

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02002/055695

発行日 平成16年5月20日(2004.5.20)

(43) 国際公開日 平成14年7月18日(2002.7.18)

(51) Int. Cl.⁷

C 1 2 N 15/09
 A O 1 K 67/027
 A 6 1 K 39/00
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 P 35/00

F I

C 1 2 N 15/00 Z N A A
 A O 1 K 67/027
 A 6 1 K 39/00 H
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 P 35/00

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 87 頁) 最終頁に続く

出願番号	特願2002-556742 (P2002-556742)	(71) 出願人	503355498 株式会社 G B S 研究所 東京都新宿区大京町 1 0 番地 1 0 ヴィラ コテト 2 0 2
(21) 国際出願番号	PCT/JP2001/010505	(74) 代理人	100107984 弁理士 廣田 雅紀
(22) 国際出願日	平成13年11月30日(2001.11.30)	(72) 発明者	戸田 正博 日本国神奈川県横浜市青葉区藤が丘二丁目 1 4 番 1 2 号
(31) 優先権主張番号	特願2001-1965 (P2001-1965)	(72) 発明者	河上 裕 日本国神奈川県横浜市神奈川区片倉町 7 5 7 番 1 2 0 号
(32) 優先日	平成13年1月9日(2001.1.9)	(72) 発明者	河瀬 斌 日本国千葉県市川市南大野一丁目 3 7 番 6 号
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) , CA, JP, US		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒトグリオーマ抗原及びその調製方法

(57) 【要約】

グリオーマの診断・治療に応用することができるヒトグリオーマ抗原やそれをコードする遺伝子及びその調製方法等を提供するものである。グリオーマ細胞株から全RNAを抽出し、cDNAを合成し、このcDNAをファージベクターに導入して大腸菌に感染させることによって構築したファージcDNAライブラリーとグリオーマ患者の血清とを反応させ、標識抗IgG抗体を用いて血清中の抗体が反応した陽性クローンを検出し、検出した陽性クローンに対して、さらに数回のスクリーニングを繰り返し、抗体反応性を確認した陽性クローンから抗原を単離し、単離された抗原とグリオーマ患者血清、健常人血清等を用いて血清スクリーニングを行い、グリオーマ抗原やグリオーマ抗原遺伝子を調製する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

以下の工程を含むことを特徴とするグリオーマ抗原及び/又はグリオーマ抗原遺伝子の調製方法。

(1) グリオーマ細胞株から全RNAを抽出・精製し、精製後のmRNAを用いてcDNAを合成し、このcDNAをファージベクターに導入して大腸菌に感染させることによってファージcDNAライブラリーを構築する工程；

(2) グリオーマ患者の血清を希釈し、大腸菌の抽出物と反応させ、反応物を除去することにより反应用血清を作製する工程；

(3) 前記ファージcDNAライブラリーと反应用血清を反応させ、標識抗IgG抗体を用いて血清中の抗体が反応した陽性クローンを検出する工程； 10

(4) 検出された陽性クローンに対して、さらに数回のスクリーニングを繰り返し、抗体反応性を確認する工程；

(5) 陽性クローンから抗原を単離し、単離された抗原と少なくともグリオーマ患者血清、健常人血清とを用いて血清スクリーニングする工程；

【請求項 2】

請求項 1 記載のグリオーマ抗原及び/又はグリオーマ抗原遺伝子の調製方法により得られる 1 種若しくは 2 種以上のグリオーマ抗原の全部若しくは一部、及び/又はかかるグリオーマ抗原の全部若しくは一部に特異的に結合する抗体を含有することを特徴とするグリオーマ検出用診断薬。 20

【請求項 3】

請求項 1 記載のグリオーマ抗原及び/又はグリオーマ抗原遺伝子の調製方法により得られる 1 種若しくは 2 種以上のグリオーマ抗原をコードするDNA又はRNAのアンチセンス鎖の全部又は一部を含有することを特徴とするグリオーマ検出・診断用プローブ。

【請求項 4】

請求項 1 記載のグリオーマ抗原及び/又はグリオーマ抗原遺伝子の調製方法により得られる 1 種若しくは 2 種以上のグリオーマ抗原の全部若しくは一部、及び/又はかかるグリオーマ抗原の全部若しくは一部に特異的に結合する抗体を有効成分として含有することを特徴とする抗腫瘍剤。

【請求項 5】

以下の (a) 又は (b) のタンパク質をコードするDNA。

(a) 配列番号 2 に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質

(b) 配列番号 2 に示されるアミノ酸配列において、1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質

【請求項 6】

配列番号 1 に示される塩基配列又はその相補的配列並びにこれらの配列の一部または全部を含む塩基配列からなるDNA。

【請求項 7】

請求項 6 記載のDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質をコードするDNA。 40

【請求項 8】

以下の (a) 又は (b) のタンパク質をコードするDNA。

(a) 配列番号 4、6、8 又は 10 に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質 (b) 配列番号 4、6、8 又は 10 に示されるアミノ酸配列において、1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質

【請求項 9】

配列番号 3、5、7 又は 9 に示される塩基配列又はその相補的配列並びにこれらの配列の一部または全部を含む塩基配列からなるDNA。

【請求項 10】

請求項 9 記載の DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質をコードする DNA。

【請求項 11】

以下の (a) 又は (b) のタンパク質をコードする DNA。

(a) 配列番号 12 に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質

(b) 配列番号 12 に示されるアミノ酸配列において、1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質

【請求項 12】

配列番号 11 に示される塩基配列又はその相補的配列並びにこれらの配列の一部または全部を含む塩基配列からなる DNA。

【請求項 13】

請求項 12 記載の DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質をコードする DNA。

【請求項 14】

配列番号 2 に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質。

【請求項 15】

配列番号 2 に示されるアミノ酸配列において、1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質。

【請求項 16】

配列番号 4、6、8 又は 10 に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質。

【請求項 17】

配列番号 4、6、8 又は 10 に示されるアミノ酸配列において、1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質。

【請求項 18】

配列番号 12 に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質。

【請求項 19】

配列番号 12 に示されるアミノ酸配列において、1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質。

【請求項 20】

請求項 14 ~ 19 のいずれか記載のタンパク質の一部からなり、かつ免疫誘導活性を有するペプチド。

【請求項 21】

請求項 14 ~ 19 のいずれか記載のタンパク質又は請求項 20 記載のペプチドと、マーカータンパク質及び / 又はペプチドタグとを結合させた融合タンパク質又は融合ペプチド。

【請求項 22】

請求項 14 ~ 19 のいずれか記載のタンパク質又は請求項 20 記載のペプチドに対する抗体。

【請求項 23】

請求項 14 ~ 19 のいずれか記載のタンパク質又は請求項 20 記載のペプチドを発現することができる発現系を含んでなる宿主細胞。

【請求項 24】

請求項 14 ~ 19 のいずれか記載のタンパク質又は請求項 20 記載のペプチドをコードする遺伝子機能が染色体上で欠損した、あるいは請求項 14 ~ 19 のいずれか記載のタンパク質又は請求項 20 記載のペプチドを過剰発現する非ヒト動物。

【請求項 25】

請求項 14 ~ 19 のいずれか記載のタンパク質又は請求項 20 記載のペプチドと被検物質と T 細胞を用い、T 細胞における免疫誘導活性を測定・評価することを特徴とする免疫誘導活性促進又は抑制物質のスクリーニング方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

技術分野

本発明は、ヒトの悪性脳腫瘍であるグリオーマに発現し、免疫反応を示すグリオーマ抗原やその遺伝子、それらグリオーマ抗原やその遺伝子の調製方法、グリオーマ検出用診断薬や、検出・診断用プローブ、グリオーマ抗原やその遺伝子に対する抗体、グリオーマ抗原を用いた免疫誘導活性促進又は抑制物質のスクリーニング方法等に関する。

背景技術

免疫療法は古くから期待され、様々な試みがなされてきたが、未だ十分な抗腫瘍効果を示すには至っていない。従来、癌の免疫療法は非特異的免疫療法を中心として行われてきたが、近年、T細胞が生体内での腫瘍拒絶に重要な役割を果たすことがヒトメラノーマにおいて明らかになり、さらにMAGE-1抗原(Science 254, 1643-7, 1991)が1991年にベルギーのグループより報告されて以来、細胞傷害性T細胞(CTL: cytotoxic T lymphocyte)を誘導しうるT細胞認識腫瘍抗原の単離とMHCクラスI拘束性エピトープの決定に努力がそそがれている。本発明者らはメラノーマの腫瘍反応性T細胞を用いたcDNA発現クローニング法によりCD8+ T細胞認識抗原を単離し(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 3515-3519, 1994、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 6458-6462, 1994、J. Exp. Med. 180, 347-352, 1994、J. Immunol. 154, 3961-3968, 1995、Immunologic Res. 16, 313-340, 1997)、この抗原を用いた特異的免疫療法により、一部のメラノーマに対して抗腫瘍効果が認められることを報告している(Microbiology Immunology 42, 803-813, 1998、Kawakami, Y., P. F. Robbins, R. F. Wang, et al. Identification of Melanoma antigens by T lymphocytes and their use in the immunotherapy of cancer. In Principle and Practice of Oncology. Update. V. DeVita, S. Hellman, S. A. Rosenberg eds. J. B. Lippincott Co. Philadelphia, p1-20, 1996、Nature Med. 4, 321, 1998)。またT細胞が認識する抗原は、MHC分子に結合したペプチドであり、しかもペプチドの起源は細胞表面蛋白である必要がなく、核内蛋白や細胞質蛋白でも抗原として認識されることが明らかになっている(Immunity 10, 281-7, 1999)。

1995年にドイツのPfreundschuhや米国のOldらのグループにより、腫瘍及びCTLを必ずしも必要とせず、細胞株の樹立が困難である癌腫において適用できる、癌患者血清中のIgG抗体が認識する癌抗原タンパクを検出するSEREX法(serological identification of recombinant cDNA expression cloning; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 11810-11813, 1995)が報告されている。この方法によって多くの腫瘍抗原が単離されているが、本方法を用いて単離された抗原の中にはCTLを誘導するMAGE-1やチロシナーゼなどの抗原がみられることから、細胞性免疫が認識する抗原を検出する方法としても有用であることが指摘されている。また、上記方法を用いて、メラノーマ、腎癌、食道癌、大腸癌、肺癌等において、患者IgG抗体が認識する癌抗原を単離した報告もなされている(Int. J. Cancer 72, 965-971, 1997、Cancer Res. 58, 1034-1041, 1998、Int. J. Cancer 29, 652-658, 1998、Int. J. Oncol. 14, 703-708, 1999、Cancer Res. 56, 4766-4772, 1996、Hum. Mol. Genet. 6, 33-39, 1997)。これらの抗原にはCT(cancer-testis)抗原(SSX2/HOM-MEL-40、NY-ESO-1、SCP-1、CT7など)、分化抗原(galactin-4/NY-CO-27)、変異抗原(p53など)等の重要な抗原がある。これらの抗原の中で特にNY-ESO-1はHLA-A2拘束性のエピトープが決定されている。また、SEREX法を

用いて単離された抗原の中には、e l F - 4 や H E R 2 / n e u のように癌に高発現する分子もあり、これら分子は癌化に関連している可能性がある。このような癌に高発現する分子は、治療に応用しうるだけでなく診断のマーカーや再発、予後を推定しうるマーカーとなる可能性がある。

他方、中枢神経系は免疫学的寛容の場として知られていたが、近年、活性化されたリンパ球が、血液脳関門を通過して脳内に侵入し、脳内抗原と反応することが示されている (J . I m m u n o l . 1 5 8 , 2 3 1 8 - 2 6 , 1 9 9 7 , J . N e u r o s c i . 1 8 , 5 8 0 4 - 1 6 , 1 9 9 8) 。また本発明者らにより、脳内の腫瘍抗原に対する特異的な免疫誘導は新しい有効な治療法となる可能性が示唆されている (N e u r o - O n c o l o g y 1 , S 1 0 5 , 1 9 9 9) 。現在、悪性脳腫瘍であるグリオーマの診断法として、M R I 等による画像解析と手術検体を用いた病理組織解析が中心に行われているが、近年の分子細胞生物学の進歩により、グリオーマの発生に関与する遺伝子も明らかになりつつあり、それらを解析する遺伝子診断の可能性も示唆されている (G l i a . 1 5 , 3 0 8 - 2 7 , 1 9 9 5) 。

現在、死亡原因の第一位となっている癌においては、その発生機序、診断法、治療法が進歩したにもかかわらず、未だに多くの進行癌を治療できないのが現状である。特に悪性脳腫瘍は極めて治療が困難な疾患で、近年の脳外科手術、放射線治療の進歩にもかかわらず、現在まで有効な治療法がなかった。これを改善するためには、新しい早期診断法と治療法の開発が必要とされている。本発明の課題は、グリオーマの診断・治療に応用することができるヒトグリオーマ抗原やそれをコードする遺伝子及びその調製方法等を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究し、グリオーマ細胞株から得られた m R N A を用いて c D N A を作製し、この c D N A を ファージベクターに導入して大腸菌に感染させることによって作製したグリオーマ細胞株由来の c D N A ライブラリー ($6 . 0 \times 1 0 ^ 5$ 個の ファージ c D N A クローン) を用いて、グリオーマ患者一人ひとりの血清に対して逐一スクリーニングし、グリオーマ患者血清のみに反応し、健常人血清とは反応せず、グリオーマ細胞株を含む癌細胞に選択的に発現するグリオーマ抗原が存在し、免疫系がグリオーマの発現するタンパク質を認識することを見い出し、本発明を完成するに至った。

発明の開示

すなわち本発明は、以下の工程を含むことを特徴とするグリオーマ抗原及び / 又はグリオーマ抗原遺伝子の調製方法 (請求項 1)

(1) グリオーマ細胞株から全 R N A を抽出・精製し、精製後の m R N A を用いて c D N A を合成し、この c D N A を ファージベクターに導入して大腸菌に感染させることによって ファージ c D N A ライブラリーを構築する工程 ;

(2) グリオーマ患者の血清を希釈し、大腸菌の抽出物と反応させ、反応物を除去することにより反应用血清を作製する工程 ;

(3) 前記 ファージ c D N A ライブラリーと反应用血清を反応させ、標識抗 I g G 抗体を用いて血清中の抗体が反応した陽性クローンを検出する工程 ;

(4) 検出された陽性クローンに対して、さらに数回のスクリーニングを繰り返し、抗体反応性を確認する工程 ;

(5) 陽性クローンから抗原を単離し、単離された抗原と少なくともグリオーマ患者血清、健常人血清とを用いて血清スクリーニングする工程 ;

や、請求項 1 記載のグリオーマ抗原及び / 又はグリオーマ抗原遺伝子の調製方法により得られる 1 種若しくは 2 種以上のグリオーマ抗原の全部若しくは一部、及び / 又はかかるグリオーマ抗原の全部若しくは一部に特異的に結合する抗体を含有することを特徴とするグリオーマ検出用診断薬 (請求項 2) や、請求項 1 記載のグリオーマ抗原及び / 又はグリオーマ抗原遺伝子の調製方法により得られる 1 種若しくは 2 種以上のグリオーマ抗原をコードする D N A 又は R N A のアンチセンス鎖の全部又は一部を含有することを特徴とするグリオーマ検出・診断用プローブ (請求項 3) や、請求項 1 記載のグリオーマ抗原及び / 又

10

20

30

40

50

はグリオーマ抗原遺伝子の調製方法により得られる1種若しくは2種以上のグリオーマ抗原の全部若しくは一部、及び/又はかかるグリオーマ抗原の全部若しくは一部に特異的に結合する抗体を有効成分として含有することを特徴とする抗腫瘍剤(請求項4)に関する。

また本発明は、以下の(a)又は(b)のタンパク質をコードするDNA(請求項5)

(a)配列番号2に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質

(b)配列番号2に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質や、配列番号1に示される塩基配列又はその相補的配列並びにこれらの配列の一部または全部を含む塩基配列からなるDNA(請求項6)や、請求項6記載のDNAとストリンジエントな条件下でハイブリダイズし、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質をコードするDNA(請求項7)や、以下の(a)又は(b)のタンパク質をコードするDNA(請求項8)

(a)配列番号4、6、8又は10に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質

(b)配列番号4、6、8又は10に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質

や、配列番号3、5、7又は9に示される塩基配列又はその相補的配列並びにこれらの配列の一部または全部を含む塩基配列からなるDNA(請求項9)や、請求項9記載のDNAとストリンジエントな条件下でハイブリダイズし、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質をコードするDNA(請求項10)や、以下の(a)又は(b)のタンパク質をコードするDNA(請求項11)

(a)配列番号12に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質

(b)配列番号12に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質や、配列番号11に示される塩基配列又はその相補的配列並びにこれらの配列の一部または全部を含む塩基配列からなるDNA(請求項12)や、請求項12記載のDNAとストリンジエントな条件下でハイブリダイズし、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質をコードするDNA(請求項13)に関する。

本発明はまた、配列番号2に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質(請求項14)や、配列番号2に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質(請求項15)や、配列番号4、6、8又は10に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質(請求項16)や、配列番号4、6、8又は10に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質(請求項17)や、配列番号12に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質(請求項18)や、配列番号12に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質(請求項19)や、請求項14~19のいずれか記載のタンパク質の一部からなり、かつ免疫誘導活性を有するペプチド(請求項20)に関する。

さらに本発明は、請求項14~19のいずれか記載のタンパク質又は請求項20記載のペプチドと、マーカータンパク質及び/又はペプチドタグとを結合させた融合タンパク質又は融合ペプチド(請求項21)や、請求項14~19のいずれか記載のタンパク質又は請求項20記載のペプチドに対する抗体(請求項22)や、請求項14~19のいずれか記載のタンパク質又は請求項20記載のペプチドを発現することができる発現系を含んでなる宿主細胞(請求項23)や、請求項14~19のいずれか記載のタンパク質又は請求項20記載のペプチドをコードする遺伝子機能が染色体上で欠損した、あるいは請求項14~19のいずれか記載のタンパク質又は請求項20記載のペプチドを過剰発現する非ヒト動物(請求項24)や、請求項14~19のいずれか記載のタンパク質又は請求項20記載のペプチドと被検物質とT細胞を用い、T細胞における免疫誘導活性を測定・評価する

10

20

30

40

50

ことを特徴とする免疫誘導活性促進又は抑制物質のスクリーニング方法（請求項25）に関する。

発明を実施するための最良の形態

本発明のグリオーマ抗原及び/又はグリオーマ抗原遺伝子の調製方法としては、(1)グリオーマ細胞株から全RNAを抽出・精製し、精製後のmRNAを用いてcDNAを合成し、このcDNAをファージベクターに導入して大腸菌に感染させることによってファージcDNAライブラリーを構築する工程；(2)グリオーマ患者の血清を希釈し、大腸菌の抽出物と反応させ、反応物を除去することにより反应用血清を作製する工程；(3)前記ファージcDNAライブラリーと反应用血清を反応させ、標識抗IgG抗体を用いて血清中の抗体が反応した陽性クローンを検出する工程；(4)検出された陽性クローンに対して、さらに数回のスクリーニングを繰り返し、抗体反応性を確認する工程；(5)陽性クローンから抗原を単離し、単離された抗原と少なくともグリオーマ患者血清、健常人血清とを用いて血清スクリーニングする工程；を含む調製方法であれば特に制限されるものではないが、工程(4)で得られた陽性クローンのcDNAインサートをPCRにより増幅し、配列を決定して、既存の遺伝子データベース等を利用して相溶性検索をすることが好ましい。また、工程(5)においては、グリオーマ患者血清、健常人血清の他、他の脳疾患患者や他の癌患者等の血清を用いて血清スクリーニングをすることが好ましい。

10

上記調製方法により、グリオーマ患者血清とのみ反応するグリオーマ特異抗原（グリオーマ特異抗原遺伝子）群と、グリオーマ患者血清とグリオーマ以外の他の癌患者血清とも反応するグリオーマ非特異抗原（グリオーマ非特異抗原遺伝子）群を得ることができる。グリオーマ特異抗原（グリオーマ特異抗原遺伝子）群としては、例えば、新規なKU-GB-2、KU-GB-5、L13の他、Cytochrome-C、DEK oncogene、Nuclear Antigen SP100、Sarcolemmal associated protein、KIAA1014 protein、MutL (E. coli) homolog 1 (hMLH1) (GenBankアクセッション番号NM_000249)等を挙げることができ、また、グリオーマ非特異抗原（グリオーマ非特異抗原遺伝子）群としては、KU-GB-1、Mitotic centromere associated protein、human S5A (GenBankアクセッション番号NM_002810, U24704, U51007)やhuman S5Aのアイソフォームであるhuman pub-R5 (GenBankアクセッション番号AB033605)、Minichromosome maintenance deficient-3等を挙げることができる。なお、これらグリオーマ抗原を強力な抗原提示細胞である樹状細胞にインビボあるいはインビトロで発現させて、その抗原発現樹状細胞投与により免疫誘導を行うことができる。

20

30

本発明のグリオーマ検出用診断薬としては、上記のグリオーマ抗原の調製方法により得られる1種若しくは2種以上のグリオーマ抗原の全部又は一部を含有する試薬を用いることができ、グリオーマ抗原の一部としては、グリオーマ抗原の抗原認識部位等を例示することができ、また、2種以上の抗原を組み合わせて用いる場合には、前記グリオーマ特異抗原群又はグリオーマ非特異抗原群の中から選択することが好ましい。また、本発明のグリオーマ検出用診断薬としては、前記グリオーマ抗原の全部又は一部に特異的に結合するモノクローナル抗体等の抗体を含有する試薬も使用することができ、かかる抗体についても2種以上の抗体を組み合わせて用いる場合には、前記グリオーマ特異抗原群に対する抗体又はグリオーマ非特異抗原群に対する抗体の中から選択することが好ましい。本発明のグリオーマ検出用診断薬を用いたグリオーマの診断方法としては、標識化グリオーマ抗原を用いて検体から得られた血清中のIgG抗体と反応させ、抗体反応が認められるかどうかを調べる方法や、グリオーマ抗原に対する蛍光や鉄などの標識化抗体を血中投与することにより、境界が不明瞭なグリオーマを画像診断する方法等を例示することができる。

40

本発明のグリオーマ検出・診断用プローブとしては、上記のグリオーマ抗原遺伝子の調製方法により得られる1種若しくは2種以上のグリオーマ抗原をコードするDNA又はRN

50

Aのアンチセンス鎖の全部又は一部を含有する試薬であれば特に制限されるものではないが、20bp以上からなるDNA又はRNAが好ましく、また、2種以上のプローブを組み合わせて用いる場合には、前記グリオーマ特異抗原群又はグリオーマ非特異抗原群をコードするDNA又はRNAのアンチセンス鎖の中から選択することが好ましい。本発明のグリオーマ検出・診断用プローブを用いたグリオーマの検出・診断方法としては、標識化アンチセンス鎖を用いて検体から得られた本件グリオーマ抗原のmRNAを検出する方法等が挙げられる。かかる検出・診断方法に用いられる検体としては、被験者の細胞、例えば血液、尿、唾液、組織等の生検から得ることができるゲノムDNAや、RNA又はcDNAを具体的に挙げるができるがこれらに限定されるものではない。

本発明の抗腫瘍剤としては、上記のグリオーマ抗原の調製方法により得られる1種若しくは2種以上のグリオーマ抗原の全部又は一部を有効成分として含有する製剤を用いることができ、グリオーマ抗原の一部としては、グリオーマ抗原の抗原認識部位等を例示することができ、また、2種以上の抗原を組み合わせて用いる場合には、前記グリオーマ特異抗原群又はグリオーマ非特異抗原群の中から選択することが好ましい。また、本発明の抗腫瘍剤としては、前記グリオーマ抗原の全部又は一部に特異的に結合するモノクローナル抗体等の抗体を有効成分として含有する製剤も使用することができ、かかる抗体についても2種以上の抗体を組み合わせて用いる場合には、前記グリオーマ特異抗原群に対する抗体又はグリオーマ非特異抗原群に対する抗体の中から選択することが好ましい。本発明の抗腫瘍剤を経口、静脈、皮内、皮下注射等により投与すると、インビボにおけるT細胞誘導活性が増大することによる抗腫瘍効果が期待できる。また、本発明の抗腫瘍剤を用いてT細胞をインビトロで刺激することにより活性化T細胞に誘導することができ、例えば、末梢血リンパ球や腫瘍浸潤リンパ球にIL-2とともに本発明の抗腫瘍剤で刺激すると腫瘍反応性活性化T細胞が誘導され、この活性化されたT細胞は養子免疫療法に有効に用いることができる。さらに、本発明のモノクローナル抗体等の抗体を用いて、選択的にグリオーマに遺伝子を導入させる遺伝子治療や、選択的にグリオーマに抗腫瘍剤を作用させるミサイル療法等を行うこともできる。

