(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12) **公表特許公報**（Ａ）　(11)特許出願公表番号

特表2003－532419
(P2003－532419A)

(43)公表日 平成15年11月5日(2003.11.5)

(51)Int.Cl[7]	識別記号	ＦＩ	ﾃｰﾏｺｰﾄﾞ（参考）
C 12 N 15/09	ZNA	A 61 K 45/00	2 G 0 4 5
A 61 K 38/00		A 61 P 1/04	4 B 0 2 4
45/00		1/16	4 B 0 6 3
A 61 P 1/04		1/18	4 B 0 6 4
1/16		3/06	4 B 0 6 5

審査請求　未請求　予備審査請求（全230数）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2001－582531(P2001－582531)

(86)(22)出願日　平成13年5月3日(2001.5.3)
(85)翻訳文提出日　平成14年11月5日(2002.11.5)
(86)国際出願番号　PCT/US01/14355
(87)国際公開番号　WO01/085942
(87)国際公開日　平成13年11月15日(2001.11.15)
(31)優先権主張番号　60/201,960
(32)優先日　平成12年5月5日(2000.5.5)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/202,729
(32)優先日　平成12年5月8日(2000.5.8)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　インサイト・ゲノミックス・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国カリフォルニア州94304・パロアルト・ポータードライブ　3160
(72)発明者　ユエ、ヘンリー
アメリカ合衆国カリフォルニア州94087・サニーベイル・ルイスアベニュー　826
(72)発明者　タング、ワイ・トム
アメリカ合衆国カリフォルニア州94304・サンノゼ・ランウィックコート　4230
(74)代理人　弁理士　大島　陽一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　細胞骨格結合タンパク質

(57)【要約】
本発明はヒト細胞骨格結合タンパク質(CYSKP)およびCYSKPを同定し、コードするポリヌクレオチドを提供する。本発明はまた、発現ベクター、宿主細胞、抗体、アゴニストおよびアンタゴニストをも提供する。本発明はまた、CYSKPの異常発現に関連する疾患を診断、治療または予防する方法をも提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項１】 以下の（ａ）乃至（ｄ）を有する群から選択した実質上単離されたポリペプチド。

（ａ）配列番号１乃至34(SEQ ID NO:1-34)を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチド。

（ｂ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%が同一であるようなアミノ酸配列を有する天然のポリペプチド

（ｃ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの生物学的活性断片

（ｄ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの免疫抗原性断片。

【請求項２】SEQ ID NO:1-34を有する群から選択した請求項１に記載の単離されたポリペプチド。

【請求項３】 請求項1のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項４】請求項２のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項５】SEQ ID NO:35-68を有する群から選択した請求項４に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項６】 請求項３に記載のポリヌクレオチドに機能的に結合したプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチド。

【請求項７】請求項６に記載の組換えポリヌクレオチドを用いて形質転換した細胞。

【請求項８】請求項６に記載の組換えポリヌクレオチドを含む遺伝形質転換体。

【請求項９】請求項１に記載のポリペプチドを製造する方法であって、

（ａ）組換えポリヌクレオチドを用いて形質転換した細胞を前記ポリペプチドの発現に適した条件下で培養する過程と、

（ｂ）そのように発現した前記ポリペプチドを受容する過程とからなり、 前記組換えポリヌクレオチドが、請求項１に記載の前記ポリペプチドをコードするポ

リヌクレオチドに機能的に結合したプロモーター配列を有することを特徴とする方法。

【請求項１０】請求項１に記載のポリペプチドと特異結合するような単離された抗体。

【請求項１１】 以下の（ａ）乃至（ｄ）を有する群から選択した実質上単離されたポリヌクレオチド。

（ａ）SEQ ID NO:35-68を有する群から選択したポリヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド

（ｂ）SEQ ID NO:35-68を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも９０％が同一であるようなポリヌクレオチド配列を有する天然のポリヌクレオチド

（c）（ａ）のポリヌクレオチドに相補的なポリヌクレオチド

（ｄ）（ｂ）のポリヌクレオチドに相補的なポリヌクレオチド

（ｅ）（ａ）～（ｄ）のRNA等価物

【請求項１２】請求項１１に記載のポリヌクレオチドの少なくとも６０の連続したヌクレオチドを含む単離されたポリヌクレオチド。

【請求項１３】請求項１１に記載のポリヌクレオチドの配列を有する標的ポリヌクレオチドをサンプル中から検出する方法であって、

（ａ）前記サンプル中の前記標的ポリヌクレオチドに相補的な配列を有する少なくとも２０の連続したヌクレオチドを含むプローブを用いて前記サンプルをハイブリダイズする過程と、

（ｂ）前記ハイブリダイゼーション複合体の存在・不存在を検出し、該複合体が存在する場合にはオプションでその量を検出する過程からなり、 前記プローブと前記標的ポリヌクレオチドまたは断片の間でハイブリダイゼーション複合体が形成されるような条件下で、前記プローブが前記標的ポリヌクレオチドに特異的にハイブリダイズすることを特徴とする方法。

【請求項１４】 前記プローブが少なくとも６０の連続したヌクレオチドを含むことを特徴とする請求項１３に記載の方法。

【請求項１５】 請求項１１に記載のポリヌクレオチドの配列を有する標的ポリ

ヌクレオチドをサンプル中から検出する方法であって、

（ａ）ポリメラーゼ連鎖反応増幅を用いて前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片を増幅する過程と、

（ｂ）前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片の存在・不存在を検出し、該標的ポリヌクレオチドまたはその断片が存在する場合にはオプションでその量を検出する過程を含むことを特徴とする方法.

【請求項１６】有効量の請求項１のポリペプチドと、薬剤として許容できる賦形剤とを有することを特徴とする成分。

【請求項１７】前記ポリペプチドが、SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を含むことを特徴とする請求項１６に記載の成分。

【請求項１８】機能的なCYSKPの発現低下に関連する疾患や病状を治療する方法であって、そのような治療が必要な患者に請求項１６の成分を投与する過程を含むことを特徴とする治療方法。

【請求項１９】　請求項１に記載のポリペプチドのアゴニストとして有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法であって、

（ａ）請求項１に記載のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露する過程と、

（ｂ）前記サンプル中のアゴニスト活性を検出する過程とを含むことを特徴とする方法。

【請求項２０】請求項１９に記載の方法によって同定したアゴニスト化合物と、薬剤として許容できる賦形剤とを含むことを特徴とする成分。

【請求項２１】 機能的なCYSKPの発現の低下に関連する疾患や病状の治療方法であって、そのような治療が必要な患者に請求項２０の成分を投与することを含むことを特徴とする治療方法。

【請求項２２】 請求項１に記載のポリペプチドのアンタゴニストとして有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法であって、

（ａ）請求項１に記載のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露する過程と、

（ｂ）前記サンプルにおいてアンタゴニスト活性を検出する過程とを含むことを

特徴とする方法。

【請求項２３】請求項２２に記載の方法によって同定したアンタゴニスト化合物と、薬剤として許容できる賦形剤とを含むことを特徴とする成分。

【請求項２４】機能的なCYSKPの過剰発現に関連する疾患や病状の治療方法であって、そのような治療が必要な患者に請求項２３に記載の成分を投与する過程を含むことを特徴とする治療方法。

【請求項２５】　請求項１に記載のポリペプチドに特異結合する化合物をスクリーニングする方法であって、

（ａ）適切な条件下で請求項１に記載のポリペプチドを少なくとも１つの試験化合物に結合させる過程と、

（ｂ）請求項１に記載のポリペプチドの試験化合物との結合を検出し、それによって請求項１に記載のポリペプチドに特異結合する化合物を同定する過程とを含むことを特徴とする方法。

【請求項２６】請求項１に記載のポリペプチドの活性を調節する化合物をスクリーニングする方法であって、

（ａ）請求項１に記載のポリペプチドの活性が許容された条件下で、請求項１に記載のポリペプチドを少なくとも１つの試験化合物に結合させる過程と、

（ｂ）請求項１に記載のポリペプチドの活性を試験化合物の存在下で算定する過程と、

（ｃ）試験化合物の存在下での請求項１に記載のポリペプチドの活性を、試験化合物の不存在下での請求項１に記載のポリペプチドの活性と比較する過程とを含み、試験化合物の存在下での請求項１に記載のポリペプチドの活性の変化が、請求項１に記載のポリペプチドの活性を調節する化合物を標示することを特徴とする方法。

【請求項２７】請求項５に記載の配列を有する標的ポリヌクレオチドの変異発現の有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法であって、

（ａ）前記標的ポリヌクレオチドの発現に好適な条件下で、該標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝露する過程と、

（ｂ）前記標的ポリヌクレオチドの変異発現を検出する過程と、

（ｃ）可変量の前記化合物の存在下と前記化合物の不存在下で、前記標的ポリヌクレオチドの発現を比較する過程とを含むことを特徴とする方法。

【請求項２８】 試験化合物の毒性を算定する方法であって、

（ａ）核酸を含む生物学的サンプルを前記試験化合物で処理する過程と、

（ｂ）処理した前記生物学的サンプルの核酸と、請求項１１に記載のポリヌクレオチドの少なくとも２０の連続するヌクレオチドを含むプローブをハイブリダイズさせる過程であって、このハイブリダイゼーションゼーションが、前記プローブと前記生物学的サンプルの標的ポリヌクレオチドとの間で特異的なハイブリダイゼーション複合体が形成される条件下で行われ、前記標的ポリヌクレオチドが、請求項１１に記載のポリヌクレオチドのポリヌクレオチド配列またはその断片を含むポリヌクレオチドである、前記過程と、

（ｃ）ハイブリダイゼーション複合体の収量を定量する過程と、

（ｄ）前記処理した生物学的サンプル中の前記ハイブリタイゼーション複合体の量を、処理していない生物学的サンプル中の前記ハイブリタイゼーション複合体の量と比較する過程とを含み、前記処理した生物学的サンプル中の前記ハイブリタイゼーション複合体の量の差が、前記試験化合物の毒性を標示することを特徴とする方法。

【請求項２９】生物学的サンプル中のCYSKPの発現に関連する症状または疾患に対する診断試験法であって、

（ａ）前記抗体が前記ポリペプチドに結合し、抗体とポリペプチドとの複合体が形成されるのに適した条件下で、前記生物学的サンプルを請求項１０に記載の抗体と結合する過程と、

（ｂ）前記複合体を検出する過程とを含み、前記複合体の存在が、前記生物学的サンプル中の前記ポリペプチドの存在と相関することを特徴とする方法。

【請求項３０】前記抗体が、

（ａ）キメラ抗体

（ｂ）単鎖抗体

（ｃ）Fab断片

（ｄ）$F(ab')_2$ 断片

（ｅ）ヒト化抗体 のいずれかであることを特徴とする請求項１０に記載の抗体。

【請求項３１】請求項１０に記載の抗体と、許容できる賦形剤とを含む化合物。

【請求項３２】被検者のCYSKP の発現に関連する病状又は疾患の診断方法であって、請求項31に記載の化合物の有効量を前記被検者に投与する過程を含むことを特徴とする方法。

【請求項３３】前記抗体が標識されることを特徴とする請求項３１に記載の化合物。

【請求項３４】被検者のCYSKP の発現に関連する病状又は疾患の診断方法であって、請求項33に記載の化合物の有効量を前記被検者に投与する過程を含むことを特徴とする方法。

【請求項３５】請求項１０に記載の抗体の特異性を有するポリクローナル抗体を調製する方法であって、

（ａ）抗体反応を誘発する条件下で、SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列含むポリペプチドまたはその免疫抗原性断片を用いて動物を免疫化する過程と、

（ｂ）前記動物から抗体を単離する過程と、

（ｃ）前記単離された抗体をポリペプチドでスクリーニングし、それによって、SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドに特異結合するようなポリクローナル抗体を同定する過程とを含むことを特徴とする方法。

【請求項３６】 請求項３５に記載の方法で産出した抗体。

【請求項３７】 請求項36に記載の抗体及び適切なキャリアを含む化合物。

【請求項３８】 請求項１０に記載の抗体の特異性を有する抗体を用いてモノクローナル抗体を製造する方法であって、

（ａ）抗体反応を誘発する条件下で、SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列含むポリペプチドまたはその免疫抗原性断片を用いて動物を免疫化する過程と、

（ｂ）前記動物から抗体産出細胞を単離する過程と、

（ｃ）不死化細胞を用いて前記抗体産出細胞を融合して、モノクローナル抗体を産出するハイブリドーマ細胞を形成する過程と、

（ｄ）前記ハイブリドーマ細胞を培養する過程と、

（ｅ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドに特異結合するような前記培養モノクローナル抗体から単離する過程とを含むことを特徴とする方法。

【請求項３９】請求項３８に記載の方法で産出したモノクローナル抗体。

【請求項４０】 請求項３９に記載の抗体及び適切なキャリアを含む化合物。

【請求項４１】 Fab発現ライブラリのスクリーニングにより前記抗体を産出することを特徴とする請求項１０に記載の抗体。

【請求項４２】組換え免疫グロブリンライブラリのスクリーニングにより前記抗体を産出することを特徴とする請求項１０に記載の抗体。

【請求項４３】SEQ ID NO:1-34 を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドを検出する方法であって、

（ａ）前記抗体と前記ポリペプチドの特異結合を許容する条件下で、サンプルを用いて請求項１０に記載の抗体をインキュベートする過程と、

（ｂ）特異結合を検出する過程とを含み、 該特異結合が、SEQ ID NO:1-34 を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドがサンプル中に存在することを標示することを特徴とする方法。

【請求項４４】SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドを精製する方法であって、

（ａ）前記抗体と前記ポリペプチドの特異結合を許容する条件下で、サンプルを用いて請求項１０に記載の抗体をインキュベートする過程と、

（ｂ）前記サンプルから前記抗体を分離し、SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有する精製ポリペプチドを得る過程とを含むことを特徴とする方法。

【請求項４５】 SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項４６】 SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペ

プチド。

【請求項４７】 SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項４８】 SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項４９】 SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項５０】 SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項５１】 SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項５２】 SEQ ID NO:8のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項５３】 SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項５４】 SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項５５】 SEQ ID NO:11のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項５６】 SEQ ID NO:12のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項５７】 SEQ ID NO:13のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項５８】 SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項５９】SEQ ID NO:15のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項６０】SEQ ID NO:16のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項６１】SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項６２】SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項６３】SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項６４】SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項６５】SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項６６】SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項６７】SEQ ID NO:23のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項６８】SEQ ID NO:24のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項６９】SEQ ID NO:25のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項７０】SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項７１】SEQ ID NO:27のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項７２】SEQ ID NO:28のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項７３】SEQ ID NO:29のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項７４】SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項７５】SEQ ID NO:31のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプ

チド。

【請求項７６】SEQ ID NO:32のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項７７】SEQ ID NO:33のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項７８】 SEQ ID NO:34のアミノ酸配列を有する請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項７９】 配列番号35のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項８０】 配列番号36のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項８１】 配列番号37のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項８２】配列番号38のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項８３】 配列番号39のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項８４】配列番号40のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項８５】配列番号41のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項８６】配列番号42のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項８７】配列番号43のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項８８】配列番号44のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項８９】配列番号45のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項９０】配列番号46のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項９１】配列番号47のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項９２】配列番号48のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項９３】配列番号49のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項９４】配列番号50のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項９５】配列番号51のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項９６】配列番号52のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項９７】配列番号53のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項９８】配列番号54のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項９９】配列番号55のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１００】 配列番号56のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１０１】配列番号57のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１０２】配列番号58のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１０３】 配列番号59のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１０４】配列番号60のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載

のポリヌクレオチド。

【請求項１０５】配列番号61のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１０６】配列番号62のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１０７】配列番号63のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１０８】配列番号64のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１０９】配列番号65のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１１０】配列番号66のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１１１】配列番号67のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【請求項１１２】配列番号68のポリヌクレオチド配列を有する請求項１１に記載のポリヌクレオチド。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【技術分野】

本発明は、細胞骨格結合蛋白の核酸配列及びアミノ酸配列に関する。 本発明はまた、これらの配列を利用した細胞増殖異常、自己免疫／炎症性の疾患、小胞輸送性、神経性、細胞運動性、生殖系疾患および筋疾患の診断・治療・予防に関する。 本発明はさらに、細胞骨格結合蛋白の核酸配列及びアミノ酸配列の発現における外来性化合物の効果についての評価に関する。

【０００２】

【発明の背景】

細胞質系のタンパク繊維である細胞骨格は細胞の形、構造および運動に関与する。細胞骨格は細胞膜を支え、トラックを形成し、細胞小器官や他の要素はそれらのトラックに沿って細胞質ゾル内を動く。細胞骨格は動的な構造をしており、細胞が種々の形状をとり、有向性移動が行えるようになっている。更に、分子は細胞骨格結合タンパク質との相互作用によって特定の細胞の位置に隔離される。主要細胞骨格線維はミクロフィラメント、微小管および中間径フィラメントである。ミオシン、ダイニンおよびキネシンなどの運動タンパク質は線維の運動を駆動したり、線維に沿って運動する。細胞骨格膜アンカーは細胞膜に線維を結合させるが、付属タンパク質または結合タンパク質は線維の構造または活性を修飾する。細胞骨格に結合する他のタンパク質は分泌や細胞内シグナル伝達のような過程において役割を果たしている。(細胞骨格についてはLodish, H. ら (1995) Molecular Cell Biology Scientific American Books, New York NYを参照。)

微小管および結合タンパク質

チューブリン

直径24nmの細胞骨格線維である微小管は細胞内で複数の役割を果たしている。束になった微小管は繊毛や鞭毛を形成し、両者は細胞膜の鞭状の伸長であり、繊毛は上皮上の物質を一掃するのに必要で、鞭毛は精子の遊泳に必要である。赤血球や血小板の微小管の辺縁領域はこれらの細胞の柔軟性の維持に重要である。細胞小器官、膜小胞やタンパク質は、細胞内で微小管のトラックに沿って輸送される

。例えば、微小管は神経細胞アクソンの中を通っており、細胞体と神経末端の間で物質や膜小胞の双方向の輸送を可能にしている。神経末端にこれらの小胞を供給できないと、神経のシグナル伝達が妨げられる。紡錘体をした微小管はまた、細胞分裂時の染色体運動に重要である。安定な微小管集団と短命な微小管集団の両方が細胞内に存在する。

微小管はGTP結合チューブリンタンパク質サブユニットからなる高分子である。各々のサブユニットは、α-チューブリンおよびβ-チューブリンのヘテロ二量体で、それぞれイソ型が存在する。α-チューブリンはアセチル化、ポリグルタミル化、2つのアミノ酸の切断(Δ2 チューブリン形成)、チロシン化などの多くの翻訳後修飾が行われる。場合によっては、これらの修飾は微小管の安定性に影響する。GTPの加水分解によって、微小管の末端にチューブリンサブユニットが付加して結合する。このサブユニットは頭と尾部が相互作用してプロトフィラメントを形成するが、このプロトフィラメントは側面どうしが相互作用して微小管を形成している。微小管は極性があり、片方の末端はα-チューブリンに、他の末端はβ-チューブリンに取り囲まれており、この2つの末端はアセンブリの割合が異なっている。各々の微小管は通常13のプロトフィラメントで構成されているが、11または15のプロトフィラメントの微小管の場合もある。繊毛と鞭毛は2つの微小管を含んでいる。微小管は中心体または微小管形成中心(MTOC)として知られている特殊構造体から成長する。微小管形成中心は一つまたは二つの中心小体を含んでおり、三つ組の微小管の風車配列になっている。繊毛または鞭毛の底にある形成中心である基底小体には一つの中心小体(中心粒)が含まれる。中心形成に存在するγチューブリンは、αおよびβチューブリンヘテロ二量体の重合の核形成に重要であるが、微小管には重合しない。タンパク質中心周囲はMTOC に見られ、微小管のアセンブリに関与している。

<u>微小管結合タンパク質</u>

微小管結合タンパク質(MAP)は微小管の構築と安定化に関与している。アセンブリMAPである、一つの主要ファミリーの微小管結合タンパク質は神経細胞および非神経細胞性の細胞においても同定される。アセンブリMAPは細胞質ゾル内の微小管の架橋をも担っている。これらのMAPは塩基性微小管結合ドメインと酸性プ

ロジェクションドメインの二つのドメインを形成している。プロジェクションドメインは膜、中間径フィラメントまたは他の微小管の結合部位である。配列解析に基づいて、アセンブリMAPをタイプI とタイプ IIの2つの種類に分けることが出来る。

タイプIMAPにはMAP1A と MAP1Bがあり、微小管で同時精製される大型の糸状の分子であり、脳や精巣に多く発現する。これらは陽性に帯電したアミノ酸配列モチーフのいくつかの繰り返しを含み、陰性に帯電したチューブリンを中和して微小管の安定化を招く。MAP1A および MAP1B の各々は一つの前駆体ポリペプチドから由来しており、後にタンパク分解性に処理されて、一本の重鎖と一本の軽鎖を形成する。

別の軽鎖であるLC3は16.4 kDa (キロダルトン)あり、MAP1A、 MAP1Bおよび微小管と結合する。LC3 はMAP1A または MAP1B 転写物以外の源泉から合成され、LC3 の発現は細胞増殖時のMAP1A または MAP1B の微小管結合活性の調節に重要であることが示唆されている(Mann, S. S. ら (1994) J. Biol. Chem. 269:11492-11497)。

MAP2a、MAP2b、 MAP2c、 MAP4 および Tauを含むタイプIIMAPは、微小管結合ドメインの18残基配列を3つないし4つのコピーを有することが特徴である。MAP2a、MAP2bおよび MAP2c は樹状突起のみに見られ、MAP4は 非神経細胞性細胞にあり、Tauは神経細胞の軸索(アクソン)と樹状突起に見られる。別のTau mRNAのスプライシングによってTauタンパク質の複数の形態が存在するようになる。アルツハイマー疾患、ピック病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症および家族性前線側頭部痴呆症(frontotemporal dementia)および染色体17に関連するパーキンソン病のような神経変性疾患ではTauのリン酸化が変更される。Tauリン酸化が変更されることによって微小管網が破壊され、神経細胞内Tau凝集の形成が生じる(Spillantini, M.G. および Goedert, M. (1998) Trends Neurosci. 21:428-433)。

微小管の安定性はまた、微小管の長さを切断することによって調節される。AAAアデノシン三リン酸分解酵素(ATPase) スーパーファミリーに属するタンパク質カタニンはATP加水分解エネルギーを用いて安定な微小管を切断し、分解する。

カタニンは中心体からの微小管の遊離、紡錘体アセンブリの調節、および細胞周期が推移する間の微小管代謝回転の促進を担っている（Hartman，J.J．およびVale，R.D．(1999) Science 286:782-785)。

微小管凝集はいくつかの疾患に関連している。ヒトから得た骨格外粘液様軟骨肉腫腫瘍には粗面小胞体内の微小管の平行配列が含まれていた(Suzuki，T．ら（1988）J．Pathol． 156:51-57)。微小管凝集体はC型ウイルス肝炎に感染したチンパンジーから採取した肝細胞にも見られた。これらの凝集体に作製されたモノクーロナル抗体によって、p44(または微小管凝集タンパク質)と呼ばれるタンパク質が検出されている（Maeda，T． ら（1989）J．Gen．Virol．70:1401-1407)。p44のヒト相同体はインターフェロン-αおよびインターフェロン-βによって誘導されるが、インターフェロン-γによっては誘導されない。P44はインターフェロンの抗ウイルス性作用における媒介物であると思われる(Kitamura，A．ら（1994）Eur．J．Biochem．224:877-883)。

ダイニン関連モータータンパク質

ダイニンは微小管上で作用する(-)末端指向型運動タンパク質である。細胞質性と軸糸性の2種のダイニンがある。細胞質ダイニンは細胞質微小管に沿って物質の移行を担い、例えば、神経末端から細胞体への輸送やエンドサイトーシス小胞のリソソームへの輸送などに関与する。細胞質内ダイニンはまた、有子分裂にも関与していることが報告されている。軸糸のダイニンはまた鞭毛や繊毛を動きに関与する。一つの微小管ダブレット(２配列)上のダイニンは隣接する微小管ダブレットにそって「歩く」ようにして動く。この滑りによって屈曲力が生じ、鞭毛または繊毛を拍動させる。ダイニンは1000から2000キロダルトンの間の天然質量を有し、力を生じる頭部が２個ないし３個あり、それらはATPの加水分解によって駆動される。この頭部はストークを介して基部ドメインに連結しており、この基部ドメインは極めて異なった数からなる付属の中間鎖や軽鎖から構成されている。

キネシン関連モータータンパク質

キネシンは微小管上で作用する(＋)末端指向型運動タンパク質である。プロトタイプのキネシン分子は膜結合小胞や細胞小器官の輸送に関与する。この機能は神

経細胞における軸糸輸送のために特に重要である。また、すべての細胞タイプにおいてキネシンはゴルジ複合体から小胞体への小胞輸送に重要である。この役割はこれらの分泌性細胞小器官の独自性や機能性を保持するために極めて大切である。

キネシンは、50以上のタンパク質から成る偏在する保存されたタンパク質ファミリーであり、それらは、一次アミノ酸配列、ドメイン構造、運動速度および細胞機能に基づいて少なくとも8つのサブファミリに分類される。(Moore, J.D. および S.A. Endow (1996) Bioessays 18:207-219、Hoyt, A.M. (1994) Curr. Opin. Cell Biol. 6:63-68を参照。)プロトタイプのキネシン分子は2個のポリペプチド重鎖(KHCs) と2個のポリペプチド軽鎖(KLC)からなるヘテロ四量体である。KHCサブユニットは通常「キネシン」と呼ばれる。KHCは長さが約1000のアミノ酸であり、KLCは長さが約550のアミノ酸である。2個のKHCは二量体化されて、三つの異なる部分の二次構造を有する桿状体分子を形成する。分子の一端には、ATP加水分解と微小管結合において機能する球状運動ドメインがある。キネシン運動ドメインは非常に保存されており、70%以上の同一性を有する。モータドメインの先には二量体化を媒介するα螺旋状コイルドコイル領域がある。分子の他の端には分子カーゴと結合している扇状の尾がある。この尾はKHC C末端と2つのKLCの相互作用によって形成される。

キネシンのさらに分岐したサブファミリに属するものはキネシン関連タンパク質(KRPs)と呼ばれ、これらの多くは真核生物の有糸分裂の際に作用する(Hoyt、 前出)。KRPによって紡錘体の構築に必要とされるものもある。in vivo およびin vitro 分析ではこれらのKRPは紡錘体を構成する微小管上で力を発揮し、紡錘体極の分離を生じることが示唆されている。この活性のために、KRPのリン酸化が必要とされる。紡錘体が構築できないと、有糸分裂が不成功に終わったり、染色体異数性が生じ、後者は癌細胞の特徴である。さらに、セントロメアタンパク質Eと呼ばれる固有のKRPはヒト有糸分裂染色体の動原体に局在化し、反対の紡錘体極への分離に関与する。

ミクロフィラメントおよび関連タンパク質

アクチン

直径7-9nmの細胞骨格フィラメントであるミクロフィラメントは細胞の移動運動、細胞の形状、細胞接着、細胞分裂および筋肉収縮にとって重要である。ミクロフィラメントの構築および分解によって細胞はその形態を変えることができる。ミクロフィラメントは真核生物細胞において最も豊富な細胞内タンパク質であるアクチンの重合したものである。ヒト細胞には6個のイソ型のアクチンが含まれている。三つのαアクチンが異なった種類の筋肉にあり、非筋肉βアクチンおよび非筋肉γアクチンは非筋肉細胞にあり、また他のγアクチンは腸の平滑筋細胞にある。アクチンの単量体であるGアクチンは、極性のある螺旋状Fアクチンフィラメントに重合し、ATPのADPへの加水分解が同時に生じる。アクチンフィラメントは結合して束やネットワークを形成し、原形質膜を支持する枠組みを与え、細胞を形作る。これらの束やネットワークは細胞膜に接続している。筋肉細胞では、収縮時にアクチンを含む細いフィラメントは運動タンパク質のミオシンを含む太いフィラメントを滑って通過する。他のアクチン関連フィラメントはアクチン細胞骨格の一部ではなく、むしろ微小管やダイニンに結合する。

アクチン結合タンパク質

アクチン結合タンパク質はアクチンフィラメントの架橋、切断および安定化、またアクチン単量体の隔離に関与している。アクチン結合タンパク質のいくつかは複数の機能を有している。アクチンフィラメントの束やネットワークは共にアクチン架橋タンパク質によって保持されている。これらのタンパク質は各フィラメントに一個づつの合計2つのアクチン結合部位を有する。短い架橋タンパク質は束形成を促進し、他方、長くてより柔軟性のある架橋タンパク質はネットワーク形成を促進する。アクチン架橋タンパク質のカルモジュリン様カルシウム結合ドメインによって架橋のカルシウム調節が可能となる。I　群の架橋タンパク質は独特のアクチン結合ドメインを持ち、30 Kd タンパク質、EF-1a、ファシン(fascin)やスクルイン(scruin)等が含まれる。II 群の架橋タンパク質は7,000-MW アクチン結合ドメインを有し、ビリン(villin)やデマチン(dematin)等が含まれる。III群架橋タンパク質は対の26,000-MW アクチン結合ドメインを有し、アルファアクチニン、フィンブリン、スペクトリン、ジストロフィン、ABP120およびフィラミン(filamin)が含まれる。

タンパク質を切断することによって、短い断片に切るか、またはその端をブロックすることによってアクチンフィラメントの長さが調節される。タンパク質の切断には、gCAP39、セベリン(フラグミン)、ゲルソリンおよびビリンが含まれる。タンパク質のキャッピングはアクチンフィラメントの端にキャップを形成するが、フィラメントを切ることはできない。タンパク質のキャッピングにはCapZ、トロポモジュリンおよびテンシンが含まれる。

接着斑に見られるテンシンもまたアクチンフィラメントを架橋する。細胞外マトリックスによるインテグリン活性によってチロシン、セリンおよびスレオニン残基上のテンシンのリン酸化が生じるが、このリン酸化は発癌遺伝子で形質転換された細胞においても生じる。テンシンにはSH2ドメインがあり、他のチロシンリン酸化タンパク質と結合する場合もある（Lo, S.H. ら (1997) J. Cell Biol. 136:1349-1361)。テンシンのN 末端には酵母(Saccharomyces cerevisiae)の推定上のチロシンホスファターゼ(PTP)の触媒的ドメインに相同的な領域が含まれている。テンシンのこのPTPドメインはリン酸化ポリペプチドとの結合作用を媒介する(Haynie, D.T. および Ponting, C.P. (1996) Protein Sci. 5:2643-2646)。テンシン遺伝子を持たないマウスは腎臓に異常があり、テンシンの喪失は腎臓における接着斑を弱化することを示す(Lo、前出)。

タンパク質のチモシンとプロフィリンは細胞基質内でアクチン単量体を隔離し、非重合アクチンの存在を可能にする。プロフィリンはまた、アクチン単量体の付加に必要な臨界濃度を効果的に下げてFアクチンの形成を刺激する（Gertler, F. B. ら(1996) Cell 87:227-239)。

アクチン結合タンパク質のトロポミオシン、トロポニンおよびカルデスモンは筋肉収縮をカルシウムに応答して調節する。このトロポミオシンタンパク質は筋肉細胞および非筋肉細胞に見られ、α螺旋状であり、コイルドコイル二量体を形成している。横紋筋のトロポミオシンはトロポニン複合体とアクチン間の相互作用を媒介し、筋肉収縮を調節する(PROSITE PDOC00290トロポミオシン・シグネチャ)。トロポミオシン複合体はトロポニン-T、トロポニン-I およびトロポニン-Cから構成される。トロポニン-Tはトロポミオシン、結合トロポニン-I およびトロポニン-C　をトロポミオシンに結合する。

アクチン結合タンパク質のトロポミオシン、トロポニンおよびカルデスモンは筋肉収縮をカルシウムに応答して調節する。このトロポミオシンタンパク質は筋肉細胞および非筋肉細胞に見られ、α螺旋状であり、コイルドコイル二量体を形成している。横紋筋トロポミオシンはトロポニン複合体とアクチン間の相互作用を媒介し、筋肉収縮を調節する(PROSITE PDOC00290トロポミオシン・シグネチャ)。トロポミオシン複合体はトロポニン-T、トロポニン-I およびトロポニン-Cから構成される。トロポニン-Tはトロポミオシン、結合トロポニン-I およびトロポニン-C　をトロポミオシンに結合する。

アクチンのアセンブリの調節に関与する多くのタンパク質は、例えば、αアクチニン、スペクトリン(spectrin)およびフィンブリン(fimbrin)などのアクチン架橋タンパク質に見られるカルポニン相同性(CH)ドメインのような、タンパク質間相互作用ドメインの特徴を有する。細胞外マトリクス受容体および細胞骨格間の接触を媒介する巨大分子複合体である接着斑に主に局在する他のタンパク質は、LIM ドメインとして知られるタンパク質間相互作用モチーフを有する。例えば、ジキシン(zyxin)はアクチンの構築の空間的調節に関与しており、三つの直列型LIMドメインを含んでいる。ジキシンはまた、そのプロリン豊富N末端によってαアクチニンと相互作用する(Beckerle, M. C. (1997) BioEssays 19:949-957)。

細胞骨格タンパク質はいくつかの疾患に関連している。筋ジストロフィー、ネフローゼ症候群および拡張型心筋症などの病態はαアクチニン-3の差次的発現に関連している(Vainzof, M. et al. (1997) Neuropediatrics 28:223-228; Smoyer, W.E. および Mundel, P. (1998) J. Mol. Med. 76:172-183; Sussman, M.A. ら (1998) J. Clin. Invest. 101:51-61)。αアクチニンおよびいくつかのMAPは平野小体に存在し、アルツハイマー病のような神経変性疾患を持つ老人および患者においてしばしば見られる(Maciver, S.K. および Harrington, C.R. (1995) Neuroreport. 6:1985-1988)。異常なアクチンバンドリング(束ねる)タンパク質であるアクチニン-４は転移性癌細胞の細胞運動に関連すると思われる。他の疾患との関連性としては、腫瘍組織からの細胞の分裂時にしばしば見られる未熟染色体の凝縮(Murnane, J.P. (1995) Cancer Metastasis Rev. 14:17-29) およびウイルス性病原における軸糸およびアセンブリMAPの重要な役割がある(Sodeik, B.

