(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102971631 B
(45)授权公告日 2015.12.16

(21)申请号 201180024137.5
(22)申请日 2011.06.14
(30)优先权数据
2010-279005 2010.12.15 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2012.11.14
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2011/063563 2011.06.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/081271 JA 2012.06.21
(73)专利权人 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
(51)Int.Cl.
G01N 33/68(2006.01)
G01N 33/53(2006.01)
G01N 33/564(2006.01)

(56)对比文件
CN 101283278 A,2008.10.08,
WO 03/006985 A1,2003.01.23,
WO 2008/089152 A2,2008.07.24,
WO 2010115077 A2,2010.10.07,
D.J.G.Rees.Sequence and domain structure of talin.《Letters of Nature》.1990,第347卷第685-689页.
Xiao yang Zheng.Study of the human plasma proteome of rheumatoidar thritis.《ournal of Chromatography A》.2009,第3538-3545页.
Zheng Xiao.Talin2 concentrations in cerebrospinal &#64258
uid in patients with epilepsy.《Clinical Biochemistry》.2010,第1129-1132页.

审查员 刘迎鸣

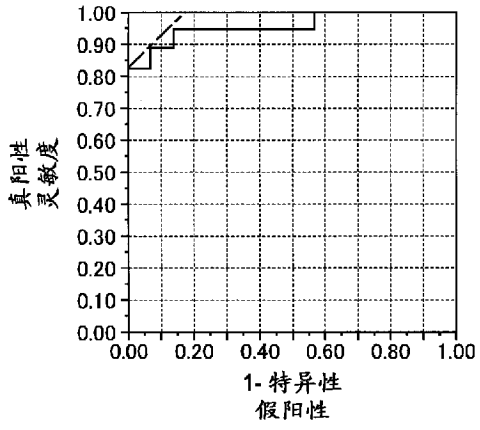
权利要求书1页 说明书7页
序列表24页 附图2页

(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。



CN 102971631 B

1. 与踝蛋白结合的抗体在制造类风湿性关节炎检查用试剂盒中的用途，所述试剂盒用于对类风湿性关节炎的检查，所述检查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，其中，所述受试动物是人。

2. 如权利要求 1 所述的用途，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 所述的用途，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。

4. 如权利要求 1 ～ 3 中任一项所述的用途，其中所述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的区域、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 α 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 β 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中取得的血浆、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')$_2$。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(^{124}I、^{14}C、^{3}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-α抗体制剂、可溶性TNF受体、或完全人型抗TNF-α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 1μg/mL，然后按照 100μL/ 孔的量加入到 96 孔微孔板中，在 4℃下孵育一夜，然后用 200μL/ 孔的洗涤液洗涤 3 次。接下来，将各受试者的血浆按照 100μL/ 孔的量加入到 96 孔微孔板中，在 25℃下孵育 1 小时，然后用 200μL/ 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 2μg/mL，然后按照 100μL/ 孔的量加入到 96 孔微孔板中，在 25℃下孵育 1 小时，用 200μL/ 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 2μg/mL，按照 100μL/ 孔的量加入到 96 孔微孔板中，在 25℃下孵育 1 小时，然后用 200μL/ 孔的洗涤液洗涤 3 次。

[0048] 接下来，按照 100μL/ 孔的量将基质加入到 96 孔微孔板中，在 25℃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 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]

		RA 患者	对照	合计
H-300 抗体	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 14/17×100 ＝ 82.4%，特异性为 14/14×100 ＝ 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]

		RA患者	对照	合计
M54246M抗体	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15/17×100＝88.2%、特异性为11/14×100＝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]

		RA患者	对照	合计
抗CCP抗体	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11/17×100＝64.7%，特异性为13/14×100＝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
	DAS28	5.43	2.62
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
	DAS28	5.12	4.21
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
	DAS28	4.87	3.95
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
	DAS28	4.55	2.45
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 cgggccggcg ggcggggcgc agagccaggc agcgcaggta 60