本発明の対象となるタンパク質としては、上記のグリオーマ抗原の調製方法により得られるグリオーマ抗原のうち新規な抗原タンパク質やそのアイソフォームを挙げることができ、例えば、配列表の配列番号2に示されるアミノ酸配列からなるグリオーマKU-GB-1や、グリオーマKU-GB-2の4つのアイソフォーム、すなわち配列表の配列番号4に示されるアミノ酸配列からなるグリオーマKU-GB-2aや、配列表の配列番号6に示されるアミノ酸配列からなるグリオーマKU-GB-2bや、配列表の配列番号8に示されるアミノ酸配列からなるグリオーマKU-GB-2cや、配列表の配列番号10に示されるアミノ酸配列からなるグリオーマKU-GB-2dや、配列表の配列番号12に示されるアミノ酸配列からなるグリオーマKU-GB-5や、配列番号2、4、6、8、10又は12に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質を例示することができ、ここで免疫誘導活性とは、抗体産生、細胞性免疫、免疫寛容等の免疫反応を誘導する活性をいい、かかる免疫誘導活性の中でも、末梢血の細胞傷害性T細胞(CTL)前駆細胞の頻度を上昇させるT細胞誘導活性を有するものが特に好ましい。また、本発明のペプチドとしては、上記タンパク質の一部からなり、かつ免疫誘導活性を有するペプチドを例示することができ、かかるペプチドは特に制限されるものではないが、抗体の認識部位や、CD4+T細胞及び/又はCD8+T細胞の認識部位を構成するペプチドを好適に例示することができる。上記本発明の対象となるタンパク質及びペプチドに加えて、これらタンパク質及びペプチドに特異的に結合する抗体に対して特異的に結合する組換えタンパク質及びペプチドも本発明に含まれ、これらを総称して、以下「本件グリオーマ抗原」ということがある。なお、本件グリオーマ抗原の由来はヒトに限定されるものではなく、また本件グリオーマ抗原は、腫瘍検出用診断薬や、後述するように免疫誘導活性促進又は抑制物質のスクリーニング方法に有用である。

本発明の対象となるDNAとしては、上記のグリオーマ抗原の調製方法により得られるグ

10

20

30

40

50

リオーマ抗原のうち新規な抗原タンパク質をコードするDNAを挙げることができ、例えば、配列番号2に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質KU-GB-1をコードするDNA、配列番号4に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質KU-GB-2aをコードするDNA、配列番号6に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質KU-GB-2bをコードするDNA、配列番号8に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質KU-GB-2cをコードするDNA、配列番号10に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質KU-GB-2dをコードするDNA、配列番号12に示されるアミノ酸配列からなるタンパク質KU-GB-5をコードするDNA、配列番号2、4、6、8、10又は12に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ免疫誘導活性を有するタンパク質をコードするDNA、配列番号1、3、5、7、9又は11に示される塩基配列又はその相補的配列並びにこれらの配列の一部又は全部を含む塩基配列からなるDNAを例示することができる。

また、配列番号1、3、5、7、9又は11に示される塩基配列又はその相補的配列並びにこれらの配列の一部又は全部をプローブとして、各種グリオーマ細胞由来のDNAライブラリーに対してストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションを行ない、該プローブにハイブリダイズするDNAを単離することにより、KU-GB-1、KU-GB-2a、KU-GB-2b、KU-GB-2c、KU-GB-2d、KU-GB-5等のグリオーマ抗原と同効な目的とする免疫誘導活性を有するタンパク質をコードするDNAを得ることもできる。こうして得られるDNAも本発明の範囲内である。かかる本発明のDNAを取得するためのハイブリダイゼーションの条件としては、例えば、42でのハイブリダイゼーション、及び1×SSC、0.1%のSDSを含む洗浄バッファーによる42での洗浄処理を挙げることができ、65でのハイブリダイゼーション、及び0.1×SSC、0.1%のSDSを含む洗浄バッファーによる65での洗浄処理をより好ましく挙げることができる。なお、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーに影響を与える要素としては、上記温度条件以外に種々の要素があり、当業者であれば、種々の要素を適宜組み合わせ、上記例示したハイブリダイゼーションのストリンジェンシーと同等のストリンジェンシーを実現することが可能である。

また、上記本件グリオーマ抗原をコードする遺伝子若しくはDNA、本件グリオーマ抗原等は、以下に具体的に説明するように、本件グリオーマ抗原とマーカータンパク質及び/又はペプチドタグとを結合させた融合ペプチド又は融合タンパク質や、本件グリオーマ抗原に対する抗体、本件グリオーマ抗原を発現することができる発現系を含んでなる宿主細胞や、本件グリオーマ抗原をコードする遺伝子機能が染色体上で欠損した非ヒト動物や、本件グリオーマ抗原を過剰発現する非ヒト動物を作製することができる。

本発明の融合タンパク質や融合ペプチドとしては、本件グリオーマ抗原とマーカータンパク質及び/又はペプチドタグとが結合しているものであればどのようなものでもよい。マーカータンパク質としては、例えば、アルカリフォスファターゼ、抗体のFc領域、HRP、GFPなどの従来知られているマーカータンパク質を具体的に挙げることができ、またペプチドタグとしては、Hisタグ、FLAGタグ、Sタグなどの従来知られているペプチドタグを具体的に例示することができるがこれらに限定されるものではない。かかる融合タンパク質は、常法により作製することができ、Ni-NTAとHisタグの親和性を利用したグリオーマ抗原KU-GB-1、KU-GB-2a、KU-GB-2b、KU-GB-2c、KU-GB-2d、KU-GB-5等の精製や、T細胞誘導活性を有するタンパク質の検出や、グリオーマ抗原KU-GB-1、KU-GB-2a、KU-GB-2b、KU-GB-2c、KU-GB-2d、KU-GB-5等に対する抗体の定量、グリオーマ等の癌の診断用マーカーなどとして、また当該分野の研究用試薬としても有用である。

本発明の本件グリオーマ抗原に対する抗体としては、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、一本鎖抗体、ヒト化抗体等の免疫特異的な抗体を具体的に挙げることができ、これらは上記本件グリオーマ抗原を用いて常法により作製することができるが、その中でもモノクローナル抗体がその特異性の点で好ましく、特にKU-GB-1、K

10

20

30

40

50

U - G B - 2 a、K U - G B - 2 b、K U - G B - 2 c、K U - G B - 2 d、K U - G B - 5 等のエピトープあるいは該エピトープとH L Aとの複合体を特異的に認識するモノクローナル抗体がより好ましい。かかるモノクローナル抗体等の抗体は、例えば、グリオーマ等の癌の診断、ミサイル療法等の治療ばかりでなく、グリオーマ等の悪性腫瘍の発症機構を明らかにする上で有用である。

また本発明の抗体は、慣用のプロトコルを用いて、動物（好ましくはヒト以外）に本件グリオーマ抗原若しくはエピトープを含むその断片、又は該本件グリオーマ抗原、特にエピトープとH L Aとの複合体を膜表面に発現した細胞を投与することにより産生され、例えばモノクローナル抗体の調製には、連続細胞系の培養物により産生される抗体をもたらす、ハイブリドーマ法（Nature 256, 495 - 497, 1975）、トリオーマ法、ヒトB細胞ハイブリドーマ法（Immunology Today 4, 72, 1983）及びEBV - ハイブリドーマ法（MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, pp. 77 - 96, Alan R. Liss, Inc., 1985）など任意の方法を用いることができる。

上記本件グリオーマ抗原に対する一本鎖抗体をつくるために、一本鎖抗体の調製法（米国特許第4, 946, 778号）を適用することができる。また、ヒト化抗体を発現させるために、トランスジェニックマウス又は他の哺乳動物等を利用したり、上記抗体を用いて、その本件グリオーマ抗原を発現するクローンを単離・同定したり、アフィニティークロマトグラフィーでそのポリペプチドを精製することもできる。本件グリオーマ抗原やその抗原エピトープを含むペプチドに対する抗体は、グリオーマ等の診断や治療に使用できる可能性はある。そして、これら抗体が特異的に結合する組換えタンパク質又はペプチドも、前記のように本発明の本件グリオーマ抗原に包含される。

また、本発明の本件グリオーマ抗原を発現することができる発現系を含んでなる宿主細胞は、宿主細胞に本件グリオーマ抗原をコードする遺伝子を導入することにより作製することができる。かかる本件グリオーマ抗原をコードする遺伝子の宿主細胞への導入方法としては、Davisら（BASIC METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY, 1986）及びSambrookら（MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989）などの多くの標準的な実験室マニュアルに記載される方法、例えば、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE - デキストラン媒介トランスフェクション、トランスベクション（transvection）、マイクロインジェクション、カチオン性脂質媒介トランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、スクレープローディング（scrape loading）、弾丸導入（ballistic introduction）、感染等による方法を具体的に挙げることもできる。

そして、上記宿主細胞としては、大腸菌、ストレプトミセス、枯草菌、ストレプトコッカス、スタフィロコッカス等の細菌原核細胞や、酵母、アスペルギルス等の真菌細胞や、ドロソフィラS2、スポドプテラSf9等の昆虫細胞や、L細胞、CHO細胞、COS細胞、HeLa細胞、C127細胞、BALB/c3T3細胞（ジヒドロ葉酸レダクターゼやチミジンキナーゼなどを欠損した変異株を含む）、BHK21細胞、HEK293細胞等の動物細胞や、植物細胞等を挙げることもできる。また、H L A発現能を有する宿主細胞や、元来H L A発現能を有さない宿主細胞にH L A c D N Aをトランスフェクションした宿主細胞に本件グリオーマ抗原をコードする遺伝子を上記の方法で導入することにより、本件グリオーマ抗原を発現することができる発現系を含んでなるH L A発現能を有する宿主細胞を作製することができる。

また、発現系としては、上記本件グリオーマ抗原を宿主細胞内で発現させることができる発現系であればどのようなものでもよく、染色体、エピソーム及びウイルスに由来する発現系、例えば、細菌プラスミド由来、酵母プラスミド由来、SV40のようなパポバウイルス、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、アデノアソシエーテッドウイルス、鶏痘ウ

10

20

30

40

50

イルス、仮性狂犬病ウイルス、レトロウイルス由来のベクター、バクテリオファージ由来、トランスポゾン由来及びこれらの組合せに由来するベクター、例えば、コスミドやファージミドのようなプラスミドとバクテリオファージの遺伝的要素に由来するものを挙げる
ことができる。この発現系は発現を起こさせるだけでなく発現を調節する制御配列を含んでいてもよい。

上記発現系を含んでなる宿主細胞やかかる細胞の細胞膜、またかかる細胞を培養して得られる本件グリオーマ抗原は、後述するように本発明のスクリーニング方法に用いることができる。例えば、細胞膜を得る方法としては、F. Pietri-Rouxel (Eur. J. Biochem., 247, 1174-1179, 1997)らの方法などを用いることができ、また、かかる本件グリオーマ抗原を細胞培養物から回収し精製するには、
10 硫酸アンモニウム又はエタノール沈殿、酸抽出、アニオン又はカチオン交換クロマトグラフィー、ホスホセルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、ハイドロキシアパタイトクロマトグラフィーおよびレクチンクロマトグラフィーを含めた公知の方法、好ましくは、高速液体クロマトグラフィーが用いられる。特に、アフィニティークロマトグラフィーに用いるカラムとしては、例えば、本件グリオーマ抗原に対する抗体を結合させたカラムや、上記本件グリオーマ抗原に通常のペプチドタグを付加した場合は、このペプチドタグに親和性のある物質を結合したカラムを用いることにより、本件グリオーマ抗原を得ることができる。

本発明の本件グリオーマ抗原をコードする遺伝子機能が染色体上で欠損した非ヒト動物とは、染色体上の本件グリオーマ抗原をコードする遺伝子の一部若しくは全部が破壊・欠損
20 ・置換等の遺伝子変異により不活性化され、本件グリオーマ抗原を発現する機能を失なった非ヒト動物をいい、また、本件グリオーマ抗原を過剰発現する非ヒト動物とは、野生型非ヒト動物に比べてかかる本件グリオーマ抗原を大量に産生する非ヒト動物をいう。そして、上記非ヒト動物としては、マウス、ラット等の齧歯目動物などの非ヒト動物を具体的に挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

ところで、メンデルの法則に従い出生してくるホモ接合体非ヒト動物には、本件グリオーマ抗原欠損型又は過剰発現型とその同腹の野生型とが含まれ、これらホモ接合体非ヒト動物における欠損型又は過剰発現型とその同腹の野生型を同時に用いることによって個体レベルで正確な比較実験をすることができることから、野生型の非ヒト動物、すなわち本件
30 グリオーマ抗原をコードする遺伝子機能が染色体上で欠損又は過剰発現する非ヒト動物と同種の動物、さらには同腹の動物を、例えば下記に記載する本発明のスクリーニングに際して併用することが好ましい。かかる本件グリオーマ抗原をコードする遺伝子機能が染色体上で欠損又は過剰発現する非ヒト動物の作製方法を、本件グリオーマ抗原のノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを例にとって以下説明する。

例えば、本件グリオーマ抗原をコードする遺伝子機能が染色体上で欠損したマウス、すなわち本件グリオーマ抗原ノックアウトマウスは、マウス遺伝子ライブラリーからPCR等の方法により得られた遺伝子断片を用いて、本件グリオーマ抗原をコードする遺伝子をスクリーニングし、スクリーニングされた本件グリオーマ抗原をコードする遺伝子をウイルスベクター等を用いてサブクローンし、DNAシーケンシングにより特定する。このクローンの本件グリオーマ抗原をコードする遺伝子の全部又は一部をpMC1ネオ遺伝子カセット等に置換し、3
40 末端側にジフテリアトキシンAフラグメント(DT-A)遺伝子や単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ(HSV-tk)遺伝子等の遺伝子を導入することによって、ターゲティングベクターを作製する。

この作製されたターゲティングベクターを線状化し、エレクトロポレーション(電気穿孔)法等によってES細胞に導入し、相同的組換えを行い、その相同的組換え体の中から、G418やガンシクロピア(GANC)等の抗生物質により相同的組換えを起こしたES細胞を選択する。また、この選択されたES細胞が目的とする組換え体かどうかをサザン
50 プロット法等により確認することが好ましい。その確認されたES細胞のクローンをマウスの胚盤胞中にマイクロインジェクションし、かかる胚盤胞を仮親のマウスに戻し、キメラマウスを作製する。このキメラマウスを野生型のマウスとインタークロスさせると、ヘ

テロ接合体マウスを得ることができ、また、このヘテロ接合体マウスをインタークロスさせることによって、本件グリオーマ抗原ノックアウトマウスを作製することができる。また、本件グリオーマ抗原ノックアウトマウスが生起しているかどうかを確認する方法としては、例えば、上記の方法により得られたマウスからRNAを単離してノーザンブロット法等により調べたり、またこのマウスの発現をウエスタンブロット法等により調べる方法がある。

また、本発明のグリオーマ抗原のトランスジェニックマウスは、本件グリオーマ抗原をコードするcDNAにチキン - アクチン、マウスニューロフィラメント、SV40等のプロモーター、及びラビット - グロビン、SV40等のポリA又はイントロンを融合させて導入遺伝子を構築し、該導入遺伝子をマウス受精卵の前核にマイクロインジェクションし、得られた卵細胞を培養した後、仮親のマウスの輸卵管に移植し、その後被移植動物を飼育し、産まれた仔マウスから前記cDNAを有する仔マウスを選択することによりかかるトランスジェニックマウスを創製することができる。また、cDNAを有する仔マウスの選択は、マウスの尻尾等より粗DNAを抽出し、導入した本件グリオーマ抗原をコードする遺伝子をプローブとするドットハイブリダイゼーション法や、特異的プライマーを用いたPCR法等により行うことができる。

本発明の免疫誘導活性促進又は抑制物質のスクリーニング方法としては、本件グリオーマ抗原と被検物質とT細胞を用い、T細胞における免疫誘導活性を測定・評価する方法であれば特に制限されるものではなく、例えば、被検物質と本件グリオーマ抗原とT細胞とを用い、該T細胞における免疫誘導活性を測定・評価する方法や、被検物質と本件グリオーマ抗原を発現している細胞膜又は細胞とT細胞とを用い、該T細胞における免疫誘導活性を測定・評価する方法や、HLAを発現するベクターと被検ポリペプチドを発現するベクターを共にトランスフェクトした本件グリオーマ抗原発現宿主細胞とT細胞とを用い、該T細胞における免疫誘導活性を測定・評価する方法や、被検ポリペプチドを発現するベクターをトランスフェクトしたHLA発現能を有する本件グリオーマ抗原発現宿主細胞とT細胞とを用い、該T細胞における免疫誘導活性を測定・評価する方法や、前記ノックアウトマウスやトランスジェニックマウス等の非ヒト動物に被検物質を投与し、該非ヒト動物のT細胞における免疫誘導活性を測定・評価する方法等を挙げることができる。上記細胞膜又は細胞としては、前記本件グリオーマ抗原をコードする遺伝子が過剰発現する非ヒト動物又は野生型非ヒト動物などから得られる初代培養した細胞などの細胞や、前記本件グリオーマ抗原を発現することができる発現系を含んでなる宿主細胞や、これら細胞の細胞膜などを具体的に例示することができる。かかる細胞膜又は細胞と被検物質との接触方法としては、被検物質の存在下に本件グリオーマ抗原を発現している細胞膜又は細胞をインビトロで培養し、次いでT細胞と接触させる方法等を挙げることができる。T細胞における免疫誘導活性を測定・評価する方法としては、T細胞から培地中に放出されたIFN量を指標として評価する方法を具体的に例示することができる。また上記スクリーニング方法により得られる免疫誘導活性促進物質は、免疫誘導活性の促進を必要としている患者の治療等に用いることができ、また、免疫誘導活性抑制物質は、免疫誘導活性の抑制を必要としている患者の治療等に用いることができる。

以下に、実施例を挙げてこの発明を更に具体的に説明するが、この発明の技術的範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

[細胞株と組織]

ヒトグリオーマ細胞株(GI-1、T98G、U87MG、U251)、ヒト悪性黒色腫細胞株(SKmel23、1362mel、888mel)、肺癌細胞株(LU99、REF-LC-MA、EBC1)、食道癌細胞株(TE10)、乳癌細胞株(MDA231)、膵癌細胞株(PK1)、腎細胞癌細胞株(RCC6)、膀胱癌細胞株(BC47)、前立腺癌細胞株(PC3)、白血病細胞株(HL60、Molt4)を、それぞれペニシリン(100IU/ml)とストレプトマイシン(100µg/ml)を添加した10%のウシ胎児血清を含むRPMIで培養した。膵癌細胞株(KU7)を、ペニシリン/ストレプトマイシン(1%)、L-グルタミン(1%)、HEPES(10mM)、EGF

10

20

30

40

50

(6 µg/l)、インシュリン(150 U/l)、ヒドロコルチゾン(0.5 mg/l)、トランスフェリン(10 mg/l)を添加した10%のウシ胎児血清を含むRPMI 1640で培養した。ヒトグリオーマ組織(GB13、GB16、GB17、GB4)は、手術時に摘出された病変の一部を用いた。正常組織(脳、心臓、肺、胃、大腸、肝臓、脾臓、小腸、腎臓、精巣、胎盤、筋肉、胎児脳)のRNAは全てクローンテック社製より購入した。

[cDNAライブラリーの作製]

上記グリオーマ細胞株U87-MG及びT98Gから塩化セシウム超遠心法により全RNAを単離し、それぞれ1mgずつ混合した後、オリゴテックス(dT)30(TAKARA社製)を用いたポリ(A)セレクションを行いmRNAを精製した。5 µgの精製mRNAからZAP-cDNA Synthesis Kit(Stratagene社製)を用いて逆転写によりcDNAを合成し、このcDNAをZAP発現ファージミドベクターに組み込み、ファージcDNAライブラリーを構築した。

10

[血清によるcDNAライブラリーのスクリーニング]

上記構築したcDNAライブラリーを150 mm NZYアガロースプレートに 1×10^4 クローンで播き、42°Cで4時間培養した後、37°Cで4時間培養して大腸菌(XL1-Blue)上で10 mMのIPTGにより発現誘導されたりコンビナント蛋白を、ニトロセルロースフィルター(Hybond-c, Amersham, Buckinghamshire, England)に転写し、0.05%のTWIN20を含むTBS(10 mMのTris-HCl、150 mMのNaCl; pH 7.5)でフィルターを洗浄することにより吸着したバクテリア、ファージを除去した後、5%のスキムミルクを含むTBSにて非特異反応を抑制した。このフィルターを100倍又は400倍に希釈した患者血清と37°Cで4時間反応させた。なお、患者血清としては、表1に示す12人のグリオーマ患者から採取したものや、表2に示す8人のグリオーマ患者からそれぞれ採取し、グリオーマ患者血清4人分を混合したもの[(G20, G21, G22, G27患者血清を混合)、(G18, G23, G24, G28患者血清を混合)]を用いた。これらの血清は-80°Cで保存し、使用直前に5%のスキムミルクを含むTBS溶液で5倍に希釈して、さらにバクテリアに反応する抗体をあらかじめ除去するため、溶菌した大腸菌のライセートと1:2の割合で混合して4°Cで8時間反応させた後、その上清を最終的に100倍(表1に示す患者血清を用いた場合)又は400倍(表2に示す4人分の患者血清を用いた場合)に希釈したものをを用いた。

20

30

表1

患者血清	年齢	性別	診断	陽性クローン数	異なったインサート数
G	48	M	膠芽腫	5	4
H	77	F	退形成性稀突起星細胞腫	4	4
I	53	F	膠芽腫	3	2
K	26	F	膠芽腫	18	8
L	61	M	退形成性稀突起星細胞腫	15	5
N	32	F	退形成性星細胞腫	9	7
O	62	F	膠芽腫	1	1
P	30	M	退形成性星細胞腫	6	3
R	53	F	膠芽腫	18	12
S	49	F	星状細胞腫	8	2
U	61	F	膠芽腫	1	1
V	68	F	膠芽腫	4	3
合計				92	52

40

表 2

患者血清	年齢	性	診断	陽性クローン数	単離遺伝子の種類
G20	17	F	退形成星細胞腫	4	3
G21	32	M	星細胞腫		
G22	18	M	退形成星細胞腫		
G27	25	M	星細胞腫		
G18	21	F	膠芽腫	17	5 (新規1種を含む)
G23	3	F	星細胞腫		
G24	7	F	稀突起星細胞腫		
G28	41	M	退形成突起星細胞腫		
合計				21	8

10

20

30

40

50

かかる処理血清とニトロセルロースフィルターにブロットしたりコンビナント蛋白とを37で4時間反応させ、血清中の抗体が反応したりコンビナント蛋白を、アルカリフォスファターゼ標識抗ヒトIgG抗体(ICN Pharmaceuticals社製)を用いて検出した。次いで、発色反応陽性部位に一致する陽性クローンを前記150mmNZYアガロースプレート上から採取し、SM緩衝液(100mMのNaCl、10mMのMgSO₄、50mMのTris-HCl、0.01%のgelatin; pH7.5)に溶解させた。さらにこのスクリーニングを数回繰り返し行い、陽性クローンの抗体反応性を確認した。患者血清1人あたり5×10⁵個のファージクローンからスクリーニングして、表1に示された患者血清から合計92個の陽性クローンを、表2に示された患者血清から合計21個の陽性クローンを単離した。患者別の単離陽性クローン数を表1及び表2に示す。表1に示された患者血清から得られた92個の陽性クローンのうち、18個は膠芽腫(Glioblastoma)患者Kから、18個は膠芽腫(Glioblastoma)患者Rから、15個は退形成性稀突起星細胞腫(Anaplastic oligoastrocytoma)患者Lのものであり、特定の患者血清に陽性クローンが集中する傾向が認められたが、この傾向は年齢や悪性度とは明らかな関係がないことがわかった。

[単離抗原遺伝子の相同性検索]

上記得られた表1に示された患者血清を用いることにより得られた92個のファージ、及び表2に示された患者血清を用いることにより得られた21個のファージに組み込まれたcDNAインサートをPCR法により増幅し、各塩基配列を決定した。反応酵素にはExTaq(TAKARA社製)を用い、センスプライマーにT3(5'-AATTAACCTCACTAAAGGG-3'; 配列番号13)、アンチセンスプライマーにT7(5'-GTAATACGACTCACTATAGGGC-3'; 配列番号14)を用いた。なお、反応条件は、サーマルサイクラー(Perkin-Elmer)を用いて最初のみ94で5分間変性させ、その後94で1分間熱変性させ、55で1分間アニーリングし、72で2分間伸張反応させるというサイクルを35回繰り返し行い、最後に72で7分間伸張させた。得られたPCR産物を、BigDyeDNASequencingKit(ABI)とABI310オートシーケンサーとを用いてDNAシーケンシングを行い、5側の塩基配列を300~500bp程決定した。この決定したDNAを、米国国立生体工学情報センターの遺伝子データベース又はESTデータベースにおいて登録されている遺伝子情報との間で比較し、既知の遺伝子との相同性を検索した。この結果、上記表1に示された患者血清を用いることにより得られた92個の陽性クローンは、38種類の既知タンパク質をコードするcDNAと14種類の新規タンパク質をコードするcDNAの52種類の抗原cDNAであることがわかった。患者別の52種類の抗原cDNA数を表1に示す。また、上記表2に示された患者血清を用いることにより

得られた 21 個の陽性クローンは、7 種類の既知タンパク質をコードする cDNA と 1 種類の新規タンパク質をコードする cDNA の 8 種類の抗原 cDNA であることがわかった。患者別の 8 種類の抗原 cDNA 数を表 2 に示す。

[血清スクリーニング]

