



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102971631 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 13

(21) 申请号 201180024137. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 06. 14

G01N 33/68(2006. 01)

(30) 优先权数据

G01N 33/53(2006. 01)

2010-279005 2010. 12. 15 JP

G01N 33/564(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 11. 14

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2011/063563 2011. 06. 14

(87) PCT申请的公布数据

W02012/081271 JA 2012. 06. 21

(71) 申请人 株式会社凯蒂生物

地址 日本千叶县

(72) 发明人 津坂宪政

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 杨宏军

权利要求书 1 页 说明书 7 页

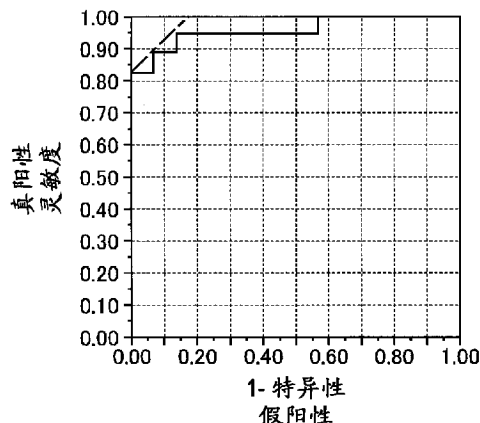
序列表 24 页 附图 2 页

(54) 发明名称

类风湿性关节炎的检查方法及类风湿性关节炎检查用试剂盒

(57) 摘要

本发明涉及新型的类风湿性关节炎的检查方法、及用于该检查方法的类风湿性关节炎检查用试剂盒。本发明涉及的类风湿性关节炎的检查方法的特征在于,包括测定受试动物的血浆中或血清中的踝蛋白量的步骤。该测定例如可利用使用了与踝蛋白结合的抗体的免疫学手段进行。本发明涉及的类风湿性关节炎检查用试剂盒用于在上述检查方法中使用,例如,包含固定有与踝蛋白结合的抗体的固相载体。



1. 一种类风湿性关节炎的检查方法,其中,包括测定受试动物的血浆中或血清中的踝蛋白量的步骤。
2. 如权利要求 1 所述的类风湿性关节炎的检查方法,其中,进一步包括从由所述受试动物采集的血液中得到血浆或血清的步骤。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的类风湿性关节炎的检查方法,其中,使用与踝蛋白结合的抗体,测定所述血浆中或血清中的踝蛋白量。
4. 如权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的类风湿性关节炎的检查方法,其中,所述受试动物是人。
5. 如权利要求 1 ~ 4 中任一项所述的类风湿性关节炎的检查方法,是为了诊断类风湿性关节炎或判断类风湿性关节炎治疗药的治疗效果而进行的。
6. 一种类风湿性关节炎检查用试剂盒,用于在权利要求 1 ~ 5 中任一项所述的类风湿性关节炎的检查方法中使用。
7. 权利要求 6 所述的类风湿性关节炎检查用试剂盒,包含固定有与踝蛋白结合的抗体的固相载体。

## 类风湿性关节炎的检查方法及类风湿性关节炎检查用试剂盒

### 技术领域

[0001] 本发明涉及类风湿性关节炎的检查方法、及用于该检查方法的类风湿性关节炎检查用试剂盒。

### 背景技术

[0002] 类风湿性关节炎 (Rheumatoid Arthritis:RA) 是以关节的滑膜组织为病变主要部位的慢性炎症性疾病,患病率占人口的约1%。类风湿性关节炎,在其初期导致滑膜炎,随后侵袭软骨/骨,恶化时关节被破坏发生变形。另外,症状的经过而言,有关节炎反复缓解/复发、痊愈例或急速恶化例等多种情况。

[0003] 虽然类风湿性关节炎的诊断主要通过症状来进行,但近年来,以患者血清中所含的自身抗体为标志物的诊断方法受到关注。作为这样的自身抗体,已知有类风湿因子 (rheumatoid factor) (针对变性 IgG 的自身抗体)、抗环状瓜氨酸化肽抗体 (抗 CCP 抗体) 等 (参见非专利文献 1)。

[0004] 然而,在迄今为止的报道中,类风湿因子的灵敏度为 75 ~ 80%、特异性为 50 ~ 70%,抗 CCP 抗体的灵敏度为 50 ~ 75%、特异性为 85 ~ 95%,不一定能满足需要 (参见非专利文献 2、3)。

[0005] 非专利文献 1 :Martinus A. M. 等, Arthritis Res. Ther. ,4 :87-93,2002

[0006] 非专利文献 2 :Avouac J. 等, Ann. Rheum. Dis. 65 :845-851,2006

[0007] 非专利文献 3 :van Venrooij WJ. 等 Ann. N. Y. Acad. Sci. 1143 :268-285,2008

### 发明内容

[0008] 因此,本发明的目的在于,基于探索迄今未知的新型标志物从而发现的新型标志物,提供类风湿性关节炎的检查方法及类风湿性关节炎检查用试剂盒。

[0009] 已知在类风湿性关节炎患者中,血中的淋巴细胞被活化、与血管内皮细胞的细胞附着亢进,同时淋巴细胞游走也发生亢进,结果导致淋巴细胞浸润至血管外,该浸润淋巴细胞引起多种炎症。因此,本发明人在探索新型标志物时,着眼于主要集中在细胞与基质附着区域、尤其是淋巴细胞内细胞附着区域表达的作为高分子细胞骨架蛋白质的踝蛋白 (Talin)。

[0010] 踝蛋白是由包含 FERM 区域的分子量 47kDa 的 N 末端区域、和由一束  $\alpha$  螺旋形成的分子量 190kDa 的 C 末端区域构成的蛋白质。FERM 区域从 N 末端侧进一步分为 F1 结构域 (domain)、F2 结构域、F3 结构域三个亚区域。已知:在生物体内被钙蛋白酶 (Calpain) 剪切下的 N 末端区域的多肽其中 F3 结构域与整联蛋白  $\beta$  亚基结合,增强整联蛋白的从细胞内向细胞外的信号传递,使细胞附着或细胞游走亢进。

[0011] 本发明人对类风湿性关节炎患者的血浆或血清中踝蛋白的存在进行了研究。结果意外地发现,类风湿性关节炎患者中,踝蛋白在血浆或血清中以优势地位存在。而且发现,

当通过类风湿性关节炎治疗药实现类风湿性关节炎的低疾病活动性或缓解时, 踝蛋白量显著降低。

[0012] 本发明是基于上述见解完成的, 具体如下所述。

[0013] (1) 一种类风湿性关节炎的检查方法, 其中, 包括测定受试动物的血浆中或血清中的踝蛋白量的步骤。

[0014] (2) 上述 (1) 所述的类风湿性关节炎的检查方法, 其中, 进一步包括从由上述受试动物采集的血液中得到血浆或血清的步骤。

[0015] (3) 上述 (1) 或 (2) 所述的类风湿性关节炎的检查方法, 其中, 使用与踝蛋白结合的抗体, 测定上述血浆中或血清中的踝蛋白量。

[0016] (4) 上述 (1) ~ (3) 中任一项所述的类风湿性关节炎的检查方法, 其中, 上述受试动物是人。

[0017] (5) 上述 (1) ~ (4) 中任一项所述的类风湿性关节炎的检查方法, 是为了诊断类风湿性关节炎或判断类风湿性关节炎治疗药的治疗效果而进行的。

[0018] (6) 一种类风湿性关节炎检查用试剂盒, 用于在上述 (1) ~ (5) 中任一项所述的类风湿性关节炎的检查方法中使用。

[0019] (7) 上述 (6) 所述的类风湿性关节炎检查用试剂盒, 包含固定有与踝蛋白结合的抗体的固相载体。

[0020] 通过本发明, 可提供新型的类风湿性关节炎的检查方法、及该检查方法中使用的类风湿性关节炎检查用试剂盒。

#### 附图说明

[0021] [图 1] 为表示利用使用了 H-18 抗体及 H-300 抗体的夹心 ELISA 法进行的类风湿性关节炎诊断 (实施例 1) 的 ROC 曲线的图。

[0022] [图 2] 为表示利用使用了 H-18 抗体及 M54246M 抗体的夹心 ELISA 法进行的类风湿性关节炎诊断 (实施例 2) 的 ROC 曲线的图。

[0023] [图 3] 为表示使用了抗 CCP 抗体的类风湿性关节炎诊断 (比较例 1) 的 ROC 曲线的图。

#### 具体实施方式

[0024] < 类风湿性关节炎的检查方法 >

[0025] 本发明涉及的类风湿性关节炎的检查方法包括测定受试动物的血浆中或血清中的踝蛋白量的步骤。该检查方法还可进一步包括从由受试动物采集的血液中得到血浆或血清的步骤。

[0026] 作为受试动物, 只要是可患有类风湿性关节炎的动物就没有特别限制, 可根据目的选择。例如, 可举出人、大鼠、小鼠、狗、牛、猫、兔、豚鼠等, 其中优选人。

[0027] 另外, 对于取得血浆及血清的方法没有特别限制, 可按照现有公知的方法、例如作为临床检查用样品从血液取得的血浆、血清的分离方法进行。例如, 可通过用 EDTA 管或肝素管等采集血液、并对其进行离心分离来得到血浆。另外, 可通过将血液采集至试管等并进行离心分离来得到血清。

[0028] 本发明涉及的类风湿性关节炎的检查方法中,测定如上所述得到的血浆中或血清中的踝蛋白量。此处,“踝蛋白量”是指踝蛋白的蛋白质的量。当踝蛋白具有多种同工型(isoform)时,可测定其中任一种。例如,在人的情况下,存在踝蛋白1、踝蛋白2两种同工型。踝蛋白1的mRNA序列、氨基酸序列分别如序列号1、2所示。另外,踝蛋白2的mRNA序列、氨基酸序列分别如序列号3、4所示。

[0029] 受试动物的血浆中或血清中的踝蛋白量可利用免疫化学方法、使用与踝蛋白结合的抗体进行测定。

[0030] 与踝蛋白结合的抗体可以是多克隆抗体也可以是单克隆抗体,根据情况,可使用抗体的片段,例如Fab'、Fab、F(ab')<sub>2</sub>。这些抗体可利用现有公知的方法制备。

[0031] 作为市售品,可举出H-18抗体(Santa Cruz·Biotechnology公司)、H-300抗体(Santa Cruz·Biotechnology公司)、TA205抗体(Abcam公司)、M54246M抗体(Biodesign公司)等。

[0032] 踝蛋白量的测定可采用公知的酶免疫分析(EIA)、化学发光免疫分析、放射免疫分析(RIA)、荧光免疫分析、胶乳凝集法等方法来实施。具体而言,可举出例如使用抗体及标记抗原的竞争法、组合使用针对抗原的识别部位不同的两种单克隆抗体或多克隆抗体(或单克隆抗体及多克隆抗体)的夹心EIA法、使用固定有抗体的胶乳粒子的胶乳凝集法等。

[0033] 在这些测定法中,根据需要,可将抗原或抗体固定在适当的固相载体上。作为固相载体,可举出例如聚苯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚酯、聚丙烯酸酯、尼龙、聚缩醛、含氟树脂等合成树脂,纤维素、琼脂糖等多糖类,玻璃、金属等。上述固相载体可形成微孔板状、球状、纤维状、棒状、盘状、容器状、盒状(cell)、试管等多种形状。

[0034] 上述那样的免疫化学方法中,抗体或抗原根据需要使用经标记的物质。作为所述标记,可举出酶(过氧化物酶、碱性磷酸酶等)、发光物质(吖啶酯、异氨基苯二酰肼、荧光素等),此外,可举出放射性同位素(<sup>124</sup>I、<sup>14</sup>C、<sup>3</sup>H)、荧光物质(异硫氰酸荧光素等)等。此外,还可采用组合生物素标记和链亲和素来使用的方法。

[0035] 通过如上所述对受试动物血浆中或血清中的踝蛋白量进行测定、定量,可简便地诊断是否罹患类风湿性关节炎。即,血浆中或血清中的踝蛋白量高于规定的阈值时,可判断为罹患类风湿性关节炎。所述规定的阈值例如可基于未患有类风湿性关节炎的对照动物的血浆或血清中的平均值等设定。

[0036] 另外,通过对给予类风湿性关节炎治疗药前后的踝蛋白量进行测定、定量,可简便地判断该治疗药的治疗效果。即,如果给予类风湿性关节炎治疗药之后的踝蛋白量与给药之前的踝蛋白量相比显著降低,则判断该治疗药是有效的。

[0037] 此处,作为类风湿性关节炎治疗药,可包括现有公知的治疗药以及今后开发出的所有治疗药。作为现有公知的类风湿性关节炎治疗药,可举出例如生物学制剂、非甾体性抗炎药(消炎镇痛药)、甾体药、免疫抑制剂等。

[0038] 作为生物学制剂,可举出例如嵌合型抗TNF- $\alpha$ 抗体制剂、可溶性TNF受体、或完全人型抗TNF- $\alpha$ 抗体制剂、抗IL-6受体抗体制剂等。作为非甾体性抗炎药,可举出前列腺素产生抑制剂,其被认为虽可减轻关节疼痛或肿胀,但难以抑制疾病自身的恶化和骨、关节的破坏。甾体药由于其优异的抗炎效果而作为类风湿性关节炎的特效药被利用,但其副作用也是问题。免疫抑制剂通过改善类风湿性关节炎患者的免疫异常来抑制类风湿性关节炎的

炎症,其目的是诱导缓解,存在遏制类风湿性关节炎恶化的可能性,因此也被称为疾病修饰性抗风湿药。由于效果表现需要时间,所以也被称为迟效性抗风湿药。

[0039] 虽然如上所述存在多种类风湿性关节炎治疗药,但为了判定治疗药的效果的程度、选择最有效的治疗药,本发明涉及的检查方法是有用的。

[0040] < 类风湿性关节炎检查用试剂盒 >

[0041] 本发明涉及的类风湿性关节炎检查用试剂盒,用于在本发明涉及的类风湿性关节炎的检查方法中使用。该诊断用试剂盒中,例如,包含固定有与踝蛋白结合的抗体的固相载体。另外,还可包含经标记的二抗和显色基质等。

[0042] 实施例

[0043] 以下,利用实施例详细地说明本发明,但如下记载不作任何限制本发明的解释。需要说明的是,以下的实施例 1、2、比较例 1 中,以类风湿性关节炎患者 (RA 患者) 17 例、对照 14 例 (变形性关节症患者 8 例、全身性红斑狼疮患者 1 例、糖尿病患者 1 例、健康人 4 例) 为受试者。另外,以下的实施例 3 中,以 RA 患者 5 例为受试者。

