

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-532794

(P2005-532794A)

(43) 公表日 平成17年11月4日(2005.11.4)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09	C 1 2 N 15/00	Z N A A 2 G O 4 5
A O 1 K 67/027	A O 1 K 67/027	4 B O 2 4
A 6 1 K 31/7088	A 6 1 K 31/7088	4 B O 6 3
A 6 1 K 39/395	A 6 1 K 39/395	D 4 B O 6 5
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 39/395	N 4 C O 7 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 304 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-586296 (P2003-586296)	(71) 出願人	504388639
(86) (22) 出願日	平成15年4月15日 (2003. 4. 15)		オリジン テクノロジーズ, インコーポ
(85) 翻訳文提出日	平成16年12月9日 (2004. 12. 9)		レイティド
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/011497		アメリカ合衆国, メリーランド 2085
(87) 国際公開番号	W02003/089583		O, ロックビル, タフト コート 6, ス
(87) 国際公開日	平成15年10月30日 (2003.10.30)		イート 100
(31) 優先権主張番号	60/372, 669	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成14年4月16日 (2002. 4. 16)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	60/374, 823		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成14年4月24日 (2002. 4. 24)	(74) 代理人	100087871
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 福本 積
(31) 優先権主張番号	60/376, 558	(74) 代理人	100087413
(32) 優先日	平成14年5月1日 (2002.5.1)		弁理士 古賀 哲次
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 組織特異的遺伝子と組織特異的遺伝子クラスター

(57) 【要約】

本発明は、組織特異的に発現する遺伝子および遺伝子クラスターに関するものである。例えば本発明は、免疫系の機能と活性に関わるGPCR様受容体をコードしている一群の遺伝子に関する。これら遺伝子は染色体位置1q22に離散したクラスターとして組織化されており（“免疫遺伝子複合体”）、DNA約700kbの範囲にわたって広がっている。動原体に最も近い領域には、胸腺で優勢に発現する遺伝子が含まれているのに対し、遠位領域には、骨髄やそれ以外の造血細胞で優勢に発現する遺伝子が含まれている。別のGPCR遺伝子クラスターは、染色体バンド11q24に位置している。これら遺伝子は脾臓組織で優勢に発現するため、第11染色体のこの領域が脾臓機能に関係する独自の遺伝子複合体になっている。膜を貫通するGPCR様受容体遺伝子クラスターも染色体バンド11q12.2に位置している。これら

遺伝子は脾臓で優勢に発現するとともに（したがって“脾臓遺伝子”クラスター）、免疫細網内皮系（RES）の他の組織においても優勢に発現するため、染色体のこの領域が、脾臓、リンパ様細胞、および／または細網内皮の機能に関する独自の遺伝子複合体となっている。最後に、膜タンパク質をコードしていて骨髄、腎臓、脾臓、網膜で選択的に発現する遺伝子を同定した。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

免疫系細胞の検出方法であって、

細胞を含むサンプルを、請求項28に記載のTMD0024 (XM 060945)、TMD1779 (XM 060946)、TMD0884 (XM 060947)、TMD0025 (XM 060948)、TMD1780 (XM 089422)、TMD1781 (XM 089421)、TMD0304 (XM 060956)、TMD0888 (XM 060957)、TMD0890 (XM 060959) のいずれかに対して特異的なポリヌクレオチドと接触させるステップと、

特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップを含む方法。

【請求項 2】

上記検出を、

ノーザン・ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)、逆転写酵素PCR、RACE PCR、インサイチュ・ハイブリダイゼーションのいずれかによって行なう、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 3】

免疫系細胞の検出方法であって、

細胞を含むサンプルを、請求項28に記載のTMD0024 (XM 060945)、TMD1779 (XM 060946)、TMD0884 (XM 060947)、TMD0025 (XM 060948)、TMD1780 (XM 089422)、TMD1781 (XM 089421)、TMD0304 (XM 060956)、TMD0888 (XM 060957)、TMD0890 (XM 060959) のいずれかによってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナーと接触させる操作を、その結合パートナーがそのポリペプチドと特異的に結合するのに効果的な条件下で実施するステップと、

特異的結合を検出するステップを含む方法。

20

【請求項 4】

上記検出を、

免疫細胞化学、免疫沈降、ウェスタン・ブロットのいずれかによって行なう、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

薬剤を免疫細胞に到達させる方法であって、

免疫細胞を、請求項28に記載のTMD0024 (XM 060945)、TMD1779 (XM 060946)、TMD0884 (XM 060947)、TMD0025 (XM 060948)、TMD1780 (XM 089422)、TMD1781 (XM 089421)、TMD0304 (XM 060956)、TMD0888 (XM 060957)、TMD0890 (XM 060959) のいずれかによってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナーと結合している薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによってその薬剤が免疫細胞に到達することを特徴とする方法。

30

【請求項 6】

上記薬剤が、治療薬またはイメージング剤である、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

上記薬剤が細胞毒性を有する、請求項5に記載の方法。

【請求項 8】

上記結合パートナーが抗体である、請求項5に記載の方法。

40

【請求項 9】

免疫系細胞の成熟を変化させる方法であって、

その免疫系細胞を、請求項28に記載のTMD0024 (XM 060945)、TMD1779 (XM 060946)、TMD0884 (XM 060947)、TMD0025 (XM 060948)、TMD1780 (XM 089422)、TMD1781 (XM 089421)、TMD0304 (XM 060956)、TMD0888 (XM 060957)、TMD0890 (XM 060959) の中から選択した遺伝子、またはその遺伝子によってコードされているポリペプチドを変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって免疫系細胞の成熟を変化させることを特徴とする方法。

【請求項 10】

リンパ様免疫系細胞と非リンパ様免疫系細胞の間の相互作用を変化させる方法であって

50

、
上記細胞を、請求項28に記載のTMD0024 (XM 060945)、TMD1779 (XM 060946)、TMD0884 (XM 060947)、TMD0025 (XM 060948)、TMD1780 (XM 089422)、TMD1781 (XM 089421)、TMD0304 (XM 060956)、TMD0888 (XM 060957)、TMD0890 (XM 060959)の中から選択した遺伝子、またはその遺伝子によってコードされているポリペプチドを変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって上記相互作用を変化させることを特徴とする方法。

【請求項 1 1】

免疫系細胞の中で異種ポリヌクレオチドを発現させる方法であって、

その異種ポリヌクレオチドと機能上関連したプロモータ配列を含む核酸構造体を免疫系細胞の中で発現させるステップを含んでおり、上記プロモータ配列の選択を、配列ID番号 5、10、11、16～19、29～32、37～39、44～46、51～54、59～62の中から行なうことを特徴とする方法。 10

【請求項 1 2】

免疫系疾患の治療方法であって、

請求項28に記載のTMD0024 (XM 060945)、TMD1779 (XM 060946)、TMD0884 (XM 060947)、TMD0025 (XM 060948)、TMD1780 (XM 089422)、TMD1781 (XM 089421)、TMD0304 (XM 060956)、TMD0888 (XM 060957)、TMD0890 (XM 060959)の中から選択した遺伝子、またはその遺伝子によってコードされているポリペプチドの発現を調節するのに有効な治療薬を必要としている対象にその治療薬を投与するステップを含む方法。 20

【請求項 1 3】

上記薬剤が、上記遺伝子の翻訳を抑制するのに効果的な抗体またはアンチセンスである、請求項12に記載の方法。

【請求項 1 4】

異常な遺伝子発現に伴う免疫疾患の診断方法、またはそのような疾患に対する対象の感受性を明らかにする方法であって、

請求項28に記載のTMD0024 (XM 060945)、TMD1779 (XM 060946)、TMD0884 (XM 060947)、TMD0025 (XM 060948)、TMD1780 (XM 089422)、TMD1781 (XM 089421)、TMD0304 (XM 060956)、TMD0888 (XM 060957)、TMD0890 (XM 060959)の中から選択した遺伝子、またはその遺伝子によってコードされているポリペプチドの発現を、免疫系細胞を含む組織サンプル中で評価するステップを含む方法。 30

【請求項 1 5】

上記遺伝子の発現レベルの測定、上記遺伝子のゲノム構造の決定、上記遺伝子からの転写産物のmRNA構造の決定、上記遺伝子によってコードされているポリペプチドの発現レベルの測定のいずれかにより上記評価を行なう、請求項14に記載の方法。

【請求項 1 6】

上記評価を、

請求項28に記載のTMD0024 (XM 060945)、TMD1779 (XM 060946)、TMD0884 (XM 060947)、TMD0025 (XM 060948)、TMD1780 (XM 089422)、TMD1781 (XM 089421)、TMD0304 (XM 060956)、TMD0888 (XM 060957)、TMD0890 (XM 060959)の中から選択した配列を有するポリヌクレオチド・プローブ、または配列ID番号1、6、12、20、25、33、40、47、55のいずれかに示した配列と95%以上配列が一致しているポリヌクレオチド・プローブ、その特異的断片のうちで有効なもの、その相補体のいずれかを利用して、 40

ノーザン・ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)、逆転写酵素PCR、RACE PCR、インサイチュ・ハイブリダイゼーションのいずれかによって行なう、請求項14に記載の方法。

【請求項 1 7】

免疫系疾患を有する対象に対する治療的介入または予防的介入の評価方法であって、

請求項28に記載のTMD0024 (XM 060945)、TMD1779 (XM 060946)、TMD0884 (XM 060947)、TMD0025 (XM 060948)、TMD1780 (XM 089422)、TMD1781 (XM 089421)、TMD0304 (X 50

M 060956)、TMD0888 (XM 060957)、TMD0890 (XM 060959)の中から選択した遺伝子、またはその遺伝子によってコードされているポリペプチドの発現レベルを、免疫系細胞を含む組織サンプルの中で測定するステップを含む方法。

【請求項 18】

複数の上記遺伝子またはポリペプチドについて発現レベルを評価するステップをさらに含む、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

免疫系遺伝子複合体に含まれる遺伝子またはポリペプチドの発現を変化させる薬剤の同定方法であって、

免疫系細胞をテスト薬と接触させる操作を、そのテスト薬が、請求項28に記載のTMD002 10
4 (XM 060945)、TMD1779 (XM 060946)、TMD0884 (XM 060947)、TMD0025 (XM 060948)、
TMD1780 (XM 089422)、TMD1781 (XM 089421)、TMD0304 (XM 060956)、TMD0888 (XM
060957)、TMD0890 (XM 060959)の中から選択した遺伝子の発現、あるいはその遺伝子によってコードされているポリペプチドの生物学的活性をその免疫系細胞の中で変化させるのに効果的な条件下で実施するステップと、

上記テスト薬が上記遺伝子またはポリペプチドを変化させるかどうかを明らかにするステップを含む方法。

【請求項 20】

上記薬剤が、上記遺伝子の翻訳を抑制するのに有効なアンチセンス・ポリヌクレオチド、または上記ポリペプチドに対して特異的な抗体である、請求項19に記載の方法。 20

【請求項 21】

免疫系遺伝子複合体に含まれる遺伝子の多型を検出する方法であって、

請求項28に記載のTMD0024 (XM 060945)、TMD1779 (XM 060946)、TMD0884 (XM 060947)
)、TMD0025 (XM 060948)、TMD1780 (XM 089422)、TMD1781 (XM 089421)、TMD0304 (X
M 060956)、TMD0888 (XM 060957)、TMD0890 (XM 060959)の中から選択した1つの遺伝子の全体または一部を含むゲノムDNA、RNA、cDNA、ポリペプチドのいずれかの構造を、配列ID番号1、6、12、20、25、33、40、47、55のいずれかの構造と比較するステップを含む方法。

【請求項 22】

上記多型が、ヌクレオチドの欠失、置換、逆転、転位のいずれかである、請求項20に記載の方法。 30

【請求項 23】

免疫疾患または免疫疾患感受性の遺伝子的基礎を明らかにする方法であって、

請求項28に記載の遺伝子複合体を含むゲノム中に存在しているヌクレオチド配列と免疫疾患または免疫疾患感受性の関連を明らかにするステップを含む方法。

【請求項 24】

上記複合体のヒト連鎖地図を作ることによって上記ステップを実施する、請求項23に記載の方法。

【請求項 25】

正常な対象と免疫系疾患を有する対象でヌクレオチド配列を比較することによって上記 40
ステップを実施する、請求項23に記載の方法。

【請求項 26】

請求項28に記載のTMD0024 (XM 060945)、TMD1779 (XM 060946)、TMD0884 (XM 060947)
)、TMD0025 (XM 060948)、TMD1780 (XM 089422)、TMD1781 (XM 089421)、TMD0304 (X
M 060956)、TMD0888 (XM 060957)、TMD0890 (XM 060959)の中から選択した遺伝子、またはマウスにおけるそのホモログの機能破壊をゲノムが含んでいるために免疫系の機能に欠陥を有する、非ヒト・トランスジェニック哺乳動物、またはその哺乳動物の細胞。

【請求項 27】

遺伝子のポリヌクレオチド配列を含むデータベースから免疫系細胞において優勢に発現する遺伝子を選択する方法であって、

請求項28に記載のTMD0024 (XM 060945)、TMD1779 (XM 060946)、TMD0884 (XM 060947)、TMD0025 (XM 060948)、TMD1780 (XM 089422)、TMD1781 (XM 089421)、TMD0304 (XM 060956)、TMD0888 (XM 060957)、TMD0890 (XM 060959)の中から選択した遺伝子に関するポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列、またはそのポリヌクレオチド配列の相補体をコンピュータが読むことのできる媒体に表示するステップを含んでおり、

表示された上記配列が、ユーザーによって選択されたときにデータベースから回収されることを特徴とする方法。

【請求項28】

TMD0024 (XM 060945)、TMD1779 (XM 060946)、TMD0884 (XM 060947)、TMD0025 (XM 060948)、TMD1780 (XM 089422)、TMD1781 (XM 089421)、TMD0304 (XM 060956)、TMD0888 (XM 060957)、TMD0890 (XM 060959)という遺伝子を含む1q22免疫遺伝子複合体、あるいはこれら遺伝子のうちの少なくとも2つを含む断片で主として構成されている組成物。

【請求項29】

上記複合体が、主として、染色体領域のうちでSTSマーカーであるSHGC-81033とSHGC-145403に挟まれた領域、またはその断片で上記遺伝子のうちの少なくとも2つを含むものからなる、請求項28に記載の組成物。

【請求項30】

上記複合体が、主として、染色体領域のうちでSTSマーカーであるSHGC-81033と、D1S3249、G15944、GDB:191077、GDB:196442のいずれかとともに挟まれた領域、またはその断片で上記遺伝子のうちの少なくとも2つを含むものからなる、請求項28に記載の組成物。

【請求項31】

上記複合体が、主として、染色体領域のうちでSTSマーカーであるRH118729と、D1S2577またはSHGC-145403とともに挟まれた領域、またはその断片で上記遺伝子のうちの少なくとも2つを含むものからなる、請求項28に記載の組成物。

【請求項32】

免疫系細胞の検出方法であって、

細胞を含むサンプルを、請求項59に記載のXM 062147 (配列ID番号63) またはXM 061676 (配列ID番号69) に対して特異的なポリヌクレオチドと接触させる操作を、そのポリヌクレオチドが上記遺伝子と特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、

特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップを含む方法。

【請求項33】

上記検出を、

ノーザン・ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)、逆転写酵素PCR、RACE PCR、インサイチュ・ハイブリダイゼーションのいずれかによって行なう、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

免疫系細胞の検出方法であって、

細胞を含むサンプルを、請求項59に記載のXM 062147 (配列ID番号63) またはXM 061676 (配列ID番号69) によってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナーと接触させる操作を、その結合パートナーがそのポリペプチドと特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、

特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップを含む方法。

【請求項35】

上記検出を、

免疫細胞化学、免疫沈降、ウェスタン・ブロットのいずれかによって行なう、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

薬剤を免疫細胞に到達させる方法であって、

免疫細胞を、請求項59に記載のXM 062147（配列ID番号63）またはXM 061676（配列ID番号69）に対して特異的な結合パートナーと結合している薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによってその薬剤が免疫細胞に到達することを特徴とする方法。

【請求項37】

上記薬剤が、治療薬またはイメージング剤である、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

上記薬剤が細胞毒性を有する、請求項36に記載の方法。

【請求項39】

上記結合パートナーが抗体である、請求項36に記載の方法。

【請求項40】

免疫系細胞の成熟を変化させる方法であって、

上記細胞を、請求項59に記載のXM 062147（配列ID番号63または64）とXM 061676（配列ID番号69または70）の中から選択した遺伝子、またはその遺伝子によってコードされているポリペプチドを変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって免疫系細胞の成熟を変化させることを特徴とする方法。

【請求項41】

リンパ様免疫系細胞と非リンパ様免疫系細胞の間の相互作用を変化させる方法であって、

上記細胞を、請求項59に記載のXM 062147（配列ID番号63または64）とXM 061676（配列ID番号69または70）の中から選択した遺伝子、またはその遺伝子によってコードされているポリペプチドを変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって上記相互作用を変化させることを特徴とする方法。

【請求項42】

免疫系細胞の中で異種ポリヌクレオチドを発現させる方法であって、

その異種ポリヌクレオチドと機能上関連したプロモータ配列を含む核酸構造体を免疫系細胞の中で発現させるステップを含んでおり、上記プロモータ配列が、配列ID番号65、66、72、73、74、75のいずれかであることを特徴とする方法。

【請求項43】

免疫系疾患の治療方法であって、

請求項59に記載のXM 062147（配列ID番号63または64）とXM 061676（配列ID番号69または70）の中から選択した遺伝子、またはその遺伝子によってコードされているポリペプチドの発現を調節するのに有効な治療薬を必要としている対象にその治療薬を投与するステップを含む方法。

【請求項44】

上記薬剤が、上記遺伝子の翻訳を抑制するのに効果的な抗体またはアンチセンスである、請求項43に記載の方法。

【請求項45】

異常な遺伝子発現に伴う免疫疾患の診断方法、またはそのような疾患に対する対象の感受性を明らかにする方法であって、

請求項59に記載のXM 062147（配列ID番号63または64）とXM 061676（配列ID番号69または70）の中から選択した遺伝子、またはその遺伝子によってコードされているポリペプチドの発現を、免疫系細胞を含む組織サンプル中で評価するステップを含む方法。

【請求項46】

上記遺伝子の発現レベルの測定、上記遺伝子のゲノム構造の決定、上記遺伝子からの転写産物のmRNA構造の決定、上記遺伝子によってコードされているポリペプチドの発現レベルの測定のいずれかにより上記評価を行なう、請求項45に記載の方法。

【請求項47】

上記評価を、

配列ID番号67、68、76、77の中から選択した配列を有するポリヌクレオチド・プローブを利用して、

10

20

30

40

50

ノーザン・ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、逆転写酵素PCR、RACE PCR、インサイチュ・ハイブリダイゼーションのいずれかによって行なう、請求項45に記載の方法。

【請求項48】

免疫系疾患を有する対象に対する治療的介入または予防的介入の評価方法であって、請求項59に記載のXM 062147（配列ID番号63または64）とXM 061676（配列ID番号69または70）の中から選択した遺伝子、またはその遺伝子によってコードされているポリペプチドの発現レベルを、免疫系細胞を含む組織サンプルの中で測定するステップを含む方法。

【請求項49】

複数の上記遺伝子またはポリペプチドについて発現レベルを評価するステップをさらに含む、請求項48に記載の方法。 10

【請求項50】

免疫系遺伝子複合体に含まれる遺伝子またはポリペプチドの発現を変化させる薬剤の同定方法であって、

免疫系細胞をテスト薬と接触させる操作を、そのテスト薬が、請求項59に記載のXM 062147（配列ID番号63または64）とXM 061676（配列ID番号69または70）の中から選択した遺伝子の発現、あるいはその遺伝子によってコードされているポリペプチドの生物学的活性をその免疫系細胞の中で変化させるのに効果的な条件下で実施するステップと、

上記テスト薬が上記遺伝子を変化させるかどうかを明らかにするステップを含む方法。

【請求項51】

上記薬剤が、配列ID番号63と69の中から選択された標的ポリヌクレオチド配列に対するアンチセンス・ポリヌクレオチドであって上記遺伝子の翻訳を抑制するのに効果的である、請求項50に記載の方法。 20

【請求項52】

免疫系遺伝子複合体に含まれる遺伝子の多型を検出する方法であって、

XM 062147またはXM 061676の対立遺伝子の全体または一部を含むゲノムDNA、RNA、cDNA、ポリペプチドのいずれかの構造を、請求項59の配列ID番号63または69の構造と比較するステップを含む方法。

【請求項53】

上記多型が、ヌクレオチドの欠失、置換、逆転、転位のいずれかである、請求項52に記載の方法。 30

【請求項54】

請求項59に記載のXM 062147（配列ID番号63）とXM 061676（配列ID番号69）によって表わされる遺伝子の機能破壊をゲノムが含んでいるために免疫系の機能に欠陥を有する非ヒト・トランスジェニック哺乳動物。

【請求項55】

請求項59に記載のXM 062147（配列ID番号63）とXM 061676（配列ID番号69）によって表わされる遺伝子の機能破壊をゲノムが含んでいるために免疫系の機能に欠陥を有する哺乳動物の免疫系細胞。

【請求項56】

上記細胞がマウスの細胞である、請求項55に記載の哺乳動物の免疫系細胞。 40

【請求項57】

免疫系において発現させるのに効果的な発現制御配列と機能上関連した遺伝子を含んでおり、その発現制御配列が、配列ID番号65、66、71、72、73、74、75のいずれかである、非ヒト・トランスジェニック哺乳動物、またはその細胞。

【請求項58】

遺伝子のポリヌクレオチド配列を含むデータベースから免疫系細胞において優勢に発現する遺伝子を選択する方法であって、

請求項59に記載のXM 062147（配列ID番号63または64）とXM 061676（配列ID番号69または70）の中から選択した遺伝子に関するポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列、 50

またはそのポリヌクレオチド配列の相補体をコンピュータが読むことのできる媒体に表示するステップを含んでおり、

表示された上記配列が、ユーザーによって選択されたときにデータベースから回収されることを特徴とする方法。

【請求項 59】

主としてXM 062147（配列ID番号63または64）とXM 061676（配列ID番号69または70）からなる骨髓特異的遺伝子、またはそのポリペプチドを含む組成物。

【請求項 60】

腎臓細胞の検出方法であって、

細胞を含むサンプルを、請求項81のポリヌクレオチドまたはその自然に発生した多型に対して特異的なポリヌクレオチドと接触させる操作を、そのポリヌクレオチドが請求項81のポリヌクレオチドに特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、

特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップを含む方法。

【請求項 61】

上記検出を、

ノーザン・ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、逆転写酵素PCR、RACE PCR、インサイチュ・ハイブリダイゼーションのいずれかによって行なう、請求項60に記載の方法。

【請求項 62】

腎臓細胞の検出方法であって、

細胞を含むサンプルを、請求項81のポリヌクレオチドまたはその自然に発生した多型によってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナーと接触させる操作を、その結合パートナーがそのポリペプチドと特異的に結合するのに効果的な条件下で実施するステップと、

特異的な結合を検出するステップを含む方法。

【請求項 63】

上記検出を、免疫細胞化学、免疫沈降、ウェスタン・ブロットのいずれかによって行なう、請求項62に記載の方法。

【請求項 64】

薬剤を腎臓細胞に到達させる方法であって、

腎臓細胞を、請求項81のポリヌクレオチドまたはその自然に発生した多型によってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナーと結合している薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによってその薬剤が腎臓細胞に到達することを特徴とする方法。

【請求項 65】

上記薬剤が、治療薬、細胞傷害剤、イメージング剤のいずれかである、請求項64に記載の方法。

【請求項 66】

上記結合パートナーが抗体である、請求項64に記載の方法。

【請求項 67】

腎臓細胞を変化させる方法であって、

その腎臓細胞を、請求項81のポリヌクレオチドまたはその自然に発生した多型、あるいはそのポリヌクレオチドによってコードされているポリペプチドを変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって腎臓細胞を変化させる方法。

【請求項 68】

腎臓機能の評価方法であって、

請求項81のポリヌクレオチドまたはその自然に発生した多型によってコードされているポリペプチド、またはその断片を体液中で検出するステップを含んでおり、その体液中の上記ポリペプチドの量が腎臓機能の指標であることを特徴とする方法。

10

20

30

40

50

【請求項 69】

上記ポリペプチドに対して特異的な抗体を用いて上記検出を実施する、請求項68に記載の方法。

【請求項 70】

RIA、ELISA、ウエスタン・ブロットのいずれかによって上記検出を実施する、請求項69に記載の方法。

【請求項 71】

腎臓細胞の中で異種ポリヌクレオチドを発現させる方法であって、
その異種ポリヌクレオチドと機能上関連したプロモータ配列を含む核酸構造体を腎臓細胞の中で発現させるステップを含んでおり、上記プロモータ配列の選択を、配列ID番号106、109、110、113、114、117、118、121、124、125、128～130、133、134、137、140、141、144、147、148、151の中から行なうことを特徴とする方法。 10

【請求項 72】

異常な遺伝子発現に伴う腎臓疾患の診断方法、またはそのような疾患に対する対象の感受性を明らかにする方法であって、

請求項81のポリヌクレオチドまたはその自然に発生した多型、あるいはそれによってコードされているポリペプチドの発現を、腎臓細胞を含む組織サンプル中で評価するステップを含む方法。

【請求項 73】

上記遺伝子の発現レベルの測定、上記遺伝子のゲノム構造の決定、上記遺伝子からの転写産物のmRNA構造の決定、上記遺伝子によってコードされているポリペプチドの発現レベルの測定のいずれかにより上記評価を行なう、請求項72に記載の方法。 20

【請求項 74】

腎臓疾患を有する対象に対する治療的介入または予防的介入の評価方法であって、

請求項81のポリヌクレオチドまたはその自然に発生した多型、あるいはそれによってコードされているポリペプチドの発現レベルを、腎臓細胞を含む組織サンプルの中で測定するステップを含む方法。

【請求項 75】

複数の上記遺伝子またはポリペプチドについて発現レベルを評価するステップをさらに含む、請求項74に記載の方法。 30

【請求項 76】

腎臓細胞の中で選択的に発現するポリヌクレオチドまたはポリペプチドの発現を変化させる薬剤の同定方法であって、

腎臓細胞をテスト薬と接触させる操作を、そのテスト薬が、請求項81のポリヌクレオチドまたはその自然に発生した多型の発現、あるいはそれによってコードされているポリペプチドの生物学的活性をその腎臓細胞の中で変化させるのに効果的な条件下で実施するステップと、

上記テスト薬が上記請求項81のポリヌクレオチドまたはポリペプチドを変化させるかどうかを明らかにするステップを含む方法。

【請求項 77】

請求項81のポリヌクレオチドまたはそのホモログによって表わされる遺伝子の機能破壊をゲノムが含んでいるために腎臓の機能に欠陥を有する非ヒト・トランスジェニック哺乳動物。 40

【請求項 78】

請求項81のポリヌクレオチドまたはそのホモログによって表わされる遺伝子の機能破壊をゲノムが含んでいるために腎臓の機能に欠陥を有する、哺乳動物の腎臓細胞。

【請求項 79】

上記細胞がマウスの細胞である、請求項78に記載の哺乳動物の免疫系細胞。

【請求項 80】

遺伝子のポリヌクレオチド配列を含むデータベースから腎臓細胞において優勢に発現す 50

る遺伝子を選択する方法であって、

請求項81のポリヌクレオチドの配列またはそれによってコードされているポリペプチド、あるいはそのポリヌクレオチド配列の相補体をコンピュータが読むことのできる媒体に表示するステップを含んでおり、

表示された上記配列が、ユーザーによって選択されたときにデータベースから回収されることを特徴とする方法。

【請求項 8 1】

腎臓において選択的に発現している以下のポリヌクレオチド：

TMD0049 (XM 057351)、TMD0190 (XM 087157)、TMD0242 (XM 088369)、TMD0335 (XM 089960)、TMD0371、TMD0374、TMD0469 (XM 038736)、TMD0719 (XM 059548)、TMD0731 (XM 059703)、TMD0785 (XM 060310)、TMD0841 (XM 060623)、TMD1114 (XM 019841)、および／またはTMD1148 (XM 087108) のうちの2つ以上を含む組成物。

【請求項 8 2】

膵臓細胞の検出方法であって、

細胞を含むサンプルを、請求項113のTMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061784、XM 061785のいずれかに対して特異的なポリヌクレオチドと接触させる操作を、そのポリヌクレオチドが子上記遺伝子と特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、

特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップを含む方法。

【請求項 8 3】

上記検出を、

ノーザン・ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)、逆転写酵素PCR、RACE PCR、インサイチュ・ハイブリダイゼーションのいずれかによって行なう、請求項82に記載の方法。

【請求項 8 4】

膵臓細胞の検出方法であって、

細胞を含むサンプルを、請求項113のTMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061784、XM 061785のいずれかによってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナーと接触させる操作を、その結合パートナーがそのポリペプチドと特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップを含む方法。

【請求項 8 5】

上記検出を、免疫細胞化学、免疫沈降、ウェスタン・ブロットのいずれかによって行なう、請求項84に記載の方法。

【請求項 8 6】

薬剤を膵臓細胞に到達させる方法であって、

請求項113のTMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061784、XM 061785のいずれかに対して特異的な結合パートナーと結合している薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによってその薬剤が膵臓細胞に到達することを特徴とする方法。

【請求項 8 7】

上記薬剤が、治療薬またはイメージング剤である、請求項87に記載の方法。

【請求項 8 8】

上記薬剤が細胞毒性を有する、請求項86に記載の方法。

【請求項 8 9】

上記結合パートナーが抗体である、請求項86に記載の方法。

【請求項 9 0】

膵臓細胞を変化させる方法であって、

この膵臓細胞を、請求項113のTMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061784、XM 061785のいずれかを変化させる、あるいはそれによってコードされているポリペプチドの生物学的活性を変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによ

て上記膵臓細胞を変化させることを特徴とする方法。

【請求項 9 1】

膵臓機能の評価方法であって、

TMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061784、XM 061785によってコードされているポリペプチドまたはその断片を体液中で検出するステップを含んでおり、その体液中の上記ポリペプチドの量が膵臓機能の指標であることを特徴とする方法。

【請求項 9 2】

上記ポリペプチドに対して特異的な抗体を用いて上記検出を実施する、請求項91に記載の方法。

【請求項 9 3】

RIA、ELISA、ウェスタン・ブロットのいずれかによって上記検出を実施する、請求項91に記載の方法。

【請求項 9 4】

膵臓細胞内で異種ポリヌクレオチドを発現させる方法であって、

その異種ポリヌクレオチドと機能上関連したプロモータ配列を含む核酸構造体を膵臓細胞の中で発現させるステップを含んでおり、上記プロモータ配列の選択を、配列ID番号156～161、166、179、180の中から行なうことを特徴とする方法。

【請求項 9 5】

異常な遺伝子発現に伴う膵臓疾患の診断方法、またはそのような疾患に対する対象の感受性を明らかにする方法であって、

請求項113のTMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061784、XM 061785のいずれか、あるいはそれによってコードされているポリペプチドの発現を、膵臓細胞を含む組織サンプル中で評価するステップを含む方法。

【請求項 9 6】

上記遺伝子の発現レベルの測定、上記遺伝子のゲノム構造の決定、上記遺伝子からの転写産物のmRNA構造の決定、上記遺伝子によってコードされているポリペプチドの発現レベルの測定のいずれかにより上記評価を行なう、請求項95に記載の方法。

【請求項 9 7】

上記評価を、

配列ID番号154、155、164、165、169、170、173、174、177、178の中から選択した配列を有するポリヌクレオチド・プローブ、またはその相補体を利用して、

ノーザン・ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、逆転写酵素PCR、RACE PCR、インサイチュ・ハイブリダイゼーションのいずれかによって行なう、請求項95に記載の方法。

【請求項 9 8】

免疫系疾患を有する対象に対する治療的介入または予防的介入の評価方法であって、

請求項113のTMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061784、XM 061785、またはそれによってコードされているポリペプチドの発現レベルを、膵臓細胞を含む組織サンプルの中で測定するステップを含む方法。

【請求項 9 9】

複数の上記遺伝子またはポリペプチドについて発現レベルを評価するステップをさらに含む、請求項98に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

TMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061784、XM 061785のいずれかの発現、またはそれによってコードされているポリペプチドの生物学的活性を変化させる薬剤の同定方法であって、

膵臓細胞をテスト薬と接触させる操作を、そのテスト薬が、請求項113のTMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061784、XM 061785のいずれかの発現、またはそれによってコードされているポリペプチドの生物学的活性を変化させるのに効果的な条件下で実施するステップと、

10

20

30

40

50

上記テスト薬が上記遺伝子またはポリペプチドを変化させるかどうかを明らかにするステップを含む方法。

【請求項101】

上記薬剤が、配列ID番号152、162、167、171、175の中から選択された標的ポリヌクレオチド配列に対するアンチセンス・ポリヌクレオチドであって上記遺伝子の翻訳を抑制するのに有効である、請求項19に記載の方法。

【請求項102】

TMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061784、XM 061785における多型の検出方法であって、

TMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061784、XM 061785のうちの1個の対立遺伝子の全体または一部を含むゲノムDNA、RNA、cDNAのいずれかの構造を、請求項113の配列ID番号152、153、162、163、167、171、172、175、173のいずれかの構造と比較するステップを含む方法。 10

【請求項103】

上記多型が、ヌクレオチドの欠失、置換、逆転、転位のいずれかである、請求項102に記載の方法。

【請求項104】

膵臓疾患または膵臓疾患感受性を明らかにする方法であって、

請求項113に記載の膵臓遺伝子複合体に存在しているヌクレオチド配列と膵臓疾患または膵臓疾患感受性の関連を明らかにするステップを含む方法。 20

【請求項105】

上記膵臓遺伝子複合体が、LOC160025-LOC119954に由来する、請求項104に記載の方法。

【請求項106】

上記複合体のヒト連鎖地図を作ることによって上記ステップを実施する、請求項104に記載の方法。

【請求項107】

正常な対象と膵臓疾患を有する対象でヌクレオチド配列を比較することによって上記ステップを実施する、請求項104に記載の方法。

【請求項108】

請求項113のTMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061784、XM 061785によって表わされる遺伝子の機能破壊をゲノムが含んでいるために膵臓の機能に欠陥を有する非ヒト・トランスジェニック哺乳動物。 30

【請求項109】

請求項113のTMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061784、XM 061785によって表わされる遺伝子の機能破壊をゲノムが含んでいるために膵臓の機能に欠陥を有する、哺乳動物の膵臓細胞。

【請求項110】

上記細胞がマウスの細胞である、請求項109に記載の哺乳動物の膵臓細胞。

【請求項111】

上記遺伝子を膵臓において発現させるのに効果的な発現制御配列と機能上関連した遺伝子を含んでおり、その発現制御配列が、配列ID番号156～161、179、180のいずれかである、膵臓細胞。 40

【請求項112】

遺伝子のポリヌクレオチド配列を含むデータベースから膵臓細胞において優勢に発現する遺伝子を選択する方法であって、

請求項113のTMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061784、XM 061785に関するポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列、またはそのポリヌクレオチド配列の相補体をコンピュータが読むことのできる媒体に表示するステップを含んでおり、

表示された上記配列が、ユーザーによって選択されたときにデータベースから回収されることを特徴とする方法。

【請求項 1 1 3】

主としてTMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061784、および／またはXM 061785からなる腩臓特異的遺伝子、またはそれによってコードされているポリペプチドを含む組成物。

【請求項 1 1 4】

配列ID番号153で表わされるアミノ酸を有するヒトTMD0986を中断なくコードしているポリヌクレオチド配列、またはその相補体を含む、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 1 1 5】

単離されたポリヌクレオチドであって、

配列ID番号152で表わされるポリヌクレオチド配列と全長にわたって90%以上が一致するヒトTMD0986ポリヌクレオチド配列またはその相補体を含んでおり、この単離されたポリヌクレオチドは、ヒトTMD0986を中断なくコードしていて、Gタンパク質と結合する活性を有することを特徴とする、単離されたポリヌクレオチド。 10

【請求項 1 1 6】

配列ID番号153で表わされるヒトTMD0986のアミノ酸配列を含む、単離されたヒトTMD0986ポリペプチド。

【請求項 1 1 7】

主として配列ID番号153で表わされるヒトTMD0986のアミノ酸1～117からなる、単離されたヒトTMD0986ポリペプチド。

【請求項 1 1 8】

配列ID番号153で表わされるアミノ酸と90%以上が一致するアミノ酸を含むヒトTMD0986であり、タンパク質結合活性を有することを特徴とする、単離されたポリペプチド。 20

【請求項 1 1 9】

請求項117のポリペプチドから選択したエピトープに対して特異的な抗体。

【請求項 1 2 0】

網膜細胞の検出方法であって、

細胞を含むサンプルを、請求項142のNM 013941（配列ID番号181）に対して特異的なポリヌクレオチドまたはその自然に発生する多型と接触させる操作を、そのポリヌクレオチドが上記請求項142の遺伝子と特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、 30

特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップを含む方法。

【請求項 1 2 1】

上記検出を、

ノーザン・ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、逆転写酵素PCR、RACE PCR、インサイチュ・ハイブリダイゼーションのいずれかによって行なう、請求項120に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

網膜細胞の検出方法であって、

細胞を含むサンプルを、請求項142のNM 013941（配列ID番号181）またはその自然に発生する多型によってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナーと接触させる操作を、その結合パートナーがそのポリヌクレオチドと特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、 40

特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップを含む方法。

【請求項 1 2 3】

上記検出を、免疫細胞化学、免疫沈降、ウェスタン・ブロットのいずれかによって行なう、請求項122に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

薬剤を網膜細胞に到達させる方法であって、

請求項142のNM 013941（配列ID番号182）またはその自然に発生する多型に対して特異的な結合パートナーと結合している薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことに 50

よってその薬剤が網膜細胞に到達することを特徴とする方法。

【請求項 1 2 5】

上記薬剤が、治療薬またはイメージング剤である、請求項124に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

上記薬剤が細胞毒性を有する、請求項124に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

上記結合パートナーが抗体である、請求項124に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

網膜細胞を変化させる方法であって、

この網膜細胞を、請求項142のNM 013941（配列ID番号181または182）を変化させる、あるいはそれによってコードされているポリペプチドの生物学的活性を変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって上記網膜細胞を変化させることを特徴とする方法。

10

【請求項 1 2 9】

異常な遺伝子発現に伴う網膜疾患の診断方法、またはそのような疾患に対する対象の感受性を明らかにする方法であって、

請求項142のNM 013941またはその自然に発生する多型、またはそれによってコードされているポリペプチドの発現を、網膜細胞を含む組織サンプル中で評価するステップを含む方法。

【請求項 1 3 0】

20

上記遺伝子の発現レベルの測定、上記遺伝子のゲノム構造の決定、上記遺伝子からの転写産物のmRNA構造の決定、上記遺伝子によってコードされているポリペプチドの発現レベルの測定のいずれかにより上記評価を行なう、請求項129に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

上記評価を、

配列ID番号183と184の中から選択した配列を有するポリヌクレオチド・プローブ、またはその相補体を利用して、

ノーザン・ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、逆転写酵素PCR、RACE PCR、インサイチュ・ハイブリダイゼーションのいずれかによって行なう、請求項129に記載の方法。

30

【請求項 1 3 2】

網膜疾患を有する対象に対する治療的介入または予防的介入の評価方法であって、

請求項142のNM 013941またはその多型、あるいはそれによってコードされているポリペプチドの発現レベルを、網膜細胞を含む組織サンプルの中で測定するステップを含む方法。

【請求項 1 3 3】

複数の上記遺伝子またはポリペプチドについて発現レベルを評価するステップをさらに含む、請求項132に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

NM 013941の発現、またはそれによってコードされているポリペプチドの生物学的活性を変化させる薬剤の同定方法であって、

40

網膜細胞をテスト薬と接触させる操作を、そのテスト薬が、請求項142のNM 013941またはその多型の発現、またはそれによってコードされているポリペプチドの生物学的活性をその網膜細胞の中で変化させるのに効果的な条件下で実施するステップと、

上記テスト薬が上記遺伝子またはポリペプチドを変化させるかどうかを明らかにするステップを含む方法。

【請求項 1 3 5】

上記薬剤が、配列ID番号181から選択された標的ポリヌクレオチド配列に対するアンチセンス・ポリヌクレオチドであって上記遺伝子の翻訳を抑制するのに効果的である、請求項134に記載の方法。

50

【請求項 1 3 6】

NM 013941の多型を検出する方法であって、

NM 013941の対立遺伝子の全体または一部を含むゲノムDNA、RNA、cDNAのいずれかの構造を、請求項142の配列ID番号181または182の構造と比較するステップを含む方法。

【請求項 1 3 7】

上記多型が、ヌクレオチドの欠失、置換、逆転、転位のいずれかである、請求項136に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

請求項142に記載のNM 013941（配列ID番号181）によって表わされる遺伝子の機能破壊をゲノムが含んでいるために網膜の機能に欠陥を有する非ヒト・トランスジェニック哺乳動物。 10

【請求項 1 3 9】

請求項142に記載のNM 013941（配列ID番号181）によって表わされる遺伝子の機能破壊をゲノムが含んでいるために網膜の機能に欠陥を有する、非ヒト・トランスジェニック哺乳動物の網膜細胞。

【請求項 1 4 0】

上記細胞がマウスの細胞である、請求項139に記載の哺乳動物の細胞。

【請求項 1 4 1】

遺伝子のポリヌクレオチド配列を含むデータベースから網膜細胞において優勢に発現する遺伝子を選択する方法であって、 20

請求項142のNM 013941（配列ID番号181または182）に関するポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列、またはそのポリヌクレオチド配列の相補体をコンピュータが読むことのできる媒体に表示するステップを含んでおり、

表示された上記配列が、ユーザーによって選択されたときにデータベースから回収されることを特徴とする方法。

【請求項 1 4 2】

主としてNM 013941（配列ID番号181または182）、またはそれによってコードされているポリペプチドからなる網膜特異的遺伝子を含む組成物。

【請求項 1 4 3】

脾臓細胞の検出方法であって、 30

細胞を含むサンプルを、請求項170のTMD1030（XM 166853）またはTMD0621（XM 166205）に対して特異的なポリヌクレオチドと接触させる操作を、そのポリヌクレオチドが上記遺伝子に特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、

特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップを含む方法。

【請求項 1 4 4】

上記検出を、

ノーザン・ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、逆転写酵素PCR、RACE PCR、インサイチュ・ハイブリダイゼーションのいずれかによって行なう、請求項143に記載の方法。

【請求項 1 4 5】 40

脾臓細胞の検出方法であって、

細胞を含むサンプルを、請求項170のTMD1030（XM 166853）またはTMD0621（XM 166205）によってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナーと接触させる操作を、その結合パートナーがそのポリペプチドと特異的に結合するのに効果的な条件下で実施するステップと、

特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップを含む方法。

【請求項 1 4 6】

上記検出を、免疫細胞化学、免疫沈降、ウェスタン・ブロットのいずれかによって行なう、請求項145に記載の方法。

【請求項 1 4 7】 50

薬剤を脾臓細胞に到達させる方法であって、

脾臓細胞を、請求項170のTMD1030 (XM 166853) またはTMD0621 (XM 166205) に対して特異的な結合パートナーと結合している薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによってその薬剤が上記脾臓細胞に到達することを特徴とする方法。

【請求項148】

上記薬剤が、治療薬またはイメージング剤である、請求項147に記載の方法。

【請求項149】

上記薬剤が細胞毒性を有する、請求項148に記載の方法。

【請求項150】

上記結合パートナーが抗体である、請求項147に記載の方法。

【請求項151】

脾臓細胞、免疫細胞、細網内皮細胞のいずれかを変化させる方法であって、

細胞を含むサンプルを、請求項170のTMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) のいずれかを変化させる、あるいはそれによってコードされているポリペプチドの生物学的活性を変化させるのに効果的な薬剤と接触させステップを含んでおり、そのことによって上記細胞が変化することを特徴とする方法。

【請求項152】

脾臓機能の評価方法であって、

請求項170のTMD1030 (XM 166853) またはTMD0621 (XM 166205) によってコードされているポリペプチドまたはその断片を体液中で検出するステップを含んでおり、その体液中の上記ポリペプチドの量が脾臓機能の指標であることを特徴とする方法。

【請求項153】

上記検出を、上記ポリペプチドに対して特異的な抗体を用いて実施する、請求項152に記載の方法。

【請求項154】

RIA、ELISA、ウエスタン・ブロットのいずれかによって上記検出を実施する、請求項152に記載の方法。

【請求項155】

脾臓細胞内で異種ポリヌクレオチドを発現させる方法であって、

その異種ポリヌクレオチドと機能上関連したプロモータ配列を含む核酸構造体を脾臓細胞の中で発現させるステップを含んでおり、上記プロモータ配列が配列ID番号205~213であることを特徴とする方法。

【請求項156】

脾臓疾患またはリンパ様細胞疾患を有する対象に対する治療的介入または予防的介入の評価方法であって、

請求項170のTMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) のいずれか、またはそれによってコードされているポリペプチドの発現レベルを、脾臓細胞、リンパ様細胞、細網内皮細胞を含む組織サンプルの中で測定するステップを含む方法。

【請求項157】

複数の上記遺伝子またはポリペプチドについて発現レベルを評価するステップをさらに含む、請求項156に記載の方法。

【請求項158】

TMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) のいずれかの発現を変化させる薬剤の同定方法であって、

脾臓細胞、リンパ様細胞、細網内皮細胞のいずれかをテスト薬と接触させる操作を、そのテスト薬が、請求項170のTMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) のいずれかの発現を変化させるのに効果的な条件下で実施するステップと、

10

20

30

40

50

上記テスト薬が上記遺伝子を変化させるかどうかを明らかにするステップを含む方法。

【請求項 159】

上記薬剤が、上記遺伝子の翻訳を抑制するのに効果的なアンチセンスである、請求項158に記載の方法。

【請求項 160】

TMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) のいずれかによってコードされているポリペプチドの発現を変化させる薬剤の同定方法であって、

請求項170のTMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) のいずれかによってコードされているポリペプチドをテスト薬と接触させる操作を、そのテスト薬が、そのポリペプチドを変化させるのに効果的な条件下で実施するステップと、

上記テスト薬が上記ポリペプチドを変化させるかどうかを明らかにするステップを含む方法。

【請求項 161】

TMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) の多型を検出する方法であって、

TMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) のうちの1個の対立遺伝子の全体または一部を含むゲノムDNA、RNA、cDNAのいずれかの構造を、請求項170の配列ID番号185、187、189、191のいずれかの構造と比較するステップを含む方法。

【請求項 162】

上記多型が、ヌクレオチドの欠失、置換、逆転、転位のいずれかである、請求項161に記載の方法。

【請求項 163】

脾臓疾患、リンパ様疾患、および／または細網内皮疾患、またはこれら疾患に対する感受性の遺伝子的基礎を明らかにする方法であって、

請求項170の遺伝子複合体に存在しているヌクレオチド配列と、脾臓疾患、リンパ様疾患、および／または細網内皮疾患、またはこれら疾患に対する感受性との関連を明らかにするステップを含む方法。

【請求項 164】

上記複合体のヒト連鎖地図を作ることによって上記ステップを実施する、請求項163に記載の方法。

【請求項 165】

正常な対象と脾臓疾患、リンパ様疾患、および／または細網内皮疾患を有する対象でヌクレオチド配列を比較することによって上記ステップを実施する、請求項163に記載の方法。

【請求項 166】

請求項170のTMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) のいずれかによって表わされる遺伝子の機能破壊をゲノムが含んでいるために脾臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞の機能に欠陥を有する非ヒト・トランスジェニック哺乳動物、またはその哺乳動物の細胞。

【請求項 167】

上記細胞がマウスの細胞である、請求項166に記載の哺乳動物の細胞。

【請求項 168】

上記遺伝子を脾臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞において発現させるのに効果的な発現制御配列と機能上関連した遺伝子を含んでおり、その発現制御配列が、配列ID番号205～213である、脾臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞。

【請求項 169】

遺伝子のポリヌクレオチド配列を含むデータベースから脾臓細胞、リンパ様細胞、およ

び／または細網内皮細胞において優勢に発現する遺伝子を選択する方法であって、

請求項170のTMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) のいずれかに関するポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列、またはそのポリヌクレオチド配列の相補体をコンピュータが読むことのできる媒体に表示するステップを含んでおり、表示された上記配列が、ユーザーによって選択されたときにデータベースから回収されることを特徴とする方法。

【請求項170】

主として11q12.2脾臓遺伝子複合体からなり、

TMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) を含む組成物。

10

【請求項171】

上記複合体が、主として、染色体領域のうちでSTSマーカーであるG62658とSHGC-154002に挟まれた領域からなる、請求項170に記載の組成物。

【請求項172】

脾臓細胞の検出方法であって、

細胞を含むサンプルを、請求項199のTMD0077、TMD0233、TMD0256、TMD0258、TMD0267、TMD0271、TMD0290、TMD0530、TMD0574、TMD0608、TMD0639、TMD0654、TMD0674、TMD0675、TMD0677、TMD0726、TMD0727、TMD0739、TMD0753、TMD1111、および／またはTMD1127に対して特異的なポリヌクレオチドと接触させる操作を、そのポリヌクレオチドが上記遺伝子と特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、

20

特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップを含む方法。

【請求項173】

上記検出を、

ノーザン・ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)、逆転写酵素PCR、RACE PCR、インサイチュ・ハイブリダイゼーションのいずれかによって行なう、請求項172に記載の方法。

【請求項174】

脾臓細胞の検出方法であって、

細胞を含むサンプルを、請求項199のTMD0077、TMD0233、TMD0256、TMD0258、TMD0267、TMD0271、TMD0290、TMD0530、TMD0574、TMD0608、TMD0639、TMD0654、TMD0674、TMD0675、TMD0677、TMD0726、TMD0727、TMD0739、TMD0753、TMD1111、および／またはTMD1127によってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナーと接触させる操作を、その結合パートナーがそのポリペプチドと特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、

30

特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップを含む方法。

【請求項175】

上記検出を、免疫細胞化学、免疫沈降、ウェスタン・ブロットのいずれかによって行なう、請求項174に記載の方法。

【請求項176】

薬剤を脾臓細胞に到達させる方法であって、

脾臓を、請求項199のTMD0077、TMD0233、TMD0256、TMD0258、TMD0267、TMD0271、TMD0290、TMD0530、TMD0574、TMD0608、TMD0639、TMD0654、TMD0674、TMD0675、TMD0677、TMD0726、TMD0727、TMD0739、TMD0753、TMD1111、および／またはTMD1127に対して特異的な結合パートナーと結合している薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによってその薬剤が脾臓細胞に到達することを特徴とする方法。

40

【請求項177】

上記薬剤が、治療薬またはイメージング剤である、請求項176に記載の方法。

【請求項178】

上記薬剤が細胞毒性を有する、請求項176に記載の方法。

【請求項179】

50

上記結合パートナーが抗体である、請求項176に記載の方法。

【請求項180】

脾臓細胞、免疫細胞、細網内皮細胞のいずれかを変化させる方法であって、

その細胞を、請求項199のTMD0077、TMD0233、TMD0256、TMD0258、TMD0267、TMD0271、TMD0290、TMD0530、TMD0574、TMD0608、TMD0639、TMD0654、TMD0674、TMD0675、TMD0677、TMD0726、TMD0727、TMD0739、TMD0753、TMD1111、および／またはTMD1127を変化させる、あるいはそれによってコードされているポリペプチドの生物学的活性を変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって上記細胞を変化させることを特徴とする方法。

【請求項181】

脾臓機能の評価方法であって、

請求項199のTMD0077、TMD0233、TMD0256、TMD0258、TMD0267、TMD0271、TMD0290、TMD0530、TMD0574、TMD0608、TMD0639、TMD0654、TMD0674、TMD0675、TMD0677、TMD0726、TMD0727、TMD0739、TMD0753、TMD1111、および／またはTMD1127によってコードされているポリペプチドまたはその断片を体液中で検出するステップを含んでおり、その体液中の上記ポリペプチドの量が脾臓機能の指標であることを特徴とする方法。

【請求項182】

上記ポリペプチドに対して特異的な抗体を用いて上記検出を実施する、請求項181に記載の方法。

【請求項183】

RIA、ELISA、ウエスタン・ブロットのいずれかによって上記検出を実施する、請求項181に記載の方法。

【請求項184】

脾臓細胞の中で異種ポリヌクレオチドを発現させる方法であって、

その異種ポリヌクレオチドと機能上関連したプロモータ配列を含む核酸構造体を脾臓細胞の中で発現させるステップを含んでおり、上記プロモータ配列の選択を、配列ID番号258、261、262、265～267、270～272、275、278、279、282～284、287、290～293、296、297、300、303、306、309～314、317～320、323～326、329、332～333、336～338、341、344の中から行なうことを特徴とする方法。

【請求項185】

異常な遺伝子発現に伴う脾臓疾患またはリンパ様疾患を有する対象に対する治療的介入または予防的介入の評価方法であって、

請求項199のTMD0077、TMD0233、TMD0256、TMD0258、TMD0267、TMD0271、TMD0290、TMD0530、TMD0574、TMD0608、TMD0639、TMD0654、TMD0674、TMD0675、TMD0677、TMD0726、TMD0727、TMD0739、TMD0753、TMD1111、および／またはTMD1127、またはそれによってコードされているポリペプチドの発現レベルを、脾臓細胞、リンパ様細胞、細網内皮細胞のいずれかを含む組織サンプルの中で測定するステップを含む方法。

【請求項186】

複数の上記遺伝子またはポリペプチドについて発現レベルを評価するステップをさらに含む、請求項185に記載の方法。

【請求項187】

TMD0077、TMD0233、TMD0256、TMD0258、TMD0267、TMD0271、TMD0290、TMD0530、TMD0574、TMD0608、TMD0639、TMD0654、TMD0674、TMD0675、TMD0677、TMD0726、TMD0727、TMD0739、TMD0753、TMD1111、および／またはTMD1127の発現を変化させる薬剤の同定方法であって、

脾臓細胞、リンパ様細胞、細網内皮細胞のいずれかをテスト薬と接触させる操作を、そのテスト薬が、請求項199のTMD0077、TMD0233、TMD0256、TMD0258、TMD0267、TMD0271、TMD0290、TMD0530、TMD0574、TMD0608、TMD0639、TMD0654、TMD0674、TMD0675、TMD0677、TMD0726、TMD0727、TMD0739、TMD0753、TMD1111、および／またはTMD1127の発現を変化させるのに効果的な条件下で実施するステップと、

10

20

30

40

50

上記テスト薬が上記遺伝子を変化させるかどうかを明らかにするステップを含む方法。

【請求項 188】

上記薬剤が、上記遺伝子の翻訳を抑制するのに効果的な抗体またはアンチセンスである、請求項187に記載の方法。

【請求項 189】

TMD0077、TMD0233、TMD0256、TMD0258、TMD0267、TMD0271、TMD0290、TMD0530、TMD0574、TMD0608、TMD0639、TMD0654、TMD0674、TMD0675、TMD0677、TMD0726、TMD0727、TMD0739、TMD0753、TMD1111、および／またはTMD1127によってコードされているポリペプチドの発現を変化させる薬剤の同定方法であって、

請求項199のTMD0077、TMD0233、TMD0256、TMD0258、TMD0267、TMD0271、TMD0290、TMD0530、TMD0574、TMD0608、TMD0639、TMD0654、TMD0674、TMD0675、TMD0677、TMD0726、TMD0727、TMD0739、TMD0753、TMD1111、および／またはTMD1127によってコードされているポリペプチドをテスト薬と接触させる操作を、そのテスト薬が上記ポリペプチドを変化させるのに効果的な条件下で実施するステップと、

上記テスト薬が上記ポリペプチドを変化させるかどうかを明らかにするステップを含む方法。

【請求項 190】

上記テスト薬が抗体である、請求項189に記載の方法。

【請求項 191】

TMD0077、TMD0233、TMD0256、TMD0258、TMD0267、TMD0271、TMD0290、TMD0530、TMD0574、TMD0608、TMD0639、TMD0654、TMD0674、TMD0675、TMD0677、TMD0726、TMD0727、TMD0739、TMD0753、TMD1111、TMD1127の多型を検出する方法であって、

TMD0077、TMD0233、TMD0256、TMD0258、TMD0267、TMD0271、TMD0290、TMD0530、TMD0574、TMD0608、TMD0639、TMD0654、TMD0674、TMD0675、TMD0677、TMD0726、TMD0727、TMD0739、TMD0753、TMD1111、TMD1127のうちの1個の対立遺伝子の全体または一部を含むゲノムDNA、RNA、cDNAのいずれかの構造を、表23に掲載した請求項199の配列ID番号の構造と比較するステップを含む方法。

【請求項 192】

上記多型が、ヌクレオチドの欠失、置換、逆転、転位のいずれかである、請求項191に記載の方法。

【請求項 193】

膵臓疾患または膵臓疾患感受性の遺伝子的基礎を明らかにする方法であって、

請求項199に記載の遺伝子と膵臓疾患または膵臓疾患に対する疾患感受性の関連を明らかにするステップを含む方法。

【請求項 194】

上記遺伝子のヒト連鎖地図を作ることによって上記ステップを実施する、請求項193に記載の方法。

【請求項 195】

正常な対象と膵臓疾患を有する対象でヌクレオチド配列を比較することによって上記ステップを実施する、請求項193に記載の方法。

【請求項 196】

請求項199のTMD0077、TMD0233、TMD0256、TMD0258、TMD0267、TMD0271、TMD0290、TMD0530、TMD0574、TMD0608、TMD0639、TMD0654、TMD0674、TMD0675、TMD0677、TMD0726、TMD0727、TMD0739、TMD0753、TMD1111、および／またはTMD1127によって表わされる遺伝子の機能破壊をゲノムが含んでいるために膵臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞の機能に欠陥を有する非ヒト・トランスジェニック哺乳動物、またはその哺乳動物の細胞。

【請求項 197】

上記細胞がマウスの細胞である、請求項196に記載の哺乳動物の細胞。

【請求項 198】

10

20

30

40

50

遺伝子のポリヌクレオチド配列とアミノ酸配列を含むデータベースから脾臓組織において優勢に発現する遺伝子を選択する方法であって、

請求項199のTMD0077、TMD0233、TMD0256、TMD0258、TMD0267、TMD0271、TMD0290、TMD0530、TMD0574、TMD0608、TMD0639、TMD0654、TMD0674、TMD0675、TMD0677、TMD0726、TMD0727、TMD0739、TMD0753、TMD1111、および／またはTMD1127に関するポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列、またはそのポリヌクレオチド配列の相補体をコンピュータが読むことのできる媒体に表示するステップを含んでおり、表示された上記配列が、ユーザーによって選択されたときにデータベースから回収されることを特徴とする方法。

【請求項199】

脾臓組織において優先的に発現する遺伝子および／またはポリペプチドを含む組成物であって、

TMD0077、TMD0233、TMD0256、TMD0258、TMD0267、TMD0271、TMD0290、TMD0530、TMD0574、TMD0608、TMD0639、TMD0654、TMD0674、TMD0675、TMD0677、TMD0726、TMD0727、TMD0739、TMD0753、TMD1111、および／またはTMD1127を含んでいる組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願は、2002年4月16日に提出されたアメリカ合衆国特許出願シリアル番号第60/372,669号、2002年4月24日に提出されたアメリカ合衆国特許出願シリアル番号第60/374,823号、2002年5月1日に提出されたアメリカ合衆国特許出願シリアル番号第60/376,558号、2002年5月20日に提出されたアメリカ合衆国特許出願シリアル番号第60/381,366号、2002年8月16日に提出されたアメリカ合衆国特許出願シリアル番号第60/403,648号、2002年9月20日に提出されたアメリカ合衆国特許出願シリアル番号第60/411,882号、2002年11月7日に提出されたアメリカ合衆国特許出願シリアル番号第60/424,336号の優先権を主張する。なおこれらの出願は、その全体が参考としてこの明細書に組み込まれているものとする。

【0002】

本発明は、組織選択的遺伝子と組織選択的遺伝子クラスターに関する。ポリヌクレオチドとポリペプチドには多彩な用途があり、例えば分子マーカー、薬剤の標的として用いられるほか、本発明の遺伝子に関連する疾患や症状の検出、診断、ステージ判定、モニター、予後判断、予防、治療、素因判定などに有効である。個々の組織と生理学上関係する経路において発現する特定の遺伝子や遺伝子群を同定すると、それが機能する経路や疾患への過程を明らかにし、その経路において診断、治療、臨床に関して役に立つ標的を浮かび上がらせることができる。本発明は、ポリヌクレオチドとそれに関係する産物（タンパク質、抗体など）をビジネスやコンピュータ関係の方法で利用する方法（例えばそのような産物を販売したり広告したりすることを目的として宣伝、ディスプレイ、提供、販売したり、ライセンス契約したりする方法）にも関する。

【発明の開示】

【0003】

免疫遺伝子複合体

【0004】

本発明は、免疫系の機能と活性に関係する一群の遺伝子に関する。これらの遺伝子は、染色体位置1q22に分散したクラスターとして組織化されており（“免疫遺伝子複合体”）、DNA数百kb（例えばDNA約700kb）の範囲にわたって広がっている。図1と図2を参照のこと。動原体に最も近い領域には、胸腺で優先的に発現する遺伝子群が含まれているのに対し、遠位領域には、骨髄やそれ以外の造血細胞で優先的に発現する遺伝子群が含まれている。

【0005】

本発明は、TMD0024（XM 060945）、TMD1779（XM 060946）、TMD0884（XM 060947）、TMD0025（XM 060948）、TMD1780（XM 089422）、TMD1781（XM 089421）、TMD0304（XM 060956）、TMD0888（XM 060957）、TMD0890（XM 060959）という遺伝子を含む1q22免疫遺伝子

複合体、またはその断片でこれら遺伝子のうちの少なくとも2個を含むものを中心に構成された組成物に関する。あとで詳しく説明するが、この組成物は、染色体上でゲノムDNAを規定するSTSマーカーに挟まれた領域（例えばSHGC-81033とSHGC-145403に挟まれた領域）、または上記遺伝子が少なくとも2個含まれる染色体の断片を含むこと、あるいはそのような領域または断片を中心に構成することができる。

【0006】

抗原の提示に関係するタンパク質をコードしていることが以前に明らかにされた遺伝子クラスターであるCD1ファミリー（SugitaとBrenner、Seminars in Immunology、第12巻、511-516ページ、2000年）は、免疫遺伝子複合体の近位境界部に位置している。CD1a、b、c遺伝子は、プロ抗原提示細胞（その中には、樹状細胞、B細胞のいくつかのサブセットが含まれる）に限定されている（SugitaとBrenner、上記文献）。CD1dは、造血細胞（例えば小腸細胞）に加え、他のタイプの細胞表面にも存在している（SugitaとBrenner、上記文献）。 10

【0007】

CD1ファミリーの隣りには、嗅覚Gタンパク質結合受容体（“GPCR”）ファミリーと相同な膜貫通タンパク質をコードする遺伝子クラスターがある。この遺伝子クラスターは、XM 060945（TMD0024）、XM 060346（TMD1779）、XM 060947（TMD0884）、XM 060948（TMD0025）を含んでおり、胸腺組織（例えば胸腺細胞）において優勢に発現する。XM 089421（TMD1781）も胸腺で発現するが、リンパ球（“PBL”）のほうにはるかに多く存在している。染色体のこの領域は、STSマーカー（例えばSHGC-81033と、DIS3249、G15944、GDB:191077、GDB:196442、RH68459、RH102597、RH69635、RH65132のいずれかに挟まれた位置）、またはその断片（例えば2個以上の遺伝子を含む断片）によって規定される。 20

【0008】

ヒト赤血球αスペクトリン（SPTA1）の遺伝子は、GPCR胸腺限定ファミリーの遠位にある。この遺伝子は骨髓細胞において発現し、赤血球膜に局在している（Wilmotte他、Blood、第90巻(10)、4188-4196ページ、1997年）。その隣りには、嗅覚GPCRファミリーに似たタンパク質をコードしている別の遺伝子クラスターがある。この遺伝子クラスターは、XM 060956（TMD0304）、XM 060957（TMD0888）、XM 060959（TMD0890）を含んでおり、骨髓において優勢に発現するが、他の部位における発現も同様に観察されている。表1を参照のこと。染色体のこの領域は、STSマーカー（例えばGDB:181583またはRH118729と、DIS2577またはSHGC-145403に挟まれた位置）によって規定される。 30

【0009】

骨髓性細胞核分化抗原（“MND”）に関する遺伝子が隣りにある。MNDも骨髓細胞において発現し、特に正常な骨髓性単球細胞と腫瘍性骨髓性単球細胞においてと、正常なBリンパ球と腫瘍性Bリンパ球のサブセットにおいて発現する（Miranda他、Hum. Pathol.、第30巻(9)、1040-1049ページ、1999年）。

【0010】

“免疫系”という用語は、免疫応答を発生させて実行するのに関係するあらゆるプロセスと細胞を意味する。免疫系細胞に含まれるものとしては、幹細胞、多能性幹細胞、骨髓性前駆細胞、リンパ様前駆細胞、リンパ球、Bリンパ球、Tリンパ球（ナイーブT細胞、エフェクターT細胞、記憶T細胞、細胞傷害性T細胞など）、胸腺細胞、ナチュラルキラー細胞、赤血球、巨核球、好塩基球、好酸球、顆粒球-単球、アクセサリー細胞（例えば抗原に対するリンパ球応答の開始に関与する細胞）、抗原提示細胞（“APC”）、単核食細胞、樹状細胞、マクロファージ、肺胞マクロファージなどと、そのあらゆる前駆体、前駆細胞、成熟段階の細胞が挙げられる。 40

【0011】

表1には、本発明による遺伝子とその発現パターンをまとめてある。遺伝子とその遺伝子がコードするポリペプチドは、その遺伝子が発現する組織や細胞に関係するあらゆる症状、疾患、異常、応用に関する診断、予後予測、治療、研究のためのツールとして用いることができる。

【0012】

発現が所定の組織において“優勢である”と記述するとき、この表現は、この組織における遺伝子のmRNAのレベルが、測定を行なった他の組織と比べて最高であることを意味する。発現を観察する場所で“選択的”に発現させることもできる。“選択的に発現した”という表現は、所定のヌクレオチド配列を含む核酸分子が、転写産物になったときにその転写産物を産生した組織または細胞タイプに特徴的であることを意味する。これは、転写産物がその組織だけで発現し、他のタイプの組織では発現していないこと、あるいは転写産物が他の組織と比べてその組織で優先的に、差をもって、より豊富に（例えば少なくとも5倍、10倍、あるいはそれ以上に）発現していることを意味する。

【0013】

本発明による嗅覚GPCRファミリーのメンバーは、その選択性と細胞表面への提示能力を考えると、そのメンバーが内部で発現することになる細胞に関する組織学的研究や、診断、治療といった用途における有用な標的である。抗体とそれ以外のタンパク質結合パートナー（例えばリガンド、アプタマー、小さなペプチドなど）を用い、あらゆる目的で（例えば、イメージング、治療、診断、薬剤のデリバリー、遺伝子治療などを行なうために）薬剤を選択的に組織に到達させることができる。c-erbB-2抗体を乳がんに対して用いるのと同様にして、例えば結合パートナー（例えば抗体）を用いてがんを治療することができる。結合パートナーは、骨髄や胸腺組織などを同定するための生検において転移細胞の検出に用いることもできる。遺伝子とその遺伝子によってコードされているポリペプチドを組織工学で使用し、分化プロセスに現われる組織を同定すること、組織に到達させること、（例えば出発材料となる幹細胞の集団から）組織の増殖状態を変化させることなどでもできる。有用な抗体とそれ以外の結合パートナーとしては、表2に示したように、ポリペプチドの細胞外露出部分に対して特異的なものが挙げられる。この明細書に記載したどの方法も、生体内、試験管内、生体外（例えば骨髄細胞や末梢血リンパ球を生体外で処理した後、体内に戻すことができる）で実施することができる。

【0014】

この明細書に記載した選択的に発現したポリヌクレオチドの発現パターンは、組織が示す独自のパターンであるという意味で“フィンガープリント”と記述することができる。フィンガープリントと同様、発現パターンを独自の識別子として用いて組織サンプルの状態を特徴づけることができる。この明細書に記載した発現配列のリストは、そのような組織発現プロファイルの一例である。このリストは、サンプルを比較したりサンプルの特徴を明らかにしたりする際の基準として用いることができる。組織のフィンガープリントにはいろいろな用途がある。例えば、未知の組織を分類したり、転移細胞の出身地を明らかにしたり、組織の生理学的状態を評価したり、組織に対する特定の治療法の効果を調べたり、興味の対象である組織に対する化合物の毒性を評価したりするのに用いることができる。

【0015】

例えばこの明細書に記載した組織選択的ポリヌクレオチドは、正常組織が発現する遺伝子の配置を表わす。毒素が組織に与える影響を明らかにするには、毒素に曝露する前（“対照サンプル”）と、毒素への曝露後の1つ以上の時点（“実験サンプル”）に組織サンプルを採取するとよい。複数の組織選択的プローブからなるアレイを用いると、対照サンプルと実験サンプルの両方について発現パターンを評価することができる。あとで詳しく説明するように、適切な任意の方法を利用することができる。例えば、複数の組織選択的遺伝子が狭い面積上のアドレスがわかっている固定位置に配置されたDNAマイクロアレイを調製するとよい。サンプルから単離したRNAを逆転写酵素と放射性ヌクレオチドを用いて標識し、アレイにハイブリダイズさせた後、検出システムを用いて発現レベルを測定することができる。数種類の情報を取り出すことができる。すなわち、発現しているかいないかや、対応する発現レベルといった情報である。正常組織は、組織選択的プローブによって表わされる実質的にすべての遺伝子が発現することが予想される。ある遺伝子が発現しているかどうかと、そのレベルが正常な対照のレベルに達しているかどうかを明らかに

10

20

30

40

50

するためには、さまざまな実験条件を正常組織と比較するとよい。

【0016】

この明細書に記載した配列によって表わされる完全な遺伝子セットの発現プロファイルが最も多く情報を含んでいる可能性があるが、完全ではないコレクションからの発現情報を含むフィンガープリントも有用である。不完全な指紋が個人を特定するのに十分な渦巻、弓状紋、ループ、隆起部のパターンを含んでいる可能性があるのと同様、不完全な細胞発現フィンガープリントも、サンプルに関する有用で独自の同定情報やそれ以外の情報を提供するのに十分である可能性がある。さらに、集団が不均質であり、組織の個々の生理学的状態には差があるため、組織の“正常な”発現プロファイルは、全体の発現パターンを変化させることはなくともサンプル間で異なることが予想される。こうした個別の違いがある結果として、それぞれの遺伝子は、脾臓で選択的に発現するとはいえ、その組織を識別するのに十分なだけ常時発現しているとは限らない。したがってこの明細書に記載したどの方法においても、遺伝子群をグループとして、あるいは一度に使用するとよい。

10

【0017】

治療薬を興味の対象である組織に特異的に到達させるのに結合パートナーも利用することができる。例えばある組織に到達させるべき遺伝子を、細胞表面を有するリポソームの中で（直接に、あるいはポリマーを通じてなどの方法により）結合パートナーと結合させた後、治療する対象に適切な方法で投与するとよい。さらに、細胞傷害剤、細胞分裂抑制剤、あるいはそれ以外の治療薬を興味の対象である組織だけに到達させてその組織に関するあらゆる疾患の治療および／または予防を行なうことができる。

20

【0018】

本発明は、免疫系細胞の検出方法であって、例えば、細胞を含むサンプルを、表1から選択した遺伝子または哺乳動物におけるそのホモログに対して特異的なポリヌクレオチドと接触させる操作を、そのポリヌクレオチドがその遺伝子に特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップのうちの1つ以上のステップを含む方法に関するものである。検出は、適切な任意の方法で行なうことができる。例えばすでに説明した方法やあとで説明する方法のうちの任意のもの、具体的にはノーザン・ブロット法やPCR法を利用する。特異的なポリヌクレオチドとしては、配列ID番号3、4、8、9、14、15、22、23、27、28、35、36、42、43、49、50、57、58（表5を参照のこと）と、その相補体が挙げられる。

30

【0019】

検出は、本発明の遺伝子によってコードされているポリペプチドを特異的に認識する結合パートナー（例えばモノクローナル抗体やポリクローナル抗体）を用いて行なうこともできる。したがって本発明は、免疫系細胞の検出方法であって、例えば、細胞を含むサンプルを、表1から選択した遺伝子または哺乳動物におけるそのホモログによってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナー（例えば抗体、Fabフラグメント、一本鎖抗体、アプタマー）と接触させる操作を、その結合パートナーがそのポリペプチドに特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップのうちの1つ以上のステップを含む方法に関するものである。タンパク質結合アッセイは、例えば免疫細胞化学、ELISA、ウエスタン・ブロットなどの方法を利用してルーチンで行なうことができる。有用なエピトープとしては、表面に露出する表2に示したようなものが挙げられる。

40

【0020】

上に説明したように、例えば診断、治療、予後予測を目的として、結合パートナーを用いて薬剤を免疫系に特異的に到達させることができる。薬剤を免疫細胞に到達させる方法は、例えば、免疫細胞を、表1から選択した遺伝子（すなわちTMD0024（XM 060945）、TMD1779（XM 060946）、TMD0884（XM 060947）、TMD0025（XM 060948）、TMD1780（XM 089422）、TMD1781（XM 089421）、TMD0304（XM 060956）、TMD0888（XM 060957）、TMD0890（XM 060959））に対して特異的な結合パートナーと結合させるステップを含んでおり、そのことによってその薬剤をその細胞に到達させる。任意のタイプの薬剤を使用することが

50

でき、例えば、治療薬やイメージング剤が使用できる。免疫系との接触は、有効な任意の方法で実現することができる。例えば宿主に対して有効量の薬剤を経口で、非経口で、局所的に、全身に、静脈内に投与する方法などがある。“結合パートナーと結合した薬剤”という表現は、薬剤が標的部位だけに運ばれるようなやり方でその薬剤に結合パートナーが付着していることを意味する。結合としては、化学的結合、共有結合、非共有結合（そのような結合で薬剤を標的に到達させるのに十分である場合）、リポソームまたは脂質膜の中への封入、担体（例えばポリマー担体）への付着などが挙げられる。薬剤は、結合パートナーに直接連結させること、あるいは化学的なリンカーまたはスペーサを介して連結させることができる。

【0021】

特定の器官のイメージングは、組織選択的抗体と、造影剤を体内の特定の部位に選択的に向かわせる他の結合パートナーを用いることによって容易に行なうことができる。この方向でさまざまなイメージング法が利用されており、例えばX線、CT、CAT、MRI、超音波、PET、SPECT、シントグラフィック法といった方法が挙げられる。一般に、レポータ剤を結合パートナーに共役または結合させることが可能である。超音波用造影剤を結合パートナー（例えば抗体）と組み合わせたものは、アメリカ合衆国特許第6,264,917号、第6,254,852号、第6,245,318号、第6,139,819号に記載されている。MRI用造影剤（例えば金属イオン封鎖剤、放射性ヌクレオチド、常磁性イオンなど）を選択的標的剤と組み合わせたものも文献に記載されている（例えばアメリカ合衆国特許第6,280,706号、第6,221,334号）。その中に記載されている方法を利用すると、一般に、あらゆる目的のためにパートナー

10

20

【0022】

免疫系の成熟も本発明によって変化させることができる。そのためには、例えば免疫系細胞の成熟を変化させる方法であって、例えば、その細胞を、表1から選択した遺伝子またはその遺伝子によってコードされているポリペプチドを変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって免疫細胞の成熟を変化させる方法を利用する。この明細書全体を通じて使用する“変化”という用語には、刺激、増大、作動、活性化、増幅、阻止、抑制、低減、拮抗、予防、低下、減少などが含まれる。

【0023】

“免疫系細胞の成熟”という表現には、免疫系細胞の成熟に対する直接的または間接的な効果が含まれる。すなわち、免疫系細胞の遺伝子を変化させることが成熟プロセスに直接影響を与える場合や、それほど直接的でなく、成熟シグナルを免疫系細胞に送るタイプの細胞内で遺伝子が発現する場合が含まれる。免疫系の成熟には、B細胞の成熟、T細胞の成熟が含まれ、具体的には、正の選択、負の選択、アポトーシス、組み換え、T細胞受容体遺伝子の発現、CD4受容体とCD8受容体、抗原の認識、MHCの認識、寛容化、RAGの発現、分化、TCRの発現、抗原の発現などが挙げられる。以下の説明と、例えばAbbas他、『細胞免疫学と分子免疫学』、第4版、W.B.ソーンダズ社、2000年の例えば149-160ページを参照のこと。プロセスにはシグナル（例えばサイトカインやそれ以外のGPCRリガンド）の受信が含まれる。適切な任意の薬剤を用いることができる（それは例えば成熟を阻止する薬剤で、具体的には、表1のGPCRに対する抗体、あるいはそれ以外のGPCRアンタゴニスト）。

30

40

【0024】

リンパ様免疫系細胞と非リンパ様免疫系細胞の相互作用も変化させることができる。そのためには、例えば、その細胞を、表1から選択した遺伝子または哺乳動物におけるそのホモログと、それらによってコードされているポリペプチドを変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって相互作用を変化させる方法を利用する。リンパ様細胞としては、例えばリンパ球（T-リンパ球、B-リンパ球）、ナチュラルキラー細胞、これ以外のリンパ様前駆細胞などが挙げられる。非リンパ様細胞としては、アクセサリー細胞（例えば抗原提示細胞）、マクロファージ、単核食細胞、樹状細胞、非リンパ様胸腺細胞のほか、リンパ様前駆細胞からは通常発生しない他のタイプの細胞が挙げられる。変化させることのできる相互作用としては、例えば、抗原提示、正の選択、負

50

の選択、前駆細胞の分化、抗原の発現、寛容化、TCRの発現、アポトーシスなどが挙げられる。他の免疫系プロセスに関しては、この明細書の前後の記述を参照のこと。

【0025】

本発明のGPCR遺伝子から得られるプロモータ配列を用い、免疫系細胞において異種遺伝子を選択的に発現させることができる。免疫系細胞において異種ポリヌクレオチドを発現させる方法は、例えば、その異種ポリヌクレオチドと機能上関連したプロモータ配列を含む核酸構造体を免疫系細胞の中で発現させるステップを含むことができ、そのプロモータ配列は表5の中から選択する。この構造体は、JHK3 (CRL-10991)、KG-1 (CCL-246)、KG-1a (CCL-246.1)、U-937 (CRL-1593.2)、VA-ES-BJ (CRL-2138)、TUR (CRL-2367)、ELI (CRL-9854)、28SC (CRL-9855)、KMA (CRL-9856)、THP-1 (TIB-2002)、WEHI-274.1 (CRL-1679)、M-NFS-60 (CRL-1838)、MH-S (CRL-2019)、SR-4987 (CRL-2028)、NCTC3749 (CRL-461)、AMJ2-C8 (CRL-2455)、AMJ2-C11 (CRL-2456)、PMJ2-PC (CRL-2457)、EOC2 (CRL-2467) といった細胞系に加え、一次細胞（例えば胸腺細胞、骨髄細胞、幹細胞、リンパ様前駆細胞、骨髄性前駆細胞、単球、抗原提示細胞、マクロファージ、これらに由来する細胞系）や、確立された任意の一次免疫系細胞系において発現させることができる。

【0026】

胸腺

【0027】

胸腺は、T細胞リンパ球が成熟する部位である。未熟なリンパ球は、骨髄や、未熟なリンパ球を産生する他の器官から胸腺に入る。T細胞の抗原レパートリーを形作る選択プロセスは、胸腺で起こる。正の選択プロセスと負の選択プロセスの両方が起こる。概説としては、例えばAbbas他、『細胞免疫学と分子免疫学』、第4版、W.B.ソーンダズ社、2000年の例えば126-130ページと149-160ページを参照のこと。

【0028】

胸腺組織に関係するさまざまな疾患や異常が存在している。例えば、胸腺がん、胸腺腫、オーメン症候群、自己免疫疾患、アレルギー、グレーヴズ病、重症筋無力症、胸腺過形成、ディ・ジョージ症候群、グッド症候群、骨髄移植後の免疫系再生促進、免疫応答などがある。胸腺選択的遺伝子とその遺伝子によってコードされているポリペプチドを用いてあらゆる胸腺疾患を治療または診断することができる。例えば化学療法剤と細胞傷害剤を胸腺選択抗体に結合させたものを使用し、胸腺腫または胸腺がんを消滅させることができる。この方法は、単独で、あるいは他の治療法と組み合わせて利用することができる。例えばGraeberとTamin, Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg., 第12巻、268-277ページ、2000年；Loehrer, Ann. Med., 31補第2巻、73-79ページ、1999年を参照のこと。

【0029】

骨髄

【0030】

成人の体内を循環しているすべての血液細胞（すべての未熟なリンパ球を含む）は骨髄で産生される。さらに、骨髄はB細胞が成熟する部位でもある。骨髄は、長いスポンジ状の小柱の間に位置する網状間質からなる。骨髄は、脂肪細胞、間質細胞、造血前駆細胞で満たされている。前駆体は成熟し、血管洞を通過して出ていく。

【0031】

すべての血液細胞は、共通の幹細胞から生じると考えられている。この共通の幹細胞から増殖する系統としては、例えば骨髄性前駆細胞やリンパ様前駆細胞がある。骨髄性前駆細胞が成長すると、赤血球、血小板（巨核球）、好塩基球、好酸球、顆粒球、好中球、単球になる。リンパ様前駆細胞は、Bリンパ球、Tリンパ球、ナチュラルキラー細胞の前駆体である。

【0032】

骨髄に関係するさまざまな疾患や異常が存在している。例えば、赤芽球病、再生不良性貧血（例えば骨髄性幹細胞に欠陥がある場合）、赤芽球ろう、白血病、白血球減少症、好

中球減少症、白血球と節の反応性（炎症性）増殖（例えば白血球増加症、リンパ節炎）、白血球の腫瘍性増殖、悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、急性白血病（例えば急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄芽球性白血病、骨髄異形成症候群）、慢性骨髄性白血病、慢性白血病、毛様細胞白血病、骨髄増殖障害、形質細胞障害、多発性骨髄腫、組織球増殖症などがある。

【0033】

免疫系選択的遺伝子

【0034】

本発明は、免疫系の機能と活性に関係する遺伝子に関する。XM 062147 (TMD0088) と XM 061676 (TMD0045) は、嗅覚Gタンパク質結合受容体（“GPCR”）ファミリーと相同な、膜に広がっている7つのポリペプチドをコードしている。XM 062147は骨髄組織において優勢に発現し、他の組織では発現が検出できない。XM 061676も骨髄組織において優勢に発現するが、末梢血リンパ球でも検出される。あとでより詳しく説明するように、XM 062147 (TMD0088) と XM 061676 (TMD0045)、ならびにこれら遺伝子によってコードされているポリペプチドは、その遺伝子が発現する免疫系や細胞に関係するあらゆる症状、疾患、異常、応用に関する診断、予後予測、治療、研究のためのツールとして用いることができる。

10

【0035】

本発明によるGPCRファミリーのメンバーは、その選択性と細胞表面への提示能力を考えると、そのメンバーが内部で発現することになる細胞（例えばB細胞、B細胞前駆体）に関する組織学的研究や、診断、治療といった用途における有用な標的である。抗体とそれ以外のタンパク質結合パートナー（例えばリガンド、アプタマー、小さなペプチドなど）を用い、あらゆる目的で（例えば、イメージング、治療、診断、薬剤のデリバリー、遺伝子治療などを行なうために）薬剤を選択的に組織に到達させることができる。c-erbB-2抗体を乳がんに対して用いるのと同様に、例えば結合パートナー（例えば抗体）を用いてがんを治療することができる。結合パートナーは、骨髄やリンパ球などを同定するための生検において転移細胞の検出に用いることもできる。遺伝子とその遺伝子によってコードされているポリペプチドを組織工学で使用し、分化プロセスに現われる組織を同定すること、組織に到達させること、（例えば出発材料となる幹細胞の集団から）組織の増殖状態を変化させることなどもできる。有用な抗体とそれ以外の結合パートナーとしては、表2に示したように、ポリペプチドの細胞外露出部分に対して特異的なものが挙げられる。この明細書に記載したどの方法も、生体内、試験管内、生体外（例えば骨髄細胞や末梢血リンパ球を生体外で処理した後、体内に戻すことができる）で実施することができる。生体外の方法を利用し、骨髄からがん性細胞を除去すること、骨髄細胞を変化させること、骨髄細胞の免疫応答を調べること、XM 062147 (TMD0088) または XM 061676 (TMD0045) を発現する特定のクラスの細胞を増殖させること、遺伝子とその細胞に注入すること（例えばBanerjeeとBertino、Lancet Oncol.、第3巻、154-158ページ、2002年）などができる。

20

30

【0036】

発現が所定の組織において“優勢である”と記述するとき、この表現は、この組織における遺伝子のmRNAのレベルが、測定を行なった他の組織と比べて最高であることを意味する。発現を観察する場所で“選択的”に発現させることもできる。“選択的に発現した”という表現は、所定のヌクレオチド配列を含む核酸分子が、転写産物になったときにその転写産物を産生した組織または細胞タイプに特徴的であることを意味する。これは、転写産物がその組織だけで発現し、他のタイプの組織では発現していないこと、あるいは転写産物が他の組織と比べてその組織で優先的に、差をもって、より豊富に（例えば少なくとも5倍、10倍、あるいはそれ以上に）発現していることを意味する。

40

【0037】

“免疫系”という用語は、免疫応答を発生させて実行するのに関係するあらゆるプロセスと細胞を意味する。免疫系細胞に含まれるものとしては、幹細胞、多能性幹細胞、骨髄性前駆細胞、リンパ様前駆細胞、リンパ球、Bリンパ球、Tリンパ球（ナイーブT細胞、エ

50

フェクターT細胞、記憶T細胞、細胞傷害性T細胞など）、胸腺細胞、ナチュラルキラー細胞、赤血球、巨核球、好塩基球、好酸球、顆粒球-単球、アクセサリー細胞（例えば抗原に対するリンパ球応答の開始に関与する細胞）、抗原提示細胞（“APC”）、単核食細胞、樹状細胞、マクロファージなどと、そのあらゆる前駆体、前駆細胞、成熟段階の細胞が挙げられる。

【0038】

XM 062147は、膜貫通セグメントを7つ含んでいる。このXM 062147は、染色体バンド11q12上で、遺伝性のアトピー性過敏症（例えば喘息、枯草熱、湿疹に係するOMIM 147050）に関する遺伝子座に近い位置にある。この疾患は、免疫グロブリンEの調節がうまくいかない結果であることが示唆されている。XM 061676も7回膜貫通ポリペプチドである。染色体上でこのXM 061676が定位されている遺伝子座11p15には、免疫疾患（例えばファンコーニ貧血、ヌクレオポリン、骨髓性白血病、T細胞リンパ芽球性白血病）に係する遺伝子が豊富に存在している。先天性多発性関節拘縮症（遠位タイプIIB）もこの染色体位置の近くに定位される。

【0039】

本発明は、免疫系細胞の検出方法であって、例えば、細胞を含むサンプルを、表6から選択した遺伝子または哺乳動物におけるそのホモログに対して特異的なポリヌクレオチドと接触させる操作を、そのポリヌクレオチドがその遺伝子に特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップのうちの1つ以上のステップを含む方法に関するものである。検出は、適切な任意の方法で行なうことができる。例えばすでに説明した方法やあとで説明する方法のうちの任意のもの、具体的にはノーザン・ブロット法やPCR法を利用する。特異的なポリヌクレオチドとしては、配列ID番号67、68、76、77（表6を参照のこと）と、その相補体が挙げられる。

【0040】

検出は、本発明の遺伝子によってコードされているポリペプチドを特異的に認識する結合パートナー（例えばモノクローナル抗体やポリクローナル抗体）を用いて行なうこともできる。したがって本発明は、免疫系細胞の検出方法であって、例えば、細胞を含むサンプルを、表6から選択した遺伝子または哺乳動物におけるそのホモログによってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナー（例えば抗体、Fabフラグメント、一本鎖抗体、アプタマー）と接触させる操作を、その結合パートナーがそのポリペプチドに特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップのうちの1つ以上のステップを含む方法に関するものである。タンパク質結合アッセイは、例えば免疫細胞化学、ELISA、ウェスタン・ブロットなどの方法を利用してルーチンで行なうことができる。有用なエピトープとしては、表面に露出する表7に示したようなものが挙げられる。

【0041】

上に説明したように、例えば診断、治療、予後予測を目的として、結合パートナーを用いて薬剤を免疫系に特異的に到達させることができる。薬剤を免疫細胞に到達させる方法は、例えば、免疫細胞を、表6から選択した遺伝子に対して特異的な結合パートナーと結合させるステップを含んでおり、そのことによってその薬剤をその細胞に到達させる。任意のタイプの薬剤を使用することができ、例えば、治療薬やイメージング剤が使用できる。免疫系との接触は、有効な任意の方法で実現することができる。例えば宿主に対して有効量の薬剤を経口で、非経口で、局所的に、全身に、静脈内に投与する方法などがある。“結合パートナーと結合した薬剤”という表現は、薬剤が標的部位だけに運ばれるようなやり方でその薬剤に結合パートナーが付着していることを意味する。結合としては、化学的結合、共有結合、非共有結合（そのような結合で薬剤を標的に到達させるのに十分である場合）、リボソームまたは脂質膜の中への封入、担体（例えばポリマー担体）への付着などが挙げられる。薬剤は、結合パートナーに直接連結させること、あるいは化学的なリンカーまたはスペーサを介して連結させることができる。

【0042】

特定の器官のイメージングは、組織選択的抗体と、造影剤を体内の特定の部位に選択的に向かわせる他の結合パートナーを用いることによって容易に行なうことができる。この方向でさまざまなイメージング法が利用されており、例えばX線、CT、CAT、MRI、超音波、PET、SPECT、シントグラフィック法といった方法が挙げられる。一般に、レポーター剤を結合パートナーに共役または結合させることが可能である。超音波用造影剤を結合パートナー（例えば抗体）と組み合わせたものは、アメリカ合衆国特許第6,264,917号、第6,254,852号、第6,245,318号、第6,139,819号に記載されている。MRI用造影剤（例えば金属イオン封鎖剤、放射性ヌクレオチド、常磁性イオンなど）を選択的標的剤と組み合わせたものも文献に記載されている（例えばアメリカ合衆国特許第6,280,706号、第6,221,334号）。その中に記載されている方法を利用すると、一般に、あらゆる目的のためにパートナーを薬剤と結合させることができる。

10

【0043】

免疫系の成熟も本発明によって変化させることができる。そのためには、例えば免疫系細胞の成熟を変化させる方法であって、例えば、その細胞を、表6から選択した遺伝子またはその遺伝子によってコードされているポリペプチドを変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって免疫細胞の成熟を変化させる方法を利用する。この明細書全体を通じて使用する“変化”という用語には、刺激、増大、作動、活性化、増幅、阻止、抑制、低減、拮抗、予防、低下、減少などが含まれる。

【0044】

“免疫系細胞の成熟”という表現には、免疫系細胞の成熟に対する直接的または間接的な効果が含まれる。すなわち、免疫系細胞の遺伝子を変化させることが成熟プロセスに直接影響を与える場合や、それほど直接的でなく、成熟シグナルを免疫系細胞に送るタイプの細胞内で遺伝子が発現する場合が含まれる。免疫系の成熟には、B細胞の成熟、T細胞の成熟が含まれ、具体的には、正の選択、負の選択、アポトーシス、組み換え、T細胞受容体遺伝子の発現、CD4受容体とCD8受容体、抗原の認識、MHCの認識、寛容化、RAGの発現、分化、TCRの発現、抗原の発現などが挙げられる。以下の説明と、例えばAbbas他、『細胞免疫学と分子免疫学』、第4版、W.B.ソーンダズ社、2000年の例えば149-160ページを参照のこと。プロセスにはシグナル（例えばサイトカインやそれ以外のGPCRリガンド）の受信が含まれる。適切な任意の薬剤を用いることができる（それは例えば成熟を阻止する薬剤で、具体的には、表6のGPCRに対する抗体、あるいはそれ以外のGPCRアンタゴニスト）。

20

30

【0045】

リンパ様免疫系細胞と非リンパ様免疫系細胞の相互作用も変化させることができる。そのためには、例えば、その細胞を、表6から選択した遺伝子または哺乳動物におけるそのホモログと、それらによってコードされているポリペプチドを変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって相互作用を変化させる方法を利用する。リンパ様細胞としては、例えばリンパ球（T-リンパ球、B-リンパ球）、ナチュラルキラー細胞、これ以外のリンパ様前駆細胞などが挙げられる。非リンパ様細胞としては、アクセサリー細胞（例えば抗原提示細胞）、マクロファージ、単核食細胞、樹状細胞、非リンパ様胸腺細胞のほか、リンパ様前駆細胞からは通常発生しない他のタイプの細胞が挙げられる。変化させることのできる相互作用としては、例えば、抗原提示、正の選択、負の選択、前駆細胞の分化、抗原の発現、寛容化、TCRの発現、アポトーシスなどが挙げられる。他の免疫系プロセスに関しては、この明細書の前後の記述を参照のこと。

40

【0046】

本発明のGPCR遺伝子から得られるプロモータ配列を用い、免疫系細胞において異種遺伝子を選択的に発現させることができる。免疫系細胞において異種ポリヌクレオチドを発現させる方法は、例えば、その異種ポリヌクレオチドと機能上関連したプロモータ配列を含む核酸構造体を免疫系細胞の中で発現させるステップを含むことができ、そのプロモータ配列は表6の中から選択する。この構造体は、以下に示す細胞系に加え、一次細胞（例えば胸腺細胞、骨髓細胞、幹細胞、リンパ様前駆細胞、骨髓性前駆細胞、単球、抗原提示細胞

50

胞、マクロファージ、これらに由来する細胞系）において発現させることができる。

【0047】

腎臓選択的遺伝子

【0048】

本発明は、腎臓において選択的に発現する遺伝子とポリペプチドに関する：TMD0049 (XM 057351)、TMD0190 (XM 087157)、TMD0242 (XM 088369)、TMD0335 (XM 089960)、TMD0371、TMD0374、TMD0469 (XM 038736)、TMD0719 (XM 059548)、TMD0731 (XM 059703)、TMD0785 (XM 060310)、TMD0841 (XM 060623)、TMD1114 (XM 019841)、および／またはTMD1148 (XM 087108)。これら遺伝子とポリペプチドは、腎臓組織において優先的に発現するため、その遺伝子とその遺伝子によってコードされているポリペプチドは、腎臓組織と腎臓機能の選択マーカーになるだけでなく、その遺伝子が発現する腎臓や細胞に関係するあらゆる症状、疾患、異常、応用に関する診断、予後予測、治療、研究のためのツールとして用いることができる。TMD0049 (XM 057351)、TMD0190 (XM 087157)、TMD0242 (XM 088369)、TMD0335 (XM 089960)、TMD0371、TMD0374、TMD0469 (XM 038736)、TMD0719 (XM 059548)、TMD0731 (XM 059703)、TMD0785 (XM 060310)、TMD0841 (XM 060623)、TMD1114 (XM 019841)、および／またはTMD1148 (XM 087108)には、ヒトと哺乳動物の両方におけるこれらのホモログが含まれる。配列ID番号78~103は個々の対立遺伝子を表わしているが、本発明は他の対立遺伝子（自然に発生する多型（すなわち哺乳動物の集団において同定されるヌクレオチド配列の多型）も含まれる）とそのホモログに関する。これら遺伝子に関するより詳しい情報は、表8~11にまとめてある。

10

20

【0049】

本発明によるポリペプチドとポリヌクレオチドは、その選択性と細胞表面への提示能力を考えると、そのメンバーが内部で発現することになる細胞（例えば、レニンを分泌する傍糸球体細胞、尿細管周囲細胞、内皮細胞（例えば皮質および外側髄質の内皮細胞）、炎症メディエータ（NOや、シクロオキシゲナーゼの産物など）を分泌する血管間膜細胞、内臓上皮細胞、体性上皮細胞、有足突起、例えばアンギオテンシン変換酵素や中性エンドペプチダーゼを分泌する*近位尿細管細胞、例えばプロリルエンドペプチダーゼ、セリンエンドペプチダーゼ、カルボキシエンドペプチダーゼ、中性エンドペプチダーゼを産生する*遠位尿細管細胞、腎髄質間質細胞など）に関する組織学的研究や、診断、治療といった用途における有用な標的である。抗体とそれ以外のタンパク質結合パートナー（例えばリガンド、アプタマー、小さなペプチドなど）を用い、あらゆる目的で（例えば、イメージング、治療、診断、薬剤のデリバリー、遺伝子治療などを行なうために）薬剤を選択的に組織に到達させることができる。c-erbB-2抗体を乳がんに対して用いるのと同様に、例えば結合パートナー（例えば抗体）を用いてがんを治療することができる。結合パートナーは、腎臓などを同定するための生検において転移細胞の検出に用いることもできる。遺伝子とその遺伝子によってコードされているポリペプチドを組織工学で使用し、分化プロセスに現われる組織を同定すること、組織に到達させること、（例えば出発材料となる幹細胞の集団から）組織の増殖を変化させることなどもできる。有用な抗体とそれ以外の結合パートナーとしては、表9に示したように、ポリペプチドの細胞外露出部分に対して特異的なものが挙げられる。この明細書に記載したどの方法も、生体内、試験管内、生体外で実施することができる。

30

40

【0050】

発現が所定の組織において“優勢である”と記述するとき、この表現は、この組織における遺伝子のmRNAのレベルが、測定を行なった他の組織と比べて最高であることを意味する。発現を観察する場所で“選択的”に発現させることもできる。“選択的に発現した”という表現は、所定のヌクレオチド配列を含む核酸分子が、転写産物になったときにその転写産物を産生した組織または細胞タイプに特徴的であることを意味する。これは、転写産物がその組織だけで発現し、他のタイプの組織では発現していないこと、あるいは転写産物が他の組織と比べてその組織で優先的に、差をもって、より豊富に（例えば少なくとも5倍、10倍、あるいはそれ以上に）発現していることを意味する。

50

【0051】

本発明は、腎臓細胞の検出方法であって、例えば、細胞を含むサンプルを、TMD0049 (XM 057351)、TMD0190 (XM 087157)、TMD0242 (XM 088369)、TMD0335 (XM 089960)、TMD0371、TMD0374、TMD0469 (XM 038736)、TMD0719 (XM 059548)、TMD0731 (XM 059703)、TMD0785 (XM 060310)、TMD0841 (XM 060623)、TMD1114 (XM 019841)、および／またはTMD1148 (XM 087108) に対して特異的なポリヌクレオチドまたは哺乳動物におけるそのホモログと接触させる操作を、そのポリヌクレオチドが上記遺伝子に特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップのうちの1つ以上のステップを含む方法に関するものである。検出は、適切な任意の方法で行なうことができる。例えばすでに説明した方法やあとで説明する方法のうちの任意のもの、具体的にはノーザン・ブロット法やPCR法を利用する。特異的なポリヌクレオチドとしては、配列ID番号104、105、107、108、111、112、115、116、119、120、122、123、126、127、131、132、135、136、138、139、142、143、145、146、149、150と、その相補体が挙げられる。

10

【0052】

検出は、本発明の遺伝子によってコードされているポリペプチドを特異的に認識する結合パートナー（例えばモノクローナル抗体やポリクローナル抗体）を用いて行なうこともできる。したがって本発明は、腎臓細胞の検出方法であって、例えば、細胞を含むサンプルを、TMD0049 (XM 057351)、TMD0190 (XM 087157)、TMD0242 (XM 088369)、TMD0335 (XM 089960)、TMD0371、TMD0374、TMD0469 (XM 038736)、TMD0719 (XM 059548)、TMD0731 (XM 059703)、TMD0785 (XM 060310)、TMD0841 (XM 060623)、TMD1114 (XM 019841)、および／またはTMD1148 (XM 087108) または哺乳類におけるそのホモログによってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナー（例えば抗体、Fabフラグメント、一本鎖抗体、アプタマー）と接触させる操作を、その結合パートナーがそのポリペプチドに特異的に結合するのに効果的な条件下で実施するステップと、特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップのうちの1つ以上のステップを含む方法に関するものである。タンパク質結合アッセイは、例えば免疫細胞化学、ELISA、ウエスタン・ブロットなどの方法を利用してルーチンとして実施することができる。有用なエピトープとしては、表9に示したような表面に露出するものが挙げられる。

20

【0053】

上に説明したように、例えば診断、治療、予後予測を目的として、結合パートナーを用いて特に腎臓に薬剤を到達させることができる。薬剤を腎臓細胞に到達させる方法は、例えば、腎臓細胞を、TMD0049 (XM 057351)、TMD0190 (XM 087157)、TMD0242 (XM 088369)、TMD0335 (XM 089960)、TMD0371、TMD0374、TMD0469 (XM 038736)、TMD0719 (XM 059548)、TMD0731 (XM 059703)、TMD0785 (XM 060310)、TMD0841 (XM 060623)、TMD1114 (XM 019841)、および／またはTMD1148 (XM 087108) に対して特異的な結合パートナーと結合した薬剤と接触させるステップを含むことができ、そのことによって薬剤をその細胞に到達させる。あらゆるタイプの薬剤（例えば治療薬やイメージング剤）を使用することができる。腎臓との接触は、有効な任意の方法で実現することができる。例えば、宿主に対して有効量の薬剤を、経口で、非経口で、局所的に、全身に、静脈内に投与するなどの方法がある。“結合パートナーと結合した薬剤”という表現は、薬剤が標的部位だけに運ばれるようなやり方で薬剤に結合パートナーが付着していることを意味する。結合としては、化学的結合、共有結合、非共有結合（そのような結合で薬剤を標的に到達させるのに十分である場合）、リポソームまたは脂質膜の中への封入、担体（例えばポリマー担体）への付着などが挙げられる。薬剤は、結合パートナーに直接連結させること、あるいは化学的なリンカーまたはスペーサを介して連結させることができる。TMD0049 (XM 057351)、TMD0190 (XM 087157)、TMD0242 (XM 088369)、TMD0335 (XM 089960)、TMD0371、TMD0374、TMD0469 (XM 038736)、TMD0719 (XM 059548)、TMD0731 (XM 059703)、TMD0785 (XM 060310)、TMD0841 (XM 060623)、TMD1114 (XM 019841)、および／またはTMD1148 (XM 087108) によってコードされているポリペプチドを発現するあらゆる細胞を標的に

30

40

50

することができる。例えば、傍糸球体、尿細管周囲、内皮、糸球体間質、内臓上皮、体性上皮、有足突起、近位尿細管、遠位尿細管、腎髄質間質などが標的となる。

【0054】

特定の器官のイメージングは、組織選択的抗体と、造影剤を体内の特定の部位に選択的に向かわせる他の結合パートナーを用いることによって容易に行なうことができる。この方向でさまざまなイメージング法が利用されており、例えばX線、CT、CAT、MRI、超音波、PET、SPECT、シントグラフィック法といった方法が挙げられる。一般に、レポーター剤を結合パートナーに共役または結合させることが可能である。超音波用造影剤を結合パートナー（例えば抗体）と組み合わせたものは、アメリカ合衆国特許第6,264,917号、第6,254,852号、第6,245,318号、第6,139,819号に記載されている。MRI用造影剤（例えば金属イオン封鎖剤、放射性ヌクレオチド、常磁性イオンなど）を選択的標的剤と組み合わせたものも文献に記載されている（例えばアメリカ合衆国特許第6,280,706号、第6,221,334号）。その中に記載されている方法を利用すると、一般に、あらゆる目的のためにパートナーを薬剤と結合させることができる。

10

【0055】

腎臓細胞（腎臓細胞のタイプの具体例に関しては上を参照のこと）を本発明によって変化させることもできる。腎臓細胞を変化させる方法は、例えば、その細胞を、TMD0049（XM 057351）、TMD0190（XM 087157）、TMD0242（XM 088369）、TMD0335（XM 089960）、TMD0371、TMD0374、TMD0469（XM 038736）、TMD0719（XM 059548）、TMD0731（XM 059703）、TMD0785（XM 060310）、TMD0841（XM 060623）、TMD1114（XM 019841）、および／またはTMD1148（XM 087108）または哺乳動物におけるそのホモログを変化させる、あるいはこれらによってコードされているポリペプチドの生物学的活性を変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって腎臓細胞を変化させる。この明細書全体を通じて使用する“変化”という用語には、刺激、増大、作動、活性化、増幅、阻止、抑制、低減、拮抗、予防、低下、減少などが含まれる。

20

【0056】

腎臓細胞の活性または機能を変化させることができる。例えば、糸球体の濾過速度、濾過圧、腎臓の自己調節（筋原性メカニズムや尿細管糸球体フィードバック・メカニズムなど）、尿細管再吸収、尿細管分泌、腎臓クリアランスを変化させることができる。さらに、腎臓細胞によって産生されるあらゆる分泌物またはポリペプチドの転写、翻訳、合成、分解、発現なども変化させることができる。例えば、レニン-アンギオテンシン活性、プロスタグランジンの産生と分泌、一酸化窒素、カリクレイン、アデノシン、エンドセリン、レニン、エリスロポエチン、他のホルモン、酵素、他の分泌因子や細胞内因子を変化させることができる。刺激に対する腎臓細胞の応答も変化させることができる。例えば、TMD0049（XM 057351）、TMD0190（XM 087157）、TMD0242（XM 088369）、TMD0335（XM 089960）、TMD0371、TMD0374、TMD0469（XM 038736）、TMD0719（XM 059548）、TMD0731（XM 059703）、TMD0785（XM 060310）、TMD0841（XM 060623）、TMD1114（XM 019841）、および／またはTMD1148（XM 087108）に対するリガンド、酸素レベル、血圧などを変化させることができる。

30

【0057】

本発明は、腎臓機能を評価するためのポリペプチド検出法にも関する。この方法は、TMD0049（XM 057351）、TMD0190（XM 087157）、TMD0242（XM 088369）、TMD0335（XM 089960）、TMD0371、TMD0374、TMD0469（XM 038736）、TMD0719（XM 059548）、TMD0731（XM 059703）、TMD0785（XM 060310）、TMD0841（XM 060623）、TMD1114（XM 019841）、および／またはTMD1148（XM 087108）によってコードされているポリペプチド、その断片、その多型を体液中で検出するステップを含んでおり、その体液中のそのポリペプチドのレベルが腎臓機能の指標となる。腎臓機能テストは腎臓疾患を診断するための1つの方法であり、通常は腎臓が正常に機能しているかどうかを明らかにするために実施する。さまざまなテスト法が一般に利用されている。例えば、BUN（血液尿素窒素）、血清クレアチン、推定GFR、尿濃縮能力、BUN／クレアチン比、尿ナトリウムとそれ以外の電解質、尿NAG（N

40

50

-アセチル- β -グルコサミニダーゼ)、アデノシンデアミナーゼ、尿アルカリホスファターゼ、血清と尿 β -2-ミクログロブリン、血清尿酸、同位体スキャン、ドップラー・ソノグラム、ポジトロン放出トモグラフィ、尿の比重、ミクロアルブミン、全タンパク質などが調べられている。TMD0049 (XM 057351)、TMD0190 (XM 087157)、TMD0242 (XM 088369)、TMD0335 (XM 089960)、TMD0371、TMD0374、TMD0469 (XM 038736)、TMD0719 (XM 059548)、TMD0731 (XM 059703)、TMD0785 (XM 060310)、TMD0841 (XM 060623)、TMD1114 (XM 019841)、および/またはTMD1148 (XM 087108)の検出は、特に、慢性腎不全、尿路感染症、腎臓結石、ネフローゼ症候群、腎炎症候群、糖尿病や高血圧に起因する腎臓疾患などの疾患における別の評価ツールとなる。他のテストの場合と同様、血液やそれ以外の体液中で上記ポリペプチドのレベルが高いことは、腎臓機能が損なわれていることを示している可能性がある。数値は、上に示したような他の腎臓機能マーカーの場合と同様、ルーチンで測定することができる。検出は、例えばポリペプチドに対して特異的な抗体を使用してRIA、ELISA、ウエスタン・ブロットなどによってルーチンで行なうことができる(後述)。

10

【0058】

本発明の遺伝子から得られるプロモータ配列を用い、腎臓細胞において異種遺伝子を選択的に発現させることができる。腎臓細胞において異種ポリヌクレオチドを発現させる方法は、例えば、その異種ポリヌクレオチドと機能上関連したプロモータ配列を含む核酸構造体を腎臓細胞の中で発現させるステップを含むことができ、そのプロモータ配列の選択は、配列ID番号106、109、110、113、114、117、118、121、124、125、128~130、133、134、137、140、141、144、147、148、151の中から行なう。この構造体は、以下に示す細胞系に加え、一次細胞や、確立された細胞系において発現させることができる。

20

【0059】

腎臓

【0060】

腎臓は、生体の内部環境における体液の定常性を維持しているため、健康と活力を維持する上で非常に重要である。腎臓は、毎日、血液を濾過し、毒素、代謝廃棄物、過剰なイオンを除去、濃縮し、それらを尿として体外に排泄している。腎臓の排泄機能は、100万を超えるミニチュアの血液濾過・処理単位(ネフロンと呼ばれる)によって実現されている。ネフロンは、糸球体と、毛細管叢と、腎細管からなる。腎臓は、排泄機能に加え、多彩なホルモンや酵素と、それ以外の分泌分子を産生する(例えばレニンという酵素、エリスロポエチンというホルモン)。腎臓は、ビタミンDを代謝してその活性な形態であるカルシトリオールにする機能も持っている。腎臓の機能と構造に関する十分な説明については、例えば『ヒトの解剖学と生理学』、Marieb, E.N.、第3版、ベンジャミン/カミングズ出版社、1995年、896-923ページを参照のこと。

30

【0061】

糸球体は高圧の毛細血管床であり、開口部のある糸球体上皮、介在する基底膜、糸球体嚢の有足突起含有内臓膜を通じ、大きな血漿タンパク質よりも小さなほとんどの物質を濾過して除去する。糸球体の外側層は壁側板と呼ばれており、主として鱗状の上皮からなる。この層は構造的である。その下には、有足突起と呼ばれる枝分かれしている修飾された上皮細胞からなる臓側板がある。有足突起は、開口部のある糸球体上皮の上に載っている。糸球体は、高度に分化して長い管である腎臓尿細管に接続されている。腎臓尿細管は、主要な3つの要素を備えている。すなわち、近位曲尿細管、尿細管ループ、遠位曲尿細管である。尿細管の異なる領域は、吸収と分泌に関して異なる機能を持っている。

40

【0062】

腎臓細胞は、多彩なホルモンと化学物質を産生する。例えば、プロスタグランジン、酸化炭素、カリクレイン・ファミリー、アデノシン、エンドセリン・ファミリー、レニン、エリスロポエチン、アルドステロン、抗利尿ホルモン(バソプレッシン)、ナトリウム利尿ホルモンなどである。レニンは血圧の調節に関与している。レニンは、血漿ペプチドであるアンギオテンシノーゲンを開裂させ、アンギオテンシンIと呼ばれる10個のアミノ

50

酸を含む断片にする。アンギオテンシンIは、血管から分泌されるアンギオテンシン変換酵素（ACE）と呼ばれるペプチダーゼによって開裂し、アンギオテンシンIIを産生させる。このアンギオテンシンIIは、8個のアミノ酸を含んでおり、血圧に対して多くの直接的な効果を有する。エリスロポエチンは、骨髄の中で赤血球細胞の産生を促進する。