tagccaggct ggagaaaaga agctgccacc atggttgcac tttcactgaa gatcagcatt 120

gggaatgtgg tgaagacgat gcagtttgag ccgtctacca tggtgtacga cgcctgccgc 180

atcattcgtg agcggatccc agaggcccca gctggtcctc ccagcgactt tgggctcttt 240

ctgtcagatg atgaccccaa aaagggtata tggctggagg ctgggaaagc tttggactac 300

tacatgctcc gaaatgggga cactatggag tacaggaaga aacagagacc cctgaagatc 360

cgtatgctgg atggaactgt gaagacgatc atggtggatg actctaagac tgtcactgac 420

atgctcatga ccatctgtgc ccgcattggc atcaccaatc atgatgaata ttcattggtt 480

cgagagctga tggaagagaa aaaggaggaa ataacaggga ccttaagaaa ggacaagaca 540

ttgctgcgag atgaaaagaa gatggagaaa ctaaagcaga aattgcacac agatgatgag 600

ttgaactggc tggaccatgg tcggacactg agggagcagg gtgtagagga gcacgagacg 660

ctgctgctgc ggaggaagtt cttttactca gaccagaatg tggattcccg ggaccctgta 720

cagctgaacc tcctgtatgt gcaggcacga gatgacatcc tgaatggctc ccaccctgtc 780

tcctttgaca aggcctgtga gtttgctggc ttccaatgcc agatccagtt tgggccccac 840

aatgagcaga agcacaaggc tggcttcctt gacctgaagg acttcctgcc caaggagtat 900

gtgaagcaga agggagagcg taagatcttc caggcacaca agaattgtgg gcagatgagt 960

gagattgagg ccaaggtccg ctacgtgaag ctagcccgtt ctctcaagac ttacggtgtc 1020

tccttcttcc tggtgaagga aaaaatgaaa gggaagaaca agctagtgcc caggcttctg 1080

ggcatcacca aggagtgtgt gatgcgagtg gatgagaaga ccaaggaagt gatccaggag 1140

tggaacctca ccaacatcaa acgctgggct gcgtctccca aaagcttcac cctggatttt 1200

ggagattacc aagatggcta ttactcagta cagacaactg aaggggagca gattgcacag 1260

ctcattgccg 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 catgcccccc 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 tcctccaacc tgacggagat gtcccgtggg 1860

gtgaagctgc tggctgcctt gctggaggac gaaggcggca gtggtcggcc cctgttgcag 1920

gcagcaaagg gccttgcggg agcagtgtca gaactgctgc gcagtgccca accagccagt 1980

gctgagcccc gtcagaacct gctgcaagca gctgggaacg tgggccaggc cagtggggag 2040

ctgttgcaac aaattgggga aagtgatact gacccccact tccaggatgc gctaatgcag 2100

ctcgccaaag ctgtggcaag tgctgcagct gccctggtcc tcaaggccaa gagtgtggcc 2160

cagcggacag aggactcggg acttcagacc caagttattg ctgcagcaac acagtgtgcc 2220

ctatccactt cccaactagt ggcctgtact aaggtggtgg cacctacaat cagctcacct 2280

gtctgccaag agcaactggt ggaggctgga cgactggtag ccaaagccgt ggagggctgt 2340

gtgtctgcct cccaggcagc tacagaggat gggcaactgt tgcgaggggt aggagcagca 2400

gccacagctg tcacccaggc cctaaatgag ctgctgcagc atgtgaaagc ccatgccaca 2460

ggggctgggc ctgctggccg ttatgaccag gctactgaca ccatcctaac cgtcactgag 2520

aacatcttta gctccatggg tgatgctggg gagatggtgg gacaggcccg 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 gccaagcagg ctgcagcctc agccacacag 2880

accatcgctg cagctcagca cgcagcctct acccccaaag cctctgccgg cccccagccc 2940

ctgctggtgc agagctgcaa ggcagtggca gagcagattc cactgctggt gcagggcgtc 3000

cgaggaagcc aagcccagcc tgacagcccc agcgctcagc 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 tacccaggac 3360

ctgggcaaca gcaccaaagc cgtgagctca gccatcgccc agctactggg agaggttgcc 3420

[0003]