ら (1997) J. Cell Biol. 136:1007-1021)。

中間径フィラメントおよび関連タンパク質

中間径フィラメント(IF)は直径10nmの細胞骨格線維であり、ミクロフィラメントと微小管の直径の中間の大きさである。これらは細胞の構造的役割を果たしており、細胞を強化し、組織化する。IFは特に上皮細胞および神経細胞に豊富である。IFは極めて安定であり、ミクロフィラメントや微小管とは異なり、細胞運動には関与しない。IFタンパク質には酸性ケラチン、塩基性ケラチン、デスミン、GFAタンパク(glial fibrillary acidic protein)、ペリフェリン、神経細線維、ネスチンおよびラミンズ(lamins)が含まれている。

IFは短い非螺旋状リンカー区分が割り込んでいる中心α螺旋状桿状領域を有する。この桿状領域はたいてい、非螺旋状頭尾(ヘッドアンドテイル)ドメインによって区分されている。中間径フィラメントタンパク質の桿状領域は結合してコイルドコイル二量体を形成する。極めて順序よい構築過程を通じて二量体からIFを生じる。ミクロフィラメントや微小管の構築とは異なり、IF構築にはATPまたはGTPのどちらも必要でない。

IF関連タンパク質(IFAP)はIF間の相互作用および他の細胞構造との相互作用を媒介する。IFAPは束状またはネットワークにIFを架橋するか、あるいは原形質膜に架橋する。またIFをミクロフィラメントや微小管細胞骨格に架橋する場合がある。微小管とIFは特に密接に関連している。IFAPにはBPAG1、プラコグロビン、デスモプラキンI、デスモプラキンII、プレクチン(plectin)、アンキリン(ankyrin)、フィラグリン (filaggrin)およびラミンB受容体が含まれる。

アンキリンのN末端部分は、特異的タンパク質間相互作用に関与するアンキリン反復である33アミノ酸モチーフの反復からなっている。異なったアンキリン反復がチュブリン、アニオン交換タンパク質、電位依存性ナトリウムチャネル、Na^+/K^+-ATPaseおよびニューロファシン（neurofascin）との結合に関与するように、モチーフ内の可変領域は特異的タンパク質結合を担っている。アンキリンモチーフはまた、NF-κ-Bまた酵母においては細胞周期タンパク質CDC10、SW14およびSW16のような転写因子にある。Drosophila Notch やLIN-12 およびGLP-1のC. elegans のような組織分化に関連するタンパク質にもアンキリン様反復が含まれてい

る。Lux ら (1990; Nature 344:36-42) によって、アンキリン様反復は「組込み」アンキリンとして働き、内在性膜タンパク質、チューブリンおよびその他のタンパク質のための結合部位を形成することが示されている。

細胞骨格膜アンカー

細胞骨格線維は特異的タンパク質によって原形質膜に接着している。これらの接着は細胞の形状維持や筋肉収縮にとって重要である。赤血球において、スペクトリン-アクチン細胞骨格は三つのタンパク質、バンド4.1、アンキリンおよびアデュシン(adducing)によって細胞膜に接着される。この接着に欠陥があると、異常な形状の細胞になり、それらの細胞は脾臓によってより急速に分解され、貧血を起こさせる。血小板においては、スペクトリン-アクチン細胞骨格はまた、アンキリンによって膜に結合されており、二番目のアクチンネットワークがフィラミンによって膜に固着されている。筋肉細胞において、タンパク質ジストロフィンはアクチン微細線維(フィラメント)を原形質膜に結合しており、ジストロフィン遺伝子の突然変異によってデュセンヌ型筋ジストロフィーが生じる。接着結合および接触プラークにおいては、アクチン微細線維は周辺膜タンパク質であるαアクチニンおよびビンキュリンによって細胞膜に結合される。

IFはまた細胞骨格膜アンカーによって膜に接着される。核ラミナはラミンB受容体によって核膜の内部表面に接着されている。ビメンチンIFはアンキリンとプレクチンによって原形質膜に接着されている。デスモソームおよびヘミデスモソーム膜接合部で臓器と皮膚の上皮細胞は結合されている。これらの膜接合部によって剪断変形力が上皮細胞層全体に分布され、したがって、上皮細胞に強度と硬性が与えられる。上皮細胞のIFはプロコグロビンとデスモプラキンによってデスモソーム(接着斑)に接着している。IFをヘミデスモソームに結合するタンパク質はわかっていない。デスミンIFは筋肉において筋節を包囲しており、パラネミン、シネミン(synemin)およびアンキリンによって原形質膜に結合している。

赤血球膜骨格のタンパク質

脊椎動物の体内の酸素分布は赤血球によって影響される。酸素は周囲の水または大気から、鰓上皮または肺上皮タイプ Ｉ 細胞を通して拡散される。次に、酸素は血液毛細血管内皮を通って直接血液循環系に入り、赤血球の膜を通過し、細胞

質の可溶性オキシヘモグロビンに保存される。酸素はヘモグロビンから臓器内の各部位に遊離され、赤血球から他の標的細胞に送られる。赤血球膜および他の赤血球以外の細胞膜の構造は、細胞内部分への酸素を効率的に拡散できるように維持される必要がある。

赤血球膜は、i) 多くの二重層貫通タンパク質が埋め込まれたコレステロール豊富なリン脂質二重層、ii) 外部のグリコシルホスファチジルイノシトールアンカータンパク質(GPIタンパク)、および iii) バイレイヤーの内部表面を積層する赤血球骨格または膜骨格から構成されている。バイレイヤー貫通タンパク質には陰イオン交換体、グリコホリン、糖輸送体および種々の陽イオン輸送体およびポンプが含まれる。赤血球GPI タンパク質にはアセチルコリンエステラーゼおよび補体反応調節因子(CD55)が含まれる。骨格タンパク質は、原形質膜の裏打ち、または細胞質内側の表面に組織化される。これらのタンパク質にはタンパク質4.1、タンパク質 p 55、αおよびβスペクトリン、アクチンおよびデマチン、トロポミオシンおよびトロポモジュリンなどのアクチン結合タンパク質が含まれる。αおよびβスペクトリンはin vivoで結合してヘテロ四量体を形成する。スペクトリンヘテロ四量体は六角形の網目を持つ、裏打ちの二次元構造のネットワークに組織化される。このネットワークはβスペクトリン、アンキリン、陰イオン交換体およびタンパク質4.2を含むタンパク質複合体によって、またタンパク質4.1、グリコホリンCおよびタンパク質p 55間の「三角関係の」相互作用によって、バイレイヤー貫通タンパク質に結合している。赤血球膜タンパク質の構造的機能的変異体は種々の組織において見られる。変異体は例えば、陰イオン交換体、アンキリンまたはスペクトリンなどの多重遺伝子ファミリーから、あるいは、タンパク質4.1またはタンパク質4.2一つのような単一遺伝子ファミリーから転写される。mRNA転写物は組織特異選択的スプライシングを受ける。多くの先天性溶血性貧血は赤血球膜タンパク質をコードする上述の遺伝子における突然変異から生じる。例えば、遺伝性楕円赤血球症はスペクトリン四量体のヘッドツーヘッド自己結合領域で、またはその近くでのスペクトリン遺伝子の配列の突然変異から生じるか、またはタンパク質4.1のレベルを減少するタンパク質4.1遺伝子における突然変異から生じる。他の例では、遺伝性球状赤血球症はアンキリン遺伝子、陰イ

オン交換遺伝子、タンパク質4.2遺伝子あるいは、αおよびβスペクトリン遺伝子における突然変異に関連する。(Delaunay J. (1995) Transfus. Clin. Biol. 2:207-216.)

タンパク質4.1は四つの機能的ドメインを有する80キロダルトンの赤血球膜タンパク質である。これらのドメインには、i) アクチン結合タンパク質および膜貫通タンパク質結合のERM(Ezrin/ラディキシン/モエシン) ファミリーに相同性のある30kDaの塩基性N末端ドメイン(Tsukita, S. et al.(1997) Trends Biochem. Sci. 22:53-58)、ii) プロテインキナーゼCリン酸化部位を含む、16 kDa の親水性ドメイン、iii) スペクトリンおよびアクチンとの相互作用に重要なcAMP依存性プロテインキナーゼリン酸化部位を含む10 kDa の高荷電ドメイン、およびiv) 22/24 kDa の酸性ドメインがある。タンパク質 4.1 は構造的、機能的に関連するタンパク質4.1ファミリのメンバーである。タンパク質4.1ファミリは多くのチロシンホスファターゼを含む進化的に関連するタンパク質スーパーファミリの一部である(Baklouti, F. ら (1997) Genomics 39:289-302.)。

成熟型除核赤血球におけるタンパク質4.1の正確な裏打ちの局在化とは逆に、タンパク質4.1エピトープ(抗原決定基)は有核細胞の細胞質部分や核骨格のいたるところに見られる。　　特に、タンパク質4.1は中間期の間は核骨格に、有糸分裂時には紡錘体に、分裂終止期には染色体周囲に、細胞質分裂時にはmidbody に存在する。(Krauss, S.W. ら. (1997) J. Cell Biol. 137:275-289.)

多数のmRNAスプライス変異体になるタンパク質4.1遺伝子の示差発現は種々のヒトおよびげっ歯類の組織に観察されている。遺伝子構造とmRNAスプライス変異体の比較によって、異種間のタンパク質4.1の極端なゲノム配列の保存が明らかになった。ヒトおよびげっ歯類のmRNA種属の5' UTR の同定および配列決定は成功していないが、これはおそらく、ヌクレオチドシークエンシング反応時に技術的複雑な事態を起こさせるGCが豊富な領域に起因すると思われる。(Baklouti、前出; Conboy, J.G. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:9062-9065)

ERMファミリのタンパク質に含まれるタンパク質の分析は、N 末端ドメインがCD44のような細胞内ドメインの膜貫通タンパク質と相互作用し、C末端ドメインがアクチンと結合することを示した。両方の相互作用は、Rho-GTP タンパク質複合体

であるポリホスホイノシチドとセリン/チロシンキナーゼとの相互作用に関連し、またチロシンキナーゼの活性に関連する。ERMタンパク質の多くのリン酸化部位は保存されている。in vivo のERMタンパク質の発現は内皮のような組織に限定されているが、ERMタンパク質遺伝発現の阻止は細胞培養の状態の下で解除される。(Tsukita、 前出.)

裏打ちのアクチンの細胞骨格は種々の膜に基づく過程に関与するが、この過程では、関連する分子成分の機能的可塑性を大量に必要とする。バンド4.1に相同性のあるタンパク質のファミリは、種々の刺激に応答したアクチン細胞骨格の再組織化に関与しており、おそらく、膜貫通シグナル伝達に関与すると思われる。このファミリには、チロシンホスファターゼ、チロシンキナーゼの基質および腫瘍抑制遺伝子の候補が含まれる(Arpin M, et al. (1994) Curr. Opin. Cell Biol. 6:136-141)。

多くの病態や疾患において細胞骨格タンパク質相互作用における破壊が同定されている。神経線維腫症タイプ2は神経系の常染色体優勢疾患である。神経線維腫症タイプ2患者から単離されたシュワン細胞は、対照のシュワン細胞と異なる、特徴的形態および増殖パラメータを有する。神経線維腫症タイプ2に関連する遺伝子は同定されており、NF2と呼ばれている。schwannomin あるいは マーリンとして知られているNF2 遺伝子産生物はタンパク質4.1スーパーファミリのメンバーであり、NF2遺伝子の突然変異がこの疾患に関連することが示されている。(Rosenbaum, C. ら (1998) Neurobiol. Dis. 5:55-64.)さらに、乾癬の形成は赤血球タンパク質4.1の類似体の表皮性上皮における変異発現または分布によるものである。(Shimizu, T. (1996) Histol. Histopathol. 11:495-501.)スペクトリンやタンパク質4.1における突然変異体を持つ赤血球は、熱帯熱マラリア原虫(Plasmodium falciparum)による侵入に対する感受性が異なることを示した。 (Facer, C.A. (1995) Parasitol Res. 81:52-57.)さらに、赤血球タンパク質4.1に対して産生された抗体によって、アルツハイマー病患者脳組織の前頭前野の皮質および海馬における神経原線維濃縮体の大部分が染色された。68kDaのタンパク質は、たぶん赤血球タンパク質4.1の脳類似体であろうと確認された。(Sihag, R.K. ら (1994) Brain Res. 656:14-26.)

新規の細胞骨格結合タンパク質およびそれらをコードするポリヌクレオチドの発見により、新規の組成物を提供することで当分野の需要に応えることができる。

この新規の組成物は、細胞増殖異常、自己免疫／炎症性の疾患、小胞輸送障害、神経疾患、細胞運動、生殖疾患おｙび筋肉疾患の診断・予防・治療において有用であり、また、細胞骨格結合タンパク質の核酸配列及びアミノ酸配列の発現における外来性化合物の効果についての評価にも有用である。

【０００３】

【発明の要約】

本発明は、総称して「CYSKP」、個別にはそれぞれ「CYSKP-1」、「CYSKP-2」、「CYSKP-3」、「CYSKP-4」、「CYSKP-5」、「CYSKP-6」、「CYSKP-7」、「CYSKP-8」、「CYSKP-9」、「CYSKP-10」、「CYSKP-11」、「CYSKP-12」、「CYSKP-13」、「CYSKP-14」、「CYSKP-15」、「CYSKP-16」、「CYSKP-17」、「CYSKP-18」、「CYSKP-19」、「CYSKP-20」、「CYSKP-21」、「CYSKP-22」、「CYSKP-23」、「CYSKP-24」、「CYSKP-25」、「CYSKP-26」、「CYSKP-27」、「CYSKP-28」、「CYSKP-29」、「CYSKP-30」、「CYSKP-31」、「CYSKP-32」、「CYSKP-33」、「CYSKP-34」と呼ぶ細胞骨格結合タンパク質である精製されたポリペプチドを提供する。或る実施態様において本発明は、（ａ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチド、（ｂ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%が同一であるアミノ酸配列を有する天然のポリペプチド、（ｃ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの生物学的活性断片、または（ｄ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの免疫抗原性断片を含む群から選択した実質上単離されたポリペプチドを提供する。 一実施態様では、SEQ ID NO:1-34のアミノ酸配列を含む実質上単離されたポリペプチドを提供する。

また、本発明は（ａ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチド、（ｂ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有するアミノ酸配列を含む天然のポリペプチド、（ｃ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの生物学的活性断片、または（ｄ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ

酸配列を有するポリペプチドの免疫抗原性断片を含むポリペプチドをコードするような実質上単離されたポリヌクレオチドを提供する。 一実施態様では、ポリヌクレオチドはSEQ ID NO:1-34を有する群から選択したポリペプチドをコードする。 別の実施態様では、ポリヌクレオチドはSEQ ID NO:35-68を有する群から選択される。

本発明は更に、（ａ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチド、（ｂ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%が同一であるアミノ酸配列を有する天然のポリペプチド、（ｃ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの生物学的活性断片、または（ｄ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの免疫抗原性断片を含むポリペプチドをコードするようなポリヌクレオチドと機能的に結合したプロモーター配列を有する組換えポリヌクレオチドを提供する。 一実施態様では、本発明は組換えポリヌクレオチドを用いて形質転換した細胞を提供する。別の実施態様では、本発明は組換えポリヌクレオチドを含む遺伝形質転換体を提供する。

更に本発明は、（ａ）SEQ ID NO:1－34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドと、（ｂ）SEQ ID NO:1－34を有する群から選択したアミノ酸配列と９０％以上が同一であるアミノ酸配列を有する天然のポリペプチドと、（ｃ）SEQ ID NO:1－34を有する群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドの生物学的活性断片と、（ｄ）SEQ ID NO:1－34を有する群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドの免疫原性断片とで構成される群から選択したポリペプチドを製造する方法を提供する。製造方法は、（ａ）組換えポリヌクレオチドを用いて形質転換した細胞をポリペプチドの発現に好適な条件下で培養する過程と、（ｂ）このように発現したポリペプチドを受容する過程とを有し、組換えポリヌクレオチドはポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に結合したプロモーター配列を有する。

本発明は更に、（ａ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドと、（ｂ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも９０％が同一であるアミノ酸配列を有する天然のポリペプチドと

、（ｃ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの生物学的活性断片と、（ｄ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの免疫抗原性断片とで構成される群から選択したポリペプチドに特異結合するような実質上単離された抗体を提供する。

本発明は更に、（ａ）SEQ ID NO:35-68を有する群から選択したポリヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドと、（ｂ）SEQ ID NO:35-68を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも９０％が同一であるポリヌクレオチド配列を有する天然のポリヌクレオチドと、（ｃ）（ａ）のポリヌクレオチドに相補的なポリヌクレオチドと、（ｄ）（ｂ）のポリヌクレオチドに相補的なポリヌクレオチドと、（ｅ）（ａ）～（ｄ）のRNA等価物とで構成される群から選択した実質上単離されたポリヌクレオチドを提供する。一実施態様では、ポリヌクレオチドは少なくとも６０の連続したヌクレオチドを有する。

本発明は更に、サンプル中の標的ポリヌクレオチドを検出する方法を提供する。ここで標的ポリヌクレオチドは、（ａ）SEQ ID NO:35-68を有する群から選択したポリヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドと、（ｂ）SEQ ID NO:35-68を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも９０％が同一であるポリヌクレオチド配列を有する天然のポリヌクレオチドと、（ｃ）（ａ）のポリヌクレオチドに相補的なポリヌクレオチドと、（ｄ）（ｂ）のポリヌクレオチドに相補的なポリヌクレオチドと、または（ｅ）（ａ）～（ｄ）のRNA等価物とを含む群から選択したポリヌクレオチド配列を有する。検出方法は、（ａ）サンプル中の標的ポリヌクレオチドに相補的な配列からなる少なくとも２０の連続したヌクレオチドを含むプローブを用いて該サンプルをハイブリダイズする過程と、（ｂ）ハイブリダイゼーション複合体の存在・不存在を検出し、複合体が存在する場合にはオプションでその量を検出する過程からなり、プローブと標的ポリヌクレオチドの間でハイブリダイゼーション複合体が形成されるような条件下で、プローブは標的ポリヌクレオチドに特異的にハイブリダイズする。一実施態様では、プローブは少なくとも６０の連続したヌクレオチドを含む。

本発明はまた、サンプル中の標的ポリヌクレオチドを検出する方法を提供する。

ここで、標的ポリヌクレオチドは（ａ）SEQ ID NO:35-68を有する群から選択し

たポリヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドと、（ｂ）SEQ ID NO:35-68を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも９０％が同一であるポリヌクレオチド配列を有する天然のポリヌクレオチドと、（ｃ）（ａ）のポリヌクレオチドに相補的なポリヌクレオチドと、（ｄ）（ｂ）のポリヌクレオチドに相補的なポリヌクレオチドと、（ｅ）（ａ）～（ｄ）のRNA等価物とを含む群から選択されたポリヌクレオチドの配列を有する。検出方法は、（ａ）ポリメラーゼ連鎖反応増幅を用いて標的ポリヌクレオチドまたはその断片を増幅する過程と、（ｂ）標的ポリヌクレオチドまたはその断片の存在・不存在を検出し、該標的ポリヌクレオチドまたはその断片が存在する場合にはオプションでその量を検出する過程を含む。

本発明は更に、有効量のポリペプチドと薬剤として許容できる賦形剤とを含む成分を提供し、有効量のポリペプチドは、（ａ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドと、（ｂ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも９０％が同一であるアミノ酸配列を有する天然のポリペプチドと、（ｃ）SEQ ID NO:1-34有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの生物学的活性断片と、または（ｄ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの免疫抗原性断片を含む群から選択する。一実施例では、SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を含む組成物を提供する。 更に、本発明は、患者にこの組成物を投与することを含む、機能的CYSKPの発現の低下に関連した疾患やその症状の治療方法を提供する。

本発明はまた、（ａ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチド、（ｂ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも９０％が同一であるアミノ酸配列を含む天然のポリペプチド、（ｃ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの生物学的活性断片、または（ｄ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの免疫抗原性断片を含むポリペプチドのアゴニストとしての有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法を提供する。

スクリーニング方法は、（ａ）ポリペプチドを有するサンプルを化合物に曝す

過程と、（ｂ）サンプル中のアゴニスト活性を検出する過程とを含む。別法では、本発明は、この方法によって同定されたアゴニスト化合物と好適な医薬用賦形剤とを含む組成物を提供する。更なる別法では、本発明は、この組成物の患者への投与を含む、機能的CYSKPの発現の低下に関連した疾患やその症状の治療方法を提供する。

本発明は更に、（ａ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチド、（ｂ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも９０％が同一であるアミノ酸配列を有する天然のポリペプチド、（ｃ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの生物学的活性断片、または（ｄ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの免疫抗原性断片を含むポリペプチドのアンタゴニストとしての有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法を提供する。 スクリーニング方法は、（ａ）ポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝す過程と、（ｂ）サンプル中のアゴニスト活性を検出する過程とを含む。一実施態様で本発明は、この方法によって同定したアンタゴニスト化合物と薬剤として許容できる賦形剤とを含む成分を提供する。別の実施態様では、機能的CYSKPの過剰発現に関連する疾患や病状を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して成分を投与する過程を含む方法を提供する。

更に本発明は、（ａ）SEQ ID NO:1－34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチド、（ｂ）SEQ ID NO:1－34を有するから選択したアミノ酸配列と９０％以上が同一であるアミノ酸配列を有する天然のポリペプチド、（ｃ）SEQ ID NO:1－34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの生物学的活性断片、または（ｄ）SEQ ID NO:1－34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの免疫原性断片を含むポリペプチドの活性を調節する化合物をスクリーニングする方法を提供する。このスクリーニング方法は、（ａ）このポリペプチドを好適な条件下で少なくとも１つの化合物と結合させるステップと、（ｂ）このポリペプチドとこの試験化合物との結合を検出して、それによって、このポリペプチドと特異的に結合する化合物を同定するステップとを含む。

本発明は更に、（ａ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドと、（ｂ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも９０％が同一であるアミノ酸配列を有する天然のポリペプチドと、（ｃ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの生物学的活性断片と、（ｄ）SEQ ID NO:1-34を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドの免疫抗原性断片とを含む群から選択したポリペプチドの活性を調節する化合物をスクリーニングする方法を提供する。 スクリーニング方法は、（ａ）ポリペプチドの活性が許容された条件下で、ポリペプチドを少なくとも１つの試験化合物と混合させる過程と、（ｂ）ポリペプチドの活性を試験化合物の存在下で算定する過程と、（ｃ）試験化合物の存在下でのポリペプチドの活性を試験化合物の不存在下でのポリペプチドの活性と比較する過程とを含み、試験化合物の存在下でのポリペプチドの活性の変化は、ポリペプチドの活性を調節する化合物であることを意味する。

更に本発明は、標的ポリヌクレオチドの変異発現の有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法を提供する。標的ポリヌクレオチドは、SEQ ID NO:35-68を有する群から選択した配列を含む。スクリーニング方法は（ａ）この標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、（ｂ）標的ポリヌクレオチドの変異発現を検出するステップとを含む。

本発明は更に、（ａ）核酸を含む生物学的サンプルを試験化合物で処理する過程と、（ｂ）（ｉ）SEQ ID NO:35-68を有する群から選択したポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、（ii）SEQ ID NO:35-68を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも９０％が同一であるポリヌクレオチド配列を含む天然のポリヌクレオチド、（iii）（ｉ）に相補的な配列を有するポリヌクレオチド、（iv）（ii）のポリヌクレオチドに相補的なポリヌクレオチド、および（ｖ）（ｉ）～（iv）のRNA等価物を含む群から選択したポリヌクレオチドの少なくとも２０の連続したヌクレオチドから構成されるプローブを用いて、処理した生物学的サンプルの核酸をハイブリダイズする過程とを含む試験化合物の毒性の算定方法を提供する。ハイブリダイゼーションは、上記プローブと生物学的サンプル中の標的ポリヌクレオチドの間に特定のハイブリダイゼーション複合体が形成さ

れるような条件下で発生し、上記標的ポリヌクレオチドは、（ｉ）SEQ ID NO:35-68を有する群から選択したポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、（ｉｉ）SEQ ID NO:35-68を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも９０％が同一であるポリヌクレオチド配列を含む天然のポリヌクレオチド、（ｉｉｉ）（ｉ）のポリヌクレオチドに相補的な配列を有するポリヌクレオチド、（ｉｖ）（ｉｉ）のポリヌクレオチドに相補的なポリヌクレオチド、（ｖ）（ｉ）～（ｉｖ）のRNA等価物を含む群から選択する。或いは、標的ポリヌクレオチドは、上記（ｉ）～（ｖ）を含む群から選択したポリヌクレオチド配列の断片と、（ｃ）ハイブリダイゼーション複合体の量を定量する過程と、（ｄ）処理した生物学的サンプルのハイブリダイゼーション複合体の量を、未処理の生物学的サンプルのハイブリダイゼーション複合体の量と比較する過程を含み、処理した生物学的サンプルのハイブリダイゼーション複合体の量の差は、試験化合物の毒性を示す。

【本発明の記載について】

本発明のタンパク質、ヌクレオチド配列及び方法について説明するが、その前に、説明した特定の装置、材料及び方法に本発明が限定されるものではなく、改変し得ることを理解されたい。また、ここで使用する専門用語は特定の実施例を説明する目的で用いたものに過ぎず、特許請求の範囲にのみ限定される本発明の範囲を限定することを意図したものではないことも併せて理解されたい。

本明細書及び請求の範囲において単数形を表す「或る」、「その(この等）」は、文脈で明確に示していない場合は複数形を含むことに注意されたい。従って、例えば「或る宿主細胞」は複数の宿主細胞を含み、その「抗体」は複数の抗体が含まれ、当業者には周知の等価物なども含まれる。

本明細書中で用いる全ての専門用語及び科学用語は、特に定義されている場合を除き、当業者に一般に理解されている意味と同じ意味を有する。本明細書で説明するものと類似あるいは同等の任意の装置、材料及び方法を用いて本発明の実施または試験を行うことができるが、ここでは好適な装置、材料、方法について説明する。本発明で言及する全ての刊行物は、刊行物中で報告されていて且つ本発明に関係があるであろう細胞、プロトコル、試薬及びベクターについて説明及び開示する目的で引用しているものである。本明細書のいかなる開示内容も、本発

明が先行技術の効力によってこのような開示に対して先行する権利を与えられていないことを認めるものではない。

(定義)

用語「CYSKP」は、天然、合成、半合成或いは組換え体など全ての種（特にウシ、ヒツジ、ブタ、マウス、ウマ及びヒトを含む哺乳動物）から得られる実質的に精製されたCYSKPのアミノ酸配列を指す。

用語「アゴニスト」は、CYSKPの生物学的活性を強めたり、模倣する分子を指す。このアゴニストは、CYSKP に直接相互作用するか、或いはPKINが関与する生物学的経路の成分と作用して、CYSKP の活性を調節するタンパク質、核酸、糖質、小分子、任意の他の化合物や組成物を含み得る。

用語「対立遺伝子変異配列」は、CYSKPをコードする遺伝子の別の形を指す。対立遺伝子変異体は、核酸配列における少なくとも１の突然変異から作製し得る。 また、変異RNAまたはポリペプチドからも作製し得る。 ポリペプチドの構造または機能は、変異することもしないこともある。遺伝子は、天然の対立遺伝子変異体を全く有しないか、１個若しくは数個の天然の対立遺伝子変異体を有し得る。一般に対立遺伝子変異体を生じさせる通常の突然変異性変化は、ヌクレオチドの自然欠失、付加または置換に帰するものである。これら各変化は、単独或いは他の変化と共に、所定の配列内で1回若しくは数回生じ得る。

CYSKP をコードする「変異」核酸配列は、様々なヌクレオチドの欠失、挿入、或いは置換が起こっても、CYSKP と同じポリペプチド或いはCYSKP の機能特性の少なくとも１つを備えるポリペプチドを指す。この定義には、CYSKPをコードするポリヌクレオチド配列の正常な染色体の遺伝子座ではない位置でのアレル変異配列との不適当或いは予期しないハイブリダイゼーション、並びにCYSKPをコードするポリヌクレオチドの特定のオリゴヌクレオチドプローブを用いて容易に検出可能な或いは検出困難な多形性を含む。コードされたタンパク質も「改変」され得り、サイレント変化を生じCYSKPと機能的に等価となるアミノ酸残基の欠失、挿入、或いは置換を含み得る。意図的なアミノ酸置換は、生物学的或いは免疫学的にCYSKP の活性が保持される範囲で、残基の極性、電荷、溶解度、疎水性、親水性、及び／または両親媒性についての類似性に基づいて成され得る。例えば、

負に帯電したアミノ酸にはアスパラギン酸及びグルタミン酸があり、正に帯電したアミノ酸にはリジン及びアルギニンがある。親水性値が近似している非荷電極性側鎖を有するアミノ酸には、アスパラギンとグルタミン、セリンとスレオニンがある。親水性値が近似している非荷電側鎖を有するアミノ酸には、ロイシンとイソロイシンとバリン、グリシンとアラニン、フェニルアラニンとチロシンがある。

用語「アミノ酸」及び「アミノ酸配列」は、オリゴペプチド、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質配列、或いはそれらの任意の断片を指し、天然の分子及び合成分子を含む。「アミノ酸配列」が天然のタンパク質分子の配列を指す場合、「アミノ酸配列」及び類似の用語は、アミノ酸配列を記載したタンパク質分子に関連する完全で元のままのアミノ酸配列に限定するものではない。

用語「増幅」は、核酸配列の複製物を作製することに関連する。増幅は通常、当業者によく知られたポリメラーゼ連鎖反応（PCR）技術を用いて行う。

用語「アンタゴニスト」は、CYSKPの生物学的活性を阻害或いは減弱する分子である。アンタゴニストは、CYSKP に直接相互作用するか、或いはPKINが関与する生物学的経路の成分と作用して、CYSKP の活性を調節する抗体、核酸、糖質、小分子、任意の他の化合物や組成物などのタンパク質を含み得る。

用語「抗体」は、抗原決定基と結合可能なFab及び$F(ab')_2$、及びそれらの断片、Fv断片などの無傷の分子を指す。CYSKP ポリペプチドと結合する抗体は、抗体を免疫する小ペプチドを含む無傷の分子またはその断片を用いて作製可能である。動物（マウス、ラット、ウサギ等）を免疫化するために用いるポリペプチドまたはオリゴペプチドは、翻訳または化学合成されたRNAに由来し得るもので、好みに応じて担体タンパク質に接合することも可能である。通常用いられる担体であり、ペプチドと化学結合するものは、ウシ血清アルブミン、サイログロブリン及びキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）等がある。結合ペプチドは、動物を免疫化するために用いる。

用語「抗原決定基」は、特定の抗体と接触する分子の領域（即ちエピトープ）を指す。タンパク質またはタンパク質断片を用いて宿主動物を免疫化する場合、タンパク質の多数の領域が、抗原決定基（タンパク質の特定の領域または３次元構

造）に特異結合する抗体の産生を誘導し得る。抗原決定基は、抗体に結合するための無損傷抗原（即ち免疫応答を誘導するために用いられる免疫原）と競合し得る。

本明細書において「アンチセンス」は、特定の核酸配列のセンス（コーディング）鎖と塩基対を形成し得る任意の組成物を指す。アンチセンス成分には、DNAや、RNAや、ペプチド核酸（PNA）や、ホスホロチオ酸、メチルホスホン酸またはベンジルホスホン酸等の修飾されたバックボーン連鎖を有するオリゴヌクレオチドや、2'-メトキシエチル糖または2'-メトキシエトキシ糖等の修飾された糖類を有するオリゴヌクレオチドや、或いは5-メチルシトシン、2-デオキシウラシルまたは7-デアザ-2'-デオキシグアノシン等の修飾された塩基を有するオリゴヌクレオチドがある。アンチセンス分子は、化学合成または転写を含む任意の方法で製造することができる。相補的アンチセンス分子は、ひとたび細胞に導入されたら、細胞が形成した天然の核酸配列と塩基対を形成し、転写または翻訳を妨害する二重鎖を形成する。「負」または「マイナス」という表現はアンチセンス鎖であり、「正」または「プラス」という表現はセンス鎖である。

用語「生物学的に活性」は、天然分子の構造的、調節的、或いは生化学的な機能を有するタンパク質を指す。同様に、用語「免疫学的に活性」または「免疫原性」は、天然或いは組換え体のCYSKP、合成のCYSKPまたはそれらの任意のオリゴペプチドが、適当な動物或いは細胞の特定の免疫応答を誘発して特定の抗体と結合する能力を指す。

用語「相補的」は、塩基対合によってアニールする２つの一本鎖核酸配列間の関係を指す。例えば、配列「5'A-G-T3'」は、相補配列「3'T-C-A5'」に結合する。

「所定のポリヌクレオチド配列を含む組成物」または「所定のアミノ酸配列を含む組成物」は広い意味で、所定のポリヌクレオチド配列若しくはアミノ酸配列を含む任意の組成物を指す。この成分には、乾燥製剤または水溶液が含まれ得る。CYSKP 若しくはCYSKP の断片をコードするポリヌクレオチド配列を含む組成物は、ハイブリダイゼーションプローブとして使用され得る。このプローブは、凍結乾燥状態で保存可能であり、糖質などの安定化剤と結合させることが可能である。ハイブリダイゼーションにおいては、塩（例えばNaCl）、界面活性剤（例えば

ドデシル硫酸ナトリウム；SDS）及びその他の構成エレメント（例えばデンハート液、脱脂粉乳、サケの精子のDNA等）を含む水溶液中にプローブを分散させることができる。

「コンセンサス配列」は、不要な塩基を分離するためにDNA配列の解析を繰り返し行い、XL-PCRキット（PE Biosystems,Foster City CA）を用いて５'及び／または３'の方向に伸長され、再度シークエンシングされた核酸配列、またはGELVIEW 断片構築システム（GCG, Madison, WI）またはPhrap (University of Washington, Seattle WA)等の断片構築用のコンピュータプログラムを用いて１つ或いはそれ以上の重複するcDNAやEST、またはゲノムDNA断片から構築された核酸配列を指す。伸長及び構築の両方を行ってコンセンサス配列を決定する配列もある。

用語「保存的なアミノ酸置換」は、元のタンパク質の特性を殆ど変えない置換を指す。 即ち、置換によってそのタンパク質の構造や機能が大きくは変わらず、そのタンパク質の構造、特にその機能が保存される。下表は、タンパク質中で元のアミノ酸と置換され得るアミノ酸と、保存アミノ酸置換と認められるアミノ酸を示している。

元の残基	保存的な置換
Ala	Gly, Ser
Arg	His, Lys
Asn	Asp, Gln, His
Asp	Asn, Glu
Cys	Ala, Ser
Gln	Asn, Glu, His
Glu	Asp, Gln, His
Gly	Ala
His	Asn, Arg, Gln, Glu
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	His, Met, Leu, Trp, Tyr
Ser	Cys, Thr
Thr	Ser, Val
Trp	Phe, Tyr
Tyr	His, Phe, Trp
Val	Ile, Leu, Thr

【０００４】

保存アミノ酸置換では通常、（ａ）置換領域におけるポリペプチドのバックボーン構造、例えばβシートやα螺旋構造、（ｂ）置換部位における分子の電荷または疎水性、及び／または（ｃ）側鎖の大部分を保持する。

