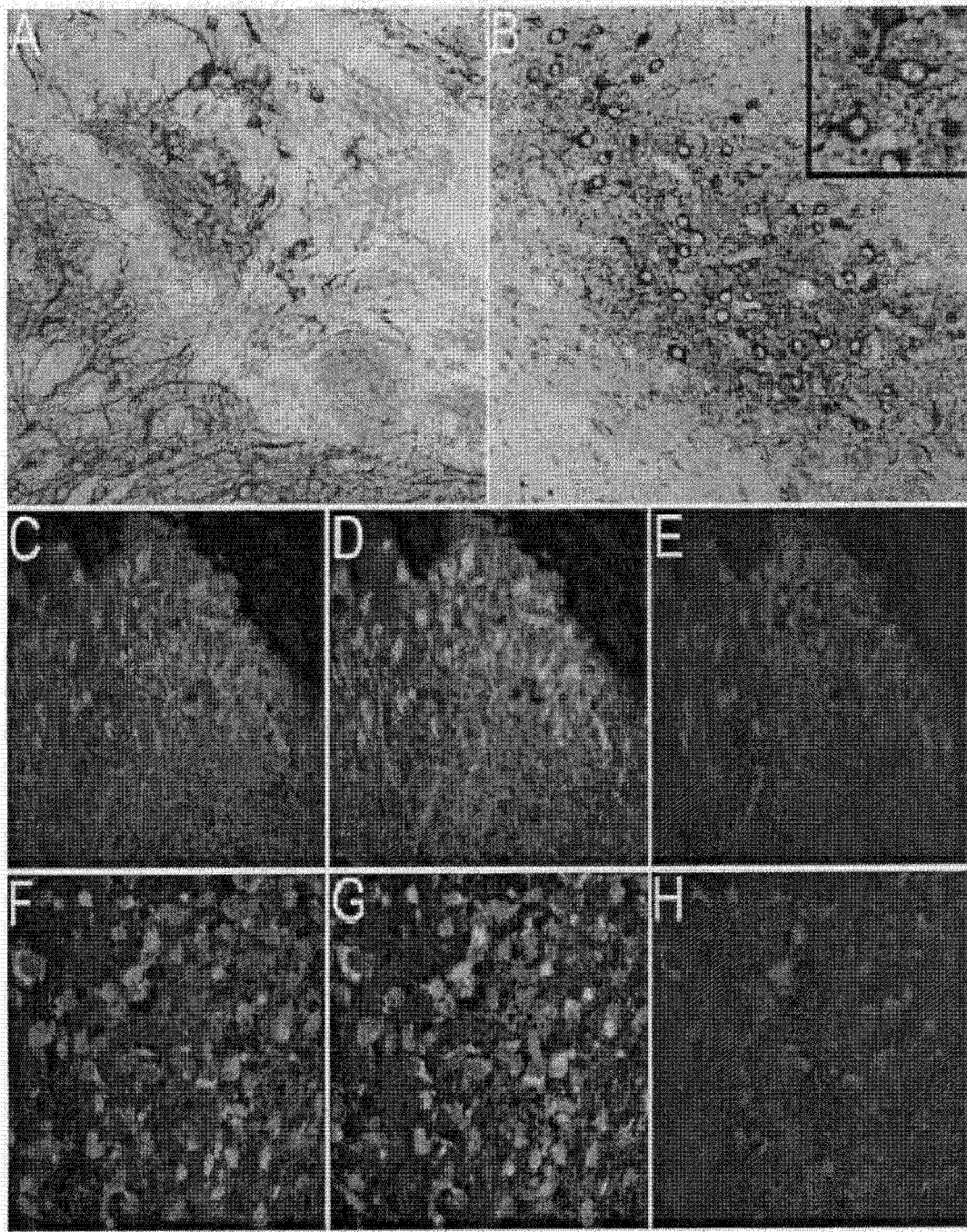


图 8

| | | | |
|----------------|--|---------|------------|
| 专利名称(译) | 用于治疗 and 诊断自身免疫性脑炎或癫痫的方法和组合物 | | |
| 公开(公告)号 | CN101606062B | 公开(公告)日 | 2013-11-13 |
| 申请号 | CN200780038351.X | 申请日 | 2007-08-15 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 宾夕法尼亚大学 费城儿童医院 | | |
| 申请(专利权)人(译) | 宾夕法尼亚大学理事会 费城儿童医院 | | |
| 当前申请(专利权)人(译) | 宾夕法尼亚大学理事会 费城儿童医院 | | |
| [标]发明人 | J达尔莫 M罗森菲尔德 DR林奇 | | |
| 发明人 | J·达尔莫 M·罗森菲尔德 D·R·林奇 | | |
| IPC分类号 | G01N33/53 A61K35/30 A61K39/395 A61K35/24 C07K14/00 C07K16/00 | | |
| CPC分类号 | G01N2800/28 G01N33/564 G01N2800/2857 G01N2333/70571 G01N33/574 | | |
| 代理人(译) | 林晓红 | | |
| 审查员(译) | 胡晓佳 | | |
| 优先权 | 60/837624 2006-08-15 US | | |
| 其他公开文献 | CN101606062A | | |
| 外部链接 | Espacenet SIPO | | |

摘要(译)

本发明提供了诊断或确定对象中的自身免疫性脑炎或癫痫的原因和诊断对象中的肿瘤的方法，包括测试对象的体液中的NMDA受体的NR亚基的抗体的步骤。