表 1 の患者血清を用いることにより単離された 52 種類の抗原を発現する各クローンを用いて、グリオーマの血清診断への応用を検討するために、グリオーマ患者 17 人 (膠芽腫 9 人、退形成性星細胞腫 5 人、退形成性稀突起星細胞腫 2 人、びまん性星細胞腫 1 人)、一部の抗原に関しては、グリオーマ患者 29 人 (膠芽腫 12 人、退形成性星細胞腫 7 人、退形成性稀突起星細胞腫 4 人、星細胞腫 4 人、稀突起星細胞腫 2 人)、他の脳疾患患者 8 人 (悪性リンパ腫 2 人、脳膿瘍 1 人、髄膜腫 3 人、転移性グリオーマ 1 人、くも膜下出血 1 人)、他の癌患者 16 人 (悪性黒色腫 4 人、膵癌 4 人、腎細胞癌 4 人、食道癌 4 人)、及び健常人 16 人 (一部の抗原については 26 人あるいは 54 人) の 100 倍に希釈した各血清を用いてスクリーニングを行い、これら血清中に各単離グリオーマ抗原に対する IgG 抗体が検出するかどうかについて調べた。この結果、グリオーマ患者血清とのみ反応する 7 種のグリオーマ特異抗原 (グリオーマ特異抗原遺伝子) と、グリオーマ患者血清とグリオーマ以外の他の癌患者血清とも反応するが、その他の健常人血清等とは反応しない 4 種のグリオーマ非特異抗原 (グリオーマ非特異抗原遺伝子) を得ることができた。7 種のグリオーマ特異抗原 (グリオーマ特異抗原遺伝子) は、表 3 に示されるように、新規な KU-GB-2、L13 の他、Cytochrome-C、DEK oncogene、Nuclear Antigen SP100、Sarcolemmal associated protein、KIAA1014 protein であった。また 4 種のグリオーマ非特異抗原 (グリオーマ非特異抗原遺伝子) は、表 4 に示されるように、新規な KU-GB-1 の他、Mitotic centromere associated protein、human S5A、Minichromosome maintenance deficient-3 であり、これらグリオーマ非特異抗原が反応するグリオーマ以外の他の癌患者血清は、KU-GB-1 ではメラノーマと腎細胞癌、Mitotic centromere associated protein では膵癌、human S5a では食道癌、Minichromosome maintenance deficient-3 ではメラノーマの癌患者血清であった。

表 3

抗原 (抗原遺伝子)	グリオーマ患者	健常人	他の脳疾患患者	他の癌患者
KU-GB-2	5/29	0/54	0/8	0/16
L13	2/17	0/16	0/8	0/16
Cytochrome-C	1/17	0/16	0/8	0/16
DEK oncogene	1/17	0/16	0/8	0/16
Nuclear Antigen SP100	1/17	0/16	0/8	0/16
Sarcolemmal associated protein	1/17	0/16	0/8	0/16
KIAA1014 protein	1/17	0/16	0/8	0/16

表 4

抗原(抗原遺伝子)	グリオーマ患者	健常人	他の脳疾患患者	他の癌患者
KU-GB-1	1/29	0/54	0/8	2/16
Mitotic centromere associated protein	2/17	0/16	0/8	1/16
human S5a	3/17	0/26	0/8	1/16
Minichromosome maintenance deficient-3	1/17	0/16	0/4	1/16

10

上記の7種のグリオーマ特異抗原と4種のグリオーマ非特異抗原は、他の脳疾患患者や健常人の血清と抗体反応を示さないことから、グリオーマあるいはグリオーマを含む癌の血清診断薬や治療薬として有用であると考えられる。例えば上記IgG抗体の検出結果から、human S5aに対する抗体反応がグリオーマ患者及び食道癌患者血清において認められ、他の脳疾患患者及び健常人血清に対する反応が見られないため、human S5aはグリオーマを含む癌の血清診断薬や治療薬として有用であると考えられる。なお、このhuman S5aはGenBankに3種類の名前[Human proteasome 26S subunit, non-ATPase 4 (PSMD4): アクセッション番号NM_002810、Antisecretory factory 1: アクセッション番号U24704、26S protease subunit S5a: アクセッション番号U51007]で登録されている。このhuman S5aには神経特異的な発現を示すアイソフォームが1種類存在することが報告(EMBO J. 19, 4144-4153, 2000)されており、このアイソフォームhuman pUb-R5(アクセッション番号AB033605)は、human S5aと同様にグリオーマ抗原である可能性が高い。

20

表2の患者血清を用いることにより単離された8種類の抗原を発現する各クローンを用いて、グリオーマの血清診断への応用を検討するために、グリオーマ患者29人(膠芽腫12人、退形成星細胞腫7人、退形成稀突起星細胞腫4人、星細胞腫4人、稀突起星細胞腫2人)、他の脳疾患患者14人(悪性リンパ腫2人、脳膿瘍1人、くも膜下出血1人、パーキンソン病2人、髄膜腫4人、神経細胞腫1人、頭蓋咽頭腫1人、転移性脳腫瘍2人)、及び健常人37人の100倍に希釈した各血清を用いてスクリーニングを行い、上記と同様にこれら血清中に各単離グリオーマ抗原に対するIgG抗体が検出するかどうかについて調べた。この結果、グリオーマ患者血清とのみ反応を示すか、又は多くのグリオーマ患者血清と反応を示し健常人の血清とはほとんど抗体反応を示さない2種のグリオーマ特異抗原(グリオーマ特異抗原遺伝子)を得ることができた。2種のグリオーマ特異抗原(グリオーマ特異抗原遺伝子)は、表5に示されるように、新規なKU-GB-5及びMutL(E. coli) homolog 1(hMLH1)(GenBankアクセッション番号NM_000249)であることがわかった。上記2種のグリオーマ特異抗原は、グリオーマ患者血清と特異的に、あるいは多くのグリオーマ患者血清と反応することから、グリオーマの血清診断薬や治療薬として有用であると考えられる。

30

40

表 5

遺伝子	GeneBank アクセッション 番号	血清スクリーニング		
		グリオーマ患者	健常人	他の脳疾患患者
KU-GB-5	なし	1/29	0/37	0/14
MutL(E.coli) homolog1 (hMLH1)	NM000249	5/29	1/37	0/14

10

[抗原の塩基配列とアミノ酸配列の決定]

単離されたクローンの塩基配列を、自動DNAシーケンサー (ALF Express; ファーマシアバイオテク社製) を用いて調べた結果、KU-GB-1 は 1120 個のアミノ酸配列 (配列番号 2) をコードする遺伝子を含む全長 3709 bp の塩基配列 (配列番号 1) から構成されていることがわかった。これに対して KU-GB-2 には 4 種類のアイソフォーム (isof orm) が存在することがわかった。すなわち、1154 個のアミノ酸配列 (配列番号 4) をコードする遺伝子を含む全長 3533 bp の塩基配列 (配列番号 3) から構成されている KU-GB-2 a の他、KU-GB-2 b、KU-GB-2 c、及び KU-GB-2 d の 3 種類のアイソフォームが見つかった。KU-GB-2 b の塩基配列及びアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 5 と 6 に、KU-GB-2 c の塩基配列及びアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 7 と 8 に、KU-GB-2 d の塩基配列及びアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 9 と 10 にそれぞれ示す。さらに、KU-GB-5 は 891 個のアミノ酸配列 (配列番号 12) をコードする遺伝子を含む全長 3847 bp の塩基配列 (配列番号 11) から構成されていることがわかった。

20

30

40

50

[グリオーマ抗原の mRNA 発現を検出するためのノーザンプロット法]

正常組織 (脳、心臓、腎臓、脾臓、肝臓、小腸、肺、精巣、胎盤、胃) 由来の RNA、ヒトグリオーマ細胞株 (GI-1、U87-MG、T98G) 及びヒトグリオーマ組織 (GB13、GB17) 由来の RNA、並びに、ヒト悪性黒色腫細胞株 (1362mel、888mel)、肺癌細胞株 (LU99、RERF-LC-MA)、食道癌細胞株 (TE10)、乳癌細胞株 (MDA231)、膵癌細胞株 (PK1)、腎細胞癌細胞株 (RCC6)、膀胱癌細胞株 (BC47)、前立腺癌細胞株 (PC3) 及び白血病細胞株 (HL60、Molt4) の各細胞株由来の RNA を用いて、KU-GB-1 に対するノーザンプロットを行った。RNA (各 11 µg) を、ホルムアミド及びホルムアルデヒドを含むアガロースゲルで電気泳動し、ナイロンメンブランフィルター (Hybond XL, Amersham) に移した。

次に長さ 3709 bp の KU-GB-1 全長を含む遺伝子断片を、High Prime DNA Labeling Kit (Boehringer) を用いて ³²P でラベリングしたプローブとし、Quik Hyb (Stratagene) をハイブリダイゼーションバッファーとして用いてナイロンメンブランフィルターを浸し、68 °C で 30 分間プレハイブリダイゼーションを行った。その後、上記プローブを加えた Quik Hyb 中で 68 °C で 2 時間ハイブリダイゼーションした。次いで、このハイブリダイゼーションしたナイロンメンブランフィルターを洗浄液 I (2 × SSC、0.1% の SDS) で室温で 15 分間 2 回洗浄し、洗浄液 II (0.1 × SSC、0.1% の SDS) で 68 °C で 15 分間 2 回洗浄した。洗浄したナイロンメンブランフィルターを、Molecular Imager (BIO RAD) を用いて放射性シグナルの検出を行った。結果を図 1 に示す。

図 1 に示されているように、KU-GB-1 の正常組織における遺伝子発現は精巣以外に認められず、グリオーマを含む癌細胞株においてのみ高い発現が認められた。これらのことから、KU-GB-1 遺伝子はグリオーマを含む癌の遺伝子診断薬として有用であると考えられる。また前記のように、KU-GB-1 抗原に対する抗体反応がグリオーマ及び

他の癌（悪性黒色腫、腎癌）の患者血清において認められ、他の脳疾患患者や健常人血清に対する抗体反応が認められなかったことから、KU - GB - 1 抗原はグリオーマを含む癌の診断薬や治療薬として有用であると考えられる。なお、精巣における発現については、免疫系から隔離された組織であることから、KU - GB - 1 抗原を実際に免疫療法等に用いる際に精巣の障害が問題となる可能性は殆どないと考えられる。

[グリオーマ抗原の発現を検出するための RT - PCR 法]

次にグリオーマ抗原 KU - GB - 2 遺伝子又は KU - GB - 5 遺伝子の各正常組織、グリオーマ細胞株及び組織並びに他の腫瘍細胞株における発現特異性を RT - PCR 法により調べてみた。脳、心臓、肺、胃、肝臓、脾臓、小腸、腎臓、胎盤、精巣、大腸、筋肉、胎児脳の各正常組織由来の RNA（全てクローンテック社製より購入）、4 種のグリオーマ細胞株（GI - 1、U251、U87MG、T98G）及び 4 種のグリオーマ組織（GB13、GB16、GB17、GB4）由来の RNA、並びに、悪性黒色腫細胞株（SKmel23）、肺癌細胞株（LU99、EBC1）、食道癌細胞株（TE10）、膵癌細胞株（KU7）、乳癌細胞株（MDA231）及び白血病細胞株（Molt4）の各細胞株由来の RNA を、各 5 µg ずつ使用し、トリ骨髄芽球ウイルス逆転写酵素（TAKARA 社製）と、プライマーとしてオリゴ（dT）を用いて、全反応量 200 µl、42 で RT - PCR の鑄型となる cDNA のパネルを作製した。

KU - GB - 2 検出用には、センスプライマーとして（5' - AGAGCGACCTTGAGACCAGAAA - 3' ; 配列番号 15）を、アンチセンスプライマーとして（5' - ACACAAGGCAGGAGATGGAAAGT - 3' ; 配列番号 16）を、KU - GB - 5 検出用には、センスプライマーとして（5' - AAAACTCGCCTTTCTGAACC - 3' ; 配列番号 17）を、アンチセンスプライマーとして（5' - AGCAAAGTAACTGGAGAAGCA - 3' ; 配列番号 18）を、コントロールとしてのアクチン検出用（551bp）には、センスプライマーとして（5' - GTCGACAACGGCTCCGGCATGTGCA - 3' ; 配列番号 19）とアンチセンスプライマー（5' - GGATCTTCATGAGGTAGTCAGTCAG - 3' ; 配列番号 20）を用いた。これらの PCR プライマーを用い、反応酵素に EX Taq（TAKARA 社製）を使用して、サーマルサイクラー（Perkin - Elmer）を用いて、94 で 1 分間熱変性させ、アニーリングの後に 72 で 1 分間（KU - GB - 5 は 30 秒間）伸張反応させるというサイクルで、30 サイクル繰り返し行った。アニーリング温度はプライマーの Tm 値 [KU - GB - 2 は 62、KU - GB - 5 は 60、コントロールとしてのアクチンは 68] に設定し 1 分間（KU - GB - 5 は 30 秒間）行なった。得られた PCR 産物をアガロースゲル電気泳動（2.0%）にかけ、エチジウムブロマイド（EtBr）で染色し、紫外線照射によりバンドを検出した。KU - GB - 2 の RT - PCR の結果を図 2 に、KU - GB - 5 の RT - PCR の結果を図 3 にそれぞれ示す。図 2 に示すように、KU - GB - 2 は、U87 - MG、GI - 1（ヒトグリオーマ細胞株）、GB13、GB17（グリオーマ組織）、SKmel23（悪性黒色腫細胞株）及び精巣において強い発現が認められ、U251（ヒトグリオーマ細胞株）、LU99（肺癌細胞株）、脳、小腸及び胃においては弱い発現が認められた。また、図 2 においては 2 本のバンドが認められるが、前記のように KU - GB - 2 には 4 種類のアイソフォームが存在し、大きいサイズのバンド（レーン上；628bp）が KU - GB - 2 b 及び KU - GB - 2 d の発現を示し、小さいサイズのバンド（レーン下；447bp）が KU - GB - 2 a 及び KU - GB - 2 c の発現を示している。また、図 3 から、KU - GB - 5 は、GI - 1、U251（ヒトグリオーマ細胞株）、GB13、GB17（グリオーマ組織）、精巣において強い発現が見られ、U87MG（ヒトグリオーマ細胞株）、GB16（グリオーマ組織）、脳、肺、脾臓、胎児脳においては弱い発現が認められた。

図 2 及び図 3 に示されているように、KU - GB - 2 及び KU - GB - 5 は、KU - GB - 1 の場合と同様に、精巣以外の正常組織における高い遺伝子発現は認められず、グリオーマや SKmel23（悪性黒色腫細胞株）においてのみ高い遺伝子発現が認められた。また上記のように KU - GB - 2 には 4 種類のアイソフォームが存在するが、これら 4 種

10

20

30

40

50

類のアイソフォームについても個別に R T - P C R 分析を行ったところ、特に K U - G B - 2 a 及び K U - G B - 2 b は神経系に特異的な発現パターンを示すことがわかった。これらのことから、K U - G B - 2 に属する個々の遺伝子もグリオーマを含む癌の遺伝子診断薬として有用であると考えられる。さらに前記のように、K U - G B - 2 抗原に対する抗体反応がグリオーマ患者血清において特異的に認められ、他の癌、他の脳疾患患者及び健常人血清に対する抗体反応が認められなかったことから、K U - G B - 2 抗原はグリオーマの診断薬や治療薬として有用であると考えられる。また、K U - G B - 5 抗原は、グリオーマ患者血清と特異的に反応することから、グリオーマの血清診断薬や治療薬として有用であると考えられる。なお、精巣における発現については、免疫系から隔離された組織であることから、K U - G B - 2 抗原や K U - G B - 5 抗原を実際に免疫療法等に用いる際に精巣の障害が問題となる可能性は殆どないと考えられる。

10

産業上の利用可能性

本発明のグリオーマ抗原及び / 又はグリオーマ抗原遺伝子の調製方法により得られるグリオーマ抗原やグリオーマ抗原遺伝子 D N A は、グリオーマ等の癌に対する治療や診断に有用であり、またグリオーマ発症に関する基礎的知見を得る上でも有用である。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> KEIO UNIVERSITY

<120> Human Brain Tumor Antigens and method for preparation

<130> P00000114

<140>

<141>

<150> JP 2001-001965

<151> 2001-01-09

10

<160> 20

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 3709

<212> DNA

<213> Homo sapiens

20

<220>

<221> CDS

<222> (170)..(3532)

<400> 1

ggcaccgagtc taicacatca ataacattc acigggttct tggttlaagg ggttlgagaa 60

gcttggcacc tcccagcgtt fattattatt tttttctttt gccccgacct ttgcctctg 120

ggccatttgt aatacatatt taatttttag tcacaggaaa taagtaatc atg gtg ctc 178

Met Val Leu

1

30

aac agt ttg gat aag atg att caa ctc cag aaa aac act gcc aac atc 226

Asn Ser Leu Asp Lys Met Ile Gln Leu Gln Lys Asn Thr Ala Asn Ile

5

10

15

agg aat att tgt gtt ttg gct cat gtt gac cat gga aaa act act ctg 274

Arg Asn Ile Cys Val Leu Ala His Val Asp His Gly Lys Thr Thr Leu

20

25

30

35

gct gac tgt ctt ata tct agc aat gga atc atc tcc agc cgc cta gca 322

Ala Asp Cys Leu Ile Ser Ser Asn Gly Ile Ile Ser Ser Arg Leu Ala

40

45

50

40

ggc aag ita agg tac atg gac agc aga gaa gat gaa cag atc cga ggg	370	
Gly Lys Leu Arg Tyr Met Asp Ser Arg Glu Asp Glu Gln Ile Arg Gly		
55 60 65		
atc aci atg aaa tcc agt gcc att tcc cia cat tat gca aca ggt aat	418	
Ile Thr Met Lys Ser Ser Ala Ile Ser Leu His Tyr Ala Thr Gly Asn		
70 75 80		
gag gag tac ctg atc aat ctg ata gac tct cca gga cac gtg gac ttt	466	
Glu Glu Tyr Leu Ile Asn Leu Ile Asp Ser Pro Gly His Val Asp Phe		
85 90 95		10
tcc tca gaa gta tca acc gct gtt cgc att tgt gat gga tgc atc att	514	
Ser Ser Glu Val Ser Thr Ala Val Arg Ile Cys Asp Gly Cys Ile Ile		
100 105 110 115		
gtg gta gat gct gtg gaa gga gtc tgt cca cag aca cag gca gtt ctg	562	
Val Val Asp Ala Val Glu Gly Val Cys Pro Gln Thr Gln Ala Val Leu		
120 125 130		
cga caa gct tgg ctt gaa aac atc cgt ccg gtt ita gtg att aat aag	610	
Arg Gln Ala Trp Leu Glu Asn Ile Arg Pro Val Leu Val Ile Asn Lys		
135 140 145		20
att gat cgc ttg ata gtg gaa ctg aaa ttc acc cca caa gag gcc tat	658	
Ile Asp Arg Leu Ile Val Glu Leu Lys Phe Thr Pro Gln Glu Ala Tyr		
150 155 160		
tct cac ctc aag aat att ita gaa cag att aat gcg ctc aca ggg act	706	
Ser His Leu Lys Asn Ile Leu Glu Gln Ile Asn Ala Leu Thr Gly Thr		
165 170 175		
ctt ttt aci tct aaa gtc cta gaa gaa aga gca gag agg gag act gaa	754	
Leu Phe Thr Ser Lys Val Leu Glu Glu Arg Ala Glu Arg Glu Thr Glu		
180 185 190 195		30
tcc caa gtg aat cca aat tct gaa caa gga gag caa gta tat gac tgg	802	
Ser Gln Val Asn Pro Asn Ser Glu Gln Gly Glu Gln Val Tyr Asp Trp		
200 205 210		
agc act ggc ttg gag gac aca gat gat tet cac ctt tac ttc tct cca	850	
Ser Thr Gly Leu Glu Asp Thr Asp Asp Ser His Leu Tyr Phe Ser Pro		
215 220 225		
gaa cag gga aat gtg gtg ttt acc agt gca ata gat ggg tgg ggc ttt	898	
Glu Gln Gly Asn Val Val Phe Thr Ser Ala Ile Asp Gly Trp Gly Phe		
		40

230	235	240		
gga att gag cac ttc gcc aga atc tac agt caa aaa att ggc atc aaa			946	
Gly Ile Glu His Phe Ala Arg Ile Tyr Ser Gln Lys Ile Gly Ile Lys				
245	250	255		
aag gaa gtt ctt atg aaa acc ttg tgg gga gat tac tat ata aat atg			994	
Lys Glu Val Leu Met Lys Thr Leu Trp Gly Asp Tyr Tyr Ile Asn Met				
260	265	270	275	
aag gct aaa aag atc atg aag ggt gat cag gcc aaa gga aag aaa cct			1042	10
Lys Ala Lys Lys Ile Met Lys Gly Asp Gln Ala Lys Gly Lys Lys Pro				
280	285	290		
tta ttt gta cag ttg atc ctg gaa aat ata tgg agt ttg tat gat gct			1090	
Leu Phe Val Gln Leu Ile Leu Glu Asn Ile Trp Ser Leu Tyr Asp Ala				
295	300	305		
gtt ttg aaa aag gac aaa gac aaa att gal aaa ata gtg act tct tta			1138	
Val Leu Lys Lys Asp Lys Asp Lys Ile Asp Lys Ile Val Thr Ser Leu				
310	315	320		
gga tta aaa att gga gcc cgg gag gca cga cat tca gac cct aaa gtt			1186	20
Gly Leu Lys Ile Gly Ala Arg Glu Ala Arg His Ser Asp Pro Lys Val				
325	330	335		
cag atc aac gcc att tgc agt cag tgg cta ccc ata tcc cat gct gtt			1234	
Gln Ile Asn Ala Ile Cys Ser Gln Trp Leu Pro Ile Ser His Ala Val				
340	345	350	355	
ctt gct atg gtg tgt cag aaa ctt cct agt ccc ctt gat att aca gct			1282	
Leu Ala Met Val Cys Gln Lys Leu Pro Ser Pro Leu Asp Ile Thr Ala				
360	365	370		30
gag aga gtg gag aga ctg atg tgc aca gga ica caa act ttt gac tct			1330	
Glu Arg Val Glu Arg Leu Met Cys Thr Gly Ser Gln Thr Phe Asp Ser				
375	380	385		
ttt cca cca gaa act caa gca ctg aaa gca gct ttt atg aaa tgt gga			1378	
Phe Pro Pro Glu Thr Gln Ala Leu Lys Ala Ala Phe Met Lys Cys Gly				
390	395	400		
agi gag gac act gct cca gtt att ata ttt gtt icc aaa atg ttt gca			1426	
Ser Glu Asp Thr Ala Pro Val Ile Ile Phe Val Ser Lys Met Phe Ala				
405	410	415		40
gtt gat gct aag gcc ttg cct cag aat aag cca agg cct ctc act caa			1474	

Val Asp Ala Lys Ala Leu Pro Gln Asn Lys Pro Arg Pro Leu Thr Gln		
420	425	430 435
gaa gaa att gct cag aga cgt gag cgt gca aga caa agg cai gca gag		1522
Glu Glu Ile Ala Gln Arg Arg Glu Arg Ala Arg Gln Arg His Ala Glu	440	445 450
aag ctt gca gca gca cag gga cag gca ccc ttg gag ccc acc caa gat		1570
Lys Leu Ala Ala Ala Gln Gly Gln Ala Pro Leu Glu Pro Thr Gln Asp	455	460 465
ggg agt gcc att gaa aca tgt cca aaa gga gac gag cca aga ggt gac		1618
Gly Ser Ala Ile Glu Thr Cys Pro Lys Gly Asp Glu Pro Arg Gly Asp	470	475 480
gag caa cag gtg gaa agt atg acc cct aaa cct gtg ctc cag gaa gaa		1666
Glu Gln Gln Val Glu Ser Met Thr Pro Lys Pro Val Leu Gln Glu Glu	485	490 495
aac aac caa gag tct ttt att gca ttt gct egg gtg ttc agt ggt gtg		1714
Asn Asn Gln Glu Ser Phe Ile Ala Phe Ala Arg Val Phe Ser Gly Val	500	505 510 515
gct cga aga gga aag aaa att ttt gtc ttg ggg ccc aaa tac agt cct		1762
Ala Arg Arg Gly Lys Lys Ile Phe Val Leu Gly Pro Lys Tyr Ser Pro	520	525 530
ctt gag ttt tta cga agg gta cca tta ggc ttc tca gct cca cca gat		1810
Leu Glu Phe Leu Arg Arg Val Pro Leu Gly Phe Ser Ala Pro Pro Asp	535	540 545
ggc ctc ccc caa gtc ccc cac atg gca tac tgt gct ctg gaa aac ctg		1858
Gly Leu Pro Gln Val Pro His Met Ala Tyr Cys Ala Leu Glu Asn Leu	550	555 560
tat ctt ctg atg gga agg gaa ctg gaa tat cta gag gag gta cct cca		1906
Tyr Leu Leu Met Gly Arg Glu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Val Pro Pro	565	570 575
gga aat gtg cta gga ata gga ggc ctt caa gat ttt gtg ctg aaa tct		1954
Gly Asn Val Leu Gly Ile Gly Gly Leu Gln Asp Phe Val Leu Lys Ser	580	585 590 595
gca aca ctg tgt agc ctg ccaicc tgc cca cca ttt ata cca ctc aac		2002
Ala Thr Leu Cys Ser Leu Pro Ser Cys Pro Pro Phe Ile Pro Leu Asn	600	605 610