cagggcaatg agaattatgc aggtattgca gctcgggatg tggcaggtgg gctgcggtca 3480

ctggcccagg ccgctagggg agtcgctgca ctgacgtcag atcctgcagt gcaggccatt 3540

gtacttgata cggccagtga tgtgctggac aaggccagca gcctcattga ggaggcgaaa 3600

aaggcagctg gccatccagg ggaccctgag agccagcagc ggcttgccca ggtggctaaa 3660

gcagtgaccc aggctctgaa ccgctgtgtc agctgcctac ctggccagcg cgatgtggat 3720

aatgccctga gggcagttgg agatgccagc aagcgactcc tgagtgactc gcttcctcct 3780

agcactggga catttcaaga agctcagagc cggttgaatg aagctgctgc tgggctgaat 3840

caggcagcca cagaactggt gcaggcctct cggggaaccc ctcaggacct ggctcgagcc 3900

tcaggccgat ttggacagga cttcagcacc ttcctggaag ctggtgtgga gatggcaggc 3960

caggctccga gccaggagga ccgagcccaa gttgtgtcca acttgaaggg catctccatg 4020

tcttcaagca aacttcttct ggctgccaag gccctgtcca cggaccctgc tgcccctaac 4080

ctcaagagtc agctggctgc agctgccagg gcagtaactg acagcatcaa tcagctcatc 4140

actatgtgca cccagcaggc acccggccag aaggagtgtg ataacgccct gcgggaattg 4200

gagacggtcc gggaactcct ggagaaccca gtccagccca tcaatgacat gtcctacttt 4260

ggttgcctgg acagtgtaat ggagaactca aaggtgctgg gcgaggccat gactggcatc 4320

tcccaaaatg ccaagaacgg aaacctgcca gagtttggag atgccatttc cacagcctca 4380

aaggcacttt gtggcttcac cgaggcagct gcacaggctg catatctggt tggtgtctct 4440

gaccccaata gccaagctgg acagcaaggg ctagtggagc ccacacagtt tgcccgtgca 4500

aaccaggcaa ttcagatggc ctgccagagt ttgggagagc ctggctgtac ccaggcccag 4560

gtgctctctg cagccaccat tgtggctaaa cacacctctg cactgtgtaa cagctgtcgc 4620

ctggcttctg cccgtaccac caatcctact gccaagcgcc agtttgtaca gtcagccaag 4680

gaggtggcca acagcacagc taatcttgtc aagaccatca aggcgctaga tggggccttc 4740

acagaggaga accgtgccca gtgccgagca gcaacagccc ctctgctgga ggctgtggac 4800

aatctgagtg cctttgcgtc caaccctgag ttctccagca ttcctgccca gatcagccct 4860

gagggtcggg ctgccatgga gcccattgtg atctctgcca agacaatgtt agagagtgcc 4920

gggggactca tccagacagc ccgggccctc gcagtcaatc cccgggaccc cccgagctgg 4980

tcggtgctgg ccggccactc ccgtactgtc tcagactcca tcaagaagct aattacaagc 5040

atgagggaca aggctccagg gcagctggag tgtgaaacgg ccattgcagc tctgaacagt 5100

tgtctacggg acctagacca ggcttccctc gctgcagtca gccagcagct tgctccccgt 5160

gagggaatct ctcaagaggc cttgcacact cagatgctca ctgcagtcca agagatctcc 5220

catctcattg agccgctggc caatgctgcc cgggctgaag cctcccagct gggacacaag 5280

gtgtcccaga tggcgcagta ctttgagccg ctcaccctgg ctgcagtggg tgctgcctcc 5340

aagaccctga gccacccgca gcagatggca ctcctggacc agactaaaac attggcagag 5400

tctgccctgc agttgctata cactgccaag gaggctggtg gtaacccaaa gcaagcagct 5460

cacacccagg aagccctgga ggaggctgtg cagatgatga ccgaggccgt agaggacctg 5520

[0004]

acaacaaccc tcaacgaggc agccagtgct gctggggtcg tgggtggcat ggtggactcc 5580

atcacccagg ccatcaacca gctagatgaa ggaccaatgg gtgaaccaga aggttccttc 5640

gtggattacc aaacaactat ggtgcggaca gccaaggcca ttgcagtgac cgttcaggag 5700

atggttacca agtcaaacac cagcccagag gagctgggcc ctcttgctaa ccagctgacc 5760

agtgactatg gccgtctggc ctcggaggcc aagcctgcag cggtggctgc tgaaaatgaa 5820

gagataggtt cccatatcaa acaccgggta caggagctgg gccatggctg tgccgctctg 5880

gtcaccaagg caggcgccct gcagtgcagc cccagtgatg cctacaccaa gaaggagctc 5940

atagagtgtg cccggagagt ctctgagaag gtctcccacg tcctggctgc gctccaggct 6000

gggaatcgtg gcacccaggc ctgcatcaca gcagccagcg ctgtgtctgg tatcattgct 6060

gacctcgaca ccaccatcat gttcgccact gctggcacgc tcaatcgtga gggtactgaa 6120

actttcgctg accaccggga gggcatcctg aagactgcga aggtgctggt ggaggacacc 6180

aaggtcctgg tgcaaaacgc agctgggagc caggagaagt tggcgcaggc tgcccagtcc 6240

tccgtggcga ccatcacccg cctcgctgat gtggtcaagc tgggtgcagc cagcctggga 6300

gctgaggacc ctgagaccca ggtggtacta atcaacgcag tgaaagatgt agccaaagcc 6360

ctgggagacc tcatcagtgc aacgaaggct gcagctggca aagttggaga tgaccctgct 6420

gtgtggcagc taaagaactc tgccaaggtg atggtgacca atgtgacatc attgcttaag 6480

acagtaaaag ccgtggaaga tgaggccacc aaaggcactc gggccctgga ggcaaccaca 6540

gaacacatac ggcaggagct ggcggttttc tgttccccag agccacctgc caagacctct 6600

accccagaag acttcatccg aatgaccaag ggtatcacca tggcaaccgc caaggccgtt 6660

gctgctggca attcctgtcg ccaggaagat gtcattgcca cagccaatct gagccgccgt 6720

gctattgcag atatgcttcg ggcttgcaag gaagcagctt accacccaga agtggcccct 6780

gatgtgcggc ttcgagccct gcactatggc cgggagtgtg 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