【0063】

TMD0049 (XM 057351)、TMD0190 (XM 087157)、TMD0242 (XM 088369)、TMD0335 (XM 089960)、TMD0371、TMD0374、TMD0469 (XM 038736)、TMD0719 (XM 059548)、TMD0731 (XM 059703)、TMD0785 (XM 060310)、TMD0841 (XM 060623)、TMD1114 (XM 019841)、および／またはTMD1148 (XM 087108)を利用すると、腎臓の疾患や症状に関し、同定、検出、ステージ判定、存在の確認、予後予測、治療、研究などができる。疾患には、4つの基本的な形態的要素である糸球体、尿細管、間質、血管に影響を与える疾患が含まれる。疾患としては、例えば、急性のネフローゼ症候群、腎炎症候群、腎不全、尿路感染症、腎臓結石、腎臓の嚢胞病（例えば嚢胞性腎臓形成異常、多嚢胞性疾患（常染色体優性タイプと常染色体劣性タイプ）、髓質性嚢胞性疾患、後天性嚢胞性疾患、腎嚢胞、実質嚢胞、周囲門腎臓嚢胞（腎盂腎杯嚢胞、門性嚢胞）、糸球体疾患、尿細管疾患、尿細管間質疾患、腎臓の腫瘍（例えば良性腫瘍（皮質腺腫、腎臓線維腫、腎髓質間質細胞腫瘍）、悪性腫瘍（腎臓細胞癌、副腎腫、腎臓の線癌、ウィルムス腫瘍、腎芽細胞腫、尿路上皮癌））、腎臓欠損症、腎芽細胞腫、腎臓の明細胞肉腫（CCSK）、腎臓の杆状腫瘍（RTK）、フォン・ヒッペル-リンドウ病、腫瘍細胞性腎臓細胞癌（RCC）、腎臓平滑筋芽腫などが挙げられる。TMD0049 (XM 057351)、TMD0190 (XM 087157)、TMD0242 (XM 088369)、TMD0335 (XM 089960)、TMD0371、TMD0374、TMD0469 (XM 038736)、TMD0719 (XM 059548)、TMD0731 (XM 059703)、TMD0785 (XM 060310)、TMD0841 (XM 060623)、TMD1114 (XM 019841)、および／またはTMD1148 (XM 087108)を単独で、あるいは従来からあるステージ決定スキームや分類スキームと組み合わせて使用し、本発明の症状や疾患のステージを決定したり分類したりすることもできる。

【0064】

膵臓遺伝子複合体

【0065】

本発明は、染色体バンドの11q24に位置する嗅覚GPCR（Gタンパク質結合）受容体遺伝子のクラスターに関する。これら遺伝子は膵臓組織において優勢に発現しており、第11染色体のこの領域は、膵臓機能に関する独自の遺伝子複合体となっている。表12を参照のこと。膵臓遺伝子複合体（“PGC”）とそれを含む遺伝子群は、膵臓組織に対する強い選択性を有するため、診断、予後予測、治療、研究を目的として膵臓組織とその機能を評価するのに役立つ。

【0066】

膵臓遺伝子複合体（“PGC”）の空間的構成を図7に示してある。この複合体は、第11染色体上に数百kbにわたって広がっている。例えば、ほぼLOC160205からLOC119954まで、あるいはほぼLOC119944からLOC119954まで、あるいはその任意の一部に広がっている。この領域には、嗅覚GPCRファミリーと配列が一致するポリペプチドをコードしている遺伝子のクラスターが存在している。そのような遺伝子として、TMD0986、XM 061780 (TMD0987)、XM 061781 (TMD0353)、XM 061784 (TMD0989)、XM 061785 (TMD058)などが挙げられる。図8には、いろいろなコード配列の長さの関係が示してある。この図からわかるように、XM 061784は、このファミリーの他のメンバーよりもC末端が短くなっている。

【0067】

PGC遺伝子はすべて、GPCRファミリーのメンバーとして、アミノ酸配列がある程度共通している。数値に関しては表14を参照のこと（配列が一致した%の値が最初にある；類似する%の値が次に括弧に入れてある；計算は、公開されているBLASTPのペア式アラインメント・プログラムを用いて行なった）。TMD0986、XM 061780、XM 061781、XM 061785は、それぞれ配列が約40%一致している。公開されている配列をBLASTで検索すると、これらポリペプチドは、ゲノム内の別の場所に位置する他の嗅覚GPCRホモログとの一致度よりも

互いのアミノ酸配列の一致度のほうが小さいことがわかる。隣接する遺伝子XM 061784とXM 061785の間で有意に大きなアミノ酸配列の一致（81%）が観察される。これら遺伝子は、ポリペプチド相互間の類似度が大きいPGC内のサブクラスターの一部であるように思われる。

【0068】

この明細書全体を通じて使用する“表12の遺伝子”という表現には、リストにしたXMのメンバーに対して特異的な配列と、それ以外のヒト対立遺伝子、哺乳動物（例えばネズミ類）のホモログが含まれる。例えば表14には、本発明に含まれるマウスのホモログがいくつかリストにしてある。配列ID番号152、153、162、163、167、168、171、172、175、176は特別な対立遺伝子を表わしているが、本発明は、他の対立遺伝子（例えば自然に発生する多型（すなわち哺乳動物の集団において同定されるヌクレオチド配列の多型））にも関する。

10

【0069】

TMD0986（配列ID番号152と153）は、以前に同定されたXM 061779の完全長配列であり、そのXM 061779には存在していない117個の余分なアミノ酸を含んでいる。本発明は、主としてこの配列全体（例えばアミノ酸1～314）を含む核酸、あるいは主としてこの配列全体からなる核酸と；主としてアミノ酸1～117をコードしている核酸を含む核酸、あるいは主としてアミノ酸1～117をコードしている核酸からなる核酸と；主としてアミノ酸1～117をコードしている核酸の断片を含む核酸、あるいは主としてアミノ酸1～117をコードしている核酸の断片からなる核酸に関する。これらの核酸によってコードされているポリペプチドも本発明の範囲であり、その中には、アミノ酸1～117からなるポリペプチド断片（例えばアミノ酸1～23、79～97、164～198、261～274からなるポリペプチド断片）や、それ以外の細胞外に露出したペプチドが含まれる。さらに本発明は、アミノ酸1～117（例えば配列ID番号153）の範囲にあるエピトープと結合する結合パートナー（例えば抗体）にも関する。

20

【0070】

膵臓

【0071】

糖尿病を始めとする膵臓疾患は、健康上の大きな関心事である。世界中で、人口の5～10%が何らかの形態の糖尿病を患っていると推定されている。膵臓がんは、がん関連の死因の第5番目である。2002年には、約30,000人のアメリカ人が膵臓がんと診断されたと推定されており、その90%が12ヶ月以内に死亡することになる。膵臓疾患が広がっているにもかかわらず、正常な膵臓の機能や膵臓疾患の遺伝学ならびに生理学はまだほとんど解明されていない。

30

【0072】

膵臓は、外分泌組織と内分泌組織からなる混合腺である。外分泌部分は、この器官の約80～85%を占めている。外分泌部分は結合組織中隔によって複数の葉に分かれており、それぞれの葉はさらにいくつかの小葉に分かれている。小葉は、分泌細胞からなるブドウのようなクラスターで構成されており、腺房として知られる袋を形成している。腺房は、膵臓の外分泌腺の機能単位である。腺房はすべて小葉間導管へとつながっており、その小葉間導管が合わさって膵臓の大導管を形成している。この大導管は、肝臓からの胆管と合体して共通胆管を形成し、十二指腸に向かって開放している。膵臓の腺房細胞は、膵臓の全体積の80%を超える割合を占めており、胃腸管における消化を助けるさまざまな酵素を分泌する機能を有する。腺房細胞の間には約100万個の島（“ランゲルハンス島”）が散らばっていて膵臓内分泌ホルモンを分泌する。分散している島は、膵臓の全体積の約2%を占めている。

40

【0073】

膵臓内分泌細胞の基本的な機能は、タンパク質、炭水化物、脂肪の代謝に関与するある種のホルモンを分泌することである。島から分泌されるそのようなホルモンとしては、例えばインスリン、グルカゴン、ソマトスタチン、膵臓ポリペプチド、アミリン、アドレノ

50

メジュリン、ガストリン、セクレチン、ペプチド-YYなどが挙げられる。Shimizu他、Endocrin、第139巻、389-396ページ、1998年も参照のこと。島は、約4種類の大細胞と、2種類の小細胞を含んでいる。主要な細胞は、アルファ細胞（グルカゴンを産生）、ベータ細胞（インスリンとアミリンを産生）、デルタ細胞（インスリンとグルカゴンの両方の放出を抑制するソマトスタチンを産生）、F細胞（膵臓ポリペプチドとアドレノメジュリンを産生）である。小細胞は、D1細胞（血管作用性腸ペプチドすなわちVIPを産生）と腸クロム親和性細胞（セロトニンを産生）である。これらの細胞は、例えば形態、ホルモン含量、ポリヌクレオチドの発現パターンによって区別することができる。

【0074】

膵臓が多彩な代謝シグナルに応答する能力は、多彩な受容体タンパク質を含む発現プロファイルによって与えられる。Gタンパク質結合受容体が以前に膵臓において同定されている。例えば、グルカゴンに対する受容体、セクレチンに対する受容体、CCKに対する受容体（例えばRoettger他、J. Cell Biol.、第130巻、579-590ページ、1995年）、プリンに対する受容体（例えばP2プリノ受容体）、ガストリンに対する受容体、KiSS-1ペプチドに対する受容体（例えばKotani他、J. Biol. Chem.、第276巻、34631-34636ページ、2001年）、アドレノメジュリンに対する受容体（Martinez他、Endocrin、第141巻、406ページ、2000年）、インターロイキンに対する受容体が同定されている。Gタンパク質のサブユニットも膵臓内の場所が特定されている。その中には、以前に嗅覚上皮と関係づけられたGタンパク質が含まれる。例えばZigman他、Endocrin、第133巻、2508-2514ページ、1993年を参照のこと。さらに、膵臓細胞は、ニューロトロピン、ニューロテンシン、インターロイキンの受容体も発現する。

【0075】

すでに説明したように、膵臓は、血糖値の調節や膵臓消化酵素の合成と放出の調整といったプロセスに加え、膵臓機能に関する生理学的に重要な他のプロセスに関係する多彩な可溶性の代謝ホルモン性シグナルに対する感受性を有する。嗅覚受容体が環境中のにおいとフェロモンを検出する能力とのアナロジーにより、本発明の膵臓GPCRを用い、膵臓を通過する血液中のさまざまなリガンド（例えばペプチド、代謝産物、それ以外の生物学的に活性な分子）を“嗅ぎ出し”たり、そのようなリガンドに対して応答させたりすることができる。生物学的な活性には、例えば、血糖の調節、膵臓によって産生されて分泌されたさまざまなポリペプチド（ホルモン、酵素など）のあらゆる側面の調整、リガンドとの結合、エキソサイトーシス、アミラーゼ（と、膵臓によって産生される他の20種類ほどの消化酵素のうちの任意のもの）の分泌、オートクライン応答、（例えばベータ島細胞の生存における）アポトーシス、酵素原顆粒プロセッシング、Gタンパク質結合活性などが含まれる。

【0076】

本発明のポリヌクレオチド、ポリペプチド、そのポリペプチドに対するリガンドを利用して、膵臓の疾患や症状に関し、同定、検出、ステージ判定、存在の確認、予後予測、治療、研究などができる。膵臓疾患としては、例えば11q24の欠失または突然変異に伴う異常として、ヤコブセン症候群（OMIM#147791）、嚢胞性線維症、急性および慢性の膵炎、膵臓膿瘍、膵臓偽嚢胞、非アルコール性膵炎、アルコール性膵炎、古典的急性出血性膵炎、慢性石灰化膵炎、家族性遺伝性膵炎、膵臓癌、原発性（特発性）糖尿病（例えばI型（インスリン依存性糖尿病、IDDM）[インスリン欠乏、ベータ細胞の消耗]、II型（インスリン非依存性糖尿病、NIDDM）[インスリン抵抗性、相対的なインスリン欠乏、ベータ細胞の穏やかな消耗]）、非肥満性NIDDM、肥満性NIDDM、若年者の成人発症型糖尿病（MODY）、膵島細胞の腫瘍、ランゲルハンス島の散在性過形成、良性腺種、膵島の悪性腫瘍、ランゲルハンス島の機能亢進、高インスリン血症と低血糖症、ゾリンジャー-エリソン症候群、ベータ細胞の腫瘍（インスリノーマ）、アルファ細胞の腫瘍（グルカゴノーマ）、デルタ細胞の腫瘍（ソマトスタチノーマ）、ビポーマ（下痢原性膵島細胞腫瘍）、膵臓がん、膵臓類癌腫、多ホルモン性腫瘍、多発性内分泌腫瘍（MEN）、MEN I（ウェルマー症候群）、MEN II（シップル症候群）、MEN IIIまたはIIb、膵臓内分泌腫瘍などが挙げられる。

【0077】

本発明による嗅覚GPCRファミリーのメンバーは、その選択性と細胞表面への提示能力を考えると、そのメンバーが内部で発現することになる細胞に関する組織学的研究や、診断、治療といった用途における有用な標的である。抗体とそれ以外のタンパク質結合パートナー（例えばリガンド、アプタマー、小さなペプチドなど）を用い、あらゆる目的で（例えば、イメージング、治療、診断、薬剤のデリバリー、遺伝子治療などを行なうために）薬剤を選択的に組織に到達させることができる。c-erbB-2抗体を乳がんに対して用いるのと同様にして、例えば結合パートナー（例えば抗体）を用いてがんを治療することができる。結合パートナーは、骨髄やリンパ球などを同定するための生検において転移細胞の検出に用いることもできる。遺伝子とその遺伝子によってコードされているポリペプチドを組織工学で使用し、分化プロセスに現われる組織を同定すること、組織に到達させること、（例えば出発材料となる幹細胞の集団から）組織の増殖状態を変化させることなどができる。有用な抗体とそれ以外の結合パートナーとしては、表14に示したように、ポリペプチドの細胞外露出部分に対して特異的なものが挙げられる。この明細書に記載したどの方法も、生体内、試験管内、生体外で実施することができる。

10

【0078】

発現が所定の組織において“優勢である”と記述するとき、この表現は、この組織における遺伝子のmRNAのレベルが、測定を行なった他の組織と比べて最高であることを意味する。発現を観察する場所で“選択的”に発現させることもできる。“選択的に発現した”という表現は、所定のヌクレオチド配列を含む核酸分子が、転写産物になったときにその転写産物を産生した組織または細胞タイプに特徴的であることを意味する。これは、転写産物がその組織だけで発現し、他のタイプの組織では発現していないこと、あるいは転写産物が他の組織と比べてその組織で優先的に、差をもって、より豊富に（例えば少なくとも5倍、10倍、あるいはそれ以上に）発現していることを意味する。

20

【0079】

本発明は、膵臓細胞の検出方法であって、例えば、細胞を含むサンプルを、表12の遺伝子に対して特異的なポリヌクレオチドまたは哺乳動物におけるそのホモログと接触させる操作を、そのポリヌクレオチドが上記遺伝子に特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップのうちの1つ以上のステップを含む方法に関するものである。検出は、適切な任意の方法で行なうことができる。例えばすでに説明した方法やあとで説明する方法のうちの任意のもの、具体的にはノーザン・ブロット法やPCR法を利用する。特異的なポリヌクレオチドとしては、配列ID番号154、155、164、165、169、170、173、174、177、178と、その相補体が挙げられる。

30

【0080】

検出は、本発明の遺伝子によってコードされているポリペプチドを特異的に認識する結合パートナー（例えばモノクローナル抗体やポリクローナル抗体）を用いて行なうこともできる。したがって本発明は、膵臓細胞の検出方法であって、例えば、細胞を含むサンプルを、表12の遺伝子または哺乳動物におけるそのホモログによってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナー（例えば抗体、Fabフラグメント、一本鎖抗体、アプタマー）と接触させる操作を、その結合パートナーがそのポリペプチドに特異的に結合するのに効果的な条件下で実施するステップと、特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップのうちの1つ以上のステップを含む方法に関するものである。タンパク質結合アッセイは、例えば免疫細胞化学、ELISA、ウエスタン・ブロットなどの方法を利用してルーチンとして実施することができる。有用なエピトープとしては、表14に示したような表面に露出するものが挙げられる。

40

【0081】

上に説明したように、例えば診断、治療、予後予測を目的として、結合パートナーを用いて膵臓に特異的に薬剤を到達させることができる。薬剤を膵臓細胞に到達させる方法は、例えば、膵臓細胞を、表12の遺伝子に対して特異的な結合パートナーと結合した薬剤と

50

接触させるステップを含むことができ、そのことによって薬剤をその細胞に到達させる。あらゆるタイプの薬剤（例えば治療薬やイメージング剤）を使用することができる。膵臓との接触は、有効な任意の方法で実現することができる。例えば、宿主に対して有効量の薬剤を、経口で、非経口で、局所的に、全身に、静脈内に投与するなどの方法がある。“結合パートナーと結合した薬剤”という表現は、薬剤が標的部位だけに運ばれるようなやり方で薬剤に結合パートナーが付着していることを意味する。結合としては、化学的結合、共有結合、非共有結合（そのような結合で薬剤を標的に到達させるのに十分である場合）、リボソームまたは脂質膜の中への封入、担体（例えばポリマー担体）への付着などが挙げられる。薬剤は、結合パートナーに直接連結させること、あるいは化学的なリンカーまたはスパーサを介して連結させることができる。表12の遺伝子によってコードされているポリペプチドを発現するあらゆる細胞を標的にすることができる。例えば、膵臓前駆細胞、外分泌細胞、内分泌細胞、分泌細胞、腺房細胞、膵島細胞、アルファ細胞、ベータ細胞、デルタ細胞、F細胞、D1細胞、腸クロム親和性細胞などが標的となる。

10

【0082】

特定の器官のイメージングは、組織選択的抗体と、造影剤を体内の特定の部位に選択的に向かわせる他の結合パートナーを用いることによって容易に行なうことができる。この方向でさまざまなイメージング法が利用されており、例えばX線、CT、CAT、MRI、超音波、PET、SPECT、シントグラフィック法といった方法が挙げられる。一般に、レポータ剤を結合パートナーに共役または結合させることが可能である。超音波用造影剤を結合パートナー（例えば抗体）と組み合わせたものは、アメリカ合衆国特許第6,264,917号、第6,254,852号、第6,245,318号、第6,139,819号に記載されている。MRI用造影剤（例えば金属イオン封鎖剤、放射性ヌクレオチド、常磁性イオンなど）を選択的標的剤と組み合わせたものも文献に記載されている（例えばアメリカ合衆国特許第6,280,706号、第6,221,334号）。その中に記載されている方法を利用すると、一般に、あらゆる目的のためにパートナーを薬剤と結合させることができる。標識した受容体リガンドを用いた膵臓のイメージングに関しては、Bruehlmeier他、Nucl. Med. Biol.、第29巻、321-327ページ、2002年を参照のこと。本発明の受容体に対する抗体とそれ以外のリガンドも同様に用いることができる。

20

【0083】

膵臓細胞（膵臓細胞のタイプの具体例に関しては上を参照のこと）も本発明によって変化させることができる。膵臓細胞を変化させる方法は、例えば、その細胞を、表12の遺伝子または哺乳動物におけるそのホモログを変化させる、あるいはその遺伝子によってコードされているポリペプチド（例えば配列ID番号153、163、168、172、176）の生物学的活性を変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって膵臓細胞を変化させる。この明細書全体を通じて使用する“変化”という用語には、刺激、増大、作動、活性化、増幅、阻止、抑制、低減、拮抗、予防、低下、減少などが含まれる。

30

【0084】

膵臓細胞の活性または機能を変化させることができる。例えば、血糖の調節、膵臓によって産生されて分泌されたさまざまなポリペプチド（ホルモン、酵素など）のあらゆる側面の調整、リガンドとの結合、エキソサイトーシス、アミラーゼ（と、膵臓によって産生される他の20種類ほどの消化酵素のうちの任意のもの）の分泌、オートクライン応答、（例えばベータ島細胞の生存における）アポトーシスなどを変化させることができる。

40

【0085】

本発明は、膵臓機能を評価するためのポリペプチド検出法にも関する。この方法は、表12の遺伝子によってコードされているポリペプチド、その断片、その多型を体液中で検出するステップを含んでおり、その体液中のそのポリペプチドのレベルが膵臓機能の指標となる。膵臓機能テストは膵臓疾患を診断するための1つの方法であり、通常は膵臓が正常に機能しているかどうかを明らかにするために実施する。さまざまなテスト法が一般に利用されている。例えば、体液中に膵臓の酵素（例えばアミラーゼ、血清リパーゼ、血清ト

50

リブシン様免疫反応性酵素)が存在しているかどうかを調べるアッセイ、膵臓構造の研究(例えばX線、超音波検査、CTスキャン、血管造影法、内視鏡的逆行性胆道膵管造影法を利用する)、膵臓機能のテスト(例えばセクレチン-パンクレオチミン(CCK)テスト、ルンド食事テスト、Bz-Ty-PABAテスト、大便中のキモトリブシンなど)などの方法が利用される。表12の遺伝子によってコードされているポリペプチドの検出は、特に、膵臓マーカーが血液、大便、尿、あるいはそれ以外の体液に現われる可能性のある膵炎や膵臓がんなどの疾患を調べる別の評価ツールとなる。他のテストの場合と同様、血液その他の体液中で上記ポリペプチドのレベルが高いことは、膵臓機能が損なわれていることを示している可能性がある。数値は、上に示したような他の膵臓機能マーカーの場合と同様、ルーチンで測定することができる。検出は、体液に含まれる膵臓酵素のテストと同様、例えばポリペプチドに対して特異的な抗体を使用してRIA、ELISA、ウェスタン・ブロットなどによってルーチンで行なうことができる(後述)。

10

【0086】

本発明の遺伝子から得られるGPCRプロモータ配列を用い、膵臓細胞において異種遺伝子を選択的に発現させることができる。膵臓細胞において異種ポリヌクレオチドを発現させる方法は、例えば、その異種ポリヌクレオチドと機能上関連したプロモータ配列を含む核酸構造体を膵臓細胞の中で発現させるステップを含むことができ、そのプロモータ配列の選択は、配列ID番号156-161、166、179、180の中から行なう。この構造体は、以下に示す細胞系に加え、一次細胞や、確立された細胞系において発現させることができる。

20

【0087】

表12の遺伝子とポリペプチドを利用すると、腎臓の疾患や症状に関し、同定、検出、ステージ判定、存在の確認、予後予測、治療、研究などができる。本発明は、膵臓疾患または膵臓疾患感受性を明らかにする方法であって、例えば、膵臓疾患または膵臓疾患感受性と、膵臓遺伝子複合体の中に存在しているヌクレオチド配列との関係を明らかにするステップを含む方法に関する。膵臓疾患または膵臓疾患感受性とヌクレオチド配列の関係としては、例えば、DNAマーカー(例えば遺伝子、VNTR、多型、ESTなど)と特定の疾患状態の相関(または関係)を確立(発見)することが挙げられる。関係が明らかになると、そのDNAマーカーを診断に使用し、薬剤の標的にすることができる。

【0088】

膵臓遺伝子複合体の任意の領域をDNAマーカー供給源(例えばPGCに存在しているヌクレオチド配列)として用いることができる。例えば、TMD0986、XM 061780(TMD0987)、XM 061781(TMD0353)、XM 061784(TMD0989)、XM 061785(TMD058)、その任意の部分、イントロン、遺伝子間の領域、11q24のほぼ29160~29310kbからの任意のDNA、NT 009215などが、そのような領域である。

30

【0089】

ヒト連鎖地図を構成することにより、11q24内の領域と膵臓疾患の関係を確立することができる。一般に、多型分子マーカー(例えばSTRP、SNP、RFLP、VNTR)がその領域内で同定された後、マーカー間の連鎖と地図上での距離が確立され、次いで表現型と個々のさまざまな分子マーカーの間の連鎖が確立される。地図は、個々のファミリー、選択した集団、患者集団などについて作ることができる。一般に、そのための方法は、疾患に関連するマーカーを同定(例えば疾患と連鎖したファミリーにおける多型を同定)した後、周囲のDNAを分析してその表現型にとって重要な遺伝子を同定する操作を含んでいる。

40

【0090】

網膜選択遺伝子

【0091】

本発明は、嗅覚Gタンパク質結合受容体(GPCR)ファミリーと一致する配列をもつ多数回膜貫通ポリペプチドであるNM 013941(GPCR181またはOR10C1)に関する。NM 013941は、他のGPCRと同様、配列ID番号182のアミノ酸がほぼ20~42、54~76、91~113、134~156、190~212、233~255、265~287の位置に7つの膜貫通ドメインを持っている。このNM 013941は、染色体バンド6p21.31~22.2にほぼ位置する。その近くに位置するGPCRが他にい

50

くつか存在している（例えばOR2B3、AL022727；OR2J3、AL022727）。NM 013941は脳組織において多く発現し、心臓、脳下垂体、皮膚ではそれよりも低いレベルであり、大腸、小腸、腎臓、リンパ球、乳腺ではようやく検出可能なレベルである。神経組織では、NM 013941は網膜において選択的に発現したが、脳組織の他の領域では検出されなかった。NM 013941は、網膜において選択的に発現するため、例えば幹細胞培養物や生検サンプルにおいて網膜組織のマーカーとして役に立つとともに、NM 013941が発現する網膜や細胞に関係するあらゆる症状、疾患、異常、応用に関する診断、予後予測、治療、研究のためのツールとして役立つ。NM 013941には、ヒトと哺乳動物の両方におけるそのホモログが含まれる（例えば嗅覚受容体MOR263-6に似たマウスのXM 111729）。配列ID番号181と182はNM 013941の具体的な1つの対立遺伝子を表わすが、本発明は他の対立遺伝子にも関係し、その中には自然に発生する多型（すなわち哺乳動物の集団において同定されるヌクレオチド配列の多型）などが含まれる。 10

【0092】

染色体上でNM 013941が含まれる領域には、網膜の機能に関する多数の遺伝子が含まれている。例えば、グアニル酸シクラーゼアクチベータ-1Aに突然変異が起こった結果であると思われる網膜錐体ジストロフィ（OMIM 602093）（例えばPayne他、Human Molec. Genet.、第7巻、273-277ページ、1998年）、杆体外節タンパク質-1と相同な特別な網膜タンパク質における欠陥であると思われる網膜緩慢変性（OMIM 179605）、色素性網膜炎-7、樽状タンパク質TULP1の突然変異と関係している色素性網膜炎-14（OMIM 600132）（例えばBanerjee他、Nature Genet.、第18巻、177-179ページ、1998年；Hagstrom他、Nature Genet.、第18巻、174-176ページ、1998年）などである。したがってこの領域は、目の機能にとって重要であるように思われる。 20

【0093】

本発明による嗅覚GPCRファミリーのメンバーは、その選択性と細胞表面への提示能力を考えると、そのメンバーが内部で発現することになる細胞に関する組織学的研究や、診断、治療といった用途における有用な標的である。抗体とそれ以外のタンパク質結合パートナー（例えばリガンド、アプタマー、小さなペプチドなど）を用い、あらゆる目的で（例えば、イメージング、治療、診断、薬剤のデリバリー、遺伝子治療などを行なうために）薬剤を選択的に組織に到達させることができる。c-erbB-2抗体を乳がんに対して用いるのと同様にして、例えば結合パートナー（例えば抗体）を用いて網膜腫瘍（例えば網膜芽腫）を治療することができる。HSV-TKを用いた網膜芽腫の治療に関しては、例えばHayashi他、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.、第40巻、265-272ページ、1999年を参照のこと。網膜細胞への遺伝子の導入は、NM 013941に対して特異的な抗体をその細胞の二重層の中に組み込むことによって実現できる。WuとWu、J. Biol. Chem.、第262巻、4429-4432ページ、1987年も参照のこと。 30

【0094】

遺伝子とその遺伝子によってコードされているポリペプチドを組織工学で使用し、分化プロセスに現われる組織を同定すること、組織に到達させること、（例えば出発材料となる幹細胞の集団からの）組織の増殖を変化させることなどもできる。有用な抗体を始めとする結合パートナーとしては、ポリペプチドの細胞外露出部分に対して特異的なものが挙げられる。この明細書に記載したどの方法も、生体内、試験管内、生体外で実施することができる。 40

【0095】

発現が所定の組織において“優勢である”と記述するとき、この表現は、この組織における遺伝子のmRNAのレベルが、測定を行なった他の組織と比べて最高であることを意味する。発現を観察する場所で“選択的”に発現させることもできる。“選択的に発現した”という表現は、所定のヌクレオチド配列を含む核酸分子が、転写産物になったときにその転写産物を産生した組織または細胞タイプに特徴的であることを意味する。これは、転写産物とその組織だけで発現し、他のタイプの組織では発現していないこと、あるいは転写産物が他の組織と比べてその組織で優先的に、差をもって、より豊富に（例えば少なくとも 50

も5倍、10倍、あるいはそれ以上に) 発現していることを意味する。

【0096】

本発明は、網膜細胞の検出方法であって、例えば、細胞を含むサンプルを、NM 013941 (例えば配列ID番号181) に対して特異的なポリヌクレオチドまたは哺乳動物におけるそのホモログと接触させる操作を、そのポリヌクレオチドが上記遺伝子に特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップのうちの1つ以上のステップを含む方法に関するものである。検出は、適切な任意の方法で行なうことができる。例えばすでに説明した方法やあとで説明する方法のうちの任意のもの、具体的にはノーザン・ブロット法やPCR法を利用する。特異的なポリヌクレオチドとしては、配列ID番号183、184と、その相補体が挙げられる。

10

【0097】

検出は、本発明の遺伝子によってコードされているポリペプチドを特異的に認識する結合パートナー (例えばモノクローナル抗体やポリクローナル抗体) を用いて行なうこともできる。したがって本発明は、網膜細胞の検出方法であって、例えば、細胞を含むサンプルを、NM 013941 (例えば配列ID番号182) または哺乳類におけるそのホモログによってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナー (例えば抗体、Fabフラグメント、一本鎖抗体、アプタマー) と接触させる操作を、その結合パートナーがそのポリペプチドに特異的に結合するのに効果的な条件下で実施するステップと、特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップのうちの1つ以上のステップを含む方法に関するものである。タンパク質結合アッセイは、例えば免疫細胞化学、ELISA、ウエスタン・ブロットなどの方法を利用してルーチンとして実施することができる。有用なエピトープとしては、表面に露出するものが挙げられる。

20

【0098】

上に説明したように、例えば診断、治療、予後予測を目的として、結合パートナーを用いて特に網膜に薬剤を到達させることができる。薬剤を網膜細胞に到達させる方法は、例えば、網膜細胞を、NM 013941 (配列ID番号182) に対して特異的な結合パートナーと結合した薬剤と接触させるステップを含むことができ、そのことによって薬剤をその細胞に到達させる。あらゆるタイプの薬剤 (例えば治療薬やイメージング剤) を使用することができる。網膜細胞との接触は、有効な任意の方法で実現することができる。例えば、宿主に対して有効量の薬剤を、経口で、非経口で、局所的に、全身に、静脈内に投与するなどの方法がある。“結合パートナーと結合した薬剤”という表現は、薬剤が標的部位だけに運ばれるようなやり方で薬剤に結合パートナーが付着していることを意味する。結合としては、化学的結合、共有結合、非共有結合 (そのような結合で薬剤を標的に到達させるのに十分である場合)、リポソームまたは脂質膜の中への封入、担体 (例えばポリマー担体) への付着などが挙げられる。薬剤は、結合パートナーに直接連結させること、あるいは化学的なリンカーまたはスパーサを介して連結させることができる。NM 013941によってコードされているポリペプチドを発現するあらゆる細胞を標的にすることができる。例えば、色素上皮細胞、光受容体細胞、錐体、杆体、両極細胞、神経節細胞などが標的となる。

30

【0099】

特定の器官のイメージングは、組織選択的抗体と、造影剤を体内の特定の部位に選択的に向かわせる他の結合パートナーを用いることによって容易に行なうことができる。この方向でさまざまなイメージング法が利用されており、例えばX線、CT、CAT、MRI、超音波、PET、SPECT、シントグラフィック法といった方法が挙げられる。一般に、レポータ剤を結合パートナーに共役または結合させることが可能である。超音波用造影剤を結合パートナー (例えば抗体) と組み合わせたものは、アメリカ合衆国特許第6,264,917号、第6,254,852号、第6,245,318号、第6,139,819号に記載されている。MRI用造影剤 (例えば金属イオン封鎖剤、放射性ヌクレオチド、常磁性イオンなど) を選択的標的剤と組み合わせたものも文献に記載されている (例えばアメリカ合衆国特許第6,280,706号、第6,221,334号)。その中に記載されている方法を利用すると、一般に、あらゆる目的のためにパートナーを薬剤と結合させることができる。

40

50

【0100】

網膜細胞（網膜細胞のタイプの具体例に関しては上を参照のこと）を本発明によって変化させることもできる。網膜細胞を変化させる方法は、例えば、その細胞を、NM 013941または哺乳動物におけるそのホモログを変化させる、あるいはこの遺伝子によってコードされているポリペプチド（例えば配列ID番号182）の生物学的活性を変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって網膜細胞を変化させる。この明細書全体を通じて使用する“変化”という用語には、刺激、増大、作動、活性化、増幅、阻止、抑制、低減、拮抗、予防、低下、減少などが含まれる。

【0101】

網膜細胞の活性または機能は変化させることができる。例えば、光受容、光変換、杆体の励起、錐体の励起、ビタミンAの代謝、レチナール、ロドプシン、他の機能性分子、cGMPの結合と加水分解、ナトリウム・チャンネルにおける流れ、膜電位、ホスホジエステラーゼの活性、Gタンパク質の活性と結合、ビタミンAのプロセッシング、ナトリウム・ポンプの活性、カルシウムの流れを変化させることができる。刺激に対する網膜細胞の応答も変化させることができる。例えば、NM 013941に対するリガンド、光、イオンのレベル、第2メッセンジャーのレベルなどを変化させることができる。

【0102】

プロモータ配列を用い、網膜細胞において異種遺伝子を選択的に発現させることができる。網膜細胞において異種ポリヌクレオチドを発現させる方法は、例えば、その異種ポリヌクレオチドと機能上関連したプロモータ配列核酸構造体を網膜細胞において発現させるステップを含むことができ、そのプロモータ配列は、例えばゲノムNT 007592上のNM 013941から得られる。この構造体は、以下に示す細胞系に加え、一次細胞や、確立された細胞系において発現させることができる。

【0103】

網膜

【0104】

網膜は、目の裏側に位置する2層の構造体であり、視覚にとって重要な第1の器官である。外側色素層は色素上皮細胞からなり、光を吸収して目の中で光が散乱しないようにするとともに、光受容体細胞が必要とするビタミンAを貯蔵する。内側神経層は、主に3つのタイプの細胞からなる。すなわち光受容体細胞、両極細胞、神経節細胞である。光刺激によって発生した局所電流は、光受容体細胞から両極細胞へと広がり、次いで最も内側にある神経節細胞に到達する。視神経円板は、網膜神経節軸索の出口となる部位であり、軸索は束ねられて視神経につながっている。

【0105】

光受容体は、網膜の光感受性細胞である杆体と錐体からなる。それぞれの杆体と錐体は、外節と呼ばれる特殊化した線毛を作り出し、その中に光変器を備えている。杆体は、特殊な光吸収視覚色素であるロドプシンを含んでいる。ヒトには3種類の錐体があり、そのそれぞれが異なる視覚色素を発現することの特徴とする。すなわち、青錐体色素、緑錐体色素、赤錐体色素である。それぞれのタイプの視覚色素タンパク質は、異なる波長の光を最もよく吸収するようになっている。杆体のロドプシンは、暗所視（薄暗い光）に役立つのに対し、錐体の色素は明所視（明るい光）にとって重要である。赤、青、緑の色素も色覚の基礎を形成する。

【0106】

NM 013941を利用すると、網膜の疾患や症状に関し、同定、検出、ステージ判定、存在の確認、予後予測、治療、研究などができる。疾患には、上記の基本的な形態的要素（例えば外側細胞層と内側細胞層）、視神経、網膜に影響を与える疾患が含まれる。疾患としては、例えば、網膜変性、色素性網膜炎、バルデー-ビードル症候群、バッセン-コルンツヴァイク症候群（無 β -リポタンパク血症）、ベスト病（卵黄様網膜変性）、コロイデミア、脳回移転状網膜脈絡膜萎縮、先天性黒内障、レフスム症候群、シュタルガルト病、アッシャー症候群、黄斑変性（乾式形態と湿式形態）、糖尿病性網膜症、末梢硝子体網膜症

、光性網膜症、外科手術による網膜症、ウイルス性網膜症（例えばエイズと関係のあるHIV網膜症）、虚血性網膜症、網膜剥離、外傷網膜症、視神経障害、視神経炎、虚血性視神経障害、レーバー視神経障害、ブルー膜疾患、緑内障、がん、網膜芽腫、がん関連網膜症症候群（CAR症候群）、メラノーマ関連網膜症（MAR）などが挙げられる。NM 013941を単独で、あるいは従来からあるステージ決定スキームや分類スキームと組み合わせて使用し、本発明の症状や疾患のステージを決定したり分類したりすることもできる。

【0107】

脾臓遺伝子クラスター

【0108】

本発明は、染色体バンド11q12.2に位置する膜貫通GPCRタイプの受容体のクラスターに関する。本発明の遺伝子は、脾臓（例えば図10、レーン19）（したがって“脾臓遺伝子”クラスター）のほか、免疫系と細網内皮系（RES）の他の組織において優勢に発現するため、染色体のこの領域が、脾臓、リンパ様細胞、および／または細網内皮の機能に関する独自の遺伝子複合体となっている。TMD1030とTMD0621は、脾臓組織において多く発現するが、他の組織でのレベルは高くない。TMD1029とTMD1028は、脾臓に加えて肝臓とリンパ球においても発現が大きい。この遺伝子複合体と、染色体でこの遺伝子複合体を含む領域は、脾臓組織、リンパ様組織、および／または細網内皮組織に対する選択性を有するため、脾臓組織、リンパ様組織、および／または細網内皮組織の機能評価と、診断、予後予測、治療、研究に役立つ。遺伝子に関する情報を表15～19にまとめてある。

【0109】

この遺伝子複合体の空間的構造を図11に示してある。この複合体は、（動原体に最も近い末端部でTMD1030の位置にある）ESTマーカであるG62658、SHGC-82134などから（動原体から最も遠い末端部でTMD0621の位置にある）SHGC-154002、SHGC-9433などまでの少なくとも約100kbにわたっている。これら遺伝子はすべて、転写の方向が同じである。上方領域に位置するTMD1799（XM 166849）（配列ID番号193～194）は、リンパ球において非常に多く発現するが、脾臓ではほんのわずかししか発現しない。これは、リンパ球における発現が発現複合体の周辺部において優勢である可能性のあることを示している。下方領域のTMD1027（XM 166856）（配列ID番号195～196）では、脾臓の発現はほとんど消えるが、リンパ節での発現は非常に多くなる。本発明には、この領域全体とその任意の部分が含まれる。例えば本発明には、その領域に含まれていて、この明細書に記載の観察された組織特異性を与える任意のDNA断片が含まれる。

【0110】

この遺伝子複合体は、脾臓機能、免疫機能、RES機能に関係する。脾臓は胴体の上方左側の領域に位置する。成人では重さが約90～180グラムであり、サイズは約15×7.5cmである。脾臓は解剖学的、機能的に見て、赤色脾髄と白色脾髄という2つの別々の領域に分けられる。赤色脾髄は、細網内皮細胞が並んでいる結合組織に織り込まれた血管（“脾髄索”）を含んでいる。赤色脾髄は血液濾過機能を持っており、オプソニン処理された細胞を除去し、異常な赤血球細胞を捕捉する。赤色脾髄は、血小板を始めとする血液細胞のリザーバでもある。赤色脾髄は、胎児では造血機能を持っている。赤色脾髄の内部には、白色脾髄として知られるリンパ様組織がある。抗体が白色脾髄の内部で作られる。B細胞とT細胞は、他のリンパ組織と同様、白色脾髄の内部で成熟し、抗原の提示とリンパ球の成熟に関与する。白色脾髄は、動脈周囲リンパ鞘の周囲でクラスターを形成しており、小胞と辺縁帯で構成されている。ナイーブB細胞は、一次小胞の中、二次小胞内の記憶細胞、マクロファージ、樹状細胞の中、辺縁帯内のマクロファージとB細胞の中に存在している。インテグリンLFA-1とインテグリン $\alpha 4$ - $\beta 1$ は、白色脾髄の辺縁帯にB細胞が局在することに関与する（LuとCyster、Science、第297巻、409ページ、2002年）。

【0111】

網膜上皮系（RES）は、血液からの粒子除去に関係する多器官食細胞系である。RESは脾臓と肝臓からなり、不活性な粒子と染料を封鎖する能力を有する。RESの細胞としては、マクロファージ、肝臓クップファー細胞、肝臓、脾臓、骨髓の洞様血管細胞のライニング

10

20

30

40

50

となる内皮細胞、リンパ組織と骨髄組織の細網細胞などが挙げられる。

【0112】

本発明のポリヌクレオチド、ポリペプチド、そのポリペプチドに対するリガンドを利用し、脾臓組織、リンパ様組織、および／または細網内皮組織の疾患や症状に関し、同定、検出、ステージ判定、存在の確認、予後予測、治療、研究などができる。疾患としては、例えば巨脾腫症、脾機能亢進症、溶血性貧血、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、サラセミアメジャー、サラセミアマイナー、自己免疫性溶血性貧血、血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、慢性リンパ性白血病または全身性ループスエリテマトーデスに付随する免疫性血小板減少症、TTP、白血病、リンパ腫、原発性腫瘍と転移性腫瘍、脾臓嚢腫、感染症、炎症性疾患、貧血、血液がんなどが挙げられる。他の具体例に関しては表19を参照のこと。

10

【0113】

本発明による嗅覚GPCRファミリーのメンバーは、その選択性と細胞表面への提示能力を考えると、そのメンバーが内部で発現することになる細胞に関する組織学的研究や、診断、治療といった用途における有用な標的である。抗体とそれ以外のタンパク質結合パートナー（例えばリガンド、アプタマー、小さなペプチドなど）を用い、あらゆる目的で（例えば、イメージング、治療、診断、薬剤のデリバリー、遺伝子治療などを行なうために）薬剤を選択的に組織に到達させることができる。c-erbB-2抗体を乳がんに対して用いるのと同様にして、例えば結合パートナー（例えば抗体）を用いてがんを治療することができる。結合パートナーは、生検において転移細胞の検出に用いることもできる。遺伝子とその遺伝子によってコードされているポリペプチドを組織工学で使用し、分化プロセスに現われる組織を同定すること、組織に到達させること、（例えば出発材料となる幹細胞の集団から）組織の増殖状態を変化させることなどもできる。有用な抗体とそれ以外の結合パートナーとしては、ポリペプチドの細胞外露出部分に対して特異的なものが挙げられる。表16を参照のこと。この明細書に記載したどの方法も、生体内、試験管内、生体外で実施することができる。

20

【0114】

発現が所定の組織において“優勢である”と記述するとき、この表現は、この組織における遺伝子のmRNAのレベルが、測定を行なった他の組織と比べて最高であることを意味する。発現を観察する場所で“選択的”に発現させることもできる。“選択的に発現した”という表現は、所定のヌクレオチド配列を含む核酸分子が、転写産物になったときにその転写産物を産生した組織または細胞タイプに特徴的であることを意味する。これは、転写産物とその組織だけで発現し、他のタイプの組織では発現していないこと、あるいは転写産物が他の組織と比べてその組織で優先的に、差をもって、より豊富に（例えば少なくとも5倍、10倍、あるいはそれ以上に）発現していることを意味する。TMD1030とTMD0621は、脾臓組織において優勢かつ選択的に発現する。

30

【0115】

この明細書に記載した選択的に発現したポリヌクレオチドの発現パターンは、組織が示す独自のパターンであるという意味で“フィンガープリント”と記述することができる。フィンガープリントと同様、発現パターンを独自の識別子として用いて組織サンプルの状態を特徴づけることができる。この明細書に記載した発現配列のリストは、そのような組織発現プロファイルの一例である。このリストは、サンプルを比較したりサンプルの特徴を明らかにしたりする際の基準として用いることができる。組織のフィンガープリントにはいろいろな用途がある。例えば、未知の組織を分類したり、転移細胞の出身地を明らかにしたり、組織の生理学的状態を評価したり、組織に対する特定の治療法の効果を調べたり、興味の対象である組織に対する化合物の毒性を評価したりするのに用いることができる。

40

【0116】

例えばこの明細書に記載した組織選択的ポリヌクレオチドは、正常組織が発現する遺伝子の配置を表わす。毒素が組織に与える影響を明らかにするには、毒素に曝露する前（“

50

対照サンプル”）と、毒素への曝露後の1つ以上の時点（“実験サンプル”）に組織サンプルを採取するとよい。複数の組織選択的プローブからなるアレイを用いると、対照サンプルと実験サンプルの両方について発現パターンを評価することができる。あとで詳しく説明するように、適切な任意の方法を利用することができる。例えば、複数の組織選択的遺伝子が狭い面積上のアドレスがわかっている固定位置に配置されたDNAマイクロアレイを調製するとよい。サンプルから単離したRNAを逆転写酵素と放射性ヌクレオチドを用いて標識し、アレイにハイブリダイズさせた後、検出システムを用いて発現レベルを測定することができる。数種類の情報を取り出すことができる。すなわち、発現しているかいないかや、対応する発現レベルといった情報である。正常組織は、組織選択的プローブによって表わされる実質的にすべての遺伝子を発現することが予想される。ある遺伝子が発現しているかどうかと、そのレベルが正常な対照のレベルに達しているかどうかを明らかにするためには、さまざまな実験条件を正常組織と比較するとよい。

【0117】

この明細書に記載した配列によって表わされる完全な遺伝子セットの発現プロファイルが最も多く情報を含んでいる可能性があるが、完全ではないコレクションからの発現情報を含むフィンガープリントも有用である。不完全な指紋が個人を特定するのに十分な渦巻、弓状紋、ループ、隆起部のパターンを含んでいる可能性があるのと同様、不完全な細胞発現フィンガープリントも、サンプルに関する有用で独自の同定情報やそれ以外の情報を提供するのに十分である可能性がある。さらに、集団が不均質であり、組織の個々の生理学的状態には差があるため、組織の“正常な”発現プロファイルは、全体の発現パターンを変化させることはなくともサンプル間で異なることが予想される。こうした個別の違いがある結果として、それぞれの遺伝子は、脾臓で選択的に発現するとはいえ、その組織を識別するのに十分なだけ常時発現しているとは限らない。したがってこの明細書に記載したどの方法においても、遺伝子群をグループとして、あるいは一度に使用するとよい。

【0118】

本発明は、脾臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞の検出方法であって、例えば、細胞を含むサンプルを、TMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) のいずれか、または哺乳動物におけるそのホモログに対して特異的なポリヌクレオチドと接触させる操作を、そのポリヌクレオチドが上記遺伝子に特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップのうちの1つ以上のステップを含む方法に関するものである。検出は、適切な任意の方法で行なうことができる。例えばすでに説明した方法やあとで説明する方法のうちの任意のもの、具体的にはノーザン・ブロット法やPCR法を利用する。特異的なポリヌクレオチドとしては、表17に示した配列ID番号197～204と、その相補体が挙げられる。

【0119】

検出は、本発明の遺伝子によってコードされているポリペプチドを特異的に認識する結合パートナー（例えばモノクローナル抗体やポリクローナル抗体）を用いて行なうこともできる。したがって本発明は、脾臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞の検出方法であって、例えば、細胞を含むサンプルを、本発明のポリヌクレオチドまたは哺乳動物におけるそのホモログによってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナー（例えば抗体、Fabフラグメント、一本鎖抗体、アプタマー）と接触させる操作を、その結合パートナーがそのポリペプチドに特異的に結合するのに効果的な条件下で実施するステップと、特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップのうちの1つ以上のステップを含む方法に関するものである。タンパク質結合アッセイは、例えば免疫細胞化学、ELISA、ウエスタン・ブロットなどの方法を利用してルーチンとして実施することができる。有用なエピトープとしては、表面に露出するものが挙げられる。検出は、例えば脾臓が損傷したり劣化しつつあることが疑われる場合に脾臓の完全性を評価するのに役立つ。本発明のポリペプチドが体液（例えば血液）に出現するというのは、脾臓の損傷（例えば腫瘍および／またはアポトーシスに関わる変化）を示している可能性がある。

【0120】

上に説明したように、例えば診断、治療、予後予測を目的として、結合パートナーを用いて脾臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞に特異的に薬剤を到達させることができる。薬剤を脾臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞に到達させる方法は、例えば、脾臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞を、TMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) のいずれかによってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナーと結合した薬剤と接触させるステップを含むことができ、そのことによって薬剤をその細胞に到達させる。あらゆるタイプの薬剤（例えば治療薬やイメージング剤）を使用することができる。脾臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞との接触は、有効な任意の方法で実現することができる。例えば、宿主に対して有効量の薬剤を、経口で、非経口で、局所的に、全身に、静脈内に投与するなどの方法がある。“結合パートナーと結合した薬剤”という表現は、薬剤が標的部位だけに運ばれるようなやり方で薬剤に結合パートナーが付着していることを意味する。結合としては、化学的結合、共有結合、非共有結合（そのような結合で薬剤を標的に到達させるのに十分である場合）、リポソームまたは脂質膜の中への封入、担体（例えばポリマー担体）への付着などが挙げられる。薬剤は、結合パートナーに直接連結させること、あるいは化学的リンカーまたはスペーサを介して連結させることができる。TMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) のいずれかによってコードされているポリペプチドを発現するあらゆる細胞を標的にすることができる。例えば、細網内皮細胞、マクロファージ、クップファー細胞、リンパ球、Bリンパ球、Tリンパ球などが標的となる。

【0121】

抗体を（単独で、あるいは活性剤と結合させて）使用することにより、脾臓その他の組織を除去することができる。例えば脾摘出が適応である疾患（例えば免疫性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、血液細胞疾患、骨髄増殖性疾患、腫瘍、脾機能亢進症など）では、TMD1030とTMD0621に対する抗体を用いて脾臓組織を除去すること、あるいは脾臓の機能をブロックすることができる。

【0122】

特定の器官のイメージングは、組織選択的抗体と、造影剤を体内の特定の部位に選択的に向かわせる他の結合パートナーを用いることによって容易に行なうことができる。この方向でさまざまなイメージング法が利用されており、例えばX線、CT、CAT、MRI、超音波、PET、SPECT、シントグラフィック法といった方法が挙げられる。一般に、レポータ剤を結合パートナーに共役または結合させることが可能である。超音波用造影剤を結合パートナー（例えば抗体）と組み合わせたものは、アメリカ合衆国特許第6,264,917号、第6,254,852号、第6,245,318号、第6,139,819号に記載されている。MRI用造影剤（例えば金属イオン封鎖剤、放射性ヌクレオチド、常磁性イオンなど）を選択的標的剤と組み合わせたものも文献に記載されている（例えばアメリカ合衆国特許第6,280,706号、第6,221,334号）。その中に記載されている方法を利用すると、一般に、あらゆる目的のためにパートナーを薬剤と結合させることができる。コピー標識した受容体リガンドを用いた脾臓のイメージングに関しては、Bruehlmeier他、Nucl. Med. Biol.、第29巻、321-327ページ、2002年を参照のこと。本発明の受容体に対する抗体とそれ以外のリガンドも同様に用いることができる。

【0123】

細胞（脾臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞）を本発明によって変化させることもできる。脾臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞を変化させる方法は、例えば、その細胞を、TMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) のいずれかまたは哺乳動物におけるそのホモログを変化させる、あるいはこれら遺伝子によってコードされているポリペプチド（例えば配列ID番号185~192）の生物学的活性を変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって脾臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞を

変化させる。この明細書全体を通じて使用する“変化”という用語には、刺激、増大、作動、活性化、増幅、阻止、抑制、低減、拮抗、予防、低下、減少などが含まれる。

【0124】

脾臓組織、リンパ様組織、および／または細網内皮組織のあらゆる活性または機能を変化させることができる。例えば、免疫調節（例えば抗原の提示、抗体の産生と分泌、ホルモン応答と細胞応答などの調節）、赤血球細胞の封鎖と除去、微生物と粒子状抗原の血液からの清掃、辺縁帯またはそれ以外の免疫区画やRES区画への移動などを変化させることができる。本発明は、脾臓組織、リンパ様組織、および／または細網内皮組織の機能を評価するためのポリペプチドの検出方法であって、例えば、TMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) のいずれかによってコードされているポリペプチド、その断片、その多型を体液中で検出するステップを含んでおり、その体液中のそのポリペプチドのレベルが脾臓組織、リンパ様組織、および／または細網内皮組織の機能の指標となる方法にも関する。脾臓組織、リンパ様組織、および／または細網内皮組織の機能のテストは、脾臓組織、リンパ様組織、および／または細網内皮組織の疾患を診断するための1つの方法であり、通常は脾臓組織、リンパ様組織、および／または細網内皮組織が正常に機能しているかどうかを明らかにするために実施する。さまざまなテスト法が一般に利用されている。例えば、⁹⁹Tc-コロイド肝臓-脾臓スキャン、コンピュータ・トモグラフィ、左上四分円の超音波スキャン、MRI、肝臓酵素などで調べる。

10

【0125】

TMD1030 (XM 166853)、TMD1029 (XM 166854)、TMD1028 (XM 166855)、TMD0621 (XM 166205) のいずれかによってコードされるポリペプチドの検出は、特に、そのポリペプチドが血液、大便、尿や、これら以外の体液に現われる可能性のある巨脾腫症、脾機能亢進症、壊れた脾臓などの疾患における別の評価ツールとなる。他のテストの場合と同様、血液その他の体液中で上記ポリペプチドのレベルが高いことは、脾臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞の機能が損なわれていることを示している可能性がある。数値は、上に示したような他のマーカーの場合と同様、ルーチンで測定することができる。検出は、例えばポリペプチドに対して特異的な抗体を使用してRIA、ELISA、ウエスタン・ブロットなどによってルーチンで行なうことができる（後述）。

20

【0126】

プロモータ配列を用い、細胞において異種遺伝子を選択的に発現させることができる。細胞、例えば脾臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞において異種ポリヌクレオチドを発現させる方法は、例えば、その異種ポリヌクレオチドと機能上関連したプロモータ配列を含む核酸構造体を脾臓細胞、リンパ様細胞、および／または細網内皮細胞において発現させるステップを含むことができ、そのプロモータ配列は、配列ID番号205～213の中から選択される。この構造体は、以下に示す細胞系に加え、一次細胞や、確立された細胞系において発現させることができる。

30

【0127】

本発明の遺伝子とポリペプチドを利用し、上記の脾臓組織、リンパ様組織、および／または細網内皮組織の疾患や症状に関し、同定、検出、ステージ判定、存在の確認、予後予測、治療、研究などができる。本発明は、疾患または疾患感受性の遺伝子的基礎を明らかにするための方法であって、例えば、脾臓組織、リンパ様組織、および／または細網内皮組織の疾患、または脾臓組織、リンパ様組織、および／または細網内皮組織の疾患に対する感受性が本発明の遺伝子複合体（例えば11q12.2にある遺伝子複合体に存在するヌクレオチド配列）と関係していることを明らかにするステップを含む方法に関する。脾臓組織、リンパ様組織、および／または細網内皮組織の疾患またはその疾患に対する感受性とヌクレオチド配列の関係としては、例えば、DNAマーカー（例えば遺伝子、VNTR、多型、ESTなど）と特定の疾患状態の相関（または関係）を確立（発見）することが挙げられる。関係が明らかになると、そのDNAマーカーを診断に使用し、薬剤の標的にすることができる。

40

50

【0128】

遺伝子の任意の領域（例えば、エキソン、イントロン、遺伝子間領域）、あるいは染色体領域11q12.2にある本発明の遺伝子クラスターからの任意のDNAなどをDNAマーカーの供給源として用いることができる。

【0129】

ヒト連鎖地図を構成することにより、遺伝子と、脾臓組織、リンパ様組織、および／または細網内皮組織の疾患の関係を確立することができる。一般に、多型分子マーカー（例えばSTRP、SNP、RFLP、VNTR）がその領域内で同定された後、マーカー間の連鎖と地図上での距離が確立され、次いで表現型と個々のさまざまな分子マーカーの間の連鎖が確立される。地図は、個々のファミリー、選択した集団、患者集団などについて作ることができる。一般に、そのための方法は、疾患に関連するマーカーを同定（例えば疾患と連鎖したファミリーにおける多型を同定）した後、周囲のDNAを分析してその表現型にとって重要な遺伝子を同定する操作を含んでいる。

10

【0130】

本発明は、脾臓組織、リンパ様組織、および／または細網内皮組織においてポリヌクレオチドを発現させる方法であって、例えば、発現制御配列と機能上関連したポリヌクレオチドを、標的細胞の染色体位置11q12.2にある脾臓、リンパ様、および／または細網内皮遺伝子複合体に挿入するステップと、その細胞を、上記ポリヌクレオチドを発現させるのに効果的な条件下で増殖させるステップを含む方法に関する。

【0131】

興味の対象であるポリヌクレオチドは、適切な任意の方法で標的となる染色体領域に挿入することができる。方法としては、例えば、遺伝子ターゲティング法（相同的組み換えなど）やランダム挿入法（この方法では、形質転換された細胞を次にスクリーニングして染色体の望む部位に挿入する）がある。染色体工学による方法については、例えば後出のトランスジェニック動物のセクションでさらに詳しく説明する。“脾臓、リンパ様、および／または細網内皮遺伝子複合体”という表現は、染色体の領域のうちで本発明による遺伝子（例えばTMD1030（XM 166853）、TMD1029（XM 166854）、TMD1028（XM 166855）、TMD0621（XM 166205））のクラスターが位置する領域を意味する。発現可能なポリヌクレオチド（例えばプロモータ配列と機能上関連したポリヌクレオチド）をこの領域に挿入すると、遺伝子クラスターに特徴的な組織発現選択性が生じる。興味の対象である任意のポリヌクレオチド（例えばポリペプチドをコードしているポリヌクレオチド、アンチセンス・ポリヌクレオチドなど）をこの染色体領域に挿入することができる。

20

30

【0132】

染色体の標的位置に挿入されたポリヌクレオチドを含む細胞を試験管内または生体（例えばトランスジェニック動物）内で利用することができる。細胞は、ポリヌクレオチドを発現させるのに適した条件下で増殖させる。この条件は、細胞の環境（例えば組織培養細胞）やトランスジェニック動物の形態によって変化する。

【0133】

脾臓膜タンパク質遺伝子

【0134】

本発明は、脾臓膜タンパク質遺伝子、その遺伝子によってコードされているポリペプチド、そのポリペプチドに対する抗体と特異的結合パートナー、これらを応用した研究、診断、ドラッグ・デリバリー、治療、臨床医学、法科学と法医学などのすべての側面に関する。ポリヌクレオチドとポリペプチドには多彩な用途があり、例えば分子マーカー、薬剤の標的のほか、本発明の遺伝子に関連する疾患や症状（例えば脾臓がん、糖尿病、脾炎と、特に脾臓とその機能に関する他の疾患）の検出、診断、ステージ判定、モニター、予後判断、予防、治療、素因判定などに有効である。脾臓組織と生理学上関係する経路において発現する特定の遺伝子や遺伝子群を同定すると、それが機能する経路や疾患への過程を明らかにし、その経路において診断、治療、臨床に関して役に立つ標的を浮かび上がらせることができる。本発明は、ポリヌクレオチドとそれに関係する産物（タンパク質、抗体

40

50

など)をビジネスやコンピュータ関係の方法で利用する方法(例えばそのような産物を販売したり広告したりすることを目的として宣伝、ディスプレイ、提供、販売したり、ライセンス契約したりする方法)にも関する。

【0135】

膵臓の機能、構造、疾患についてはすでに説明した。本発明のポリヌクレオチド、ポリペプチド、そのポリペプチドに対するリガンドを利用し、膵臓の疾患や症状に関し、同定、検出、ステージ判定、存在の確認、予後予測、治療、研究などができる。膵臓疾患としては、例えば急性および慢性の膵炎、膵臓膿瘍、膵臓偽嚢胞、非アルコール性膵炎、アルコール性膵炎、古典的急性出血性膵炎、慢性石灰化膵炎、家族性遺伝性膵炎、膵臓癌、原発性(特発性)糖尿病(例えばI型(インスリン依存性糖尿病、IDDM) [インスリン欠乏、ベータ細胞の消耗]、II型(インスリン非依存性糖尿病、NIDDM) [インスリン抵抗性、相対的なインスリン欠乏、ベータ細胞の穏やかな消耗])、非肥満性NIDDM、肥満性NIDDM、若年者の成人発症型糖尿病(MODY)、膵島細胞の腫瘍、ランゲルハンス島の散在性過形成、良性腺腫、膵島の悪性腫瘍、ランゲルハンス島の機能亢進、高インスリン血症と低血糖症、ゾリンジャー-エリソン症候群、ベータ細胞の腫瘍(インスリノーマ)、膵臓がん、膵臓類癌腫、多ホルモン性腫瘍、多発性内分泌腫瘍(MEN)、MEN I(ウェルマー症候群)、MEN II(シップル症候群)、MEN IIIまたはIIb、膵臓内分泌腫瘍などが挙げられる。

10

【0136】

一例として、膵臓腫瘍の5つの異なるサンプル(1番、2番、3番、4番、5番)を調べた。TMD0639は、約1/5の膵臓がん(4番)で上方調節された。TMD0645は、約3/5の膵臓がん(2番、3番、5番)で上方調節された。TMD1127は、約2/5の膵臓がん(1番、4番)で上方調節された。この結果は、異なるタイプの膵臓がんおよび膵臓腫瘍の検出確率を最大にするためには、プローブを組み合わせて使用するとよいことを示している。したがって、膵臓がんの検出確率を大きくするためには、対象からのサンプルにおいてTMD0645とTMD1127の両方の発現を評価するとよい。

20

【0137】

本発明による膜タンパク質は、その選択性と細胞表面への提示能力を考えると、その膜タンパク質が内部で発現することになる細胞(例えば膵臓前駆細胞、外分泌細胞、内分泌細胞、分泌細胞、腺房細胞、膵島細胞、アルファ細胞、ベータ細胞、デルタ細胞、F細胞、D1細胞、腸クロム親和性細胞など)に関する組織学的研究や、診断、治療といった用途における有用な標的である。抗体とそれ以外のタンパク質結合パートナー(例えばリガンド、アプタマー、小さなペプチドなど)を用い、あらゆる目的で(例えば、イメージング、治療、診断、薬剤のデリバリー、遺伝子治療などを行なうために)薬剤を選択的に組織に到達させることができる。c-erbB-2抗体を乳がんに対して用いるのと同様に、例えば結合パートナー(例えば抗体)を用いてがんを治療することができる。結合パートナーは、生検サンプルやそれ以外のサンプルにおいて転移細胞の検出に用いることもできる。遺伝子とその遺伝子によってコードされているポリペプチドを組織工学で使用し、分化プロセスに現われる組織を同定すること、組織に到達させること、(例えば出発材料となる幹細胞の集団から)組織の増殖状態を変化させることなどもできる。有用な抗体とそれ以外の結合パートナーとしては、表21に示したように、ポリペプチドの細胞外露出部分に対して特異的なものが挙げられる。この明細書に記載したどの方法も、生体内、試験管内、生体外で実施することができる。

30

40

【0138】

発現が所定の組織において“優勢である”と記述するとき、この表現は、この組織における遺伝子のmRNAのレベルが、測定を行なった他の組織と比べて最高であることを意味する。発現を観察する場所で“選択的”に発現させることもできる。“選択的に発現した”という表現は、所定のヌクレオチド配列を含む核酸分子が、転写産物になったときにその転写産物を産生した組織または細胞タイプに特徴的であることを意味する。これは、転写産物がその組織だけで発現し、他のタイプの組織では発現していないこと、あるいは転写

50

産物が他の組織と比べてその組織で優先的に、差をもって、より豊富に（例えば少なくとも5倍、10倍、あるいはそれ以上に）発現していることを意味する。

【0139】

表20には、脾臓組織において選択的および／または優勢に発現する本発明の遺伝子をまとめてある。図12は、その発現パターンである。各遺伝子には、クローンIDと登録番号（“ACCN”）が付されている。クローンIDは、クローンに関して自由に決めた同定番号であり、登録番号は、GenBankに掲載されている番号である。この明細書には具体的な配列が開示されており、GenBankに登録番号によって掲載されているとはいえ、本発明には遺伝子のあらゆる形態（例えば、多型、対立遺伝子変異体、SNP、スプライス変異体や、GenBankに掲載されているものが部分である場合には完全長のものすべて）が含まれる。便宜上、これらの遺伝子と他の種におけるそのホモログは、この明細書全体を通じ、短縮した形で“表20の遺伝子”、“表20の1つの遺伝子”、“表20のポリヌクレオチド”、“表20のポリペプチド”などと呼ぶ。というのも表20には、登録番号とクローンIDを有する遺伝子のリストが含まれているからである。

10

【0140】

この明細書に記載した選択的に発現したポリヌクレオチドの選択的および／または優先的な発現パターンは、脾臓組織が示す独自のパターンであるという意味で“フィンガープリント”と記述することができる。フィンガープリントと同様、発現パターンを独自の識別子として用いて組織サンプルの状態を特徴づけることができる。この明細書に記載した発現配列のリストは、そのような組織発現プロファイルの一例である。このリストは、サンプルを比較したりサンプルの特徴を明らかにしたりする際の基準として用いることができる。組織のフィンガープリントにはいろいろな用途がある。例えば、未知の組織を分類したり、転移細胞の出身地を明らかにしたり、組織の生理学的状態を評価したり、組織に対する特定の治療法の効果を調べたり、興味の対象である組織に対する化合物の毒性を評価したりするのに用いることができる。

20

【0141】

例えばこの明細書に開示した脾臓選択的ポリヌクレオチドは、正常な脾臓組織が発現する遺伝子の配置を表わしている。毒素が組織に及ぼす効果を明らかにするため、毒素に曝露する前の組織サンプル（“対照”）と、毒素に曝露した後のいくつかの時点での組織サンプル（“実験”）を取得するとよい。複数の脾臓選択的プローブからなるアレイを用い、対照サンプルと実験サンプルの両方に関する発現パターンを評価することができる。あとでより詳しく説明するように、適切な任意の方法を利用することができる。例えば、脾臓選択的遺伝子群が、狭い面積上の固定されていてアドレスを特定できる位置に配置されたDNAマイクロアレイを調製するとよい。サンプルから単離したRNAを逆転写酵素と放射性ヌクレオチドを用いて標識し、アレイにハイブリダイズさせた後、検出システムを用いて発現レベルを測定することができる。何種類かの情報を取り出すことができる。例えば、発現の有無や、対応する発現レベルが得られる。正常な組織は、組織選択的プローブによって表わされる実質的にすべての遺伝子が発現することが予想されよう。さまざまな実験条件をそれと比較し、ある遺伝子が発現しているかどうかと、そのレベルが正常な対照と比べてどの程度であるかを明らかにすることができる。

30

40

【0142】

この明細書に記載した配列によって表わされる完全な遺伝子セットの発現プロファイルが最も多く情報を含んでいる可能性があるが、完全ではないコレクションからの発現情報を含むフィンガープリントも有用である。不完全な指紋が個人を特定するのに十分な渦巻、弓状紋、ループ、隆起部のパターンを含んでいる可能性があるのと同様、不完全な細胞発現フィンガープリントも、サンプルに関する有用で独自の同定情報やそれ以外の情報を提供するのに十分である可能性がある。さらに、集団が不均質であり、組織の個々の生理学的状態には差があるため、組織の“正常な”発現プロファイルは、全体の発現パターンを変化させることはなくともサンプル間で異なることが予想される。こうした個別の違いがある結果として、それぞれの遺伝子は、脾臓で選択的に発現するとはいえ、その組織を

50

識別するのに十分なだけ常時発現しているとは限らない。したがってこの明細書に記載したどの方法においても、遺伝子群をグループとして、あるいは一度に使用するとよい。その結果、この明細書に示したように、特定の組織発現プロファイルと完全に一致する必要はない。

【0143】

本発明は、膵臓細胞の検出方法であって、例えば、細胞を含むサンプルを、表20の遺伝子または哺乳動物におけるそのホモログに対して特異的なポリヌクレオチドと接触させる操作を、そのポリヌクレオチドが上記遺伝子に特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップのうちの1つ以上のステップを含む方法に関するものである。検出は、適切な任意の方法で行なうことができる。例えばすでに説明した方法やあとで説明する方法のうちの任意のもの、具体的にはノーザン・ブロット法やPCR法を利用する。特異的なポリヌクレオチドとしては、表23に示したプライマー配列と、その相補体が挙げられる。

10

【0144】

検出は、本発明の遺伝子によってコードされているポリペプチドを特異的に認識する結合パートナー（例えばモノクローナル抗体やポリクローナル抗体）を用いて行なうこともできる。したがって本発明は、膵臓細胞の検出方法であって、例えば、細胞を含むサンプルを、表20のヌクレオチドまたは哺乳動物におけるそのホモログによってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナー（例えば抗体、Fabフラグメント、一本鎖抗体、アプタマー）と接触させる操作を、その結合パートナーがそのポリペプチドに特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、特異的ハイブリダイゼーションを検出するステップのうちの1つ以上のステップを含む方法に関するものである。タンパク質結合アッセイは、例えば免疫細胞化学、ELISA、ウエスタン・ブロットなどの方法を利用してルーチンで行なうことができる。有用なエピトープとしては、表面に露出する表2に示したようなものが挙げられる。

20

【0145】

上に説明したように、例えば診断、治療、予後予測を目的として、結合パートナーを用いて特に膵臓に薬剤を到達させることができる。薬剤を膵臓細胞に到達させる方法は、例えば、膵臓細胞を、表20の遺伝子によってコードされているポリペプチドに対して特異的な結合パートナーと結合した薬剤と接触させるステップを含むことができ、そのことによって薬剤をその細胞に到達させる。あらゆるタイプの薬剤（例えば治療薬やイメージング剤）を使用することができる。膵臓細胞との接触は、有効な任意の方法で実現することができる。例えば、宿主に対して有効量の薬剤を、経口で、非経口で、局所的に、全身に、静脈内に投与するなどの方法がある。“結合パートナーと結合した薬剤”という表現は、薬剤が標的部位だけに運ばれるようなやり方で薬剤に結合パートナーが付着していることを意味する。結合としては、化学的結合、共有結合、非共有結合（そのような結合で薬剤を標的に到達させるのに十分である場合）、リポソームまたは脂質膜の中への封入、担体（例えばポリマー担体）への付着などが挙げられる。薬剤は、結合パートナーに直接連結させること、あるいは化学的リンカーまたはスペーサを介して連結させることができる。表20の遺伝子によってコードされているポリペプチドを発現するあらゆる細胞を標的にすることができる。例えば、膵臓前駆細胞、外分泌細胞、内分泌細胞、分泌細胞、腺房細胞、膵島細胞、アルファ細胞、ベータ細胞、デルタ細胞、F細胞、D1細胞、腸クロム親和性細胞などが標的となる。

30

40

【0146】

特定の器官のイメージングは、組織選択的抗体と、造影剤を体内の特定の部位に選択的に向かわせる他の結合パートナーを用いることによって容易に行なうことができる。この方向でさまざまなイメージング法が利用されており、例えばX線、CT、CAT、MRI、超音波、PET、SPECT、シントグラフィック法といった方法が挙げられる。一般に、レポーター剤を結合パートナーに共役または結合させることが可能である。超音波用造影剤を結合パートナー（例えば抗体）と組み合わせたものは、アメリカ合衆国特許第6,264,917号、第6,254

50

,852号、第6,245,318号、第6,139,819号に記載されている。MRI用造影剤（例えば金属イオン封鎖剤、放射性ヌクレオチド、常磁性イオンなど）を選択的標的剤と組み合わせたものも文献に記載されている（例えばアメリカ合衆国特許第6,280,706号、第6,221,334号）。その中に記載されている方法を利用すると、一般に、あらゆる目的のためにパートナーを薬剤と結合させることができる。標識した受容体リガンドを用いた膵臓のイメージングに関しては、Bruehlmeier他、Nucl. Med. Biol.、第29巻、321-327ページ、2002年を参照のこと。本発明の受容体に対する抗体とそれ以外のリガンドも同様に用いることができる。

【0147】

膵臓細胞（膵臓細胞のタイプの具体例に関しては上を参照のこと）も本発明によって変化させることができる。膵臓細胞を変化させる方法は、例えば、その細胞を、表20の遺伝子または哺乳動物におけるそのホモログを変化させる、あるいはその遺伝子によってコードされているポリペプチド（例えば配列ID番号215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255）の生物学的活性を変化させるのに有効な薬剤と接触させるステップを含んでおり、そのことによって膵臓細胞を変化させる。この明細書全体を通じて使用する“変化”という用語には、刺激、増大、作動、活性化、増幅、阻止、抑制、低減、拮抗、予防、低下、減少などが含まれる。

【0148】

膵臓細胞の活性または機能を変化させることができる。例えば、血糖の調節、膵臓によって産生されて分泌されたさまざまなポリペプチド（ホルモン、酵素など）のあらゆる側面の調整、リガンドとの結合、エキソサイトーシス、アミラーゼ（と、膵臓によって産生される他の20種類ほどの消化酵素のうちの任意のもの）の分泌、オートクライン応答、（例えばベータ島細胞の生存における）アポトーシスなどを変化させることができる。

【0149】

本発明は、膵臓機能を評価するためのポリペプチド検出法にも関する。この方法は、表20の遺伝子によってコードされているポリペプチド、その断片、その多型を体液中で検出するステップを含んでおり、その体液中のそのポリペプチドのレベルが膵臓機能の指標となる。膵臓機能テストは膵臓疾患を診断するための1つの方法であり、通常は膵臓が正常に機能しているかどうかを明らかにするために実施する。さまざまなテスト法が一般に利用されている。例えば、体液中に膵臓の酵素（例えばアミラーゼ、血清リパーゼ、血清トリプシン様免疫反応性酵素）が存在しているかどうかを調べるアッセイ、膵臓構造の研究（例えばX線、超音波検査、CTスキャン、血管造影法、内視鏡的逆行性胆道膵管造影法を利用する）、膵臓機能のテスト（例えばセクレチン-パンクレオチミン（CCK）テスト、ルンド食事テスト、Bz-Ty-PABAテスト、大便中のキモトリプシンなど）などの方法が利用される。表20の遺伝子によってコードされているポリペプチドの検出は、特に、膵臓マーカーが血液、大便、尿、あるいはそれ以外の体液に現われる可能性のある膵炎や膵臓がんなどの疾患を調べる別の評価ツールとなる。他のテストの場合と同様、血液その他の体液中で上記ポリペプチドのレベルが高いことは、膵臓機能が損なわれていることを示している可能性がある。数値は、上に示したような他の膵臓機能マーカーの場合と同様、ルーチンで測定することができる。検出は、体液に含まれる膵臓酵素のテストと同様、例えばポリペプチドに対して特異的な抗体を使用してRIA、ELISA、ウエスタン・ブロットなどによってルーチンで行なうことができる（後述）。

【0150】

本発明の遺伝子から得られるプロモータ配列を用い、膵臓細胞において異種遺伝子を選択的に発現させることができる。膵臓細胞において異種ポリヌクレオチドを発現させる方法は、例えば、その異種ポリヌクレオチドと機能上関連したプロモータ配列を含む核酸構造体を膵臓細胞の中で発現させるステップを含むことができ、そのプロモータ配列の選択は、表23に示した配列ID番号258、261、262、265～267、270～272、275、278、279、282～284、287、290～293、296、297、303、306、309～314、317～320、323～326、329、332

10

20

30

40

50

～333、336～338、341、344の中から行なう。この構造体は、以下に示す細胞系に加え、一次細胞や、確立された細胞系において発現させることができる。

【0151】

表20の遺伝子とポリペプチドを利用すると、腎臓の疾患や症状に関し、同定、検出、ステージ判定、存在の確認、予後予測、治療、研究などができる。本発明は、膵臓疾患または膵臓疾患感受性を明らかにする方法であって、例えば、膵臓疾患または膵臓疾患感受性と、膵臓遺伝子複合体の中に存在しているヌクレオチド配列との関係を明らかにするステップを含む方法に関する。膵臓疾患または膵臓疾患感受性とヌクレオチド配列の関係としては、例えば、DNAマーカー（例えば遺伝子、VNTR、多型、ESTなど）と特定の疾患状態の相関（または関係）を確立（発見）することが挙げられる。関係が明らかになると、そのDNAマーカーを診断に使用し、薬剤の標的にすることができる。

10

【0152】

ヒト連鎖地図を構成することにより、表22に示した細胞遺伝子座と膵臓疾患の関係を確立することができる。一般に、多型分子マーカー（例えばSTRP、SNP、RFLP、VNTR）がその領域内で同定された後、マーカー間の連鎖と地図上での距離が確立され、次いで表現型と個々のさまざまな分子マーカーの間の連鎖が確立される。地図は、個々のファミリー、選択した集団、患者集団などについて作ることができる。一般に、そのための方法は、疾患に関連するマーカーを同定（例えば疾患と連鎖したファミリーにおける多型を同定）した後、周囲のDNAを分析してその表現型にとって重要な遺伝子を同定する操作を含んでいる。

20

【0153】

核酸

【0154】

本発明による哺乳動物のポリヌクレオチドまたはその断片は、天然の供給源から取得可能なヌクレオチドを含むポリヌクレオチドである。種の名前（例えばヒト）を用いる場合には、そのポリヌクレオチドまたはポリペプチドが天然の供給源から取得可能であることを示す。したがって、自然に発生する正常な対立遺伝子、自然に発生する突然変異対立遺伝子、自然に発生する多型対立遺伝子（例えばSNP）、スプライスの異なる転写産物、スプライス変異体などがその中に含まれる。“自然に発生する”という表現は、ポリヌクレオチドが天然の供給源（例えば動物の組織や細胞、体液、組織培養細胞、法医学用サンプル）から取得可能であることを意味する。天然の供給源には、例えば組織や1個の生体全体から得られた生きた細胞、腫瘍、培養細胞系（初代細胞系や不死化した細胞系）などが含まれる。自然に発生する突然変異には、ヌクレオチド配列の欠失（例えば切断されたアミノ末端またはカルボキシ末端）、置換、転位、付加が含まれる。これら遺伝子は、当業者であれば知っている例えば後出の方法に従ってポリヌクレオチドをハイブリダイズさせることによって検出し、単離することができる。

30

【0155】

本発明のポリヌクレオチドは、多彩な供給源から得ることができる。例えば、組織、細胞、1個の生体全体から単離されたDNAまたはRNA（例えばポリアデニル化されたmRNAまたは全RNA）を得ることができる。ポリヌクレオチドは、例えばDNAまたはRNA、cDNAライブラリ、ゲノム・ライブラリから直接得ることができる。ポリヌクレオチドは、特定の発達段階にあって望む遺伝子型、表現型、疾患状態などを有する細胞または組織（例えば胎児または成人の組織）から得ることができる。

40

【0156】

この明細書に記載したポリヌクレオチドは、自然に発生する完全長の転写産物に対応する部分配列でもよい。本発明には、このような部分配列（例えば開始コドンと停止コドン、開始コドンとポリA尾部、転写開始部とポリA尾部などを含むゲノムDNAやポリヌクレオチド）を含む完全長ポリヌクレオチドも含まれる。このような配列は、適切な任意の方法で得ることができる（例えばプローブとして部分配列を用いて完全長挿入体を含むライブラリから完全長cDNAを選択する）。“中断なしにコードしている”ポリヌクレオチドは、

50

イントロンその他の非コード配列によって中断されているオープン・リーディング・フレーム (“ORF”) とは異なり、連続したORFを有するポリヌクレオチドを意味する。

【0157】

ポリヌクレオチドとポリペプチドは、例えばこの出願がなされた日に公開データベースに掲載されている場合、および／またはこの出願よりも前に出願された特許出願またはこの出願に対して優先権がある特許出願に開示されている場合、および／またはこの出願に記載したポリヌクレオチドよりも前に考案および／または実施されている場合には、組成物として本発明から除去することができる。

【0158】

この明細書に記載したように、“配列ID番号がAである単離されたポリヌクレオチド” または“配列ID番号Aから選択した単離されたポリヌクレオチド” という表現は、その配列の出所となる単離された核酸分子を意味する（例えばmRNAに由来するcDNA；ゲノムDNAに由来するcDNA）。シーケンシングや印刷の間違いなどのため、自然に発生する実際の配列は、この明細書に記載した配列ID番号とは異なっている可能性がある。したがってこの表現は、冷却管の中のクローニングされた特定の断片を培養物寄託番号で指定する方法と同様、記載した正確な核酸配列を有する分子ではなく、その配列が取り出される特定の分子を意味する。

【0159】

あとでさらに詳しく説明することだが、本発明のポリヌクレオチド配列には、この明細書に示した完全な配列、その縮重配列、アンチセンス、そのムテイン、前記の配列を含む遺伝子、前記の配列を含む完全長cDNA、完全なゲノム配列、その断片、ホモログ、そのプライマーにハイブリダイズする核酸分子、その誘導体などが含まれる。

【0160】

ゲノム

【0161】

本発明は、本発明によるポリヌクレオチド出所となることのできるゲノムDNAにも関する。ヒト、マウス、またはそれ以外の哺乳動物のポリヌクレオチドをコードしているゲノムDNAは、例えばゲノム・ライブラリ（例えばYACライブラリ）を本発明のポリヌクレオチドを用いてスクリーニングすることによって、あるいはヌクレオチド・データベース（例えばGenBankやEMBL）の中で一致するものを検索することによって、ルーチンで得られる。プロモータその他の調節領域（5'領域および3'領域の両方とイントロンが含まれる）をコードRNAや発現RNAの上流または下流において同定することや、例えばレポータ遺伝子（例えばCAT、GFP、アルカリホスファターゼ、ルシフェラーゼ、ガラクトシダーゼ）を結合させることによってその調節領域の活性をルーチンで調べることができる。組織選択的遺伝子から得られるプロモータを例えば遺伝子療法で使用すると、（例えば治療用産物または細胞毒素をコードしている）異種遺伝子を組織特異的に発現させることができる。5'配列と3'配列（UTRとイントロンを含む）を用いると、核酸（その中には、自然の状態でその核酸に結合している配列が含まれる）や異種核酸の安定性、転写、翻訳を変化させたり調節したりすることができる。

【0162】

構造体

【0163】

本発明のポリヌクレオチドには、追加のポリヌクレオチド配列（例えば発現、検出、取り込み、カタログ化、タグ化などを促進する配列）が含まれていてもよい。ポリヌクレオチドは、コード配列だけを含むこと；コード配列と、自然には発生しない追加配列または追加異種コード配列（例えばリーダー・ペプチド、シグナル・ペプチド、分泌ペプチド、標的到達用ペプチド、酵素ペプチド、蛍光ペプチド、抗生物質抵抗性ペプチドや、これら以外の機能性ペプチド、診断用ペプチド）を含むこと；コード配列と非コード配列（例えば5'末端または3'末端にある非翻訳配列、コード配列の間に分散している配列（例えばイントロン））を含むことができる。

【0164】

すでに説明したように、本発明のポリヌクレオチドには、ポリヌクレオチドと機能上関連した発現制御配列も含まれていてよい。“発現制御配列”という表現は、その発現制御配列と機能（“操作”）上関連するポリヌクレオチドによってコードされているポリペプチドの発現を調節するポリヌクレオチド配列を意味する。発現は、mRNAまたはポリペプチドのレベルで調節することができる。したがって発現制御配列には、mRNA関連エレメントとタンパク質関連エレメントが含まれる。そのようなエレメントとして、プロモータ、エンハンサー（ウイルスまたは細胞）、リボソーム結合配列、転写終結因子などが挙げられる。発現制御配列は、コード配列を発現させる位置にあるとき、ヌクレオチド・コード配列と機能上関連がある。例えばプロモータの5'末端がコード配列と機能上関連しているとき、そのコード配列の発現はそのプロモータによって制御される。発現制御配列には、開始コドンと、ポリペプチドを産生させるために本発明の部分ヌクレオチド配列をインフレイムにする追加のヌクレオチド（例えばプロメガ社のpETベクターは、1つの分子が3つのリーディング・フレイムすべてに挿入されるように設計してあるため、ポリペプチドを発現するリーディング・フレイムがどれであるかを特定できる）が含まれていてもよい。発現制御配列は、正常な遺伝子にとって異種のものでないものでもよい。

【0165】

本発明のポリヌクレオチドには、例えばクローニング、発現、増幅、選択などを行なうための核酸ベクター配列も含まれていてよい。有効なあらゆるベクターを使用できる。ベクターは、例えば複製起点を含んでいて宿主細胞の中で自動的に複製することが可能なポリヌクレオチド分子である。ベクターは、望む宿主の中で組み換え分子を大量に伝播させるため、および／または得るための操作を実行するのに役立つことができる。当業者であれば、望む目的（例えば細菌、酵母、昆虫、哺乳類の細胞の中で組み換え分子を伝播させるため）が何であるかに応じてベクターを選択できるはずである。例えば以下のようなベクターが挙げられる。細菌：pQE70、pQE60、pQE-9（キアジェン社）、pBS、pD10、ファージスクリプト、phiX174、pBKファージミド、pNH8A、pNH16a、pNH18Z、pNH46A（ストラタジーン社）；ブルースクリプトKS+II（ストラタジーン社）；ptrc99a、pKK223-3、pKK233-3、pDR54 0、pRIT5（ファルマシア社）。真核生物：PWLNE0、pSV2CAT、pOG44、pXT1、pSG（ストラタジーン社）、pSVK3、PBPV、PMSG、pSVL（ファルマシア社）、pCR2.1/TOPO、pCRII/TOPO、pCR4/TOPO、pTrcHisB、pCMV6-XL4など。しかし他のあらゆるベクター（例えばプラスミド、ウイルス、またはその一部）も、複製可能であって望む宿主の中で生存できるのであれば、用いることができる。ベクターには、ゲノムが変化することになる宿主の中で複製できる配列も含まれていてよい。

【0166】

ハイブリダイゼーション

【0167】

あとでさらに詳しく説明するが、ポリヌクレオチドのハイブリダイゼーションは、多くの用途において有用である。例えば、遺伝子検出法、突然変異の同定、突然変異の生成、同じ種または異なる種におけるホモログの同定、同じ遺伝子ファミリーの関連したメンバーの同定、診断アッセイや予後予測アッセイ、治療（例えばアンチセンス・ポリヌクレオチドを用いて発現を抑制する）などに役立つ。

【0168】

2つの一本鎖ポリヌクレオチド調製物が互いにハイブリダイズする能力は、そのヌクレオチド配列の相補性（ヌクレオチド間の塩基対形成（A-T、G-Cなど））の指標である。したがって本発明は、この明細書に記載したヌクレオチド配列とそのゲノム配列を含むポリヌクレオチドにハイブリダイズするポリヌクレオチドとその相補体にも関する。後者の配列にハイブリダイズするヌクレオチド配列は、相補的なポリヌクレオチド鎖を持つか、ポリメラーゼ（すなわち適切なポリヌクレオチド合成酵素）の存在下でポリヌクレオチドのための鋳型として機能することになる。本発明には、ポリヌクレオチドの両方の鎖（例えばセンス鎖とアンチセンス鎖）が含まれる。

【0169】

ハイブリダイゼーション条件は、この明細書に記載したヌクレオチド配列とそのゲノム配列に対して相補的なヌクレオチドが望む量になったポリヌクレオチドが選ばれるように選択する。そのような配列にハイブリダイズすることのできるポリヌクレオチドは、配列間の相補性が、例えば約70%、75%、80%、85%、87%、90%、92%、95%、97%、99%、100%のいずれかであることが好ましい。本発明は、特に、厳しさがゆるい条件または非常に厳しい条件において、添付の配列またはそのゲノム配列に示したヌクレオチド配列にハイブリダイズするポリヌクレオチド配列に関する。この条件を利用し、例えばヒトでない種において対応するホモログを選択することができる。

【0170】

本発明のポリヌクレオチドにハイブリダイズするポリヌクレオチドは、さまざまな方法で選択することができる。興味の対象である（短い、または長い）ポリヌクレオチドを含むフィルタ・タイプのプロット（すなわちポリヌクレオチドを含むニトロセルロースなどのマトリックス）、ガラス・チップ、あるいはこれら以外のマトリックスや基板を予備ハイブリダイゼーション溶液（例えば6×SSC、0.5% SDS、100 μg/mlの変性したサケ精子DNA、5×デンハルト溶液、50%ホルムアミド）の中で22~68℃にて一晩にわたってインキュベートした後、適切な条件下で検出可能なポリヌクレオチドとハイブリダイズさせて望む厳しさを実現するとよい。一般に、配列の相同性または一致の程度が大きいことが望ましい場合には、高温（例えば65℃）を利用する。相同性が低下するにつれ、より低い洗浄温度を利用する。塩の濃度に関しては、濃度が低いほど厳しさの程度が大きくなる。プローブの長さも考慮すべき要素である。非常に短いプローブ（例えば100塩基対未満）だと、相同性が大きい場合でもより低い温度で洗浄する。短いプローブの場合には、ホルムアミドを省略することができる。例えば『分子生物学における最新のプロトコル』、第6章、「組み換えライブラリのスクリーニング」；Sambrook他、『分子クローニング』、1989年、第9章を参照のこと。

【0171】

例えば非常に厳しい条件は、ハイブリダイゼーション溶液（例えば約5×SSC、0.1~0.5% SDS、100 μg/mlの変性したサケ精子DNA、50%ホルムアミドを含む）の中でプロットをポリヌクレオチド・プローブとともに42℃にて一晩にわたってインキュベートし、あるいは5×SSPE、0.1~0.5% SDS、50%ホルムアミド、100 μg/mlの変性したサケ精子DNAの中で42℃にてハイブリダイズさせ、0.1% SSCと0.1% SDSの中で65℃にて洗浄することによって実現できる。

【0172】

プロットは、非常に厳しい条件で洗浄する、例えば塩基対のミスマッチを5%未満にできる条件（例えば0.1% SSCと0.1% SDSで65℃にて30分間にわたって2回洗浄）、すなわち95%以上一致した配列を選択できる条件で洗浄するとよい。

【0173】

非常に厳しい条件の別の例としては、30mMのNaClと0.5% SDSを含む水性緩衝液の中で65℃にて行なう最終洗浄が挙げられる。非常に厳しい条件のさらに別の例は、7% SDS、0.5MのNaPO₄、pH7、1mMのEDTAの中で50℃にて例えば一晩にわたってハイブリダイゼーションを行なった後、42℃にて1% SDS溶液を用いて1回以上洗浄を行なうというものである。非常に厳しい洗浄によってミスマッチを例えば10%未満、5%未満にできるとはいえ、それよりは厳しくない条件でもヌクレオチドのミスマッチを20%までにすることができる。厳しくない条件でのハイブリダイゼーションは上記のようにして実施できるが、ホルムアミドがより少ない条件、および／またはより低い温度、および／またはより低い濃度の塩にすることや、インキュベーション時間をより長くすることもできる。

【0174】

ハイブリダイゼーションは、Sambrookらが記載しているように、プローブと標的の間に形成されるハイブリッドの融点（T_m）の計算値に基づいて実行することもできる。一般に、短いオリゴヌクレオチド（含まれるヌクレオチドが18個以下）が標的配列から溶融する

10

20

30

40

50

温度 T_m は、以下の式で与えられる： $T_m = (AとTの数) \times 2^{\circ}C + (CとGの数) \times 4^{\circ}C$ 。より長い分子では、 $T_m = 81.5 + 16.6 \log_{10} [Na^+] + 0.41 (\%GC) - 600/N$ （ただし $[Na^+]$ はナトリウム・イオンのモル濃度であり、 $\%GC$ はプローブに含まれるGC塩基対の割合であり、 N は長さである）となる。ハイブリダイゼーションはこの温度よりも数 $^{\circ}C$ 低い温度で実施し、プローブと標的が確実にハイブリダイズできるようにするとよい。ミスマッチは、温度をさらに下げることによって減らすことができる。

【0175】

厳しい条件により、プローブ（例えばこの明細書に記載した配列またはそのゲノム配列の短いポリヌクレオチド）と標的ポリヌクレオチドの間でヌクレオチドの相補性が例えば少なくとも約90%、95%、97%になった配列とその相補体を選択することができる。

10

【0176】

本発明によるポリヌクレオチドの他のホモログは、哺乳動物および非哺乳動物からさまざまな方法で得ることができる。Sambrook他、『分子クローニング』、第11章、1989年に記載されているように、例えばポリヌクレオチドとのハイブリダイゼーションを利用してホモログを選択することができる。そのようなホモログは、本発明によるそのようなポリヌクレオチドとの間のヌクレオチド配列やアミノ酸配列の一致および類似の程度がさまざまである可能性がある。哺乳動物としては、マウス、ラット、サル、ブタ、ウシなどが挙げられる。非哺乳動物としては、例えば脊椎動物、非脊椎動物、ミノカサゴ、ニワトリ、ショウジョウバエ、センチュウ、アフリカツメガエル、酵母（例えばS. ポンベ、S. セレビジェ）、回虫、原核生物、植物、シロイヌナズナ、アルテミア、ウイルスなどが挙げられる。ヒトとマウスの間でのヌクレオチド配列の一致度は、オープン・リーディング・フレームに関して例えば約70%以上、85%以上などになっている可能性がある。

20

【0177】

アラインメント

【0178】

アラインメントは、効果的な任意のアルゴリズムを用いて実現することができる。DNA配列のペア式アラインメントに関しては、Wilbur-Lipmanが記載している方法（例えばWilburとLipman、Proc. Natl. Acad. Sci.、第80巻、726-730ページ、1983年）またはMartinez/Needleman-Wunsch（例えばMartinez、Nucleic Acid Res.、第11巻、4629-4634ページ、1983年）を利用することができる。例えばMartinez/Needleman-WunschのDNAアラインメントを適用すると、最少の一致を9、ギャップのペナルティを1.10、ギャップ長のペナルティを0.33に設定することができる。結果は、類似指数として計算される。この類似指数は、一致した残基の合計数を、全残基数とギャップの文字数の合計で割った後、100を掛けて%で表わした値に等しい。本発明によるヌクレオチドのレベルで関係する遺伝子の類似指数は、70%、80%、85%、90%、95%、99%またはそれ以上になる可能性がある。タンパク質配列のペアに対しては、Lipman-Pearson法（例えばLipmanとPearson、Science、第227巻、1435-1441ページ、1985年）を利用し、k-tupleを2、ギャップのペナルティを4、ギャップ長のペナルティを12に設定してアラインメント操作を行なうことができる。結果は、%類似指数として表わすことができる。この場合、本発明によるアミノ酸のレベルで関係する遺伝子の類似指数は、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%またはそれ以上になる可能性がある。市販の、あるいはフリー・ソースのさまざまなアラインメント・プログラムが利用できる。例えばDNAスター社のMegAlign、BLAST（国立バイオテクノロジー情報センター）、BCM（Baylor医科大学）ランチャーなどが利用可能である。BLASTを用いると、アミノ酸配列の一致、アミノ酸配列の相同性、ヌクレオチド配列の一致を計算することができる。こうした計算は、比較する各標的配列の全長に沿って行なうことができる。

30

40

【0179】

2つの配列についてアラインメント操作を行なった後、“%配列一致”を決めることができる。そのためには、参照配列と比較される配列を用い、比較される配列を参照配列と比較する。%配列一致は、以下の式： $\%配列一致 = 100[1 - (C/R)]$ に従って決めることがで

50

きる。ただしCは、(i) アラインメントにおいて、比較される配列中に対応する塩基またはアミノ酸を持たない参照配列中の各塩基または各アミノ酸が違いを作り出している場合、(ii) 参照配列中の各ギャップが違いを作り出している場合、(iii) アラインメントにおいて、比較される配列中の塩基またはアミノ酸とは異なる参照配列中の各塩基または各アミノ酸が違いを作り出している場合に、参照配列と比較される配列のアラインメントの長さ全体について、参照配列と比較される配列を比べて異なっている塩基またはアミノ酸の数であり；Rは、比較される配列とのアラインメントの全長にわたり、参照配列中の塩基またはアミノ酸を、その参照配列中に発生するあらゆるギャップも塩基またはアミノ酸として数えた場合の数である。

【0180】

%配列一致は、従来から知られている別の方法によって明らかにすることもできる。例えば、Altschul他、Bull. Math. Bio.、第48巻、603-616ページ、1986年；HenikoffとHenikoff、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、第89巻、10915-10919ページ、1992年に記載されている方法がある。

【0181】

特異的ポリヌクレオチド・プローブ

【0182】

本発明のポリヌクレオチドには、この明細書に記載した任意の連続ヌクレオチド配列、そのヌクレオチド配列と配列一致を共有する配列、その相補体が含まれていてもよい。“プローブ”という用語は、別の物質の検出、同定、単離などを行なうのに使用できるあらゆる物質を意味する。ポリヌクレオチド・プローブは、別の核酸（例えばDNAやRNA）の検出、同定などを行なうのに使用できる核酸で構成されている。

【0183】

これらのポリヌクレオチドは、望む特異性を実現するのに有効な望む任意のサイズにすることができる。例えばプローブは、用途と目的に応じ、ヌクレオチドが約7〜8個から数千個までが可能である。例えばプライマーPCRとして用いるプローブは、ポリヌクレオチド・プローブが秩序正しく並んだアレイで使用されるプローブよりも短くすることができる。プローブのサイズはさまざまであり、本発明がそのサイズによって制限されることはない。例えばプローブとして、ヌクレオチドが約7〜2000個、7〜1000個、8〜700個、8〜600個、8〜500個、8〜400個、8〜300個、8〜150個、8〜100個、8〜75個、7〜50個、10〜25個、14〜16個、少なくとも8個、少なくとも約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26個またはそれ以上のものが可能である。ポリヌクレオチドには、自然には発生しないヌクレオチド（例えばイノシン、AZT、3TCなど）が含まれていてもよい。ポリヌクレオチドは、この明細書に記載した配列との配列一致または相補性が100%でもよいし、ミスマッチまたは置換（例えば1、2、3、4、5個の置換）を含んでもよい。プローブは、一本鎖でも二本鎖でもよい。

【0184】

本発明によれば、ポリヌクレオチドは、キットの中に存在した状態にすることができる。そのキットには、例えば1つ以上のポリヌクレオチド、望む緩衝液（例えばリン酸塩、トリスなど）、検出組成物、さまざまな組織から採取して対照として使用するRNAまたはcDNA、ライブラリなどが含まれる。ポリヌクレオチドは、従来技術で知られている放射性標識または非放射性標識で標識してもよいし、しなくてもよい。キットは、組織選択的遺伝子に対して特異的な核酸を増幅するため、例えばPCRにおいて有効な順プライマーと逆プライマーを含む1対以上のポリヌクレオチドを含むことができる。そのようなポリヌクレオチドには、センス方向とアンチセンス方向の両方のものが含まれる。例えばPCRに基づいた方法（例えばRT-PCR）では、一般に1対のプライマーが用いられる。一方はセンス配列を持ち、他方はアンチセンス配列を持つ。

【0185】

本発明の別の特徴は、選択的ポリヌクレオチドにとって特異的なヌクレオチド配列、あるいは選択的ポリヌクレオチドに対して特異的なヌクレオチド配列である。ポリヌクレオ

10

20

30

40

50

チド“ にとって特異的 ”あるいはポリヌクレオチド“ に対して特異的 ”という表現は、ポリヌクレオチドを用いてサンプル中の1つ以上の標的遺伝子の存在を明らかにし、その標的遺伝子を非標的遺伝子から区別できるという機能的な意味を持っている。このヌクレオチド配列は、バックグラウンドのノイズ（“ 非特異的結合 ”）を超えてポリヌクレオチドを検出するのに使用できるという意味で特異的である。特異的配列は、ポリヌクレオチド（例えば本発明のヌクレオチド配列）中に発生し、標的配列に特徴的で実質的に非標的配列を含まない決まった順序のヌクレオチド（ポリペプチドの場合にはアミノ酸配列）である。1つのプローブまたはプローブ混合物は、複数の標的配列に対して特異的な1つまたは複数の配列を含むことができる。この場合の配列は、関連した一群の遺伝子を認識できるコンセンサス配列、機能ドメインなどである。このような配列は、この明細書に記載した10 10の方法、あるいは参考として組み込まれているどの方法においてもプローブとして使用することができる。センス・ヌクレオチドとアンチセンス・ヌクレオチドの両方が含まれる。本発明の特異的なポリヌクレオチドは、ルーチンで決定することができる。

【0186】

特定の配列を含むポリヌクレオチドをハイブリダイゼーション・プローブとして使用し、ポリヌクレオチドの混合物を含むサンプル中に例えばヒトまたはマウスのポリヌクレオチドが存在しているかどうかを、例えばノーザン・ブロット上で明らかにすることができる。プローブとの一致が少なくとも90%、95%、99%などのポリヌクレオチド（と、コード配列を含んでいる可能性のあるその相補体）を選択するためには、ハイブリダイゼーションを非常に厳しい条件（上の説明を参照のこと）下で実施するとよいが、より緩やかな20 20条件も利用することができる。特異的なポリヌクレオチド配列を、5'末端または3'末端において、この明細書全体に現われるさまざまなヌクレオチド配列（例えば酵素に対するコード配列、検出可能なマーカー、GFP、発現制御配列など）とイン-フレームの状態で融合させることもできる。

【0187】

ポリヌクレオチド・プローブ（特に本発明のポリヌクレオチドに対して特異的なポリヌクレオチド・プローブ）をすでに説明した遺伝子検出法やハイブリダイゼーション法で用いることができる。一実施態様では、特異的なポリヌクレオチド・プローブを用い、標的20 30サンプル中に特定のタイプの組織または細胞が存在しているかどうかを検出することができる。このような方法を実施するには、望む標的組織に特徴的な選択的ポリヌクレオチドを選択するとよい。そのようなポリヌクレオチドは、標的組織の中で発現または提示されるが、サンプル中に存在していない他の組織の中では発現または提示されないようなものを選択することが好ましい。例えば脾臓または腎臓を検出する場合には、選択的ポリヌクレオチドが他の組織において発現するかどうかは、血液中に通常は存在している細胞（例えば末梢血単核細胞）の中で発現しない限り問題ではなかろう。選択的ポリヌクレオチドから出発し、（アッセイがハイブリダイゼーションに基づいている場合には）ハイブリダイゼーション条件下で選択的ポリヌクレオチドとハイブリダイズすることによりその選択的ポリヌクレオチドの存在を明らかにすることができる特異的ポリヌクレオチド・プローブを設計することができる。

【0188】

本発明のポリヌクレオチドに対して特異的なプローブは、転写をベースとした系を用いて調製することもできる。そのためには、例えばRNAポリメラーゼ・プロモータを本発明の選択的ポリヌクレオチドに組み込んだ後、そのポリヌクレオチドを鋳型として使用してアンチセンスRNAを転写する。アメリカ合衆国特許第5,545,522号を参照のこと。

【0189】

ポリヌクレオチド組成物

【0190】

本発明のポリヌクレオチドとしては、例えばDNA、RNA、合成ポリヌクレオチド、ペプチド・ポリヌクレオチド、修飾されたヌクレオチド、dsDNA、ssDNA、ssRNA、dsRNA、ならびにこれらの混合物を挙げることができる。ポリヌクレオチドは、一本鎖または二本鎖、ト30 50

ライプレックス、DNA:RNA、デュープレックス、ヘアピンを含むもの、他の二次構造を持つものなどが可能である。ポリヌクレオチドを含むヌクレオチドは、望む目的（RNアーゼなどのヌクレアーゼに対する抵抗力、生体内での安定性の改善など）が何であるかに応じ、公知のさまざまな結合（例えばエステル結合、スルファミン酸結合、スルファミド結合、ホスホロチオ酸結合、ホスホラミデート結合、メチルホスホン酸結合、カルバミン酸結合など）を通じて互いに結合させることができる。例えばアメリカ合衆国特許第5,378,825号を参照のこと。望む任意のヌクレオチドまたはヌクレオチド・アナログ（例えば6-メルカプトグアニン、8-オキソ-グアニンなど）を組み込むことができる。

【0191】

ポリヌクレオチドに対し、検出可能なマーカー（アビジン、ビオチン、放射性元素、蛍光タグ、蛍光染料、エネルギー移動標識、エネルギー放出標識、結合パートナーなど）や、ハイブリダイゼーションおよび／または検出および／または安定性を改善する部分を付着させるなどのさまざまな修飾を施すことができる。ポリヌクレオチドは、望む方法に従って固体支持体に付着させることもできる。固体支持体としては、例えばニトロセルロース、磁性マイクロスフェアまたは常磁性マイクロスフェア（例えばアメリカ合衆国特許第5,411,863号、第5,543,289号に記載されているように；例えば強磁性、超磁性、常磁性、超常磁性、酸化鉄、多糖が含まれる）、ナイロン、アガロース、セルロース、ラテックス固体マイクロスフェア、ポリアクリルアミドなどがある。例えばアメリカ合衆国特許第5,470,967号、第5,476,925号、第5,478,893号を参照のこと。

【0192】

本発明のポリヌクレオチドは、望む任意の方法で標識することができる。このポリヌクレオチドは、放射性トレーサを用いて標識することができる。一般に用いられるトレーサをいくつか挙げると、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^3H 、 ^{14}C がある。放射性標識は、任意の方法で行なうことができる。例えば、放射性ヌクレオチド、ポリヌクレオチド・キナーゼ（ホスファターゼによる脱リン酸化を伴う場合と伴わない場合がある）、リガーゼ（標識する末端が何であるかによる）を用いた3'末端または5'末端の標識がある。非放射性標識も利用することができる。例えば本発明のポリヌクレオチドを、免疫特性を有する残基（抗原、ハプテン）、ある種の試薬に対する特異的親和性を有する残基（リガンド）、検出可能な酵素反応を起こすことのできる特性を有する残基、特徴的な物理的特性（例えば蛍光、望む波長での光の放出又は吸収）を有する残基などと組み合わせる。

【0193】

核酸の検出法

【0194】

本発明の別の特徴は、組織選択的遺伝子の検出方法に関する。検出法には多彩な応用分野がある。例えば診断、予後予測、法医学、研究といった応用分野である。遺伝子を検出するには、本発明のポリヌクレオチドを“プローブ”として用いるとよい。“プローブ”または“ポリヌクレオチド・プローブ”という用語は、従来技術における通常の意味を持っており、適切なプロセスで使用されたときに例えば標的ポリヌクレオチドの存在を（例えばハイブリダイゼーションによって）明らかにするのに有効なポリヌクレオチドを意味する。同定には、単に存在または不在を明らかにすることが含まれる。同定は、サンプル中に存在する遺伝子または遺伝子転写産物の量を評価する定量的なものであってもよい。プローブにはさまざまな用途がある。例えば診断したり、ホモログを同定したり、テスト・サンプル中の本発明によるポリヌクレオチドを検出、定量、単離したりするのに用いることができる。

【0195】

サンプルに含まれる標的核酸の定量および／または存在および／または不在の検出が可能なアッセイを利用することができる。アッセイは、単一の細胞のレベルで実施すること、あるいは多数の細胞を含むサンプルの中で実施することができる。後者の場合、アッセイは、サンプル中に存在する細胞群と組織の全体での発現を“平均”したものになる。適切な任意のアッセイ形態を利用することができる。例えば、サザン・ブロット分析、ノー

10

20

30

40

50

ザン・プロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応（“PCR”）（例えばSaiki他、Science、第241巻、53ページ、1988年；アメリカ合衆国特許第4,683,195号、第4,683,202号、第6,040,166号；『PCRプロトコル：方法および応用へのガイド』、Innis他編、アカデミック・プレス社、ニューヨーク、1990年）、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（“RT-PCR”）、アンカードPCR、cDNA末端急速増殖（“RACE”）（例えば『遺伝子のクローニングと分析：現在の革新』の中のSchaeferによる99-115ページ、1997年）、リガーゼ連鎖反応（“LCR”）（ヨーロッパ特許第320,308号）、一方的PCR（Ohara他、Proc. Natl. Acad. Sci.、第86巻、5673-5677ページ、1989年）、インデックス法（例えばアメリカ合衆国特許第5,508,169号）、インサイチュ・ハイブリダイゼーション、ディファレンシャル提示（例えばLiang他、Nucl. Acid. Res.、第21巻、3269-3275ページ、1993年；アメリカ合衆国特許第5,262,311号、第5,599,672号、第5,965,409号；W0 97/18454；PrasharとWeissman、Proc. Natl. Acad. Sci.、第93巻、659-663ページ、1996年とアメリカ合衆国特許第6,010,850号、第5,712,126号；Welsh他、Nucleic Acid. Res.、第20巻、4965-4970ページ、1992年とアメリカ合衆国特許第5,487,985号）とそれ以外のRNAフィンガープリント法、核酸配列に基づいた増幅（“NASBA”）とそれ以外の転写に基づいた増殖系（例えばアメリカ合衆国特許第5,409,818号、第5,554,527号；W0 88/10315）、ポリヌクレオチド・アレイ（例えばアメリカ合衆国特許第5,143,854号、第5,424,186号、第5,700,637号、第5,874,219号、第6,054,270号；PCT W0 92/10092；PCT W0 90/15070）、Q β レプリカーゼ（PCT/US87/00880）、鎖変位増殖（“SDA”）、修復連鎖反応（“RCR”）、ヌクレアーゼ保護アッセイ、差し引きに基づいた方法、ラピッド-スキャン（登録商標）などがある。有効な他の方法としては、例えば鋳型に基づいた増幅法、競合PCR（例えばアメリカ合衆国特許第5,747,251号）、酸化還元に基づいたアッセイ（例えばアメリカ合衆国特許第5,871,918号）、タックマンに基づいたアッセイ（例えばHolland他、Proc. Natl. Acad. Sci.、第88巻、7276-7280ページ、1991年；アメリカ合衆国特許第5,210,015号、第5,994,063号）、蛍光に基づいたリアルタイムのモニタリング（例えばアメリカ合衆国特許第5,928,907号）、分子エネルギー移動標識（例えばアメリカ合衆国特許第5,348,853号、第5,532,129号、第5,565,322号、第6,030,787号、第6,117,635号；TyagiとKramer、Nature Biotech、第14巻、303-309ページ、1996年）などがある。単一の細胞で遺伝子またはタンパク質の発現を分析するのに適切な任意の方法を利用することができる。例えば、インサイチュ・ハイブリダイゼーション、免疫細胞化学、MACS、FACS、フローサイトメトリーなどが利用できる。単一細胞アッセイのため、抗体、PCR、あるいは他のタイプの核酸増幅（例えばBrady他、Methods Mol. & Cell. Biol.、第2巻、17-25ページ、1990年；Eberwine他、Proc. Natl. Acad. Sci.、第89巻、3010-3014ページ、1992年；アメリカ合衆国特許第5,723,290号）を利用して発現産物を測定することができる。これらの方法ならびにそれ以外の方法は、例えば引用した出版物に記載されているようにして容易に実施することができる。