10

20

30

40

ttc gaa gcc act cct att gtg aga gtt gct gtt gaa cca aaa cat cca	2050	
Phe Glu Ala Thr Pro Ile Val Arg Val Ala Val Glu Pro Lys His Pro		
615 620 625		
agt gaa atg cct cag ctc gla aaa gga atg aaa ctg tta aac cag gct	2098	
Ser Glu Met Pro Gln Leu Val Lys Gly Met Lys Leu Leu Asn Gln Ala		
630 635 640		
gat ccc tgt gtc cag att ita att cag gaa acg gga gag cac gtt tta	2146	
Asp Pro Cys Val Gln Ile Leu Ile Gln Glu Thr Gly Glu His Val Leu		
645 650 655		10
gtc aca gca gga gaa gtc cac ctt cag cga tgc ctg gat gac tia aaa	2194	
Val Thr Ala Gly Glu Val His Leu Gln Arg Cys Leu Asp Asp Leu Lys		
660 665 670 675		
gaa agg ttt gca aag att cat atc agt gla tct gaa cct att att cca	2242	
Glu Arg Phe Ala Lys Ile His Ile Ser Val Ser Glu Pro Ile Ile Pro		
680 685 690		
ttc aga gaa aca atc aca aaa ccc cca aaa gtt gac atg gtc aat gaa	2290	
Phe Arg Glu Thr Ile Thr Lys Pro Pro Lys Val Asp Met Val Asn Glu		
695 700 705		20
gaa ata ggc aaa cag caa aaa gtt gca gtc ata cac caa atg aaa gaa	2338	
Glu Ile Gly Lys Gln Gln Lys Val Ala Val Ile His Gln Met Lys Glu		
710 715 720		
gat caa agc aaa atc cct gaa gga atc caa gtt gac tct gac ggg cta	2386	
Asp Gln Ser Lys Ile Pro Glu Gly Ile Gln Val Asp Ser Asp Gly Leu		
725 730 735		
atc acc ata aca act ccc aat aaa ctt gcc acg ctc agt gtt cga gcc	2434	
Ile Thr Ile Thr Thr Pro Asn Lys Leu Ala Thr Leu Ser Val Arg Ala		
740 745 750 755		30
atg ccc ctt cca gaa gaa gtc acc cag att ctg gaa gaa aat agt gat	2482	
Met Pro Leu Pro Glu Glu Val Thr Gln Ile Leu Glu Glu Asn Ser Asp		
760 765 770		
ttg att cgt tct atg gag cag ttg aca tcc tct ttg aal gag ggt gaa	2530	
Leu Ile Arg Ser Met Glu Gln Leu Thr Ser Ser Leu Asn Glu Gly Glu		
775 780 785		
aat act cac atg att cat cag aag acc caa gag aaa att tgg gaa ttc	2578	
Asn Thr His Met Ile His Gln Lys Thr Gln Glu Lys Ile Trp Glu Phe		
790 795 800		40

aaa gga aaa ctg gag caa cac cta aca ggg aga aga tgg agg aac att	2626	
Lys Gly Lys Leu Glu Gln His Leu Thr Gly Arg Arg Trp Arg Asn Ile		
805	810	815
gll gac caa atc tgg tca ttt ggc cca aga aaa tgt ggg ccc aac ata	2674	
Val Asp Gln Ile Trp Ser Phe Gly Pro Arg Lys Cys Gly Pro Asn Ile		
820	825	830 835
cta gtc aat aaa agt gaa gat ttt cag aac tca gta tgg aca ggt cca	2722	
Leu Val Asn Lys Ser Glu Asp Phe Gln Asn Ser Val Trp Thr Gly Pro		
	840	845 850
gct gac aaa gct tca aaa gaa gcc agt aga tac cga gat ttg ggc aat	2770	
Ala Asp Lys Ala Ser Lys Glu Ala Ser Arg Tyr Arg Asp Leu Gly Asn		
	855	860 865
agc att gtg agt ggc ttc caa cta gca acc ctc tct ggc ccc atg tgt	2818	
Ser Ile Val Ser Gly Phe Gln Leu Ala Thr Leu Ser Gly Pro Met Cys		
	870	875 880
gag gag cct ctc atg ggt gtc tgt ttt gtt ctg gaa aaa tgg gac cta	2866	
Glu Glu Pro Leu Met Gly Val Cys Phe Val Leu Glu Lys Trp Asp Leu		
	885	890 895
agt aaa ttt gag gaa caa gga gca agt gat ctg gca aaa gag gga cag	2914	
Ser Lys Phe Glu Glu Gln Gly Ala Ser Asp Leu Ala Lys Glu Gly Gln		
900	905	910 915
gag gaa aat gaa acc tgt tct ggt gga aat gaa aac caa gag cta caa	2962	
Glu Glu Asn Glu Thr Cys Ser Gly Gly Asn Glu Asn Gln Glu Leu Gln		
	920	925 930
gat ggc tgc tct gag gcc ttt gag aag agg aca tca cag aaa gga gaa	3010	
Asp Gly Cys Ser Glu Ala Phe Glu Lys Arg Thr Ser Gln Lys Gly Glu		
	935	940 945
tct cca ctc act gac tgc tat gga cct ttc tca gga cag cta att gcc	3058	
Ser Pro Leu Thr Asp Cys Tyr Gly Pro Phe Ser Gly Gln Leu Ile Ala		
	950	955 960
acc atg aaa gaa gca tgt cgc tat gca ctg caa gtg aaa cct cag cgc	3106	
Thr Met Lys Glu Ala Cys Arg Tyr Ala Leu Gln Val Lys Pro Gln Arg		
	965	970 975
ctg atg gca gct atg tac aca tgt gac atc atg gcc act ggt gat gtt	3154	
Leu Met Ala Ala Met Tyr Thr Cys Asp Ile Met Ala Thr Gly Asp Val		

10

20

30

40

980	985	990	995	
ctc ggt cga gtc tat gct gtc tlg tca aag aga gaa ggt cgg gla cti				3202
Leu Gly Arg Val Tyr Ala Val Leu Ser Lys Arg Glu Gly Arg Val Leu				
	1000	1005	1010	
caa gaa gaa atg aaa gaa ggg aca gac atg ttc atc atc aag gct gtg				3250
Gln Glu Glu Met Lys Glu Gly Thr Asp Met Phe Ile Ile Lys Ala Val				
	1015	1020	1025	
ctg cct gtt gct gaa agc ttt ggt ttt gct gat gaa atc agg aag agg				3298
Leu Pro Val Ala Glu Ser Phe Gly Phe Ala Asp Glu Ile Arg Lys Arg				
	1030	1035	1040	10
aca agt ggc ctg gcc agc cca caa cta gla ttc agc cat tgg gag atc				3346
Thr Ser Gly Leu Ala Ser Pro Gln Leu Val Phe Ser His Trp Glu Ile				
	1045	1050	1055	
att ccc agt gac ccc ttc tgg gtg cca act act gag gag gaa tac ttg				3394
Ile Pro Ser Asp Pro Phe Trp Val Pro Thr Thr Glu Glu Glu Tyr Leu				
	1060	1065	1070	1075
cac ttt ggg gag aag gct gac tct gag aac caa gcc cgg aag tac atg				3442
His Phe Gly Glu Lys Ala Asp Ser Glu Asn Gln Ala Arg Lys Tyr Met				
	1080	1085	1090	20
aac gca gta cga aag cgg aag ggg cti tal gtg gaa gaa aag att gtg				3490
Asn Ala Val Arg Lys Arg Lys Gly Leu Tyr Val Glu Glu Lys Ile Val				
	1095	1100	1105	
gag cat gca gaa aag cag agg aca ctc agc aaa aat aag tag				3532
Glu His Ala Glu Lys Gln Arg Thr Leu Ser Lys Asn Lys				
	1110	1115	1120	30
clacctacia ctggiggatt cttttccitta tagtgaattt aaaagiatca tcaagggttt				3592
aalattggga aaatttcitt ttgccacatt atctctgttt attcacitc aataaagitt				3652
alccataiaa atattttaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa				3709

<210> 2

<211> 1120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

<210> 3
 <211> 3533
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (14)..(3478)

<400> 3

ggcagagcg gtc atg gag gcg ggc gcc gga gcc ggc gcg gga gcc gcg	49	
Met Glu Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Ala		10
1 5 10		
ggc tgg agc tgc ccg ggc cca gga ccc aca gtg acc act cta ggc tcc	97	
Gly Trp Ser Cys Pro Gly Pro Gly Pro Thr Val Thr Thr Leu Gly Ser		
15 20 25		
tat gag gct tcc gag ggc tgt gag agg aag aag ggc caa cgc tgg ggg	145	
Tyr Glu Ala Ser Glu Gly Cys Glu Arg Lys Lys Gly Gln Arg Trp Gly		
30 35 40		
tcc ctc gaa cga cgg ggg atg caa gct atg gag ggg gag gtg tta ctc	193	20
Ser Leu Glu Arg Arg Gly Met Gln Ala Met Glu Gly Glu Val Leu Leu		
45 50 55 60		
cca gct ctc tat gag gag gaa gag gaa gag gaa gag gag gaa gaa gag	241	
Pro Ala Leu Tyr Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu		
65 70 75		
gtg gaa gaa gaa gaa gaa caa gig cag aaa ggt ggc agt gtt ggc tct	289	
Val Glu Glu Glu Glu Glu Gln Val Gln Lys Gly Gly Ser Val Gly Ser		
80 85 90		30
ctg tca gtc aac aag cac cgg gga ctg agc ctc acg gag aca gag ctg	337	
Leu Ser Val Asn Lys His Arg Gly Leu Ser Leu Thr Glu Thr Glu Leu		
95 100 105		
gag gag ctg cgg gct cag gtg ctg cag ctg gtg gca gaa ctg gag gag	385	
Glu Glu Leu Arg Ala Gln Val Leu Gln Leu Val Ala Glu Leu Glu Glu		
110 115 120		
acc cgg gaa ctg gca ggg cag cat gag gat gac tcc ttg gag cta cag	433	
Thr Arg Glu Leu Ala Gly Gln His Glu Asp Asp Ser Leu Glu Leu Gln		
125 130 135 140		40

ggg ctc ctg gag gat gaa cgg cta gcc agc gcc cag cag gca gag gtg	481	
Gly Leu Leu Glu Asp Glu Arg Leu Ala Ser Ala Gln Gln Ala Glu Val		
145 150 155		
ttc acc aag cag atc cag cag ctc caa ggt gag ctg cgt tct cta cgg	529	
Phe Thr Lys Gln Ile Gln Gln Leu Gln Gly Glu Leu Arg Ser Leu Arg		
160 165 170		
gag gag att tcc ctg ita gag cat gag aaa gaa agc gaa ctt aag gaa	577	
Glu Glu Ile Ser Leu Leu Glu His Glu Lys Glu Ser Glu Leu Lys Glu		
175 180 185		10
ata gaa cag gaa ttg cat ttg gcc cag gct gag atc cag agt ctg cgg	625	
Ile Glu Gln Glu Leu His Leu Ala Gln Ala Glu Ile Gln Ser Leu Arg		
190 195 200		
caa gca gca gag gat tcc gca act gaa cat gag agt gac ata gca tcc	673	
Gln Ala Ala Glu Asp Ser Ala Thr Glu His Glu Ser Asp Ile Ala Ser		
205 210 215 220		
ctg cag gag gat ctc tgc cgg atg cag aat gaa ctt gaa gac atg gaa	721	
Leu Gln Glu Asp Leu Cys Arg Met Gln Asn Glu Leu Glu Asp Met Glu		
225 230 235		20
cgc att cgg gga gat tat gag atg gag atc gcc tcc ctc cgt gca gaa	769	
Arg Ile Arg Gly Asp Tyr Glu Met Glu Ile Ala Ser Leu Arg Ala Glu		
240 245 250		
atg gaa atg aag agc tct gaa cca tcc ggt agt tia ggt ctc tca gat	817	
Met Glu Met Lys Ser Ser Glu Pro Ser Gly Ser Leu Gly Leu Ser Asp		
255 260 265		
iac tct ggg tta caa gaa gaa ctg cag gag ctg cgg gaa cgc tac cat	865	
Tyr Ser Gly Leu Gln Glu Glu Leu Gln Glu Leu Arg Glu Arg Tyr His		
270 275 280		30
ttc ctg aat gag gaa tac cgg gcc ctg cag gag agc aac agc agc ctc	913	
Phe Leu Asn Glu Glu Tyr Arg Ala Leu Gln Glu Ser Asn Ser Ser Leu		
285 290 295 300		
acg ggg cag ctt gca gat ctg gag agt gag agg aca cag aga gca aca	961	
Thr Gly Gln Leu Ala Asp Leu Glu Ser Glu Arg Thr Gln Arg Ala Thr		
305 310 315		
gag aga tgg ctg cag tcc caa aca ctg agt atg acg tca gca gag tct	1009	
Glu Arg Trp Leu Gln Ser Gln Thr Leu Ser Met Thr Ser Ala Glu Ser		
		40

320	325	330		
cag act ica gaa atg gat ttc tta gag cct gat cct gaa atg cag ttg			1057	
Gln Thr Ser Glu Met Asp Phe Leu Glu Pro Asp Pro Glu Met Gln Leu				
335	340	345		
tta cgg cag cag cta cgg gat gct gaa gag cag atg cat ggc atg aag			1105	
Leu Arg Gln Gln Leu Arg Asp Ala Glu Glu Gln Met His Gly Met Lys				
350	355	360		
aac aag tgt cag gaa ttg tgt tgt gag ttg gaa gag cta cag cat cat			1153	10
Asn Lys Cys Gln Glu Leu Cys Cys Glu Leu Glu Glu Leu Gln His His				
365	370	375	380	
cgc cag gtc agt gag gag gag cag agg cgg ctg cag agg gag ctc aag			1201	
Arg Gln Val Ser Glu Glu Glu Gln Arg Arg Leu Gln Arg Glu Leu Lys				
385	390	395		
tgt gct cag aat gag gtg ctt cgg ttt cag acc tcc cac agt gtc acc			1249	
Cys Ala Gln Asn Glu Val Leu Arg Phe Gln Thr Ser His Ser Val Thr				
400	405	410		
cag gag ita ctg tgc cgg ctg cag aag ctg cac ctc cag cac cag aac			1297	20
Gln Glu Leu Leu Cys Arg Leu Gln Lys Leu His Leu Gln His Gln Asn				
415	420	425		
gtc aca tgt gag aag gaa aag ctg ctg gaa cgg cag cag cag ctg cag			1345	
Val Thr Cys Glu Lys Glu Lys Leu Leu Glu Arg Gln Gln Gln Leu Gln				
430	435	440		
gag gag ctg cag tgc cat gag gca gag ctg cag cac ctc agg gat acg			1393	
Glu Glu Leu Gln Cys His Glu Ala Glu Leu Gln His Leu Arg Asp Thr				
445	450	455	460	30
gtg gcc tcc ttc aaa gag agc aat gag aag gac aca gag acg cac gct			1441	
Val Ala Ser Phe Lys Glu Ser Asn Glu Lys Asp Thr Glu Thr His Ala				
465	470	475		
cag ctt cag gag atg aag cag ctg tac cag gcc agc aag gac gag ctg			1489	
Gln Leu Gln Glu Met Lys Gln Leu Tyr Gln Ala Ser Lys Asp Glu Leu				
480	485	490		
gag cgg cag aag cac atg tat gac cag ctg gag cag gac ctc ctg ctc			1537	
Glu Arg Gln Lys His Met Tyr Asp Gln Leu Glu Gln Asp Leu Leu Leu				
495	500	505		40
lgc cag ctg gag ctg aaa gag ctc aag gcc tcc cac ccc att ccg gag			1585	

caa gag caa ggg agg ctc cta gag gag cgg aag agg ctg cag gca gac	2161	
Gln Glu Gln Gly Arg Leu Leu Glu Glu Arg Lys Arg Leu Gln Ala Asp		
705 710 715		
lig cag ctc tgc ctg gaa gaa atg cag ctg ctt caa gtc cag tcc cct	2209	
Leu Gln Leu Cys Leu Glu Glu Met Gln Leu Leu Gln Val Gln Ser Pro		
720 725 730		
tct ata aaa atg agc ctt gag tcc tac ggg aag agc tat ggt agc atg	2257	
Ser Ile Lys Met Ser Leu Glu Ser Tyr Gly Lys Ser Tyr Gly Ser Met		
735 740 745		10
gtc ccc agc aat gag aac tgt cgc aag act tat gat acc act gtg gat	2305	
Val Pro Ser Asn Glu Asn Cys Arg Lys Thr Tyr Asp Thr Thr Val Asp		
750 755 760		
gac aat gag agc tat tac aag agt tac acc agc acc cag acc agc agc	2353	
Asp Asn Glu Ser Tyr Tyr Lys Ser Tyr Thr Ser Thr Gln Thr Ser Ser		
765 770 775 780		
aag agc ttt ctc aag agc tat gac agc agc acc agt gcc agt gag gcc	2401	
Lys Ser Phe Leu Lys Ser Tyr Asp Ser Ser Thr Ser Ala Ser Glu Ala		
785 790 795		20
tal ggg aag agt tac tgc act acc agc aac agc agc att acc tat aag	2449	
Tyr Gly Lys Ser Tyr Cys Thr Thr Ser Asn Ser Ser Ile Thr Tyr Lys		
800 805 810		
aag agt tac ggc agc acc agt agc tct gac acc tgc cag aag agt ttt	2497	
Lys Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Ser Ser Asp Thr Cys Gln Lys Ser Phe		
815 820 825		
gtc agc agc tgc act gac gag gaa cct gct gag cct gaa gac atg gag	2545	
Val Ser Ser Cys Thr Asp Glu Glu Pro Ala Glu Pro Glu Asp Met Glu		
830 835 840		30
cgc ttt gag gaa atg gtt gtg aaa gtg ctg atc aag ctg cag gcg gtg	2593	
Arg Phe Glu Glu Met Val Val Lys Val Leu Ile Lys Leu Gln Ala Val		
845 850 855 860		
cag gcc atg tac cag ata agc cag gag gaa cac agc cag ctg caa gag	2641	
Gln Ala Met Tyr Gln Ile Ser Gln Glu Glu His Ser Gln Leu Gln Glu		
865 870 875		
cag atg gaa aag tta ctg gcc aag cag aaa gac ctg aag gaa gag ctg	2689	
Gln Met Glu Lys Leu Leu Ala Lys Gln Lys Asp Leu Lys Glu Glu Leu		
880 885 890		40

gat gcc tgi gaa agg gag ttc aag gag tgc atg gaa tgc ctt gaa aag	2737	
Asp Ala Cys Glu Arg Glu Phe Lys Glu Cys Met Glu Cys Leu Glu Lys		
895 900 905		
ccc atg gcc ccc cag aac gac aag aat gag atc aaa gaa ctg cag acc	2785	
Pro Met Ala Pro Gln Asn Asp Lys Asn Glu Ile Lys Glu Leu Gln Thr		
910 915 920		
aag ctg cgg gag ctg cag ctg caa tac cag gct agc atg gat gag cag	2833	
Lys Leu Arg Glu Leu Gln Leu Gln Tyr Gln Ala Ser Met Asp Glu Gln		
925 930 935 940		10
ggg cag ctt ctg gta gig cag gag cag ctg gag ggg cag ctg cag tgc	2881	
Gly Gln Leu Leu Val Val Gln Glu Gln Leu Glu Gly Gln Leu Gln Cys		
945 950 955		
tgc cag gag gag ctg cgc cag ctg agg gag aag agg cct tct gtt gtc	2929	
Cys Gln Glu Glu Leu Arg Gln Leu Arg Glu Lys Arg Pro Ser Val Val		
960 965 970		
aaa gaa gcc cgg ggg aag aat gct aat aag aac atg aac aag aat gcc	2977	
Lys Glu Ala Arg Gly Lys Asn Ala Asn Lys Asn Met Asn Lys Asn Ala		
975 980 985		20
aat ggg gtt aaa atg aaa aag gtg acc aag cca tgc tgc gat act tct	3025	
Asn Gly Val Lys Met Lys Lys Val Thr Lys Pro Cys Ser Asp Thr Ser		
990 995 1000		
gag agc gac ctt gag acc aga aag aag atc agg agg aaa atg aag agg	3073	
Glu Ser Asp Leu Glu Thr Arg Lys Lys Ile Arg Arg Lys Met Lys Arg		
1005 1010 1015 1020		
aca aag agg aag agg aga agg aag aag aca gtg aag agg agg aag atg	3121	
Thr Lys Arg Lys Arg Arg Arg Lys Lys Thr Val Lys Arg Arg Lys Met		
1025 1030 1035		30
acg ccg act ctt ccc ttg aaa gtc ccg aag aaa ata acc ccc tca gac	3169	
Thr Pro Thr Leu Pro Leu Lys Val Pro Lys Lys Ile Thr Pro Ser Asp		
1040 1045 1050		
ttt ccg aga gca aaa aga aca tgt ttg ggt tgt gga agc cta tgg tat	3217	
Phe Pro Arg Ala Lys Arg Thr Cys Leu Gly Cys Gly Ser Leu Trp Tyr		
1055 1060 1065		
ict tgg cta ttg cag ctg tgg ctg tgt atg tgt tac cca aca tgc gac	3265	
Ser Trp Leu Leu Gln Leu Trp Leu Cys Met Cys Tyr Pro Thr Cys Asp		
		40

1070	1075	1080		
agc agg agt cag agt tct gcc tca tgg agt gat ggc aga cct tgg cca			3313	
Ser Arg Ser Gln Ser Ser Ala Ser Trp Ser Asp Gly Arg Pro Trp Pro				
1085	1090	1095	1100	
gcg cga ggg cag atc ccc agt ggc cac cac cct cag ctt tgg gca gga			3361	
Ala Arg Gly Gln Ile Pro Ser Gly His His Pro Gln Leu Trp Ala Gly				
	1105	1110	1115	
cac act gig cca gaa ccc tcc cca tat gtt cca tgt gtc ccc atc tcc			3409	10
His Thr Val Pro Glu Pro Ser Pro Tyr Val Pro Cys Val Pro Ile Ser				
	1120	1125	1130	
tca gcc tca gtc acc cag gct gaa aag gct igt ggg gag cgg ctg act			3457	
Ser Ala Ser Val Thr Gln Ala Glu Lys Ala Cys Gly Glu Arg Leu Thr				
	1135	1140	1145	
tcc atc tcc tgc ctt gig taa gaaccitgagt tccitgtaat taaatatcaa			3508	
Ser Ile Ser Cys Leu Val				
	1150	1155		
ctgaattaaa aaaaaaaaaa aaaaa			3533	20

<210> 4

<211> 1154

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

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

Ala Gly Gln His Glu Asp Asp Ser Leu Glu Leu Gln Gly Leu Leu Glu	
130	135 140
Asp Glu Arg Leu Ala Ser Ala Gln Gln Ala Glu Val Phe Thr Lys Gln	
145	150 155 160
Ile Gln Gln Leu Gln Gly Glu Leu Arg Ser Leu Arg Glu Glu Ile Ser	
165	170 175
Leu Leu Glu His Glu Lys Glu Ser Glu Leu Lys Glu Ile Glu Gln Glu	
180	185 190
Leu His Leu Ala Gln Ala Glu Ile Gln Ser Leu Arg Gln Ala Ala Glu	
195	200 205
Asp Ser Ala Thr Glu His Glu Ser Asp Ile Ala Ser Leu Gln Glu Asp	10
210	215 220
Leu Cys Arg Met Gln Asn Glu Leu Glu Asp Met Glu Arg Ile Arg Gly	
225	230 235 240
Asp Tyr Glu Met Glu Ile Ala Ser Leu Arg Ala Glu Met Glu Met Lys	
245	250 255
Ser Ser Glu Pro Ser Gly Ser Leu Gly Leu Ser Asp Tyr Ser Gly Leu	
260	265 270
Gln Glu Glu Leu Gln Glu Leu Arg Glu Arg Tyr His Phe Leu Asn Glu	
275	280 285
Glu Tyr Arg Ala Leu Gln Glu Ser Asn Ser Ser Leu Thr Gly Gln Leu	
290	295 300
Ala Asp Leu Glu Ser Glu Arg Thr Gln Arg Ala Thr Glu Arg Trp Leu	20
305	310 315 320
Gln Ser Gln Thr Leu Ser Met Thr Ser Ala Glu Ser Gln Thr Ser Glu	
325	330 335
Met Asp Phe Leu Glu Pro Asp Pro Glu Met Gln Leu Leu Arg Gln Gln	
340	345 350
Leu Arg Asp Ala Glu Glu Gln Met His Gly Met Lys Asn Lys Cys Gln	
355	360 365
Glu Leu Cys Cys Glu Leu Glu Glu Leu Gln His His Arg Gln Val Ser	
370	375 380
Glu Glu Glu Gln Arg Arg Leu Gln Arg Glu Leu Lys Cys Ala Gln Asn	
385	390 395 400
Glu Val Leu Arg Phe Gln Thr Ser His Ser Val Thr Gln Glu Leu Leu	
405	410 415
Cys Arg Leu Gln Lys Leu His Leu Gln His Gln Asn Val Thr Cys Glu	
420	425 430
Lys Glu Lys Leu Leu Glu Arg Gln Gln Gln Leu Gln Glu Glu Leu Gln	
435	440 445
Cys His Glu Ala Glu Leu Gln His Leu Arg Asp Thr Val Ala Ser Phe	
450	455 460
Lys Glu Ser Asn Glu Lys Asp Thr Glu Thr His Ala Gln Leu Gln Glu	
465	470 475 480
Met Lys Gln Leu Tyr Gln Ala Ser Lys Asp Glu Leu Glu Arg Gln Lys	
485	490 495
His Met Tyr Asp Gln Leu Glu Gln Asp Leu Leu Leu Cys Gln Leu Glu	40