aaacccaagg aggcagatga gtccttgaac tttgaggagc agatactaga agctgccaag 7140

tccattgcag cagccaccag tgcactggta aaggctgcgt cggctgccca gagagaacta 7200

gtggcccaag ggaaggtggg tgccattcca gccaatgcac tggacgatgg gcagtggtcc 7260

cagggcctca tttctgctgc ccggatggtg gctgcggcca ccaacaatct gtgtgaggca 7320

gccaatgcag ctgtacaagg ccatgccagc caggagaagc tcatctcatc agccaagcag 7380

gtagctgcct ccacagccca gctccttgtg gcctgcaagg tcaaggctga ccaggactcg 7440

gaggcaatga aacgacttca ggctgctggc aacgcagtga agcgagcctc agataatctg 7500

gtgaaagcag cacagaaggc tgcagccttt gaagagcagg agaatgagac agtggtggtg 7560

[0005]

aaagagaaga tggttggcgg cattgcccag atcatcgcag 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 ccctccccaa ccccaagtgc cttcatgccc tagggccccc 7920

caagtgcctg cccctcccca gagtattaac gctccaagag tattattaac gctgctgtac 7980

ctcgatctga atctgccggg gccccagccc actccaccct gccagcagct tccagccagt 8040

ccccacagcc tcatcagctc tcttcaccgt tttttgatac tatcttcccc caccccagc 8100

tacccatagg 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 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

tttgaaccat ctacagctgt gtacgatgcg tgtcgagtca ttcgggaacg ggtgcctgag 120

gcacaaactg ggcaagcttc tgactatgga ctctttcttt cggatgaaga cccgaggaaa 180

gggatttggc tggaagcggg cagaacactg gattactaca tgttgcggaa 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 acaatttgga cctcatgtgg aacataaaca caaacctgga 780

tttttagatc tgaaggaatt cctgcccaaa gaatatatca agcagagagg agctgaaaag 840

aggatctttc aggagcataa gaactgcgga gagatgagtg agatagaagc caaggtcaag 900

tacgtcaaac tcgcacggtc cctccgcaca tatggcgtgt ccttcttcct ggtgaaggag 960

aagatgaaag gcaagaacaa gctggtgcct cgcctgctgg ggatcaccaa agactcggtg 1020

atgcgcgtgg atgagaagac caaggaagtg ctgcaggagt ggcccctcac caccgtcaag 1080

cgctgggcag cctcacccaa gagcttcaca ctggattttg gggagtatca ggaaagctac 1140

tattcagtac aaaccaccga gggagagcag atatcccagc tgattgcagg ctacattgac 1200

atcatcctga aaaagaaaca aagtaaagat cgatttggac tagaaggtga tgaggagtca 1260

[0013]