【0196】

そのような方法の多くでは、ポリヌクレオチドを標識すること、あるいは検出に有効な特殊なタイプのヌクレオチドを含めることが必要とされる可能性がある。本発明には、そのような方法を実施するのに必要なそのように修飾したポリヌクレオチドが含まれる。したがってポリヌクレオチドとしては、DNA、RNA、DNAとRNAのハイブリッド、PNAなどが可能であり、ポリヌクレオチドは、検出を行なうのに有効なあらゆる修飾や置換を含むことができる。

【0197】

検出を行なうことは、研究、診断、予後予測、法医学など、さまざまな目的で望ましい可能性がある。診断を目的とする場合には、サンプル中にポリヌクレオチド配列が存在しているかどうか、あるいはその量がどれだけであることを明らかにすることが望ましかろう。この場合、サンプルは、組織、細胞、体液などから採取する。あとでより詳しく説明する好ましい一実施態様によれば、本発明は、ポリヌクレオチドの検出方法であって、テスト・サンプル中の標的ポリヌクレオチドをポリヌクレオチド・プローブと接触させる操作を、その標的とプローブがハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと

、ハイブリダイゼーションを検出するステップを含む方法に関する。

【0198】

含まれているポリヌクレオチドまたはそれに対応するポリペプチドを同定することを目的としたあらゆるテスト・サンプルを使用できる。例えば、血液、尿、唾液、大便（核酸を抽出するため。例えばアメリカ合衆国特許第6,177,251号を参照のこと）、組織を含有するスワブ、生検組織、組織の切片、培養した細胞などを使用できる。

【0199】

検出は、他の遺伝子に関するポリヌクレオチド・プローブと組み合わせて実施することができる。この遺伝子は、例えば、他の疾患状態、組織、細胞（例えば脳、心臓、腎臓、脾臓、胸腺、肝臓、胃、小腸、大腸、筋肉、肺、精巣、胎盤、脳下垂体、甲状腺、皮膚、副腎、膵臓、唾液腺、子宮、卵巣、前立腺、末梢血細胞（T細胞、リンパ球など）、胚、乳房、脂肪、成人の幹細胞、胚性幹細胞）などにおいて発現するものである。

10

【0200】

ポリヌクレオチドは、さまざまな方法と組成物で使用する事ができる。例えば、組織選択的遺伝子に関連する疾患や異常についての検出、診断、ステージ判定、類別、評価、予後予測などに、治療および／または予防措置のモニターまたは評価に、秩序化されたアレイなどに使用される。遺伝子とポリヌクレオチドを検出するためのあらゆる方法を利用することができる。本発明が、そのような方法をどのようにして実現するかの制約を受けない。

【0201】

このような文脈において、本発明は、核酸を含むサンプル中で本発明のポリヌクレオチドを検出する方法に関する。その方法は、例えば、サンプルをポリヌクレオチド・プローブと接触させる操作を、そのプローブがサンプル中の核酸に特異的にハイブリダイズするのに効果的な条件下で実施するステップと、サンプル中の核酸にハイブリダイズしたプローブが存在しているかどうかを検出するステップのうちの1つ以上のステップを含むことができる。このときプローブは、この明細書に記載したポリヌクレオチド、そのポリヌクレオチドと例えば配列の約70%、80%、85%、90%、95%、99%、あるいはそれ以上が一致するポリヌクレオチド、その有効な断片または特異的な断片、あるいはこれらの相補体である。この検出方法は、あらゆるサンプル（例えば、初代培養細胞系、二次培養細胞系、確立された細胞系、組織生検、血液、尿、大便、脳脊髄液、他の体液）、あらゆる目的に適用することができる。

20

30

【0202】

サンプルをプローブと接触させる操作は、有効な任意の環境において、有効な任意の手段で実施することができる。この操作は、固体状マトリックス、液体状マトリックス、凍結状態のマトリックス、ガス状マトリックス、アモルファス状マトリックス、固化したマトリックス、凝固したマトリックス、コロイド状マトリックス、あるいはこれらの状態が混合したマトリックスにおいて実施することができる。例えば水性媒体中のプローブを、やはり水性媒体中のサンプルと、あるいは固体マトリックスに固着させたサンプルと接触させること、あるいはその逆を実施することができる。

【0203】

一般に、この明細書全体を通じて使用する“有効な条件”という表現は、例えば望む効果が発現される特別な環境を意味する。そのような環境としては、例えば、適切な緩衝液、酸化剤、還元剤、pH、共因子、温度、イオン濃度、使用している細胞の適切な年齢および／または状態（例えば細胞周期の特定の部分、または特定の遺伝子が発現している特定の段階）、培養条件（基質、酸素、二酸化炭素なども含まれる）などが挙げられる。検出手段としてハイブリダイゼーションを選択する場合には、プローブとサンプルを、そのプローブがそのサンプル中の核酸に特異的にハイブリダイズするのに有効な条件が得られるように組み合わせるとよい。

40

【0204】

“特異的にハイブリダイズする”という表現は、一本鎖のポリヌクレオチド相互間のハ

50

ハイブリダイゼーションが、ヌクレオチド配列の相補性に基づいていることを意味する。有効な条件は、プローブが、サンプル中のあらかじめ選択した標的核酸および／または特定の標的核酸とハイブリダイズするように選択する。例えばこの明細書に記載したポリヌクレオチドを検出することが望ましい場合には、サンプル中の他の遺伝子と有意にハイブリダイズしない非常に厳しい条件下でそのような標的遺伝子とハイブリダイズすることのできるプローブを選択するとよい。この明細書に記載したポリヌクレオチドのホモログを検出するためには、有効なハイブリダイゼーション条件をより緩やかにすること、および／またはプローブに縮重したコドンを含めることでホモログがサンプル中で検出されるようにすることが可能である。

【0205】

すでに述べたように、上記の方法は、効果的な任意の手段、例えば上記のノーザン・ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、逆転写酵素PCR、RACE PCR、インサイチュ・ハイブリダイゼーションなどによって実施することができる。PCRに基づいた方法を利用する場合には、2つ以上のプローブが一般に用いられる。1つのプローブは、選択的ポリヌクレオチドに特徴的な所定の配列に対して特異的にするが、他方のプローブは、その選択的ポリヌクレオチドに対して特異的、あるいはより一般的な配列（例えばmRNAに特徴的なポリAなどの配列、プロモータ、リボソーム結合部位、あるいはそれ以外の転写因子に対して特異的な配列、コンセンサス配列（例えば機能ドメインを表わす配列））に対して特異的にするとよい。前者に関しては、転写産物の末端に特異的にハイブリダイズすることのできる5'プローブと3'プローブ（例えばポリA、コザックなど）が好ましい。PCRを利用する場合には、プローブは、DNA連鎖反応を開始させることができるという点で“プライマー”と呼ぶこともできる。

【0206】

本発明は、ポリヌクレオチドの存在または不在をテストすることに加え、サンプル中で発現している本発明のポリヌクレオチドの量を測定し、異なるサンプルにおけるそのようなポリヌクレオチドの発現の違いを明らかにする方法にも関する。そのような方法は、存在／不在の検出を行なうための上記のステップと実質的に同じステップ、例えばプローブと接触させるステップと、ハイブリダイズさせるステップと、ハイブリダイズしたプローブを検出するというステップを含むことができるが、より定量的な方法を利用する、および／または基準との比較を行なう。

【0207】

プローブと標的の間のハイブリダイゼーション量は、適切な任意の方法（例えばPCR、RT-PCR、RACE PCR、ノーザン・ブロット、ポリヌクレオチド・マイクロアレイ、ラピッド・スキャンなど）で測定することができる。その測定には、定量的測定と定性的測定の両方が含まれる。詳細に関しては、上に記載した、あるいは以下に記載するハイブリダイゼーション法を参照のこと。標的がサンプル中で異なった発現をしている（例えば上方調節または下方調節されている）かどうかをそのようなハイブリダイゼーションによって明らかにするには、有効な任意の方法を利用することができる。例えばサンプル中の標的発現パターンを既知の基準（例えば正常な組織）におけるパターンと比較すること、あるいは同じサンプル中の別の遺伝子と比較することができる。比較用に第2のサンプルを用いる場合には、そのサンプルは、病気になった細胞を含んでいないことがわかっている正常組織のサンプルにするとよい。比較は、同じ量のRNA（例えばポリアデニル化されたRNAまたは全RNA）を含むサンプルについて、あるいは同じ量の出発組織から抽出したRNAについて実施するとよい。このような第2のサンプルも対照または基準と呼ぶことができる。ハイブリダイゼーションは、同じ組織サンプル中の第2の標的と比較することもできる。例えば正常な組織に含まれる標的核酸と第2の核酸（基準または対照）の比を測定する実験を実施するとよい。標的と対照の比が正常組織とサンプルで実質的に同じであるならば、サンプルは細胞を含んでいないと判定または診断される。しかしこの比が正常組織とサンプルで異なっている場合には、サンプルは例えば腎臓細胞、膵臓細胞、免疫細胞のいずれかを含んでいると判定される。このような方法を組み合わせて利用すること、また、第2のサ

10

20

30

40

50

ンプルまたは第2の標的を1つ以上使用することが可能である。比較用として、あらゆる第2の標的核酸を用いることができる。例えば、“ハウスキーピング”遺伝子(β-アクチンなど)、アルコール・デヒドロゲナーゼ、細胞の疾患状態によって発現が変化しない他の任意の遺伝子を使用できる。

【0208】

多型、突然変異などの同定法

【0209】

本発明のポリヌクレオチドは、野生型遺伝子について、突然変異対立遺伝子、SNP、遺伝子の再構成や修飾、これ以外の多型を明らかにするのにも使用することができる。突然変異対立遺伝子、多型、SNPsなどは、遺伝的素因がわかっている疾患、あるいは遺伝的素因があると思われる疾患を抱えた対象において同定し、その対象から単離することができる。そのような遺伝子の同定は、ルーチンで実施することができる(より詳しいガイドについては上の説明を参照のこと)。そのためには、例えばPCR、ハイブリダイゼーション法、直接シーケンシング、ミスマッチ反応(例えば上の説明を参照のこと)、RFLP分析、SSCP(例えばOrita他、Proc. Natl. Acad. Sci.、第86巻、2766ページ、1992年)などの方法を利用する。そのとき、本発明のポリヌクレオチドから選択した配列を有するポリヌクレオチドをプローブとして使用する。選択された突然変異対立遺伝子、SNPs、多型などを用いて診断を行ない、対象が、この明細書に記載した組織選択的遺伝子に関連する疾患を有するかどうか、あるいはそのような疾患にかかりやすいかどうかを明らかにするとともに、治療法を設計したり、その疾患の結果がどうなるかを予測したりすることができる。方法には、例えば疾患の診断、疾患感受性の判定を行なうため、この明細書に記載した配列から選択したポリヌクレオチドによって表わされる遺伝子に突然変異が存在することを検出する操作が含まれる。検出は、有効な任意の方法で実施することができる。そのためには、例えば、対象から細胞を採取したり、(例えばmRNA、cDNA、ゲノムDNAなどを用いて)標的遺伝子の配列または構造を決定したり、標的遺伝子の配列または構造を正常な遺伝子の構造と比較したりする。その結果として配列または構造に違いがあれば、対象の遺伝子に突然変異があることを意味する。ポリヌクレオチドは、突然変異、SNP、多型などを調べるのに用いることもできる。そのためには、例えばアメリカ合衆国特許第5,683,877号、第5,656,430号; Wu他、Proc. Natl. Acad. Sci.、第89巻、8779-8783ページ、1992年に記載されているミスマッチDNA修復技術を利用する。

【0210】

本発明は、組織選択的遺伝子における多型の検出方法であって、例えば、組織選択的遺伝子の全体または一部を含むゲノムDNA、組織選択的遺伝子の全体または一部を含むmRNA、組織選択的遺伝子の全体または一部を含むcDNA、組織選択的遺伝子の全体または一部を含むポリペプチドのいずれかの構造を、この明細書に記載したポリヌクレオチドの構造と比較するステップを含む方法にも関する。この方法は、任意の供給源(例えば細胞、組織、体液、血液、尿、大便、毛髪、卵子、精子、脳脊髄液、生検サンプル、血清など)からのサンプルに対して実施することができる。

【0211】

この方法は、多数の異なる手段で実現することができる。例えば“構造を比較するステップ”には、制限地図、ヌクレオチド配列、アミノ酸配列、RFLP、DNアーゼ部位、DNAメチル化フィンガープリント(例えばアメリカ合衆国特許第6,214,556号)、タンパク質開裂部位、分子量、電気泳動の易動度、電荷、イオンの易動度などを、基準とテスト遺伝子の間で比較するステップが含まれる。“構造”という用語は、核酸やポリペプチドを区別するのに用いることのできるあらゆる物理的特性や配置を意味する。比較ステップを実施するのに用いる方法と装置は、比較することになる物理的特性が何であるかによって異なる。したがってさまざまな方法が考えられる。例えば、シーケンシング装置(アミノ酸とポリヌクレオチドの両方)、電気泳動、質量分析器(アメリカ合衆国特許第6,093,541号、第6,002,127号)、液体クロマトグラフィ、HPLCなどの方法がある。

【0212】

10

20

30

40

50

このような方法を実施するとき、遺伝子またはポリペプチドの“全体または一部”を比較することができる。例えばヌクレオチドのシーケンシングを利用する場合には、プロモータ、イントロン、エキソンを含む1つの遺伝子全体をシーケンシングすること、あるいはその一部だけをシーケンシングして例えばエキソン1、エキソン2などを比較することができる。

【0213】

突然変異誘発

【0214】

本発明による突然変異したポリヌクレオチド配列は、さまざまな目的に役立つ。例えば、そのポリヌクレオチド配列がコードしているポリペプチドに突然変異を起こさせること、ゲノムDNAの機能領域を同定すること、スクリーニング・ライブラリのためのプローブを作ることなどに役立つ。突然変異誘発は、有効な任意の方法にしたがってルーチンとして実施することができる。例えば、オリゴヌクレオチド指定突然変異誘発 (Smith, M., Ann. Rev. Genet., 第19巻、423-463ページ、1985年)、縮重オリゴヌクレオチド指定突然変異誘発 (Hill他、Method Enzymology、第155巻、558-568ページ、1987年)、領域特異的突然変異誘発 (Myers他、Science、第229巻、242-246ページ、1985年; Derbyshire他、Gene、第46巻、145ページ、1986年; Ner他、DNA、第7巻、127ページ、1988年)、リンカー走査突然変異誘発 (McKnightとKingsbury、Science、第217巻、316-324ページ、1982年)、PCRを利用した指定突然変異誘発、回帰的アンサンブル突然変異誘発 (AkinとYourvan、Proc. Natl. Acad. Sci., 第89巻、7811-7815ページ、1992年)、ランダム突然変異誘発 (例えばアメリカ合衆国特許第5,096,815号、第5,198,346号、第5,223,409号)、位置指定突然変異誘発 (例えばWalder他、Gene、第42巻、133ページ、1986年; Bauer他、Gene、第37巻、73ページ、1985年; Craik、Bio Techniques、1985年1月、12-19ページ; Smith他、『遺伝子工学：原理と方法』、プレナム出版、1981年)、ファージ提示突然変異誘発 (例えばLowman他、Biochem., 第30巻、10832-10837ページ、1991年; Ladner他、アメリカ合衆国特許第5,223,409号; Huse、WIPO公開W0 92/06204) などの方法がある。望む配列は、互いにプライマーとなるオリゴヌクレオチドを用いて標的配列を構成することによって作り出すこともできる (Uhlmann、Gene、第71巻、29-40ページ、1988年)。指定突然変異誘発法を実施するには、ポリペプチドの三次元構造を分析し、ポリペプチドの活性に影響を与える突然変異体を容易に作るためのガイドにするとよい。基質-酵素相互作用の部位、またはそれ以外の生物学的に活性な部位も、核磁気共鳴、結晶学、ホトアフィニティラベリングなどの方法によって決まる結晶構造の分析を通じて明らかにすることができる。例えばde Vos他、Science、第255巻、306-312ページ、1992年; Smith他、J. Mol. Biol., 第224巻、899-904ページ、1992年; Wlodaver他、FEBS Lett., 第309巻、59-64ページ、1992年を参照のこと。

【0215】

さらに、遺伝子とその断片のライブラリを用いて遺伝子変異体のスクリーニングと選択を行なうことができる。例えばコード配列ライブラリは、二本鎖DNAをヌクレアーゼで処理する操作を、例えば分子1個につき1回だけ切断が起こる条件下で実施し、二本鎖DNAを変性させ、それを再生して、切断されたさまざまな産物からのセンス/アンチセンス対を含むことのできる二本鎖DNAにし、再生した二本鎖から一本鎖の部分をS1ヌクレアーゼで処理して除去し、得られたDNAを発現ベクターと結合させることによって作り出すことができる。この方法により、発現ライブラリが、“突然変異した”組織選択的遺伝子を含むようにすることが可能である。コード配列の全体またはその一部を使用することができる。

【0216】

ポリヌクレオチドの発現、そのポリヌクレオチドによって産生されるポリペプチド、そのポリペプチドに対する特異的結合パートナー

【0217】

本発明のポリヌクレオチドは、望む目的が何であるかに応じ、試験管内と生体内の多彩

な系で発現させることができる。例えばポリヌクレオチドを発現ベクターに挿入し、望む宿主に導入し、そのポリヌクレオチドによってコードされているポリペプチドを発現させるのに有効な条件下で培養することにより、特異的な結合パートナーを探すことができる。有効な条件には、宿主細胞にポリペプチドを産生させるのに適した任意の培養条件が含まれ、その条件としては、例えば、有効な温度、pH、培地、宿主を培養している培地に対する添加物（例えば発現を増大または誘導するブチレート、あるいはコードしているポリヌクレオチドがdhfr遺伝子に隣接している場合にはメトトレキセートなどの添加物）、シクロヘキシミド、細胞の密度、培養皿などが挙げられる。ポリヌクレオチドは、有効な任意の方法で細胞に導入することができ、方法としては、例えば、裸のDNA、リン酸カルシウム沈降、電気穿孔、注入、DEAE-デキストランを媒介としたトランスフェクション、リポソームとの融合、細胞への取り込みを増大させる薬剤との結合、ウイルスのトランスフェクションなどが挙げられる。本発明のポリヌクレオチドを導入された細胞は、形質転換された宿主細胞である。ポリヌクレオチドを宿主細胞の染色体外に位置させること、あるいは染色体と一体化させることが可能である。ポリヌクレオチドは、安定でも一時的でもよい。発現ベクターは、宿主細胞との適合性を考えて選択する。宿主細胞としては、哺乳動物の細胞（例えばCOS、CV1、BHK、CHO、HeLa、LTK、NIH 3T3）、昆虫の細胞（例えばSf9（*S. フルジペダ*）、ショウジョウバエ）、細菌（例えば大腸菌、連鎖球菌、バチルス菌）、酵母（例えばサッカロミセス、サッカロミセス・セレビジエ）、真菌の細胞、植物細胞、胚性幹細胞または成人の幹細胞（例えばマウスやヒトなどの哺乳動物）、

10

免疫系細胞系、HH（ATCC CRL-2105）、MOLT-4（ATCC CRL-1582）、MJ（ATCC CRL-8294）、SK7（ATCC HB-8584）、SK8（ATCC HB-8585）、HM1（HB-8586）、H9（ATCC HTB-176）、HuT 78（ATCC TIB-161）、HuT 102（ATCC TIB-162）、ジャーカット、

20

B細胞系、B細胞前駆体系、NALM-36、エプスタイン-バー・ウイルスで不死化したB細胞とその他のリンパ球系（形質転換されたBリンパ芽球様細胞）、間質細胞系、骨髄腫、HBM-Noda、WEHI231、

細網内皮細胞、内皮細胞、白血球細胞、マクロファージ、抗原提示細胞、リンパ球、GM-M-1（ATCC CRL-2627）、THP-1（ATCC TIB-202）、HL-60（ATCC CCL-240）、これらの誘導体（例えばこれらの一次細胞系、確立された細胞系）、

腎臓細胞系、293、G-402（ATCC CRL-1440）、ACHN（ATCC CRL-1611）、Vero（ATCC CCL-81）、786-0（ATCC CRL-1932）、769-P（ATCC CRL-1933）、CCD 1103 KIDTr（ATCC CRL-2304）、CCD 1105 KIDTr（ATCC CRL-2305）、Hs 835.T（ATCC CRL-7569）、Hs 926.T（ATCC CRL-7678）、Caki-1（ATCC HTB-46）、Caki-2（ATCC HTB-47）、SW 839（ATCC HTB-49）、LLC-MK2（ATCC CCL-7）、BHK-21（ATCC CCL-10）、MDCK、CV-1（ATCC CRL-1573）、K NRK（ATCC CRL-1569）、NRK-49F（ATCC CRL-1570）、A-704（ATCC HTB-45）などと、確立された腎臓細胞と一次腎臓細胞、

30

膵臓細胞系、インスリノーマ細胞系、INS-H1、MIN6N8、RIN 1046-38、RIN-5AH、RIN-A12、RINm5F、capan-1、capan-2、MIA PaCa-2（ATCC CRL-1420）、PANC-1（ATCC CRL-1469）、AsPC-1（ATCC CRL-1682）、SU-86.86（ATCC CRL-1837）、CFPAC-1（ATCC CRL-1918）、HPAF-II（ATCC CRL-1937）、TGP61（ATCC CRL-2135）とそれ以外のTGP系、SW 1990（ATCC CRL-2172）、Mpanc-96（ATCC CRL-2380）、MS1 VEGF（ATCC CRL-2460）、 β -TC-6（ATCC CRL-11506）、LTPA（ATCC CRL-2389）、266-6（ATCC CRL-2151）、MS1（ATCC CRL-2779）、SVR（ATCC CRL-2280）、NIT-2（ATCC CRL-2364）、 α TC1 クローン9（ATCC CRL-2350）、ATCC CRL-1492、BxPC-3（ATCC CRL-1687）、HPAC（ATCC CRL-2119）、アメリカ合衆国特許第6,110,743号、第5,928,942号、第5,888,816号、第5,888,705号、第5,723,333号などと、確立された膵臓細胞と一次膵臓細胞（例えばHellerstrom他、Diabetes、第28巻、769-776ページ、1979年によるもの）、

40

網膜細胞系、RF/6A（CRL-1780）、ARPE-19（CRL-2302）、ARPE-19/HPV-16（CRL-2502）、Y79（HTB-18）、WERI-Rb-1（HTB-169）、RPE-J（CRL-2240）、SO-Rb50（網膜芽腫細胞系）、RBL、HER-Xho1-CC2、WERI-Rb24（Sery他、J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus、第4巻、212-217ページ、1990年）、WERI-Rb27（Sery他、J. Pediatr. Ophthalmol. Strab

50

ismus、第4巻、212-217ページ、1990年）、HX0-Rb44、胎仔網膜細胞、網膜芽腫細胞、脈絡膜内皮細胞（例えばChor 55）などと、確立された網膜細胞と一次網膜細胞（他の細胞系と方法に関しては、Griege他、Differentiation、第45巻、250-257ページ、1990年；Bernstein他、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.、第35巻、3931-3937ページ、1994年；Howes他、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.、第35巻、342-351ページ、1994年も参照のこと）。

【0218】

発現調節配列は、宿主との適合性と、望む目的が何であるか（例えば、コピー数を多く、量を多く、誘導、増幅、制御された発現）を考慮して同様に選択する。使用可能な他の配列としては、エンハンサー（例えばSV40、CMV、RSVからのエンハンサー）、誘導プロモータ、細胞の種類に対して特異的なエレメント、選択的または特異的な細胞発現が可能な配列が挙げられる。発現を駆動するのに使用できるプロモータとしては、細菌宿主に関しては例えば内在性プロモータ、MMTV、SV40、trp、lac、tac、T7といったプロモータがあり；酵母に関しては α 因子、アルコールオキシゲナーゼ、PGHといったプロモータがある。RNAプロモータを用いてRNA転写産物（例えばT7、SP6）を産生させることができる。例えばMelton他、Polynucleotide Res.、第12巻(18)、7035-7056ページ、1984年；DunnとStudier、J. Mol. Bio.、第166巻、477-535ページ、1984年；アメリカ合衆国特許第5,891,636号；Studier他、Gene Expression Technology, Methods in Enzymology、第85巻、60-89ページ、1987年を参照のこと。さらに、すでに述べたように、翻訳シグナル（イン-フレーム挿入も含む）も含めることができる。

【0219】

形質転換された細胞系の中でポリヌクレオチドが異種遺伝子として発現する場合には、その遺伝子を、その遺伝子が発現するのに効果的な条件下で上記のようにして細胞に導入する。“異種”という用語は、遺伝子が“人の手”で細胞系に導入されたことを意味する。細胞系への遺伝子の導入についてはすでに説明してある。遺伝子を発現しているトランスフェクトされた（または形質転換された）細胞を溶解させること、あるいはその細胞系をそのまま使用することができる。

【0220】

発現とそれ以外の目的で、ポリヌクレオチドは、例えばこの明細書に記載した自然に発生する遺伝子、転写産物、cDNAの中に見いだされるコドンを含むこと、あるいは同じアミノ酸配列に対する縮重コドンを含むことができる。例えば望む宿主中での発現にとって最適な配列になるよう、配列中のコドンを変化させることが望ましい。例えばアメリカ合衆国特許第5,567,600号、第5,567,862号を参照のこと。

【0221】

本発明のポリペプチドは、天然の供給源や、通常の方法で形質転換された宿主細胞（培地または細胞）から得ることができる。例えば、洗剤抽出（例えば非イオン洗剤、トリトンX-100、CHAPS、オクチルグルコシド、Igepal CA-630）、硫酸アンモニウムまたはエタノールによる沈降、酸抽出、陰イオンまたは陽イオン交換クロマトグラフィ、ホスホセルロース・クロマトグラフィ、疎水性相互作用クロマトグラフィ、ヒドロキシアパタイト・クロマトグラフィ、レクチン・クロマトグラフィ、ゲル電気泳動によって得られる。必要に応じてタンパク質が再び折り畳まれるステップを利用し、成熟タンパク質のコンフィギュレーションを完成させることができる。最後に、精製ステップでは高速液体クロマトグラフィ（HPLC）を利用することができる。別の方法は、ポリペプチドをアフィニティ・タグ（フラグ・エピトープ、HAエピトープ、ミック・エピトープ、6×ヒスチジン、マルトース結合タンパク質、キチナーゼなど）とともに組み換えで発現させた後、抗タグ抗体結合アフィニティ・クロマトグラフィによって精製を行なうというものである。

【0222】

本発明は、特異的結合パートナーにも関する。特異的結合パートナーとしては、本発明のポリヌクレオチドによってコードされているポリペプチドに対して特異的な抗体や、本発明のポリヌクレオチドおよびポリペプチドと相互作用する他の結合パートナーが挙げられる。ポリペプチドと結合パートナーの間のタンパク質-タンパク質相互作用は、適切な

方法を用いて明らかにすることができる。そのためには、例えば、タンパク質結合アッセイ（例えば濾過アッセイ、クロマトグラフィなど）、酵母2-ハイブリッド系（FieldsとSong、Nature、第340巻、245-247ページ、1989年）、タンパク質アレイ、ゲル-シフト・アッセイ、FRET（蛍光共鳴エネルギー移動）アッセイなどの方法を用いる。核酸相互作用（例えばタンパク質-DNAまたはタンパク質-RNA）は、例えばアメリカ合衆国特許第6,333,407号と第5,789,538号で行なわれているように、ゲル-シフト・アッセイを利用して評価することができる。

【0223】

抗体（例えばポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、組み換え抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、一本鎖Fab、これらのフラグメント）は、望む任意の方法に従って調製することができる。裸のDNAを投与することにより、抗体と免疫応答も発生させることができる。例えばアメリカ合衆国特許第5,703,055号、第5,589,466号、第5,580,859号を参照のこと。任意の供給源（例えばヤギ、ウサギ、マウス、ニワトリ（例えばIgY；鳥類の宿主の中で抗体を作り、その抗体を卵から回収する方法に関してはDuan、WO 02/9444を参照のこと））からの抗体を使用することができる。あるポリペプチドに対して特異的な抗体とは、そのポリペプチドに含まれる所定のアミノ酸配列を認識する抗体であることを意味する。他の特異的な結合パートナーとしては、例えばアプトマーやPNAが挙げられる。抗体は、特異的なエピトープまたはドメインに対するものを調製できる。

【0224】

抗体はヒト化することもでき、例えばそれを治療に使用する。ヒトの抗体を例えばトランスジェニック・マウスから得る方法は、例えばGreen他、Nature Genet.、第7巻、13ページ、1994年；Lonberg他、Nature、第368巻、856ページ、1994年；Taylor他、Int. Immunol.、第6巻、579ページ、1994年に記載されている。本発明の抗体フラグメント（Fabフラグメント、Fcフラグメント）は、適切な任意の方法で調製することができる。一本鎖抗体も使用することができる。抗体フラグメントの別の形態は、単一の相補性決定領域（CDR）をコードしているペプチドである。CDRペプチド（“最小認識ユニット”）は、興味の対象であるCDRをコードしている遺伝子を構成することによって得られる。

【0225】

この明細書で使用する“抗体”という用語には、完全な分子とその断片（例えばBin1ポリペプチドに存在しているエピトープ決定部に結合できるFab、F(ab')₂、Fv）が含まれる。このような抗体フラグメントは、対応する抗原または受容体と選択的に結合する能力を幾分か保持している。“エピトープ”という用語は、抗原表面にあって抗体のパラトープが結合する抗原決定部を意味する。エピトープ決定部は、通常、分子の化学的に活性な表面基（例えばアミノ酸、糖側鎖）からなり、通常は特別な三次元構造特性と、特別な電荷特性を有する。抗体は、特異的なエピトープまたはポリペプチド・ドメインに対するものを調製するとよい。

【0226】

本発明のポリペプチドと結合する抗体は、免疫抗原となる興味の対象である小さなペプチドを含む完全なポリペプチドまたはその断片を用いて調製することができる。例えば、本発明の組織選択的ポリペプチドのN末端ドメインまたはC末端ドメインに対して特異的に結合する抗体を作ることが望ましかろう。動物を免疫化するのに用いるポリペプチドまたはペプチドは、翻訳されたcDNAに由来するもの、または化学的に合成したものであり、望むのであればそれを担体タンパク質と結合させることができる。免疫化ペプチドに化学的に結合する担体として一般に用いられるのは、スカシガイのヘモシアニン（KLH）、チログロブリン、ウシ血清アルブミン（BSA）、破傷風毒素などである。

【0227】

ポリペプチドの検出方法

【0228】

本発明の遺伝子によってコードされているポリペプチドは、有効な任意の方法で検出すること、可視化すること、測定すること、定量することなどができる。有効な方法として

10

20

30

40

50

は、例えばイムノアッセイ、RIA（ラジオイムノアッセイ）、ELISA（固相酵素免疫検定法）、免疫蛍光、フローサイトメトリー、組織学、電子顕微鏡、光学顕微鏡、インサイチュ・アッセイ、免疫沈降、ウェスタン・ブロットなどが挙げられる。

【0229】

イムノアッセイは、液体の中、または生物学的支持体の上で実施することができる。例えばサンプル（例えば血液、血清、大便、尿、細胞、組織、脳脊髄液、体液など）を固相支持体または担体（例えばニトロセルロース）に接触させること、または固定化すること、あるいは細胞、細胞粒子、可溶性タンパク質を固定化することのできる他の固相支持体に接触させること、または固定化することが可能である。次に、支持体を適切な緩衝液で洗浄し、次いで検出可能な標識の付いた特異的抗体で処理するとよい。次に、緩衝液を用いて固相支持体の2回目の洗浄を行ない、結合しなかった抗体を除去する。次に、固相支持体に結合した標識の量を通常的手段で検出するとよい。

10

【0230】

“固相支持体または固相担体”には、抗原、抗体、あるいはそれ以外の特異的な結合パートナーを結合させることのできるあらゆる支持体が含まれる。支持体または担体としては、ガラス、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、デキストラン、ナイロン、アミラーゼ、天然セルロース、修飾したセルロース、ポリアクリルアミド、マグネタイトなどが挙げられる。支持体材料は、任意の構造的または物理的配置を持つことができる。したがって支持体の配置は、球（例えばビーズ）、または円筒（試験管の内面または棒の外面）が可能である。あるいは表面は、平坦でもよい（例えばシート、テスト片など）。好ましい支持体としては、ポリスチレン・ビーズなどが挙げられる。

20

【0231】

遺伝子ペプチド特異的抗体を検出可能に標識することのできる方法は多数あるが、そのうちの1つの方法は、その抗体を酵素に結合させて酵素イムノアッセイ（EIA）で利用するというものである。例えばVoller, A., 『固相酵素免疫検定法（ELISA）』、1978年、診断の地平線、第2巻、1-7ページ、微生物学学会会友季刊出版、ウォーカーズビル、メリーランド州；Voller, A.他、1978年、J. Clin. Pathol., 第31巻、507-520ページ；Butler, J.E., 1981年、Meth. Enzymol., 第73巻、482-523ページ；Maggio, E.（編）、1980年、『酵素イムノアッセイ』、CRC出版、ボカラトン、フロリダ州を参照のこと。抗体に結合する酵素は、適切な基質（発色性基質が好ましい）と反応して、例えば分光光度計、蛍光計、視覚手段を用いて検出できる化学的部分を発生させるようにする。抗体を検出可能に標識するのに使用できる酵素としては、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、スタフィロコッカスヌクレアーゼ、デルタ-5-ステロイド・イソメラーゼ、酵母のアルコール・デヒドロゲナーゼ、 α -グリセロリン酸デヒドロゲナーゼ、トリオースリン酸イソメラーゼ、セイヨウワサビのペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、アスパラギナーゼ、グルコースオキシダーゼ、 β -ガラクトシダーゼ、リボヌクレアーゼ、ウレアーゼ、カタラーゼ、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、グルコアミラーゼ、アセチルコリンエステラーゼなどが挙げられる。検出は、酵素にとっての発色基質を用いた比色法によって実現することができる。検出は、基質が酵素とどの程度反応したかを、同様にして調製した基準と目視で比較することによって実現することもできる。

30

40

【0232】

検出は、他のさまざまなイムノアッセイのうちの任意のものを用いて行なうこともできる。例えば抗体または抗体フラグメントを放射性標識することにより、ラジオイムノアッセイ（RIA）を利用してペプチドを検出することができる。例えばWeintraub, B., 『ラジオイムノアッセイの原理』、放射性リガンド・アッセイ技術に関する第7教程、エンドクリン学会、1986年3月を参照のこと。放射性同位体は、 γ カウンターやシンチレーション・カウンターなどの手段を使用して、あるいはオートラジオグラフィによって検出することができる。

【0233】

抗体を蛍光化合物で標識することも可能である。蛍光標識した抗体に適切な波長の光を

50

照射すると、蛍光のおかげでその抗体の存在を検出することができる。最も一般的に使用されている蛍光標識化合物は、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、o-フタルアルデヒド。フルオレスカミンである。抗体は、蛍光放出金属（例えばランタニド系列の金属）を用いて検出することもできる。そのような金属は、金属イオン封鎖基（例えばジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）またエチレンジアミン四酢酸（EDTA））を用いて抗体に付着させることができる。

【0234】

抗体は、化学発光化合物と結合させることによって検出可能に標識することができる。次に、化学発光化合物がタグとして付いた抗体の存在を、化学反応を通じて発生する蛍光の存在を検出することによって検出する。有用な化学発光標識化合物の具体例としては、ルミノール、イソルミノール、セロマティック・アクリジニウムエステル、イミダゾール、アクリジニウム塩、シュウ酸エステルがある。

10

【0235】

同様に、生物発光化合物を用いて本発明の抗体を標識することもできる。生物発光は、生物系において見いだされた化学発光の一形態であり、触媒タンパク質が化学発光反応の効率を増大させている。生物発光タンパク質の存在は、ルミネセンスの存在を検出することによって明らかにすることができる。標識のための重要な生物発光化合物は、ルシフェリン、ルシフェラーゼ、エクオリンである。

【0236】

診断

20

【0237】

本発明は、組織選択的遺伝子の検出、評価、決定などを行なうための本発明のポリヌクレオチド、ポリペプチド、特異的結合パートナーを用いて異常の診断、異常に対する感受性の判定を行なう方法と組成物に関する。このような方法では、遺伝子は異常のマーカーとして機能する。それは、例えば突然変異した遺伝子が疾患の直接的な原因である場合；遺伝子が、異常にとって直接的な影響のある別の遺伝子の影響を受けている場合（例えば遺伝子が、直接的な影響のある別の遺伝子と同じシグナル伝達経路の一部である場合）；遺伝子が、異常にとって直接的な影響のある別の遺伝子と染色体上で連鎖しているが物理的に離れている場合などである。他にも多くの場合が考えられる。検出、評価、決定などを行なうには、この明細書の前後に記載してあるように、遺伝子に対して特異的なプローブを用いるとよい。遺伝子の検出および／または評価には任意の方法を用いることができる。例えばポリヌクレオチド、抗体、あるいはこれら以外の特異的結合パートナーを用いて遺伝子の発現を検出する方法を利用する。

30

【0238】

“診断する”という用語は、サンプルが疾患を有するかどうかを明らかにすることを意味する。“異常”は、例えば疾患または病気などの異常なあらゆる状態を意味する。“疾患または異常に対する対象の感受性を明らかにする”とは、対象がそのような疾患または異常になりやすい傾向を持っているかどうかを、その傾向が遺伝子の異常な発現（例えば遺伝子が突然変異している、遺伝子の発現パターンが正常でない、など）に現われることをもとにして判定することを意味する。エピジェネティックな因子、環境因子などの影響を受けたとき、ある疾患に対する傾向または感受性が生じる可能性がある。診断には、（例えば羊水穿刺またはCVサンプリングを通じて）胎児または胚からのサンプルを分析して遺伝子の発現を分析する出生前スクリーニングが含まれる。

40

【0239】

“遺伝子またはポリヌクレオチドの発現を評価する”という表現は、遺伝子が機能している状態を評価することを意味する。その中には、その遺伝子の発現レベルの測定、その遺伝子のゲノム構造の決定、その遺伝子からの転写産物のmRNA構造の決定、その遺伝子によってコードされているポリペプチドの発現レベルの測定などが含まれる。したがって“発現を評価する”という表現には、遺伝子の転写メカニズムと翻訳メカニズムのあらゆる

50

側面を評価することが含まれる。例えばプロモータの欠陥が原因で異常が起こっている場合、あるいはプロモータの欠陥が異常の原因であることが疑われる場合には、遺伝子のプロモータ配列を調べる（例えばシーケンシングまたは制限地図作成）により、あるいは転写産物（例えばRNA）を検出することにより、あるいは翻訳産物（例えばポリペプチド）を検出することにより、サンプルを判定する（すなわち“評価する”）ことができる。そのためには、遺伝子が機能しているかどうかを示す任意の手段を利用できる。例えば、ポリペプチドやポリヌクレオチドのほか、遺伝子の生物学的活性を調べる機能アッセイなどが利用可能である。

【0240】

評価を行なうには、正常な遺伝子（例えば異常と関連していない遺伝子）での結果と比較するのが有効である。どのような比較であるかは、評価をどのようにして行なうかに応じ、ルーチンで決定することができる。例えばサンプルのmRNAのレベルを検出する場合には、正常なサンプル、あるいは異常の影響を受けていないことがわかっている遺伝子のmRNAのレベルが比較対象となる。mRNAの検出法はよく知られており、すでに説明した。検出法としては、例えば、ノーザン・ブロット分析、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、逆転写酵素PCR、RACE PCRなどの方法がある。同様に、ポリペプチドの産生を利用して遺伝子を評価する場合には、正常組織サンプルに含まれるポリペプチド、または発現が異常の影響を受けていないことがわかっている遺伝子からのポリペプチドを対照として用いることができる。これらは、このような方法をどのようにして実施するかのほんのわずかな例である。

10

20

【0241】

本発明の遺伝子とポリペプチドを用いて上記の疾患や症状に関し、同定、検出、ステージ判定、存在の確認、予後予測、治療、研究などができる。本発明は、疾患または疾患感受性に関する遺伝子的基礎を明らかにする方法であって、例えば、本発明の遺伝子と疾患または疾患感受性の関連を明らかにするステップを含む方法に関する。疾患または疾患感受性とヌクレオチド配列の関係としては、例えば、DNAマーカー（例えば遺伝子、VNTR、多型、ESTなど）と特定の疾患状態の間の相関（または関係）を確立（または発見）することなどが挙げられる。関係が明らかになると、DNAマーカーを診断で用いることや、薬剤の標的として用いることができる。遺伝子の任意の領域（例えばエキソン、イントロン、遺伝子間領域など）をDNAマーカー供給源として用いることができる。

30

【0242】

ヒト連鎖地図を構成することにより、遺伝子と疾患または症状の関係を確立することができる。一般に、多型分子マーカー（例えばSTRP、SNP、RFLP、VNTR）がその領域内で同定された後、マーカー間の連鎖と地図上での距離が確立され、次いで表現型と個々のさまざまな分子マーカーの間の連鎖が確立される。地図は、個々のファミリー、選択した集団、患者集団などについて作ることができる。一般に、そのための方法は、疾患に関連するマーカーを同定（例えば疾患と連鎖したファミリーにおける多型を同定）した後、周囲のDNAを分析してその表現型にとって重要な遺伝子を同定する操作を含んでいる。例えばKruglyak他、Am. J. Hum. Genet.、第58巻、1347-1363ページ、1996年；Matise他、Nat. Genet.、第6巻(4)、384-390ページ、1994年を参照のこと。

40

【0243】

疾患に対する治療的介入または予防的介入（例えば薬剤の投与、化学療法、照射など）の効果を評価することは、ドラッグ・デリバリー、臨床医学、薬物動態学における重要な研究である。治療措置または予防措置の評価には、実験段階であれ、すでに臨床応用されている段階であれ、広い応用がある。例えば、臨床試験において対象の状態をモニターすることに、モデル動物を分析し評価することに、疾患の治療と予防が関係するあらゆるシナリオに応用できる。本発明によるポリヌクレオチドの発現プロファイルを分析した結果を、介入の効果を判定し測定するためのパラメータとして用いることができる。異常状態を治療すると何らかの形で発現プロファイルが変化する可能性があり、その変化が、その疾患に対する薬剤の効果を予測する、あるいは示すことになる。プロファイルの変化は、

50

例えば薬剤の毒性、正常レベルへの復帰などを示している可能性がある。したがって本発明は、疾患または疾患感受性を有する対象における治療措置または予防措置（例えば化学療法、照射、抗がん剤、抗体など）をモニターまたは評価する方法であって、例えば、1つ以上の組織選択的遺伝子の発現レベルを検出するステップを含む方法にも関する。対象としては、細胞をベースとしたアッセイ系、ヒトでないモデル動物、ヒト患者などが可能である。検出はこの明細書の前後に記載したようにして行なうことができる。“治療的介入または予防的介入”とは、例えば患者に対する薬剤の投与、手術、照射、化学療法、あるいは疾患の予防、治療、診断を行なうための他の手段を意味する。

【0244】

本発明は、さまざまな目的（例えば診断、治療、研究）のために結合パートナー（例えば抗体）を利用して活性剤を組織（例えば腎臓、脾臓、免疫細胞）に到達させる方法にも関する。そのための方法は、活性剤を組織に到達させる、あるいは投与するため、組織選択的ポリペプチドに対して特異的な結合パートナーに結合した活性剤を、その活性剤を必要としている対象に対して有効量投与するステップを含むことができる。この場合、結合パートナーは、その活性剤を標的組織に特異的に到達させるのに効果的なものにする。

【0245】

任意のタイプの活性剤を結合パートナーと組み合わせて使用することができる。例えば、治療薬、細胞傷害剤、細胞増殖抑制剤、化学療法剤、抗がん剤、抗増殖剤、抗生剤などを用いることができる。化学療法剤としては、例えばDNA相互作用剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、チューブリン相互作用剤、ホルモン剤、ヒドロキシウレア、シスプラチン、シクロホスファミド、アルトレタミン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ドキシソルビシン、エトポシド、テニポシド、パクリタキセル、サイトキサン、2-メトキシ-カルボニル-アミノ-ベンゾイミダゾール、プリカマイシン、メトトレキセート、フルオロウラシル、フルオロデオキシウリジン、CB3717、アザシチジン、フロクスウリジン、メルカピオプリン、6-チオグアニン、ペントスタチン、シタラビン、フルダラビンなどが可能である。薬剤は、画像技術（例えばX線、CT、CAT、MRI、超音波、PET、SPECT、シンチグラフィック法）において有用な造影剤にすることができる。

【0246】

活性剤は、標的に特異的に到達させるのに有効な結合パートナーと任意の方法で結合させることができる。特異的なデリバリーまたは到達とは、薬剤が組織に供給され、他の組織には実質的に供給されないことを意味する。これは、薬剤が毒性を持っていて、組織への特異的到達によって毒性の大部分をその組織に向かわせ、体内の他の組織にはできるだけわずかな効果しか生じないようにすることが可能である場合に特に有効である。活性剤と結合パートナーは、例えば結合パートナーと薬剤の間の化学結合を通じて、あるいは結合剤を通じて直接的に結合（“カップリング”）させることができ、例えば活性剤がリポソームやそれ以外の担体の中に存在していて、結合パートナーをリポソームの表面と結合させる場合には、より直接的でない結合にすることができる。そのような場合、結合パートナーは、組織選択的ポリペプチドに結合できるような向きにする（例えば細胞表面に露出させること）ことができる。DNAを細胞表面の受容体を通じて標的に到達させる方法は、例えばアメリカ合衆国特許第6,339,139号に記載されている。

【0247】

薬剤の同定法

【0248】

本発明は、組織選択的遺伝子を変化させる薬剤の同定方法と、その薬剤そのものにも関する。薬剤を用いることにより、遺伝子によってコードされているポリペプチドの生物学的活性、または遺伝子そのものを変化させることができる。遺伝子またはその産物を調節する薬剤は、さまざまな環境で有効である。そのような薬剤には、遺伝子に関連する疾患を治療または予防する医薬と、組織や細胞の機能を変化させる研究用試薬が含まれる。

【0249】

薬剤の同定方法は、一般に、薬剤、その転写産物、その翻訳産物、これら以外の標的の

いずれかを遺伝子と接触させるステップと、次いでその薬剤が標的を“変化させる”かどうかを評価するための測定を行なうステップを含んでいる。利用するこの特別な方法は、多数の因子に依存することになる。因子としては、例えば、標的（すなわち遺伝子であるか、その遺伝子によってコードされているポリペプチドであるか）、環境（例えば試験管内であるか生体内であるか）、薬剤の組成などが挙げられる。

【0250】

組織選択的遺伝子の発現を変化させるための方法は、例えば、遺伝子（例えば細胞集団の中の遺伝子）をテストする薬剤と接触させる操作を、テストするその薬剤が組織選択的遺伝子の発現を変化させるのに有効な条件下で実施するステップと、テストするその薬剤がその遺伝子を変化させるかどうかを明らかにするステップのうちの1つ以上を有効な任意の順番で含むことができる。薬剤は、組織選択的遺伝子の発現を任意のレベルで変化させることができる。例えば、細胞内における（例えばプロモータを変化させることによる）転写のレベル、および／または翻訳のレベル、および／または核酸の持続性（例えば分解、安定性など）のレベルで変化させることが可能である。

10

【0251】

ポリペプチドの生物学的活性を変化させるための方法は、例えば、ポリペプチド（例えば細胞内のポリペプチド、ライセート中のポリペプチド、単離されたポリペプチド）をテストする薬剤と接触させる操作を、テストするその薬剤がそのポリペプチドの生物学的活性を変化させるのに有効な条件下で実施するステップと、テストするその薬剤がその生物学的活性を変化させるかどうかを明らかにするステップのうちの1つ以上を有効な任意の

20

【0252】

遺伝子またはポリペプチドをテストする薬剤と接触させるには、発現または生物学的活性を機能的に制御するための位置に薬剤を置くのに適切な任意の方法および／または手段を利用することができる。機能的に制御するとは、薬剤がその生理学的効果を何らかの作用メカニズムを通じて及ぼしうることを意味する。方法および／または手段の選択は、薬剤の性質と、遺伝子またはポリペプチドが存在する環境の状態とタイプ（例えばライセート中にある、単離されている、細胞集団の中にある（試験管内、生体内、移植臓器など））によって異なる可能性がある。例えば細胞集団が試験管内の細胞培養物である場合には、薬剤を培地に直接添加することによって薬剤を細胞と接触させることができる。薬剤が水性媒体に容易に溶けない場合には、薬剤をリポソームまたは別の親脂性担体の中に組み込んだ後、細胞培養物に投与するとよい。接触を容易にするには、薬剤を担体、デリバリー分子、複合体に組み込むこと、注射すること、輸液することなどが可能である。

30

【0253】

薬剤は、ポリペプチドの部分のうちでそのポリペプチドを変化させるのに有効な任意の部分に向けること、または到達させることが可能である。例えば薬剤（抗体や小分子など）は、ポリペプチドの細胞表面、露出した領域、細胞外領域、リガンド結合領域、機能領域などに向けることができる。薬剤は、細胞内の領域やドメイン（例えばポリペプチドが細胞内または膜内の結合パートナーと結合または相互作用する領域）に向けることもできる。

40

【0254】

薬剤を投与して望む場所に到達させた後、テストするその薬剤が発現または生物学的活性を変化させるかどうかを明らかにするとよい。変化は、質的な変化でも量的な変化でもよく、例えばその量または質の増加、容易化、促進、上方調節、刺激、活性化、増幅、増大、誘導、低下、下方調節、減少、少数化、削減などが可能である。変化する量はどれだけでもよい。例えば、1%、5%、10%、50%、75%、1倍、2倍、5倍、10倍、100倍などが可能である。発現を変化させるとは、例えば、テストする薬剤が発現に影響を与えることを意味する。例えば、転写量に影響を与える、RNAのスプライシングに影響を与える、RNAからポリペプチドへの翻訳に影響を与える、RNAまたはポリペプチドの安定性に影響を与える、RNAのポリアダニル化またはそれ以外のプロセッシングに影響を与える、転写後また

50

は翻訳後のプロセシングに影響を与えるなどを意味する。生物学的活性を変化させるとは、例えば、ポリペプチドの機能的活性を、薬剤が存在していない状態での正常な活性と比べて変化させることを意味する。この効果としては、増加、減少、阻止、抑制、促進などが挙げられる。

【0255】

テストする薬剤は、任意の分子組成のものが可能である。例えば化合物、生体分子（例えばポリペプチド、脂質、核酸（例えばアンチセンス）、炭水化物、抗体、リボザイム、二本鎖RNA、アプタマー）などが可能である。例えば変化させるポリペプチドが細胞表面の分子である場合には、テストする薬剤は、そのポリペプチドを特異的に認識して例えばそのポリペプチドを内部化することにより、細胞表面でそのポリペプチドが下方調節されるような抗体にするとよい。このような効果は永続的ではないが、下方調節効果が続くには抗体が存在している必要がある可能性がある。抗体を利用し、ライセートまたはそれ以外の無細胞形態の中にあるポリペプチドの生物学的活性を変化させることもできる。

10

【0256】

GPCRポリペプチドを分析するための細胞をベースとした別のテスト系が、Marcheseらによってまとめられている（1999年、Trends in Pharmacol. Sci., 第20巻、370-375ページ）。そのようなテスト系としては、いわゆる“リガンド・スクリーニング・アッセイ”が挙げられる。例えば酵母細胞では、フェロモン受容体を本発明によるGPCRで置き換えることができる。テスト物質が受容体に及ぼす効果は、ヒスチジンの合成が変化することによって、すなわち無ヒスチジン培地の中で増殖させることによって明らかにすることができる。さらに、本発明の核酸をトランスフェクトした細胞を用いることにより、テスト物質が、例えばアレスチン-GFP-融合タンパク質の検出可能なアレスチンの転位に関与しているかどうかを分析することができる。また、テスト物質が、GPCRを通じたアフリカツメガエルの黒色素胞の分散または凝集に関与しているのかも分析することができる。別のテスト系では、普遍的アダプターGタンパク質であるGアルファ6を使用する。このGアルファ6は、Ca^{sup.2+}を動員する機能がある。他のスクリーニング・テスト系は、Lemer他、前掲文献；W0 96/41169；アメリカ合衆国特許第5,482,835号；W0 99/06535；ヨーロッパ特許第0,939,902号；W0 99/66326；W0 98/34948；ヨーロッパ特許第0,863,214号；アメリカ合衆国特許第5,882,944号、第5,891,641号に記載されている。

20

【0257】

治療法

30

【0258】

本発明の選択的ポリヌクレオチド、ポリペプチド、ならびにこれらに対する特異的結合パートナーは、治療に応用すること、特にこの明細書に記載した疾患や症状の治療に用いることができる。有用な方法としては、（例えばポリペプチドに対する特異的結合パートナーを利用した）免疫療法、（例えば選択的ポリペプチド、またはそのようなポリペプチドをコードしている裸のDNAを利用した）ワクチン接種、タンパク質またはポリペプチドの置換療法、遺伝子療法（例えば、生殖細胞系の修正、アンチセンス）などが挙げられる。

【0259】

さまざまな免疫療法を利用することができる。例えば組織特異的抗原を特異的に認識する無標識の抗体を利用し、身体ががんその他の疾患組織を破壊または攻撃するのを促進すること、下方調節を起こさせること、相補体を通じた溶解を起こさせること、（例えば乳がんを治療するのにc-erbB-2抗体がどのように用いられるかと同じように）抗原を提示する標的細胞の増殖を抑制することなどができる。さらに、放射性核種やそれ以外のエネルギー放出体、毒素（例えばリシン、外毒素A（ETA）、ジフテリア）、細胞傷害剤または細胞増殖抑制剤、免疫調節剤、化学療法剤などを抗体に標識する、あるいは結合させることにより、その抗体の毒性効果を増大させることができる。例えばアメリカ合衆国特許第6,107,090号を参照のこと。

40

【0260】

50

抗体またはそれ以外の特異的結合パートナーを第2の分子（例えば細胞傷害剤）と結合させ、その第2の分子を組織-抗原ポジティブ細胞に到達させることが可能である（DeVita, Jr., V.T.他編、『がん：腫瘍学の原理と実践』、第4版、1993年、J.B.リピンコット社、フィラデルフィアの中のVitetta, E.S.他による「免疫毒性療法」、2624-2636ページ）。細胞傷害剤の具体例としては、代謝拮抗剤、アルキル化剤、アントラシクリン、抗生剤、抗有糸分裂剤、放射性同位体、化学療法剤などが挙げられる。細胞傷害剤のさらに別の具体例としては、リシン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、タキソール、臭化エチジウム、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ジヒドロキシアントラシンジオン、アクチノマイシンD、1-ジヒドロテストステロン、ジフテリア毒素、スードモナス外毒素（PE）A、PE40、アブリン、延長因子-2、グルココルチコイドなどが挙げられる。治療薬を抗体に結合させる方法はよく知られている。

10

【0261】

ポリヌクレオチドとポリペプチドは、免疫療法に加え、例えば機能、発現（例えば治療薬としてのアンチセンス）、アセンブリーなどを阻害する化合物を用いた非免疫療法の用途における標的として使用することができる。遺伝子の発現が疾患に関与している場合には、その遺伝子を試験管内と生体内で沈黙させるのに（それだけでなく、他の目的、例えば細胞の増殖経路を変化させるために遺伝子の機能を明らかにするなどの目的にも）RNA干渉を利用することができる。例えばSharpとZamore、Science、第287巻、2431-2433ページ、2001年；Grishok他、Science、第287巻、2494ページ、2001年を参照のこと。

20

【0262】

治療薬のデリバリーは、有効な任意の方法で実現することができる。例えば、リポソーム、ウイルス、プラスミド・ベクター、細菌デリバリー系、経口投与、全身投与などの方法がある。本発明の治療薬は、任意の形態で効果的な任意の経路で投与することができる。例えば、経口、非経口、腸、腹腔内、局所、経皮（例えば標準的な任意のパッチを用いる）、静脈内、眼、鼻、局部、非経口（例えばエーロゾル、吸入、皮下、筋肉内、口、舌下、直腸、膣、動脈内、鞘内）などに投与する。治療薬は、単独で、あるいは活性または不活性な任意の成分と組み合わせて投与することができる。

【0263】

本発明は、治療薬そのものに加え、組織選択的遺伝子の発現が変化した疾患の治療法であって、例えば、その遺伝子の発現を調節するのに有効な治療薬および／またはその疾患を治療するのに有効な治療薬を必要としている対象に対してその治療薬を投与するステップを含む方法にも関する。“治療する”という用語は通常の意味で使用し、例えば、病状、疾患、異常と闘うこと、あるいは病状、疾患、異常を軽減、低減、緩和、改善することを目的として対象の管理またはケアを行なうことを意味する。“発現が変化した”という表現は、疾患が、遺伝子の突然変異または遺伝子（または対応する産物）の正常な機能に影響を与える何らかの変化と関係していることを意味する。したがって発現は、例えば転写、翻訳、スプライシング、mRNAまたはタンパク質産物の安定性、遺伝子産物の活性、異なる発現などを意味する。

30

【0264】

疾患を“治療する”あらゆる薬剤を用いることができる。そのような薬剤として、組織選択的遺伝子の発現を調節する薬剤が可能である。発現は、すでに述べたように、例えば転写、翻訳、スプライシング、mRNAまたはタンパク質産物の安定性、遺伝子産物の活性、異なる発現などを意味する。例えば病状が遺伝子産物の完全に欠如した結果である場合には、対象に遺伝子産物を投与することは、疾患を治療し、遺伝子の発現を調節することであると言えよう。他の多くの状況が考えられる。例えば、遺伝子が異常に発現した場合や、治療薬が異常な発現を調節してその正常な発現パターンを回復させる場合である。

40

【0265】

アンチセンス

【0266】

50

アンチセンス・ポリヌクレオチド（例えばRNA）も本発明のポリヌクレオチドから調製することができる。アンチセンス・ポリヌクレオチドにはさまざまな用途がある。例えばインサイチュ・ハイブリダイゼーション、治療、位置を指定した突然変異（生体内、トライブレックスなど）を目的として、そのアンチセンス・ポリヌクレオチドがコードしているポリペプチドの発現を調節して例えばその発現を抑制することができる。アンチセンスの投与や設計に関するガイドとしては、例えばアメリカ合衆国特許第6,200,960号、第6,200,807号、第6,197,584号、第6,190,869号、第6,190,661号、第6,187,587号、第6,168,950号、第6,153,595号、第6,150,162号、第6,133,246号、第6,117,847号、第6,096,722号、第6,087,343号、第6,040,296号、第6,005,095号、第5,998,383号、第5,994,230号、第5,891,725号、第5,885,970号、第5,840,708号を参照されたい。アンチセンス・ポリヌクレオチドは、発現制御配列と機能的にリンクさせることができる。カチオン性リポソームを含む細胞培養物の中では全長が約35塩基対のものをを用いて細胞への取り込みが容易になるようにすることができるが、生体内で使用するにはそれよりも短い（例えば25ヌクレオチドの）オリゴヌクレオチドを投与することが好ましい。

【0267】

アンチセンス・ポリヌクレオチドは、例えば生体内または試験管内での安定性を増大させる、ヌクレアーゼに抵抗性を与える、取り込みを調節する、細胞の分布と区画化を調節するなどの目的で、ヌクレオチド相互の間に、自然にはなく発生した修飾されたヌクレオチドやリンク（例えば修飾されたリン酸-糖骨格；修飾されたホスホン酸メチル、ホスホロチオ酸、ホスホロジチオ酸結合；修飾された2'-0-メチルリボース糖単位）を含むことができる。すでに述べたものも含め、従来技術で知られている有効な任意のヌクレオチドまたは修飾を利用することができる。その具体例は、アメリカ合衆国特許第6,133,438号、第6,127,533号、第6,124,445号、第6,121,437号、第5,218,103号（例えばヌクレオチドチオホスホロアミダイト）、第4,973,679号；『オリゴヌクレオチドとアナログ、実際的方法』、Eckstein（編）、IRL出版、オックスフォード、1991年の中のSproat他、「2'-0-メチルオリゴリボヌクレオチド：合成と応用」、49-86ページ；Iribarren他、「アンチセンス・プローブとしての2'-0-アルキルオリゴリボヌクレオチド」、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、1990年、第87巻、7747-7751ページ；Cotton他、「試験管内におけるU7 snRNP依存mRNAのプロセシング事象の阻害剤としての2'-0-メチル、2'-0-エチルオリゴリボヌクレオチドとホスホロチオ酸オリゴデオキシリボヌクレオチド」、Nucl. Acids Res.、1991年、第19巻、2629-2635ページに開示されている。

【0268】

アレイ

【0269】

本発明は、組織選択的遺伝子またはその遺伝子によってコードされるポリペプチドがサンプル中でどのように発現するかを検出するため、ポリヌクレオチド・プローブと特異的結合パートナー（例えば抗体）が秩序正しく並んだアレイであって、固体支持体に付着した1つ以上のポリヌクレオチド・プローブまたは特異的結合パートナーを含んでおり、各プローブが、組織選択的遺伝子、またはあるポリペプチドに対して特異的な特異的結合パートナーになっているアレイにも関する。

【0270】

“秩序化されたアレイ”という表現は、プローブが同定可能なパターンに、あるいは位置がわかるパターンに配置されていることを意味する。具体的には、アメリカ合衆国特許第6,156,501号、第6,077,673号、第6,054,270号、第5,723,320号、第5,700,637号、W0 99/19711、W0 00/023803に開示されているアレイが挙げられる。プローブは、有効な任意の方法で固体支持体に付着させる。例えばプローブは、そのプローブを基板上で重合させることによって、あるいはプローブを基板に付着させることによって固体支持体に結合させることができる。付着は、共有結合、静電的結合、非共有結合、疎水結合、親水結合、配位結合、吸着、吸収、極性結合などによることが可能である。繊維または中空フィラメントをアレイで使用する場合には、プローブを中空の穴に満たすこと、プローブを固体フィ

ラメントに吸収させること、プローブを穴の表面に付着させることなどが可能である。プローブは、すでに説明したように、有効な任意のサイズ、任意の配列、任意の組成などにすることができる。

【0271】

トランスジェニック動物

【0272】

本発明は、組織選択的遺伝子とそのホモログを含むトランスジェニック動物にも関する。(トランスジェニック動物の作り方ならびに関連する組み換え技術は通常と同じであり、例えば『トランスジェニック動物の技術』、Pinkert他、第2版、アカデミック・プレス、2002年に記載されている。)そのような遺伝子としては、あとで詳しく説明するように、機能が破壊された遺伝子、突然変異した遺伝子、異所性発現した遺伝子、選択的に発現した遺伝子、誘導可能な遺伝子、調節可能な遺伝子などが挙げられる。トランスジェニック動物は、適切な任意の技術または方法(例えば相同的組み換え、突然変異誘発(例えばENU, Rathkolb他、Exp. Physiol., 第85巻(6)、635-644ページ、2000年)、テトラサイクリン調節遺伝子発現系(例えばアメリカ合衆国特許第6,242,667号))に従って作り出すことができる。この明細書で用いる“遺伝子”という用語には、1つの遺伝子のあらゆる部分、すなわち調節配列、プロモータ、エンハンサー、エキソン、イントロン、コード配列などが含まれる。構造体または導入遺伝子に存在する核酸は、自然に発生した野生型のもの、多型のもの、突然変異したものが可能である。動物がヒトでない動物である場合には、そのホモログを代わりに用いることができる。トランスジェニック動物は、この明細書に記載した組織(例えば脾臓、腎臓、免疫細胞)のどこかに構造上および/または機能上の欠陥を有する可能性と、この明細書に記載した関連する異常または疾患のいずれかに対する感受性を有する可能性がある。

【0273】

この延長線上で、本発明のポリヌクレオチドを利用し、機能が破壊された1個以上の組織選択的遺伝子またはそのホモログ(例えばマウスを用いる場合にはマウスのホモログ)をゲノムに含むトランスジェニック動物(例えばヒトでない動物)を作り出すことができる。“機能破壊”または“機能が破壊された”という表現は、遺伝子が生物学的に活性な産物を発現しないことを意味する。その場合、その遺伝子によってコードされている少なくとも1つの活性が実質的に欠如している可能性がある。ポリペプチドの発現が実質的にない可能性、すなわちほとんど検出できない程度の量しかポリペプチドが産生されない可能性がある。ポリペプチドは産生させることもできるが、活性の欠けたもの、例えば遺伝子産物のアミノ末端部分だけが産生されたものになる。

【0274】

トランスジェニック動物は、1個以上の細胞を含むことができる。操作された遺伝子が実質的にすべての細胞に含まれている場合には、“操作された遺伝子がゲノムに含まれた”トランスジェニック動物と呼ぶことができる。これは、この動物の内在性遺伝子座が変化し、実質的にすべての細胞がそのような変化を含んでいることを示している。

【0275】

遺伝子の機能破壊は、有効な任意の方法で実現することができる。例えば、停止コドン(例えば触媒ドメイン、リガンド結合ドメインなどが欠けているため)生物学的に不活性にすること、プロモータまたはそれ以外の調節配列のスイッチを切ったり遺伝子の転写を減少させるような突然変異をそのプロモータまたは調節配列に導入すること、遺伝子を不活性化させる(例えば生物学的に活性なポリペプチドの産生を中断させる、あるいはプロモータまたはそれ以外の転写メカニズムを中断させる)外来性配列をその遺伝子に導入すること、遺伝子からの配列を欠失させることなどによる。機能が破壊された遺伝子を持つトランスジェニック動物の具体例はよく知られており、例えばアメリカ合衆国特許第6,239,326号、第6,225,525号、第6,207,878号、第6,194,633号、第6,187,992号、第6,180,849号、第6,177,610号、第6,100,445号、第6,087,555号、第6,080,910号、第6,069,297号、第6,060,642号、第6,028,24

4号、第6,013,858号、第5,981,830号、第5,866,760号、第5,859,314号、第5,850,004号、第5,817,912号、第5,789,654号、第5,777,195号、第5,569,824号に記載されている。機能破壊が含まれたトランスジェニック動物は、“ノックアウト”動物と呼ぶこともできる。というのも、その遺伝子の生物学的活性が“ノックアウト”されているからである。ノックアウトは、ホモでもヘテロでもよい。

【0276】

機能が破壊された遺伝子やそれ以外の遺伝子突然変異に関し、相同的組み換え技術が特に興味深い。というのも、その技術によってゲノムの特定の部位を標的とすることができるからである。相同的組み換え法を利用すると、遺伝子の特異的に不活性化すること、特定の突然変異を導入すること、外来性配列を特定の部位に導入することができる。この方法は従来技術でよく知られており、例えば上記の特許に記載されている。Robertson、Bio 1. Reproduc.、第44巻(2)、238-245ページ、1991年も参照のこと。一般に、遺伝子工学は胚性幹(ES)細胞またはそれ以外の多能細胞系(例えば成人の幹細胞、EG細胞)において実施され、遺伝子を改変された細胞(または核)を用いて1つの生物全体を作り出す。核移植は、相同的組み換え技術と組み合わせて利用することができる。例えばポジティブ-ネガティブ選択法を利用してマウスES細胞において遺伝子座を破壊することができる(例えばMansour他、Nature、第336巻、348-352ページ、1988年)。この方法では、標的とする遺伝子の一部を含むターゲティング・ベクターを構成するとよい。選択マーカー(例えばネオマイシン抵抗性遺伝子)をターゲティング・ベクター内に存在しているエキソンに導入してそのエキソンを破壊することができる。このベクターを再びES細胞のゲノムと組み換えると、遺伝子の機能が破壊される。細胞内にベクターが存在していることは、ネオマイシン抵抗性の発現から判定することができる。アメリカ合衆国特許第6,239,326号を参照のこと。機能が破壊された遺伝子を少なくとも1つ有する細胞を用いてキメラ動物や生殖系列動物(例えば操作した遺伝子を含む体細胞および/または生殖細胞を有する動物)を作ることができる。ホモのノックアウト動物は、ヘテロなノックアウト動物を交配させることによって得ることができる。アメリカ合衆国特許第6,225,525号を参照のこと。

【0277】

本発明は、標的組織内でコード配列を発現させるのに有効な発現制御配列と機能上関連した組み換えによる組織選択的核酸(とそのホモログ)がゲノムに含まれた非ヒト・トランスジェニック動物にも関する。このようなトランスジェニック動物は、“ノックイン”動物と呼ぶこともできる。というのも、外来性遺伝子が、ゲノムの中に安定に導入されているからである。“機能上関連した”とは、この明細書全体を通じて用いられる意味を持っており、別の核酸と機能的に関係のある位置にあることを意味する。上に説明したように、ある遺伝子が発現制御配列と機能上関連しているとは、その遺伝子(例えばコード配列)が発現制御配列(例えばプロモータ)と組み合わせさせてコード配列の転写と翻訳を容易にすることを意味する。上に説明したように、“ゲノム”という用語は、細胞のゲノムが改変されていることを意味する。この場合、組み換え遺伝子が動物のゲノムに安定な状態で統合されている。発現制御配列と機能上関連している核酸(例えばコード配列)は、構造体または導入遺伝子と呼ぶこともできる。

【0278】

目的に応じ、あらゆる発現制御配列を用いることができる。例えば選択的に発現させたい場合には、その発現を制限する発現制御配列を選択するとよい。そのような発現制御配列としては、組織特異的プロモータまたは細胞特異的プロモータ、イントロン、エンハンサーなどが挙げられる。細胞特異的な発現または組織特異的な発現をさせるさまざまな方法に関しては、アメリカ合衆国特許第6,215,040号、第6,210,736号、第6,153,427号を参照のこと。そのような方法として内在性プロモータがある。すなわち、コード配列を自身のプロモータと機能上関連した状態にするとよい。誘導性プロモータや調節可能なプロモータも利用することができる。

【0279】

本発明は、機能が破壊された遺伝子と、ゲノムに安定に統合された導入遺伝子とを含む

トランスジェニック動物にも関する。このような動物は、これまでに説明した方法やこれから説明する方法のうちの任意のものを組み合わせて構成することができる。このような動物には、上記のあらゆる用途がある。例えば、正常な遺伝子をノックアウトしたり、正常な遺伝子を突然変異した遺伝子で置換したりするのに用いられる。導入遺伝子を内在性遺伝子座に統合し、機能破壊と“ノックイン”が同じステップで行なわれるようにすることができる。

【0280】

トランスジェニック動物は、上記の方法に加え、公知の方法で作ることもできる。例えば、組み換え遺伝子を1細胞胚の前核に前核注入する方法、人工酵母の染色体を胚性幹細胞に組み込む方法、遺伝子ターゲティング法、胚性幹細胞法、クローニング法、核移植法などによる。アメリカ合衆国特許第4,736,866号、第4,873,191号、第4,873,316号、第5,082,779号、第5,304,489号、第5,174,986号、第5,175,384号、第5,175,385号、第5,221,778号；Gordon他、Proc. Natl. Acad. Sci.、第77巻、7380-7384ページ、1980年；Palmiter他、Cell、第41巻、343-345ページ、1985年；Palmiter他、Ann. Rev. Genet.、第20巻、465-499ページ、1986年；Askew他、Mol. Cell. Bio.、第13巻、4115-4124ページ、1993年；Games他、Nature、第373巻、523-527ページ、1995年；ValanciusとSmithies、Mol. Cell. Bio.、第11巻、1402-1408ページ、1991年；Stacey他、Mol. Cell. Bio.、第14巻、1009-1016ページ、1994年；Hasty他、Nature、第350巻、243-246ページ、1995年；Rubinstein他、Nucl. Acid Res.、第21巻、2613-2617ページ、1993年；Cibelli他、Science、第280巻、1256-1258ページ、1998年も参照のこと。組み換え酵素除去系に関するガイドとしては、例えばアメリカ合衆国特許第5,626,159号、第5,527,695号、第5,434,066号を参照のこと。Orban, P.C.他、「トランスジェニック・マウスにおける組織特異的、部位特異的なDNA組み換え」、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、第89巻、6861-6865ページ、1992年；O'Gorman, S.他、「哺乳動物における組み換え酵素を通じた遺伝子の活性化と部位特異的の一体化」、Science、第251巻、1351-1355ページ、1991年；Sauer, B.他、「哺乳動物のゲノムに組み込まれたloxP含有DNA配列におけるCreで促進した組み換え」、Polynucleotides Research、第17巻(1)、147-161ページ、1989年；Gagneten, S.他、Nucl. Acids Res.、第25巻、3326-3331ページ、1997年；XiaoとWeaver、Nucl. Acids Res.、第25巻、2985-2991ページ、1997年；Agah, R.他、J. Clin. Invest.、第100巻、169-179ページ、1997年；Barlow, C.他、Nucl. Acids Res.、第25巻、2543-2545ページ、1997年；Araki, K.他、Nucl. Acids Res.、第25巻、868-872ページ、1997年；Mortensen, R.N.他、Mol. Cell. Biol.、第12巻、2391-2395ページ、1992年（G418エスカレーション法）；Lakhani, P.P.他、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、第94巻、9950-9955ページ、1997年（“ヒットエンドラン”）；WestphalとLeder、Curr. Biol.、第7巻、530-533ページ、1997年（トランスポゾンによって生まれた“ノックアウト”と“ノックイン”）；Templeton, N.S.他、Gene Ther.、第4巻、700-709ページ、1997年（効率的な遺伝子ターゲティング法であり、例えば選択マーカーなしに相同的組み換えイベントを高頻度で起こすことができる）；PCT国際公開W 0 93/22443（機能破壊）も参照のこと。

【0281】

本発明のポリヌクレオチドは、ヒト以外のあらゆる動物に導入することができる。例えば、マウス（Hogan他、『マウス胚の操作；実験室マニュアル』、コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリー、コールド・スプリング・ハーバー、ニューヨーク、1986年）、ブタ（Hammer他、Nature、第315巻、343-345ページ、1985年）、ヒツジ（Hammer他、Nature、第315巻、343-345ページ、1985年）、家畜、ラット、霊長類に導入可能である。例えばChurch、Trends in Biotech.、第5巻、13-19ページ、1987年；Clark他、Trends in Biotech.、第5巻、20-24ページ、1987年；DePamphilis他、BioTechniques、第6巻、662-680ページ、1988年も参照のこと。トランスジェニック動物は、アメリカ合衆国特許第5,994,618号に記載されている方法で作製し、この明細書に記載されているあらゆる用途に用いることができる。

【0282】

データベース

【0283】

本発明は、電子的形態になった本発明のポリヌクレオチド、ポリペプチドなどにも関するものであり、その中には、そのような配列またはその断片、eコマース関連手段などを含むコンピュータ可読媒体（例えばフラット・ファイルまたは階層式ファイルなどの適切な任意の形式で記憶された磁気媒体、光媒体など）が含まれる。その延長線上で、本発明は、コンピュータ可読媒体から核酸配列および／またはポリペプチド配列を回収する方法であって、例えば、細胞または遺伝子の発現プロファイル（例えばこの明細書に記載したように、その遺伝子が組織の中で異なった発現をしていることを特定するプロファイル）を選択するステップと、異なった発現をしているその核酸またはポリペプチドを回収するステップのうちの1つ以上を有効な任意の順番で含む方法に関する。 10

【0284】

“遺伝子発現プロファイル”は、所定の遺伝子が発現する（すなわち転写および／または翻訳される）組織や細胞などのリストを意味する。“細胞発現プロファイル”は、特定のタイプの細胞で発現する遺伝子を意味する。プロファイルは、遺伝子が発現する組織のリストにすることが可能であるが、追加情報も含むことができる。追加情報としては、発現レベル（例えば対照遺伝子と比較した量、または対照遺伝子で規格化した量）や、時間的発現（例えば細胞周期または発生プログラムのどの時点で発現するか）、空間的発現に関する情報がある。“遺伝子または細胞の発現プロファイルを選択する”という表現は、どのタイプの遺伝子発現パターンまたは細胞発現パターンを回収しようとするのかをユーザーが決定することを意味する。ユーザーは、例えば、遺伝子が組織内で異なった発現をすること、あるいは遺伝子が血液中では発現しないが脾臓では発現していなくてはならないことを知っている必要がある可能性がある。任意の発現パターンを選択することができる。選択は、有効な任意の方法で行なうことができる。一般に、“選択”は、ユーザーが遺伝子発現プロファイルのデータベースを検索するのに用いる質問を作るプロセスを意味する。回収ステップは、選択ステップにおいて作った質問に対応する結果をデータベース内で検索する操作を含んでいる。適切な任意のアルゴリズムを利用して検索を行なうことができる。アルゴリズムとしたは、一致を探すアルゴリズムや、質問とデータの最適化を実行するアルゴリズムなどがある。データベースは、適切なコンピュータ可読形式にされて適切な記憶媒体に記憶されている情報である。結果が回収されると、適切な形式（例えばHTML形式）で表示することができる。 20 30

【0285】

例えばユーザーは、脾臓または腎臓で異なった発現をする遺伝子を同定することに興味を持っている可能性がある。ユーザーは、そのような遺伝子が末梢血リンパ球で発現していない限りは、他の組織でわずかに発現するかどうかには関心を持つ必要がない。データベースから望む遺伝子発現プロファイルまたは細胞発現プロファイルを有する遺伝子セットを回収するため、ユーザーが質問を作る。質問をシステムに入力すると、検索アルゴリズムによってデータベースが検索され、結果が回収される。

【0286】

広告、ライセンスなどの方法

【0287】

本発明は、本発明による遺伝子、ポリヌクレオチド、特異的結合パートナー、抗体などに関する広告、ライセンス、販売、購入、斡旋などの方法にも関する。その方法は、例えば組織選択的なポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列、あるいはそれに対して特異的な抗体を、印刷された媒体またはコンピュータ可読媒体（例えばウェブまたはインターネット上）に表示するステップや、その遺伝子、ポリペプチド、抗体を購入したいという申し出を受けるステップを含むことができる。

【0288】

その他

【0289】

10

20

30

40

50

本発明によるポリヌクレオチド、ポリペプチド、抗体、特異的結合パートナーなどは単離することができる。“単離された”という用語は、材料が、元の環境または自然界には見いだされないような形態（例えばより濃縮されている、より精製されている、要素から分離されているなど）になっていることを意味する。単離されたポリヌクレオチドとしては、例えば生きた動物に見いだされる染色体DNAから分離された配列（例えば完全な1つの遺伝子、転写産物、cDNA）を含むポリヌクレオチドが挙げられる。このポリヌクレオチドは、ベクターの一部であってもよいし、（特異的遺伝子ターゲティングによって、あるいは正常な位置以外の位置にランダムに統合することによって）染色体に挿入することもできる。さらに、自然環境で見いだされるのとは異なった形態で単離することもできる。本発明のポリヌクレオチド、ポリペプチドなどは、実質的に精製された状態にすることもできる。実質的に精製されたとは、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドが分離され、他のポリヌクレオチドまたはポリペプチドから本質的に遊離していること、すなわちポリヌクレオチドまたはポリペプチドが主要な活性構成要素であることを意味する。ポリヌクレオチドは、組み換え分子であってもよい。“組み換え”とは、ポリヌクレオチドが自然界では起こらない配置または形態になっていることを意味する。例えばプロモータ配列を含む組み換え分子には、自然に発生した遺伝子は含まれないが、自然の状態ではプロモータと関連のないコード配列（例えばレポータ遺伝子）と機能上関連したプロモータや、正常なコード配列の断片は含まれることになる。 10

【0290】

この明細書で使用されている“マーカー”という用語は、標的を検出または標識する手段を意味する。マーカーとしては、ポリヌクレオチド（通常は“プローブ”と呼ばれる）、ポリペプチド（例えば検出可能な標識に結合した抗体）、PNA、有効な任意の材料のいずれかが可能である。 20

【0291】

上に示した各項の表題は、この出願に含まれるいろいろな情報がどこにあるかを示すためのガイドとして提示したものであり、そのような話題に関する情報をこの明細書のどこに見いだせるかについての唯一のものであることは意図していない。

【0292】

ポリヌクレオチドの他の側面に関しては、分子生物学の標準的な教科書を参照されたい。例えば、Hames他、『ポリヌクレオチドのハイブリダイゼーション』、IL出版、1985年 30
；Davis他、『分子生物学における基本的方法』、エルザヴィーア・サイエンシーズ出版社、ニューヨーク、1986年；Sambrook他、『分子クローニング』、CSH出版、1989年；Howe、『遺伝子のクローニングと操作』、ケンブリッジ大学出版、1995年；Ausbel他、『分子生物学における最新のプロトコル』、ジョン・ワイリー&サンズ社、1994-1998年を参照のこと。

【0293】

これ以上詳しく説明しなくとも、当業者であれば、これまでの記述を頼りにして本発明を完全に実施できると考えられる。したがって好ましい実施態様は、単なる説明用であり、いかなる形であれこの明細書の残りの部分がそれに限定されることはない。これまでに引用したすべての出願、特許、出版物に開示されている内容と図面に開示されている内容はすべて、参考としてその全体がこの明細書に組み込まれているものとする。出願の中には、2002年4月16日に提出されたアメリカ合衆国特許出願シリアル番号第60/372,669号、2002年4月24日に提出されたアメリカ合衆国特許出願シリアル番号第60/374,823号、2002年5月1日に提出されたアメリカ合衆国特許出願シリアル番号第60/376,558号、2002年5月20日に提出されたアメリカ合衆国特許出願シリアル番号第60/381,366号、2002年8月16日に提出されたアメリカ合衆国特許出願シリアル番号第60/403,648号、2002年9月20日に提出されたアメリカ合衆国特許出願シリアル番号第60/411,882号、2002年11月7日に提出されたアメリカ合衆国特許出願シリアル番号第60/424,336号も含まれる。 40

【0294】

【表 1】

表 1

クローンID (遺伝子コード)	ACCN	主要発現部位	その他の発現部位	細胞遺伝座
TMD0024	XM_060945	胸腺	なし	1q22
TMD1779	XM_060946	胸腺及びPBL	なし	1q22
TMD0884	XM_060947	胸腺	皮膚及び卵巣	1q22
TMD0025	XM_060948	胸腺	なし	1q22
TMD1780	XM_089422	胸腺	なし	1q22
TMD1781	XM_089421	PBL	胸腺	1q22
TMD0304	XM_060956	骨髄及び筋肉	精巣	1q22
TMD0888	XM_060957	骨髄	肺、筋肉、及び精巣	1q22
TMD0890	XM_060959	骨髄	肺及びPBL	1q22

10

20

【 0 2 9 5 】

【表 2】

表 2

クローンID (遺伝子コード)	ACCN	タンパク質配列表	ドメインの説明	
TMD1779	XM_060946	264	トランスメンブラン・ドメイン : 26-48 トランスメンブラン・ドメイン : 55-77 トランスメンブラン・ドメイン : 92-114 トランスメンブラン・ドメイン : 134-156 トランスメンブラン・ドメイン : 197-219	10
TMD0024	XM_060945	268	トランスメンブラン・ドメイン : 16-38 トランスメンブラン・ドメイン : 53-75 トランスメンブラン・ドメイン : 96-118 トランスメンブラン・ドメイン : 156-178 トランスメンブラン・ドメイン : 191-213 トランスメンブラン・ドメイン : 228-246	20
TMD0025	XM_060948	313	トランスメンブラン・ドメイン : 29-51 トランスメンブラン・ドメイン : 58-77 トランスメンブラン・ドメイン : 92-114 トランスメンブラン・ドメイン : 135-157 トランスメンブラン・ドメイン : 197-219 トランスメンブラン・ドメイン : 240-262 トランスメンブラン・ドメイン : 272-294	30
TMD0304	XM_060956	319	トランスメンブラン・ドメイン : 28-50 トランスメンブラン・ドメイン : 63-82 トランスメンブラン・ドメイン : 102-124 トランスメンブラン・ドメイン : 144-166 トランスメンブラン・ドメイン : 205-227 トランスメンブラン・ドメイン : 240-262 トランスメンブラン・ドメイン : 272-294	40
TMD0884	XM_060947	299	トランスメンブラン・ドメイン : 20-42 トランスメンブラン・ドメイン : 54-76 トランスメンブラン・ドメイン : 91-113 トランスメンブラン・ドメイン : 126-148	

【表 3】

クローンID (遺伝子コード)	ACCN	タンパク質配列表	ドメインの説明	
			トランスメンブラン・ドメイン : 183-205 トランスメンブラン・ドメイン : 226-248 トランスメンブラン・ドメイン : 258-277	10
TMD0888	XM_060957	312	トランスメンブラン・ドメイン : 25-47 トランスメンブラン・ドメイン : 59-78 トランスメンブラン・ドメイン : 98-120 トランスメンブラン・ドメイン : 141-163 トランスメンブラン・ドメイン : 207-229 トランスメンブラン・ドメイン : 241-260 トランスメンブラン・ドメイン : 270-292	20
TMD0890	XM_060959	280	トランスメンブラン・ドメイン : 26-48 トランスメンブラン・ドメイン : 122-144 トランスメンブラン・ドメイン : 180-202 トランスメンブラン・ドメイン : 215-237 トランスメンブラン・ドメイン : 252-269	
TMD1780	XM_089422	491	トランスメンブラン・ドメイン : 20-42 トランスメンブラン・ドメイン : 54-76 トランスメンブラン・ドメイン : 91-113 トランスメンブラン・ドメイン : 137-159 トランスメンブラン・ドメイン : 190-212 トランスメンブラン・ドメイン : 231-253 トランスメンブラン・ドメイン : 266-283 トランスメンブラン・ドメイン : 304-326 トランスメンブラン・ドメイン : 336-358 トランスメンブラン・ドメイン : 379-401 トランスメンブラン・ドメイン : 437-459	30
TMD1781	XM_089421	91	トランスメンブラン・ドメイン : 63-85	40

【表 4】

	TMD0024 XM_060945	TMD1779 XM_060946	TMD0884 XM_060947	TMD0025 XM_060948	TMD1780 XM_089422	TMD1781 XM_089421	TMD0304 XM_060956	TMD0888 XM_060957
TMD0024 XM_060945								
TMD1779 XM_060946	有意な類 似性なし							
TMD0884 XM_060947	74%(371nt)	有意な類 似性なし						
TMD0025 XM_060948	71%(222nt) 80%(73nt)	90%(605nt)	83%(54nt)					
TMD1780 XM_089422	81%(114nt) 74%(186nt) 79%(113nt) 77%(99nt)	83%(71nt)	78%(90nt)	80%(84nt)				
TMD1781 XM_089421	91%(35nt) 77%(80nt)	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	77%(179nt) 82%(46nt)			
TMD0304 XM_060956	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	84%(39nt)	有意な類 似性なし		
TMD0888 XM_060957	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	73%(241nt)	
TMD0890 XM_060959	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	有意な類 似性なし	84%(39nt)

表 3

【 0 2 9 8 】

10

20

30

40

【表 5】

	TMD0024 XP_060945	TMD1779 XP_060946	TMD0884 XP_060947	TMD0025 XP_060948	TMD1780 XP_089422	TMD1781 XP_089421	TMD0304 XP_060956	TMD0888 XP_060957
TMD0024 XP_060945								
TMD1779 XP_060946	47%(200aa)							
TMD0884 XP_060947	62%(171aa)	36%(92aa)						
TMD0025 XP_060948	53%(252aa)	73%(233aa)	46%(166aa)					
TMD1780 XP_089422	59%(261aa) 59%(181aa)	46%(227aa) 46%(169aa)	55%(165aa) 47%(111aa)	52%(300aa)				
TMD1781 XP_089421	40%(94aa)	35%(82aa)	52%(40aa)	37%(94aa)	51%(93aa) 49%(77aa)			
TMD0304 XP_060956	40%(257aa)	37%(229aa)	36%(163aa)	39%(299aa)	39%(300aa)	34%(89aa)		
TMD0888 XP_060957	49%(251aa)	37%(239aa)	41%(157aa)	40%(305aa)	45%(304aa) 43%(189aa)	41%(82aa)	50%(301aa)	
TMD0890 XP_060959	41%(196)	32%(132aa)	32%(156aa)	36%(179aa)	42%(200aa)	38%(72aa)	36%(196aa)	46%(196aa)

表 4

10

20

30

40

【表 6】

加ノID	F-オリゴ	R-オリゴ	プロモーター
TMD1779 (SEQ ID NO 1-2)	GGTCAATGAGACTGTGG (SEQ ID NO 3) TGAGAGAGGTCACT	CTATCACTCCCAAGTGTGGAA (SEQ ID NO 4) GGAAGTGAAG	CTCTTCAGATTAAATGGGCCAGACTTAGTTTATATGTTGGTGCAGACATT (SEQ ID NO 5)
TMD0024 (SEQ ID NO 5-7)	CCACCTGCTCTCAGACA (SEQ ID NO 8) CCAAGACC	GGCACCATTAATTACAGGAT (SEQ ID NO 9) GCTGGAG	GAGTGCCAAATATATAAGAGAGGTATGTTCAATGCACATGTAAATGCAA (SEQ ID NO 10) ACTCCTTAGATATAAAAGGGCAGATTATTAAGAGAACCTTGATTAAATCA (SEQ ID NO 11) TAATACTATGTATAAATCCACTGGAGTAGAATCAGCTGTCTCATGTGCC (SEQ ID NO 12)
TMD0025 (SEQ ID NO 12-13)	CGTTCACCTCTGGGCA (SEQ ID NO 14) CCAAATGC	CTGTTGGAGGAGTGGAG (SEQ ID NO 15) GGCAG	TACCTTCTGTATATAAAACATATAAATAATACACACACATCATACAC (SEQ ID NO 16) CTTCAGAACTATATAAATGAAGACTGGATACCAGCAAGACATACTGGATG (SEQ ID NO 17) CCCTGGAGATATAAAGTTCCCAAGTAATAGATGTGTGCTCACATCTT (SEQ ID NO 18) AGACAGACGTATAAATAATGACCAACCTACAGAAAAATATTTCCAGATAAT (SEQ ID NO 19)
TMD0304 (SEQ ID NO 20-21)	GTCTATGTTCCCGCATGCC (SEQ ID NO 22) GCACAG	GCAAGGTGGAATCCATGCA (SEQ ID NO 23) ATCTCAG	GTCACTGGTGTATAAGCAGCGCATGCAAGGAAATATAAAGTGTAGAAC (SEQ ID NO 24) TTCTTCATTATAACATGAGGGGCTTGGCTAGATATTTAACAGCCTGC (SEQ ID NO 25)
TMD0884 (SEQ ID NO 25-26)	TGTCATATCTCGGTGT (SEQ ID NO 27) CAGTGTGCTCC	CATCTACCCAGAACCTTTCT (SEQ ID NO 28) CAGAGCATC	GCTAGATATTTAAACAGCCTGCTGTATTTGACCACTTATGCAATCAGGAAAT (SEQ ID NO 29) ATTTGAGTATGTATATAGAGAGACTGGGTACATCATCTTTTACTGTGTTT (SEQ ID NO 30)
TMD0888 (SEQ ID NO 33-34)	GGAACCTGGAGCCAGGTA (SEQ ID NO 35) GCAGAAATTCATC	GGAGCAGAGGATCAGCAGG (SEQ ID NO 36) AAGGTG	ACACTGCAGTTATATAGGTGGCCAGGTAGTGTAGCTGGTGAATTTGA (SEQ ID NO 37) GCACCTGTGACATTAAGAGAGTGGGGCTGGAGGAGAGAACTAAAGTTGGAG (SEQ ID NO 38) ATTCAAATATATATATTTGGTCCAGTACGGTATCAATATATATCATGTA (SEQ ID NO 39)
TMD0890 (SEQ ID NO 40-41)	TCACCACCACTGGGACC (SEQ ID NO 42) CTACAACCT	GGCCACACCAATCAGTGTGC (SEQ ID NO 43) CAT	CAATCTGTATTTATACGGCTCTACATCCAGTACCTGCTTATGTA (SEQ ID NO 44) GTCTCTTTTATAAAGGCTATGTGGGACTTGCAGAACTTCTAGTGGCC (SEQ ID NO 45) GAACATGAATATAAGTAGGGGAGTATCTTGGGGTAGAAGGATGCCGAG (SEQ ID NO 46)
TMD1780 (SEQ ID NO 47-48)	CTCTGAATCTTCTACAC (SEQ ID NO 49) AAGTGTATGTGCCCA	ATGAGATGGGAGCAGGAT (SEQ ID NO 50) GGAGAAG	ATCAATATTTTAAATGGCTACTGTCAAAAGCAATTTACAGATTCAA (SEQ ID NO 51) ATATGAACCAAAAGCCCTCAATAGCCCAAGTAAACCTTAAAGAAAAA (SEQ ID NO 52) CGCCCTATTCATATAATGTTGGGAGTATGCTGGCTAGCCATCTGCAGAA (SEQ ID NO 53) CATAAGGTTTCTTAAATTTGGGAGAGAGAAATCAGAAATGTCAGAGAGAGAG (SEQ ID NO 54)
TMD1781 (SEQ ID NO 55-56)	ATGACAGTTTATGATTC (SEQ ID NO 57) TATGTGTGCCATCTGC	TCAGGATGGTGTGACCAATG (SEQ ID NO 58) AAGCCATAG	TTCCCTATTTAATTAATGTTGCTGGGAAAGCTGGCTAGCCATATGTAGAA (SEQ ID NO 59) AAACACCCCAATCAAAAGTGGCCCAAGATATGAACACAGACACTTCTCAAA (SEQ ID NO 60) AATGGCATCATTAATAAGTCAAGGAAACACAGGTGCTGGAGAGGATGTG (SEQ ID NO 61) CCAGAGGATTAATAATCATGCTGCTGTAAAGACACATGCCACGATATGT (SEQ ID NO 62)

表 5

【0300】

10

20

30

40

【表 7】

表 6

配列番号	遺伝子番号	識別子	主要発現部位	プロモーター (配列番号)	プライマー (前進、後退) (配列番号)
63, 64	TMD0785	XM_060310	腎臓	65-68	69, 70

10

【 0 3 0 1 】

【表 8】

表 7

	XM_062147	XM_061676
外側	1-27	1-28
TM (1)	28-50	29-51
内側	51-61	52-62
TM (2)	62-84	63-85
外側	85-98	86-99
TM (3)	99-121	100-122
内側	122-140	123-133
TM (4)	141-163	134-156
外側	164-203	157-201
TM (5)	204-226	202-224
内側	227-237	225-236
TM (6)	238-260	237-259
外側	261-274	260-273
TM (7)	275-293	274-296
内側	294-313	297-314

10

20

30

【 0 3 0 2 】

【表 9】

クローンID (遺伝子コード)	ACCN	遺伝子名/説明	主要発現 部位	その他の発現部位
TMD0049	XM_057351	ホモサピエンス、有機アニオン、トランスポーター4様プロテイン (LOC116085) mRNA類似	腎臓	なし
TMD0190	XM_087157	ホモサピエンス、ナトリウム結合アスコルビン酸トランスポーター 2 (LOC151295), mRNA類似	腎臓	結腸及び脾臓
TMD0242	XM_088369	ホモサピエンス、名称なしプロテイン産物 (LOC157724) mRNA類似	腎臓	なし
TMD0335	XM_089960	ホモサピエンス、ヨウ化ナトリウム・シンポーター (LOC159963) mRNA類似	腎臓	副腎、心臓、腸(小腸)、 肝臓、筋肉、精巣
TMD0371 (新規)	XM_089732	ホモサピエンス、C68271 遺伝子産物 (LOC196023), mRNA類似	腎臓	脾臓及び精巣
TMD0374 (新規)	XM_085595	ホモサピエンス、名称なしプロテイン産物 (LOC146802) mRNA類似	腎臓	脳、筋肉、卵巣、皮膚、 精巣
TMD0469	XM_038736	ホモサピエンス、溶解物担体ファミリー4重炭酸ナトリウム・コト ランスポーター・メンバー9 (SLC4A9) mRNA	腎臓	なし
TMD0719	XM_059548	ホモサピエンス、推定遺伝子、XM_059548 (LOC131920) mRNAにより 支持される	腎臓	なし
TMD0731	XM_059703	ホモサピエンス、推定 (H. sapiens) (LOC134288) mRNA類似	腎臓	副腎、筋肉、甲状腺
TMD0785	XM_060310	ホモサピエンス、嗅覚受容体 MOR275-2 (LOC127069), mRNA類似	腎臓	なし
TMD0841	XM_060623	ホモサピエンス、KIAA0711遺伝子産物 (H. sapiens) (LOC127707) mRNA 類似	腎臓	肺
TMD1114	NM_019841	ホモサピエンス、一過性受容体ポテンシナル・カチオン・チャネル ル・サブファミリーVメンバー5 (TRPV5) mRNA	腎臓	なし
TMD1148	XM_087108	ホモサピエンス、カルシウム・チャネル・電位依存性ガンマ・サ ブユニット6 (LOC151151) mRNA類似	腎臓	なし

表 8

【表 1 0】

表 9

遺伝子コード	配列番号	タンパク質配列長 (aa)	ドメイン説明
TMD0049	2	332	糖 (その他) のトランスポーター : 2-302 トランスメンブリン・ドメイン : 12-34 トランスメンブリン・ドメイン : 39-58 トランスメンブリン・ドメイン : 131-153 トランスメンブリン・ドメイン : 157-179 トランスメンブリン・ドメイン : 186-205 トランスメンブリン・ドメイン : 215-237
TMD0190	4	243	パーミアーズ・ファミリー : 91-224
TMD0242	6	470	AA-パーミアーズ : 27-356 トランスメンブリン・ドメイン : 13-35 トランスメンブリン・ドメイン : 50-72 トランスメンブリン・ドメイン : 93-115 トランスメンブリン・ドメイン : 137-154 トランスメンブリン・ドメイン : 161-183 トランスメンブリン・ドメイン : 207-229 トランスメンブリン・ドメイン : 242-264 トランスメンブリン・ドメイン : 286-308 トランスメンブリン・ドメイン : 335-357 トランスメンブリン・ドメイン : 362-379 トランスメンブリン・ドメイン : 392-414 トランスメンブリン・ドメイン : 420-442

【表 1 1】

遺伝子コード	配列番号	タンパク質配列長 (aa)	ドメイン説明
TMD0335	8	178	ナトリウム溶質シンポーター・ファミリー : 41-172
TMD0371	10	516	トランスメンブリン・ドメイン : 45-67
			トランスメンブリン・ドメイン : 87-109
			トランスメンブリン・ドメイン : 116-138
			トランスメンブリン・ドメイン : 143-165
			トランスメンブリン・ドメイン : 174-196
			トランスメンブリン・ドメイン : 201-223
			トランスメンブリン・ドメイン : 283-305
			トランスメンブリン・ドメイン : 320-339
			トランスメンブリン・ドメイン : 351-370
			トランスメンブリン・ドメイン : 375-397
			トランスメンブリン・ドメイン : 404-426
			トランスメンブリン・ドメイン : 441-463
TMD0374	12	566	トランスメンブリン・ドメイン : 31-53
			トランスメンブリン・ドメイン : 68-90
			トランスメンブリン・ドメイン : 116-138
			トランスメンブリン・ドメイン : 153-171
			トランスメンブリン・ドメイン : 184-206
			トランスメンブリン・ドメイン : 211-233
			トランスメンブリン・ドメイン : 254-273
			トランスメンブリン・ドメイン : 288-310
			トランスメンブリン・ドメイン : 331-353
			トランスメンブリン・ドメイン : 373-395
			トランスメンブリン・ドメイン : 404-426
			トランスメンブリン・ドメイン : 431-453
			トランスメンブリン・ドメイン : 542-564

【 0 3 0 5 】

10

20

30

40

【表 1 2】

遺伝子コード	配列番号	タンパク質配列長 (aa)	ドメイン説明
TMD0469	14	983	HC03-トランスポーター・ファミリー : 108-891
			トランスメンブリン・ドメイン : 413-435
			トランスメンブリン・ドメイン : 447-469
			トランスメンブリン・ドメイン : 498-520
			トランスメンブリン・ドメイン : 532-554
			トランスメンブリン・ドメイン : 623-645
			トランスメンブリン・ドメイン : 665-684
			トランスメンブリン・ドメイン : 712-731
			トランスメンブリン・ドメイン : 751-773
			トランスメンブリン・ドメイン : 813-832
			トランスメンブリン・ドメイン : 839-858
			トランスメンブリン・ドメイン : 897-919
TMD0719	16	146	トランスメンブリン・ドメイン : 7-29
			トランスメンブリン・ドメイン : 49-71
TMD0731	18	218	トランスメンブリン・ドメイン : 38-60
			トランスメンブリン・ドメイン : 70-92
TMD0785	20	312	7トランスメンブリン受容体(ロドプシン・ファミリー) : 58-290
			トランスメンブリン・ドメイン : 29-51
			トランスメンブリン・ドメイン : 61-83
			トランスメンブリン・ドメイン : 140-162
			トランスメンブリン・ドメイン : 197-219
			トランスメンブリン・ドメイン : 240-262
			トランスメンブリン・ドメイン : 272-294
TMD0841	22	1161	Kelchモチーフ : 850-895
			Kelchモチーフ : 897-938

【0306】

10

20

30

40

【表 1 3】

遺伝子コード	配列番号	タンパク質配列長 (aa)	ドメイン説明
TMD1114	24	729	トランスメンブリン・ドメイン : 327-349
			トランスメンブリン・ドメイン : 383-405
			トランスメンブリン・ドメイン : 420-438
			トランスメンブリン・ドメイン : 451-473
			トランスメンブリン・ドメイン : 493-512
			トランスメンブリン・ドメイン : 519-541
			トランスメンブリン・ドメイン : 554-576
TMD1148	26	103	トランスメンブリン・ドメイン : 7-24
			トランスメンブリン・ドメイン : 39-61
			トランスメンブリン・ドメイン : 68-90

【0 3 0 7】

10

20

30

40

【表 1 4】

クローンID (遺伝子コード)	ACCN	細胞遺伝子座	疾患関連性
TMD0049	XM_057351	11q12.1	骨粗しょう症－偽神経膠腫症候群；痙性対麻痺17
TMD0190	XM_087157	2q36.2	なし
TMD0242	XM_088369	8q21.2	なし
TMD0335	XM_089960	11p14.2	なし
TMD0371A	XM_089732	10q23.33	てんかん、部分的、聴覚特徴；痙性対麻痺9、常染色体優性
TMD0374	XM_085595	17p11.2	smith-magenis症候群
TMD0469	XM_038736	5q31	骨のページェット病4
TMD0719	XM_059548	3q29	なし
TMD0731	XM_059703	5q13.2	痙性対麻痺11、常染色体劣性；脳梁、無発育、神経細胞障害を伴う
TMD0785	XM_060310	1q44-tel	家族性寒冷じんま疹 (FCU)； Muckle-Wells症候群 (MWS)；前立腺癌感受性過度
TMD0841	XM_060623	1p36.13	乳癌、管、2；前立腺癌／脳癌感受性過度；メラノーマ、皮膚
TMD1114	NM_019841	7q35	緑内障1、開角、f
TMD1148	XM_087108	2q14.1	運動ニューロパシー、遠位遺伝、声帯麻痺；心筋症、拡張1h

表10

【0308】

10

20

30

40

【表 15】

コード (配列番号)	オリゴ (配列番号)	プロモーター (配列番号)
TMD0049 (78,79)	GGCTTCGGACCTGTATCCAC (104) CAAGCTCTGGGTCTGGGCGAAG (105)	AAAGAGCCTTAAGAGAGGTTCCAGACTACCAGGAGCTCACTGGAATA (106)
TMD0190 (80,81)	ACCATCCTGCAAACTTGGATGGC (107) AAGGAGCCGGAAGACAGGGAGAGG (108)	GCTTTATGTATGAARACCCCTGTTTATCTGACCTAGAACCTGCTTGC (109) ACTGATAGTTTAAATGGGAGGATTAAGTCTGCAAAATTTCCCATAT (110)
TMD0242 (82,83)	GAGTCTCCCTGTGCGTTTGGCTG (111) AAGTGTAAGCATGCCCGCCTGA (112)	AGTCCAGCTTAARAAAGACACACACAGAGAGAGAGAGACAGAG (113) TTAGTGATTTAAAPAAATGTGAAGAGAGAGAGTCAAGGCCGTAAGGA (114)
TMD0335 (84,85)	GTTGCTATGTGCTGCCACGGTCATC (115) AGTCTGGCAGTCTGCGCATTTGTG (116)	GATACAAATRAATTAAGGCCAGGTTAGGTAATTAATTAAGACCAAG (117) ATCTCAGGAATTAARAAATGCTGAGGTGCTAAATTTGTTATCATTTCTATGT (118)
TMD0371 (86,87)	CAGGATPACGCACAAACGGCATGG (119) TGGGAGGCAGATAGCAGCCCC (120)	CTAGACTATTTAAAAAAACCCCTGGCTTGCACAGTGGCTCAAGCCCTGTA (121)
TMD0374 (88,89)	CTGGTCTGGCACCCCTGATAAGC (122) CCGAGGTCTGGTTGCGTGTCTC (123)	AGCTGCTCATTAAGAGTGCCTGGAGTGAGATGGATTTCTTCTGCCTAT (124) CCAAATTTCTGAAACAGGGAGTCACTGTGGCACCATACGCCCGGGT (125)
TMD0469 (90,91)	CTGAGGTGTCCCTCCCAAGCAGGT (126) TAGGGCCGAGAGCACTGGAGATG (127)	TAACCAATACATTAATGAGGCAGTTACTAGTAGTGGTAAGTCTTCTGCTAGGAA (128) ACTAAAAATATAAANAATCAGCCAGGCCCTGGTGGCACATGTCTGTAATCTC (129) GGGATGCATTATATAATGAACCCAGGAGGCCCTGGCTTCAGAACCT (130)
TMD0719 (92,93)	GTCACCTCAGCATCTCAACGATAGGG (131) TGGAGCAGGAACAGGATATAGGTCAGGG (132)	ATATACCTTGTTTAAAGAGGGGTATTATCACAATAAAACAGGAAGCT (133) ACCCCTACTTTTAAAGGCCCTTGACAAACAGTGTCTAAAGTTCTCACCTTAA (134)
TMD0731 (94,95)	GGGTGGGAAGGAAGCAGGGAGAG (135) CCAGCTAGTTCATGCTTGGCGCAG (136)	TTATTGGGCAATAAATAATGAAGAGAGGTCCACAGAGAGTCCCTAGGTTCT (137)
TMD0785 (96,97)	CTGTTGGAACTCTCAGCCAGATCTCACAC (138) ATGGAGGTTTCTGCACGCTCAGCA (139)	AAGCAATTTGTTAAAACTGGCATCTCTTTACTTCTTATGCTTTCTGTGTC (140) ACTTTTATTTTAAAGAGAGGTTCACATCAAGAAATTCRAAGTGAAGTTC (141)
TMD0841 (98,99)	GGGCCACTCCACAGACAGGAAGC (142) TGGCCTGAGAGGTAGATTCACATAGTAGTGT (143)	AAGGCTTCTTCAAAAAAAGCGGCTTGTCTTGGGCCAGAAATCAGAGTG (144)
TMD1114 (100,101)	CTCCTTTCTGGTCAGGAACAAGACTGGGAC (145) GTGATGCTCGAGAATGAGTGGGTTG (146)	CAGCGGCGCAGAAATGTCCCAAGGTGAGCCCTCCCACTCCAGTG (147) TAATATAAATATATAAATAGTCAACATTTACTTATTTCTCTGCTGTT (148)
TMD1148 (102,103)	GCAGATGACCCGACCTGACTGTCTTC (149) TGGCTGTGCGAGCTAGCTCAGGTACCAG (150)	GCAGAGAGTTAATAGAGCCCTACTTTGGGCGAGGCGGGAGAAAC (151)

表 11

【0309】

10

20

30

40

【表 1 6】

配列番号	遺伝子名	識別子	主要発現部位	その他の発現部位	プロモーター (配列番号)	プライマー (前進、後退) (配列番号)
152, 153	TMD0986	XM_061779	脾臓	精巣内低レベル	156-161	154, 155
162, 163	TMD0987	XM_061780	脾臓	精巣内低レベル	166	164, 165
167, 168	TMD0353	XM_061781	脾臓			169, 170
171, 172	TMD0989	XM_061784	脾臓			173, 174
175, 176	TMD058	XM_061785	脾臓	精巣内低レベル	179, 180	177, 178

表12

【0 3 1 0】

10

20

30

40

【表 1 7】

	XM_061779	XM_061780	XM_061781	XM_061784	XM_061785
外側	1-23	1-25	1-22		1-24
TM (1)	24-46	26-48	23-45		25-47
内側	47-58	49-60	46-65		48-59
TM (2)	59-78	61-83	66-88		60-82
外側	79-97	84-97	89-97		83-96
TM (3)	98-120	98-120	98-120		97-119
内側	121-140	121-139	121-140		120-139
TM (4)	141-163	140-162	141-163		140-162
外側	164-198	163-202	164-203		163-201
TM (5)	199-221	203-25	204-226		202-224
内側	222-240	226-237	227-237		225-236
TM (6)	241-260	238-260	238-260		237-259
外側	261-274	261-269	261-272		260-268
TM (7)	75-292	270-289	273-292		269-291
内側	293-314	290-318	293-323		292-311

表13

【表 1 8】

識別子	マウス同族体	061779	061780	061781	061784	061785
XM_061779			42% (63%)	36% (57%)	43% (64%)	40% (61%)
XM_061780	MOR239-6 (AY073489) 90% (93%)	42% (63%)		41% (60%)	44% (62%)	46% (67%)
XM_061781		36% (57%)	41% (60%)		43% (63%)	40% (61%)
XM_061784	MOR223 ~ > 85%	43% (64%)	44% (62%)	43% (63%)		81% (87%)
XM_061785	MOR223 ~ > 85%	40% (61%)	46% (67%)	40% (61%)	81% (87%)	

表14

【表 1 9】

表15

クローンID (遺伝子コード)	ACCN	主要発現部位	その他の発現部位	細胞遺伝子座
TMD1030 (SEQ ID NO 185-186)	XM_166853	脾臓	肝臓	11q12.2
TMD1029 (SEQ ID NO 187-188)	XM_166854	脾臓、リンパ球、肝臓	脳、心臓、肺、リンパ節	11q12.2
TMD1028 (SEQ ID NO 189-190)	XM_166855	脾臓、リンパ球	肝臓	11q12.2
TMD0621 (SEQ ID NO 191-192)	XM_166205	脾臓	脳、心臓、肝臓、肺及び膵臓	11q12.2

【表 2 0】

表16

クローンID	ACCN	タンパク質長 (aa)	ドメイン説明
TMD1030	XM_166853	298	トランスメンブラン・ドメイン : 27-49
			トランスメンブラン・ドメイン : 98-120
			トランスメンブラン・ドメイン : 140-162
			トランスメンブラン・ドメイン : 175-197
			トランスメンブラン・ドメイン : 207-226
			トランスメンブラン・ドメイン : 238-260
			トランスメンブラン・ドメイン : 275-292
TMD1029	XM_16684	309	トランスメンブラン・ドメイン : 26-48
			トランスメンブラン・ドメイン : 61-78
			トランスメンブラン・ドメイン : 98-120
			トランスメンブラン・ドメイン : 140-162
			トランスメンブラン・ドメイン : 196-218
			トランスメンブラン・ドメイン : 238-260
			トランスメンブラン・ドメイン : 275-292
TMD1028	XM_166855	173	トランスメンブラン・ドメイン : 18-40
			トランスメンブラン・ドメイン : 61-83
			トランスメンブラン・ドメイン : 103-125
			トランスメンブラン・ドメイン : 137-156
TMD0621	XM_166205	109	トランスメンブラン・ドメイン : 9-31
			トランスメンブラン・ドメイン : 69-91