500 505 510
 Leu Lys Glu Leu Lys Ala Ser His Pro Ile Pro Glu Asp Lys Gly Lys
 515 520 525
 Cys Ala Asn Lys Cys Asp Thr Leu Leu Ser Arg Leu Thr Glu Leu Gln
 530 535 540
 Glu Lys Tyr Lys Ala Ser Gln Lys Glu Met Gly Gln Leu Gln Met Glu
 545 550 555 560
 Gln Cys Glu Leu Leu Glu Asp Gln Arg Arg Met Gln Glu Glu Gln Gly
 565 570 575
 Gln Leu Gln Glu Glu Leu His Arg Leu Thr Leu Pro Leu Pro Lys Ser
 580 585 590
 Gly Leu Leu Leu Lys Ser Gln Glu Leu Leu Thr Lys Leu Glu Asp Leu
 595 600 605
 Cys Glu Leu Gln Leu Leu Tyr Gln Gly Met Gln Glu Glu Gln Lys Lys
 610 615 620
 Leu Ile Gln Asn Gln Asp Cys Val Leu Lys Glu Gln Leu Glu Ile His
 625 630 635 640
 Glu Glu Leu Arg Arg Phe Lys Glu Ser His Phe Gln Glu Val Leu Glu
 645 650 655
 Asn Pro Asp Asp Ser Lys Leu Ala Lys Ser Ser Lys Cys Asn Arg Asn
 660 665 670
 Lys Gln Ser Lys Leu Leu Met Glu Gln Met Gln Ala Leu Gln Val Met
 675 680 685
 Tyr Asp Ala Gly Gln Ala Lys Gln Glu Leu Leu Gln Gln Glu Gln Gly
 690 695 700
 Arg Leu Leu Glu Glu Arg Lys Arg Leu Gln Ala Asp Leu Gln Leu Cys
 705 710 715 720
 Leu Glu Glu Met Gln Leu Leu Gln Val Gln Ser Pro Ser Ile Lys Met
 725 730 735
 Ser Leu Glu Ser Tyr Gly Lys Ser Tyr Gly Ser Met Val Pro Ser Asn
 740 745 750
 Glu Asn Cys Arg Lys Thr Tyr Asp Thr Thr Val Asp Asp Asn Glu Ser
 755 760 765
 Tyr Tyr Lys Ser Tyr Thr Ser Thr Gln Thr Ser Ser Lys Ser Phe Leu
 770 775 780
 Lys Ser Tyr Asp Ser Ser Thr Ser Ala Ser Glu Ala Tyr Gly Lys Ser
 785 790 795 800
 Tyr Cys Thr Thr Ser Asn Ser Ser Ile Thr Tyr Lys Lys Ser Tyr Gly
 805 810 815
 Ser Thr Ser Ser Ser Asp Thr Cys Gln Lys Ser Phe Val Ser Ser Cys
 820 825 830
 Thr Asp Glu Glu Pro Ala Glu Pro Glu Asp Met Glu Arg Phe Glu Glu
 835 840 845
 Met Val Val Lys Val Leu Ile Lys Leu Gln Ala Val Gln Ala Met Tyr
 850 855 860
 Gln Ile Ser Gln Glu Glu His Ser Gln Leu Gln Glu Gln Met Glu Lys
 865 870 875 880

10

20

30

40

<400> 5
 ggcacgagcg gtc atg gag gcg ggc gcc gga gcc ggc gcg gga gcc gcg 49
 Met Glu Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Ala
 1 5 10

 ggc lgg agc igc ccg ggc cca gga ccc aca glg acc act cta ggc tcc 97
 Gly Trp Ser Cys Pro Gly Pro Gly Pro Thr Val Thr Thr Leu Gly Ser
 15 20 25

 tat gag gct tcc gag ggc tgt gag agg aag aag ggc caa cgc tgg ggc 145
 Tyr Glu Ala Ser Glu Gly Cys Glu Arg Lys Lys Gly Gln Arg Trp Gly 10
 30 35 40

 tcc ctg gaa cga cgg ggg atg caa gct atg gag ggg gag glg tta ctc 193
 Ser Leu Glu Arg Arg Gly Met Gln Ala Met Glu Gly Glu Val Leu Leu
 45 50 55 60

 cca gct ctc tat gag gag gaa gag gaa gag gaa gag gaa gaa gag 241
 Pro Ala Leu Tyr Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu
 65 70 75

 gig gaa gaa gaa gaa gaa caa gig cag aaa ggt ggc agt gtt ggc tct 289
 Val Glu Glu Glu Glu Glu Gln Val Gln Lys Gly Gly Ser Val Gly Ser 20
 80 85 90

 ctg tca gtc aac aag cac cgg gga cig agc ctc acg gag aca gag cig 337
 Leu Ser Val Asn Lys His Arg Gly Leu Ser Leu Thr Glu Thr Glu Leu
 95 100 105

 gag gag ctg cgg gct cag gig cig cag ctg gig gca gaa ctg gag gag 385
 Glu Glu Leu Arg Ala Gln Val Leu Gln Leu Val Ala Glu Leu Glu Glu
 110 115 120

 acc cgg gaa ctg gca ggg cag cat gag gat gac tcc ttg gag cta cag 433 30
 Thr Arg Glu Leu Ala Gly Gln His Glu Asp Asp Ser Leu Glu Leu Gln
 125 130 135 140

 ggg ctc ctg gag gat gaa cgg cta gcc agc gcc cag cag gca gag gtg 481
 Gly Leu Leu Glu Asp Glu Arg Leu Ala Ser Ala Gln Gln Ala Glu Val
 145 150 155

 ttc acc aag cag atc cag cag ctc caa ggt gag ctg cgl tct cta cgg 529
 Phe Thr Lys Gln Ile Gln Gln Leu Gln Gly Glu Leu Arg Ser Leu Arg
 160 165 170

 gag gag att tcc ctg tta gag cat gag aaa gaa agc gaa ctt aag gaa 577
 Glu Glu Ile Ser Leu Leu Glu His Glu Lys Glu Ser Glu Leu Lys Glu 40

175	180	185		
ata gaa cag gaa ttg cat ttg gcc cag gci gag atc cag agt ctg cgg Ile Glu Gln Glu Leu His Leu Ala Gln Ala Glu Ile Gln Ser Leu Arg 190	195	200	625	
caa gca gca gag gat tcc gca act gaa cat gag agt gac aia gca tcc Gln Ala Ala Glu Asp Ser Ala Thr Glu His Glu Ser Asp Ile Ala Ser 205	210	215	673	
ctg cag gag gat ctc tgc cgg atg cag aat gaa ctt gaa gac atg gaa Leu Gln Glu Asp Leu Cys Arg Met Gln Asn Glu Leu Glu Asp Met Glu 225	230	235	721	10
cgc att cgg gga gat tat gag atg gag atc gcc tcc ctc cgt gca gaa Arg Ile Arg Gly Asp Tyr Glu Met Glu Ile Ala Ser Leu Arg Ala Glu 240	245	250	769	
atg gaa atg aag agc tct gaa cca tcc ggt agt tta ggt ctc tca gat Met Glu Met Lys Ser Ser Glu Pro Ser Gly Ser Leu Gly Leu Ser Asp 255	260	265	817	
tac tct ggg tta caa gaa gaa ctg cag gag ctg cgg gaa cgc tac cat Tyr Ser Gly Leu Gln Glu Glu Leu Gln Glu Leu Arg Glu Arg Tyr His 270	275	280	865	20
ttc ctg aat gag gaa tac cgg gcc ctg cag gag agc aac agc agc ctc Phe Leu Asn Glu Glu Tyr Arg Ala Leu Gln Glu Ser Asn Ser Ser Leu 285	290	295	913	
acg ggg cag ctt gca gat ctg gag agt gag agg aca cag aga gca aca Thr Gly Gln Leu Ala Asp Leu Glu Ser Glu Arg Thr Gln Arg Ala Thr 305	310	315	961	30
gag aga tgg ctg cag tcc caa aca ctg agt atg acg tca gca gag tct Glu Arg Trp Leu Gln Ser Gln Thr Leu Ser Met Thr Ser Ala Glu Ser 320	325	330	1009	
cag act tca gaa atg gat ttc tta gag cct gat cct gaa atg cag ttg Gln Thr Ser Glu Met Asp Phe Leu Glu Pro Asp Pro Glu Met Gln Leu 335	340	345	1057	
tta cgg cag cag cta cgg gat gct gaa gag cag atg cat ggc atg aag Leu Arg Gln Gln Leu Arg Asp Ala Glu Glu Gln Met His Gly Met Lys 350	355	360	1105	40
aac aag tgt cag gaa ttg igt igt gag ttg gaa gag cta cag cat cat 1153				

Asn Lys Cys Gln Glu Leu Cys Cys Glu Leu Glu Glu Leu Gln His His		
365	370	375 380
cgc cag gtc agt gag gag gag cag agg cgg ctg cag agg gag ctc aag		1201
Arg Gln Val Ser Glu Glu Glu Gln Arg Arg Leu Gln Arg Glu Leu Lys	385	390 395
tgt gct cag aat gag gtg ctt cgg ttt cag acc tcc cac agt gtc acc		1249
Cys Ala Gln Asn Glu Val Leu Arg Phe Gln Thr Ser His Ser Val Thr	400	405 410
cag gag tta ctg tgc cgg ctg cag aag ctg cac ctc cag cac cag aac		1297
Gln Glu Leu Leu Cys Arg Leu Gln Lys Leu His Leu Gln His Gln Asn	415	420 425
gtc aca tgt gag aag gaa aag ctg ctg gaa cgg cag cag cag ctg cag		1345
Val Thr Cys Glu Lys Glu Lys Leu Leu Glu Arg Gln Gln Gln Leu Gln	430	435 440
gag gag ctg cag tgc cat gag gca gag ctg cag cac ctc agg gat acg		1393
Glu Glu Leu Gln Cys His Glu Ala Glu Leu Gln His Leu Arg Asp Thr	445	450 455 460
gtg gcc tcc ttc aaa gag agc aat gag aag gac aca gag acg cac gct		1441
Val Ala Ser Phe Lys Glu Ser Asn Glu Lys Asp Thr Glu Thr His Ala	465	470 475
cag ctt cag gag atg aag cag ctg tac cag gcc agc aag gac gag ctg		1489
Gln Leu Gln Glu Met Lys Gln Leu Tyr Gln Ala Ser Lys Asp Glu Leu	480	485 490
gag cgg cag aag cac atg tat gac cag ctg gag cag gac ctc ctg ctc		1537
Glu Arg Gln Lys His Met Tyr Asp Gln Leu Glu Gln Asp Leu Leu Leu	495	500 505
tgc cag ctg gag ctg aaa gag ctc aag gcc tcc cac ccc att ccg gag		1585
Cys Gln Leu Glu Leu Lys Glu Leu Lys Ala Ser His Pro Ile Pro Glu	510	515 520
gac aaa gga aag tgt gct aat aag tgt gac aca ctg ctg tcc aga ctg		1633
Asp Lys Gly Lys Cys Ala Asn Lys Cys Asp Thr Leu Leu Ser Arg Leu	525	530 535 540
aca gaa ttg cag gaa aag tac aag gcc agc cag aag gag atg ggg cag		1681
Thr Glu Leu Gln Glu Lys Tyr Lys Ala Ser Gln Lys Glu Met Gly Gln	545	550 555

10

20

30

40

ctg cag atg gag cag tgi gag ctc ctg gag gat cag agg agg atg cag Leu Gln Met Glu Gln Cys Glu Leu Leu Glu Asp Gln Arg Arg Met Gln 560 565 570	1729	
gag gag cag ggc cag ctg cag gaa gag ctg cac agg ctc aca ctg cca Glu Glu Gln Gly Gln Leu Gln Glu Glu Leu His Arg Leu Thr Leu Pro 575 580 585	1777	
ctg cca aag agt ggc ctc tta ctc aag agi cag gag cta ctc acc aag Leu Pro Lys Ser Gly Leu Leu Leu Lys Ser Gln Glu Leu Leu Thr Lys 590 595 600	1825	10
tta gaa gac ctg tgi gag ctg cag ctg ctc tac caa ggc atg cag gag Leu Glu Asp Leu Cys Glu Leu Gln Leu Leu Tyr Gln Gly Met Gln Glu 605 610 615 620	1873	
gaa cag aag aag ctg ata cag aac caa gac tgt gta tta aaa gaa caa Glu Gln Lys Lys Leu Ile Gln Asn Gln Asp Cys Val Leu Lys Glu Gln 625 630 635	1921	
tta gag atc cac gaa gag ctg cga cgt ttc aaa gag tct cat ttc cag Leu Glu Ile His Glu Glu Leu Arg Arg Phe Lys Glu Ser His Phe Gln 640 645 650	1969	20
gaa gtg ttg gag aat ccc gat gat tcc aaa ttg gct aag tcc tcc aaa Glu Val Leu Glu Asn Pro Asp Asp Ser Lys Leu Ala Lys Ser Ser Lys 655 660 665	2017	
tgi aat cga aac aag caa tcc aag ctg ctc atg gag cag atg cag gcc Cys Asn Arg Asn Lys Gln Ser Lys Leu Leu Met Glu Gln Met Gln Ala 670 675 680	2065	
ctg cag gtg atg tat gac gcc ggt cag gcg aag cag gag ctc ttg cag Leu Gln Val Met Tyr Asp Ala Gly Gln Ala Lys Gln Glu Leu Leu Gln 685 690 695 700	2113	30
caa gag caa ggg agg ctc cia gag gag cgg aag agg ctg cag gca gac Gln Glu Gln Gly Arg Leu Leu Glu Glu Arg Lys Arg Leu Gln Ala Asp 705 710 715	2161	
ttg cag ctc tgc ctg gaa gaa atg cag ctg cti caa gtc cag tcc cct Leu Gln Leu Cys Leu Glu Glu Met Gln Leu Leu Gln Val Gln Ser Pro 720 725 730	2209	
tct ata aaa atg agc cti gag tcc tac ggg aag agc tat ggt agc atg Ser Ile Lys Met Ser Leu Glu Ser Tyr Gly Lys Ser Tyr Gly Ser Met 735 740 745	2257	40

gtc ccc agc aat gag aac tgt cgc aag act iat gat acc act glg gat	2305	
Val Pro Ser Asn Glu Asn Cys Arg Lys Thr Tyr Asp Thr Thr Val Asp		
750 755 760		
gac aat gag agc tat tac aag agt tac acc agc acc cag acc agc agc	2353	
Asp Asn Glu Ser Tyr Tyr Lys Ser Tyr Thr Ser Thr Gln Thr Ser Ser		
765 770 775 780		
aag agc ttt ctc aag agc tat gac agc agc acc agt gcc agt gag gcc	2401	
Lys Ser Phe Leu Lys Ser Tyr Asp Ser Ser Thr Ser Ala Ser Glu Ala		
785 790 795		10
tat ggg aag agt tac tgc act acc agc aac agc agc att acc tat aag	2449	
Tyr Gly Lys Ser Tyr Cys Thr Thr Ser Asn Ser Ser Ile Thr Tyr Lys		
800 805 810		
aag agt tac ggc agc acc agt agc tct gac acc tgc cag aag agt ttt	2497	
Lys Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Ser Ser Asp Thr Cys Gln Lys Ser Phe		
815 820 825		
gtc agc agc tgc act gac gag gaa cct gct gag cct gaa gac atg gag	2545	
Val Ser Ser Cys Thr Asp Glu Glu Pro Ala Glu Pro Glu Asp Met Glu		20
830 835 840		
cgc ttt gag gaa atg gtt gtg aaa gtg ctg atc aag ctg cag gcg gtg	2593	
Arg Phe Glu Glu Met Val Val Lys Val Leu Ile Lys Leu Gln Ala Val		
845 850 855 860		
cag gcc atg tac cag ata agc cag gag gaa cac agc cag ctg caa gag	2641	
Gln Ala Met Tyr Gln Ile Ser Gln Glu Glu His Ser Gln Leu Gln Glu		
865 870 875		
cag atg gaa aag tta ctg gcc aag cag aaa gac ctg aag gaa gag ctg	2689	
Gln Met Glu Lys Leu Leu Ala Lys Gln Lys Asp Leu Lys Glu Glu Leu		30
880 885 890		
gat gcc tgt gaa agg gag ttc aag gag tgc atg gaa tgc ctt gaa aag	2737	
Asp Ala Cys Glu Arg Glu Phe Lys Glu Cys Met Glu Cys Leu Glu Lys		
895 900 905		
ccc atg gcc ccc cag aac gac aag aat gag atc aaa gaa ctg cag acc	2785	
Pro Met Ala Pro Gln Asn Asp Lys Asn Glu Ile Lys Glu Leu Gln Thr		
910 915 920		
aag ctg cgg gag ctg cag ctg caa tac cag gct agc atg gat gag cag	2833	
Lys Leu Arg Glu Leu Gln Leu Gln Tyr Gln Ala Ser Met Asp Glu Gln		40

925	930	935	940		
ggg cag ctt ctg gia gfg cag gag cag ctg gag ggg cag ctg cag igc				2881	
Gly Gln Leu Leu Val Val Gln Glu Gln Leu Glu Gly Gln Leu Gln Cys					
	945	950	955		
tgc cag gag gag ctg cgc cag ctg agg gag aag agg cct tct gtl gtc				2929	
Cys Gln Glu Glu Leu Arg Gln Leu Arg Glu Lys Arg Pro Ser Val Val					
	960	965	970		
aaa gaa gcc cgg ggg aag aat gct aat aag aac atg aac aag aat gcc				2977	10
Lys Glu Ala Arg Gly Lys Asn Ala Asn Lys Asn Met Asn Lys Asn Ala					
	975	980	985		
aat ggg gtt aaa atg aaa aag gfg acc aag cca tgc tcg gat act tct				3025	
Asn Gly Val Lys Met Lys Lys Val Thr Lys Pro Cys Ser Asp Thr Ser					
	990	995	1000		
gag agc gac ctt gag acc aga aag agt ctg gag gta gfg ctg tac tac				3073	
Glu Ser Asp Leu Glu Thr Arg Lys Ser Leu Glu Val Val Leu Tyr Tyr					
	1005	1010	1015	1020	
aag gcc agc cag agg aaa tta gat gga cta gca aaa gag gag gaa aag				3121	20
Lys Ala Ser Gln Arg Lys Leu Asp Gly Leu Ala Lys Glu Glu Glu Lys					
	1025	1030	1035		
aaa gag gag atg gag gag gaa aaa aag gaa gfg aaa gag gaa gca aag				3169	
Lys Glu Glu Met Glu Glu Glu Lys Lys Glu Val Lys Glu Glu Ala Lys					
	1040	1045	1050		
gag cag igt ggg gat gag cta gtt gct gag cca gca gat cct gag gaa				3217	
Glu Gln Cys Gly Asp Glu Leu Val Ala Glu Pro Ala Asp Pro Glu Glu					
	1055	1060	1065		30
gct aaa tcc aca gaa gat cag gag gaa aat gaa gag gac aaa gag gaa				3265	
Ala Lys Ser Thr Glu Asp Gln Glu Glu Asn Glu Glu Asp Lys Glu Glu					
	1070	1075	1080		
gag gag aag gaa gaa gac agt gaa gag gag gaa gat gac gcc gac tct				3313	
Glu Glu Lys Glu Glu Asp Ser Glu Glu Glu Glu Asp Asp Ala Asp Ser					
	1085	1090	1095	1100	
tcc ctt gaa agt ccc gaa gaa aat aac ccc ctg aga ctt tcc gag agc				3361	
Ser Leu Glu Ser Pro Glu Glu Asn Asn Pro Leu Arg Leu Ser Glu Ser					
	1105	1110	1115		40
aaa aag aac atg ttt ggg ttg tgg aag cct atg gta ttc ttg gct att				3409	

Lys Lys Asn Met Phe Gly Leu Trp Lys Pro Met Val Phe Leu Ala Ile
 1120 1125 1130

gca gci gtg gci ctg tai glg ita ccc aac atg cga cag cag gag tca 3457
 Ala Ala Val Ala Leu Tyr Val Leu Pro Asn Met Arg Gln Gln Glu Ser
 1135 1140 1145

gag ttc tgc ctc atg gag tga tggcagacct tggccagcgc gagggcagat 3508
 Glu Phe Cys Leu Met Glu
 1150 1155

ccccagtggc caccaccctc agcittgggc aggacacact gigccagaac cctccccata 3568
 tgitccatgt gtcccacitc cctcagcctc agicaccag gctgaaaagg ctigtgggga 3628
 gggcgtgact tccatcctt gccttgtgta agaaccigag ttcctigttaa ttaaataca 3688
 acigaattaa aaaaaaaaa aaaaaa 3714

10

<210> 6
 <211> 1154
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 6
 Met Glu Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Trp Ser Cys
 1 5 10 15
 Pro Gly Pro Gly Pro Thr Val Thr Thr Leu Gly Ser Tyr Glu Ala Ser
 20 25 30
 Glu Gly Cys Glu Arg Lys Lys Gly Gln Arg Trp Gly Ser Leu Glu Arg
 35 40 45
 Arg Gly Met Gln Ala Met Glu Gly Glu Val Leu Leu Pro Ala Leu Tyr
 50 55 60
 Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Val Glu Glu Glu
 65 70 75 80
 Glu Glu Gln Val Gln Lys Gly Gly Ser Val Gly Ser Leu Ser Val Asn
 85 90 95
 Lys His Arg Gly Leu Ser Leu Thr Glu Thr Glu Leu Glu Glu Leu Arg
 100 105 110
 Ala Gln Val Leu Gln Leu Val Ala Glu Leu Glu Glu Thr Arg Glu Leu
 115 120 125
 Ala Gly Gln His Glu Asp Asp Ser Leu Glu Leu Gln Gly Leu Leu Glu
 130 135 140
 Asp Glu Arg Leu Ala Ser Ala Gln Gln Ala Glu Val Phe Thr Lys Gln
 145 150 155 160
 Ile Gln Gln Leu Gln Gly Glu Leu Arg Ser Leu Arg Glu Glu Ile Ser

30

40

				165					170					175					
Leu	Leu	Glu	His	Glu	Lys	Glu	Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Ile	Glu	Gln	Glu				
				180					185					190					
Leu	His	Leu	Ala	Gln	Ala	Glu	Ile	Gln	Ser	Leu	Arg	Gln	Ala	Ala	Glu				
				195					200					205					
Asp	Ser	Ala	Thr	Glu	His	Glu	Ser	Asp	Ile	Ala	Ser	Leu	Gln	Glu	Asp				
				210					215					220					
Leu	Cys	Arg	Met	Gln	Asn	Glu	Leu	Glu	Asp	Met	Glu	Arg	Ile	Arg	Gly				
				225					230					235					240
Asp	Tyr	Glu	Met	Glu	Ile	Ala	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Met	Glu	Met	Lys				
				245					250					255					
Ser	Ser	Glu	Pro	Ser	Gly	Ser	Leu	Gly	Leu	Ser	Asp	Tyr	Ser	Gly	Leu				
				260					265					270					
Gln	Glu	Glu	Leu	Gln	Glu	Leu	Arg	Glu	Arg	Tyr	His	Phe	Leu	Asn	Glu				
				275					280					285					
Glu	Tyr	Arg	Ala	Leu	Gln	Glu	Ser	Asn	Ser	Ser	Leu	Thr	Gly	Gln	Leu				
				290					295					300					
Ala	Asp	Leu	Glu	Ser	Glu	Arg	Thr	Gln	Arg	Ala	Thr	Glu	Arg	Trp	Leu				
				305					310					315					320
Gln	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Met	Thr	Ser	Ala	Glu	Ser	Gln	Thr	Ser	Glu				
				325					330					335					
Met	Asp	Phe	Leu	Glu	Pro	Asp	Pro	Glu	Met	Gln	Leu	Leu	Arg	Gln	Gln				
				340					345					350					
Leu	Arg	Asp	Ala	Glu	Glu	Gln	Met	His	Gly	Met	Lys	Asn	Lys	Cys	Gln				
				355					360					365					
Glu	Leu	Cys	Cys	Glu	Leu	Glu	Glu	Leu	Gln	His	His	Arg	Gln	Val	Ser				
				370					375					380					
Glu	Glu	Glu	Gln	Arg	Arg	Leu	Gln	Arg	Glu	Leu	Lys	Cys	Ala	Gln	Asn				
				385					390					395					400
Glu	Val	Leu	Arg	Phe	Gln	Thr	Ser	His	Ser	Val	Thr	Gln	Glu	Leu	Leu				
				405					410					415					
Cys	Arg	Leu	Gln	Lys	Leu	His	Leu	Gln	His	Gln	Asn	Val	Thr	Cys	Glu				
				420					425					430					
Lys	Glu	Lys	Leu	Leu	Glu	Arg	Gln	Gln	Gln	Leu	Gln	Glu	Glu	Leu	Gln				
				435					440					445					
Cys	His	Glu	Ala	Glu	Leu	Gln	His	Leu	Arg	Asp	Thr	Val	Ala	Ser	Phe				
				450					455					460					
Lys	Glu	Ser	Asn	Glu	Lys	Asp	Thr	Glu	Thr	His	Ala	Gln	Leu	Gln	Glu				
				465					470					475					480
Met	Lys	Gln	Leu	Tyr	Gln	Ala	Ser	Lys	Asp	Glu	Leu	Glu	Arg	Gln	Lys				
				485					490					495					
His	Met	Tyr	Asp	Gln	Leu	Glu	Gln	Asp	Leu	Leu	Leu	Cys	Gln	Leu	Glu				
				500					505					510					
Leu	Lys	Glu	Leu	Lys	Ala	Ser	His	Pro	Ile	Pro	Glu	Asp	Lys	Gly	Lys				
				515					520					525					
Cys	Ala	Asn	Lys	Cys	Asp	Thr	Leu	Leu	Ser	Arg	Leu	Thr	Glu	Leu	Gln				
				530					535					540					