[0044] < 实施例 1 >

[0045] 将各受试者的血液采集至 EDTA 管中,在室温下以 2500rpm 的转速进行 10 分钟的离心分离,由此得到血浆。

[0046] 利用夹心 ELISA 法测定上述血浆中的踝蛋白量。

[0047] 首先,用磷酸缓冲液 (PBS) 将识别踝蛋白的 N 末端的 H-18 抗体 (Santa Cruz · Biotechnology 公司) 稀释为  $1 \mu\text{g/mL}$ ,然后按照  $100 \mu\text{L}$ /孔的量加入到 96 孔微孔板中,在  $4^\circ\text{C}$  下孵育一夜,然后用  $200 \mu\text{L}$ /孔的洗涤液洗涤 3 次。接下来,将各受试者的血浆按照  $100 \mu\text{L}$ /孔的量加入到 96 孔微孔板中,在  $25^\circ\text{C}$  下孵育 1 小时,然后用  $200 \mu\text{L}$ /孔的洗涤液洗涤 3 次。接下来,用 PBS 稀释作为一抗的识别踝蛋白的 N 末端的 H-300 抗体 (Santa Cruz · Biotechnology 公司),使其为  $2 \mu\text{g/mL}$ ,然后按照  $100 \mu\text{L}$ /孔的量加入到 96 孔微孔板中,在  $25^\circ\text{C}$  下孵育 1 小时,用  $200 \mu\text{L}$ /孔的洗涤液洗涤 3 次。接下来,用 PBS 稀释作为二抗的 HRP 标记抗山羊 IgG 抗体 (KPL 公司),使其为  $2 \mu\text{g/mL}$ ,按照  $100 \mu\text{L}$ /孔的量加入到 96 孔微孔板中,在  $25^\circ\text{C}$  下孵育 1 小时,然后用  $200 \mu\text{L}$ /孔的洗涤液洗涤 3 次。

[0048] 接下来,按照  $100 \mu\text{L}$ /孔的量将基质加入到 96 孔微孔板中,在  $25^\circ\text{C}$  下孵育 15 分钟,然后使用酶标仪测定波长 630nm 的 OD 值。

[0049] 实施例 1 的 ROC 曲线如图 1 所示。ROC 分析的结果,图 1 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.954。另外,以  $\text{OD} = 0.20$  为界限值时的阳性、阴性分别如下表 1 所示。

[0050] [表 1]

[0051]

H-300 抗体		RA 患者	对照	合计
	阳性	14	0	14
	阴性	3	14	17
	合计	17	14	31

[0052] 由该结果可知,利用使用了 H-18 抗体及 H-300 抗体的夹心 ELISA 法进行的类风湿性关节炎诊断的灵敏度为  $14/17 \times 100 = 82.4\%$ ,特异性为  $14/14 \times 100 = 100\%$ 。

[0053] < 实施例 2 >

[0054] 除了使用识别踝蛋白的 C 末端的 M54246M 抗体 (Biodesign 公司) 作为一抗之外, 与实施例 1 同样地操作, 利用夹心 ELISA 法测定血浆中的踝蛋白量。

[0055] 实施例 2 的 ROC 曲线如图 2 所示。ROC 分析的结果, 图 2 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.819。另外, 以  $OD = 0.05$  为界限值时的阳性、阴性分别如下表 2 所示。

[0056] [表 2]

[0057]

M54246M 抗体		RA 患者	对照	合计
	阳性	15	3	18
	阴性	2	11	13
	合计	17	11	31

[0058] 由该结果可知, 利用使用了 H-18 抗体及 M54246M 抗体的夹心 ELISA 法进行的类风湿性关节炎诊断的灵敏度为  $15/17 \times 100 = 88.2\%$ 、特异性为  $11/14 \times 100 = 78.6\%$ 。

[0059] <比较例 1>

[0060] 将各受试者的血液采集至血清用采血管中, 在室温下以 2,500rpm 的转速进行 10 分钟离心分离, 由此得到血清。使用市售试剂盒 (MESACUP CCP、MBL 公司) 测定该血清中的抗 CCP 抗体效价。

[0061] 比较例 1 的 ROC 曲线如图 3 所示。ROC 分析的结果, 图 3 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.838。另外, 以抗体效价 = 6.60 为界限值时的阳性、阴性分别如下表 3 所示。

[0062] [表 3]

[0063]

抗 CCP 抗体		RA 患者	对照	合计
	阳性	11	1	12
	阴性	6	13	19
	合计	17	14	31

[0064] 由该结果可知, 使用了抗 CCP 抗体的类风湿性关节炎诊断的灵敏度为  $11/17 \times 100 = 64.7\%$ 、特异性为  $13/14 \times 100 = 92.9\%$ 。

[0065] 由以上结果可知, RA 患者的血中, 踝蛋白以优势地位存在, 因此, 可通过测定血中的踝蛋白量, 简便地检查是否患有类风湿性关节炎。而且, 该检查方法比使用了抗 CCP 抗体的现有方法灵敏度优异。

[0066] <实施例 3>

[0067] 利用测定踝蛋白量确认了类风湿性关节炎治疗药对 5 名 RA 患者的治疗效果。与实施例 1 同样, 通过利用使用了 H-18 抗体及 H-300 抗体的夹心 ELISA 法测定 OD 值来进行踝蛋白量的测定。另外, 按照与通常的临床检查相同的方法也进行了 CRP 量、MMP-3 量的测定。进一步地, 还计算了欧洲风湿病防治联合会 (EULAR) 推荐的 DAS (Disease Activity Score) 28 的分数。就 DAS28 的分数而言, 5.1 以上判断为高疾病活动性, 3.2 以上且小于 5.1 判断为中等疾病活动性, 小于 3.2 判断为低疾病活动性。结果如下表 4 所示。

[0068] [表 4]

[0069]

病例 1·男性 (ADA 显著效果例)		前 (MTX 治疗)	后 (MTX+ADA 治疗)	
	踝蛋白 (OD 值)	0.568	0.139	
	CRP (mg/dL)	1.74	0.08	
	MMP-3 (mg/mL)	60.6	57.4	
病例 2·女性 (SASP 无效例)		前 (未治疗)	后 (SAP 治疗)	
	踝蛋白 (OD 值)	0.258	0.294	
	CRP (mg/dL)	0.36	0.19	
	MMP-3 (mg/mL)	70.6	106.6	
病例 3·女性 (IFX 无效例)		前 (MTX 治疗)	后 (MTX+IFX 治疗)	
	踝蛋白 (OD 值)	0.205	0.223	
	CRP (mg/dL)	2.82	2.68	
	MMP-3 (mg/mL)	962.1	523.8	
病例 4·女性 (ADA 显著效果例)		前 (BUC 治疗)	后 (BUC+ADA 治疗)	
	踝蛋白 (OD 值)	0.258	0.164	
	CRP (mg/dL)	5.01	0.16	
	MMP-3 (mg/mL)	323.2	52.2	
病例 5·女性 (TCZ 无效例)		前 (未治疗)	后 (TCZ 治疗)	
	踝蛋白 (OD 值)	2.093	1.787	
	CRP (mg/dL)	3.83	2.78	
	MMP-3 (mg/mL)	117.8	93.1	
		DAS28	5.09	4.50

[0070] 病例 1 是通过在使用了 MTX(氨甲喋呤)的治疗中联用 ADA(阿达木单抗),当适用 EULAR 的反应性标准时为良好应答者 (good responder) (DAS28 :5.43 → 2.62) 的一个例子。踝蛋白量在仅为 MTX 的情况下为高值 (OD 值 :0.568),但通过联用 ADA 而变为正常值 (OD 值 :0.139)。另一方面, MMP-3 量未由于联用 ADA 而表现显著降低,未反映类风湿性关节炎的病情。

[0071] 病例 2 是即使利用使用了 SASP(柳氮磺吡啶)的治疗,当适用 EULAR 的反应性标准时也为无应答者 (none responder) (DAS28 :5.12 → 4.21) 的一个例子。踝蛋白量在利用 SASP 治疗后仍保持为高值 (OD 值 :0.258 → 0.294)。另一方面, CRP 量在 SASP 治疗后变为正常值 (0.19mg/dL),未反映类风湿性关节炎的病情。

[0072] 病例 3 是尽管在使用了 MTX(氨甲喋呤)的治疗中联用了 IFX(英夫利昔单抗),但仍为无应答者 (DAS28 :4.87 → 3.95) 的一个例子。踝蛋白量在联用 IFX 后仍保持为高值 (OD 值 :0.205 → 0.223)。

[0073] 病例 4 是通过在使用了 BUC(布西拉明)的治疗中联用 ADA(阿达木单抗)而为良好应答者 (DAS28 :4.55 → 2.45) 的一个例子。踝蛋白量在仅使用 BUC 时为高值 (OD 值 :0.258),但通过联用 ADA 而变为正常值 (OD 值 :0.164)。

[0074] 病例 5 是即使利用使用了 TCZ(托珠单抗 (tocilizumab)) 的治疗,也为无应答者 (DAS28 :5.09 → 4.50) 的一个例子。踝蛋白量在利用 TCZ 治疗后仍为高值 (OD 值 :

2.093 → 1.787)。

[0075] 由以上结果可知,血中踝蛋白量与类风湿性关节炎的病情相关,而且,比 CRP、MMP-3 等其他因子更准确地反映类风湿性关节炎的病情。因此,通过测定血中踝蛋白量,可简便且准确地判断类风湿性关节炎治疗药的治疗效果。

[0001]

## 序列表

<110> 株式会社凯蒂生物  
 <120> 类风湿性关节炎的检查方法及类风湿性关节炎检查用试剂盒  
 <130> ATF-057PCT  
 <140> PCT/JP2011/063563  
 <141> 2011-06-14  
 <150> JP 2010-279005  
 <151> 2010-12-15  
 <160> 4  
 <210> 1  
 <211> 8187  
 <212> RNA  
 <213> 智人  
 <400> 1  
 cccgagaagc ggcggggcgg cggggccggcg ggcggggcgc agagccaggc agcgcaggta 60  
 tagccaggct ggagaaaaga agctgccacc atggttgcac tttcactgaa gatcagcatt 120  
 gggaatgtgg tgaagacgat gcagtttgag ccgtctacca tgggttacga cgcctgccgc 180  
 atcattcgtg agcggatccc agaggcccca gctggctcctc ccagcgactt tgggetcttt 240  
 ctgtcagatg atgaccccaa aaagggtata tggctggagg ctgggaaagc tttggactac 300  
 tacatgctcc gaaatgggga cactatggag tacaggaaga aacagagacc cctgaagatc 360  
 cgtatgctgg atggaactgt gaagacgatc atgggtggatg actctaagac tgtcactgac 420  
 atgctcatga ccatctgtgc ccgcattggc atcaccaatc atgatgaata ttcattgggt 480  
 cgagagctga tggaaagaaa aaaggaggaa ataacagggg ccttaagaaa ggacaagaca 540  
 ttgctgcgag atgaaaagaa gatggagaaa ctaaagcaga aattgcacac agatgatgag 600  
 ttgaaactggc tggaccatgg tgggacactg agggagcagg gtgtagagga gcacgagacg 660  
 ctgctgctgc ggaggaagtt cttttactca gaccagaatg tggattcccg ggaccctgta 720  
 cagctgaacc tcctgtatgt gcaggcacga gatgacatcc tgaatggctc ccaccctgtc 780  
 tcctttgaca aggctgtga gtttgctggc ttccaatgcc agatccagtt tgggccccac 840  
 aatgagcaga agcacaaggc tggcttcctt gacctgaagg acttcctgcc caaggagtat 900  
 gtgaagcaga agggagagcg taagatcttc caggcacaca agaattgtgg gcagatgagt 960  
 gagattgagg ccaaggtccg ctacgtgaag ctagcccgtt ctctcaagac ttacgggtgtc 1020  
 tccttcttcc tgggtgaagga aaaaatgaaa gggaagaaca agctagtgcc caggcttctg 1080  
 ggcacacca aggagtgtgt gatgcgagtg gatgagaaga ccaaggaagt gatccaggag 1140  
 tggaaacctca ccaacatcaa acgctgggct gcgtctccca aaagcttcac cctggatttt 1200  
 ggagattacc aagatggcta ttactcagta cagacaactg aaggggagca gattgcacag 1260  
 ctcatcgccg gctacatcga tatcatcctg aagaagaaaa aaagcaagga tcactttggg 1320  
 ctggaaggag atgaggagtc tactatgctg gaggactcag tgtcccccaa aaagtcaaca 1380