【表 2 1】

表 17

クローンID	ACCN	F-オリゴ	R-オリゴ
TMD1030	XM_166853	GGGATTGGTGTCCACACGAATTCA (SEQ ID NO 197)	GAGCTATATATATATGAGCCAGCTACGAGTTGGA (SEQ ID NO 198)
TMD1029	XM_166854	GTCACGTGAATTCATACCTTCGTGGGATTGGTGC (SEQ ID NO 199)	AAACCTGTTGTACACAGAGGCCATTATTGAGCC (SEQ ID NO 200)
TMD1028	XM_166855	GATATCATTTTGGGGCTGCATGRTACAAATTATGG (SEQ ID NO 201)	CTCCAAACCAGTGAACATCAAGTTAAATCCCAC (SEQ ID NO 202)
TMD0621	XM_166205	TTAAGCTATTAGTTAGTTTCATATGTCATGGGTTTCC (SEQ ID NO 203)	CTCATTATACGATGGCATAGATACATGTGTAAGAGAG (SEQ ID NO 204)

10

20

30

【0 3 1 5】

表 18

クローンID	ACCN	プロモーター配列 (類似性スコア)
THD1030	XM_166853	AVGTTCCATCTAAATGAAGCCTGAGAACCCAGCAGCTACCCACTTGTAG (0.94) (SEQ ID NO 205) ACATCCATTATATAACAGGTTAATATACTTGTAAAGATAGCACCTAGA (0.95) (SEQ ID NO 206)
THD1029	XM_166854	AAATGTATAAAATTCGCATGAATTTGGGGTGGGCTTGTACTACTTTTG (0.98) (SEQ ID NO 207)
THD1028	XM_166855	ATGTTCCATCTAAATGAAGCCTGAGAAACCCAGCAGCTACCCACTTGTAG (0.94) (SEQ ID NO 208) ACATCCATTATATAACAGGTTAATATACTTGTAAAGATAGCACCTAGA (0.95) (SEQ ID NO 209)
THD0621	XM_166205	AAATATATATTTTAAATTTGCCAGGCGGGTGGCTCAGCCCTATATATCC (0.99) (SEQ ID NO 210) GGCTCAGCCCTATATATCCAGCACTTTGGGAGGCGGAGGCGGTGGATCA (0.97) (SEQ ID NO 211) TCCCAATATATATATATACACACACACACACACACACATATATAT (1.00) (SEQ ID NO 212) CACACACATATATATATACACACATATATTTTATATATCATTAAACA (0.91) (SEQ ID NO 213)

【表 2 3】

表20

クローンID	ACCN	遺伝子名/説明	主要発現部位	その他の発現部位
TMD0077	XM_166914	ホモサピエンス臭覚受容体 MOR212-1 (LOC219956) mRNA	腭臓及び精巣	脳、心臓及び腎臓
TMD0223	XM_069616	ホモサピエンス、臭覚受容体 (LOC135941) mRNA類似	腭臓	なし
TMD0256	XM_066725	ホモサピエンス、臭覚受容体 (LOC139478) mRNA類似	腭臓	皮膚及び精巣
TMD0258	XM_066873	ホモサピエンス、ベータ-2 アドレナリン作用性受容体 (LOC139760) mRNA類似	腭臓	結腸、胃、及び精巣
TMD0267	XM_089550	ホモサピエンス、CG5281 遺伝子産物 (LOC159371) mRNA類似	腭臓及び精巣	副腎、骨髄、結腸、心臓、腸(小腸)、腎臓、肝臓、下垂体、前立腺、皮膚、胃、及び甲状腺
TMD0271	XM_061815	ホモサピエンス、臭覚受容体 S18 遺伝子 (LOC120010) mRNA類似	腭臓及び精巣	PBL、前立腺、胸腺、及び子宮
TMD0290	XM_065813	ホモサピエンス、名称なしタンパク質産物 (LOC130644) mRNA類似	腭臓及び精巣	なし
TMD0530	XM_048304	ホモサピエンス推定タンパク質 DKFZp564A1164 (DKFZp564A1164) mRNA	腭臓	脳、腎臓、肺、リンパ節、PBL、乳腺、下垂体、胃、精巣、及び甲状腺
TMD0574	XM_055514	ホモサピエンス KIAA1910タンパク質 (KIAA1910) mRNA	脳及び腭臓	下垂体
TMD0608	XM_058332	ホモサピエンス、推定 (H. sapiens) (LOC118670) mRNA類似	腭臓及び精巣	胃
TMD0639	XM_058690	ホモサピエンス、データーソース: MGD、ソースキー MG1:96073. 証拠: ISS-ヘキソサミダーゼ A-推定 (LOC204249), mRNA類似	腭臓及び精巣	肝臓、PBL、及び前立腺
TMD0645	XM_085376	ホモサピエンス、LOC146225 (LOC146225), mRNA	腭臓及び精巣	骨髄、脳、心臓、腎臓、肺、リンパ節、PBL、筋肉、下垂体、前立腺、皮膚、脾臓、胃、及び胸腺
TMD0674	XM_059132	ホモサピエンス、RIKEN cDNA 4930549C01 遺伝子 (LOC127309) mRNA類似	腭臓及び精巣	脳、下垂体、前立腺、及び胃
TMD0675	XM_059134	ホモサピエンス、推定 (H. sapiens) (LOC127348) mRNA類似	腭臓及び精巣	前立腺、及び胃
TMD0677	XM_059140	ホモサピエンス、dJ39G22.2 (新規タンパク質) (H. sapiens) (LOC127391) mRNA類似	腭臓及び精巣	前立腺、及び胃
TMD0726	XM_059839	ホモサピエンス、推定タンパク質 (H. sapiens) (LOC133309) mRNA類似	腭臓及び精巣	副腎、脳、前立腺、及び胃
TMD0727	XM_059654	ホモサピエンス、精巣特異的トランスポーター-TST1 (H. sapiens) (LOC133482) mRNA類似	腭臓及び精巣	胃
TMD0739	XM_059812	ホモサピエンス、推定 (H. sapiens) (LOC135886) mRNA類似	腭臓及び精巣	肝臓、肺、乳腺、卵巣、下垂体、前立腺、及び胃
TMD0753	XM_059954	ホモサピエンス、推定 (H. sapiens) (LOC138240) mRNA類似	腭臓及び精巣	なし
TMD1111	NM_014386	ホモサピエンス・ポリシストロン性腎ゼアラーゼ2-様 2 (PKD2L2) mRNA	腭臓及び精巣	なし
TMD1127	NM_054020	ホモサピエンス推定イオン・チャンネル・タンパク質CATSPER2 (CATSPER2), mRNA	腭臓及び精巣	なし

【表 2 4】

表21

クローン ID	ACCN	タンパク質 配列表 (aa)	ドメインの説明
TMD0077	XM_166914	310	7トランスメンブラン受容体(ロドプシン・ファミリー)
			トランスメンブラン・ドメイン : 27-49
			トランスメンブラン・ドメイン : 61-83
			トランスメンブラン・ドメイン : 98-120
			トランスメンブラン・ドメイン : 141-163
			トランスメンブラン・ドメイン : 202-224
			トランスメンブラン・ドメイン : 237-259
			トランスメンブラン・ドメイン : 274-291
TMD0233	XM_069616	310	7トランスメンブラン受容体(ロドプシン・ファミリー)
			トランスメンブラン・ドメイン : 26-48
			トランスメンブラン・ドメイン : 60-77
			トランスメンブラン・ドメイン : 97-119
			トランスメンブラン・ドメイン : 140-162
			トランスメンブラン・ドメイン : 196-218
			トランスメンブラン・ドメイン : 239-261
			トランスメンブラン・ドメイン : 272-291
TMD0256	XM_066725	308	7トランスメンブラン受容体(ロドプシン・ファミリー)
			トランスメンブラン・ドメイン : 27-49
			トランスメンブラン・ドメイン : 61-83
			トランスメンブラン・ドメイン : 98-120
			トランスメンブラン・ドメイン : 140-162
			トランスメンブラン・ドメイン : 196-218
			トランスメンブラン・ドメイン : 239-258
			トランスメンブラン・ドメイン : 273-291
TMD0258	XM_066873	335	7トランスメンブラン受容体(ロドプシン・ファミリー)
			トランスメンブラン・ドメイン : 10-32
			トランスメンブラン・ドメイン : 39-61
			トランスメンブラン・ドメイン : 79-101
			トランスメンブラン・ドメイン : 121-143
			トランスメンブラン・ドメイン : 163-185
			トランスメンブラン・ドメイン : 226-248
			トランスメンブラン・ドメイン : 263-282
TMD0267	XM_089550	324	統合膜タンパク質 DUF6 : 49-161
			トランスメンブラン・ドメイン : 59-78
			トランスメンブラン・ドメイン : 91-110
			トランスメンブラン・ドメイン : 115-137
			トランスメンブラン・ドメイン : 146-168
			トランスメンブラン・ドメイン : 183-201
			トランスメンブラン・ドメイン : 214-236
			トランスメンブラン・ドメイン : 246-265

10

20

30

40

【0 3 1 8】

【表 2 5】

クローン ID	ACCN	タンパク質 配列表 (aa)	ドメインの説明
			トランスメンブラン・ドメイン : 270-292
			トランスメンブラン・ドメイン : 297-316
TMD0271	XM_061815	291	7トランスメンブラン受容体(ロドプシン・ファミリー)
			トランスメンブラン・ドメイン : 29-51
			トランスメンブラン・ドメイン : 56-78
			トランスメンブラン・ドメイン : 83-105
			トランスメンブラン・ドメイン : 120-142
			トランスメンブラン・ドメイン : 163-185
			トランスメンブラン・ドメイン : 190-207
			トランスメンブラン・ドメイン : 220-239
			トランスメンブラン・ドメイン : 249-271
TMD0290	XM_065813	245	トランスメンブラン・ドメイン : 24-46
			トランスメンブラン・ドメイン : 61-83
			トランスメンブラン・ドメイン : 96-118
			トランスメンブラン・ドメイン : 128-150
			トランスメンブラン・ドメイン : 162-184
			トランスメンブラン・ドメイン : 221-243
TMD0530	XM_048304	708	免疫グロブリン・ドメイン : 139-206
			免疫グロブリン・ドメイン : 326-377
			トランスメンブラン・ドメイン : 511-533
TMD0574	XM_055514	696	ロイシン富化反復 C-末端ドメイン : 212-262
			ロイシン富化反復 C-末端ドメイン : 529-579
			トランスメンブラン・ドメイン : 621-643
TMD0608	XM_058332	105	トランスメンブラン・ドメイン : 13-35
TMD0639	XM_058690	127	トランスメンブラン・ドメイン : 12-34
			トランスメンブラン・ドメイン : 44-66
TMD0645	XM_085376	248	トランスメンブラン・ドメイン : 113-135
			トランスメンブラン・ドメイン : 150-169
			トランスメンブラン・ドメイン : 176-198
TMD0674	XM_059132	134	トランスメンブラン・ドメイン : 5-22
TMD0675	XM_059134	206	トランスメンブラン・ドメイン : 15-37
TMD0677	XM_059140	182	トランスメンブラン : 49-71
TMD0726	XM_059639	96	トランスメンブラン・ドメイン : 13-35
			トランスメンブラン・ドメイン : 50-72
TMD0727	XM_059654 に関連する	719	トランスメンブラン・ドメイン : 108-130

10

20

30

40

【表 2 6】

クローン ID	ACCN	タンパク質 配列表 (aa)	ドメインの説明
			トランスメンブラン・ドメイン : 145-164
			トランスメンブラン・ドメイン : 171-193
			トランスメンブラン・ドメイン : 229-251
			トランスメンブラン・ドメイン : 264-286
			トランスメンブラン・ドメイン : 314-336
			トランスメンブラン・ドメイン : 421-443
			トランスメンブラン・ドメイン : 453-475
			トランスメンブラン・ドメイン : 580-602
			トランスメンブラン・ドメイン : 668-690
			有機アニオン・トランスポーター・ポリペプチド (OATP) ファミリー、C-末端 : 125-473
			有機アニオン・トランスポーター・ポリペプチド (OATP) ファミリー、N-末端 : 558-717
TMD0739	XM_059812	265	トランスメンブラン・ドメイン : 126-148
			トランスメンブラン・ドメイン : 185-207
TMD0753	XM_059954	161	トランスメンブラン・ドメイン : 26-48
TMD1111	NM_014386	609	イオン・トランスポーター・ドメイン : 284-490
			トランスメンブラン・ドメイン : 34-56
			トランスメンブラン・ドメイン : 274-296
			トランスメンブラン・ドメイン : 315-337
			トランスメンブラン・ドメイン : 364-386
			トランスメンブラン・ドメイン : 407-429
			トランスメンブラン・ドメイン : 469-491
TMD1127	NM_054020	528	イオン・トランスポーター・ドメイン : 172-340
			トランスメンブラン・ドメイン : 113-132
			トランスメンブラン・ドメイン : 147-169
			トランスメンブラン・ドメイン : 176-198
			トランスメンブラン・ドメイン : 241-263
			トランスメンブラン・ドメイン : 276-295
			トランスメンブラン・ドメイン : 315-337

10

20

30

40

【表 2 7】

表22

クローン ID	ACCN	細胞遺伝子座	関連疾患
TMD0077	XM_166914	11q12. 2	血管性水腫、遺伝；痙性対麻痺17；骨粗しょう症一偽神経膠腫症候群；脾臓腫瘍
TMD0233	XM_069616	7q35	緑内障1、開角、f；
TMD0256	XM_066725	Xq26. 1	×失活、家族性skewed, 2；汎下垂体機能低下症；胸腹症候群；ダンディー・ウォーカー形成不全、精神遅延を伴う、脳幹神経節疾患、及び発作；裂手／足形成不全2；視覚萎縮を伴う精神遅延、難聴
TMD0258	XM_066873	Xq26. 1	×失活、家族性skewed, 2；汎下垂体機能低下症；胸腹症候群；ダンディー・ウォーカー形成不全、精神遅延を伴う、脳幹神経節疾患、及び発作；裂手／足形成不全2；視覚萎縮を伴う精神遅延、難聴
TMD0267	XM_089550	10q24. 1	ボウマン層の伴行形成異常Ⅱ型；アルツハイマー病6
TMD0271	XM_061815	11p15. 4	シャルコー・マリー・トース病4b型、2形；難聴、神経感覚、常染色体劣性18；
TMD0290	XM_065813	2p23. 1	なし
TMD0530	XM_048304	19q13. 13	低カルシウム尿高カルシウム血症、家族性Ⅲ型；難聴、常染色体優性非症候性感覚神経小頭症、原発性常染色体劣性2
TMD0574	XM_055514	13q31. 1	小瞳孔、先天性；精神分裂症7；
TMD0608	XM_058332	10q26. 3	内膜癌腫
TMD0639	XM_058690	15q22. 32	白内障、中心嚢状、縫合線不透明肥満症
TMD0645	XM_085376	16q23. 1	脱水遺伝ストマトサイト増加症；脾臓小葉癌
TMD0674	XM_059132	1p36. 11	乳癌、管、2；前立腺／脳癌、感受性過度；メラノーマ、皮膚癌；炎症性腸疾患7；
TMD0675	XM_059134	1p33	脾臓癌
TMD0677	XM_059140	1p34. 2	難聴、常染色体優性非症候性感覚神経2；晩発性皮膚ポルフィリン症；高コレステロール血症、家族性、下垂性遺伝先天1；
TMD0726	XM_059639	10q11. 22	なし
TMD0727	XM_059654 に関連する	5q21. 1	貧血、エリスロポイエチン不全、先天性Ⅲ型；失語症、特異1；結腸癌、遺伝、非ポリープ症、7型；白内障、中心嚢状縫合線不透明
TMD0739	XM_059812	7q11. 23	自閉症感受性過度1；筋ジストロフィー肢帯1d型；動脈瘤、頭蓋内1
TMD0753	XM_059954	9q21. 12	血球貧食リンパ細網肉腫、家族性1；前頭側頭骨痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症
TMD1111	NM_014386	5q31	なし
TMD1127	NM_054020	15q13-q15	小眼球症2；痙性対麻痺11、常染色体劣性；脳梁、無発育、ニューロパシーを伴う；脾臓小葉癌

10

20

30

40

【表 2 8】

表 23

コード	ACCN	プライマー	プロモーター
TMD0077 (SEQ ID NO 214-215)	XM_166914	TCAATGGATCACCAGCTCCACGCTC (Forward) (SEQ ID NO 256) CACCAAGATCACACCACATGGGAAGCA (Reverse) (SEQ ID NO 257)	GGATTACGGCCTTTTAAACCCCACTCAGTGGGTGTCATGCGAGGGCTTTGA (0.88) (SEQ ID NO 258)
TMD0233 (SEQ ID NO 216-217)	XM_069616	TGCTGACGAACTCTTATGAACGAGG (Forward) (SEQ ID NO 259) TCACGTACGCTCTCTCTCCCTCAGTG (Reverse) (SEQ ID NO 260)	TCACAAATCATATAAATTAGGGGAAAGAGAGAGGAGGAGGATACTCTAAAG (0.96) (SEQ ID NO 261) AATTTCTTATTTTAAAGACCTCAGAAATGTCACCATGCTTAGTTATTTA (0.95) (SEQ ID NO 262)
TMD0256 (SEQ ID NO 218-219)	XM_066725	GGCATGGACAAATGTCACAGCAG (Forward) (SEQ ID NO 263) AGCAGACACATCTCTGGGCCATTCATAACCCAC (Reverse) (SEQ ID NO 264)	GGTACTATCTCTATATTTTGGGCACACAGCAATGAAGAAACAGAAAGACC (0.93) (SEQ ID NO 265) CTGGTTTCATAAAATATGGAGCAGAGAAAGTTTTCACAAATATAGAACAGCA (0.92) (SEQ ID NO 266) TAGAATGTGTTTATAAAAAATGAAGCAGGGCTAGGGGAAAGAGATGGGTGA (0.91) (SEQ ID NO 267)
TMD0258 (SEQ ID NO 220-221)	XM_066873	CCTCATTTGGCTTCTCTCCCACTCG (Forward) (SEQ ID NO 268) GCCATCAAACTCTGAGCTGGAGATAGTGAC (Reverse) (SEQ ID NO 269)	CCAGGAACCTTTTAAACTCCCATTCACAGTACCACCCAGAAATTA (0.97) (SEQ ID NO 270) CATCTGGAATATATTTGGGTCCAACTCTGCACCTTGCTCTCTATTCCCT (0.96) (SEQ ID NO 271) CTGGGGCCCTCAAAAAGCTCACCTTCCCTCCTCCTCCCACTGAT (0.91) (SEQ ID NO 272)
TMD0267 (SEQ ID NO 222-223)	XM_089550	TGGCTCTGTTGAAAAGTGTCATCATCC (Forward) (SEQ ID NO 273) TTGTACCAATTTACGAAATGGCCGC (Reverse) (SEQ ID NO 274)	AAAAGGCAATTTTAAAAATGCAGGTTTAAATTTGTTATCCTCATCTATGGTT (0.98) (SEQ ID NO 275)
TMD0271 (SEQ ID NO 224-225)	XM_061815	CTGGACTTGAGCAGTACCACGTCTGGATC (Forward) (SEQ ID NO 276) CATATCCACAGCAAATTTTGACAAATGG (Reverse) (SEQ ID NO 277)	ATTTTGGTTATATAGAGGAGTCTAGGAAAGAGCTCGTGGTCTGATTC (0.97) (SEQ ID NO 278) TACTCATATTTATATAGCAGCAACTTACATTGACCCAGGGAGAACTCAGT (0.94) (SEQ ID NO 279)
TMD0290 (SEQ ID NO 226-227)	XM_065813	GTTAGCCACCCAAACGTCACGAGC (Forward) (SEQ ID NO 280) CAGGGCATGCCAGAGAAAGCATG (Reverse) (SEQ ID NO 281)	CTAGAAATTTACATAAAAAAGGACTGGAGAGCTTTTGCAGCAACTTTGCAT (0.97) (SEQ ID NO 282) TTTCTCTTTTAAACACGCTTTTCACTCTCAAAACAGCAGAGAAATGAA (0.98) (SEQ ID NO 283) AACTGGGTCTATAAGAGAGCCAGGGCACTTATTCATCCAAAGGGCAGATG (0.99) (SEQ ID NO 284)
TMD0530 (SEQ ID NO 228-229)	XM_048304	CTATGACTTCAACCCACACCTGGGCA (Forward) (SEQ ID NO 285) AAGGTCCGCAACTTGTCTCTGGCTC (Reverse) (SEQ ID NO 286)	GGCGCGAGTAAAGGAGAGGTCCCAATTCCACCGGCCCCCACTGTGGGTG (0.86) (SEQ ID NO 287)

10

20

30

40

【表 2 9】

コード	ACCN	プライマー	プロモーター
TMD0574 (SEQ ID NO 230-231)	XM_055514	TCAATGCCATGCCAAACTGAGGA (Forward) (SEQ ID NO 288) CAACACCGAGATGGACACCTCTCT (Reverse) (SEQ ID NO 289)	CTTTAAAGGTTAAAAATGTGGGTTTATAGATGATGTCTTCTTAAACAGC (0.99) (SEQ ID NO 290) TCAGGATGTCTTAAAAAAGATCTCTCTAGGTATACACACGTGCACACACACA (0.97) (SEQ ID NO 291) AGTAACCTCTATTTAAAAAGACCTAAAAATTTTCAAAATCCTAAAAATGATCTAT (0.90) (SEQ ID NO 292) AATAAATGTTTTAAAAAGCCTCTTTCGGAATGGTGGAGCTGTGGGGGC (0.91) (SEQ ID NO 293)
TMD0608 (SEQ ID NO 232-233)	XM_048332	CTCAGGACGAAGATCATGATCGGCATC (Forward) (SEQ ID NO 294) GAAGATTTTGTGCCAGCTTTCCTCAAG (Reverse) (SEQ ID NO 295)	TATTTCTACTTATAAGTGGAGCTAAAGCCATGAGGGCACCAAGGCATAAG (0.99) (SEQ ID NO 296) TTACATATGTATACATGTGCCATGTCTGTGTCTGCACCCATTAACTCGT (0.96) (SEQ ID NO 297)
TMD0619 (SEQ ID NO 234-235)	XM_058690	TCCATGCTCAGCTTCATCTCAGCTACC (Forward) (SEQ ID NO 298) TCCATCTCAGACCTTGGCCCTTCA (Reverse) (SEQ ID NO 299)	AAATAACCCCATTAATAAAGTGGGCAAGAGGGCATGAACACTTTTCAAAAAGA (1.00) (SEQ ID NO 300)
TMD0645 (SEQ ID NO 236-237)	XM_085376	AGGACGGTAAGGAGCCATCGGACA (Forward) (SEQ ID NO 301) CTTGCCAGGTTCTGTGGTGGCTTGG (Reverse) (SEQ ID NO 302)	TCTTTTGTCTATAAATAGGACTTTTGATTTTCTGGACTAGAGAAATTGTAT (0.94) (SEQ ID NO 303)
TMD0674 (SEQ ID NO 238-239)	XM_059132	ACGACTCCAAAGAACAGCAAGGCCG (Forward) (SEQ ID NO 304) AAGGTAACATCGGCAGAGGCCAGC (Reverse) (SEQ ID NO 305)	GCTAGCATTTTAAAAAGCTGATGTCTTCTCCTGCGGCGGAGCTCAGAC (0.94) (SEQ ID NO 306)
TMD0675 (SEQ ID NO 240-241)	XM_059134	CGGCCAGGTACCAAAAGCTCAGCTG (Forward) (SEQ ID NO 307) GCCAGATTCAAGAGGGAATGGAAAGAGAAC (Reverse) (SEQ ID NO 308)	TGATCTACTTTTAAAAAGGATCATGCTGCTGCTGGTGGGATTTAGGATA (0.91) (SEQ ID NO 309) TGATAGTGTATAAAAAAGTGGCCAGATTTTGGTTATATTTTGAATAAA (0.99) (SEQ ID NO 310) TATAGTGATATTTAAAGCCAGGGTCTGGGTGAGATAAATGATGGAAATGA (0.91) (SEQ ID NO 311) ATTGGAGGACTATAAAGAGGGGAGTCAATTAATAATGGTCTAAGAAAGCTGA (0.96) (SEQ ID NO 312) AGAGGGAGTCAATTAATAATGGTGTCTAAGAAAGCTGAGCTACAAGCAGTGT (0.97) (SEQ ID NO 313) GACATTCCACCCAAAAAATGCCCACTGGATGAAGTCCCTCCTTCCATTAA (0.92) (SEQ ID NO 314)

【 0 3 2 3 】

10

20

30

40

40

50

【 0 3 2 4 】

【図1】免疫系遺伝子複合体の物理的地図である。配列タグ付き部位（“STS”）マーカーを用いて染色体領域の特性を明らかにする。STSは、ヒトゲノム中に単一のコピーとし

て出現する配列中の一部から設計した2つの短い合成配列（一般に、それぞれ20～25塩基）によって規定される（参照番号と、その参照番号が表わす配列は、参考としてこの明細書にその全体が組み込まれているものとする）。これらの配列をポリメラーゼ連鎖反応（PCR）アッセイにおいてプライマーとして使用し、DNAサンプルからの部位が存在しているかないかを明らかにすることができる。

【図2】免疫系遺伝子複合体の物理的地図である。配列タグ付き部位（“STS”）マーカを用いて染色体領域の特性を明らかにする。STSは、ヒトゲノム中に単一のコピーとして出現する配列中の一部から設計した2つの短い合成配列（一般に、それぞれ20～25塩基）によって規定される（参照番号と、その参照番号が表わす配列は、参考としてこの明細書にその全体が組み込まれているものとする）。これらの配列をポリメラーゼ連鎖反応（PCR）アッセイにおいてプライマーとして使用し、DNAサンプルからの部位が存在しているかないかを明らかにすることができる。

10

【図3】ヒト組織における嗅覚Gタンパク質結合受容体（“GPCR”）ファミリーと相同な膜貫通タンパク質の発現パターンである。遺伝子の発現を検出するため、順方向と逆方向の遺伝子特異的プライマーを使用し、規格化した組織サンプルのアリコートに対してPCRを実施した。表5にそれぞれのプライマーに関する配列ID番号を示してある（“FOR”は順方向プライマーであり、“REV”は逆方向プライマーである）。

【図4】ヒト組織における嗅覚Gタンパク質結合受容体（“GPCR”）ファミリーに属する2つのメンバーの発現パターンである。遺伝子の発現を検出するため、順方向と逆方向の遺伝子特異的プライマーを使用し、規格化した組織サンプルのアリコートに対してPCRを実施した。表6にそれぞれのプライマーに関する配列ID番号を示してある（“FOR”は順方向プライマーであり、“REV”は逆方向プライマーである）。

20

【図5a】ヒトの腎臓細胞において選択的に発現した遺伝子の発現パターンである。遺伝子の発現を検出するため、順方向と逆方向の遺伝子特異的プライマーを使用し、規格化した組織サンプルのアリコートに対してPCRを実施した。表11にそれぞれのプライマーに関する配列ID番号を示してある（“FOR”は順方向プライマーであり、“REV”は逆方向プライマーである）。

【図5b】ヒトの腎臓細胞において選択的に発現した遺伝子の発現パターンである。遺伝子の発現を検出するため、順方向と逆方向の遺伝子特異的プライマーを使用し、規格化した組織サンプルのアリコートに対してPCRを実施した。表11にそれぞれのプライマーに関する配列ID番号を示してある（“FOR”は順方向プライマーであり、“REV”は逆方向プライマーである）。

30

【図6】ヒトの腎臓細胞において選択的に発現した遺伝子の発現パターンである。遺伝子の発現を検出するため、順方向と逆方向の遺伝子特異的プライマーを使用し、規格化した組織サンプルのアリコートに対してPCRを実施した。表11にそれぞれのプライマーに関する配列ID番号を示してある（“FOR”は順方向プライマーであり、“REV”は逆方向プライマーである）。

【図7A】染色体11q24上の腭臓遺伝子複合体の構成である。

【図7B】染色体11q24上の腭臓遺伝子複合体の構成である。

【図8】遺伝子複合体の中に位置する腭臓嗅覚Gタンパク質結合受容体（“GPCR”）ファミリーのうちの5つのメンバーに関する概略図であり、領域が互いに重なっていることを示している。線の下に書かれている数字は、アミノ酸の位置を示す。

40

【図9A】ヒト組織におけるTMD0986、XM 061780（TMD0987）、XM 061781（TMD0353）、XM 061784（TMD0989）、XM 061785（TMD058）の発現パターンである。遺伝子の発現を検出するため、順方向と逆方向の遺伝子特異的プライマーを使用し、規格化した組織サンプルのアリコートに対してPCRを実施した。表12にそれぞれのプライマーに関する配列ID番号を示してある（“FOR”は順方向プライマーであり、“REV”は逆方向プライマーである）。

【図9B】ヒト組織におけるTMD0986、XM 061780（TMD0987）、XM 061781（TMD0353）、XM 061784（TMD0989）、XM 061785（TMD058）の発現パターンである。遺伝子の発現を検出

50

するため、順方向と逆方向の遺伝子特異的プライマーを使用し、規格化した組織サンプルのアリコートに対してPCRを実施した。表12にそれぞれのプライマーに関する配列ID番号を示してある（“FOR”は順方向プライマーであり、“REV”は逆方向プライマーである）。

【図10】ヒト組織におけるTMD1030（XM 166853）、TMD1029（XM 166854）、TMD1028（XM 166855）、TMD0621（XM 166205）の発現パターンである。遺伝子の発現を検出するため、順方向と逆方向の遺伝子特異的プライマーを使用し、規格化した組織サンプルのアリコートに対してPCRを実施した。表17にそれぞれのプライマーに関する配列ID番号を示してある（“F-oligo”は順方向プライマーであり、“R-oligo”は逆方向プライマーである）。

10

【図11】染色体11q12.2上の脾臓遺伝子複合体の構成である。

【図12A】ヒト組織における脾臓遺伝子の発現を示している。遺伝子の発現を検出するため、順方向と逆方向の遺伝子特異的プライマーを使用し、規格化した組織サンプルのアリコートに対してPCRを実施した。表23にそれぞれのプライマーに関する配列ID番号を示してある（“FOR”は順方向プライマーであり、“REV”は逆方向プライマーである）。

【図12B】ヒト組織における脾臓遺伝子の発現を示している。遺伝子の発現を検出するため、順方向と逆方向の遺伝子特異的プライマーを使用し、規格化した組織サンプルのアリコートに対してPCRを実施した。表23にそれぞれのプライマーに関する配列ID番号を示してある（“FOR”は順方向プライマーであり、“REV”は逆方向プライマーである）。

【図12C】ヒト組織における脾臓遺伝子の発現を示している。遺伝子の発現を検出するため、順方向と逆方向の遺伝子特異的プライマーを使用し、規格化した組織サンプルのアリコートに対してPCRを実施した。表23にそれぞれのプライマーに関する配列ID番号を示してある（“FOR”は順方向プライマーであり、“REV”は逆方向プライマーである）。

20

【0325】

発現パターンは以下のようにして分析した。24種類の組織パネルを使用した（レーンは、左から右に向かって）：1、副腎；2、骨髄；3、脳；4、大腸；5、心臓；6、小腸；7、脾臓；8、肝臓；9、肺；10、リンパ節；11、リンパ球；12、乳腺；13、筋肉；14、卵巣；15、脾臓；16、脳下垂体；17、前立腺；18、皮膚；19、脾臓；20、胃；21、精巣；22、胸腺；23、甲状腺；24、子宮。各パネルの最も左側のレーンには、分子量の基準が含まれている。ポリアデニル化されたmRNAを組織サンプルから単離し、第1のcDNA鎖を合成するための鋳型として使用した。得られたcDNAサンプルを、基準としてのβ-アクチンを用いて規格化した。規格化手続きを行なうため、β-アクチンに対して特異的なプライマーを用い、第1のcDNA鎖のアリコートに対してPCRを実施した。各サンプルの中に存在しているβ-アクチンcDNAの量を評価するため、臭化エチジウムで染色したアガロース・ゲル上でPCR産物を可視化した。この評価に基づき、各サンプルを緩衝液で希釈し、単位体積に同じ量のβ-アクチンcDNAが含まれているようにした。上記のプライマーを用いてPCRを実施し、反応産物をアガロース・ゲル（例えば1.5～2%）にロードし、電気泳動によって分離させた。

30

【配列表】

16U 200 PCT FINAL.ST25
SEQUENCE LISTING

<110> OriGene Technologies, Inc

<120> TISSUE SPECIFIC GENES AND GENE CLUSTERS

<130> 16U 200 PCT

<150> US 60/372,669
<151> 2002-04-16

<150> US 60/411,882
<151> 2002-09-20

<150> US 60/424,336
<151> 2002-11-07

<150> US 60/374,823
<151> 2002-04-24

<150> US 60/376,558
<151> 2002-05-01

<150> US 60/381,366
<151> 2002-05-20

<150> US 60/403,648
<151> 2002-08-16

<160> 344

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1
<211> 795
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(795)
<223>

<400> 1
atg gag cgg gtc aat gag act gtg gtg aga gag gtc atc ttc ctc ggc 48
Met Glu Arg Val Asn Glu Thr Val Val Arg Glu Val Ile Phe Leu Gly
1 5 10 15

ttc tca tcc ctg gcc agg ctg cag cag ctg ctc ttt gtt atc ttc ctg 96
Phe Ser Ser Leu Ala Arg Leu Gln Gln Leu Leu Phe Val Ile Phe Leu
20 25 30

ctc ctc tac ctg ttc act ctg gcc acc aat gca atc atc att tcc acc 144
Leu Leu Tyr Leu Phe Thr Leu Gly Thr Asn Ala Ile Ile Ile Ser Thr
35 40 45

att gtc ctg gac agg gcc ctt cat atc ccc atg tac ttc ttc ctt gcc 192
Ile Val Leu Asp Arg Ala Leu His Ile Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ala
50 55 60

atc ctc tct tgc tct gag att tgc tac acc ttc atc att gta ccc aag 240
Ile Leu Ser Cys Ser Glu Ile Cys Tyr Thr Phe Ile Ile Val Pro Lys
65 70 75 80

atg ctg gtt gac ctg ctg tcc cag aag aag acc att tct ttc ctg ggc 288
Met Leu Val Asp Leu Leu Ser Gln Lys Lys Thr Ile Ser Phe Leu Gly
85 90 95

tgt gcc atc caa atg ttt tcc ttc ctc ttc ctt ggc tgc tct cac tcc 336
Cys Ala Ile Gln Met Phe Ser Phe Leu Phe Leu Gly Cys Ser His Ser
100 105 110

ttt ctg ctg gca gtc atg ggt tat gat cgt tac ata gcc atc tgt aac 384
Phe Leu Leu Ala Val Met Gly Tyr Asp Arg Tyr Ile Ala Ile Cys Asn
115 120 125

cca ctg cgc tac tca gtg cta atg gga cat ggg gtg tgt atg gga cta 432
Pro Leu Arg Tyr Ser Val Leu Met Gly His Gly Val Cys Met Gly Leu
130 135 140

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

gtg gct gct gcc tgt gcc tgt ggc ttc act gtt gca cag atc atc aca 480
 Val Ala Ala Ala Cys Ala Cys Gly Phe Thr Val Ala Gln Ile Ile Thr
 145 150 155 160

tcc ttg gta ttt cac ctg cct ttt tat tcc tcc aat caa cta cat cac 528
 Ser Leu Val Phe His Leu Pro Phe Tyr Ser Ser Asn Gln Leu His His
 165 170 175

ttc ttc tgt gac att gct cct gtc ctc aag ctg gca tct cac cat aac 576
 Phe Phe Cys Asp Ile Ala Pro Val Leu Lys Leu Ala Ser His His Asn
 180 185 190

cac ttt agt cag att gtc atc ttc atg ctc tgt aca ttg gtc ctg gct 624
 His Phe Ser Gln Ile Val Ile Phe Met Leu Cys Thr Leu Val Leu Ala
 195 200 205

atc ccc tta ttg ttg atc ttg gtg tcc tat gtt cac atc ctc tct gcc 672
 Ile Pro Leu Leu Leu Ile Leu Val Ser Tyr Val His Ile Leu Ser Ala
 210 215 220

ata ctt cag ttt cct tcc aca ctg gga gtg ata gca aaa agg aag ttt 720
 Ile Leu Gln Phe Pro Ser Thr Leu Gly Val Ile Ala Lys Arg Lys Phe
 225 230 235 240

cac aat agt gat gat ttc tca cat tat aac tct ttt caa gat cca cct 768
 His Asn Ser Asp Asp Phe Ser His Tyr Asn Ser Phe Gln Asp Pro Pro
 245 250 255

gtc aat aaa agt ctc ctg att gat taa 795
 Val Asn Lys Ser Leu Leu Ile Asp
 260

<210> 2
 <211> 264
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 2

Met Glu Arg Val Asn Glu Thr Val Val Arg Glu Val Ile Phe Leu Gly
 1 5 10 15

Phe Ser Ser Leu Ala Arg Leu Gln Gln Leu Leu Phe Val Ile Phe Leu
 20 25 30

Leu Leu Tyr Leu Phe Thr Leu Gly Thr Asn Ala Ile Ile Ile Ser Thr
 35 40 45

Ile Val Leu Asp Arg Ala Leu His Ile Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ala
 50 55 60

Ile Leu Ser Cys Ser Glu Ile Cys Tyr Thr Phe Ile Ile Val Pro Lys
 65 70 75 80

Met Leu Val Asp Leu Leu Ser Gln Lys Lys Thr Ile Ser Phe Leu Gly
 85 90 95

Cys Ala Ile Gln Met Phe Ser Phe Leu Phe Leu Gly Cys Ser His Ser
 100 105 110

Phe Leu Leu Ala Val Met Gly Tyr Asp Arg Tyr Ile Ala Ile Cys Asn
 115 120 125

Pro Leu Arg Tyr Ser Val Leu Met Gly His Gly Val Cys Met Gly Leu
 130 135 140

Val Ala Ala Ala Cys Ala Cys Gly Phe Thr Val Ala Gln Ile Ile Thr
 145 150 155 160

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Ser Leu Val Phe His Leu Pro Phe Tyr Ser Ser Asn Gln Leu His His
165 170 175

Phe Phe Cys Asp Ile Ala Pro Val Leu Lys Leu Ala Ser His His Asn
180 185 190

His Phe Ser Gln Ile Val Ile Phe Met Leu Cys Thr Leu Val Leu Ala
195 200 205

Ile Pro Leu Leu Leu Ile Leu Val Ser Tyr Val His Ile Leu Ser Ala
210 215 220

Ile Leu Gln Phe Pro Ser Thr Leu Gly Val Ile Ala Lys Arg Lys Phe
225 230 235 240

His Asn Ser Asp Asp Phe Ser His Tyr Asn Ser Phe Gln Asp Pro Pro
245 250 255

Val Asn Lys Ser Leu Leu Ile Asp
260

<210> 3
<211> 32
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 3
ggatcaatgag actgtggtga gagaggtcat ct 32

<210> 4
<211> 31
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 4
ctatcactcc cagtgtggaa ggaaactgaa g 31

<210> 5
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 5
ctctttcaga tttaaatggg ccagacttag ttttatgtgg tgcagacatt 50

<210> 6
<211> 807
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(807)
<223>

<400> 6
atg gcc gtt att cgc ttc agc tgg act ctc cac act ccc atg tat ggc 48
Met Ala Val Ile Arg Phe Ser Trp Thr Leu His Thr Pro Met Tyr Gly
1 5 10 15

ttt cta ttc atc ctt tca ttt tct gag tcc tgc tac act ttt gtc atc 96
Phe Leu Phe Ile Leu Ser Phe Ser Glu Ser Cys Tyr Thr Phe Val Ile
20 25 30

atc cct cag ctg ctg gtc cac ctg ctc tca gac acc aag acc atc tcc 144
Ile Pro Gln Leu Leu Val His Leu Leu Ser Asp Thr Lys Thr Ile Ser
35 40 45

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

ttc atg gcc tgt gcc acc cag ctg ttc ttt ttc ctt ggc ttt gct tgc 192
 Phe Met Ala Cys Ala Thr Gln Leu Phe Phe Phe Leu Gly Phe Ala Cys
 50 55 60
 acc aac tgc ctc ctc att gct gtg atg gga tat gat cgc tat gta gca 240
 Thr Asn Cys Leu Leu Ile Ala Val Met Gly Tyr Asp Arg Tyr Val Ala
 65 70 75 80
 att tgt cac cct ctg agg tac aca ctc atc ata aac aaa agg ctg ggg 288
 Ile Cys His Pro Leu Arg Tyr Thr Leu Ile Ile Asn Lys Arg Leu Gly
 85 90 95
 ttg gag ttg att tct ctc tca gga gcc aca ggt ttc ttt att gct ttg 336
 Leu Glu Leu Ile Ser Leu Ser Gly Ala Thr Gly Phe Phe Ile Ala Leu
 100 105 110
 gtg gcc acc aac ctc att tgt gac atg cgt ttt tgt ggc ccc aac agg 384
 Val Ala Thr Asn Leu Ile Cys Asp Met Arg Phe Cys Gly Pro Asn Arg
 115 120 125
 gtt aac cac tat ttc tgt gac atg gca cct gtt atc aag tta gcc tgc 432
 Val Asn His Tyr Phe Cys Asp Met Ala Pro Val Ile Lys Leu Ala Cys
 130 135 140
 act gac acc cat gtg aaa gag ctg gct tta ttt agc ctc agc atc ctg 480
 Thr Asp Thr His Val Lys Glu Leu Ala Leu Phe Ser Leu Ser Ile Leu
 145 150 155 160
 gta att atg gtg cct ttt ctg tta att ctc ata tcc tat ggc ttc ata 528
 Val Ile Met Val Pro Phe Leu Leu Ile Ile Ser Tyr Gly Phe Ile
 165 170 175
 gtt aac acc atc ctg aag atc ccc tca gct gag ggc aag aag gcc ttt 576
 Val Asn Thr Ile Leu Lys Ile Pro Ser Ala Glu Gly Lys Lys Ala Phe
 180 185 190
 gtc acc tgt gcc tca cat ctc act gtg gtc ttt gtc cac tat ggc tgt 624
 Val Thr Cys Ala Ser His Leu Thr Val Val Phe Val His Tyr Gly Cys
 195 200 205
 gcc tct atc atc tat ctg cgg ccc aag tcc aag tct gcc tca gac aag 672
 Ala Ser Ile Ile Tyr Leu Arg Pro Lys Ser Lys Ser Ala Ser Asp Lys
 210 215 220
 gat cag ttg gtg gca gtg acc tac aca gtg gtt act ccc tta ctt aat 720
 Asp Gln Leu Val Ala Val Thr Tyr Thr Val Val Thr Pro Leu Leu Asn
 225 230 235 240
 cct ctt gtc tac agt ctg agg aac aaa gag gta aaa act gca ttg aaa 768
 Pro Leu Val Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Glu Val Lys Thr Ala Leu Lys
 245 250 255
 aga gtt ctt gga atg cct gtg gca acc aag atg agc taa 807
 Arg Val Leu Gly Met Pro Val Ala Thr Lys Met Ser
 260 265

<210> 7
 <211> 268
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 7

Met Ala Val Ile Arg Phe Ser Trp Thr Leu His Thr Pro Met Tyr Gly
1 5 10 15

Phe Leu Phe Ile Leu Ser Phe Ser Glu Ser Cys Tyr Thr Phe Val Ile
20 25 30

Ile Pro Gln Leu Leu Val His Leu Leu Ser Asp Thr Lys Thr Ile Ser
35 40 45

Phe Met Ala Cys Ala Thr Gln Leu Phe Phe Phe Leu Gly Phe Ala Cys
50 55 60

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Thr Asn Cys Leu Leu Ile Ala Val Met Gly Tyr Asp Arg Tyr Val Ala
65 70 75 80

Ile Cys His Pro Leu Arg Tyr Thr Leu Ile Ile Asn Lys Arg Leu Gly
85 90 95

Leu Glu Leu Ile Ser Leu Ser Gly Ala Thr Gly Phe Phe Ile Ala Leu
100 105 110

Val Ala Thr Asn Leu Ile Cys Asp Met Arg Phe Cys Gly Pro Asn Arg
115 120 125

Val Asn His Tyr Phe Cys Asp Met Ala Pro Val Ile Lys Leu Ala Cys
130 135 140

Thr Asp Thr His Val Lys Glu Leu Ala Leu Phe Ser Leu Ser Ile Leu
145 150 155 160

Val Ile Met Val Pro Phe Leu Leu Ile Leu Ile Ser Tyr Gly Phe Ile
165 170 175

Val Asn Thr Ile Leu Lys Ile Pro Ser Ala Glu Gly Lys Lys Ala Phe
180 185 190

Val Thr Cys Ala Ser His Leu Thr Val Val Phe Val His Tyr Gly Cys
195 200 205

Ala Ser Ile Ile Tyr Leu Arg Pro Lys Ser Lys Ser Ala Ser Asp Lys
210 215 220

Asp Gln Leu Val Ala Val Thr Tyr Thr Val Val Thr Pro Leu Leu Asn
225 230 235 240

Pro Leu Val Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Glu Val Lys Thr Ala Leu Lys
245 250 255

Arg Val Leu Gly Met Pro Val Ala Thr Lys Met Ser
260 265

<210> 8
<211> 25
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 8
ccacctgctc tcagacacca agacc

25

<210> 9
<211> 27
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 9
ggcaccataa ttaccaggat gctgagg

27

<210> 10
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 10
gagtgccaaa tatataaaga ggtatgttca atgcaacatg ttaaattgcaa

50

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<210> 11
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 11
 actccttaga taaaaaaggg cagatttatt aaagaaccct gatttaatca 50

<210> 12
 <211> 4982
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (2019) .. (2960)
 <223>

<400> 12
 gtactccttc agaatcagag aattccagct tccatggttt acattattca tcatattcag 60
 tcaagtgagg gcctagtggc gggttaaagg tgattagttg aaagaagatt caaatgaaag 120
 tcttttggga aagcaatgag gcaaggctaa gcaatgacca taagttaga tttcctcatt 180
 gttttgata gacaggaaat catttgtcca gaaggaggta ttatgtaggg aaacttttac 240
 ctttctgtat ataaaaacat ataactaata cacacacact catacacaaa tatcaatgga 300
 ggatacatt gtgtttactt tttctatgtt tatgtacaat agtaatatct ttatagttat 360
 actaacgtta ttaaaataag taattatatt aactaagttt aggaccagtt tctagtaagt 420
 aagaaagaaa aaaaatcatc tccaaattct atgaatagat ataatgaatt tcaagaatgc 480
 ctgatgaatt aacttaggat tcaggaaaca aaaaagttg ctattgaata gaaaaatgga 540
 aaagtaacag caacaaaatt ctggtagcag atgccaataa tttccaaga caaatgatg 600
 tagtaacttc agaagtatat aaatgaagac tggataccag caagacatac tggatgattt 660
 tgtatccaga tagtgctttt tttacttatt aggttgggtt attgaaaaat gttccagtga 720
 aaaaaattag gcctaagatg attttagaaa taatttgtaa tggcagtttg caaatattt 780
 ttagtggcag aatgttcaaa agaaatctta ttaacataac aacatacaaa agatacaaaag 840
 cctatgggtt acagcaggag aggggaaact ggcaaaatto ccaagtgtgc cattctctct 900
 cacactctgt agcaagctct gtcatcttcta caaaactctt atttctctga gtttctccaa 960
 gtttagctcag catggaaaag tgaagtgtgt tacaaaatgc cacaagtcga gtcatctctc 1020
 tttaccaccc tgggtactat tctcttctct aaagaagaat ttttttcttt atactaatgc 1080
 actaatgtta tttattttta tttattttta tttatttatt tttgagacag attctcactg 1140
 tgtcaccacg tctggagtgc agaggcacia tcttggtctc ctgcaacctc cgcctcccgg 1200
 gctcaagtga atctcatgcc tcagcctccc gactagctgg gattacaggt gtgtgctgcc 1260
 atacctggct aatttttgta cttttagtaa agaccaggtt ttgccatgtt gccagagctg 1320
 gtcttgaacc cctggcctca agcaatccac ccaccttggc ttctcaaagt gctgggatta 1380
 cagggtgtgag ccaccacatc tggctaattg tattttttgt ttcactgttg actcaatgtt 1440
 tcaacttgtg gaacttccaa tagtatctct tattgttccc ttggagatat aaaaagttcc 1500
 cagtaaatag atgtgtgctc acatctttac ttagagacca tgggaatactt tatctccttt 1560
 ctcatctcat ggttggataa actgaagtcc acatgattat gtctgaatat tattcattct 1620
 ttcgttctat attctgatca gcttcaggta gctgaagtta acgttttcca ctttgagag 1680
 tgagttgcct tgggtttata gtaagtgaac aaacaacaa tctctctgtt acataagaag 1740

10

20

30

40

gaaaactatt	agcaaatctc	ctaactcctg	gtcagagaga	taacctgttc	ttcacattag		1800
agaaggccctc	caaactggct	atcagttatt	cttttgcata	ttttgcctaa	ttctctcttt		1860
agcaggcatt	ttaattgggg	aatgaagaat	tccatcaaat	atctggaaat	gcctgccacc		1920
tgcaaaacttt	gtgtgaaatt	tcccgtaaat	ttccactctc	ctttctggat	cctgtgttct		1980
acctctgtcc	ctgactctcc	tttatagaag	tgctctcc	atg gag caa gtc aat aag			2036
				Met Glu Gln Val Asn Lys			
				1	5		
act gtg gtg aga gag ttc gtc gtc ctc ggc ttc tca tcc ctg gcc agg							2084
Thr Val Val Arg Glu Phe Val Val Leu Gly Phe Ser Ser Leu Ala Arg							
ctg cag cag ctg ctc ttt gtt atc ttc ctg ctc ctc tac ctg ttc act							2132
Leu Gln Gln Leu Leu Phe Val Ile Phe Leu Leu Leu Tyr Leu Phe Thr							
ctg gcc acc aat gca atc atc att tcc acc att gtg ctg gac aga gcc							2180
Leu Gly Thr Asn Ala Ile Ile Ile Ser Thr Ile Val Leu Asp Arg Ala							
ctt cat act ccc atg tac ttc ttc ctt gcc atc ctt tct tgc tct gag							2228
Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ala Ile Leu Ser Cys Ser Glu							
att tgc tat acc ttt gtc att gta ccc aag atg ctg gtt gac ctg ctg							2276
Ile Cys Tyr Thr Phe Val Ile Val Pro Lys Met Leu Val Asp Leu Leu							
tcc cag aag aag acc att tct ttc ctg gcc tgt gcc atc caa atg ttt							2324
Ser Gln Lys Lys Thr Ile Ser Phe Leu Gly Cys Ala Ile Gln Met Phe							
tcc ttc ctc ttc ttt gcc tcc tct cac tcc ttc ctg ctg gca gcc atg							2372
Ser Phe Leu Phe Phe Gly Ser Ser His Ser Phe Leu Leu Ala Ala Met							
ggc tat gat cgc tat atg gcc atc tgt aac cca ctg cgc tac tca gtg							2420
Gly Tyr Asp Arg Tyr Met Ala Ile Cys Asn Pro Leu Arg Tyr Ser Val							
ctc atg gga cat ggg gtg tgt atg gga cta atg gct gct gcc tgt gcc							2468
Leu Met Gly His Gly Val Cys Met Gly Leu Met Ala Ala Ala Cys Ala							
tgt gcc ttc act gtc tcc ctg gtc acc acc tcc cta gta ttt cat ctg							2516
Cys Gly Phe Thr Val Ser Leu Val Thr Thr Ser Leu Val Phe His Leu							
ccc ttc cac tcc tcc aac cag ctc cat cac ttc ttc tgt gac atc tcc							2564
Pro Phe His Ser Ser Asn Gln Leu His His Phe Phe Cys Asp Ile Ser							
cct gtc ctt aaa ctg gca tct cag cac tcc gcc ttc agt cag ctg gtc							2612
Pro Val Leu Lys Leu Ala Ser Gln His Ser Gly Phe Ser Gln Leu Val							
ata ttc atg ctt ggt gta ttt gcc ttg gtc att cct ctg cta ctt atc							2660
Ile Phe Met Leu Gly Val Phe Ala Leu Val Ile Pro Leu Leu Leu Ile							
cta gtc tcc tac atc cgc atc atc tct gcc att cta aaa atc cct tcc							2708
Leu Val Ser Tyr Ile Arg Ile Ile Ser Ala Ile Leu Lys Ile Pro Ser							
tcc gtt gga aga tac aag acc ttc tcc acc tgt gcc tcc cat ctc att							2756
Ser Val Gly Arg Tyr Lys Thr Phe Ser Thr Cys Ala Ser His Leu Ile							
gtg gta act gtt cac tac agt tgt gcc tct ttc atc tac tta agg ccc							2804
Val Val Thr Val His Tyr Ser Cys Ala Ser Phe Ile Tyr Leu Arg Pro							
aag act aat tac act tca agc caa gac acc cta ata tct gtg tca tac							2852
Lys Thr Asn Tyr Thr Ser Ser Gln Asp Thr Leu Ile Ser Val Ser Tyr							

30

16U 200 PCT FINAL.ST25
275

265 270

acc atc ctt acc cca ttg ttc aat cca atg att tat agt ctg aga aat 2900
Thr Ile Leu Thr Pro Leu Phe Asn Pro Met Ile Tyr Ser Leu Arg Asn
280 285 290

aag gaa ttc aaa tca gcc cta cga aga aca atc ggc caa act ttc tat 2948
Lys Glu Phe Lys Ser Ala Leu Arg Arg Thr Ile Gly Gln Thr Phe Tyr
295 300 305 310

cct ctt agt taa agagctatatt tttaaactac taatgcctag tacatgccag 3000
Pro Leu Ser

gcagaacgtg tgtttttatc attttttttc atttaattgt ccagctccac tgtaacataa 3060
gaacatttta catatgagaa gaatgagget cacagaagtt aagacagtct ggctttctac 3120
tctccatgat actttaacaa gactaatcag atatgggaac agagcacaca gttccataac 3180
aaatttaatt atattttact gctttaaata ttgctaattt aaaaactaat atgagagcaa 3240
agatgcattt aaactgatga gagctgtgtc ttgaagtaga gagcttgat acatcaggaa 3300
agaaaagatg tatccaaaa aaaaaaaga aagaaaaaag aaaaaaaga ggaacacagc 3360
aggaaatcca tctatccgta cttttctttt cctaaagaca acagaaaact ttggtccac 3420
acattctgct acaaatcttg gtggtccttt ttgtcccaa ttcatttctt taacctacat 3480
attgaaatat cttggccttt acttgggggt gttttgttct tcttttgttt gaggtggaac 3540
cactttatgg ttctcttctt gatgcacatg tatgtccttc acatactagt gtgtcttagc 3600
ccccacattt gttctgaga caccatacta atttgccttc ttaaggaag ctactagcat 3660
tgctacttg ctgaaatctc tcaagtaatt ccaagcaaag ggcttgagtt aatattaata 3720
gaaggctaga ttcttagaat gaccagaaaa ctcatggaaa accctccagt gactcccttt 3780
gccctacaag ataatgccaa gggctcctca ttgtcatgaa tctatcatct agtttccacc 3840
tacctcttca gtattatcat ttctaatttt gttattctcc attttctata tgcttttgtt 3900
acactctgaa gctaaccaac tatttgcttg ttttaaaaca aataaatgtg atgaacaaaa 3960
taaatgtggt ctctgccttc ataggcctta ttgctgggt caagatagtc ccagtaaaaa 4020
gaaaaatgag ggaataatcc ttaccagttt aagttgatcc tctgaagaaa aagtgcattg 4080
aggcgataga ggagagaata ctaagataaa cctaatttag atcgaatggc atagggttgg 4140
tttcccagag aaactgagag ttaacctgca tgtaacctga agggttaatta aaagtcttca 4200
ggtaaagggg atatccttta ggacagaaga aacaatgtgt acaaaacccc tgaagcaaga 4260
actggatgag ttggagacaa gcaagaagg cctgtataaa tgctgtttta aaaatgcttt 4320
tcaattgaca aaattatata tatatttggt gtaaaacatg atattttctc ccactctgta 4380
gggtgcctgt tcaactctgat ggtattttct tttgctgtgc agaagctctt tagtttaatt 4440
agatccattt tgtcaatttt ggcctttgtt gccattgctt ttggtgttta gacatgaagg 4500
ccttgcccat gccatgccc tgaatggtag tgcttaggtt ttcttctagg gtttttatgg 4560
ttttaggtct aacatgtaag tcttttatcc atctggaata aatttttgta taagggttaa 4620
ggaagggatc cagtttcagc tttctacata tggctagcca gttttccag caccatttat 4680
taaataggga atcctttccc catttcttgt tttgtcaga caaagggcta atatccagaa 4740
tctaceatga actcaacaaa atttacaaga aaaaaacaaa caaccccatc aaaaagtggg 4800
caaaggatat gaacagacac ttctcaaaag aagacattta tgcagccaga aaacacatga 4860
aaaaatgctc atcactggcc atcagagaaa tgcaaatcaa aaccacaatg agataccatc 4920
tcacaccagt tagaatggcg atcattaaaa agtcaggaaa caacaggtgc gggagaagat 4980

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

gt

4982

<210> 13
 <211> 313
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 13

Met Glu Gln Val Asn Lys Thr Val Val Arg Glu Phe Val Val Leu Gly
 1 5 10 15

Phe Ser Ser Leu Ala Arg Leu Gln Gln Leu Leu Phe Val Ile Phe Leu
 20 25 30

Leu Leu Tyr Leu Phe Thr Leu Gly Thr Asn Ala Ile Ile Ile Ser Thr
 35 40 45

Ile Val Leu Asp Arg Ala Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ala
 50 55 60

Ile Leu Ser Cys Ser Glu Ile Cys Tyr Thr Phe Val Ile Val Pro Lys
 65 70 75 80

Met Leu Val Asp Leu Leu Ser Gln Lys Lys Thr Ile Ser Phe Leu Gly
 85 90 95

Cys Ala Ile Gln Met Phe Ser Phe Leu Phe Phe Gly Ser Ser His Ser
 100 105 110

Phe Leu Leu Ala Ala Met Gly Tyr Asp Arg Tyr Met Ala Ile Cys Asn
 115 120 125

Pro Leu Arg Tyr Ser Val Leu Met Gly His Gly Val Cys Met Gly Leu
 130 135 140

Met Ala Ala Ala Cys Ala Cys Gly Phe Thr Val Ser Leu Val Thr Thr
 145 150 155 160

Ser Leu Val Phe His Leu Pro Phe His Ser Ser Asn Gln Leu His His
 165 170 175

Phe Phe Cys Asp Ile Ser Pro Val Leu Lys Leu Ala Ser Gln His Ser
 180 185 190

Gly Phe Ser Gln Leu Val Ile Phe Met Leu Gly Val Phe Ala Leu Val
 195 200 205

Ile Pro Leu Leu Leu Ile Leu Val Ser Tyr Ile Arg Ile Ile Ser Ala
 210 215 220

Ile Leu Lys Ile Pro Ser Ser Val Gly Arg Tyr Lys Thr Phe Ser Thr
 225 230 235 240

Cys Ala Ser His Leu Ile Val Val Thr Val His Tyr Ser Cys Ala Ser
 245 250 255

Phe Ile Tyr Leu Arg Pro Lys Thr Asn Tyr Thr Ser Ser Gln Asp Thr
 260 265 270

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Leu Ile Ser Val Ser Tyr Thr Ile Leu Thr Pro Leu Phe Asn Pro Met
 275 280 285

Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Glu Phe Lys Ser Ala Leu Arg Arg Thr
 290 295 300

Ile Gly Gln Thr Phe Tyr Pro Leu Ser
 305 310

<210> 14
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 14
 cctgttcact ctgggcacca atgc 24

10

<210> 15
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 15
 ctggttgag gagtgaagq qcag 24

<210> 16
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 16
 tacctttctg tatataaaaa catataacta atacacacac actcatacac 50

20

<210> 17
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 17
 cttcagaagt atataaatga agactggata ccagcaagac atactggatg 50

<210> 18
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 18
 cccttgagaga tataaaaagt tccagtaaa tagatgtgtg ctacatctt 50

<210> 19
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30

<400> 19
 taatactatg taaaaatcca ctggactaga atcagctgtc ctcatgtgcc 50

<210> 20
 <211> 960
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(960)
 <223>

<400> 20
 atg aca cag ttg acg gcc agt ggg aat cag aca atg gtg act gag ttc 48
 Met Thr Gln Leu Thr Ala Ser Gly Asn Gln Thr Met Val Thr Glu Phe

40

1	5	10	16U 200 PCT FINAL.ST25	15	
ctc ttc tct atg ttc ccg cat gcg cac aga ggt ggc ctc tta ttc ttt Leu Phe Ser Met Phe Pro His Ala His Arg Gly Gly Leu Leu Phe Phe	20	25		30	96
att ccc ttg ctt ctc atc tac gga ttt atc cta act gga aac cta ata Ile Pro Leu Leu Leu Ile Tyr Gly Phe Ile Leu Thr Gly Asn Leu Ile	35	40		45	144
atg ttc att gtc atc cag gtg ggc atg gcc ctg cac acc cct ttg tat Met Phe Ile Val Ile Gln Val Gly Met Ala Leu His Thr Pro Leu Tyr	50	55		60	192
ttc ttt atc agt gtc ctc tcc ttc ctg gag atc tgc tat acc aca acc Phe Phe Ile Ser Val Leu Ser Phe Leu Glu Ile Cys Tyr Thr Thr Thr	65	70		75	240
acc atc ccc aag atg ctg tcc tgc cta atc agt gag cag aag agc att Thr Ile Pro Lys Met Leu Ser Cys Leu Ile Ser Glu Gln Lys Ser Ile	85	90		95	288
tcc gtg gct ggc tgc ctc ctg cag atg tac ttt ttc cac tca ctt ggt Ser Val Ala Gly Cys Leu Leu Gln Met Tyr Phe Phe His Ser Leu Gly	100	105		110	336
atc aca gaa agc tgt gtc ctg aca gca atg gcc att gac agg tac ata Ile Thr Glu Ser Cys Val Leu Thr Ala Met Ala Ile Asp Arg Tyr Ile	115	120		125	384
gct atc tgc aat cca ctc cgt tac cca acc atc atg att ccc aaa ctt Ala Ile Cys Asn Pro Leu Arg Tyr Pro Thr Ile Met Ile Pro Lys Leu	130	135		140	432
tgt atc cag ctg aca gtt gga tcc tgc ttt tgt ggc ttc ctc ctt gtg Cys Ile Gln Leu Thr Val Gly Ser Cys Phe Cys Gly Phe Leu Leu Val	145	150		155	480
ctt cct gag att gca tgg att tcc acc ttg cct ttc tgt ggc tcc aac Leu Pro Glu Ile Ala Trp Ile Ser Thr Leu Pro Phe Cys Gly Ser Asn	165	170		175	528
cag atc cac cag ata ttc tgt gat ttc aca cct gtg ctg agc ttg gcc Gln Ile His Gln Ile Phe Cys Asp Phe Thr Pro Val Leu Ser Leu Ala	180	185		190	576
tgc aca gat aca ttc cta gtg gtc att gtg gat gcc atc cat gca gcg Cys Thr Asp Thr Phe Leu Val Val Ile Val Asp Ala Ile His Ala Ala	195	200		205	624
gaa att gta gcc tcc ttc ctg gtc att gct cta tcc tac atc cgg att Glu Ile Val Ala Ser Phe Leu Val Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Arg Ile	210	215		220	672
att ata gtg att ctg gga atg cac tca gct gaa ggt cat cac aag gcc Ile Ile Val Ile Leu Gly Met His Ser Ala Glu Gly His His Lys Ala	225	230		235	720
ttt tcc acc tgt gct gct cac ctt gct gtg ttc ttg cta ttt ttt ggc Phe Ser Thr Cys Ala Ala His Leu Ala Val Phe Leu Leu Phe Phe Gly	245	250		255	768
agt gtg gct gtc atg tat ttg aga ttc tca gcc acc tac tca gtg ttt Ser Val Ala Val Met Tyr Leu Arg Phe Ser Ala Thr Tyr Ser Val Phe	260	265		270	816
tgg gac aca gca att gct gtc act ttt gtt atc ctt gct ccc ttt ttc Trp Asp Thr Ala Ile Ala Val Thr Phe Val Ile Leu Ala Pro Phe Phe	275	280		285	864
aac ccc atc atc tat agc ctg aaa aac aag gac atg aaa gag gct att Asn Pro Ile Ile Tyr Ser Leu Lys Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Ile	290	295		300	912
gga agg ctt ttc cac tat cag aag agg gct ggt tgg gct ggg aaa tag Gly Arg Leu Phe His Tyr Gln Lys Arg Ala Gly Trp Ala Gly Lys	305	310		315	960

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<210> 21
 <211> 319
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 21
 Met Thr Gln Leu Thr Ala Ser Gly Asn Gln Thr Met Val Thr Glu Phe
 1 5 10 15
 Leu Phe Ser Met Phe Pro His Ala His Arg Gly Gly Leu Leu Phe Phe
 20 25 30
 Ile Pro Leu Leu Leu Ile Tyr Gly Phe Ile Leu Thr Gly Asn Leu Ile
 35 40 45
 Met Phe Ile Val Ile Gln Val Gly Met Ala Leu His Thr Pro Leu Tyr
 50 55 60
 Phe Phe Ile Ser Val Leu Ser Phe Leu Glu Ile Cys Tyr Thr Thr Thr
 65 70 75 80
 Thr Ile Pro Lys Met Leu Ser Cys Leu Ile Ser Glu Gln Lys Ser Ile
 85 90 95
 Ser Val Ala Gly Cys Leu Leu Gln Met Tyr Phe Phe His Ser Leu Gly
 100 105 110
 Ile Thr Glu Ser Cys Val Leu Thr Ala Met Ala Ile Asp Arg Tyr Ile
 115 120 125
 Ala Ile Cys Asn Pro Leu Arg Tyr Pro Thr Ile Met Ile Pro Lys Leu
 130 135 140
 Cys Ile Gln Leu Thr Val Gly Ser Cys Phe Cys Gly Phe Leu Leu Val
 145 150 155 160
 Leu Pro Glu Ile Ala Trp Ile Ser Thr Leu Pro Phe Cys Gly Ser Asn
 165 170 175
 Gln Ile His Gln Ile Phe Cys Asp Phe Thr Pro Val Leu Ser Leu Ala
 180 185 190
 Cys Thr Asp Thr Phe Leu Val Val Ile Val Asp Ala Ile His Ala Ala
 195 200 205
 Glu Ile Val Ala Ser Phe Leu Val Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Arg Ile
 210 215 220
 Ile Ile Val Ile Leu Gly Met His Ser Ala Glu Gly His His Lys Ala
 225 230 235 240
 Phe Ser Thr Cys Ala Ala His Leu Ala Val Phe Leu Leu Phe Phe Gly
 245 250 255
 Ser Val Ala Val Met Tyr Leu Arg Phe Ser Ala Thr Tyr Ser Val Phe
 260 265 270
 Trp Asp Thr Ala Ile Ala Val Thr Phe Val Ile Leu Ala Pro Phe Phe
 275 280 285

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Asn Pro Ile Ile Tyr Ser Leu Lys Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Ile
 290 295 300

Gly Arg Leu Phe His Tyr Gln Lys Arg Ala Gly Trp Ala Gly Lys
 305 310 315

<210> 22
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 22
 ctctatgttc ccgcatgcmc acag 24

<210> 23
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 23
 gcaagggtgga aatccatgca atctcag 27

<210> 24
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 24
 agacagacgt taataaatga ccaaacctac agaaatatt tccagataat 50

<210> 25
 <211> 900
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(900)
 <223>

<400> 25
 atg atc acc gag ttc atc ctt ata ggc ttc tca aac ctg ggg gat ctg 48
 Met Ile Thr Glu Phe Ile Leu Ile Gly Phe Ser Asn Leu Gly Asp Leu
 1 5 10 15

cag atc ctt ctc ttc ttt atc ttc cta tta gtc tac ctg acc act ctg 96
 Gln Ile Leu Leu Phe Phe Ile Phe Leu Leu Val Tyr Leu Thr Thr Leu
 20 25 30

atg gcc aac acc acc atc atg aca gtc att cac ctg gac agg gct ttg 144
 Met Ala Asn Thr Thr Ile Met Thr Val Ile His Leu Asp Arg Ala Leu
 35 40 45

cac act cct atg tac ttc ttc ctc ttt gtc ctt tca tgt tct gaa acc 192
 His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Phe Val Leu Ser Cys Ser Glu Thr
 50 55 60

tgc tac acc ttg gtc att gta ccc aaa atg ctt acc aac ctg cta tcc 240
 Cys Tyr Thr Leu Val Ile Val Pro Lys Met Leu Thr Asn Leu Leu Ser
 65 70 75 80

gca att cca act att tct ttc tct gga tgt gtg gtc cag ctc tat tta 288
 Ala Ile Pro Thr Ile Ser Phe Ser Gly Cys Val Val Gln Leu Tyr Leu
 85 90 95

ttt gtg ggc ttg gct tgt acc aac tgt ttt ctc att gct gtg atg ggc 336
 Phe Val Gly Leu Ala Cys Thr Asn Cys Phe Leu Ile Ala Val Met Gly
 100 105 110

tac gat cgc tat gtt gcc atc tgc aac ccc ctt aac tac aca ctc att 384
 Tyr Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Asn Pro Leu Asn Tyr Thr Leu Ile
 115 120 125

ctg gtt cta gcc tcc agc ttt tgt ggc ttc ctg act tct gtg att gtc 432

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Leu Val Leu Ala Ser Ser Phe Cys Gly Phe Leu Thr Ser Val Ile Val
 130 135 140
 aat atc ctg gtg ttc agt gtg ctc ctc tgt gcc tcc aat cgg atc aac 480
 Asn Ile Leu Val Phe Ser Val Leu Leu Cys Ala Ser Asn Arg Ile Asn
 145 150 155 160
 cac ttt ttc tgt gac att tcc cct gtc ata aaa ctg ggc tgc aca gac 528
 His Phe Phe Cys Asp Ile Ser Pro Val Ile Lys Leu Gly Cys Thr Asp
 165 170 175
 acc aac ctg aag gag atg gtc atc ttt ttc ctc agc att ctg gta ttg 576
 Thr Asn Leu Lys Glu Met Val Ile Phe Phe Leu Ser Ile Leu Val Leu
 180 185 190
 ctg gtt ccc ctt gtg ttg ata ttc atc tcc tac atc ttc ata gtt tcc 624
 Leu Val Pro Leu Val Leu Ile Phe Ile Ser Tyr Ile Phe Ile Val Ser
 195 200 205
 acc atc ctc aag atc tcc tca gtg gaa gga cag tgc aaa gcc ttc gcc 672
 Thr Ile Leu Lys Ile Ser Ser Val Glu Gly Gln Cys Lys Ala Phe Ala
 210 215 220
 acc tgt gct tcc cac ctc aca gtg gtc gtc gtc cac tat gcc tgt gct 720
 Thr Cys Ala Ser His Leu Thr Val Val Val His Tyr Gly Cys Ala
 225 230 235 240
 tcc ttt atc tac ttg agg ccc aca tcc ctg tac tct tca gat aag gac 768
 Ser Phe Ile Tyr Leu Arg Pro Thr Ser Leu Tyr Ser Ser Asp Lys Asp
 245 250 255
 cgg ctc gtg gca gtg act tat act gtg att act cca cta ctc aac ccc 816
 Arg Leu Val Ala Val Thr Tyr Thr Val Ile Thr Pro Leu Leu Asn Pro
 260 265 270
 ctt gtc tat aca ctg aga aat aaa gaa gta aag atg gct ctg aga aag 864
 Leu Val Tyr Thr Leu Arg Asn Lys Glu Val Lys Met Ala Leu Arg Lys
 275 280 285
 gtt ctg ggt aga tgc tta aat tcc aaa act gta tga 900
 Val Leu Gly Arg Cys Leu Asn Ser Lys Thr Val
 290 295

<210> 26
 <211> 299
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 26

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

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Tyr Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Asn Pro Leu Asn Tyr Thr Leu Ile
 115 120 125

Leu Val Leu Ala Ser Ser Phe Cys Gly Phe Leu Thr Ser Val Ile Val
 130 135 140

Asn Ile Leu Val Phe Ser Val Leu Leu Cys Ala Ser Asn Arg Ile Asn
 145 150 155 160

His Phe Phe Cys Asp Ile Ser Pro Val Ile Lys Leu Gly Cys Thr Asp
 165 170 175

Thr Asn Leu Lys Glu Met Val Ile Phe Phe Leu Ser Ile Leu Val Leu
 180 185 190

Leu Val Pro Leu Val Leu Ile Phe Ile Ser Tyr Ile Phe Ile Val Ser
 195 200 205

Thr Ile Leu Lys Ile Ser Ser Val Glu Gly Gln Cys Lys Ala Phe Ala
 210 215 220

Thr Cys Ala Ser His Leu Thr Val Val Val Val His Tyr Gly Cys Ala
 225 230 235 240

Ser Phe Ile Tyr Leu Arg Pro Thr Ser Leu Tyr Ser Ser Asp Lys Asp
 245 250 255

Arg Leu Val Ala Val Thr Tyr Thr Val Ile Thr Pro Leu Leu Asn Pro
 260 265 270

Leu Val Tyr Thr Leu Arg Asn Lys Glu Val Lys Met Ala Leu Arg Lys
 275 280 285

Val Leu Gly Arg Cys Leu Asn Ser Lys Thr Val
 290 295

<210> 27
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 27
 tgtcaatata ctggtgttca gtgtgctcc 29

<210> 28
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 28
 catctacca gaacctttct cagagccatc 30

<210> 29
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 29
 gtcactggtg tataagcacg cagtgcacag gaaatattaa aactagaacc 50

<210> 30
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<400> 30
 tttcttcatt tataacatga gggggcttgg ctatgatattt aacagcctgc 50

<210> 31
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 31
 gctagatatt taacagcctg cctgtattga ccacttatgc atcaggaaat 50

<210> 32
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 32
 atttgagtta tgtatatgag agactgggta catcactttt tacttgtttt 50

<210> 33
 <211> 5086
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (2034)..(2972)
 <223>

<400> 33
 tatccaaatg gtgaaagaga ttctagaaca aggaaagagc tacagcaaag gttttaaatg 60
 atatgtcact gaacacattt gatcgatgga aacgcagaac ctaattttaga atttaacagg 120
 atcactcttg tgtgttgaga tgaggctaca agtgaacaaa tgcaagtagg gagatctgtt 180
 aggagtcaat tacagtaaga ggggagagat aaaagtgact tggaccgagg tgggtcaaaca 240
 tagtcagttc ctggatatat gagagaaaga tagaaacaag gatgactgca ggagtttagc 300
 ttgtcagttg aaagattgca attgccatca ttgtgatgg ggaagactag gggtagagac 360
 cccaggagtt cagtttgaga tggctcttgc actccaaga ggagatgtga gtaggcagtg 420
 aaatatatga gtctggagta gcagagaaaa atatcgctg agatatggat ttagatgtct 480
 tcaacacatt tatagtgttt aaagctctgg tattggatgg tatagagcag aggagttgag 540
 tttatataga agagaaaaaa aaaagattaa acaactgacca tgggcactgt gacattaaaa 600
 ggatggggca tggaggagaa actaaagttg gagaatgaga agaatgact aataagatag 660
 aaagtaacca aaagtatatg accccgagaa tcaagtcaag gaagtgtgtg aacaggctgg 720
 ataaatcaat actgtcaaga aacagatagt ccaagtaagc tgaggaatga gaaatgacca 780
 ttggatccag gaaatcttag ataattaatg tctatgagaa aggaggtttt aatggagtgg 840
 tggtagtata aatctaatta gagtgggttt aagaagaaac ttaaagagag gcattaaagg 900
 caatgcgtat agccgactct tggagagatt ttcttttagg gacatagaaa gaaatagagc 960
 agtggctgtg gtagtgagta agagaaagaa ttttaaggctc ttgctttttt gtttgtttag 1020
 tagatgagaa taatagcatg tttttacatt gatagagtat tccatgaaag agctgtataa 1080
 tagttagtgg tttctctata ctctgtatta caatattagt ttgttaacat cagggtccac 1140
 attttatttg ttagtcctt gttctaagta taatgcccag agtactgaaa ataataatt 1200
 attgttacat tgacctcaac acagtagagc atgtatattt aatatctaca gaagcaataa 1260
 accagaaaag agcatttgaa gttgatagag ggggaaatgg caggaaagaa tgatgaagtg 1320
 gccacagtct gaagttgaaa tgcagaaaga tagatttgcc tctgtctttt ctttggtttt 1380

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

tttatttact ctaaccttct tatttttgac tggagctctc accagtgtcc aaaagaggtc 1440
 taaattctga cctacatgcc cctgaaagat gctagcagac ctgagttctc ataaaggaat 1500
 aggagggagc agaagggaaa acaattgatt ctttggtagc cagaaagttg aagaagaaaa 1560
 caaattaaaa tgagaaatta gaaaataata ttcaaattat atatatgttg tccagtacgg 1620
 tatcaatata ttatcagtat aaatgatgat ttttacctta gatgaacaat atgtataaat 1680
 gttaatatata accttgggatt agaaatacct aaatttctaa aatctatata gattctattg 1740
 agaaagtcaa ctgggttaca ggatggatta ggaaggccaa aaatgagctg tgttaatcag 1800
 ggaagactaa acataaaggt gaatagtctg aaggaggctg ttgacaggaa gggcaggagg 1860
 ggatggaatt gaaatgttga cctctcaagc catttactta gagggcttta ctctggaggt 1920
 gagagaaggg agggcaatag taatttgagg gttgccttct tgttagaacc ctatagtcca 1980
 actttcttct ctatccttcc acacttcaca tctagggaca tgaatggtga gca atg
 Met
 1 2036
 gac aca ggg aac tgg agc cag gta gca gaa ttc atc atc ttg ggc ttc 2084
 Asp Thr Gly Asn Trp Ser Gln Val Ala Glu Phe Ile Ile Leu Gly Phe
 5 10 15
 ccc cat ctc cag ggt gtc cag att tat ctc ttc ctc ttg ttg ctt ctc 2132
 Pro His Leu Gln Gly Val Gln Ile Tyr Leu Phe Leu Leu Leu Leu
 20 25 30
 att tac ctc atg act gtg ttg gga aac ctg ctg ata ttc ctg gtg gtc 2180
 Ile Tyr Leu Met Thr Val Leu Gly Asn Leu Leu Ile Phe Leu Val Val
 35 40 45
 tgc ctg gac tcc cgg ctt cac aca ccc atg tac cac ttt gtc agc att 2228
 Cys Leu Asp Ser Arg Leu His Thr Pro Met Tyr His Phe Val Ser Ile
 50 55 60 65
 ctc tcc ttc tca gag ctt ggc tat aca gct gcc acc atc cct aag atg 2276
 Leu Ser Phe Ser Glu Leu Gly Tyr Thr Ala Ala Thr Ile Pro Lys Met
 70 75 80
 ctg gca aac ttg ctc agt gag aaa aag acc att tca ttc tct ggg tgt 2324
 Leu Ala Asn Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Ile Ser Phe Ser Gly Cys
 85 90 95
 ctc ctg cag atc tat ttc ttt cac tcc ctt gga gcg act gag tgc tat 2372
 Leu Leu Gln Ile Tyr Phe Phe His Ser Leu Gly Ala Thr Glu Cys Tyr
 100 105 110
 ctc ctg aca gct atg gcc tac gat agg tat tta gcc atc tgc cgg ccc 2420
 Leu Leu Thr Ala Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Cys Arg Pro
 115 120 125
 ctc cac tac cca acc ctc atg acc cca aca ctt tgt gca gag att gcc 2468
 Leu His Tyr Pro Thr Leu Met Thr Pro Thr Leu Cys Ala Glu Ile Ala
 130 135 140 145
 att ggc tgt tgg ttg gga ggc ttg gct ggg cca gta gtt gaa att tcc 2516
 Ile Gly Cys Trp Leu Gly Gly Leu Ala Gly Pro Val Val Glu Ile Ser
 150 155 160
 ttg att tca cgc ctc cca ttc tgt ggc ccc aat cgc att cag cac gtc 2564
 Leu Ile Ser Arg Leu Pro Phe Cys Gly Pro Asn Arg Ile Gln His Val
 165 170 175
 ttt tgt gac ttc cct cct gtg ctg agt ttg gct tgc act gat acg tct 2612
 Phe Cys Asp Phe Pro Pro Val Leu Ser Leu Ala Cys Thr Asp Thr Ser
 180 185 190
 ata aat gtc cta gta gat ttt gtt ata aat tcc tgc aag atc cta gcc 2660
 Ile Asn Val Leu Val Asp Phe Val Ile Asn Ser Cys Lys Ile Leu Ala
 195 200 205
 acc ttc ctg ctg atc ctc tgc tcc tat gtg cag atc atc tgc aca gtg 2708
 Thr Phe Leu Leu Ile Leu Cys Ser Tyr Val Gln Ile Ile Cys Thr Val

10

20

30

40

210 215 16U 200 PCT FINAL.ST25
 220 225
 ctc aga att ccc tca gct gcc ggc aag agg aag gcc atc tcc acg tgt 2756
 Leu Arg Ile Pro Ser Ala Ala Gly Lys Arg Lys Ala Ile Ser Thr Cys
 230 235 240
 gcc tcc cac ttc act gtg gtt ctc atc ttc tat ggg agc atc ctt tcc 2804
 Ala Ser His Phe Thr Val Val Leu Ile Phe Tyr Gly Ser Ile Leu Ser
 245 250 255
 atg tat gtg cag ctg aag aag agc tac tca ctg gac tat gac cag gcc 2852
 Met Tyr Val Gln Leu Lys Lys Ser Tyr Ser Leu Asp Tyr Asp Gln Ala
 260 265 270
 ctg gca gtg gtc tac tca gtg ctc aca ccc ttc ctc aac ccc ttc atc 2900
 Leu Ala Val Val Tyr Ser Val Leu Thr Pro Phe Leu Asn Pro Phe Ile
 275 280 285
 tac agc ttg cgc aac aag gag atc aag gag gct gtg agg agg cag cta 2948
 Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Glu Ile Lys Glu Ala Val Arg Arg Gln Leu
 290 295 300 305
 aag aga att ggg ata ttg gca tga gttggggctg agagtaggcc aaggccgggc 3002
 Lys Arg Ile Gly Ile Leu Ala
 310
 ctgaggatat ggtggcccca gggatcaaca gtggccagag acgagaaact aaaaattcag 3062
 tgccttttcta tgtggggtgg tggagctgca gcaagtgtg actgaactcc agtgttatag 3122
 cgaccttcac actgtctgct ggagccacat ttggcttgag accagagact agggaaagta 3182
 cacatccctt caacatgatg tagtgcagtg attttcaaaa ctcagatggt tatgtatcac 3242
 acttaggttt tttttaaact ctgtgtctta cctattatac gtttataggc atttttcaaa 3302
 tttacttgac ttaataataa tatatgcagg catgtcctaa acaaaatgtg attcatgatg 3362
 tttttgtac cacttgcaat catttcagt ggagaagact ggtacagtag aaaaaagcat 3422
 gtttttgaa ctcatatata tctggattta aatcatgttt tattcagtc cttgctaatt 3482
 acttaactct tagaaagtaa cttagcatct ctgagtcctta atttcattat ttgataatgg 3542
 tattttcttg aagagtgttt tgaatattaa cgttaagatt tgtaaaccac agtgcacagt 3602
 gtctgacatg taggtgatag taaataataa aggaactgtt tttatttatt ttattctgcg 3662
 aagaactcac atcattactc tgggtcttag aacaatatct agtaaaacat aaataaacia 3722
 aaatacttcc caagtatttt ctccaaagga aaggagcaaa ccagccagaa ggaatacttg 3782
 tatagtatac aagtatacta tacttgaaaa gtatagtttg tcacagttct gttctgacaa 3842
 gtttcatgta cctgtcttag tggctcctaat atctatggcc agtataatgt atgaaagtat 3902
 aggagttgag tcagtggaaa gaaataggat tactttttac atcgaacctt ttctttattg 3962
 aattgtaagc taattatttc ctgaaacgtg tgaataataa ttctaaatg tagcatatga 4022
 gagatctggg gattcaatta atagctaata ttatgtatc tttatgtatc cttccatgaa 4082
 tggaggatca aatattaact acaagaaatc tttgaattct atagaacttc ctaagaagat 4142
 tacaaaaat ttttaatacc acacttttaa aggtattcat ccatccatgc attcaaatta 4202
 acacgtttat ttagctctta ctatatatca gatgcagtg caactctaca aaagcaatga 4262
 acaagacata tatatgtcca ggtcctacct ttaggggtgt ttaaaagagt tgagaatata 4322
 aatattaaaa ttataattaa ttataatta gttataatta attataattg tgggaagtag 4382
 tattaagata aacatgcatt ctctttttt ttacttgtc tttgaagttt attgagaatt 4442
 ttaagcagat aaatgttttt acattaaata atcaccagga attcaaaata ttatactcta 4502
 tcaaatggga acttgaattg ttctatttat atatgtagca ttctatttat aaatatattt 4562
 catttagtgt ttcactctaga ataaaaatga caagaataa aattattaaa aacaagttgt 4622

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

gtttgacttt tggtaaaatt ttttgcctg gacatttttg atgactaagt atcactaaat 4682
 ctatgctagg taaatttgcc cctattatatt tcttttttat tttattttat tttatttcat 4742
 tattatttta tttagggtac atgtgcacaa cgtgcaagtt tttacatat gtatacatgt 4802
 gccatgttgg tgtgctgcac ccattaactc atcatttagc attaggagta tctcctaata 4862
 ctatccctcc cccatccccc aaccccacaa cagtcccccag tgtgtgatgt tccccctctc 4922
 aatatcatac tgaatgggca aaaactggaa gcattccctt tgaaaacggg cacaagacag 4982
 ggatgccctc tctcaccact cctattcaac atagtgtttg atgttctggc caggggcaatc 5042
 aggtaggaga aggaaattaa ggggtgttcaa ttaggaaaag agga 5086

<210> 34
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 34

Met Asp Thr Gly Asn Trp Ser Gln Val Ala Glu Phe Ile Ile Leu Gly
 1 5 10 15

Phe Pro His Leu Gln Gly Val Gln Ile Tyr Leu Phe Leu Leu Leu Leu
 20 25 30

Leu Ile Tyr Leu Met Thr Val Leu Gly Asn Leu Leu Ile Phe Leu Val
 35 40 45

Val Cys Leu Asp Ser Arg Leu His Thr Pro Met Tyr His Phe Val Ser
 50 55 60

Ile Leu Ser Phe Ser Glu Leu Gly Tyr Thr Ala Ala Thr Ile Pro Lys
 65 70 75 80

Met Leu Ala Asn Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Ile Ser Phe Ser Gly
 85 90 95

Cys Leu Leu Gln Ile Tyr Phe Phe His Ser Leu Gly Ala Thr Glu Cys
 100 105 110

Tyr Leu Leu Thr Ala Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Cys Arg
 115 120 125

Pro Leu His Tyr Pro Thr Leu Met Thr Pro Thr Leu Cys Ala Glu Ile
 130 135 140

Ala Ile Gly Cys Trp Leu Gly Gly Leu Ala Gly Pro Val Val Glu Ile
 145 150 155 160

Ser Leu Ile Ser Arg Leu Pro Phe Cys Gly Pro Asn Arg Ile Gln His
 165 170 175

Val Phe Cys Asp Phe Pro Pro Val Leu Ser Leu Ala Cys Thr Asp Thr
 180 185 190

Ser Ile Asn Val Leu Val Asp Phe Val Ile Asn Ser Cys Lys Ile Leu
 195 200 205

Ala Thr Phe Leu Leu Ile Leu Cys Ser Tyr Val Gln Ile Ile Cys Thr
 210 215 220

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Val Leu Arg Ile Pro Ser Ala Ala Gly Lys Arg Lys Ala Ile Ser Thr
225 230 235 240

Cys Ala Ser His Phe Thr Val Val Leu Ile Phe Tyr Gly Ser Ile Leu
245 250 255

Ser Met Tyr Val Gln Leu Lys Lys Ser Tyr Ser Leu Asp Tyr Asp Gln
260 265 270

Ala Leu Ala Val Val Tyr Ser Val Leu Thr Pro Phe Leu Asn Pro Phe
275 280 285

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

Leu Lys Arg Ile Gly Ile Leu Ala
305 310

<210> 35
<211> 29
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 35
ggaactggag ccaggtagca gaattcatc 29

<210> 36
<211> 25
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 36
ggagcagagg atcagcagga aggtg 25

<210> 37
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 37
acactgcagt tatatagggt ggcccaggtg gttgagctgg tgaaatttga 50

<210> 38
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 38
gcactgtgac attaaaagga tggggcatgg aggagaaact aaagttggag 50

<210> 39
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 39
attcaaatta tatatatattg gtccagtagc gtatcaatat attatcagta 50

<210> 40
<211> 848
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (6)..(848)

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<223>

<400> 40

```

gaatc atg gat cac gtc agt cat aac tgg act cag agt ttt atc ctt gct 50
Met Asp His Val Ser His Asn Trp Thr Gln Ser Phe Ile Leu Ala
1 5 10 15

ggt ttc acc acc act ggg acc cta caa cct ctt gcc ttc ttg ggg acc 98
Gly Phe Thr Thr Thr Gly Thr Leu Gln Pro Leu Ala Phe Leu Gly Thr
20 25 30

cta tgc atc tat ctc ctc aca ctt gca ggg aac att ctc atc att gtc 146
Leu Cys Ile Tyr Leu Leu Thr Leu Ala Gly Asn Ile Leu Ile Ile Val
35 40 45

ctg agg tgt ggt atg tca gca cca cag tgc cca tgc tgc tgc aca cct 194
Leu Arg Cys Gly Met Ser Ala Pro Gln Cys Pro Cys Cys Cys Thr Pro
50 55 60

tgc tcc aag ggt gtt cac ccg tct cat cag ctg tat gct tta ttc agc 242
Cys Ser Lys Gly Val His Pro Ser His Gln Leu Tyr Ala Leu Phe Ser
65 70 75

tat gtc ttt cat tcc tta ggg atg act gag tgc tac ctg ctg ggt gtc 290
Tyr Val Phe His Ser Leu Gly Met Thr Glu Cys Tyr Leu Leu Gly Val
80 85 90 95

atg gca ctg gat agc tac ctt atc atc tgc cac cca ctc cac tac cac 338
Met Ala Leu Asp Ser Tyr Leu Ile Ile Cys His Pro Leu His Tyr His
100 105 110

gca ctc atg agc aga cag gta cag tta cga cta gct ggg gcc agt tgg 386
Ala Leu Met Ser Arg Gln Val Gln Leu Arg Leu Ala Gly Ala Ser Trp
115 120 125

gtg gct ggc ttc tca gct gca ctt gtg cca gcc acc ctc act gcc act 434
Val Ala Gly Phe Ser Ala Ala Leu Val Pro Ala Thr Leu Thr Ala Thr
130 135 140

ctg ccc ttc tgc ttg aaa gag gtg gcc cat tac ttt tgt gac ttg gca 482
Leu Pro Phe Cys Leu Lys Glu Val Ala His Tyr Phe Cys Asp Leu Ala
145 150 155

cca cta atg cgg ttg gca tgt gtg gac aca agc tgg cat gct agg gcc 530
Pro Leu Met Arg Leu Ala Cys Val Asp Thr Ser Trp His Ala Arg Ala
160 165 170 175

cat ggc aca gtg att ggt gtg gcc act ggt tgc aac ttt gtg ctc att 578
His Gly Thr Val Ile Gly Val Ala Thr Gly Cys Asn Phe Val Leu Ile
180 185 190

ttg gga ctc tat gga ggt atc ctg aat gct gtg ctg aag cta ccc tca 626
Leu Gly Leu Tyr Gly Gly Ile Leu Asn Ala Val Leu Lys Leu Pro Ser
195 200 205

gct gcc agt agt gcc aag gcc ttc tct acc tgt tcc tcc cac gta act 674
Ala Ala Ser Ser Ala Lys Ala Phe Ser Thr Cys Ser Ser His Val Thr
210 215 220

gtg gtg gca cta ttc tat gct tct gcc ttc aca gta tat gtg ggc tca 722
Val Val Ala Leu Phe Tyr Ala Ser Ala Phe Thr Val Tyr Val Gly Ser
225 230 235

cct ggg agt cga cct gag agc aca gac aag ctt gtt gcc ttg gtt tat 770
Pro Gly Ser Arg Pro Glu Ser Thr Asp Lys Leu Val Ala Leu Val Tyr
240 245 250 255

gcc ctt att acc cct ttc ctc aat cct atc atc tat agc ctt cgc aac 818
Ala Leu Ile Thr Pro Phe Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Ser Leu Arg Asn
260 265 270

aag gag ctc ctc tat tgc ttc ctc tgc tga 848
Lys Glu Leu Leu Tyr Cys Phe Leu Cys
275 280

```

<210> 41

<211> 280

<212> PRT

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<213> Homo sapiens

<400> 41

Met Asp His Val Ser His Asn Trp Thr Gln Ser Phe Ile Leu Ala Gly
 1 5 10 15

Phe Thr Thr Thr Gly Thr Leu Gln Pro Leu Ala Phe Leu Gly Thr Leu
 20 25 30

Cys Ile Tyr Leu Leu Thr Leu Ala Gly Asn Ile Leu Ile Ile Val Leu
 35 40 45

Arg Cys Gly Met Ser Ala Pro Gln Cys Pro Cys Cys Cys Thr Pro Cys
 50 55 60

Ser Lys Gly Val His Pro Ser His Gln Leu Tyr Ala Leu Phe Ser Tyr
 65 70 75 80

Val Phe His Ser Leu Gly Met Thr Glu Cys Tyr Leu Leu Gly Val Met
 85 90 95

Ala Leu Asp Ser Tyr Leu Ile Ile Cys His Pro Leu His Tyr His Ala
 100 105 110

Leu Met Ser Arg Gln Val Gln Leu Arg Leu Ala Gly Ala Ser Trp Val
 115 120 125

Ala Gly Phe Ser Ala Ala Leu Val Pro Ala Thr Leu Thr Ala Thr Leu
 130 135 140

Pro Phe Cys Leu Lys Glu Val Ala His Tyr Phe Cys Asp Leu Ala Pro
 145 150 155 160

Leu Met Arg Leu Ala Cys Val Asp Thr Ser Trp His Ala Arg Ala His
 165 170 175

Gly Thr Val Ile Gly Val Ala Thr Gly Cys Asn Phe Val Leu Ile Leu
 180 185 190

Gly Leu Tyr Gly Gly Ile Leu Asn Ala Val Leu Lys Leu Pro Ser Ala
 195 200 205

Ala Ser Ser Ala Lys Ala Phe Ser Thr Cys Ser Ser His Val Thr Val
 210 215 220

Val Ala Leu Phe Tyr Ala Ser Ala Phe Thr Val Tyr Val Gly Ser Pro
 225 230 235 240

Gly Ser Arg Pro Glu Ser Thr Asp Lys Leu Val Ala Leu Val Tyr Ala
 245 250 255

Leu Ile Thr Pro Phe Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys
 260 265 270

Glu Leu Leu Tyr Cys Phe Leu Cys
 275 280

<210> 42

<211> 26

<212> DNA

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<213> Homo sapiens

<400> 42

tcaccaccac tgggacccta caacct

26

<210> 43

<211> 23

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

ggccacacca atcaactgtgc cat

23

<210> 44

<211> 50

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

caatctgtta ttatatacggc ctctacatcc atccagtacc tgcttatgta

50

<210> 45

<211> 50

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

gttctctttt tataaaaggc tatgtgggac ttgcaaaact tctagtggcc

50

<210> 46

<211> 50

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

gaacatgaaa tataagtagg ggagtatctt ggggtagaaa ggatgccgag

50

<210> 47

<211> 1476

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1476)

<223>

<400> 47

atg gtc acc gaa ttc ctg ttg ctg ggt ttt tcc agc ctt ggt gaa att
Met Val Thr Glu Phe Leu Leu Leu Gly Phe Ser Ser Leu Gly Glu Ile
1 5 10 15

48

cag ctg gcc ctc ttt gta gtt ttt ctt ttt ctg tat cta gtc att ctt
Gln Leu Ala Leu Phe Val Val Phe Leu Phe Leu Tyr Leu Val Ile Leu
20 25 30

96

agt ggc aat gtc acc att atc agt gtc atc cac ctg gat aaa agc ctc
Ser Gly Asn Val Thr Ile Ile Ser Val Ile His Leu Asp Lys Ser Leu
35 40 45

144

cac aca cca atg tac ttc ttc ctt ggc att ctc tca aca tct gag acc
His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Gly Ile Leu Ser Thr Ser Glu Thr
50 55 60

192

ttc tac acc ttt gtc att cta ccc aag atg ctc atc aat cta ctt tct
Phe Tyr Thr Phe Val Ile Leu Pro Lys Met Leu Ile Asn Leu Leu Ser
65 70 75 80

240

gtg gcc agg aca atc tcc ttc aac tgt tgt gct ctt caa atg ttc ttc
Val Ala Arg Thr Ile Ser Phe Asn Cys Cys Ala Leu Gln Met Phe Phe
85 90 95

288

ttc ctt ggt ttt gcc att acc aac tgc ctg cta ttg ggt gtg atg ggt
Phe Leu Gly Phe Ala Ile Thr Asn Cys Leu Leu Leu Gly Val Met Gly

336

10

20

30

40

100	105	160	200	PCT	FINAL.ST25	
					110	
tat gat cgc tat gct gcc att tgt cac cct ctg cat tac ccc act ctt						384
Tyr Asp Arg Tyr Ala Ala Ile Cys His Pro Leu His Tyr Pro Thr Leu						
115	120				125	
atg agc tgg cag gtg tgt gga aaa ctg gca gct gcc tgt gca att ggt						432
Met Ser Trp Gln Val Cys Gly Lys Leu Ala Ala Ala Cys Ala Ile Gly						
130	135				140	
ggc ttc ttg gcc tct ctt aca gta gta aat tta gtt ttc agc ctc cct						480
Gly Phe Leu Ala Ser Leu Thr Val Val Asn Leu Val Phe Ser Leu Pro						
145	150				155	160
ttt tgt agc gcc aac aaa gtc aat cat tac ttc tgt gac atc tca gca						528
Phe Cys Ser Ala Asn Lys Val Asn His Tyr Phe Cys Asp Ile Ser Ala						
165	170				175	
gtc att ctt ctg gct tgt acc aac aca gat gtt aac gaa ttt gtg ata						576
Val Ile Leu Leu Ala Cys Thr Asn Thr Asp Val Asn Glu Phe Val Ile						
180	185				190	
ttc att tgt gga gtt ctt gta ctt gtg gtt ccc ttt ctg ttt atc tgt						624
Phe Ile Cys Gly Val Leu Val Leu Val Val Pro Phe Leu Phe Ile Cys						
195	200				205	
gtt tct tat ctc tgc att ctg agg act atc ctg aag att ccc tca gct						672
Val Ser Tyr Leu Cys Ile Leu Arg Thr Ile Leu Lys Ile Pro Ser Ala						
210	215				220	
gag ggc aga cgg aaa gcg ttt tcc acc tgc gcc tct cac ctc agt gtt						720
Glu Gly Arg Arg Lys Ala Phe Ser Thr Cys Ala Ser His Leu Ser Val						
225	230				235	240
gtt att gtt cat tat gcc tgt gct tcc ttc atc tac ctg agg cct aca						768
Val Ile Val His Tyr Gly Cys Ala Ser Phe Ile Tyr Leu Arg Pro Thr						
245	250				255	
gca aac tat gtg tcc aac aaa gac agg ctg gtg acg gtg aca tac acg						816
Ala Asn Tyr Val Ser Asn Lys Asp Arg Leu Val Thr Val Thr Tyr Thr						
260	265				270	
att gtc act cca tta cta aac ccc atg gtt tat agc ctc aga aac aag						864
Ile Val Thr Pro Leu Leu Asn Pro Met Val Tyr Ser Leu Arg Asn Lys						
275	280				285	
gat gtc caa ctt gct atc aga aaa gtg ttg ggc aag aaa ggt att ctt						912
Asp Val Gln Leu Ala Ile Arg Lys Val Leu Gly Lys Lys Gly Ile Leu						
290	295				300	
tct atc tct gaa atc ttc tac aca act gtt att ctg ccc aag atg ctt						960
Ser Ile Ser Glu Ile Phe Tyr Thr Thr Val Ile Leu Pro Lys Met Leu						
305	310				315	320
atc aac tta ttc tct gta ttc agg aca ctc tcc ttt gtg agt tgt gcc						1008
Ile Asn Leu Phe Ser Val Phe Arg Thr Leu Ser Phe Val Ser Cys Ala						
325	330				335	
acc caa atg ttc ttc ttc ctc ggt ttt gct gtc act aac tgt ctg ctt						1056
Thr Gln Met Phe Phe Leu Gly Phe Ala Val Thr Asn Cys Leu Leu						
340	345				350	
ctg gga gtg atg ggt tat gat cgt tat gct gcc atc tgt cag cct ttg						1104
Leu Gly Val Met Gly Tyr Asp Arg Tyr Ala Ala Ile Cys Gln Pro Leu						
355	360				365	
caa tac gct gtt ctc atg agc tgg aga gta tgt gga caa ctg ata gca						1152
Gln Tyr Ala Val Leu Met Ser Trp Arg Val Cys Gly Gln Leu Ile Ala						
370	375				380	
act tgt att att agt ggc ttc cta ata tct ctg gtg gga aca act ttt						1200
Thr Cys Ile Ile Ser Gly Phe Leu Ile Ser Leu Val Gly Thr Thr Phe						
385	390				395	400
gtc ttt agc ctc cct ttc tgt ggc tcc aac aag gtc aac cac tac ttt						1248
Val Phe Ser Leu Pro Phe Cys Gly Ser Asn Lys Val Asn His Tyr Phe						
405	410				415	
tgt gat att tca cca gtt atc cgt ctc gcc tgt gct gac agc tac atc						1296

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Cys Asp Ile Ser Pro Val Ile Arg Leu Ala Cys Ala Asp Ser Tyr Ile
 420 425 430
 agt gaa ctg gtc atc ttc atc ttc ggg gtc ttg gtg ctt gtt gtg ccc 1344
 Ser Glu Leu Val Ile Phe Ile Phe Gly Val Leu Val Leu Val Val Pro
 435 440 445
 ttg ata ttt atc tgc att tcc tat ggc ttc att gtc cgc acc atc ctg 1392
 Leu Ile Phe Ile Cys Ile Ser Tyr Gly Phe Ile Val Arg Thr Ile Leu
 450 455 460
 aag atc cca tca gct gaa ggc aaa caa aaa gcc ttc tcc acc tgt gct 1440
 Lys Ile Pro Ser Ala Glu Gly Lys Gln Lys Ala Phe Ser Thr Cys Ala
 465 470 475 480
 tcc cat ctc att gta gtc att gtc cat tat ggt tga 1476
 Ser His Leu Ile Val Val Ile Val His Tyr Gly
 485 490

10

<210> 48
 <211> 491
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 48

Met Val Thr Glu Phe Leu Leu Leu Gly Phe Ser Ser Leu Gly Glu Ile
 1 5 10 15

Gln Leu Ala Leu Phe Val Val Phe Leu Phe Leu Tyr Leu Val Ile Leu
 20 25 30

Ser Gly Asn Val Thr Ile Ile Ser Val Ile His Leu Asp Lys Ser Leu
 35 40 45

His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Gly Ile Leu Ser Thr Ser Glu Thr
 50 55 60

Phe Tyr Thr Phe Val Ile Leu Pro Lys Met Leu Ile Asn Leu Leu Ser
 65 70 75 80

Val Ala Arg Thr Ile Ser Phe Asn Cys Cys Ala Leu Gln Met Phe Phe
 85 90 95

Phe Leu Gly Phe Ala Ile Thr Asn Cys Leu Leu Leu Gly Val Met Gly
 100 105 110

Tyr Asp Arg Tyr Ala Ala Ile Cys His Pro Leu His Tyr Pro Thr Leu
 115 120 125

Met Ser Trp Gln Val Cys Gly Lys Leu Ala Ala Cys Ala Ile Gly
 130 135 140

Gly Phe Leu Ala Ser Leu Thr Val Val Asn Leu Val Phe Ser Leu Pro
 145 150 155 160

Phe Cys Ser Ala Asn Lys Val Asn His Tyr Phe Cys Asp Ile Ser Ala
 165 170 175

Val Ile Leu Leu Ala Cys Thr Asn Thr Asp Val Asn Glu Phe Val Ile
 180 185 190

Phe Ile Cys Gly Val Leu Val Leu Val Val Pro Phe Leu Phe Ile Cys
 195 200 205

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Val Ser Tyr Leu Cys Ile Leu Arg Thr Ile Leu Lys Ile Pro Ser Ala
 210 215 220
 Glu Gly Arg Arg Lys Ala Phe Ser Thr Cys Ala Ser His Leu Ser Val
 225 230 235 240
 Val Ile Val His Tyr Gly Cys Ala Ser Phe Ile Tyr Leu Arg Pro Thr
 245 250 255
 Ala Asn Tyr Val Ser Asn Lys Asp Arg Leu Val Thr Val Thr Tyr Thr
 260 265 270
 Ile Val Thr Pro Leu Leu Asn Pro Met Val Tyr Ser Leu Arg Asn Lys
 275 280 285
 Asp Val Gln Leu Ala Ile Arg Lys Val Leu Gly Lys Lys Gly Ile Leu
 290 295 300
 Ser Ile Ser Glu Ile Phe Tyr Thr Thr Val Ile Leu Pro Lys Met Leu
 305 310 315 320
 Ile Asn Leu Phe Ser Val Phe Arg Thr Leu Ser Phe Val Ser Cys Ala
 325 330 335
 Thr Gln Met Phe Phe Phe Leu Gly Phe Ala Val Thr Asn Cys Leu Leu
 340 345 350
 Leu Gly Val Met Gly Tyr Asp Arg Tyr Ala Ala Ile Cys Gln Pro Leu
 355 360 365
 Gln Tyr Ala Val Leu Met Ser Trp Arg Val Cys Gly Gln Leu Ile Ala
 370 375 380
 Thr Cys Ile Ile Ser Gly Phe Leu Ile Ser Leu Val Gly Thr Thr Phe
 385 390 395 400
 Val Phe Ser Leu Pro Phe Cys Gly Ser Asn Lys Val Asn His Tyr Phe
 405 410 415
 Cys Asp Ile Ser Pro Val Ile Arg Leu Ala Cys Ala Asp Ser Tyr Ile
 420 425 430
 Ser Glu Leu Val Ile Phe Ile Phe Gly Val Leu Val Leu Val Val Pro
 435 440 445
 Leu Ile Phe Ile Cys Ile Ser Tyr Gly Phe Ile Val Arg Thr Ile Leu
 450 455 460
 Lys Ile Pro Ser Ala Glu Gly Lys Gln Lys Ala Phe Ser Thr Cys Ala
 465 470 475 480
 Ser His Leu Ile Val Val Ile Val His Tyr Gly
 485 490

<210> 49
 <211> 35
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 49
 ctctgaaatc ttctacacaa ctgttattct gccca

10

20

30

35

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<210> 50
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 50
 atgagatggg aagcacaggt ggagaag 27

<210> 51
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 51
 atcaatattg ttaaaatggc cgtactgtca aaagcaattt acagattcaa 50

10

<210> 52
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 52
 atatgaaacc aaaaaagccc tcaaatagcc caagtaaccc taaagaaaaa 50

<210> 53
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 53
 cgccctattc aataaatggt gtgggaatag ctggctagcc atctgcagaa 50

20

<210> 54
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 54
 cataagggtt cttaaatgtg ggagagagaa tcagaaagtc agagaaagag 50

<210> 55
 <211> 276
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(276)
 <223>

<400> 55
 atg aca gtt tat gat tcc tat gtt gcc atc tgc cat cca ctt cac tac 48
 Met Thr Val Tyr Asp Ser Tyr Val Ala Ile Cys His Pro Leu His Tyr
 1 5 10 15

30

cct gtc ctt acg agc tgg cag ata tgc tcc ttc tta gat ttt cag ctg 96
 Pro Val Leu Thr Ser Trp Gln Ile Cys Ser Phe Leu Asp Phe Gln Leu
 20 25 30

ctt ttc tgt ggc cca aac aag atc aac cac tac ttc tgt gac atc tca 144
 Leu Phe Cys Gly Pro Asn Lys Ile Asn His Tyr Phe Cys Asp Ile Ser
 35 40 45

ctg ctt att cag ctt gcc tgt act gat acc tac atc agg gag cta gtc 192
 Leu Leu Ile Gln Leu Ala Cys Thr Asp Thr Tyr Ile Arg Glu Leu Val
 50 55 60

atc ttc att ggt gga att cta gca ctt acg gtt cct ctg att tta ttt 240
 Ile Phe Ile Gly Gly Ile Leu Ala Leu Thr Val Pro Leu Ile Leu Phe
 65 70 75 80

gca tct cct atg gct tca ttg ttc aca cca tcc tga 276

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Ala Ser Pro Met Ala Ser Leu Phe Thr Pro Ser
 85 90

<210> 56
 <211> 91
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 56

Met Thr Val Tyr Asp Ser Tyr Val Ala Ile Cys His Pro Leu His Tyr
 1 5 10 15

Pro Val Leu Thr Ser Trp Gln Ile Cys Ser Phe Leu Asp Phe Gln Leu
 20 25 30

Leu Phe Cys Gly Pro Asn Lys Ile Asn His Tyr Phe Cys Asp Ile Ser
 35 40 45

Leu Leu Ile Gln Leu Ala Cys Thr Asp Thr Tyr Ile Arg Glu Leu Val
 50 55 60

Ile Phe Ile Gly Gly Ile Leu Ala Leu Thr Val Pro Leu Ile Leu Phe
 65 70 75 80

Ala Ser Pro Met Ala Ser Leu Phe Thr Pro Ser
 85 90

<210> 57
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 57
 atgacagttt atgattccta tgttgccatc tgc

33

<210> 58
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 58
 tcaggatggt gtgaacaatg aagccatag

29

<210> 59
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 59
 ttccctattt aataaatggt gctgggaaaa ctggctagcc atatgtagaa

50

<210> 60
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 60
 aacaacccca tcaaaaagtg ggccaaagat atgaacagac acttctcaaa

50

<210> 61
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 61
 aatggcgatc attaaaaagt caggaaacaa caggtgctgg agaggatgtg

50

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<210> 62
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 62
 cccagaggat tataaatcat gctgctgtaa agacacatgc ccacgtatgt 50

<210> 63
 <211> 5269
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (2211)..(3152)
 <223>