10

20

30

40

ggc tgg agc tgc ccg ggc cca gga ccc aca gtc acc act cta ggc tcc	97	
Gly Trp Ser Cys Pro Gly Pro Gly Pro Thr Val Thr Thr Leu Gly Ser		
15 20 25		
tat gag gct tcc gag ggc tgt gag agg aag aag ggc caa cgc tgg ggg	145	
Tyr Glu Ala Ser Glu Gly Cys Glu Arg Lys Lys Gly Gln Arg Trp Gly		
30 35 40		
tcc ctg gaa cga cgg ggg atg caa gct atg gag ggg gag gtc tta ctc	193	
Ser Leu Glu Arg Arg Gly Met Gln Ala Met Glu Gly Glu Val Leu Leu		
45 50 55 60		10
cca gct ctc tat gag gag gaa gag gaa gag gaa gag gag gaa gaa gag	241	
Pro Ala Leu Tyr Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu		
65 70 75		
gtg gaa gaa gaa gaa gaa caa gtc cag aaa ggt ggc agt gtt ggc tct	289	
Val Glu Glu Glu Glu Glu Gln Val Gln Lys Gly Gly Ser Val Gly Ser		
80 85 90		
ctg tca gtc aac aag cac cgg gga ctg agc ctc acg gag aca gag ctg	337	
Leu Ser Val Asn Lys His Arg Gly Leu Ser Leu Thr Glu Thr Glu Leu		
95 100 105		20
gag gag ctg cgg gct cag gtc ctg cag ctg gtc gca gaa ctg gag gag	385	
Glu Glu Leu Arg Ala Gln Val Leu Gln Leu Val Ala Glu Leu Glu Glu		
110 115 120		
acc cgg gaa ctg gca ggg cag cat gag gat gac tcc ttg gag cta cag	433	
Thr Arg Glu Leu Ala Gly Gln His Glu Asp Asp Ser Leu Glu Leu Gln		
125 130 135 140		
ggg ctc ctg gag gat gaa cgg cta gcc agc gcc cag cag gca gag gtc	481	
Gly Leu Leu Glu Asp Glu Arg Leu Ala Ser Ala Gln Gln Ala Glu Val		
145 150 155		30
ttc acc aag cag atc cag cag ctc caa ggt gag ctg cgt tct cta cgg	529	
Phe Thr Lys Gln Ile Gln Gln Leu Gln Gly Glu Leu Arg Ser Leu Arg		
160 165 170		
gag gag att tcc ctg tta gag cat gag aaa gaa agc gaa ctt aag gaa	577	
Glu Glu Ile Ser Leu Leu Glu His Glu Lys Glu Ser Glu Leu Lys Glu		
175 180 185		
ala gaa cag gaa ttg cat ttg gcc cag gct gag atc cag agt ctg cgg	625	
Ile Glu Gln Glu Leu His Leu Ala Gln Ala Glu Ile Gln Ser Leu Arg		
190 195 200		40

caa gca gca gag gat tcc gca act gaa cat gag agt gac ata gca tcc	673	
Gln Ala Ala Glu Asp Ser Ala Thr Glu His Glu Ser Asp Ile Ala Ser		
205	210	215 220
ctg cag gag gat ctc tgc cgg atg cag aat gaa ctt gaa gac atg gaa	721	
Leu Gln Glu Asp Leu Cys Arg Met Gln Asn Glu Leu Glu Asp Met Glu		
	225	230 235
cgc att cgg gga gat tat gag atg gag atc gcc tcc ctc cgt gca gaa	769	
Arg Ile Arg Gly Asp Tyr Glu Met Glu Ile Ala Ser Leu Arg Ala Glu		
	240	245 250
atg gaa atg aag agc tct gaa cca tcc ggt agt tta ggt ctc tca gat	817	
Met Glu Met Lys Ser Ser Glu Pro Ser Gly Ser Leu Gly Leu Ser Asp		
	255	260 265
tac tct ggg tta caa gaa gaa ctg cag gag ctg cgg gaa cgc tac cat	865	
Tyr Ser Gly Leu Gln Glu Glu Leu Gln Glu Leu Arg Glu Arg Tyr His		
	270	275 280
ttc ctg aat gag gaa tac cgg gcc ctg cag gag agc aac agc agc ctc	913	
Phe Leu Asn Glu Glu Tyr Arg Ala Leu Gln Glu Ser Asn Ser Ser Leu		
285	290	295 300
acg ggg cag ctt gca gat ctg gag agt gag agg aca cag aga gca aca	961	
Thr Gly Gln Leu Ala Asp Leu Glu Ser Glu Arg Thr Gln Arg Ala Thr		
	305	310 315
gag aga tgg ctg cag tcc caa aca ctg agt atg acg tca gca gag tct	1009	
Glu Arg Trp Leu Gln Ser Gln Thr Leu Ser Met Thr Ser Ala Glu Ser		
	320	325 330
cag act tca gaa atg gat ttc tta gag cct gat cct gaa atg cag ttg	1057	
Gln Thr Ser Glu Met Asp Phe Leu Glu Pro Asp Pro Glu Met Gln Leu		
	335	340 345
tta cgg cag cag cta cgg gat gct gaa gag cag atg cat ggc atg aag	1105	
Leu Arg Gln Gln Leu Arg Asp Ala Glu Glu Gln Met His Gly Met Lys		
	350	355 360
aac aag tgt cag gaa ttg tgt tgt gag ttg gaa gag cia cag cat cat	1153	
Asn Lys Cys Gln Glu Leu Cys Cys Glu Leu Glu Glu Leu Gln His His		
365	370	375 380
cgc cag gtc agt gag gag gag cag agg cgg ctg cag agg gag ctc aag	1201	
Arg Gln Val Ser Glu Glu Glu Gln Arg Arg Leu Gln Arg Glu Leu Lys		
		40

385	390	395		
tgt gct cag aat gag gtg ctt cgg ttt cag acc tcc cac agi gtc acc			1249	
Cys Ala Gln Asn Glu Val Leu Arg Phe Gln Thr Ser His Ser Val Thr				
400	405	410		
cag aat gag gag ctg aag tcc aga ctc tgt acc ctg cag aaa aaa iat			1297	
Gln Asn Glu Glu Leu Lys Ser Arg Leu Cys Thr Leu Gln Lys Lys Tyr				
415	420	425		
gat act agc cag gat gag cag aac gag ctc ttg aag atg cag ctg caa			1345	10
Asp Thr Ser Gln Asp Glu Gln Asn Glu Leu Leu Lys Met Gln Leu Gln				
430	435	440		
ctt cag act gag ctc cgg cag ctc aaa gtc atg aaa tcc aca ctt gta			1393	
Leu Gln Thr Glu Leu Arg Gln Leu Lys Val Met Lys Ser Thr Leu Val				
445	450	455	460	
gaa aac cag agt gag aag gag tta ctg tgc cgg ctg cag aag ctg cac			1441	
Glu Asn Gln Ser Glu Lys Glu Leu Leu Cys Arg Leu Gln Lys Leu His				
465	470	475		
ctc cag cac cag aac gtc aca tgt gag aag gaa aag ctg ctg gaa cgg			1489	20
Leu Gln His Gln Asn Val Thr Cys Glu Lys Glu Lys Leu Leu Glu Arg				
480	485	490		
cag cag cag ctg cag gag gag ctg cag tgc cat gag gca gag ctg cag			1537	
Gln Gln Gln Leu Gln Glu Glu Leu Gln Cys His Glu Ala Glu Leu Gln				
495	500	505		
cac ctc agg gat acg gtg gcc tcc ttc aaa gag agc aat gag aag gac			1585	
His Leu Arg Asp Thr Val Ala Ser Phe Lys Glu Ser Asn Glu Lys Asp				
510	515	520		30
aca gag acg cac gct cag ctt cag gag atg aag cag ctg tac cag gcc			1633	
Thr Glu Thr His Ala Gln Leu Gln Glu Met Lys Gln Leu Tyr Gln Ala				
525	530	535	540	
agc aag gac gag ctg gag cgg cag aag cac atg tat gac cag ctg gag			1681	
Ser Lys Asp Glu Leu Glu Arg Gln Lys His Met Tyr Asp Gln Leu Glu				
545	550	555		
cag gac ctc ctg ctc tgc cag ctg gag ctg aaa gag ctc aag gcc tcc			1729	
Gln Asp Leu Leu Leu Cys Gln Leu Glu Leu Lys Glu Leu Lys Ala Ser				
560	565	570		40
cac ccc att ccg gag gac aaa gga aag tgt gct aat aag tgt gac aca			1777	

His Pro Ile Pro Glu Asp Lys Gly Lys Cys Ala Asn Lys Cys Asp Thr		
575	580	585
cig cig tcc aga cig aca gaa tig cag gaa aag tac aag gcc agc cag	1825	
Leu Leu Ser Arg Leu Thr Glu Leu Gln Glu Lys Tyr Lys Ala Ser Gln		
590	595	600
aag gag atg ggg cag ctg cag atg gag cag tgt gag ctc cig gag gat	1873	
Lys Glu Met Gly Gln Leu Gln Met Glu Gln Cys Glu Leu Leu Glu Asp		
605	610	620
cag agg agg atg cag gag gag cag ggc cag ctg cag gaa gag cig cac	1921	10
Gln Arg Arg Met Gln Glu Glu Gln Gly Gln Leu Gln Glu Glu Leu His		
625	630	635
agg ctc aca ctg cca ctg cca aag agt ggc ctc tta ctc aag agt cag	1969	
Arg Leu Thr Leu Pro Leu Pro Lys Ser Gly Leu Leu Leu Lys Ser Gln		
640	645	650
gag cta ctc acc aag tta gaa gac cig tgt gag ctg cag ctg ctc tac	2017	
Glu Leu Leu Thr Lys Leu Glu Asp Leu Cys Glu Leu Gln Leu Leu Tyr		
655	660	665
caa ggc atg cag gag gaa cag aag aag ctg ata cag aac caa gac tgt	2065	
Gln Gly Met Gln Glu Glu Gln Lys Lys Leu Ile Gln Asn Gln Asp Cys		
670	675	680
gta tta aaa gaa caa tta gag atc cac gaa gag cig cga cgt ttc aaa	2113	
Val Leu Lys Glu Gln Leu Glu Ile His Glu Glu Leu Arg Arg Phe Lys		
685	690	695
gag tct cat ttc cag gaa gtg ttg gag aat ccc gat gat tcc aaa ttg	2161	
Glu Ser His Phe Gln Glu Val Leu Glu Asn Pro Asp Asp Ser Lys Leu		
705	710	715
gct aag tcc tcc aaa tgt aat cga aac aag caa tcc aag ctg ctc atg	2209	
Ala Lys Ser Ser Lys Cys Asn Arg Asn Lys Gln Ser Lys Leu Leu Met		
720	725	730
gag cag atg cag gcc ctg cag gtg atg tat gac gcc ggi cag gcg aag	2257	
Glu Gln Met Gln Ala Leu Gln Val Met Tyr Asp Ala Gly Gln Ala Lys		
735	740	745
cag gag ctc ttg cag caa gag caa ggg agg ctc cta gag gag cgg aag	2305	
Gln Glu Leu Leu Gln Gln Glu Gln Gly Arg Leu Leu Glu Glu Arg Lys		
750	755	760
		40

agg ctg cag gca gac ttg cag ctc tgc ctg gaa gaa atg cag ctg ctt	2353	
Arg Leu Gln Ala Asp Leu Gln Leu Cys Leu Glu Glu Met Gln Leu Leu		
765	770	775 780
caa gtc cag tcc cct tct ata aaa atg agc ctt gag tcc tac ggg aag	2401	
Gln Val Gln Ser Pro Ser Ile Lys Met Ser Leu Glu Ser Tyr Gly Lys		
	785	790 795
agc tat ggt agc atg gtc ccc agc aat gag aac tgt cgc aag act iat	2449	
Ser Tyr Gly Ser Met Val Pro Ser Asn Glu Asn Cys Arg Lys Thr Tyr		
	800	805 810
gat acc act gtg gat gac aat gag agc tat tac aag agt tac acc agc	2497	
Asp Thr Thr Val Asp Asp Asn Glu Ser Tyr Tyr Lys Ser Tyr Thr Ser		
	815	820 825
acc cag acc agc agc aag agc ttt ctc aag agc tat gac agc agc acc	2545	
Thr Gln Thr Ser Ser Lys Ser Phe Leu Lys Ser Tyr Asp Ser Ser Thr		
	830	835 840
agt gcc agt gag gcc tat ggg aag agt tac tgc act acc agc aac agc	2593	
Ser Ala Ser Glu Ala Tyr Gly Lys Ser Tyr Cys Thr Thr Ser Asn Ser		
845	850	855 860
agc att acc tai aag aag agt tac ggc agc acc agt agc tct gac acc	2641	
Ser Ile Thr Tyr Lys Lys Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Ser Ser Asp Thr		
	865	870 875
tgc cag aag agt ttt gtc agc agc tgc act gac gag gaa cct gct gag	2689	
Cys Gln Lys Ser Phe Val Ser Ser Cys Thr Asp Glu Glu Pro Ala Glu		
	880	885 890
ccr gaa gac atg gag cgc ttt gag gaa atg gtt gtg aaa gtg cig atc	2737	
Pro Glu Asp Met Glu Arg Phe Glu Glu Met Val Val Lys Val Leu Ile		
	895	900 905
aag ctg cag gcg gtg cag gcc atg tac cag ata agc cag gag gaa cac	2785	
Lys Leu Gln Ala Val Gln Ala Met Tyr Gln Ile Ser Gln Glu Glu His		
	910	915 920
agc cag ctg caa gag cag atg gaa aag tta cig gcc aag cag aaa gac	2833	
Ser Gln Leu Gln Glu Gln Met Glu Lys Leu Leu Ala Lys Gln Lys Asp		
925	930	935 940
cig aag gaa gag ctg gat gcc tgt gaa agg gag ttc aag gag tgc atg	2881	
Leu Lys Glu Glu Leu Asp Ala Cys Glu Arg Glu Phe Lys Glu Cys Met		
	945	950 955

10

20

30

40

gaa tgc ctt gaa aag ccc atg gcc ccc cag aac gac aag aat gag atc	2929	
Glu Cys Leu Glu Lys Pro Met Ala Pro Gln Asn Asp Lys Asn Glu Ile		
960 965 970		
aaa gaa ctg cag acc aag ctg cgg gag ctg cag ctg caa tac cag gct	2977	
Lys Glu Leu Gln Thr Lys Leu Arg Glu Leu Gln Leu Gln Tyr Gln Ala		
975 980 985		
agc atg gat gag cag ggg cag ctt ctg gta gtg cag gag cag ctg gag	3025	
Ser Met Asp Glu Gln Gly Gln Leu Leu Val Val Gln Glu Gln Leu Glu		
990 995 1000		10
ggg cag ctg cag tgc tgc cag gag gag ctg cgc cag ctg agg gag aag	3073	
Gly Gln Leu Gln Cys Cys Gln Glu Glu Leu Arg Gln Leu Arg Glu Lys		
1005 1010 1015 1020		
agg cct tct gtt gtc aaa gaa gcc cgg ggg aag aat gct aat aag aac	3121	
Arg Pro Ser Val Val Lys Glu Ala Arg Gly Lys Asn Ala Asn Lys Asn		
1025 1030 1035		
atg aac aag aat gcc aat ggg gtt aaa atg aaa aag gtg acc aag cca	3169	
Met Asn Lys Asn Ala Asn Gly Val Lys Met Lys Lys Val Thr Lys Pro		
1040 1045 1050		20
tgc tgc gat act tct gag agc gac ctt gag acc aga aag aag atc agg	3217	
Cys Ser Asp Thr Ser Glu Ser Asp Leu Glu Thr Arg Lys Lys Ile Arg		
1055 1060 1065		
agg aaa atg aag agg aca aag agg aag agg aga agg aag aag aca gtg	3265	
Arg Lys Met Lys Arg Thr Lys Arg Lys Arg Arg Arg Lys Lys Thr Val		
1070 1075 1080		
aag agg agg aag atg acg ccg act ctt ccc ttg aaa gtc ccg aag aaa	3313	
Lys Arg Arg Lys Met Thr Pro Thr Leu Pro Leu Lys Val Pro Lys Lys		
1085 1090 1095 1100		30
ata acc ccc tca gac ttt ccg aga gca aaa aga aca tgt ttg ggt tgt	3361	
Ile Thr Pro Ser Asp Phe Pro Arg Ala Lys Arg Thr Cys Leu Gly Cys		
1105 1110 1115		
gga agc cta tgg tat tct tgg cta ttg cag ctg tgg ctg tgt atg tgt	3409	
Gly Ser Leu Trp Tyr Ser Trp Leu Leu Gln Leu Trp Leu Cys Met Cys		
1120 1125 1130		
tac cca aca tgc gac agc agg agt cag agt tct gcc tca tgg agt gat	3457	
Tyr Pro Thr Cys Asp Ser Arg Ser Gln Ser Ser Ala Ser Trp Ser Asp		
		40

1135	1140	1145		
ggc aga cct tgg cca gcg cga ggg cag atc ccc agt ggc cac cac cct			3505	
Gly Arg Pro Trp Pro Ala Arg Gly Gln Ile Pro Ser Gly His His Pro				
1150	1155	1160		
cag ctt tgg gca gga cac act gtg cca gaa ccc tcc cca tat gtt cca			3553	
Gln Leu Trp Ala Gly His Thr Val Pro Glu Pro Ser Pro Tyr Val Pro				
1165	1170	1175	1180	
tgt gtc ccc atc tcc tca gcc tca gtc acc cag gct gaa aag gct tgt			3601	10
Cys Val Pro Ile Ser Ser Ala Ser Val Thr Gln Ala Glu Lys Ala Cys				
1185	1190	1195		
ggg gag cgg ctg act tcc atc tcc tgc ctt gtg taa gaacctgagi			3647	
Gly Glu Arg Leu Thr Ser Ile Ser Cys Leu Val				
1200	1205			
tcctigtaat taaatatcaa ctgaattaa aaaaaaaaaa aaaaaa			3692	
<210> 8				
<211> 1207				20
<212> PRT				
<213> Homo sapiens				
<400> 8				
Met Glu Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Trp Ser Cys				
1	5	10	15	
Pro Gly Pro Gly Pro Thr Val Thr Thr Leu Gly Ser Tyr Glu Ala Ser				
20	25	30		
Glu Gly Cys Glu Arg Lys Lys Gly Gln Arg Trp Gly Ser Leu Glu Arg				
35	40	45		
Arg Gly Met Gln Ala Met Glu Gly Glu Val Leu Leu Pro Ala Leu Tyr				30
50	55	60		
Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Val Glu Glu Glu				
65	70	75	80	
Glu Glu Gln Val Gln Lys Gly Gly Ser Val Gly Ser Leu Ser Val Asn				
85	90	95		
Lys His Arg Gly Leu Ser Leu Thr Glu Thr Glu Leu Glu Glu Leu Arg				
100	105	110		
Ala Gln Val Leu Gln Leu Val Ala Glu Leu Glu Glu Thr Arg Glu Leu				
115	120	125		
Ala Gly Gln His Glu Asp Asp Ser Leu Glu Leu Gln Gly Leu Leu Glu				
130	135	140		40
Asp Glu Arg Leu Ala Ser Ala Gln Gln Ala Glu Val Phe Thr Lys Gln				
145	150	155	160	

Val Gln Ala Met Tyr Gln Ile Ser Gln Glu Glu His Ser Gln Leu Gln
 915 920 925
 Glu Gln Met Glu Lys Leu Leu Ala Lys Gln Lys Asp Leu Lys Glu Glu
 930 935 940
 Leu Asp Ala Cys Glu Arg Glu Phe Lys Glu Cys Met Glu Cys Leu Glu
 945 950 955 960
 Lys Pro Met Ala Pro Gln Asn Asp Lys Asn Glu Ile Lys Glu Leu Gln
 965 970 975
 Thr Lys Leu Arg Glu Leu Gln Leu Gln Tyr Gln Ala Ser Met Asp Glu
 980 985 990
 Gln Gly Gln Leu Leu Val Val Gln Glu Gln Leu Glu Gly Gln Leu Gln
 995 1000 1005
 Cys Cys Gln Glu Glu Leu Arg Gln Leu Arg Glu Lys Arg Pro Ser Val
 1010 1015 1020
 Val Lys Glu Ala Arg Gly Lys Asn Ala Asn Lys Asn Met Asn Lys Asn
 1025 1030 1035 1040
 Ala Asn Gly Val Lys Met Lys Lys Val Thr Lys Pro Cys Ser Asp Thr
 1045 1050 1055
 Ser Glu Ser Asp Leu Glu Thr Arg Lys Lys Ile Arg Arg Lys Met Lys
 1060 1065 1070
 Arg Thr Lys Arg Lys Arg Arg Arg Lys Lys Thr Val Lys Arg Arg Lys
 1075 1080 1085
 Met Thr Pro Thr Leu Pro Leu Lys Val Pro Lys Lys Ile Thr Pro Ser
 1090 1095 1100
 Asp Phe Pro Arg Ala Lys Arg Thr Cys Leu Gly Cys Gly Ser Leu Trp
 1105 1110 1115 1120
 Tyr Ser Trp Leu Leu Gln Leu Trp Leu Cys Met Cys Tyr Pro Thr Cys
 1125 1130 1135
 Asp Ser Arg Ser Gln Ser Ser Ala Ser Trp Ser Asp Gly Arg Pro Trp
 1140 1145 1150
 Pro Ala Arg Gly Gln Ile Pro Ser Gly His His Pro Gln Leu Trp Ala
 1155 1160 1165
 Gly His Thr Val Pro Glu Pro Ser Pro Tyr Val Pro Cys Val Pro Ile
 1170 1175 1180
 Ser Ser Ala Ser Val Thr Gln Ala Glu Lys Ala Cys Gly Glu Arg Leu
 1185 1190 1195 1200
 Thr Ser Ile Ser Cys Leu Val
 1205

10

20

30

<210> 9

<211> 3873

<212> DNA

<213> Homo sapiens

40

<220>

<221> CDS

<222> (14)..(3637)

<400> 9

ggcagagcgc gtc atg gag gcg ggc gcc gga gcc ggc gcg gga gcc gcg	49	
Met Glu Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Ala		
1 5 10		
ggc igg agc tgc ccg ggc cca gga ccc aca glg acc act cta ggc tcc	97	
Gly Trp Ser Cys Pro Gly Pro Gly Pro Thr Val Thr Thr Leu Gly Ser		
15 20 25		10
tat gag gct tcc gag ggc tgt gag agg aag aag ggc caa cgc tgg ggg	145	
Tyr Glu Ala Ser Glu Gly Cys Glu Arg Lys Lys Gly Gln Arg Trp Gly		
30 35 40		
tcc ctg gaa cga cgg ggg atg caa gct atg gag ggg gag gtg tta ctc	193	
Ser Leu Glu Arg Arg Gly Met Gln Ala Met Glu Gly Glu Val Leu Leu		
45 50 55 60		
cca gct ctc tat gag gag gaa gag gaa gag gaa gag gag gaa gaa gag	241	
Pro Ala Leu Tyr Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu		20
65 70 75		
gtg gaa gaa gaa gaa gaa caa gtg cag aaa ggt ggc agt gtt ggc tct	289	
Val Glu Glu Glu Glu Glu Gln Val Gln Lys Gly Gly Ser Val Gly Ser		
80 85 90		
ctg tca gtc aac aag cac cgg gga ctg agc ctc acg gag aca gag ctg	337	
Leu Ser Val Asn Lys His Arg Gly Leu Ser Leu Thr Glu Thr Glu Leu		
95 100 105		
gag gag ctg cgg gct cag gtg ctg cag ctg gtg gca gaa ctg gag gag	385	
Glu Glu Leu Arg Ala Gln Val Leu Gln Leu Val Ala Glu Leu Glu Glu		30
110 115 120		
acc cgg gaa ctg gca ggg cag cat gag gat gac tcc ttg gag cta cag	433	
Thr Arg Glu Leu Ala Gly Gln His Glu Asp Asp Ser Leu Glu Leu Gln		
125 130 135 140		
ggg ctc ctg gag gat gaa cgg cta gcc agc gcc cag cag gca gag gtg	481	
Gly Leu Leu Glu Asp Glu Arg Leu Ala Ser Ala Gln Gln Ala Glu Val		
145 150 155		
ttc acc aag cag atc cag cag ctc caa ggt gag ctg cgt tct cta cgg	529	
Phe Thr Lys Gln Ile Gln Gln Leu Gln Gly Glu Leu Arg Ser Leu Arg		40
160 165 170		

gag gag att tcc ctg tta gag cat gag aaa gaa agc gaa ctt aag gaa	577	
Glu Glu Ile Ser Leu Leu Glu His Glu Lys Glu Ser Glu Leu Lys Glu		
175	180	185
ata gaa cag gaa ttg cat ttg gcc cag gct gag atc cag agt ctg cgg	625	
Ile Glu Gln Glu Leu His Leu Ala Gln Ala Glu Ile Gln Ser Leu Arg		
190	195	200
caa gca gca gag gat tcc gca act gaa cat gag agt gac ata gca tcc	673	
Gln Ala Ala Glu Asp Ser Ala Thr Glu His Glu Ser Asp Ile Ala Ser		
205	210	215
ctg cag gag gat ctg tgc cgg atg cag aat gaa ctt gaa gac atg gaa	721	
Leu Gln Glu Asp Leu Cys Arg Met Gln Asn Glu Leu Glu Asp Met Glu		
225	230	235
cgc att cgg gga gat tat gag atg gag atc gcc tcc ctg cgt gca gaa	769	
Arg Ile Arg Gly Asp Tyr Glu Met Glu Ile Ala Ser Leu Arg Ala Glu		
240	245	250
atg gaa atg aag agc tct gaa cca tcc ggt agt ita ggt ctg tca gat	817	
Met Glu Met Lys Ser Ser Glu Pro Ser Gly Ser Leu Gly Leu Ser Asp		
255	260	265
tac tct ggg tta caa gaa gaa ctg cag gag ctg cgg gaa cgc tac cat	865	
Tyr Ser Gly Leu Gln Glu Glu Leu Gln Glu Leu Arg Glu Arg Tyr His		
270	275	280
ttc ctg aat gag gaa tac cgg gcc ctg cag gag agc aac agc agc ctg	913	
Phe Leu Asn Glu Glu Tyr Arg Ala Leu Gln Glu Ser Asn Ser Ser Leu		
285	290	300
acg ggg cag ctt gca gat ctg gag agt gag agg aca cag aga gca aca	961	
Thr Gly Gln Leu Ala Asp Leu Glu Ser Glu Arg Thr Gln Arg Ala Thr		
305	310	315
gag aga tgg ctg cag tcc caa aca ctg agt atg acg tca gca gag tct	1009	
Glu Arg Trp Leu Gln Ser Gln Thr Leu Ser Met Thr Ser Ala Glu Ser		
320	325	330
cag act tca gaa atg gat ttc tta gag cct gat cct gaa atg cag ttg	1057	
Gln Thr Ser Glu Met Asp Phe Leu Glu Pro Asp Pro Glu Met Gln Leu		
335	340	345
tta cgg cag cag cta cgg gat gct gaa gag cag atg cat ggc atg aag	1105	
Leu Arg Gln Gln Leu Arg Asp Ala Glu Glu Gln Met His Gly Met Lys		