accatgttag aagagtccgt ttccccaaaa aagtccacca tcttgcagca gcagttcaac 1320

cggaccggga aggcagagca cggctcagtg gcgctgccgg ccgtgatgcg ctcgggctcc 1380

agcgggcctg agaccttcaa cgttggcagc atgccctcgc cacagcagca ggtcatggtt 1440

gggcagatgc accgaggcca catgccgcca ctgacctcag cccagcaggc cctgatgggg 1500

accatcaaca caagcatgca cgccgtccag caggcccagg atgatctcag tgagctcgac 1560

tcgctgccac ctctcggcca ggatatggca tctagggtat gggttcagaa caaagtcgac 1620

gaatccaaac acgaaatcca ttctcaagtt gatgctatca cggccggaac ggcttcagtt 1680

gttaacctca cagctggtga ccctgcagac actgactaca cagctgtggg atgtgcgatc 1740

accactattt cttccaacct gacggagatg tccaagggtg tgaagctatt ggccgccctc 1800

atggatgatg aggtgggcag cggggaggac ttgctcagag ctgccaggac cctcgctggg 1860

gcggtgtcag acttgctgaa agctgtgcag cctacttctg gagagcctcg acagacagtt 1920

ttgactgctg ctggcagcat cggacaagcc agtggggatc ttctgagaca gattggagag 1980

aatgagactg atgagcgatt ccaggatgtt ttaatgagtt tggccaaagc tgttgccaat 2040

gcagctgcca tgttggtact aaaggcaaag aatgttgccc aagtggccga agacactgtc 2100

ctacagaaca gggtaattgc tgctgccacc cagtgtgccc tctccacctc ccagcttgtg 2160

gcatgtgcca aggttgtgag ccccactatt agctcccctg tgtgccagga gcagctgatt 2220

gaagcaggga agctggtgga ccgctcggtg gagaactgtg tccgtgcctg ccaggcggcc 2280

actaccgata gtgagctcct gaagcaggtc agcgcagcgg ccagcgtggt cagccaggcc 2340

ctccatgatc tcctgcagca tgtgcggcag tttgccagcc gaggcgagcc catcggccgc 2400

tacgaccagg ctactgacac catcatgtgt gtcaccgaga gcatcttcag ctccatgggt 2460

gacgctggtg aaatggtgcg ccaggcgcgg gttctggccc aagccacatc agacctcgtc 2520

aatgccatga ggtcagatgc agaagccgaa atcgacatgg agaattcaaa gaagctcctg 2580

gcagcagcaa aactcttagc tgactccact gctcgcatgg tggaagctgc aaaggggget 2640

gcagccaacc cagagaatga ggaccagcag caaaggctga gagaagctgc agaaggcctc 2700

cgggtagcaa ccaacgcagc tgcccagaat gctattaaga aaaaaattgt caaccgactg 2760

gaggttgcag ccaagcaggc cgcagcggca gccacacaga ccatcgccgc ctcccagaat 2820

gcagctgttt ccaacaagaa ccctgcggcc cagcagcagc tggtccagag ttgcaaggca 2880

gtggctgatc acatccctca gctggtccag ggagtgaggg ggagccaagc tcaagctgaa 2940

gacctgagtg cccagctggc tctcatcatc tccagccaga acttcctcca gcctggaagc 3000

aagatggtgt cctctgccaa agccgcagtg cccaccgtga gtgaccaggc cgcagccatg 3060

cagctgagcc agtgtgccaa gaacctggcc accagcttgg cggagctgcg taccgcctcg 3120

cagaaggccc atgaagcttg tggtccgatg gaaatcgatt cagctctgaa tacggtgcag 3180

acgcttaaga atgaactgca ggatgccaag atggcagccg tggagagcca gctgaagcca 3240

cttccagggg aaacgctgga aaaatgtgct caggacctgg gaagcacatc caaggcggtg 3300

[0014]

ggctcctcca tggcacagct 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 tgaaccaggc agcagctgat ctgaaccagt ctgctgggga agtggtccat 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 cccaatgcga aaaatctcct ggctgcagct 4020

gcaagagctg tgacagagag catcaatcaa ctcatcactc tgtgtaccca acaagctccg 4080

ggccagaaag agtgcgataa tgccctgcgg gagctcgaga ctgtgaaggg gatgttggac 4140

aatcctaatg aacctgttag tgacctctct tactttgact gcattgagag tgtgatggaa 4200

aactccaagg ttctgggtga atcgatggca gggatttcac agaatgccaa 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 cacaattgtt 4500

gccaagcaca cgtcagcctt gtgcaatgcc tgccgcatcg cctcatccaa gacggccaac 4560

ccagtagcca agaggcactt cgtccagtca gccaaggaag tcgccaacag cactgccaac 4620

ctggtgaaga ccatcaaggc cctggatggg gatttctctg aagacaaccg caataagtgt 4680

cgcatcgcca ccgcaccctt gattgaagct gtggagaacc tgacagcgtt cgcctcaaac 4740

cctgagtttg tcagcattcc tgcccagatc agctccgagg gttcccaggc acaggaacca 4800

atcctggtct cagccaagac catgctggag agttcatcgt acctcattcg cactgcacgc 4860

tctctggcca tcaaccccaa agacccaccc 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 ccttgcagat gttgtatgca 5340

gccaaagaag gtggcggaaa ccccaaggca caacacaccc atgacgccat cacagaggcc 5400

[0015]