[0002]

gtcctgcagc	agcaatacaa	ccgggtgggg	aaagtggagc	atggctctgt	ggccctgcct	1440
gccatcatgc	gctctggagc	ctctggtcct	gagaatttcc	aggtgggcag	catgccccct	1500
gcccagcagc	agattaccag	cggccagatg	caccgaggac	acatgcctcc	tctgacttca	1560
gcccagcagg	cactcactgg	aaccattaac	tccagcatgc	aggccgtgca	ggctgcccag	1620
gccaccctgg	atgactttga	cactctgccg	cctcttggcc	aggatgctgc	ctctaaggcc	1680
tggcgtaaaa	acaagatgga	tgaatcaaag	catgagatcc	actctcaggt	agatgccatc	1740
acagctggta	ctgcgtctgt	ggtgaacctg	acagcagggg	accctgctga	gacagactat	1800
accgcagtgg	gctgtgcagt	caccacaatc	tctccaacc	tgacggagat	gtcccgtggg	1860
gtgaagctgc	tggctgcctt	gctggaggac	gaaggcggca	gtggtcggcc	cctgttgcag	1920
gcagcaaagg	gccttgcggg	agcagtgtca	gaactgctgc	gcagtgccca	accagccagt	1980
gctgagcccc	gtcagaacct	gctgcaagca	gctgggaacg	tgggcccaggc	cagtggggag	2040
ctgttgcaac	aaattgggga	aagtgatact	gacccccact	tccaggatgc	gctaattgcag	2100
ctcgccaaag	ctgtggcaag	tgetgcagct	gcctgggtcc	tcaaggccaa	gagtgtggcc	2160
cagcggacag	aggactcggg	acttcagacc	caagttattg	ctgcagcaac	acagtgtgcc	2220
ctatccactt	cccaactagt	ggcctgtact	aagggtggtg	cacctacaat	cagctcacct	2280
gtctgccaag	agcaactggt	ggaggctgga	cgactggtag	ccaaagccgt	ggagggctgt	2340
gtgtctgcct	cccaggcagc	tacagaggat	gggcaactgt	tgcgaggggt	aggagcagca	2400
gccacagctg	tcaccacaggc	cctaaatgag	ctgctgcagc	atgtgaaagc	ccatgccaca	2460
ggggctgggc	ctgctggccg	ttatgaccag	gctactgaca	ccatcctaac	cgtcactgag	2520
aacatcttta	gctccatggg	tgatgctggg	gagatggtgg	gacaggcccc	catcctggcc	2580
caagccacat	ctgacctggt	caatgccatc	aaggctgatg	ctgaggggga	aagtgatctg	2640
gagaactccc	gcaagctctt	aagtgctgcc	aagatcctag	ctgatgccac	agccaagatg	2700
gtagaggctg	ccaagggagc	agctgcccac	cctgacagtg	aggagcagca	gcagcggctg	2760
cgggaggcag	ctgaggggct	gcgcatggcc	accaatgcag	ctgcgcagaa	tgccatcaag	2820
aaaaagctgg	tgcagcgcct	ggagcatgca	gccaaagcagg	ctgcagcctc	agccacacag	2880
accatcgctg	cagctcagca	cgcagcctct	acccccaaag	cctctgccgg	ccccagccc	2940
ctgctggtgc	agagctgcaa	ggcagtggca	gagcagattc	cactgctggt	gcagggcgtc	3000
cgaggaagcc	aagcccagcc	tgacagcccc	agcgtcagc	ttgccctcat	tgctgccagc	3060
cagagcttcc	tgcagccagg	tgggaagatg	gtggcagctg	caaaggcctc	agtgccaacg	3120
attcaggacc	aggcttcagc	catgcagctg	agtcagtgtg	ccaagaacct	gggcaccgcg	3180
ctggctgaac	tccggacggc	tgcccagaag	gctcaggaag	catgtggacc	tttggagatg	3240
gattctgcac	tgagtgtggt	acagaatcta	gagaaagatc	tacaggaagt	gaaggcagca	3300
gctcgagatg	gcaagcttaa	acccttacct	ggggagacaa	tggagaagtg	taccagggac	3360
ctgggcaaca	gcaccaaagc	cgtgagctca	gccatcgccc	agctactggg	agaggttgcc	3420

[0003]

cagggcaatg	agaattatgc	aggtattgca	gctcgggatg	tggcaggtgg	gctgcgggtca	3480
ctggcccagg	ccgctagggg	agtcgctgca	ctgacgtcag	atcctgcagt	gcaggccatt	3540
gtacttgata	cggccagtga	tgtgctggac	aaggccagca	gcctcattga	ggaggcgaaa	3600
aaggcagctg	gccatccagg	ggaccctgag	agccagcagc	ggcttgccca	ggtggctaaa	3660
gcagtgacct	aggctctgaa	ccgctgtgtc	agctgcctac	ctggccagcg	cgatgtggat	3720
aatgccctga	gggcagttgg	agatgccagc	aagcgactcc	tgagtgactc	gcttcctcct	3780
agcactggga	catttcaaga	agctcagagc	cggttgaatg	aagctgctgc	tgggctgaat	3840
caggcagcca	cagaactggt	gcaggcctct	cggggaacct	ctcaggacct	ggctcgagcc	3900
tcaggccgat	ttggacagga	cttcagcacc	ttcctggaag	ctgggtgga	gatggcaggc	3960
caggctccga	gccaggagga	ccgagcccaa	gttgtgtcca	acttgaaggg	catctccatg	4020
tcttcaagca	aacttcttct	ggctgccaag	gccctgtcca	cggaccctgc	tgcccctaac	4080
ctcaagagtc	agctggctgc	agctgccagg	gcagtaactg	acagcatcaa	tcagctcatc	4140
actatgtgca	cccagcaggg	acccggccag	aaggagtgtg	ataacgccct	gcggaattg	4200
gagacggctc	gggaactcct	ggagaacca	gtccagccca	tcaatgacat	gtcctacttt	4260
ggttgccctg	acagtgtaat	ggagaactca	aagggtgctg	gcgaggccat	gactggcatc	4320
tcccaaatg	ccaagaacgg	aaacctgcca	gagtttgagg	atgccatttc	cacagcctca	4380
aaggcacttt	gtggcttcac	cgaggcagct	gcacaggctg	catatctggt	tggtgtctct	4440
gaccccaata	gccaaactgg	acagcaaggg	ctagtggagc	ccacacagtt	tgcccgtgca	4500
aaccaggcaa	ttcagatggc	ctgccagagt	ttgggagagc	ctggctgtac	ccaggcccag	4560
gtgctctctg	cagccaccat	tgtggctaaa	cacacctctg	caactgtgta	cagctgtcgc	4620
ctggcttctg	cccgtaccac	caatcctact	gccaaagcgc	agtttgtaca	gtcagccaag	4680
gaggtggcca	acagcacagc	taatcttgtc	aagaccatca	aggcgctaga	tggggccttc	4740
acagaggaga	accgtgcccc	gtgccgagca	gcaacagccc	ctctgctgga	ggctgtggac	4800
aatctgagtg	cctttgcgtc	caacctgag	ttctccagca	ttcctgcccc	gatcagccct	4860
gagggctggg	ctgccatgga	gcccattgtg	atctctgcca	agacaatggt	agagagtggc	4920
gggggactca	tccagacagc	ccgggcccct	gcagtcaatc	cccgggacct	cccagactgg	4980
tcggtgctgg	ccggccactc	ccgtactgtc	tcagactcca	tcaagaagct	aattacaagc	5040
atgagggaca	aggetccagg	gcagctggag	tgtgaaacgg	ccattgcagc	tctgaacagt	5100
tgtctacggg	acctagacca	ggcttccctc	gctgcagtca	gccagcagct	tgctccccgt	5160
gagggaatct	ctcaagaggc	cttgacact	cagatgctca	ctgcagtcca	agagatctcc	5220
catctcattg	agccgctggc	caatgctgcc	cgggctgaag	cctcccagct	gggacacaag	5280
gtgtcccaga	tggcgcagta	ctttgagccg	ctcaccctgg	ctgcagtggg	tgctgctccc	5340
aagaccctga	gccacccgca	gcagatggca	ctcctggacc	agactaaaac	attggcagag	5400
tctgccctgc	agttgctata	caactgccaag	gaggctgggtg	gtaacccaaa	gcaagcagct	5460
cacacccagg	aagccctgga	ggaggctgtg	cagatgatga	ccgaggccgt	agaggacctg	5520

[0004]

acaacaacc	tcaacgaggc	agccagtgct	gctggggctg	tgggtggcat	ggtggactcc	5580
atcaccagg	ccatcaacca	gctagatgaa	ggaccaatgg	gtgaaccaga	aggttccttc	5640
gtggattacc	aaacaactat	ggtgcggaca	gccaaaggcca	ttgcagtgac	cgttcaggag	5700
atggttacca	agtcaaacac	cagcccagag	gagctgggcc	ctcttgctaa	ccagctgacc	5760
agtgactatg	gccgtctggc	ctcggaggcc	aagcctgcag	cggtggctgc	tgaaaatgaa	5820
gagataggtt	cccatatcaa	acaccgggta	caggagctgg	gcatggctg	tgccgctctg	5880
gtcaccaagg	caggcgcct	gcagtgcagc	ccagtgatg	cctacaccaa	gaaggagctc	5940
atagagtgtg	cccggagagt	ctctgagaag	gtctcccacg	tcctggctgc	gctccaggct	6000
gggaatcgtg	gcaccaggc	ctgcatcaca	gcagccagcg	ctgtgtctgg	tatcattgct	6060
gacctcgaca	ccaccatcat	gttcgccact	gctggcacgc	tcaatcgtga	gggtactgaa	6120
actttcgctg	accaccggga	gggcatcctg	aagactgcga	agggtgctgg	ggaggacacc	6180
aaggctcctg	tgcaaaaacg	agctgggagc	caggagaagt	tggcgcaggc	tgcccagctc	6240
tccgtggcga	ccatcacccg	cctcgctgat	gtgggtcaagc	tgggtgcagc	cagcctggga	6300
gctgaggacc	ctgagacca	ggtggtacta	atcaacgcag	tgaaagatgt	agccaaagcc	6360
ctgggagacc	tcacagtgc	aacgaaggct	gcagctggca	aagttggaga	tgaccctgct	6420
gtgtggcagc	taaagaactc	tgccaagggtg	atggtgacca	atgtgacatc	attgcttaag	6480
acagtaaaaag	ccgtggaaga	tgaggccacc	aaaggcactc	gggccctgga	ggcaaccaca	6540
gaacacatac	ggcaggagct	ggcggttttc	tgttccccag	agccacctgc	caagacctct	6600
accccagaag	acttcatccg	aatgaccaag	ggtatcacca	tggcaaccgc	caaggccggt	6660
gctgctggca	attcctgtcg	ccaggaagat	gtcattgccca	cagccaatct	gagccgccgt	6720
gctattgcag	atatgcttcg	ggcttgcaag	gaagcagctt	accaccaga	agtggcccct	6780
gatgtgcggc	ttcgagccct	gcactatggc	egggagtgtg	ccaatggcta	cctggaactg	6840
ctggaccatg	tactgctgac	cctgcagaag	ccaagcccag	aactgaagca	gcagttgaca	6900
ggacattcaa	agcgtgtggc	tggttccgtc	actgagctca	tccaggctgc	tgaagccatg	6960
aagggaacag	aatgggtaga	cccagaggac	cccacagtca	ttgctgagaa	tgagctcctg	7020
ggagctgcag	ccgccattga	ggctgcagcc	aaaaagctag	agcagctgaa	gccccgggcc	7080
aaaccaag	aggcagatga	gtccttgaac	tttgaggagc	agatactaga	agctgccaag	7140
tccattgcag	cagccaccag	tgactggta	aaggctgcgt	cggctgccc	gagagaacta	7200
gtggcccaag	ggaaggtggg	tgccattcca	gccaatgcac	tggacgatgg	gcagtggtcc	7260
cagggcctca	tttctgctgc	ccggatgggtg	gctgcggcca	ccaacaatct	gtgtgaggca	7320
gccaatgcag	ctgtacaagg	ccatgccagc	caggagaagc	tcattctcatc	agccaagcag	7380
gtagctgcct	ccacagccca	gctccttgtg	gcctgcaagg	tcaaggctga	ccaggactcg	7440
gaggcaatga	aacgacttca	ggctgctggc	aacgcagtga	agcagcctc	agataatctg	7500
gtgaaagcag	cacagaaggc	tgagccttt	gaagagcagg	agaatgagac	agtgggtggtg	7560

[0005]

```

aaagagaaga tggttggcgg cattgcccag atcatcgag cacaggaaga aatgcttcgg 7620
aaggaacgag agctggaaga ggcgcggaag aaactggccc agatccggca gcagcagtac 7680
aagtttctgc cttcagagct tcgagatgag cactaaagaa gcctcttcta tttaatgcag 7740
acccggccca gagactgtgc gtgccactac caaagccttc tgggctgtcg gggcccaacc 7800
tgcccaaccc cagcactccc caaagtgcct gccaaacccc agggcctggc cccgcccagt 7860
cccgcagtac atcccctgtc cctcccccac cccaagtgc cttcatgccc tagggccccc 7920
caagtgcctg cccctcccca gagtattaac gctccaagag tattattaac gctgctgtac 7980
ctcgatctga atctgcccgg gccccagccc actccacct gccagcagct tccagccagt 8040
ccccacagcc tcatcagctc tcttcaccgt tttttgatac tatcttcccc cccccccagc 8100
taccataggg ggctgcagag ttataagccc caaacaggtc atgctccaat aaaaatgatt 8160
ctacctacaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 8187

```

```

<210> 2
<211> 2541
<212> PRT
<213> 智人

```

```

<400> 2
Met Val Ala Leu Ser Leu Lys Ile Ser Ile Gly Asn Val Val Lys Thr
1 5 10 15
Met Gln Phe Glu Pro Ser Thr Met Val Tyr Asp Ala Cys Arg Ile Ile
20 25 30
Arg Glu Arg Ile Pro Glu Ala Pro Ala Gly Pro Pro Ser Asp Phe Gly
35 40 45
Leu Phe Leu Ser Asp Asp Asp Pro Lys Lys Gly Ile Trp Leu Glu Ala
50 55 60
Gly Lys Ala Leu Asp Tyr Tyr Met Leu Arg Asn Gly Asp Thr Met Glu
65 70 75 80
Tyr Arg Lys Lys Gln Arg Pro Leu Lys Ile Arg Met Leu Asp Gly Thr
85 90 95
Val Lys Thr Ile Met Val Asp Asp Ser Lys Thr Val Thr Asp Met Leu
100 105 110
Met Thr Ile Cys Ala Arg Ile Gly Ile Thr Asn His Asp Glu Tyr Ser
115 120 125
Leu Val Arg Glu Leu Met Glu Glu Lys Lys Glu Glu Ile Thr Gly Thr
130 135 140
Leu Arg Lys Asp Lys Thr Leu Leu Arg Asp Glu Lys Lys Met Glu Lys
145 150 155 160
Leu Lys Gln Lys Leu His Thr Asp Asp Glu Leu Asn Trp Leu Asp His
165 170 175
Gly Arg Thr Leu Arg Glu Gln Gly Val Glu Glu His Glu Thr Leu Leu
180 185 190
Leu Arg Arg Lys Phe Phe Tyr Ser Asp Gln Asn Val Asp Ser Arg Asp
195 200 205
Pro Val Gln Leu Asn Leu Leu Tyr Val Gln Ala Arg Asp Asp Ile Leu
210 215 220

```

[0006]

Asn Gly Ser His Pro Val Ser Phe Asp Lys Ala Cys Glu Phe Ala Gly  
 225 230 235 240

Phe Gln Cys Gln Ile Gln Phe Gly Pro His Asn Glu Gln Lys His Lys  
 245 250 255

Ala Gly Phe Leu Asp Leu Lys Asp Phe Leu Pro Lys Glu Tyr Val Lys  
 260 265 270

Gln Lys Gly Glu Arg Lys Ile Phe Gln Ala His Lys Asn Cys Gly Gln  
 275 280 285

Met Ser Glu Ile Glu Ala Lys Val Arg Tyr Val Lys Leu Ala Arg Ser  
 290 295 300

Leu Lys Thr Tyr Gly Val Ser Phe Phe Leu Val Lys Glu Lys Met Lys  
 305 310 315 320