10

20

30

40

350	355	360		
aac aag igt cag gaa ttg tgt tgt gag ttg gaa gag cta cag cat cat			1153	
Asn Lys Cys Gln Glu Leu Cys Cys Glu Leu Glu Glu Leu Gln His His				
365	370	375	380	
cgc cag gtc agt gag gag gag cag agg cgg ctg cag agg gag ctc aag			1201	
Arg Gln Val Ser Glu Glu Glu Gln Arg Arg Leu Gln Arg Glu Leu Lys				
	385	390	395	
tgt gct cag aat gag gtg ctt cgg ttt cag acc tcc cac agt gtc acc			1249	10
Cys Ala Gln Asn Glu Val Leu Arg Phe Gln Thr Ser His Ser Val Thr				
	400	405	410	
cag aat gag gag ctg aag tcc aga ctc tgt acc ctg cag aaa aaa tat			1297	
Gln Asn Glu Glu Leu Lys Ser Arg Leu Cys Thr Leu Gln Lys Lys Tyr				
	415	420	425	
gat act agc cag gat gag cag aac gag ctc ttg aag atg cag ctg caa			1345	
Asp Thr Ser Gln Asp Glu Gln Asn Glu Leu Leu Lys Met Gln Leu Gln				
	430	435	440	
ctt cag act gag ctc cgg cag ctc aaa gtc atg aaa tcc aca ctt gla			1393	20
Leu Gln Thr Glu Leu Arg Gln Leu Lys Val Met Lys Ser Thr Leu Val				
445	450	455	460	
gaa aac cag agt gag aag gag tta ctg tgc cgg ctg cag aag ctg cac			1441	
Glu Asn Gln Ser Glu Lys Glu Leu Leu Cys Arg Leu Gln Lys Leu His				
	465	470	475	
ctc cag cac cag aac gtc aca tgt gag aag gaa aag ctg ctg gaa cgg			1489	
Leu Gln His Gln Asn Val Thr Cys Glu Lys Glu Lys Leu Leu Glu Arg				
	480	485	490	30
cag cag cag ctg cag gag gag ctg cag tgc cat gag gca gag ctg cag			1537	
Gln Gln Gln Leu Gln Glu Glu Leu Gln Cys His Glu Ala Glu Leu Gln				
	495	500	505	
cac ctc agg gat acg gtg gcc tcc ttc aaa gag agc aat gag aag gac			1585	
His Leu Arg Asp Thr Val Ala Ser Phe Lys Glu Ser Asn Glu Lys Asp				
	510	515	520	
aca gag acg cac gct cag ctt cag gag atg aag cag ctg tac cag gcc			1633	
Thr Glu Thr His Ala Gln Leu Gln Glu Met Lys Gln Leu Tyr Gln Ala				
525	530	535	540	40
agc aag gac gag ctg gag cgg cag aag cac atg tat gac cag ctg gag			1681	

Ser Lys Asp Glu Leu Glu Arg Gln Lys His Met Tyr Asp Gln Leu Glu		
545	550	555
cag gac ctc ctg ctc igc cag ctg gag ctg aaa gag ctc aag gcc icc	1729	
Gln Asp Leu Leu Leu Cys Gln Leu Glu Leu Lys Glu Leu Lys Ala Ser		
560	565	570
cac ccc att ccg gag gac aaa gga aag tgt gct aat aag tgt gac aca	1777	
His Pro Ile Pro Glu Asp Lys Gly Lys Cys Ala Asn Lys Cys Asp Thr		
575	580	585
ctg ctg tcc aga ctg aca gaa tgg cag gaa aag tac aag gcc agc cag	1825	10
Leu Leu Ser Arg Leu Thr Glu Leu Gln Glu Lys Tyr Lys Ala Ser Gln		
590	595	600
aag gag atg ggg cag ctg cag atg gag cag tgt gag ctc ctg gag gat	1873	
Lys Glu Met Gly Gln Leu Gln Met Glu Gln Cys Glu Leu Leu Glu Asp		
605	610	615
cag agg agg atg cag gag gag cag ggc cag ctg cag gaa gag ctg cac	1921	
Gln Arg Arg Met Gln Glu Glu Gln Gly Gln Leu Gln Glu Glu Leu His		
625	630	635
agg ctc aca ctg cca ctg cca aag agt ggc ctc tta ctc aag agt cag	1969	
Arg Leu Thr Leu Pro Leu Pro Lys Ser Gly Leu Leu Leu Lys Ser Gln		
640	645	650
gag cta ctc acc aag tta gaa gac ctg tgt gag ctg cag ctg ctc tac	2017	
Glu Leu Leu Thr Lys Leu Glu Asp Leu Cys Glu Leu Gln Leu Leu Tyr		
655	660	665
caa ggc atg cag gag gaa cag aag aag ctg ata cag aac caa gac tgt	2065	
Gln Gly Met Gln Glu Glu Gln Lys Lys Leu Ile Gln Asn Gln Asp Cys		
670	675	680
gla tta aaa gaa caa tta gag atc cac gaa gag ctg cga cgt ttc aaa	2113	
Val Leu Lys Glu Gln Leu Glu Ile His Glu Glu Leu Arg Arg Phe Lys		
685	690	695
gag tct cat ttc cag gaa gtg tgg gag aat ccc gat gat tcc aaa ttg	2161	
Glu Ser His Phe Gln Glu Val Leu Glu Asn Pro Asp Asp Ser Lys Leu		
705	710	715
gct aag tcc tcc aaa tgt aat cga aac aag caa tcc aag ctg ctc atg	2209	
Ala Lys Ser Ser Lys Cys Asn Arg Asn Lys Gln Ser Lys Leu Met		
720	725	730
		40

gag cag atg cag gcc cig cag gtg atg tai gac gcc ggt cag gcg aag	2257	
Glu Gln Met Gln Ala Leu Gln Val Met Tyr Asp Ala Gly Gln Ala Lys		
735	740	745
cag gag ctc ttg cag caa gag caa ggg agg ctc cta gag gag cgg aag	2305	
Gln Glu Leu Leu Gln Gln Glu Gln Gly Arg Leu Leu Glu Glu Arg Lys		
750	755	760
agg cig cag gca gac ttg cag ctc tgc cig gaa gaa atg cag cig ctt	2353	
Arg Leu Gln Ala Asp Leu Gln Leu Cys Leu Glu Glu Met Gln Leu Leu		
765	770	775 780
caa gtc cag tcc cct tct ata aaa atg agc ctt gag tcc tac ggg aag	2401	
Gln Val Gln Ser Pro Ser Ile Lys Met Ser Leu Glu Ser Tyr Gly Lys		
785	790	795
agc tat ggt agc atg gtc ccc agc aat gag aac tgt cgc aag act tat	2449	
Ser Tyr Gly Ser Met Val Pro Ser Asn Glu Asn Cys Arg Lys Thr Tyr		
800	805	810
gat acc act gtg gat gac aat gag agc tat tac aag agt tac acc agc	2497	
Asp Thr Thr Val Asp Asp Asn Glu Ser Tyr Tyr Lys Ser Tyr Thr Ser		
815	820	825
acc cag acc agc agc aag agc ttt ctc aag agc tat gac agc agc acc	2545	
Thr Gln Thr Ser Ser Lys Ser Phe Leu Lys Ser Tyr Asp Ser Ser Thr		
830	835	840
agt gcc agt gag gcc tat ggg aag agt tac tgc act acc agc aac agc	2593	
Ser Ala Ser Glu Ala Tyr Gly Lys Ser Tyr Cys Thr Thr Ser Asn Ser		
845	850	855 860
agc att acc tat aag aag agt tac ggc agc acc agt agc tct gac acc	2641	
Ser Ile Thr Tyr Lys Lys Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Ser Ser Asp Thr		
865	870	875
tgc cag aag agt ttt gtc agc agc tgc act gac gag gaa cct gct gag	2689	
Cys Gln Lys Ser Phe Val Ser Ser Cys Thr Asp Glu Glu Pro Ala Glu		
880	885	890
cct gaa gac atg gag cgc ttt gag gaa atg gtt gtg aaa gtg cig atc	2737	
Pro Glu Asp Met Glu Arg Phe Glu Glu Met Val Val Lys Val Leu Ile		
895	900	905
aag cig cag gcg gtg cag gcc atg tac cag ata agc cag gag gaa cac	2785	
Lys Leu Gln Ala Val Gln Ala Met Tyr Gln Ile Ser Gln Glu Glu His		
910	915	920

10

20

30

40

agc cag ctg caa gag cag atg gaa aag tta ctg gcc aag cag aaa gac	2833	
Ser Gln Leu Gln Glu Gln Met Glu Lys Leu Leu Ala Lys Gln Lys Asp		
925	930	940
ctg aag gaa gag ctg gat gcc tgt gaa agg gag ttc aag gag tgc atg	2881	
Leu Lys Glu Glu Leu Asp Ala Cys Glu Arg Glu Phe Lys Glu Cys Met		
	945	950
		955
gaa tgc ctt gaa aag ccc atg gcc ccc cag aac gac aag aat gag atc	2929	
Glu Cys Leu Glu Lys Pro Met Ala Pro Gln Asn Asp Lys Asn Glu Ile		
	960	965
		970
aaa gaa ctg cag acc aag ctg cgg gag ctg cag ctg caa tac cag gct	2977	
Lys Glu Leu Gln Thr Lys Leu Arg Glu Leu Gln Leu Gln Tyr Gln Ala		
	975	980
		985
agc atg gat gag cag ggg cag ctt ctg gta gtg cag gag cag ctg gag	3025	
Ser Met Asp Glu Gln Gly Gln Leu Leu Val Val Gln Glu Gln Leu Glu		
	990	995
		1000
ggg cag ctg cag tgc tgc cag gag gag ctg cgc cag ctg agg gag aag	3073	
Gly Gln Leu Gln Cys Cys Gln Glu Glu Leu Arg Gln Leu Arg Glu Lys		
1005	1010	1015
		1020
agg cct tct gtt gtc aaa gaa gcc cgg ggg aag aat gct aat aag aac	3121	
Arg Pro Ser Val Val Lys Glu Ala Arg Gly Lys Asn Ala Asn Lys Asn		
	1025	1030
		1035
atg aac aag aat gcc aat ggg gtt aaa atg aaa aag gtg acc aag cca	3169	
Met Asn Lys Asn Ala Asn Gly Val Lys Met Lys Lys Val Thr Lys Pro		
	1040	1045
		1050
tgc tgc gat act tct gag agc gac ctt gag acc aga aag agt ctg gag	3217	
Cys Ser Asp Thr Ser Glu Ser Asp Leu Glu Thr Arg Lys Ser Leu Glu		
	1055	1060
		1065
gta gtg ctg tac tac aag gcc agc cag agg aaa tta gat gga cta gca	3265	
Val Val Leu Tyr Tyr Lys Ala Ser Gln Arg Lys Leu Asp Gly Leu Ala		
	1070	1075
		1080
aaa gag gag gaa aag aaa gag gag atg gag gag gaa aaa aag gaa gig	3313	
Lys Glu Glu Glu Lys Lys Glu Glu Met Glu Glu Glu Lys Lys Glu Val		
1085	1090	1095
		1100
aaa gag gaa gca aag gag cag tgt ggg gat gag cta gtt gct gag cca	3361	
Lys Glu Glu Ala Lys Glu Gln Cys Gly Asp Glu Leu Val Ala Glu Pro		

10

20

30

40

1105	1110	1115		
gca gat cct gag gaa gct aaa tcc aca gaa gat cag gag gaa aat gaa			3409	
Ala Asp Pro Glu Glu Ala Lys Ser Thr Glu Asp Gln Glu Glu Asn Glu				
1120	1125	1130		
gag gac aaa gag gaa gag gag aag gaa gaa gac agt gaa gag gag gaa			3457	
Glu Asp Lys Glu Glu Glu Glu Lys Glu Glu Asp Ser Glu Glu Glu Glu				
1135	1140	1145		
gat gac gcc gac tct tcc ctt gaa agt ccc gaa gaa aat aac ccc ctc			3505	10
Asp Asp Ala Asp Ser Ser Leu Glu Ser Pro Glu Glu Asn Asn Pro Leu				
1150	1155	1160		
aga ctt tcc gag agc aaa aag aac atg ttt ggg ttg tgg aag cct atg			3553	
Arg Leu Ser Glu Ser Lys Lys Asn Met Phe Gly Leu Trp Lys Pro Met				
1165	1170	1175	1180	
gta ttc ttg gct att gca gct gtg gct ctg tai gtg tia ccc aac atg			3601	
Val Phe Leu Ala Ile Ala Ala Val Ala Leu Tyr Val Leu Pro Asn Met				
1185	1190	1195		
cga cag cag gag tca gag ttc tgc ctc atg gag tga tggcagacct			3647	20
Arg Gln Gln Glu Ser Glu Phe Cys Leu Met Glu				
1200	1205			
tgccagcgc gagggcagat cccagtggc caccaccctc agcttggggc aggacacact			3707	
glccagaac cctcccata tgitccatgt gteccatcti cctcagcctc agtcaccag			3767	
gcigaaaagg ctigtgggga gcgctgact tccatctcti gccitgtgta agaacctgag			3827	
ttccttgtaa ttaaataca actgaattaa aaaaaaaaa aaaaaa			3873	30
<210> 10				
<211> 1207				
<212> PRT				
<213> Homo sapiens				
<400> 10				
Met Glu Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Trp Ser Cys				
1	5	10	15	
Pro Gly Pro Gly Pro Thr Val Thr Thr Leu Gly Ser Tyr Glu Ala Ser				
20	25	30		40
Glu Gly Cys Glu Arg Lys Lys Gly Gln Arg Trp Gly Ser Leu Glu Arg				
35	40	45		

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

Met Val Pro Ser Asn Glu Asn Cys Arg Lys Thr Tyr Asp Thr Thr Val	
805	810 815
Asp Asp Asn Glu Ser Tyr Tyr Lys Ser Tyr Thr Ser Thr Gln Thr Ser	
820	825 830
Ser Lys Ser Phe Leu Lys Ser Tyr Asp Ser Ser Thr Ser Ala Ser Glu	
835	840 845
Ala Tyr Gly Lys Ser Tyr Cys Thr Thr Ser Asn Ser Ser Ile Thr Tyr	
850	855 860
Lys Lys Ser Tyr Gly Ser Thr Ser Ser Ser Asp Thr Cys Gln Lys Ser	
865	870 875 880
Phe Val Ser Ser Cys Thr Asp Glu Glu Pro Ala Glu Pro Glu Asp Met	10
885	890 895
Glu Arg Phe Glu Glu Met Val Val Lys Val Leu Ile Lys Leu Gln Ala	
900	905 910
Val Gln Ala Met Tyr Gln Ile Ser Gln Glu Glu His Ser Gln Leu Gln	
915	920 925
Glu Gln Met Glu Lys Leu Leu Ala Lys Gln Lys Asp Leu Lys Glu Glu	
930	935 940
Leu Asp Ala Cys Glu Arg Glu Phe Lys Glu Cys Met Glu Cys Leu Glu	
945	950 955 960
Lys Pro Met Ala Pro Gln Asn Asp Lys Asn Glu Ile Lys Glu Leu Gln	
965	970 975
Thr Lys Leu Arg Glu Leu Gln Leu Gln Tyr Gln Ala Ser Met Asp Glu	20
980	985 990
Gln Gly Gln Leu Leu Val Val Gln Glu Gln Leu Glu Gly Gln Leu Gln	
995	1000 1005
Cys Cys Gln Glu Glu Leu Arg Gln Leu Arg Glu Lys Arg Pro Ser Val	
1010	1015 1020
Val Lys Glu Ala Arg Gly Lys Asn Ala Asn Lys Asn Met Asn Lys Asn	
1025	1030 1035 1040
Ala Asn Gly Val Lys Met Lys Lys Val Thr Lys Pro Cys Ser Asp Thr	
1045	1050 1055
Ser Glu Ser Asp Leu Glu Thr Arg Lys Ser Leu Glu Val Val Leu Tyr	
1060	1065 1070
Tyr Lys Ala Ser Gln Arg Lys Leu Asp Gly Leu Ala Lys Glu Glu Glu	30
1075	1080 1085
Lys Lys Glu Glu Met Glu Glu Glu Lys Lys Glu Val Lys Glu Glu Ala	
1090	1095 1100
Lys Glu Gln Cys Gly Asp Glu Leu Val Ala Glu Pro Ala Asp Pro Glu	
1105	1110 1115 1120
Glu Ala Lys Ser Thr Glu Asp Gln Glu Glu Asn Glu Glu Asp Lys Glu	
1125	1130 1135
Glu Glu Glu Lys Glu Glu Asp Ser Glu Glu Glu Glu Asp Asp Ala Asp	
1140	1145 1150
Ser Ser Leu Glu Ser Pro Glu Glu Asn Asn Pro Leu Arg Leu Ser Glu	40
1155	1160 1165
Ser Lys Lys Asn Met Phe Gly Leu Trp Lys Pro Met Val Phe Leu Ala	

agc agt agt gtt tgg gaa gaa aaa cag agg agt ict att aag acg gtt	522	
Ser Ser Ser Val Trp Glu Glu Lys Gln Arg Ser Ser Ile Lys Thr Val		
90 95 100		
gaa tta ata aaa gga aat tta caa agt gtt gga ctt aca ctt cgt ctt	570	
Glu Leu Ile Lys Gly Asn Leu Gln Ser Val Gly Leu Thr Leu Arg Leu		
105 110 115 120		
gtc cag tca aci gat ggg tat gct ggg cac gtc atc att gaa aci gtc	618	
Val Gln Ser Thr Asp Gly Tyr Ala Gly His Val Ile Ile Glu Thr Val		
125 130 135		10
gct cca aac tcg cct gct gca att gca gat ctt cag cgg gga gat cga	666	
Ala Pro Asn Ser Pro Ala Ala Ile Ala Asp Leu Gln Arg Gly Asp Arg		
140 145 150		
ctt atc gcc att gga ggt gtg aaa atc aca tca aca ctg caa gtc ttg	714	
Leu Ile Ala Ile Gly Gly Val Lys Ile Thr Ser Thr Leu Gln Val Leu		
155 160 165		
aag ctt atc aag cag gct ggt gac cga gtc ctg gtc tac tat gaa agg	762	
Lys Leu Ile Lys Gln Ala Gly Asp Arg Val Leu Val Tyr Tyr Glu Arg		
170 175 180		20
cct gtt ggc cag agt aat caa ggt gca gtg ctg caa gat aac ttt ggc	810	
Pro Val Gly Gln Ser Asn Gln Gly Ala Val Leu Gln Asp Asn Phe Gly		
185 190 195 200		
cag ttg gaa gaa aac ttt ttg tca agc tca tgc caa tcg ggt tat gaa	858	
Gln Leu Glu Glu Asn Phe Leu Ser Ser Ser Cys Gln Ser Gly Tyr Glu		
205 210 215		
gag gaa gct gcc ggg ttg aca gta gat act gaa agt aga gag ctg gat	906	
Glu Glu Ala Ala Gly Leu Thr Val Asp Thr Glu Ser Arg Glu Leu Asp		
220 225 230		30
tct gaa ttt gaa gac ttg gca agt gat gtc aga gca caa aat gag ttc	954	
Ser Glu Phe Glu Asp Leu Ala Ser Asp Val Arg Ala Gln Asn Glu Phe		
235 240 245		
aaa gat gag gca caa tca tta agt cat agt ccc aaa cgt gtt cca aca	1002	
Lys Asp Glu Ala Gln Ser Leu Ser His Ser Pro Lys Arg Val Pro Thr		
250 255 260		
aca ctt ict att aaa ccc ctt gga gct ata tca cca gtt tta aac cgt	1050	
Thr Leu Ser Ile Lys Pro Leu Gly Ala Ile Ser Pro Val Leu Asn Arg		
		40

265	270	275	280	
aaa tfa gct gta gga agt cac cca cta cca ccg aaa atl cag tcc aaa				1098
Lys Leu Ala Val Gly Ser His Pro Leu Pro Pro Lys Ile Gln Ser Lys				
	285	290	295	
gat gga aat aaa cct cca ccc cta aaa act tct gag ata aca gac cca				1146
Asp Gly Asn Lys Pro Pro Pro Leu Lys Thr Ser Glu Ile Thr Asp Pro				
	300	305	310	
gca caa gtg tca aaa cca acc caa gga ict gct ttc aaa cca cct gtg				1194
Ala Gln Val Ser Lys Pro Thr Gln Gly Ser Ala Phe Lys Pro Pro Val				10
	315	320	325	
cca cca cga cca caa gcg aaa gtt cct ttg cct tcc gcc gat gct cca				1242
Pro Pro Arg Pro Gln Ala Lys Val Pro Leu Pro Ser Ala Asp Ala Pro				
	330	335	340	
aat cag gca gaa cca gat gtt ctc gtt gaa aag cca gag aag gtg gtg				1290
Asn Gln Ala Glu Pro Asp Val Leu Val Glu Lys Pro Glu Lys Val Val				
	345	350	360	
cca cct cct cit gta gat aaa tct gct gaa aag caa gca aaa aat gtg				1338
Pro Pro Pro Leu Val Asp Lys Ser Ala Glu Lys Gln Ala Lys Asn Val				20
	365	370	375	
gat gcc ata gac gat gca gct gca cct aag caa ttt tta gca aag caa				1386
Asp Ala Ile Asp Asp Ala Ala Ala Pro Lys Gln Phe Leu Ala Lys Gln				
	380	385	390	
gaa gtg gcc aaa gat gtc act tca gaa act ttc tgc cct act aag gac				1434
Glu Val Ala Lys Asp Val Thr Ser Glu Thr Phe Cys Pro Thr Lys Asp				
	395	400	405	30
agt tcg gac gac cgt caa aca tgg gaa tca tca gaa att cit tat cgt				1482
Ser Ser Asp Asp Arg Gln Thr Trp Glu Ser Ser Glu Ile Leu Tyr Arg				
	410	415	420	
aat aag cta gga aaa tgg aca aga acc aga gca tcc lgt ttg ttt gac				1530
Asn Lys Leu Gly Lys Trp Thr Arg Thr Arg Ala Ser Cys Leu Phe Asp				
	425	430	440	
ala gaa gcc tgt cac agg tac tia aac ali gca ttg tgg tgc agg gat				1578
Ile Glu Ala Cys His Arg Tyr Leu Asn Ile Ala Leu Trp Cys Arg Asp				
	445	450	455	40
cct ttc aag ttg gga ggt ctc atc igt ttg ggg cat gtt agt tia aaa				1626