gcccagttga tgaaggaagc cgtggatgac atcatggtga cgctgaacga agctgccagt 5460

gaagtggggc tggttggggg catggtggac gccattgcag aagccatgag caagctggat 5520

gaaggcactc ctccagaacc aaagggaaca tttgtcgact atcagacgac tgtggttaaa 5580

tactccaaag ccattgcggt gacagctcag gaaatgatga ctaagtcggt tactaacccg 5640

gaggagttgg gaggactggc ttcacaaatg accagtgact atgggcacct ggctttccag 5700

ggccagatgg cagcagccac ggcggaacca gaggagatcg gattccagat tcgcactcgt 5760

gtgcaggacc tgggccacgg ctgtatcttc ctggtgcaga aggcaggggc cctccaggtc 5820

tgccccacag acagctacac caagagggag ctgatcgaat gcgcccgtgc cgtcacggaa 5880

aaggtctcct tggtgctctc ggctctccag gccgggaaca aaggaaccca ggcatgcatt 5940

acagccgcca ccgctgtgtc tgggatcatt gccgacctgg acaccaccat tatgtttgca 6000

acagcgggga cgctgaatgc agagaacagt gagaccttcg cagaccacag ggagaacatt 6060

ctcaagacgg ccaaggcctt ggtagaagac acgaaactac ttgtgtcagg agctgcgtcc 6120

actcctgaca agctggccca ggcggcccag tcctcagcag ccaccatcac ccagctcgca 6180

gaagtggtca agctgggggc agccagcctg ggctccgacg accccgagac ccaggtggtt 6240

ttgatcaatg ccatcaaaga tgtggccaag gccctttctg atctcatcag tgctaccaag 6300

ggagctgcca gcaagccagt ggacgaccct tccatgtacc agctcaaggg ggctgccaag 6360

gtgatggtga ccaatgtcac ctcgctcctc aagactgtaa aggcagtgga ggatgaggcc 6420

acccggggca ccagggcgct tgaggccaca attgaatgca taaagcagga gcttacggtg 6480

ttccagtcaa aagacgtacc tgaaaagaca tcatcacctg aagaatccat aaggatgacg 6540

aaaggcatca ccatggcaac agccaaagcc gtggcagctg ggaactcatg tagacaggag 6600

gacgtgattg ctactgccaa cctgagccgg aaagccgtgt cagatatgtt gacggcttgc 6660

aagcaagcat ccttccaccc cgatgtcagt gacgaggtga gaaccagagc cttgcgtttc 6720

gggacggagt gcacccttgg ctacttggac ctcctggagc acgtcttggt gattcttcag 6780

aaaccaaccc cagaattcaa gcagcagctg gccgctttct ccaagcgagt cgccggcgct 6840

gtgacagagc tcatccaggc ggcggaagcc atgaaaggaa cagagtgggt ggatccagaa 6900

gacccaactg tcattgcaga aacagagtta ctgggggctg cagcatccat cgaagctgct 6960

gctaagaagt tagagcaact gaagccaaga gcaaaaccaa aacaagcgga tgagaccctg 7020

gactttgagg aacagatctt ggaagctgct aaatccattg ctgctgccac aagcgccctg 7080

gtcaaatcgg cctcagcagc ccagagggag ctggtggccc aaggaaaggt gggctccatc 7140

cctgccaatg ctgcagacga cggacagtgg tcacaggggc tgatttctgc tgcccggatg 7200

gtggcggctg cgaccagcag tctctgtgag gcggccaatg cctccgttca gggacacgcc 7260

agcgaggaga agctcatctc atctgccaag caggtcgccg cttccacggc tcagctgctg 7320

gtggcctgca aggtgaaggc cgaccaggat tcagaggcca tgaggcggct 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 gagggaagat 7620