Gly Lys Asn Lys Leu Val Pro Arg Leu Leu Gly Ile Thr Lys Glu Cys  
 325 330 335

Val Met Arg Val Asp Glu Lys Thr Lys Glu Val Ile Gln Glu Trp Asn  
 340 345 350

Leu Thr Asn Ile Lys Arg Trp Ala Ala Ser Pro Lys Ser Phe Thr Leu  
 355 360 365

Asp Phe Gly Asp Tyr Gln Asp Gly Tyr Tyr Ser Val Gln Thr Thr Glu  
 370 375 380

Gly Glu Gln Ile Ala Gln Leu Ile Ala Gly Tyr Ile Asp Ile Ile Leu  
 385 390 395 400

Lys Lys Lys Lys Ser Lys Asp His Phe Gly Leu Glu Gly Asp Glu Glu  
 405 410 415

Ser Thr Met Leu Glu Asp Ser Val Ser Pro Lys Lys Ser Thr Val Leu  
 420 425 430

Gln Gln Gln Tyr Asn Arg Val Gly Lys Val Glu His Gly Ser Val Ala  
 435 440 445

Leu Pro Ala Ile Met Arg Ser Gly Ala Ser Gly Pro Glu Asn Phe Gln  
 450 455 460

Val Gly Ser Met Pro Pro Ala Gln Gln Gln Ile Thr Ser Gly Gln Met  
 465 470 475 480

His Arg Gly His Met Pro Pro Leu Thr Ser Ala Gln Gln Ala Leu Thr  
 485 490 495

Gly Thr Ile Asn Ser Ser Met Gln Ala Val Gln Ala Ala Gln Ala Thr  
 500 505 510

Leu Asp Asp Phe Asp Thr Leu Pro Pro Leu Gly Gln Asp Ala Ala Ser  
 515 520 525

Lys Ala Trp Arg Lys Asn Lys Met Asp Glu Ser Lys His Glu Ile His  
 530 535 540

Ser Gln Val Asp Ala Ile Thr Ala Gly Thr Ala Ser Val Val Asn Leu  
 545 550 555 560

Thr Ala Gly Asp Pro Ala Glu Thr Asp Tyr Thr Ala Val Gly Cys Ala  
 565 570 575

Val Thr Thr Ile Ser Ser Asn Leu Thr Glu Met Ser Arg Gly Val Lys  
 580 585 590

[0007]

Leu Leu Ala Ala Leu Leu Glu Asp Glu Gly Gly Ser Gly Arg Pro Leu  
 595 600 605  
 Leu Gln Ala Ala Lys Gly Leu Ala Gly Ala Val Ser Glu Leu Leu Arg  
 610 615 620  
 Ser Ala Gln Pro Ala Ser Ala Glu Pro Arg Gln Asn Leu Leu Gln Ala  
 625 630 635 640  
 Ala Gly Asn Val Gly Gln Ala Ser Gly Glu Leu Leu Gln Gln Ile Gly  
 645 650 655  
 Glu Ser Asp Thr Asp Pro His Phe Gln Asp Ala Leu Met Gln Leu Ala  
 660 665 670  
 Lys Ala Val Ala Ser Ala Ala Ala Leu Val Leu Lys Ala Lys Ser  
 675 680 685  
 Val Ala Gln Arg Thr Glu Asp Ser Gly Leu Gln Thr Gln Val Ile Ala  
 690 695 700  
 Ala Ala Thr Gln Cys Ala Leu Ser Thr Ser Gln Leu Val Ala Cys Thr  
 705 710 715 720  
 Lys Val Val Ala Pro Thr Ile Ser Ser Pro Val Cys Gln Glu Gln Leu  
 725 730 735  
 Val Glu Ala Gly Arg Leu Val Ala Lys Ala Val Glu Gly Cys Val Ser  
 740 745 750  
 Ala Ser Gln Ala Ala Thr Glu Asp Gly Gln Leu Leu Arg Gly Val Gly  
 755 760 765  
 Ala Ala Ala Thr Ala Val Thr Gln Ala Leu Asn Glu Leu Leu Gln His  
 770 775 780  
 Val Lys Ala His Ala Thr Gly Ala Gly Pro Ala Gly Arg Tyr Asp Gln  
 785 790 795 800  
 Ala Thr Asp Thr Ile Leu Thr Val Thr Glu Asn Ile Phe Ser Ser Met  
 805 810 815  
 Gly Asp Ala Gly Glu Met Val Gly Gln Ala Arg Ile Leu Ala Gln Ala  
 820 825 830  
 Thr Ser Asp Leu Val Asn Ala Ile Lys Ala Asp Ala Glu Gly Glu Ser  
 835 840 845  
 Asp Leu Glu Asn Ser Arg Lys Leu Leu Ser Ala Ala Lys Ile Leu Ala  
 850 855 860  
 Asp Ala Thr Ala Lys Met Val Glu Ala Ala Lys Gly Ala Ala Ala His  
 865 870 875 880  
 Pro Asp Ser Glu Glu Gln Gln Gln Arg Leu Arg Glu Ala Ala Glu Gly  
 885 890 895  
 Leu Arg Met Ala Thr Asn Ala Ala Ala Gln Asn Ala Ile Lys Lys Lys  
 900 905 910  
 Leu Val Gln Arg Leu Glu His Ala Ala Lys Gln Ala Ala Ala Ser Ala  
 915 920 925  
 Thr Gln Thr Ile Ala Ala Ala Gln His Ala Ala Ser Thr Pro Lys Ala  
 930 935 940  
 Ser Ala Gly Pro Gln Pro Leu Leu Val Gln Ser Cys Lys Ala Val Ala  
 945 950 955 960

[0008]

Glu Gln Ile Pro Leu Leu Val Gln Gly Val Arg Gly Ser Gln Ala Gln  
 965 970 975  
 Pro Asp Ser Pro Ser Ala Gln Leu Ala Leu Ile Ala Ala Ser Gln Ser  
 980 985 990  
 Phe Leu Gln Pro Gly Gly Lys Met Val Ala Ala Ala Lys Ala Ser Val  
 995 1000 1005  
 Pro Thr Ile Gln Asp Gln Ala Ser Ala Met Gln Leu Ser Gln Cys Ala  
 1010 1015 1020  
 Lys Asn Leu Gly Thr Ala Leu Ala Glu Leu Arg Thr Ala Ala Gln Lys  
 1025 1030 1035 1040  
 Ala Gln Glu Ala Cys Gly Pro Leu Glu Met Asp Ser Ala Leu Ser Val  
 1045 1050 1055  
 Val Gln Asn Leu Glu Lys Asp Leu Gln Glu Val Lys Ala Ala Ala Arg  
 1060 1065 1070  
 Asp Gly Lys Leu Lys Pro Leu Pro Gly Glu Thr Met Glu Lys Cys Thr  
 1075 1080 1085  
 Gln Asp Leu Gly Asn Ser Thr Lys Ala Val Ser Ser Ala Ile Ala Gln  
 1090 1095 1100  
 Leu Leu Gly Glu Val Ala Gln Gly Asn Glu Asn Tyr Ala Gly Ile Ala  
 1105 1110 1115 1120  
 Ala Arg Asp Val Ala Gly Gly Leu Arg Ser Leu Ala Gln Ala Ala Arg  
 1125 1130 1135  
 Gly Val Ala Ala Leu Thr Ser Asp Pro Ala Val Gln Ala Ile Val Leu  
 1140 1145 1150  
 Asp Thr Ala Ser Asp Val Leu Asp Lys Ala Ser Ser Leu Ile Glu Glu  
 1155 1160 1165  
 Ala Lys Lys Ala Ala Gly His Pro Gly Asp Pro Glu Ser Gln Gln Arg  
 1170 1175 1180  
 Leu Ala Gln Val Ala Lys Ala Val Thr Gln Ala Leu Asn Arg Cys Val  
 1185 1190 1195 1200  
 Ser Cys Leu Pro Gly Gln Arg Asp Val Asp Asn Ala Leu Arg Ala Val  
 1205 1210 1215  
 Gly Asp Ala Ser Lys Arg Leu Leu Ser Asp Ser Leu Pro Pro Ser Thr  
 1220 1225 1230  
 Gly Thr Phe Gln Glu Ala Gln Ser Arg Leu Asn Glu Ala Ala Ala Gly  
 1235 1240 1245  
 Leu Asn Gln Ala Ala Thr Glu Leu Val Gln Ala Ser Arg Gly Thr Pro  
 1250 1255 1260  
 Gln Asp Leu Ala Arg Ala Ser Gly Arg Phe Gly Gln Asp Phe Ser Thr  
 1265 1270 1275 1280  
 Phe Leu Glu Ala Gly Val Glu Met Ala Gly Gln Ala Pro Ser Gln Glu  
 1285 1290 1295  
 Asp Arg Ala Gln Val Val Ser Asn Leu Lys Gly Ile Ser Met Ser Ser  
 1300 1305 1310  
 Ser Lys Leu Leu Leu Ala Ala Lys Ala Leu Ser Thr Asp Pro Ala Ala  
 1315 1320 1325

[0009]

Pro Asn Leu Lys Ser Gln Leu Ala Ala Ala Ala Arg Ala Val Thr Asp  
 1330 1335 1340  
 Ser Ile Asn Gln Leu Ile Thr Met Cys Thr Gln Gln Ala Pro Gly Gln  
 1345 1350 1355 1360  
 Lys Glu Cys Asp Asn Ala Leu Arg Glu Leu Glu Thr Val Arg Glu Leu  
 1365 1370 1375  
 Leu Glu Asn Pro Val Gln Pro Ile Asn Asp Met Ser Tyr Phe Gly Cys  
 1380 1385 1390  
 Leu Asp Ser Val Met Glu Asn Ser Lys Val Leu Gly Glu Ala Met Thr  
 1395 1400 1405  
 Gly Ile Ser Gln Asn Ala Lys Asn Gly Asn Leu Pro Glu Phe Gly Asp  
 1410 1415 1420  
 Ala Ile Ser Thr Ala Ser Lys Ala Leu Cys Gly Phe Thr Glu Ala Ala  
 1425 1430 1435 1440  
 Ala Gln Ala Ala Tyr Leu Val Gly Val Ser Asp Pro Asn Ser Gln Ala  
 1445 1450 1455  
 Gly Gln Gln Gly Leu Val Glu Pro Thr Gln Phe Ala Arg Ala Asn Gln  
 1460 1465 1470  
 Ala Ile Gln Met Ala Cys Gln Ser Leu Gly Glu Pro Gly Cys Thr Gln  
 1475 1480 1485  
 Ala Gln Val Leu Ser Ala Ala Thr Ile Val Ala Lys His Thr Ser Ala  
 1490 1495 1500  
 Leu Cys Asn Ser Cys Arg Leu Ala Ser Ala Arg Thr Thr Asn Pro Thr  
 1505 1510 1515 1520  
 Ala Lys Arg Gln Phe Val Gln Ser Ala Lys Glu Val Ala Asn Ser Thr  
 1525 1530 1535  
 Ala Asn Leu Val Lys Thr Ile Lys Ala Leu Asp Gly Ala Phe Thr Glu  
 1540 1545 1550  
 Glu Asn Arg Ala Gln Cys Arg Ala Ala Thr Ala Pro Leu Leu Glu Ala  
 1555 1560 1565  
 Val Asp Asn Leu Ser Ala Phe Ala Ser Asn Pro Glu Phe Ser Ser Ile  
 1570 1575 1580  
 Pro Ala Gln Ile Ser Pro Glu Gly Arg Ala Ala Met Glu Pro Ile Val  
 1585 1590 1595 1600  
 Ile Ser Ala Lys Thr Met Leu Glu Ser Ala Gly Gly Leu Ile Gln Thr  
 1605 1610 1615  
 Ala Arg Ala Leu Ala Val Asn Pro Arg Asp Pro Pro Ser Trp Ser Val  
 1620 1625 1630  
 Leu Ala Gly His Ser Arg Thr Val Ser Asp Ser Ile Lys Lys Leu Ile  
 1635 1640 1645  
 Thr Ser Met Arg Asp Lys Ala Pro Gly Gln Leu Glu Cys Glu Thr Ala  
 1650 1655 1660  
 Ile Ala Ala Leu Asn Ser Cys Leu Arg Asp Leu Asp Gln Ala Ser Leu  
 1665 1670 1675 1680  
 Ala Ala Val Ser Gln Gln Leu Ala Pro Arg Glu Gly Ile Ser Gln Glu  
 1685 1690 1695

[0010]

Ala Leu His Thr Gln Met Leu Thr Ala Val Gln Glu Ile Ser His Leu  
1700 1705 1710

Ile Glu Pro Leu Ala Asn Ala Ala Arg Ala Glu Ala Ser Gln Leu Gly  
1715 1720 1725

His Lys Val Ser Gln Met Ala Gln Tyr Phe Glu Pro Leu Thr Leu Ala  
1730 1735 1740

Ala Val Gly Ala Ala Ser Lys Thr Leu Ser His Pro Gln Gln Met Ala  
1745 1750 1755 1760

Leu Leu Asp Gln Thr Lys Thr Leu Ala Glu Ser Ala Leu Gln Leu Leu  
1765 1770 1775

Tyr Thr Ala Lys Glu Ala Gly Gly Asn Pro Lys Gln Ala Ala His Thr  
1780 1785 1790

Gln Glu Ala Leu Glu Glu Ala Val Gln Met Met Thr Glu Ala Val Glu  
1795 1800 1805

Asp Leu Thr Thr Thr Leu Asn Glu Ala Ala Ser Ala Ala Gly Val Val  
1810 1815 1820

Gly Gly Met Val Asp Ser Ile Thr Gln Ala Ile Asn Gln Leu Asp Glu  
1825 1830 1835 1840

Gly Pro Met Gly Glu Pro Glu Gly Ser Phe Val Asp Tyr Gln Thr Thr  
1845 1850 1855

Met Val Arg Thr Ala Lys Ala Ile Ala Val Thr Val Gln Glu Met Val  
1860 1865 1870

Thr Lys Ser Asn Thr Ser Pro Glu Glu Leu Gly Pro Leu Ala Asn Gln  
1875 1880 1885

Leu Thr Ser Asp Tyr Gly Arg Leu Ala Ser Glu Ala Lys Pro Ala Ala  
1890 1895 1900

Val Ala Ala Glu Asn Glu Glu Ile Gly Ser His Ile Lys His Arg Val  
1905 1910 1915 1920