用語「欠失」は、１個以上のアミノ酸残基が欠如するアミノ酸配列の変化、或いは１個以上のヌクレオチドが欠如する核酸配列の変化を指す。

用語「誘導体」は、化学修飾されたポリヌクレオチドまたはポリペプチドを指す

。例えば、アルキル基、アシル基、ヒドロキシル基またはアミノ基による水素の置換は、ポリヌクレオチド配列の化学修飾に含まれ得る。ポリヌクレオチド誘導体は、天然分子の生物学的または免疫学的機能を少なくとも１つは保持しているポリペプチドをコードする。ポリペプチド誘導体は、グリコシル化、ポリエチレングリコール化（pegylation）、或いは任意の同様なプロセスであって誘導起源のポリペプチドから少なくとも１つの生物学的若しくは免疫学的機能を保持しているプロセスによって、修飾されたポリペプチドである。

「検出可能な標識」は、測定可能な信号を生成し得る、ポリヌクレオチドやポリペプチドに共有結合或いは非共有結合するレポーター分子や酵素を指す。

「示差発現」は少なくとも2つの異なったサンプルを比較することによって決められる、増加、または非調節、あるいは減少、下方調節、または欠損遺伝子またはタンパク発現を指す。このような比較は例えば、治療後サンプルと未治療のサンプルまたは病態のサンプルと正常サンプルの間で行われ得る。

用語「断片」は、CYSKP またはCYSKP をコードするポリヌクレオチドの固有の部分であって、その親配列（parent sequence）と同一であるがその配列より長さが短いものを指す。断片は、画定された配列の全長から１ヌクレオチド／アミノ酸残基を差し引いた長さよりも短い長さを有し得る。例えば或る断片は、５～１０００の連続したヌクレオチドまたはアミノ酸残基を有し得る。プローブ、プライマー、抗原、治療用分子として、或いはその他の目的のために用いられる断片は、少なくとも5、１０、１５、２０、２５、３０、４０、５０、６０、７５、１００、１５０、２５０若しくは５００の連続したヌクレオチド或いはアミノ酸残基長さであり得る。断片は、分子の特定領域から優先的に選択し得る。例えば、ポリペプチド断片は、所定の配列に示すような最初の２５０または５００アミノ酸（またはポリペプチドの最初の２５％または５０％）から選択された或る長さの連続したアミノ酸を有し得る。これらの長さは明らかに例として挙げているものであり、本発明の実施例では、配列表、表及び図面を含む明細書に裏付けされた任意の長さであってよい。

SEQ ID NO:35-68 の断片は、例えば、この断片を得たゲノム内の他の配列とは異なる、SEQ ID NO:35-68 を明確に同定する固有のポリヌクレオチド配列の領域を

含む。SEQ ID NO:35－68のある断片は、例えば、ハイブリダイゼーションや増幅技術、またはSEQ ID NO:35－68を関連ポリヌクレオチド配列から区別する類似の方法に有用である。ある断片と一致するSEQ ID NO:35－68の正確な断片の長さや領域は、その断片の目的に基づいて当分野で一般的な技術によって日常的に測定できる。

SEQ ID NO: 1－34のある断片は、SEQ ID NO: 35－68のある断片によってコードされる。SEQ ID NO: 1－34のある断片は、SEQ ID NO: 1－34を特異的に同定する固有のアミノ酸配列の領域を含む。例えば、SEQ ID NO: 1－34のある断片は、SEQ ID NO: 1－34を特異的に認識する抗体の開発における免疫原性ペプチドとして有用である。ある断片と一致するSEQ ID NO:1－34の断片の正確な長さや領域は、その断片の目的に基づいて当分野で一般的な技術によって日常的に決定できる。

「完全長」ポリヌクレオチド配列とは、少なくとも１つの翻訳開始コドン（例えばメチオニン）、オープンリーディングフレーム及び翻訳終止コドンを有する配列である。「完全長」ポリヌクレオチド配列は、「完全長」ポリペプチド配列をコードする。

「相同性」の語は、配列類似性即ち２つ以上のポリヌクレオチド配列または２つ以上のポリペプチド配列の配列間で互換可能な配列同一性である。

ポリヌクレオチド配列についての用語「パーセントの同一性」または「%の同一性」とは、標準化されたアルゴリズムを用いてアラインメントされる、２つ以上のポリヌクレオチド配列間の一致する残基の百分率のことである。このようなアルゴリズムは、２配列間のアラインメントを最適化するために比較する配列において、標準化された再現性のある方法でギャップを挿入するので、２つの配列をより有意に比較できる。

ポリヌクレオチド配列間の一致率は、MEGALIGN version 3.12e配列アラインメントプログラムに組込まれているようなCLUSTAL Vアルゴリズムのデフォルトのパラメータを用いて決定できる。このプログラムは、LASERGENE ソフトウエアパッケージ(一組の分子生物学的分析プログラム)(DNASTAR, Madison WI)の一部である。このCLUSTAL Vは、Higgins, D.G. 及び P.M. Sharp (1989) CABIOS 5:151-1

53、Higgins, D.G. 他 (1992) CABIOS 8:189-191に記載されている。ポリヌクレオチド配列の対のアライメントの場合、デフォルトパラメータは、Ktuple=2、gap penalty=5、window=4、「diagonals saved」=4と設定する。「重み付けされた」残基重み付け表が、デフォルトとして選択された。同一性のパーセントは、アラインメントされたポリヌクレオチド配列間の「類似性のパーセント」としてCLUSTAL Vによって報告される。

或いは、一般的に用いられ且つ自由に入手できる配列比較アルゴリズム一式が、国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）Basic Local Alignment Search Tool（BLAST）から提供されており（Altschul, S.F. ら (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410）、これはメリーランド州ベセスダにあるNCBI及びインターネット（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/）を含む幾つかの情報源から入手可能である。このBLASTソフトウェア一式には、既知のポリヌクレオチド配列と様々なデータベースの別のポリヌクレオチド配列とのアラインメントに用いられる「blastn」を含む、様々な配列分析プログラムが含まれる。「BLAST 2 Sequences」と呼ばれるツールが入手可能であり、２つのヌクレオチド配列の対を直接比較するために用いられる。「BLAST 2 Sequences」は、http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gorf/b12.htmlにアクセスして、対話形式で利用ができる。「BLAST 2 Sequences」ツールは、blastn 及び blastp（以下に記載）の両方に用いることができる。BLASTプログラムは、一般的には、ギャップ及びデフォルト設定に設定された他のパラメータと共に用いる。例えば、２つのヌクレオチド配列を比較する場合、ある者は、デフォルトパラメータに設定された「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.12 (April-21-2000)でblastnを使用するであろう。デフォルトパラメータの設定例を以下に示す。

Matrix: BLOSUM62

Reward for match: 1

Penalty for mismatch: -2

Open Gap: 5 and Extension Gap: 2 penalties

Gap x drop-off: 50

Expect: 10

Word Size: 11

Filter: on

一致率は、完全に画定された（例えば特定の配列番号で画定された）配列長さと比較して測定し得る。 或いは、より短い長さ、例えばより大きな画定された配列から得られた断片（例えば少なくとも２０、３０、４０、５０、７０、１００または２００の連続したヌクレオチドの断片）の長さと比較して一致率を測定してもよい。ここに挙げた長さは単なる例示的なものに過ぎず、表、図及び配列リストを含めた本明細書に記載された配列に裏付けられた任意の配列長さの断片を用いて、一致率を測定し得る長さを説明し得ることを理解されたい。

高度の相同性を示さない核酸配列が、それにもかかわらず遺伝子コードの縮重が原因で類似のアミノ酸配列をコードする場合がある。この縮重を利用して核酸配列内で変化を生じさせて、全ての核酸配列が実質上同一のタンパク質をコードするような多数の核酸配列を生成し得ることを理解されたい。

ポリペプチド配列に用いられる用語「パーセントの同一性」または「%の同一性」とは、標準化されたアルゴリズムを用いてアラインメントされる２つ以上のポリペプチド配列間の一致する残基の百分率のことである。ポリペプチド配列アラインメントの方法は公知である。保存的アミノ酸置換を考慮するアラインメント方法もある。既に詳述したこのような保存的置換は通常、置換部位の酸性度及び疎水性を保存するので、ポリペプチドの構造を（従って機能も）保存する。

ポリペプチド配列間の一致率は、MEGALIGN version 3.12e配列アラインメントプログラムに組込まれているようなCLUSTAL Vアルゴリズムのデフォルトのパラメータを用いて決定できる（既に説明したのでそれを参照されたい）。CLUSTAL Vを用いて、ポリペプチド配列を２つ１組でアラインメントする際のデフォルトパラメータは、Ktuple=1、gap penalty=3、window=5、「diagonals saved」=5と設定する。デフォルトの残基重み付け表としてPAM250マトリクスを選択する。ポリヌクレオチドアラインメントと同様に、アラインメントされたポリペプチド配列の対の同一性のパーセントは、「類似性のパーセント」としてCLUSTAL Vによって報告される。

或いは、NCBI BLASTソフトウェア一式を用いてもよい。例えば、２つのポリペプ

チド配列を対で比較をする場合、ある者は、デフォルトパラメータで設定された「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.12 (Apr-21-2000)でblastpを使用するであろう。デフォルトパラメータの設定例を以下に示す。

Matrix: BLOSUM62

Open Gap: 11 and Extension Gap: 1 penalties

Gap x drop-off: 50

Expect: 10

Word Size: 3

Filter: on

一致率は、完全に画定された（例えば特定の配列番号で画定された）ポリペプチド配列の長さと比較して測定し得る。 一致率は、配列或いは、より短い長さ、例えばより大きな画定されたポリペプチド配列から得られた断片（例えば少なくとも１５、２０、３０、４０、５０、７０または１５０の連続した残基の断片）の長さと比較して一致率を測定してもよい。ここに挙げた長さは単なる例示的なものに過ぎず、表、図及び配列リストを含めた本明細書に記載された配列に裏付けられた任意の配列長さの断片を用いて、或る長さであってその長さに対して一致率を測定し得る長さを説明し得ることを理解されたい。

「ヒト人工染色体（HAC）」は、約６kb（キロベース）～１０MbのサイズのDNA配列を含み得る、安定した染色体複製の分離及び維持に必要な全てのエレメントを含む直鎖状の小染色体である。

用語「ヒト化抗体」は、もとの結合能力を保持しつつ、よりヒトの抗体に似せるために、非抗原結合領域のアミノ酸配列が変えられた抗体分子を指す。

「ハイブリダイゼーション」とは、所定のハイブリダイゼーション条件下で、ある一本鎖ポリヌクレオチドがある相補的な一本鎖と塩基対を形成するアニーリングのプロセスである。特異的ハイブリダイゼーションは、２つの核酸配列が高い相同性を共有することを示すものである。アニーリングが許容される条件下で、特異的なハイブリダイゼーション複合体が形成され、洗浄過程の後もハイブリダイズしたままである。洗浄ステップは、ハイブリダイゼーションプロセスのストリンジェンシーを決定する際に特に重要であり、更にストリンジェントな条件で

は、非特異結合（即ち完全には一致しない核酸鎖間の対の結合）が減少する。核酸配列のアニーリングに対する許容条件は、本技術分野における当業者が慣例的に決定する。 許容条件はハイブリダイゼーション実験の間は一定でよいが、洗浄条件は所望のストリンジェンシーを得るように、従ってハイブリダイゼーション特異性も得るように実験中に変更することができる。アニーリングが許容される条件は、例えば、温度が６８℃で、約６×SSC、約１％（w/v）のSDS、並びに約１００μｇ／ｍｌのせん断して変性したサケ精子DNAが含まれる。

一般に、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーは或る程度、洗浄ステップを実行する温度を基準にして表すことができる。このような洗浄温度は通常、所定のイオン強度及びpHにおける特異配列の融点（Tm）より約５～２０℃低くなるように選択する。このTmは、所定のイオン強度及びpHの下で、完全に一致するプローブに標的配列の５０％がハイブリダイズする温度である。Tmを計算する式及び核酸のハイブリダイゼーション条件はよく知られており、Sambrook ら (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第2版, 1-3巻, Cold Spring Harbor Press, Plainview NYに記載されており、特に2巻の9章を参照されたい。

本発明のポリヌクレオチド間の高いストリンジェンシーのハイブリダイゼーションでは、約０．２x SSC及び約0.１％のSDSの存在下、約６８℃で１時間の洗浄過程を含む。別法では、６５℃、６０℃、５５℃、４２℃の温度で行う。SSC濃度は、約０.１％のSDS存在下で、約０.１～２×SSCの範囲で変化し得る。通常は、遮断剤を用いて非特異ハイブリダイゼーションを阻止する。このような遮断試薬には、例えば、約１００～２００μｇ／ｍｌのせん断され変性したサケ精子DNAが含まれる。特定条件下、例えばRNAとDNAのハイブリダイゼーションにおいて有機溶剤、例えば約３５～５０％v/vの濃度のホルムアミドを用いることもできる。洗浄条件の有用なバリエーションは、当業者には自明であろう。 ハイブリダイゼーションは、特に高ストリンジェント条件下では、ヌクレオチド間の進化的な類似性を示唆し得る。このような類似性は、ヌクレオチド及びヌクレオチドにコードされるポリペプチドに対する類似の役割を強く示唆している。

用語「ハイブリダイゼーション複合体」は、相補的な塩基間の水素結合によって、形成された２つの核酸配列の複合体を指す。ハイブリダイゼーション複合体は

、溶解状態で形成し得る（C_0tまたはR_0t解析等）。 或いは、一方の核酸配列が溶解状態で存在し、もう一方の核酸配列が固体支持体（例えば紙、膜、フィルタ、チップ、ピンまたはガラススライド、或いは他の適切な基質であって細胞若しくはその核酸が固定される基質）に固定されているような２つの核酸配列間に形成され得る。

用語「挿入」或いは「付加」は、１個以上のアミノ酸残基或いはヌクレオチドがそれぞれ追加されるアミノ酸配列或いは核酸配列の変化を指す。

「免疫応答」は、炎症、外傷、免疫異常症、伝染性疾患または遺伝性疾患に関連する症状を指し得る。 これらの症状は、細胞及び全身の防御系に作用し得る種々の因子、例えばサイトカイン、ケモカイン、その他のシグナル伝達分子の発現によって特徴づけることができる。

用語「免疫原性断片」は、例えば哺乳動物などの生きている生物体に導入すると、免疫応答を引き起こすCYSKP のポリペプチド断片またはオリゴペプチド断片を指す。用語「免疫原性断片」はまた、本明細書で開示するまたは当分野で周知のあらゆる抗体生産方法に有用なCYSKP のポリペプチド断片またはオリゴペプチド断片を含む。

用語「マイクロアレイ」は、基質上の複数のポリヌクレオチド、ポリペプチドまたはその他の化合物の構成を指す。

用語「エレメント」または「アレイエレメント」は、マイクロアレイ上に固有の指定された位置を有する、ポリヌクレオチド、ポリペプチドまたはその他の化合物を指す。

用語「調節」は、CYSKPの活性の変化を指す。例えば、調節によって、CYSKPのタンパク質活性、或いは結合特性、またはその他の生物学的特性、機能的特性或いは免疫学的特性の変化が起こる。

「核酸」及び「核酸配列」の語は、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチドまたはこれらの断片を指す。「核酸」及び「核酸配列」の語は、ゲノム起源または合成起源のDNAまたはRNAであって一本鎖または二本鎖であるか或いはセンス鎖またはアンチセンス鎖を表し得るようなDNAまたはRNAや、ペプチド核酸（PNA）や、任意のDNA様またはRNA様物質を指すこともある。

「機能的にリンクした」は、第１の核酸配列と第２の核酸配列が機能的な関係にある状態を指す。例えば、プロモーターがコード配列の転写または発現に影響を及ぼす場合には、そのプロモーターはそのコード配列に機能的にリンクしている。同一のリーディングフレーム内で２つのタンパク質コード領域を結合する必要がある場合、一般に、機能的にリンクしたDNA配列は非常に近接するか、或いは連続し得る。

「ペプチド核酸（PNA）」は、末端がリシンで終わるアミノ酸残基のペプチドのバックボーンに結合した、少なくとも約５ヌクレオチドの長さのオリゴヌクレオチドを含む、アンチセンス分子または抗遺伝子剤を指す。末端のリジンは、成分に溶解性を与える。PNAは、相補的一本鎖DNAまたはRNAに優先的に結合して転写の伸長を停止するものであり、ポリエチレングリコール化して細胞におけるPNAの寿命を延長し得る。

CYSKP の「翻訳後修飾」には、脂質化、グリコシル化、リン酸化、アセチル化、ラセミ化、蛋白分解性切断及びその他の当分野で既知の修飾を含まれ得る。 これらのプロセスは、合成或いは生化学的に生じ得る。生化学的修飾は、CYSKPの酵素環境に依存し、細胞の種類によって異なり得る。

「プローブ」とは、同一配列或いは対立遺伝子核酸配列、関連する核酸配列の検出に用いる、CYSKPやそれらの相補配列、またはそれらの断片をコードする核酸配列のことである。プローブは、単離されたオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドであって、検出可能な標識またはレポーター分子に結合したものである。典型的な標識には、放射性アイソトープ、リガンド、化学発光試薬及び酵素がある。「プライマー」とは、相補的な塩基対を形成して標的のポリヌクレオチドにアニーリング可能な、通常はDNAオリゴヌクレオチドである短い核酸である。プライマーは次に、DNAポリメラーゼ酵素によって標的DNA鎖に延長し得る。プライマー対は、例えばポリメラーゼ連鎖反応（PCR）による核酸配列の増幅（及び同定）に用い得る。

本発明に用いるようなプローブ及びプライマーは通常、既知の配列の少なくとも１５の連続したヌクレオチドを含んでいる。特異性を高めるために長めのプローブ及びプライマー、例えば開示した核酸配列の少なくとも２０、２５、３０、４

０、５０、６０、７０、８０、９０、１００または１５０の連続したヌクレオチドからなるようなプローブ及びプライマーを用いてもよい。これよりもかなり長いプローブ及びプライマーもある。 表、図面及び配列リストを含む本明細書に裏付けされた任意の長さのヌクレオチドを用いることができるものと理解されたい。

プローブ及びプライマーの調製及び使用方法については、例えば、Sambrook, J. ら (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第2版, 1-3巻, Cold Spring Harbor Press, Plainview NY、Ausubel, F.M. ら, (1987) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pubi. Assoc. & Wiley-Intersciences, New York NY、Innisら (1990) PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications Academic Press, San Diego CA等を参照されたい。PCRプライマー対は、その目的のためのコンピュータプログラム、例えばPrimer（Version 0.5, 1991, Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge MA）を用いるなどして既知の配列から得ることができる。

プライマーとして用いるオリゴヌクレオチドの選択は、そのような目的のために本技術分野でよく知られているソフトウェアを用いて行う。例えばOLIGO 4.06ソフトウェアは、各１００ヌクレオチドまでのPCRプライマー対の選択に有用であり、オリゴヌクレオチド及び最大５,０００までの大きめのポリヌクレオチドであって３２キロベースまでのインプットポリヌクレオチド配列から得たものを分析するのにも有用である。類似のプライマー選択プログラムには、拡張能力のための追加機能が組込まれている。例えば、PrimOUプライマー選択プログラム（テキサス州ダラスにあるテキサス大学南西部医療センターのゲノムセンターから一般向けに入手可能）は、メガベース配列から特定のプライマーを選択することが可能であり、従ってゲノム全体の範囲でプライマーを設計するのに有用である。Primer3プライマー選択プログラム（Whitehead Institute/MIT Center for Genome Research, Cambridge MA1より入手可能）によって、ユーザーは、プライマー結合部位として避けたい配列を指定できる「非プライミングライブラリ（mispriming libaray）」を入力できる。Primer3は特に、マイクロアレイのためのオリゴヌクレオチドの選択に有用である。（後二者のプライマー選択プログラムのソ

ースコードは、各自のソースから得てユーザー固有のニーズを満たすように変更してもよい。）PrimerGenプログラム（英国ケンブリッジ市の英国ヒトゲノムマッピングプロジェクト-リソースセンターから一般向けに入手可能）は、多数の配列アラインメントに基づいてプライマーを設計し、それによって、アラインメントされた核酸配列の最大保存領域または最小保存領域の何れかとハイブリダイズするようなプライマーの選択を可能にする。従って、このプログラムは、固有であって保存されたオリゴヌクレオチド及びポリヌクレオチドの断片の同定に有用である。上記選択方法のいずれかによって同定したオリゴヌクレオチド及びポリヌクレオチドの断片は、ハイブリダイゼーション技術において、例えばPCRまたはシークエンシングプライマーとして、マイクロアレイエレメントとして、或いは核酸のサンプルにおいて完全または部分的相補的ポリヌクレオチドを同定する特異プローブとして有用である。オリゴヌクレオチドの選択方法は、上記の方法に限定されるものではない。

本明細書における「組換え核酸」は天然の配列ではなく、２つ以上の配列の離れたセグメントを人工的に組み合わせた配列である。この人為的組合せはしばしば化学合成によって達成するが、より一般的には核酸の単離セグメントの人為的操作によって、例えばのSambrookらの文献（前出）に記載されているような遺伝子工学的手法によって達成する。組換え核酸の語は、単に核酸の一部を付加、置換または欠失した変異核酸も含む。しばしば組換え核酸には、プロモーター配列に機能的に結合した核酸配列が含まれる。このような組換え核酸は、ベクターの不可欠なエレメントであって例えばある細胞を形質転換するために用いられるようなものであり得る。

或いはこのような組換え核酸は、ウイルスベクターの不可欠なエレメントであって例えばワクシニアウイルスに基づくものであり得る。 ワクシニアウイルスは組換え核酸が発現する哺乳動物のワクチン接種に用いるもので、哺乳動物の防御免疫応答を誘導する。

「調節エレメント」は、通常は遺伝子の非翻訳領域に由来する核酸配列であり、エンハンサー、プロモーター、イントロン及び５'及び３'の非翻訳領域（UTR）を含む。調節エレメントは、転写、翻訳またはRNA安定性を調節する宿主または

ウイルスタンパク質と相互作用する。

「レポーター分子」は、核酸、アミノ酸または抗体の標識に用いられる化学的または生化学的な部分である。レポーター分子には、放射性核種、酵素、蛍光剤、化学発光剤、発色剤、基質、補助因子、阻害因子、磁気粒子及びその他の当分野で既知の成分がある。

本明細書において、DNA配列に対する「RNA等価物」とは、基準となるDNA配列と同じ直鎖の核酸配列から構成されるが、窒素性塩基のチミンがウラシルに置換され、糖鎖のバックボーンがデオキシリボースではなくリボースからなる。

用語「サンプル」は、その最も広い意味で用いられている。CYSKP、CYSKPをコードする核酸、またはその断片を含むと推定されるサンプルは、体液と、細胞からの抽出物や細胞から単離された染色体や細胞内小器官、膜と、細胞と、溶液中に存在するまたは基板に固定されたゲノムDNA、RNA、cDNAと、組織と、組織プリント等を含み得る。

用語「特異的結合」及び「特異的に結合する」は、タンパク質若しくはペプチドと、アゴニスト、抗体、アンタゴニスト、小分子、若しくは任意の天然若しくは合成の結合組成物との間の相互作用を指す。この相互作用は、タンパク質の特定の構造（例えば抗原決定基即ちエピトープ）であって結合分子が認識するものが存在するか否かに依存していることを意味している。例えば、抗体がエピトープ「Ａ」に対して特異的である場合、結合していない標識した「Ａ」及び抗体を含む反応液に、エピトープＡを含むポリペプチド或いは結合していない無標識の「Ａ」が存在すると、抗体と結合する標識Ａの量が減少する。

用語「実質的に精製された」は、自然の環境から取り除かれてから、単離或いは分離された核酸配列或いはアミノ酸配列であって、自然に結合している組成物が少なくとも約６０％除去されたものであり、好ましくは約７５％以上の除去、最も好ましいくは９０％以上除去されたものを指す。

「置換」とは、一つ以上のアミノ酸またはヌクレオチドをそれぞれ別のアミノ酸またはヌクレオチドに置き換えることである。

用語「基板」は、任意の好適な固体或いは半固体の支持物を指し、膜及びフィルター、チップ、スライド、ウエハ、ファイバー、磁気または非磁気ビード、ゲル

、チューブ、プレート、ポリマー、微小粒子、毛細管が含まれる。基質は、壁、溝、ピン、チャネル、孔等、様々な表面形態を有することができ、基質表面にはポリヌクレオチドやポリペプチドが結合する。

「転写イメージ」は、所定条件下での所定時間における特定の細胞の種類または組織による集合的遺伝子発現のパターンを指す。

「形質転換」とは、外来DNAが受容細胞に導入されるプロセスのことである。形質転換は、本技術分野で知られている種々の方法に従って自然条件または人工条件下で生じ得るものであり、外来性の核酸配列を原核または真核宿主細胞に挿入する任意の既知の方法を基にし得る。形質転換の方法は、形質転換する宿主細胞の種類によって選択する。 限定するものではないが形質転換方法には、ウイルス感染、電気穿孔法（エレクトロポレーション）、熱ショック、リポフェクション及び微粒子銃を用いる方法がある。「形質転換された」細胞には、導入されたDNAが自律的に複製するプラスミドとして或いは宿主染色体の一部として複製可能である安定的に形質転換された細胞が含まれる。 さらに、限られた時間に一時的に導入DNA若しくは導入RNAを発現する細胞も含まれる。

ここで用いる「遺伝形質転換体」とは任意の有機体であり、限定するものではないが動植物を含み、有機体の１個若しくは数個の細胞が、ヒトの関与によって、例えば本技術分野でよく知られている形質転換技術によって導入された異種核酸を有する。 核酸の細胞への導入は、直接または間接的に、細胞の前駆物質に導入することによって、計画的な遺伝子操作によって、例えば微量注射法によって或いは組換えウイルスの導入によって行う。遺伝子操作の語は、古典的な交雑育種或いはin vitro受精を指すものではなく、組換えDNA分子の導入を指すものである。本発明に基づいて予期される遺伝形質転換体には、バクテリア、シアノバクテリア、真菌及び動植物がある。本発明の単離されたDNAは、本技術分野で知られている方法、例えば感染、形質移入、形質転換またはトランス接合によって宿主に導入することができる。本発明のDNAをこのような有機体に移入する技術はよく知られており、前出のSambrook ら (1989) 等の参考文献に与えられている。

特定の核酸配列の「変異配列」とは、デフォルトパラメータ設定の「BLAST 2 Se

quences」ツールVersion 2.0.9 (May-07-1999)を用いるblastnによって、ある核酸配列のある長さに対する該特定の核酸配列の同一性が、少なくとも４０％と決定された核酸配列のことである。このような核酸対は、所定の長さに対して、例えば少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上の相同性を示し得る。ある変異配列は、例えば、「対立遺伝子」変異配列（上述）または「スプライス」変異配列、「種」変異配列、「多型」変異配列と表すことができる。スプライス変異体は参照分子とかなりの相同性を有し得るが、mRNAプロセッシング中のエキソンの交互スプライシングによって通常多数の或いは僅かな数のポリヌクレオチドを有することになる。対応するポリペプチドは、追加機能ドメインを有するか或いは参照分子に存在するドメインが欠落していることがある。種変異体は、種相互に異なるポリヌクレオチド配列である。結果的に生じるポリペプチドは通常、相互にかなりのアミノ酸相同性を有する。多形性変異体は、与えられた種の個体間で特定の遺伝子のポリヌクレオチド配列が異なる。多型変異配列はまた、ポリヌクレオチド配列の１つのヌクレオチドが異なる「１塩基多型性」（SNP）も含み得る。SNPの存在は、例えば特定の個体群、病状または病状性向を示し得る。

特定のポリペプチド配列の「変異体」とは、デフォルトパラメータ設定の「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.9 (May-07-1999)を用いるblastpによって、ある核酸配列のある長さに対する該特定のポリペプチド配列の同一性が、少なくとも４０％と決定されたポリペプチド配列のことである。このようなポリペプチド対は、所定の長さに対して、例えば少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上の配列同一性を示し得る。

(発明)

本発明は、新規のヒト細胞骨格結合タンパク質（CYSKP）及びCYSKPをコードするポリヌクレオチドの発見に基づき、これらの組成物を利用した細胞増殖異常、自己免疫／炎症性の疾患、小胞輸送、神経疾患、および細胞運動、生殖障害ならびに筋肉の疾患の診断、治療、及び予防に関する。

表１は、本発明の完全長ポリヌクレオチド配列及びポリペプチド配列の命名の概略である。各ポリヌクレオチド及びその対応するポリペプチドは、１つのIncyteプロジェクト識別番号（IncyteプロジェクトID）と相関する。各ポリペプチド配列は、ポリペプチド配列識別番号（ポリペプチドSEQ ID NO）とIncyteポリペプチド配列番号（IncyteポリペプチドID）によって表示した。各ポリヌクレオチド配列は、ポリヌクレオチド配列識別番号（ポリヌクレオチドSEQ ID NO）とIncyteポリヌクレオチドコンセンサス配列番号（IncyteポリヌクレオチドID）によって表示した。

表２は、GenBankタンパク質（genpept）データベースに対するBLAST分析によって同定されたような、本発明のポリペプチドとの相同性を有する配列を示している。列１および列２はそれぞれ、本発明の各ポリペプチドに対するポリペプチド配列識別番号（Polypeptide SEQ ID NO :）およびそれに対応するIncyte ポリペプチド配列番号（Incyte Polypeptide ID）を示す。列３は、GenBankの最も近い相同体のGenBankの識別番号（Genbank ID NO :）を示す。列４は、各ポリペプチドとそのGenBank相同体との間の一致を表す確率スコアを示す。列５は、GwnBank相同体のアノテーションを示し、更に該当箇所には適当な引用文も示す。 これらを引用することを以って本明細書の一部とする。

表３は、本発明のポリペプチドの様々な構造的特徴を示す。列１および列２はそれぞれ、本発明の各ポリペプチドのポリペプチド配列識別番号（SEQ ID NO :）およびそれに対応するIncyte ポリペプチド配列番号（Incyte Polypeptide ID）を示す。列３は、各ポリペプチドのアミノ酸残基数を示す。列４および列５はそれぞれ、GCG配列分析ソフトウェアパッケージのMOTIFSプログラム（Genetics Computer Group, Madison WI）によって決定された、リン酸化およびグリコシル化の可能性のある部位を示す。列６は、シグネチャ（signature）配列、ドメイン、およびモチーフを含むアミノ酸残基を示す。列７は、タンパク質の構造／機能の分析のための分析方法を示し、該当箇所にはさらに分析方法に利用した検索可能なデータベースを示す。

表２及び表３は共に、本発明の各々のポリペプチドの特性を要約しており、それらの特性が請求の範囲に記載されたポリペプチドが細胞骨格結合タンパク質であ

ることを確立している。例えば、SEQ ID NO:31 は、Basic Local Alignment Search Tool (BLAST)によって決定されるようにマウスアンキリン(GenBank ID g3879121) に類似の線虫タンパク質に34%の同一性がある(表2参照)。BLAST確率スコアは1.1e-146であり、これは観察されたポリペプチド配列アラインメントが偶然に得られる確率を示している。SEQ ID NO:31はまた、Ank リピートを有するが、これは、隠れマルコフモデル（HMM）を基にした保存されたタンパク質ファミリードメインのPFAMデータベースにおいて、統計的に有意な一致を検索して決定された。別の例において、SEQ ID NO:34 はBasic Local Alignment Search Tool (BLAST)によって決定されたヒト中間径フィラメント結合タンパク質(GenBank ID 1333846) に97アミノ酸にわたって96%の同一性がある。(表2参照)BLAST確率スコアは8.2e-45であり、これは観察されたポリペプチド配列アラインメントが偶然に得られる確率を示している。PRODOM データベースを用いたBLASTからのデータ分析によって、さらにSEQ ID NO:34 が細胞骨格タンパク質であることの補強証拠が得られる。SEQ ID NO:1-30 および SEQ ID NO:32-33は同じような方法で解析し、注釈を付けた。 The algorithms and parameters for the analysis of SEQ ID NO:1-34 are described in Table 7.