10

<400> 63
 taaaagcaaa aataacaact aaattcaaaa ggagataaac tataggaaag aagatttcatt 60
 ctgtcatatt tcggggatgc aaatatttaa agcattatta cctattttat agttacgttt 120
 tggacacaaa ggccattatg taaaatgtaa cattagttaa aaataaaatt taaatgcctt 180
 agataaataa aatgcagtggt taagaaaaaa atgtgctgtc caggcatttt ggctcatgcc 240
 tgtaactcta gctactcagg aggctgaggg aggagaatct cttgaacca ggaggcgagg 300
 ggaggaggtt acagtgagcc ataatcacgc cactgcactc cagtctgggc gacagagcaa 360
 gattctgtct ccaaaaaaaaa aaaaggaaag aaagaaagag aaaagaaaaa atatgctaata 420
 taggatattc gggtttgtga tggattgtct tttaggttg tctatttttt tttagacgg 480
 agtctcgctc tgcgcccag gctggagtgc agtggcgagg ggtctctgct tactggaagc 540
 tcgcctctct gggttcactg ggttcacgcc attctcctgc ctcagcctcc tgagtagctg 600
 ggactacagg cgctgccac tacgccggg taattttttg ttttttttt tttagtagaga 660
 cggggtttca ccgtgttagc caggatgggc tcaatctctt gacctcgtga tccaccgcc 720
 tctgtctccc aaagtgtctg gattacagtc gtgagccacc gcgccgggc ttgaggttgt 780
 ctttaataca caaattcatg agtataggaa gagagggcc ttgaatatgt tggctcttga 840
 tgtaaatata catctttctt gataggcgt ctaaaaattt ggggtgggtta tgtgaataga 900
 tataatgtct attatgatag agaaagagat tacagatatg atagcatctg agaggtgttg 960
 gacactaatt agagcaatat aatgattctt tctattatt gttttctgtt ttctcatgaa 1020
 atgtattcat gttgctgtac tatctcaagt ttttagttct tctcttcat aggtaataga 1080
 tggacacaaat gaatatataa tgtgtcttga agggagagaa aagaaataga catggagaca 1140
 gggatagaca gagaggacct agaagaaaag ggaagtttgc aagtcagact cttacactag 1200
 ttatttctgg gtaaaaagat ttctctcaat cccattctca tgtgttttat cttgatgctg 1260
 ctttctaata tatctttgtg gcagtaactg tcaactggact atgtagatc tctagtctgc 1320
 ttattaattg aaagtatggt tattaatgaa gggaatgtgt tagtatctcg acctagataa 1380
 tggagcagag tttgtgctgg gtaaagggtt acatgtctag gatttcaagg atcaaaaccc 1440
 tagtcacaga tgtgttagatt ggccttctcg gccatatcga taggaaattc aaagcttctc 1500
 tggctttctac tttgtcacct atagaataaa gaataacaaa gggatatctgt attgactatt 1560
 cgatatttat tatttctcaa gcaatgagga aggattgata attagtacag cctgattttg 1620
 gagcatcgc tctgaacaaa ttagtccagc tgtattttga agtcaaatct tctgggtcag 1680
 acaaacatta aactgctata tggaaattaac aataaaggca caaatgttaa gcgttagggc 1740

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

tcttgatagt taatgtcatc gtataaaca attatgtgaa aactaattta tgaattttg 1800

atttgataaa ctgattataa gatttacaca atcagtcac atattatacg aggaagatca 1860

tttatgtaga atgccttaag aggcctgaaa ttattatgta aatttttaaat ttaaaataat 1920

cacaaatatt taatctcatt ttcttatatt tggaaatatt aaaaattaca gttactaact 1980

tactctttta ctcaataatt gtatttttct taagaaatta aaaaacatta cagtgttttt 2040

acatgttaga tatttaagaa atcttaaaca acaaaactcat agattccgga agagatatatt 2100

gcttcatcct tcaggagccg taaaggtatt caatcacccct tcttattttc tcattctcct 2160

taacattttt gttttcagaa ctaactttca gattcgaaga aacagaagcg atg ctg 2216
Met Leu
1

ctg act gat aga aat aca agt ggg acc acg ttc acc ctc ttg ggc ttc 2264
Leu Thr Asp Arg Asn Thr Ser Gly Thr Thr Phe Thr Leu Leu Gly Phe
5 10 15

tca gat tac cca gaa ctg caa gtc cca ctc ttc ctg gtt ttt ctg gcc 2312
Ser Asp Tyr Pro Glu Leu Gln Val Pro Leu Phe Leu Val Phe Leu Ala
20 25 30

atc tac aat gtc act gtg cta ggg aat att ggg ttg att gtg atc atc 2360
Ile Tyr Asn Val Thr Val Leu Gly Asn Ile Gly Leu Ile Val Ile Ile
35 40 45 50

aaa atc aac ccc aaa ctg cat acc ccc atg tac ttt ttc ctc agc caa 2408
Lys Ile Asn Pro Lys Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ser Gln
55 60 65

ctc tcc ttt gtg gat ttc tgc tat tcc tcc atc att got ccc aag atg 2456
Leu Ser Phe Val Asp Phe Cys Tyr Ser Ser Ile Ile Ala Pro Lys Met
70 75 80

ttg gtg aac ctt gtt gtc aaa gac aga acc att tca ttt tta gga tgc 2504
Leu Val Asn Leu Val Val Lys Asp Arg Thr Ile Ser Phe Leu Gly Cys
85 90 95

gta gta caa ttc ttt ttc ttc tgt acc ttt gtg gtc act gaa tcc ttt 2552
Val Val Gln Phe Phe Phe Phe Cys Thr Phe Val Val Thr Glu Ser Phe
100 105 110

tta tta gct gtg atg gcc tat gac cgc ttc gtg gcc att tgc aac cct 2600
Leu Leu Ala Val Met Ala Tyr Asp Arg Phe Val Ala Ile Cys Asn Pro
115 120 125 130

ctg ctc tac aca gtt aac atg tcc cag aaa ctc tgc gtg ctg ctg gtt 2648
Leu Leu Tyr Thr Val Asn Met Ser Gln Lys Leu Cys Val Leu Leu Val
135 140 145

gtg gga tcc tat gcc tgg gga gtc tca tgt tcc ttg gaa ctg acg tgc 2696
Val Gly Ser Tyr Ala Trp Gly Val Ser Cys Ser Leu Glu Leu Thr Cys
150 155 160

tct gct tta aag tta tgt ttt cat ggt ttc aac aca atc aat cac ttc 2744
Ser Ala Leu Lys Leu Cys Phe His Gly Phe Asn Thr Ile Asn His Phe
165 170 175

ttc tgt gag ttc tcc tca cta ctc tcc ctt tct tgc tct gat act tac 2792
Phe Cys Glu Phe Ser Ser Leu Leu Ser Leu Ser Cys Ser Asp Thr Tyr
180 185 190

atc aac cag tgg ctg cta ttc ttt ctt gcc acc ttt aat gaa atc agc 2840
Ile Asn Gln Trp Leu Leu Phe Phe Leu Ala Thr Phe Asn Glu Ile Ser
195 200 205 210

aca cta ctc atc gtt ctc aca tct tat gcg ttc att gtt gta acc atc 2888
Thr Leu Leu Ile Val Leu Thr Ser Tyr Ala Phe Ile Val Val Thr Ile
215 220 225

ctc aag atg cgt tca gtc agt ggg cgc cgc aaa gcc ttc tcc acc tgt 2936
Leu Lys Met Arg Ser Val Ser Gly Arg Arg Lys Ala Phe Ser Thr Cys
230 235 240

gcc tcc cac ctg act gcc atc acc atc ttc cat gcc acc atc ctc ttc 2984

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25
 Ala Ser His Leu Thr Ala Ile Thr Ile Phe His Gly Thr Ile Leu Phe
 245 250 255

ctt tac tgt gtg ccc aac tcc aaa aac tcc agg cac aca gtc aaa gtg 3032
 Leu Tyr Cys Val Pro Asn Ser Lys Asn Ser Arg His Thr Val Lys Val
 260 265 270

gcc tct gtg ttt tac acc gtg gtg atc ccc atg ttg aat ccc ctg atc 3080
 Ala Ser Val Phe Tyr Thr Val Val Ile Pro Met Leu Asn Pro Leu Ile
 275 280 285 290

tac agt ctg aga aat aaa gat gtc aag gat aca gtc acc gag ata ctg 3128
 Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Val Lys Asp Thr Val Thr Glu Ile Leu
 295 300 305

gac acc aaa gtc ttc tct tac tga gccgttact ttcattggagt ttgtcacaca 3182
 Asp Thr Lys Val Phe Ser Tyr
 310

tataaataaa ttctgtccat aaatattgat cttaaagata tctttacaaa taaacaaagt 3242

tagggttgta caactcaacg aaatggattt tcttttcaac agactaaact tagctctgtc 3302

tcttactttc tgggaagcat cagtaatccc tctaattctt aatatttcat ttatgaaatt 3362

agtatagtat gggtagatc atagtctgat tgtgaagatt aaaatataat ggacacctta 3422

cgtaagtcaa tggatattaa ttctcatgtc ttctcttata agataccggg aatagactaa 3482

gtgcttagga aacatatgaa ttctctttat aaatgtgcaa aataagttta aagaagaaat 3542

agtcctcatc ttcaaggatg aaaactgtgt tgataatagg acaatgaaga agtggccatt 3602

gtgtaaggca gaaattaata tgtaccaaaag agagtttgag agaagagaaa gttcaaattc 3662

acttagggat tttagaagga tgtcttaatg aaataggatg tgtttgaaac cggcttttga 3722

aaaggaaatg ggcggagttt atgagataca ttccaggagg aaaggagttt tcttctggag 3782

aaaacaatgt gaataaaacc aattaggtta gaatgtaata cctagtcaaa gatctaatac 3842

ttgttttatt gagctaacat aatataatgt gtgtttgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgttt 3902

atgtatacgg gttacttgac atgaactgaa attttaatat gatatgggct acatcctgaa 3962

tgtgttttca aaggagctcc agtgtgacca tctgataaac cataatagac ttcaccagat 4022

gctgatgaat aatggatcag atcttagaaa atcctatgta ccaaattagg gatgatgaac 4082

acctgcccac cctgtatgtc atactgttag acatcacaaa ctttatcaat ccattatgat 4142

ttttttatga gcatggaaat aatctctgaa tcttctcaca cagaattccc aacaaccttt 4202

ataaaaaggt atttggagta gtcttaagtg ttgaaagctc ttgggctgca taaacttatt 4262

caaaataaat aaaaatcagg taatcattaa tatcaagacc tctttaacac agcaaatata 4322

aatgctagc tctttcttac cttaataact cactttcatt cgaataaatt gtataccctt 4382

ctccttttca atgtgtctag atacagttcc aaacaaatca tcaatatagt ggaagaagta 4442

aatttccagg tgttttggtta agggagaaaa aataaactgg ggaacaattt tatataaact 4502

tcttaaatat atttagaatg ttcatattat ttgacctta tgatgattat taaagttatg 4562

ataattatta aagtatttca tcttacatat attatttgat aaagaatcca cttaataatc 4622

cttgaatag aaaaattttt caaaatgtaa ggaacagtgt tttagatatt aaatgcctga 4682

ggagggaata cttttctctt tgatattctgt atctccaggt attcaaacat ttatcctttg 4742

tacacatctg gtacttatat aatttttaat ttcttcagaa gttgggacat tgttttaata 4802

ttaaatcgaa tactgaattt caccatcttt tgaaatcctg aaaagctgcc atgggaacaa 4862

gcataaaata ggatatttga taatgaggaa aattagccca tatcccccac acaagggttt 4922

ttctctgcca acctaccaga cttgagtgtg aagccctgtg agatgatctg acctgccagc 4982

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 tgacagtata cacacaagca agacaagcca agatcagcca tgccagggac atgtgagcag 5042
 aaccacctgg atgatccatg caatagagtc acaggcaata agaggttgtt gtgttttagcc 5102
 aataggtttt ggagtgggtt gttatacagt cattagagtc attcactttc tcaaattctg 5162
 ggaatgctac caaaaaaact tcacgatgtt ttattatgta ataattcacc atcttctatt 5222
 attccacatt gaggaacat tttaaaataa taaaatgtgt taaattt 5269

<210> 64
 <211> 313
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 64

Met Leu Leu Thr Asp Arg Asn Thr Ser Gly Thr Thr Phe Thr Leu Leu
 1 5 10 15

Gly Phe Ser Asp Tyr Pro Glu Leu Gln Val Pro Leu Phe Leu Val Phe
 20 25 30

Leu Ala Ile Tyr Asn Val Thr Val Leu Gly Asn Ile Gly Leu Ile Val
 35 40 45

Ile Ile Lys Ile Asn Pro Lys Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu
 50 55 60

Ser Gln Leu Ser Phe Val Asp Phe Cys Tyr Ser Ser Ile Ile Ala Pro
 65 70 75 80

Lys Met Leu Val Asn Leu Val Val Lys Asp Arg Thr Ile Ser Phe Leu
 85 90 95

Gly Cys Val Val Gln Phe Phe Phe Cys Thr Phe Val Val Thr Glu
 100 105 110

Ser Phe Leu Leu Ala Val Met Ala Tyr Asp Arg Phe Val Ala Ile Cys
 115 120 125

Asn Pro Leu Leu Tyr Thr Val Asn Met Ser Gln Lys Leu Cys Val Leu
 130 135 140

Leu Val Val Gly Ser Tyr Ala Trp Gly Val Ser Cys Ser Leu Glu Leu
 145 150 155 160

Thr Cys Ser Ala Leu Lys Leu Cys Phe His Gly Phe Asn Thr Ile Asn
 165 170 175

His Phe Phe Cys Glu Phe Ser Ser Leu Leu Ser Leu Ser Cys Ser Asp
 180 185 190

Thr Tyr Ile Asn Gln Trp Leu Leu Phe Phe Leu Ala Thr Phe Asn Glu
 195 200 205

Ile Ser Thr Leu Leu Ile Val Leu Thr Ser Tyr Ala Phe Ile Val Val
 210 215 220

Thr Ile Leu Lys Met Arg Ser Val Ser Gly Arg Arg Lys Ala Phe Ser
 225 230 235 240

Thr Cys Ala Ser His Leu Thr Ala Ile Thr Ile Phe His Gly Thr Ile

10

20

30

40

245 16U 200 PCT FINAL.ST25
 250 255
 Leu Phe Leu Tyr Cys Val Pro Asn Ser Lys Asn Ser Arg His Thr Val
 260 265 270
 Lys Val Ala Ser Val Phe Tyr Thr Val Val Ile Pro Met Leu Asn Pro
 275 280 285
 Leu Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Val Lys Asp Thr Val Thr Glu
 290 295 300
 Ile Leu Asp Thr Lys Val Phe Ser Tyr
 305 310
 <210> 65
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 65
 atagggcgctc taaaaatttg ggtgggttat gtgaatagat ataatgtcta 50
 <210> 66
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 66
 acacaatgaa tatataatgt gtcttgaagg gagagaaaag aaatagacat 50
 <210> 67
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 67
 atgctgctga ctgatagaaa tacaagtggg ac 32
 <210> 68
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 68
 gactttggtg tccagtatct cggtgactg 29
 <210> 69
 <211> 4558
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1822)..(2766)
 <223>
 <400> 69
 gggaactcag agtagaagct agacagttga gcattccctg aatattgatt tctcttgga 60
 tttttaccac ctaagagagc acctagagaa gtatgagaat aaaagggcaa caaaaagagg 120
 agagaaaaga agagagagag aggggaatac acaagcaatg ataagatcat ataaggggag 180
 tagaggagat gggagctaga ttggaaggaa ttaaaaatta agagatgagg aattagataa 240
 tgaattactc aactttttca acaaacattg ttgtgaagga aaacagttgc ggggtttaga 300
 tggaggggaga tataaggcca aggaatgcgg gattgtgctg atgtcaagaa aaacatttta 360
 aaaaaggggg cagattttgtg tgggaggggg aatattgtaa tgacaaataa cagttttaca 420

10

20

30

40

atgcttttaca	gtttacaggg	actctttctca	tgatttttate	tttctctcatc	atgaagcagt	480
aaaattgtca	tggaagatat	ggttatgcct	tcattctatag	gtgaggaacc	taaattcttta	540
aaaatttcag	tgattaatac	tagttttctat	tggtaggctg	atggctcaat	cattacttaa	600
acccaagtct	ttagattcta	attttttttc	ctatatcatg	ataatgagtt	tgagttatat	660
ttctgttaac	ttgaatatgc	tggatttata	cttcttagga	agcaatgagg	tagaagcaga	720
agagtgtagt	gatttaagac	attggatttg	gaggcagcaa	accagagttc	tcgaagctca	780
agtttcatct	ttgacgtttt	ccaactgttc	tgattgttag	tgacttagtc	ttttgttttc	840
tcaattcata	agtggtccacg	tttactgagc	actgtttcaa	gattttgtct	aagtgtttta	900
aaagatctca	aaatccccaa	aagaaagttt	ttaggcagga	gctgaaaaaa	aaggtggcac	960
aggtcaaaaa	tattgcaagg	aaatgtttaa	acgtttttcaa	gggaaatgac	aacagaaggt	1020
ggaaaaagat	agaatgataa	ggatcccaga	tggaaaaata	gtgtgaaggg	aataggtcag	1080
tcttgcaaaa	aggtaagtgt	ggggcatctc	ttctgaatgt	catgaagtcc	aggaaggaag	1140
aagcacgtag	agatgaagggt	taaaactacag	ttaggcaaaa	gagaacaaca	aaagggcttc	1200
tcattgttct	aagttacctg	gaggtagggc	tttagttgga	gggattttctg	agtggtcaaac	1260
aaggacctac	gaaacctctg	tagaaaaaaa	atctaaagaa	cttgtaggga	agtgaattat	1320
tagaaagtgc	taactacatt	tatttttcat	atgaccaaga	ttgacatttc	agggcagaaa	1380
ctctttcata	attgggagtg	tagtttgaat	tggaaaggcaa	taggaagaca	gtgacggtaa	1440
atgtttgttg	gtatgatattg	aattaagcag	caatctgtat	tattttacaaa	gttgctttttg	1500
gccacatgca	ggccacaaaa	ggctcttcct	ccacttgatt	tctcaataag	gctgctttgt	1560
aatactagct	ttattggaat	taaattgtcct	gagcacccag	tgttttttata	aacagcttaa	1620
gggcaaggat	catgcataat	atttcatgat	acatattgatt	attttctcat	ttcttttcat	1680
gtctaaaaat	gggtctaaga	actaatcttc	tcacaagaat	gatcagagtt	tgaatgtgag	1740
cattgttaatt	ctgctgatat	tgaatatctc	ctggaagggg	cctgtggaag	cagataagga	1800
ggaagagaat	tcccaggagc	c	atg tca gcc tcc aat atc acc tta aca cat			1851
			Met Ser Ala Ser Asn Ile Thr Leu Thr His			
			1 5 10			
cca act gcc ttc ttg ttg gtg ggg att cca ggc ctg gaa cac ctg cac						1899
Pro Thr Ala Phe Leu Leu Val Gly Ile Pro Gly Leu Glu His Leu His						
						15 20 25
atc tgg atc tcc atc cct ttc tgc tta gca tat aca ctg gcc ctg ctt						1947
Ile Trp Ile Ser Ile Pro Phe Cys Leu Ala Tyr Thr Leu Ala Leu Leu						
						30 35 40
gga aac tgc act ctc ctt ctc atc cag gct gat gca gcc ctc cat						1995
Gly Asn Cys Thr Leu Leu Leu Ile Ile Gln Ala Asp Ala Ala Leu His						
						45 50 55
gaa ccc atg tac ctc ttt ctg gcc atg ttg gca gcc atc gac ctg gtc						2043
Glu Pro Met Tyr Leu Phe Leu Ala Met Leu Ala Ala Ile Asp Leu Val						
						60 65 70
ctt tcc tcc tca gca ctg ccc aaa atg ctt gcc ata ttc tgg ttc agg						2091
Leu Ser Ser Ser Ala Leu Pro Lys Met Leu Ala Ile Phe Trp Phe Arg						
						75 80 85 90
gat cgg gag ata aac ttc ttt gcc tgt ctg gcc cag atg ttc ttc ctt						2139
Asp Arg Glu Ile Asn Phe Phe Ala Cys Leu Ala Gln Met Phe Phe Leu						
						95 100 105
cac tcc ttc tcc atc atg gag tca gca gtg ctg ctg gcc atg gcc ttt						2187
His Ser Phe Ser Ile Met Glu Ser Ala Val Leu Leu Ala Met Ala Phe						
						110 115 120

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
gac cgc tat gtg gct atc tgc aag cca ctg cac tac acc aag gtc ctg 2235
Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Lys Pro Leu His Tyr Thr Lys Val Leu
125 130 135
act ggg tcc ctc atc acc aag att ggc atg gct gct gtg gcc cgg gct 2283
Thr Gly Ser Leu Ile Thr Lys Ile Gly Met Ala Ala Val Ala Arg Ala
140 145 150
gtg aca cta atg act cca ctc ccc ttc ctg ctg aga tgt ttc cac tac 2331
Val Thr Leu Met Thr Pro Leu Pro Phe Leu Leu Arg Cys Phe His Tyr
155 160 165 170
tgc cga ggc cca gtg atc gct cac tgc tac tgt gaa cac atg gct gtg 2379
Cys Arg Gly Pro Val Ile Ala His Cys Tyr Cys Glu His Met Ala Val
175 180 185
gtg agg ctg gcg tgt ggg gac act agc ttc aac aat atc tat ggc atc 2427
Val Arg Leu Ala Cys Gly Asp Thr Ser Phe Asn Asn Ile Tyr Gly Ile
190 195 200
gct gtg gcc atg ttt att gtg gtg ttg gac ctg ctc ctt gtt atc ctg 2475
Ala Val Ala Met Phe Ile Val Val Leu Asp Leu Leu Val Ile Leu
205 210 215
tct tat atc ttt att ctt cag gca gtt cta ctg ctt gcc tct cag gag 2523
Ser Tyr Ile Phe Ile Leu Gln Ala Val Leu Leu Leu Ala Ser Gln Glu
220 225 230
gcc cac tac aag gca ttt ggg aca tgt gtc tct cat ata ggt gcc atc 2571
Ala His Tyr Lys Ala Phe Gly Thr Cys Val Ser His Ile Gly Ala Ile
235 240 245 250
tta gcc ttc tac aca act gtg gtc atc tct tca gtc atg cac cgt gta 2619
Leu Ala Phe Tyr Thr Thr Val Val Ile Ser Ser Val Met His Arg Val
255 260 265
gcc cgc cat gct gcc cct cat gtc cac atc ctc ctt gcc aat ttc tat 2667
Ala Arg His Ala Ala Pro His Val His Ile Leu Leu Ala Asn Phe Tyr
270 275 280
ctg ctc ttc cca ccc atg gtc aat ccc ata atc tat ggt gtc aag acc 2715
Leu Leu Phe Pro Pro Met Val Asn Pro Ile Ile Tyr Gly Val Lys Thr
285 290 295
aag caa atc cgt gag agc atc ttg gga gta ttc cca aga aag gat atg 2763
Lys Gln Ile Arg Glu Ser Ile Leu Gly Val Phe Pro Arg Lys Asp Met
300 305 310
tag aggggtgaggt ggagaaagaa tgggttggt tgtctgtctg agttggagac 2816
aggctatggt agaattgtgca cggtgccag gatcttcctg tttagttttt tcttgaaaa 2876
aaaaaaaaatg atgtctgaa actcagagcc accagtctgt tcaggactca tgggtctgtg 2936
tcctctggtg gccctgtggat tgaatgtgct gactgtgctg tcttctcaca gtgccctcac 2996
ccctatcagt aacttgacag agacttgacc catgggtctc cagggtgactt caccgaaaga 3056
cacaaagatg cttccaactt catttgctga agagaagact ttgaaaatct gagtttcttt 3116
tcttagtcat tgggaatttg gtgaactatc tactcaggac ctgggtgagg gccaacagta 3176
tatctgacat aggaatcctt cattcattct gactggtggt gtccagcttc tgatgaaaca 3236
ctcagtgta ggaagtttga aacattccag ggctgcaggt tctgagtaag acacctatgc 3296
ttgctagaaa atcatttttt caccctaagcc agtatgtgta ttcttttgct tatatttacc 3356
aatccatcct tatgtccaat tctttttatt aagtactttg aataagacat gtcctctggc 3416
tttatgtttc atgcaactct ttctttgcac atagatgtat cttatgtttt caagaatgag 3476
aatggtcat ttatttacta attccaccaa atctgtgata ggggatgggg acacatatatc 3536
taaattaggg gtgtcagact tgtgtatttg tcttaagaca gagaaggaaa tgataattat 3596
gatagattct gttctctgaa atttccatcc caaggcccag cataataaaa gaagagcaag 3656
accaagcaga taggaggcaa gaatattatg tttctctttt cctgtctcat gtgaacttac 3716

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

ctactatata attctctatt aatcctgaca acacagctaa gcttttcaca caagccctgt 3776
 ataaatacat tgttctgctg ttatcttctg acccacttgt ttcttcagat attattgctt 3836
 agaaattata tatctctttt gctatcactg tatctttctc tatttaccta tctatattat 3896
 ttagccttga aagataattt ccaagcctat ttcaggtggg gtgtagaagg ttggaagctg 3956
 tccaggaggg aagagtatag caagaacctc gagttttact tccccttata ttccacctct 4016
 gctcttataa ttccctttga cacaaaaaca aataccccag agaaataatg tattacataa 4076
 aaaaattgcta catgctagat atatatattt ttggagtata tgtgatattc tgatatattc 4136
 atataataga taatgatcaa atcaggataa ttggaatata catgacctta aatgtttctt 4196
 ttatgctagg aacattaaaa ttattctctt ctatgctattt tgatatatac agtagattgt 4256
 ttcttatagt ccctactgat ttcttgaaca ctacatcttg ttatttttta tatctagctg 4316
 tatttttata ctcaattaat ctcttctctt cctgctctcc ctccccagcc cccaataacc 4376
 accaatctgc tctctatttt catgagctgt acttagctac cacatgagtg agaaatacaa 4436
 taattgtctt tctgtacctg gcttggttca cttaacttaa tgacctacag ttccatccac 4496
 gttgctgcaa gtgacaggat ttcatctctt cttatgacta atattccatg tgtatcatat 4556
 tt 4558

<210> 70
 <211> 314
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 70

Met Ser Ala Ser Asn Ile Thr Leu Thr His Pro Thr Ala Phe Leu Leu
 1 5 10 15

Val Gly Ile Pro Gly Leu Glu His Leu His Ile Trp Ile Ser Ile Pro
 20 25 30

Phe Cys Leu Ala Tyr Thr Leu Ala Leu Leu Gly Asn Cys Thr Leu Leu
 35 40 45

Leu Ile Ile Gln Ala Asp Ala Ala Leu His Glu Pro Met Tyr Leu Phe
 50 55 60

Leu Ala Met Leu Ala Ala Ile Asp Leu Val Leu Ser Ser Ser Ala Leu
 65 70 75 80

Pro Lys Met Leu Ala Ile Phe Trp Phe Arg Asp Arg Glu Ile Asn Phe
 85 90 95

Phe Ala Cys Leu Ala Gln Met Phe Phe Leu His Ser Phe Ser Ile Met
 100 105 110

Glu Ser Ala Val Leu Leu Ala Met Ala Phe Asp Arg Tyr Val Ala Ile
 115 120 125

Cys Lys Pro Leu His Tyr Thr Lys Val Leu Thr Gly Ser Leu Ile Thr
 130 135 140

Lys Ile Gly Met Ala Ala Val Ala Arg Ala Val Thr Leu Met Thr Pro
 145 150 155 160

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
Leu Pro Phe Leu Leu Arg Cys Phe His Tyr Cys Arg Gly Pro Val Ile
165 170 175

Ala His Cys Tyr Cys Glu His Met Ala Val Val Arg Leu Ala Cys Gly
180 185 190

Asp Thr Ser Phe Asn Asn Ile Tyr Gly Ile Ala Val Ala Met Phe Ile
195 200 205

Val Val Leu Asp Leu Leu Leu Val Ile Leu Ser Tyr Ile Phe Ile Leu
210 215 220

Gln Ala Val Leu Leu Leu Ala Ser Gln Glu Ala His Tyr Lys Ala Phe
225 230 235 240

Gly Thr Cys Val Ser His Ile Gly Ala Ile Leu Ala Phe Tyr Thr Thr
245 250 255

Val Val Ile Ser Ser Val Met His Arg Val Ala Arg His Ala Ala Pro
260 265 270

His Val His Ile Leu Leu Ala Asn Phe Tyr Leu Leu Phe Pro Pro Met
275 280 285

Val Asn Pro Ile Ile Tyr Gly Val Lys Thr Lys Gln Ile Arg Glu Ser
290 295 300

Ile Leu Gly Val Phe Pro Arg Lys Asp Met
305 310

<210> 71
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 71
gaaaaacatt ttaaaaaagg gggcagattt gtgtgggagg gggaatatgt 50

<210> 72
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 72
gctaagtgtt ttaaaagatc tcaaaatccc caaaagaaag ttttaggca 50

<210> 73
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 73
gcaggagctg aaaaaaaagg tggcacaggt caaaaatatt gcaaggaaat 50

<210> 74
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 74
cccagtggtt ttataaacag cttaagggca aggatcatgc ataatatctc 50

<210> 75
<211> 50
<212> DNA

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

```

<213> Homo sapiens
<400> 75
ttttcatgtc taaaaatggg tctaagaact aatctttctca caagaatgat          50

<210> 76
<211> 29
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 76
cagcctccaa tatcacctta acacatcca          29

<210> 77
<211> 25
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 77
caccacaata aacatggcca cagcg          25

<210> 78
<211> 2520
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> CDS
<222> (727)..(1722)
<223>

<400> 78
attaaagtct tcagtctcca cattccctac ttcccaaatt cagctttccc gggaggtctg          60
gagcagctgc ctctctgggg agatgctgga ggtctcggaa tcacctcacg cggcctcagg          120
gccagtttgg agccacccca agtgacacca gcaggcagat gaccagagag cctgagcctc          180
cgcccccgag tctgtgaagc ctagccgctg ggctggagaa gccactgtgg gcaccaccgt          240
gggggaaaca gcccgttgc cctggcctct ttgccctggg ccagcctttg tgaagtgggc          300
ccctcttctg ggccccttga agcatgctgg agaacttctc ggccgcctgt ccagccacc          360
gctgctgggc acccctcctg gacaacagca cggtcaggc cagcatccta gggagcttga          420
gtctgaggc cctcctggct atttccatcc cgcggggccc caaccagagg cccaccagct          480
gcgcgcgctt cggccagcca cagtggcagc tcttggaacc caatgccacg gccaccagct          540
ggagcgaggc cgacacggag ccgtgtgtgg atggctgggt ctatgaccgc agcatcttca          600
ctccacaaat cgtggccaag tggaaacctg tgtgtgactc tcattgctctg aagcccatgg          660
cccagtcocat ctacctggct gggattcttg tgggagctgc tgcgtgcggc cctgcctcag          720
acagtg atg gag tgg acg gcg gca cgg gcc cga ccc ttg gtg atg acc          768
      Met Glu Trp Thr Ala Ala Arg Ala Arg Pro Leu Val Met Thr
        1             5             10

ttg aac tct ctg ggc ttc agc ttc ggc cat ggc ctg aca gct gca gtg          816
Leu Asn Ser Leu Gly Phe Ser Phe Gly His Gly Leu Thr Ala Ala Val
  15             20             25             30

gcc tac ggt gtg cgg gac tgg aca ctg ctg cag ctg gtg gtc tgg gtc          864
Ala Tyr Gly Val Arg Asp Trp Thr Leu Leu Gln Leu Val Val Ser Val
        35             40             45

ccc ttc ttc ctc tgc ttt ttg tac tcc tgg tgg ctg gca gag tgg gca          912
Pro Phe Phe Leu Cys Phe Leu Tyr Ser Trp Trp Leu Ala Glu Ser Ala
        50             55             60

cga tgg ctc ctc acc aca ggc agg ctg gat tgg ggc ctg cag gag ctg          960
Arg Trp Leu Leu Thr Thr Gly Arg Leu Asp Trp Gly Leu Gln Glu Leu
        65             70             75

```

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 tgg agg gtg gct gcc atc aac gga aag ggg gca gtg cag gac acc ctg 1008
 Trp Arg Val Ala Ala Ile Asn Gly Lys Gly Ala Val Gln Asp Thr Leu
 80 85 90
 acc cct gag gtc ttg ctt tca gcc atg cgg gag gag ctg agc atg ggc 1056
 Thr Pro Glu Val Leu Leu Ser Ala Met Arg Glu Glu Leu Ser Met Gly
 95 100 105 110
 cag cct cct gcc agc ctg ggc acc ctg ctc cgc atg ccc gga ctg cgc 1104
 Gln Pro Pro Ala Ser Leu Gly Thr Leu Cys Trp Phe Ala Phe Gly Leu Arg
 115 120 125
 ttc cgg acc tgt atc tcc acg ttg tgc tgg ttc gcc ttt ggc ttc acc 1152
 Phe Arg Thr Cys Ile Ser Thr Leu Cys Trp Phe Ala Phe Gly Phe Thr
 130 135 140
 ttc ttc ggc ctg gcc ctg gac ctg cag gcc ctg ggc agc aac atc ttc 1200
 Phe Phe Gly Leu Ala Leu Asp Leu Gln Ala Leu Gly Ser Asn Ile Phe
 145 150 155
 ctg ctc caa atg ttc att ggt gtc gtg gac atc cca gcc aag atg ggc 1248
 Leu Leu Gln Met Phe Ile Gly Val Val Asp Ile Pro Ala Lys Met Gly
 160 165 170
 gcc ctg ctg ctg ctg agc cac ctg ggc cgc cgc ccc acg ctg gcc gca 1296
 Ala Leu Leu Leu Leu Ser His Leu Gly Arg Arg Pro Thr Leu Ala Ala
 175 180 185 190
 tcc ctg ttg ctg gca ggg ctc tgc att ctg gcc aac acg ctg gtg ccc 1344
 Ser Leu Leu Leu Ala Gly Leu Cys Ile Leu Ala Asn Thr Leu Val Pro
 195 200 205
 cac gaa atg ggg gct ctg cgc tca gcc ttg gcc gtg ctg ggg ctg ggc 1392
 His Glu Met Gly Ala Leu Arg Ser Ala Leu Ala Val Leu Gly Leu Gly
 210 215 220
 ggg gtg ggg gct gcc ttc acc tgc atc acc atc tac agc agc gag ctc 1440
 Gly Val Gly Ala Ala Phe Thr Cys Ile Thr Ile Tyr Ser Ser Glu Leu
 225 230 235
 ttc ccc act gtg ctc agg atg acg gca gtg ggc ttg ggc cag atg gca 1488
 Phe Pro Thr Val Leu Arg Met Thr Ala Val Gly Leu Gly Gln Met Ala
 240 245 250
 gcc cgt gga gga gcc atc ctg ggg cct ctg gtc cgg ctg ctg ggt gtc 1536
 Ala Arg Gly Gly Ala Ile Leu Gly Pro Leu Val Arg Leu Leu Gly Val
 255 260 265 270
 cat ggc ccc tgg ctg ccc ttg ctg gtg tat ggg acg gtg cca gtg ctg 1584
 His Gly Pro Trp Leu Pro Leu Leu Val Tyr Gly Thr Val Pro Val Leu
 275 280 285
 agt ggc ctg gcc gca ctg ctt ctg ccc gag acc cag agc ttg cgg ctg 1632
 Ser Gly Leu Ala Ala Leu Leu Leu Pro Glu Thr Gln Ser Leu Pro Leu
 290 295 300
 ccc gac acc atc caa gat gtg cag aac cag gca gta aag aag gca aca 1680
 Pro Asp Thr Ile Gln Asp Val Gln Asn Gln Ala Val Lys Lys Ala Thr
 305 310 315
 cat ggc acg ctg ggg aac tct gtc cta aaa tcc aca cag ttt 1722
 His Gly Thr Leu Gly Asn Ser Val Leu Lys Ser Thr Gln Phe
 320 325 330
 tagcctcttg gggaacctgc gatgggacgg tcagaggaag agacttcttc tgttctcttg 1782
 agaaggcagg aggaagcaaa agacctccat ttccagaggg ccagaggctg ccctctgagg 1842
 tccccactct cccccagggc tgccccctca ggtgagccct gccctcttca cagtccaagg 1902
 ggcccccttc aatactgaag gggaaaagga cagtttgatt ggcaggaggt gaccagtgcc 1962
 accatcaccc tgccctgccc tcgtggcttc ggagagcaga ggggtcaggc ccaggggaac 2022
 gagctggcct tgccaacct ctgcttgact ccgcaactgcc acttgcccc ccacaccgt 2082
 ccacctgccc agagctcaga gctaaccacc atccatggtc aagacctctc ctatgtccac 2142
 acaagcagta gagtctcagc tccacagctt taccagaag ccctgtaagc ctggccccctg 2202

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

gcccctcccc atgtccctcc aggcctcagc cacctgcccg ccacatccctc tgccctgctgt 2262
 ccccttccca ccttcacccc tgaccgaetc cacttaaccc ccaaaccag ccccccctcc 2322
 aggggtccag ggcagcctg agatgcccg gaaactccta cccacagtta cagccacaag 2382
 cctgcctcct cccaccctgc cagcctatga gtccccagag ggttggggca gtcccatgac 2442
 cccatgtccc agctccccc acagcgctgg gccagagagg cattggtgcg agggattgaa 2502
 taaagaaaca aatgaatg 2520

<210> 79
 <211> 332
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 79

Met Glu Trp Thr Ala Ala Arg Ala Arg Pro Leu Val Met Thr Leu Asn
1 5 10 15

Ser Leu Gly Phe Ser Phe Gly His Gly Leu Thr Ala Ala Val Ala Tyr
20 25 30

Gly Val Arg Asp Trp Thr Leu Leu Gln Leu Val Val Ser Val Pro Phe
35 40 45

Phe Leu Cys Phe Leu Tyr Ser Trp Trp Leu Ala Glu Ser Ala Arg Trp
50 55 60

Leu Leu Thr Thr Gly Arg Leu Asp Trp Gly Leu Gln Glu Leu Trp Arg
65 70 75 80

Val Ala Ala Ile Asn Gly Lys Gly Ala Val Gln Asp Thr Leu Thr Pro
85 90 95

Glu Val Leu Leu Ser Ala Met Arg Glu Glu Leu Ser Met Gly Gln Pro
100 105 110

Pro Ala Ser Leu Gly Thr Leu Leu Arg Met Pro Gly Leu Arg Phe Arg
115 120 125

Thr Cys Ile Ser Thr Leu Cys Trp Phe Ala Phe Gly Phe Thr Phe Phe
130 135 140

Gly Leu Ala Leu Asp Leu Gln Ala Leu Gly Ser Asn Ile Phe Leu Leu
145 150 155 160

Gln Met Phe Ile Gly Val Val Asp Ile Pro Ala Lys Met Gly Ala Leu
165 170 175

Leu Leu Leu Ser His Leu Gly Arg Arg Pro Thr Leu Ala Ala Ser Leu
180 185 190

Leu Leu Ala Gly Leu Cys Ile Leu Ala Asn Thr Leu Val Pro His Glu
195 200 205

Met Gly Ala Leu Arg Ser Ala Leu Ala Val Leu Gly Leu Gly Gly Val
210 215 220

Gly Ala Ala Phe Thr Cys Ile Thr Ile Tyr Ser Ser Glu Leu Phe Pro
225 230 235 240

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

Thr Val Leu Arg Met Thr Ala Val Gly Leu Gly Gln Met Ala Ala Arg
245 250 255

Gly Gly Ala Ile Leu Gly Pro Leu Val Arg Leu Leu Gly Val His Gly
260 265 270

Pro Trp Leu Pro Leu Leu Val Tyr Gly Thr Val Pro Val Leu Ser Gly
275 280 285

Leu Ala Ala Leu Leu Leu Pro Glu Thr Gln Ser Leu Pro Leu Pro Asp
290 295 300

Thr Ile Gln Asp Val Gln Asn Gln Ala Val Lys Lys Ala Thr His Gly
305 310 315 320

Thr Leu Gly Asn Ser Val Leu Lys Ser Thr Gln Phe
325 330

<210> 80
<211> 2250
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (10)..(738)
<223>

<400> 80
caagggcagc atg agc cga tca ccc ctc aat ccc agc caa ctc cga tca gtg 51
Met Ser Arg Ser Pro Leu Asn Pro Ser Gln Leu Arg Ser Val 20
1 5 10

ggc tcc cag gat gcc ctg gcc ccc ttg cct cca cct gct ccc cag aat 99
Gly Ser Gln Asp Ala Leu Ala Pro Leu Pro Pro Pro Ala Pro Gln Asn
15 20 25 30

ccc tcc acc cac tct tgg gac cct ttg tgt gga tct ctg cct tgg ggc 147
Pro Ser Thr His Ser Trp Asp Pro Leu Cys Gly Ser Leu Pro Trp Gly
35 40 45

ctc agc tgt ctt ctg gct ctg cag cat gtc ttg gtc atg gct tct ctg 195
Leu Ser Cys Leu Leu Ala Leu Gln His Val Leu Val Met Ala Ser Leu
50 55 60

ctc tgt gtc tcc cac ctg ctc ctg ctt tgc agt ctc tcc cca gga gga 243
Leu Cys Val Ser His Leu Leu Leu Cys Ser Leu Ser Pro Gly Gly
65 70 75

ctc tct tac tcc cct tct cag ctc ctg gcc tcc agc ttc ttt tca tgt 291
Leu Ser Tyr Ser Pro Ser Gln Leu Leu Ala Ser Ser Phe Phe Ser Cys
80 85 90

ggc atg tct acc atc ctg caa act tgg atg ggc agc agg ctg cct ctt 339
Gly Met Ser Thr Ile Leu Gln Thr Trp Met Gly Ser Arg Leu Pro Leu
95 100 105 110

gtc cag gct cca tcc tta gag ttc ctt atc cct gct ctg gtg ctg acc 387
Val Gln Ala Pro Ser Leu Glu Phe Leu Ile Pro Ala Leu Val Leu Thr
115 120 125

agc cag aag cta ccc cgg gcc atc cag aca cct gga aac tcc tcc ctc 435
Ser Gln Lys Leu Pro Arg Ala Ile Gln Thr Pro Gly Asn Ser Ser Leu
130 135 140

atg ctg cac ctt tgt agg gga cct agc tgc cat ggc ctg ggg cac tgg 483
Met Leu His Leu Cys Arg Gly Pro Ser Cys His Gly Leu Gly His Trp
145 150 155

aac act tct ctc cag gag gtg tcc ggg gca gtg gta gta tct ggg ctg 531
Asn Thr Ser Leu Gln Glu Val Ser Gly Ala Val Val Val Ser Gly Leu

10

20

30

40

```

160          165          16U 200 PCT FINAL.ST25
          170
ctg cag ggc atg atg ggg ctg ctg ggg agt ccc ggc cac gtg ttc ccc 579
Leu Gln Gly Met Met Gly Leu Leu Gly Ser Pro Gly His Val Phe Pro
175          180          185          190

cac tgt ggg ccc ctg gtg ctg gct ccc agc ctg gtt gtg gca ggg ctc 627
His Cys Gly Pro Leu Val Leu Ala Pro Ser Leu Val Val Ala Gly Leu
195          200          205

tct gcc cac agg gag gta gcc cag ttc tgc ttc aca cac tgg ggg ttg 675
Ser Ala His Arg Glu Val Ala Gln Phe Cys Phe Thr His Trp Gly Leu
210          215          220

gcc ttg ctg tac gtg agt cct gag agg cgt ggg atg gtg ccc agt ggg 723
Ala Leu Leu Tyr Val Ser Pro Glu Arg Arg Gly Met Val Pro Ser Gly
225          230          235

ggt gta tgg ggg gac taggggaggg cagaactgct ggctctatca gattcagcag 778
Gly Val Trp Gly Asp
240

cgactggaat agggacatat ttatatattg gaatccaaga cttttccttg attcatctgg 838

tctccttgaa ttccacactg ttttctgctg tcccccaagg tcaattccta ttccttccat 898

gggagtttcc ttctctgcta tcaccccccg ctcttatgat attctgcca ctcaccctc 958

ctttcccatc cctcaggata cccactgctt ctgtctcta aagccttctg tctcctaggg 1018

ttatcctgct catgggtggtc tgtctctcagc acctgggctc ctgccagttt catgtgtgcc 1078

cctggaggcg agcttcaacg tcatcaactc acactcctct cctgtcttc cggtccttt 1138

cggtagtgtg gggctctggc agggcagtag aggtcagaag ggctggcctg gagtgtcac 1198

tccatccctt accttttggc ttctgtctac cctgcaagg ctggtcaga aggttctggg 1258

ggaggagttc ttttctcagt ctgcccctc aggtgtctgat cccagtggcc tgtgtgtgga 1318

ttgtttctgc ctttgtggga ttcatgttta tccccagga actgtctgcc cccaccaagg 1378

caccatggat ttggctgctt caccaggtg agtggaattg gcctttgctg acgcccagag 1438

ctctggctgc aggcattctc atggccttgg cagctccac cagttccctg ggctgtatg 1498

ccctgtgtgg ccggtgtgtg catttgctc cccacctcc acatgcctgc agtcgagggc 1558

tgagcctgga ggggctgggc agtgtgtgtg ccgggctgct gggaaagccc atgggcactg 1618

catccagctt ccccaacgtg ggcaaaagtg gtcttatcca ggtacgtgga cctgggatgg 1678

gagtgggcta ggatggagct agaggggaag aagaaggaca ggaacttaca ccgattgatt 1738

gccagggtgt cctagcacct cacatcaact atcttacttg gggaggtgcc taagattaga 1798

ctttgggcta agagagtggg gaagtgaaca aatcaccacg gaactcctgt gcatgaggca 1858

ctgtatcaag gctagggcaa agaaccagtc acataaagtt ctgctctctt ggggacttca 1918

tagagggaga ggcagacagt tgaaggaaaa aagtatcttt ttaaaaaagt gggccaggca 1978

tggtggctca cacctgtaat cctagcacgt ggggaggctg aggcaggcag atcacttagg 2038

ctaggaattc aagaccagcc tggccaacat ggtgaaaccc tgtctctact aaaaatacaa 2098

aaattagctg ggcattggtg tgtgcaccta taattccagc tactcaggag gctgaggcag 2158

gagaatcgct tgagcctggg aggcagaggt tgctgtgagc cgagaccgca ccactgcact 2218

ccagcctggg cgacagagcg agactccatc tc 2250

<210> 81
<211> 243
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

```

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Met Ser Arg Ser Pro Leu Asn Pro Ser Gln Leu Arg Ser Val Gly Ser
1 5 10 15

Gln Asp Ala Leu Ala Pro Leu Pro Pro Pro Ala Pro Gln Asn Pro Ser
20 25 30

Thr His Ser Trp Asp Pro Leu Cys Gly Ser Leu Pro Trp Gly Leu Ser
35 40 45

Cys Leu Leu Ala Leu Gln His Val Leu Val Met Ala Ser Leu Leu Cys
50 55 60

Val Ser His Leu Leu Leu Leu Cys Ser Leu Ser Pro Gly Gly Leu Ser
65 70 75 80

Tyr Ser Pro Ser Gln Leu Leu Ala Ser Ser Phe Phe Ser Cys Gly Met
85 90 95

Ser Thr Ile Leu Gln Thr Trp Met Gly Ser Arg Leu Pro Leu Val Gln
100 105 110

Ala Pro Ser Leu Glu Phe Leu Ile Pro Ala Leu Val Leu Thr Ser Gln
115 120 125

Lys Leu Pro Arg Ala Ile Gln Thr Pro Gly Asn Ser Ser Leu Met Leu
130 135 140

His Leu Cys Arg Gly Pro Ser Cys His Gly Leu Gly His Trp Asn Thr
145 150 155 160

Ser Leu Gln Glu Val Ser Gly Ala Val Val Val Ser Gly Leu Leu Gln
165 170 175

Gly Met Met Gly Leu Leu Gly Ser Pro Gly His Val Phe Pro His Cys
180 185 190

Gly Pro Leu Val Leu Ala Pro Ser Leu Val Val Ala Gly Leu Ser Ala
195 200 205

His Arg Glu Val Ala Gln Phe Cys Phe Thr His Trp Gly Leu Ala Leu
210 215 220

Leu Tyr Val Ser Pro Glu Arg Arg Gly Met Val Pro Ser Gly Gly Val
225 230 235 240

Trp Gly Asp

<210> 82
<211> 1865
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (99)..(1508)
<223>

<400> 82
attttatttc aggaatccat caacatcctt tgcagctaca taggcaggaa aatctagaaa 60
ttgtaattta tatagaattt taaaactctt caattaca atg gat aga ggg gag aaa 116

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
Met Asp Arg Gly Glu Lys
1 5

ata cag ctc aag aga gtg ttt gga tat tgg tgg ggc aca agt ttt ttg 164
Ile Gln Leu Lys Arg Val Phe Gly Tyr Trp Trp Gly Thr Ser Phe Leu
10 15 20

ctt att aat atc att ggt gca gga att ttt gtg tcc ccc aaa ggt gtg 212
Leu Ile Asn Ile Ile Gly Ala Gly Ile Phe Val Ser Pro Lys Gly Val
25 30 35

ttg gca tac tct tgc atg aac gtg gga gtc tcc ctg tgc gtt tgg gct 260
Leu Ala Tyr Ser Cys Met Asn Val Gly Val Ser Leu Cys Val Trp Ala
40 45 50

ggc tgt gcc ata ctg gcc atg aca tca act ctt tgc tct gca gag ata 308
Gly Cys Ala Ile Leu Ala Met Thr Ser Thr Leu Cys Ser Ala Glu Ile
55 60 65 70

agt ata agc ttc cca tgc agt gga gct caa tac tat ttt ctc aag aga 356
Ser Ile Ser Phe Pro Cys Ser Gly Ala Gln Tyr Tyr Phe Leu Lys Arg
75 80 85

tac ttt ggc tcc acg gtt gct ttt ttg aat ctc tgg aca tcc ttg ttt 404
Tyr Phe Gly Thr Val Ala Phe Leu Asn Leu Trp Thr Ser Leu Phe
90 95 100

ctg ggg tca ggg gta gtt gct ggc caa gct ctg ctc ctt gct gag tac 452
Leu Gly Ser Gly Val Val Ala Gly Gln Ala Leu Leu Ala Glu Tyr
105 110 115

agc atc cag cct ttt ttt ccc agc tgc tct gtc cca aag ctg cct aag 500
Ser Ile Gln Pro Phe Phe Pro Ser Cys Ser Val Pro Lys Leu Pro Lys
120 125 130

aaa tgt ctg gca ttg gcc atg ttg tgg att gta gga att ctg act tct 548
Lys Cys Leu Ala Leu Ala Met Leu Trp Ile Val Gly Ile Leu Thr Ser
135 140 145 150

cgt ggt gtg aaa gaa gtg act tgg ctt cag ata gct agc tca gtg ctg 596
Arg Gly Val Lys Glu Val Thr Trp Leu Gln Ile Ala Ser Ser Val Leu
155 160 165

aaa gtg tcc ata ctt agc ttc att tcc cta act gga gta gtg ttc ctg 644
Lys Val Ser Ile Leu Ser Phe Ile Ser Leu Thr Gly Val Val Phe Leu
170 175 180

ata aga ggg aaa aag gag aat gta gaa cga ttt cag aat gct ttt gat 692
Ile Arg Gly Lys Lys Glu Asn Val Glu Arg Phe Gln Asn Ala Phe Asp
185 190 195

gct gaa ctt cca gat atc tct cac ctt ata caa gcc atc ttc caa gga 740
Ala Glu Leu Pro Asp Ile Ser His Leu Ile Gln Ala Ile Phe Gln Gly
200 205 210

tat ttt gca tat tca ggc ggg gca tgc ttt aca ctt ata gca ggg gag 788
Tyr Phe Ala Tyr Ser Gly Gly Ala Cys Phe Thr Leu Ile Ala Gly Glu
215 220 225 230

ctg aag aag ccc aga aca aca att ccc aaa tgc ata ttt act gcg tta 836
Leu Lys Lys Pro Arg Thr Thr Ile Pro Lys Cys Ile Phe Thr Ala Leu
235 240 245

cct ctg gtg act gta gtt tat tta ctg gtt aac att tcc tat ctg act 884
Pro Leu Val Thr Val Val Tyr Leu Leu Val Asn Ile Ser Tyr Leu Thr
250 255 260

gtt ctg aca ccc agg gaa att ctc tct tca gat gct gta gct atc aca 932
Val Leu Thr Pro Arg Glu Ile Leu Ser Ser Asp Ala Val Ala Ile Thr
265 270 275

tgg gct gat cga gct ttt ccc tca tta gca tgg att atg cct ttt gct 980
Trp Ala Asp Arg Ala Phe Pro Ser Leu Ala Trp Ile Met Pro Phe Ala
280 285 290

att tct acc tca tta ttt agc aac ctt ctg att tct ata ttt aaa tca 1028
Ile Ser Thr Ser Leu Phe Ser Asn Leu Leu Ile Ser Ile Phe Lys Ser
295 300 305 310

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 tcg aga cca ata tat ctt gca agc caa gag ggc cag ctg cct ttg cta 1076
 Ser Arg Pro Ile Tyr Leu Ala Ser Gln Glu Gly Gln Leu Pro Leu Leu
 315 320 325
 ttt aat aca ctt aat agt cac tct tct cca ttt aca gct gtg cta cta 1124
 Phe Asn Thr Leu Asn Ser His Ser Pro Phe Thr Ala Val Leu Leu
 330 335 340
 ctt gtc act ttg gga tcc ctt gca att atc tta aca agt cta att gat 1172
 Leu Val Thr Leu Gly Ser Leu Ala Ile Ile Leu Thr Ser Leu Ile Asp
 345 350 355
 ttg ata aac tat att ttt ttc acg ggt tca tta tgg tct ata tta tta 1220
 Leu Ile Asn Tyr Ile Phe Phe Thr Gly Ser Leu Trp Ser Ile Leu Leu
 360 365 370
 atg ata gga ata cta agg cgg aga tac cag gaa ccc aat cta tct ata 1268
 Met Ile Gly Ile Leu Arg Arg Tyr Gln Glu Pro Asn Leu Ser Ile
 375 380 385 390
 cct tat aag gtg ttt ttg tca ttt cca tta gca aca ata gtc atc gac 1316
 Pro Tyr Lys Val Phe Leu Ser Phe Pro Leu Ala Thr Ile Val Ile Asp
 395 400 405
 gtg ggc ttg gtt gtg ata cca ttg gta aag tct cca aat gtg cat tat 1364
 Val Gly Leu Val Val Ile Pro Leu Val Lys Ser Pro Asn Val His Tyr
 410 415 420
 gtc tac gtg ctt ctg tta gtt ctc agc gga tta cta ttt tac ata cct 1412
 Val Tyr Val Leu Leu Leu Val Leu Ser Gly Leu Leu Phe Tyr Ile Pro
 425 430 435
 tta ata cat ttt aaa ata aga ttg gct tgg ttt gag aag atg act tgc 1460
 Leu Ile His Phe Lys Ile Arg Leu Ala Trp Phe Glu Lys Met Thr Cys
 440 445 450
 tat tta caa tta cta ttt aat att tgc ctc cct gat gtg tct gag gaa 1508
 Tyr Leu Gln Leu Leu Phe Asn Ile Cys Leu Pro Asp Val Ser Glu Glu
 455 460 465 470
 tagatgtcgg aagtgcacac tcttaaaaaa ttggccttct aaaaaacata tatcagattc 1568
 caaatcaagg ttaaacatat gatagaacat tcatgggtgaa attcctatgg taaatatttt 1628
 tttctcaaat gaaataagta atgtatacaa aagtgcctaa gacagtacct ggcttcagag 1688
 tcactaagaa attgctaaaa gctctgcttc gcatggtaaa aaacttaagt cctgggttgc 1748
 gtagcttgat agagtgatta tacaacttcc attctctcac tttttttttc tgtatcccac 1808
 ccccttttcta ctgaatttgt ggggataccta taataaaaagt gaatgactaa aaattttt 1865

<210> 83
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 83

Met Asp Arg Gly Glu Lys Ile Gln Leu Lys Arg Val Phe Gly Tyr Trp
 1 5 10 15

Trp Gly Thr Ser Phe Leu Leu Ile Asn Ile Ile Gly Ala Gly Ile Phe
 20 25 30

Val Ser Pro Lys Gly Val Leu Ala Tyr Ser Cys Met Asn Val Gly Val
 35 40 45

Ser Leu Cys Val Trp Ala Gly Cys Ala Ile Leu Ala Met Thr Ser Thr
 50 55 60

Leu Cys Ser Ala Glu Ile Ser Ile Ser Phe Pro Cys Ser Gly Ala Gln
 65 70 75 80

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Tyr Tyr Phe Leu Lys Arg Tyr Phe Gly Ser Thr Val Ala Phe Leu Asn
 85 90 95
 Leu Trp Thr Ser Leu Phe Leu Gly Ser Gly Val Val Ala Gly Gln Ala
 100 105 110
 Leu Leu Leu Ala Glu Tyr Ser Ile Gln Pro Phe Phe Pro Ser Cys Ser
 115 120 125
 Val Pro Lys Leu Pro Lys Lys Cys Leu Ala Leu Ala Met Leu Trp Ile
 130 135 140
 Val Gly Ile Leu Thr Ser Arg Gly Val Lys Glu Val Thr Trp Leu Gln
 145 150 155 160
 Ile Ala Ser Ser Val Leu Lys Val Ser Ile Leu Ser Phe Ile Ser Leu
 165 170 175
 Thr Gly Val Val Phe Leu Ile Arg Gly Lys Lys Glu Asn Val Glu Arg
 180 185 190
 Phe Gln Asn Ala Phe Asp Ala Glu Leu Pro Asp Ile Ser His Leu Ile
 195 200 205
 Gln Ala Ile Phe Gln Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Gly Gly Ala Cys Phe
 210 215 220
 Thr Leu Ile Ala Gly Glu Leu Lys Lys Pro Arg Thr Thr Ile Pro Lys
 225 230 235 240
 Cys Ile Phe Thr Ala Leu Pro Leu Val Thr Val Val Tyr Leu Leu Val
 245 250 255
 Asn Ile Ser Tyr Leu Thr Val Leu Thr Pro Arg Glu Ile Leu Ser Ser
 260 265 270
 Asp Ala Val Ala Ile Thr Trp Ala Asp Arg Ala Phe Pro Ser Leu Ala
 275 280 285
 Trp Ile Met Pro Phe Ala Ile Ser Thr Ser Leu Phe Ser Asn Leu Leu
 290 295 300
 Ile Ser Ile Phe Lys Ser Ser Arg Pro Ile Tyr Leu Ala Ser Gln Glu
 305 310 315 320
 Gly Gln Leu Pro Leu Leu Phe Asn Thr Leu Asn Ser His Ser Ser Pro
 325 330 335
 Phe Thr Ala Val Leu Leu Leu Val Thr Leu Gly Ser Leu Ala Ile Ile
 340 345 350
 Leu Thr Ser Leu Ile Asp Leu Ile Asn Tyr Ile Phe Phe Thr Gly Ser
 355 360 365
 Leu Trp Ser Ile Leu Leu Met Ile Gly Ile Leu Arg Arg Arg Tyr Gln
 370 375 380
 Glu Pro Asn Leu Ser Ile Pro Tyr Lys Val Phe Leu Ser Phe Pro Leu
 385 390 395 400

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Ala Thr Ile Val Ile Asp Val Gly Leu Val Val Ile Pro Leu Val Lys
405 410 415

Ser Pro Asn Val His Tyr Val Tyr Val Leu Leu Leu Val Leu Ser Gly
420 425 430

Leu Leu Phe Tyr Ile Pro Leu Ile His Phe Lys Ile Arg Leu Ala Trp
435 440 445

Phe Glu Lys Met Thr Cys Tyr Leu Gln Leu Leu Phe Asn Ile Cys Leu
450 455 460

Pro Asp Val Ser Glu Glu
465 470

<210> 84
<211> 1046
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (319)..(852)
<223>

<400> 84
gaacacatct gaattccttc tctgtggcat atgctttagg agaggagcag acagctctta 60
gctagggtca gatttcaaat tctcatctct tgggtccaat accaccacca gattcttctt 120
tgaagtcaac ttttgagatc ttcactaagt acacgttggt gtctgaagat tcacacgagt 180
gcctctggta atcattttct tcagggaatc acagtctctc ctctcagcaa agcatccact 240
gtactgaact ttgcttttgg aaacatcttc ttctgagac ctggttga aaactctct 300
ggtgtcatac ttccaat atg gag gtg aag aac ttt gca gtt tgg gat tat 351
Met Glu Val Lys Asn Phe Ala Val Trp Asp Tyr
1 5 10
gtt gta ttt gca gcc ctc ttt ttc att tcc tct gga att ggg gtg ttc 399
Val Val Phe Ala Ala Leu Phe Phe Ile Ser Ser Gly Ile Gly Val Phe
15 20 25
ttt gcc att aag gag aga aaa aag gca act tcc cga gag ttc ctg gtt 447
Phe Ala Ile Lys Glu Arg Lys Lys Ala Thr Ser Arg Glu Phe Leu Val
30 35 40
ggg gga agg caa atg agc ttt ggc cct gtc ggc ttg tct ctg aca gcc 495
Gly Gly Arg Gln Met Ser Phe Gly Pro Val Gly Leu Ser Leu Thr Ala
45 50 55
agc ttc atg tca gct gtc acg gtc ctg ggg acc cct tct gaa gtc tac 543
Ser Phe Met Ser Ala Val Thr Val Leu Gly Thr Pro Ser Glu Val Tyr
60 65 70 75
cgc ttt ggg gca tcc ttc cta gtc ttc ttc att gct tac cta ttt gtc 591
Arg Phe Gly Ala Ser Phe Leu Val Phe Phe Ile Ala Tyr Leu Phe Val
80 85 90
atc ctc tta aca tca gag ctc ttt ctc cct gtg ttc tac aga tct ggt 639
Ile Leu Leu Thr Ser Glu Leu Phe Leu Pro Val Phe Tyr Arg Ser Gly
95 100 105
atc acc agc act tat gag tac tta caa cta cga ttc aac aaa cca gtt 687
Ile Thr Ser Thr Tyr Glu Tyr Leu Gln Leu Arg Phe Asn Lys Pro Val
110 115 120
cgc tat gct gcc acg gtc atc tac att gta cag acg att ctc tac aca 735
Arg Tyr Ala Ala Thr Val Ile Tyr Ile Val Gln Thr Ile Leu Tyr Thr
125 130 135

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 gga gtg gtg gtg tat gct cct gcc ctg gca ctc aat caa gtg act ggg 783
 Gly Val Val Val Tyr Ala Pro Ala Leu Ala Leu Asn Gln Val Thr Gly
 140 145 150 155
 ttt gat ctc tgg ggc tct gtg ttt gca aca gga att gtt tgc aca ttc 831
 Phe Asp Leu Trp Gly Ser Val Phe Ala Thr Gly Ile Val Cys Thr Phe
 160 165 170
 tac tgt acc ctg gta tgt atc tagctgtgaa gaagtattta acactacctc 882
 Tyr Cys Thr Leu Val Cys Ile
 175
 ctaatatggg ataagggcaa atctccagca ataggcatct aattatagca gaattcgtta 942
 ttccaaaatt aagcagaagt atgtcggctt atctgtcaca gtttcctgag gaagggtgctg 1002
 ttgtttaaca ttcttttcat taccaacctt taggagaatt taat 1046

<210> 85
 <211> 178
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 85

Met Glu Val Lys Asn Phe Ala Val Trp Asp Tyr Val Val Phe Ala Ala
 1 5 10 15

Leu Phe Phe Ile Ser Ser Gly Ile Gly Val Phe Phe Ala Ile Lys Glu
 20 25 30

Arg Lys Lys Ala Thr Ser Arg Glu Phe Leu Val Gly Gly Arg Gln Met
 35 40 45

Ser Phe Gly Pro Val Gly Leu Ser Leu Thr Ala Ser Phe Met Ser Ala
 50 55 60

Val Thr Val Leu Gly Thr Pro Ser Glu Val Tyr Arg Phe Gly Ala Ser
 65 70 75 80

Phe Leu Val Phe Phe Ile Ala Tyr Leu Phe Val Ile Leu Leu Thr Ser
 85 90 95

Glu Leu Phe Leu Pro Val Phe Tyr Arg Ser Gly Ile Thr Ser Thr Tyr
 100 105 110

Glu Tyr Leu Gln Leu Arg Phe Asn Lys Pro Val Arg Tyr Ala Ala Thr
 115 120 125

Val Ile Tyr Ile Val Gln Thr Ile Leu Tyr Thr Gly Val Val Val Tyr
 130 135 140

Ala Pro Ala Leu Ala Leu Asn Gln Val Thr Gly Phe Asp Leu Trp Gly
 145 150 155 160

Ser Val Phe Ala Thr Gly Ile Val Cys Thr Phe Tyr Cys Thr Leu Val
 165 170 175

Cys Ile

<210> 86
 <211> 4751
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

20

30

40

[illegible]

40

```

16U 200 PCT FINAL.ST25
Thr Pro Glu Gln Asn His Val Cys Arg Thr Gln Lys Glu Asp Ile Lys
235                240                245                250

cgg gtg tct ccc tat tca tct ttg acc aaa gaa tgg gca cag act tgc    1179
Arg Val Ser Pro Tyr Ser Ser Leu Thr Lys Glu Trp Ala Gln Thr Cys
255                260                265

ctc tgt tgc tgt ttg cag caa gag tac agt ttt tta ctc atg tca gac    1227
Leu Cys Cys Cys Leu Gln Gln Glu Tyr Ser Phe Leu Leu Met Ser Asp
270                275                280

ttt gtt gtg tta gcc gtc tcc gtt ctg ttt atg gct tat ggc tgc agc    1275
Phe Val Val Leu Ala Val Ser Val Leu Phe Met Ala Tyr Gly Cys Ser
285                290                295

cct ctc ttt gtg tac ttg gtg cct tat gct ttg agt gtt gga gtg agt    1323
Pro Leu Phe Val Tyr Leu Val Pro Tyr Ala Leu Ser Val Gly Val Ser
300                305                310

cat cag caa gct gct ttt ctt atg tcc ata ctt gga gtg att gac att    1371
His Gln Gln Ala Ala Phe Leu Met Ser Ile Leu Gly Val Ile Asp Ile
315                320                325

att ggc aat atc aca ttt gga tgg ctg acc gac aga agg tgt ctg aag    1419
Ile Gly Asn Ile Thr Phe Gly Trp Leu Thr Asp Arg Arg Cys Leu Lys
335                340                345

aat tac cag tat gtt tgc tac ctc ttt gcc gtg gga atg gat ggg ctc    1467
Asn Tyr Gln Tyr Val Cys Tyr Leu Phe Ala Val Gly Met Asp Gly Leu
350                355                360

tgc tat ctc tgc ctc cca atg ctt caa agt ctc cct ctg ctc gtg cct    1515
Cys Tyr Leu Cys Leu Pro Met Leu Gln Ser Leu Pro Leu Leu Val Pro
365                370                375

ttc tct tgt acc ttt ggc tac ttt gat ggt gcc tat gtg act ttg atc    1563
Phe Ser Cys Thr Phe Gly Tyr Phe Asp Gly Ala Tyr Val Thr Leu Ile
380                385                390

cca gta gtg acc aca gag ata gtg ggg acc acc tct ttg tca tca gcg    1611
Pro Val Val Thr Thr Glu Ile Val Gly Thr Thr Ser Leu Ser Ser Ala
395                400                405

ctt ggt gtg gta tac ttc ctt cac gca gtg cca tac ttg gtg agc cca    1659
Leu Gly Val Val Tyr Phe Leu His Ala Val Pro Tyr Leu Val Ser Pro
415                420                425

ccc atc gca gga cgg ctg gta gat acc acc ggc agc tac act gca gca    1707
Pro Ile Ala Gly Arg Leu Val Asp Thr Thr Gly Ser Tyr Thr Ala Ala
430                435                440

ttc ctc ctc tgt gga ttt tca atg ata ttt agt tct gtg ttg ctt ggc    1755
Phe Leu Leu Cys Gly Phe Ser Met Ile Phe Ser Ser Val Leu Leu Gly
445                450                455

ttt gct aga ctt ata aag aga atg aga aaa acc cag ttg cag ttc att    1803
Phe Ala Arg Leu Ile Lys Arg Met Arg Lys Thr Gln Leu Gln Phe Ile
460                465                470

gcc aaa gaa tct gat cct aag ctg cag cta tgg acc aat gga tca gtg    1851
Ala Lys Glu Ser Asp Pro Lys Leu Gln Leu Trp Thr Asn Gly Ser Val
475                480                485

gct tat tct gtg gca aga gaa tta gat cag aaa cat ggg gag cct gtg    1899
Ala Tyr Ser Val Ala Arg Glu Leu Asp Gln Lys His Gly Glu Pro Val
495                500                505

gct aca gca gtg cct ggc tac agc ctc aca tgaccaaagg ccttgagccc    1949
Ala Thr Ala Val Pro Gly Tyr Ser Leu Thr
510                515

cagaatcttc aggtttgaga gaggtggggc caccagattc ttcattgttc tgaaactttt    2009

tatatttgga gaaggattgc ctccaagga aattattatt attgttttgt taacatatta    2069

atatattataa gggaaaacag cacataataa ggaaagctgg actagcccag agccttctca    2129

tttgggattt gtgctcataa ctgaactcgt atcttttggg caatgggcat agctctgtaa    2189

```

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

```

gaaatgtaag gacacagctg atataattag ctgtaattag ggataatttc aaagcataac 2249
caaagcagat gacactgggc agcagctttg ttccagtctc aggcccttca tgttccctcc 2309
tcagaaagaa aatggaaca ttaacgtgta gctttgctta ccttgctctg gttagagaag 2369
ggaggtcagc ttgggtgtgg tgggtgaagag tgaagatgcc atactttttc atggtggagt 2429
ttctcattag ggttttactt gggattgtta aagaatactt gagattcttc aaaaagtgtt 2489
gattaatata gaaagaaact cttatttttt tttctctta gtcttccagc cagcccttgc 2549
ctctgcccc aaggtagacac cactatgaga atccaaataa tcatggaatg ccatggttgg 2609
aatagatctt aaagggcacc tggtaagatc catttgaaat tgtccactgg aaaccgaaag 2669
ctcttttctt aagactgggt tccaggctct cacatttgtt accatcacat ataatactta 2729
ctctaaattt agcagaacac acttagtcac aaggacaacc tctcaatctt acctgaaatg 2789
tcaacaacac caaaacttcc cgtcttttac ctccagagaa gaagctctta cttagactgc 2849
agacgcatto ctgttaggtt ggaataatgt tggcagtatt ccaattgggc aggaactgaa 2909
ttcttgaatc agcaggcttc tggtagaggt tttctttgca gatcagacat ttagttttat 2969
cattacccaa aagaggattg gagggagtca gttgtctgaa aaatattatc cttagatat 3029
tctaaaggtg agattccttt ctccctgtgt taattcttgt tccactatcc actgctcttc 3089
atctctttat agataataat tagaaatcta ctcatggat tataagttaa ttcattctca 3149
aatactccac ttttctatgg ttgggataa tttctgagtc ttcagattga agagggaaag 3209
catggaggga agaaaaagtc cagatcccc agctgttttc caaccatttt aagtccaaag 3269
aattataatc ctgaatctca cagtgtgtca cacctgtaat aggagtaaat tatgcaatca 3329
attttaatta ccaggagttt aaaatccaaa tgtcaaggaa ctgttttgac cctgaaggct 3389
atttaatcca ctgtccctca caaggcctca caagtgtctg gggaaaaaaa acagcaatga 3449
ggatgatcct gagttaatgt gtatgctccg caagagagct tgcctatacc ttgattattt 3509
cataaaatca catgttaata cattgctttc agaatgaaat actgacttga tctgatagga 3569
gaaaatggtt atatttcata gttgttttcc aaagacaaat ttaaatgttg tctgttatct 3629
ccttacttag ttttaagaat tagttttgaa ccccatggac tttgtcattt gcaattttaa 3689
aaatatttgg gactgggcat ggtcgtcac gcctgtaac ccagcacttt gggaggctga 3749
ggcgggtgga tcatgaggtc aggagatcaa gaccatcctg gctaacatcg tgaactccg 3809
tctctactaa aaatgcaaaa gattagccag gcgtggtggc gggcgccctgt agtcccagct 3869
actcatgagg ctgaggccgg acaatcgctt gaaccagga ggtggagggt gcagtgagcc 3929
aaaaatcatc cactgcactc cccctgggc gacagagcaa gaetccatct caaaaaaaaa 3989
aaattggaag gtatctgtaa aatgtcaag ttaagatgaa gttatatctg tttggaatag 4049
cactttgccc taaatatcat ttcttgaatt ttcaagccta aagatgttta aaaatatgaa 4109
tagttacaaa tattcttata catatttttt atcatgatca caacaaaatt ttgtttatgt 4169
ggttctgcaa tataatttct gtgaagtatt acaagtattt atgaaaaata agcatagtga 4229
tcagaaattt taaagatttt gtataaaaac atttgggaga ttgacttta tacatgcata 4289
gatttgcatt ttactttccc ttttgaggca gcatttttag aaaatcagta agaaaaatgt 4349
acatcttaag gtctactatt ttacatttct acacagaatt ttagtgtaa tgttccatgt 4409
gtctatactg ttattttcaa aactgagaaa ttcattggaa tgatgtattt tgtggaatca 4469
agaacaaat tatagtggga taattttaca tcttaaatat ttctttctac tactgtaagc 4529
tctactttgg aattatctga gtgaaaaac agaagacatt atctaacttt gtagatacac 4589

```

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

tgtatgattg ggctttttgt tcagattgta atttcattaa tagatgaaat atttatgcta 4649
 atattttctt atttcaaaag caaaataaaa tgaattttatt gtccgtgtga aaaaaaaaaa 4709
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 4751

<210> 87
 <211> 516
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 87

Met Pro Ser Gly Ser His Trp Thr Ala Asn Ser Ser Lys Ile Ile Thr
 1 5 10 15

Trp Leu Leu Glu Gln Pro Gly Lys Glu Glu Lys Arg Lys Thr Met Ala
 20 25 30

Lys Val Asn Arg Ala Arg Ser Thr Ser Pro Pro Asp Gly Gly Trp Gly
 35 40 45

Trp Met Ile Val Ala Gly Cys Phe Leu Val Thr Ile Cys Thr Arg Ala
 50 55 60

Val Thr Arg Cys Ile Ser Ile Phe Phe Val Glu Phe Gln Thr Tyr Phe
 65 70 75 80

Thr Gln Asp Tyr Ala Gln Thr Ala Trp Ile His Ser Ile Val Asp Cys
 85 90 95

Val Thr Met Leu Cys Ala Pro Leu Gly Ser Val Val Ser Asn His Leu
 100 105 110

Ser Cys Gln Val Gly Ile Met Leu Gly Gly Leu Leu Ala Ser Thr Gly
 115 120 125

Leu Ile Leu Ser Ser Phe Ala Thr Ser Leu Lys His Leu Tyr Leu Thr
 130 135 140

Leu Gly Val Leu Thr Gly Leu Gly Phe Ala Leu Cys Tyr Ser Pro Ala
 145 150 155 160

Ile Ala Met Val Gly Lys Tyr Phe Ser Arg Arg Lys Ala Leu Ala Tyr
 165 170 175

Gly Ile Ala Met Ser Gly Ser Gly Ile Gly Thr Phe Ile Leu Ala Pro
 180 185 190

Val Val Gln Leu Leu Ile Glu Gln Phe Ser Trp Arg Gly Ala Leu Leu
 195 200 205

Ile Leu Gly Gly Phe Val Leu Asn Leu Cys Val Cys Gly Ala Leu Met
 210 215 220

Arg Pro Ile Thr Leu Lys Glu Asp His Thr Thr Pro Glu Gln Asn His
 225 230 235 240

Val Cys Arg Thr Gln Lys Glu Asp Ile Lys Arg Val Ser Pro Tyr Ser
 245 250 255

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Ser Leu Thr Lys Glu Trp Ala Gln Thr Cys Leu Cys Cys Cys Leu Gln
 260 265 270
 Gln Glu Tyr Ser Phe Leu Leu Met Ser Asp Phe Val Val Leu Ala Val
 275 280 285
 Ser Val Leu Phe Met Ala Tyr Gly Cys Ser Pro Leu Phe Val Tyr Leu
 290 295 300
 Val Pro Tyr Ala Leu Ser Val Gly Val Ser His Gln Gln Ala Ala Phe
 305 310 315 320
 Leu Met Ser Ile Leu Gly Val Ile Asp Ile Ile Gly Asn Ile Thr Phe
 325 330 335
 Gly Trp Leu Thr Asp Arg Arg Cys Leu Lys Asn Tyr Gln Tyr Val Cys
 340 345 350
 Tyr Leu Phe Ala Val Gly Met Asp Gly Leu Cys Tyr Leu Cys Leu Pro
 355 360 365
 Met Leu Gln Ser Leu Pro Leu Leu Val Pro Phe Ser Cys Thr Phe Gly
 370 375 380
 Tyr Phe Asp Gly Ala Tyr Val Thr Leu Ile Pro Val Val Thr Thr Glu
 385 390 395 400
 Ile Val Gly Thr Thr Ser Leu Ser Ser Ala Leu Gly Val Val Tyr Phe
 405 410 415
 Leu His Ala Val Pro Tyr Leu Val Ser Pro Pro Ile Ala Gly Arg Leu
 420 425 430
 Val Asp Thr Thr Gly Ser Tyr Thr Ala Ala Phe Leu Leu Cys Gly Phe
 435 440 445
 Ser Met Ile Phe Ser Ser Val Leu Leu Gly Phe Ala Arg Leu Ile Lys
 450 455 460
 Arg Met Arg Lys Thr Gln Leu Gln Phe Ile Ala Lys Glu Ser Asp Pro
 465 470 475 480
 Lys Leu Gln Leu Trp Thr Asn Gly Ser Val Ala Tyr Ser Val Ala Arg
 485 490 495
 Glu Leu Asp Gln Lys His Gly Glu Pro Val Ala Thr Ala Val Pro Gly
 500 505 510
 Tyr Ser Leu Thr
 515
 <210> 88
 <211> 2150
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> CDS
 <222> {63}..(1760)
 <223>
 <400> 88

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
gctggacaaa gctggcctg caggcgctca ggcgtgcagg gtagccagtg ccccggccag 60
ga atg gac agc ctc caq gac aca gtg gcc ctg gac cat ggg ggc tgc 107
Met Asp Ser Leu Gln Asp Thr Val Ala Leu Asp His Gly Gly Cys
1 5 10 15
tgc cct gcc ctc agc agg ctg gtt ccc aga ggc ttt ggg act gag atg 155
Cys Pro Ala Leu Ser Arg Leu Val Pro Arg Gly Phe Gly Thr Glu Met
20 25 30
tgg act ctc ttt gcc ctt tct gga ccc ctg ttc ctg ttc cag gtg ctg 203
Trp Thr Leu Phe Ala Leu Ser Gly Pro Leu Phe Leu Phe Gln Val Leu
35 40 45
act ttt atg atc tac atc gtg agc act gtg ttc tgc ggg cac ctg gcc 251
Thr Phe Met Ile Tyr Ile Val Ser Thr Val Phe Cys Gly His Leu Gly
50 55 60
aag gtg gag ctg gca tgc gtg acc ctc gcg gtg gcc ttt gtc aat gtc 299
Lys Val Glu Leu Ala Ser Val Thr Leu Ala Val Ala Phe Val Asn Val
65 70 75
tgc gga gtt tct gta gga gtt ggt ttg tct tgc gca tgt gac acc ttg 347
Cys Gly Val Ser Val Gly Val Gly Leu Ser Ser Ala Cys Asp Thr Leu
80 85 90 95
atg tct cag agc ttc gcc agc ccc aac aag aag cac gtg ggc gtg atc 395
Met Ser Gln Ser Phe Gly Ser Pro Asn Lys Lys His Val Gly Val Ile
100 105 110
ctg cag cgg ggc gcg ctg gtc ctg ctc ctc tgc tgc ctc cct tgc tgg 443
Leu Gln Arg Gly Ala Leu Val Leu Leu Cys Cys Leu Pro Cys Trp
115 120 125
gcg ctc ttc ctc aac acc cag cac atc ctg ctg ctc ttc cgg cag gac 491
Ala Leu Phe Leu Asn Thr Gln His Ile Leu Leu Leu Phe Arg Gln Asp
130 135 140
ccg gac gtg tcc agg ttg acc cag gac tat gta atg att ttc att cca 539
Pro Asp Val Ser Arg Leu Thr Gln Asp Tyr Val Met Ile Phe Ile Pro
145 150 155
gga ctt cgg gtg att ttt ctt tac aat ctg ctg gca aaa tat ttg caa 587
Gly Leu Pro Val Ile Phe Leu Tyr Asn Leu Leu Ala Lys Tyr Leu Gln
160 165 170 175
aat cag aag atc acc tgg ccc caa gtc ctc agt ggt gtg gtg ggc aac 635
Asn Gln Lys Ile Thr Trp Pro Gln Val Leu Ser Gly Val Val Gly Asn
180 185 190
tgt gtc aac ggt gtg gcc aac tat gcc ctg gtt tct gtg ctg aac ctg 683
Cys Val Asn Gly Val Ala Asn Tyr Ala Leu Val Ser Val Leu Asn Leu
195 200 205
ggg gtc agg ggc tcc gcc tat gcc aac atc atc tcc cag ttt gca cag 731
Gly Val Arg Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Ile Ile Ser Gln Phe Ala Gln
210 215 220
acc gtc ttc ctc ctt ctc tac att gtg ctg aag aag ctg cac ctg gag 779
Thr Val Phe Leu Leu Leu Tyr Ile Val Leu Lys Lys Leu His Leu Glu
225 230 235
acg tgg gca ggt tgg tcc agc cag tgc ctg cag gac tgg ggc ccc ttc 827
Thr Trp Ala Gly Trp Ser Ser Gln Cys Leu Gln Asp Trp Gly Pro Phe
240 245 250 255
ttc tcc ctg gct gtc ccc agc atg ctc atg atc tgt gtt gag tgg tgg 875
Phe Ser Leu Ala Val Pro Ser Met Leu Met Ile Cys Val Glu Trp Trp
260 265 270
gcc tat gag atc ggg agc ttc ctc atg ggg ctg ctc agt gtg gtg gat 923
Ala Tyr Glu Ile Gly Ser Phe Leu Met Gly Leu Leu Ser Val Val Asp
275 280 285
ctc tct gcc cag gct gtc atc tac gag gtg gcc act gtg acc tac atg 971
Leu Ser Ala Gln Ala Val Ile Tyr Glu Val Ala Thr Val Thr Tyr Met
290 295 300
att ccc ttg ggg ctc agc atc ggg gtc tgt gtc cga gtg ggg atg gct 1019

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Ile Pro Leu Gly Leu Ser Ile Gly Val Cys Val Arg Val Gly Met Ala
 305 310 315

ctg ggg gct gcg gat act gtg cag gcc aag cgc tcg gcc gtc tcg ggc 1067
 Leu Gly Ala Ala Asp Thr Val Gln Ala Lys Arg Ser Ala Val Ser Gly
 320 325 330 335

gtg ctc agc ata gtt gcc att tcc ctg gtc ctg gcc acc ctg ata agc 1115
 Val Leu Ser Ile Val Gly Ile Ser Leu Val Leu Gly Thr Leu Ile Ser
 340 345 350

atc ctg aaa aat cag ctg ggg cat att ttt acc aat gat gaa gat gtc 1163
 Ile Leu Lys Asn Gln Leu Gly His Ile Phe Thr Asn Asp Glu Asp Val
 355 360 365

att gcc ctg gtg agc cag gtc ttg ccg gtt tat agt gtc ttt cac gtg 1211
 Ile Ala Leu Val Ser Gln Val Leu Pro Val Tyr Ser Val Phe His Val
 370 375 380

ttt gag gcc atc tgt tgt gtc tat gcc gga gtt ctg aga gga act ggc 1259
 Phe Glu Ala Ile Cys Cys Val Tyr Gly Gly Val Leu Arg Gly Thr Gly
 385 390 395

aag cag gcc ttt ggt gcc gct gtg aat gcc atc aca tat tac atc atc 1307
 Lys Gln Ala Phe Gly Ala Ala Val Asn Ala Ile Thr Tyr Tyr Ile Ile
 400 405 410 415

ggc cta cca ctg gcc atc ctt ctg acc ttt gtg gtc aga atg aga atc 1355
 Gly Leu Pro Leu Gly Ile Leu Leu Thr Phe Val Val Arg Met Arg Ile
 420 425 430

atg gcc ctc tgg ctg gcc atg ctg gcc tgt gtc ttc ctg gca act gct 1403
 Met Gly Leu Trp Leu Gly Met Leu Ala Cys Val Phe Leu Ala Thr Ala
 435 440 445

gcc ttt gtt gct tat act gcc cgg ctg gac tgg aag ctt gct gca gag 1451
 Ala Phe Val Ala Tyr Thr Ala Arg Leu Asp Trp Lys Leu Ala Ala Glu
 450 455 460

gag gct aag aaa cat tca gcc cgg cag cag cag cag aga gca gag agc 1499
 Glu Ala Lys Lys His Ser Gly Arg Gln Gln Gln Arg Ala Glu Ser
 465 470 475

act gca acc aga cct ggg cct gag aaa gca gtc cta tct tca gtg gct 1547
 Thr Ala Thr Arg Pro Gly Pro Glu Lys Ala Val Leu Ser Ser Val Ala
 480 485 490 495

aca gcc agt tcc cct gcc att acc ttg aca acg tat tca agg tct gag 1595
 Thr Gly Ser Ser Pro Gly Ile Thr Leu Thr Thr Tyr Ser Arg Ser Glu
 500 505 510

tgc cac gtg gac ttc ttc agg act cca gag gag gcc cac gcc ctt tca 1643
 Cys His Val Asp Phe Phe Arg Thr Pro Glu Glu Ala His Ala Leu Ser
 515 520 525

gct cct acc agc aga cta tca gtg aaa cag ctg gtc atc cgc cgt ggc 1691
 Ala Pro Thr Ser Arg Leu Ser Val Lys Gln Leu Val Ile Arg Arg Gly
 530 535 540

gct gct ctg ggg gcg gcg tca gcc aca ctg atg gtg ggc ctc acg gtc 1739
 Ala Ala Leu Gly Ala Ala Ser Ala Thr Leu Met Val Gly Leu Thr Val
 545 550 555

agg atc cta gcc acc agg cac tagcaaagaa gcttggaat agaaagccag 1790
 Arg Ile Leu Ala Thr Arg His
 560 565

gagtggtgtg cccagtatg caaacacacc acggtctgcc ctgcaaaaac accaatggg 1850

tctagtgacg gtggacactt tgaaccactc ctcaaaaaaa gaactttggc tgattccttg 1910

tggtgacact cagaggggtc tgaacagact tgacaattct gttctggtca agctggagtt 1970

ttcttctgtg acttggaactg ctctacagaa gacatcagcc aactgcacga gtcagagtcc 2030

agggattgtc actattatta ataattgtaaa tggcttcaaa tgggacactg cagataaaat 2090

cacaaaaaac actgttatat taaagattac acatttctgt ggaaaaaaa aaaaaaaaaa 2150

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

<210> 89
 <211> 566
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 89

Met Asp Ser Leu Gln Asp Thr Val Ala Leu Asp His Gly Gly Cys Cys
 1 5 10 15

Pro Ala Leu Ser Arg Leu Val Pro Arg Gly Phe Gly Thr Glu Met Trp
 20 25 30

Thr Leu Phe Ala Leu Ser Gly Pro Leu Phe Leu Phe Gln Val Leu Thr
 35 40 45

Phe Met Ile Tyr Ile Val Ser Thr Val Phe Cys Gly His Leu Gly Lys
 50 55 60

Val Glu Leu Ala Ser Val Thr Leu Ala Val Ala Phe Val Asn Val Cys
 65 70 75 80

Gly Val Ser Val Gly Val Gly Leu Ser Ser Ala Cys Asp Thr Leu Met
 85 90 95

Ser Gln Ser Phe Gly Ser Pro Asn Lys Lys His Val Gly Val Ile Leu
 100 105 110

Gln Arg Gly Ala Leu Val Leu Leu Leu Cys Cys Leu Pro Cys Trp Ala
 115 120 125

Leu Phe Leu Asn Thr Gln His Ile Leu Leu Leu Phe Arg Gln Asp Pro
 130 135 140

Asp Val Ser Arg Leu Thr Gln Asp Tyr Val Met Ile Phe Ile Pro Gly
 145 150 155 160

Leu Pro Val Ile Phe Leu Tyr Asn Leu Leu Ala Lys Tyr Leu Gln Asn
 165 170 175

Gln Lys Ile Thr Trp Pro Gln Val Leu Ser Gly Val Val Gly Asn Cys
 180 185 190

Val Asn Gly Val Ala Asn Tyr Ala Leu Val Ser Val Leu Asn Leu Gly
 195 200 205

Val Arg Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Ile Ile Ser Gln Phe Ala Gln Thr
 210 215 220

Val Phe Leu Leu Leu Tyr Ile Val Leu Lys Lys Leu His Leu Glu Thr
 225 230 235 240

Trp Ala Gly Trp Ser Ser Gln Cys Leu Gln Asp Trp Gly Pro Phe Phe
 245 250 255

Ser Leu Ala Val Pro Ser Met Leu Met Ile Cys Val Glu Trp Trp Ala
 260 265 270

Tyr Glu Ile Gly Ser Phe Leu Met Gly Leu Leu Ser Val Val Asp Leu
 275 280 285

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Ser Ala Gln Ala Val Ile Tyr Glu Val Ala Thr Val Thr Tyr Met Ile
 290 295 300

Pro Leu Gly Leu Ser Ile Gly Val Cys Val Arg Val Gly Met Ala Leu
 305 310 315 320

Gly Ala Ala Asp Thr Val Gln Ala Lys Arg Ser Ala Val Ser Gly Val
 325 330 335

Leu Ser Ile Val Gly Ile Ser Leu Val Leu Gly Thr Leu Ile Ser Ile
 340 345 350

Leu Lys Asn Gln Leu Gly His Ile Phe Thr Asn Asp Glu Asp Val Ile
 355 360 365

Ala Leu Val Ser Gln Val Leu Pro Val Tyr Ser Val Phe His Val Phe
 370 375 380

Glu Ala Ile Cys Cys Val Tyr Gly Gly Val Leu Arg Gly Thr Gly Lys
 385 390 395 400

Gln Ala Phe Gly Ala Ala Val Asn Ala Ile Thr Tyr Tyr Ile Ile Gly
 405 410 415

Leu Pro Leu Gly Ile Leu Leu Thr Phe Val Val Arg Met Arg Ile Met
 420 425 430

Gly Leu Trp Leu Gly Met Leu Ala Cys Val Phe Leu Ala Thr Ala Ala
 435 440 445

Phe Val Ala Tyr Thr Ala Arg Leu Asp Trp Lys Leu Ala Ala Glu Glu
 450 455 460

Ala Lys Lys His Ser Gly Arg Gln Gln Gln Gln Arg Ala Glu Ser Thr
 465 470 475 480

Ala Thr Arg Pro Gly Pro Glu Lys Ala Val Leu Ser Ser Val Ala Thr
 485 490 495

Gly Ser Ser Pro Gly Ile Thr Leu Thr Thr Tyr Ser Arg Ser Glu Cys
 500 505 510

His Val Asp Phe Phe Arg Thr Pro Glu Glu Ala His Ala Leu Ser Ala
 515 520 525

Pro Thr Ser Arg Leu Ser Val Lys Gln Leu Val Ile Arg Arg Gly Ala
 530 535 540

Ala Leu Gly Ala Ala Ser Ala Thr Leu Met Val Gly Leu Thr Val Arg
 545 550 555 560

Ile Leu Ala Thr Arg His
 565

<210> 90
 <211> 3067
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>

10

20

30

40

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
290

280 285

ttc cag tgg tca gtt cgt cgg gcc agc aac ctt cat gac ctt ctg gca 965
Phe Gln Trp Ser Val Arg Arg Ala Ser Asn Leu His Asp Leu Leu Ala
295 300 305 310

gcc ctg gat gca ttc cta gag gag gtg aca gtg ctt ccc cca ggt cgg 1013
Ala Leu Asp Ala Phe Leu Glu Glu Val Thr Val Leu Pro Pro Gly Arg
315 320 325

tgg gac cca aca gcc cgg att ccc ccg ccc aaa tgt ctg cca tct cag 1061
Trp Asp Pro Thr Ala Arg Ile Pro Pro Lys Cys Leu Pro Ser Gln
330 335 340

cac aaa agg ctt ccc tcg caa cag cgg gag atc aga ggt ccc gcc gtc 1109
His Lys Arg Leu Pro Ser Gln Gln Arg Glu Ile Arg Gly Pro Ala Val
345 350 355

ccg cgc ctg acc tcg gct gag gac agg cac cgc cat ggg cca cac gca 1157
Pro Arg Leu Thr Ser Ala Gln Asp Arg His Arg His Gly Pro His Ala
360 365 370

cac agc ccg gag ttg cag cgg acc gcc agg ctg ttt ggg ggc ctt atc 1205
His Ser Pro Glu Leu Gln Arg Thr Gly Arg Leu Phe Gly Gly Leu Ile
375 380 385 390

cag gac gtg cgc agg aag gtc ccg tgg tac ccc agc gat ttc ttg gac 1253
Gln Asp Val Arg Arg Lys Val Pro Trp Tyr Pro Ser Asp Phe Leu Asp
395 400 405

gcc ctg cat ctc cag tgc ttc tcg gcc gta ctc tac att tac ctg gcc 1301
Ala Leu His Leu Gln Cys Phe Ser Ala Val Leu Tyr Ile Tyr Leu Ala
410 415 420

act gtc act aat gcc atc act ttt ggg ggt ctg ctg gga gat gcc act 1349
Thr Val Thr Asn Ala Ile Thr Phe Gly Gly Leu Leu Gly Asp Ala Thr
425 430 435

gat ggt gcc cag gga gtg ctg gaa agt ttc ctg ggc aca gca gtg gct 1397
Asp Gly Ala Gln Gly Val Leu Glu Ser Phe Leu Gly Thr Ala Val Ala
440 445 450

gga gct gcc ttc tgc ctg atg gca gcc cag ccc ctc acc att ctg agc 1445
Gly Ala Ala Phe Cys Leu Met Ala Gly Gln Pro Leu Thr Ile Leu Ser
455 460 465 470

agc acg ggg cca gtg ctg gtc ttt gag cgc ctg ctc ttc tct ttc agc 1493
Ser Thr Gly Pro Val Leu Val Phe Glu Arg Leu Leu Phe Ser Phe Ser
475 480 485

aga gat tac agc ctg gac tac ctg ccc ttc cgc cta tgg gtg ggc atc 1541
Arg Asp Tyr Ser Leu Asp Tyr Leu Pro Phe Arg Leu Trp Val Gly Ile
490 495 500

tgg gtg gct acc ttt tgc ctg gtg ctg gtg gcc aca gag gcc agt gtg 1589
Trp Val Ala Thr Phe Cys Leu Val Leu Val Ala Thr Glu Ala Ser Val
505 510 515

ctg gtg cgc tac ttc acc cgc ttc act gag gaa ggt ttc tgt gcc ctc 1637
Leu Val Arg Tyr Phe Thr Arg Phe Thr Glu Glu Gly Phe Cys Ala Leu
520 525 530

atc agc ctc atc ttc atc tac gat gct gtg gcc aaa atg ctg aac ttg 1685
Ile Ser Leu Ile Phe Ile Tyr Asp Ala Val Gly Lys Met Leu Asn Leu
535 540 545 550

acc cat acc tat cct atc cag aag cct ggg tcc tct gcc tac ggg tgc 1733
Thr His Thr Tyr Pro Ile Gln Lys Pro Gly Ser Ser Ala Tyr Gly Cys
555 560 565

ctc tgc caa tac cca gcc cca gga gga aat gag tct caa tgg ata agg 1781
Leu Cys Gln Tyr Pro Gly Pro Gly Gly Asn Glu Ser Gln Trp Ile Arg
570 575 580

aca agg cca aaa gac aga gac gac att gta agc atg gac tta ggc ctg 1829
Thr Arg Pro Lys Asp Arg Asp Asp Ile Val Ser Met Asp Leu Gly Leu
585 590 595

atc aat gca tcc ttg ctg ccg cca cct gag tgc acc cgg cag gga ggc 1877

10

20

30

40

```

16U 200 PCT FINAL.ST25
Ile Asn Ala Ser Leu Leu Pro Pro Pro Glu Cys Thr Arg Gln Gly Gly
600 605 610
cac cct cgt ggc cct ggc tgt cat aca gtc cca gac att gcc ttc ttc 1925
His Pro Arg Gly Pro Gly Cys His Thr Val Pro Asp Ile Ala Phe Phe
615 620 625 630
tcc ctt ctc ctc ttc ctt act tct ttc ttc ttt gct atg gcc ctc aag 1973
Ser Leu Leu Leu Phe Leu Thr Ser Phe Phe Phe Ala Met Ala Leu Lys
635 640 645
tgt gta aag acc agc cgc ttc ttc ccc tct gtg gtg cgc aaa ggg ctc 2021
Cys Val Lys Thr Ser Arg Phe Phe Pro Ser Val Val Arg Lys Gly Leu
650 655 660
agc gac ttc tcc tca gtc ctg gcc atc ctg ctc gcc tgt gcc ctt gat 2069
Ser Asp Phe Ser Ser Val Leu Ala Ile Leu Leu Gly Cys Gly Leu Asp
665 670 675
gct ttc ctg ggc cta gcc aca cca aag ctc atg gta ccc aga gag ttc 2117
Ala Phe Leu Gly Leu Ala Thr Pro Lys Leu Met Val Pro Arg Glu Phe
680 685 690
aag ccc aca ctc cct ggg cgt gcc tgg ctg gtg tca cct ttt gga gcc 2165
Lys Pro Thr Leu Pro Gly Arg Gly Trp Leu Val Ser Pro Phe Gly Ala
695 700 705 710
aac ccc tgg tgg tgg agt gtg gca gct gcc cct gcc ctg ctg ctg 2213
Asn Pro Trp Trp Trp Ser Val Ala Ala Leu Pro Ala Leu Leu Leu
715 720 725
tct atc ctc atc ttc atg gac caa cag atc aca gca gtc atc ctc aac 2261
Ser Ile Leu Ile Phe Met Asp Gln Gln Ile Thr Ala Val Ile Leu Asn
730 735 740
cgc atg gaa tac aga ctg cag aag gga gct gcc ttc cac ctg gac ctc 2309
Arg Met Glu Tyr Arg Leu Gln Lys Gly Ala Gly Phe His Leu Asp Leu
745 750 755
ttc tgt gtg gct gtg ctg atg cta ctc aca tca gcg ctt gga ctg cct 2357
Phe Cys Val Ala Val Leu Met Leu Leu Thr Ser Ala Leu Gly Leu Pro
760 765 770
tgg tat gtc tca gcc act gtc atc tcc ctg gct cac atg gac agt ctt 2405
Trp Tyr Val Ser Ala Thr Val Ile Ser Leu Ala His Met Asp Ser Leu
775 780 785 790
cgg aga gag agc aga gcc tgt gcc ccc ggg gag cgc ccc aac ttc ctg 2453
Arg Arg Glu Ser Arg Ala Cys Ala Pro Gly Glu Arg Pro Asn Phe Leu
795 800 805
ggg atc agg gaa cag agg ctg aca ggc ctg gtg gtg ttc atc ctt aca 2501
Gly Ile Arg Glu Gln Arg Leu Thr Gly Leu Val Val Phe Ile Leu Thr
810 815 820
gga gcc tcc atc ttc ctg gca cct gtg ctc aag ttc att cca atg cct 2549
Gly Ala Ser Ile Phe Leu Ala Pro Val Leu Lys Phe Ile Pro Met Pro
825 830 835
gtg ctc tat ggc atc ttc ctg tat atg ggg gtg gca gcg ctc agc agc 2597
Val Leu Tyr Gly Ile Phe Leu Tyr Met Gly Val Ala Ala Leu Ser Ser
840 845 850
att cag ttc act aat agg gtg aag ctg ttg ttg atg cca gca aaa cac 2645
Ile Gln Phe Thr Asn Arg Val Lys Leu Leu Leu Met Pro Ala Lys His
855 860 865 870
cag cca gac ctg cta ctc ttg cgg cat gtg cct ctg acc agg gtc cac 2693
Gln Pro Asp Leu Leu Leu Arg His Val Pro Leu Thr Arg Val His
875 880 885
ctc ttc aca gcc atc cag ctt gcc tgt ctg ggg ctg ctt tgg ata atc 2741
Leu Phe Thr Ala Ile Gln Leu Ala Cys Leu Gly Leu Leu Trp Ile Ile
890 895 900
aag tct acc cct gca gcc atc atc ttc ccc ctc atg ttg ctg ggc ctt 2789
Lys Ser Thr Pro Ala Ala Ile Ile Phe Pro Leu Met Leu Leu Gly Leu
905 910 915

```

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

gtg ggg gtc cga aag gcc ctg gag agg gtc ttc tca cca cag gaa ctg 2837
Val Gly Val Arg Lys Ala Leu Glu Arg Val Phe Ser Pro Gln Glu Leu
920 925 930

ctc tgg ctg gat gag ctg atg cca gag gag gag aga agc atc cct gag 2885
Leu Trp Leu Asp Glu Leu Met Pro Glu Glu Glu Arg Ser Ile Pro Glu
935 940 945 950

aag ggg ctg gag cca gaa cac tca ttc agt gga agt gac agt gaa gat 2933
Lys Gly Leu Glu Pro Glu His Ser Phe Ser Gly Ser Asp Ser Glu Asp
955 960 965

tca gag ctg atg tat cag cca aag gct cca gaa atc aac att tct gtg 2981
Ser Glu Leu Met Tyr Gln Pro Lys Ala Pro Glu Ile Asn Ile Ser Val
970 975 980

aat tagctggagt aggagtctgg gaggaggagac cccaggaaac agcatgaggt 3034
Asn

gaggggtgtga gggaagtgtc cctgatgttg agg 3067

<210> 91
<211> 983
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91

Met Glu Met Lys Leu Pro Gly Gln Glu Gly Phe Glu Ala Ser Ser Ala
1 5 10 15

Pro Arg Asn Ile Pro Ser Gly Glu Leu Asp Ser Asn Pro Asp Pro Gly
20 25 30

Thr Gly Pro Ser Pro Asp Gly Pro Ser Asp Thr Glu Ser Lys Glu Leu
35 40 45

Gly Val Pro Lys Asp Pro Leu Leu Phe Ile Gln Leu Asn Glu Leu Leu
50 55 60

Gly Trp Pro Gln Ala Leu Glu Trp Arg Glu Thr Gly Ser Ser Ser Ala
65 70 75 80

Ser Leu Leu Leu Asp Met Gly Glu Met Pro Ser Ile Thr Leu Ser Thr
85 90 95

His Leu His His Arg Trp Val Leu Phe Glu Glu Lys Leu Glu Val Ala
100 105 110

Ala Gly Arg Trp Ser Ala Pro His Val Pro Thr Leu Ala Leu Pro Ser
115 120 125

Leu Gln Lys Leu Arg Ser Leu Leu Ala Glu Gly Leu Val Leu Leu Asp
130 135 140

Cys Pro Ala Gln Ser Leu Leu Glu Leu Val Glu Gln Val Thr Arg Val
145 150 155 160

Glu Ser Leu Ser Pro Glu Leu Arg Gly Gln Leu Gln Ala Leu Leu Leu
165 170 175

Gln Arg Pro Gln His Tyr Asn Gln Thr Thr Gly Thr Arg Pro Cys Trp
180 185 190

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

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
205

195 200

Arg Glu Gln Cys Gln Asn Pro Leu Arg Gln Lys Leu Pro Pro Gly Ala
210 215 220

Glu Ala Gly Thr Val Leu Ala Gly Glu Leu Gly Phe Leu Ala Gln Pro
225 230 235 240

Leu Gly Ala Phe Val Arg Leu Arg Asn Pro Val Val Leu Gly Ser Leu
245 250 255

Thr Glu Val Ser Leu Pro Ser Arg Phe Phe Cys Leu Leu Leu Gly Pro
260 265 270

Cys Met Leu Gly Lys Gly Tyr His Glu Met Gly Arg Ala Ala Ala Val
275 280 285

Leu Leu Ser Asp Pro Gln Phe Gln Trp Ser Val Arg Arg Ala Ser Asn
290 295 300

Leu His Asp Leu Leu Ala Ala Leu Asp Ala Phe Leu Glu Glu Val Thr
305 310 315 320

Val Leu Pro Pro Gly Arg Trp Asp Pro Thr Ala Arg Ile Pro Pro Pro
325 330 335

Lys Cys Leu Pro Ser Gln His Lys Arg Leu Pro Ser Gln Gln Arg Glu
340 345 350

Ile Arg Gly Pro Ala Val Pro Arg Leu Thr Ser Ala Glu Asp Arg His
355 360 365

Arg His Gly Pro His Ala His Ser Pro Glu Leu Gln Arg Thr Gly Arg
370 375 380

Leu Phe Gly Gly Leu Ile Gln Asp Val Arg Arg Lys Val Pro Trp Tyr
385 390 395 400

Pro Ser Asp Phe Leu Asp Ala Leu His Leu Gln Cys Phe Ser Ala Val
405 410 415

Leu Tyr Ile Tyr Leu Ala Thr Val Thr Asn Ala Ile Thr Phe Gly Gly
420 425 430

Leu Leu Gly Asp Ala Thr Asp Gly Ala Gln Gly Val Leu Glu Ser Phe
435 440 445

Leu Gly Thr Ala Val Ala Gly Ala Ala Phe Cys Leu Met Ala Gly Gln
450 455 460

Pro Leu Thr Ile Leu Ser Ser Thr Gly Pro Val Leu Val Phe Glu Arg
465 470 475 480

Leu Leu Phe Ser Phe Ser Arg Asp Tyr Ser Leu Asp Tyr Leu Pro Phe
485 490 495

Arg Leu Trp Val Gly Ile Trp Val Ala Thr Phe Cys Leu Val Leu Val
500 505 510

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
Ala Thr Glu Ala Ser Val Leu Val Arg Tyr Phe Thr Arg Phe Thr Glu
515 520 525
Glu Gly Phe Cys Ala Leu Ile Ser Leu Ile Phe Ile Tyr Asp Ala Val
530 535 540
Gly Lys Met Leu Asn Leu Thr His Thr Tyr Pro Ile Gln Lys Pro Gly
545 550 555 560
Ser Ser Ala Tyr Gly Cys Leu Cys Gln Tyr Pro Gly Pro Gly Gly Asn
565 570 575
Glu Ser Gln Trp Ile Arg Thr Arg Pro Lys Asp Arg Asp Asp Ile Val
580 585 590
Ser Met Asp Leu Gly Leu Ile Asn Ala Ser Leu Leu Pro Pro Pro Glu
595 600 605
Cys Thr Arg Gln Gly Gly His Pro Arg Gly Pro Gly Cys His Thr Val
610 615 620
Pro Asp Ile Ala Phe Phe Ser Leu Leu Leu Phe Leu Thr Ser Phe Phe
625 630 635 640
Phe Ala Met Ala Leu Lys Cys Val Lys Thr Ser Arg Phe Phe Pro Ser
645 650 655
Val Val Arg Lys Gly Leu Ser Asp Phe Ser Ser Val Leu Ala Ile Leu
660 665 670
Leu Gly Cys Gly Leu Asp Ala Phe Leu Gly Leu Ala Thr Pro Lys Leu
675 680 685
Met Val Pro Arg Glu Phe Lys Pro Thr Leu Pro Gly Arg Gly Trp Leu
690 695 700
Val Ser Pro Phe Gly Ala Asn Pro Trp Trp Trp Ser Val Ala Ala Ala
705 710 715 720
Leu Pro Ala Leu Leu Leu Ser Ile Leu Ile Phe Met Asp Gln Gln Ile
725 730 735
Thr Ala Val Ile Leu Asn Arg Met Glu Tyr Arg Leu Gln Lys Gly Ala
740 745 750
Gly Phe His Leu Asp Leu Phe Cys Val Ala Val Leu Met Leu Leu Thr
755 760 765
Ser Ala Leu Gly Leu Pro Trp Tyr Val Ser Ala Thr Val Ile Ser Leu
770 775 780
Ala His Met Asp Ser Leu Arg Arg Glu Ser Arg Ala Cys Ala Pro Gly
785 790 795 800
Glu Arg Pro Asn Phe Leu Gly Ile Arg Glu Gln Arg Leu Thr Gly Leu
805 810 815
Val Val Phe Ile Leu Thr Gly Ala Ser Ile Phe Leu Ala Pro Val Leu
820 825 830

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Lys Phe Ile Pro Met Pro Val Leu Tyr Gly Ile Phe Leu Tyr Met Gly
835 840 845

Val Ala Ala Leu Ser Ser Ile Gln Phe Thr Asn Arg Val Lys Leu Leu
850 855 860

Leu Met Pro Ala Lys His Gln Pro Asp Leu Leu Leu Arg His Val
865 870 875 880

Pro Leu Thr Arg Val His Leu Phe Thr Ala Ile Gln Leu Ala Cys Leu
885 890 895

Gly Leu Leu Trp Ile Ile Lys Ser Thr Pro Ala Ala Ile Ile Phe Pro
900 905 910

Leu Met Leu Leu Gly Leu Val Gly Val Arg Lys Ala Leu Glu Arg Val
915 920 925

Phe Ser Pro Gln Glu Leu Leu Trp Leu Asp Glu Leu Met Pro Glu Glu
930 935 940

Glu Arg Ser Ile Pro Glu Lys Gly Leu Glu Pro Glu His Ser Phe Ser
945 950 955 960

Gly Ser Asp Ser Glu Asp Ser Glu Leu Met Tyr Gln Pro Lys Ala Pro
965 970 975

Glu Ile Asn Ile Ser Val Asn
980

<210> 92
<211> 700
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (60)..(497)
<223>

<400> 92
gaaagaagga aataaacaca ggcaccaaac cactatccta agttgactgt cctttaaat 59

atg tca aga tcc aga ctt ttc agt gtc acc tca gcg atc tca acg ata 107
Met Ser Arg Ser Arg Leu Phe Ser Val Thr Ser Ala Ile Ser Thr Ile
1 5 10 15

ggg atc ttg tgt ttg ccg cta ttc cag ttg gtg ctc tcg gac cta cca 155
Gly Ile Leu Cys Leu Pro Leu Phe Gln Leu Val Leu Ser Asp Leu Pro
20 25 30

tgc gaa gaa gat gaa atg tgt gta aat tat aat gac caa cac cct aat 203
Cys Glu Glu Asp Glu Met Cys Val Asn Tyr Asn Asp Gln His Pro Asn
35 40 45

ggc tgg tat atc tgg atc ctc ctg ctg ctg gtt ttg gtg gca gct ctt 251
Gly Trp Tyr Ile Trp Ile Leu Leu Leu Val Leu Val Ala Ala Leu
50 55 60

ctc tgt gga gct gtg gtc ctc tgc ctc cag tgc tgg ctg agg aga ccc 299
Leu Cys Gly Ala Val Val Leu Cys Leu Gln Cys Trp Leu Arg Arg Pro
65 70 75 80

cga att gat tct cac agg cgc acc atg gca gtt ttt gct gtt gga gac 347
Arg Ile Asp Ser His Arg Arg Thr Met Ala Val Phe Ala Val Gly Asp
85 90 95

ttg gac tct att tat ggg aca gaa gca gct gtg agt cca act gtt gga 395

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Leu Asp Ser Ile Tyr Gly Thr Glu Ala Ala Val Ser Pro Thr Val Gly
 100 105 110
 att cac ctt caa act caa acc cct gac cta tat cct gtt cct gct cca 443
 Ile His Leu Gln Thr Gln Thr Pro Asp Leu Tyr Pro Val Pro Ala Pro
 115 120 125
 tgt ttt ggc cct tta ggc tcc cca cct cca tat gaa gaa att gta aaa 491
 Cys Phe Gly Pro Leu Gly Ser Pro Pro Pro Tyr Glu Glu Ile Val Lys
 130 135 140
 aca acc tgattttagg tgtggattat caatttaaag tattaacgac atctgtaatt 547
 Thr Thr
 145
 ccaaaacatc aaatttagga atagttattt cagttgttgg aaatgtccag agatctattc 607
 atatagtctg aggaaggaca attcgacaaa agaattggatg ttggaaaaaa ttttggtcat 667
 ggagatgttt aaatagtaaa gtagcagcct ttt 700