Gln Glu Leu Gly His Gly Cys Ala Ala Leu Val Thr Lys Ala Gly Ala  
1925 1930 1935

Leu Gln Cys Ser Pro Ser Asp Ala Tyr Thr Lys Lys Glu Leu Ile Glu  
1940 1945 1950

Cys Ala Arg Arg Val Ser Glu Lys Val Ser His Val Leu Ala Ala Leu  
1955 1960 1965

Gln Ala Gly Asn Arg Gly Thr Gln Ala Cys Ile Thr Ala Ala Ser Ala  
1970 1975 1980

Val Ser Gly Ile Ile Ala Asp Leu Asp Thr Thr Ile Met Phe Ala Thr  
1985 1990 1995 2000

Ala Gly Thr Leu Asn Arg Glu Gly Thr Glu Thr Phe Ala Asp His Arg  
2005 2010 2015

Glu Gly Ile Leu Lys Thr Ala Lys Val Leu Val Glu Asp Thr Lys Val  
2020 2025 2030

Leu Val Gln Asn Ala Ala Gly Ser Gln Glu Lys Leu Ala Gln Ala Ala  
2035 2040 2045

Gln Ser Ser Val Ala Thr Ile Thr Arg Leu Ala Asp Val Val Lys Leu  
2050 2055 2060

[0011]

Gly Ala Ala Ser Leu Gly Ala Glu Asp Pro Glu Thr Gln Val Val Leu  
 2065 2070 2075 2080  
 Ile Asn Ala Val Lys Asp Val Ala Lys Ala Leu Gly Asp Leu Ile Ser  
 2085 2090 2095  
 Ala Thr Lys Ala Ala Ala Gly Lys Val Gly Asp Asp Pro Ala Val Trp  
 2100 2105 2110  
 Gln Leu Lys Asn Ser Ala Lys Val Met Val Thr Asn Val Thr Ser Leu  
 2115 2120 2125  
 Leu Lys Thr Val Lys Ala Val Glu Asp Glu Ala Thr Lys Gly Thr Arg  
 2130 2135 2140  
 Ala Leu Glu Ala Thr Thr Glu His Ile Arg Gln Glu Leu Ala Val Phe  
 2145 2150 2155 2160  
 Cys Ser Pro Glu Pro Pro Ala Lys Thr Ser Thr Pro Glu Asp Phe Ile  
 2165 2170 2175  
 Arg Met Thr Lys Gly Ile Thr Met Ala Thr Ala Lys Ala Val Ala Ala  
 2180 2185 2190  
 Gly Asn Ser Cys Arg Gln Glu Asp Val Ile Ala Thr Ala Asn Leu Ser  
 2195 2200 2205  
 Arg Arg Ala Ile Ala Asp Met Leu Arg Ala Cys Lys Glu Ala Ala Tyr  
 2210 2215 2220  
 His Pro Glu Val Ala Pro Asp Val Arg Leu Arg Ala Leu His Tyr Gly  
 2225 2230 2235 2240  
 Arg Glu Cys Ala Asn Gly Tyr Leu Glu Leu Leu Asp His Val Leu Leu  
 2245 2250 2255  
 Thr Leu Gln Lys Pro Ser Pro Glu Leu Lys Gln Gln Leu Thr Gly His  
 2260 2265 2270  
 Ser Lys Arg Val Ala Gly Ser Val Thr Glu Leu Ile Gln Ala Ala Glu  
 2275 2280 2285  
 Ala Met Lys Gly Thr Glu Trp Val Asp Pro Glu Asp Pro Thr Val Ile  
 2290 2295 2300  
 Ala Glu Asn Glu Leu Leu Gly Ala Ala Ala Ala Ile Glu Ala Ala Ala  
 2305 2310 2315 2320  
 Lys Lys Leu Glu Gln Leu Lys Pro Arg Ala Lys Pro Lys Glu Ala Asp  
 2325 2330 2335  
 Glu Ser Leu Asn Phe Glu Glu Gln Ile Leu Glu Ala Ala Lys Ser Ile  
 2340 2345 2350  
 Ala Ala Ala Thr Ser Ala Leu Val Lys Ala Ala Ser Ala Ala Gln Arg  
 2355 2360 2365  
 Glu Leu Val Ala Gln Gly Lys Val Gly Ala Ile Pro Ala Asn Ala Leu  
 2370 2375 2380  
 Asp Asp Gly Gln Trp Ser Gln Gly Leu Ile Ser Ala Ala Arg Met Val  
 2385 2390 2395 2400  
 Ala Ala Ala Thr Asn Asn Leu Cys Glu Ala Ala Asn Ala Ala Val Gln  
 2405 2410 2415  
 Gly His Ala Ser Gln Glu Lys Leu Ile Ser Ser Ala Lys Gln Val Ala  
 2420 2425 2430

[0012]

Ala Ser Thr Ala Gln Leu Leu Val Ala Cys Lys Val Lys Ala Asp Gln  
 2435 2440 2445  
 Asp Ser Glu Ala Met Lys Arg Leu Gln Ala Ala Gly Asn Ala Val Lys  
 2450 2455 2460  
 Arg Ala Ser Asp Asn Leu Val Lys Ala Ala Gln Lys Ala Ala Ala Phe  
 2465 2470 2475 2480  
 Glu Glu Gln Glu Asn Glu Thr Val Val Val Lys Glu Lys Met Val Gly  
 2485 2490 2495  
 Gly Ile Ala Gln Ile Ile Ala Ala Gln Glu Glu Met Leu Arg Lys Glu  
 2500 2505 2510  
 Arg Glu Leu Glu Glu Ala Arg Lys Lys Leu Ala Gln Ile Arg Gln Gln  
 2515 2520 2525  
 Gln Tyr Lys Phe Leu Pro Ser Glu Leu Arg Asp Glu His  
 2530 2535 2540

<210> 3  
 <211> 11650  
 <212> RNA  
 <213> 智人

<400> 3  
 atggtggccc tgtccttaaa gatttgtgtg cgccactgca acgtggtgaa gaccatgcag 60  
 tttgaacct ctacagctgt gtacgatgcg tgtcgagtca ttcgggaacg ggtgcctgag 120  
 gcacaaactg ggcaagcttc tgactatgga ctctttcttt cggatgaaga cccgaggaaa 180  
 gggatttggc tggaaagcggg cagaacactg gattactaca tgttgcgga tggggatatt 240  
 ttggaatata aaaagaaaca gagacctcag aaaatccgga tgctggatgg atctgtgaag 300  
 acagtgatgg tggatgattc caagactgtg ggggagctcc tggtcactat ttgtagcaga 360  
 ataggaataa caaattatga agaatactcc ttaatccaag aaactattga agaaaagaaa 420  
 gaggaaggaa cgggcacact caaaaaagac aggacactgt tacgagatga gaggaaaatg 480  
 gagaagttga aggccaagct gcacacagat gatgacctaa attggctgga tcacagccga 540  
 acattcagag aacaaggagt agatgaaaac gaaacgttgc tgcttagacg gaagttcttt 600  
 tactctgatc agaatgtaga ttcgagagac cccgtgcagc tgaacttgct ttatgttcag 660  
 gcacgggatg acatcctgaa tggctctcac cctgtctcct tcgagaaagc ttgtgagttt 720  
 ggtggatttc aagcccagat acaatttggga cctcatgtgg aacataaaca caaacctgga 780  
 tttttagatc tgaaggaatt cctgccc aaa gaatatatca agcagagagg agctgaaaag 840  
 aggatctttc aggagcataa gaactgcgga gagatgagtg agatagaagc caagggtcaag 900  
 tacgtcaaac tcgcacggtc cctccgcaca tatggcgtgt ccttcttct ggtgaaggag 960  
 aagatgaaag gcaagaacaa gctggtgcct cgctgctgg ggatcaccaa agactcggtg 1020  
 atgcgctgg atgagaagac caaggaagtg ctgcaggagt ggcccctcac caccgtcaag 1080  
 cgctgggcag cctcaccocaa gagcttcaca ctggattttg gggagtatca ggaaagctac 1140  
 tattcagtac aaaccaccga gggagagcag atatcccagc tgattgcagg ctacattgac 1200  
 atcatcctga aaaagaaaca aagtaaagat cgatttggac tagaagggtga tgaggagtca 1260

[0013]

accatgtag	aagagtccgt	ttccccaaaa	aagtccacca	tcttgcagca	gcagttcaac	1320
cggaccggga	aggcagagca	cggctcagtg	gcgctgccgg	ccgtgatgcg	ctcgggctcc	1380
agcgggcctg	agaccttcaa	cggtggcagc	atgccctcgc	cacagcagca	ggatcatgggt	1440
gggcagatgc	accgaggcca	catgccgcca	ctgacctcag	cccagcaggc	cctgatgggg	1500
accatcaaca	caagcatgca	cgccgtccag	caggcccagg	atgatctcag	tgagctcgac	1560
tcgctgccac	ctctcggcca	ggatatggca	tctaggggat	gggttcagaa	caaagtcgac	1620
gaatccaaac	acgaaatcca	ttctcaagtt	gatgctatca	cggccggaac	ggcttcagtt	1680
gttaacctca	cagctgggta	ccctgcagac	actgactaca	cagctgtggg	atgtgcgac	1740
accactat	cttccaacct	gacggagatg	tccaaggggtg	tgaagctatt	ggccgcctc	1800
atggatgatg	agggtggcag	cggggaggac	ttgctcagag	ctgccaggac	cctcgctggg	1860
gcgggtgtcag	acttgtgtaa	agctgtgcag	cctacttctg	gagagcctcg	acagacagtt	1920
ttgactgctg	ctggcagcat	cggacaagcc	agtggggatc	ttctgagaca	gattggagag	1980
aatgagactg	atgagcgatt	ccaggatggt	ttaatgagtt	tggccaaagc	tgttgccaat	2040
gcagctgcca	tgttggtact	aaaggcaaag	aatggtgcc	aagtggccga	agacactgtc	2100
ctacagaaca	gggtaattgc	tgctgccacc	cagtgtgcc	tctccacctc	ccagcttgtg	2160
gcatgtgcca	aggttgtgag	cccactatt	agctcccctg	tgtgccagga	gcagctgatt	2220
gaagcagggga	agctgggga	ccgctcggtg	gagaactgtg	tccgtgcctg	ccaggcggcc	2280
actaccgata	gtgagctcct	gaagcaggtc	agcgcagcgg	ccagcgtggt	cagccaggcc	2340
ctccatgatc	tcttgcagca	tgtgcggcag	tttgccagcc	gaggcgagcc	catcggccgc	2400
tacgaccagg	ctactgacac	catcatgtgt	gtcaccgaga	gcatcttcag	ctccatgggt	2460
gacgtgggtg	aaatggtgcg	ccaggcgcgg	gttctggccc	aagccacatc	agacctcgtc	2520
aatgccatga	ggtcagatgc	agaagccgaa	atcgacatgg	agaattcaaa	gaagctcctg	2580
gcagcagcaa	aactcttagc	tgactccact	gctcgcatgg	tggaagctgc	aaagggggct	2640
gcagccaacc	cagagaatga	ggaccagcag	caaaggctga	gagaagctgc	agaaggcctc	2700
cgggtagcaa	ccaacgcagc	tgcccagaat	gctattaaga	aaaaaattgt	caaccgactg	2760
gaggttgag	ccaagcaggc	cgcagcggca	gccacacaga	ccatcgccgc	ctcccagaat	2820
gcagctggtt	ccaacaagaa	ccctgcggcc	cagcagcagc	tggtccagag	ttgcaaggca	2880
gtggctgatc	acatccctca	gctgggtccag	ggagtgaggg	ggagccaagc	tcaagctgaa	2940
gacctgagtg	cccagctggc	tctcatcatc	tccagccaga	acttccctca	gcctggaagc	3000
aagatggtgt	cctctgccaa	agccgcagtg	cccaccgtga	gtgaccaggc	cgcagccatg	3060
cagctgagcc	agtgtgccaa	gaacctggcc	accagcttgg	cggagctgcg	taccgcctcg	3120
cagaaggccc	atgaagcttg	tgggtccgatg	gaaatcgatt	cagctctgaa	tacgggtcag	3180
acgcttaaga	atgaactgca	ggatgccaaag	atggcagccg	tggagagcca	gctgaagcca	3240
cttcaggggg	aaacgctgga	aaaatgtgct	caggacctgg	gaagcacatc	caaggcgggtg	3300