Pro Phe Lys Leu Gly Gly Leu Ile Cys Leu Gly His Val Ser Leu Lys		
460	465	470
cit gaa gat gig gct tta gga tgc cta gct aca tca aac acg gaa tac	1674	
Leu Glu Asp Val Ala Leu Gly Cys Leu Ala Thr Ser Asn Thr Glu Tyr		
475	480	485
cit tcc aaa ttg aga ctg gaa gcc ccc tca cct aag gct ata gtc act	1722	
Leu Ser Lys Leu Arg Leu Glu Ala Pro Ser Pro Lys Ala Ile Val Thr		
490	495	500
aga acc gca cta cgc aat ctg agt alg caa aag gga ttc aat gac aaa	1770	10
Arg Thr Ala Leu Arg Asn Leu Ser Met Gln Lys Gly Phe Asn Asp Lys		
505	510	515
ttt tgc tal ggt gac att act att cac ttc aaa tat ttg aaa gaa gga	1818	
Phe Cys Tyr Gly Asp Ile Thr Ile His Phe Lys Tyr Leu Lys Glu Gly		
525	530	535
gaa tca gac cac cat gla gtt act aac gla gaa aaa gaa aaa gaa ccc	1866	
Glu Ser Asp His His Val Val Thr Asn Val Glu Lys Glu Lys Glu Pro		
540	545	550
cat ttg gtt gaa gaa gtt tct gtt ctg cct aaa gag gag caa ttt gtt	1914	
His Leu Val Glu Glu Val Ser Val Leu Pro Lys Glu Glu Gln Phe Val		
555	560	565
gga cag atg ggt ita aca gaa aac aaa cac agt ttt cag gat act cag	1962	
Gly Gln Met Gly Leu Thr Glu Asn Lys His Ser Phe Gln Asp Thr Gln		
570	575	580
ttc cag aac cca aca tgg tgt gac tac tgt aag aaa aaa gtt tgg act	2010	
Phe Gln Asn Pro Thr Trp Cys Asp Tyr Cys Lys Lys Lys Val Trp Thr		
585	590	595
aaa gca gct tcc cag tgt atg ttt tgt gct tat gtt tgc cat aaa aaa	2058	
Lys Ala Ala Ser Gln Cys Met Phe Cys Ala Tyr Val Cys His Lys Lys		
605	610	615
tgt caa gaa aag tgt cta gct gag act tct gtt tgt gga gca act gat	2106	
Cys Gln Glu Lys Cys Leu Ala Glu Thr Ser Val Cys Gly Ala Thr Asp		
620	625	630
agg cga ata gac agg aca ctg aaa aac cit agg ctg gaa gga cag gaa	2154	
Arg Arg Ile Asp Arg Thr Leu Lys Asn Leu Arg Leu Glu Gly Gln Glu		
635	640	645
		40

acc ctc tta ggc ctc cci cci cgt gti gat gct gaa gct agc aag tca	2202	
Thr Leu Leu Gly Leu Pro Pro Arg Val Asp Ala Glu Ala Ser Lys Ser		
650 655 660		
gic aat aaa aca aca ggi ttg aca agg cat att atc aat act agt tct	2250	
Val Asn Lys Thr Thr Gly Leu Thr Arg His Ile Ile Asn Thr Ser Ser		
665 670 675 680		
cgt tta tta aat ttg cgt caa gtc tct aaa act cgc ctt tct gaa cca	2298	
Arg Leu Leu Asn Leu Arg Gln Val Ser Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro		10
685 690 695		
gga acc gat ctc gta gaa cct tca cca aaa cac aca ccc aac acg tca	2346	
Gly Thr Asp Leu Val Glu Pro Ser Pro Lys His Thr Pro Asn Thr Ser		
700 705 710		
gac aac gaa ggc agt gac acg gag gtc tgt ggt cca aac agt cct tct	2394	
Asp Asn Glu Gly Ser Asp Thr Glu Val Cys Gly Pro Asn Ser Pro Ser		
715 720 725		
aaa cgg gga aac agc aca gga ata aag tta gtg aga aaa gag ggt ggi	2442	
Lys Arg Gly Asn Ser Thr Gly Ile Lys Leu Val Arg Lys Glu Gly Gly		20
730 735 740		
cig gat gac agt gtt ttc att gca gtt aaa gaa att ggt cgt gat cig	2490	
Leu Asp Asp Ser Val Phe Ile Ala Val Lys Glu Ile Gly Arg Asp Leu		
745 750 755 760		
tac agg ggc ttg cct aca gag gaa agg atc cag aaa cta gag ttc atg	2538	
Tyr Arg Gly Leu Pro Thr Glu Glu Arg Ile Gln Lys Leu Glu Phe Met		
765 770 775		
ttg gat aag cta cag aat gaa att gat cag gag ttg gaa cac aat aat	2586	
Leu Asp Lys Leu Gln Asn Glu Ile Asp Gln Glu Leu Glu His Asn Asn		30
780 785 790		
icc ctt gtt aga gaa gaa aaa gag aca act gat aca agg aaa aaa tca	2634	
Ser Leu Val Arg Glu Glu Lys Glu Thr Thr Asp Thr Arg Lys Lys Ser		
795 800 805		
ctt ctt tct gct gcc tta gct aaa tca ggt gaa agg cta caa gct cta	2682	
Leu Leu Ser Ala Ala Leu Ala Lys Ser Gly Glu Arg Leu Gln Ala Leu		
810 815 820		
aca cit ctt atg att cac tac aga gca ggc att gaa gat ata gaa act	2730	
Thr Leu Leu Met Ile His Tyr Arg Ala Gly Ile Glu Asp Ile Glu Thr		40
825 830 835 840		

tta gaa agt ctg tct tta gac cag cac tcc aaa aaa ata agc aag tac 2778
 Leu Glu Ser Leu Ser Leu Asp Gln His Ser Lys Lys Ile Ser Lys Tyr
 845 850 855

aca gat gat aca gaa gaa gac ctt gat aat gaa ata agc caa cia ata 2826
 Thr Asp Asp Thr Glu Glu Asp Leu Asp Asn Glu Ile Ser Gln Leu Ile
 860 865 870

gac tct cag cea tic agc agc ata tca gat gac tta ttt ggc cea tcc 2874
 Asp Ser Gln Pro Phe Ser Ser Ile Ser Asp Asp Leu Phe Gly Pro Ser
 875 880 885

10

gag tct gtg tagcagacag gtctatitaa acttccaaat gaacagggia 2923
 Glu Ser Val
 890

aagttgcatc taaagtacca cagatacaac catgtttaaa tctctglatg cactctggcc 2983

tgcttctcca gilacttgct igtgiaagaa caaaaatgag aaaggttgtt ticcagtaaa 3043

aacatgacca gcttactaat tggttgtttt ggattgcatt tatagctaig cttttttggg 3103

20

ttatactgg gaatttatti ttactaaatt atttaacttt tctaattatg taattatgta 3163

agctagcitt tcaigtittat gtatglatgg igtccccttg tgttattttt ctctctcttg 3223

gttttgaat tagtgttaaa tagaactctg tctagattct taaaatattt tcatttccat 3283

catggttata acaaaattgc tgcaltccca aactgacaac agcanticact gaggaacag 3343

gttttgaatc ttctttttgt gttatgaagt ttatcgtctc tacttgcttg agatttttgt 3403

tattttgggg gtttgggggt gctttttgtt ttgtttttgc caaatgtaac atgaaagcag 3463

30

atgctgcagc tttagctctg tatgcigatt tagtaaaaaa aaatttttta catataitgc 3523

ttgcittcga tgcctctgig aaattttttt ctaaagcttt igtgcagctg tatggtaaaa 3583

atatgggat laalltgaag agcttacatt gaaagacaat gtaataggaa ataaalgtag 3643

attgcagttg gtaagaatt ttgtagagag gataacaaga cttaattact gaaaaacagt 3703

aacatagcat ttgaaaat aatcttttaa aatattgat ctctctttt aaatggaaat 3763

ttaaatttta taattaaaag tttaaacatt tatgataatt ttctcaica gttctcccat 3823

40

aggaaataaa gcatgigaaa gggf

3847

<210> 12

<211> 891

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Mei Pro Gln Leu Thr Ser Ile Ile Val Asn Gln Leu Lys Lys Ile Ile
 1 5 10 15

10

Lys Arg Lys His Thr Leu Pro Asn Tyr Lys Ile Arg Phe Lys Pro Phe
 20 25 30

Phe Pro Tyr Gln Thr Leu Gln Gly Phe Glu Glu Asp Glu Glu His Ile
 35 40 45

His Ile Gln Gln Trp Ala Leu Thr Glu Gly Arg Leu Lys Val Thr Leu
 50 55 60

Leu Glu Cys Ser Arg Leu Ile Phe Gly Ser Tyr Asp Arg Glu Ala
 65 70 75 80

20

Asn Val His Cys Thr Leu Glu Leu Ser Ser Ser Val Trp Glu Glu Lys
 85 90 95

Gln Arg Ser Ser Ile Lys Thr Val Glu Leu Ile Lys Gly Asn Leu Gln
 100 105 110

Ser Val Gly Leu Thr Leu Arg Leu Val Gln Ser Thr Asp Gly Tyr Ala
 115 120 125

Gly His Val Ile Ile Glu Thr Val Ala Pro Asn Ser Pro Ala Ala Ile
 130 135 140

30

Ala Asp Leu Gln Arg Gly Asp Arg Leu Ile Ala Ile Gly Gly Val Lys
 145 150 155 160

Ile Thr Ser Thr Leu Gln Val Leu Lys Leu Ile Lys Gln Ala Gly Asp
 165 170 175

Arg Val Leu Val Tyr Tyr Glu Arg Pro Val Gly Gln Ser Asn Gln Gly
 180 185 190

Ala Val Leu Gln Asp Asn Phe Gly Gln Leu Glu Glu Asn Phe Leu Ser
 195 200 205

40

Ser Ser Cys Gln Ser Gly Tyr Glu Glu Glu Ala Ala Gly Leu Thr Val
 210 215 220

Asp Thr Glu Ser Arg Glu Leu Asp Ser Glu Phe Glu Asp Leu Ala Ser
 225 230 235 240

Asp Val Arg Ala Gln Asn Glu Phe Lys Asp Glu Ala Gln Ser Leu Ser
 245 250 255

His Ser Pro Lys Arg Val Pro Thr Thr Leu Ser Ile Lys Pro Leu Gly
 260 265 270

Ala Ile Ser Pro Val Leu Asn Arg Lys Leu Ala Val Gly Ser His Pro
 275 280 285

Leu Pro Pro Lys Ile Gln Ser Lys Asp Gly Asn Lys Pro Pro Pro Leu
 290 295 300

Lys Thr Ser Glu Ile Thr Asp Pro Ala Gln Val Ser Lys Pro Thr Gln
 305 310 315 320

Gly Ser Ala Phe Lys Pro Pro Val Pro Pro Arg Pro Gln Ala Lys Val
 325 330 335

Pro Leu Pro Ser Ala Asp Ala Pro Asn Gln Ala Glu Pro Asp Val Leu
 340 345 350

Val Glu Lys Pro Glu Lys Val Val Pro Pro Pro Leu Val Asp Lys Ser
 355 360 365

Ala Glu Lys Gln Ala Lys Asn Val Asp Ala Ile Asp Asp Ala Ala Ala
 370 375 380

Pro Lys Gln Phe Leu Ala Lys Gln Glu Val Ala Lys Asp Val Thr Ser
 385 390 395 400

Glu Thr Phe Cys Pro Thr Lys Asp Ser Ser Asp Asp Arg Gln Thr Trp
 405 410 415

Glu Ser Ser Glu Ile Leu Tyr Arg Asn Lys Leu Gly Lys Trp Thr Arg
 420 425 430

Thr Arg Ala Ser Cys Leu Phe Asp Ile Glu Ala Cys His Arg Tyr Leu
 435 440 445

Asn Ile Ala Leu Trp Cys Arg Asp Pro Phe Lys Leu Gly Gly Leu Ile

10

20

30

40

Pro Lys His Thr Pro Asn Thr Ser Asp Asn Glu Gly Ser Asp Thr Glu
 705 710 715 720
 Val Cys Gly Pro Asn Ser Pro Ser Lys Arg Gly Asn Ser Thr Gly Ile
 725 730 735
 Lys Leu Val Arg Lys Glu Gly Gly Leu Asp Asp Ser Val Phe Ile Ala
 740 745 750
 Val Lys Glu Ile Gly Arg Asp Leu Tyr Arg Gly Leu Pro Thr Glu Glu
 755 760 765
 Arg Ile Gln Lys Leu Glu Phe Met Leu Asp Lys Leu Gln Asn Glu Ile
 770 775 780
 Asp Gln Glu Leu Glu His Asn Asn Ser Leu Val Arg Glu Glu Lys Glu
 785 790 795 800
 Thr Thr Asp Thr Arg Lys Lys Ser Leu Leu Ser Ala Ala Leu Ala Lys
 805 810 815
 Ser Gly Glu Arg Leu Gln Ala Leu Thr Leu Leu Met Ile His Tyr Arg
 820 825 830
 Ala Gly Ile Glu Asp Ile Glu Thr Leu Glu Ser Leu Ser Leu Asp Gln
 835 840 845
 His Ser Lys Lys Ile Ser Lys Tyr Thr Asp Asp Thr Glu Glu Asp Leu
 850 855 860
 Asp Asn Glu Ile Ser Gln Leu Ile Asp Ser Gln Pro Phe Ser Ser Ile
 865 870 875 880
 Ser Asp Asp Leu Phe Gly Pro Ser Glu Ser Val
 885 890

10

20

30

<210> 13

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:T3

40

<400> 13

aattaaccct cactaaaggg	20	
<210> 14		
<211> 22		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Description of Artificial Sequence:T7		10
<400> 14		
glaatacgac tcactatagg gc	22	
<210> 15		
<211> 22		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Description of Artificial Sequence:KU-GB-2 Sense Primer		20
<400> 15		
agagcgacct tgagaccaga aa	22	
<210> 16		
<211> 22		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		30
<223> Description of Artificial Sequence:KU-GB-2 Antisense Primer		
<400> 16		
acacaaggca ggagatggaa gl	22	
<210> 17		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		40
<220>		

<223> Description of Artificial Sequence:KU-GB-5 Sense Primer		
<400> 17 aaaactcgcc ttctgaacc	20	
<210> 18 <211> 20 <212> DNA <213> Artificial Sequence		10
<220> <223> Description of Artificial Sequence:KU-GB-5 Antisense Primer		
<400> 18 agcaagtaac tggagaagca	20	
<210> 19 <211> 25 <212> DNA <213> Artificial Sequence		20
<220> <223> Description of Artificial Sequence:Beta-actin Sense Primer		
<400> 19 gtcgacaacg gctccggcat gtgca	25	
<210> 20 <211> 25 <212> DNA <213> Artificial Sequence		30
<220> <223> Description of Artificial Sequence:Beta-actin Antisense Primer		
<400> 20 ggatcttcat gaggtagtca gtcag	25	40

【図面の簡単な説明】

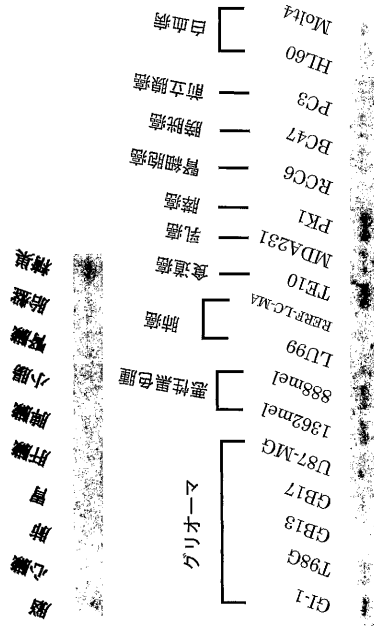
第1図は、ノーザンブロット法によるグリオーマ抗原KU-GB-1の発現解析の結果を示す図である。

第2図は、RT-PCRによるグリオーマ抗原KU-GB-2の発現解析の結果を示す図である。

第3図は、RT-PCRによるグリオーマ抗原KU-GB-5の発現解析の結果を示す図である。

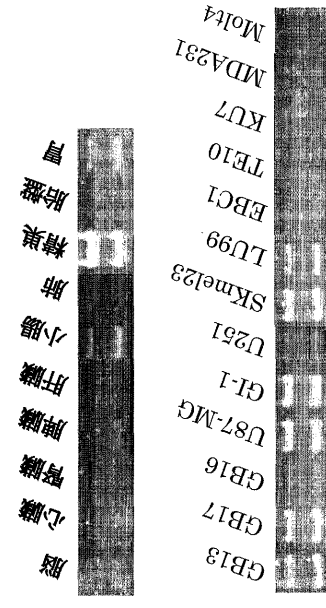
【 図 1 】

第 1 図



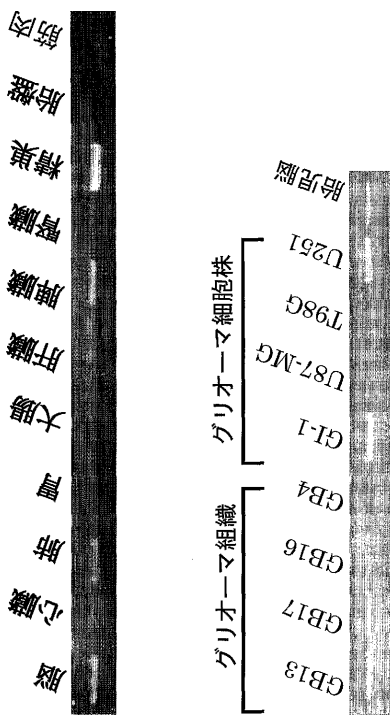
【 図 2 】

第 2 図



【 図 3 】

第 3 図



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP01/10505
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C12N 15/12, 5/10, A01K 67/027, A61K 31/711, 38/00, 39/00, 39/395, 45/00, 48/00, A61P 35/00, C07K 14/47, 16/18, 19/00, C12Q 1/02, 1/68		
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) Int.Cl. ⁷ C12N 15/00-15/90, C07K 14/00-14/825, 16/18, 19/00, C12Q 1/02, 1/68, A01K 67/027, A61K 31/711, 38/00, 39/00, 39/395, 45/00, 48/00, A61P 35/00		
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) MEDLINE (STM), CA (STM), WP (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), JICST FILE (JCS), GenBank/EMBL/DDBJ/GenSeq, SwissProt/PIR/GenSeq		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01/55326 A2 (Human Genome Sciences, Inc.), 02 August, 2001 (02.08.2001)	5-7, 14-15, 20-25
P, A	& AU 200141414 A	1-4, 8-13, 16-19
X	Masahiro TODA, "SEREX Kougen ni yoru Glioma no Kesssei Shindan", Shinkei Men-eki Kenkyu, December, 2000, Vol.13, pages 44 to 46	1-25
X	TAKAHASHI, S. et al., "Characterization of tumor antigens recognized by IGG antibody in patients with glioma using SEREX", Proceedings of AACR Annual Meeting, (2000), Vol.41, page 880	1-25
X	NETO, E. D. et al., "Shotgun sequencing of the human transcriptome with ORF expressed sequence tags", Proc. Natl. Acad. Sci., USA, (2000), Vol.97, No.7, pages 3491 to 3496	6 1-5, 7-25
X	HILLIER, L. et al., "Generation and Analysis of 280,000 Human Expressed Sequence Tags", Genome Res., (1995), Vol.6, No.9, pages 807 to 828	9 1-8, 10-25
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 "E" earlier document but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 February, 2002 (18.02.02)		Date of mailing of the international search report 05 March, 2002 (05.03.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10505

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	CARNINCI, P. et al., "Normalization and Subtraction of Cap-Trapper-Selected cDNAs to Prepare Full-Length cDNA Libraries for Rapid Discovery of New Genes", <i>Genome Res.</i> , (1995), Vol.10, pages 1617 to 1630	12 1-11,13-25
A	MINTZ, A. et al., "Cancer Genetics/Epigenetics and the X Chromosome: Possible New Links for Malignant Glioma Pathogenesis and Immune-Based Therapies", <i>Crit. Rev. Oncog.</i> , (2000), Vol.11, No.1, pages 77 to 95	1-25

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO1/10505
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C12N 15/12, 5/10, A61K 67/027, A61K 31/711, 38/00, 39/00, 39/395, 45/00, 48/00, A61P 35/00, C07K 14/47, 16/18, 19/00, C12Q 1/02, 1/68		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C12N 15/00-15/90, C07K 14/00-14/825, 16/18, 19/00, C12Q 1/02, 1/68, A61K 67/027, A61K 31/711, 38/00, 39/00, 39/395, 45/00, 48/00, A61P 35/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) MEDLINE (STN), CA (STN), WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), JICSTファイル (JOIS) GenBank/EMBL/DBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所を表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X P, A	WO 01/55326 A2 (HUMAN GENOME SCIENCES, INC.) 2001.08.02 & AU 200141414 A	5-7, 14-15, 20-25 1-4, 8-13, 16-19
X	戸田正博, SEREX抗原によるグリオーマの血清診断, 神経免疫研究, 12月. 2000, 第13巻, p. 44-46	1-25
<input checked="" type="checkbox"/> C類の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「B」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に譲渡を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 「T」 の日に後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	18.02.02	国際調査報告の発送日 05.03.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 本間 夏子	4N 2937 電話番号 03-3581-1101 内線 3488

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP01/10505
C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	TAKAHASHI S. et al. Characterization of tumor antigens recognized by IGG antibody in patients with glioma using SEREX. Proceedings of AACR Annual Meeting 2000, Vol. 41, p. 880	1-25
X A	NETO E. D. et al. Shotgun sequencing of the human transcriptome with ORF expressed sequence tags. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000, Vol. 97, No. 7, p. 3491-3496	<u>6</u> 1-5, 7-25
X A	HILLIER L. et al. Generation and Analysis of 280,000 Human Expressed Sequence Tags. Genome Res. 1996, Vol. 6, No. 9, p. 807-828	<u>9</u> 1-8, 10-25
X A	CARNINCI P. et al. Normalization and Subtraction of Cap-Trapper-Selected cDNAs to Prepare Full-Length cDNA Libraries for Rapid Discovery of New Genes. Genome Res. 1996, Vol. 10, p. 1617-1630	<u>12</u> 1-11, 13-25
A	MINTZ A. et al. Cancer Genetics/Epigenetics and the X Chromosome: Possible New Links for Malignant Glioma Pathogenesis and Immune-Based Therapies. Crit. Rev. Oncog. 2000, Vol. 11, No. 1, p. 77-95	1-25

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 37/02	
C 0 7 K 14/82	C 0 7 K 14/82	
C 0 7 K 16/32	C 0 7 K 16/32	
C 0 7 K 19/00	C 0 7 K 19/00	
C 1 2 N 1/15	C 1 2 N 1/15	
C 1 2 N 1/19	C 1 2 N 1/19	
C 1 2 N 1/21	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 N 5/10	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 Q 1/02	C 1 2 Q 1/68	A
C 1 2 Q 1/68	G 0 1 N 33/15	Z
G 0 1 N 33/15	G 0 1 N 33/50	Z
G 0 1 N 33/50	G 0 1 N 33/53	D
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/53	M
G 0 1 N 33/566	G 0 1 N 33/566	
	C 1 2 N 5/00	A

(72)発明者 飯塚 幸彦

日本国東京都杉並区高円寺北三丁目6番10号304号室

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	人神经胶质瘤抗原及其制备方法		
公开(公告)号	JPWO2002055695A1	公开(公告)日	2004-05-20
申请号	JP2002556742	申请日	2001-11-30
[标]申请(专利权)人(译)	株式会社GBS研究所		
申请(专利权)人(译)	株式会社GBS研究所		
[标]发明人	戸田正博 河上裕 河瀬斌 飯塚幸彦		
发明人	戸田 正博 河上 裕 河瀬 斌 飯塚 幸彦		
IPC分类号	C12N15/09 A01K67/027 A61K39/00 A61K39/395 A61P35/00 A61P37/02 C07K14/47 C07K14/82 C07K16/32 C07K19/00 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/12 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/566 G01N33/574		
CPC分类号	G01N33/57407 A61K39/00 C07K14/4748 C12Q1/6883 C12Q2600/158		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A A01K67/027 A61K39/00.H A61K39/395.D A61P35/00 A61P37/02 C07K14/82 C07K16/32 C07K19/00 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33 /50.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/566 C12N5/00.A		
优先权	2001001965 2001-01-09 JP		
其他公开文献	JP3749709B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了可用于神经胶质瘤的诊断和治疗的人神经胶质瘤抗原或其制备方法。通过以下步骤制备神经胶质瘤抗原或神经胶质瘤抗原基因：从神经胶质瘤细胞系中提取总RNA并合成cDNA；以及λ噬菌体cDNA文库，是通过将所述cDNA导入λ噬菌体载体而引起的大肠杆菌感染而构建的，并使神经胶质瘤患者的血清反应。使用标记的抗IgG抗体检测与血清中的抗体反应的阳性克隆；对检测到的阳性克隆重复筛选几次；从被确认具有抗体反应性的阳性克隆中分离抗原；通过使用分离的抗原，神经胶质瘤患者和健康人的血清进行血清筛查。

患者血清	年齢	性別	診断	陽性 クローン数	異なった インサート数
G	48	M	膠芽腫	5	4
H	77	F	退形成性稀突起星細胞腫	4	4
I	53	F	膠芽腫	3	2
K	26	F	膠芽腫	18	8
L	61	M	退形成性稀突起星細胞腫	15	5
N	32	F	退形成性星細胞腫	9	7
O	62	F	膠芽腫	1	1
P	30	M	退形成性星細胞腫	6	3
R	53	F	膠芽腫	18	12
S	49	F	星状細胞腫	8	2
U	61	F	膠芽腫	1	1
V	68	F	膠芽腫	4	3
合計				92	52