<210> 93
 <211> 146
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 93

Met Ser Arg Ser Arg Leu Phe Ser Val Thr Ser Ala Ile Ser Thr Ile
 1 5 10 15

Gly Ile Leu Cys Leu Pro Leu Phe Gln Leu Val Leu Ser Asp Leu Pro
 20 25 30

Cys Glu Glu Asp Glu Met Cys Val Asn Tyr Asn Asp Gln His Pro Asn
 35 40 45

Gly Trp Tyr Ile Trp Ile Leu Leu Leu Leu Val Leu Val Ala Ala Leu
 50 55 60

Leu Cys Gly Ala Val Val Leu Cys Leu Gln Cys Trp Leu Arg Arg Pro
 65 70 75 80

Arg Ile Asp Ser His Arg Arg Thr Met Ala Val Phe Ala Val Gly Asp
 85 90 95

Leu Asp Ser Ile Tyr Gly Thr Glu Ala Ala Val Ser Pro Thr Val Gly
 100 105 110

Ile His Leu Gln Thr Gln Thr Pro Asp Leu Tyr Pro Val Pro Ala Pro
 115 120 125

Cys Phe Gly Pro Leu Gly Ser Pro Pro Pro Tyr Glu Glu Ile Val Lys
 130 135 140

Thr Thr
 145

<210> 94
 <211> 1324
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> CDS
 <222> (44)..(772)
 <223>

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

<400> 94

ctttgcagtg gatgcccttg gcagggtgag cccacaagga gca atg gag cag ggc 55
Met Glu Gln Gly
1

agc ggc cgc ttg gag gac ttc cct gtc aat gtg ttc tcc gtc act cct 103
Ser Gly Arg Leu Glu Asp Phe Pro Val Asn Val Phe Ser Val Thr Pro
5 10 15 20

tac aca ccc agc acc gct gac atc cag gtg tcc gat gat gac aag gcg 151
Tyr Thr Pro Ser Thr Ala Asp Ile Gln Val Ser Asp Asp Asp Lys Ala
25 30 35

ggg gcc acc ttg ctc ttc tca ggc atc ttt ctg gga ctg gtg ggg atc 199
Gly Ala Thr 40 Leu Phe Ser Gly Ile Phe Leu Gly Leu Val Gly Ile
45 50

aca ttc act gtc atg ggc tgg atc aaa tac caa ggt gtc tcc cac ttt 247
Thr Phe Thr Val Met Gly Trp Ile Lys Tyr Gln Gly Val Ser His Phe
55 60 65

gaa tgg acc cag ctc ctt ggg ccc gtc ctg ctg tca gtt ggg gtg aca 295
Glu Trp Thr Gln Leu Leu Gly Pro Val Leu Leu Ser Val Gly Val Thr
70 75 80

ttc atc ctg att gct gtg tgc aag ttc aaa atg ctc tcc tgc cag ttg 343
Phe Ile Leu Ile Ala Val Cys Lys Phe Lys Met Leu Ser Cys Gln Leu
85 90 95 100

tgc aaa gaa agt gag gaa agg gtc ccg gac tcc gaa cag aca cca gga 391
Cys Lys Glu Ser Phe Val Phe Glu Arg Val Pro Asp Ser Glu Gln Thr Pro Gly
105 110 115

gga cca tca ttt gtt ttc act ggc atc aac caa ccc atc acc ttc cat 439
Gly Pro Ser Phe Val Phe Thr Gly Ile Asn Gln Pro Ile Thr Phe His
120 125 130

ggg gcc act gtg gtg cag tac atc cct cct cct tat ggt tct cca gag 487
Gly Ala Thr Val Val Gln Tyr Ile Pro Pro Pro Tyr Gly Ser Pro Glu
135 140 145

cct atg ggg ata aat acc agc tac ctg cag tct gtg gtg agc ccc tgc 535
Pro Met Gly Ile Asn Thr Ser Tyr Leu Gln Ser Val Val Ser Pro Cys
150 155 160

ggc ctc ata acc tct gga ggg gca gca gcc gcc atg tca agt cct cct 583
Gly Leu Ile Thr Ser Gly Gly Ala Ala Ala Met Ser Ser Pro Pro
165 170 175 180

caa tac tac acc atc tac cct caa gat aac tct gca ttt gtg gtt gat 631
Gln Tyr Tyr Thr Ile Tyr Pro Gln Asp Asn Ser Ala Phe Val Val Asp
185 190 195

gag ggc tgc ctt tct ttc acg gac ggt gga aat cac agg ccc aat cct 679
Glu Gly Cys Leu Ser Phe Thr Asp Gly Gly Asn His Arg Pro Asn Pro
200 205 210

gat gtt gac cag cta gaa gag aca cag ctg gaa gag gag gcc tgt gcc 727
Asp Val Asp Gln Leu Glu Glu Thr Gln Leu Glu Glu Glu Ala Cys Ala
215 220 225

tgc ttc tct cct ccc cct tat gaa gaa ata tac tct ctc cct cgc 772
Cys Phe Ser Pro Pro Pro Tyr Glu Glu Ile Tyr Ser Leu Pro Arg
230 235 240

tagaggctat tctgatataa taacacaatg ctccagctcag ggagcaagtg tttccgtcat 832

tggtacctga caaccgtggt gttctatggt gtaaccttca gaagttacag cagcgccag 892

gcagcctgac agagatcatt caagggggga aaggggaagt gggaggtgca atttctcaga 952

ttggtaaaaa ttaggctggg ctgggggaaat tctcctccgg aacagtttca aattccctcg 1012

ggtaagaaat ctctgtata aggttcagga gcaggaattt cactttttca tccaccaccc 1072

tcccccttct ctgtaggaag gcattgtgg ctcaatttta accccagcag ccaatggaaa 1132

aatcacgact tctgagactt tgggagtttc cacagaggtg agagtcgggt gggaagggaag 1192

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 caggggaagag aaagcaggcc cagctggaga tttctgggtg gctgtccttg gccccaaagc 1252
 agactcaacta atcccaaaaca actcagctgc catctggcct ctctgaggac tctgggtacc 1312
 ttaaagacta ta 1324

<210> 95
 <211> 243
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 95

Met Glu Gln Gly Ser Gly Arg Leu Glu Asp Phe Pro Val Asn Val Phe
 1 5 10 15

Ser Val Thr Pro Tyr Thr Pro Ser Thr Ala Asp Ile Gln Val Ser Asp
 20 25 30

Asp Asp Lys Ala Gly Ala Thr Leu Leu Phe Ser Gly Ile Phe Leu Gly
 35 40 45

Leu Val Gly Ile Thr Phe Thr Val Met Gly Trp Ile Lys Tyr Gln Gly
 50 55 60

Val Ser His Phe Glu Trp Thr Gln Leu Leu Gly Pro Val Leu Leu Ser
 65 70 75 80

Val Gly Val Thr Phe Ile Leu Ile Ala Val Cys Lys Phe Lys Met Leu
 85 90 95

Ser Cys Gln Leu Cys Lys Glu Ser Glu Glu Arg Val Pro Asp Ser Glu
 100 105 110

Gln Thr Pro Gly Gly Pro Ser Phe Val Phe Thr Gly Ile Asn Gln Pro
 115 120 125

Ile Thr Phe His Gly Ala Thr Val Val Gln Tyr Ile Pro Pro Pro Tyr
 130 135 140

Gly Ser Pro Glu Pro Met Gly Ile Asn Thr Ser Tyr Leu Gln Ser Val
 145 150 155 160

Val Ser Pro Cys Gly Leu Ile Thr Ser Gly Gly Ala Ala Ala Ala Met
 165 170 175

Ser Ser Pro Pro Gln Tyr Tyr Thr Ile Tyr Pro Gln Asp Asn Ser Ala
 180 185 190

Phe Val Val Asp Glu Gly Cys Leu Ser Phe Thr Asp Gly Gly Asn His
 195 200 205

Arg Pro Asn Pro Asp Val Asp Gln Leu Glu Glu Thr Gln Leu Glu Glu
 210 215 220

Glu Ala Cys Ala Cys Phe Ser Pro Pro Pro Tyr Glu Glu Ile Tyr Ser
 225 230 235 240

Leu Pro Arg

<210> 96

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<211> 5350
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (2275)..(3213)
 <223>

<400> 96
 gtccaggcgt accatgactc tcacattttg cagttgtttt atttgacggg acagacattg 60
 actgacagtg gctggagcag ggctgatagt gaattttctga aacggtttac ctgattctct 120
 gctttctgag ttcttgata tctgagagac agggcctcta tgctgtttca ctgctggata 180
 tatgcttcat tcttgacca taattttttt ttcaaatttt tctagatgat gttgcttcat 240
 tgtcttttgg aatctactaa ataattccac tgaatttttg aagttttatt ggaattattt 300
 attttgccct tatacttaga aaattacttt ctgctccagg aaaatatagt ttattagtct 360
 agtaatttat taattgacta aaatctacca ttgtttatgg ccaatgacat gtttatttac 420
 tgaaaataca ttaagtcccc ttgtgtttta agtctcttaa cataagaaag caatttgta 480
 aaaactggca ttactttact ctatgctttt ctgtgtcctt tgctaagtat ttctaaaaca 540
 aaatgaaaac ccacgagttt agtcttggcc agggcaagat atttgaaata aaaaaggaaa 600
 taatgagacc aattgcaata attcttattt ataaatttta agttaatgat aaaaaatata 660
 aagtgtacat tacaatgtaa aagggtacat aagaaaagct gcaatataaa aaggatgaat 720
 atgtgtctga tttaataaaa catttgacac gttattaata tattgaacat taatgatatc 780
 taaaactatt cattttataa aggatatgca tttctcttaa gttagaata ataataatga 840
 gcatccatat gtaaatcaca gaattctgaa caagagaaag atagtgtctat caacgggaaa 900
 gggctgacca gcaccactga ccccccaaaa tagccaggta gaagaagagt cctacagcct 960
 attacaagggt gattaattga ctgatgctc tgagaagaaa ttggaacttg gatgatctga 1020
 agatagtatt ctcaattgat tgttcacagc cagttacaga tagaattcct tgttctacat 1080
 tttctcctct tctcactagt gcacttgagt agtctttaa aaaaattgca acttcagaga 1140
 ccccatgct tgaaccactg ggagaagaaa ccttaggatg acctacctgc atacaataaa 1200
 tatgttggat gtcacgataa gataagtata aattgaggca aactttctct caccaaaatt 1260
 ctacaggcaa aatggggaga ttggaagaaa agatgtgggc ttgtaaaac caattacatt 1320
 ttactttaat ttataaaga aggttcacat caagaaatc caagtgggt tcagaccaat 1380
 cacctcagaa taaactgatt ggatgataat gctgattcct aaagcatcat tgatctgaga 1440
 tagccataat ttttttttga tatcttgaaa gattggcaga aacacaacgg attagaacat 1500
 cttgatggaa attatgaaa tatgaataaa taactcaca gattaatgct tttgtaatag 1560
 gttaagtga agtataaaaa tacattttat aaatcacata tgtgtaaaag taaatcattt 1620
 tagagaaatt tacaagttgt actagtgtct ttaatacatt taaagaaatt tgactaaatt 1680
 tgtaacgtta tataagggtt tggaatttta tgtttaaaat gtttacaatt actggtggct 1740
 taatatattg cttttaagta ttgaaaatt gtatgttcgt agattttaa cgagatttaa 1800
 gaaacacaag tattactaat ccttttttgc agacatgact cttgagggtc aaatatatag 1860
 aaatatctat attggttatt agctctgtaa aatcccatgg gaatgggatt tgggcaatc 1920
 aggaacatgc aactataaga tactaacaca cacaatatgt gaacatatat aagtaaaaa 1980
 aactattagt gactatataa tctataggaa ataatttaat ttcagttgta tggacctctt 2040
 cattgagaat ataaatattt cattcccat ctgatgggg aatcagattc acaatcta 2100

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

gtgctgtctc ttttttagtgc aaattcacag ttcattgttg aaatacactc tgattttcac 2160
attgattttt aaaaggtaaa gtgaagcaaa catactttta cgtgggtacac acatgattat 2220
aaataaagtt tacttttgtc ctccaggtaa agccacttca gccgatcata cagc atg
Met
1
cgg ctg gcc aac cag acc ctg ggt ggt gac ttt ttc ctg ttg gga atc 2325
Arg Leu Ala Asn Gln Thr Leu Gly Gly Asp Phe Phe Leu Leu Gly Ile
5 10 15
ttc agc cag atc tca cac cct ggc cgc ctc tgc ttg ctt atc ttc agt 2373
Phe Ser Gln Ile Ser His Pro Gly Arg Leu Cys Leu Leu Ile Phe Ser
20 25 30
ata ttt ttg atg gct gtg tct tgg aat att aca ttg ata ctt ctg atc 2421
Ile Phe Leu Met Ala Val Ser Trp Asn Ile Thr Leu Ile Leu Leu Ile
35 40 45
cac att gac tcc tct ctg cat act ccc atg tac ttc ttt ata aac cag 2469
His Ile Asp Ser Ser Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Ile Asn Gln
50 55 60 65
ctc tca ctc ata gac ttg aca tat att tct gtc act gtc ccc aaa atg 2517
Leu Ser Leu Ile Asp Leu Thr Tyr Ile Ser Val Thr Val Pro Lys Met
70 75 80
ctg gtg aac cag ctg gcc aaa gac aag acc atc tgc gtc ctt ggg tgt 2565
Leu Val Asn Gln Leu Ala Lys Asp Lys Thr Ile Ser Val Leu Gly Cys
85 90 95
ggc acc cag atg tac ttc tac ctg cag ttg gga ggt gca gag tgc tgc 2613
Gly Thr Gln Met Tyr Phe Tyr Leu Gln Leu Gly Gly Ala Glu Cys Cys
100 105 110
ctt cta gcc gcc atg gcc tat gac cgc tat gtg gct atc tgc cat cct 2661
Leu Leu Ala Ala Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys His Pro
115 120 125
ctc cgt tac tct gtg ctc atg agc cat agg gta tgt ctc ctc ctg gca 2709
Leu Arg Tyr Ser Val Leu Met Ser His Arg Val Cys Leu Leu Leu Ala
130 135 140 145
tca ggc tgc tgg ttt gtg ggc tca gtg gat ggc ttc atg ctc act ccc 2757
Ser Gly Cys Trp Phe Val Gly Ser Val Asp Gly Phe Met Leu Thr Pro
150 155 160
atc gcc atg agc ttc ccc ttc tgc aga tcc cat gag att cag cac ttc 2805
Ile Ala Met Ser Phe Pro Phe Cys Arg Ser His Glu Ile Gln His Phe
165 170 175
ttc tgt gag gtc cct gct gtt ttg aag ctc tct tgc tca gac acc tca 2853
Phe Cys Glu Val Pro Ala Val Leu Lys Leu Ser Cys Ser Asp Thr Ser
180 185 190
ctt tac aag att ttc atg tac ttg tgc tgt gtc atc atg ctc ctg ata 2901
Leu Tyr Lys Ile Phe Met Tyr Leu Cys Cys Val Ile Met Leu Leu Ile
195 200 205
cct gtg acg gtc att tca gtg tct tac tac tat atc atc ctc acc atc 2949
Pro Val Thr Val Ile Ser Val Ser Tyr Tyr Tyr Ile Ile Leu Thr Ile
210 215 220 225
cat aag atg aac tca gtt gag ggt cgg aaa aag gcc ttc acc acc tgc 2997
His Lys Met Asn Ser Val Glu Gly Arg Lys Lys Ala Phe Thr Thr Cys
230 235 240
tcc tcc cac att aca gtg gtc agc ctc ttc tat gga gct gct att tac 3045
Ser Ser His Ile Thr Val Val Ser Leu Phe Tyr Gly Ala Ala Ile Tyr
245 250 255
aac tac atg ctc ccc agc tcc tac caa act cct gag aaa gat atg atg 3093
Asn Tyr Met Leu Pro Ser Ser Tyr Gln Thr Pro Glu Lys Asp Met Met
260 265 270
tca tcc ttt ttc tac act atc ctt aca cct gtc ttg aat cct atc att 3141
Ser Ser Phe Phe Tyr Thr Ile Leu Thr Pro Val Leu Asn Pro Ile Ile

10

20

30

40

40

160 200 PCT FINAL.ST25

ttttata

5350

<210> 97
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 97

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

10

20

30

40


```

160 200 PCT FINAL.ST25
Met Ser Ser Phe Phe Tyr Thr Ile Leu Thr Pro Val Leu Asn Pro Ile
275 280 285

Ile Tyr Ser Phe Arg Asn Lys Asp Val Thr Arg Ala Leu Lys Lys Met
290 295 300

Leu Ser Val Gln Lys Pro Pro Tyr
305 310

<210> 98
<211> 3486
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(3483)
<223>

<400> 98
atg ggg cca cct gaa ttc atg tat gaa cag cag gac aat tca acg cac 48
Met Gly Pro Pro Glu Phe Met Tyr Glu Gln Gln Asp Asn Ser Thr His
1 5 10 15

ctg cag cca ctt aag aca tgc ccc gtg gca agg cag cta atc cga ggg 96
Leu Gln Pro Leu Lys Thr Cys Pro Val Ala Arg Gln Leu Ile Arg Gly
20 25 30

gtg ctg cgg gca cct gat gga gcc aag cca gga gag gac agg ggc cag 144
Val Leu Arg Ala Pro Asp Gly Ala Lys Pro Gly Glu Asp Arg Gly Gln
35 40 45

gcc cgc tgc aat gga cgt gta tgt gga gag aaa tca aaa caa cct att 192
Ala Arg Cys Asn Gly Arg Val Cys Gly Glu Lys Ser Lys Gln Pro Ile
50 55 60

gag gct ttt aag ccc gtc tgc tac aaa ccc caa ttt atg tcc cac att 240
Glu Ala Phe Lys Pro Val Cys Tyr Lys Pro Gln Phe Met Ser His Ile
65 70 75 80

att ccc ctt tac tcc atc cat gca tcc cag agt tcc agc caa tcc aag 288
Ile Pro Leu Tyr Ser Ile His Ala Ser Gln Ser Ser Ser Gln Ser Lys
85 90 95

ctg cct gca cat ctc cat ttg gac ccc tta ggc tgt gcc agt ctc agc 336
Leu Pro Ala His Leu His Leu Asp Pro Leu Gly Cys Ala Ser Leu Ser
100 105 110

ttc tcc tcc acc cag ccc tca cca cct tat tac cca ggg ttg gta cta 384
Phe Ser Ser Thr Gln Pro Ser Pro Pro Tyr Tyr Pro Gly Leu Val Leu
115 120 125

gga tgc agc aag cag aat act gga ggt gca aaa tgt cag aag cca ctc 432
Gly Cys Ser Lys Gln Asn Thr Gly Gly Ala Lys Cys Gln Lys Pro Leu
130 135 140

act cgc agg ttt gag cac ttg gga aca gca aag aag ccc aag aaa tca 480
Thr Arg Arg Phe Glu His Leu Gly Thr Ala Lys Lys Pro Lys Lys Ser
145 150 155 160

gtc tgg cca ctg cag agc ctg cct caa aga gat ttg aag ctg gtc aat 528
Val Trp Pro Leu Gln Ser Leu Pro Gln Arg Asp Leu Lys Leu Val Asn
165 170 175

gca agg agc cag gcc tgc tgg aat cca agg acc tgg ggt gca gca acc 576
Ala Arg Ser Gln Ala Cys Trp Asn Pro Arg Thr Trp Gly Ala Ala Thr
180 185 190

cca gat aca gac cct gaa gag gcc aac agc ggt cag cag aac ata aag 624
Pro Asp Thr Asp Pro Glu Glu Ala Asn Ser Gly Gln Gln Asn Ile Lys
195 200 205

gag caa cag tac cgt gtc tct ctg ggg aac aac act ggt tct ccc ttg 672
Glu Gln Gln Tyr Arg Val Ser Leu Gly Asn Asn Thr Gly Ser Pro Leu
210 215 220

```

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25
 tgt tcc acg gag gtg aac ttt ggc agc agg cag cag ggc aag ctg aat 720
 Cys Ser Thr Glu Val Asn Phe Gly Ser Arg Gln Gln Gly Lys Leu Asn
 225 230 235 240
 aga acc acc agg gaa gca tgg aag gag gcc agc cgc tgg gat ctg cca 768
 Arg Thr Thr Arg Glu Ala Trp Lys Glu Ala Ser Arg Trp Asp Leu Pro
 245 250 255
 gct ctg ggc ccc agc ggc cac cct ctg cag ctc aaa gtc acc ttt gct 816
 Ala Leu Gly Pro Ser Gly His Pro Leu Gln Leu Lys Val Thr Phe Ala
 260 265 270
 cct ctc ctc tcc tcg gct ggc cag cca gaa cca gcc cag aac tcc ctc 864
 Pro Leu Leu Ser Ser Ala Gly Gln Pro Glu Pro Ala Gln Asn Ser Leu
 275 280 285
 ccc tcc gct cag cag gac cca gga act ggt ccc tac tgg gca att att 912
 Pro Ser Ala Gln Gln Asp Pro Gly Thr Gly Pro Tyr Trp Ala Ile Ile
 290 295 300
 aat cag att ctt gac att cct cag ccc cag gtt ggc tgg aga agc atg 960
 Asn Gln Ile Leu Asp Ile Pro Gln Pro Gln Val Gly Trp Arg Ser Met
 305 310 315 320
 ttc ccc aga gga gca gag gcc cag gac tgg cat ttg gat atg cag ctg 1008
 Phe Pro Arg Gly Ala Glu Ala Gln Asp Trp His Leu Asp Met Gln Leu
 325 330 335
 acc ggc aag gtg gtg ctg tca gcc gct gcc ctg ctc ctg gtg act gtg 1056
 Thr Gly Lys Val Val Leu Ser Ala Ala Leu Leu Leu Val Thr Val
 340 345 350
 gcc tac agg ctg tac aag tcg agg cct gcc cca gcc cag cgg tgg ggt 1104
 Ala Tyr Arg Leu Tyr Lys Ser Arg Pro Ala Pro Ala Arg Trp Gly
 355 360 365
 ggg aat ggc cag gca gaa gcc aag gag gaa gca gag ggc tca ggg cag 1152
 Gly Asn Gly Gln Ala Glu Ala Lys Glu Glu Ala Glu Gly Ser Gly Gln
 370 375 380
 cct gct gta cag gag gct tct cct ggg gtg ctc ctg agg ggg cca aga 1200
 Pro Ala Val Gln Glu Ala Ser Pro Gly Val Leu Leu Arg Gly Pro Arg
 385 390 395 400
 cgt cgg agg agc agc aag cgg gct gaa gca cca cag ggc tgc agc tgt 1248
 Arg Arg Arg Ser Ser Lys Arg Ala Glu Ala Pro Gln Gly Cys Ser Cys
 405 410 415
 gag aat cca aga ggc ccc tat gtc ctg gtc acg ggg gcc act tcc aca 1296
 Glu Asn Pro Arg Gly Pro Tyr Val Leu Val Thr Gly Ala Thr Ser Thr
 420 425 430
 gac agg aag ccc cag aga aaa ggc tca ggt gag gag cgg ggc ggg cag 1344
 Asp Arg Lys Pro Gln Arg Lys Gly Ser Gly Glu Glu Arg Gly Gly Gln
 435 440 445
 ggc tcg gac tct gag cag gtg cct cct tgc tgc ccc agc cag gaa acc 1392
 Gly Ser Asp Ser Glu Gln Val Pro Pro Cys Cys Pro Ser Gln Glu Thr
 450 455 460
 aga aca gct gtt ggc agt aac cct gac cct ccc cat ttc ccc cgc ttg 1440
 Arg Thr Ala Val Gly Ser Asn Pro Asp Pro Pro His Phe Pro Arg Leu
 465 470 475 480
 ggc agc gaa ccg aag agc tcc cca gct gga ctc att gca gca gcc gac 1488
 Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Pro Ala Gly Leu Ile Ala Ala Ala Asp
 485 490 495
 ggc agc tgt gcc ggt ggt gag cct tct cca tgg cag gac agt aaa ccc 1536
 Gly Ser Cys Ala Gly Gly Glu Pro Ser Pro Trp Gln Asp Ser Lys Pro
 500 505 510
 cgt gag cat cca gga ctg ggg caa cta gaa cct ccc cac tgt cac tac 1584
 Arg Glu His Pro Gly Leu Gly Gln Leu Glu Pro Pro His Cys His Tyr
 515 520 525
 gtg gct ccc ttg caa ggc agc agt gac atg aac cag agc tgg gtc ttc 1632
 Val Ala Pro Leu Gln Gly Ser Ser Asp Met Asn Gln Ser Trp Val Phe
 530 535 540

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

acc cgt gtg ata ggg gtc agc aga gaa gag gct ggg gct ctc gag gct 1680
 Thr Arg Val Ile Gly Val Ser Arg Glu Glu Ala Gly Ala Leu Glu Ala 560
 545 550 555

gcc tcc gat gtt gac ctg acc ctg cat cag cag gag ggc gcc ccc aac 1728
 Ala Ser Asp Val Asp Leu Thr Leu His Gln Gln Glu Gly Ala Pro Asn 575
 565 570

tcc tcc tat acc ttc tca tcc ata gcc cgc gtc cga atg gag gag cat 1776
 Ser Ser Tyr Thr Phe Ser Ser Ile Ala Arg Val Arg Met Glu Glu His 590
 580 585

ttc ata cag aag gcg gag ggg gtt gag ccc cgg ctc aag ggc aag gtg 1824
 Phe Ile Gln Lys Ala Glu Gly Val Glu Pro Arg Leu Lys Gly Lys Val 605
 595 600

tac gac tac tat gtg gaa tct acc tct cag gcc atc ttc cag ggc agg 1872
 Tyr Asp Tyr Tyr Val Glu Ser Thr Ser Gln Ala Ile Phe Gln Gly Arg 620
 610 615

ctg gct ccc agg aca gca gcc ctg act gag gtt cca tcc cct agg cca 1920
 Leu Ala Pro Arg Thr Ala Ala Leu Thr Glu Val Pro Ser Pro Arg Pro 640
 625 630 635

ccg cca ggg tcc ctg gga aca ggg gct gcc tcc gga ggc caa gcc ggt 1968
 Pro Pro Gly Ser Leu Gly Thr Gly Ala Ser Gly Gly Gln Ala Gly 655
 645 650

gac aca aag ggt gca gcc gaa aga gcc gcc tcc ccg cag aca ggg ccg 2016
 Asp Thr Lys Gly Ala Ala Glu Arg Ala Ala Ser Pro Gln Thr Gly Pro 670
 660 665

tgg ccc tcc acc cga ggc ttc agc cgg aag gag agc ctt ctg cag ata 2064
 Trp Pro Ser Thr Arg Gly Phe Ser Arg Lys Glu Ser Leu Leu Gln Ile 685
 675 680

gcg gag aac cca gag ctg cag ctg cag cca gat ggc ttc cgg ctc ccc 2112
 Ala Glu Asn Pro Glu Leu Gln Leu Gln Pro Asp Gly Phe Arg Leu Pro 700
 690 695

gct cca ccc tgc cca gac ccg ggc gcc ctg cct ggc tta ggc aga agc 2160
 Ala Pro Pro Cys Pro Asp Pro Gly Ala Leu Pro Gly Leu Gly Arg Ser 720
 705 710 715

agc cgg gag ccc cat gtg cag ccg gtg gcc ggg acc aat ttc ttc cat 2208
 Ser Arg Glu Pro His Val Gln Pro Val Ala Gly Thr Asn Phe Phe His 735
 725 730

atc ccg ctc acc cct gct tca gcc cca cag gtc cgc ctg gat ctg ggc 2256
 Ile Pro Leu Thr Pro Ala Ser Ala Pro Gln Val Arg Leu Asp Leu Gly 750
 740 745

aat tgc tat gag gtg ctg acc ttg gcc aag agg cag aac ctg gag gcc 2304
 Asn Cys Tyr Glu Val Leu Thr Leu Ala Lys Arg Gln Asn Leu Glu Ala 765
 755 760

ctg aaa gag gcg gcc tac aag gtg atg agc gaa aac tac ctg cag gtg 2352
 Leu Lys Glu Ala Ala Tyr Lys Val Met Ser Glu Asn Tyr Leu Gln Val 780
 770 775

ctg cgc agc ccg gac atc tac ggg tgc ctg agc ggg gca gag cgc gag 2400
 Leu Arg Ser Pro Asp Ile Tyr Gly Cys Leu Ser Gly Ala Glu Arg Glu 800
 785 790 795

ctg atc ctg cag cgc cgg ctc cgg ggc cgc cag tac ctg gtg gtg gct 2448
 Leu Ile Leu Gln Arg Arg Leu Arg Gly Arg Gln Tyr Leu Val Val Ala 815
 805 810

gac gtg tgc ccc aag gaa gac tcc gcc ggc ctc tgt tgc tat gac gat 2496
 Asp Val Cys Pro Lys Glu Asp Ser Gly Gly Leu Cys Cys Tyr Asp Asp 830
 820 825

gag cag gat gtc tgg cgc ccg ctg gct cgc atg ccc ccc gag gcc gtg 2544
 Glu Gln Asp Val Trp Arg Pro Leu Ala Arg Met Pro Pro Glu Ala Val 845
 835 840

tcc cgg ggc tgt gcc atc tgc agt ctc ttc aat tat ctc ttc gtg gtg 2592
 Ser Arg Gly Cys Ala Ile Cys Ser Leu Phe Asn Tyr Leu Phe Val Val

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
850 855 860

tcc gcc tgc cag ggg ccc ggg cac cag ccc tcc agc cgc gtc ttc tgc 2640
Ser Gly Cys Gln Gly Pro Gly His Gln Pro Ser Ser Arg Val Phe Cys
865 870 875 880

tac aac ccg ctc acg ggg atc tgg agc gag gtg tgc ccg ctg aac cag 2688
Tyr Asn Pro Leu Thr Gly Ile Trp Ser Glu Val Cys Pro Leu Asn Gln
885 890 895

gcc ccg ccg cac tgc cgg ctg gtg gcc ctg gac ggg cac ctg tat gcc 2736
Ala Arg Pro His Cys Arg Leu Val Ala Leu Asp Gly His Leu Tyr Ala
900 905 910

atc gcc gga gag tgt ctg aac tcg gtg gag cgt tac gac ccc cgc ctg 2784
Ile Gly Gly Glu Cys Leu Asn Ser Val Glu Arg Tyr Asp Pro Arg Leu
915 920 925

gac cgc tgg gac ttt gcc ccg ccg ctc ccc agt gac acg ttc gcc ctg 2832
Asp Arg Trp Asp Phe Ala Pro Pro Leu Pro Ser Asp Thr Phe Ala Leu
930 935 940

gcg cac acg gcc acg gtg cgt gcc aag gaa atc ttc gtc acc ggc ggc 2880
Ala His Thr Ala Thr Val Arg Ala Lys Glu Ile Phe Val Thr Gly Gly
945 950 955 960

tcg ctg cgc ttc ctg ctg ttc cgc ttc tct gcg cag gag cag cgc tgg 2928
Ser Leu Arg Phe Leu Leu Phe Arg Phe Ser Ala Gln Glu Gln Arg Trp
965 970 975

tgg gcc ggc ccc acc ggg ggc agc aag gac cgc acg gcc gag atg gtg 2976
Trp Ala Gly Pro Thr Gly Gly Ser Lys Asp Arg Thr Ala Glu Met Val
980 985 990

gcg gtc aac ggc ttt ctc tac cgc ttt gac ctc aac cgc agc ctg gcc 3024
Ala Val Asn Gly Phe Leu Tyr Arg Phe Asp Leu Asn Arg Ser Leu Gly
995 1000 1005

atc gcc gtg tac cgc tgc agc gcc agc acc ccg ctc tgg tac gag 3069
Ile Ala Val Tyr Arg Cys Ser Ala Ser Thr Arg Leu Trp Tyr Glu
1010 1015 1020

tgc gcc acg tac ccg acg cct tac ccg gat gcc ttc cag tgc gcc 3114
Cys Ala Thr Tyr Arg Thr Pro Tyr Pro Asp Ala Phe Gln Cys Ala
1025 1030 1035

gtg gtg gac aac ctc atc tac tgc gtg gga cgc ccg agc acc ctc 3159
Val Val Asp Asn Leu Ile Tyr Cys Val Gly Arg Arg Ser Thr Leu
1040 1045 1050

tgc ttc cta gca gac tct gtc tca ccc aga tct gta gcc gtc ttc 3204
Cys Phe Leu Ala Asp Ser Val Ser Pro Arg Ser Val Ala Val Phe
1055 1060 1065

ctg tct gga agc tgg ggc aac cac cac cag tca gca ctt cag ggt 3249
Leu Ser Gly Ser Trp Gly Asn His His Gln Ser Ala Leu Gln Gly
1070 1075 1080

gac agc ata att tgc cct cct tgt gcc agg tgg tcc cag cta gat 3294
Asp Ser Ile Ile Cys Pro Pro Cys Ala Arg Trp Ser Gln Leu Asp
1085 1090 1095

cct gtg tcc acg gaa gct gct ggt gcc cag gct gtg ggt ctt gtt 3339
Pro Val Ser Thr Glu Ala Ala Gly Ala Gln Ala Val Gly Leu Val
1100 1105 1110

gga aga agc agg act gga aca aag gat gaa aag gag gtt ggc atg 3384
Gly Arg Ser Arg Thr Gly Thr Lys Asp Glu Lys Glu Val Gly Met
1115 1120 1125

gac ata aga gga gag ctt gca ctg gac cac cga aga cca cca tcc 3429
Asp Ile Arg Gly Glu Leu Ala Leu Asp His Arg Arg Pro Pro Ser
1130 1135 1140

ctg gtc tgg gct ctg gca cca ggc tct gcc agt ggc agc tca gag 3474
Leu Val Trp Ala Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ser Glu
1145 1150 1155

gcc aca ggg tga 3486

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

Ala Thr Gly
1160

<210> 99
<211> 1161
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 99

Met Gly Pro Pro Glu Phe Met Tyr Glu Gln Asp Asn Ser Thr His
1 5 10 15

Leu Gln Pro Leu Lys Thr Cys Pro Val Ala Arg Gln Leu Ile Arg Gly
20 25 30

Val Leu Arg Ala Pro Asp Gly Ala Lys Pro Gly Glu Asp Arg Gly Gln
35 40 45

Ala Arg Cys Asn Gly Arg Val Cys Gly Glu Lys Ser Lys Gln Pro Ile
50 55 60

Glu Ala Phe Lys Pro Val Cys Tyr Lys Pro Gln Phe Met Ser His Ile
65 70 75 80

Ile Pro Leu Tyr Ser Ile His Ala Ser Gln Ser Ser Ser Gln Ser Lys
85 90 95

Leu Pro Ala His Leu His Leu Asp Pro Leu Gly Cys Ala Ser Leu Ser
100 105 110

Phe Ser Ser Thr Gln Pro Ser Pro Pro Tyr Tyr Pro Gly Leu Val Leu
115 120 125

Gly Cys Ser Lys Gln Asn Thr Gly Gly Ala Lys Cys Gln Lys Pro Leu
130 135 140

Thr Arg Arg Phe Glu His Leu Gly Thr Ala Lys Lys Pro Lys Lys Ser
145 150 155 160

Val Trp Pro Leu Gln Ser Leu Pro Gln Arg Asp Leu Lys Leu Val Asn
165 170 175

Ala Arg Ser Gln Ala Cys Trp Asn Pro Arg Thr Trp Gly Ala Ala Thr
180 185 190

Pro Asp Thr Asp Pro Glu Glu Ala Asn Ser Gly Gln Gln Asn Ile Lys
195 200 205

Glu Gln Gln Tyr Arg Val Ser Leu Gly Asn Asn Thr Gly Ser Pro Leu
210 215 220

Cys Ser Thr Glu Val Asn Phe Gly Ser Arg Gln Gln Gly Lys Leu Asn
225 230 235 240

Arg Thr Thr Arg Glu Ala Trp Lys Glu Ala Ser Arg Trp Asp Leu Pro
245 250 255

Ala Leu Gly Pro Ser Gly His Pro Leu Gln Leu Lys Val Thr Phe Ala
260 265 270

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Pro Leu Leu Ser Ser Ala Gly Gln Pro Glu Pro Ala Gln Asn Ser Leu
 275 280 285

Pro Ser Ala Gln Gln Asp Pro Gly Thr Gly Pro Tyr Trp Ala Ile Ile
 290 295 300

Asn Gln Ile Leu Asp Ile Pro Gln Pro Gln Val Gly Trp Arg Ser Met
 305 310 315 320

Phe Pro Arg Gly Ala Glu Ala Gln Asp Trp His Leu Asp Met Gln Leu
 325 330 335

Thr Gly Lys Val Val Leu Ser Ala Ala Ala Leu Leu Leu Val Thr Val
 340 345 350

Ala Tyr Arg Leu Tyr Lys Ser Arg Pro Ala Pro Ala Gln Arg Trp Gly
 355 360 365

Gly Asn Gly Gln Ala Glu Ala Lys Glu Glu Ala Glu Gly Ser Gly Gln
 370 375 380

Pro Ala Val Gln Glu Ala Ser Pro Gly Val Leu Leu Arg Gly Pro Arg
 385 390 395 400

Arg Arg Arg Ser Ser Lys Arg Ala Glu Ala Pro Gln Gly Cys Ser Cys
 405 410 415

Glu Asn Pro Arg Gly Pro Tyr Val Leu Val Thr Gly Ala Thr Ser Thr
 420 425 430

Asp Arg Lys Pro Gln Arg Lys Gly Ser Gly Glu Glu Arg Gly Gly Gln
 435 440 445

Gly Ser Asp Ser Glu Gln Val Pro Pro Cys Cys Pro Ser Gln Glu Thr
 450 455 460

Arg Thr Ala Val Gly Ser Asn Pro Asp Pro Pro His Phe Pro Arg Leu
 465 470 475 480

Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Pro Ala Gly Leu Ile Ala Ala Ala Asp
 485 490 495

Gly Ser Cys Ala Gly Gly Glu Pro Ser Pro Trp Gln Asp Ser Lys Pro
 500 505 510

Arg Glu His Pro Gly Leu Gly Gln Leu Glu Pro Pro His Cys His Tyr
 515 520 525

Val Ala Pro Leu Gln Gly Ser Ser Asp Met Asn Gln Ser Trp Val Phe
 530 535 540

Thr Arg Val Ile Gly Val Ser Arg Glu Glu Ala Gly Ala Leu Glu Ala
 545 550 555 560

Ala Ser Asp Val Asp Leu Thr Leu His Gln Gln Glu Gly Ala Pro Asn
 565 570 575

Ser Ser Tyr Thr Phe Ser Ser Ile Ala Arg Val Arg Met Glu Glu His
 580 585 590

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

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

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

Ile Gly Gly Glu Cys Leu Asn Ser Val Glu Arg Tyr Asp Pro Arg Leu
 915 920 925

Asp Arg Trp Asp Phe Ala Pro Pro Leu Pro Ser Asp Thr Phe Ala Leu
 930 935 940

Ala His Thr Ala Thr Val Arg Ala Lys Glu Ile Phe Val Thr Gly Gly
 945 950 955 960

Ser Leu Arg Phe Leu Leu Phe Arg Phe Ser Ala Gln Glu Gln Arg Trp
 965 970 975

Trp Ala Gly Pro Thr Gly Gly Ser Lys Asp Arg Thr Ala Glu Met Val
 980 985 990

Ala Val Asn Gly Phe Leu Tyr Arg Phe Asp Leu Asn Arg Ser Leu Gly
 995 1000 1005

Ile Ala Val Tyr Arg Cys Ser Ala Ser Thr Arg Leu Trp Tyr Glu
 1010 1015 1020

Cys Ala Thr Tyr Arg Thr Pro Tyr Pro Asp Ala Phe Gln Cys Ala
 1025 1030 1035

Val Val Asp Asn Leu Ile Tyr Cys Val Gly Arg Arg Ser Thr Leu
 1040 1045 1050

Cys Phe Leu Ala Asp Ser Val Ser Pro Arg Ser Val Ala Val Phe
 1055 1060 1065

Leu Ser Gly Ser Trp Gly Asn His His Gln Ser Ala Leu Gln Gly
 1070 1075 1080

Asp Ser Ile Ile Cys Pro Pro Cys Ala Arg Trp Ser Gln Leu Asp
 1085 1090 1095

Pro Val Ser Thr Glu Ala Ala Gly Ala Gln Ala Val Gly Leu Val
 1100 1105 1110

Gly Arg Ser Arg Thr Gly Thr Lys Asp Glu Lys Glu Val Gly Met
 1115 1120 1125

Asp Ile Arg Gly Glu Leu Ala Leu Asp His Arg Arg Pro Pro Ser
 1130 1135 1140

Leu Val Trp Ala Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ser Glu
 1145 1150 1155

Ala Thr Gly
 1160

<210> 100
 <211> 2953
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (350)..(2536)
 <223>

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<400> 100
ctcagctctg caaagagctc cccccctcc aggaaaagca cttctcccca ggcagggcgg 60
tcagtcacct cagcgcacct gcattgcacac acaccacctc acaaccacac actgcattgca 120
cacacataca ccacagccac acactgtgca tacacgcaca ccccaacaac cacataactgc 180
atgcacacac acacacctac aagctgcatg ctgcatacac aagtcataca ggagataaac 240
tcagagctccc agccccaaat agaccaccac tcttgctcag ttgctgtcat cctagacctg 300
tttcttttgc cacatttcta taattctgcca gtgtctgcaa ggagaagac atg ggg ggt 358
Met Gly Gly
1
ttt cta cct aag gca gaa ggg ccc ggg agc caa ctc cag aaa ctt ctg 406
Phe Leu Pro Lys Ala Glu Gly Pro Gly Ser Gln Leu Gln Lys Leu Leu
5 10 15
ccc tcc ttt ctg gtc aga gaa caa gac tgg gac cag cac ctg gac aag 454
Pro Ser Phe Leu Val Arg Glu Gln Asp Trp Asp Gln His Leu Asp Lys
20 25 30 35
ctt cat atg ctg cag cag aag agg att cta gag tct cca ctg ctt cga 502
Leu His Met Leu Gln Gln Lys Arg Ile Leu Glu Ser Pro Leu Leu Arg
40 45 50
gca tcc aag gaa aat gac ctg tct gtt ctt agg caa ctt cta ctg gac 550
Ala Ser Lys Glu Asn Asp Leu Ser Val Leu Arg Gln Leu Leu Leu Asp
55 60 65
tgc acc tgt gac gtt cga caa aga gga gcc ctg ggg gag acg gcg ctg 598
Cys Thr Cys Asp Val Arg Gln Arg Gly Ala Leu Gly Glu Thr Ala Leu
70 75 80
cac ata gca gcc ctc tat gac aac ttg gag gcg gcc ttg gtg ctg atg 646
His Ile Ala Ala Leu Tyr Asp Asn Leu Glu Ala Ala Leu Val Leu Met
85 90 95
gag gct gcc cca gag ctg gtc ttt gag ccc acc aca tgt gag gct ttt 694
Glu Ala Ala Pro Glu Leu Val Phe Glu Pro Thr Thr Cys Glu Ala Phe
100 105 110 115
gca ggt cag act gca ctg cac atc gct gtt gtg aac cag aat gtg aac 742
Ala Gly Gln Thr Ala Leu His Ile Ala Val Val Asn Gln Asn Val Asn
120 125 130
ctg gtg cgt gcc ctg ctc acc cgc agg gcc agt gtc tct gcc aga gcc 790
Leu Val Arg Ala Leu Leu Thr Arg Arg Ala Ser Val Ser Ala Arg Ala
135 140 145
aca ggc act gcc ttc cgc cgt agt ccc cgc aac ctc atc tac ttt ggg 838
Thr Gly Thr Ala Phe Arg Arg Ser Pro Arg Asn Leu Ile Tyr Phe Gly
150 155 160
gag cac cct ttg tcc ttt gct gcc tgt gtg aac agc gag gag atc gtg 886
Glu His Pro Leu Ser Phe Ala Ala Cys Val Asn Ser Glu Glu Ile Val
165 170 175
cgg ctg ctc att gag cat gga gct gac atc agg gcc cag gac tcc ctg 934
Arg Leu Leu Ile Glu His Gly Ala Asp Ile Arg Ala Gln Asp Ser Leu
180 185 190 195
gga aac aca gta tta cac atc ctc atc ctc cag ccc aac aaa acc ttt 982
Gly Asn Thr Val Leu His Ile Leu Ile Leu Gln Pro Asn Lys Thr Phe
200 205 210
gcc tgc cag atg tac aac ctg ctg ctg tcc tac gat gga cat ggg gac 1030
Ala Cys Gln Met Tyr Asn Leu Leu Leu Ser Tyr Asp Gly His Gly Asp
215 220 225
cac ctg cag ccc ctg gac ctt gtg ccc aat cac cag ggt ctc acc ccc 1078
His Leu Gln Pro Leu Asp Leu Val Pro Asn His Gln Gly Leu Thr Pro
230 235 240
ttc aag ctg gct gga gtg gag ggt aac act gtg atg ttc cag cac ctg 1126
Phe Lys Leu Ala Gly Val Glu Gly Asn Thr Val Met Phe Gln His Leu
245 250 255

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

atg cag aag cgg agg cac atc cag tgg acg tat gga ccc ctg acc tcc 1174
Met Gln Lys Arg Arg His Ile Gln Trp Thr Tyr Gly Pro Leu Thr Ser
260 265 270 275

att ctc tac gac ctc aca gag atc gac tcc tgg gga gag gag ctg tcc 1222
Ile Leu Tyr Asp Leu Thr Glu Ile Asp Ser Trp Gly Glu Glu Leu Ser
280 285 290

ttc ctg gag ctt gtg gtc tcc tct gat aaa cga gag gct cgc caa att 1270
Phe Leu Glu Leu Val Val Ser Ser Asp Lys Arg Glu Ala Arg Gln Ile
295 300 305

ctg gaa cag acc cca gtg aag gag ctg gtg agc ttc aag tgg aac aag 1318
Leu Glu Gln Thr Pro Val Lys Glu Leu Val Ser Phe Lys Trp Asn Lys
310 315 320

tat ggc cgg ccg tac ttc tgc atc ctg gct gcc ttg tac ctg ctc tac 1366
Tyr Gly Arg Pro Tyr Phe Cys Ile Leu Ala Ala Leu Tyr Leu Leu Tyr
325 330 335

atg atc tgc ttt acc acg tgc tgc gtc tac cgc ccc ctt aag ttt cgt 1414
Met Ile Cys Phe Thr Thr Cys Cys Val Tyr Arg Pro Leu Lys Phe Arg
340 345 350 355

ggt ggc aac cgc act cat tct cga gac atc acc atc ctc cag caa aaa 1462
Gly Gly Asn Arg Thr His Ser Arg Asp Ile Thr Ile Leu Gln Gln Lys
360 365 370

cta cta cag gag gcc tat gag aca cgt gaa gat atc atc agg ctg gtg 1510
Leu Leu Gln Glu Ala Tyr Glu Thr Arg Glu Asp Ile Ile Arg Leu Val
375 380 385

ggg gag ctg gtg agc atc gtt ggg gct gtg atc atc ctg ctc cta gag 1558
Gly Glu Leu Val Ser Ile Val Gly Ala Val Ile Ile Leu Leu Leu Glu
390 395 400

att cca gac atc ttc agg gtt ggt gcc tct cgc tat ttt gga aag acg 1606
Ile Pro Asp Ile Phe Arg Val Gly Ala Ser Arg Tyr Phe Gly Lys Thr
405 410 415

att ctt ggg ggg cca ttc cat gtc atc atc atc acc tat gcc tcc ctg 1654
Ile Leu Gly Gly Pro Phe His Val Ile Ile Ile Thr Tyr Ala Ser Leu
420 425 430 435

gtg ctg gtg acc atg gtg atg cgg ctc acc aac acc aat ggg gag gtg 1702
Val Leu Val Thr Met Val Met Arg Leu Thr Asn Thr Asn Gly Glu Val
440 445 450

gtg ccc atg tcc ttt gcc ctg gtg ctg gcc tgg tgc agt gtc atg tat 1750
Val Pro Met Ser Phe Ala Leu Val Leu Gly Trp Cys Ser Val Met Tyr
455 460 465

ttc act cga gga ttc cag atg ctg ggt ccc ttc acc atc atg atc cag 1798
Phe Thr Arg Gly Phe Gln Met Leu Gly Pro Phe Thr Ile Met Ile Gln
470 475 480

aag atg att ttt gga gac cta atg cgt ttc tgc tgg ctg atg gct gtg 1846
Lys Met Ile Phe Gly Asp Leu Met Arg Phe Cys Trp Leu Met Ala Val
485 490 495

gtc atc ttg gga ttt gcc tcc cgg ttc tat atc att ttc cag aca gag 1894
Val Ile Leu Gly Phe Ala Ser Ala Phe Tyr Ile Ile Phe Gln Thr Glu
500 505 510 515

gac cca acc agt ctg ggg caa ttc tat gac tac ccc atg gca ctg ttc 1942
Asp Pro Thr Ser Leu Gly Gln Phe Tyr Asp Tyr Pro Met Ala Leu Phe
520 525 530

acc acc ttt gag ctt ttt ctc act gtt att gat gca cct gcc aac tac 1990
Thr Thr Phe Glu Leu Phe Leu Thr Val Ile Asp Ala Pro Ala Asn Tyr
535 540 545

gac gtg gac ttg ccc ttc atg ttc agc att gtc aac ttc gcc ttc gcc 2038
Asp Val Asp Leu Pro Phe Met Phe Ser Ile Val Asn Phe Ala Phe Ala
550 555 560

atc att gcc aca ctg ctc atg ctc aac ttg ttc atc gcc atg atg ggc 2086
Ile Ile Ala Thr Leu Leu Met Leu Asn Leu Phe Ile Ala Met Met Gly

10

20

30

40

565 570 160 200 PCT FINAL.ST25
 575
 gac acc cac tgg agg gtg gcc cag gag agg gat gag ctc tgg agg gcc 2134
 Asp Thr His Trp Arg Val Ala Gln Glu Arg Asp Glu Leu Trp Arg Ala
 580 585 590 595
 cag gtc gtg gcc acc aca gtg atg ctg gag cgg aag ctg cct cgc tgc 2182
 Gln Val Val Ala Thr Val Met Leu Glu Arg Lys Leu Pro Arg Cys
 600 605 610
 ctg tgg cct cgc tcc ggg atc tgt ggg tgc gaa ttc ggg ctg ggg gac 2230
 Leu Trp Pro Arg Ser Gly Ile Cys Gly Cys Glu Phe Gly Leu Gly Asp
 615 620 625
 cgc tgg ttc ctg cgg gtt gag aac cac aat gat cag aat cct ctg cga 2278
 Arg Trp Phe Leu Arg Val Glu Asn His Asn Asp Gln Asn Pro Leu Arg
 630 635 640
 gtg ctt cgc tat gtg gaa gtg ttc aag aac tca gac aag gag gat gac 2326
 Val Leu Arg Tyr Val Glu Val Phe Lys Asn Ser Asp Lys Glu Asp Asp
 645 650 655
 cag gag cat cca tct gag aaa cag ccc tct ggg gct gag agt ggg act 2374
 Gln Glu His Pro Ser Glu Lys Gln Pro Ser Gly Ala Glu Ser Gly Thr
 660 665 670 675
 cta gcc aga gcc tct ttg gct ctt cca act tcc tcc ctg tcc cgg acc 2422
 Leu Ala Arg Ala Ser Leu Ala Leu Pro Thr Ser Ser Leu Ser Arg Thr
 680 685 690
 gcg tcc cag agc agc agt cac cga gcc tgg gag atc ctt cgt caa aac 2470
 Ala Ser Gln Ser Ser Ser His Arg Gly Trp Glu Ile Leu Arg Gln Asn
 695 700 705
 acc ctg ggg cac ttg aat ctt gga ctg aac ctt agt gag ggg gat gga 2518
 Thr Leu Gly His Leu Asn Leu Gly Leu Asn Leu Ser Glu Gly Asp Gly
 710 715 720
 gag gag gtc tac cat ttt tgattaacat cgctatcact ctgacctta 2566
 Glu Val Tyr His Phe
 725
 ctcccggttg gcctgggggc ggggacagag acggagacct ctgcctatgc aagtgtctaa 2626
 cttctgtgcc tgttaatcat gggagggtga gacagaacaa tccctaaagg gtcatgcctc 2686
 acacttcaca tcagaatttc tggcaatggg caatggtcat cgattgtctc acgtattttc 2746
 tgggctcttg caagtcaccc atctcaggaa aaaggaggtt ggcaactaaa gacatgaggc 2806
 agggatgcta gattaatgtc aggacccatt tctcttctgc cccacgcagc ccttagaaaag 2866
 tagtaagctg tgaggctatt ctggctcccc agggcttaag tgggaagagc caggcatggc 2926
 atagaggttg tggcccttct ttttttc 2953

 <210> 101
 <211> 729
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 101
 Met Gly Gly Phe Leu Pro Lys Ala Glu Gly Pro Gly Ser Gln Leu Gln
 1 5 10 15
 Lys Leu Leu Pro Ser Phe Leu Val Arg Glu Gln Asp Trp Asp Gln His
 20 25 30
 Leu Asp Lys Leu His Met Leu Gln Gln Lys Arg Ile Leu Glu Ser Pro
 35 40 45
 Leu Leu Arg Ala Ser Lys Glu Asn Asp Leu Ser Val Leu Arg Gln Leu
 50 55 60

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

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

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Arg Leu Val Gly Glu Leu Val Ser Ile Val Gly Ala Val Ile Ile Leu
385 390 395 400

Leu Leu Glu Ile Pro Asp Ile Phe Arg Val Gly Ala Ser Arg Tyr Phe
405 410 415

Gly Lys Thr Ile Leu Gly Gly Pro Phe His Val Ile Ile Ile Thr Tyr
420 425 430

Ala Ser Leu Val Leu Val Thr Met Val Met Arg Leu Thr Asn Thr Asn
435 440 445

Gly Glu Val Val Pro Met Ser Phe Ala Leu Val Leu Gly Trp Cys Ser
450 455 460

Val Met Tyr Phe Thr Arg Gly Phe Gln Met Leu Gly Pro Phe Thr Ile
465 470 475 480

Met Ile Gln Lys Met Ile Phe Gly Asp Leu Met Arg Phe Cys Trp Leu
485 490 495

Met Ala Val Val Ile Leu Gly Phe Ala Ser Ala Phe Tyr Ile Ile Phe
500 505 510

Gln Thr Glu Asp Pro Thr Ser Leu Gly Gln Phe Tyr Asp Tyr Pro Met
515 520 525

Ala Leu Phe Thr Thr Phe Glu Leu Phe Leu Thr Val Ile Asp Ala Pro
530 535 540

Ala Asn Tyr Asp Val Asp Leu Pro Phe Met Phe Ser Ile Val Asn Phe
545 550 555 560

Ala Phe Ala Ile Ile Ala Thr Leu Leu Met Leu Asn Leu Phe Ile Ala
565 570 575

Met Met Gly Asp Thr His Trp Arg Val Ala Gln Glu Arg Asp Glu Leu
580 585 590

Trp Arg Ala Gln Val Val Ala Thr Thr Val Met Leu Glu Arg Lys Leu
595 600 605

Pro Arg Cys Leu Trp Pro Arg Ser Gly Ile Cys Gly Cys Glu Phe Gly
610 615 620

Leu Gly Asp Arg Trp Phe Leu Arg Val Glu Asn His Asn Asp Gln Asn
625 630 635 640

Pro Leu Arg Val Leu Arg Tyr Val Glu Val Phe Lys Asn Ser Asp Lys
645 650 655

Glu Asp Asp Gln Glu His Pro Ser Glu Lys Gln Pro Ser Gly Ala Glu
660 665 670

Ser Gly Thr Leu Ala Arg Ala Ser Leu Ala Leu Pro Thr Ser Ser Leu
675 680 685

Ser Arg Thr Ala Ser Gln Ser Ser Ser His Arg Gly Trp Glu Ile Leu

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
700

690 695

Arg Gln Asn Thr Leu Gly His Leu Asn Leu Gly Leu Asn Leu Ser Glu
705 710 715 720

Gly Asp Gly Glu Glu Val Tyr His Phe
725

<210> 102
<211> 1545
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (130)..(438)
<223>

<400> 102
atttgtgatg ggcactggct cctggctgag gaccgacctc tcgggctctg gcaattctgc 60
accaccacca accagacgat ctgcttcaga gacctgggcc aggcccatgt gccgggctg 120
gccgtgggc atg gcc ctg gta cgc agc gtg gcc gcc ttg gcc gtg gtg gcc 171
Met Gly Leu Val Arg Ser Val Gly Ala Leu Ala Val Val Ala
1 5 10
gcc att ttt ggc ctg gag ttc ctc atg gtg tcc cag ttg tgc gag gac 219
Ala Ile Phe Gly Leu Glu Phe Leu Met Val Ser Gln Leu Cys Glu Asp
15 20 25 30
aaa cac tca cag tgc aag tgg gtc atg ggt tcc atc ctc ctc ctg gtg 267
Lys His Ser Gln Cys Lys Trp Val Met Gly Ser Ile Leu Leu Leu Val
35 40 45
tct ttc gtc ctc tcc tcc ggc ggg ctc ctg ggt ttt gtg atc ctc ctc 315
Ser Phe Val Leu Ser Ser Gly Gly Leu Leu Gly Phe Val Ile Leu Leu
50 55 60
agg aac caa gtc aca ctc atc ggc ttc acc cta atg ttt tgg tgc gaa 363
Arg Asn Gln Val Thr Leu Ile Gly Phe Thr Leu Met Phe Trp Cys Glu
65 70 75
ttc act gcc tcc ttc ctc ctc ttc ctg aac gcc atc agc ggc ctt cac 411
Phe Thr Ala Ser Phe Leu Leu Phe Leu Asn Ala Ile Ser Gly Leu His
80 85 90
atc aac agc atc acc cat ccc tgg gaa tgaccgtgga aattttaggc 458
Ile Asn Ser Ile Thr His Pro Trp Glu
95 100
ccctccagg gacatcagat tccacaagaa aatatggtca aaatgggact ttccagcat 518
gtggcctctg gtggggctgg gttggacaag gcccttgaaa cgctgacctg ttgcccata 578
acttgtgggt ggtcagccag aaatggcccg ggggcctctg cacctggctc gcagggccag 638
aggccaggag ggtgcctcag tgccaccaac tgcacaggct tagccagatg ttgattttag 698
aggaagaaaa aaacatttta aaactccttc ttgaatttcc ttccctggac tggaaatacag 758
ttggaagcac aggggtaact ggtacctgag ctactgcac agccaaggat agttcatgcc 818
tgtttcattg acacgtgctg ggaatagggc tgcagaatcc ctggggctcc cagggttgtt 878
aagaatggat cattcttcca gctaagggtc caatcagtgc ctaggacttt cttccaccag 938
ctcaaagggc cttcgtatgt atgtccctgg ctccagcttt ggtcatgccca aagaggcaga 998
gttcaggatt cctcagaat gccctgcaca cagttaggtt ccaaaccatt tgaactggtt 1058
tgccctccctg cccgttgttt aaaccttaca aacctggat aaccccatct tctagcagct 1118
ggctgtgcct ctgggagctc tgccctatcag aaccttaact taaggtgggt ttccttccga 1178
gaagagttct tgagcaagct ctcccaggag ggcaccctg actgctaata cacagccctc 1238

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

cccaaggccc gtgtgtgcat gtgtctgtct tttgtgaggg ttagacagcc tcagggcacc 1298
 atttttaatc ccagaacaca ttccaagag cagctatcta gacctgctgg actctgcagg 1358
 ggggtgagggg gaacagcgag agcttgggta atgattaaca cccatgctgg ggatgcatgg 1418
 aggtgaaggg ggccaggaac cagtggagat ttccatcctt gccagcacgt ctgtacttct 1478
 gttcattaaa gtgctccctt tctagtcgat gtgtcactgc tgtatcatac ttttatgcta 1538
 cacaacc 1545

<210> 103
 <211> 103
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 103
 Met Gly Leu Val Arg Ser Val Gly Ala Leu Ala Val Val Ala Ala Ile
 1 5 10 15

Phe Gly Leu Glu Phe Leu Met Val Ser Gln Leu Cys Glu Asp Lys His
 20 25 30

Ser Gln Cys Lys Trp Val Met Gly Ser Ile Leu Leu Leu Val Ser Phe
 35 40 45

Val Leu Ser Ser Gly Gly Leu Leu Gly Phe Val Ile Leu Leu Arg Asn
 50 55 60

Gln Val Thr Leu Ile Gly Phe Thr Leu Met Phe Trp Cys Glu Phe Thr
 65 70 75 80

20

Ala Ser Phe Leu Leu Phe Leu Asn Ala Ile Ser Gly Leu His Ile Asn
 85 90 95

Ser Ile Thr His Pro Trp Glu
 100

<210> 104
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 104
 gcgcttcgg acctgtatct ccac 24

<210> 105
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30

<400> 105
 caagctctgg gtctcgggca gaag 24

<210> 106
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 106
 aaagagctc taaagaaggg ttccagacta ccaggagctc actggaaata 50

<210> 107
 <211> 24
 <212> DNA

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<213> Homo sapiens

<400> 107

accatcctgc aaacttgat gggc

24

<210> 108

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 108

aaggagcgg aagacagga gagg

24

<210> 109

<211> 50

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 109

gctttatgta tatgaaaacc ctgtttatct ggcctagaa ctgtctttgc

50

<210> 110

<211> 50

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 110

agtgatagtt ttaaatggga gggaataaag tctgcaaaat ttcccatat

50

<210> 111

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 111

gagtcctcct gtgcgtttgg gctg

24

<210> 112

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 112

aagtgtaaag catgccccgc ctga

24

<210> 113

<211> 50

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 113

agtcccagct taaaaaagag acagacagac agagagagag agagacagag

50

<210> 114

<211> 50

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 114

ttagtgattt aaaaaaatgt gaagaagaga ggtcaaggc agtaaaagga

50

<210> 115

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 115

gttcgctatg ctgccacggt catc

24

<210> 116

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 116
 agtcctggca gtcctggcat tgtg 24

<210> 117
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 117
 gatacaaata attaaaagcc cagggttaagg taaatatatt aaagaccaag 50

<210> 118
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 118
 atctcacgaa ttaaaaaatgc tgagggtggta aattgttatc aattctatgt 50

<210> 119
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 119
 caggattacg cacaaacggc atgg 24

<210> 120
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 120
 tgggaggcag agatagcaga gccc 24

<210> 121
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 121
 ctagactatt taaaaaaacc cctgggttgc acagtggctc aagcctgtaa 50

<210> 122
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 122
 ctgggtcctgg gcaccctgat aagc 24

<210> 123
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 123
 cccagggtctg gttgcagtgc tctc 24

<210> 124
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 124
 agctgtcttc attaaaagtg acctggagtg agatggattc ttctgcctat 50

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<210> 125		
<211> 50		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 125		
ccaattcttc tgaaaaacgg gagtcactgt gggcaccatc acgcccgggt	50	
<210> 126		
<211> 24		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 126		
ctgaggtgtc cctcccaagc aggt	24	10
<210> 127		
<211> 24		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 127		
tacggccgag aagcactgga gatg	24	
<210> 128		
<211> 50		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 128		
taaacaaata cataaatgag gcagttacta gtatggtaa ctgctaggaa	50	
<210> 129		
<211> 50		20
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 129		
actaaaaata taaaaatcag ccaggcctgg tggcacatgt ctgtaatctc	50	
<210> 130		
<211> 50		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 130		
gggatgcatt ataaatgcaa ccagccagag ggcccctggc ttcagaacct	50	
<210> 131		
<211> 27		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		30
<400> 131		
gtcacctcag cgatctcaac gataggg	27	
<210> 132		
<211> 28		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 132		
tggagcagga acaggatata ggtcaggg	28	
<210> 133		
<211> 50		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 133		40

16U 200 PCT FINAL.ST25

atataccttg tttaaaagag ggggtattatc acaataaaac aaggaaagct 50

<210> 134
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 134
 acccctactt ttaaaggcct tgacaaacag tgctaaagtt ctcaccttaa 50

<210> 135
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 135 10
 ggggtgggaag gaagcagggga agag 24

<210> 136
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 136 24
 ccagctagtt catgcttggc gcag 24

<210> 137
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 137 50
 ttattgggca taaaaaatatg aagagaggtc ccagagagtc cctaggttct 20

<210> 138
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 138 30
 ctgttgggaa tcttcagcca gatctcacac

<210> 139
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 139 24
 atggaggttt ctgcacgctc agca

<210> 140
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 140 50
 aagcaatttg ttaaaaactg gcattacttt actcttatgc ttctctgtgc

<210> 141
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 141 50
 accttaattt tataaagaag gttcacatca agaaattcca agtgagggtc

<210> 142
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens 40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<400> 142
gggccacttc cacagacagg aagc 24

<210> 143
<211> 33
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 143
tggcctgaga ggtagattcc acatagtagt cgt 33

<210> 144
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 144
aaggcttctt caaaaaaagc gggcttggtc tgggccagaa aatcagagtg 50

<210> 145
<211> 31
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 145
ctcctttctg gtcagagaac aagactggga c 31

<210> 146
<211> 27
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 146
gtgatgtctc gagaatgagt gcggttg 27

<210> 147
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 147
cagcgaggca gaaaaatgtc ccacaagttg agccctcccc actccagtg 50

<210> 148
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 148
taatatataaa tatataaaat agtqcaacat tacttattcc tcctgggtgtt 50

<210> 149
<211> 27
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 149
gcagatgacc cgacctgact gttcttc 27

<210> 150
<211> 27
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 150
tggctgtgca gctagctcag gtaccag 27

<210> 151
<211> 50

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

<212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 151
 gccagagaggt ttaaatgaag ccctactttg gggcaggagc gggaggaaac 50

<210> 152
 <211> 945
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(945)
 <223>

<400> 152
 atg ggt gta aaa aac cat tcc aca gtg act gag ttt ctt ctt tca gga 48
 Met Gly Val Lys Asn His Ser Thr Val Thr Glu Phe Leu Leu Ser Gly
 1 5 10 15
 tta act gaa caa gca gag ctt cag ctg ccc ctc ttc tgc ctc ttc tta 96
 Leu Thr Glu Gln Ala Glu Leu Gln Leu Pro Leu Phe Cys Leu Phe Leu
 20 25 30
 gga att tac aca gtt act gtg gtg gga aac ctc agc atg atc tca att 144
 Gly Ile Tyr Thr Val Thr Val Val Gly Asn Leu Ser Met Ile Ser Ile
 35 40 45
 att agg ctg aat cgt caa ctt cat acc ccc atg tac tat ttc ctg agt 192
 Ile Arg Leu Asn Arg Gln Leu His Thr Pro Met Tyr Tyr Phe Leu Ser
 50 55 60
 agt ttg tct ttt tta gat ttc tgc tat tct tct gtc att acc cct aaa 240
 Ser Leu Ser Phe Leu Asp Phe Cys Tyr Ser Ser Val Ile Thr Pro Lys
 65 70 75 80
 atg cta tca ggg ttt tta tgc aga gat aga tcc atc tcc tat tct gga 288
 Met Leu Ser Gly Phe Leu Cys Arg Asp Arg Ser Ile Ser Tyr Ser Gly
 85 90 95
 tgc atg att cag ctg ttt ttt ttc tgt gtt tgt gtt att tct gaa tgc 336
 Cys Met Ile Gln Leu Phe Phe Phe Cys Val Cys Val Ile Ser Glu Cys
 100 105 110
 tac atg ctg gca gcc atg gcc tgc gat cgc tac gtg gcc atc tgc agc 384
 Tyr Met Leu Ala Ala Met Ala Cys Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Ser
 115 120 125
 cca ctg ctc tac agg gtc atc atg tcc cct agg gtc tgt tct ctg ctg 432
 Pro Leu Leu Tyr Arg Val Ile Met Ser Pro Arg Val Cys Ser Leu Leu
 130 135 140
 gtg gct gct gtc ttc tca gta ggt ttc act gat gct gtg atc cat gga 480
 Val Ala Ala Val Phe Ser Val Gly Phe Thr Asp Ala Val Ile His Gly
 145 150 155 160
 ggt tgt ata ctc agg ttg tct ttc tgt gga tca aac atc att aaa cat 528
 Gly Cys Ile Leu Arg Leu Ser Phe Cys Gly Ser Asn Ile Ile Lys His
 165 170 175
 tat ttc tgt gac att gtc cct ctt att aaa ctc tcc tgc tcc agc act 576
 Tyr Phe Cys Asp Ile Val Pro Leu Ile Lys Leu Ser Cys Ser Ser Thr
 180 185 190
 tat att gat gag ctt ttg att ttt gtc att ggt gga ttt aac atg gtg 624
 Tyr Ile Asp Glu Leu Leu Ile Phe Val Ile Gly Gly Phe Asn Met Val
 195 200 205
 gcc aca agc cta aca atc att att tca tat gct ttt atc ctc acc agc 672
 Ala Thr Ser Leu Thr Ile Ile Ile Ser Tyr Ala Phe Ile Leu Thr Ser
 210 215 220
 atc ctg cgc atc cac tct aaa aag ggc agg tgc aaa gcg ttt agc acc 720
 Ile Leu Arg Ile His Ser Lys Lys Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ser Thr
 225 230 235 240
 tgt agc tcc cac ctg aca gct gtt ctt atg ttt tat ggg tct ctg atg 768

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25
 Cys Ser Ser His Leu Thr Ala Val Leu Met Phe Tyr Gly Ser Leu Met
 245 250 255
 tcc atg tat ctc aaa cct gct tct agc agt tca ctc acc cag gag aaa 816
 Ser Met Tyr Leu Lys Pro Ala Ser Ser Ser Ser Leu Thr Gln Glu Lys
 260 265 270
 gta tcc tca gta ttt tat acc act gtg att ctc atg ttg aat ccc ttg 864
 Val Ser Ser Val Phe Tyr Thr Thr Val Ile Leu Met Leu Asn Pro Leu
 275 280 285
 ata tat agt ctg agg aac aat gaa gta aga aat gct ctg atg aaa ctt 912
 Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Asn Glu Val Arg Asn Ala Leu Met Lys Leu
 290 295 300
 tta aga aga aaa ata tct tta tct cca gga taa 945
 Leu Arg Arg Lys Ile Ser Leu Ser Pro Gly
 305 310

10

<210> 153
 <211> 314
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 153

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

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Ala Thr Ser Leu Thr Ile Ile Ile Ser Tyr Ala Phe Ile Leu Thr Ser
 210 215 220

Ile Leu Arg Ile His Ser Lys Lys Gly Arg Cys Lys Ala Phe Ser Thr
 225 230 235 240

Cys Ser Ser His Leu Thr Ala Val Leu Met Phe Tyr Gly Ser Leu Met
 245 250 255

Ser Met Tyr Leu Lys Pro Ala Ser Ser Ser Ser Leu Thr Gln Glu Lys
 260 265 270

Val Ser Ser Val Phe Tyr Thr Thr Val Ile Leu Met Leu Asn Pro Leu
 275 280 285

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

Leu Arg Arg Lys Ile Ser Leu Ser Pro Gly
 305 310

<210> 154
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 154
 ctgtgatcca tggaggttgt atactcaggt tgtc 34

<210> 155
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 155
 tcatcagagc atttcttact tcattgttcc tcagac 36

<210> 156
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 156
 caggagaatt aatataaga gtggtcagtg tgtttgtaac actcaggaca 50

<210> 157
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 157
 aaaacatgct ttaaaaaacc catgatatta aagacaaaaa actgagcata 50

<210> 158
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 158
 atgaacagct tattaaatag ccaggtagct gggcagaatg agaaaaatgca 50

<210> 159
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 159

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
gcccacact aaataaaggg tcagctttct cagagataag gccatgattg 50

<210> 160
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 160
tgctataaaa tgtttttaaa aagtgtgaag ttggcctatc accaagtaag 50

<210> 161
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 161
taaatattgt atttatatag tccttcagga ggactgaggc atcctccagt 50

<210> 162
<211> 957
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(957)
<223>

<400> 162
atg aat cca gca aat cat tcc cag gtg gca gga ttt gtt cta ctg ggg 48
Met Asn Pro Ala Asn His Ser Gln Val Ala Gly Phe Val Leu Leu Gly
1 5 10 15

ctc tct cag gtt tgg gag ctt cgg ttt gtt ttc ttc act gtt ttc tct 96
Leu Ser Gln Val Trp Glu Leu Arg Phe Val Phe Phe Thr Val Phe Ser
20 25 30

gct gtg tat ttt atg act gta gtg gga aac ctt ctt att gtg gtc ata 144
Ala Val Tyr Phe Met Thr Val Val Gly Asn Leu Leu Ile Val Val Ile
35 40 45

gtg acc tcc gac cca cac ctg cac aca acc atg tat ttt ctc ttg ggc 192
Val Thr Ser Asp Pro His Leu His Thr Thr Met Tyr Phe Leu Leu Gly
50 55 60

aat ctt tct ttc ctg gac ttt tgc tac tct tcc atc aca gca cct agg 240
Asn Leu Ser Phe Leu Asp Phe Cys Tyr Ser Ser Ile Thr Ala Pro Arg
65 70 75 80

atg ctg gtt gac ttg ctc tca ggc aac cct acc att tcc ttt ggt gga 288
Met Leu Val Asp Leu Leu Ser Gly Asn Pro Thr Ile Ser Phe Gly Gly
85 90 95

tgc ctg act caa ctc ttc ttc ttc cac ttc att gga ggc atc aag atc 336
Cys Leu Thr Gln Leu Phe Phe Phe His Phe Ile Gly Gly Ile Lys Ile
100 105 110

ttc ctg ctg act gtc atg gcg tat gac cgc tac att gcc att tcc cag 384
Phe Leu Leu Thr Val Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Ile Ala Ile Ser Gln
115 120 125

ccc ctg cac tac acg ctc att atg aat cag act gtc tgt gca ctc ctt 432
Pro Leu His Tyr Thr Leu Ile Met Asn Gln Thr Val Cys Ala Leu Leu
130 135 140

atg gca gcc tcc tgg gtg ggg ggc ttc atc cac tcc ata gta cag att 480
Met Ala Ala Ser Trp Val Gly Gly Phe Ile His Ser Ile Val Gln Ile
145 150 155 160

gca ttg act atc cag ctg cca ttc tgt ggg cct gac aag ctg gac aac 528
Ala Leu Thr Ile Gln Leu Pro Phe Cys Gly Pro Asp Lys Leu Asp Asn
165 170 175

ttt tat tgt gat gtg cct cag ctg atc aaa ttg gcc tgc aca gat acc 576
Phe Tyr Cys Asp Val Pro Gln Leu Ile Lys Leu Ala Cys Thr Asp Thr
180 185 190

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

ttt gtc tta gag ctt tta atg gtg tct aac aat gcc ctg gtg acc ctg 624
 Phe Val Leu Glu Leu Leu Met Val Ser Asn Asn Gly Leu Val Thr Leu
 195 200 205
 atg tgt ttt ctg gtg ctt ctg gga tgg tac aca gca ctg cta gtc atg 672
 Met Cys Phe Leu Val Leu Leu Gly Ser Tyr Thr Ala Leu Leu Val Met
 210 215 220
 ctc cga agc cac tca cgg gag ggc cgc agc aag gcc ctg tct acc tgt 720
 Leu Arg Ser His Ser Arg Glu Gly Arg Ser Lys Ala Leu Ser Thr Cys
 225 230 235 240
 gcc tct cac att gct gtg gtg acc tta atc ttt gtg cct tgc atc tac 768
 Ala Ser His Ile Ala Val Val Thr Leu Ile Phe Val Pro Cys Ile Tyr
 245 250 255
 gtc tat aca agg cct ttt cgg aca ttc ccc atg gac aag gcc gtc tct 816
 Val Tyr Thr Arg Pro Phe Arg Thr Phe Pro Met Asp Lys Ala Val Ser
 260 265 270
 gtg cta tac aca att gtc acc ccc atg ctg aat cct gcc atc tat acc 864
 Val Leu Tyr Thr Ile Val Thr Pro Met Leu Asn Pro Ala Ile Tyr Thr
 275 280 285
 ctg aga aac aag gaa gtg atc atg gcc atg aag aag ctg tgg agg agg 912
 Leu Arg Asn Lys Glu Val Ile Met Ala Met Lys Lys Leu Trp Arg Arg
 290 295 300
 aaa aag gac cct att ggt ccc ctg gag cac aga ccc tta cat tag 957
 Lys Lys Asp Pro Ile Gly Pro Leu Glu His Arg Pro Leu His
 305 310 315

<210> 163
 <211> 318
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 163

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

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Ala Leu Thr Ile Gln Leu Pro Phe Cys Gly Pro Asp Lys Leu Asp Asn
 165 170 175

Phe Tyr Cys Asp Val Pro Gln Leu Ile Lys Leu Ala Cys Thr Asp Thr
 180 185 190

Phe Val Leu Glu Leu Leu Met Val Ser Asn Asn Gly Leu Val Thr Leu
 195 200 205

Met Cys Phe Leu Val Leu Leu Gly Ser Tyr Thr Ala Leu Leu Val Met
 210 215 220

Leu Arg Ser His Ser Arg Glu Gly Arg Ser Lys Ala Leu Ser Thr Cys
 225 230 235 240

Ala Ser His Ile Ala Val Val Thr Leu Ile Phe Val Pro Cys Ile Tyr
 245 250 255

Val Tyr Thr Arg Pro Phe Arg Thr Phe Pro Met Asp Lys Ala Val Ser
 260 265 270

Val Leu Tyr Thr Ile Val Thr Pro Met Leu Asn Pro Ala Ile Tyr Thr
 275 280 285

Leu Arg Asn Lys Glu Val Ile Met Ala Met Lys Lys Leu Trp Arg Arg
 290 295 300

Lys Lys Asp Pro Ile Gly Pro Leu Glu His Arg Pro Leu His
 305 310 315

<210> 164
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 164
 gaatccagca aatcattccc aggtgg

26

<210> 165
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 165
 ctaatgtaag ggtctgtgct ccaggggac

29

<210> 166
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 166
 cactaccctt ttaaagtgcg gggggcagtg attttttttc tttttttttt

50

<210> 167
 <211> 972
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(972)
 <223>

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

<400> 167

atg aac cct gaa aac tgg act cag gta aca agc ttt gtc ctt ctg ggt 48
Met Asn Pro Glu Asn Trp Thr Gln Val Thr Ser Phe Val Leu Leu Gly
1 5 10 15

ttc ccc agt agc cac ctc ata cag ttc ctg gtg ttc ctg ggg tta atg 96
Phe Pro Ser Ser His Leu Ile Gln Phe Leu Val Phe Leu Gly Leu Met
20 25 30

gtg acc tac att gta aca gcc aca ggc aag ctg cta att att gtg ctc 144
Val Thr Tyr Ile Val Thr Ala Thr Gly Lys Leu Leu Ile Ile Val Leu
35 40 45

agc tgg ata gac caa cgc ctg cac ata cag atg tac ttc ttc ctg cgg 192
Ser Trp Ile Asp Gln Arg Leu His Ile Gln Met Tyr Phe Phe Leu Arg
50 55 60

aat ttc tcc ttc ctg gag ctg ttg ctg gta act gtt gtg gtt ccc aag 240
Asn Phe Ser Phe Leu Glu Leu Leu Leu Val Thr Val Val Val Pro Lys
65 70 75 80

atg ctt gtc gtc atc ctc acg ggg gat cac acc atc tca ttt gtc agc 288
Met Leu Val Val Ile Leu Thr Gly Asp His Thr Ile Ser Phe Val Ser
85 90 95

tgc atc atc cag tcc tac ctc tac ttc ttt cta ggc acc act gac ttc 336
Cys Ile Ile Gln Ser Tyr Leu Tyr Phe Phe Leu Gly Thr Thr Asp Phe
100 105 110

ttc ctc ttg gcc gtc atg tct ctg gat cgt tac ctg gca atc tgc cga 384
Phe Leu Leu Ala Val Met Ser Leu Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Cys Arg
115 120 125

cca ctc cgc tat gag acc ctg atg aat ggc cat gtc tgt tcc caa cta 432
Pro Leu Arg Tyr Glu Thr Leu Met Asn Gly His Val Cys Ser Gln Leu
130 135 140

gtg ctg gcc tcc tgg cta gct gga ttc ctc tgg gtc ctt tgc ccc act 480
Val Leu Ala Ser Trp Leu Ala Gly Phe Leu Trp Val Leu Cys Pro Thr
145 150 155 160

gtc ctc atg gcc agc ctg cct ttc tgt ggc ccc aat ggt att gac cac 528
Val Leu Met Ala Ser Leu Pro Phe Cys Gly Pro Asn Gly Ile Asp His
165 170 175

ttc ttt cgt gac agt tgg ccc ttg ctc agg ctt tct tgt ggg gac acc 576
Phe Phe Arg Asp Ser Trp Pro Leu Leu Arg Leu Ser Cys Gly Asp Thr
180 185 190

cac ctg ctg aaa ctg gtg gct ttc atg ctc tct acg ttg gtg tta ctg 624
His Leu Leu Lys Leu Val Ala Phe Met Leu Ser Thr Leu Val Leu Leu
195 200 205

ggc tca ctg gct ctg acc tca gtt tcc tat gcc tgc att ctt gcc act 672
Gly Ser Leu Ala Leu Thr Ser Val Ser Tyr Ala Cys Ile Leu Ala Thr
210 215 220

gtt ctc agg gcc cct aca gct gct gag cga agg aaa gcg ttt tcc act 720
Val Leu Arg Ala Pro Thr Ala Ala Glu Arg Arg Lys Ala Phe Ser Thr
225 230 235 240

tgc gcc tgg cat ctt aca gtg gtg gtc atc atc tat ggc agt tcc atc 768
Cys Ala Ser His Leu Thr Val Val Val Ile Ile Tyr Gly Ser Ser Ile
245 250 255

ttt ctc tac att cgt atg tca gag gct cag tcc aaa ctg ctc aac aaa 816
Phe Leu Tyr Ile Arg Met Ser Glu Ala Gln Ser Lys Leu Leu Asn Lys
260 265 270

ggg gcc tcc gtc ctg agc tgc atc atc aca ccc ctc ttg aac cca ttc 864
Gly Ala Ser Val Leu Ser Cys Ile Ile Thr Pro Leu Leu Asn Pro Phe
275 280 285

atc ttc act ctc cgc aat gac aag gtg cag caa gca ctg aga gaa gcc 912
Ile Phe Thr Leu Arg Asn Asp Lys Val Gln Gln Ala Leu Arg Glu Ala
290 295 300

ttg ggg tgg ccc agg ctc act gct gtg atg aaa ctg agg gtc aca agt 960
Leu Gly Trp Pro Arg Leu Thr Ala Val Met Lys Leu Arg Val Thr Ser

10

20

30

40

```

305                               310                               16U 200 PCT FINAL.ST25
                               315                               320
caa agg aaa tga
Gln Arg Lys

<210> 168
<211> 323
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 168

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

```

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

260 265 270

Gly Ala Ser Val Leu Ser Cys Ile Ile Thr Pro Leu Leu Asn Pro Phe
275 280 285

Ile Phe Thr Leu Arg Asn Asp Lys Val Gln Gln Ala Leu Arg Glu Ala
290 295 300

Leu Gly Trp Pro Arg Leu Thr Ala Val Met Lys Leu Arg Val Thr Ser
305 310 315 320

Gln Arg Lys

<210> 169
<211> 25
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 169
tgtgctcagc tggatagacc aacgc 25

<210> 170
<211> 30
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 170
ctgagaacag tggcaagaat gcaggcatag 30

<210> 171
<211> 450
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(450)
<223>

<400> 171
atg gac ctt ccc cat gtc cca gct ctg gac gcc cca ctc ttt gga gtc 48
Met Asp Leu Pro His Val Pro Ala Leu Asp Ala Pro Leu Phe Gly Val
1 5 10 15

ttc ctg gtg gtt tat gtg ctt act gtg ctg ggg aac ctc ctc atc ctg 96
Phe Leu Val Val Tyr Val Leu Thr Val Leu Gly Asn Leu Leu Ile Leu
20 25 30

ctg gtg atc agg gtg tac tct cac ctc cac acc ccc aag tac tac ttc 144
Leu Val Ile Arg Val Tyr Ser His Leu His Thr Pro Lys Tyr Tyr Phe
35 40 45

ctc acc aat ctg tcc ttc att gac ttg tgg ttc ttc act gtc atg gtg 192
Leu Thr Asn Leu Ser Phe Ile Asp Leu Trp Phe Phe Thr Val Met Val
50 55 60

ccc aaa atg ccg agg acc ttg ttg tcc ctg tgt ggc aag gct gtg tcc 240
Pro Lys Met Pro Arg Thr Leu Leu Ser Leu Cys Gly Lys Ala Val Ser
65 70 75 80

ttc cac agt tgt atg acc caa ctc tat ttc ttc tac ttc ctg ggg agc 288
Phe His Ser Cys Met Thr Gln Leu Tyr Phe Phe Tyr Phe Leu Gly Ser
85 90 95

acc gag tgt ttg ctc tac acg gtc atg tcc tat gat cgc tat aga gga 336
Thr Glu Cys Leu Leu Tyr Thr Val Met Ser Tyr Asp Arg Tyr Arg Gly
100 105 110

aat act cag cac ttc cca ggt agt gaa aac act ccc cac gaa gtg agc 384
Asn Thr Gln His Phe Pro Gly Ser Glu Asn Thr Pro His Glu Val Ser
115 120 125

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

caa atg cta gtg gcc cgg ggg gca cac ggg ctc cca ctc atc atc ctg 432
 Gln Met Leu Val Ala Arg Gly Ala His Gly Leu Pro Leu Ile Ile Leu
 130 135 140

gca gat ctg agt ggg taa 450
 Ala Asp Leu Ser Gly
 145

<210> 172
 <211> 149
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 172

Met Asp Leu Pro His Val Pro Ala Leu Asp Ala Pro Leu Phe Gly Val 10
 1 5 10 15

Phe Leu Val Val Tyr Val Leu Thr Val Leu Gly Asn Leu Leu Ile Leu 20
 20 25 30

Leu Val Ile Arg Val Tyr Ser His Leu His Thr Pro Lys Tyr Tyr Phe 35
 35 40 45

Leu Thr Asn Leu Ser Phe Ile Asp Leu Trp Phe Phe Thr Val Met Val 50
 50 55 60

Pro Lys Met Pro Arg Thr Leu Leu Ser Leu Cys Gly Lys Ala Val Ser 65
 65 70 75 80

Phe His Ser Cys Met Thr Gln Leu Tyr Phe Phe Tyr Phe Leu Gly Ser 85
 85 90 95

Thr Glu Cys Leu Leu Tyr Thr Val Met Ser Tyr Asp Arg Tyr Arg Gly 100
 100 105 110

Asn Thr Gln His Phe Pro Gly Ser Glu Asn Thr Pro His Glu Val Ser 115
 115 120 125

Gln Met Leu Val Ala Arg Gly Ala His Gly Leu Pro Leu Ile Ile Leu 130
 130 135 140

Ala Asp Leu Ser Gly
 145

<210> 173
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 173
 agctctggac gcccaactct ttg 23

<210> 174
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 174
 acccaactcag atctgccagg atgatga 27

<210> 175
 <211> 936
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(936)

<223>

<400> 175

atg tcc aac gcc agc ctc gtg aca gca ttc atc ctc aca ggc ctt ccc 48
 Met Ser Asn Ala Ser Leu Val Thr Ala Phe Ile Leu Thr Gly Leu Pro
 1 5 10 15

cat gcc cca ggg ctg gac gcc ctc ctc ttt gga atc ttc ctg gtg gtt 96
 His Ala Pro Gly Leu Asp Ala Leu Phe Gly Ile Phe Leu Val Val
 20 25 30

tac gtg ctc act gtg ctg ggg aac ctc ctc atc ctg ctg gtg atc agg 144
 Tyr Val Leu Thr Val Leu Gly Asn Leu Leu Ile Leu Val Ile Arg
 35 40 45

gtg gat tct cac ctc cac acc ccc atg tac tac ttc ctc acc aac ctg 192
 Val Asp Ser His Leu His Thr Pro Met Tyr Tyr Phe Leu Thr Asn Leu
 50 55 60

tcc ttc att gac atg tgg ttc tcc act gtc acg gtg ccc aaa atg ctg 240
 Ser Phe Ile Asp Met Trp Phe Ser Thr Val Thr Val Pro Lys Met Leu
 65 70 75 80

atg acc ttg gtg tcc cca agc gcc agg gct atc tcc ttc cac agc tgc 288
 Met Thr Leu Val Ser Pro Ser Gly Arg Ala Ile Ser Phe His Ser Cys
 85 90 95

gtg gct cag ctc tat ttt ttc cac ttc ctg ggg agc acc gag tgt ttc 336
 Val Ala Gln Leu Tyr Phe Phe His Phe Leu Gly Ser Thr Glu Cys Phe
 100 105 110

ctc tac aca gtc atg tcc tat gat cgc tac ttg gcc atc agt tac ccg 384
 Leu Tyr Thr Val Met Ser Tyr Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Ser Tyr Pro
 115 120 125

ctc agg tac acc agc atg atg agt ggg agc agg tgt gcc ctc ctg gcc 432
 Leu Arg Tyr Thr Ser Met Met Ser Gly Ser Arg Cys Ala Leu Leu Ala
 130 135 140

acc gcc act tgg ctc agt ggc tct ctg cac tct gct gtc cag acc ata 480
 Thr Gly Thr Trp Leu Ser Gly Ser Leu His Ser Ala Val Gln Thr Ile
 145 150 155 160

ttg act ttc cat ttg ccc tac tgt gga ccc aac cag atc cag cac tac 528
 Leu Thr Phe His Leu Pro Tyr Cys Gly Pro Asn Gln Ile Gln His Tyr
 165 170 175

ttc tgt gac gca ccg ccc atc ctg aaa ctg gcc tgt gca gac acc tca 576
 Phe Cys Asp Ala Pro Pro Ile Leu Lys Leu Ala Cys Ala Asp Thr Ser
 180 185 190

gcc aac gtg atg gtc atc ttt gtg gac att ggg ata gtg gcc tca gcc 624
 Ala Asn Val Met Val Ile Phe Val Asp Ile Gly Ile Val Ala Ser Gly
 195 200 205

tgc ttt gtc ctg ata gtg ctg tcc tat gtg tcc atc gtc tgt tcc atc 672
 Cys Phe Val Leu Ile Val Leu Ser Tyr Val Ser Ile Val Cys Ser Ile
 210 215 220

ctg cgg atc cgc acc tca gat ggg agg cgc aga gcc ttt cag acc tgt 720
 Leu Arg Ile Arg Thr Ser Asp Gly Arg Arg Arg Ala Phe Gln Thr Cys
 225 230 235 240

gcc tcc cac tgt att gtg gtc ctt tgc ttc ttt gtt ccc tgt gtt gtc 768
 Ala Ser His Cys Ile Val Val Leu Cys Phe Phe Val Pro Cys Val Val
 245 250 255

att tat ctg agg cca gcc tcc atg gat gcc atg gat gga gtt gtg gcc 816
 Ile Tyr Leu Arg Pro Gly Ser Met Asp Ala Met Asp Gly Val Val Ala
 260 265 270

att ttc tac act gtg ctg acg ccc ctt ctc aac cct gtt gtg tac acc 864
 Ile Phe Tyr Thr Val Leu Thr Pro Leu Leu Asn Pro Val Val Tyr Thr
 275 280 285

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25
 ctg aga aac aag gag gtg aag aaa gct gtg ttg aaa ctt aga gac aaa 912
 Leu Arg Asn Lys Glu Val Lys Lys Ala Val Leu Lys Leu Arg Asp Lys
 290 295 300

gta gca cat cct cag agg aaa taa 936
 Val Ala His Pro Gln Arg Lys
 305 310

<210> 176
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 176

Met Ser Asn Ala Ser Leu Val Thr Ala Phe Ile Leu Thr Gly Leu Pro
 1 5 10 15

His Ala Pro Gly Leu Asp Ala Leu Leu Phe Gly Ile Phe Leu Val Val
 20 25 30

Tyr Val Leu Thr Val Leu Gly Asn Leu Leu Ile Leu Leu Val Ile Arg
 35 40 45

Val Asp Ser His Leu His Thr Pro Met Tyr Tyr Phe Leu Thr Asn Leu
 50 55 60

Ser Phe Ile Asp Met Trp Phe Ser Thr Val Thr Val Pro Lys Met Leu
 65 70 75 80

Met Thr Leu Val Ser Pro Ser Gly Arg Ala Ile Ser Phe His Ser Cys
 85 90 95

Val Ala Gln Leu Tyr Phe Phe His Phe Leu Gly Ser Thr Glu Cys Phe
 100 105 110

Leu Tyr Thr Val Met Ser Tyr Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Ser Tyr Pro
 115 120 125

Leu Arg Tyr Thr Ser Met Met Ser Gly Ser Arg Cys Ala Leu Leu Ala
 130 135 140

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

Leu Thr Phe His Leu Pro Tyr Cys Gly Pro Asn Gln Ile Gln His Tyr
 165 170 175

Phe Cys Asp Ala Pro Pro Ile Leu Lys Leu Ala Cys Ala Asp Thr Ser
 180 185 190

Ala Asn Val Met Val Ile Phe Val Asp Ile Gly Ile Val Ala Ser Gly
 195 200 205

Cys Phe Val Leu Ile Val Leu Ser Tyr Val Ser Ile Val Cys Ser Ile
 210 215 220

Leu Arg Ile Arg Thr Ser Asp Gly Arg Arg Arg Ala Phe Gln Thr Cys
 225 230 235 240

Ala Ser His Cys Ile Val Val Leu Cys Phe Phe Val Pro Cys Val Val
 245 250 255

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Ile Tyr Leu Arg Pro Gly Ser Met Asp Ala Met Asp Gly Val Val Ala
260 265 270

Ile Phe Tyr Thr Val Leu Thr Pro Leu Leu Asn Pro Val Val Tyr Thr
275 280 285

Leu Arg Asn Lys Glu Val Lys Lys Ala Val Leu Lys Leu Arg Asp Lys
290 295 300

Val Ala His Pro Gln Arg Lys
305 310

<210> 177
<211> 29
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 177
caaccagatc cagcactact tctgtgacg 29

<210> 178
<211> 33
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 178
ttatttcctc tgaggatgtg ctactttgtc tct 33

<210> 179
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 179
taggagaagc cctttaaag caggcaatag taaggacatc agtaacaata 50

<210> 180
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 180
gctgggtgct ctttatatcc ccagaggag agagaccaag ggtgagaaga 50

<210> 181
<211> 921
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(921)
<223>

<400> 181
atg gtg act gag ttt ctt ctt ctc ggc ttc tcc cac ctg gcc gac ctc 48
Met Val Thr Glu Phe Leu Leu Leu Gly Phe Ser His Leu Ala Asp Leu
1 5 10 15

cag ggc ttg ctc ttc tct gtc ttt ctc act atc tac ctg ctg acc gtg 96
Gln Gly Leu Leu Phe Ser Val Phe Leu Thr Ile Tyr Leu Leu Thr Val
20 25 30

gca ggc aat ttc ctc att gtg gtg ctg gtc tcc act gat gct gcc ctc 144
Ala Gly Asn Phe Leu Ile Val Val Leu Val Ser Thr Asp Ala Ala Leu
35 40 45

cag tcc cct atg tac ttc ttc ctg cgc acc ctc tcg gcc ttg gag att 192
Gln Ser Pro Met Tyr Phe Phe Leu Arg Thr Leu Ser Ala Leu Glu Ile
50 55 60

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

ggc tat acg tct gtc acg gtc ccc ctg cta ctt cac cac ctc ctt act 240
 Gly Tyr Thr Ser Val Thr Val Pro Leu Leu Leu His His Leu Leu Thr
 65 70 75 80

ggc cgg cgc cac atc tct cgc tct gga tgt gct ctc cag atg ttc ttc 288
 Gly Arg Arg His Ile Ser Arg Ser Gly Cys Ala Leu Gln Met Phe Phe
 85 90 95

ttc ctc ttc ttt ggc gcc acg gag tgc tgc ctc ctg gca gcc atg gcc 336
 Phe Leu Phe Phe Gly Ala Thr Glu Cys Cys Leu Leu Ala Ala Met Ala
 100 105 110

tat gac cgc tat gca gcc atc tgt gaa ccc ctc cgc tac cca ctg ctg 384
 Tyr Asp Arg Tyr Ala Ala Ile Cys Glu Pro Leu Arg Tyr Pro Leu Leu
 115 120 125

ctg agc cac cgg gtg tgt cta cag cta gct ggg tgc gcg tgg gcc tgt 432
 Leu Ser His Arg Val Cys Leu Gln Leu Ala Gly Ser Ala Trp Ala Cys
 130 135 140

ggg gtg ctg gtg ggg ctg ggc cac acc cct ttc atc ttc tct ttg ccc 480
 Gly Val Leu Val Gly Leu Gly His Thr Pro Phe Ile Phe Ser Leu Pro
 145 150 155 160

ttc tgc ggc ccc aat acc atc cgg cag ttc ttc tgt gag atc cag cct 528
 Phe Cys Gly Pro Asn Thr Ile Pro Gln Phe Phe Cys Glu Ile Gln Pro
 165 170 175

gtc ctg cag ctg gta tgt gga gac acc tgc ctt aat gaa ctg cag att 576
 Val Leu Gln Leu Val Cys Gly Asp Thr Ser Leu Asn Glu Leu Gln Ile
 180 185 190

atc ctg gca aca gcc ctc ctc atc tgc ccc ttt ggc ctc atc ctg 624
 Ile Leu Ala Thr Ala Leu Leu Ile Leu Cys Pro Phe Gly Leu Ile Leu
 195 200 205

ggc tcc tac ggg cgt atc ctc gtt acc atc ttc cgg atc cca tct gtt 672
 Gly Ser Tyr Gly Arg Ile Leu Val Thr Ile Phe Arg Ile Pro Ser Val
 210 215 220

gcg ggc cgc cgc aag gcc ttc tcc acc tgc tcc tcc cac ctg atc gtg 720
 Ala Gly Arg Arg Lys Ala Phe Ser Thr Cys Ser Ser His Leu Ile Val
 225 230 235 240

gtc tcc ctc ttc tat ggc acc gca ctc ttt atc tat att cgc cct aag 768
 Val Ser Leu Phe Tyr Gly Thr Ala Leu Phe Ile Tyr Ile Arg Pro Lys
 245 250 255

gcc agc tac gat cgg gcc act gac cct ctg gtg tcc ctc ttc tat gct 816
 Ala Ser Tyr Asp Pro Ala Thr Asp Pro Leu Val Ser Leu Phe Tyr Ala
 260 265 270

gtg gtc acc ccc atc ctc aac ccc atc atc tac agc ctg cgg aac aca 864
 Val Val Thr Pro Ile Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Thr
 275 280 285

gag gtc aaa gct gcc cta aag aga acc atc cag aaa acg gtg cct atg 912
 Glu Val Lys Ala Ala Leu Lys Arg Thr Ile Gln Lys Thr Val Pro Met
 290 295 300

gag att tga 921
 Glu Ile
 305

<210> 182
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 182

Met Val Thr Glu Phe Leu Leu Leu Gly Phe Ser His Leu Ala Asp Leu
 1 5 10 15

Gln Gly Leu Leu Phe Ser Val Phe Leu Thr Ile Tyr Leu Leu Thr Val
 20 25 30

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Ala Gly Asn Phe Leu Ile Val Val Leu Val Ser Thr Asp Ala Ala Leu
35 40 45

Gln Ser Pro Met Tyr Phe Phe Leu Arg Thr Leu Ser Ala Leu Glu Ile
50 55 60

Gly Tyr Thr Ser Val Thr Val Pro Leu Leu Leu His His Leu Leu Thr
65 70 75 80

Gly Arg Arg His Ile Ser Arg Ser Gly Cys Ala Leu Gln Met Phe Phe
85 90 95

Phe Leu Phe Phe Gly Ala Thr Glu Cys Cys Leu Leu Ala Ala Met Ala
100 105 110

Tyr Asp Arg Tyr Ala Ala Ile Cys Glu Pro Leu Arg Tyr Pro Leu Leu
115 120 125

Leu Ser His Arg Val Cys Leu Gln Leu Ala Gly Ser Ala Trp Ala Cys
130 135 140

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

Phe Cys Gly Pro Asn Thr Ile Pro Gln Phe Phe Cys Glu Ile Gln Pro
165 170 175

Val Leu Gln Leu Val Cys Gly Asp Thr Ser Leu Asn Glu Leu Gln Ile
180 185 190

Ile Leu Ala Thr Ala Leu Leu Ile Leu Cys Pro Phe Gly Leu Ile Leu
195 200 205

Gly Ser Tyr Gly Arg Ile Leu Val Thr Ile Phe Arg Ile Pro Ser Val
210 215 220

Ala Gly Arg Arg Lys Ala Phe Ser Thr Cys Ser Ser His Leu Ile Val
225 230 235 240

Val Ser Leu Phe Tyr Gly Thr Ala Leu Phe Ile Tyr Ile Arg Pro Lys
245 250 255

Ala Ser Tyr Asp Pro Ala Thr Asp Pro Leu Val Ser Leu Phe Tyr Ala
260 265 270

Val Val Thr Pro Ile Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Thr
275 280 285

Glu Val Lys Ala Ala Leu Lys Arg Thr Ile Gln Lys Thr Val Pro Met
290 295 300

Glu Ile
305

<210> 183
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

<400> 183
ctcggcttct cccacctggc 20

<210> 184
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 184
ggcgccaaag aagaggaaga aga 23

<210> 185
<211> 897
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(897)
<223>

<400> 185
atg ggt cga gga aac agc act gaa gtg act gaa ttc cat ctt ctg gga 48
Met Gly Arg Gly Asn Ser Thr Glu Val Thr Glu Phe His Leu Leu Gly
1 5 10 15

ttt ggt gtc caa cac gaa ttt cag cat gtc ctt ttc att gta ctt ctt 96
Phe Gly Val Gln His Glu Phe Gln His Val Leu Phe Ile Val Leu Leu
20 25 30

ctt atc tat gtg acc tcc ctg ata gga aat att gga atg atc tta ctc 144
Leu Ile Tyr Val Thr Ser Leu Ile Gly Asn Ile Gly Met Ile Leu Leu
35 40 45

atc aag acc gat tcc aga ctt caa aca ccc atg tac ttt ttt cca caa 192
Ile Lys Thr Asp Ser Arg Leu Gln Thr Pro Met Tyr Phe Phe Pro Gln
50 55 60

cat ttg gct ttt gtt gat atc tgt tat act tct gct atc act ccc aag 240
His Leu Ala Phe Val Asp Ile Cys Tyr Thr Ser Ala Ile Thr Pro Lys
65 70 75 80

atg ctc caa agc ttc aca gaa gaa aat aat ttg ata aca ttt cgg ggc 288
Met Leu Gln Ser Phe Thr Glu Glu Asn Asn Leu Ile Thr Phe Arg Gly
85 90 95

tgt gtg ata caa ttc tta gtt tat gca aca ttt gca acc agt gac tgt 336
Cys Val Ile Gln Phe Leu Val Tyr Ala Thr Phe Ala Thr Ser Asp Cys
100 105 110

tac ctc cta gct att atg gca atg gat tgt tat gtt gcc atc tgt aag 384
Tyr Leu Leu Ala Ile Met Ala Met Asp Cys Tyr Val Ala Ile Cys Lys
115 120 125

ccc ctt cgc tat ccc atg atc atg tcc caa aca gtc tac atc caa ctc 432
Pro Leu Arg Tyr Pro Met Ile Met Ser Gln Thr Val Tyr Ile Gln Leu
130 135 140

gta gct ggc tca tat att ata ggc tca ata aat gcc tct gta cat aca 480
Val Ala Gly Ser Tyr Ile Ile Gly Ser Ile Asn Ala Ser Val His Thr
145 150 155 160

ggg ttt aca ttt tca ctg tcc ttc tgc aag tct aat aaa atc aat cac 528
Gly Phe Thr Phe Ser Leu Ser Phe Cys Lys Ser Asn Lys Ile Asn His
165 170 175

ttt ttc tgt gat ggt ctc cca att ctt gcc ctt tca tgc tcc aac att 576
Phe Phe Cys Asp Gly Leu Pro Ile Leu Ala Leu Ser Cys Ser Asn Ile
180 185 190

gac atc aac atc att cta gat gtt gtc ttt gtg gga ttt gac ttg atg 624
Asp Ile Asn Ile Ile Leu Asp Val Val Phe Val Gly Phe Asp Leu Met
195 200 205

ttc act gag ttg gtc atc atc ttt tcc tac atc tac att atg gtc acc 672
Phe Thr Glu Leu Val Ile Ile Phe Ser Tyr Ile Tyr Ile Met Val Thr
210 215 220

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

atc ctg aag atg tct tct act gct ggg agg aaa aaa tcc ttc tcc aca 720
 Ile Leu Lys Met Ser Ser Thr Ala Gly Arg Lys Lys Ser Phe Ser Thr
 225 230 235 240

tgt gcc tcc cac ctg aca gca gta acc att ttc tat ggg aca ctc tct 768
 Cys Ala Ser His Leu Thr Ala Val Thr Ile Phe Tyr Gly Thr Leu Ser
 245 250 255

tac atg tac tta cag cct cag tct aat aat tct cag gag aat atg aaa 816
 Tyr Met Tyr Leu Gln Pro Gln Ser Asn Asn Ser Gln Glu Asn Met Lys
 260 265 270

gta gcc tct ata ttt tat ggc act gtt att ccc atg ttg aat cct tta 864
 Val Ala Ser Ile Phe Tyr Gly Thr Val Ile Pro Met Leu Asn Pro Leu
 275 280 285

atc tat agc ttg aga aat aag gaa gga aaa taa 897
 Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Glu Gly Lys
 290 295

<210> 186
 <211> 298
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 186

Met Gly Arg Gly Asn Ser Thr Glu Val Thr Glu Phe His Leu Leu Gly
 1 5 10 15

Phe Gly Val Gln His Glu Phe Gln His Val Leu Phe Ile Val Leu Leu
 20 25 30

Leu Ile Tyr Val Thr Ser Leu Ile Gly Asn Ile Gly Met Ile Leu Leu
 35 40 45

Ile Lys Thr Asp Ser Arg Leu Gln Thr Pro Met Tyr Phe Phe Pro Gln
 50 55 60

His Leu Ala Phe Val Asp Ile Cys Tyr Thr Ser Ala Ile Thr Pro Lys
 65 70 75 80

Met Leu Gln Ser Phe Thr Glu Glu Asn Asn Leu Ile Thr Phe Arg Gly
 85 90 95

Cys Val Ile Gln Phe Leu Val Tyr Ala Thr Phe Ala Thr Ser Asp Cys
 100 105 110

Tyr Leu Leu Ala Ile Met Ala Met Asp Cys Tyr Val Ala Ile Cys Lys
 115 120 125

Pro Leu Arg Tyr Pro Met Ile Met Ser Gln Thr Val Tyr Ile Gln Leu
 130 135 140

Val Ala Gly Ser Tyr Ile Ile Gly Ser Ile Asn Ala Ser Val His Thr
 145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Ser Leu Ser Phe Cys Lys Ser Asn Lys Ile Asn His
 165 170 175

Phe Phe Cys Asp Gly Leu Pro Ile Leu Ala Leu Ser Cys Ser Asn Ile
 180 185 190

Asp Ile Asn Ile Ile Leu Asp Val Val Phe Val Gly Phe Asp Leu Met
 195 200 205

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Phe Thr Glu Leu Val Ile Ile Phe Ser Tyr Ile Tyr Ile Met Val Thr
210 215 220

Ile Leu Lys Met Ser Ser Thr Ala Gly Arg Lys Lys Ser Phe Ser Thr
225 230 235 240

Cys Ala Ser His Leu Thr Ala Val Thr Ile Phe Tyr Gly Thr Leu Ser
245 250 255

Tyr Met Tyr Leu Gln Pro Gln Ser Asn Asn Ser Gln Glu Asn Met Lys
260 265 270

Val Ala Ser Ile Phe Tyr Gly Thr Val Ile Pro Met Leu Asn Pro Leu
275 280 285

Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Glu Gly Lys
290 295

<210> 187
<211> 930
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(930)
<223>

<400> 187
atg aca cta gga aac agc act gaa gtc act gaa ttc tat ctt ctg gga 48
Met Thr Leu Gly Asn Ser Thr Glu Val Thr Glu Phe Tyr Leu Leu Gly
1 5 10 15

ttt ggt gcc cag cat gag ttt tgg tgt atc ctc ttc att gta ttc ctt 96
Phe Gly Ala Gln His Glu Phe Thr Cys Ile Leu Phe Ile Val Phe Leu
20 25 30

ctc atc tat gtg acc tcc ata atg ggt aat agt gga ata atc tta ctc 144
Leu Ile Tyr Val Thr Ser Ile Met Gly Asn Ser Gly Ile Ile Leu Leu
35 40 45

atc aac aca gat tcc aga ttt caa aca ctc acg tac ttt ttt cta caa 192
Ile Asn Thr Asp Ser Arg Phe Gln Thr Leu Thr Tyr Phe Phe Leu Gln
50 55 60

cat ttg gct ttt gtt gat atc tgt tac act tct gct atc act ccc aag 240
His Leu Ala Phe Val Asp Ile Cys Tyr Thr Ser Ala Ile Thr Pro Lys
65 70 75 80

atg ctc caa agc ttc aca gaa gaa aag aat ttg atg tta ttt cag ggc 288
Met Leu Gln Ser Phe Thr Glu Glu Lys Asn Leu Met Leu Phe Gln Gly
85 90 95

tgt gtg ata caa ttc tta gtt tat gca aca ttt gca acc agt gac tgt 336
Cys Val Ile Gln Phe Leu Val Tyr Ala Thr Phe Ala Thr Ser Asp Cys
100 105 110

tat ctc ctg gct atg atg gca gtg gat cct tat gtt gcc atc tgt aag 384
Tyr Leu Leu Ala Met Met Ala Val Asp Pro Tyr Val Ala Ile Cys Lys
115 120 125

ccc ctt cac tat act gta atc atg tcc cga aca gtc tgc atc cgt ttg 432
Pro Leu His Tyr Thr Val Ile Met Ser Arg Thr Val Cys Ile Arg Leu
130 135 140

gta gct ggt tca tac atc atg ggc tca ata aat gcc tct gta caa aca 480
Val Ala Gly Ser Tyr Ile Met Gly Ser Ile Asn Ala Ser Val Gln Thr
145 150 155 160

ggc ttt aca tgt tca ctg tcc ttc tgc aag tcc aat agc atc aat cac 528
Gly Phe Thr Cys Ser Leu Ser Phe Cys Lys Ser Asn Ser Ile Asn His