[0014]

ggctcctcca	tgccacagct	gctgacctgt	gctgctcaag	gcaacgaaca	ctacacaggg	3360
gtggctgcta	gagagacggc	ccaagctctg	aaaacactgg	cccaggccgc	ccgtggagtg	3420
gctgcatcga	caaccgaccc	cgcggccgcc	catgccatgt	tagattctgc	tcgagacgtg	3480
atggagggct	ccgccatgct	cattcaagag	gccaagcagg	ccctgattgc	acctggagat	3540
gcagagcgtc	aacaaagact	ggctcaggtg	gctaaagccg	tctcacactc	cttgaataac	3600
tgcgtaaatt	gcctccctgg	gcagaaggat	gtggacgtgg	ccttgaagag	catcggggag	3660
tccagcaaga	agctgcttgt	ggattcgcta	cctccaagca	cgaagccttt	ccaggaagcc	3720
cagagtgaac	tgaaccaggg	agcagctgat	ctgaaccagt	ctgctgggga	agtgggtccat	3780
gccacccggg	gccagagtgg	agagttggct	gcagcctctg	gaaagttcag	tgatgatttt	3840
gatgaattcc	tcgatgctgg	cattgagatg	gctggccaag	ctcagacaaa	agaagaccag	3900
atccaagtga	tagggaacct	caagaatatc	tcgatggcat	ccagcaagct	gctgttagct	3960
gccaagtctc	tctctgtaga	tccaggagct	ccaatgcga	aaaatctcct	ggctgcagct	4020
gcaagagctg	tgacagagag	catcaatcaa	ctcatcactc	tgtgtaccca	acaagctccg	4080
ggccagaaaag	agtgcgataa	tgccttgccg	gagctcgaga	ctgtgaaggg	gatgttggac	4140
aatcctaattg	aacctgttag	tgacctctct	tactttgact	gcattgagag	tgtgatggaa	4200
aactccaagg	ttctgggtga	atcgatggca	gggatttcac	agaatgcca	gaccggagac	4260
ctccctgcct	ttggggaatg	tgtggggatt	gcatccaagg	ctctctgtgg	gctgacagag	4320
gctgcagccc	aggctgcata	cttggttggc	atctctgatc	caaacagcca	ggcaggccac	4380
cagggcctgg	tggaccccat	ccagtttgcc	agggctaacc	aggccatcca	gatggcatgc	4440
cagaacttgg	tggaccctgg	cagcagccca	tcacaggtcc	tgtcagccgc	cacaattggt	4500
gccaagcaca	cgtcagcctt	gtgcaatgcc	tgccgcatcg	cctcatccaa	gacggccaac	4560
ccagtagcca	agaggcactt	cgtccagtca	gccaaggaag	tcgccaacag	cactgccaac	4620
ctggtgaaga	ccatcaaggc	cctggatggg	gatttctctg	aagacaaccg	caataagtgt	4680
cgcacgcga	ccgcaccctt	gattgaagct	gtggagaacc	tgacagcgtt	cgctcaaac	4740
cctgagtttg	tcagcattcc	tgcccagatc	agctccgagg	gttcccaggc	acaggaacca	4800
atcctggtct	cagccaagac	catgctggag	agttcatcgt	acctcattcg	cactgcacgc	4860
tctctggcca	tcaaccccaa	agaccaccc	acctggtctg	tactggctgg	acattcccat	4920
acagtgtccg	actccatcaa	gagtctcatc	acttctatca	gggacaaggc	ccctggacag	4980
agggagtgtg	attactccat	cgatggcatc	aaccggtgca	tccgggacat	cgagcaggcc	5040
tcgctggccg	ccgtcagcca	gagcctggcc	acgagggacg	acatctctgt	ggaggccctg	5100
caggagcagc	tgacttcggt	ggtccaggaa	atcggacacc	ttatcgatcc	catcgccaca	5160
gcggctcggg	gagaagcagc	tcagctggga	cataaggtga	cacaactggc	aagctatttt	5220
gagcccttga	tcttagccgc	agttggtgtg	gcctccaaga	ttcttgatca	tcagcagcag	5280
atgacggtgc	tggaccagac	caagactctc	gcagagtctg	ccttgagat	gttgatgca	5340
gccaagaag	gtggcggaaa	ccccaaggca	caacacaccc	atgacgcat	cacagaggcc	5400

[0015]

gcccagttga tgaaggaagc cgtggatgac atcatggtga cgctgaacga agctgccagt 5460  
gaagtggggc tggttggggg catggtggac gccattgcag aagccatgag caagctggat 5520  
gaaggcactc ctccagaacc aaaggaaca tttgtcgact atcagacgac tgtggttaaa 5580  
tactccaaag ccattgcggt gacagctcag gaaatgatga ctaagtcggt tactaaccog 5640  
gaggagtgg gaggactggc ttcacaaatg accagtgact atgggcacct ggctttccag 5700  
ggccagatgg cagcagccac ggcggaacca gaggagatcg gattccagat tcgcactcgt 5760  
gtgcaggacc tgggccacgg ctgtatcttc ctggtgcaga aggcaggggc cctccaggtc 5820  
tgccccacag acagctacac caagaggag ctgatcgaat gcgcccgtgc cgtcacggaa 5880  
aaggtctcct tgggtgcttc ggctctccag gccgggaaca aaggaacca ggcattgcatt 5940  
acagccgcca ccgctgtgtc tgggatcatt gccgacctgg acaccacat tatgtttgca 6000  
acagcgggga cgctgaatgc agagaacagt gagacctcg cagaccacag ggagaacatt 6060  
ctcaagacgg ccaaggcctt ggtagaagac acgaaactac ttgtgtcagg agctgcgtcc 6120  
actcctgaca agctggccca ggcggcccag tcctcagcag ccaccatcac ccagctcgca 6180  
gaagtggca agctgggggc agccagcctg ggctccgacg accccgagac ccaggtgggt 6240  
ttgatcaatg ccaatcaaga tgtggccaag gccctttctg atctcatcag tgctaccaag 6300  
ggagctgcca gcaagccagt ggacgacct tccatgtacc agctcaaggg ggctgccaag 6360  
gtgatggtga ccaatgtcac ctgctcttc aagactgtaa aggcagtgga ggatgaggcc 6420  
accggggca ccagggcgct tgaggccaca attgaatgca taaagcagga gcttacgggtg 6480  
ttccagtcaa aagacgtacc tgaaaagaca tcatcacctg aagaatccat aaggatgacg 6540  
aaaggcatca ccatggcaac agccaaagcc gtggcagctg ggaactcatg tagacaggag 6600  
gacgtgattg ctactgcca cctgagccgg aaagccgtgt cagatatgtt gacggcttgc 6660  
aagcaagcat cctccacc c gatgtcagt gacgaggtga gaaccagagc cttgcgtttc 6720  
gggacggagt gcacccttg ctacttgac ctctggagc acgtcttggg gattcttcag 6780  
aaaccaacc cagaattcaa gcagcagctg gccgctttct ccaagcgagt cgccggcgct 6840  
gtgacagagc tcatccaggc ggcggaagcc atgaaaggaa cagagtgggt ggatccagaa 6900  
gaccaactg tcattgcaga aacagagtta ctgggggctg cagcatccat cgaagctgct 6960  
gctaagaagt tagagcaact gaagccaaga gcaaaaccaa aacaagcgga tgagaccctg 7020  
gactttgagg aacagatctt ggaagctgct aaatccattg ctgctgccac aagcgccctg 7080  
gtcaaatcgg cctcagcagc ccagagggag ctggtggccc aaggaaagggt gggctccatc 7140  
cctgccaatg ctgcagacga cggacagtgg tcacaggggc tgatttctgc tgcccgatg 7200  
gtggcggtg cgaccagcag tctctgtgag gcgccaatg cctccgttca gggacacgcc 7260  
agcgaggaga agctcatctc atctgccaag caggtcgccg cttccacggc tcagctgctg 7320  
gtggcctgca aggtgaaggc cgaccaggat tcagaggcca tgaggcggt acaggcggca 7380  
ggaaatgctg tgaaaagagc ctcagacaat cttgtccgtg cagcccagaa ggcagctttt 7440

[0016]

ggcaaagctg	atgacgacga	tgttgtagtg	aaaaccaagt	ttgtgggggg	cattgctcag	7500
atcatcgccg	cccaggaaga	aatgctaaag	aaagagcgag	aactggaaga	agcaaggaaa	7560
aaactggccc	aaatccgcca	gcagcagtat	aagtttttac	ccaccgagct	gaggaagat	7620
gagggctaaa	ggtgcgagcc	cagatggcga	gccccagggg	atggccctgg	ctgaactgga	7680
cagacagtgt	tcttgagagg	ctgggcactt	agctggaaac	cgccacctc	cctcccgggt	7740
gagcctggag	cctgcggtgc	ttgttctcac	atctctgtcc	cgteggcact	ggctgcatga	7800
togtgatgtc	acacggtaca	atgtcctacc	cacaactcct	ctgcccctc	ccctcatgcc	7860
tcaccgtgtc	tcaggagaga	ggggtgcacg	tttcatggac	tgttaccac	aaagaaaagt	7920
cagtattatg	ttgttctcag	acactttggc	ttttgttggg	ccttctctta	ggcctgctcc	7980
tggacctctt	tatgatattg	tgatagggaa	aaaaatcatt	gacgtcatag	aatattcttc	8040
ttcctctcag	gagaagacgg	aagctggagt	tggacatggg	tcataaaagc	cagaaacaca	8100
aaaccgtgtg	gactccggga	gggtgactca	ggcctcctt	ccatgtcttg	agcactggct	8160
caccaggggg	gtgaaaaatt	cccgccctg	tttgacgct	ttcttgctc	cggtgtgaag	8220
ctccttgtag	aaccagacc	catcttgtag	tttggggccc	agaaaactga	acgattatct	8280
tgttccctcg	tagtccaaag	ggcagagttg	cggaaggccg	tcggggcttg	gtgagcaggg	8340
gctgtaatac	agtctgtggg	ctccttacc	tgcagaggct	gtttcagctc	acacagagtc	8400
atccacacaa	accacggct	cccagttgac	agtcagtggg	atgctcgtct	ccttagcgtc	8460
caggggtggg	attctgctgg	aataaagagc	ttcctcagtg	actcatcttt	aggtcccacg	8520
ctggtttctg	tgcttcagga	atggtcacaa	gcccggattg	gaaaggatct	gcttacaac	8580
ctgtccctg	tctccaacc	caaaacgct	tttttctgt	cttaatatcc	agaaaatcta	8640
aatgcatcct	aaaatcaatg	tgaaccttta	acaagatagt	tttacttatt	atcacataag	8700
acataagatg	ttttcatttt	ctggatgtca	cacttccaga	atttcatatt	tttcccctct	8760
tttctttccc	cttttcagag	ccctcccata	ggaagggag	ggcttgaatt	tacccttaat	8820
ctgcaccttt	agccaaggca	gtgcatggaa	gatgaatggc	tcgtgggaca	gaatctaag	8880
ccagggagca	ggagtgtttg	aaagaattca	tagtggggaa	ggtaaaagt	aatggaagta	8940
catgatcttc	aaaactggta	acagttaaag	gcactcacc	tccgcctctc	tctctctctc	9000
tctctctggg	gtgctatcat	gtcctggact	ccatccacac	tatagtttca	aagttccact	9060
gacgggggaa	agttgggtgt	ttggctctcc	gaagatgtca	cctttcgacc	ttgcccgatc	9120
ttgtttcacc	agactctagc	ccatgtcatg	gttttaaaat	acataaactt	ctgacagctt	9180
cccatattta	taagttactt	ataagtgtg	cacgtattag	aatttttttt	tttcagacca	9240
gtaaagttag	agaaaagacg	ctgtaaagga	aaagcaagtg	agagtatgtg	taggacactg	9300
acagtgtgtg	ggcaccagtt	ctgaagagga	ggggagctgc	tggagcccta	gcctgttggg	9360
gaaaagctgg	cacactcttg	gctcgcctc	tttgagtggg	gctgatccaa	cacctcatgc	9420
ctgccttggc	cggacactga	gaggaggggc	acacgtgctt	ccagagacac	tcaggagtca	9480
gacccaatg	ctcagagtca	caatgtgttc	atggcctcct	gtaacaggac	tctggggatc	9540

[0017]

ccctctgtgg	cccagcccccac	cccaccctct	gctcttctat	gctgtgceca	gggcagctgc	9600
cctcttctgc	ctgtgccccca	tcccatcctg	aaaaccagg	accaaggcag	gggcaggcag	9660
ccagttcttc	caccttgccct	cagagtcatt	taaaaccttt	actgcatttg	ataccagaaa	9720
agcctccaga	gacaaaacca	atgcaaaggc	ctttccttta	taactctaaa	gaacaggcat	9780
cgaaagttta	tttttgtagg	agctatataa	atactcacct	ttctggagtc	gtccagtgct	9840
gggagctttg	gggagtttg	ttctcagtta	tcacctggta	tggccccagt	ttctcatctg	9900
tcctttcctc	atccaccctg	cacatgtgta	tgtgaacggc	ttcgtggccg	gtgtgggtgt	9960
ttctcatttc	ataagatagt	tgaagggccca	tgccttgtct	ggatgttatt	taataggcac	10020
tactgcggtg	tcctcagatg	gtactgaggg	ggccttctgg	tccttcaaag	gaaaataaca	10080
caggcatgag	ttcatttggg	agtgtgaact	ttcagaacac	ctaataagag	agtgggtgtca	10140
gagtaaaaac	ggccccaggt	ctggagcata	gaagtgtatc	tctgtgaaga	gagagccggg	10200
gtgttgacat	gtggttcttc	tcacaccctc	ctactcctcg	agggctttga	atccttgggc	10260
tgatTTTTgt	gccagaaatt	gctgttcccg	atggccaaaa	ggggaacctg	aactggattt	10320
cagaactgcc	cagtgatttg	aaaatttaga	tttacttgg	gcctttcagg	agtctttaga	10380
tagggatgct	gaggtcatat	ttagttcaat	gaacagccct	tgtttaagtt	ttgccagtgt	10440
ccagccagct	gtggccctgg	ccatctgtgc	aggcaggctc	ctcaattcct	ggttggccct	10500
gcagtcggtc	aacacagtc	ctccaggtcg	gctgcagagg	cagctgceca	gcctgcagtc	10560
tatgcacggg	ccttaagaaa	tgagctgcct	gtagcctcac	ggcatatgct	tttatcaggg	10620
aaaacccttc	gagcttcttc	tgattctcac	ctgcttgctt	tctggctgtc	ttagtcagtg	10680
tgtttacagg	caactaaagc	ctgttcctaa	tttatcaaaa	aattataacc	aaaattcacc	10740
atagcctaag	agagtaaacc	ccacctcaa	agtgatgcca	aggccaaaac	ctcatcaagg	10800
aaccagacac	aggtcaaaag	tggtgagcaa	gccatggctt	ctgctcctgg	ggaactcaca	10860
cgctgacccc	cgaggagcct	tggtttcctc	cctggcagat	agtccccaga	atcttctctc	10920
ccagctttga	ggttctgggc	tctggaaagg	cctctgggat	gctggcctta	agatctcagc	10980
acagactatc	agcatgttcc	attctcagat	tcctggagga	aaggtaacct	ctgttgacca	11040
aggggctggc	tgcttctgag	acttaccaac	ccaagaaatt	tggagacatt	cccctcaggc	11100
taaaaggcag	cggtccccag	agttcagaaa	gcaaaagatc	ttgacaactg	tgccagtagt	11160
ggctctggtc	ctatctctcc	acagtgtctg	cctctgctgg	ggaaggcatc	tttcccaaag	11220
gtatccccaa	gtaccatggt	gaaaatgtcc	tcagtctggt	gctccatctt	tctgagcctc	11280
tgcttggtat	gtcatgttta	tggtcactac	ggatgagtg	gtgcagagtt	tgggttgatt	11340
cttttaaagt	ctacaaacaa	gagctatttc	ttttcaataa	aaaaggtttg	gattcggcct	11400
cttctctgga	gcccacctcc	cagccctcca	gggagcatca	gtgtacctga	gtcactttgt	11460
ctgcatctct	tcateccaca	aaacacgagg	ctgggtotca	ttcagcggcc	tctcaccaac	11520
cttcaagatc	cagaagaaaa	caggaacggt	cagctctgcc	ctgtgtcgta	tctaatacaca	11580