gagggctaaa ggtgcgagcc cagatggcga gccccagggg atggccctgg ctgaactgga 7680

cagacagtgt tcctgagagg ctgggcactt agctggaaac cgcccacctc cctcccgggt 7740

gagcctggag ccctgcgtgc ttgttctcac atctctgtcc cgtcggcact ggctgcatga 7800

tcgtgatgtc acacggtaca atgtcctacc cacaactcct ctgccgcctc ccctcatgcc 7860

tcaccgtgtc tcaggagaga ggggtgcacg tttcatggac tgttaccaac aaagaaaagt 7920

cagtattatg ttgttctcag acactttggc ttttgttggt ccttctctta ggcctgctcc 7980

tggacctctt tatgatattg tgatagggaa aaaaatcatt gacgtcatag aatattcttc 8040

ttcctctcag gagaagacgg aagctggagt tggacatggt tcataaaagc cagaaacaca 8100

aacccgtgtg gactccggga gggtgactca ggtcctcctt ccatgtcttg agcactggct 8160

cacccagggg gtgaaaaatt cccgcccctg tttgcacgct ttcttgcctc cgtgtgtaag 8220

ctccttgtac aacccagacc catcttgtat tttgtggccc agaaaactga acgattattt 8280

tgttcctccg tagtccaaag ggcagagttg cggaaggccg tcggggcttg gtgagcaggg 8340

gctgtaatac agtctgtggg ctccttaccc tgcagaggct gtttcagctc acacagagtc 8400

atccacacaa acccacggct cccagttgac agtcagtgga atgctcgtct ccttagcgtc 8460

cagggtgggg attctgctgg aataaagagc ttcctcagtg actcatcttt aggtcccacg 8520

ctggtttctg tgccttcaga atggtcacaa gcccggattg gaaaggatct gcttacaaac 8580

ctgtcccctg tcctccaacc caaaacgcct ttttttctgt cttaatatcc agaaaatcta 8640

aatgcatcct aaaatcaatg tgaaccttta acaagatagt tttacttatt atcacataag 8700

acataagatg ttttcatttt ctggatgtca cacttccaga atttcatatt tttcccctct 8760

tttctttccc cttttcagag ccctcccata ggaagggaag ggcttgaatt tacccttaat 8820

ctgcaccttt agccaaggca gtgcatggaa gatgaatggc tcgtgggaca gaatctaatg 8880

ccagggagca ggagtgtttg aaagaattca tagtggggaa ggtaaaagtt aatggaagta 8940

catgattttc aaaactggta acagttaaag gcactcaccc tccgcctctc tctctctctc 9000

tctctctggt gtgctatcat gtcttggact ccatccacac tatagtttca aagttccact 9060

gacgggggaa agttggtgct ttggtcctcc gaagatgtca cctttcgacc ttgcccgatc 9120

ttgtttcacc agactctagc ccatgtcatg gttttaaaat acataaactt ctgacagctt 9180

cccatattta taagttactt ataagtgctg cacgtattag aatttttttt tttcagacca 9240

gtaaagttag agaaaagacg ctgtaaagga aaagcaagtg agagtatgtg taggacactg 9300

acagtgtgtg ggcaccagtt ctgaagagga ggggagctgc tggagcccta gcctgttggg 9360

gaaaagctgg cacactcttg gctcgccctc tttgagtgga gctgatccaa cacctcatgc 9420

ctgccttggc cggacactga gaggaggggc acacgtgctt ccagagacac tcaggagtca 9480

gaccccaatg ctcagagtca caatgtgttc atggcctcct gtaacaggac tctggggatc 9540

[0017]

ccctctgtgg cccagcccac cccaccctct gctcttctat gctgtgccca gggcagctgc 9600

cctcttctgc ctgtgcccca tcccatcctg aaaacccagg accaaggcag gggcaggcag 9660

ccagttcttc caccttgcct cagagtcatt taaaaccttt actgcatttg ataccagaaa 9720

agcctccaga gacaaaccaa atgcaaaggc ctttccttta taactctaaa gaacaggcat 9780

cgaaagttta tttttgtagg agctatataa atactcacct ttctggagtc gtccagtgct 9840

gggagctttg gggagtttgg ttctcagtta tcacctggta tggtcccagt ttctcatctg 9900

tcctttcctc atccaccctg cacatgtgta tgtgaacggc ttcgtggccg gtgtggtggt 9960

ttctcatttc ataagatagt tgaagggcca tgccttgtct ggatgttatt taataggcac 10020

tactgcggtg tcctcagatg gtactgaggg ggccttctgg tccttcaaag gaaaataaca 10080

caggcatgag ttcatttggg agtgtgaact ttcagaacac ctaataagag agtggtgtca 10140

gagtaaaaac ggccccaggt ctggagcata gaagtgtatc tctgtgaaga gagagccggt 10200

gtgttgacat gtggttcttc tcacacccct ctactcctcg agggctttga atccttgggc 10260

tgatttttgt gccagaaatt gctgttcccg atggccaaaa ggggaacctg aactggattt 10320

cagaactgcc cagtgatttg aaaatttaga ttttacttgg gcctttcagg agtctttaga 10380

tagggatgct gaggtcatat ttagttcaat gaacagccct tgtttaagtt ttgccagtgt 10440

ccagccagct gtggccctgg ccatctgtgc aggcaggttc ctcaattcct ggttggccct 10500

gcagtcggtc aacacagtcc ctccaggtcg gctgcagagg cagctgccca 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 ccacctccaa agtgatgcca aggccaaaac ctcatcaagg 10800

aaccagacac aggtcaaaag tggtgagcaa gccatggtct ctgctcctgg ggaactcaca 10860

cgctgacccc cgaggagcct tggtttcctc cctggcagat agtccccaga atcttctctc 10920

ccagctttga ggttctgggc tctggaaagg cctctgggat gctggcctta agatctcagc 10980

acagactatc agcatgttcc attctcagat tcctggagga aaggtaccct ctgttgacca 11040

aggggctggc tgcttctgag acttaccaac ccaagaaatt tggagacatt cccctcaggc 11100

taaaaggcag cggtccccag agttcagaaa gcaaaagatc ttgacaactg tgccagtagt 11160

ggctctggtc ctatctctcc acagtgctgg cctctgctgg ggaaggcatc tttcccaaag 11220

gtatccccaa gtaccatgtt gaaaatgtcc tcagtctgtt gctccatctt tctgagcctc 11280

tgcttggtat gtcatgttta tggtcactac ggatgagtgt gtgcagagtt tgggttgatt 11340

cttttaaatg ctacaaacaa gagctatttc ttttcaataa aaaaggtttg gattcggcct 11400

cttcctctga gcccacctcc cagccctcca gggagcatca gtgtacctga gtcactttgt 11460

ctgcatctct tcatcccaca aaacacgagg ctgggtctca ttcagcggcc tctcaccaac 11520

cttcaagatc cagaagaaaa caggaacgtt cagctctgcc ctgtgtcgta tctaatcaca 11580

[0018]

tacattaatt tatctaacca cataagttat ttttttttat ttgccagaaa taaaccttta 11640

aaggaacaaa 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 1855

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

[0025]