表４に示すように、本発明の完全長ポリヌクレオチド配列は、cDNA配列またはゲノムDNA由来のコード（エキソン）配列を用いて、或いはこれら２種類の配列を任意に組み合わせて構築した。列１および列２はそれぞれ、本発明の各ポリヌクレオチドのポリヌクレオチド配列識別番号（Polynucleotide SEQ ID NO :）およびそれに対応するIncyte ポリヌクレオチドコンセンサス配列番号（Incyte Polynucleotide ID）を示す。列３は、塩基対における各ポリヌクレオチド配列の長さを示す。列４は、例えば、SEQ ID NO:35－68を同定するため、或いはSEQ ID NO:35－68と関連するポリヌクレオチド配列とを区別するためのハイブリダイゼーションまたは増幅技術に有用なポリヌクレオチド配列の断片を示す。列５はcDNA配列、ゲノムDNAから予想されたコード配列（エキソン）及び／またはcDNA及びゲノムDNAを共に有する配列集合に対応する識別番号を示している。これらの配列は、本発明の完全長ポリヌクレオチド配列を構築するのに用いた。表４の列６および列７はそれぞれ、列５の配列に対応するcDNA配列およびゲノム配列の開始

ヌクレオチド（５'）位置および停止ヌクレオチド（３'）位置を示す。

表４の列５の識別番号は、特に例えばIncyte cDNAとそれに対応するcDNAライブラリに照会し得る。例えば、3824958H1はIncytecDNA配列の識別番号であり、BRAXNOT01はそれが由来するcDNAライブラリの識別番号である。cDNAライブラリが示されていないIncyte cDNAは、プールされているcDNAライブラリ（例えば、71263527V1）に由来する。または、列５の識別番号は、ポリヌクレオチド配列の組み立てに用いたGenBankのcDNAすなわちEST（例えば、g2276318）の識別番号の場合もある。或いは列５の識別番号は、ゲノムDNAのGenscan分析により予測されるコード領域と言える。このGenscan推定コード配列は、配列を組み立てる前に編集する場合がある。（例IVを参照）。または列５の識別番号は、「エキソンスティッチング（exon-stitching）」アルゴリズムにより結び合わせたcDNA及びGenscan予想エキソンの両方の集合に照会し得る。（例Vを参照）。または列５の識別番号は、「エキソンストレッチング（exon-stretching）」アルゴリズムにより結び合わせたcDNA及びGenscan予想エキソンの両方の集合に照会し得る。（See Example V.） 場合によっては、最終コンセンサスポリヌクレオチド配列を確認するための列５に示すような配列の適用範囲と重複するIncyte cDNAの適用範囲が得られたが、関連するIncyte cDNA識別番号は示さなかった。

表５は、Incyte cDNA配列を用いて構築された完全長ポリヌクレオチド配列のための代表的なcDNAライブラリを示している。代表的なcDNAライブラリは、上記のポリヌクレオチド配列を構築及び確認するために用いられるIncyte cDNA配列によって最も頻繁に表されるIncyte cDNAライブラリである。cDNAライブラリを作製するために用いた組織及びベクターを表５に示し、表６で説明している。

本発明はまた、CYSKP の変異体も含む。好適なCYSKP の変異体は、CYSKP の機能的或いは構造的特徴の少なくともどちらか一方を有し、かつCYSKP アミノ酸配列に対して少なくとも約８０％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９０％のアミノ酸配列同一性、更には少なくとも約９５％のアミノ酸配列同一性を有する。

本発明はまた、CYSKPをコードするポリヌクレオチドを提供する。特定の実施例において、本発明は、CYSKPをコードするSEQ ID NO:35－68からなる一群から選

択された配列を含むポリヌクレオチド配列を提供する。配列表に示したSEQ ID NO:35－68のポリヌクレオチド配列は、窒素系塩基のチミンがウラシルに置換され、糖鎖のバックボーンがデオキシリボースではなくリボースからなる等価RNA配列を含む。

本発明はまた、CYSKPをコードするポリヌクレオチド配列の変異配列を含む。詳細には、このようなポリヌクレオチド配列の変異配列は、CYSKPをコードするポリヌクレオチド配列と少なくとも７０％のポリヌクレオチド配列同一性、或いは少なくとも８５％のポリヌクレオチド配列同一性、更には少なくとも９５％ものポリヌクレオチド配列同一性を有する。本発明の特定の実施形態は、SEQ ID NO:35－68からなる一群から選択された核酸配列と少なくとも７０％のポリヌクレオチド配列同一性、或いは少なくとも８５％のポリヌクレオチド配列同一性、更には少なくとも９５％ものポリヌクレオチド配列同一性を有するSEQ ID NO:35－68からなる一群から選択された配列を含むポリヌクレオチド配列の変異配列を提供する。上記のポリヌクレオチド変異配列は何れも、CYSKPの機能的或いは構造的特徴の少なくとも１つを有するアミノ酸配列をコードすることができる。

遺伝暗号の縮重により作り出され得るCYSKPをコードする種々のポリヌクレオチド配列には、自然発生する任意の既知の遺伝子のポリヌクレオチド配列と最小の類似性しか有しないものも含まれることを、当業者は理解するであろう。したがって本発明には、可能コドン選択に基づく組合せの選択によって産出し得るようなありとあらゆる可能性のあるポリヌクレオチド配列変異体を網羅し得る。これらの組み合わせは、天然のCYSKPのポリヌクレオチド配列に適用される標準的なトリプレット遺伝暗号を基に作られ、全てのそのような変異が明確に開示されているとみなす。

CYSKP をコードするヌクレオチド配列及びその変異配列は一般に、適切に選択されたストリンジェントな条件下で、天然のCYSKP のヌクレオチド配列とハイブリダイズ可能であるが、例えば、非天然のコドンを含めるなどの実質的に異なった使い方のコドンを有するCYSKP 或いはその誘導体をコードするヌクレオチド配列を作ることは有利となり得る。宿主が特定のコドンを利用する頻度に基づいて、特定の真核又は原核宿主に発生するペプチドの発現率を高めるようにコドンを選

択することが可能である。コードされたアミノ酸配列を変えずに、CYSKP 及びその誘導体をコードするヌクレオチド配列を実質的に変更する別の理由は、天然の配列から作られる転写物より例えば長い半減期など好ましい特性を備えるRNA転写物を作ることにある。

本発明はまた、CYSKP 及びその誘導体をコードするDNA配列またはそれらの断片を完全に合成化学によって作り出すことも含む。作製後にこの合成配列を、当分野で良く知られた試薬を用いて、多くの入手可能な発現ベクター及び細胞系の何れの中にも挿入可能である。更に、合成化学を用いて、CYSKP またはその任意の断片をコードする配列の中に突然変異体を導入することも可能である。

更に本発明には、種々のストリンジェントな条件下で、請求項に記載されたポリヌクレオチド配列、特に、SEQ ID NO:35－68及びそれらの断片とハイブリダイズ可能なポリヌクレオチド配列が含まれる(例えば、Wahl, G.M.及びS.L. Berger (1987) Methods Enzymol. 152:399-407、Kimmel. A.R. (1987) Methods Enzymol. 152:507-511を参照)。アニーリング及び洗浄条件を含むハイブリダイゼーションの条件は、「定義」に記載されている。

DNAシークエンシングの方法は当分野では公知であり、本発明のいずれの実施例もDNAシークエンシング方法を用いて実施可能である。DNAシークエンシング方法には酵素を用いることができ、例えばDNAポリメラーゼIのクレノウ断片、SEQUENASE（US Biochemical, Cleveland OH）、Taqポリメラーゼ（Applied Biosystems）、熱安定性T7ポリメラーゼ（Amersham, Pharmacia Biotech, Piscataway NJ）を用いることができる。 或いは、例えばELONGASE増幅システム（Life Technologies, Gaithersburg MD）において見られるように、ポリメラーゼと校正エキソヌクレアーゼを併用することができる。好しくは、MICROLAB2200液体転移システム（Hamilton, Reno, NV）、PTC200サーマルサイクラー（MJ Research, Watertown MA）及びABI CATALYST 800サーマルサイクラー（Applied Biosystems）等の装置を用いて配列の準備を自動化する。次に、ABI 373 或いは 377 DNAシークエンシングシステム（Applied Biosystems）、MEGABACE 1000 DNAシークエンシングシステム（Molecular Dynamics, Sunnyvale CA）または当分野でよく知られている他の方法を用いてシークエンシングを行う。 結果として得られた配列を当

分野でよく知られている種々のアルゴリズムを用いて分析する。（Ausubel, F. M. (1997) Short Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York NY, unit 7.7、Meyers, R.A. (1995) Molecular Biology and Biotechnology, Wiley VCH, New York NY, 856-853ページ等を参照）。

当分野で周知のPCR法をベースにした種々の方法で、部分的なヌクレオチド配列を利用して、CYSKP をコードする核酸配列を伸長し、プロモーターや調節エレメントなどの上流にある配列を検出する。例えば、使用し得る方法の１つである制限部位PCR法は、ユニバーサルプライマー及びネステッドプライマーを用いてクローニングベクター内のゲノムDNAから未知の配列を増幅する方法である（Sarkar, G. (1993) PCR Methods Applic 2:318-322等を参照）。別の方法に逆PCR法があり、これは広範な方向に伸長させたプライマーを用いて環状化した鋳型から未知の配列を増幅する方法である。鋳型は、既知のゲノム遺伝子座及びその周辺の配列からなる制限酵素断片から得る（Triglia, T.ら (1988) Nucleic Acids Res 16:8186等を参照）。第３の方法としてキャプチャPCR法があり、これはヒト及び酵母菌人工染色体DNAの既知の配列に隣接するDNA断片をPCR増幅する方法に関与している（Lagerstrom, M.ら(1991) PCR Methods Applic 1:111-119等を参照）。この方法では、PCRを行う前に複数の制限酵素の消化及び連結反応を用いて未知の配列領域内に組換え二本鎖配列を挿入することが可能である。また、未知の配列を検索するために用い得る別の方法については当分野で知られている（Parker, J.D.ら (1991) Nucleic Acids Res. 19:3055-3060等を参照）。更に、PCR、ネステッドプライマー及びPromoterFinder（商標）ライブラリ（Clontech, Palo Alto CA）を用いてゲノムDNAをウォーキングすることができる。この手順は、ライブラリをスクリーニングする必要がなく、イントロン／エキソン接合部を見付けるのに有用である。全てのPCRベースの方法に対して、市販されているソフトウェア、例えばOLIGO 4.06プライマー分析ソフトウェア（National Biosciences, Plymouth MN）或いは別の好適なプログラムを用いて、長さが約２２～３０ヌクレオチド、GC含有率が約５０％以上、温度約６８℃～７２℃で鋳型に対してアニーリングするようにプライマーを設計し得る。

完全長cDNAをスクリーニングする際は、より大きなcDNAを含むようにサイズ選択

されたライブラリを用いるのが好ましい。更に、ランダムプライマーのライブラリは、しばしば遺伝子の５'領域を有する配列を含み、オリゴd(T)ライブラリが完全長cDNAを作製できない状況に対して好適である。ゲノムライブラリは、５'非転写調節領域への配列の伸長に有用であろう。

市販のキャピラリー電気泳動システムを用いて、シークエンシングまたはPCR産物のサイズを分析し、またはそのヌクレオチド配列を確認することができる。具体的には、キャピラリーシークエンシングは、電気泳動による分離のための流動性ポリマーと、４つの異なるヌクレオチドに特異的であるような、レーザで活性化される蛍光色素と、発光された波長の検出に利用するCCDカメラとを有し得る。出力／光の強度は、適切なソフトウェア（Applied Biosystems社のGENOTYPER、SEQUENCE NAVIGATOR等）を用いて電気信号に変換し得る。 サンプルのロードからコンピュータ分析及び電子データ表示までの全プロセスがコンピュータ制御可能である。キャピラリー電気泳動法は、特定のサンプルに少量しか存在しないようなDNA小断片のシークエンシングに特に適している。

本発明の別の実施例では、CYSKP をコードするポリヌクレオチド配列またはその断片を組換えDNA分子にクローニングして、適切な宿主細胞内にCYSKP 、その断片または機能的等価物を発現させることが可能である。遺伝暗号固有の縮重により、実質的に同じ或いは機能的に等価のアミノ酸配列をコードする別のDNA配列を作ることができ、これらの配列をCYSKPの発現に利用可能である。

種々の目的でCYSKPをコードする配列を変えるために、当分野で一般的に知られている方法を用いて、本発明のヌクレオチド配列を組換えることができる。 これらの目的には、遺伝子産物のクローン化、プロセッシング及び／または発現の調節が含まれるが、これらに限定されるものではない。遺伝子断片及び合成オリゴヌクレオチドのランダムなフラグメンテーション及びPCR再アセンブリによるDNAシャッフリングを用い、ヌクレオチド配列を組み換えることが可能である。例えば、オリゴヌクレオチドを介した部位特異的変異誘導を利用して、新規な制限部位の生成、グリコシル化パターンの変更、コドン優先の変更、スプライス変異体の生成等を行う突然変異を導入し得る。

本発明のヌクレオチドを、MOLECULARBREEDING (Maxygen Inc., Santa Clara CA;

米国特許第5,837,458号; Chang, C.-C. 他 (1999) Nat. Biotechnol. 17:793-797; Christians, F.C. 他 (1999) Nat. Biotechnol. 17:259-264; Crameri, A. 他 (1996) Nat. Biotechnol. 14:315-319)などのDNAシャフリング技術を用いてシャフリングして、CYSKPの生物学的または酵素的な活性、或いは他の分子や化合物と結合する能力などのCYSKPの生物学的特性を改変或いは改良することができる。DNAシャッフリングは、遺伝子断片のPCRを介する組換えを用いて遺伝子変異体のライブラリを生成するプロセスである。ライブラリはその後、その遺伝子変異体を所望の特性に同定するような選択またはスクリーニングにかける。次にこれらの好適な変異体をプールし、更に反復してDNAシャッフリング及び選択／スクリーニングを行ってもよい。従って、人工的な育種及び急速な分子の進化によって多様な遺伝子が作られる。例えば、ランダムポイント突然変異を有する単一の遺伝子の断片を組み換えて、スクリーニングし、その後所望の特性が最適化されるまでシャッフリングすることができる。或いは、所定の遺伝子を同種または異種のいずれかから得た同一遺伝子ファミリーの相同遺伝子と組み換え、それによって天然に存在する複数の遺伝子の遺伝多様性を、指図された制御可能な方法で最大化させることができる。

別の実施例によれば、CYSKP をコードする配列は、当分野で周知の化学的方法を用いて、全体或いは一部が合成可能である（例えば、Caruthers. M.H.ら（1980）Nucl. Acids Res. Symp. Ser 7:215-223; 及びHorn, T.他（1980）Nucl. Acids Res. Symp. Ser.225-232を参照）。別法として、化学的方法を用いてCYSKP 自体またはその断片を合成することが可能である。例えば、種々の液相または固相技術を用いてペプチド合成を行うことができる（Creighton, T. (1984) Proteins, Structures and Molecular Properties, WH Freeman, New York NY, 55-60ページ、Roberge, J.Y. ら (1995) Science 269:202-204等を参照）。自動合成はABI 431Aペプチドシンセサイザ（Perkin Elmer）を用いて達成し得る。更にCYSKPのアミノ酸配列または任意のその一部は、直接的な合成の際の変更、及び／または化学的方法を用いた他のタンパク質または任意のその一部からの配列との組み合わせにより、天然のポリペプチド配列を有するポリペプチドまたは変異体ポリペプチドを作製することが可能である。

ペプチドは、分離用高速液体クロマトグラフィーを用いて実質上精製可能である（Chiez, R.M.および F.Z. Regnier (1990) Methods Enzymol. 182:392-421等を参照）。合成ペプチドの組成は、アミノ酸分析またはシークエンシングによって確認することができる（前出のCreighton, 28-53ページ等を参照）。

生物学的に活性なCYSKPを発現させるために、CYSKPをコードするヌクレオチド配列またはその誘導体を好適な発現ベクターに挿入する。 この発現ベクターは、好適な宿主に挿入されたコーディング配列の転写及び翻訳の調節に必要なエレメントを含む。これらのエレメントには、ベクター及びCYSKPをコードするポリヌクレオチド配列におけるエンハンサー、構成型及び発現誘導型のプロモーター、５'及び３'の非翻訳領域などの調節配列が含まれる。このような要素は、長さ及び特異性が様々である。特定の開始シグナルによって、CYSKPをコードする配列のより効果的な翻訳を達成することが可能である。このようなシグナルには、ATG開始コドンと、コザック配列などの近傍の配列が含まれる。CYSKP をコードする配列及びその開始コドン、上流の調節配列が好適な発現ベクターに挿入された場合は、更なる転写調節シグナルや翻訳調節シグナルは必要なくなるであろう。しかしながら、コーディング配列或いはその断片のみが挿入された場合は、インフレームのATG開始コドンを含む外来性の翻訳調節シグナルが発現ベクターに含まれるようにすべきである。外来性の翻訳要素及び開始コドンは、様々な天然物及び合成物を起源とし得る。発現の効率は、用いられる特定の宿主細胞系に好適なエンハンサーを包含することによって高めることができる（Scharf, D. ら (1994) Results Probl. Cell Differ. 20:125-162.等を参照）。

当業者に周知の方法を用いて、CYSKP をコードする配列、好適な転写及び翻訳調節エレメントを含む発現ベクターを作製することが可能である。この方法には、in vitro組換えDNA技術、合成技術及びin vivo遺伝子組換え技術がある（Sambrook, J. ら (1989) Molecular Cloning. A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview NYの4, 8, 16-17章、Ausubel, F.M. ら. (1995) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York NYの9, 13, 16章等を参照）。

種々の発現ベクター／宿主系を利用して、CYSKPをコードする配列の保持及び発

現が可能である。限定するものではないがこのような発現ベクター／宿主系には、組換えバクテリオファージ、プラスミドまたはコスミドDNA発現ベクターで形質転換させた細菌や、酵母菌発現ベクターで形質転換させた酵母菌や、ウイルス発現ベクター（例えばバキュロウイルス）に感染した昆虫細胞系や、ウイルス発現ベクター（例えばカリフラワーモザイクウイルスCaMVまたはタバコモザイクウイルスTMV）または細菌発現ベクター（例えばTiまたはpBR322プラスミド）で形質転換させた植物細胞系、あるいは動物細胞系などの微生物等がある（前出のSambrook、前出のAusubel、Van Heeke, G. および S.M. Schuster (1989) J. Biol. Chem. 264:5503-5509、Engelhard、E.K. ら (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3224-3227、Sandig, V. ら (1996) Hum. Gene Ther. 7:1937-1945、Takamatsu, N. (1987) EMBOJ. 6:307-311、Coruzzi, G. ら (1984) EMBOJ. 3:1671-1680、Broglie, R. ら (1984) Science 224:838-843、Winter, J. ら (1991) Results Probl. Cell Differ. 17:85-105、『マグローヒル科学技術年鑑』(The McGraw Hill Yearbook of Science and Technology) (1992) McGraw Hill New York NY, 191-196ページ、Logan, J. およびT. Shenk (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3655-3659、Harrington, J.J. ら (1997) Nat. Genet. 15:345-355等を参照）。レトロウイルス、アデノウイルス、ヘルペスウイルスまたはワクシニアウイルス由来の発現ベクターまたは種々の細菌性プラスミド由来の発現ベクターを用いて、ポリヌクレオチド配列を標的器官、組織または細胞集団へ送達することができる（Di Nicola, M. ら (1998) Cancer Gen. Ther. 5(6):350-356、Yu, M. ら (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90(13):6340-6344、Buller, R.M. ら (1985) Nature 317(6040):813-815; McGregor, D.P. ら (1994) Mol. Immunol. 31(3):219-226、Verma, I.M. および N. Somia (1997) Nature 389:239-242等を参照）。本発明は使用される宿主細胞によって限定されるものではない。

細菌系では、多数のクローニングベクター及び発現ベクターが、CYSKPをコードするポリヌクレオチド配列の使用目的に応じて選択可能である。例えば、CYSKPをコードするポリヌクレオチド配列の日常的なクローニング、サブクローニング、増殖には、PBLUESCRIPT(Stratagene, La Jolla CA)またはpSPORT１プラスミド(GIBCO BRL)などの多機能の大腸菌ベクターを用いることができる。ベクターの

多数のクローニング部位にCYSKP をコードする配列をライゲーションするとlacＺ遺伝子が破壊され、組換え分子を含む形質転換された細菌の同定のための比色スクリーニング法が可能となる。更にこれらのベクターは、クローニングされた配列におけるin vitro転写、ジデオキシのシークエンシング、ヘルパーファージによる一本鎖の救出、入れ子状態の欠失の生成にも有用であろう（Van Heeke, G. および S.M. Schuster (1989) J. Biol. Chem. 264:5503-5509.等を参照）。

例えば、抗体の産生のためなどに多量のCYSKP が必要な場合は、CYSKP の発現をハイレベルで誘導するベクターが使用できる。例えば、強力な誘導T5バクテリオファージプロモーターまたは誘導T7バクテリオファージプロモーターを含むベクターが使用できる。

CYSKPの作製に酵母の発現系の使用が可能である。α因子、アルコールオキシダーゼ、PGHプロモーター等の構成型或いは誘導型のプロモーターを含む多数のベクターが、酵母菌サッカロミセスーセレビジエまたはPichia pastorisに使用可能である。更に、このようなベクターは、発現したタンパク質を分泌或いは細胞内への保持のいずれかに誘導し、安定した増殖のために外来配列の宿主ゲノムへの組込みを可能にする（前出のAusubel (1995)、Bitter, G.A. ら (1987) Methods Enzymol. 153:516544; およびScorer, C.A.ら(1994) Bio/Technology 12:181-184を参照）。

植物系もCYSKPの発現に使用可能である。CYSKP をコードする配列の転写は、ウイルスプロモーター、例えば単独或いはTMV（Takamatsu, N. (1987) EMBO J 6:307-311）由来のオメガリーダー配列と組み合わせて用いられるようなCaMV由来の35S及び19Sプロモーターによって促進される。或いは、RUBISCOの小サブユニット等の植物プロモーターまたは熱ショックプロモーターを用いてもよい（前出のCoruzzi、前出のBroglie、前出のWinter等を参照）。これらの構成物は、直接DNA形質転換または病原体を媒介とする形質移入によって、植物細胞内に導入可能である。（『マグローヒル科学技術年鑑』(The McGraw Hill Yearbook of Science and Technology) (1992) McGraw Hill New York NY, 191-196ページ等を参照。）

哺乳動物細胞においては、多数のウイルスベースの発現系を利用し得る。アデノ

ウイルスが発現ベクターとして用いられる場合、後発プロモーター及び３連リーダー配列からなるアデノウイルス転写物／翻訳複合体にCYSKP をコードする配列を結合し得る。ウイルスのゲノムの非必須のＥ１またはＥ３領域への挿入により、感染した宿主細胞にCYSKP を発現する生ウイルスを得ることが可能である（Logan, J.及びShenk, T.（1984）Proc. Natl. Acad. Sci. 81:3655-3659を参照）。更に、ラウス肉腫ウイルス（RSV）エンハンサー等の転写エンハンサーを用いて、哺乳動物宿主細胞における発現を増大させ得る。SV40またはEBVをベースにしたベクターを用いてタンパク質を高レベルで発現させることもできる。

ヒト人工染色体（HAC）を用いて、プラスミドに含まれ且つプラスミドから発現するものより大きなDNAの断片を輸送することもできる。治療のために約６kb～１０MbのHACsを作製し、従来の輸送方法（リポソーム、ポリカチオンアミノポリマー、またはベシクル）で送達する。(例えば、Harrington. J.J. 他 (1997) Nat Genet.15:345-355.を参照)。

哺乳動物系の組換えタンパク質の長期にわたる産生のためには、株化細胞におけるCYSKP の安定した発現が望ましい。例えば、発現ベクターを用いて、PPをコードする配列を株化細胞に形質転換することが可能である。 このような発現ベクターは、ウイルス起源の複製及び／または内在性の発現要素や、同じ或いは別のベクターの上の選択マーカー遺伝子を含む。ベクターの導入後、選択培地に移す前に強化培地で約１～２日間細胞を増殖させることができる。選択可能マーカーの目的は選択培地への抵抗性を与えることであり、選択可能マーカーが存在することにより、導入された配列をうまく発現するような細胞の成長及び回収が可能となる。安定的に形質転換された細胞の耐性クローンは、その細胞型に適した組織培養技術を用いて増殖可能である。

任意の数の選択系を用いて、形質転換細胞株を回収できる。選択系には、以下のものに限定はしないが、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子及びアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ遺伝子が含まれ、それぞれtk^-またはapr^-細胞において使用される。(例えば、Wigler, M. 他 (1977) Cell 11:223-232 ; 及びLowy, I. 他(1980) Cell 22:817-823を参照)。また、選択の基礎として代謝拮抗物質、抗生物質或いは除草剤への耐性を用いることができる。例えばdhfr

はメトトレキセートに対する耐性を与え、neoはアミノグリコシッドネオマイシン及びG-418に対する耐性を与え、als或いはpatはクロルスルフロン（chlorsulfuron）、ホスフィノトリシンアセチルトランスフェラーゼ（phosphinotricin acetyltransferase）に対する耐性を与える(例えば、Wigler, M. 他. (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. 77:3567-3570; Colbere-Garapin, F. 他(1981) J. Mol. Biol. 150:1-14を参照)。(Wigler, M. ら (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:35673570; ColbereGarapin, F. ら (1981) J. Mol. Biol. 150:114 等を参照。)この他の選択可能な遺伝子、例えば、代謝のための細胞の必要条件を変えるtrpB及びhisDは、文献に記載されている（Hartman, S.C.および R.C. Mulligan (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8047-8051等を参照）。可視マーカー、例えばアントシアニン、緑色蛍光タンパク質（GFP；Clontech）、βグルクロニダーゼ及びその基質βグルクロニド、またはルシフェラーゼ及びその基質ルシフェリン等を用いてもよい。これらのマーカーを用いて、形質転換体を同定するだけでなく、特定のベクター系に起因する一過性或いは安定したタンパク質発現を定量することも可能である（Rhodes, C.A. (1995) Methods Mol. Biol. 55:121-131等を参照）。

マーカー遺伝子発現の存在／不存在によって目的の遺伝子の存在が示唆されても、その遺伝子の存在及び発現の確認が必要な場合もある。例えば、CYSKP をコードする配列がマーカー遺伝子配列の中に挿入された場合、CYSKP をコードする配列を含む形質転換された細胞は、マーカー遺伝子機能の欠落により特定可能である。または、１つのプロモーターの制御下でマーカー遺伝子がCYSKP をコードする配列と一列に配置することも可能である。誘導または選択に応答したマーカー遺伝子の発現は通常、タンデム遺伝子の発現も示す。

一般に、CYSKP をコードする核酸配列を含み、CYSKP を発現する宿主細胞は、当業者に周知の種々の方法を用いて特定することが可能である。 これらの方法には、DNA－DNA或いはDNA－RNAハイブリダイゼーションや、PCR法、核酸或いはタンパク質の検出及び／または数量化のための膜系、溶液ベース、或いはチップベースの技術を含むタンパク質生物学的試験法または免疫学的アッセイが含まれるが、これらに限定されるものではない。

特異的なポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のどちらかを用いるCYSKP の発現の検出及び計測のための免疫学的な方法は、当分野で周知である。 このような技法には、酵素に結合した免疫吸着剤検定法（ELISA）、ラジオイムノアッセイ（RIA）、フローサイトメーター（FACS）などがある。PKIN上の２つの非干渉エピトープに反応するモノクローナル抗体を用いた、２部位のモノクローナルベース イムノアッセイ（two-site, monoclonal-based immunoassay）が好ましいが、競合の結合アッセイも用いることもできる。これらのアッセイ及びこれ以外のアッセイは、当分野で公知である（Hampton. R. ら (1990) Serological Methods, a Laboratory Manual. APS Press. St Paul. MN, Sect. IV、Coligan, J. E. ら (1997) Current Protocols in Immunology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience, New York NY、Pound, J.D. (1998) Immunochemical Protocols, Humans Press, Totowa NJ等を参照）。

多岐にわたる標識方法及び抱合方法が、当業者に知られており、様々な核酸アッセイおよびアミノ酸アッセイにこれらの方法を用い得る。CYSKP をコードするポリヌクレオチドに関連する配列を検出するための、標識されたハイブリダイゼーションプローブ或いはPCRプローブを生成する方法には、オリゴ標識化、ニックトランスレーション、末端標識化、または標識されたヌクレオチドを用いるPCR増幅が含まれる。別法として、CYSKPをコードする配列、またはその任意の断片をmRNAプローブを生成するためのベクターにクローニングすることも可能である。このようなベクターは、当分野において知られており、市販もされており、T7、T3またはSP6等の好適なRNAポリメラーゼ及び標識されたヌクレオチドを加えて、in vitroでRNAプローブの合成に用いることができる。このような方法は、例えばAmersham Pharmacia Biotech、Promega（Madison WI）、U.S. Biochemical等から市販されている種々のキットを用いて実行することができる。検出を容易にするために用い得る好適なレポーター分子或いは標識には、基質、補助因子、インヒビター、磁気粒子のほか、放射性核種、酵素、蛍光剤、化学発光剤、発色剤等がある。

CYSKP をコードするヌクレオチド配列で形質転換された宿主細胞は、細胞培地でのこのタンパク質の発現及び回収に好適な条件下で培養される。形質転換細胞か

ら製造されたタンパク質が分泌されるか細胞内に留まるかは、使用される配列、ベクター、或いはその両者に依存する。CYSKP をコードするポリヌクレオチドを含む発現ベクターは、原核細胞膜及び真核細胞膜を透過するCYSKP の分泌を誘導するシグナル配列を含むように設計できることは、当業者には理解されよう。

更に、宿主細胞株の選択は、挿入した配列の発現を調節する能力または発現したタンパク質を所望の形に処理する能力によって行い得る。限定するものではないがこのようなポリペプチドの修飾には、アセチル化、カルボキシル化、グリコシル化、リン酸化、脂質化及びアシル化がある。タンパク質の「プレプロ」または「プロ」形を切断する翻訳後のプロセシングを利用して、標的タンパク質、折りたたみ及び／または活性を特定することが可能である。翻訳後の活性のための固有の細胞装置及び特徴のある機構を有する種々の宿主細胞（例えばCHO、HeLa、MDCK、MEK293、WI38等）は、American Type Culture Collection（ATCC, Bethesda, VA）から入手可能であり、外来タンパク質の正しい修飾及び処理を確実にするように選択し得る。

本発明の別の実施例では、CYSKP をコードする自然或いは変更された、または組換えの核酸配列を上記した任意の宿主系の融合タンパク質の翻訳となる異種配列に結合させる。例えば、市販の抗体によって認識できる異種部分を含むキメラCYSKP タンパク質が、CYSKP 活性のインヒビターに対するペプチドライブラリのスクリーニングを容易にする。また、異種タンパク質部分及び異種ペプチド部分も、市販の親和性基質を用いて融合タンパク質の精製を容易にする。限定されるものではないがこのような部分には、グルタチオンＳトランスフェラーゼ（GST）、マルトース結合タンパク質（MBP）、チオレドキシン（Trx）、カルモジュリン結合ペプチド（CBP）、6-His、FLAG、c-myc、赤血球凝集素（HA）がある。GSTは固定化グルタチオン上で、MBPはマルトース上で、Trxはフェニルアルシンオキシド上で、CBPはカルモジュリン上で、そして6-Hisは金属キレート樹脂上で、同族の融合タンパク質の精製を可能にする。FLAG、c-myc及び赤血球凝集素（HA）は、これらのエピトープ標識を特異的に認識する市販されているモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体を用いて、融合タンパク質の免疫親和性精製を可能にする。また、CYSKP をコードする配列と異種タンパク質配列との間にあるタンパ

ク質分解切断部位を融合タンパク質が含むように遺伝子操作すると、CYSKP が精製の後に異種部分から切断され得る。融合タンパク質の発現及び精製方法は、前出のAusubel (1995) 10章に記載されている。市販されている種々のキットを用いて融合タンパク質の発現及び精製を促進することもできる。

本発明の別の実施例では、TNTウサギ網状赤血球可溶化液またはコムギ胚芽抽出系(Promega)を用いてin vitroで放射能標識したCYSKP の合成が可能である。これらの系は、T7、T3またはSP6プロモーターと機能的に結合したタンパク質コード配列の転写及び翻訳をカップルさせる。翻訳は、例えば^{35}Sメチオニンのような放射能標識したアミノ酸前駆体の存在下で起こる。

本発明のCYSKP またはその断片を用いて、CYSKP に特異結合する化合物をスクリーニングすることができる。少なくとも１つまたは複数の試験化合物を用いて、CYSKPへの特異的な結合をスクリーニングすることが可能である。試験化合物の例には、抗体、オリゴヌクレオチド、タンパク質（例えば受容体）または小分子が挙げられる。

一実施例では、このように同定された化合物は、例えばリガンドやその断片などのCYSKPの天然のリガンド、または天然の基質、構造的または機能的な擬態性または自然結合パートナーに密接に関連している（Coligan, J.E. 他 (1991) Current Protocols in Immunology 1(2)の5章等を参照）。同様に、化合物は、CYSKP が結合する天然受容体、或いは例えばリガンド結合部位などの少なくとも受容体のある断片に密接に関連し得る。何れの場合も、既知の技術を用いてこの化合物を合理的に設計することができる。一実施例では、このような化合物に対するスクリーニングには、分泌タンパク質或いは細胞膜上のタンパク質の何れか一方としてCYSKPを発現する好適な細胞の作製が含まれる。好適な細胞には、哺乳動物、酵母、大腸菌からの細胞が含まれる。CYSKP を発現する細胞またはCYSKP を含有する細胞膜断片を試験化合物と接触させて、CYSKP または化合物の何れかの結合、刺激または活性の阻害を分析する。

あるアッセイは、単に試験化合物をポリペプチドに実験的に結合させ、結合を、蛍光色素、放射性同位体、酵素抱合体またはその他の検出可能な標識により検出することができる。例えば、このアッセイは、少なくとも１つの試験化合物を、

溶液中の或いは固体支持物に固定されたCYSKP と結合させるステップと、CYSKP とこの化合物との結合を検出するステップを含み得る。別法では、標識された競合物の存在下での試験化合物の結合の検出及び測定を行うことができる。更にこのアッセイでは、無細胞再構成標本、化学ライブラリまたは天然の生成混合物を用いて実施することができ、試験化合物は、溶液中で遊離させるか固体支持体に固定させる。

本発明のCYSKP またはその断片を用いて、CYSKP の活性を調整する化合物をスクリーニングすることが可能である。このような化合物には、アゴニスト、アンタゴニスト、或るいは部分的または逆アゴニスト等が含まれる。一実施例では、CYSKP が少なくとも１つの試験化合物と結合する、CYSKP の活性が許容される条件下でアッセイを実施し、試験化合物の存在下でのCYSKP の活性が試験化合物不在下でのCYSKP の活性と比較する。試験化合物の存在下でのCYSKP の活性の変化は、CYSKP の活性を調整する化合物の存在を示唆する。別法では、試験化合物をCYSKP の活性に適した条件下でCYSKP を含むin vitroまたは無細胞再構成系と結合させてアッセイを実施する。これらアッセイの何れかにおいて、CYSKP の活性を調整する試験化合物は間接的に結合することが可能であり、試験化合物と直接接触する必要がない。少なくとも１つから複数の試験化合物をスクリーニングすることができる。

別の実施例では、胚性幹細胞（ES細胞）における相同組換えを用いて動物モデル系内で、CYSKP またはその哺乳動物相同体をコードするポリヌクレオチドを「ノックアウト」する。このような技術は当技術分野において周知であり、ヒト疾患動物モデルの作製に有用である（米国特許第5,175,383号及び第5,767,337号等を参照）。例えば129/SvJ細胞株等のマウスES細胞は初期のマウス胚に由来し、培地で増殖させることができる。このES細胞は、ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子（neo: Capecchi, M.R. (1989) Science 244:1288-1292）等のマーカー遺伝子で破壊した目的の遺伝子を含むベクターで形質転換する。このベクターは、相同組換えにより宿主ゲノムの対応する領域に組み込まれる。別法では、Cre-loxP系を用いて相同組換えを行い、組織特異的または発生段階特異的に目的遺伝子をノックアウトする（Marth, J.D. (1996) Clin. Invest. 97:1999-2002;

Wagner, K.U. 他 (1997) Nucleic Acids Res. 25:4323-43 30）。形質転換したES細胞を同定し、例えばC57BL/6マウス系等から採取したマウス細胞胚盤胞に微量注入する。胚盤胞を偽妊娠メスに外科的に導入し、得られるキメラ子孫の遺伝形質を決め、これを交配させてヘテロ接合性系またはホモ接合性系を作製する。このようにして作製した遺伝子組換え動物は、可能性のある治療薬や毒性薬剤で検査することができる。

CYSKP をコードするポリヌクレオチドをin vitroでヒト胚盤胞由来のES細胞において操作することが可能である。ヒトES細胞は、内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞の種類を含む少なくとも８つの別々の細胞系統に分化する可能性を有する。これらの細胞系統は、例えば神経細胞、造血系統及び心筋細胞に分化する（Thomson, J.A. 他 (1998) Science 282:1145-1 147）。