[0018]

```

tacattaatt tatctaacca cataagttat ttttttttat ttgccagaaa taaaccttta 11640
aaggaacaaaa 11650

<210> 4
<211> 2542
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4
Met Val Ala Leu Ser Leu Lys Ile Cys Val Arg His Cys Asn Val Val
1 5 10 15
Lys Thr Met Gln Phe Glu Pro Ser Thr Ala Val Tyr Asp Ala Cys Arg
20 25 30
Val Ile Arg Glu Arg Val Pro Glu Ala Gln Thr Gly Gln Ala Ser Asp
35 40 45
Tyr Gly Leu Phe Leu Ser Asp Glu Asp Pro Arg Lys Gly Ile Trp Leu
50 55 60
Glu Ala Gly Arg Thr Leu Asp Tyr Tyr Met Leu Arg Asn Gly Asp Ile
65 70 75 80
Leu Glu Tyr Lys Lys Lys Gln Arg Pro Gln Lys Ile Arg Met Leu Asp
85 90 95
Gly Ser Val Lys Thr Val Met Val Asp Asp Ser Lys Thr Val Gly Glu
100 105 110
Leu Leu Val Thr Ile Cys Ser Arg Ile Gly Ile Thr Asn Tyr Glu Glu
115 120 125
Tyr Ser Leu Ile Gln Glu Thr Ile Glu Glu Lys Lys Glu Glu Gly Thr
130 135 140
Gly Thr Leu Lys Lys Asp Arg Thr Leu Leu Arg Asp Glu Arg Lys Met
145 150 155 160
Glu Lys Leu Lys Ala Lys Leu His Thr Asp Asp Asp Leu Asn Trp Leu
165 170 175
Asp His Ser Arg Thr Phe Arg Glu Gln Gly Val Asp Glu Asn Glu Thr
180 185 190
Leu Leu Leu Arg Arg Lys Phe Phe Tyr Ser Asp Gln Asn Val Asp Ser
195 200 205
Arg Asp Pro Val Gln Leu Asn Leu Leu Tyr Val Gln Ala Arg Asp Asp
210 215 220
Ile Leu Asn Gly Ser His Pro Val Ser Phe Glu Lys Ala Cys Glu Phe
225 230 235 240
Gly Gly Phe Gln Ala Gln Ile Gln Phe Gly Pro His Val Glu His Lys
245 250 255
His Lys Pro Gly Phe Leu Asp Leu Lys Glu Phe Leu Pro Lys Glu Tyr
260 265 270
Ile Lys Gln Arg Gly Ala Glu Lys Arg Ile Phe Gln Glu His Lys Asn
275 280 285
Cys Gly Glu Met Ser Glu Ile Glu Ala Lys Val Lys Tyr Val Lys Leu
290 295 300
Ala Arg Ser Leu Arg Thr Tyr Gly Val Ser Phe Phe Leu Val Lys Glu
305 310 315 320

```

[0019]

Lys Met Lys Gly Lys Asn Lys Leu Val Pro Arg Leu Leu Gly Ile Thr  
 325 330 335  
 Lys Asp Ser Val Met Arg Val Asp Glu Lys Thr Lys Glu Val Leu Gln  
 340 345 350  
 Glu Trp Pro Leu Thr Thr Val Lys Arg Trp Ala Ala Ser Pro Lys Ser  
 355 360 365  
 Phe Thr Leu Asp Phe Gly Glu Tyr Gln Glu Ser Tyr Tyr Ser Val Gln  
 370 375 380  
 Thr Thr Glu Gly Glu Gln Ile Ser Gln Leu Ile Ala Gly Tyr Ile Asp  
 385 390 395 400  
 Ile Ile Leu Lys Lys Lys Gln Ser Lys Asp Arg Phe Gly Leu Glu Gly  
 405 410 415  
 Asp Glu Glu Ser Thr Met Leu Glu Glu Ser Val Ser Pro Lys Lys Ser  
 420 425 430  
 Thr Ile Leu Gln Gln Gln Phe Asn Arg Thr Gly Lys Ala Glu His Gly  
 435 440 445  
 Ser Val Ala Leu Pro Ala Val Met Arg Ser Gly Ser Ser Gly Pro Glu  
 450 455 460  
 Thr Phe Asn Val Gly Ser Met Pro Ser Pro Gln Gln Gln Val Met Val  
 465 470 475 480  
 Gly Gln Met His Arg Gly His Met Pro Pro Leu Thr Ser Ala Gln Gln  
 485 490 495  
 Ala Leu Met Gly Thr Ile Asn Thr Ser Met His Ala Val Gln Gln Ala  
 500 505 510  
 Gln Asp Asp Leu Ser Glu Leu Asp Ser Leu Pro Pro Leu Gly Gln Asp  
 515 520 525  
 Met Ala Ser Arg Val Trp Val Gln Asn Lys Val Asp Glu Ser Lys His  
 530 535 540  
 Glu Ile His Ser Gln Val Asp Ala Ile Thr Ala Gly Thr Ala Ser Val  
 545 550 555 560  
 Val Asn Leu Thr Ala Gly Asp Pro Ala Asp Thr Asp Tyr Thr Ala Val  
 565 570 575  
 Gly Cys Ala Ile Thr Thr Ile Ser Ser Asn Leu Thr Glu Met Ser Lys  
 580 585 590  
 Gly Val Lys Leu Leu Ala Ala Leu Met Asp Asp Glu Val Gly Ser Gly  
 595 600 605  
 Glu Asp Leu Leu Arg Ala Ala Arg Thr Leu Ala Gly Ala Val Ser Asp  
 610 615 620  
 Leu Leu Lys Ala Val Gln Pro Thr Ser Gly Glu Pro Arg Gln Thr Val  
 625 630 635 640  
 Leu Thr Ala Ala Gly Ser Ile Gly Gln Ala Ser Gly Asp Leu Leu Arg  
 645 650 655  
 Gln Ile Gly Glu Asn Glu Thr Asp Glu Arg Phe Gln Asp Val Leu Met  
 660 665 670  
 Ser Leu Ala Lys Ala Val Ala Asn Ala Ala Ala Met Leu Val Leu Lys  
 675 680 685

[0020]

Ala	Lys	Asn	Val	Ala	Gln	Val	Ala	Glu	Asp	Thr	Val	Leu	Gln	Asn	Arg
690						695					700				
Val	Ile	Ala	Ala	Ala	Thr	Gln	Cys	Ala	Leu	Ser	Thr	Ser	Gln	Leu	Val
705					710					715					720
Ala	Cys	Ala	Lys	Val	Val	Ser	Pro	Thr	Ile	Ser	Ser	Pro	Val	Cys	Gln
			725						730					735	
Glu	Gln	Leu	Ile	Glu	Ala	Gly	Lys	Leu	Val	Asp	Arg	Ser	Val	Glu	Asn
			740					745					750		
Cys	Val	Arg	Ala	Cys	Gln	Ala	Ala	Thr	Thr	Asp	Ser	Glu	Leu	Leu	Lys
		755					760					765			
Gln	Val	Ser	Ala	Ala	Ala	Ser	Val	Val	Ser	Gln	Ala	Leu	His	Asp	Leu
	770					775					780				
Leu	Gln	His	Val	Arg	Gln	Phe	Ala	Ser	Arg	Gly	Glu	Pro	Ile	Gly	Arg
785					790					795					800
Tyr	Asp	Gln	Ala	Thr	Asp	Thr	Ile	Met	Cys	Val	Thr	Glu	Ser	Ile	Phe
				805					810					815	
Ser	Ser	Met	Gly	Asp	Ala	Gly	Glu	Met	Val	Arg	Gln	Ala	Arg	Val	Leu
			820					825					830		
Ala	Gln	Ala	Thr	Ser	Asp	Leu	Val	Asn	Ala	Met	Arg	Ser	Asp	Ala	Glu
		835					840					845			
Ala	Glu	Ile	Asp	Met	Glu	Asn	Ser	Lys	Lys	Leu	Leu	Ala	Ala	Ala	Lys
	850					855					860				
Leu	Leu	Ala	Asp	Ser	Thr	Ala	Arg	Met	Val	Glu	Ala	Ala	Lys	Gly	Ala
865					870					875					880
Ala	Ala	Asn	Pro	Glu	Asn	Glu	Asp	Gln	Gln	Gln	Arg	Leu	Arg	Glu	Ala
				885					890					895	
Ala	Glu	Gly	Leu	Arg	Val	Ala	Thr	Asn	Ala	Ala	Ala	Gln	Asn	Ala	Ile
			900					905					910		
Lys	Lys	Lys	Ile	Val	Asn	Arg	Leu	Glu	Val	Ala	Ala	Lys	Gln	Ala	Ala
		915					920					925			
Ala	Ala	Ala	Thr	Gln	Thr	Ile	Ala	Ala	Ser	Gln	Asn	Ala	Ala	Val	Ser
	930					935					940				
Asn	Lys	Asn	Pro	Ala	Ala	Gln	Gln	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Cys	Lys	Ala
945				950						955					960
Val	Ala	Asp	His	Ile	Pro	Gln	Leu	Val	Gln	Gly	Val	Arg	Gly	Ser	Gln
				965					970					975	
Ala	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ser	Ala	Gln	Leu	Ala	Leu	Ile	Ile	Ser	Ser
			980					985					990		
Gln	Asn	Phe	Leu	Gln	Pro	Gly	Ser	Lys	Met	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Ala
		995					1000					1005			
Ala	Val	Pro	Thr	Val	Ser	Asp	Gln	Ala	Ala	Ala	Met	Gln	Leu	Ser	Gln
	1010					1015					1020				
Cys	Ala	Lys	Asn	Leu	Ala	Thr	Ser	Leu	Ala	Glu	Leu	Arg	Thr	Ala	Ser
1025				1030						1035					1040
Gln	Lys	Ala	His	Glu	Ala	Cys	Gly	Pro	Met	Glu	Ile	Asp	Ser	Ala	Leu
				1045					1050					1055	

[0021]

Asn Thr Val Gln Thr Leu Lys Asn Glu Leu Gln Asp Ala Lys Met Ala  
 1060 1065 1070  
 Ala Val Glu Ser Gln Leu Lys Pro Leu Pro Gly Glu Thr Leu Glu Lys  
 1075 1080 1085  
 Cys Ala Gln Asp Leu Gly Ser Thr Ser Lys Ala Val Gly Ser Ser Met  
 1090 1095 1100  
 Ala Gln Leu Leu Thr Cys Ala Ala Gln Gly Asn Glu His Tyr Thr Gly  
 1105 1110 1115 1120  
 Val Ala Ala Arg Glu Thr Ala Gln Ala Leu Lys Thr Leu Ala Gln Ala  
 1125 1130 1135  
 Ala Arg Gly Val Ala Ala Ser Thr Thr Asp Pro Ala Ala Ala His Ala  
 1140 1145 1150  
 Met Leu Asp Ser Ala Arg Asp Val Met Glu Gly Ser Ala Met Leu Ile  
 1155 1160 1165  
 Gln Glu Ala Lys Gln Ala Leu Ile Ala Pro Gly Asp Ala Glu Arg Gln  
 1170 1175 1180  
 Gln Arg Leu Ala Gln Val Ala Lys Ala Val Ser His Ser Leu Asn Asn  
 1185 1190 1195 1200  
 Cys Val Asn Cys Leu Pro Gly Gln Lys Asp Val Asp Val Ala Leu Lys  
 1205 1210 1215  
 Ser Ile Gly Glu Ser Ser Lys Lys Leu Leu Val Asp Ser Leu Pro Pro  
 1220 1225 1230  
 Ser Thr Lys Pro Phe Gln Glu Ala Gln Ser Glu Leu Asn Gln Ala Ala  
 1235 1240 1245  
 Ala Asp Leu Asn Gln Ser Ala Gly Glu Val Val His Ala Thr Arg Gly  
 1250 1255 1260  
 Gln Ser Gly Glu Leu Ala Ala Ala Ser Gly Lys Phe Ser Asp Asp Phe  
 1265 1270 1275 1280  
 Asp Glu Phe Leu Asp Ala Gly Ile Glu Met Ala Gly Gln Ala Gln Thr  
 1285 1290 1295  
 Lys Glu Asp Gln Ile Gln Val Ile Gly Asn Leu Lys Asn Ile Ser Met  
 1300 1305 1310  
 Ala Ser Ser Lys Leu Leu Leu Ala Ala Lys Ser Leu Ser Val Asp Pro  
 1315 1320 1325  
 Gly Ala Pro Asn Ala Lys Asn Leu Leu Ala Ala Ala Ala Arg Ala Val  
 1330 1335 1340  
 Thr Glu Ser Ile Asn Gln Leu Ile Thr Leu Cys Thr Gln Gln Ala Pro  
 1345 1350 1355 1360  
 Gly Gln Lys Glu Cys Asp Asn Ala Leu Arg Glu Leu Glu Thr Val Lys  
 1365 1370 1375  
 Gly Met Leu Asp Asn Pro Asn Glu Pro Val Ser Asp Leu Ser Tyr Phe  
 1380 1385 1390  
 Asp Cys Ile Glu Ser Val Met Glu Asn Ser Lys Val Leu Gly Glu Ser  
 1395 1400 1405  
 Met Ala Gly Ile Ser Gln Asn Ala Lys Thr Gly Asp Leu Pro Ala Phe  
 1410 1415 1420

[0022]