Gln Tyr Lys Phe Leu Pro Thr Glu Leu Arg Glu Asp Glu Gly
2530 2535 2540

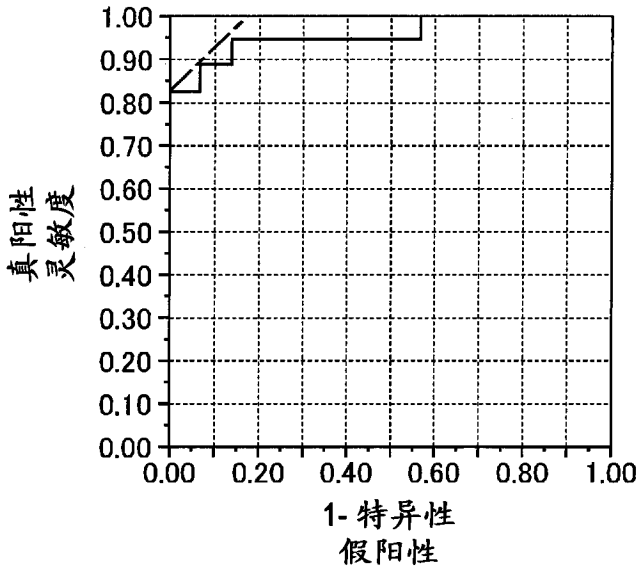

1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
真阳性
灵敏度
0.00
0.20
0.40
0.60
0.80
1.00
1- 特异性
假阳性

图 1

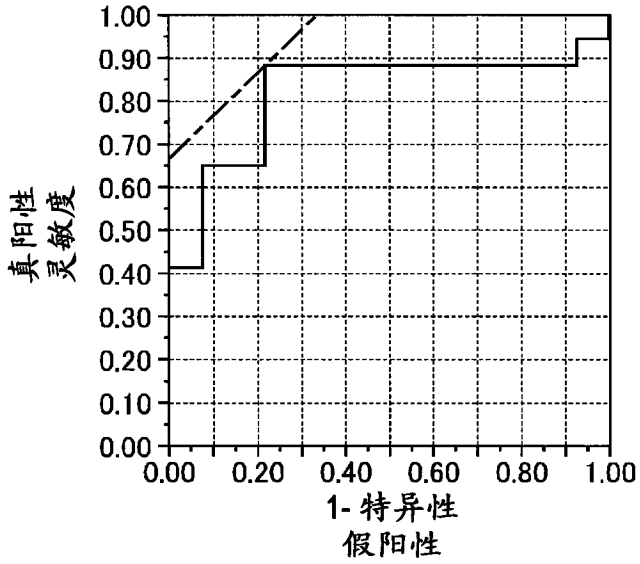

1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
真阳性
灵敏度
0.00
0.20
0.40
0.60
0.80
1.00
1- 特异性
假阳性

图 2

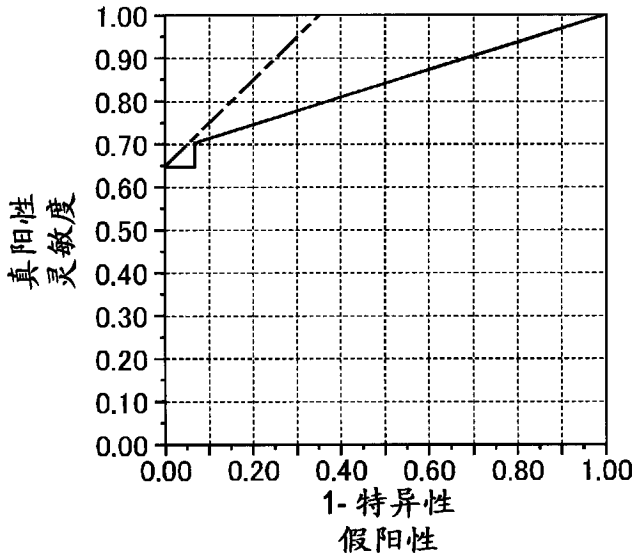

1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
真阳性
灵敏度
0.00
0.20
0.40
0.60
0.80
1.00
1- 特异性
假阳性

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	CN102971631B	公开(公告)日	2015-12-16
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 G01N2333/4703 G01N2800/102		
代理人(译)	杨宏军		
优先权	2010279005 2010-12-15 JP		
其他公开文献	CN102971631A		
外部链接	Espacenet SIPO		

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。