CYSKP をコードするポリヌクレオチドを用いて、ヒト疾患をモデルとした「ノックイン」ヒト化動物（ブタ）または遺伝子組換え動物（マウスまたはラット）を作製することが可能である。ノックイン技術を用いて、CYSKP をコードするポリヌクレオチドの或る領域を動物ES細胞に注入し、注入した配列を動物細胞ゲノムに組み込ませる。形質転換細胞を胞胚に注入し、胞胚を上記のように移植する。遺伝子組換え子孫または近交系について研究し、可能性のある医薬品を用いて処理し、ヒトの疾患の治療に関する情報を得る。別法では、例えばCYSKPを乳汁内に分泌するなどCYSKPを過剰に発現する哺乳動物近交系は、便利なタンパク質源となり得る（Janne, J. 他 (1998) Biotechnol. Annu. Rev. 4:55-74）。

【治療】

CYSKP の領域と細胞骨格結合タンパク質の領域との間に、例えば配列及びモチーフの内容における化学的及び構造的類似性が存在する。さらに、CYSKP の発現は肺、生殖(胎盤を含む)、神経(脳を含む)、副腎、内皮、腎臓および脾臓組織ならびに卵巣、乳房および精巣の腫瘍組織に密接に関連する。従って、CYSKP は、細胞増殖異常、自己免疫／炎症性の疾患、小胞輸送、神経疾患、細胞運動、生殖および筋肉疾患においてある役割を果たすと考えられる。CYSKP の発現若しくは活性の増加に関連する疾患の治療においては、CYSKPの発現または活性を低下させることが望ましい。また、CYSKP の発現または活性の低下に関連する疾患の治療

においては、CYSKP の発現または活性を増大させることが望ましい。

従って、一実施例において、CYSKP の発現または活性の低下に関連した疾患の治療または予防のために、患者にCYSKP またはその断片や誘導体を投与することが可能である。限定するものではないが、このような疾患には免疫系の疾患、神経の疾患、発生または発達障害、および癌を含む細胞増殖異常が含まれ、細胞増殖異常には日光性角化症、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、滑液包炎、硬変、肝炎、混合型結合組織病（MCTD）、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性多血症、乾癬、原発性血小板血症、並びに腺癌及び白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、肉腫、及び奇形癌、具体的には、副腎、膀胱、骨、骨髄、脳、乳房、頚部、胆嚢、神経節、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、副甲状腺、陰茎、前立腺、唾液腺、皮膚、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、子宮の癌が、自己免疫/炎症性疾患には、後天性免疫不全症候群(AIDS)、アジソン病、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー、強直性脊椎炎、アミロイド症、貧血症、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性多腺性内分泌カンジダ性外胚葉ジストロフィ(APECED)、気管支炎、胆嚢炎、接触皮膚炎、クローン病、アトピー皮膚炎、皮膚筋炎、真性糖尿病、肺気腫、リンパ球毒素性一時性リンパ球減少症、胎児赤芽球症、結節性紅斑、萎縮性胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、痛風、グレーブス病、橋本甲状腺炎、過好酸球増加症、過敏性大腸症候群、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋または心膜炎症、骨関節炎、骨粗しょう症、膵炎、多発性筋炎、乾癬、ライター症候群、慢性関節リウマチ炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性アナフィラキシー、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、血小板減少症、潰瘍性大腸炎、ウェルナー症候群、癌合併症、血液透析、体外循環、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、原虫感染症、蠕虫感染症、外傷が含まれ、小胞輸送障害には、嚢胞性線維症、グルコースガラクトース吸収不良症候群、高コレステロール血症、真性糖尿病、尿崩症、高血糖症、低血糖症、グレーブス病、甲状腺腫、クッシング病、およびアジソン病、潰瘍性大腸炎、胃十二指腸潰瘍などを含む胃腸管障害、小胞輸送異常に合併する他の病態には、後天性免疫不全症候群(AIDS)、花粉症、喘息および蕁麻疹(発疹)、自己免疫性溶血性貧血、増殖糸球体腎炎、炎

症性腸疾患、多発性硬化症、重症筋無力症、リューマトイド、骨関節炎、強皮症、チェディアック－東症候群、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、トキシックショック症候群、外傷性組織障害、およびウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、原虫感染症、神経の疾患の中には、癲癇、虚血性脳血管障害、脳卒中、大脳新生物、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン病、痴呆、パーキソン病及びその他の錐体外路障害、筋萎縮性側策硬化及びその他の運動ニューロン障害、進行性神経性筋萎縮症、色素性網膜炎、遺伝性運動失調、多発性硬化症及び他の脱髄疾患、細菌性及びウイルス性髄膜炎、脳膿瘍、硬膜下蓄膿症、硬膜外膿瘍、化膿性頭蓋内血栓性静脈炎、脊髄炎及び神経根炎、ウイルス性中枢神経系疾患、プリオン病（クールー、クロイツフェルト－ヤコブ病、及びGerstmann-Straussler-Scheinker症候群を含む）、致死性家族性不眠症、神経系性栄養病及び代謝病、神経線維腫症、結節硬化症、小脳網膜血管芽腫（cerebelloretinal hemangioblastomatosis）、脳３叉神経血管症候群、ダウン症候群を含む中枢神経系性の精神薄弱及び他の発達障害、脳性麻痺、神経骨格異常症、自律神経系障害、脳神経障害、脊髄障害、筋ジストロフィー及びその他の神経筋障害、末梢神経疾患、皮膚筋炎及び多発性筋炎、遺伝性、代謝性、内分泌性、及び中毒性の筋疾患、重症筋無力症、周期性四肢麻痺、精神病（気分性、不安性の障害、分裂病性疾患）、季節性障害（SAD）、静座不能、健忘症、緊張病、糖尿病性ニューロパシー、錐体外路性終末欠陥症候群、ジストニー、分裂病性精神障害、帯状疱疹後神経痛、及びトゥーレット病と、進行性核上麻痺、大脳皮質基底核部変性症、及び家族性の前頭側頭性健忘症とが含まれ、細胞運動障害には、強直性脊椎炎、チェディアック東症候群、デュシェンヌ型およびベッカー型筋ジストロフィー、肝内胆汁鬱滞、心筋過形成(肥厚)、心筋症、早発性歯根膜炎が含まれ、　腺癌、卵巣癌および慢性骨髄性白血病などの癌、および細菌感染症や寄生虫感染、生殖障害には、プロラクチン産生障害、不妊症、卵管疾患、排卵欠損症、子宮内膜症、性周期障害、月経周期障害、多嚢胞性卵巣症候群、卵巣過刺激症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮筋腫、自己免疫疾患、子宮外妊娠、催奇形、乳がん、繊維嚢胞性乳房疾患、乳漏症、精子形成破壊、精子異常生理、精巣癌、前立腺癌、良性前立腺肥大、前立腺炎、パイロニー病、性交不能、男性乳癌、

女性化乳房、高ゴナドトロピン性腺機能低下症、低ゴナドトロピン性腺機能低下症、偽性半陰陽、無精子症、早発性卵巣不全症、アクロシン欠乏症、思春期遅延、逆行性射精、無射精、および血管芽細胞腫、嚢胞褐色細胞腫(cystsphaeo-chromocytomas)、傍神経節腫、副睾丸の嚢腺腫、および内リンパ嚢腫瘍、また筋肉疾患には、心筋炎、　デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、中核疾患、ネマリンミオパシー、橋中心髄鞘崩壊症、脂質筋疾患、ミトコンドリアミオパシー、感染性筋炎、多発性筋炎、皮膚性筋炎、封入体筋炎、甲状腺中毒筋炎およびエタノールミオパシー、狭心症、アナフィラキシー性ショック、不整脈、喘息、心臓血管性ショック、クッシング症候群、高血圧、低血糖症、心筋梗塞、偏頭痛、およびクロム親和細胞腫(褐色細胞腫)、および心筋症、脳疾患、癲癇、カーンズ・セイヤー症候群、乳酸アシドーシス、筋クローヌス性疾患、および眼筋麻痺が含まれる。

別の実施例では、限定するものではないが上に列記した疾患を含むCYSKP の発現または活性の低下に関連した疾患の治療または予防のために、CYSKP またはその断片や誘導体を発現し得るベクターを患者に投与することも可能である。

更に別の実施例では、限定するものではないが上に列記した疾患を含むCYSKP の発現または活性の低下に関連した疾患の治療または予防のために、実質的に精製されたCYSKP を含む組成物を好適な医薬用担体と共に患者に投与することも可能である。

更に別の実施例では、限定するものではないが上に列記した疾患を含むCYSKP の発現または活性の低下に関連した疾患の治療または予防のために、CYSKP の活性を調節するアゴニストを患者に投与することも可能である。

更なる実施例では、CYSKP の発現または活性の増大に関連した疾患の治療または予防のために、患者にCYSKP のアンタゴニストを投与することが可能である。限定するものではないが、このような疾患の例には、上記した細胞増殖異常、自己免疫／炎症性疾患、小胞輸送、神経疾患、細胞運動疾患、生殖疾患および筋疾患が含まれる。一実施態様では、CYSKP と特異的に結合する抗体が直接アンタゴニストとして、或いはCYSKP を発現する細胞または組織に薬剤を運ぶターゲッティング或いは運搬機構として間接的に用いられ得る。

別の実施例では、限定するものではないが上に列記した疾患を含むCYSKP の発現または活性の増大に関連した疾患の治療または予防のために、CYSKP をコードするポリヌクレオチドの相補配列を発現するベクターを患者に投与することも可能である。

別の実施例では、本発明の任意のタンパク質、アンタゴニスト、抗体、アゴニスト、相補配列、またはベクターを、別の好適な治療薬と組み合わせて投与することもできる。併用療法で用いる好適な治療薬は、当業者が従来の医薬原理に従ってを選択し得る。治療薬と組み合わせることにより、上記した種々の疾患の治療または予防に相乗効果をもたらし得る。この方法を用いることにより少量の各薬剤で医薬効果をあげることが可能となり、それによって副作用の可能性を低減し得る。

CYSKP のアンタゴニストは、当分野で一般的な方法を用いて製造することが可能である。 詳しくは、精製されたPPを用いて抗体を作ったり、治療薬のライブラリをスクリーニングしてCYSKP と特異的に結合するものの同定が可能である。CYSKPの抗体も、当分野で一般的な方法を用いて製造することが可能である。 このような抗体には、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、一本鎖、Fabフラグメント、及びFab発現ライブラリによって作られたフラグメントが含まれる。 但し、これらに限定されるものではない。中和抗体（即ち二量体の形成を阻害する抗体）は通常、治療用に好適である。

抗体の産生のためには、ヤギ、ウサギ、ラット、マウス、ヒト及びその他のものを含む種々の宿主が、CYSKP または任意の断片、または免疫原性の特性を備えるそのオリゴペプチドの注入によって免疫化され得る。宿主の種に応じて、種々のアジュバントを用いて免疫応答を高めることもできる。限定するものではないがこのようなアジュバントには、フロイントアジュバントと、水酸化アルミニウム等のミネラルゲルアジュバントと、リゾレシチン、プルロニックポリオル、ポリアニオン、ペプチド、油性乳剤、キーホールリンペットヘモシニアン、ジニトロフェノール等の界面活性剤とがある。ヒトに用いられるアジュバントの中では、BCG（カルメット‐ゲラン杆菌）及びコリネバクテリウム‐パルヴムが特に好ましい。

CYSKP に対する抗体を誘発するために用いられるオリゴペプチド、ペプチド、または断片は、少なくとも約５個のアミノ酸からなり、一般的には約１０個以上のアミノ酸からなるものが好ましい。これらのオリゴペプチド、ペプチドまたは断片は、天然のタンパク質のアミノ酸配列の一部と同一であり且つ小さな天然の分子の全アミノ酸配列を含むことが望ましい。CYSKP アミノ酸の短いストレッチは、KLHなどの別のタンパク質の配列と融合し、キメラ分子に対する抗体が産生され得る。

CYSKPに対するモノクローナル抗体は、培地内の連続した細胞株によって、抗体分子を産生する任意の技術を用いて作製することが可能である。限定するものではないがこのような技術には、ハイブリドーマ技術、ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術及びEBV-ハイブリドーマ技術がある（Kohler, G. ら. (1975) Nature 256:495-497、Kozbor, D. ら (1985) .J. Immunol. Methods 81:31-42、Cote, R.J. ら (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:2026-2030、Cole, S.P. ら (1984) Mol. Cell Biol. 62:109-120等を参照）。

更に、「キメラ抗体」作製のために発達したヒト抗体遺伝子にマウス抗体遺伝子をスプライシングするなどの技術が、好適な抗原特異性及び生物学的活性を備える分子を得るために用いられる（例えば、Morrison, S.L.他. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. 81－4851－4855; Neuberger, M.S.他. (1984) Nature 312:604-608; Takeda, S.ら. (1985) Nature 314:452,454を参照）。別法では、当分野で周知の方法を用いて、一本鎖抗体の産生のための記載された技術を適用して、CYSKP特異的一本鎖抗体を生成する。関連特異性を有するがイディオタイプ組成が異なるような抗体を、ランダムな組合せの免疫グロブリンライブラリからチェーンシャッフリングによって産生することもできる（Burton D.R. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10134-10137等を参照）。

抗体の産生は、リンパ球集団におけるin vivo産生の誘導によって、或いは免疫グロブリンライブラリのスクリーニングまたは文献に開示されているような高特異結合試薬のパネルのスクリーニングによっても行い得る（Orlandi, R. ら (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 3833-3837、Winter, G. ら (1991) Nature 349:293-299等を参照）。

CYSKP に対する特異的な結合部位を含む抗体も得ることができる。例えば、限定するものではないが、このような断片には、抗体分子のペプシン消化によって作製されるF(ab')$_2$ 断片と、F(ab')$_2$ 断片のジスルフィド架橋を還元することによって作製されるFab断片とがある。或いは、Fab発現ライブラリを作製することによって、モノクローナルFab断片を所望の特異性と迅速且つ容易に同定することが可能となる（Huse, W.D. ら (1989) Science 256:1275-1281等を参照）。

種々のイムノアッセイを用いてスクリーニングし、所望の特異性を有する抗体を同定することができる。隔離された特異性を有するポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体の何れかを用いる競合的な結合、または免疫放射線活性のための数々のプロトコルが、当分野では周知である。 通常このようなイムノアッセイには、CYSKP とその特異性抗体との間の複合体形成の計測が含まれる。二つの非干渉性CYSKP エピトープに対して反応性のモノクローナル抗体を用いる、２部位モノクローナルベースのイムノアッセイが一般に利用されるが、競合的結合アッセイも利用することができる(Pound、前出)。

ラジオイムノアッセイ技術と共にScatchard分析などの様々な方法を用いて、CYSKPに対する抗体の親和性を評価する。親和性を結合定数Kaで表すが、このKaは、平衡状態の下でCYSKP抗体複合体のモル濃度を遊離抗体と遊離抗原のモル濃度で除して得られる値である。多数のCYSKPエピトープに対して親和性が不均一なポリクローナル抗体医薬のＫａは、CYSKPに対する抗体の平均親和性または結合活性を表す。特定のCYSKP エピトープに単一特異的なモノクローナル抗体医薬のＫａは、親和性の真の測定値を表す。Ka値が１０^{9}～１０^{12}Ｌ／ｍｏｌの高親和性抗体医薬は、CYSKP抗体複合体が激しい操作に耐えなければならないイムノアッセイに用いるのが好ましい。Ka値が１０^{6}～１０^{7}Ｌ／ｍｏｌの低親和性抗体医薬は、CYSKPが抗体から最終的に活性化状態で解離する必要がある免疫精製（immunopurification）及び類似の処理に用いるのが好ましい。 (Catty, D. (1988) Antibodies, Volume I: A Practical Approach. IRL Press, Washington, DC; Liddell, J. E. および Cryer, A. (1991) A Practical Guide to Monoclonal Antibodies, John Wiley & Sons, New York NY)。

ポリクローナル抗体試薬の抗体価及び結合活性を更に評価して、後に使う或る適

用例に対するこのような試薬の品質及び適性を決定することができる。例えば、少なくとも１～２ｍｇ／ｍｌの特異的な抗体、好ましくは５～１０ｍｇ／ｍｌの特異的な抗体を含むポリクローナル抗体医薬は一般に、CYSKP抗体複合体を沈殿させなければならない処理に用いられる。抗体の特異性、抗体価、結合活性、様々な適用例における抗体の品質や使用に対する指針については、一般に入手可能である。（前出のCattyの文献、同Coligan らの文献等を参照）。

本発明の別の実施例では、CYSKPをコードするポリヌクレオチド、またはその任意の断片や相補配列が、治療目的で使用することができる。ある実施態様では、CYSKPをコードする遺伝子のコーディング領域や調節領域に相補的な配列やアンチセンス分子（DNA及びRNA、修飾ヌクレオチド）を設計して遺伝子発現を変更することができる。このような技術は当分野では周知であり、センスまたはアンチセンスオリゴヌクレオチドまたは大きな断片が、CYSKPをコードする配列の制御領域から、またはコード領域に沿ったさまざまな位置から設計可能である(Agrawal, S., ed. (1996) Antisense Therapeutics, Humana Press Inc., Totawa NJ 等を参照)。

治療に用いる場合、アンチセンス配列を好適な標的細胞に導入するのに好適な任意の遺伝子送達系を用いることができる。アンチセンス配列は、転写時に標的タンパク質をコードする細胞配列の少なくとも一部に相補的な配列を発現する発現プラスミドの形で細胞内に送達することが可能である（Slater, J.E. ら (1998) J. Allergy Clin. Immunol. 102(3):469-475 及び Scanlon, K.J. ら (1995)9(13):1288-1296.等を参照）。アンチセンス配列はまた、例えばレトロウイルスやアデノ関連ウイルスベクター等のウイルスベクターを用いて細胞内に導入することもできる（Miller, A.D. (1990) Blood 76:271、前出のAusubel、Uckert, W. および W. Walther (1994) Pharmacol. Ther. 63(3):323-347等を参照）。その他の遺伝送達機構には、リポソーム系、人工的なウイルスエンベロープ及び当分野で公知のその他の系が含まれる（Rossi, J.J. (1995) Br. Med. Bull. 51(1):217-225; Boado、R.J.ら (1998) J. Pharm. Sci. 87(11):1308-1315、Morris, M.C. ら (1997) Nucleic Acids Res. 25(14):2730-2736. 等を参照）。

本発明の別の実施例では、CYSKP をコードするポリヌクレオチドを、体細胞若し

くは生殖細胞の遺伝子治療に用いることが可能である。遺伝子治療を行うことにより、（i）遺伝子欠損症（例えばＸ染色体鎖遺伝（Cavazzana-Calvo, M.他 (2000) Science 288:669-672）により特徴付けられる重度の複合型免疫欠損症(SCID)-X1の場合）、先天性アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症に関連する重度の複合型免疫欠損症（Blaese, R.M. 他 (1995) Science 270:475-480、Bordignon, C.他 (1995) Science 270:470-475）、嚢胞性繊維症（Zabner, J.他 (1993) Cell 75:207-216: Crystal、R.G.他 (1995) Hum. Gene Therapy 6:643-666、Crystal, R.G.他. (1995) Hum. Gene Therapy 6:667-703）、サラセミア（thalassamia）、家族性高コレステロール血症、第VIII因子若しくは第IX因子欠損に起因する血友病（Crystal, 35 R.G. (1995) Science 270:404-410、Verma, I.M. および Somia. N. (1997) Nature 389:239-242）を治療し、（ii）条件的致死性遺伝子産物を発現させ（例えば制御不能な細胞増殖に起因する癌の場合）、（iii）細胞内の寄生生物（例えばヒト免疫不全ウイルス(HIV)（Baltimore, D. (1988) Nature 335:395-396、Poescbla, E.他 (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93:11395-11399）、B型若しくはC型肝炎ウイルス（HBV、HCV）、Candida albicans及びParacoccidioides brasiliensis等の真菌寄生菌、並びに熱帯熱マラリア原虫及びクルーズトリパノソーマ等の原虫寄生生物に対する防御機能を有するタンパク質を発現させることができる。CYSKP の発現若しくは調節に必要な遺伝子の欠損が疾患を引き起こす場合、導入した細胞の好適な集団からCYSKP を発現させて、遺伝子欠損によって起こる症状の発現を緩和することが可能である。

本発明の更なる実施例では、CYSKP の欠損による疾患や異常症は、CYSKP をコードする哺乳動物発現ベクターを作製して、これらのベクターを機械的手段によってCYSKP 欠損細胞に導入することによって治療する。in vivo或いはex vitroの細胞に用いる機械的導入技術には、（i）個々の細胞内への直接的なDNA微量注射法、（ii）遺伝子銃、（iii）リポソームを介した形質移入、（iv）受容体を介した遺伝子導入、及び（v）DNAトランスポソンの使用（Morgan, R.A. および W. F. Anderson (1993) Annu. Rev. Biochem. 62:191-217、Ivics, Z. (1997) Cell 91:501-510; Boulay, J-L. および H. Recipon (1998) Curr. Opin. Biotechnol. 9:445-450）がある。

CYSKP の発現に影響を及ぼし得る発現ベクターには、限定するものではないが、PCDNA 3.1、EPITAG、PRCCMV2、PREP、PVAXベクター(Invitrogen, Carlsbad CA)、PCMV-SCRIPT、PCMV-TAG、PEGSH／PERV (Stratagene, La Jolla CA)、PTET-OFF、PTET-ON、PTRE2、PTRE2-LUC、PTK-HYG (Clontech, Palo Alto CA)が含まれる。CYSKPを発現させるために、（i）恒常的に活性なプロモーター（例えば、サイトメガロウイルス（CMV）、ラウス肉腫ウイルス（RSV）、SV40ウイルス、チミジンキナーゼ（TK）、若しくはβ－アクチン遺伝子等）、(ii)誘導性プロモーター（例えば、市販されているT-REXプラスミド（Invitrogen）に含まれている、テトラサイクリン調節性プロモーター（Gossen, M. および H. Bujard (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:5547-5551; Gossen, M. 他 (1995) Science 268:1766-1769; Rossi, F.M.V. および H.M. Blau (1998) Curr. Opin. Biotechnol. 9:451-456））、エクジソン誘導性プロモーター（市販されているプラスミドPVGRXR及びPINDに含まれている：Invitrogen）、FK506／ラパマイシン誘導性プロモーター、またはRU486／ミフェプリストーン誘導性プロモーター（Rossi, F.M.V. および H.M. Blau, 前出）、または（iii）正常な個体に由来するCYSKPをコードする内在性遺伝子の天然のプロモーター若しくは組織特異的プロモーターを用いることが可能である。

市販のリポソーム形質転換キット（例えばInvitrogen社のPerFect Lipid Transfection Kit）を用いれば、当業者は経験にそれほど頼らないでもポリヌクレオチドを培養中の標的細胞に導入することが可能になる。別法では、リン酸カルシウム法（Graham. F.L. および A.J. Eb (1973) Virology 52:456-467）若しくは電気穿孔法（Neumann, B. ら (1982) EMBO J. 1:841-845）を用いて形質転換を行う。初代培養細胞にDNAを導入するためには、標準化された哺乳動物の形質移入プロトコルの修飾が必要である。

本発明の別の実施例では、の発現に関連する遺伝子欠損によって起こる疾患や異常症は、（i）レトロウイルス末端反復配列（LTR）プロモーター若しくは独立したプロモーターのコントロール下でCYSKP をコードするポリヌクレオチドと、（ii）好適なRNAパッケージングシグナルと、（iii）追加のレトロウイルス・シス作用性RNA配列及び効率的なベクターの増殖に必要なコーディング配列を伴うRev

応答性エレメント（RRE）とからなるレトロウイルスベクターを作製して治療することができる。レトロウイルスベクター（例えばPFB及びPFBNEO）はStratagene社から市販されており、刊行データ（Riviere, I. ら. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92:6733-6737）に基づいている。 上記データを引用することをもって本明細書の一部とする。ベクターは、好適なベクター産生細胞系（VPCL）において増殖され、VPCLは、標的細胞上の受容体に対する向性を有するエンベロープ遺伝子またはVSVg等の乱交雑エンベロープタンパク質を発現する（Armentano, D. ら (1987) J. Virol. 61:1647-1650、Bender, M.A. ら (1987) J. Virol. 61:1639-1646、Adam, M.A. および A.D. Miller (1988) J. Virol. 62:3802-3806、Dull, T. ら (1998) J. Virol. 72:8463-8471、Zufferey, R. ら (1998) J. Virol. 72:9873-9880）。RIGGに付与された米国特許第5,910,434号（「Method for obtaining retrovirus packaging cell lines producing high transducing efficiency retroviral supernatant」）において、レトロウイルスパッケージング細胞系を得るための方法が開示されており、引用することをもって本明細書の一部とする。レトロウイルスベクターの増殖、細胞集団（例えば$CD4^+$ Ｔ細胞）の形質導入、及び形質導入した細胞の患者への戻しは、遺伝子治療の分野では当業者に公知の方法であり、多数の文献に記載されている（Ranga, U. ら. (1997) J. Virol. 71:7020-7029、Bauer, G. ら (1997) Blood 89:2259-2267、Bonyhadi, M.L. (1997) J. Virol. 71:4707-4716、Ranga, U. ら (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95:1201-1206、Su, L. (1997) Blood 89:2283-2290）。別法では、アデノウイルス系遺伝子治療の送達系を用いて、CYSKP の発現に関連する１つ或いは複数の遺伝子異常を有する細胞にCYSKP をコードするポリヌクレオチドを送達する。アデノウイルス系ベクターの作製及びパッケージングについては、当業者に公知である。 複製欠損型アデノウイルスベクターは、免疫調節タンパク質をコードする遺伝子を膵臓の無損傷の膵島内に導入するために可変性であることが証明された（Csete, M.E. ら. (1995) Transplantation 27:263-268）。使用できる可能性のあるアデノウイルスベクターは、Armentanoに付与された米国特許第5,707,618号（"Adenovirus vectors for gene therapy"）に記載されており、引用することをもって本明細書の一部とする。アデノウイルスベクタ

ーについては、Antinozzi, P.A. ら (1999) Annu. Rev. Nutr. 19:511-544 及び Verma, I.M. および N. Somia (1997) Nature 18:389:239-242も参照されたい。 両文献は、引用することをもって本明細書の一部とする。

別法では、ヘルペス系遺伝子治療の送達系を用いて、CYSKP の発現に関連する１つ或いは複数の遺伝子異常を有する標的細胞にCYSKP をコードするポリヌクレオチドを送達する。単純疱疹ウイルス（HSV）系のベクターは、HSV親和性の中枢神経細胞にCYSKP を導入する際に特に重要である。ヘルペス系ベクターの作製及びパッケージングは、当業者に公知である。 複製適格性単純ヘルペスウイルス（HSV）I型系のベクターは、レポーター遺伝子を霊長類の眼に送達するために用いられてきた（Liu, X. ら (1999) Exp. Eye Res.169:385-395）。HSV-1ウイルスベクターの作製についても、DeLucaに付与された米国特許第5,804,413号（"Herpes simplex virus swains for gene transfer"）に開示されており、該特許の引用をもって本明細書の一部とする。 米国特許第5,804,413号には、ヒト遺伝子治療を含む目的のために好適なプロモーターの制御下において細胞に導入される少なくとも１つの外在性遺伝子を有するゲノムを含む組換えHSV d92についての記載がある。上記特許はまた、ICP4、ICP27及びICP22のために除去される組換えHSV系統の作製及び使用について開示している。HSVベクターについては、Goins, W.F. ら (1999) J. Virol. 73:519-532 及び Xu, H. ら (1994) Dev. Biol. 163:152-161も参照されたい。 両文献は、引用をもって本明細書の一部とする。クローン化ヘルペスウイルス配列の操作、巨大ヘルペスウイルスのゲノムの異なった部分を含む多数のプラスミドを形質移入した後の組換えウイルスの産生、ヘルペスウイルスの成長及び増殖、並びにヘルペスウイルスの細胞への感染は、当業者に公知の技術である。

別法では、αウイルス（正の一本鎖RNAウイルス）ベクターを用いてCYSKP をコードするポリヌクレオチドを標的細胞に送達する。プロトタイプのαウイルスであるセムリキ森林熱ウイルス（Semliki Forest Virus, SFV）の生物学的研究が広範に行われており、遺伝子導入ベクターがSFVゲノムに基づいていることが分かった（Garoff, H. および K.-J. Li (1998) Cun. Opin. Biotech. 9:464-469）。αウイルスRNAの複製中に、通常はウイルスのキャプシッドタンパク質をコ

ードするサブゲノムRNAが作り出される。このサブゲノムRNAは、完全長のゲノムRNAより高いレベルに複製されるため、酵素活性（例えばプロテアーゼ及びポリメラーゼ）を有するウイルスタンパク質に比べてキャプシッドタンパク質が過剰産生される。同様に、CYSKP をコードする配列をαウイルスゲノムのカプシドをコードする領域に導入することによって、ベクター導入細胞において多数のCYSKP をコードするRNAが産生され、高いレベルでCYSKP が合成される。通常はαウイルスの感染が数日以内での細胞溶解に関係する一方で、シンドビスウイルス（SIN）の変異体を有するハムスター正常腎臓細胞（BHK-21）の持続的な感染を確立する能力は、αウイルスの溶解複製を遺伝子治療に適用できるように好適に変更可能であることを示唆している（Dryga, S.A. ら. (1997) Virology 228 :74-83）。様々な宿主にαウイルスを導入できることから、様々なタイプの細胞にCYSKP を導入することできる。或る集団におけるサブセットの細胞の特定形質導入は、形質導入前に細胞の選別を必要とし得る。αウイルスの感染性cDNAクローンの処置方法、αウイルスのcDNA及びRNAの形質移入方法及びαウイルスの感染方法は、当業者に公知である。

転写開始部位由来のオリゴヌクレオチドを用いて遺伝子発現を阻害することも可能である。 転写開始部位とは例えば開始部位から数えて約－１０と約＋１０の間である。同様に、三重らせん塩基対の形成方法を用いて阻害が可能となる。三重らせん塩基対形成は、ポリメラーゼ、転写因子または調節分子の結合のために十分に開くような二重らせんの能力を阻害するので、三重らせん塩基対形成は有用である。三重らせんDNAを用いる最近の治療の進歩については文献に記載がある（Gee, J.E. ら (1994) in: Huber, B.E.および B.I. Carr, Molecular and Immunologic Approaches, Futura Publishing Co., Mt. Kisco, NY, 163-177ページ等を参照）。相補配列またはアンチセンス分子もまた、転写物がリボソームに結合するのを阻止することによってmRNAの翻訳を阻止するように設計することができる。

リボザイムは酵素性RNA分子であり、RNAの特異的切断を触媒するためにリボザイムを用いることもできる。リボザイム作用のメカニズムは、ヌクレオチド鎖切断に先立つ相補的標的RNAへのリボザイム分子の配列特異性ハイブリダイゼーショ

ンに関与している。例えば、CYSKPをコードする配列のヌクレオチド鎖切断を、特異的且つ効果的に触媒する組換え型のハンマーヘッド型リボザイム分子が含まれる。

任意のRNA標的内の特異的リボザイム切断部位は、GUA、GUU、GUC配列を含めたリボザイム切断部位に対する標的分子をスキャンすることによって先ず同定される。一度同定されると、オリゴヌクレオチドを機能不全にするような２次構造の特徴に対して切断部位を含む標的遺伝子の領域に対応する１５～２０リボヌクレオチドの短いRNA配列を、評価することが可能になる。候補標的の適合性の評価も、リボヌクレアーゼ保護アッセイを用いて相補的オリゴヌクレオチドとのハイブリダイゼーションの実施容易性をテストすることによって行うことができる。

本発明の相補リボ核酸分子及びリボザイムは、核酸分子合成のために当分野でよく知られている任意の方法を用いて作製し得る。任意の方法には、固相フォスフォアミダイト化合物等のオリゴヌクレオチドを化学的に合成する方法がある。或いは、CYSKPをコードするDNA配列のin vitro及びin vivo転写によってRNA分子を産出し得る。このようなDNA配列は、T7やSP6等の好適なRNAポリメラーゼプロモーターを用いて多様なベクター内に取り込むことが可能である。或いは、相補的RNAを構成的或いは誘導的に合成するようなこれらcDNA産物を、細胞系、細胞または組織内に導入することができる。

細胞内の安定性を高め、半減期を長くするためにRNA分子を修飾することができる。限定するものではないが可能な修飾には、分子の５'末端、３'末端、あるいはその両方においてフランキング配列を追加したり、分子の主鎖内においてホスホジエステラーゼ結合ではなくホスホロチオネートまたは2' O-メチルを使用したりすることが含まれる。この概念は、PNAの産出に固有のものであり、これら全ての分子に拡大することができる。 それには、内在性エンドヌクレアーゼによって容易には認識されないアデニン、シチジン、グアニン、チミン、及びウリジンにアセチル－、メチル－、チオ－及び同様の修飾をしたものの他、非従来型塩基、例えばイノシン、クエオシン（queosine）、ワイブトシン（wybutosine）等を加えることができる。

本発明の更なる実施例は、CYSKPをコードするポリヌクレオチドの発現の変化に

有効な化合物をスクリーニングする方法を含む。限定するものではないが特異ポリヌクレオチドの変異発現に有効な化合物には、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、三重らせん形成オリゴヌクレオチド、転写因子その他のポリペプチド転写制御因子、及び特異ポリヌクレオチド配列と相互作用し得る非高分子化学的実体がある。有効な化合物は、ポリヌクレオチド発現のインヒビターまたはエンハンサーのいずれかとして作用することによりポリヌクレオチド発現を変異し得る。従って、CYSKP の発現または活性の増加に関連する疾患の治療においては、PPをコードするポリヌクレオチドの発現を特異的に阻害する化合物が治療上有用であり、PPの発現または活性の低下に関連する疾患の治療においては、CYSKP をコードするポリヌクレオチドの発現を特異的に促進する化合物が治療上有用であり得る。

特異ポリヌクレオチドの変異発現における有効性に対して、少なくとも１個から複数個の試験化合物をスクリーニングし得る。試験化合物は、当分野で通常知られている任意の方法により得られる。 このような方法には、ポリヌクレオチドの発現を変異させる場合と、既存の、市販のまたは専売の、天然または非天然の化合物ライブラリから選択する場合と、標的ポリヌクレオチドの化学的及び／または構造的特性に基づく化合物を合理的にデザインする場合と、組合せ的にまたは無作為に生成した化合物のライブラリから選択する場合に有効であることが知られているような化合物の化学修飾がある。CYSKP をコードするポリヌクレオチドを含むサンプルは、少なくとも１つの試験化合物に曝露して得る。サンプルには例えば、無傷細胞、透過化処理した細胞、無細胞再構成系または再構成生化学系があり得る。CYSKPをコードするポリヌクレオチドの発現における変化は、当分野で通常知られている任意の方法でアッセイする。通常、CYSKPをコードするポリヌクレオチドの配列に相補的なヌクレオチド配列を有するプローブを用いたハイブリダイゼーションにより、特異ヌクレオチドの発現を検出する。ハイブリダイゼーション量を定量し、それによって１つ以上の試験化合物に曝露される及び曝露されないポリヌクレオチドの発現の比較に対する基礎を形成し得る。試験化合物に曝露されるポリヌクレオチドの発現における変化の検出は、ポリヌクレオチドの発現を変異する際に試験化合物が有効であることを示している。特異ポ