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 165 170 175
 ttt ttc tgt gat gtt ccc cct att ctt gct ctt tca tgc tcc aat gtt 576
 Phe Phe Cys Asp Val Pro Pro Ile Leu Ala Leu Ser Cys Ser Asn Val
 180 185 190
 gac atc aac atc atg cta ctt gtt gtc ttt gtg gga tct aac ttg ata 624
 Asp Ile Asn Ile Met Leu Leu Val Val Phe Val Gly Ser Asn Leu Ile
 195 200 205
 ttc act ggg ttg gtc gtc atc ttt tcc tac atc tac atc atg gcc acc 672
 Phe Thr Gly Leu Val Val Ile Phe Ser Tyr Ile Tyr Ile Met Ala Thr
 210 215 220
 atc ctg aaa atg tct tct agt gca gga agg aaa aaa tcc ttc tca aca 720
 Ile Leu Lys Met Ser Ser Ser Ala Gly Arg Lys Lys Ser Phe Ser Thr
 225 230 235 240
 tgt gct tcc cac ctg acc gca gtc acc att ttc tat ggg aca ctc tct 768
 Cys Ala Ser His Leu Thr Ala Val Thr Ile Phe Tyr Gly Thr Leu Ser
 245 250 255
 tac atg tat ttg cag tct cat tct aat aat tcc cag gaa aat atg aaa 816
 Tyr Met Tyr Leu Gln Ser His Ser Asn Asn Ser Gln Glu Asn Met Lys
 260 265 270
 gtg gcc ttt ata ttt tat ggc aca gtt att ccc atg tta aat cct tta 864
 Val Ala Phe Ile Phe Tyr Gly Thr Val Ile Pro Met Leu Asn Pro Leu
 275 280 285
 atc tat agc ttg aga aat aag gaa gta aaa gaa gct tta aaa gtg ata 912
 Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Glu Val Lys Glu Ala Leu Lys Val Ile
 290 295 300
 ggg aaa aag tta ttt taa 930
 Gly Lys Lys Leu Phe
 305

<210> 188
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 188

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

10

20

30

40

130 135 160 200 PCT FINAL.ST25
140

Val Ala Gly Ser Tyr Ile Met Gly Ser Ile Asn Ala Ser Val Gln Thr
145 150 155 160

Gly Phe Thr Cys Ser Leu Ser Phe Cys Lys Ser Asn Ser Ile Asn His
165 170 175

Phe Phe Cys Asp Val Pro Pro Ile Leu Ala Leu Ser Cys Ser Asn Val
180 185 190

Asp Ile Asn Ile Met Leu Leu Val Val Phe Val Gly Ser Asn Leu Ile
195 200 205

Phe Thr Gly Leu Val Val Ile Phe Ser Tyr Ile Tyr Ile Met Ala Thr
210 215 220

Ile Leu Lys Met Ser Ser Ser Ala Gly Arg Lys Lys Ser Phe Ser Thr
225 230 235 240

Cys Ala Ser His Leu Thr Ala Val Thr Ile Phe Tyr Gly Thr Leu Ser
245 250 255

Tyr Met Tyr Leu Gln Ser His Ser Asn Asn Ser Gln Glu Asn Met Lys
260 265 270

Val Ala Phe Ile Phe Tyr Gly Thr Val Ile Pro Met Leu Asn Pro Leu
275 280 285

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

Gly Lys Lys Leu Phe
305

<210> 189
<211> 522
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(522)
<223>

<400> 189
atg ctc caa agc ttc acg gaa gaa aag aat ttg ata tca ttt tgg ggc 48
Met Leu Gln Ser Phe Thr Glu Glu Lys Asn Leu Ile Ser Phe Trp Gly
1 5 10 15

tgc atg ata caa tta ttg gtt tat gca aca ttt gca acc agt gac tgt 96
Cys Met Ile Gln Leu Leu Val Tyr Ala Thr Phe Ala Thr Ser Asp Cys
20 25 30

tat ctc ctg gct atg ata gca gtg gac cat tat gtt gca atc tgt aag 144
Tyr Leu Leu Ala Met Ile Ala Val Asp His Tyr Val Ala Ile Cys Lys
35 40 45

ccc ctt cac tat acc gta atc acg tcc caa aca gtc tgc atc cat ttg 192
Pro Leu His Tyr Thr Val Ile Thr Ser Gln Thr Val Cys Ile His Leu
50 55 60

gta gct ggt tca tac atc atg ggc tca ata aat gcc tct gta cat aca 240
Val Ala Gly Ser Tyr Ile Met Gly Ser Ile Asn Ala Ser Val His Thr
65 70 75 80

ggg ttt gca ttt tca ctg tct ttc tgc aag tcc aat aac atc aac cac 288

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Gly Phe Ala Phe Ser Leu Ser Phe Cys Lys Ser Asn Asn Ile Asn His
 85 90 95
 ttt ttc tgt gat ggt ccc cca att ctt gcc ctt tca tgc tcc aat att 336
 Phe Phe Cys Asp Gly Pro Pro Ile Leu Ala Leu Ser Cys Ser Asn Ile
 100 105 110
 gac atc aac atc atg cta ctt gtt gtc ttt gtg gga ttt aac ttg atg 384
 Asp Ile Asn Ile Met Leu Leu Val Val Phe Val Gly Phe Asn Leu Met
 115 120 125
 ttc act ggg ttg gag aat atg aaa gtg gcc tct ata ttt tat ggc act 432
 Phe Thr Gly Leu Glu Asn Met Lys Val Ala Ser Ile Phe Tyr Gly Thr
 130 135 140
 gtt att ccc atg ttg aat cct tta atc tat agc ttg aga aat aag gaa 480
 Val Ile Pro Met Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Glu
 145 150 155 160
 gta aaa gaa gct tta aaa ttg ata ggg aaa aag ttc ttt taa 522
 Val Lys Glu Ala Leu Lys Leu Ile Gly Lys Lys Phe Phe
 165 170

<210> 190
 <211> 173
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 190

Met Leu Gln Ser Phe Thr Glu Glu Lys Asn Leu Ile Ser Phe Trp Gly
 1 5 10 15

Cys Met Ile Gln Leu Leu Val Tyr Ala Thr Phe Ala Thr Ser Asp Cys
 20 25 30

Tyr Leu Leu Ala Met Ile Ala Val Asp His Tyr Val Ala Ile Cys Lys
 35 40 45

Pro Leu His Tyr Thr Val Ile Thr Ser Gln Thr Val Cys Ile His Leu
 50 55 60

Val Ala Gly Ser Tyr Ile Met Gly Ser Ile Asn Ala Ser Val His Thr
 65 70 75 80

Gly Phe Ala Phe Ser Leu Ser Phe Cys Lys Ser Asn Asn Ile Asn His
 85 90 95

Phe Phe Cys Asp Gly Pro Pro Ile Leu Ala Leu Ser Cys Ser Asn Ile
 100 105 110

Asp Ile Asn Ile Met Leu Leu Val Val Phe Val Gly Phe Asn Leu Met
 115 120 125

Phe Thr Gly Leu Glu Asn Met Lys Val Ala Ser Ile Phe Tyr Gly Thr
 130 135 140

Val Ile Pro Met Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Glu
 145 150 155 160

Val Lys Glu Ala Leu Lys Leu Ile Gly Lys Lys Phe Phe
 165 170

<210> 191
 <211> 499
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<220>
 <221> CDS
 <222> (43)..(372)
 <223>

<400> 191
 cggttatgtgg ccttctgtaa cccactccat tatccagggg tt atg tcc cag aga 54
 Met Ser Gln Arg
 1

ctc tgc att aag cta tta gtt agt tca tat gtc atg ggt ttc cta aat 102
 Leu Cys Ile Lys Leu Leu Val Ser Ser Tyr Val Met Gly Phe Leu Asn
 5 10 15 20

gcc tct ata aac ata agt ttc act ttc tca ttg aac ttc tgc aaa tcc 150
 Ala Ser Ile Asn Ile Ser Phe Thr Phe Ser Leu Asn Phe Cys Lys Ser
 25 30 35

aaa aca att aat cac ttt ttc tgt gat gaa cct cca att att gcc cta 198
 Lys Thr Ile Asn His Phe Phe Cys Asp Glu Pro Pro Ile Ile Ala Leu
 40 45 50

cca tgc tcc aat att gac ctc aac atc atg tta tta aca gta ttt gtg 246
 Pro Cys Ser Asn Ile Asp Leu Asn Ile Met Leu Leu Thr Val Phe Val
 55 60 65

gga tta aat ttg atg tgc act gtg atg gtg gtc atc att tcc tgc ata 294
 Gly Leu Asn Leu Met Cys Thr Val Met Val Val Ile Ile Ser Cys Ile
 70 75 80

tat gtc ctg gtt gcc atc ctg agg ata tct tct gct gca ggg aag aaa 342
 Tyr Val Leu Val Ala Ile Leu Arg Ile Ser Ser Ala Ala Gly Lys Lys
 85 90 95 100

aaa gtc tct cta cat gtg cct ccc acc tga cagcagtcac cttttctat 392
 Lys Val Ser Leu His Val Pro Pro Thr
 105

ggggttctct cttacatgta tctatgccat cgtattaatg agtctcaaaa acaagaaaaa 452
 gtggcctctg tgttttatgg cattattatt cccatgtaa acccctt 499

<210> 192
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 192

Met Ser Gln Arg Leu Cys Ile Lys Leu Leu Val Ser Ser Tyr Val Met
 1 5 10 15

Gly Phe Leu Asn Ala Ser Ile Asn Ile Ser Phe Thr Phe Ser Leu Asn
 20 25 30

Phe Cys Lys Ser Lys Thr Ile Asn His Phe Phe Cys Asp Glu Pro Pro
 35 40 45

Ile Ile Ala Leu Pro Cys Ser Asn Ile Asp Leu Asn Ile Met Leu Leu
 50 55 60

Thr Val Phe Val Gly Leu Asn Leu Met Cys Thr Val Met Val Val Ile
 65 70 75 80

Ile Ser Cys Ile Tyr Val Leu Val Ala Ile Leu Arg Ile Ser Ser Ala
 85 90 95

Ala Gly Lys Lys Lys Val Ser Leu His Val Pro Pro Thr
 100 105

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

<210> 193
 <211> 681
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(681)
 <223>

<400> 193
 atg gct tat gac cgc tac atg gca atc tcc aag ccc ctg ctt tat tcc 48
 Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Met Ala Ile Ser Lys Pro Leu Leu Tyr Ser
 1 5 10 15
 cgg gcc aca ttc cca gag tta tgt gcc agt ctt gtt gag gct tca cac 96
 Arg Ala Thr Phe Pro Glu Leu Cys Ala Ser Leu Val Glu Ala Ser His
 20 25 30
 ctt gcc gcc ttt gta aac tca acc atc atc acc agt gag aca cct acc 144
 Leu Gly Gly Phe Val Asn Ser Thr Ile Ile Thr Ser Glu Thr Pro Thr
 35 40 45
 ttg agc ttc tgt gcc agc aat atc att gat gat ttc ttc tgt gat ctg 192
 Leu Ser Phe Cys Gly Ser Asn Ile Ile Asp Asp Phe Phe Cys Asp Leu
 50 55 60
 ccc cca ctt gta aag ttg gtg tgt gat gtg aag gag cgc tac cag gct 240
 Pro Pro Leu Val Lys Leu Val Cys Asp Val Lys Glu Arg Tyr Gln Ala
 65 70 75 80
 gtg ctg cat ttt atg ctt gcc tcc aat cat cac tcc cac tgc act tat 288
 Val Leu His Phe Met Leu Ala Ser Asn His His Ser His Cys Thr Tyr
 85 90 95
 tct tgc gtc cat ctc ttc atc att gca gcc atc tgc aag atc cgt tcc 336
 Ser Cys Val His Leu Phe Ile Ile Ala Ala Ile Ser Lys Ile Arg Ser
 100 105 110
 att aag gcc cgc ctc cag gtc ttc tcc act tgt ggg tct ccc ctg acg 384
 Ile Lys Gly Arg Leu Gln Val Phe Ser Thr Cys Gly Ser Pro Leu Thr
 115 120 125
 gct ctc acc ttg tac tat ggt gca atc ttc ttt att tac tcc caa cca 432
 Ala Leu Thr Leu Tyr Tyr Gly Ala Ile Phe Phe Ile Tyr Ser Gln Pro
 130 135 140
 aga act agc tat gcc tta aaa atg gat aaa ttg ggg tca gtg ttc tat 480
 Arg Thr Ser Tyr Ala Leu Lys Met Asp Lys Leu Gly Ser Val Phe Tyr
 145 150 155 160
 act gtg gtg att cca atg cta aac ccc ttg atc tat agc tta aga aat 528
 Thr Val Val Ile Pro Met Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ser Leu Arg Asn
 165 170 175
 aag gat gtc aaa gat gcc ttg aag aaa atg tta gat aga ctt cag ttt 576
 Lys Asp Val Lys Asp Ala Leu Lys Lys Met Leu Asp Arg Leu Gln Phe
 180 185 190
 ctt aaa gaa aaa tat tgt aga tat ggg ctg gcc tgt agt gag cgc tac 624
 Leu Lys Glu Lys Tyr Cys Arg Tyr Gly Leu Ala Cys Ser Glu Arg Tyr
 195 200 205
 ctc ctg gct gcc atg ggt tat gac tgc tat gag gca atc tcc aag ccc 672
 Leu Leu Ala Ala Met Gly Tyr Asp Cys Tyr Glu Ala Ile Ser Lys Pro
 210 215 220
 ctg ctt taa 681
 Leu Leu
 225

<210> 194
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 194

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Met Ala Ile Ser Lys Pro Leu Leu Tyr Ser
 1 5 10 15
 Arg Ala Thr Phe Pro Glu Leu Cys Ala Ser Leu Val Glu Ala Ser His
 20 25 30
 Leu Gly Gly Phe Val Asn Ser Thr Ile Ile Thr Ser Glu Thr Pro Thr
 35 40 45
 Leu Ser Phe Cys Gly Ser Asn Ile Ile Asp Asp Phe Phe Cys Asp Leu
 50 55 60
 Pro Pro Leu Val Lys Leu Val Cys Asp Val Lys Glu Arg Tyr Gln Ala
 65 70 75 80
 Val Leu His Phe Met Leu Ala Ser Asn His His Ser His Cys Thr Tyr
 85 90 95
 Ser Cys Val His Leu Phe Ile Ile Ala Ala Ile Ser Lys Ile Arg Ser
 100 105 110
 Ile Lys Gly Arg Leu Gln Val Phe Ser Thr Cys Gly Ser Pro Leu Thr
 115 120 125
 Ala Leu Thr Leu Tyr Tyr Gly Ala Ile Phe Phe Ile Tyr Ser Gln Pro
 130 135 140
 Arg Thr Ser Tyr Ala Leu Lys Met Asp Lys Leu Gly Ser Val Phe Tyr
 145 150 155 160
 Thr Val Val Ile Pro Met Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ser Leu Arg Asn
 165 170 175
 Lys Asp Val Lys Asp Ala Leu Lys Lys Met Leu Asp Arg Leu Gln Phe
 180 185 190
 Leu Lys Glu Lys Tyr Cys Arg Tyr Gly Leu Ala Cys Ser Glu Arg Tyr
 195 200 205
 Leu Leu Ala Ala Met Gly Tyr Asp Cys Tyr Glu Ala Ile Ser Lys Pro
 210 215 220
 Leu Leu
 225

10

20

30

<210> 195
 <211> 1095
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1095)
 <223>

<400> 195
 atg gcc tct gag acc ttc aac act gaa gac cca gcc ggg ttg atg cac
 Met Ala Ser Glu Thr Phe Asn Thr Glu Asp Pro Ala Gly Leu Met His
 1 5 10 15
 tcg gat gcc ggc acc agc tgc ccc gtc ett tgc aca tgc cgt aac cag
 Ser Asp Ala Gly Thr Ser Cys Pro Val Leu Cys Thr Cys Arg Asn Gln
 20 25 30

48

96

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 gtg gtg gat tgt agc agc cag cgg cta ttc tcc gtg ccc cca gac ctg 144
 Val Val Asp Cys Ser Ser Gln Arg Leu Phe Ser Val Pro Pro Asp Leu
 35 40 45
 cca atg gac acc cga aac ctc agc ctg gcc cac aac cgc atc aca gca 192
 Pro Met Asp Thr Arg Asn Leu Ser Leu Ala His Asn Arg Ile Thr Ala
 50 55 60
 gtg cgg cct ggc tac ctc aca tgc tac atg gag ctc cag gtg ctg gat 240
 Val Pro Pro Gly Tyr Leu Thr Cys Tyr Met Glu Leu Gln Val Leu Asp
 65 70 75 80
 ttg cac aac aac tcc tta atg gag ctg ccc cgg ggc ctc ttc ctc cat 288
 Leu His Asn Asn Ser Leu Met Glu Leu Pro Arg Gly Leu Phe Leu His
 85 90 95
 gcc aag cgc ttg gca cac ttg gac ctg agc tac aac aat ttc agc cat 336
 Ala Lys Arg Leu Ala His Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Asn Phe Ser His
 100 105 110
 gtg cca gcc gac atg ttc cag gag gcc cat ggg cta gtc cac atc gac 384
 Val Pro Ala Asp Met Phe Gln Glu Ala His Gly Leu Val His Ile Asp
 115 120 125
 ctg agc cac aac ccc tgg ctg cgg agg gtg cat ccc cag gcc ttt cag 432
 Leu Ser His Asn Pro Trp Leu Arg Arg Val His Pro Gln Ala Phe Gln
 130 135 140
 ggc ctc atg cag ctc cga gac ctg gac ctc agt tat ggg ggc ctg gcc 480
 Gly Leu Met Gln Leu Arg Asp Leu Asp Leu Ser Tyr Gly Gly Leu Ala
 145 150 155 160
 ttc ctc agc ctg gag gct ctt gag ggc cta cgg ggg ctg gtg acc ctg 528
 Phe Leu Ser Leu Leu Ala Leu Glu Gly Leu Pro Gly Leu Val Thr Leu
 165 170 175
 cag atc ggt ggc aat ccc tgg gtg tgt ggc tgc acc atg gaa ccc ctg 576
 Gln Ile Gly Gly Asn Pro Trp Val Cys Gly Cys Thr Met Glu Pro Leu
 180 185 190
 ctg aag tgg ctg cga aac cgg atc cag cgc tgt aca gca gag tca ggt 624
 Leu Lys Trp Leu Arg Asn Arg Ile Gln Arg Cys Thr Ala Glu Ser Gly
 195 200 205
 tct ggc ctg ccg gaa gag tca gaa cct gag tcc tgg act ggc caa agg 672
 Ser Gly Leu Pro Glu Glu Ser Glu Pro Glu Ser Trp Thr Gly Gln Arg
 210 215 220
 gct gca gta gag ttc cag gac ctc atg cag ctc caa gac ctg gat ctc 720
 Ala Ala Val Glu Phe Gln Asp Leu Met Gln Leu Gln Asp Leu Asp Leu
 225 230 235 240
 agc tac gag aac ctg gct ttc ctc aaa ctc aag gcc ctg agc agt gta 768
 Ser Tyr Glu Asn Leu Ala Phe Leu Lys Leu Lys Ala Leu Ser Ser Val
 245 250 255
 aac ttt ggg cac agg caa gcg gtt gtg ggt gga ctt tcc aat ccc ctc 816
 Asn Phe Gly His Arg Gln Ala Val Val Gly Gly Leu Ser Asn Pro Leu
 260 265 270
 tcc ttc cct ggg tac ctc acc ctc cct ggc ttc tgt gtt aca gat tct 864
 Ser Phe Pro Gly Tyr Leu Thr Leu Pro Gly Phe Cys Val Thr Asp Ser
 275 280 285
 cag ctg gct gag tgc cgg ggc cct cct gaa gtc gag ggc gcc ccg ctc 912
 Gln Leu Ala Glu Cys Arg Gly Pro Pro Glu Val Glu Gly Ala Pro Leu
 290 295 300
 ttc tca ctc act gag gag agc ttc aag gcc tgc cac ctg acc ctg acc 960
 Phe Ser Leu Thr Glu Glu Ser Phe Lys Ala Cys His Leu Thr Leu Thr
 305 310 315 320
 ctg gat gat tac cta ttc att gcg ttc gtg ggc ttc gtg gtc tcc att 1008
 Leu Asp Asp Tyr Leu Phe Ile Ala Phe Val Gly Phe Val Val Ser Ile
 325 330 335
 gct tct gtg gcc acc aac ttc ctc ctg ggc atc act gcc aac tgc tgc 1056
 Ala Ser Val Ala Thr Asn Phe Leu Leu Gly Ile Thr Ala Asn Cys Cys
 340 345 350

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

cac cgc tgg agc aag gcc agt gaa gag gaa gag atc tga 1095
 His Arg Trp Ser Lys Ala Ser Glu Glu Glu Glu Ile
 355 360

<210> 196
 <211> 364
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 196

Met Ala Ser Glu Thr Phe Asn Thr Glu Asp Pro Ala Gly Leu Met His
 1 5 10 15

Ser Asp Ala Gly Thr Ser Cys Pro Val Leu Cys Thr Cys Arg Asn Gln
 20 25 30

Val Val Asp Cys Ser Ser Gln Arg Leu Phe Ser Val Pro Pro Asp Leu
 35 40 45

Pro Met Asp Thr Arg Asn Leu Ser Leu Ala His Asn Arg Ile Thr Ala
 50 55 60

Val Pro Pro Gly Tyr Leu Thr Cys Tyr Met Glu Leu Gln Val Leu Asp
 65 70 75 80

Leu His Asn Asn Ser Leu Met Glu Leu Pro Arg Gly Leu Phe Leu His
 85 90 95

Ala Lys Arg Leu Ala His Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Asn Phe Ser His
 100 105 110

Val Pro Ala Asp Met Phe Gln Glu Ala His Gly Leu Val His Ile Asp
 115 120 125

Leu Ser His Asn Pro Trp Leu Arg Arg Val His Pro Gln Ala Phe Gln
 130 135 140

Gly Leu Met Gln Leu Arg Asp Leu Asp Leu Ser Tyr Gly Gly Leu Ala
 145 150 155 160

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

Gln Ile Gly Gly Asn Pro Trp Val Cys Gly Cys Thr Met Glu Pro Leu
 180 185 190

Leu Lys Trp Leu Arg Asn Arg Ile Gln Arg Cys Thr Ala Glu Ser Gly
 195 200 205

Ser Gly Leu Pro Glu Glu Ser Glu Pro Glu Ser Trp Thr Gly Gln Arg
 210 215 220

Ala Ala Val Glu Phe Gln Asp Leu Met Gln Leu Gln Asp Leu Asp Leu
 225 230 235 240

Ser Tyr Glu Asn Leu Ala Phe Leu Lys Leu Lys Ala Leu Ser Ser Val
 245 250 255

Asn Phe Gly His Arg Gln Ala Val Val Gly Gly Leu Ser Asn Pro Leu
 260 265 270

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Ser Phe Pro Gly Tyr Leu Thr Leu Pro Gly Phe Cys Val Thr Asp Ser
275 280 285

Gln Leu Ala Glu Cys Arg Gly Pro Pro Glu Val Glu Gly Ala Pro Leu
290 295 300

Phe Ser Leu Thr Glu Glu Ser Phe Lys Ala Cys His Leu Thr Leu Thr
305 310 315 320

Leu Asp Asp Tyr Leu Phe Ile Ala Phe Val Gly Phe Val Val Ser Ile
325 330 335

Ala Ser Val Ala Thr Asn Phe Leu Leu Gly Ile Thr Ala Asn Cys Cys
340 345 350

His Arg Trp Ser Lys Ala Ser Glu Glu Glu Glu Ile
355 360

<210> 197
<211> 27
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 197
gggatttggt gtccaacacg aatttca

27

<210> 198
<211> 34
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 198
gagcctataa tatatgagcc agctacgagt tgga

34

<210> 199
<211> 32
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 199
gtcactgaat tctatcttct gggatttggt gc

32

<210> 200
<211> 32
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 200
aaacctgttt gtacagaggc atttattgag cc

32

<210> 201
<211> 35
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 201
gatatcattt tggggctgca tgatacaatt attgg

35

<210> 202
<211> 33
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 202
ctccaacca gtgaacatca agttaaatcc cac

33

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<210> 203
<211> 36
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 203
ttaagctatt agttagtcca tatgtcatgg gtttcc 36

<210> 204
<211> 36
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 204
ctcattaata cgatggcata gatacatgta agagag 36

10

<210> 205
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 205
atgttccatc taaatgaagc ctgagaaacc cagcactacc cacttgtag 50

<210> 206
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 206
acatccatta tataacaggg ttaatatact tgtaagaat agcacctaga 50

<210> 207
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 207
aaatgtataa attctgcatg aaattggggg tggggcttgt actacttttg 50

20

<210> 208
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 208
atgttccatc taaatgaagc ctgagaaacc cagcactacc cacttgtag 50

<210> 209
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 209
acatccatta tataacaggg ttaatatact tgtaagaat agcacctaga 50

30

<210> 210
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 210
aaatatatat tttaaattgg ccaggcgcgg tggctcacgc ctataatccc 50

<210> 211
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 211

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
ggctcagcc tataatccca gcactttggg aggccgaggc aggtggatca 50

<210> 212
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 212
tcccaaatat atatatatat acacacacac acacacacac acatatatat 50

<210> 213
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 213
cacacacaca tatatatata cacacatata ttataatca tttacaaca 50

<210> 214
<211> 933
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(930)
<223>

<400> 214
atg gca gag atg aac ctc acc ttg gtg acc gag ttc ctc ctt att gca 48
Met Ala Glu Met Asn Leu Thr Leu Val Thr Glu Phe Leu Leu Ile Ala
1 5 10 15

ttc act gaa tat cct gaa tgg gca ctc cct ctc ttc ctc ttg ttt tta 96
Phe Thr Glu Tyr Pro Glu Trp Ala Leu Pro Leu Phe Leu Leu Phe Leu
20 25 30

ttt atg tat ctc atc acc gta ttg ggg aac tta gag atg att att ctg 144
Phe Met Tyr Leu Ile Thr Val Leu Gly Asn Leu Glu Met Ile Ile Leu
35 40 45

atc ctc atg gat cac cag ctc cac gct cca atg tat ttc ctt ctg agt 192
Ile Leu Met Asp His Gln Leu His Ala Pro Met Tyr Phe Leu Leu Ser
50 55 60

cac ctc gct ttc atg gac gtc tgc tac tca tct atc act gtc ccc cag 240
His Leu Ala Phe Met Asp Val Cys Tyr Ser Ser Ile Thr Val Pro Gln
65 70 75 80

atg ctg gca gtg ctg ctg gag cat ggg gca gct tta tct tac aca cgc 288
Met Leu Ala Val Leu Leu Glu His Gly Ala Ala Leu Ser Tyr Thr Arg
85 90 95

tgt gct gct cag ttc ttt ctg ttc acc ttc ttt ggt tcc atc gac tgc 336
Cys Ala Ala Gln Phe Phe Leu Phe Thr Phe Phe Gly Ser Ile Asp Cys
100 105 110

tac ctc ttg gcc ctc atg gcc tat gac cgc tac ttg gct gtg tgc cag 384
Tyr Leu Leu Ala Leu Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Leu Ala Val Cys Gln
115 120 125

ccc ctg ctt tat gtc acc atc ctg aca cag cag gcc cgc ttg agt ctt 432
Pro Leu Leu Tyr Val Thr Ile Leu Thr Gln Gln Ala Arg Leu Ser Leu
130 135 140

gtg gct ggg gct tac gtt gct ggt ctc atc agt gcc ttg gtg cgg aca 480
Val Ala Gly Ala Tyr Val Ala Gly Leu Ile Ser Ala Leu Val Arg Thr
145 150 155 160

gtc tca gcc ttc act ctc tcc ttc tgt gga acc agt gag att gac ttt 528
Val Ser Ala Phe Thr Leu Ser Phe Cys Gly Thr Ser Glu Ile Asp Phe
165 170 175

att ttc tgt gac ctc cct cct ctg tta aag ttg acc tgt ggg gag agc 576
Ile Phe Cys Asp Leu Pro Pro Leu Leu Lys Leu Thr Cys Gly Glu Ser
180 185 190

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

tac act caa gaa gtg ctg att att atg ttt gcc att ttt gtc atc cct 624
 Tyr Thr Gln Glu Val Leu Ile Ile Met Phe Ala Ile Phe Val Ile Pro
 195 200 205

gct tcc atg gtg gtg atc ttg gtg tcc tac ctg ttt atc atc gtg gcc 672
 Ala Ser Met Val Val Ile Leu Val Ser Tyr Leu Phe Ile Ile Val Ala
 210 215 220

atc atg ggg atc cct gct gga agc cag gcc aag acc ttc tcc acc tgc 720
 Ile Met Gly Ile Pro Ala Gly Ser Gln Ala Lys Thr Phe Ser Thr Cys
 225 230 235 240

acc tcc cac ctc act gct gtg tca ctc ttc ttt ggt acc ctc atc ttc 768
 Thr Ser His Leu Thr Ala Val Ser Leu Phe Phe Gly Thr Leu Ile Phe
 245 250 255

atg tac ttg aga ggt aac tca gat cag tct tcg gag aag aat cgg gta 816
 Met Tyr Leu Arg Gly Asn Ser Asp Gln Ser Ser Glu Lys Asn Arg Val
 260 265 270

gtg tct gtg ctt tac aca gag gtc atc ccc atg ttg aat ccc ctc atc 864
 Val Ser Val Leu Tyr Thr Glu Val Ile Pro Met Leu Asn Pro Leu Ile
 275 280 285

tac agc ctg agg aac aag gaa gtg aag gag gcc ctg aga aaa att ctc 912
 Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Glu Val Lys Glu Ala Leu Arg Lys Ile Leu
 290 295 300

aat aga gcc aag ttg tcc taa 933
 Asn Arg Ala Lys Leu Ser
 305 310

<210> 215
 <211> 310
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 215

Met Ala Glu Met Asn Leu Thr Leu Val Thr Glu Phe Leu Leu Ile Ala
 1 5 10 15

Phe Thr Glu Tyr Pro Glu Trp Ala Leu Pro Leu Phe Leu Leu Phe Leu
 20 25 30

Phe Met Tyr Leu Ile Thr Val Leu Gly Asn Leu Glu Met Ile Ile Leu
 35 40 45

Ile Leu Met Asp His Gln Leu His Ala Pro Met Tyr Phe Leu Leu Ser
 50 55 60

His Leu Ala Phe Met Asp Val Cys Tyr Ser Ser Ile Thr Val Pro Gln
 65 70 75 80

Met Leu Ala Val Leu Leu Glu His Gly Ala Ala Leu Ser Tyr Thr Arg
 85 90 95

Cys Ala Ala Gln Phe Phe Leu Phe Thr Phe Phe Gly Ser Ile Asp Cys
 100 105 110

Tyr Leu Leu Ala Leu Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Leu Ala Val Cys Gln
 115 120 125

Pro Leu Leu Tyr Val Thr Ile Leu Thr Gln Gln Ala Arg Leu Ser Leu
 130 135 140

Val Ala Gly Ala Tyr Val Ala Gly Leu Ile Ser Ala Leu Val Arg Thr
 145 150 155 160

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Val Ser Ala Phe Thr Leu Ser Phe Cys Gly Thr Ser Glu Ile Asp Phe
165 170 175

Ile Phe Cys Asp Leu Pro Pro Leu Leu Lys Leu Thr Cys Gly Glu Ser
180 185 190

Tyr Thr Gln Glu Val Leu Ile Ile Met Phe Ala Ile Phe Val Ile Pro
195 200 205

Ala Ser Met Val Val Ile Leu Val Ser Tyr Leu Phe Ile Ile Val Ala
210 215 220

Ile Met Gly Ile Pro Ala Gly Ser Gln Ala Lys Thr Phe Ser Thr Cys
225 230 235 240

Thr Ser His Leu Thr Ala Val Ser Leu Phe Phe Gly Thr Leu Ile Phe
245 250 255

Met Tyr Leu Arg Gly Asn Ser Asp Gln Ser Ser Glu Lys Asn Arg Val
260 265 270

Val Ser Val Leu Tyr Thr Glu Val Ile Pro Met Leu Asn Pro Leu Ile
275 280 285

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

Asn Arg Ala Lys Leu Ser
305 310

<210> 216
<211> 933
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(930)
<223>

<400> 216
atg gaa ggc aac aag aca tgg atc aca gac atc acc ttg ccg cga ttc 48
Met Glu Gly Asn Lys Thr Trp Ile Thr Asp Ile Thr Leu Pro Arg Phe
1 5 10 15
cag gtt ggt cca gca ctg gag att ctc ctc tgt gga ctt ttc tct gcc 96
Gln Val Gly Pro Ala Leu Glu Ile Leu Leu Cys Gly Leu Phe Ser Ala
20 25 30
ttc tat aca ctc acc ctg ctg ggg aat ggg gtc atc ttt ggg att atc 144
Phe Tyr Thr Leu Thr Leu Leu Gly Asn Gly Val Ile Phe Gly Ile Ile
35 40 45
tgc ctg gac tgt aag ctt cac aca ccc atg tac ttc ttc ctc tca cac 192
Cys Leu Asp Cys Lys Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ser His
50 55 60
ctg gcc att gtt gac ata tcc tat gct tcc aac tat gtc ccc aag atg 240
Leu Ala Ile Val Asp Ile Ser Tyr Ala Ser Asn Tyr Val Pro Lys Met
65 70 75 80
ctg acg aat ctt atg aac cag gaa agc acc atc tcc ttt ttt cca tgc 288
Leu Thr Asn Leu Met Asn Gln Glu Ser Thr Ile Ser Phe Phe Pro Cys
85 90 95
ata atg cag aca ttc ttg tat ttg gct ttt gct cac gta gag tgt ctg 336
Ile Met Gln Thr Phe Leu Tyr Leu Ala Phe Ala His Val Glu Cys Leu

10

20

30

40

100 105 160 200 PCT FINAL.ST25
110

att ttg gtg gtg atg tcc tat gat cgc tat gcg gac atc tgc cac ccc 384
Ile Leu Val Val Met Ser Tyr Asp Arg Tyr Ala Asp Ile Cys His Pro
115 120 125

tta cgt tac aat agc ctc atg agc tgg aga gtg tgc act gtc ctg gct 432
Leu Arg Tyr Asn Ser Leu Met Ser Trp Arg Val Cys Thr Val Leu Ala
130 135 140

gtg gct tcc tgg gtg ttc agc ttc ctc ctg gct ctg gtc cct tta gtt 480
Val Ala Ser Trp Val Phe Ser Phe Leu Leu Ala Leu Val Pro Leu Val
145 150 155 160

ctc atc ctg agc ctg ccc ttc tgc ggg cct cat gaa atc aac cac ttc 528
Leu Ile Leu Ser Leu Pro Phe Cys Gly Pro His Glu Ile Asn His Phe
165 170 175

ttc tgt gaa atc ctg tct gtc ctc aag ttg gcc tgt gct gac acc tgg 576
Phe Cys Glu Ile Leu Ser Val Leu Lys Leu Ala Cys Ala Asp Thr Trp
180 185 190

ctc aac cag gtg gtc atc ttt gca gcc tgc gtg ttc atc ctg gtg ggg 624
Leu Asn Gln Val Val Ile Phe Ala Ala Cys Val Phe Ile Leu Val Gly
195 200 205

cca ctc tgc ctg gtg ctg gtc tcc tac ttg cgc atc ctg gcc gcc atc 672
Pro Leu Cys Leu Val Leu Val Ser Tyr Leu Arg Ile Leu Ala Ala Ile
210 215 220

ttg agg atc cag tct ggg gag gcc cgc aga aag gcc ttc tcc acc tgc 720
Leu Arg Ile Gln Ser Gly Glu Gly Arg Arg Lys Ala Phe Ser Thr Cys
225 230 235 240

tcc tcc cac ctt tgc gtg gtg gga ctc ttc ttt ggc agc gcc att gtc 768
Ser Ser His Leu Cys Val Val Gly Leu Phe Phe Gly Ser Ala Ile Val
245 250 255

acg tac atg gcc ccc aag tcc cgc cat cct gag gag cag cag aaa gtt 816
Thr Tyr Met Ala Pro Lys Ser Arg His Pro Glu Glu Gln Gln Lys Val
260 265 270

ctt tcc ctg ttt tac agc ctt ttc aat cca atg ctg aac ccc ctg ata 864
Leu Ser Leu Phe Tyr Ser Leu Phe Asn Pro Met Leu Asn Pro Leu Ile
275 280 285

tat agc cta agg aat gca gag gtc aag ggc gcc ctg agg agg gca ctg 912
Tyr Ser Leu Arg Asn Ala Glu Val Lys Gly Ala Leu Arg Arg Ala Leu
290 295 300

agg aag gag agg ctg acg tga 933
Arg Lys Glu Arg Leu Thr
305 310

<210> 217
<211> 310
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 217

Met Glu Gly Asn Lys Thr Trp Ile Thr Asp Ile Thr Leu Pro Arg Phe
1 5 10 15

Gln Val Gly Pro Ala Leu Glu Ile Leu Leu Cys Gly Leu Phe Ser Ala
20 25 30

Phe Tyr Thr Leu Thr Leu Leu Gly Asn Gly Val Ile Phe Gly Ile Ile
35 40 45

Cys Leu Asp Cys Lys Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ser His
50 55 60

Leu Ala Ile Val Asp Ile Ser Tyr Ala Ser Asn Tyr Val Pro Lys Met

10

20

30

40

```

65              70              16U 200 PCT FINAL.ST25
              75              80

Leu Thr Asn Leu Met Asn Gln Glu Ser Thr Ile Ser Phe Phe Pro Cys
      85              90              95

Ile Met Gln Thr Phe Leu Tyr Leu Ala Phe Ala His Val Glu Cys Leu
      100              105              110

Ile Leu Val Val Met Ser Tyr Asp Arg Tyr Ala Asp Ile Cys His Pro
      115              120              125

Leu Arg Tyr Asn Ser Leu Met Ser Trp Arg Val Cys Thr Val Leu Ala
      130              135              140

Val Ala Ser Trp Val Phe Ser Phe Leu Leu Ala Leu Val Pro Leu Val
      145              150              155              160

Leu Ile Leu Ser Leu Pro Phe Cys Gly Pro His Glu Ile Asn His Phe
      165              170              175

Phe Cys Glu Ile Leu Ser Val Leu Lys Leu Ala Cys Ala Asp Thr Trp
      180              185              190

Leu Asn Gln Val Val Ile Phe Ala Ala Cys Val Phe Ile Leu Val Gly
      195              200              205

Pro Leu Cys Leu Val Leu Val Ser Tyr Leu Arg Ile Leu Ala Ala Ile
      210              215              220

Leu Arg Ile Gln Ser Gly Glu Gly Arg Arg Lys Ala Phe Ser Thr Cys
      225              230              235              240

Ser Ser His Leu Cys Val Val Gly Leu Phe Phe Gly Ser Ala Ile Val
      245              250              255

Thr Tyr Met Ala Pro Lys Ser Arg His Pro Glu Glu Gln Gln Lys Val
      260              265              270

Leu Ser Leu Phe Tyr Ser Leu Phe Asn Pro Met Leu Asn Pro Leu Ile
      275              280              285

Tyr Ser Leu Arg Asn Ala Glu Val Lys Gly Ala Leu Arg Arg Ala Leu
      290              295              300

Arg Lys Glu Arg Leu Thr
      305              310

<210> 218
<211> 927
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(924)
<223>

<400> 218
atg gcc atg gac aat gtc aca gca gtg ttt cag ttt ctc ctt att ggc      48
Met Ala Met Asp Asn Val Thr Ala Val Phe Gln Phe Leu Leu Ile Gly
1              5              10              15

att tct aac tat cct caa tgg aga gac acg ttt ttc aca tta gtg ctg      96

```

10

20

30

40

```

16U 200 PCT FINAL.ST25
Ile Ser Asn Tyr Pro Gln Trp Arg Asp Thr Phe Phe Thr Leu Val Leu
20 25 30
ata att tac ctc agc aca ttg ttg ggg aat gga ttt atg atc ttt ctt 144
Ile Ile Tyr Leu Ser Thr Leu Leu Gly Asn Gly Phe Met Ile Phe Leu
35 40 45
att cac ttt gac ccc aac ctc cac act cca atc tac ttc ttc ctt agt 192
Ile His Phe Asp Pro Asn Leu His Thr Pro Ile Tyr Phe Phe Leu Ser
50 55 60
aac ctg tct ttc tta gac ctt tgt tat gga aca gct tcc atg ccc cag 240
Asn Leu Ser Phe Leu Asp Leu Cys Tyr Gly Thr Ala Ser Met Pro Gln
65 70 75 80
gct ttg gtg cat tgt ttc tct acc cat ccc tac ctc tct tat ccc cga 288
Ala Leu Val His Cys Phe Ser Thr His Pro Tyr Leu Ser Tyr Pro Arg
85 90 95
tgt ttg gct caa acg agt gtc tcc ttg gct ttg gcc aca gca gag tgc 336
Cys Leu Ala Gln Thr Ser Val Ser Leu Ala Leu Ala Thr Ala Glu Cys
100 105 110
ctc cta ctg gct gcc atg gcc tat gac cgt gtg gtt gct atc agc aat 384
Leu Leu Leu Ala Ala Met Ala Tyr Asp Arg Val Val Ala Ile Ser Asn
115 120 125
ccc ctg cgt tat tca gtg gtt atg aat ggc cca gta tgt gtc tgc ttg 432
Pro Leu Arg Tyr Ser Val Val Met Asn Gly Pro Val Cys Val Cys Leu
130 135 140
gtt gct acc tca tgg ggg aca tca ctt gtg ctc act gcc atg ctc atc 480
Val Ala Thr Ser Trp Gly Thr Ser Leu Val Leu Thr Ala Met Leu Ile
145 150 155 160
cta tcc ctg agg ctt cac ttc tgt ggg gct aat gtc atc aac cat ttt 528
Leu Ser Leu Arg Leu His Phe Cys Gly Ala Asn Val Ile Asn His Phe
165 170 175
gcc tgt gag att ctc tcc ctc att aag ctg acc tgt tct gat acc agc 576
Ala Cys Glu Ile Leu Ser Leu Ile Lys Leu Thr Cys Ser Asp Thr Ser
180 185 190
ctc aat gaa ttt atg atc ctc atc acc agt atc ttc acc ctg ctg cta 624
Leu Asn Glu Phe Met Ile Leu Ile Thr Ser Ile Phe Thr Leu Leu Leu
195 200 205
cca ttt ggg ttt gtt ctc ctc tcc tac ata cga att gct atg gct atc 672
Pro Phe Gly Phe Val Leu Leu Ser Tyr Ile Arg Ile Ala Met Ala Ile
210 215 220
ata agg att cgc tca ctc cag ggc agg ctc aag gcc ttt acc aca tgt 720
Ile Arg Ile Arg Ser Leu Gln Gly Arg Leu Lys Ala Phe Thr Thr Cys
225 230 235 240
ggc tct cac ctg acc gtg gtg aca atc ttc tat ggg tca gcc atc tcc 768
Gly Ser His Leu Thr Val Val Thr Ile Phe Tyr Gly Ser Ala Ile Ser
245 250 255
atg tat atg aaa act cag tcc aag tcc tac cct gac cag gac aag ttt 816
Met Tyr Met Lys Thr Gln Ser Lys Ser Tyr Pro Asp Gln Asp Lys Phe
260 265 270
atc tca gtg ttt tat gga gct ttg aca ccc atg ttg aac ccc ctg ata 864
Ile Ser Val Phe Tyr Gly Ala Leu Thr Pro Met Leu Asn Pro Leu Ile
275 280 285
tat agc ctg aga aaa aaa gat gtt aaa cgg gca ata agg aaa gtt atg 912
Tyr Ser Leu Arg Lys Lys Asp Val Lys Arg Ala Ile Arg Lys Val Met
290 295 300
ttg aaa agg aca tga 927
Leu Lys Arg Thr
305
<210> 219
<211> 308
<212> PRT

```

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

<213> Homo sapiens

<400> 219

Met Ala Met Asp Asn Val Thr Ala Val Phe Gln Phe Leu Leu Ile Gly
 1 5 10 15

Ile Ser Asn Tyr Pro Gln Trp Arg Asp Thr Phe Phe Thr Leu Val Leu
 20 25 30

Ile Ile Tyr Leu Ser Thr Leu Leu Gly Asn Gly Phe Met Ile Phe Leu
 35 40 45

Ile His Phe Asp Pro Asn Leu His Thr Pro Ile Tyr Phe Phe Leu Ser
 50 55 60

Asn Leu Ser Phe Leu Asp Leu Cys Tyr Gly Thr Ala Ser Met Pro Gln
 65 70 75 80

Ala Leu Val His Cys Phe Ser Thr His Pro Tyr Leu Ser Tyr Pro Arg
 85 90 95

Cys Leu Ala Gln Thr Ser Val Ser Leu Ala Leu Ala Thr Ala Glu Cys
 100 105 110

Leu Leu Leu Ala Ala Met Ala Tyr Asp Arg Val Val Ala Ile Ser Asn
 115 120 125

Pro Leu Arg Tyr Ser Val Val Met Asn Gly Pro Val Cys Val Cys Leu
 130 135 140

Val Ala Thr Ser Trp Gly Thr Ser Leu Val Leu Thr Ala Met Leu Ile
 145 150 155 160

Leu Ser Leu Arg Leu His Phe Cys Gly Ala Asn Val Ile Asn His Phe
 165 170 175

Ala Cys Glu Ile Leu Ser Leu Ile Lys Leu Thr Cys Ser Asp Thr Ser
 180 185 190

Leu Asn Glu Phe Met Ile Leu Ile Thr Ser Ile Phe Thr Leu Leu Leu
 195 200 205

Pro Phe Gly Phe Val Leu Leu Ser Tyr Ile Arg Ile Ala Met Ala Ile
 210 215 220

Ile Arg Ile Arg Ser Leu Gln Gly Arg Leu Lys Ala Phe Thr Thr Cys
 225 230 235 240

Gly Ser His Leu Thr Val Val Thr Ile Phe Tyr Gly Ser Ala Ile Ser
 245 250 255

Met Tyr Met Lys Thr Gln Ser Lys Ser Tyr Pro Asp Gln Asp Lys Phe
 260 265 270

Ile Ser Val Phe Tyr Gly Ala Leu Thr Pro Met Leu Asn Pro Leu Ile
 275 280 285

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

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Leu Lys Arg Thr
305

<210> 220
<211> 1008
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1005)
<223>

<400> 220
atg gaa tca tct ttc tca ttt gga gtg atc ctt gct gtc ctg gcc tcc 48
Met Glu Ser Ser Phe Ser Phe Gly Val Ile Leu Ala Val Leu Ala Ser
1 5 10 15
ctc atc att gct act aac aca cta gtg gct gtg gct gtg ctg ctg ttg 96
Leu Ile Ile Ala Thr Asn Thr Leu Val Ala Val Ala Val Leu Leu Leu
20 25 30
atc cac aag aat gat ggt gtc agt ctc tgc ttc acc ttg aat ctg gct 144
Ile His Lys Asn Asp Gly Val Ser Leu Cys Phe Thr Leu Asn Leu Ala
35 40 45
gtg gct gac acc ttg att ggt gtg gcc atc tct ggc cta ctc aca gac 192
Val Ala Asp Thr Leu Ile Gly Val Ala Ile Ser Gly Leu Leu Thr Asp
50 55 60
cag ctc tcc agc cct tct cgg ccc aca cag aag acc ctg tgc agc ctg 240
Gln Leu Ser Ser Pro Ser Arg Pro Thr Gln Lys Thr Leu Cys Ser Leu
65 70 75 80
cgg atg gca ttt gtc act tcc tcc gca gct gcc tct gtc ctc acg gtc 288
Arg Met Ala Phe Val Thr Ser Ser Ala Ala Ala Ser Val Leu Thr Val
85 90 95
atg ctg atc acc ttt gac agg tac ctt gcc atc aag cag ccc ttc cgc 336
Met Leu Ile Thr Phe Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Lys Gln Pro Phe Arg
100 105 110
tac ttg aag atc atg agt ggg ttc gtg gcc ggg gcc tgc att gcc ggg 384
Tyr Leu Lys Ile Met Ser Gly Phe Val Ala Gly Ala Cys Ile Ala Gly
115 120 125
ctg tgg tta gtg tct tac ctc att ggc ttc ctc cca ctc gga atc ccc 432
Leu Trp Leu Val Ser Tyr Leu Ile Gly Phe Leu Pro Leu Gly Ile Pro
130 135 140
atg ttc cag cag act gcc tac aaa ggg cag tgc agc ttc ttt gct gta 480
Met Phe Gln Gln Thr Ala Tyr Lys Gly Gln Cys Ser Phe Phe Ala Val
145 150 155 160
ttt cac cct cac ttc gtg ctg acc ctc tcc tgc gtt ggc ttc ttc cca 528
Phe His Pro His Phe Val Leu Thr Leu Ser Cys Val Gly Phe Phe Pro
165 170 175
gcc atg ctc ctc ttt gtc ttc ttc tac tgc gac atg ctc aag att gcc 576
Ala Met Leu Leu Phe Val Phe Phe Tyr Cys Asp Met Leu Lys Ile Ala
180 185 190
tcc atg cac agc cag cag att cga aag atg gaa cat gca gga gcc atg 624
Ser Met His Ser Gln Gln Ile Arg Lys Met Glu His Ala Gly Ala Met
195 200 205
gct gga ggt tat cga tcc cca cgg act ccc agc gac ttc aaa gct ctc 672
Ala Gly Gly Tyr Arg Ser Pro Arg Thr Pro Ser Asp Phe Lys Ala Leu
210 215 220
cgt act gtg tct gtt ctc att ggg agc ttt gct cta tcc tgg acc ccc 720
Arg Thr Val Ser Val Leu Ile Gly Ser Phe Ala Leu Ser Trp Thr Pro
225 230 235 240
ttc ctt atc act ggc att gtg cag gtg gcc tgc cag gag tgt cac ctc 768
Phe Leu Ile Thr Gly Ile Val Gln Val Ala Cys Gln Glu Cys His Leu
245 250 255

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

tac cta gtg ctg gaa cgg tac ctg tgg ctg ctc ggc gtg ggc aac tcc 816
 Tyr Leu Val Leu Glu Arg Tyr Leu Trp Leu Leu Gly Val Gly Asn Ser
 260 265 270

ctg ctc aac cca ctc atc tat gcc tat tgg cag aag gag gtg cga ctg 864
 Leu Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ala Tyr Trp Gln Lys Glu Val Arg Leu
 275 280 285

cag ctc tac cac atg gcc cta gga gtg aag aag gtg ctc acc tca ttc 912
 Gln Leu Tyr His Met Ala Leu Gly Val Lys Lys Val Leu Thr Ser Phe
 290 295 300

ctc ctc ttt ctc tcg gcc agg aat tgt ggc cca gag agg ccc agg gaa 960
 Leu Leu Phe Leu Ser Ala Arg Asn Cys Gly Pro Glu Arg Pro Arg Glu
 305 310 315 320

agt tcc tgt cac atc gtc act atc tcc agc tca gag ttt gat ggc taa 1008
 Ser Ser Cys His Ile Val Thr Ile Ser Ser Ser Glu Phe Asp Gly
 325 330 335

<210> 221
 <211> 335
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 221

Met Glu Ser Ser Phe Ser Phe Gly Val Ile Leu Ala Val Leu Ala Ser
 1 5 10 15

Leu Ile Ile Ala Thr Asn Thr Leu Val Ala Val Ala Val Leu Leu Leu
 20 25 30

Ile His Lys Asn Asp Gly Val Ser Leu Cys Phe Thr Leu Asn Leu Ala
 35 40 45

Val Ala Asp Thr Leu Ile Gly Val Ala Ile Ser Gly Leu Leu Thr Asp
 50 55 60

Gln Leu Ser Ser Pro Ser Arg Pro Thr Gln Lys Thr Leu Cys Ser Leu
 65 70 75 80

Arg Met Ala Phe Val Thr Ser Ser Ala Ala Ala Ser Val Leu Thr Val
 85 90 95

Met Leu Ile Thr Phe Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Lys Gln Pro Phe Arg
 100 105 110

Tyr Leu Lys Ile Met Ser Gly Phe Val Ala Gly Ala Cys Ile Ala Gly
 115 120 125

Leu Trp Leu Val Ser Tyr Leu Ile Gly Phe Leu Pro Leu Gly Ile Pro
 130 135 140

Met Phe Gln Gln Thr Ala Tyr Lys Gly Gln Cys Ser Phe Phe Ala Val
 145 150 155 160

Phe His Pro His Phe Val Leu Thr Leu Ser Cys Val Gly Phe Phe Pro
 165 170 175

Ala Met Leu Leu Phe Val Phe Phe Tyr Cys Asp Met Leu Lys Ile Ala
 180 185 190

Ser Met His Ser Gln Gln Ile Arg Lys Met Glu His Ala Gly Ala Met
 195 200 205

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Ala Gly Gly Tyr Arg Ser Pro Arg Thr Pro Ser Asp Phe Lys Ala Leu
210 215 220

Arg Thr Val Ser Val Leu Ile Gly Ser Phe Ala Leu Ser Trp Thr Pro
225 230 235 240

Phe Leu Ile Thr Gly Ile Val Gln Val Ala Cys Gln Glu Cys His Leu
245 250 255

Tyr Leu Val Leu Glu Arg Tyr Leu Trp Leu Leu Gly Val Gly Asn Ser
260 265 270

Leu Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ala Tyr Trp Gln Lys Glu Val Arg Leu
275 280 285

Gln Leu Tyr His Met Ala Leu Gly Val Lys Lys Val Leu Thr Ser Phe
290 295 300

Leu Leu Phe Leu Ser Ala Arg Asn Cys Gly Pro Glu Arg Pro Arg Glu
305 310 315 320

Ser Ser Cys His Ile Val Thr Ile Ser Ser Ser Glu Phe Asp Gly
325 330 335

<210> 222
<211> 975
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(972)
<223>

<400> 222
atg cgg cct cag gac agc acc ggg gtc gcg gag ctc cag gag ccc ggg 48
Met Arg Pro Gln Asp Ser Thr Gly Val Ala Glu Leu Gln Glu Pro Gly
1 5 10 15
ctg ccg cta acg gac gat gca ccc ccg ggc gcc act gag gag ccg gcg 96
Leu Pro Leu Thr Asp Asp Ala Pro Pro Gly Ala Thr Glu Glu Pro Ala
20 25 30
gcc gcc gag gca gct ggg gcg cca gac cgc gtg ggc tct tta ttt gtt 144
Ala Ala Glu Ala Ala Gly Ala Pro Asp Arg Val Gly Ser Leu Phe Val
35 40 45
aaa aaa gtg caa gac gtc cat gct gta gag att agt gcg ttt cga tgt 192
Lys Lys Val Gln Asp Val His Ala Val Glu Ile Ser Ala Phe Arg Cys
50 55 60
gtg ttc caa atg cta gtt gtt atc cct tgc tta ata tac aga aaa act 240
Val Phe Gln Met Leu Val Val Ile Pro Cys Leu Ile Tyr Arg Lys Thr
65 70 75 80
ggg ttt ata ggc cca aaa ggt caa cga att ttc ctc att ctc aga gga 288
Gly Phe Ile Gly Pro Lys Gly Gln Arg Ile Phe Leu Ile Leu Arg Gly
85 90 95
gtc ctt ggt tct acc gcc atg atg ctt ata tac tat gct tac cag aca 336
Val Leu Gly Ser Thr Ala Met Met Leu Ile Tyr Tyr Ala Tyr Gln Thr
100 105 110
atg tcc ctc gct gat gcc aca gtt atc acg ttt agc agt cca gtg ttt 384
Met Ser Leu Ala Asp Ala Thr Val Ile Thr Phe Ser Ser Pro Val Phe
115 120 125
acg tcc ata ttt gct tgg ata tgt ctc aag gaa aaa tat agc cct tgg 432
Thr Ser Ile Phe Ala Trp Ile Cys Leu Lys Glu Lys Tyr Ser Pro Trp

10

20

30

40

130 135 160 200 PCT FINAL.ST25
140

gat gct ctt ttc acc gtg ttc aca atc act gga gtg atc ctt atc gtg 480
Asp Ala Leu Phe Thr Val Phe Thr Ile Thr Gly Val Ile Leu Ile Val
145 150 155 160

aga cca cca ttt ttg ttt ggt tcc gac act tcg ggg atg gaa gaa agc 528
Arg Pro Pro Phe Leu Phe Gly Ser Asp Thr Ser Gly Met Glu Glu Ser
165 170 175

tat tca ggc cac ctt aag gga aca ttc gca gca att gga agt gcc gta 576
Tyr Ser Gly His Leu Lys Gly Thr Phe Ala Ala Ile Gly Ser Ala Val
180 185 190

ttt gct gca tcg act cta gtt atc cta aga aaa atg gga aaa tct gtg 624
Phe Ala Ala Ser Thr Leu Val Ile Leu Arg Lys Met Gly Lys Ser Val
195 200 205

gac tac ttt ctg agc att tgg tat tat gta gta ctt gcc ctc gtt gaa 672
Asp Tyr Phe Leu Ser Ile Trp Tyr Tyr Val Val Leu Gly Leu Val Glu
210 215 220

agt gtc atc atc ctc tct gta tta gga gag tgg agt ctg cct tac tgt 720
Ser Val Ile Ile Leu Ser Val Leu Gly Trp Ser Leu Pro Tyr Cys
225 230 235 240

ggg ttg gac agg cta ttt ctc ata ttc att ggg ctc ttt ggt ttg ggg 768
Gly Leu Asp Arg Leu Phe Leu Ile Phe Ile Gly Leu Phe Gly Leu Gly
245 250 255

ggt cag ata ttt atc aca aaa gca ctt caa ata gaa aaa gca ggg cca 816
Gly Gln Ile Phe Ile Thr Lys Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ala Gly Pro
260 265 270

gta gca ata atg aag aca atg gat gtg gtc ttt gct ttt atc ttt cag 864
Val Ala Ile Met Lys Thr Met Asp Val Val Phe Ala Phe Ile Phe Gln
275 280 285

att att ttc ttt aat aat gtg cca acg tgg tgg aca gtg ggt ggt gct 912
Ile Ile Phe Phe Asn Asn Val Pro Thr Trp Trp Thr Val Gly Gly Ala
290 295 300

ctc tgc gta gta gcc agt aat gtt gga gcg gcc att cgt aaa tgg tac 960
Leu Cys Val Val Ala Ser Asn Val Gly Ala Ala Ile Arg Lys Trp Tyr
305 310 315 320

caa agt tcc aaa tga 975
Gln Ser Ser Lys

<210> 223
<211> 324
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 223

Met Arg Pro Gln Asp Ser Thr Gly Val Ala Glu Leu Gln Glu Pro Gly 30
1 5 10 15

Leu Pro Leu Thr Asp Asp Ala Pro Pro Gly Ala Thr Glu Glu Pro Ala
20 25 30

Ala Ala Glu Ala Ala Gly Ala Pro Asp Arg Val Gly Ser Leu Phe Val
35 40 45

Lys Lys Val Gln Asp Val His Ala Val Glu Ile Ser Ala Phe Arg Cys
50 55 60

Val Phe Gln Met Leu Val Val Ile Pro Cys Leu Ile Tyr Arg Lys Thr
65 70 75 80

Gly Phe Ile Gly Pro Lys Gly Gln Arg Ile Phe Leu Ile Leu Arg Gly

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 85 90 95
 Val Leu Gly Ser Thr Ala Met Met Leu Ile Tyr Tyr Ala Tyr Gln Thr
 100 105 110
 Met Ser Leu Ala Asp Ala Thr Val Ile Thr Phe Ser Ser Pro Val Phe
 115 120 125
 Thr Ser Ile Phe Ala Trp Ile Cys Leu Lys Glu Lys Tyr Ser Pro Trp
 130 135 140
 Asp Ala Leu Phe Thr Val Phe Thr Ile Thr Gly Val Ile Leu Ile Val
 145 150 155 160
 Arg Pro Pro Phe Leu Phe Gly Ser Asp Thr Ser Gly Met Glu Glu Ser
 165 170 175
 Tyr Ser Gly His Leu Lys Gly Thr Phe Ala Ala Ile Gly Ser Ala Val
 180 185 190
 Phe Ala Ala Ser Thr Leu Val Ile Leu Arg Lys Met Gly Lys Ser Val
 195 200 205
 Asp Tyr Phe Leu Ser Ile Trp Tyr Tyr Val Val Leu Gly Leu Val Glu
 210 215 220
 Ser Val Ile Ile Leu Ser Val Leu Gly Glu Trp Ser Leu Pro Tyr Cys
 225 230 235 240
 Gly Leu Asp Arg Leu Phe Leu Ile Phe Ile Gly Leu Phe Gly Leu Gly
 245 250 255
 Gly Gln Ile Phe Ile Thr Lys Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ala Gly Pro
 260 265 270
 Val Ala Ile Met Lys Thr Met Asp Val Val Phe Ala Phe Ile Phe Gln
 275 280 285
 Ile Ile Phe Phe Asn Asn Val Pro Thr Trp Trp Thr Val Gly Gly Ala
 290 295 300
 Leu Cys Val Val Ala Ser Asn Val Gly Ala Ala Ile Arg Lys Trp Tyr
 305 310 315 320
 Gln Ser Ser Lys

<210> 224
 <211> 876
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(873)
 <223>

<400> 224
 atg tac aac atg agt gac cat ggt aca ggc ctg ttc atc ctt ttg ggt 48
 Met Tyr Asn Met Ser Asp His Gly Thr Gly Leu Phe Ile Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 atc cct gga ctt gag cag tac cac gtc tgg atc agc atc cca ttc tgc 96

10

20

30

40

```

160 200 PCT FINAL.ST25
Ile Pro Gly Leu Glu Gln Tyr His Val Trp Ile Ser Ile Pro Phe Cys
20 25 30
tta atc tat ctc atg gct gtc gtg gcc aat agt atc ctt ctc tac ctc 144
Leu Ile Tyr Leu Met Ala Val Val Ala Asn Ser Ile Leu Leu Tyr Leu
35 40 45
att gtg gta gag cac agt ctt cat gca ccc atg ttc ttt ttc ctt tcc 192
Ile Val Val Glu His Ser Leu His Ala Pro Met Phe Phe Phe Leu Ser
50 55 60
atg ctg gcc att act gat ctc ata ttg tcc acc aca tgt gtc ccc aaa 240
Met Leu Ala Ile Thr Asp Leu Ile Leu Ser Thr Thr Cys Val Pro Lys
65 70 75 80
aca ctt agc atc ttc tgc ttt gtg ttg gac tca gct ata ctg ctg gcc 288
Thr Leu Ser Ile Phe Cys Phe Val Leu Asp Ser Ala Ile Leu Leu Ala
85 90 95
atg gca ttt gac cgc tat atg gcc att tgc tca ccc ttg aga tac act 336
Met Ala Phe Asp Arg Tyr Met Ala Ile Cys Ser Pro Leu Arg Tyr Thr
100 105 110
act att ctg act ccc aaa acc att gtc aaa att gct gtg gga ata tgt 384
Thr Ile Leu Thr Pro Lys Thr Ile Val Lys Ile Ala Val Gly Ile Cys
115 120 125
ttc cga agt ttc tgt gtt ttt gtc cca tgt gtt ttc ctt gtg aat cgt 432
Phe Arg Ser Phe Cys Val Phe Val Pro Cys Val Phe Leu Val Asn Arg
130 135 140
tta ccc ttc tgc agg aca cat atc att tct cac aca tac tgt gag cac 480
Leu Pro Phe Cys Arg Thr His Ile Ile Ser His Thr Tyr Cys Glu His
145 150 155 160
ata ggt gtt gcc cag ctt gcc tgt gct gat atc tcc atc aat atc tgg 528
Ile Gly Val Ala Gln Leu Ala Cys Ala Asp Ile Ser Ile Asn Ile Trp
165 170 175
tgt gga ttt tgt gtt ccc atc atg acg gtg atg aca gac gtg atc ctc 576
Cys Gly Phe Cys Val Pro Ile Met Thr Val Met Thr Asp Val Ile Leu
180 185 190
att gct gtc tcc tac acc ctc atc ctc tgt gct gtc ttt tgc ctc ccc 624
Ile Ala Val Ser Tyr Thr Leu Ile Leu Cys Ala Val Phe Cys Leu Pro
195 200 205
tcc caa gat gcc cgt cag aag gcc ctt tgc tcc tgt ggt tcc cat gtc 672
Ser Gln Asp Ala Arg Gln Lys Ala Leu Cys Ser Cys Gly Ser His Val
210 215 220
tgt gtt atc ctc ata ttc tat ata cca gca ttc ttc tcc att ctt gcc 720
Cys Val Ile Leu Ile Phe Tyr Ile Pro Ala Phe Phe Ser Ile Leu Ala
225 230 235 240
cat tgc ttt ggg cat aat gtc cct cat acc ttt cat att atg ttt gcc 768
His Cys Phe Gly His Asn Val Pro His Thr Phe His Ile Met Phe Ala
245 250 255
aac ctt tat gta atc att cca cct gct ctc aac tct att gtc tac aga 816
Asn Leu Tyr Val Ile Ile Pro Pro Ala Leu Asn Ser Ile Val Tyr Arg
260 265 270
ata aag acc aag caa atc cag aac aga atc ctt ttg ctc ttt ccc aag 864
Ile Lys Thr Lys Gln Ile Gln Asn Arg Ile Leu Leu Leu Phe Pro Lys
275 280 285
ggg tcc cag tga 876
Gly Ser Gln
290

```

```

<210> 225
<211> 291
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 225

```

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
Met Tyr Asn Met Ser Asp His Gly Thr Gly Leu Phe Ile Leu Leu Gly
1 5 10 15
Ile Pro Gly Leu Glu Gln Tyr His Val Trp Ile Ser Ile Pro Phe Cys
20 25 30
Leu Ile Tyr Leu Met Ala Val Val Ala Asn Ser Ile Leu Leu Tyr Leu
35 40 45
Ile Val Val Glu His Ser Leu His Ala Pro Met Phe Phe Phe Leu Ser
50 55 60
Met Leu Ala Ile Thr Asp Leu Ile Leu Ser Thr Thr Cys Val Pro Lys
65 70 75 80
Thr Leu Ser Ile Phe Cys Phe Val Leu Asp Ser Ala Ile Leu Leu Ala
85 90 95
Met Ala Phe Asp Arg Tyr Met Ala Ile Cys Ser Pro Leu Arg Tyr Thr
100 105 110
Thr Ile Leu Thr Pro Lys Thr Ile Val Lys Ile Ala Val Gly Ile Cys
115 120 125
Phe Arg Ser Phe Cys Val Phe Val Pro Cys Val Phe Leu Val Asn Arg
130 135 140
Leu Pro Phe Cys Arg Thr His Ile Ile Ser His Thr Tyr Cys Glu His
145 150 155 160
Ile Gly Val Ala Gln Leu Ala Cys Ala Asp Ile Ser Ile Asn Ile Trp
165 170 175
Cys Gly Phe Cys Val Pro Ile Met Thr Val Met Thr Asp Val Ile Leu
180 185 190
Ile Ala Val Ser Tyr Thr Leu Ile Leu Cys Ala Val Phe Cys Leu Pro
195 200 205
Ser Gln Asp Ala Arg Gln Lys Ala Leu Cys Ser Cys Gly Ser His Val
210 215 220
Cys Val Ile Leu Ile Phe Tyr Ile Pro Ala Phe Phe Ser Ile Leu Ala
225 230 235 240
His Cys Phe Gly His Asn Val Pro His Thr Phe His Ile Met Phe Ala
245 250 255
Asn Leu Tyr Val Ile Ile Pro Pro Ala Leu Asn Ser Ile Val Tyr Arg
260 265 270
Ile Lys Thr Lys Gln Ile Gln Asn Arg Ile Leu Leu Leu Phe Pro Lys
275 280 285
Gly Ser Gln
290
<210> 226
<211> 1949
<212> DNA

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (430)..(1164)
 <223>

<400> 226
 agaggggagg gacttctccg ggtaaggcc aggtctcttc cctgctcggg gctatgttcc 60
 tggttccacgg ggtggcgggt cctgggaggg agaagcccag acccagtggg cactgacatt 120
 gtctctcgcgt gttccacgac tttccaggc gtgtgactta atccgtttcc acagccagac 180
 cttttctccg tgagttcttc agccaggact gctgccatgc cggtgactgt taccacacca 240
 accgtcacga ccaccatgcg gtcccccacc gtcgtagggt cctctagggc cctgatccag 300
 cccctgggac tccctccgct gtgcagctg gtgtccacct gcgtggcctt gtcactggtg 360
 gccagcgtgg gcgcctggaa ggggcctatg ggtaactggt ccattgtcac ctatgttttc 420
 tgctttgcc atg acc ctg gtc atc ctc ctc gtg gag ctg ggc ggc tcc cag 471
 Met Thr Leu Val Ile Leu Leu Val Glu Leu Gly Gly Ser Gln
 1 5 10

gcc cgc ttc ccc ttg ttt tgg cgc aac ttc ccc atc acc ttt gcc tgc 519
 Ala Arg Phe Pro Leu Phe Trp Arg Asn Phe Pro Ile Thr Phe Ala Cys
 15 20 25 30

tat gcg gcc ctc ttg tgc ctc tgc gcc tcc atc atc tac ccc acc acc 567
 Tyr Ala Ala Leu Leu Cys Leu Ser Ala Ser Ile Ile Tyr Pro Thr Thr
 35 40 45

tac ttg cag ttc ctg tcc cac ggc cgt tcc cgc gac cac gcc atc gcc 615
 Tyr Leu Gln Phe Leu Ser His Gly Arg Ser Arg Asp His Ala Ile Ala
 50 55 60

gcc atc gtc ttc tct gcc atc gcc tgt gtg gct tac gcc acc gaa gta 663
 Ala Ile Val Phe Ser Gly Ile Ala Cys Val Ala Tyr Ala Thr Glu Val
 65 70 75

acc tgg acc cgg gcc cgg ccc gcc gag atc act gac tac atg gcc tcc 711
 Thr Trp Thr Arg Ala Arg Pro Gly Glu Ile Thr Asp Tyr Met Ala Ser
 80 85 90

gag ctg ggg ctg ctg aag gtg ctg gag acc ttc gtg gcc tgc ctc atc 759
 Glu Leu Gly Leu Leu Lys Val Leu Glu Thr Phe Val Ala Cys Leu Ile
 95 100 105 110

ttc gtg ttc atc aat agc ccc tac gtg tac cac aac cgg ccg gcc ctg 807
 Phe Val Phe Ile Asn Ser Pro Tyr Val Tyr His Asn Arg Pro Ala Leu
 115 120 125

gag tgg tgg gtg gcg gtg tac gcc ctc tgc ttc gtc ctg gcg gcc ctc 855
 Glu Trp Trp Val Ala Val Tyr Ala Leu Cys Phe Val Leu Ala Ala Leu
 130 135 140

act atc ctg ctg agc ctg ggg cac tgc acc aac atg ctg ccc atc cgc 903
 Thr Ile Leu Leu Ser Leu Gly His Cys Thr Asn Met Leu Pro Ile Arg
 145 150 155

ttc ccc agt ttc ctg ttg ggg ctg gcc ttg ctg tcc gtc ctc ctc tat 951
 Phe Pro Ser Phe Leu Leu Gly Leu Ala Leu Leu Ser Val Leu Leu Tyr
 160 165 170

gcc act gcc ctt gtc ctc tgg ccc ctc tac cag ttc aac gag aag tat 999
 Ala Thr Ala Leu Val Leu Trp Pro Leu Tyr Gln Phe Asn Glu Lys Tyr
 175 180 185 190

ggg gtc cag ccc tgg cag acg aga gat gtg agc tgc agc gac aga aac 1047
 Gly Val Gln Pro Trp Gln Thr Arg Asp Val Ser Cys Ser Asp Arg Asn
 195 200 205

ccc tac ctt gtg tgt atc tgg gac cgc cga ctg gct gtg acc aac ctg 1095
 Pro Tyr Leu Val Cys Ile Trp Asp Arg Arg Leu Ala Val Thr Asn Leu
 210 215 220

acg gcc gtc aac ttg ctg gcc tat gtg ggc gac ctg gtg tac tct gcc 1143

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25
 Thr Ala Val Asn Leu Leu Ala Tyr Val Gly Asp Leu Val Tyr Ser Ala
 225 230 235
 cac ctg gtt ttt gtc aag gtc taagactccc aaagggcccc gttgcctct 1194
 His Leu Val Phe Val Lys Val
 240 245
 ccaacctctt catcctgccc ccgctgagtt ttctttattg agtattcatt tctggggttt 1254
 tctctctccc tatctccctt cctccctttt tctttccttc ccaattcatt gcactttccc 1314
 agttctctga tgtatgtctt tccctttcct ctgctgtttc cttcttggtt tgtctgttg 1374
 cccacaacct gttttcaccc gtttctcttt ttccactctc tcttttggtt ctttctctc 1434
 aattcttttc taggtttcct gttgggtttt ttatctgcct atttcccgac catcttctcc 1494
 tatttctggtt ggagcctga ggtttttctt ctctgcccc caagcacctc cagcgtgat 1554
 gagctccaca cccccacacc cattgcagct gtggcgccac gtctcccaa ggggccttct 1614
 gccgcgcccc gccctagctg tgccttagtc agtgtgtact tgtgtgtgtt tgggggagtg 1674
 ggaattgggc cccctttctc ccagtgagg aaggtgtgct gtgcacctcc cctttaaatt 1734
 aaaaaaaatg tatgtatctc tgggaagtcaa taatttcag tgagcgggag gcttcaagcg 1794
 cagaccttgg gtccctagac ctgccttagc actctgcctt gccagagatt ggtccagaa 1854
 tttgtgccag acttacagaa aaccactgc ctagaggcca tcttaaagga agcaatggat 1914
 ggatcccttt catcccaact gttcttcgct gtatc 1949

<210> 227
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 227

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

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

Ser Phe Leu Leu Gly Leu Ala Leu Leu Ser Val Leu Leu Tyr Ala Thr
165 170 175

Ala Leu Val Leu Trp Pro Leu Tyr Gln Phe Asn Glu Lys Tyr Gly Val
180 185 190

Gln Pro Trp Gln Thr Arg Asp Val Ser Cys Ser Asp Arg Asn Pro Tyr
195 200 205

Leu Val Cys Ile Trp Asp Arg Arg Leu Ala Val Thr Asn Leu Thr Ala
210 215 220

Val Asn Leu Leu Ala Tyr Val Gly Asp Leu Val Tyr Ser Ala His Leu
225 230 235 240

Val Phe Val Lys Val
245

<210> 228
<211> 2980
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (213)..(2336)
<223>

<400> 228
cccagagacc caggccgcgg aactggcagg cgtttcagag cgtcagaggc tgcggtgag 60
cagacttgga ggactccagg ccagagacta ggctgggcga agagtcgagc gtgaaggggg 120
ctccgggccca ggggtacagg aggcgtgctt gagaggaaga agttgacggg aaggccagtg 180
cgacggcaaaa tctcgtgaac ctggggggac ga atg ctc agg atg cgg gtc ccc 233
Met Leu Arg Met Arg Val Pro
1 5

gcc ctc ctc gtc ctc ctc ttc tgc ttc aga ggg aga gca ggc cgg tcg 281
Ala Leu Leu Val Leu Leu Phe Cys Phe Arg Gly Arg Ala Gly Pro Ser
10 15 20

ccc cat ttc ctg caa cag cca gag gac ctg gtg gtg ctg ctg ggg gag 329
Pro His Phe Leu Gln Gln Pro Glu Asp Leu Val Val Leu Leu Gly Glu
25 30 35

gaa gcc cgg ctg cgg tgt gct ctg ggc gcc tac tgg ggg cta gtt cag 377
Glu Ala Arg Leu Pro Cys Ala Leu Gly Ala Tyr Trp Gly Leu Val Gln
40 45 50 55

tgg act aag agt ggg ctg gcc cta ggg ggc caa agg gac cta cca ggg 425
Trp Thr Lys Ser Gly Leu Ala Leu Gly Gly Gln Arg Asp Leu Pro Gly
60 65 70

tgg tcc cgg tac tgg ata tca ggg aat gca gcc aat ggc cag cat gac 473
Trp Ser Arg Tyr Trp Ile Ser Gly Asn Ala Ala Asn Gly Gln His Asp
75 80 85

ctc cac att agg ccc gtg gag cta gag gat gaa gca tca tat gaa tgt 521
Leu His Ile Arg Pro Val Glu Leu Glu Asp Glu Ala Ser Tyr Glu Cys
90 95 100

cag gct aca caa gca ggc ctc cgc tcc aga cca gcc caa ctg cac gtg 569
Gln Ala Thr Gln Ala Gly Leu Arg Ser Arg Pro Ala Gln Leu His Val
105 110 115

ctg gtc ccc cca gaa gcc ccc cag gtg ctg ggc ggc ccc tct gtg tct 617
Leu Val Pro Pro Glu Ala Pro Gln Val Leu Gly Gly Pro Ser Val Ser
120 125 130 135

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 ctg gtt gct gga gtt cct gcg aac ctg aca tgt cgg agc cgt ggg gat 665
 Leu Val Ala Gly Val Pro Ala Asn Leu Thr Cys Arg Ser Arg Gly Asp
 140 145 150
 gcc cgc cct acc cct gaa ttg ctg tgg ttc cga gat ggg gtc ctg ttg 713
 Ala Arg Pro Thr Pro Glu Leu Leu Trp Phe Arg Asp Gly Val Leu Leu
 155 160 165
 gat gga gcc acc ttc cat cag acc ctg ctg aag gaa ggg acc cct ggg 761
 Asp Gly Ala Thr Phe His Gln Thr Leu Leu Lys Glu Gly Thr Pro Gly
 170 175 180
 tca gtg gag agc acc tta acc ctg acc cct ttc agc cat gat gat gga 809
 Ser Val Glu Ser Thr Leu Thr Leu Thr Pro Phe Ser His Asp Asp Gly
 185 190 195
 gcc acc ttt gtc tgc cgg gcc cgg agc cag gcc ctg ccc aca gga aga 857
 Ala Thr Phe Val Cys Arg Ala Arg Ser Gln Ala Leu Pro Thr Gly Arg
 200 205 210 215
 gac aca gct atc aca ctg agc ctg cag tac ccc cca gag gtg act ctg 905
 Asp Thr Ala Ile Thr Leu Ser Leu Gln Tyr Pro Pro Glu Val Thr Leu
 220 225 230
 tct gct tcg cca cac act gtg cag gag gga gag aag gtc att ttc ctg 953
 Ser Ala Ser Pro His Thr Val Gln Glu Gly Glu Lys Val Ile Phe Leu
 235 240 245
 tgc cag gcc aca gcc cag cct cct gtc aca ggc tac agg tgg gca aaa 1001
 Cys Gln Ala Thr Ala Gln Pro Pro Val Thr Gly Tyr Arg Trp Ala Lys
 250 255 260
 ggg ggc tct ccg gtg ctc ggg gcc cgc ggg cca agg tta gag gtc gtg 1049
 Gly Gly Ser Pro Val Leu Gly Ala Arg Gly Pro Arg Leu Glu Val Val
 265 270 275
 gca gac gcc tcg ttc ctg act gag ccc gtg tcc tgc gag gtc agc aac 1097
 Ala Asp Ala Ser Phe Leu Thr Glu Pro Val Ser Cys Glu Val Ser Asn
 280 285 290 295
 gcc gtg ggt agc gcc aac cgc agt act gcg ctg gat gtg ctg ttt ggg 1145
 Ala Val Gly Ser Ala Asn Arg Ser Thr Ala Leu Asp Val Leu Phe Gly
 300 305 310
 ccg att ctg cag gca aag ccg gag ccc gtg tcc gtg gac gtg ggg gaa 1193
 Pro Ile Leu Gln Ala Lys Pro Glu Pro Val Ser Val Asp Val Gly Glu
 315 320 325
 gac gct tcc ttc agc tgc gcc tgg cgc ggg aac ccg ctt cca cgg gta 1241
 Asp Ala Ser Phe Ser Cys Ala Trp Arg Gly Asn Pro Leu Pro Arg Val
 330 335 340
 acc tgg acc cgc cgc ggt ggc gcg cag gtg ctg ggc tct gga gcc aca 1289
 Thr Trp Thr Arg Arg Gly Gly Ala Gln Val Leu Gly Ser Gly Ala Thr
 345 350 355
 ctg cgt ctt ccg tcg gtg ggg ccc gag gac gca ggc gac tat gtg tgc 1337
 Leu Arg Leu Pro Ser Val Gly Pro Glu Asp Ala Gly Asp Tyr Val Cys
 360 365 370 375
 aga gct gag gct ggg cta tcg ggc ctg cgg ggc gcc gcg gag gct 1385
 Arg Ala Glu Ala Gly Leu Ser Gly Leu Arg Gly Gly Ala Ala Glu Ala
 380 385 390
 cgg ctg act gtg aac gct ccc cca gta gtg acc gcc ctg cac tct gcg 1433
 Arg Leu Thr Val Asn Ala Pro Pro Val Val Thr Ala Leu His Ser Ala
 395 400 405
 cct gcc ttc ctg agg ggc cct gct cgc ctc cag tgt ctg gtt ttc gcc 1481
 Pro Ala Phe Leu Arg Gly Pro Ala Arg Leu Gln Cys Leu Val Phe Ala
 410 415 420
 tct ccc gcc cca gat gcc gtg gtc tgg tct tgg gat gag gcc ttc ctg 1529
 Ser Pro Ala Pro Asp Ala Val Val Trp Ser Trp Asp Glu Gly Phe Leu
 425 430 435
 gag gcg ggg tcg cag ggc cgg ttc ctg gtg gag aca ttc cct gcc cca 1577
 Glu Ala Gly Ser Gln Gly Arg Phe Leu Val Glu Thr Phe Pro Ala Pro
 440 445 450 455

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

gag agc cgc ggg gga ctg ggt ccg ggc ctg atc tct gtg cta cac att 1625
 Glu Ser Arg Gly Gly Leu Gly Pro Gly Leu Ile Ser Val Leu His Ile
 460 465 470

tcg ggg acc cag gag tct gac ttt agc agg agc ttt aac tgc agt gcc 1673
 Ser Gly Thr Gln Glu Ser Asp Phe Ser Arg Ser Phe Asn Cys Ser Ala
 475 480 485

cgg aac cgg ctg ggc gag gga ggt gcc cag gcc agc ctg ggc cgt aga 1721
 Arg Asn Arg Leu Gly Glu Gly Gly Ala Gln Ala Ser Leu Gly Arg Arg
 490 495 500

gac ttg ctg ccc act gtg cgg ata gtg gcc gga gtg gcc gct gcc acc 1769
 Asp Leu Leu Pro Thr Val Arg Ile Val Ala Gly Val Ala Ala Ala Thr
 505 510 515

aca act ctc ctt atg gtc atc act ggg gtg gcc ctc tgc tgc tgg cgc 1817
 Thr Thr Leu Leu Met Val Ile Thr Gly Val Ala Leu Cys Cys Trp Arg
 520 525 530 535

cac agc aag gcc tca gcc tct ttc tcc gag caa aag aac ctg atg cga 1865
 His Ser Lys Ala Ser Ala Ser Phe Ser Glu Gln Lys Asn Leu Met Arg
 540 545 550

atc cct ggc agc agc gac ggc tcc agt tca cga ggt cct gaa gaa gag 1913
 Ile Pro Gly Ser Ser Asp Gly Ser Ser Ser Arg Gly Pro Glu Glu Glu
 555 560 565

gag aca ggc agc cgc gag gac cgg ggc ccc att gtg cac act gac cac 1961
 Glu Thr Gly Ser Arg Glu Asp Arg Gly Pro Ile Val His Thr Asp His
 570 575 580

agt gat ctg gtt ctg gag gag aaa ggg act ctg gag acc aag gac cca 2009
 Ser Asp Leu Val Leu Glu Glu Lys Gly Thr Leu Glu Thr Lys Asp Pro
 585 590 595

acc aac ggt tac tac aag gtc cga gga gtc agt gtg agc ctg agc ctt 2057
 Thr Asn Gly Tyr Tyr Lys Val Arg Gly Val Ser Val Ser Leu Ser Leu
 600 605 610 615

ggc gaa gcc cct gga gga ggt ctc ttc ctg cca cca ccc tcc ccc ctt 2105
 Gly Glu Ala Pro Gly Gly Gly Leu Phe Leu Pro Pro Pro Ser Pro Leu
 620 625 630

ggg ccc cca ggg acc cct acc ttc tat gac ttc aac cca cac ctg ggc 2153
 Gly Pro Pro Gly Thr Pro Thr Phe Tyr Asp Phe Asn Pro His Leu Gly
 635 640 645

atg gtc ccc ccc tgc aga ctt tac aga gcc agg gca ggc tat ctc acc 2201
 Met Val Pro Pro Cys Arg Leu Tyr Arg Ala Arg Ala Gly Tyr Leu Thr
 650 655 660

aca ccc cac cct cga gct ttc acc agc tac atc aaa ccc aca tcc ttt 2249
 Thr Pro His Pro Arg Ala Phe Thr Ser Tyr Ile Lys Pro Thr Ser Phe
 665 670 675

ggg ccc cca gat ctg gcc ccc ggg act ccc ccc ttc cca tat gct gcc 2297
 Gly Pro Pro Asp Leu Ala Pro Gly Thr Pro Pro Phe Pro Tyr Ala Ala
 680 685 690 695

ttc ccc aca cct agc cac ccg cgt ctc cag act cac gtg tgacatcttt 2346
 Phe Pro Thr Pro Ser His Pro Arg Leu Gln Thr His Val
 700 705

ccaatggaag agtccctggga tctccaactt gccataatgg attgttctga tttctgagga 2406

gccaggacaa gttggcgacc ttactcctcc aaaactgaac acaaggaggag gaaagatca 2466

ttacatttgt caggagcatt tgtatacagt cagctcagcc aaaggagatg ccccaagtgg 2526

gagcaacatg gccacccaat atgcccacct attcccgggt gtaaaagaga ttcaagatgg 2586

caggtagggc ctttgaggag agatggggac agggcagtgg gtgttgggag tttggggccg 2646

ggatggaagt tgtttctagc cactgaaaga agatatattca agatgaccat ctgcattgag 2706

aggaaaggta gcataggata gatgaagatg aagagcatac caggccccac cctggctctc 2766

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 cctgagggga actttgctcg gccaatggaa atgcagccaa gatggccata tactccctag 2826
 gaaccaaga tggccaccat cttgatttta ctttccttaa agactcagaa agacttggac 2886
 ccaaggagtg gggatacagt gagaattacc actgttgggg caaaatattg ggataaaaat 2946
 atttatgttt aataataaaa aaaagtcaaa gagg 2980

<210> 229
 <211> 708
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 229

Met Leu Arg Met Arg Val Pro Ala Leu Leu Val Leu Leu Phe Cys Phe
 1 5 10 15

Arg Gly Arg Ala Gly Pro Ser Pro His Phe Leu Gln Gln Pro Glu Asp
 20 25 30

Leu Val Val Leu Leu Gly Glu Glu Ala Arg Leu Pro Cys Ala Leu Gly
 35 40 45

Ala Tyr Trp Gly Leu Val Gln Trp Thr Lys Ser Gly Leu Ala Leu Gly
 50 55 60

Gly Gln Arg Asp Leu Pro Gly Trp Ser Arg Tyr Trp Ile Ser Gly Asn
 65 70 75 80

Ala Ala Asn Gly Gln His Asp Leu His Ile Arg Pro Val Glu Leu Glu
 85 90 95

Asp Glu Ala Ser Tyr Glu Cys Gln Ala Thr Gln Ala Gly Leu Arg Ser
 100 105 110

Arg Pro Ala Gln Leu His Val Leu Val Pro Pro Glu Ala Pro Gln Val
 115 120 125

Leu Gly Gly Pro Ser Val Ser Leu Val Ala Gly Val Pro Ala Asn Leu
 130 135 140

Thr Cys Arg Ser Arg Gly Asp Ala Arg Pro Thr Pro Glu Leu Leu Trp
 145 150 155 160

Phe Arg Asp Gly Val Leu Leu Asp Gly Ala Thr Phe His Gln Thr Leu
 165 170 175

Leu Lys Glu Gly Thr Pro Gly Ser Val Glu Ser Thr Leu Thr Leu Thr
 180 185 190

Pro Phe Ser His Asp Asp Gly Ala Thr Phe Val Cys Arg Ala Arg Ser
 195 200 205

Gln Ala Leu Pro Thr Gly Arg Asp Thr Ala Ile Thr Leu Ser Leu Gln
 210 215 220

Tyr Pro Pro Glu Val Thr Leu Ser Ala Ser Pro His Thr Val Gln Glu
 225 230 235 240

Gly Glu Lys Val Ile Phe Leu Cys Gln Ala Thr Ala Gln Pro Pro Val
 245 250 255

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Thr Gly Tyr Arg Trp Ala Lys Gly Gly Ser Pro Val Leu Gly Ala Arg
 260 265 270

Gly Pro Arg Leu Glu Val Val Ala Asp Ala Ser Phe Leu Thr Glu Pro
 275 280 285

Val Ser Cys Glu Val Ser Asn Ala Val Gly Ser Ala Asn Arg Ser Thr
 290 295 300

Ala Leu Asp Val Leu Phe Gly Pro Ile Leu Gln Ala Lys Pro Glu Pro
 305 310 315 320

Val Ser Val Asp Val Gly Glu Asp Ala Ser Phe Ser Cys Ala Trp Arg
 325 330 335

Gly Asn Pro Leu Pro Arg Val Thr Trp Thr Arg Arg Gly Gly Ala Gln
 340 345 350

Val Leu Gly Ser Gly Ala Thr Leu Arg Leu Pro Ser Val Gly Pro Glu
 355 360 365

Asp Ala Gly Asp Tyr Val Cys Arg Ala Glu Ala Gly Leu Ser Gly Leu
 370 375 380

Arg Gly Gly Ala Ala Glu Ala Arg Leu Thr Val Asn Ala Pro Pro Val
 385 390 395 400

Val Thr Ala Leu His Ser Ala Pro Ala Phe Leu Arg Gly Pro Ala Arg
 405 410 415

Leu Gln Cys Leu Val Phe Ala Ser Pro Ala Pro Asp Ala Val Val Trp
 420 425 430

Ser Trp Asp Glu Gly Phe Leu Glu Ala Gly Ser Gln Gly Arg Phe Leu
 435 440 445

Val Glu Thr Phe Pro Ala Pro Glu Ser Arg Gly Gly Leu Gly Pro Gly
 450 455 460

Leu Ile Ser Val Leu His Ile Ser Gly Thr Gln Glu Ser Asp Phe Ser
 465 470 475 480

Arg Ser Phe Asn Cys Ser Ala Arg Asn Arg Leu Gly Glu Gly Gly Ala
 485 490 495

Gln Ala Ser Leu Gly Arg Arg Asp Leu Leu Pro Thr Val Arg Ile Val
 500 505 510

Ala Gly Val Ala Ala Ala Thr Thr Thr Leu Leu Met Val Ile Thr Gly
 515 520 525

Val Ala Leu Cys Cys Trp Arg His Ser Lys Ala Ser Ala Ser Phe Ser
 530 535 540

Glu Gln Lys Asn Leu Met Arg Ile Pro Gly Ser Ser Asp Gly Ser Ser
 545 550 555 560

Ser Arg Gly Pro Glu Glu Glu Thr Gly Ser Arg Glu Asp Arg Gly
 565 570 575

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Pro Ile Val His Thr Asp His Ser Asp Leu Val Leu Glu Glu Lys Gly
580 585 590

Thr Leu Glu Thr Lys Asp Pro Thr Asn Gly Tyr Tyr Lys Val Arg Gly
595 600 605

Val Ser Val Ser Leu Ser Leu Gly Glu Ala Pro Gly Gly Gly Leu Phe
610 615 620

Leu Pro Pro Pro Ser Pro Leu Gly Pro Pro Gly Thr Pro Thr Phe Tyr
625 630 635 640

Asp Phe Asn Pro His Leu Gly Met Val Pro Pro Cys Arg Leu Tyr Arg
645 650 655

Ala Arg Ala Gly Tyr Leu Thr Thr Pro His Pro Arg Ala Phe Thr Ser
660 665 670

Tyr Ile Lys Pro Thr Ser Phe Gly Pro Pro Asp Leu Ala Pro Gly Thr
675 680 685

Pro Pro Phe Pro Tyr Ala Ala Phe Pro Thr Pro Ser His Pro Arg Leu
690 695 700

Gln Thr His Val
705

<210> 230
<211> 5188
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (887)..(2974)
<223>

<400> 230
cgcgctctct tctccctca gacaactcgc ccccgccct ccgccccct ccacgtaatt 60
ccgaaagagc agaagaaaga gaaggagaac aggaaaagaa gagctagtaa gcgagagcga 120
gagcacagaa aagaaaaaaa aaagccttaa gaggaccgaa ggggaggaaa ggaaaaggat 180
ggacaaccac aaaacgcagc gattgcggaa attttccagc gccattggct gggcagcgtg 240
agtccctcgg tcgggcgtga ttccagcacc gggggaaact gacagcacct cggggggact 300
tctgggcaac ccgcaaccac agcaagaact ccaccagcag cctcaacaac agaagccgcg 360
gaaaaccctg ctttgtatca gagaggcaag gtcagtccga cgcacagcca tgcacaggca 420
gtgcgcctgt actacgtgc aaaccctctg cttgtttctc taacatgcac ttgcttctaa 480
ttactagcat tgtttcattt ctgatcagtg aagatcagta gatgagattc tgtaagggtg 540
tacttttaat ttatatgtat atatttaact tctttttctg ttatttttaa agtgttgttg 600
gggagtgggg tttttttcct actttttttt tttttttttt ttctttgctt gccttgcaact 660
acgtgcctgg atagtttgtg gatataatta ttgactggcg totgggctat tgcagtgcgg 720
gggggttagg gaggaaggaa tccaccccca ccccccaaa cctttttctt ctcctttcct 780
ggcttcggac attggagcac taaatgaact tgaattgtgt ctgtggcgag caggatggtc 840
gctgttactt tgtgatgaga tcggggatga attgctcgtt ttaaaa atg ctg ctt 895
Met Leu Leu

10

20

30

40

16U 200 PCT_FINAL.ST25
1

tgg att ctg ttg ctg gag acg tct ctt tgt ttt gcc gct gga aac gtt Trp Ile Leu Leu Leu Glu Thr Ser Leu Cys Phe Ala Ala Gly Asn Val 5 10 15	943
aca ggg gac gtt tgc aaa gag aag atc tgt tcc tgc aat gag ata gaa Thr Gly Asp Val Cys Lys Glu Lys Ile Cys Ser Cys Asn Glu Ile Glu 20 25 30 35	991
ggg gac cta cac gta gag tgt gaa aaa aag ggc ttc aca agt ctg cag Gly Asp Leu His Val Asp Cys Glu Lys Lys Gly Phe Thr Ser Leu Gln 40 45 50	1039
cgt ttc act gcc ccg act tcc cag ttt tac cat tta ttt ctg cat ggc Arg Phe Thr Ala Pro Thr Ser Gln Phe Tyr His Leu Phe Leu His Gly 55 60 65	1087
aat tcc ctc act cga ctt ttc cct aat gag ttc gct aac ttt tat aat Asn Ser Leu Thr Arg Leu Phe Pro Asn Glu Phe Ala Asn Phe Tyr Asn 70 75 80	1135
gcg gtt agt ttg cac atg gaa aac aat ggc ttg cat gaa atc gtt ccg Ala Val Ser Leu His Met Glu Asn Asn Gly Leu His Glu Ile Val Pro 85 90 95	1183
ggg gct ttt ctg ggg ctg cag ctg gtg aaa agg ctg cac atc aac aac Gly Ala Phe Leu Gly Leu Gln Leu Val Lys Arg Leu His Ile Asn Asn 100 105 110 115	1231
aac aag atc aag tct ttt cga aag cag act ttt ctg ggg ctg gac gat Asn Lys Ile Lys Ser Phe Arg Lys Gln Thr Phe Leu Gly Leu Asp Asp 120 125 130	1279
ctg gaa tat ctc cag gct gat ttt aat tta tta cga gat ata gac ccg Leu Glu Tyr Leu Gln Ala Asp Phe Asn Leu Leu Arg Asp Ile Asp Pro 135 140 145	1327
ggg gcc ttc cag gac ttg aac aag ctg gag gtg ctc att tta aat gac Gly Ala Phe Gln Asp Leu Asn Lys Leu Glu Val Leu Ile Leu Asn Asp 150 155 160	1375
aat ctc atc agc acc cta cct gcc aac gtg ttc cag tat gtg ccc atc Asn Leu Ile Ser Thr Leu Pro Ala Asn Val Phe Gln Tyr Val Pro Ile 165 170 175	1423
acc cac ctc gac ctc cgg ggt aac agg ctg aaa acg ctg ccc tat gag Thr His Leu Asp Leu Arg Gly Asn Arg Leu Lys Thr Leu Pro Tyr Glu 180 185 190 195	1471
gag gtc ttg gag caa atc cct ggt att gcg gag atc ctg cta gag gat Glu Val Leu Glu Gln Ile Pro Gly Ile Ala Glu Ile Leu Leu Glu Asp 200 205 210	1519
aac cct tgg gac tgc acc tgt gat ctg ctc tcc ctg aaa gaa tgg ctg Asn Pro Trp Asp Cys Thr Cys Asp Leu Leu Ser Leu Lys Glu Trp Leu 215 220 225	1567
gaa aac att ccc aag aat gcc ctg atc ggc cga gtg gtc tgc gaa gcc Glu Asn Ile Pro Lys Asn Ala Leu Ile Gly Arg Val Val Cys Glu Ala 230 235 240	1615
ccc acc aga ctg cag ggt aaa gac ctc aat gaa acc acc gaa cag gac Pro Thr Arg Leu Gln Gly Lys Asp Leu Asn Glu Thr Thr Glu Gln Asp 245 250 255	1663
ttg tgt cct ttg aaa aac cga gtg gat tct agt ctc ccg gcg ccc cct Leu Cys Pro Leu Lys Asn Arg Val Asp Ser Ser Leu Pro Ala Pro Pro 260 265 270 275	1711
gcc caa gaa gag acc ttt gct cct gga ccc ctg cca act cct ttc aag Ala Gln Glu Glu Thr Phe Ala Pro Gly Pro Leu Pro Thr Pro Phe Lys 280 285 290	1759
aca aat ggg caa gag gat cat gcc aca cca ggg tct gct cca aac gga Thr Asn Gly Gln Glu Asp His Ala Thr Pro Gly Ser Ala Pro Asn Gly 295 300 305	1807
ggt aca aag atc cca gcc aac tgg cag atc aaa atc aga ccc aca gca	1855

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Gly Thr Lys Ile Pro Gly Asn Trp Gln Ile Lys Ile Arg Pro Thr Ala
 310 315 320
 gcg ata gcg acg ggt agc tcc agg aac aaa ccc tta gct aac agt tta 1903
 Ala Ile Ala Thr Gly Ser Ser Arg Asn Lys Pro Leu Ala Asn Ser Leu
 325 330 335
 ccc tgc cct ggg ggc tgc agc tgc gac cac atc cca ggg tcg ggt tta 1951
 Pro Cys Pro Gly Gly Cys Ser Cys Asp His Ile Pro Gly Ser Gly Leu
 340 345 350 355
 aag atg aac tgc aac aac agg aac gtg agc agc ttg gct gat ttg aag 1999
 Lys Met Asn Cys Asn Asn Arg Asn Val Ser Ser Leu Ala Asp Leu Lys
 360 365 370
 ccc aag ctc tct aac gtg cag gag ctt ttc cta cga gat aac aag atc 2047
 Pro Lys Leu Ser Asn Val Gln Glu Leu Phe Leu Arg Asp Asn Lys Ile
 375 380 385
 cac agc atc cga aaa tcg cac ttt gtg gat tac aag aac ctc att ctg 2095
 His Ser Ile Arg Lys Ser His Phe Val Asp Tyr Lys Asn Leu Ile Leu
 390 395 400
 ttg gat ctg ggc aac aat aac atc gct act gta gag aac aac act ttc 2143
 Leu Asp Leu Gly Asn Asn Asn Ile Ala Thr Val Glu Asn Asn Thr Phe
 405 410 415
 aag aac ctt ttg gac ctc agg tgg cta tac atg gat agc aat tac ctg 2191
 Lys Asn Leu Leu Asp Leu Arg Trp Leu Tyr Met Asp Ser Asn Tyr Leu
 420 425 430 435
 gac acg ctg tcc cgg gag aaa ttc gcg ggg ctg caa aac cta gag tac 2239
 Asp Thr Leu Ser Arg Glu Lys Phe Ala Gly Leu Gln Asn Leu Glu Tyr
 440 445 450
 ctg aac gtg gag tac aac gct atc cag ctc atc ctc ccg ggc act ttc 2287
 Leu Asn Val Glu Tyr Asn Ala Ile Gln Leu Ile Leu Pro Gly Thr Phe
 455 460 465
 aat gcc atg ccc aaa ctg agg atc ctc att ctc aac aac aac ctg ctg 2335
 Asn Ala Met Pro Lys Leu Arg Ile Leu Ile Leu Asn Asn Asn Leu Leu
 470 475 480
 agg tcc ctg cct gtg gac gtg ttc gct ggg gtc tcg ctc tct aaa ctc 2383
 Arg Ser Leu Pro Val Asp Val Phe Ala Gly Val Ser Leu Ser Lys Leu
 485 490 495
 agc ctg cac aac aat tac ttc atg tac ctc ccg gtg gca ggg gtg ctg 2431
 Ser Leu His Asn Asn Tyr Phe Met Tyr Leu Pro Val Ala Gly Val Leu
 500 505 510 515
 gac cag tta acc tcc atc atc cag ata gac ctc cac gga aac ccc tgg 2479
 Asp Gln Leu Thr Ser Ile Ile Gln Ile Asp Leu His Gly Asn Pro Trp
 520 525 530
 gag tgc tcc tgc aca att gtg cct ttc aag cag tgg gca gaa cgc ttg 2527
 Glu Cys Ser Cys Thr Ile Val Pro Phe Lys Gln Trp Ala Glu Arg Leu
 535 540 545
 ggt tcc gaa gtg ctg atg agc gac ctc aag tgt gag acg ccg gtg aac 2575
 Gly Ser Glu Val Leu Met Ser Asp Leu Lys Cys Glu Thr Pro Val Asn
 550 555 560
 ttc ttt aga aag gat ttc atg ctc ctc tcc aat gac gag atc tgc cct 2623
 Phe Phe Arg Lys Asp Phe Met Leu Leu Ser Asn Asp Glu Ile Cys Pro
 565 570 575
 cag ctg tac gct agg atc tcg ccc acg tta act tcg cac agt aaa aac 2671
 Gln Leu Tyr Ala Arg Ile Ser Pro Thr Leu Thr Ser His Ser Lys Asn
 580 585 590 595
 agc act ggg ttg gcg gag acc ggg acg cac tcc aac tcc tac cta gac 2719
 Ser Thr Gly Leu Ala Glu Thr Gly Thr His Ser Asn Ser Tyr Leu Asp
 600 605 610
 acc agc agg gtg tcc atc tcg gtg ttg gtc ccg gga ctg ctg ctg gtg 2767
 Thr Ser Arg Val Ser Ile Ser Val Leu Val Pro Gly Leu Leu Leu Val
 615 620 625

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25
 ttt gtc acc tcc gcc ttc acc gtg gtg ggc atg ctc gtg ttt atc ctg 2815
 Phe Val Thr Ser Ala Phe Thr Val Val Gly Met Leu Val Phe Ile Leu
 630 635 640
 agg aac cga aag cgg tcc aag aga cga gat gcc aac tcc tcc gcg tcc 2863
 Arg Asn Arg Lys Arg Ser Lys Arg Arg Asp Ala Asn Ser Ser Ala Ser
 645 650 655
 gag att aat tcc cta cag aca gtc tgt gac tct tcc tac tgg cac aat 2911
 Glu Ile Asn Ser Leu Gln Thr Val Cys Asp Ser Ser Tyr Trp His Asn
 660 665 670 675
 ggg cct tac aac gca gat ggg gcc cac aga gtg tat gac tgt ggc tct 2959
 Gly Pro Tyr Asn Ala Asp Gly Ala His Arg Val Tyr Asp Cys Gly Ser
 680 685 690
 cac tgg ctc tca gac taagacccca accccaatag gggagggcag agggaaaggc 3014
 His Ser Leu Ser Asp
 695
 atacatcctt cccaccgca ggcaccccg ggcgtggagg ggcgtgtacc caaatcccg 3074
 cgccatcagc ctggatgggc ataagtagat aaataactgt gagctgcac aaccgaaagg 3134
 ggcagacccc ttacttagct cctctcttga aacaaagagc agactgtgga gagctgggag 3194
 agcgcagcca gctcgtcttt tgcgtgagag cccttttgac agaaagccca gcacgacct 3254
 gctggaagaa ctgacagtgc cctcgccctc ggccccgggg cctgtggggg ttgatgccgc 3314
 ggttctatac atatatacat atatccacat ctatatagag agatagatat ctatttttcc 3374
 cctgtggatt agccccgtga ttgctccctg ttggetacgc agggatgggc agttgcacga 3434
 aggcataaat gtattgtaaa taagtaactt tgacttctga caaaaaacaa aaagtgtgc 3494
 atggctcgca tggaaatcac gcgctccagg gactctgcc gcccccgcga ctggagacgg 3554
 catctcgttc acagcaccca cctctttacc tgataagttc catcgtatca aactttctat 3614
 aaacaaaata cagtataatc agaaagtgcc atttcgccat tatttgtgat cggtaggcag 3674
 ttcagagcat aagttaactg tgaaaaaaat gtaaagggtt tatttaggac atttgcattg 3734
 ctagtcatca gtccatttta tgagttaaca atgtattttg ttgagggag tttttagggg 3794
 ttgttttggg ttcttttatt ttgatgggta tgttttattt tattttattt ttttcagggg 3854
 gtcttttttt taatacatat ccaataatgc cttccatctg aatgtaaaat aagtacccat 3914
 gatttctatt atagtatcag tgtaattatt taaaaaatga ttttgaggca gttaagcatg 3974
 accaattaat gtcactctag tgcttaggct gcgacccat ggtagcaatt ctgtgctggt 4034
 ataaatctta cttataaagt aggaaaagag aaccgaggaa gcacgtgaaa cttactaatt 4094
 ctattcgagg attttataat ggcataatctt ttcagtatta aagcgaaaat gttttcaact 4154
 ctgggtccct acccttttcc agcttcataat ttgcaagtgg taaattggat ttgcgggtgga 4214
 agagacaggg gagggaaacg gttgggggta gatcccttcc tgagctacat taaggctctt 4274
 tctctaactg ccttaacttag ctttttacc ttttaagtagc tctcttccc tcgccccac 4334
 cctctacccc acccccacct tcgctcagac tttaccggct tccccagtc cataaaggtc 4394
 ttgccccaac actcaccct tcttttttcc cctctccaa atgcagcagt gaatcccttt 4454
 attaatactg gaaatccctc tctgctgctt ttgttggtgc tgcccacact gcagatatat 4514
 taaggatgtt aggagagatt tgatttaatt gactctgcct agataggtct cattaaacag 4574
 agtggagatt tcattggtca gcactcctca atgaaagaca gacctaatga ctggcatttg 4634
 agatgctgct ggcattttga attcaacatc tgctgaaaac ggtaaaacta attagtgcgc 4694
 acccacctc cccgcccag caactgcata ttgaaatttg ttaagcact catctttatg 4754
 gaaattaatc attatcctaa agaagtgttt ctctcccatc atccggattt ctggttggtg 4814

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

cccagcaatt aacaaaaaca gcttcaactg ttcgaatttt atgaaccaat gtaactctgg 4874
 cctcaatcat attcctctgg gatttctaaa cagcagttta gctacaaaaa gcaaacaaaa 4934
 ccacacatat tgatggagtc tgcattccac cacatatcca ccttgagaa gtatgtcaaa 4994
 agactgcaga ctatagattt tttttaata taggattata aatcagctag tgaagacct 5054
 cagagcagtt gtaagtagat ctgccatcta gaactcatat tctaaagga agtgatttct 5114
 cagaacagtg atgttctgga atatgtatta tttattttta cactttttta ataaaatctt 5174
 tattataaac catg 5189

<210> 231
 <211> 696
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 231

Met Leu Leu Trp Ile Leu Leu Leu Glu Thr Ser Leu Cys Phe Ala Ala
1 5 10 15

Gly Asn Val Thr Gly Asp Val Cys Lys Glu Lys Ile Cys Ser Cys Asn
20 25 30

Glu Ile Glu Gly Asp Leu His Val Asp Cys Glu Lys Lys Gly Phe Thr
35 40 45

Ser Leu Gln Arg Phe Thr Ala Pro Thr Ser Gln Phe Tyr His Leu Phe
50 55 60

Leu His Gly Asn Ser Leu Thr Arg Leu Phe Pro Asn Glu Phe Ala Asn
65 70 75 80

Phe Tyr Asn Ala Val Ser Leu His Met Glu Asn Asn Gly Leu His Glu
85 90 95

Ile Val Pro Gly Ala Phe Leu Gly Leu Gln Leu Val Lys Arg Leu His
100 105 110

Ile Asn Asn Asn Lys Ile Lys Ser Phe Arg Lys Gln Thr Phe Leu Gly
115 120 125

Leu Asp Asp Leu Glu Tyr Leu Gln Ala Asp Phe Asn Leu Leu Arg Asp
130 135 140

Ile Asp Pro Gly Ala Phe Gln Asp Leu Asn Lys Leu Glu Val Leu Ile
145 150 155 160

Leu Asn Asp Asn Leu Ile Ser Thr Leu Pro Ala Asn Val Phe Gln Tyr
165 170 175

Val Pro Ile Thr His Leu Asp Leu Arg Gly Asn Arg Leu Lys Thr Leu
180 185 190

Pro Tyr Glu Glu Val Leu Glu Gln Ile Pro Gly Ile Ala Glu Ile Leu
195 200 205

Leu Glu Asp Asn Pro Trp Asp Cys Thr Cys Asp Leu Leu Ser Leu Lys
210 215 220

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Glu Trp Leu Glu Asn Ile Pro Lys Asn Ala Leu Ile Gly Arg Val Val
 225 230 235 240