Gly Glu Cys Val Gly Ile Ala Ser Lys Ala Leu Cys Gly Leu Thr Glu  
 1425 1430 1435 1440  
 Ala Ala Ala Gln Ala Ala Tyr Leu Val Gly Ile Ser Asp Pro Asn Ser  
 1445 1450 1455  
 Gln Ala Gly His Gln Gly Leu Val Asp Pro Ile Gln Phe Ala Arg Ala  
 1460 1465 1470  
 Asn Gln Ala Ile Gln Met Ala Cys Gln Asn Leu Val Asp Pro Gly Ser  
 1475 1480 1485  
 Ser Pro Ser Gln Val Leu Ser Ala Ala Thr Ile Val Ala Lys His Thr  
 1490 1495 1500  
 Ser Ala Leu Cys Asn Ala Cys Arg Ile Ala Ser Ser Lys Thr Ala Asn  
 1505 1510 1515 1520  
 Pro Val Ala Lys Arg His Phe Val Gln Ser Ala Lys Glu Val Ala Asn  
 1525 1530 1535  
 Ser Thr Ala Asn Leu Val Lys Thr Ile Lys Ala Leu Asp Gly Asp Phe  
 1540 1545 1550  
 Ser Glu Asp Asn Arg Asn Lys Cys Arg Ile Ala Thr Ala Pro Leu Ile  
 1555 1560 1565  
 Glu Ala Val Glu Asn Leu Thr Ala Phe Ala Ser Asn Pro Glu Phe Val  
 1570 1575 1580  
 Ser Ile Pro Ala Gln Ile Ser Ser Glu Gly Ser Gln Ala Gln Glu Pro  
 1585 1590 1595 1600  
 Ile Leu Val Ser Ala Lys Thr Met Leu Glu Ser Ser Ser Tyr Leu Ile  
 1605 1610 1615  
 Arg Thr Ala Arg Ser Leu Ala Ile Asn Pro Lys Asp Pro Pro Thr Trp  
 1620 1625 1630  
 Ser Val Leu Ala Gly His Ser His Thr Val Ser Asp Ser Ile Lys Ser  
 1635 1640 1645  
 Leu Ile Thr Ser Ile Arg Asp Lys Ala Pro Gly Gln Arg Glu Cys Asp  
 1650 1655 1660  
 Tyr Ser Ile Asp Gly Ile Asn Arg Cys Ile Arg Asp Ile Glu Gln Ala  
 1665 1670 1675 1680  
 Ser Leu Ala Ala Val Ser Gln Ser Leu Ala Thr Arg Asp Asp Ile Ser  
 1685 1690 1695  
 Val Glu Ala Leu Gln Glu Gln Leu Thr Ser Val Val Gln Glu Ile Gly  
 1700 1705 1710  
 His Leu Ile Asp Pro Ile Ala Thr Ala Ala Arg Gly Glu Ala Ala Gln  
 1715 1720 1725  
 Leu Gly His Lys Val Thr Gln Leu Ala Ser Tyr Phe Glu Pro Leu Ile  
 1730 1735 1740  
 Leu Ala Ala Val Gly Val Ala Ser Lys Ile Leu Asp His Gln Gln Gln  
 1745 1750 1755 1760  
 Met Thr Val Leu Asp Gln Thr Lys Thr Leu Ala Glu Ser Ala Leu Gln  
 1765 1770 1775  
 Met Leu Tyr Ala Ala Lys Glu Gly Gly Gly Asn Pro Lys Ala Gln His  
 1780 1785 1790

[0023]

Thr His Asp Ala Ile Thr Glu Ala Ala Gln Leu Met Lys Glu Ala Val  
 1795 1800 1805  
 Asp Asp Ile Met Val Thr Leu Asn Glu Ala Ala Ser Glu Val Gly Leu  
 1810 1815 1820  
 Val Gly Gly Met Val Asp Ala Ile Ala Glu Ala Met Ser Lys Leu Asp  
 1825 1830 1835 1840  
 Glu Gly Thr Pro Pro Glu Pro Lys Gly Thr Phe Val Asp Tyr Gln Thr  
 1845 1850  
 Thr Val Val Lys Tyr Ser Lys Ala Ile Ala Val Thr Ala Gln Glu Met  
 1860 1865 1870  
 Met Thr Lys Ser Val Thr Asn Pro Glu Glu Leu Gly Gly Leu Ala Ser  
 1875 1880 1885  
 Gln Met Thr Ser Asp Tyr Gly His Leu Ala Phe Gln Gly Gln Met Ala  
 1890 1895 1900  
 Ala Ala Thr Ala Glu Pro Glu Glu Ile Gly Phe Gln Ile Arg Thr Arg  
 1905 1910 1915 1920  
 Val Gln Asp Leu Gly His Gly Cys Ile Phe Leu Val Gln Lys Ala Gly  
 1925 1930 1935  
 Ala Leu Gln Val Cys Pro Thr Asp Ser Tyr Thr Lys Arg Glu Leu Ile  
 1940 1945 1950  
 Glu Cys Ala Arg Ala Val Thr Glu Lys Val Ser Leu Val Leu Ser Ala  
 1955 1960 1965  
 Leu Gln Ala Gly Asn Lys Gly Thr Gln Ala Cys Ile Thr Ala Ala Thr  
 1970 1975 1980  
 Ala Val Ser Gly Ile Ile Ala Asp Leu Asp Thr Thr Ile Met Phe Ala  
 1985 1990 1995 2000  
 Thr Ala Gly Thr Leu Asn Ala Glu Asn Ser Glu Thr Phe Ala Asp His  
 2005 2010 2015  
 Arg Glu Asn Ile Leu Lys Thr Ala Lys Ala Leu Val Glu Asp Thr Lys  
 2020 2025 2030  
 Leu Leu Val Ser Gly Ala Ala Ser Thr Pro Asp Lys Leu Ala Gln Ala  
 2035 2040 2045  
 Ala Gln Ser Ser Ala Ala Thr Ile Thr Gln Leu Ala Glu Val Val Lys  
 2050 2055 2060  
 Leu Gly Ala Ala Ser Leu Gly Ser Asp Asp Pro Glu Thr Gln Val Val  
 2065 2070 2075 2080  
 Leu Ile Asn Ala Ile Lys Asp Val Ala Lys Ala Leu Ser Asp Leu Ile  
 2085 2090 2095  
 Ser Ala Thr Lys Gly Ala Ala Ser Lys Pro Val Asp Asp Pro Ser Met  
 2100 2105 2110  
 Tyr Gln Leu Lys Gly Ala Ala Lys Val Met Val Thr Asn Val Thr Ser  
 2115 2120 2125  
 Leu Leu Lys Thr Val Lys Ala Val Glu Asp Glu Ala Thr Arg Gly Thr  
 2130 2135 2140  
 Arg Ala Leu Glu Ala Thr Ile Glu Cys Ile Lys Gln Glu Leu Thr Val  
 2145 2150 2155 2160

[0024]

Phe Gln Ser Lys Asp Val Pro Glu Lys Thr Ser Ser Pro Glu Glu Ser  
 2165 2170 2175  
 Ile Arg Met Thr Lys Gly Ile Thr Met Ala Thr Ala Lys Ala Val Ala  
 2180 2185 2190  
 Ala Gly Asn Ser Cys Arg Gln Glu Asp Val Ile Ala Thr Ala Asn Leu  
 2195 2200 2205  
 Ser Arg Lys Ala Val Ser Asp Met Leu Thr Ala Cys Lys Gln Ala Ser  
 2210 2215 2220  
 Phe His Pro Asp Val Ser Asp Glu Val Arg Thr Arg Ala Leu Arg Phe  
 2225 2230 2235 2240  
 Gly Thr Glu Cys Thr Leu Gly Tyr Leu Asp Leu Leu Glu His Val Leu  
 2245 2250 2255  
 Val Ile Leu Gln Lys Pro Thr Pro Glu Phe Lys Gln Gln Leu Ala Ala  
 2260 2265 2270  
 Phe Ser Lys Arg Val Ala Gly Ala Val Thr Glu Leu Ile Gln Ala Ala  
 2275 2280 2285  
 Glu Ala Met Lys Gly Thr Glu Trp Val Asp Pro Glu Asp Pro Thr Val  
 2290 2295 2300  
 Ile Ala Glu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Ala Ala Ser Ile Glu Ala Ala  
 2305 2310 2315 2320  
 Ala Lys Lys Leu Glu Gln Leu Lys Pro Arg Ala Lys Pro Lys Gln Ala  
 2325 2330 2335  
 Asp Glu Thr Leu Asp Phe Glu Glu Gln Ile Leu Glu Ala Ala Lys Ser  
 2340 2345 2350  
 Ile Ala Ala Ala Thr Ser Ala Leu Val Lys Ser Ala Ser Ala Ala Gln  
 2355 2360 2365  
 Arg Glu Leu Val Ala Gln Gly Lys Val Gly Ser Ile Pro Ala Asn Ala  
 2370 2375 2380  
 Ala Asp Asp Gly Gln Trp Ser Gln Gly Leu Ile Ser Ala Ala Arg Met  
 2385 2390 2395 2400  
 Val Ala Ala Ala Thr Ser Ser Leu Cys Glu Ala Ala Asn Ala Ser Val  
 2405 2410 2415  
 Gln Gly His Ala Ser Glu Glu Lys Leu Ile Ser Ser Ala Lys Gln Val  
 2420 2425 2430  
 Ala Ala Ser Thr Ala Gln Leu Leu Val Ala Cys Lys Val Lys Ala Asp  
 2435 2440 2445  
 Gln Asp Ser Glu Ala Met Arg Arg Leu Gln Ala Ala Gly Asn Ala Val  
 2450 2455 2460  
 Lys Arg Ala Ser Asp Asn Leu Val Arg Ala Ala Gln Lys Ala Ala Phe  
 2465 2470 2475 2480  
 Gly Lys Ala Asp Asp Asp Asp Val Val Val Lys Thr Lys Phe Val Gly  
 2485 2490 2495  
 Gly Ile Ala Gln Ile Ile Ala Ala Gln Glu Glu Met Leu Lys Lys Glu  
 2500 2505 2510  
 Arg Glu Leu Glu Glu Ala Arg Lys Lys Leu Ala Gln Ile Arg Gln Gln  
 2515 2520 2525  
 Gln Tyr Lys Phe Leu Pro Thr Glu Leu Arg Glu Asp Glu Gly  
 2530 2535 2540

[0025]

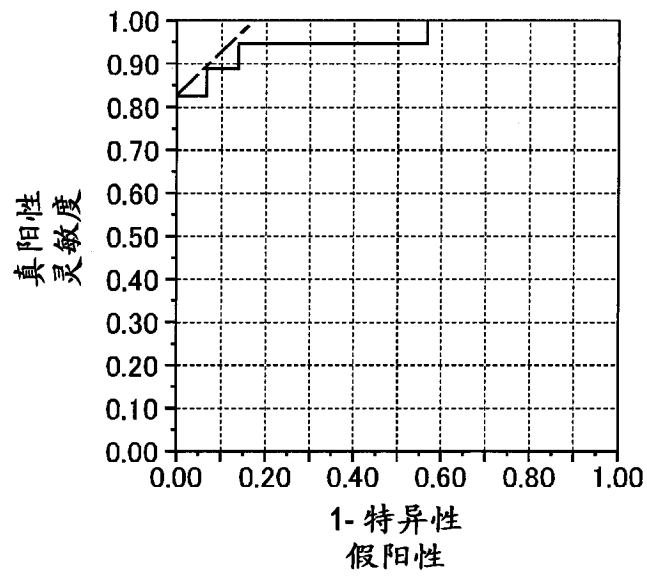


图 1

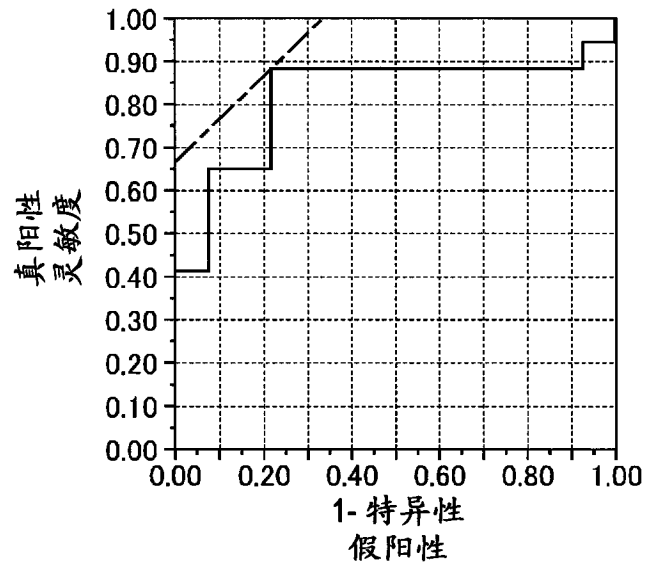


图 2

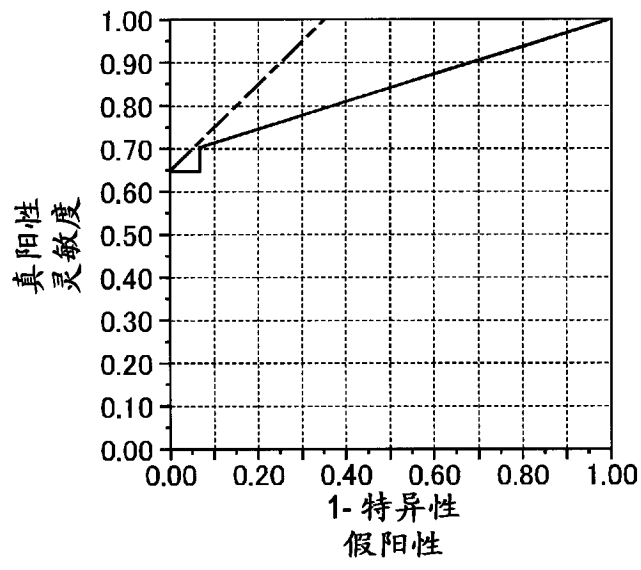


图 3

专利名称(译)	类风湿性关节炎的检查方法及类风湿性关节炎检查用试剂盒		
公开(公告)号	<a href="#">CN102971631A</a>	公开(公告)日	2013-03-13
申请号	CN201180024137.5	申请日	2011-06-14
[标]发明人	津坂宪政		
发明人	津坂宪政		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53 G01N33/564		
CPC分类号	G01N33/564 G01N2800/102 G01N2333/4703		
代理人(译)	杨宏军		
优先权	2010279005 2010-12-15 JP		
其他公开文献	CN102971631B		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明涉及新型的类风湿性关节炎的检查方法、及用于该检查方法的类风湿性关节炎检查用试剂盒。本发明涉及的类风湿性关节炎的检查方法的特征在于，包括测定受试动物的血浆中或血清中的踝蛋白量的步骤。该测定例如可利用使用了与踝蛋白结合的抗体的免疫学手段进行。本发明涉及的类风湿性关节炎检查用试剂盒用于在上述检查方法中使用，例如，包含固定有与踝蛋白结合的抗体的固相载体。