リヌクレオチドの変異発現に有効な化合物に対して、例えばSchizosaccharomyces pombe遺伝子発現系（Atkins, D. ら (1999) 米国特許第5,932,435号、Arndt, G.M. ら (2000) Nucleic Acids Res. 28:E15）またはHeLa細胞等のヒト細胞系（Clarke, M.L. ら (2000) Biochem. Biophys. Res. Commun. 268:8-13）を用いてスクリーニングを実行する。本発明の特定の実施例は、特異的ポリヌクレオチド配列に対するアンチセンス活性のためのオリゴヌクレオチド（デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、ペプチド核酸、修飾オリゴヌクレオチド）の組み合わせライブラリをスクリーニングすることに関与している（Bruice, T.W. ら (1997) 米国特許第5,686,242号、Bruice, T.W. ら (2000) 米国特許第6,022,691号）。

ベクターを細胞または組織に導入する多数の方法が利用可能であり、in vivo、in vitro及びex vivoの使用に対して同程度に適している。ex vivo治療の場合、ベクターを患者から採取した幹細胞内に導入し、クローニング増殖して同一患者に自家移植で戻すことができる。トランスフェクション、リボソーム注入またはポリカチオンアミノポリマーによる送達は、当分野でよく知られている方法を用いて実行することができる（Goldman, C.K. ら (1997) Nat. Biotechnol. 15:462-466.等を参照）。

上記の治療方法はいずれも、例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ウサギ、サル等の哺乳動物を含めて治療が必要な全ての対象に適用できる。

本発明の追加実施例は、通常薬剤として許容できる賦形剤で処方される活性成分を有する成分の投与に関連する。賦形剤には例えば、糖、でんぷん、セルロース、ゴム及びタンパク質がある。様々な処方が通常知られており、詳細はRemington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing, Easton PA）の最新版に記載されている。このような組成物は、CYSKP、CYSKPの抗体、擬態、アゴニスト、アンタゴニスト、またはCYSKPのインヒビターなどからなる。

本発明に用いられる成分は、任意の数の経路によって投与することができ、限定するものではないが経路には、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髄内、クモ膜下腔内、心室内、肺、経皮、皮下、腹腔内、鼻腔内、腸内、局所、舌下または直腸がある。

肺から投与する成分は、液状または乾燥粉末状で調製し得る。このような成分は通常、患者が吸入する直前にエアロゾル化する。小分子（例えば伝統的な低分子量有機薬）の場合には、速効製剤のエアロゾル送達は当分野で公知である。 高分子（例えばより大きなペプチド及びタンパク質）の場合には、当該分野において肺の肺胞領域を介しての肺送達が最近向上したことにより、インスリン等の薬剤を実質的に血液循環へ輸送することを可能にした（Patton, J.S. ら, 米国特許第5,997,848号等を参照）。肺送達は、針注射なしに投与する点で優れており、有毒な可能性のある浸透エンハンサーの必要性をなくす。

本発明での使用に適した成分には、所定の目的を達成するために必要なだけの量の活性成分を含有する成分が含まれる。有効投与量の決定は、当業者の能力の範囲内で行う。

CYSKP またはその断片を含む高分子を直接細胞内に送達するべく、特殊な形態に組成物が調製されるのが好ましい。例えば、細胞不透過性高分子を含むリポソーム製剤は、細胞融合及び高分子の細胞内送達を促進し得る。別法では、CYSKP またはその断片をHIV Tat-1タンパク質の陽イオンN末端部に結合することもできる。このようにして生成された融合タンパク質は、マウスモデル系の脳を含む全ての組織の細胞に形質導入することがわかっている（Schwarze, S.R. ら (1999) Science 285:1569-1572）。

任意の化合物に対して、細胞培養アッセイ、例えば新生物性細胞の細胞培養アッセイにおいて、或いは、動物モデル、例えばマウス、ウサギ、イヌまたはブタ等において、先ず治療の有効投与量を推定することができる。動物モデルはまた、好適な濃度範囲及び投与経路を決定するためにも用い得る。このような情報を用いて、次にヒトに対する有益な投与量及び投与経路を決定することができる。

医学的に効果的な薬用量は、症状や容態を回復させる、たとえばCYSKPまたはその断片、CYSKPの抗体、CYSKPのアゴニストまたはアンタゴニスト、インヒビターなどの活性処方成分の量に関連する。薬用有効度及び毒性は、細胞培養または動物実験における標準的な薬剤手法によって、例えばED_{50}（集団の５０％の医薬的有効量）またはLD_{50}（集団の５０％の致死量）を測定するなどして決定することができる。毒性効果の治療効果に対する投与量の比は、治療指数であり、LD_{50}/E

D_{50}比として表すことができる。高い治療指数を示すような成分が望ましい。細胞培養アッセイ及び動物実験から得られたデータは、ヒトに用いるための投与量の範囲を調剤するのに用いられる。このような組成物が含まれる投与量は、毒性を殆ど或いは全く含まず、ED_{50}を含むような血中濃度の範囲にあることが好ましい。用いられる投与形態、患者の感受性及び投与の経路によって、投与量はこの範囲内で様々に変わる。

正確な投与量は、治療が必要な被験者に関する要素を考慮して、現場の医者が決定することになる。効果的なレベルの活性成分を与え、或いは所望の効果を維持するべく、投与量及び投与を調節する。被験者に関する要素としては、疾患の重症度、患者の通常の健康状態、患者の年齢、体重及び性別、投与の時間及び頻度、薬剤の配合、反応感受性及び治療に対する応答等を考慮する。作用期間が長い成分は、特定の製剤の半減期及びクリアランス率によって３～４日毎に１度、１週間に１度、或いは２週間に１度の間隔で投与し得る。

通常の投与量は、投与の経路にもよるが約０．１～１００，０００μgであり、合計で約１gまでとする。特定の投与量及び送達方法に関するガイダンスは文献に記載されており、現場の医者は通常それを利用することができる。 当業者は、タンパク質またはインヒビターに対する処方とは異なる、ヌクレオチドに対する処方を利用することになる。同様に、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドの送達は、特定の細胞、状態、位置等に特異的なものとなる。

(診断)

別の実施例では、CYSKP に特異的に結合する抗体が、CYSKP の発現によって特徴付けられる疾患の診断、またはCYSKP やCYSKP のアゴニストまたはアンタゴニスト、インヒビターで治療を受けている患者をモニターするためのアッセイに用いられる。診断目的に有用な抗体は、上記の治療の箇所で記載した方法と同じ方法で調合される。CYSKP の診断アッセイには、抗体及び標識を用いてヒトの体液或いは細胞や組織から採取されたものからCYSKP を検出する方法が含まれる。抗体は、修飾して或いは修飾しないで使用し、レポーター分子の共有結合性或いは非共有結合性の接着によって標識化し得る。 多様なレポーター分子が本技術分野で知られており、それらを用いることができる。 幾つかのレポーター分子につ

いては上記した。

CYSKPを測定するためのELISA，RIA，及びFACSを含む種々のプロトコルは、当分野では周知であり、変わった或いは異常なレベルのCYSKPの発現を診断する元となるものを提供する。正常或いは標準的なCYSKP の発現の値は、複合体の形成に適した条件下で、正常な哺乳動物、例えばヒトなどの被験者から採取した体液または細胞とCYSKP に対する抗体とを結合させることによって決定する。標準複合体形成量は、種々の方法、例えば測光法で定量できる。被験者、対照及び疾患の生検組織からのサンプルのCYSKP の発現の量が基準値と比較される。標準値と被験者との偏差が疾患を診断するパラメータとなる。

本発明の別の実施例によれば、CYSKP をコードするポリヌクレオチドを診断のために用いることもできる。用いられることができるポリヌクレオチドには、オリゴヌクレオチド配列、相補的RNA及びDNA分子、そしてPNAが含まれる。このポリヌクレオチドを用いて、疾患と相関し得るCYSKP を発現する生検組織における遺伝子の発現を検出し定量する。この診断アッセイを用いて、CYSKP の存在の有無、更に過剰な発現を調べ、治療中のCYSKP 値の調節を監視する。

一実施形態では、CYSKP または近縁の分子をコードする遺伝子配列を含むポリヌクレオチド配列を検出可能なPCRプローブを用いたハイブリダイゼーションによって、CYSKP をコードする核酸配列を同定することが可能である。例えば５'調節領域である高度に特異的な領域か、例えば保存されたモチーフであるやや特異性の低い領域から作られているかのプローブの特異性と、ハイブリダイゼーション或いは増幅のストリンジェントは、プローブがCYSKPをコードする自然界の配列のみを同定するかどうか、或いはアレルや関連配列コードする自然界の配列のみを同定するかどうかによって決まるであろう。

プローブはまた、関連する配列の検出に利用され、CYSKP をコードする任意の配列と少なくとも５０％の配列同一性を有し得る。目的の本発明のハイブリダイゼーションプローブには、DNAあるいはRNAが可能であり、SEQ ID NO:35－68の配列、或いはCYSKP 遺伝子のプロモーター、エンハンサー、イントロンを含むゲノム配列に由来し得る。

CYSKP をコードするDNAに対して特異的なハイブリダイゼーションプローブの作

製方法には、CYSKP 及びCYSKP 誘導体をコードするポリヌクレオチド配列をmRNAプローブの作製のためのベクターにクローニングする方法がある。mRNAプローブ作製のためのベクターは、当業者に知られており、市販されており、好適なRNAポリメラーゼ及び好適な標識されたヌクレオチドを加えることによって、in vitroでRNAプローブを合成するために用いられ得る。ハイブリダイゼーションプローブは、種々のレポーターの集団によって標識され得る。 レポーター集団の例としては、^{32}Pまたは^{35}S等の放射性核種、或いはアビジン／ビオチン結合系を介してプローブに結合されたアルカリホスファターゼ等の酵素標識などが挙げられる。

CYSKP をコードするポリヌクレオチド配列を用いて、CYSKP の発現に関連する疾患を診断することが可能である。限定するものではないが、このような疾患には、細胞増殖異常である日光性角化症、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、滑液包炎、硬変、肝炎、混合型結合組織病（MCTD）、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性多血症、乾癬、原発性血小板血症、並びに腺癌及び白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、肉腫、及び奇形癌があり、具体的には、副腎、膀胱、骨、骨髄、脳、乳房、頚部、胆嚢、神経節、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、副甲状腺、陰茎、前立腺、唾液腺、皮膚、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、子宮の癌があり、自己免疫/炎症性疾患には、後天性免疫不全症候群(AIDS)、アジソン病、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー、強直性脊椎炎、アミロイド症、貧血症、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性多腺性内分泌カンジダ性外胚葉ジストロフィ(APECED)、気管支炎、胆嚢炎、接触皮膚炎、クローン病、アトピー皮膚炎、皮膚筋炎、真性糖尿病、肺気腫、リンパ球毒素性一時性リンパ球減少症、胎児赤芽球症、結節性紅斑、萎縮性胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、痛風、グレーブス病、橋本甲状腺炎、過好酸球増加症、過敏性大腸症候群、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋または心膜炎症、骨関節炎、骨粗しょう症、膵炎、多発性筋炎、乾癬、ライター症候群、慢性関節リウマチ炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性アナフィラキシー、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、血小板減少症、潰瘍性大腸炎、ウェルナー症候群、癌合併症、血液透析、体外循環、ウイルス感染

症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、原虫感染症、蠕虫感染症、外傷が含まれ、小胞輸送障害には、嚢胞性線維症、グルコースガラクトース吸収不良症候群、高コレステロール血症、真性糖尿病、尿崩症、高血糖症、低血糖症、グレーブス病、甲状腺腫、クッシング病、およびアジソン病、潰瘍性大腸炎、胃十二指腸潰瘍などを含む胃腸管障害、小胞輸送異常に合併する他の病態には、後天性免疫不全症候群(AIDS)、花粉症、喘息および蕁麻疹(発疹)、自己免疫性溶血性貧血、増殖糸球体腎炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、重症筋無力症、リューマトイド、骨関節炎、強皮症、チェディアック－東症候群、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、トキシックショック症候群、外傷性組織障害、およびウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、原虫感染症、神経の疾患の中には、癲癇、虚血性脳血管障害、脳卒中、大脳新生物、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン病、痴呆、パーキソン病及びその他の錐体外路障害、筋萎縮性側策硬化及びその他の運動ニューロン障害、進行性神経性筋萎縮症、色素性網膜炎、遺伝性運動失調、多発性硬化症及び他の脱髄疾患、細菌性及びウイルス性髄膜炎、脳膿瘍、硬膜下蓄膿症、硬膜外膿瘍、化膿性頭蓋内血栓性静脈炎、脊髄炎及び神経根炎、ウイルス性中枢神経系疾患、プリオン病（クールー、クロイツフェルト－ヤコブ病、及びGerstmann-Straussler-Scheinker症候群を含む）、致死性家族性不眠症、神経系性栄養病及び代謝病、神経線維腫症、結節硬化症、小脳網膜血管芽腫（cerebelloretinal hemangioblastomatosis）、脳３叉神経血管症候群、ダウン症候群を含む中枢神経系性の精神薄弱及び他の発達障害、脳性麻痺、神経骨格異常症、自律神経系障害、脳神経障害、脊髄障害、筋ジストロフィー及びその他の神経筋障害、末梢神経疾患、皮膚筋炎及び多発性筋炎、遺伝性、代謝性、内分泌性、及び中毒性の筋疾患、重症筋無力症、周期性四肢麻痺、精神病（気分性、不安性の障害、分裂病性疾患）、季節性障害（SAD）、静座不能、健忘症、緊張病、糖尿病性ニューロパシー、錐体外路性終末欠陥症候群、ジストニー、分裂病性精神障害、帯状疱疹後神経痛、及びトゥーレット病と、進行性核上麻痺、大脳皮質基底核部変性症、及び家族性の前頭側頭性健忘症とが含まれ、細胞運動障害には、強直性脊椎炎、チェディアック東症候群、デュシェンヌ型およびベッカー型筋ジストロフィー、肝内胆汁鬱滞、心筋過形成(肥厚)、心

筋症、早発性歯根膜炎が含まれ、　腺癌、卵巣癌および慢性骨髄性白血病などの癌、および細菌感染症や寄生虫感染、生殖障害には、プロラクチン産生障害、不妊症、卵管疾患、排卵欠損症、子宮内膜症、性周期障害、月経周期障害、多嚢胞性卵巣症候群、卵巣過刺激症候群、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮筋腫、自己免疫疾患、子宮外妊娠、催奇形、乳がん、繊維嚢胞性乳房疾患、乳漏症、精子形成破壊、精子異常生理、精巣癌、前立腺癌、良性前立腺肥大、前立腺炎、パイロニー病、性交不能、男性乳癌、女性化乳房、高ゴナドトロピン性腺機能低下症、低ゴナドトロピン性腺機能低下症、偽性半陰陽、無精子症、早発性卵巣不全症、アクロシン欠乏症、思春期遅延、逆行性射精、無射精、および血管芽細胞腫、嚢胞褐色細胞腫(cystsphaeochromocytomas)、傍神経節腫、副睾丸の嚢腺腫、および内リンパ嚢腫瘍、また筋肉疾患には、心筋炎、　デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、中核疾患、ネマリンミオパシー、橋中心髄鞘崩壊症　、脂質筋疾患、ミトコンドリアミオパシー、感染性筋炎、多発性筋炎、皮膚性筋炎、封入体筋炎、甲状腺中毒筋炎およびエタノールミオパシー、狭心症、アナフィラキシー性ショック、不整脈、喘息、心臓血管性ショック、クッシング症候群、高血圧、低血糖症、心筋梗塞、偏頭痛、およびクロム親和細胞腫(褐色細胞腫)、および心筋症、脳疾患、癲癇、カーンズ・セイヤー症候群、乳酸アシドーシス、筋クローヌス性疾患、および眼筋麻痺が含まれる。CYSKP をコードするポリヌクレオチド配列は、サザーン法やノーザン法、ドットブロット法、或いはその他の膜系の技術、PCR法、ディップスティック（dip stick）、ピン（pin）、ELISA式アッセイ、及び変異CYSKP の発現を検出するために患者から採取した体液或いは組織を利用するマイクロアレイに使用することが可能である。このような定性方法または定量方法は、当分野で公知である。

ある実施態様では、CYSKP をコードするヌクレオチド配列は、関連する疾患、特に上記した疾患を検出するアッセイにおいて有用であろう。CYSKP をコードするヌクレオチド配列は、標準的な方法で標識化され、ハイブリダイゼーション複合体の形成に好適な条件下で、患者から採取した体液或いは組織のサンプルに加えることができるであろう。好適なインキュベーション期間が経過したらサンプルを洗浄し、シグナルを定量して標準値と比較する。患者のサンプルのシグナルの

量が、対照サンプルと較べて著しく変わっている場合は、サンプル内のCYSKP をコードするヌクレオチド配列の変異レベルにより、関連する疾患の存在が明らかになる。このようなアッセイは、動物実験、臨床試験における特定の治療効果を推定するため、或いは個々の患者の治療をモニターするために用いることもできる。

CYSKPの発現に関連する疾患の診断の基準となるものを提供するために、発現の正常すなわち標準的なプロファイルが確立される。これは、ハイブリダイゼーション或いは増幅に好適な条件下で、動物或いはヒトの何れかの正常な被験者から抽出された体液或いは細胞と、CYSKPをコードする配列或いはその断片とを結合させることにより達成され得る。実質的に精製されたポリヌクレオチドを既知量用いて行った実験から得た値を正常な対象から得た値と比較することにより、標準ハイブリダイゼーションを定量することができる。このようにして得た標準値は、疾患の徴候を示す患者から得たサンプルから得た値と比較することができる。標準値からの偏差を用いて疾患の存在を確定する。

疾患の存在が確定されて治療プロトコルが開始されると、患者の発現レベルが正常な被検者に観察されるレベルに近づき始めたかどうかを測定するため、ハイブリダイゼーションアッセイを通常ベースで繰り返し得る。連続アッセイから得られた結果を用いて、数日から数ヶ月の期間にわたる治療の効果を示し得る。

癌に関しては、個体からの生体組織における異常な量の転写物（過少発現または過剰発現）の存在は、疾患の発生素質を示したり、実際に臨床的症状が現れる前に疾患を検出する方法を提供したりし得る。この種のより明確な診断により、医療の専門家が予防方法または積極的な治療法を早くから利用し、それによって癌の発生または更なる進行を防止することが可能となる。

CYSKP をコードする配列から設計されたオリゴヌクレオチドのさらなる診断への利用には、PCRの利用が含まれ得る。これらのオリゴマーは、化学的に合成するか、酵素により生産するか、或いはin vitroで産出し得る。オリゴマーは、好ましくはCYSKPをコードするポリヌクレオチドの断片、或いはCYSKPをコードするポリヌクレオチドと相補的なポリヌクレオチドの断片を含み、最適な条件下で、特定の遺伝子や条件を識別するために利用される。また、オリゴマーは、やや緩い

ストリンジェント条件下で、近縁のDNA或いはRNA配列の検出、定量、或いはその両方のため用いることが可能である。

或る実施態様において、CYSKP をコードするポリヌクレオチド配列由来のオリゴヌクレオチドプライマーを用いて、一塩基多型（SNP）を検出し得る。SNPは、多くの場合にヒトの先天性または後天性遺伝病の原因となるような置換、挿入及び欠失である。限定するものではないがSNPの検出方法には、ＳＳＣＰ(single-stranded conformation polymorphism)及び蛍光SSCP（fSSCP）がある。SSCPでは、CYSKP をコードするポリヌクレオチド配列由来のオリゴヌクレオチドプライマーを用いたポリメラーゼ連鎖反応（PCR）でDNAを増幅する。DNAは例えば、病変組織または正常組織、生検サンプル、体液その他に由来し得る。DNA内のSNPは、一本鎖形状のPCR生成物の２次及び３次構造に差異を生じさせる。 差異は非変性ゲル中でのゲル電気泳動法を用いて検出可能である。fSCCPでは、オリゴヌクレオチドプライマーを蛍光性に標識する。 それによってDNAシークエンシング機などの高処理機器でアンプリマー（amplimer）の検出が可能になる。更に、インシリコSNP（in silico SNP, isSNP）と呼ばれる配列データベース分析法は、一般的なコンセンサス配列に配列されるような個々の重畳するDNA断片の配列を比較することにより、多形性を同定し得る。これらのコンピュータベースの方法は、DNAの実験室での調整及び統計モデル及びDNA配列クロマトグラムの自動分析を用いたシークエンシングのエラーに起因する配列の変異をフィルタリングして除去する。別の態様では、例えば高処理MASSARRAYシステム（Sequenom, Inc., San Diego CA）を用いた質量分析によりSNPを検出し、特徴付ける。

CYSKP の発現を定量するために用いられ得る方法には、ヌクレオチドの放射標識或いはビオチン標識、調節核酸の相互増幅（coamplification）、及び標準的な曲線に結果が加えられたものが含まれる（例えば、Melby, P.C.ら(1993) J. Immunol. Methods, 159:235-44；Duplaa, C.ら(1993) Anal. Biochem. 229-236を参照）。目的のオリゴマーが種々の希釈液中に存在し、分光光度法または比色反応によって定量が迅速になるような高処理フォーマットのアッセイを行うことによって、複数のサンプルの定量速度を加速することができる。

更に別の実施例では、本明細書で記載した任意のポリヌクレオチド配列由来のオ

リゴヌクレオチドまたはより長い断片を、マイクロアレイにおけるエレメントとして用いることができる。多数の遺伝子の関連発現レベルを同時にモニターする転写イメージング技術にマイクロアレイを用いることが可能である。 これについては、以下に記載する。マイクロアレイはまた、遺伝変異体、突然変異及び多形性の同定に用いることができる。この情報を用いることで、遺伝子機能を決定し、疾患の遺伝的根拠を理解し、疾患を診断し、遺伝子発現の機能としての疾病の進行／後退をモニターし、疾病治療における薬剤の活性を開発及びモニターすることができる。特に、患者にとって最もふさわしく、有効的な治療法を選択するために、この情報を用いて患者の薬理ゲノムプロフィールを開発することができる。例えば、患者の薬理ゲノムプロフィールに基づき、患者に対して高度に有効的で副作用を殆ど示さない治療薬を選択することができる。

別の実施例では、CYSKP、CYSKPの断片、CYSKPに特異的な抗体をマイクロアレイ上のエレメントとして用いることができる。マイクロアレイを用いて、上記のようなタンパク質－タンパク質相互作用、薬剤－標的相互作用及び遺伝子発現プロフィールをモニターまたは測定することが可能である。

或る実施例は、或る組織または細胞タイプの転写イメージを生成するような本発明のポリヌクレオチドの使用に関連する。転写イメージは、特定の組織または細胞タイプにより遺伝子発現の包括的パターンを表す。包括的遺伝子発現パターンは、所定の条件下で所定の時間に発現した遺伝子の数及び相対存在量を定量することにより分析される（Seilliamer 他、米国特許第5,840,484号の"Comparative Gene Transcript Analysis" を参照。この特許に言及することを以って本明細書の一部とする）。従って、特定の組織または細胞タイプの転写または逆転写全体に本発明のポリヌクレオチドまたはその補体をハイブリダイズすることにより、転写イメージを生成し得る。或る実施例では、本発明のポリヌクレオチドまたはその補体がマイクロアレイ上のエレメントのサブセットを複数含むような高処理フォーマットでハイブリダイゼーションを発生させる。結果として得られる転写イメージは、遺伝子活性のプロフィールを提供し得る。

転写イメージは、組織、株化細胞、生検またはその生物学的サンプルから単離した転写物を用いて生成し得る。転写イメージは従って、組織または生検サンプル

の場合にはin vivo、または株化細胞の場合にはin vitroでの遺伝子発現を反映する。

本発明のポリヌクレオチドの発現のプロフィールを作製する転写イメージはまた、工業的または天然の環境化合物の毒性試験のみならず、in vitroモデル系及び薬剤の前臨床評価に関連して使用し得る。全ての化合物は、作用及び毒性のメカニズムを暗示する、しばしば分子フィンガープリントまたは毒性シグネチャと称されるような特徴的な遺伝子発現パターンを惹起する（Nuwaysir, E.F. ら. (1999) Mol. Carcinog. 24:15 3-159、Steiner, S. および N.L. Anderson (2000) Toxicol. Lett. 112-113:467-471、該文献は特に引用することを以って本明細書の一部となす）。試験化合物が、既知の毒性を有する化合物のシグネチャと同一のシグネチャを有する場合には、毒性特性を共有している可能性がある。フィンガープリントまたはシグネチャは、多数の遺伝子及び遺伝子ファミリーからの発現情報を含んでいる場合には、最も有用且つ正確である。理想的には、発現のゲノム全域にわたる測定が最高品質のシグネチャを提供する。自己の発現が任意の試験された化合物により変化しない遺伝子が同様に重要であっても、このような遺伝子の発現レベルを用いて残りの発現データを規準化する。規準化手順は、異なる化合物で処理した後の発現データの比較に有用である。毒性サインの要素への遺伝子機能を割り当てることが毒性メカニズムの阻止に役立つが、毒性の予測につながるシグネチャの統計的に一致させるのに遺伝子機能の知識は必要とされない（例えば２０００年２月２９日にNational Institute of Environmental Health Sciencesより発行されたPress Release 00-02を参照されたい。これについてはhttp://www.niehs.nih.gov/oc/news/toxchip.htmで入手可能である）。従って、中毒学的スクリーニングの際に毒性シグネチャを用いて、全ての発現した遺伝子配列を含めることは重要且つ望ましいことである。

或る実施例では、核酸を含有する生物学的サンプルを試験化合物で処理することにより試験化合物の毒性を算定する。処理した生物学的サンプル中で発現した核酸は、本発明のポリヌクレオチドに特異的な１つ若しくは複数のプローブでハイブリダイズし、それによって本発明のポリヌクレオチドに対応する転写レベルを定量し得る。処理した生物学的サンプル中の転写レベルを、非処理生物学的サン

プル中のレベルと比較する。両サンプルの転写レベルの差は、処理されたサンプル中で試験化合物が引き起こす毒性反応を示す。

別の実施例は、本発明のポリペプチド配列を用いて組織または細胞タイプのプロテオームを分析することに関連する。プロテオームの語は、特定の組織または細胞タイプでのタンパク質発現の包括的パターンを指す。プロテオームの各タンパク質成分は、個々に更に分析の対象とすることができる。プロテオーム発現パターン即ちプロフィールは、所与の条件下で所与の時間に発現したタンパク質の数及び相対存在量を定量することにより分析し得る。従って細胞のプロテオームのプロフィールは、特定の組織または細胞タイプのポリペプチドを分離及び分析することにより作成し得る。或る実施例では、１次元等電点電気泳動によりサンプルからタンパク質を分離し、２次元ドデシル硫酸ナトリウムスラブゲル電気泳動により分子量に応じて分離するような２次元ゲル電気泳動により分離が達成される（前出のSteiner および Anderson）。タンパク質は、通常クーマシーブルーまたはシルバーまたは蛍光染色などの物質を用いてゲルで染色することにより、分散した、独特な位置にある点としてゲル中で可視化される。各タンパク質スポットの光学密度は、通常サンプル中のタンパク質レベルに比例する。異なるサンプル、例えば試験化合物または治療薬で処理または非処理のいずれかの生物学的サンプルから得られるタンパク質スポットの光学密度を比較し、処理に関連するタンパク質スポット密度の変化を同定する。スポット内のタンパク質は、例えば化学的または酵素的切断とそれに続く質量分析を用いる標準的な方法を用いて部分的にシークエンシングする。スポット内のタンパク質の同一性は、その部分配列を、好適には少なくとも５個の連続するアミノ酸残基を、本発明のポリペプチド配列と比較することにより決定し得る。場合によっては、決定的なタンパク質同定のための更なる配列が得られる。

プロテオームのプロファイルは、CYSKP に特異的な抗体を用いてCYSKP 発現レベルを定量することによっても作成可能である。或る実施例では、マイクロアレイ上でエレメントとして抗体を用い、マイクロアレイをサンプルに曝して各アレイ要素へのタンパク質結合レベルを検出することによりタンパク質発現レベルを定量する（Lueking, A. ら. (1999) Anal. Biochern. 270:103-111、Mendoze, L.G

．ら．(1999) Biotechniques 27:778-788）。検出は当分野で既知の様々な方法で行うことができ、例えば、チオールまたはアミノ反応性蛍光化合物を用いてサンプル中のタンパク質を反応させ、各アレイのエレメントにおける蛍光結合の量を検出し得る。

プロテオームレベルでの毒性サインも中毒学的スクリーニングに有用であり、転写レベルでの毒性サインと並行に分析するべきである。或る組織の或るタンパク質に対しては、転写とタンパク質の存在量の相関が乏しいこともあるので（Anderson, N.L. および J. Seilhamer (1997) Electrophoresis 18:533-537）、転写イメージにはそれ程影響しないがタンパク質のプロフィールを変化させるような化合物の分析においてプロテオーム毒性サインは有用たり得る。更に、体液中での転写の分析はmRNA急速な分解により困難であるので、タンパク質のプロフィール作成はこのような場合により信頼でき、情報価値がある。

別の実施例では、タンパク質を含有する生物学的サンプルを試験化合物で処理することにより試験化合物の毒性を算定する。処理された生物学的サンプル中で発現したタンパク質は、各タンパク質の量を定量し得るように分離する。各タンパク質の量を、非処理生物学的サンプル中の対応するタンパク質の量と比較する。両サンプルのタンパク質量の差は、処理サンプル中の試験化合物に対する反応を示す。個々のタンパク質は、個々のタンパク質のアミノ酸残基をシークエンシングし、これら部分配列を本発明のポリペプチドと比較することにより同定する。

別の実施例では、タンパク質を含有する生物学的サンプルを試験化合物で処理することにより試験化合物の毒性を算定する。生物学的サンプルから得たタンパク質は、本発明のポリペプチドに特異的な抗体を用いてインキュベートする。抗体により認識されたタンパク質の量を定量する。処理された生物学的サンプル中のタンパク質の量を、非処理生物学的サンプル中のタンパク質の量と比較する。両サンプルのタンパク質量の差は、処理サンプル中の試験化合物に対する反応を示す。

マイクロアレイは、本技術分野でよく知られている方法を用いて調製し、使用し、そして分析する（Brennan, T.M. ら (1995) の米国特許第5,474,796号、Schena, M. ら (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:10614-10619、Baldeschweile

r らの（1995）PCT出願第WO95/251116号、Shalon, D.らの（1995）PCT出願第WO95/35505号、Heller, R.A. ら（1997）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:2150-2155、Heller, M.J. らの（1997）米国特許第5,605,662号等を参照）。様々なタイプのマイクロアレイが公知であり、詳細については、DNA Microarrays: A Practical Approach, M. Schena, 編集.（1999）Oxford University Press, Londonに記載されている。 該文献は、特に引用することを以って本明細書の一部となす。

本発明の別の実施例ではまた、CYSKP をコードする核酸配列を用いて、天然のゲノム配列をマッピングするのに有用なハイブリダイゼーションプローブを作製することが可能である。コード配列または非コード配列のいずれかを用いることができ、或る例では、コード配列全体で非コード配列が好ましい。例えば、多重遺伝子ファミリーのメンバー内でのコード配列の保存により、染色体マッピング中に望ましくないクロスハイブリダイゼーションが生じる可能性がある。核酸配列は、特定の染色体、染色体の特定領域または人工形成の染色体、例えば、ヒト人工染色体（HAC）、酵母人工染色体（YAC）、細菌人工染色体（BAC）、細菌P1産物、或いは単一染色体cDNAライブラリに対してマッピングされる（Harrington, J.J. ら（1997）Nat Genet. 15:345-355、Price, C.M.（1993）Blood Rev. 7:127-134、Trask, B.J.（1991）Trends Genet. 7:149-154等を参照）。一度マッピングすると、本発明の核酸配列を用いて、例えば病状の遺伝と特定の染色体領域やまたは制限酵素断片長多型（RFLP）の遺伝とが相関するような遺伝子連鎖地図を作成可能である（Lander, E.S. およびD. Botstein（1986）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:7353-7357を参照）。

蛍光原位置ハイブリッド形成法（FISH）は、他の物理的及び遺伝地図データと相関し得る（前出のHeinz-Ulrich, ら（1995）in Meyers, 965-968ページ.等を参照）。遺伝地図データの例は、種々の科学雑誌あるいはOnline Mendelian Inheritance in Man（OMIM）のウェブサイトに見ることができる。物理的な染色体地図上のCYSKP をコードする遺伝子の位置と特定の疾患との相関性、或いは特定の疾患に対する素因が、このような疾患と関連するDNA領域の決定に役立つため、更なる位置を決定するクローニングが行われる。

確定した染色体マーカーを用いた結合分析等の物理的マッピング技術及び染色体標本原位置ハイブリッド形成法を用いて、遺伝地図を拡張することができる。例えばマウスなど別の哺乳動物の染色体上に遺伝子を配置することにより、正確な染色体の遺伝子座がわかっていない場合でも関連するマーカーを明らかにし得る。この情報は、位置クローニングその他の遺伝子発見技術を用いて疾患遺伝子を探す研究者にとって価値がある。疾患または症候群が、血管拡張性失調症の11q22-23領域等、特定の遺伝子領域への遺伝的結合によって大まかに位置決めがなされると、該領域に対する任意のマッピングにより更なる調査のための関連遺伝子或いは調節遺伝子を表すことができる（Gatti, R.A.ら (1988) Nature 336:577-580等を参照）。転座、反転等に起因する、健常者、保有者、感染者の三者間における染色体位置の相違を発見するために本発明のヌクレオチド配列を用いてもよい。

本発明の別の実施例では、CYSKP、その触媒作用断片或いは免疫原断片またはそのオリゴペプチドを、種々の任意の薬剤スクリーニング技術における化合物のライブラリのスクリーニングに用いることができる。薬剤スクリーニングに用いる断片は、溶液中に遊離しているか、固体支持物に固定されるか、細胞表面上に保持されるか、細胞内に位置することになろう。CYSKP と検査する薬剤との結合による複合体の形成を測定してもよい。

別の薬剤スクリーニング方法は、目的のタンパク質に対して好適な結合親和性を有する化合物を高い処理能力でスクリーニングするために用いられる（Geysen, らの (1984) PCT出願番号 WO84/03564等を参照）。この方法においては、多数の異なる小さな試験用化合物を固体基質上で合成する。試験用化合物は、CYSKP、或いはその断片と反応してから洗浄される。次ぎに、結合されたCYSKP が、当分野で周知の方法で検出される。 精製されたCYSKP はまた、前記した薬剤をスクリーニングする技術に用いられるプレート上で直接被覆することもできる。別法では、非中和抗体を用いてペプチドを捕捉し、ペプチドを固体支持物に固定することもできる。