Cys Glu Ala Pro Thr Arg Leu Gln Gly Lys Asp Leu Asn Glu Thr Thr
 245 250 255

Glu Gln Asp Leu Cys Pro Leu Lys Asn Arg Val Asp Ser Ser Leu Pro
 260 265 270

Ala Pro Pro Ala Gln Glu Glu Thr Phe Ala Pro Gly Pro Leu Pro Thr
 275 280 285

Pro Phe Lys Thr Asn Gly Gln Glu Asp His Ala Thr Pro Gly Ser Ala
 290 295 300

Pro Asn Gly Gly Thr Lys Ile Pro Gly Asn Trp Gln Ile Lys Ile Arg
 305 310 315 320

Pro Thr Ala Ala Ile Ala Thr Gly Ser Ser Arg Asn Lys Pro Leu Ala
 325 330 335

Asn Ser Leu Pro Cys Pro Gly Gly Cys Ser Cys Asp His Ile Pro Gly
 340 345 350

Ser Gly Leu Lys Met Asn Cys Asn Asn Arg Asn Val Ser Ser Leu Ala
 355 360 365

Asp Leu Lys Pro Lys Leu Ser Asn Val Gln Glu Leu Phe Leu Arg Asp
 370 375 380

Asn Lys Ile His Ser Ile Arg Lys Ser His Phe Val Asp Tyr Lys Asn
 385 390 395 400

Leu Ile Leu Leu Asp Leu Gly Asn Asn Asn Ile Ala Thr Val Glu Asn
 405 410 415

Asn Thr Phe Lys Asn Leu Leu Asp Leu Arg Trp Leu Tyr Met Asp Ser
 420 425 430

Asn Tyr Leu Asp Thr Leu Ser Arg Glu Lys Phe Ala Gly Leu Gln Asn
 435 440 445

Leu Glu Tyr Leu Asn Val Glu Tyr Asn Ala Ile Gln Leu Ile Leu Pro
 450 455 460

Gly Thr Phe Asn Ala Met Pro Lys Leu Arg Ile Leu Ile Leu Asn Asn
 465 470 475 480

Asn Leu Leu Arg Ser Leu Pro Val Asp Val Phe Ala Gly Val Ser Leu
 485 490 495

Ser Lys Leu Ser Leu His Asn Asn Tyr Phe Met Tyr Leu Pro Val Ala
 500 505 510

Gly Val Leu Asp Gln Leu Thr Ser Ile Ile Gln Ile Asp Leu His Gly
 515 520 525

Asn Pro Trp Glu Cys Ser Cys Thr Ile Val Pro Phe Lys Gln Trp Ala
 530 535 540

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Glu Arg Leu Gly Ser Glu Val Leu Met Ser Asp Leu Lys Cys Glu Thr
 545 550 555 560

Pro Val Asn Phe Phe Arg Lys Asp Phe Met Leu Leu Ser Asn Asp Glu
 565 570 575

Ile Cys Pro Gln Leu Tyr Ala Arg Ile Ser Pro Thr Leu Thr Ser His
 580 585 590

Ser Lys Asn Ser Thr Gly Leu Ala Glu Thr Gly Thr His Ser Asn Ser
 595 600 605

Tyr Leu Asp Thr Ser Arg Val Ser Ile Ser Val Leu Val Pro Gly Leu
 610 615 620

Leu Leu Val Phe Val Thr Ser Ala Phe Thr Val Val Gly Met Leu Val
 625 630 635 640

Phe Ile Leu Arg Asn Arg Lys Arg Ser Lys Arg Arg Asp Ala Asn Ser
 645 650 655

Ser Ala Ser Glu Ile Asn Ser Leu Gln Thr Val Cys Asp Ser Ser Tyr
 660 665 670

Trp His Asn Gly Pro Tyr Asn Ala Asp Gly Ala His Arg Val Tyr Asp
 675 680 685

Cys Gly Ser His Ser Leu Ser Asp
 690 695

<210> 232
 <211> 506
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (32)..(346)
 <223>

<400> 232
 ttcacatcagc tctggatggt tgaactgtag c atg gca aag atg ttt gat ctc 52
 Met Ala Lys Met Phe Asp Leu
 1 5
 agg acg aag atc atg atc ggc atc gga agc agc tta ctg gtt gcc gcg 100
 Arg Thr Lys Ile Met Ile Gly Ile Gly Ser Ser Leu Leu Val Ala Ala
 10 15 20
 atg gtg ctc cta agt gtt gtg ttc tgt ctt tac ttc aaa gta gct aag 148
 Met Val Leu Leu Ser Val Val Phe Cys Leu Tyr Phe Lys Val Ala Lys
 25 30 35
 gca cta aaa gct gca aag gac cct gat gct gtg gct gta aaa aat cac 196
 Ala Leu Lys Ala Ala Lys Asp Pro Asp Ala Val Ala Val Lys Asn His
 40 45 50 55
 aac cca gac aag gtg tgt tgg gcc acg aac agc cag gcc aaa gcc acc 244
 Asn Pro Asp Lys Val Cys Trp Ala Thr Asn Ser Gln Ala Lys Ala Thr
 60 65 70
 acc atg gag tct tgt cca tct ctc cag tgc tgt gaa ggt tgt aga atg 292
 Thr Met Glu Ser Cys Pro Ser Leu Gln Cys Cys Glu Gly Cys Arg Met
 75 80 85
 cat gcc agt tct gat tcc ctg cca cct tgc tgt tgt gac ata aat gag 340
 His Ala Ser Ser Asp Ser Leu Pro Pro Cys Cys Cys Asp Ile Asn Glu
 90 95 100

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

ggc ctc tgacttgga aagctggca caaaaatctt catgagcaat atttctttct 396
 Gly Leu
 105

taatagaatg ttttattatt caagtcaagt tctagagtgt ttacatacta ttatataatg 456

tacagtgtta tttctgtac ttctgaataa atgtgcaata ttggaaataa 506

<210> 233
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 233

Met Ala Lys Met Phe Asp Leu Arg Thr Lys Ile Met Ile Gly Ile Gly
 1 5 10 15

Ser Ser Leu Leu Val Ala Ala Met Val Leu Leu Ser Val Val Phe Cys
 20 25 30

Leu Tyr Phe Lys Val Ala Lys Ala Leu Lys Ala Ala Lys Asp Pro Asp
 35 40 45

Ala Val Ala Val Lys Asn His Asn Pro Asp Lys Val Cys Trp Ala Thr
 50 55 60

Asn Ser Gln Ala Lys Ala Thr Thr Met Glu Ser Cys Pro Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Cys Cys Glu Gly Cys Arg Met His Ala Ser Ser Asp Ser Leu Pro Pro
 85 90 95

Cys Cys Cys Asp Ile Asn Glu Gly Leu
 100 105

<210> 234
 <211> 1037
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (180)..(560)
 <223>

<400> 234
 gagcgaaggg aacatttaac cttgactttc cacagtcctg aggttcccaa aataaagggg 60

aaccggaat accaaaggat tatctccaat attccagggc cttctttctc atctctgtct 120

ttaccatact tactggcctt ggctggtctt tcagctcttg gatccttaat cgaggaagc 179

atg acc acc aac ttg gat ctg aag gta tcc atg ctc agc ttc atc tca 227
 Met Thr Thr Asn Leu Asp Leu Lys Val Ser Met Leu Ser Phe Ile Ser
 1 5 10 15

gct acc tgc ttg ctc ctc tgc ctc aac ctg ttt gtg gca cag gtt cac 275
 Ala Thr Cys Leu Leu Leu Cys Leu Asn Leu Phe Val Ala Gln Val His
 20 25 30

tgg cat act agg gat gcc atg gag tca gat ctc cta tgg acc tat tat 323
 Trp His Thr Arg Asp Ala Met Glu Ser Asp Leu Leu Trp Thr Tyr Tyr
 35 40 45

ctt aac tgg tgc agt gac atc ttt tac atg ttt gct ggg atc atc tct 371
 Leu Asn Trp Cys Ser Asp Ile Phe Tyr Met Phe Ala Gly Ile Ile Ser
 50 55 60

ctt ctc aac tac tta act tcc aga tcg cct gcc tgt gat gaa aac gtc 419

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Leu Leu Asn Tyr Leu Thr Ser Arg Ser Pro Ala Cys Asp Glu Asn Val
 65 70 75 80
 act gtg att cca aca gag aga tca agg ctg ggg gtt ggt ccg gtg act 467
 Thr Val Ile Pro Thr Glu Arg Ser Arg Leu Gly Val Gly Pro Val Thr
 85 90 95
 aca gta tca cct gct aaa gat gaa ggg cca agg tct gag atg gaa tct 515
 Thr Val Ser Pro Ala Lys Asp Glu Gly Pro Arg Ser Glu Met Glu Ser
 100 105 110
 cta agt gtg aga gag aaa aat tta cca aag tca gga ctg tgg tgg 560
 Leu Ser Val Arg Glu Lys Asn Leu Pro Lys Ser Gly Leu Trp Trp
 115 120 125
 tgataggaaa acctaactat agcttgtctt aaaagcaggg gagaagctga gttgggaatg 620
 gtcacataaa ttctgggaaa ctctcctaata atcatgtcca tattacttga ggagacagca 680
 ttaaagctga tgaatgtctt ttgctgtgca ttggatccaa aatatatatg atagtcataa 740
 agtaaataac tcacttaaga aaaacatttc taaaagaaaa caacaatgtt tagagtcatg 800
 aatgaaagaa actagtgaag gatgcagtgt gtagaccaga gacctctttg ggtatcaggg 860
 atctcatgga ccagaatggc ccgtggagaa gaatgttaata tacttctggt tggaaatttc 920
 tttattatgt gtggctttgg gtatactcag gatggaaagc acttggaaca atactgttga 980
 atctgaactt aatagcatta ccagaaatgg aataaatatc aatggatata agaccta 1037

<210> 235
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 235

Met Thr Thr Asn Leu Asp Leu Lys Val Ser Met Leu Ser Phe Ile Ser
 1 5 10 15

Ala Thr Cys Leu Leu Leu Cys Leu Asn Leu Phe Val Ala Gln Val His
 20 25 30

Trp His Thr Arg Asp Ala Met Glu Ser Asp Leu Leu Trp Thr Tyr Tyr
 35 40 45

Leu Asn Trp Cys Ser Asp Ile Phe Tyr Met Phe Ala Gly Ile Ile Ser
 50 55 60

Leu Leu Asn Tyr Leu Thr Ser Arg Ser Pro Ala Cys Asp Glu Asn Val
 65 70 75 80

Thr Val Ile Pro Thr Glu Arg Ser Arg Leu Gly Val Gly Pro Val Thr
 85 90 95

Thr Val Ser Pro Ala Lys Asp Glu Gly Pro Arg Ser Glu Met Glu Ser
 100 105 110

Leu Ser Val Arg Glu Lys Asn Leu Pro Lys Ser Gly Leu Trp Trp
 115 120 125

<210> 236
 <211> 1054
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (152)..(895)

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<223>

<400> 236

gttggcattc ggtgggtcctg gcagtttagct gagcacgccc tctgagccgc tgggtggaca 60

ccaggcactc tagtaggcct ggctaccca gaaacagcag gagagagaag aaacaggcca 120

gctgtgagaa gccaaaggaca ccagtcagtc c atg gca cct aag gcg gca aag 172

Met Ala Pro Lys Ala Ala Lys

1 5

ggg gcc aag cca gag cca gca cca gct cca cct cca ccc ggg gcc aaa 220

Gly Ala Lys Pro Glu Pro Ala Pro Ala Pro Pro Pro Gly Ala Lys

10 15 20

ccc gag gaa gac aag aag gac ggt aag gag cca tcg gac aaa cct caa 268

Pro Glu Glu Asp Lys Lys Asp Gly Lys Glu Pro Ser Asp Lys Pro Gln

25 30 35

aag gcg gtg cag gac cat aag gag cca tcg gac aaa cct caa aag gcg 316

Lys Ala Val Gln Asp His Lys Glu Pro Ser Asp Lys Pro Gln Lys Ala

40 45 50 55

gtg cag ccc aag cac gaa gtg ggc acg agg agg ggg tgt cgc cgc tac 364

Val Gln Pro Lys His Glu Val Gly Thr Arg Arg Gly Cys Arg Arg Tyr

60 65 70

cgg tgg gaa tta aaa gac agc aat aaa gag ttc tgg ctc ttg ggg cac 412

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

75 80 85

gct gag atc aag att cgg agt ttg ggc tgc cta ata gct gca atg ata 460

Ala Glu Ile Lys Ile Arg Ser Leu Gly Cys Leu Ile Ala Ala Met Ile

90 95 100

ctg ttg tcc tca ctc acc gtg cac ccc atc ttg agg ctt atc atc acc 508

Leu Leu Ser Ser Leu Thr Val His Pro Ile Leu Arg Leu Ile Ile Thr

105 110 115

atg gag ata tcc ttc ttc agc ttc ttc atc tta ctg tac agc ttt gcc 556

Met Glu Ile Ser Phe Phe Ser Phe Phe Ile Leu Leu Tyr Ser Phe Ala

120 125 130 135

att cat aga tac ata ccc ttc atc ctg tgg ccc att tct gac ctc ttc 604

Ile His Arg Tyr Ile Pro Phe Ile Leu Trp Pro Ile Ser Asp Leu Phe

140 145 150

aac gac ctg att gct tgt gcg ttc ctt gtg gga gcc gtg gtc ttt gct 652

Asn Asp Leu Ile Ala Cys Ala Phe Leu Val Gly Ala Val Val Phe Ala

155 160 165

gtg aga agt cgg cga tcc atg aat ctc cac tac tta ctt gct gtg atc 700

Val Arg Ser Arg Arg Ser Met Asn Leu His Tyr Leu Leu Ala Val Ile

170 175 180

ctt att ggt gcg gct gga gtt ttt gct ttt atc gat gtg tgt ctt caa 748

Leu Ile Gly Ala Ala Gly Val Phe Ala Phe Ile Asp Val Cys Leu Gln

185 190 195

aga aac cac ttc aga ggc aag aag gcc aaa aag cat atg ctg gtt cct 796

Arg Asn His Phe Arg Gly Lys Lys Ala Lys Lys His Met Leu Val Pro

200 205 210 215

cct cca gga aag gaa aaa gga ccc cag cag ggc aag gga cca gaa ccc 844

Pro Pro Gly Lys Glu Lys Gly Pro Gln Gln Gly Lys Gly Pro Glu Pro

220 225 230

gcc aag cca cca gaa cct ggc aag cca cca ggg cca gca aag gga aag 892

Ala Lys Pro Pro Glu Pro Gly Lys Pro Pro Gly Pro Ala Lys Gly Lys

235 240 245

aaa tqacttggag gaggttcctg gtgtctgaaa cggcagtgta ttttacagca 945

Lys

atatgtttcc actctcttcc ttgtcttctt tctggaatgg tttcttttc cattttcatt 1005

accacctttg cttggaaaag aatggattaa tggattctaa aagcctaaa 1054

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<210> 237
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 237

Met Ala Pro Lys Ala Ala Lys Gly Ala Lys Pro Glu Pro Ala Pro Ala
 1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Gly Ala Lys Pro Glu Glu Asp Lys Lys Asp Gly Lys
 20 25 30

Glu Pro Ser Asp Lys Pro Gln Lys Ala Val Gln Asp His Lys Glu Pro
 35 40 45

Ser Asp Lys Pro Gln Lys Ala Val Gln Pro Lys His Glu Val Gly Thr
 50 55 60

Arg Arg Gly Cys Arg Arg Tyr Arg Trp Glu Leu Lys Asp Ser Asn Lys
 65 70 75 80

Glu Phe Trp Leu Leu Gly His Ala Glu Ile Lys Ile Arg Ser Leu Gly
 85 90 95

Cys Leu Ile Ala Ala Met Ile Leu Leu Ser Ser Leu Thr Val His Pro
 100 105 110

Ile Leu Arg Leu Ile Ile Thr Met Glu Ile Ser Phe Phe Ser Phe Phe
 115 120 125

Ile Leu Leu Tyr Ser Phe Ala Ile His Arg Tyr Ile Pro Phe Ile Leu
 130 135 140

Trp Pro Ile Ser Asp Leu Phe Asn Asp Leu Ile Ala Cys Ala Phe Leu
 145 150 155 160

Val Gly Ala Val Val Phe Ala Val Arg Ser Arg Arg Ser Met Asn Leu
 165 170 175

His Tyr Leu Leu Ala Val Ile Leu Ile Gly Ala Ala Gly Val Phe Ala
 180 185 190

Phe Ile Asp Val Cys Leu Gln Arg Asn His Phe Arg Gly Lys Lys Ala
 195 200 205

Lys Lys His Met Leu Val Pro Pro Pro Gly Lys Glu Lys Gly Pro Gln
 210 215 220

Gln Gly Lys Gly Pro Glu Pro Ala Lys Pro Pro Glu Pro Gly Lys Pro
 225 230 235 240

Pro Gly Pro Ala Lys Gly Lys Lys
 245

<210> 238
 <211> 487
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<222> (17)..(418)

<223>

<400> 238

agtggcagct tggctg atg agc tat aag cca gcc ttg ttt ggg ttc cta ttc 52
 Met Ser Tyr Lys Pro Ala Leu Phe Gly Phe Leu Phe
 1 5 10

ctt ctg ctg ttg ctt agc aac tgg ttg gtc aag tat gaa cac aag ctc 100
 Leu Leu Leu Leu Ser Asn Trp Leu Val Lys Tyr Glu His Lys Leu
 15 20 25

acc ctc cca gag ccc cag cag gag gaa gag aaa cca aag act tct gaa 148
 Thr Leu Pro Glu Pro Gln Gln Glu Glu Glu Lys Pro Lys Thr Ser Glu
 30 35 40

aac gac tcc aag aac agc aag gcc gtg aac aca aaa gaa gtc aat aga 196
 Asn Asp Ser Lys Asn Ser Lys Ala Val Asn Thr Lys Glu Val Asn Arg
 45 50 55 60

acg cat gcc tgc ttt gcc ctc cag gac gag atc ctc caa cgg ctg ttg 244
 Thr His Ala Cys Phe Ala Leu Gln Asp Glu Ile Leu Gln Arg Leu Leu
 65 70 75

ttc agt gaa atg aag atg aag gtc cta gaa aat cag atg ttc atc ata 292
 Phe Ser Glu Met Lys Met Lys Val Leu Glu Asn Gln Met Phe Ile Ile
 80 85 90

tgg aat aaa atg aat cac cac ggg cgg tca agc aga cat cgg aat ttt 340
 Trp Asn Lys Met Asn His His Gly Arg Ser Ser Arg His Arg Asn Phe
 95 100 105

ccc atg aaa aaa cac aga atg agg agg cat gag tca att tgc ccc acc 388
 Pro Met Lys Lys His Arg Met Arg Arg His Glu Ser Ile Cys Pro Thr
 110 115 120

ctg tct gac tgt act tgc agt tcc ccc agc taatgaggcc gaggcgggct 438
 Leu Ser Asp Cys Thr Ser Ser Pro Ser
 125 130

ggcctctgcc gatgttacct ttacctcag taaaaccag tcacagcct 487

<210> 239

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 239

Met Ser Tyr Lys Pro Ala Leu Phe Gly Phe Leu Phe Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Ser Asn Trp Leu Val Lys Tyr Glu His Lys Leu Thr Leu Pro Glu
 20 25 30

Pro Gln Gln Glu Glu Glu Lys Pro Lys Thr Ser Glu Asn Asp Ser Lys
 35 40 45

Asn Ser Lys Ala Val Asn Thr Lys Glu Val Asn Arg Thr His Ala Cys
 50 55 60

Phe Ala Leu Gln Asp Glu Ile Leu Gln Arg Leu Leu Phe Ser Glu Met
 65 70 75 80

Lys Met Lys Val Leu Glu Asn Gln Met Phe Ile Ile Trp Asn Lys Met
 85 90 95

Asn His His Gly Arg Ser Ser Arg His Arg Asn Phe Pro Met Lys Lys
 100 105 110

His Arg Met Arg Arg His Glu Ser Ile Cys Pro Thr Leu Ser Asp Cys

10

20

30

40

115 120 16U 200 PCT FINAL.ST25 125

Thr Ser Ser Ser Pro Ser
130

<210> 240
<211> 846
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (108)..(725)
<223>

<400> 240
attctggaga ctctgattgg ctgggcagat gggctgactg gctgggcaga tgggtgggtg 60
agttccctct cccagagacc atcgccagg taccaaagct cagctgt atg gat tcc 116
Met Asp Ser
1
caa cag gag gac ctg cgc ttc cct ggg atg tgg gtc tca ttg tac ttt 164
Gln Gln Glu Asp Leu Arg Phe Pro Gly Met Trp Val Ser Leu Tyr Phe
5 10 15
gga atc ctg ggg ctg tgt tct gtg ata act gga ggg tgc att atc ttt 212
Gly Ile Leu Gly Leu Cys Ser Val Ile Thr Gly Gly Cys Ile Ile Phe
20 25 30 35
ctg cac tgg agg aag aac ttg agg cgg gaa gag cat gcc cag cag tgg 260
Leu His Trp Arg Lys Asn Leu Arg Arg Glu Glu His Ala Gln Gln Trp
40 45 50
gtg gag gtg atg aga gct gcc aca ttc acc tac agc cca ttg ttg tac 308
Val Glu Val Met Arg Ala Ala Thr Phe Thr Tyr Ser Pro Leu Leu Tyr
55 60 65
tgg att aac aag cga cgg cgc tac ggc atg aat gca gcc atc aac acg 356
Trp Ile Asn Lys Arg Arg Arg Tyr Gly Met Asn Ala Ala Ile Asn Thr
70 75 80
ggc cct gcc cct gct gtc acc aag act gag act gag gtc cag aat cca 404
Gly Pro Ala Pro Ala Val Thr Lys Thr Glu Thr Glu Val Gln Asn Pro
85 90 95
gat gtt ctg tgg gat ttg gac atc ccc gaa ggc agg agc cat gct gac 452
Asp Val Leu Trp Asp Leu Asp Ile Pro Glu Gly Arg Ser His Ala Asp
100 105 110 115
caa gac agc aac ccc aag gcg gaa gcc cct gct ccc ctg caa cct gca 500
Gln Asp Ser Asn Pro Lys Ala Glu Ala Pro Ala Pro Leu Gln Pro Ala
120 125 130
ctg cag ctg gct cca cag cag ccc cag gcc aga tcc cca ttc cca ctt 548
Leu Gln Leu Ala Pro Gln Gln Pro Gln Ala Arg Ser Pro Phe Pro Leu
135 140 145
ccc atc ttt cag gag gtg ccc ttt gcc cca ccc ttg tgc aac cta ccc 596
Pro Ile Phe Gln Glu Val Pro Phe Ala Pro Pro Leu Cys Asn Leu Pro
150 155 160
ccc ctg ctg aac cac tct gtc tcc tat cct ttg gcc acc tgt cct gaa 644
Pro Leu Leu Asn His Ser Val Ser Tyr Pro Leu Ala Thr Cys Pro Glu
165 170 175
agg aat gtt ctc ttc cat tcc etc ctg aat ctg gcc cag gaa gac cat 692
Arg Asn Val Leu Phe His Ser Leu Leu Asn Leu Ala Gln Glu Asp His
180 185 190 195
agc ttc aat gcc aag cct ttt cct tca gaa ctg tagcctcctc tcaactgaagg 745
Ser Phe Asn Ala Lys Pro Phe Pro Ser Glu Leu
200 205
tgggagctgc aggaatcagg tgcagagtag gaaatggaac taacctcagg aaggtggtat 805
tgacagaggt caggaccac ctggatgtca tgctatgaaa c 846

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<210> 241
 <211> 206
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 241

Met Asp Ser Gln Gln Glu Asp Leu Arg Phe Pro Gly Met Trp Val Ser
 1 5 10 15

Leu Tyr Phe Gly Ile Leu Gly Leu Cys Ser Val Ile Thr Gly Gly Cys
 20 25 30

Ile Ile Phe Leu His Trp Arg Lys Asn Leu Arg Arg Glu Glu His Ala
 35 40 45

Gln Gln Trp Val Glu Val Met Arg Ala Ala Thr Phe Thr Tyr Ser Pro
 50 55 60

Leu Leu Tyr Trp Ile Asn Lys Arg Arg Arg Tyr Gly Met Asn Ala Ala
 65 70 75 80

Ile Asn Thr Gly Pro Ala Pro Ala Val Thr Lys Thr Glu Thr Glu Val
 85 90 95

Gln Asn Pro Asp Val Leu Trp Asp Leu Asp Ile Pro Glu Gly Arg Ser
 100 105 110

His Ala Asp Gln Asp Ser Asn Pro Lys Ala Glu Ala Pro Ala Pro Leu
 115 120 125

Gln Pro Ala Leu Gln Leu Ala Pro Gln Gln Pro Gln Ala Arg Ser Pro
 130 135 140

Phe Pro Leu Pro Ile Phe Gln Glu Val Pro Phe Ala Pro Pro Leu Cys
 145 150 155 160

Asn Leu Pro Pro Leu Leu Asn His Ser Val Ser Tyr Pro Leu Ala Thr
 165 170 175

Cys Pro Glu Arg Asn Val Leu Phe His Ser Leu Leu Asn Leu Ala Gln
 180 185 190

Glu Asp His Ser Phe Asn Ala Lys Pro Phe Pro Ser Glu Leu
 195 200 205

<210> 242
 <211> 663
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (40)..(585)
 <223>

<400> 242
 tagttcctag agctgctgct tattaatatg tcaacatct tca tct tct agc tgg 54
 Ser Ser Ser Ser Trp
 1 5

gac aac ctc tta gag tct ctc tct ctc agc aca gta tgg aat tgg ata 102
 Asp Asn Leu Leu Glu Ser Leu Ser Leu Ser Thr Val Trp Asn Trp Ile
 10 15 20

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

caa gca agt ttt ttg gga gag act agt gca cct cag caa aca agt ttg 150
Gln Ala Ser Phe Leu Gly Glu Thr Ser Ala Pro Gln Gln Thr Ser Leu
25 30 35

gga cta tta gat aat ctt gct cca gct gtg caa atc atc ttg agg att 198
Gly Leu Leu Asp Asn Leu Ala Pro Ala Val Gln Ile Ile Leu Arg Ile
40 45 50

tct ttc ttg att tta ttg gga ata gga ata tat gcc tta tgg aaa cga 246
Ser Phe Leu Ile Leu Leu Gly Ile Gly Ile Tyr Ala Leu Trp Lys Arg
55 60 65

agt att cag tca att cag aaa aca ttg ttg ttt gta atc aca ctc tac 294
Ser Ile Gln Ser Ile Gln Lys Thr Leu Leu Phe Val Ile Thr Leu Tyr
70 75 80 85

aaa ctt tac aag aag ggc tca cat att ttt gag gct ttg cta gcc aac 342
Lys Leu Tyr Lys Lys Gly Ser His Ile Phe Glu Ala Leu Leu Ala Asn
90 95 100

cca gaa gga agt ggt ctc cga att caa gac aat aat aat ctt ttc ctg 390
Pro Glu Gly Ser Gly Leu Arg Ile Gln Asp Asn Asn Asn Leu Phe Leu
105 110 115

tcc ttg ggt ctg caa gag aaa att ttg aaa aaa ctt aag aca gtg gaa 438
Ser Leu Gly Leu Gln Glu Lys Ile Leu Lys Lys Leu Lys Thr Val Glu
120 125 130

aac aaa atg aag aac cta gaa ggg ata atc gtt gct caa aaa cct gcc 486
Asn Lys Met Lys Asn Leu Glu Gly Ile Ile Val Ala Gln Lys Pro Ala
135 140 145

acg aag agg gat tgc tcc tct gag ccc tac tgc agc tgc tct gac tgc 534
Thr Lys Arg Asp Cys Ser Ser Glu Pro Tyr Cys Ser Cys Ser Asp Cys
150 155 160 165

cag agt ccc ttg tcc aca tca ggg ttt act tcc ccc att tga aat gtg 582
Gln Ser Pro Leu Ser Thr Ser Gly Phe Thr Ser Pro Ile Asn Val
170 175 180

atg gactccaatc ttttcagga aagcactggt tccctcatgt gtgcagtggt 635
Met

gtatcaataa agatagagaa cgctattg 663

<210> 243
<211> 178
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 243

Ser Ser Ser Ser Trp Asp Asn Leu Leu Glu Ser Leu Ser Leu Ser Thr
1 5 10 15

Val Trp Asn Trp Ile Gln Ala Ser Phe Leu Gly Glu Thr Ser Ala Pro
20 25 30

Gln Gln Thr Ser Leu Gly Leu Leu Asp Asn Leu Ala Pro Ala Val Gln
35 40 45

Ile Ile Leu Arg Ile Ser Phe Leu Ile Leu Leu Gly Ile Gly Ile Tyr
50 55 60

Ala Leu Trp Lys Arg Ser Ile Gln Ser Ile Gln Lys Thr Leu Leu Phe
65 70 75 80

Val Ile Thr Leu Tyr Lys Leu Tyr Lys Lys Gly Ser His Ile Phe Glu
85 90 95

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
Ala Leu Leu Ala Asn Pro Glu Gly Ser Gly Leu Arg Ile Gln Asp Asn
100 105 110

Asn Asn Leu Phe Leu Ser Leu Gly Leu Gln Glu Lys Ile Leu Lys Lys
115 120 125

Leu Lys Thr Val Glu Asn Lys Met Lys Asn Leu Glu Gly Ile Ile Val
130 135 140

Ala Gln Lys Pro Ala Thr Lys Arg Asp Cys Ser Ser Glu Pro Tyr Cys
145 150 155 160

Ser Cys Ser Asp Cys Gln Ser Pro Leu Ser Thr Ser Gly Phe Thr Ser
165 170 175

Pro Ile

<210> 244
<211> 541
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (62)..(349)
<223>

<400> 244
catatctgtt gccactctga gtttggcatt atgtgttcga attttaacca catatctatt 60

g atg tgc ttt gct ggt ttt agt ttt aag gag aaa ata ttt att gct tta 109
Met Cys Phe Ala Gly Phe Ser Phe Lys Glu Lys Ile Phe Ile Ala Leu
1 5 10 15

gca tgg atg ccc aaa gct aca gta cag gct gtg tta ggt cct ctg gct 157
Ala Trp Met Pro Lys Ala Thr Val Gln Ala Val Leu Gly Pro Leu Ala
20 25 30

cta gaa aca gca aga gtc tct gca ccc cac ttg gaa cca tat gcg aag 205
Leu Glu Thr Ala Arg Val Ser Ala Pro His Leu Glu Pro Tyr Ala Lys
35 40 45

gat gtg atg tca gta gca ttt tta gcc atc tgg atc aca gct cca aat 253
Asp Val Met Ser Val Ala Phe Leu Ala Ile Ser Ile Thr Ala Pro Asn
50 55 60

gga gct cta ctt atg ggc att ctg ggg cct aaa atg ctt aca cgc cat 301
Gly Ala Leu Leu Met Gly Ile Leu Gly Pro Lys Met Leu Thr Arg His
65 70 75 80

tat gat cca agc aaa ata aaa ctg caa ttg tca aca tta gaa cat cat 349
Tyr Asp Pro Ser Lys Ile Lys Leu Gln Leu Ser Thr Leu Glu His His
85 90 95

taaaaagtgtt acctgtcacc atctgcctgc ttcttttaaat gaattatttc acatgacaga 409

agaatttttaa agtagaata tgtagggact gtacagaaaa tccaggattt agtaaacatg 469

tgatttcagt acagggtttt tottggactt ttactccaa agttaattta ataaaaataa 529

tattaaatgg aa 541

<210> 245
<211> 96
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 245

Met Cys Phe Ala Gly Phe Ser Phe Lys Glu Lys Ile Phe Ile Ala Leu
1 5 10 15

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Ala Trp Met Pro Lys Ala Thr Val Gln Ala Val Leu Gly Pro Leu Ala
20 25 30

Leu Glu Thr Ala Arg Val Ser Ala Pro His Leu Glu Pro Tyr Ala Lys
35 40 45

Asp Val Met Ser Val Ala Phe Leu Ala Ile Ser Ile Thr Ala Pro Asn
50 55 60

Gly Ala Leu Leu Met Gly Ile Leu Gly Pro Lys Met Leu Thr Arg His
65 70 75 80

Tyr Asp Pro Ser Lys Ile Lys Leu Gln Leu Ser Thr Leu Glu His His
85 90 95

<210> 246
<211> 2499
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (128)..(2284)
<223>

<400> 246
gcaagaggcc ccttgtggcc accgagtcct ccgacgccct cgccaggctg gcctttgggt 60
tggcccaggc aggaaggcgt gccgagagca ctccggccgc gtcgccagga gccgccagg 120
gtgagcc atg ttc gta ggc gtc gcc cgg cac tct ggg agc cag gat gaa 169
Met Phe Val Gly Val Ala Arg His Ser Gly Ser Gln Asp Glu 1 5 10
gtc tca agg gga gta gag ccg ctg gag gcc gcg cgg gcc cag cct gct 217
Val Ser Arg Gly Val Glu Pro Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gln Pro Ala 15 20 25 30
aag gac agg agg gcc aag gga acc ccg aag tcc tcg aag ccc ggg aaa 265
Lys Asp Arg Arg Ala Lys Gly Thr Pro Lys Ser Ser Lys Pro Gly Lys 35 40 45
aaa cac cgg tat ctg aga cta ctt cca gag gcc ttg ata agg ttc ggc 313
Lys His Arg Tyr Leu Arg Leu Leu Pro Glu Ala Leu Ile Arg Phe Gly 50 55 60
ggt ttc cga aaa agg aaa aaa gcc aag tcc tca gtt tcc aag aag ccg 361
Gly Phe Arg Lys Arg Lys Lys Ala Lys Ser Ser Val Ser Lys Lys Pro 65 70 75
gga gaa gtg gat gac agt ttg gag cag ccc tgt ggt ttg ggc tgc tta 409
Gly Glu Val Asp Asp Ser Leu Glu Gln Pro Cys Gly Leu Gly Cys Leu 80 85 90
gtc agc acc tgc tgt gag tgt tgc aat aac att cgc tgc ttc atg att 457
Val Ser Thr Cys Cys Glu Cys Cys Asn Asn Ile Arg Cys Phe Met Ile 95 100 105 110
ttc tac tgc atc ctg ctc ata tgt caa ggt gtg gtg ttt ggt ctt ata 505
Phe Tyr Cys Ile Leu Leu Ile Cys Gln Gly Val Val Phe Gly Leu Ile 115 120 125
gat gtc agc att ggc gat ttt cag aag gaa tat caa ctg aaa acc att 553
Asp Val Ser Ile Gly Asp Phe Gln Lys Glu Tyr Gln Leu Lys Thr Ile 130 135 140
gag aag ttg gca ttg gaa aag agt tac gat att tca tct ggc ctg gta 601
Glu Lys Leu Ala Leu Glu Lys Ser Tyr Asp Ile Ser Ser Gly Leu Val 145 150 155
gca ata ttt ata gca ttc tat gga gac aga aaa aaa gta ata tgg ttt 649
Ala Ile Phe Ile Ala Phe Tyr Gly Asp Arg Lys Lys Val Ile Trp Phe

10

20

30

40

160 165 16U 200 PCT FINAL.ST25
170

gta gct tcc tcc ttt tta ata gga ctt gga tca ctt tta tgt gct ttt 697
Val Ala Ser Ser Phe Leu Ile Gly Leu Gly Ser Leu Leu Cys Ala Phe
175 180 185 190

cca tcc att aat gaa gaa aat aaa caa agt aag gta gga att gaa gat 745
Pro Ser Ile Asn Glu Glu Asn Lys Gln Ser Lys Val Gly Ile Glu Asp
195 200 205

att tgc gaa gaa ata aag gtt gtc agt ggt tgc cag agc agt ggt ata 793
Ile Cys Glu Glu Ile Lys Val Val Ser Gly Cys Gln Ser Ser Gly Ile
210 215 220

tca ttc caa tca aaa tac ctg tct ttc ttc atc ctt ggg cag act gtg 841
Ser Phe Gln Ser Lys Tyr Leu Ser Phe Phe Ile Leu Gly Gln Thr Val
225 230 235

cag gga ata gca gga atg cct ctt tat atc ctt gga ata acc ttt att 889
Gln Gly Ile Ala Gly Met Pro Leu Tyr Ile Leu Gly Ile Thr Phe Ile
240 245 250

gat gag aat gtt gct aca cac tca gct ggt atc tat tta ggt att gca 937
Asp Glu Asn Val Ala Thr His Ser Ala Gly Ile Tyr Leu Gly Ile Ala
255 260 265 270

gaa tgt aca tca atg att gga tat gct ctg ggt tat gtg cta gga gca 985
Glu Cys Thr Ser Met Ile Gly Tyr Ala Leu Gly Tyr Val Leu Gly Ala
275 280 285

cca cta gtt aaa gtc cct gag aat act act tct gca aca aac act aca 1033
Pro Leu Val Lys Val Pro Glu Asn Thr Thr Ser Ala Thr Asn Thr Thr
290 295 300

gtc aat aat ggt agt cca gaa tgg cta tgg act tgg tgg att aat ttt 1081
Val Asn Asn Gly Ser Pro Glu Trp Leu Trp Thr Trp Trp Ile Asn Phe
305 310 315

ctt ttt gcc gct gtc gtt gca tgg tgt aca tta ata cca ttg tca tgc 1129
Leu Phe Ala Ala Val Val Ala Trp Cys Thr Leu Ile Pro Leu Ser Cys
320 325 330

ttt cca aac aat atg cca ggt tca aca cgg ata aaa gct agg aaa cgt 1177
Phe Pro Asn Asn Met Pro Gly Ser Thr Arg Ile Lys Ala Arg Lys Arg
335 340 345 350

aaa cag ctt cat ttt ttt gac agc aga ctt aaa gat ctg aaa ctt gga 1225
Lys Gln Leu His Phe Phe Asp Ser Arg Leu Lys Asp Leu Lys Leu Gly
355 360 365

act aat atc aag gat tta tgt gct gct ctt tgg att ctg atg agg aat 1273
Thr Asn Ile Lys Asp Leu Cys Ala Ala Leu Trp Ile Leu Met Arg Asn
370 375 380

cca gtg ctc ata tgc cta gct ctg tca aaa gct aca gaa tat tta gtt 1321
Pro Val Leu Ile Cys Leu Ala Leu Ser Lys Ala Thr Glu Tyr Leu Val
385 390 395

att att gga gct tct gaa ttt ttg cct ata tat tta gaa aat cag ttt 1369
Ile Ile Gly Ala Ser Glu Phe Leu Pro Ile Tyr Leu Glu Asn Gln Phe
400 405 410

ata tta aca ccc act gtg gca act aca ctt gca gga ctt gtt tta att 1417
Ile Leu Thr Pro Thr Val Ala Thr Thr Leu Ala Gly Leu Val Leu Ile
415 420 425 430

cca gga ggt gca ctt ggc cag ctt ctg gga ggt gtc att gtt tcc aca 1465
Pro Gly Gly Ala Leu Gly Gln Leu Leu Gly Gly Val Ile Val Ser Thr
435 440 445

tta gaa atg tct tgt aaa gcc ctt atg aga ttt ata atg gtt aca tct 1513
Leu Glu Met Ser Cys Lys Ala Leu Met Arg Phe Ile Met Val Thr Ser
450 455 460

gtg ata tca ctt ata ctg ctt gtg ttt att att ttt gta cgc tgt aat 1561
Val Ile Ser Leu Ile Leu Leu Val Phe Ile Ile Phe Val Arg Cys Asn
465 470 475

cca gtg caa ttt gct ggg atc aat gaa gat tat gat gga aca agg aag 1609

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
Pro Val Gln Phe Ala Gly Ile Asn Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Arg Lys
480 485 490

ttg gga aac ctc acg gct cct tgc aat gaa aaa tgt aga tgc tca tct 1657
Leu Gly Asn Leu Thr Ala Pro Cys Asn Glu Lys Cys Arg Cys Ser Ser
495 500 505 510

tca att tat tct tct ata tgt gga aga gat gat att gaa tat ttt tct 1705
Ser Ile Tyr Ser Ser Ile Cys Gly Arg Asp Asp Ile Glu Tyr Phe Ser
515 520 525

gcc tgc ttt gca ggg tgt aca tat tct aaa gca caa aac caa aaa aag 1753
Ala Cys Phe Ala Gly Cys Thr Tyr Ser Lys Ala Gln Asn Gln Lys Lys
530 535 540

atg tac tac aat tgt tct tgc att aaa gaa gga tta ata act gca gat 1801
Met Tyr Tyr Asn Cys Ser Cys Ile Lys Glu Gly Leu Ile Thr Ala Asp
545 550 555

gca gaa ggt gat ttt att gat gcc aga ccc ggg aaa tgt gat gca aag 1849
Ala Glu Gly Asp Phe Ile Asp Ala Arg Pro Gly Lys Cys Asp Ala Lys
560 565 570

tgc tat aag tta cct ttg ttc att gct ttt atc ttt tct aca ctt ata 1897
Cys Tyr Lys Leu Pro Leu Phe Ile Ala Phe Ile Phe Ser Thr Leu Ile
575 580 585 590

ttt tct ggt ttt tct ggt gta cca atc gtc ttg gcc atg acg cgg gtt 1945
Phe Ser Gly Phe Ser Gly Val Pro Ile Val Leu Ala Met Thr Arg Val
595 600 605

gta cct gac aaa ctg cgt tct ctg gcc ttg ggt gta agc tat gtg att 1993
Val Pro Asp Lys Leu Arg Ser Leu Ala Leu Gly Val Ser Tyr Val Ile
610 615 620

ttg aga ata ttt ggg act att cct gga cca tca atc ttt aaa atg tca 2041
Leu Arg Ile Phe Gly Thr Ile Pro Gly Pro Ser Ile Phe Lys Met Ser
625 630 635

gga gaa act tct tgt att tta cgg gat gtt aat aaa tgt gga cac aca 2089
Gly Glu Thr Ser Cys Ile Leu Arg Asp Val Asn Lys Cys Gly His Thr
640 645 650

gga cgt tgt tgg ata tat aac aag aca aaa atg gct ttc tta ttg gta 2137
Gly Arg Cys Trp Ile Tyr Asn Lys Thr Lys Met Ala Phe Leu Leu Val
655 660 665 670

gga ata tgt ttt ctt tgc aaa cta tgc act atc atc ttc act act att 2185
Gly Ile Cys Phe Leu Cys Lys Leu Cys Thr Ile Ile Phe Thr Thr Ile
675 680 685

gca ttt ttc ata tac aaa cgt cgt cta aat gag aac act gac ttc cca 2233
Ala Phe Phe Ile Tyr Lys Arg Arg Leu Asn Glu Asn Thr Asp Phe Pro
690 695 700

gat gta act gtg aag aat cca aaa gtt aag aaa aaa gaa gaa act gac 2281
Asp Val Thr Val Lys Asn Pro Lys Val Lys Lys Lys Glu Glu Thr Asp
705 710 715

ttg taactggatc atcattgtga ttgcagatca tttgaggatc agagtgtgaa 2334
Leu

aacgagtttc tcttttacag atttccaag atttgtttct gtgccccact ttcagaagag 2394

gaaaatcaca cattatgttt acataagtag caaaaatata tttatgttga tctgcatttt 2454

cataataaag tgtcctattg tgaacaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 2499

<210> 247
<211> 719
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 247

Met Phe Val Gly Val Ala Arg His Ser Gly Ser Gln Asp Glu Val Ser
1 5 10 15

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

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

10

20

30

40

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Thr Ser Cys Ile Leu Arg Asp Val Asn Lys Cys Gly His Thr Gly Arg
 645 650 655

Cys Trp Ile Tyr Asn Lys Thr Lys Met Ala Phe Leu Leu Val Gly Ile
 660 665 670

Cys Phe Leu Cys Lys Leu Cys Thr Ile Ile Phe Thr Thr Ile Ala Phe
 675 680 685

Phe Ile Tyr Lys Arg Arg Leu Asn Glu Asn Thr Asp Phe Pro Asp Val
 690 695 700

Thr Val Lys Asn Pro Lys Val Lys Lys Lys Glu Thr Asp Leu
 705 710 715

<210> 248
 <211> 851
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (37)..(831)
 <223>

<400> 248
 gcttctccca gctggagtag gtgggggagg ccagac atg gag gcc ctt cct cca 54
 Met Glu Ala Leu Pro Pro
 1 5

gtc aga tcc agc ctt ttg ggg atc ctg ttg cag gtt acg agg ctc tca 102
 Val Arg Ser Ser Leu Leu Gly Ile Leu Leu Gln Val Thr Arg Leu Ser
 10 15 20

gtg ctg ttg gtt cag aac cga gat cac ctc tat aat ttc ctg ctc ctc 150
 Val Leu Leu Val Gln Asn Arg Asp His Leu Tyr Asn Phe Leu Leu Leu
 25 30 35

aag atc aac ctc ttc aac cac tgg gtg tca ggg ctg gcc cag gag gcc 198
 Lys Ile Asn Leu Phe Asn His Trp Val Ser Gly Leu Ala Gln Glu Ala
 40 45 50

cgg ggg tcc tgt aac tgg cag gcc cac cta ccc ctg gga gct gca gcc 246
 Arg Gly Ser Cys Asn Trp Gln Ala His Leu Pro Leu Gly Ala Ala Ala
 55 60 65 70

tgc ccc ctg ggc cag gct ctc tgg gct ggg ctg gct ctg ata cag gtc 294
 Cys Pro Leu Gly Gln Ala Leu Trp Ala Gly Leu Ala Leu Ile Gln Val
 75 80 85

ccc gta tgg ctg gtg cta cag gga ccc agg ctg atg tgg gct ggc atg 342
 Pro Val Trp Leu Val Leu Gln Gly Pro Arg Leu Met Trp Ala Gly Met
 90 95 100

tgg ggc agc acc aag ggc ctg ggc ctg gcc ttg ctc agt gcc tgg gag 390
 Trp Gly Ser Thr Lys Gly Leu Gly Leu Ala Leu Leu Ser Ala Trp Glu
 105 110 115

cag ctg ggc ctg tct gtg gcc atc tgg aca gat ctg ttt ttg tca tgt 438
 Gln Leu Gly Leu Ser Val Ala Ile Trp Thr Asp Leu Phe Leu Ser Cys
 120 125 130

ctg cac ggc ctg atg ttg gtg gcc ttg ctc ttg gtg gta gtg acc tgg 486
 Leu His Gly Leu Met Leu Val Ala Leu Leu Leu Val Val Val Thr Trp
 135 140 145 150

agg gtg tgt cag aag tcc cac tgc ttc cga ctg ggc agg cag ctc agt 534
 Arg Val Cys Gln Lys Ser His Cys Phe Arg Leu Gly Arg Gln Leu Ser
 155 160 165

aag gcc ttg caa gtg aac tgc gtg gta agg aag ctc ctg gta cag ctg 582
 Lys Ala Leu Gln Val Asn Cys Val Val Arg Lys Leu Leu Val Gln Leu
 170 175 180

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 aga cgt ctg tat tgg tgg gtg gag act atg act gcc ctc acc tcc tgg 630
 Arg Arg Leu Tyr Trp Trp Val Glu Thr Met Thr Ala Leu Thr Ser Trp
 185 190 195
 cac ctg gcc tat ctc atc acc tgg acc acc tgc ctg gcc tcc cac ctg 678
 His Leu Ala Tyr Leu Ile Thr Trp Thr Thr Cys Leu Ala Ser His Leu
 200 205 210
 ctg cag gct gcc ttt gag cac acg acc cag ctg gcc gag gcc cag gag 726
 Leu Gln Ala Ala Phe Glu His Thr Thr Gln Leu Ala Glu Ala Gln Glu
 215 220 225 230
 gtt gaa ccc cag gag gtc tca ggg tct tcc ttg ctg ccc tca ctg tct 774
 Val Glu Pro Gln Glu Val Ser Gly Ser Ser Leu Leu Pro Ser Leu Ser
 235 240 245
 gcg tcc tcg gac tca gag tct gga aca gtt ttg cca gag caa gaa act 822
 Ala Ser Ser Asp Ser Glu Ser Gly Thr Val Leu Pro Glu Gln Glu Thr
 250 255 260
 ccc aga gaa taaatgtatc cccatctgcc 851
 Pro Arg Glu
 265

<210> 249
 <211> 265
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 249

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

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Thr Ala Leu Thr Ser Trp His Leu Ala Tyr Leu Ile Thr Trp Thr Thr
195 200 205

Cys Leu Ala Ser His Leu Leu Gln Ala Ala Phe Glu His Thr Thr Gln
210 215 220

Leu Ala Glu Ala Gln Glu Val Glu Pro Gln Glu Val Ser Gly Ser Ser
225 230 235 240

Leu Leu Pro Ser Leu Ser Ala Ser Ser Asp Ser Glu Ser Gly Thr Val
245 250 255

Leu Pro Glu Gln Glu Thr Pro Arg Glu
260 265

<210> 250
<211> 784
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (97)..(579)
<223>

<400> 250
gcttcaggt gtaacggact tcacacatc acaaattgta ctggtctca tccttttaag 60
aaagttcaga cccaggaaaa ttccatagat acctta atg aaa aag ata gaa atc 114
Met Lys Lys Ile Glu Ile
1 5

agt ggg acg tgt ctt tcc ttt cat ctc ctt ttc ggc ttg gaa atc aga 162
Ser Gly Thr Cys Leu Ser Phe His Leu Leu Phe Gly Leu Glu Ile Arg
10 15 20

atg aga agg att gtt ttt gct ggt gtt atc tta ttc cgc ctc tta ggt 210
Met Arg Arg Ile Val Phe Ala Gly Val Ile Leu Phe Arg Leu Leu Gly
25 30 35

ggt atc tta ttc cgc ctc tta ggt gtt atc tta ttc ggc cgc tta ggt 258
Val Ile Leu Phe Arg Leu Leu Gly Val Ile Leu Phe Gly Arg Leu Gly
40 45 50

gac ctg gga acc tgc cag aca aaa cct ggt cag tac tgg aaa gaa gag 306
Asp Leu Gly Thr Cys Gln Thr Lys Pro Gly Gln Tyr Trp Lys Glu Glu
55 60 65 70

gtc cac att caa gat gtt gga ggt ttg att tgc aga gca tgc aat ctt 354
Val His Ile Gln Asp Val Gly Gly Leu Ile Cys Arg Ala Cys Asn Leu
75 80 85

tca ctg ccc ttc cat gga tgt ctt tta gac ctg gga acc tgc cag gca 402
Ser Leu Pro Phe His Gly Cys Leu Leu Asp Leu Gly Thr Cys Gln Ala
90 95 100

gaa cct ggt cag tac tgt aaa gaa gag gtc cac att caa ggt ggc att 450
Glu Pro Gly Gln Tyr Cys Lys Glu Glu Val His Ile Gln Gly Gly Ile
105 110 115

caa tgg tat tca gtc aaa ggc tgc aca aag aac aca tca gag tgc ttc 498
Gln Trp Tyr Ser Val Lys Gly Cys Thr Lys Asn Thr Ser Glu Cys Phe
120 125 130

aag agt act ctc gtc aag aga att ctg caa ctg cat gaa ctt gta act 546
Lys Ser Thr Leu Val Lys Arg Ile Leu Gln Leu His Glu Leu Val Thr
135 140 145 150

act cac tgc tgc aat cat tct ttg tgc aat ttc tgagtcagtg gcccatatct 599
Thr His Cys Cys Asn His Ser Leu Cys Asn Phe
155 160

aaaatgcttg gcagatcaat cagtctcgaa gcctgacctg gctatcaca aatgatggct 659

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

attgtcaatt agcccacttc agaaacctca gacccttgta ggtagaagga attttgatct 719
 gaaattgact ttggttttca atattcccaa tatctccccc accacctcca actcatctga 779
 gaaat 784

<210> 251
 <211> 161
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 251

Met Lys Lys Ile Glu Ile Ser Gly Thr Cys Leu Ser Phe His Leu Leu
 1 5 10 15

Phe Gly Leu Glu Ile Arg Met Arg Arg Ile Val Phe Ala Gly Val Ile
 20 25 30

Leu Phe Arg Leu Leu Gly Val Ile Leu Phe Arg Leu Leu Gly Val Ile
 35 40 45

Leu Phe Gly Arg Leu Gly Asp Leu Gly Thr Cys Gln Thr Lys Pro Gly
 50 55 60

Gln Tyr Trp Lys Glu Glu Val His Ile Gln Asp Val Gly Gly Leu Ile
 65 70 75 80

Cys Arg Ala Cys Asn Leu Ser Leu Pro Phe His Gly Cys Leu Leu Asp
 85 90 95

Leu Gly Thr Cys Gln Ala Glu Pro Gly Gln Tyr Cys Lys Glu Glu Val
 100 105 110

His Ile Gln Gly Gly Ile Gln Trp Tyr Ser Val Lys Gly Cys Thr Lys
 115 120 125

Asn Thr Ser Glu Cys Phe Lys Ser Thr Leu Val Lys Arg Ile Leu Gln
 130 135 140

Leu His Glu Leu Val Thr Thr His Cys Cys Asn His Ser Leu Cys Asn
 145 150 155 160

Phe

<210> 252
 <211> 2205
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (24)..(1850)
 <223>

<400> 252
 gggcgggtgta gtgcagggtcc gcc atg gct gag gcg tca cgg tgg cac cga ggc 53
 Met Ala Glu Ala Ser Arg Trp His Arg Gly
 1 5 10

ggg gct tcg aaa cat aag ttg cat tac aga aag gaa gta gaa att aca 101
 Gly Ala Ser Lys His Lys Leu His Tyr Arg Lys Glu Val Glu Ile Thr
 15 20 25

acc aca ott cag gaa ttg tta ctc tac ttt att ttt tta ata aac cta 149

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
 Thr Thr Leu Gln Glu Leu Leu Tyr Phe Ile Phe Leu Ile Asn Leu
 30 35 40

tgt ata ttg act ttt ggg atg gta aac cca cat atg tat tac tta aac 197
 Cys Ile Leu Thr Phe Gly Met Val Asn Pro His Met Tyr Tyr Leu Asn
 45 50 55

aag gtt atg tca tct cta ttt ttg gac act tct gtg cct ggt gaa gaa 245
 Lys Val Met Ser Ser Leu Phe Leu Asp Thr Ser Val Pro Gly Glu Glu
 60 65 70

aga acc aac ttt aag tcc att cgc agc ata act gat ttt tgg aag ttt 293
 Arg Thr Asn Phe Lys Ser Ile Arg Ser Ile Thr Asp Phe Trp Lys Phe
 75 80 85 90

atg gaa gga ccc ctt ttg gaa ggt ctg tac tgg gat tca tgg tac aat 341
 Met Glu Gly Pro Leu Leu Glu Gly Leu Tyr Trp Asp Ser Trp Tyr Asn
 95 100 105

aac cag cag ctg tat aat tta aag aac agc agt cgc atc tac tat gaa 389
 Asn Gln Gln Leu Tyr Asn Leu Lys Asn Ser Ser Arg Ile Tyr Tyr Glu
 110 115 120

aat ata ctt cta gga gtt ccc aga gtt cgt caa cta aaa gtc cgc aac 437
 Asn Ile Leu Leu Gly Val Pro Arg Val Arg Gln Leu Lys Val Arg Asn
 125 130 135

aac aca tgc aaa gtc tat tca tct ttt cag tct ttg atg agt gaa tgt 485
 Asn Thr Cys Lys Val Tyr Ser Ser Phe Gln Ser Leu Met Ser Glu Cys
 140 145 150

tat ggc aaa tat act tct gca aat gaa gac ctc tct aat ttt ggc ctt 533
 Tyr Gly Lys Tyr Thr Ser Ala Asn Glu Asp Leu Ser Asn Phe Gly Leu
 155 160 165 170

caa att aat act gaa tgg aga tat tct act tct aat acc aac tcc cct 581
 Gln Ile Asn Thr Leu Trp Arg Tyr Ser Thr Ser Asn Thr Asn Ser Pro
 175 180 185

tgg cac tgg gga ttt ctt ggt gtt tac cga aat ggg gga tac att ttc 629
 Trp His Trp Gly Phe Leu Gly Val Tyr Arg Asn Gly Gly Tyr Ile Phe
 190 195 200

act tta tca aaa tgc aaa tct gaa acc aaa aac aag ttc att gac ctt 677
 Thr Leu Ser Lys Ser Lys Ser Glu Thr Lys Asn Lys Phe Ile Asp Leu
 205 210 215

cga ctg aac agc tgg atc aca aga ggg act aga gtt att ttt att gat 725
 Arg Leu Asn Ser Trp Ile Thr Arg Gly Thr Arg Val Ile Phe Ile Asp
 220 225 230

ttt tcc tta tat aat gct aat gta aat cta ttt tgt att atc aga ttg 773
 Phe Ser Leu Tyr Asn Ala Asn Val Asn Leu Phe Cys Ile Ile Arg Leu
 235 240 245 250

gtg gca gaa ttc cct gca act gga gga ata ctt act tca tgg cag ttt 821
 Val Ala Glu Phe Pro Ala Thr Gly Gly Ile Leu Thr Ser Trp Gln Phe
 255 260 265

tac tct gtg aag ctc ctc aga tat gtt agc tac tat gac tat ttt att 869
 Tyr Ser Val Lys Leu Leu Arg Tyr Val Ser Tyr Tyr Asp Tyr Phe Ile
 270 275 280

gct tcc tgt gaa atc aca ttc tgt att ttt ctt ttt gtc ttc aca aca 917
 Ala Ser Cys Glu Ile Thr Phe Cys Ile Phe Leu Phe Val Phe Thr Thr
 285 290 295

caa gaa gtc aaa aaa ata aaa gaa ttt aag tct gcc tat ttc aaa agt 965
 Gln Glu Val Lys Lys Ile Lys Glu Phe Lys Ser Ala Tyr Phe Lys Ser
 300 305 310

att tgg aac tgg cta gaa ttg cta ctt ttg ctg ttg tgt ttt gtg gct 1013
 Ile Trp Asn Trp Leu Glu Leu Leu Leu Leu Leu Cys Phe Val Ala
 315 320 325 330

gtt tcc ttc aac aca tac tat aat gta caa att ttt ctc tta ctt gga 1061
 Val Ser Phe Asn Thr Tyr Tyr Asn Val Gln Ile Phe Leu Leu Leu Gly
 335 340 345

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

cag ctg ttg aaa agt act gaa aaa tat tca gat ttc tat ttt ctt gca 1109
Gln Leu Leu Lys Ser Thr Glu Lys Tyr Ser Asp Phe Tyr Phe Leu Ala
350 355 360

tgc tgg cac att tat tac aat aat ata att gct att acc atc ttt ttt 1157
Cys Trp His Ile Tyr Tyr Asn Ile Ile Ala Ile Thr Ile Phe Phe
365 370 375

gca tgg ata aag ata ttc aaa ttc ata agc ttt aac aag aca atg tct 1205
Ala Trp Ile Lys Ile Phe Lys Phe Ile Ser Phe Asn Lys Thr Met Ser
380 385 390

cag ctg tca tca acc ttg tcc cgt tgt gtt aaa gac ata gta gga ttt 1253
Gln Leu Ser Ser Thr Leu Ser Arg Cys Val Lys Asp Ile Val Gly Phe
395 400 405 410

gcc atc atg ttt ttt ata ata ttc ttt gct tat gcc cag tta gga ttt 1301
Ala Ile Met Phe Phe Ile Ile Phe Phe Ala Tyr Ala Gln Leu Gly Phe
415 420 425

ctt gtt ttt gga tca caa gtt gat gac ttt tcc act ttt cag aat tcc 1349
Leu Val Phe Phe Ser Gln Val Asp Phe Ser Thr Phe Gln Asn Ser
430 435 440

ata ttt gca caa ttt cga att gtt ctt gga gat ttt aat ttt gct ggt 1397
Ile Phe Ala Gln Phe Arg Ile Val Leu Gly Asp Phe Asn Phe Ala Gly
445 450 455

att cag caa gcc aat cct atc ttg gga ccc att tac ttc atc act ttc 1445
Ile Gln Gln Ala Asn Pro Ile Leu Gly Pro Ile Tyr Phe Ile Thr Phe
460 465 470

atc ttt ttt gtg ttc ttt gtc ctg ctg aat atg ttc ttg gca att att 1493
Ile Phe Phe Val Phe Phe Val Leu Leu Asn Met Phe Leu Ala Ile Ile
475 480 485 490

aat gat acc tat tct gaa gtg aaa gct gac tat tca ata ggc aga agg 1541
Asn Asp Thr Tyr Ser Glu Val Lys Ala Asp Tyr Ser Ile Gly Arg Arg
495 500 505

cca gat ttt gaa ctt ggc aaa atg att aaa cag agt tac aaa aat gtt 1589
Pro Asp Phe Glu Leu Gly Lys Met Ile Lys Gln Ser Tyr Lys Asn Val
510 515 520

ctc gag aaa ttc aga ctg aag aaa gct caa aaa gat gaa gac aag aaa 1637
Leu Glu Lys Phe Arg Leu Lys Lys Ala Gln Lys Asp Glu Asp Lys Lys
525 530 535

acc aaa ggc agc gga gat ttg gct gaa caa gcc aga aga gaa ggc ttt 1685
Thr Lys Gly Ser Gly Asp Leu Ala Glu Gln Ala Arg Arg Glu Gly Phe
540 545 550

gac gaa aat gag att caa aac gca gag cag atg aaa aaa tgg aaa gag 1733
Asp Glu Asn Glu Ile Gln Asn Ala Glu Gln Met Lys Lys Trp Lys Glu
555 560 565 570

agg ctt gag aaa aag tat tat tct atg gaa att caa gat gac tac cag 1781
Arg Leu Glu Lys Lys Tyr Tyr Ser Met Glu Ile Gln Asp Asp Tyr Gln
575 580 585

cct gtc act caa gaa gaa ttt cga gat ggc acc aca acc aag tac aaa 1829
Pro Val Thr Gln Glu Glu Phe Arg Asp Gly Thr Thr Thr Lys Tyr Lys
590 595 600

atg aga ttc tct ctg agt gcc tgacaaaacg aatttaagta ccagccaagt 1880
Met Arg Phe Ser Leu Ser Ala
605

acacacgatg atagcttcaa ggaatacaac tgactttatg atatgaattt tcaaggaacg 1940

tatcttatat ggattttgaa gaattcttgtt tgcttataag aacttcaaga agcctaagct 2000

tggctttaat tttctgttac tctctgtact cctcaagcac tggaacacga tcctctttct 2060

gggcatttct aggggagaaa ataaaaatttg taatgttcta gagatcattt ggaaaaaaag 2120

atccaaaagt tgtcttaata tgagacatac tggtactaaa cataagttca aataaaaagt 2180

tgttctgaaa aaaaaaaaaa aaaaa 2205

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<210> 253
 <211> 609
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 253

Met Ala Glu Ala Ser Arg Trp His Arg Gly Gly Ala Ser Lys His Lys
 1 5 10 15

Leu His Tyr Arg Lys Glu Val Glu Ile Thr Thr Thr Leu Gln Glu Leu
 20 25 30

Leu Leu Tyr Phe Ile Phe Leu Ile Asn Leu Cys Ile Leu Thr Phe Gly
 35 40 45

Met Val Asn Pro His Met Tyr Tyr Leu Asn Lys Val Met Ser Ser Leu
 50 55 60

Phe Leu Asp Thr Ser Val Pro Gly Glu Glu Arg Thr Asn Phe Lys Ser
 65 70 75 80

Ile Arg Ser Ile Thr Asp Phe Trp Lys Phe Met Glu Gly Pro Leu Leu
 85 90 95

Glu Gly Leu Tyr Trp Asp Ser Trp Tyr Asn Asn Gln Gln Leu Tyr Asn
 100 105 110

Leu Lys Asn Ser Ser Arg Ile Tyr Tyr Glu Asn Ile Leu Leu Gly Val
 115 120 125

Pro Arg Val Arg Gln Leu Lys Val Arg Asn Asn Thr Cys Lys Val Tyr
 130 135 140

Ser Ser Phe Gln Ser Leu Met Ser Glu Cys Tyr Gly Lys Tyr Thr Ser
 145 150 155 160

Ala Asn Glu Asp Leu Ser Asn Phe Gly Leu Gln Ile Asn Thr Glu Trp
 165 170 175

Arg Tyr Ser Thr Ser Asn Thr Asn Ser Pro Trp His Trp Gly Phe Leu
 180 185 190

Gly Val Tyr Arg Asn Gly Gly Tyr Ile Phe Thr Leu Ser Lys Ser Lys
 195 200 205

Ser Glu Thr Lys Asn Lys Phe Ile Asp Leu Arg Leu Asn Ser Trp Ile
 210 215 220

Thr Arg Gly Thr Arg Val Ile Phe Ile Asp Phe Ser Leu Tyr Asn Ala
 225 230 235 240

Asn Val Asn Leu Phe Cys Ile Ile Arg Leu Val Ala Glu Phe Pro Ala
 245 250 255

Thr Gly Gly Ile Leu Thr Ser Trp Gln Phe Tyr Ser Val Lys Leu Leu
 260 265 270

Arg Tyr Val Ser Tyr Tyr Asp Tyr Phe Ile Ala Ser Cys Glu Ile Thr
 275 280 285

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

Phe Cys Ile Phe Leu Phe Val Phe Thr Thr Gln Glu Val Lys Lys Ile
290 295 300

Lys Glu Phe Lys Ser Ala Tyr Phe Lys Ser Ile Trp Asn Trp Leu Glu
305 310 315 320

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Cys Phe Val Ala Val Ser Phe Asn Thr Tyr
325 330 335

Tyr Asn Val Gln Ile Phe Leu Leu Leu Gly Gln Leu Leu Lys Ser Thr
340 345 350

Glu Lys Tyr Ser Asp Phe Tyr Phe Leu Ala Cys Trp His Ile Tyr Tyr
355 360 365

Asn Asn Ile Ile Ala Ile Thr Ile Phe Phe Ala Trp Ile Lys Ile Phe
370 375 380

Lys Phe Ile Ser Phe Asn Lys Thr Met Ser Gln Leu Ser Ser Thr Leu
385 390 395 400

Ser Arg Cys Val Lys Asp Ile Val Gly Phe Ala Ile Met Phe Phe Ile
405 410 415

Ile Phe Phe Ala Tyr Ala Gln Leu Gly Phe Leu Val Phe Gly Ser Gln
420 425 430

Val Asp Asp Phe Ser Thr Phe Gln Asn Ser Ile Phe Ala Gln Phe Arg
435 440 445

Ile Val Leu Gly Asp Phe Asn Phe Ala Gly Ile Gln Gln Ala Asn Pro
450 455 460

Ile Leu Gly Pro Ile Tyr Phe Ile Thr Phe Ile Phe Phe Val Phe Phe
465 470 475 480

Val Leu Leu Asn Met Phe Leu Ala Ile Ile Asn Asp Thr Tyr Ser Glu
485 490 495

Val Lys Ala Asp Tyr Ser Ile Gly Arg Arg Pro Asp Phe Glu Leu Gly
500 505 510

Lys Met Ile Lys Gln Ser Tyr Lys Asn Val Leu Glu Lys Phe Arg Leu
515 520 525

Lys Lys Ala Gln Lys Asp Glu Asp Lys Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asp
530 535 540

Leu Ala Glu Gln Ala Arg Arg Glu Gly Phe Asp Glu Asn Glu Ile Gln
545 550 555 560

Asn Ala Glu Gln Met Lys Lys Trp Lys Glu Arg Leu Glu Lys Lys Tyr
565 570 575

Tyr Ser Met Glu Ile Gln Asp Asp Tyr Gln Pro Val Thr Gln Glu Glu
580 585 590

Phe Arg Asp Gly Thr Thr Thr Lys Tyr Lys Met Arg Phe Ser Leu Ser

10

20

30

40

595 600 16U 200 PCT FINAL.ST25 605

Ala

<210> 254
 <211> 1615
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1584)
 <223>

<400> 254 10 15 48

atg gcc gct tac caa caa gaa gag cag atg cag ctt ccc cga gct gat
 Met Ala Ala Tyr Gln Gln Glu Glu Gln Met Gln Leu Pro Arg Ala Asp
 1 5 10 15

gcc att cgt tca cgt ctc atc gat act ttc tct ctc att gag cat ttg 96
 Ala Ile Arg Ser Arg Leu Ile Asp Thr Phe Ser Leu Ile Glu His Leu
 20 25 30

caa ggc ttg agc caa gct gtg ccg cgg cac act atc agg gag tta ctt 144
 Gln Gly Leu Ser Gln Ala Val Pro Arg His Thr Ile Arg Glu Leu Leu
 35 40 45

gat cct tcc cgc cag aag aaa ctt gta ttg gga gat caa cac cag cta 192
 Asp Pro Ser Arg Gln Lys Lys Leu Val Leu Gly Asp Gln His Gln Leu
 50 55 60

gtg cgt ttc tct ata aag cct cag cgt ata gaa cag att tca cat gcc 240
 Val Arg Phe Ser Ile Lys Pro Gln Arg Ile Glu Gln Ile Ser His Ala
 65 70 75 80

cag agg ctg ttg agc agg ctt cat gtg cgc tgc agt cag agg cca cct 288
 Gln Arg Leu Leu Ser Arg Leu His Val Arg Cys Ser Gln Arg Pro Pro
 85 90 95

ctt tct ttg tgg gcc gga tgg gtc ctt gag tgt cct ctc ttc aaa aac 336
 Leu Ser Leu Trp Ala Gly Trp Val Leu Glu Cys Pro Leu Phe Lys Asn
 100 105 110

ttc atc atc ttc ctg gtc ttt ttg aat acg atc ata ttg atg gtt gaa 384
 Phe Ile Ile Phe Leu Val Phe Leu Asn Thr Ile Ile Leu Met Val Glu
 115 120 125

ata gaa ttg ctg gaa tcc aca aat acc aaa cta tgg cca ttg aag ctg 432
 Ile Glu Leu Leu Glu Ser Thr Asn Thr Lys Leu Trp Pro Leu Lys Leu
 130 135 140

acc ttg gag gtg gca gct tgg ttt atc ttg ctt att ttc atc ctg gag 480
 Thr Leu Glu Val Ala Ala Trp Phe Ile Leu Leu Ile Phe Ile Leu Glu
 145 150 155 160

atc ctt ctt aag tgg cta tcc aac ttt tct gtt ttc tgg aag agt gcc 528
 Ile Leu Leu Lys Trp Leu Ser Asn Phe Ser Val Phe Trp Lys Ser Ala
 165 170 175

tgg aat gtc ttt gac ttt gtt gtt acc atg ttg tcc ctg ctt ccc gag 576
 Trp Asn Val Phe Asp Phe Val Val Thr Met Leu Ser Leu Leu Pro Glu
 180 185 190

gtt gtg gta ttg gta ggg gta aca ggc caa tcg gtg tgg ctt cag ctt 624
 Val Val Val Leu Val Gly Val Thr Gly Gln Ser Val Trp Leu Gln Leu
 195 200 205

ctg agg atc tgc cgg gtg ctg agg tct ctc aaa ctc ctt gca caa ttc 672
 Leu Arg Ile Cys Arg Val Leu Arg Ser Leu Lys Leu Leu Ala Gln Phe
 210 215 220

cgt caa att caa att att att ttg gtc ctg gtc agg gcc ctc aag agc 720
 Arg Gln Ile Gln Ile Ile Ile Leu Val Leu Val Arg Ala Leu Lys Ser
 225 230 235 240

atg acc ttc ctc ttg atg ttg ctg ctc atc ttc ttc tac att ttt gct 768

10

20

30

40

```

16U 200 PCT FINAL.ST25
Met Thr Phe Leu Leu Met Leu Leu Leu Ile Phe Phe Tyr Ile Phe Ala
245 250 255
gtg act ggt gtc tac gtc ttc tca gag tac acc cgt tca cct cgt cag 816
Val Thr Gly Val Tyr Val Phe Ser Glu Tyr Thr Arg Ser Pro Arg Gln
260 265 270
gac ctg gag tac cat gtg ttc ttc tcg gac ctc ccg aat tcc ctg gta 864
Asp Leu Glu Tyr His Val Phe Phe Ser Asp Leu Pro Asn Ser Leu Val
275 280 285
aca gtg ttc att ctc ttc acc ttg gat cat tgg tat gca ctg ctt cag 912
Thr Val Phe Ile Leu Phe Thr Leu Asp His Trp Tyr Ala Leu Leu Gln
290 295 300
gac gtc tgg aag gtg cct gaa gtc agt cgc atc ttc agc agc atc tat 960
Asp Val Trp Lys Val Pro Glu Val Ser Arg Ile Phe Ser Ser Ile Tyr
305 310 315
ttc atc ctt tgg ttg ttg ctt ggc tcc att atc ttt cga agt atc ata 1008
Phe Ile Leu Trp Leu Leu Leu Gly Ser Ile Ile Phe Arg Ser Ile Ile
325 330 335
gta gcc atg atg gtt act aac ttt cag aat atc agg aaa gag ctg aat 1056
Val Ala Met Met Val Thr Asn Phe Gln Asn Ile Arg Lys Glu Leu Asn
340 345 350
gag gag atg gcg cgt cgg gag gtt cag ctc aaa gct gac atg ttc aag 1104
Glu Glu Met Ala Arg Arg Glu Val Gln Leu Lys Ala Asp Met Phe Lys
355 360 365
cgg cag atc atc cag agg aga aaa aac atg tca cat gaa gca ctg acg 1152
Arg Gln Ile Ile Gln Arg Arg Lys Asn Met Ser His Glu Ala Leu Thr
370 375 380
tca agc cat agc aaa ata gag gac aga gga gct agt caa caa agg gaa 1200
Ser Ser His Ser Lys Ile Glu Asp Arg Gly Ala Ser Gln Gln Arg Glu
385 390 395
agt ttg gac tta tca gaa gtg tct gaa gta gag tct aat tat ggt gcc 1248
Ser Leu Asp Leu Ser Glu Val Ser Glu Val Glu Ser Asn Tyr Gly Ala
405 410 415
act gaa gag gat tta ata aca tct gca tca aaa aca gaa gag acc ttg 1296
Thr Glu Glu Asp Leu Ile Thr Ser Ala Ser Lys Thr Glu Glu Thr Leu
420 425 430
tca aaa aag aga gag tac cag tct tcc tcc tgt gtc tcc tcc aca tcc 1344
Ser Lys Lys Arg Glu Tyr Gln Ser Ser Ser Cys Val Ser Ser Thr Ser
435 440 445
tct tcc tat tct tcc tct tct gaa tcc aga ttt tct gaa tct att ggt 1392
Ser Ser Tyr Ser Ser Ser Glu Ser Arg Phe Ser Glu Ser Ile Gly
450 455 460
cgt ttg gac tgg gag act ctt gtg cac gaa aat ctg ccc ggg cta atg 1440
Arg Leu Asp Trp Glu Thr Leu Val His Glu Asn Leu Pro Gly Leu Met
465 470 475 480
gaa atg gat cag gat gac cgt gtt tgg ccc aga gac tca ctc ttc cga 1488
Glu Met Asp Gln Asp Asp Arg Val Trp Pro Arg Asp Ser Leu Phe Arg
485 490 495
tat ttt gag ttg cta gaa aag ctt cag tat aac cta gag gaa cgt aag 1536
Tyr Phe Glu Leu Leu Glu Lys Leu Gln Tyr Asn Leu Glu Glu Arg Lys
500 505 510
aag tta caa gag ttt gca gtg cag gca ctg atg aac ttg gaa gac aag 1584
Lys Leu Gln Glu Phe Ala Val Gln Ala Leu Met Asn Leu Glu Asp Lys
515 520 525
taaagcaatg gatggcttca atatccttgg g 1615

```

```

<210> 255
<211> 528
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<400> 255

Met Ala Ala Tyr Gln Gln Glu Glu Gln Met Gln Leu Pro Arg Ala Asp
 1 5 10 15

Ala Ile Arg Ser Arg Leu Ile Asp Thr Phe Ser Leu Ile Glu His Leu
 20 25 30

Gln Gly Leu Ser Gln Ala Val Pro Arg His Thr Ile Arg Glu Leu Leu
 35 40 45

Asp Pro Ser Arg Gln Lys Lys Leu Val Leu Gly Asp Gln His Gln Leu
 50 55 60

Val Arg Phe Ser Ile Lys Pro Gln Arg Ile Glu Gln Ile Ser His Ala
 65 70 75 80

Gln Arg Leu Leu Ser Arg Leu His Val Arg Cys Ser Gln Arg Pro Pro
 85 90 95

Leu Ser Leu Trp Ala Gly Trp Val Leu Glu Cys Pro Leu Phe Lys Asn
 100 105 110

Phe Ile Ile Phe Leu Val Phe Leu Asn Thr Ile Ile Leu Met Val Glu
 115 120 125

Ile Glu Leu Leu Glu Ser Thr Asn Thr Lys Leu Trp Pro Leu Lys Leu
 130 135 140

Thr Leu Glu Val Ala Ala Trp Phe Ile Leu Leu Ile Phe Ile Leu Glu
 145 150 155 160

Ile Leu Leu Lys Trp Leu Ser Asn Phe Ser Val Phe Trp Lys Ser Ala
 165 170 175

Trp Asn Val Phe Asp Phe Val Val Thr Met Leu Ser Leu Leu Pro Glu
 180 185 190

Val Val Val Leu Val Gly Val Thr Gly Gln Ser Val Trp Leu Gln Leu
 195 200 205

Leu Arg Ile Cys Arg Val Leu Arg Ser Leu Lys Leu Leu Ala Gln Phe
 210 215 220

Arg Gln Ile Gln Ile Ile Ile Leu Val Leu Val Arg Ala Leu Lys Ser
 225 230 235 240

Met Thr Phe Leu Leu Met Leu Leu Leu Ile Phe Phe Tyr Ile Phe Ala
 245 250 255

Val Thr Gly Val Tyr Val Phe Ser Glu Tyr Thr Arg Ser Pro Arg Gln
 260 265 270

Asp Leu Glu Tyr His Val Phe Phe Ser Asp Leu Pro Asn Ser Leu Val
 275 280 285

Thr Val Phe Ile Leu Phe Thr Leu Asp His Trp Tyr Ala Leu Leu Gln
 290 295 300

Asp Val Trp Lys Val Pro Glu Val Ser Arg Ile Phe Ser Ser Ile Tyr

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25															
305				310				315				320			
Phe	Ile	Leu	Trp	Leu	Leu	Gly	Ser	Ile	Ile	Phe	Arg	Ser	Ile	Ile	
				325				330				335			
Val	Ala	Met	Met	Val	Thr	Asn	Phe	Gln	Asn	Ile	Arg	Lys	Glu	Leu	Asn
				340				345				350			
Glu	Glu	Met	Ala	Arg	Arg	Glu	Val	Gln	Leu	Lys	Ala	Asp	Met	Phe	Lys
				355				360				365			
Arg	Gln	Ile	Ile	Gln	Arg	Arg	Lys	Asn	Met	Ser	His	Glu	Ala	Leu	Thr
				370				375				380			
Ser	Ser	His	Ser	Lys	Ile	Glu	Asp	Arg	Gly	Ala	Ser	Gln	Gln	Arg	Glu
				385				390				395		400	
Ser	Leu	Asp	Leu	Ser	Glu	Val	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Asn	Tyr	Gly	Ala
				405				410				415			
Thr	Glu	Glu	Asp	Leu	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Lys	Thr	Glu	Thr	Leu	
				420				425				430			
Ser	Lys	Lys	Arg	Glu	Tyr	Gln	Ser	Ser	Ser	Cys	Val	Ser	Ser	Thr	Ser
				435				440				445			
Ser	Ser	Tyr	Ser	Ser	Ser	Ser	Glu	Ser	Arg	Phe	Ser	Glu	Ser	Ile	Gly
				450				455				460			
Arg	Leu	Asp	Trp	Glu	Thr	Leu	Val	His	Glu	Asn	Leu	Pro	Gly	Leu	Met
				465				470				475		480	
Glu	Met	Asp	Gln	Asp	Asp	Arg	Val	Trp	Pro	Arg	Asp	Ser	Leu	Phe	Arg
				485				490				495			
Tyr	Phe	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Leu	Gln	Tyr	Asn	Leu	Glu	Glu	Arg	Lys
				500				505				510			
Lys	Leu	Gln	Glu	Phe	Ala	Val	Gln	Ala	Leu	Met	Asn	Leu	Glu	Asp	Lys
				515				520				525			

```
<210> 256
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

<400> 256
tcatggatca ccagctccac gctc

```
<210> 257
<211> 25
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

<400> 257
caccaagatc accaccatgg aagca

```
<210> 258
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

<400> 258

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
ggattcaggc cttttaaac ccactcagtg ggtgcagggc agggctttga 50

<210> 259
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 259
tgctgacgaa tcttatgaac cagg 24

<210> 260
<211> 26
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 260
tcacgtcagc ctctccttcc tcagtg 26 10

<210> 261
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 261
tcacaaatca tataaattag gggaaagaga gaggcaggta tactctaaaa 50

<210> 262
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 262
aatttcttat tttaaagacc tcagaaatgt caccatgctt agttatttta 50 20

<210> 263
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 263
ggccatggac aatgtcacag cag 23

<210> 264
<211> 31
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 264
agcagacaca tactgggcca ttcataacca c 31

<210> 265
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 265
ggtactattc tatatcttgg gcacacagca atgaagaaaa cagaaaaacc 50

<210> 266
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 266
ctgggtttca taaatatgga gcagaaagtt ttacaaata tagaacagca 50

<210> 267
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens 40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<400> 267
tagaatgtgt tataaaaaat gaagcagggc taggggaaag agatgggtga 50

<210> 268
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 268
cctcattggc ttcctcccccac tcg 23

<210> 269
<211> 30
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 269
gccatcaaac tctgagctgg agatagtgac 30

<210> 270
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 270
ccaagggaact tttaaaactc ccattgcaca gttaccaccc agaataatta 50

<210> 271
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 271
catcctggaa tatatttgcg tccaactctg caccctgctc tctatccct 50

<210> 272
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 272
ctggggcccc tcaaaaagct caocttccct cacttccccc ttcaactgat 50

<210> 273
<211> 26
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 273
tggcctcgtt gaaagtgtca tcatcc 26

<210> 274
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 274
ttggtaccat ttacgaatgg ccgc 24

<210> 275
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 275
aaacggcatt ttaaaaatgc aggtttaaat tgttatccctc atctatggtt 50

<210> 276
<211> 29

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 276
ctggacttga gcagtaccac gtctggatc 29

<210> 277
<211> 28
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 277
catattccca cagcaatttt gacaatgg 28

<210> 278
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 278
atTTTggtta tatatagagg agtctaggaa aagactcgtg ggtctgattc 50

<210> 279
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 279
tactcatatt tatatagcag caacttacat tgaccaggg agaactcagt 50

<210> 280
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 280
gttaccacc caaccgtcac gacc 24

<210> 281
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 281
caggcgatgc cagagaagac gatg 24

<210> 282
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 282
ctagaattta cataaaaagg actggaggag cttttgcagc aactttgcat 50

<210> 283
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 283
ttttcttctt ttaaaaacac gctttcactc tcaaaacagc agagaatgaa 50

<210> 284
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 284
aactggggtc tataagagag ccagggcact tattcatcca agggcagatg 50

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<210> 285
<211> 26
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 285
ctatgacttc aacccacacc tgggca

26

<210> 286
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 286
aaggctgcca acttgctctg gctc

24

<210> 287
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 287
gggcgggagt aaaaggcaga gtccaattcc accggccccc agtgtgggtg

50

<210> 288
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 288
tcaatgccat gcccaaactg agga

24

<210> 289
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 289
caacaccgag atggacaccc tgct

24

<210> 290
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 290
cttttaaggt taaaaatgtg gggttttagat gattgtcctt tctaaacagc

50

<210> 291
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 291
tcaggatgtc taaaaaagat ctctctagtg tacacacgtg cacacacaca

50

<210> 292
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 292
agtaactcta tttaaaagac ctaaaaattt caaatcctaa aatgatctat

50

<210> 293
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 293
aataaatggt tttaaagcac tcctttccga atggtggagc tgggtggggc

50

10

20

30

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<210> 294
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 294
 ctcaggacga agatcatgat cggcatc

27

<210> 295
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 295
 gaagattttt gtgccagct ttcccaag

28

10

<210> 296
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 296
 tattctcact tataagtggg agctaagcca tgagggcacc aaggcataag

50

<210> 297
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 297
 ttacatatgt atacatgtgc catgctgggtg tgctgcaccc attaactcgt

50

20

<210> 298
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 298
 tccatgctca gcttcacetc agctacc

27

<210> 299
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 299
 tccatctcag accttgccc ttca

24

<210> 300
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 300
 aaataacccc attaaaaagt gggcaaaggg catgaacact ttcaaaaaga

50

30

<210> 301
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 301
 aggacggtaa ggagccatcg gaca

24

<210> 302
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40

16U 200 PCT FINAL.ST25

<400> 302 cttgccaggt tctggtggct tgg	23	
<210> 303 <211> 50 <212> DNA <213> Homo sapiens		
<400> 303 tctttttgtc tataaatagg actttgattt tctggactag agaattgtat	50	
<210> 304 <211> 24 <212> DNA <213> Homo sapiens		10
<400> 304 acgactccaa gaacagcaag gccg	24	
<210> 305 <211> 24 <212> DNA <213> Homo sapiens		
<400> 305 aaggtaacat cggcagagggc cagc	24	
<210> 306 <211> 50 <212> DNA <213> Homo sapiens		
<400> 306 gctagcattt tttaaaagct gatgtcttca ctgggcacgg ggactcacac	50	20
<210> 307 <211> 24 <212> DNA <213> Homo sapiens		
<400> 307 cggccaggtc ccaaagctca gctg	24	
<210> 308 <211> 29 <212> DNA <213> Homo sapiens		
<400> 308 gccagattca ggaggggaatg gaagagaac	29	
<210> 309 <211> 50 <212> DNA <213> Homo sapiens		30
<400> 309 tgatctactt tttaaaagga tcatgctggc tgctggtggg atttaggata	50	
<210> 310 <211> 50 <212> DNA <213> Homo sapiens		
<400> 310 tgatagtgat aaaaaaagt gccagattt tggttatatt ttgaaataaa	50	
<210> 311 <211> 50 <212> DNA		40

160 200 PCT FINAL.ST25

<213> Homo sapiens

<400> 311
 tatagtata tttaaagcca ggggtctggg tgagataact gatggaatga 50

<210> 312
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 312
 attggaggac tataaagagg ggagtcatta aaatgggtgct aagaagctga 50

<210> 313
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 313
 agaggggagt cattaaaatg gtgctaagaa gctgagctac aagcagtgg 50

<210> 314
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 314
 gacattccac ccaaaaaatg ccaactggatg aagtccctc ctccattaa 50

<210> 315
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 315
 ttgggagaga ctagtgcacc tcagca 26

<210> 316
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 316
 gagcaatccc tcttcgtggc aggt 24

<210> 317
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 317
 aaaaagtgtt ttaaacaggg ggggtggagg ggcttatgag aaggggacca 50

<210> 318
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 318
 ccattttctac taaaaatgca gagatcagcc aggcgtggca cgtgcctgta 50

<210> 319
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 319
 aaaaaaaaaa aaaaaagcc ctgtttatat cctacctcct tgctgggtgc 50

<210> 320

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

<211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 320
 aaaataaaaa taaaaaatcc catctcctca catttccatt caacctcaat 50

<210> 321
 <211> 35
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 321
 acttccaaac atctacaact cctcagagtc tcatt 35

<210> 322
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 322
 tgcagcacca tcatgtaagg gacaa 25

<210> 323
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 323
 ttttttaaac tataaaaagt ggggatcaga aaacacagtc ataagggaaa 50

<210> 324
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 324
 gtatatgcta tatatatcag gattcacttt aatggcattg agttccagga 50

<210> 325
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 325
 ataaacaatt taaaaaattag cccaccatgg tggtagacac ctgtcgttct 50

<210> 326
 <211> 50
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 326
 aaaaagtga aaaaaaagggt gagggagact ttaactttct gaaatatatt 50

<210> 327
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 327
 ccaagaagcc gggagaagtg gatg 24

<210> 328
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 328
 tgacagagct aggcataatga gcactgga 28

10

20

30

40

160 200 PCT FINAL.ST25

<210> 329
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 329
ctaaagagct tatatatcag cctaagaaaa gaaaaccaat aagaagttgc 50

<210> 330
<211> 26
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 330
gcagttgggt cagaaccgag atcacc 26

10

<210> 331
<211> 29
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 331
ggcagatggg gatacattta ttctctggg 29

<210> 332
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 332
actaaaaata caaaaaagta gccgggtatg gtggtaggcg cctataatcc 50

<210> 333
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 333
ggtaggcgcc tataatccca gctacttggg aggctgaggc aggagaattg 50

20

<210> 334
<211> 26
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 334
tcggcttgga aatcagaatg agaagg 26

<210> 335
<211> 30
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 335
tgcacaaaga atgattgcag cagtgagtag 30

30

<210> 336
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 336
aaaaggctta tataaaaggg ttttgttttg ttttgttttg agacggagtt 50

<210> 337
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 337

40

16U 200 PCT FINAL.ST25
ggccaactta tataaaagggt ttatgttttt gttctgataa ttctgtttct 50

<210> 338
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 338
aagttaagtt ttaaaaagaa caggctacaa agttatagct atggggtgat 50

<210> 339
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 339
gggcggtgta gtgcagggtcc g 21

<210> 340
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 340
cctccagttg cagggaattc tgcc 24

<210> 341
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 341
aattcaata tttaaaacgg actgtctcct cttcacaaaa gtctagatct 50

<210> 342
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 342
ggctgttgag caggettcac gtgc 24

<210> 343
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 343
ctctcttgga tgatctgccg cttg 24

<210> 344
<211> 50
<212> DNA
<213> Homo sapiens

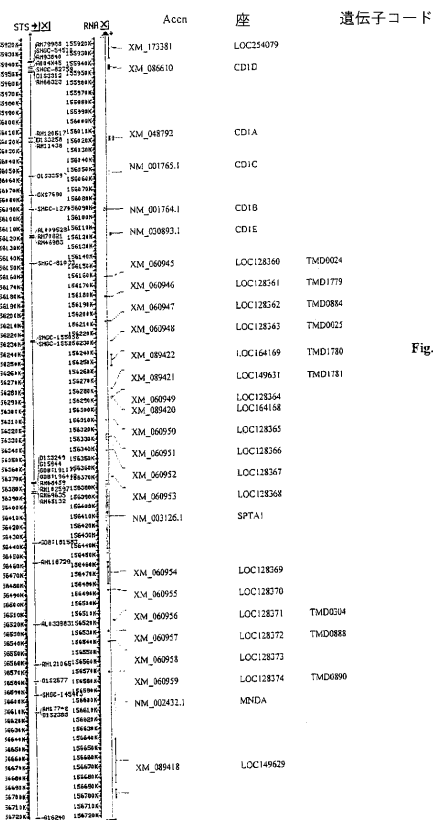
<400> 344
attgggtgca tatatattta ggatagttag ctcttcttgt tgaattgatc 50

10

20

30

【图 1】



【图 2】

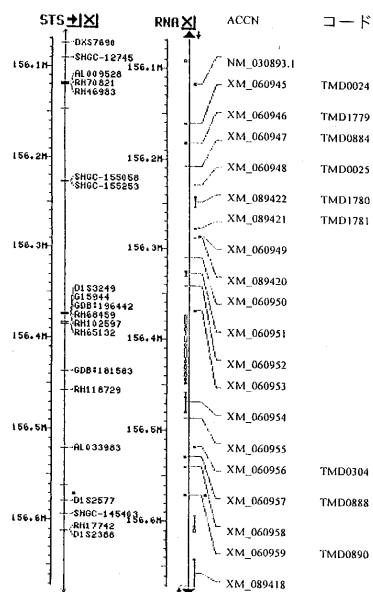
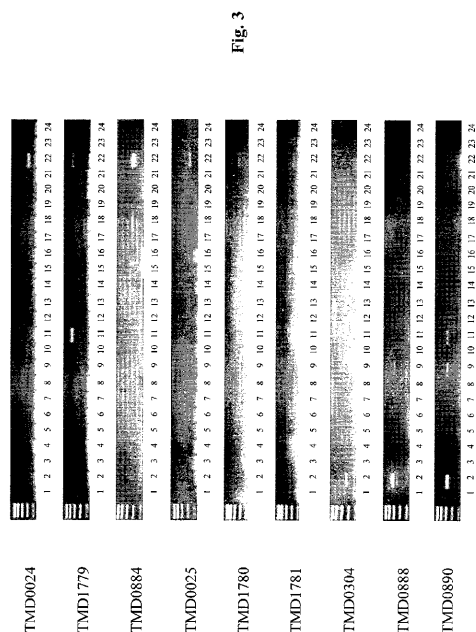


Fig. 2

【図 3】



【图 4】

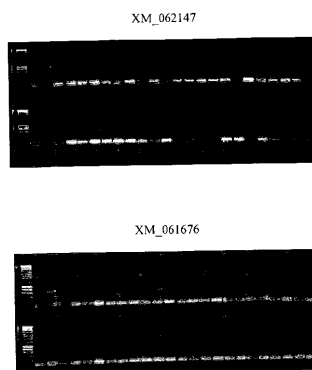
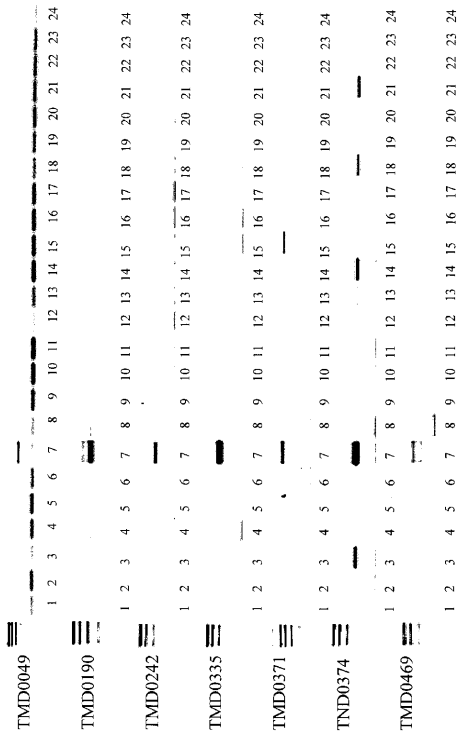


FIG. 4

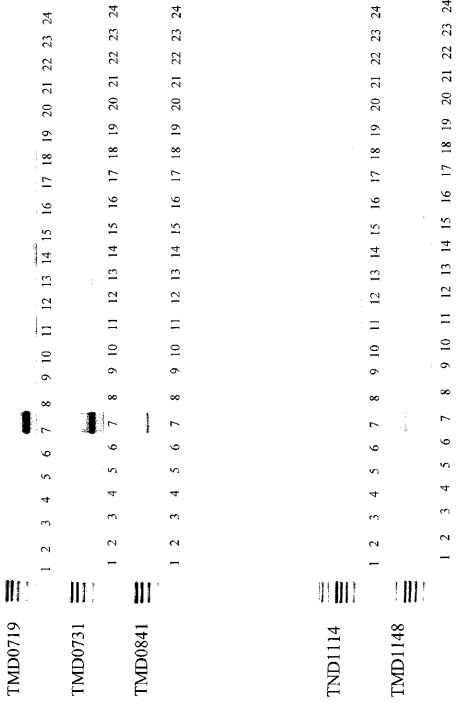
【図 5 a】

Fig. 5a



【図 5 b】

Fig. 5b



【図 6】



Fig. 6

【図 7 A】

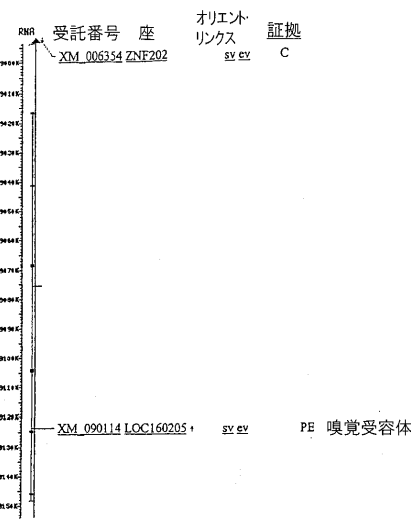


Fig. 7A

【図 7 B】

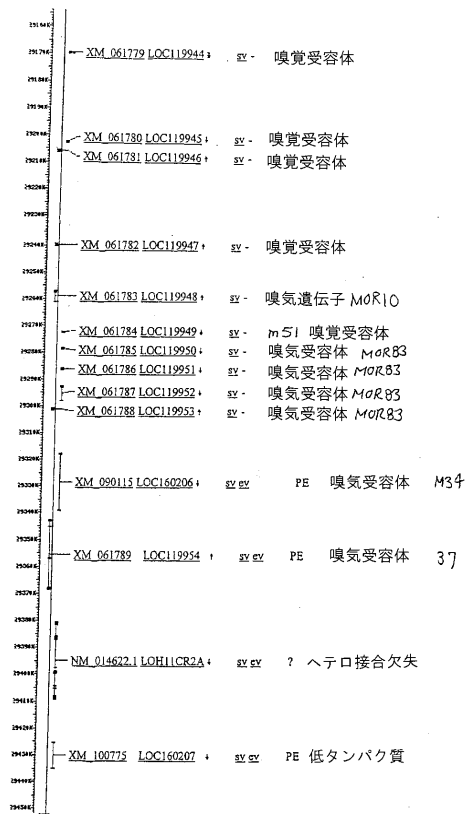


Fig. 7B

【図 8】

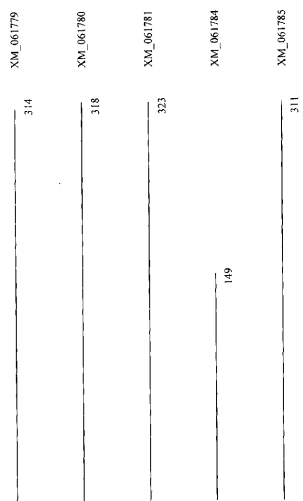


Fig. 8

【図 9 A】

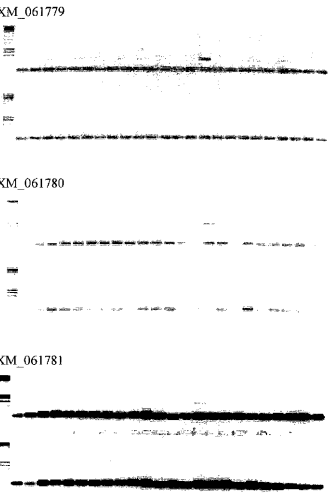


Fig. 9A

【図 9 B】

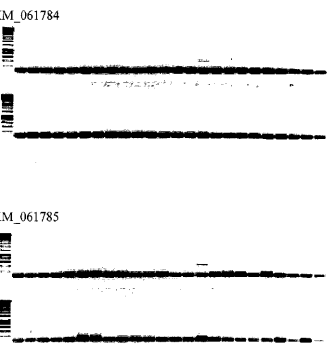


Fig. 9B

【図 1 0】

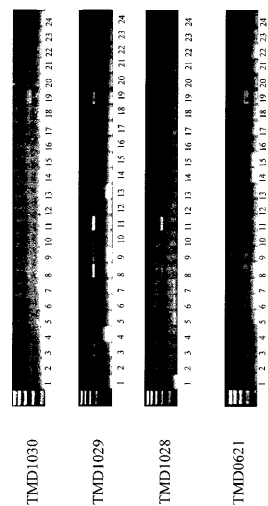


Fig.10

【図 1 1】

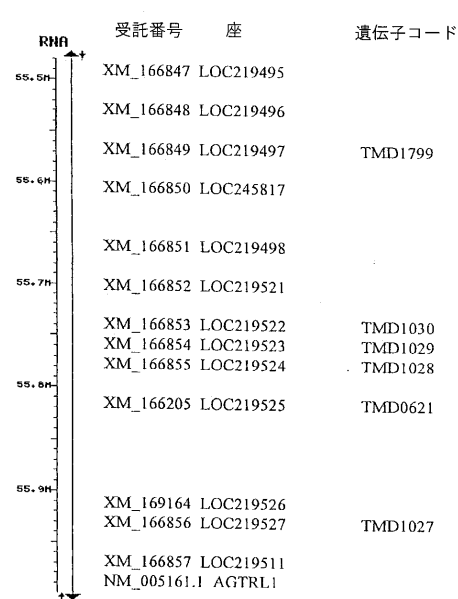
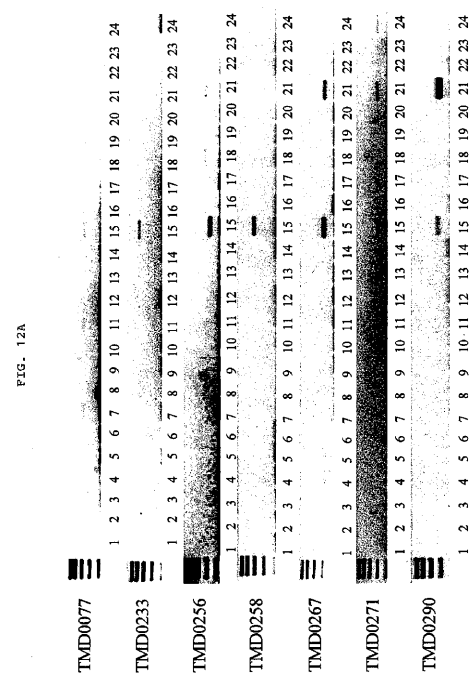
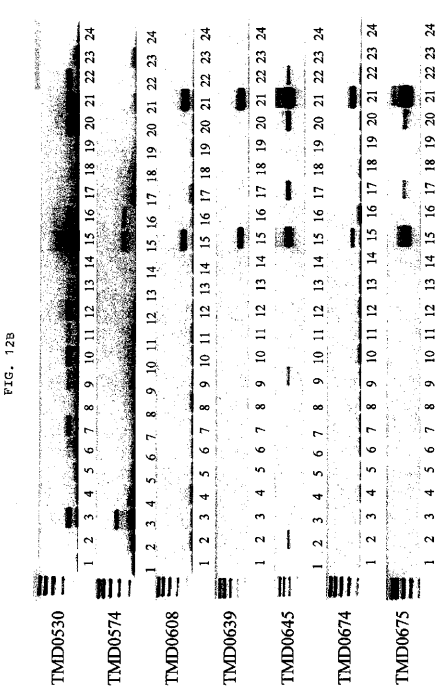


Fig. 11

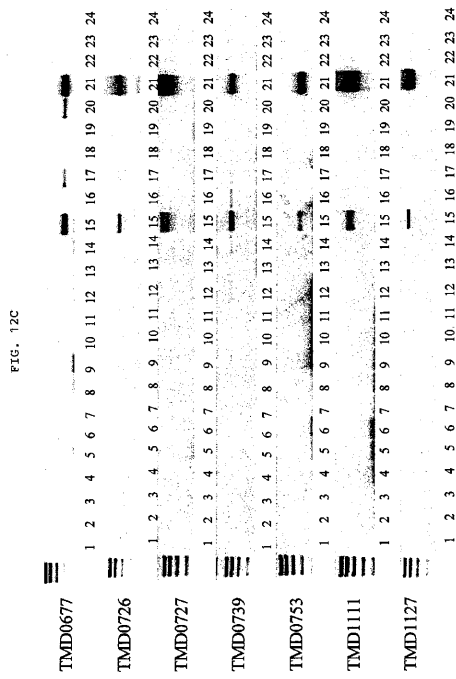
【図 1 2 A】



【図 1 2 B】



【図 1 2 C】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/11497
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C12N 15/11; C07H 21/04 US CL : 536/23.1, 24.31 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 536/23.1, 24.31 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN: EMBASE BIOSIS CAPLUS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KONO, D.H. et al. Resistance to Xenobiotic-Induced Autoimmunity Maps to Chromosome 1. The Journal of Immunology, 2001. Vol 167, pages 2396-2403.	1-199
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 18 March 2005 (18.03.2005)		Date of mailing of the international search report 12 MAY 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner of Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer <i>Jennifer Shohm</i> Celine Qian, Ph.D. Telephone No. 571-273-8300

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/48	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 48/00	A 6 1 K 47/48	4 C 0 8 5
A 6 1 P 1/18	A 6 1 K 48/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 1/18	4 H 0 4 5
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 K 14/47	A 6 1 P 37/02	
C 0 7 K 14/705	C 0 7 K 14/47	
C 0 7 K 16/18	C 0 7 K 14/705	
C 0 7 K 16/28	C 0 7 K 16/18	
C 1 2 N 5/10	C 0 7 K 16/28	
C 1 2 Q 1/02	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 Q 1/68	C 1 2 Q 1/68	A
G 0 1 N 33/15	G 0 1 N 33/15	Z
G 0 1 N 33/48	G 0 1 N 33/48	M
G 0 1 N 33/50	G 0 1 N 33/50	Z
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/53	D
G 0 1 N 33/566	G 0 1 N 33/53	M
	G 0 1 N 33/566	
	C 1 2 N 5/00	B

- (31)優先権主張番号 60/381,366
 (32)優先日 平成14年5月20日(2002.5.20)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/403,648
 (32)優先日 平成14年8月16日(2002.8.16)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/411,882
 (32)優先日 平成14年9月20日(2002.9.20)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/424,336
 (32)優先日 平成14年11月7日(2002.11.7)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100108903
 弁理士 中村 和広

(74)代理人 100082898
 弁理士 西山 雅也

(72)発明者 ジェイ, ギルバート
 アメリカ合衆国, メリーランド 20852, ノース ベセスダ, ニコールソン レーン 580

1

- (72)発明者 レボビッツ, リチャード エム.
アメリカ合衆国, バージニア 22203, アーリントン, ノース フェアファックス ドライブ
3800
- (72)発明者 リウ, シュアン
アメリカ合衆国, メリーランド 20850, ロックビル, ダブ ロード 14213
- (72)発明者 シュ, ヨウミン
アメリカ合衆国, メリーランド 20854, ポトマック, チルハム プレイス 2508
- (72)発明者 スン, ツァイレン
アメリカ合衆国, メリーランド 20852, ロックビル, コッパーストーン コート 1083
- (72)発明者 ウ, メン
アメリカ合衆国, メリーランド 20874, ジャーマンタウン, ロッキンガム プレイス 18
016

F ターム(参考) 2G045 AA40 BB03 BB20 CB01 CB17 DA12 DA13 DA14 DA36 DA37
FB02 FB03 FB05
4B024 AA01 AA11 CA03 CA04 CA09 DA02 EA04 FA02 HA12 HA17
4B063 QA01 QA12 QA18 QA19 QQ43 QR55 QR62 QR80 QS25 QS34
4B065 AA91 AB01 BA02 CA44 CA46
4C076 AA95 CC41 EE59
4C084 AA13 AA17 NA14 ZA332 ZA662 ZA812 ZB012 ZB072 ZB262
4C085 AA13 AA14
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 NA14 ZA33 ZA66 ZA81 ZB01 ZB07
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40 DA50 DA75 EA22 EA27 EA28
EA50 EA51

专利名称(译)	组织特异性基因和组织特异性基因簇		
公开(公告)号	JP2005532794A	公开(公告)日	2005-11-04
申请号	JP2003586296	申请日	2003-04-15
[标]申请(专利权)人(译)	奥利基因技术公司雷开球德		
申请(专利权)人(译)	傲锐东源科技股份有限公司雷开球德		
[标]发明人	ジェイギルバート レボビッツリチャードエム リウシュアン シュヨウミン スンツアイレン ウメン		
发明人	ジェイ,ギルバート レボビッツ,リチャード エム. リウ,シュアン シュ,ヨウミン スン,ツアイレン ウ,メン		
IPC分类号	A01K67/027 A61K31/7088 A61K38/00 A61K39/395 A61K45/00 A61K47/48 A61K48/00 A61P1/18 A61P13/12 A61P27/02 A61P35/00 A61P37/02 C07K14/47 C07K14/705 C07K14/72 C07K16/18 C07K16 /28 C12N5/10 C12N15/09 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/48 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/566		
CPC分类号	A61K38/00 A61P1/18 A61P13/12 A61P27/02 C07K14/723 C12Q1/6881 C12Q1/6883 C12Q2600/156 C12Q2600/158		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A A01K67/027 A61K31/7088 A61K39/395.D A61K39/395.N A61K45/00 A61K47/48 A61K48/00 A61P1/18 A61P13/12 A61P27/02 A61P35/00 A61P37/02 C07K14/47 C07K14/705 C07K16 /18 C07K16/28 C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/48.M G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/566 C12N5/00.B		
F-TERM分类号	2G045/AA40 2G045/BB03 2G045/BB20 2G045/CB01 2G045/CB17 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045 /DA14 2G045/DA36 2G045/DA37 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB05 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/CA03 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/DA02 4B024/EA04 4B024/FA02 4B024/HA12 4B024 /HA17 4B063/QA01 4B063/QA12 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ43 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR80 4B063/QS25 4B063/QS34 4B065/AA91 4B065/AB01 4B065/BA02 4B065/CA44 4B065 /CA46 4C076/AA95 4C076/CC41 4C076/EE59 4C084/AA13 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZA332 4C084/ZA662 4C084/ZA812 4C084/ZB012 4C084/ZB072 4C084/ZB262 4C085/AA13 4C085/AA14 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086/NA14 4C086/ZA33 4C086/ZA66 4C086 /ZA81 4C086/ZB01 4C086/ZB07 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045/DA75 4H045/EA22 4H045/EA27 4H045/EA28 4H045/EA50 4H045/EA51		
代理人(译)	青木 笃 石田 敬 中村弘 西山雅也		
优先权	60/372669 2002-04-16 US 60/374823 2002-04-24 US 60/376558 2002-05-01 US 60/381366 2002-05-20 US		

60/403648 2002-08-16 US
60/411882 2002-09-20 US
60/424336 2002-11-07 US

外部链接 [Espacenet](#)

摘要(译)

本发明涉及以组织特异性方式表达的基因和基因簇。例如，本发明涉及编码GPCR样受体的一组基因，其参与免疫系统的功能和活性。这些基因被组织成染色体位置1q22（“免疫基因复合物”）的离散簇，并跨越约700kb的DNA。最接近着丝粒的区域包含主要在胸腺中表达的基因，而远端区域包含主要在骨髓和其他造血细胞中表达的基因。另一组GPCR基因位于染色体带11q24。这些基因主要在胰腺组织中表达，将11号染色体区域确定为参与胰腺功能的独特基因复合物。跨膜和GPCR型受体基因簇也位于染色体带11q12.2。这些基因主要在脾脏中表达（因此，“脾基因”簇），以及免疫和网状内皮系统（RES）的其他组织，表明建立染色体的这个区域涉及脾，淋巴和/或网状内皮功能。最后，已经鉴定了编码膜蛋白的基因，其在骨髓，肾，胰腺和视网膜中选择性表达。

クローンID (遺伝子コード)	ACCN	主要発現部位	その他の発現部位	細胞遺伝座
TMD0024	XM_060945	胸腺	なし	1q22
TMD1779	XM_060946	胸腺及びPBL	なし	1q22
TMD0884	XM_060947	胸腺	皮膚及び卵巣	1q22
TMD0025	XM_060948	胸腺	なし	1q22
TMD1780	XM_089422	胸腺	なし	1q22
TMD1781	XM_089421	PBL	胸腺	1q22
TMD0304	XM_060956	骨髓及び筋肉	精巣	1q22
TMD0888	XM_060957	骨髓	肺、筋肉、及び精巣	1q22
TMD0890	XM_060959	骨髓	肺及びPBL	1q22