別の実施例では、CYSKP と結合可能な中和抗体がCYSKP と結合するため試験用化合物と特に競合する、競合的薬剤スクリーニングアッセイを用いることができる

。この方法では、抗体が、CYSKPと１つ以上の抗原決定因子を共有するどのペプチドの存在も検出する。

別の実施例では、発展途上の分子生物学技術にCYSKP をコードするヌクレオチド配列を用いて、限定はされないが、現在知られているトリプレット暗号及び特異的な塩基対相互作用などのヌクレオチド配列の特性に依存する新しい技術を提供することができる。

更に詳細説明をしなくとも、当業者であれば以上の説明を以って本発明を最大限に利用できるであろう。従って、これ以下に記載する実施例は単なる例示目的にすぎず、いかようにも本発明を限定するものではない。

更に詳細説明をしなくとも、当業者であれば以上の説明を以って本発明を最大限に利用できるであろう。したがって、以下に記載する特定の好適な実施例は、例示目的であって本発明を限定するものではない。

前述した及び以下に記載する全ての特許出願、特許、刊行物、特に米国特許出願第60/201.960号、同第60/202.729号、同第60/209.705号、同第60/210.149号、および同第60/213.215号に言及することをもって本明細書の一部とする。

(実施例)

１　cDNAライブラリの作製

Incyte cDNAは、LIFESEQ GOLDデータベース（Incyte Genomics, Palo Alto CA）に記載されたcDNAライブラリに由来するものであり、表４の列５に列記した。

ホモジナイズしてグアニジニウムイソチオシアネート溶液に溶解した組織もあり、また、ホモジナイズしてフェノールまたは好適な変性剤の混合液に溶解した組織もある。 変性剤の混合液は、例えばフェノールとグアニジニウムイソチオシアネートの単相溶液であるTRIZOL（Life Technologies）等である。結果として得られた溶解物は、塩化セシウムにおいて遠心分離するかクロロホルムで抽出した。イソプロパノールか、酢酸ナトリウムとエタノールか、いずれか一方、或いは別の方法を用いて、溶解物からRNAを沈殿させた。

RNAの純度を高めるため、RNAのフェノールによる抽出及び沈殿を必要な回数繰り返した。場合によっては、DNアーゼでRNAを処理した。殆どのライブラリでは、オリゴd(T)連結常磁性粒子（Promega）、OLIGOTEXラテックス粒子（QIAGEN, Val

encia CA）またはOLIGOTEX mRNA精製キット（QIAGEN）を用いて、ポリ(A+) RNAを単離した。別法では、別のRNA単離キット、例えばPOLY(A)PURE mRNA精製キット（Ambion, Austin TX）を用いて組織溶解物からRNAを直接単離した。

場合によってはStratagene社へのRNA提供を行い、対応するcDNAライブラリをStratagene社が作製することもあった。そうでない場合は、UNIZAPベクターシステム（Stratagene）またはSUPERSCRIPTプラスミドシステム（Life Technologies）を用いて本技術分野で公知の推奨方法または類似の方法でcDNAを合成し、cDNAライブラリを作製した（前出のAusubel, 1997, unit 5.1-6.6等を参照）。逆転写は、オリゴd(T)またはランダムプライマーを用いて開始した。合成オリゴヌクレオチドアダプターを二本鎖cDNAに連結反応させ、好適な制限酵素でcDNAを消化した。殆どのライブラリに対して、cDNAのサイズ（３００～１０００bp）選択は、SEPHACRYL S1000、SEPHAROSE CL2BまたはSEPHAROSE CL4Bカラムクロマトグラフィー（Amersham Pharmacia Biotech）、或いは調製用アガロースゲル電気泳動法を用いて行った。 合成オリゴヌクレオチドアダプターを二本鎖cDNAに連結反応させ、好適な制限酵素または酵素でcDNAを消化した。 好適なプラスミドは、例えばPBLUESCRIPTプラスミド（Stratagene）、pSPORT1プラスミド（Life Technologies）またはplNCY（Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto CA）等である。組換えプラスミドは、Stratagene社のXL1-Blue、XL1-BIueMRFまたはSOLR、或いはLife Technologies社のDH5α、DH10BまたはELECTROMAX DH10Bを含む大腸菌細胞に形質転換した。

２　cDNAクローンの単離

UNIZAPベクターシステム（Stratagene）を用いたin vivo切除によって、或いは細胞溶解によって、実施例1のようにして得たプラスミドを宿主細胞から回収した。MagicまたはWIZARD Minipreps DNA精製システム（Promega）、AGTC Minipre p精製キット（Edge Biosystems, Gaithersburg MD）、QIAGEN社のQIAWELL 8 Plasmid、QIAWELL 8 Plus Plasmid及びQIAWELL 8 Ultra Plasmid 精製システム、R.E.A.L. Prep 96プラスミドキットの中から少なくとも１つを用いて、プラスミドを精製した。沈殿させた後、０．１ｍｌの蒸留水に再懸濁して、凍結乾燥して或いは凍結乾燥しないで４℃で保管した。

別法では、高処理フォーマットにおいて直接結合PCR法を用いて宿主細胞溶解物からプラスミドDNAを増幅した（Rao, V.B. (1994) Anal. Biochem. 216:1-14）。宿主細胞の溶解及び熱サイクリング過程は、単一反応混合液中で行った。サンプルを処理し、それを３８４穴プレート内で保管し、増幅したプラスミドDNAの濃度をPICOGREEN色素（Molecular Probes, Eugene OR）及びFluoroskan II蛍光スキャナ（Labsystems Oy, Helsinki, Finland）を用いて蛍光分析的に定量した。

３　シークエンシング及び分析

実施例２に記載したようにプラスミドから回収したＩｎｃｙｔｅ cDNAを、以下に示すようにシークエンシングした。cDNAのシークエンス反応は、標準的方法或いは高処理装置、例えばABI CATALYST 800 サーマルサイクラー（Applied Biosystems）またはPTC-200 サーマルサイクラー（MJ Research）をHYDRAマイクロディスペンサー（Robbins Scientific）またはMICROLAB 2200（Hamilton）液体転移システムと併用して処理した。 cDNAのシークエンス反応は、Amersham Pharmacia Biotech社が提供する試薬またはABIシークエンシングキット、例えばABI PRISM BIGDYE Terminator cycle sequencing ready reaction kit（Applied Biosystems）に与えられた試薬を用いて準備した。cDNAのシークエンス反応の電気泳動的分離及び標識したポリヌクレオチドの検出には、MEGABACE 1000 DNAシークエンシングシステム（Molecular Dynamics）か、標準ABIプロトコル及び塩基対呼び出しソフトウェアを用いるABI PRISM 373または377シークエンシングシステム（Applied Biosystems）か、或いはその他の本技術分野でよく知られている配列解析システムを用いた。 cDNA配列内のリーディングフレームは、標準的方法（前出のAusubel, 1997, unit 7.7に概説）を用いて決定した。cDNA配列の幾つかを選択して、実施例８に記載した方法で配列を伸長させた。

Incyte cDNA配列に由来するポリヌクレオチド配列は、ベクター、リンカー及びポリ(A)配列を除去し、あいまいな塩基対をマスクすることによって有効性を確認した。 その際、BLAST、動的プログラミング及び隣接ジヌクレオチド頻度分析に基づくアルゴリズム及びプログラムを用いた。IncyteのcDNA配列、またはその翻訳を公共のデータベース（例えばGenBankの霊長類及びげっ歯類、哺乳動物、

脊椎動物、真核生物のデータベースと、BLOCKS、PRINTS、DOMO、PRODOM）及びPFAM等隠れマルコフモデル（HMM）ベースのタンパク質ファミリーデータベースに対して問い合わせた（HMMは、遺伝子ファミリーのコンセンサス１次構造を分析する確率的アプローチである。例えば、Eddy, S.R. (1996) Curr. Opin. Struct. Biol. 6:361-365を参照のこと。）問合せは、BLAST、FASTA、BLIMPS及びHMMERに基づくプログラムを用いて行った。Incyte cDNA配列は、完全長のポリヌクレオチド配列を産出するように構築した。或いは、GenBank cDNA、GenBank EST、ステッチされた配列、ストレッチされた配列またはGenscan予測コード配列（実施例４及び５を参照）を用いてIncyte cDNAの集団を完全長まで伸長させた。Phred、Phrap及びConsedに基づくプログラムを用いて構築し、GenMark、BLAST及びFASTAに基づくプログラムを用いてcDNAの集団をオープンリーディングフレームに対してスクリーニングした。対応する完全長ポリペプチド配列を誘導するべく完全長ポリヌクレオチド配列を翻訳した。或いは、本発明のポリペプチドは完全長翻訳ポリペプチドの任意のメチオニン残基で開始し得る。引き続いて、GenBankタンパク質データベース（genpept）、SwissProt、BLOCKS、PRINTS、DOMO、PRODOM及びProsite等のデータベース、PFAM等の隠れマルコフモデル（HMM）ベースのタンパク質ファミリーデータベースに対する問合せによって完全長ポリペプチド配列を分析した。完全長ポリヌクレオチド配列はまた、MACDNASIS PROソフトウェア（日立ソフトウェアエンジニアリング, South San Francisco CA）及びLASERGENEソフトウェア（DNASTAR）を用いて分析した。ポリヌクレオチド及びポリペプチド配列アラインメントは、アラインメントした配列と配列の一致率も計算するMEGALIGNマルチシークエンスアラインメントプログラム（DNASTAR）に組み込まれているようなCLUSTALアルゴリズムによって特定されるデフォルトパラメータを用いて生成する。

Incyte cDNA及び完全長配列の分析及びアセンブリに利用したツール、プログラム及びアルゴリズムの概略と、適用可能な説明、引用文献、閾値パラメータを表７に示す。用いたツール、プログラム及びアルゴリズムを表7の列１に、それらの簡単な説明を列２に示す。 列３は好適な引用文献であり、全ての文献はそっくりそのまま引用を以って本明細書の一部となす。 適用可能な場合には、列４

は２つの配列が一致する強さを評価するために用いたスコア、確率値その他のパラメータを示す（スコアが高ければ高いほど２配列間の相同性が高くなる）。

完全長ポリヌクレオチド配列およびポリペプチド配列の組み立て及び分析に用いる上記のプログラムは、SEQ ID NO:35－68のポリヌクレオチド配列断片の同定にも利用できる。 ハイブリダイゼーション及び増幅技術に有用である約２０～約４０００ヌクレオチドの断片を表４の列４に示した。

４　ゲノムDNAからのコード配列の同定及び編集

推定上の細胞骨格結合タンパク質は、公共のゲノム配列データベース（例えば、gbpriやgbhtg）においてGenscan遺伝子同定プログラムを実行して初めに同定した。Genscanは、様々な生物からゲノムDNA配列を分析する汎用遺伝子同定プログラムである（Burge, C. および S. Karlin (1997) J. Mol. Biol. 268:78-94 及びBurge, C. 及び S. Karlin (1998) Cuff. Opin. Struct. Biol. 8:346-354参照）。プログラムは予測エキソンを連結し、メチオニンから停止コドンに及ぶ構築されたcDNA配列を形成する。Genscanの出力は、ポリヌクレオチド及びポリペプチド配列のFASTAデータベースである。Genscanが一度に分析する配列の最大範囲は、３０kbに設定した。これらのGenscan推定cDNA配列の内、どの配列が細胞骨格結合タンパク質をコードするかを決定するために、コードされたポリペプチドをPFAMモデルにおいて細胞骨格結合タンパク質について問合せて分析した。潜在的な細胞骨格結合タンパク質が、細胞骨格結合タンパク質としてアノテーションが付けられたインサイトcDNA配列に対する相同性を基に同定された。こうして選択されたGenscan予測配列は、次にBLAST分析により公共データベースgbpri及びgbhtgと比較した。必要であれば、genpeptからヒットしたトップのBLASTと比較することによりGenscan予測配列を編集し、余分なまたは取り除かれたエキソンなどのGenscanにより予測された配列のエラーを修正する。BLAST分析はまた、任意のIncyte cDNAまたはGenscan予測配列の公共cDNA適用範囲の発見に用いられるので、転写の証拠を提供する。Incyte cDNA適用範囲が利用できる場合には、この情報を用いてGenscan予測配列を修正または確認した。完全長ポリヌクレオチド配列は、実施例３に記載された構築プロセスを用いて、Incyte cDNA配列及び／または公共のcDNA配列でGenscan予測コード配列を構築することにより得た

。或いは、完全長ポリヌクレオチド配列は編集または非編集のGenscan予測コード配列に完全に由来する。

５　ゲノム配列データのcDNA配列データへのアセンブリ

ステッチ配列（Stiched Sequence）

部分cDNA配列は、実施例４に記載のGenscan遺伝子同定プログラムにより予測されたエキソンを用いて伸長させた。実施例３に記載されたように構築された部分cDNAは、ゲノムDNAにマッピングし、関連するcDNA及び１つ若しくは複数のゲノム配列から予測されたGenscanエキソンを含むクラスタに分解した。cDNA及びゲノム情報を統合するべくグラフ理論及び動的プログラミングに基づくアルゴリズムを用いて各クラスタを分析し、引き続いて確認、編集または伸長して完全長配列を産出するような潜在的スプライス変異体を生成した。間隔全体の長さがクラスタ中の２以上の配列に存在するような配列を同定し、そのように同定された間隔は推移により等しいと考えられた。例えば、１つのcDNA及び２つのゲノム配列に間隔が存在する場合、３つの間隔は全て等しいと考えられる。このプロセスは、無関係であるが連続したゲノム配列をcDNA配列により結び合わせて架橋し得る。このようにして同定された区間を、親配列（parent sequence）に沿って現われるようにステッチアルゴリズムで縫い合わせ、可能な最も長い配列および変異配列を作製する。１種類の親配列に沿って発生した間隔と間隔との連鎖（cDNA－cDNAまたはゲノム配列－ゲノム配列）は、親の種類を変える連鎖（cDNA－ゲノム配列）に優先した。結果として得られるステッチ配列は、BLAST分析により公共データベースgenpept及びgbpriに翻訳されて比較された。Genscanにより予測された不正確なエキソンは、genpeptからヒットしたトップのBLASTと比較することにより修正した。必要な場合には、追加cDNA配列を用いるかゲノムDNAの検査により配列を更に伸長させた。

ストレッチ配列（Stretched Sequence）

部分DNA配列は、BLAST分析に基づくアルゴリズムにより完全長まで伸長された。先ず、BLASTプログラムを用いて、GenBankの霊長類、げっ歯類、哺乳動物、脊椎動物及び真核生物のデータベースなどの公共データベースに対し、実施例３に記載されたように構築された部分cDNAを問い合わせた。次に、最も近いGenBankタ

ンパク質相同体をBLAST分析によりIncyte cDNA配列または実施例４に記載のGenScanエキソン予測配列のいずれかと比較した。結果として得られる高スコアリングセグメント対（HSP）を用いてキメラタンパク質を産出し、翻訳した配列をGenBankタンパク質相同体上にマッピングした。元のGenBankタンパク質相同体に関連して、キメラタンパク質内で挿入または削除が起こり得る。GenBankタンパク質相同体、キメラタンパク質またはその両方をプローブとして用い、公共のヒトゲノムデータベースから相同ゲノム配列を検索した。このようにして、部分的なDNA配列を相同ゲノム配列の付加によりストレッチすなわち伸長した。結果として得られるストレッチ配列を検査し、完全遺伝子を含んでいるか否かを決定した。

６　CYSKPをコードするポリヌクレオチドの染色体マッピング

SEQ ID NO:35－68を組み立てるために用いた配列を、BLAST及びSmith-Waterman アルゴリズムを用いて、Incyte LIFESEQデータベース及び公共のドメインデータベースの配列と比較した。SEQ ID NO:35－68と一致するこれらのデータベースの配列を、Phrapなどの構築アルゴリズムを使用して、連続的配列及び重複した配列のクラスターに構築した（表７）。スタンフォード・ヒトゲノムセンター（SHGC）、ホワイトヘッド・ゲノム研究所（WIGR）、Genethon等の公的な情報源から入手可能な放射線ハイブリッド及び遺伝地図データを用いて、クラスタ化された配列が前もってマッピングされたかを測定した。マッピングされた配列がクラスタに含まれている結果、個々の配列番号を含めてそのクラスタの全配列が地図上の位置に割り当てられた。

地図上の位置は、ヒト染色体の範囲または間隔として表される。センチモルガン間隔の地図上の位置は、染色体のpアームの末端に関連して測定する。（センチモルガン（cM）は、染色体マーカー間の組換え頻度に基づく計測単位である。平均して、１cMは、ヒト中のDNAの１メガベース（Mb）にほぼ等しい。尤も、この値は、組換えのホットスポット及びコールドスポットに起因して広範囲に変化する。cM距離は、配列が各クラスタ内に含まれるような放射線ハイブリッドマーカーに対して境界を提供するようなGenethonによってマッピングされた遺伝マーカーに基づく。NCBI「GeneMap99」（http://www.ncbi.nlm.nih.gpv/genemap）など

の一般個人が入手可能なヒト遺伝子マップおよびその他の情報源を用いて、上記した区間が既に同定されている疾患遺伝子マップ内若しくは近傍に位置するかを決定できる。

このようにして、SEQ ID NO:44 は62.90~64.20 センチモルガンの区間内で染色体17に、SEQ ID NO:49は73.70から 76.40 センチモルガンの区間内で染色体14に、SEQ ID NO:50は25.80から 40.30センチモルガンの区間内で染色体8に、SEQ ID NO:54 は117.6から 132.4 センチモルガンの区間内で染色体1に、SEQ ID NO:64は56.7から60.5センチモルガンの区間内で染色体4に、SEQ ID NO:65は141.40から142.60センチモルガンの区間内で染色体5にそれぞれマッピングされた。

７　ポリヌクレオチド発現の分析

ノーザン分析は、転写された遺伝情報の存在を検出するために用いられる実験技術であり、特定の細胞種または組織からのRNAが結合される膜への標識されたヌクレオチド配列のハイブリダイゼーションに関与している。（前出のSambrook, 7章、同Ausubel. F.M. ら, 4章及び16章等を参照。）

BLASTに適用する類似のコンピュータ技術を用いて、GenBankやLifeSeq（Incyte Pharmaceuticals）等のヌクレオチドデータベースにおいて同一または関連分子を検索する。ノーザン分析は、多数の膜系ハイブリダイゼーションよりも非常に速い。更に、特定の同一を厳密な或いは相同的なものとして分類するか否かを決定するため、コンピュータ検索の感度を変更することができる。検索の基準はプロダクトスコアであり、次式で定義される。

【数１】

$$\frac{(\text{BLAST スコア} \times \text{配列一致率})}{5 \times (\text{長さ(配列１)}, \text{長さ(配列２)})\text{の最小値}}$$

プロダクトスコアは、２つの配列間の類似度及び配列が一致する長さの両方を考慮している。プロダクトスコアは、０～１００の規準化された値であり、次のようにして求める。BLASTスコアにヌクレオチドの配列一致率を乗じ、その積を２つの配列の短い方の長さの５倍で除する。高スコアリングセグメント対（HSP）に一致する各塩基に＋５のスコアを割り当て、各不適性塩基対に－４を割り当て

ることにより、BLASTスコアを計算する。２つの配列は、２以上のHSPを共有し得る（ギャップにより隔離され得る）。２以上のHSPがある場合には、最高BLASTスコアの塩基対を用いてプロダクトスコアを計算する。プロダクトスコアは、断片的重畳とBLASTアラインメントの質とのバランスを表す。例えばプロダクトスコア１００は、比較した２つの配列の短い方の長さ全体にわたって１００％一致する場合のみ得られる。プロダクトスコア７０は、一端が１００％一致し、７０％重畳しているか、他端が８８％一致し、１００％重畳しているかのいずれかの場合に得られる。プロダクトスコア５０は、一端が１００％一致し、５０％重畳しているか、他端が７９％一致し、１００％重畳しているかのいずれかの場合に得られる。

或いは、CYSKP をコードするポリヌクレオチド配列は、由来する組織に対して分析する。例えば或る完全長配列は、Incyte cDNA配列（実施例３を参照）と少なくとも一部は重畳するように構築される。各cDNA配列は、ヒト組織から作製されたcDNAライブラリに由来する。各ヒト組織は、心血管系、結合組織、消化系、胚構造、内分泌系、外分泌腺、女性生殖器、男性生殖器、生殖細胞、血液および免疫系、肺、筋骨格系、神経系、膵臓、呼吸器系、感覚器官、皮膚、顎口腔系、分類不能／混合、または尿管などの１つの生物／組織のカテゴリーに分類される。各カテゴリーのライブラリ数を数えて、全カテゴリーの総ライブラリ数で除する。同様に、各ヒト組織は、以下の疾患／病状カテゴリー即ち癌、細胞系、発達、炎症、神経性、外傷、心血管、鬱血、その他の１つに分類される。 各カテゴリーのライブラリ数を数えて、全カテゴリーの総ライブラリ数で除する。得られるパーセンテージは、CYSKPをコードするcDNAの疾患特異的な発現を反映する。 cDNA配列およびcDNAライブラリ／組織の情報は、LIFESEQ GOLD データベース（Incyte Genomics, Palo Alto CA）から得ることができる。

８　CYSKP をコードするポリヌクレオチドの伸長

完全長のポリヌクレオチド配列もまた、完全長分子の適切な断片から設計したオリゴヌクレオチドプライマーを用いて該断片を伸長させて生成した。一方のプライマーは既知の断片の５'伸長を開始するべく合成し、他方のプライマーは既知の断片の３'伸長を開始するべく合成した。開始プライマーは、長さが約２２～

３０ヌクレオチド、GC含有率が約５０％以上となり、約６８～７２℃の温度で標的配列にアニーリングするように、OLIGO 4.06ソフトウェア（National Biosciences）或いは別の適切なプログラムを用いて、cDNAから設計した。 ヘアピン構造及びプライマー－プライマー二量体を生ずるようなヌクレオチドの伸長は全て回避した。

配列を伸長するために、選択されたヒトcDNAライブラリを用いた。２段階以上の伸長が必要または望ましい場合には、付加的プライマー或いはプライマーのネステッドセットを設計した。

高忠実度の増幅が、当業者によく知られている方法を利用したPCR法によって得られた。 PCRは、PTC-200 サーマルサイクラー（MJ Research, Inc.）を用いて９６穴プレート内で行った。反応混合液は、鋳型DNA及び200 nmolの各プライマー、Mg^{2+}と$(NH_4)_2SO_4$とβ－メルカプトエタノールを含むバッファー、Taq DNAポリメラーゼ(Amersham Pharmacia Biotech)、ELONGASE酵素(Life Technologies)、Pfu DNAポリメラーゼ(Stratagene)を含む。 プライマーの組、PCI AとPCI Bに対して以下のパラメータで増幅を行った。ステップ1: 94℃, 3分、 ステップ2: 94℃, 15 秒、ステップ 3: 60℃, 1 分、ステップ 4: 68℃, 2 分、 ステップ 5: ステップ2、3および 4を20回反復する。 ステップ6: 68℃, 5 分、ステップ7: 4℃で保存する。別法では、プライマーの組、T7とSK+に対して以下のパラメータで増幅を行った。ステップ1: 94℃, 3分、 ステップ 2: 94℃, 15 秒、ステップ 3: 57℃, 1 分、ステップ 4: 68℃, 2 分、 ステップ 5: ステップ2、3および 4を20回反復する。 ステップ6: 68℃, 5 分、ステップ7: 4℃で保存する。

各ウェルのDNA濃度は、１X TE及び0.5μlの希釈していないPCR産物に溶解した100μlのPICOGREEN定量試薬(0.25(v/v) PICOGREEN; Molecular Probes, Eugene OR)を不透明な蛍光光度計プレート(Coming Costar, Acton MA)の各ウェルに分配してDNAが試薬と結合できるようにして測定する。サンプルの蛍光を計測してDNAの濃度を定量するべくプレートをFluoroskan II （Labsystems Oy, Helsinki, Finland）でスキャンした。反応混合物のアリコート５～１０μlを１％アガロースミニゲル上で電気泳動法によって解析し、どの反応が配列の伸長に成功したかを

決定した。

伸長させたヌクレオチドは、脱塩及び濃縮して３８４穴プレートに移し、CviJIコレラウイルスエンドヌクレアーゼ（Molecular Biology Research, Madison WI）を用いて消化し、pUC 18ベクター（Amersham Pharmacia Biotech）への再連結反応前に音波処理またはせん断した。ショットガン・シークエンシングのために、消化したヌクレオチドを低濃度（０.６～０.８％）のアガロースゲル上で分離し、断片を切除し、寒天をAgar ACE（Promega）で消化した。伸長させたクローンをT4リガーゼ（New England Biolabs, Beverly MA）を用いてpUC 18ベクター（Amersham Pharmacia Biotech）に再連結し、Pfu DNAポリメラーゼ（Stratagene）で処理して制限部位の張出部（overhang）を満たし、大腸菌細胞に形質移入した。形質移入した細胞を選択して抗生物質を含む培地に移し、それぞれのコロニーを切りとってLB/2Xカルベニシリン培養液の384ウェルプレートに３７℃で一晩培養した。

細胞を溶解して、Taq DNAポリメラーゼ(Amersham Pharmacia Biotech)及びPfu DNAポリメラーゼ(Stratagene)を用いて以下の手順でDNAをPCR増幅した。ステップ1: 94℃, 3分、 ステップ 2: 94℃, 15 秒、ステップ 3: 60℃, 1 分、ステップ 4: 72℃, 2 分、 ステップ 5: ステップ2、3および 4を29回反復する。 ステップ6: 72℃, 5 分、ステップ7: 4℃で保存する。上記したようにPICOGREEN試薬(Molecular Probes)でDNAを定量化した。DNAの回収率が低いサンプルは、上記と同一の条件を用いて再増幅した。サンプルは20%ジメチルスルホキシド（１：２, v/v）で希釈し、DYENAMIC エネルギートランスファー シークエンシングプライマー、及びDYENAMIC DIRECT kit（Amersham Pharmacia Biotech）またはABI PRISM BIGDYE ターミネーターサイクル シークエンシング反応キット（Terminator cycle sequencing ready reaction kit）（Applied Biosystems）を用いてシークエンシングした。

同様に、上記手順を用いて完全長ヌクレオチド配列を検証し、或いはそのような伸長のために設計されたオリゴヌクレオチド及び適切なゲノムライブラリを用いて５'調節配列を得る。

９　個々のハイブリダイゼーションプローブの標識及び使用

SEQ ID NO:35－68由来のハイブリダイゼーションプローブを用いて、cDNA、mRNA、またはゲノムDNAをスクリーニングする。約２０塩基対からなるオリゴヌクレオチドの標識について特に記載するが、より大きなヌクレオチド断片に対しても事実上同一の手順が用いられる。オリゴヌクレオチドを、OLIGO4.06ソフトウェア（National Bioscience）のような最新式のソフトウェアを用いてデザインし、50pmolの各オリゴマーと、250μCiの[γ^{32}P] アデノシン三リン酸（Amersham Pharmacia Biotech)，）及びＴ４ポリヌクレオチドキナーゼ（DuPont NEN、Boston MA）とを組み合わせて用いることにより標識する。標識したオリゴヌクレオチドは、SEPHADEX G-25超細繊分子サイズ排除デキストラン ビードカラム（Amersham Pharmacia Biotech）を用いて十分に精製する。Ase I、Bgl II、Eco RI、Pst I、XbalまたはPvu II（DuPont NEN）のいずれか１つのエンドヌクレアーゼで消化されたヒトゲノムDNAの典型的な膜ベースのハイブリダイゼーション解析において、毎分１０^{7}カウントの標識されたプローブを含むアリコットを用いる。

各消化物から得たDNAは、０．７％アガロースゲル上で分画してナイロン膜（Nytran Plus, Schleicher & Schuell, Durham NH）に移す。ハイブリダイゼーションは、４０℃で１６時間行う。 非特異的シグナルを除去するため、例えば０．１×クエン酸ナトリウム食塩水及び０．５％ドデシル硫酸ナトリウムに一致する条件下で、ブロットを室温で順次洗浄する。オートラジオグラフィーまたはそれに代わるイメージング手段を用いてハイブリダイゼーションパターンを視覚化し、比較する。

１０　マイクロアレイ

マイクロアレイの表面上でアレイエレメントの連鎖または合成は、フォトリソグラフィ、圧電印刷（インクジェット印刷、前出のBaldeschweiler等を参照）、機械的マイクロスポッティング技術及びこれらから派生したものを用いて達成することが可能である。上記各技術において基質は、均一且つ非多孔性の固体とするべきである（Schena (1999) 前出）。推奨する基質には、シリコン、シリカ、スライドガラス、ガラスチップ及びシリコンウエハがある。或いは、ドットブロット法またはスロットブロット法に類似のアレイを利用して、熱的、紫外線的、化

学的または機械的結合手順を用いて基質の表面にエレメントを配置及び結合させてもよい。通常のアレイは、手作業で、または利用可能な方法や機械を用いて作製でき、任意の適正数のエレメントを有し得る（Schena, M. ら (1995) Science 270:467-470、Shalon. D. ら (1996) Genome Res. 6:639-645、Marshall, A. および J. Hodgson (1998) Nat. Biotechnol. 16:27-31.を参照）。

完全長cDNA、発現配列タグ（EST）、またはその断片またはオリゴマーは、マイクロアレイのエレメントと成り得る。ハイブリダイゼーションに好適な断片またはオリゴマーを、レーザGENEソフトウェア（DNASTAR）等の本技術分野で公知のソフトウェアを用いて選択することが可能である。アレイエレメントは、生物学的サンプル中でポリヌクレオチドを用いてハイブリダイズされる。生物学的サンプル中のポリヌクレオチドは、検出を容易にするために蛍光標識またはその他の分子タグに抱合される。ハイブリダイゼーション後、生物学的サンプルからハイブリダイズされていないヌクレオチドを除去し、蛍光スキャナを用いて各アレイエレメントにおいてハイブリダイゼーションを検出する。或いは、レーザ脱着及び質量スペクトロメトリを用いてもハイブリダイゼーションを検出し得る。マイクロアレイ上のエレメントにハイブリダイズする各ポリヌクレオチドの相補性の度合及び相対存在度は、算定し得る。 一実施例におけるマイクロアレイの調整及び使用について、以下に詳述する。

組織または細胞サンプルの準備

グアニジウムチオシアネート法を用いて組織サンプルから全RNAを単離し、オリゴ(dT)セルロース法を用いてポリ(A)$^+$RNAを精製する。各ポリ(A)$^+$RNAサンプルは、MMLV逆転写酵素、０.０５pg/μlのオリゴ(dT)プライマー（21mer）、１×第１鎖緩衝液、０.０３unit/μlのRNアーゼ阻害因子、５００μMのdATP、５００μMのdGTP、５００μMのdTTP、４０μMのdCTP、４０μMのdCTP-Cy3（BDS）またはdCTP-Cy5（Amersham Pharmacia Biotech）を用いて逆転写する。逆転写反応は、GEMBRIGHTキット（Incyte）を用いてポリ(A)$^+$RNA含有の25体積ml内で行う。特異的対照ポリ(A)$^+$RNAは、非コード酵母ゲノムDNAからin vitro転写により合成する。各反応サンプル（１つはCy3、もう１つはCy5標識）は、２.５mlの０.５M水酸化ナトリウムで処理し、８５０℃で２０分間インキュベートし、反応を停止させて

RNAを分解させる。サンプルは、２つの連続するCHROMA SPIN 30ゲル濾過スピンカラム（CLONTECH Laboratories, Inc. (CLONTECH), Palo Alto CA）を用いて精製する。 結合後、２つの反応サンプルは、１mlのグリコーゲン（１mg/ml）を用いて析出させたエタノール、６０mlの酢酸ナトリウム及び３００mlの１００％エタノールである。サンプルは次に、SpeedVAC（Savant Instruments Inc., Holbrook NY）を用いて乾燥して仕上げ、１４μlの５×SSC／０.２％SDS中で再懸濁する。

マイクロアレイの準備

本発明の配列を用いて、アレイエレメントを生成する。各アレイエレメントは、クローン化cDNAインサートによりベクター含有細菌性細胞から増幅する。PCR増幅は、cDNAインサートの側面に位置するベクター配列に相補的なプライマーを用いる。３０サイクルのPCRによって、１～２ngの初期量から５μgを超える最終量までアレイエレメントを増幅する。増幅されたアレイエレメントは、SEPHACRYL-400（Amersham Pharmacia Biotech）を用いて精製される。

精製したアレイエレメントは、ポリマーコートされたスライドグラス上に固定する。顕微鏡スライドグラス（Corning）は、処理中及び処理後に０.１％のSDS及びアセトン中で超音波をかけ、蒸留水で非常に良く洗って洗浄する。スライドグラスは、４％フッ化水素酸（VWR Scientific Products Corporation (VWR), West Chester PA）中でエッチングし、蒸留水中で広範囲にわたって洗浄し、９５％エタノール中で０.０５％アミノプロピルシラン（Sigma）を用いてコーティングする。コーティングしたスライドガラスは、１１０℃の天火で硬化させる。

米国特許第5,807,522号に記載されている方法を用いて、コーティングしたガラス基板にアレイエレメントを付加する。 この特許に引用することを以って本明細書の一部とする。平均濃度が１００ng/μlのアレイエレメントDNA１μlを高速機械装置により開放型キャピラリープリンティングエレメント（open capillary printing element）に充填する。装置はここで、スライド毎に約５nlのアレイエレメントサンプルを加える。

マイクロアレイには、STRATALINKER ＵＶ架橋剤（Stratagene）を用いてＵＶ架橋する。マイクロアレイは、室温において０.２％SDSで１度洗浄し、蒸留水で３

度洗浄する。リン酸緩衝生理食塩水（PBS）（Tropix, Inc., Bedford MA）中の０．２％カゼイン中において６０℃で３０分間マイクロアレイをインキュベートした後、前に行ったように０．２％SDS及び蒸留水で洗浄することにより、非特異結合部位をブロックする。

ハイブリダイゼーション

ハイブリダイゼーション反応は、５×SSC,０．２％SDSハイブリダイゼーション緩衝液中のCy3及びCy5標識したcDNA合成生成物を各０．２μg含む９μlのサンプル混合体を有する。サンプル混合体は、６５℃まで５分間加熱し、マイクロアレイ表面上で等分して１．８cm^2 のカバーガラスで覆う。アレイは、顕微鏡スライドより僅かに大きい空洞を有する防水チェンバーに移す。チェンバーのコーナーに１４０μlの５×SSCを加えることにより、チェンバー内部を湿度100に保持する。アレイを含むチェンバーは、６０℃で約６．５時間インキュベートする。 アレイは、第１洗浄緩衝液中（１×SSC,０．１％SDS）において４５℃で１０分間洗浄し、第２洗浄緩衝液中（０．１×SSC）において４５℃で１０分間各々３度洗浄して乾燥させる。

検出

レポーター標識ハイブリダイゼーション複合体は、Cy3の励起のためには４８８nm、Cy3の励起のためには６３２nmでスペクトル線を発生し得るInnova 70混合ガス10 Wレーザ（Coherent, Inc., Santa Clara CA）を備えた顕微鏡で検出する。２０×顕微鏡対物レンズ（Nikon, Inc., Melville NY）を用いて、アレイ上に励起レーザ光の焦点を当てる。アレイを含むスライドを顕微鏡のコンピュータ制御のX-Yステージに置き、対物レンズを通過してラスタースキャンする。本実施例で用いた１．８cm×１．８cmのアレイは、２０μmの解像度でスキャンした。

２つの異なるスキャンのうち、混合ガスマルチラインレーザは２つの蛍光色素を連続的に励起する。発光された光は、波長に基づき分離され、２つの蛍光色素に対応する２つの光電子増倍管検出器（PMT R1477, Hamamatsu Photonics Systems, Bridgewater NJ）に送られる。アレイと光電子増倍管間に設置された好適なフィルターを用いて、シグナルをフィルターする。用いる蛍光色素の最大発光の波長は、Cy3では５６５nm、Cy5では６５０nmである。装置は両方の蛍光色素からの

スペクトルを同時に記録し得るが、レーザ源において好適なフィルターを用いて、蛍光色素１つにつき１度スキャンし、各アレイを通常２度スキャンする。

スキャンの感度は通常、既知濃度のサンプル混合体に添加されるcDNA対照種により生成されるシグナル強度を用いて較正する。アレイ上の特定の位置には相補的DNA配列が含まれ、その位置におけるシグナルの強度をハイブリダイジング種の重量比1：100,000に相関させる。 異なる源泉（例えば試験される細胞及び対照細胞など）からの２つのサンプルを、各々異なる蛍光色素で標識し、他と異なって発現した遺伝子を同定するために単一のアレイにハイブリダイズする場合には、その較正を、２つの蛍光色素で較正するcDNAのサンプルを標識し、ハイブリダイゼーション混合体に各々等量を加えることによって行う。

光電子増倍管の出力は、IBMコンパチブルPCコンピュータにインストールされた１２ビットRTI-835Hアナログ－ディジタル（A/D）変換ボード（Analog Devices, Inc., Norwood MA）を用いてディジタル化される。ディジタル化されたデータは、青色（低シグナル）から赤色（高シグナル）までの擬似カラー範囲へのリニア２０色変換を用いてシグナル強度がマッピングされたようなイメージとして表示される。データは、定量的にも分析される。２つの異なる蛍光色素を同時に励起及び測定する場合には、各蛍光色素の発光スペクトルを用いて、データは先ず蛍光色素間の光学的クロストーク（発光スペクトルの重なりに起因する）を補正する。

グリッドが蛍光シグナルイメージ上に重ねられ、それによって各スポットからのシグナルはグリッドの各エレメントに集められる。各エレメント内の蛍光シグナルは統合され、シグナルの平均強度に応じた数値が得られる。シグナル分析に用いるソフトウェアは、GEMTOOLS遺伝子発現分析プログラム（Incyte）である。

１１　相補的ポリヌクレオチド

CYSKPをコードする配列或いはその任意の一部に対して相補的な配列は、天然のCYSKPの発現を低下させるため即ち阻害するために用いられる。約１５～３０塩基対を含むオリゴヌクレオチドの使用について記すが、これより小さな或いは大きな配列の断片の場合でも本質的に同じ方法を用いることができる。Oligo4.06ソフトウェア（National Biosciences）及びCYSKPのコーディング配列を用いて、

適切なオリゴヌクレオチドを設計する。転写を阻害するためには、最も独特な５'配列から相補的オリゴヌクレオチドを設計し、これを用いてプロモーターがコーディング配列に結合するのを阻害する。翻訳を阻害するためには、相補的なオリゴヌクレオチドを設計して、リボソームがCYSKPをコードする転写物に結合するのを阻害する。

１２　CYSKPの発現

CYSKP の発現及び精製は、細菌若しくはウイルスを基にした発現系を用いて行うことができる。細菌でCYSKP が発現するために、抗生物質耐性及びcDNAの転写レベルを高める誘導性のプロモーターを含む好適なベクターにcDNAをサブクローニングする。このようなプロモーターには、lacオペレーター調節エレメントに関連するT5またはT7バクテリオファージプロモーター及びtrp-lac(tac)ハイブリッドプロモーターが含まれるが、これらに限定するものではない。組換えベクターを、BL21（DE3）等の好適な細菌宿主に形質転換する。抗生物質耐性をもつ細菌が、イソプロピルβ－Dチオガラクトピラノシド(IPTG)で誘発されるとCYSKP を発現する。真核細胞でのCYSKP の発現は、昆虫細胞株または哺乳動物細胞株に一般にバキュロウイスルスとして知られているAutographica californica核多角体病ウイルス(AcMNPV)を感染させて行う。バキュロウイルスの非必須の多角体遺伝子を、相同組換え或いは転移プラスミドの媒介を伴う細菌の媒介による遺伝子転移のどちらかによって、CYSKP をコードするcDNAと置換する。ウイルスの感染力は維持され、強い多角体プロモーターによって高いレベルのcDNAの転写が行われる。組換えバキュロウイルスは、多くの場合はSpodoptera frugiperda（Sf9）昆虫細胞に感染に用いられるが、ヒト肝細胞の感染にも用いられることもある。後者の感染の場合は、バキュロウイルスの更なる遺伝的変更が必要になる。（Engelhard. E. K.ら (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3224-3227、Sandig, V. ら (1996) Hum. Gene Ther. 7:1937-1945.等を参照）。

殆どの発現系では、CYSKP が、例えばグルタチオンＳトランスフェラーゼ(GST)、またはFLAGや6-Hisなどのペプチドエピトープ標識で合成された融合タンパク質となるため、未精製の細胞溶解物からの組換え融合タンパク質の親和性ベースの精製が素早く１回で行うことができる。GSTは日本住血吸虫からの26kDaの酵素

であり、タンパク質の活性及び抗原性を維持した状態で、固定化グルタチオン上で融合タンパク質の精製を可能とする（Amersham Pharmacia Biotech）。精製の後、GST部分を特定の操作部位でCYSKP からタンパク分解的に切断できる。FLAGは８アミノ酸のペプチドであり、市販されているモノクローナル及びポリクローナル抗FLAG抗体（Eastman Kodak）を用いて免疫親和性精製を可能にする。６ヒスチジン残基が連続して伸長した6-Hisは、金属キレート樹脂（QIAGEN）上での精製を可能にする。タンパク質の発現及び精製の方法は、前出のAusubel（1995）10章、16章に記載されている。これらの方法で精製したCYSKP を直接用いて以下の実施例１６、及び１７のアッセイを行うことができる。

１３　機能的アッセイ

CYSKP 機能は、哺乳動物細胞培養系において生理学的に高められたレベルでのCYSKP をコードする配列の発現によって評価する。cDNAを高いレベルで発現する強いプロモーターを含む哺乳動物発現ベクターにcDNAをサブクローニングする。選り抜きのベクターには、pCMV SPORTプラスミド（Life Technologies）及びpCR 3.1プラスミド（Invitrogen）が含まれ、どちらもサイトメガロウイルスプロモーターを有する。リポソーム製剤或いは電気穿孔法を用いて、５～１０μgの組換えベクターをヒト細胞株、例えば内皮由来または造血由来の細胞株に一時的に形質移入する。更に、標識タンパク質をコードする配列を含む１～２μgのプラスミドを同時に形質移入する。標識タンパク質の発現により、形質移入細胞と非形質移入細胞を区別する手段が与えられる。 また、標識タンパク質の発現によって、cDNAの組換えベクターからの発現を正確に予想できる。標識タンパク質は、例えば緑色蛍光タンパク質（GFP；Clontech）、CD64またはCD64-GFP融合タンパク質から選択できる。自動化された、レーザー光学に基づく技術であるフローサイトメトリー（FCM）を用いて、GFPまたはCD64-GFPを発現する形質移入された細胞を同定し、その細胞のアポトーシス状態や他の細胞特性を評価する。FCMは、細胞死に先行するか或いは同時に発生する現象を診断する蛍光分子の取込を検出して計量する。このような現象として挙げられるのは、プロピジウムヨウ化物によるDNA染色によって計測される核DNA内容物の変化、前方光散乱と90°側方光散乱によって計測される細胞サイズと顆粒状性の変化、ブロモデオキシウリジンの

取込量の低下によって計測されるDNA合成の下方調節、特異抗体との反応性によって計測される細胞表面及び細胞内におけるタンパク質の発現の変化、及び蛍光複合アネキシンＶタンパク質の細胞表面への結合によって計測される原形質膜組成の変化とがある。フローサイトメトリー法については、Ormerod, M. G. (1994) Flow Cytometry Oxford, New York, NY.に記述がある。

遺伝子発現におけるCYSKP の影響は、CYSKP をコードする配列とCD64またはCD64-GFPのどちらかが形質移入された高度に精製された細胞集団を用いて評価することができる。CD64またはCD64-GFPは、形質転換された細胞表面で発現し、ヒト免疫グロブリンG（IgG）の保存領域と結合する。形質転換された細胞と形質転換されない細胞とは、ヒトIgGかCD64に対する抗体のどちらかで被覆された磁気ビードを用いて分離することができる(DYNAL. Lake Success. NY)。 mRNAは、当分野で周知の方法で細胞から精製することができる。CYSKP 及び目的の他の遺伝子をコードするmRNAの発現は、ノーザン分析やマイクロアレイ技術で分析することができる。

１４　CYSKP に特異的な抗体の作製

ポリアクリルアミドゲル電気泳動法(PAGE；例えば、Harrington, M.G. (1990) Methods Enzymol. 1816－3088-495を参照)または他の精製技術で実質上精製されたCYSKP を用いて、標準的なプロトコルでウサギを免疫化して抗体を作り出す。別法では、CYSKP アミノ酸配列をLASERGENEソフトウェア（DNASTAR）を用いて解析して免疫原性の高い領域を決定し、対応するオリゴペプチドを合成してこれを用いて当業者に周知の方法で抗体を生産する。 Ｃ末端付近の、或いは隣接する親水性領域内のエピトープなどの適切なエピトープの選択については、当分野で周知である(例えば、前出のAusubel, 1995,11章を参照)。

通常は、長さ約１５残基のオリゴペプチドを、FmocケミストリをいるABI 431A ペプチドシンセサイザ（Applied Biosystems）を用いて合成し、N-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル（MBS）を用いた反応によってKLH（Sigma-Aldrich, St. Louis MO）に結合させて、免疫抗原性を高める（前出のAusubel, 1995 等を参照）。完全フロイントアジュバントにおいてオリゴペプチド-KLM複合体を用いてウサギを免疫化する。得られた抗血清の抗ペプチド活性

及び抗PP活性を検査するには、ペプチドまたはCYSKP を基板に結合し、１％BSAを用いてブロッキング処理し、ウサギ抗血清と反応させて洗浄し、さらに放射性ヨウ素標識されたヤギ抗ウサギIgGと反応させる。

１５　特異的抗体を用いる天然CYSKP の精製

天然PP或いは組換えCYSKP を、CYSKP に特異的な抗体を用いるイムノアフィニティークロマトグラフィにより実質的に精製する。イムノアフィニティーカラムは、CNBr-活性化SEPHAROSE（Amersham Pharmacia Biotech）のような活性化クロマトグラフィー用レジンと抗CYSKP 抗体とを共有結合させることにより形成する。結合後に、製造者の使用説明書に従って樹脂をブロックし、洗浄する。

CYSKP を含む培養液をイムノアフィニティーカラムに通し、CYSKP を優先的に吸着できる条件で（例えば、界面活性剤の存在下において高イオン強度のバッファーで）そのカラムを洗浄する。そのカラムを、抗体とCYSKP との結合を切るような条件で（例えば、ｐＨ２～３のバッファー、或いは高濃度の尿素またはチオシアン酸塩イオンのようなカオトロピックイオンで）溶出させ、CYSKP を回収する。

１６　CYSKPと相互作用する分子の同定

CYSKPまたは生物学的に活性なその断片を、^{125}Ｉボルトンハンター試薬（例えば、Bolton A.E.及びW.M. Hunter (1973) Biochem. J. 133:529を参照）で標識する。マルチウェルプレートに予め配列しておいた候補の分子を、標識したCYSKPと共にインキュベートし、洗浄して、標識したCYSKP複合体を有する全てのウェルをアッセイする。様々なCYSKP 濃度で得られたデータを用いて、候補分子と結合したCYSKP の数量及び親和性、会合についての値を計算する。

別法では、CYSKP と相互作用する分子を、Fields, S.及びO. Song(1989, Nature 340:245-246)に記載の酵母２－ハイブリッドシステム（yeast two-hybrid system）やMATCHMAKERシステム(Clontech)などの２－ハイブリッドシステムに基づいた市販のキットを用いて分析する。

CYSKP はまた、ハイスループット型の酵母２ハイブリッドシステムを使用するPATHCALLINGプロセス（CuraGen Corp., New Haven CT）に用いて、遺伝子の２つの大きなライブラリによってコードされるタンパク質間の全ての相互作用を決定す

ることができる（Nandabalan, K. 他 (2000) 米国特許第6,057,101号）。

１７　CYSKP 活性の実証

CYSKPの微小管運動性アッセイによって運動タンパク質活性を測定できる。このアッセイにおいて、組換えCYSKP をガラスのスライドまたは同様の基板に固定する。ATPおよび細胞基質抽出物を含む溶液に入れたタキソールで安定化されたウシ脳の微小管(市販されている)をスライド一面に注ぐ。CYSKP 運動活性によって駆動される微小管の運動はビデオ光学顕微鏡および画像解析技術を用いて視覚化でき、定量化できる。CYSKPの活性は微小管運動の頻度や速度に直接比例する。

あるいは、CYSKP のアッセイでin vitroでタンパク質フィラメントの形成を測定できる。高分子を作成するために、「限界濃度」より高い濃度のCYSKP溶液を炭素を被覆したグリッドに使用する。適切な核形成部位を溶液に入れる。グリッドは0.7%(W/v)水溶性酢酸ウラニルでネガティブ染色し、電子顕微鏡で調べる。約25nm(微小管)、8nm(アクチン)または10nm(中間径フィラメント)のフィラメントの外観によって、タンパク活性があることが証明される。

または、Hammell, R.L. および Hitchcock-DeGregori, S.E. (1997, J. Biol. Chem. 272:22409-22416)が述べているようにアクチンに対するCYSKPの結合親和性はCYSKP のアッセイによって測定できる。CYSKP とアクチンはin vitro の組換えcDNA発現系から作成し、CYSKP のN末端は当分野で周知の方法でアセチル化する。N 末端アセチル-CYSKP のアクチンへの結合は、記載のBeckman 社のTL-100型遠心分離機で25℃で共沈降させて測定する。結合および遊離CYSKPはクーマシーブルーで染色したSDSポリアクリルアミドゲルの定量的デンシトメトリによって測定する。Hammell およびHitchcock-DeGregori (1997、前出)が記載している式にデータを適用する、当分野に周知の方法を用いて明らかな結合定数(K_{app})とヒル係数(H)を決定する。デンシトメトリを用いて測定されたCYSKPとアクチンの割合を標準化する。Hammell およびHitchcock-DeGregori (1997、前出) は結合の飽和はCYSKPとアクチンのモル比が0.14、すなわち、CYSKPが1に対してアクチンが 7の化学量論に相当することを示した。アクチンへのCYSKPの結合は、CYSKPの活性に比例する。

あるいは、CYSKPの活性は微小管に結合する能力として測定される。可逆的なア

センブリ(Vallee, R. B. (1982) Methods Enzymol. 134:89-104)、または PEM バッファー(100 mM PIPES、 pH 6.6、 1mM EGTA、1mM $MgSO_4$)を用いたタキソール法(Vallee, R. B. (1982) J. Cell Biol. 92:435-442) によって成人ラット脳から微小管を精製する。チューブリンからMAPを分離するために、2サイクルを行った微小管のペレットをPEM バッファで再懸濁し、Sloboda, R. D. および Rosenbaum, J. L. ((1982) Methods Enzymol.85:409-416)によって記載されているように0.1 M 硫酸マグネシウム飽和ホスホセルロースカラムに通す。タンパク質を含む分画は二番目のホスホセルフォースカラムに通す。20 ml のCYSKP (250 mg/ml) を80mlの微小管 (450 mg/ml) またはチューブリン (300 mg/ml) に加えて合計量、100 mlとし、1 mM GTP および 50 mM タキソールの存在下、37°Cで10分間インキュベートする。懸濁液を遠心分離にかけ、上澄み液を除き、微小管のペレットをPEMバッファで再懸濁してもとの反応液量にする。上澄み液とペレットの分画との間のCYSKPの分配を算定するために、上澄み液と再懸濁したペレットの同量をSDSサンプルバッファに入れて、クーマシーブリリアントブルーで染色した5-20% 勾配のSDSポリアクリルアミドゲルで定量する。ペレット分画中のCYSKPの量はCYSKPの微小管への結合に比例する。

あるいは、CYSKP活性はタンパク質とタンパク質で複合体を形成する能力と関連しており、NIH3T3マウス線維芽細胞の成長特性を調節する能力によって測定される。CYSKP をコードするcDNAは好適な真核生物発現ベクターにサブクローンされる。このベクターは当分野で周知の方法を用いてNIH3T3 細胞に形質移入する。形質移入された細胞は次の定量化可能な性質について、非形質移入細胞と比較する。すなわち、培養液内での高密度への増殖、細胞の基質への接着性の減少、細胞形態変化および免疫欠乏マウスに注射すると腫瘍を誘発する能力などの性質を比較する。CYSKP の活性は、CYSKPで形質移入されたNIH3T3 細胞における細胞形態変化の頻度とその増殖増加の程度に比例する。

当業者は、本発明の範囲及び精神から逸脱することなく本発明の記載した方法及びシステムの種々の改変を行い得る。本発明について説明するにあたり特定の好適実施例に関連して説明を行ったが、本発明の範囲が、そのような特定の実施例に不当に制限されるべきではないことを理解されたい。実際に、分子生物学また

は関連分野の専門家には明らかな、本明細書に記載されている本発明の実施方法の様々な改変は、特許請求の範囲内にあるものとする。

（表の簡単な説明）

表１は、本発明の完全長ポリヌクレオチド配列及びポリペプチド配列の命名法の概略を示す。

表２は、GenBank識別番号及び本発明のポリペプチドに最も近いGenBank相同体の注釈を示す。各ポリペプチドとそのGenBank相同体が一致する確率スコアも併せて示す。

表３は、予測されるモチーフ及びドメインを含む本発明のポリヌクレオチド配列の構造的特徴を、ポリペプチドの分析に用いるための方法、アルゴリズム及び検索可能なデータベースと共に示す。

表４は、本発明のポリヌクレオチド配列を構築するために用いたcDNA及びゲノムDNA断片を、ポリヌクレオチド配列の選択した断片と共に示す。

表５は、本発明のポリヌクレオチドの代表的なcDNAライブラリを示す。

表６は、表５に示したcDNAライブラリの作製に用いた組織及びベクターを説明する付表である。

表７は、本発明のポリヌクレオチドとポリペプチドの分析に用いたツール、プログラム、アルゴリズムを、適用可能な説明、引用文献及び閾値パラメータと共に示す。

【表１】

表１

Incyte プロジェクトID	ポリペプチドSEQ ID NO:	Incyte ペプチドID	ポリ	Polynucleotide SEQ ID NO:	Incyte ポリヌクレオチドID
1889577	1	1889577CD1		35	1889577CB1
2427982	2	2427982CD1		36	2427982CB1
2470833	3	2470833CD1		37	2470833CB1
2080579	4	2080579CD1		38	2080579CB1
2156553	5	2156553CD1		39	2156553CB1
2182855	6	2182855CD1		40	2182855CB1
2242106	7	2242106CD1		41	2242106CB1
2726877	8	2726877CD1		42	2726877CB1
2738233	9	2738233CD1		43	2738233CB1
1833116	10	1833116CD1		44	1833116CB1
001799	11	001799CD1		45	001799CB1
119814	12	119814CD1		46	119814CB1
1295420	13	1295420CD1		47	1295420CB1
1309364	14	1309364CD1		48	1309364CB1
1315267	15	1315267CD1		49	1315267CB1
1403289	16	1403289CD1		50	1403289CB1
1607607	17	1607607CD1		51	1607607CB1
1660025	18	1660025CD1		52	1660025CB1
1796836	19	1796836CD1		53	1796836CB1
2880670	20	2880670CD1		54	2880670CB1
2913976	21	2913976CD1		55	2913976CB1
3092084	22	3092084CD1		56	3092084CB1
3882482	23	3882482CD1		57	3882482CB1
4933451	24	4933451CD1		58	4933451CB1
5043904	25	5043904CD1		59	5043904CB1
5202390	26	5202390CD1		60	5202390CB1
5526375	27	5526375CD1		61	5526375CB1
5677408	28	5677408CD1		62	5677408CB1
5982278	29	5982278CD1		63	5982278CB1
6437362	30	6437362CD1		64	6437362CB1
4173970	31	4173970CD1		65	4173970CB1
2772751	32	2772751CD1		66	2772751CB1
2793768	33	2793768CD1		67	2793768CB1
3035248	34	3035248CD1		68	3035248CB1

【表２】

【表３】

表 2-1

ポリペプチド SEQ ID NO:	Incyte ポリペプチド ID	GenBank ID NO:	確率 スコア	GenBank 相同体
1	1889577CD1	g3347848	0.00E+00	キネシン軽鎖 2[Mus musculus]
2	2427982CD1	g2760161	3.00E-64	外腕ダイニン軽鎖 2[Anthocidaris crassispina]
3	2470833CD1	g11094032	1.00E-147	[Mus musculus](AF312712) gamma-parvin
		g11036542	0	[Homo sapiens] (AF237772) gamma-parvin
4	2080579CD1	g6141549	2.50E-101	JNK/SAPK-結合タンパク質-1 (JIP-1)S スカフォールドタンパク質 [Mus musculus] (Meyer, D. 他(1999) J. Biol. Chem. 574:35113-35118)
5	2156553CD1	g5419859	2.00E-170	チューブリン-チロシンリガーゼに類似の仮説タンパク質[Homo sapiens] (Lafanechere, L.他 (1998) J. Cell Sci. 11:171-181)
6	2182855CD1	g2276319	0	軸糸ダイニン重鎖[Homo sapiens]
7	2242106CD1	g3834443	2.00E-13	[Drosophila melanogaster] 細胞質ダイニン中間鎖イソ型 DIC5b
		g18156	1.20E-10	70kD のダイニン中間鎖[Chlamydomonas reinhardtii]
8	2726877CD1	g4778	1.30E-12	Usol タンパク質[Saccharomyces cerevisiae] (Nakajima, H. 他(1991) J. Cell Biol. 113:245-260)
9	2738233CD1	g4185884	7.70E-33	Groovin (Kakapo) [Drosophila melanogaster] (Strumpf, D. および T. Volk (1998) J. Cell Biol. 143:1259-1270)
		g10880797	0	[Mus musculus] Syne-1A
10	1833116CD1	g12082089	0	[Homo sapiens] hARPX
		g12082091	0	[Gallus gallus] gARPX
11	1799CD1	g3283070	1.70E-07	p80 カタニン [Xenopus laevis] (McNally, F.J., Thomas, S. (1998) Mol. Biol. Cell 9:1847-1861)
		g3005599	5.00E-09	[Homo sapiens] (AF052432) カタニン p80 サブユニット
12	119814CD1	g3243131	4.40E-18	titin [Drosophila melanogaster] (Machado, C. 他 (1998) J. Cell Biol. 141:321-333)
		g5870837	1.00E-113	[Homo sapiens] titin 様タンパク質
13	1295420CD1	g180622	5.60E-37	細胞質リンカータンパク質-170 α-2[Homo sapiens] (Pierre, P.他 (1992) Cell 70:887-900)

表 2-2

ポリペプチド SEQ ID NO:	Incyte ポリペプチド ID	GenBank ID NO:	確率 スコア	GenBank 相同体
14	1309364CD1	g12667401	0	[Homo sapiens] NUF2R
		g12667403	0	[Mus musculus] NUF2R
15	1315267CD1	g53996	8.00E-74	Tcp-10 (伝達調節タンパク質)[Mus musculus] (Davies, P. 他. (1991) Mamm. Genome 1:235-241)
16	1403289CD1	g5733814	4.60E-196	アンギオテンシンII AT2 受容体相互作用タンパク質(Bedecs, K. 他. (1997) Biochem. J. 325:449-454)
17	1607607CD1	g3158498	1.60E-19	Pfam ドメインに類似のものを含む: PF00628 (PHD finger) (Aasland, R.他(1995) Trends Biochem. Sci. 20:56-59)
18	1660025CD1	g3253105	9.80E-20	[Caenorhabditis elegans] ヘリカーゼの SNF2/RAD54 ファミリへの類似性が高い(Eisen, J.他(1995) Nucleic Acids Res. 23:2715-2723)
19	1796836CD1	g414111	7.20E-14	クラスII INCENP タンパク質(内部動原体(セントロメア)タンパク質)[Gallus gallus] (Mackay, A.他(1993) J. Cell Biol. 123:373-385)
20	2880670CD1	g1813638	6.90E-16	PF20 [Chlamydomonas reinhardtii] (Smith, E. and P. Lefebvre (1997) Mol. Biol. Cell 8:455-467)
21	2913976CD1	g63898	3.10E-56	Zyxin [Gallus gallus] (Sadler, I.他(1992) J. Cell Biol. 119:1573-1587)
22	3092084CD1	g1154645	2.30E-10	0.9 kb において頭部での発現上昇[Drosophila melanogaster] (Yang, M.Y.他(2000) Genetics 154:285-297)
23	3882482CD1	g5825592	7.60E-171	カタニン p60 [Xenopus laevis]
24	4933451CD1	g684936	3.20E-30	アクチンファミリに類似のペプチド[Homo sapiens]
25	5043904CD1	g2832237	2.10E-06	cep250 中心体結合タンパク質[Homo sapiens] (Mack, G.J.他(1998) Arthritis Rheum. 41:551-558)
26	5202390CD1	g6572155	2.90E-21	[Homo sapiens] dJ1014D13.2 (ACTN3 (アクチニン、アルファ 3)に類似した新規なタンパク質)
27	5526375CD1	g2443272	2.80E-77	KIF12 のモータドメイン[Mus musculus] (Nakagawa, T. 他(1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:9654-9659)

表 2-3

形ペプチド SEQ ID NO:	Incyte ポリペプチド ID	GenBank ID NO:	確率 スコア	GenBank 相同体
28	5677408CD1	g6651427	2.20E-05	ダイニン軽中鎖 1(LIC-2) [Rattus norvegicus] (Hughes, S.M.他(1995) J. Cell Sci. 108:17-24)
29	5982278CD1	g6006743	0	有糸分裂キネシン様タンパク質 1[Danio rerio]
		g6723675	0	[Homo sapiens] 有糸キナーゼ様タンパク質-1
30	6437362CD1	g4929268	2.00E-38	LOMP タンパク質(LIM および PDZ ドメインタンパク質) [Homo sapiens]
31	4173970CD1	g3879121	1.10E-146	Genefinder を使って予測、マウスアンキリンに類似している[Caenorhabditis elegans]
32	2772751CD1	g4545313	7.00E-103	[Mus musculus] プロミニン様タンパク質(Corbeil, D. 他(2000) J. Biol. Chem. 275:5512-5520)
33	2793768CD1	g485107	2.70E-85	鶏痘ウイルス BamHI-orf7 の ANK リピート領域に少し類似している。
34	3035248CD1	g1333846	8.20E-45	中間径フィラメント結合タンパク質[Cricetulus griseus] (Skalli, O.他(1994) J. Cell Biol. 125:159-170)

【表５】

表 3-1

SEQ ID NO:	Incyte ポリペプチド ID	アミノ酸残基数	潜在的リン酸化部位	潜在的グリコシル化部位	シグネチャ配列、ドメインおよびモチーフ	分析方法及びデータベース
1	1889577CD1	622	T30 S90 T451 S499 S507 S539 T568 S615 Y345 Y431 S428 S557 S581 S619 S13 S151 T163 S232 T470 S507 S519 S521 T568 S589 S610	N449 N587	キネシン軽鎖リピート BL01160:V88-S141、 G191-P237、 D238-A266、 L267-C305、 A308-R348、 R349-C375、 Q379-E420、 E433-K480、 L12-P50	BLIMPS-BLOCKS
					キネシン軽鎖シグネチャ PR00381:A97-A114、 G191-S210、 R213-T231、 H278-R295、 D322-E342、 R357-K378	BLIMPS-PRINTS
					キネシン軽鎖タンパク質 KLC モータ微小管コイルドコイルリピート PD012762:L12-Q174	BLAST-PRODOM
					キネシン軽鎖リピート DM01439|A41539|1-234:M1-L220	BLAST-DOMO
					シグナル切断: M1-P50	SPScan
					キネシン軽鎖リピート	HMMER-PFAM
					キネシン 2:Q223-N264, D265-K306	
					キネシン軽鎖リピート Kinesin_Light:Q223-N264 D265-K306	MOTIFS
2	2427982CD1	190	T6 T94 T6 T167		ロイシンリッチリピート LRR:N49-K70、 N 71-G92、 T94-K115、 K116-P140	HMMER-PFAM
					コスミド C06A8 タンパク質 T09A5.9 クロモソーム III ロイシンリピートリピート PD035408:S54-T179	BLAST-PRODOM
					ロイシンリッチリピートシグネチャ PR00019:L69-I82	BLIMPS-PRINTS
3	2470833CD1	331	S37 S67 T188 S267 S293 T36 S37 S101 S169 S176 T188 T305 T317	N55 N114 N274	カルボニン相同体(CH)ドメイン CH:N210-T317	HMMER-PFAM
4	2080579CD1	239	T92 S148 T174 S191 S26			MOTIFS
5	2156553CD1	488	S237 T370 T402 T121 T226 S428	N167 N168	タンパク質染色体チューブリンチロシンリガーゼ TTL C55A6.2 2K1128.6 III PD008766:G63-V285	BLAST-PRODOM

【表６】

表 3-2

SEQ ID NO:	Incyte ポリペプチド ID	アミノ酸残基数	潜在的リン酸化部位	潜在的グリコシル化部位	シグネチャ配列、ドメインおよびモチーフ	分析方法及びデータベース
6	2182855CD1	1190	S26 S197 S207 S312 T354 S356 S492 S509 S519 S593 S686 T902 S920 S976 T992 Y811 Y955 T45 T98 S149 T163 T233 T350 S406 T446 S468 S524 S896 S976	N20 N23 N156 N308 N433 N548 N635 N777	タンパク質ダイニン鎖モータ微小管 ATP 結合ヘプタペプトパターン重 PD003982:S920-V1190 do ダイニン、重い、繊毛、細胞質ジルバ性 DM04585|P39057|2948-4465:L14-V1190 G_Beta_Repeats:L130-N144	BLAST-PRODOM BLAST-DOMO MOTIFS
7	2242106CD1	270	S15 S56 S168 S189 S203 T240 S77 T213		signal_cleavage: M1-T25 transmem_domain:V29-L53 WD ドメイン, G-ベータ リピート WD40:A116-S155, T207-Q245	SPScan HMMER HMMER-PFAM
8	2726877CD1	647	S38 T173 T184 S322 S442 T483 T503 S510 S589 T14 S122 T134 T189 T408 S447 S461 S472 S510 S579 S593	N99 N120 N316 N480 N508 N644	タンパク質コイルドコイル鎖ミオシンリピート重 ATP 結合フィラメントヘプタド	BLAST-PRODOM
9	2738233CD1	1086	T386 S12 S32 T86 S142 T251 S298 T343 T404 T414 T421 S427 S512 S559 S594 S618 T651 S671 T748 T799 S825 S870 S900 S954 S962 S963 Y146 S58 S75 S185 T286 S307 S366 T404 S512 S556 S559 S658 S675 S977 T987	N182 N359 N545	スペクトリンリピート:R2-E66、 N69-E171、V174-E285、 R288-H394、 G397-R501、T699-Q726、Q729-D836 スペクトリンリピートタンパク質 PF00435:W155-K170	HMMER-PFAM BLIMPS-PFAM
10	1833116CD1	396	S104 S108 T341 T343 S367 T378 S388 T34 S163 S189 T243 S258	N21 N101	アクチン P59-K245、 Q266-D395 アクチン T3-L37、 Q73-A127、 R137-R191、 I289-T343、 D346-D395 アクチンシグネチャ V333-K393 アクチンおよびアクチン関連タンパク質 L4-I289	HMMER_PFAM BLIMPS_BLOCKS PROFILESCAN BLAST_DOMO

【表７】

表 3-3

SEQ ID NO:	Incyte ポリペプチド ID	アミノ酸残基数	潜在的リン酸化部位	潜在的グリコシル化部位	シグネチャ配列、ドメインおよびモチーフ	分析方法及びデータベース
					アクチン Q266-K393	BLAST_PRODOM

【表８】

【表９】

表 3-4

SEQ ID NO:	Incyte ポリペプチド ID	アミノ酸残基数	潜在的リン酸化部位	潜在的グリコシル化部位	シグネチャ配列、ドメインおよびモチーフ	分析方法及びデータベース
11	001799CD1	304	Y121 Y183 T33 S43 T58 S137 S254 S30 S89 S176 S131 S229 S255	N31 N52 N124	アルデヒドデヒドロゲナーゼモチーフ W172-D189	BLIMPS_BLOCKS
					カタニン P80 中心体結合サブユニット V147-W249 (P_値 5.9e-07)	BLAST_PRODOM
12	119814CD1	201	T139 Y24 S4 S60 S68 T96 T106 T144	N148	signal_cleavage M1-A23	SPSCAN
					免疫グロブリン ドメイン G66-T125, S10-A28	HMMER_PFAM
13	1295420CD1	547	T399T2 T58 T77 T192 T260 S491 T518 T154 T309 T374 T377 T386 T454 T515 T518	N190	Cap_Gly G314-F345 G436-F467	MOTIFS
					CAP-Gly ドメイン G314-S356, G436-P478	HMMER_PFAM
					Ank リピート T117-R158, T160-S191, N197-R229	HMMER_PFAM
					CAP-Gly ドメインタンパク質 G321-F345	BLIMPS_BLOCKS
					微小管細胞骨格コイルドコイル G436-F476	BLAST_PRODOM
					CAP(細胞骨格結合タンパク質)-GLY DOMAIN E417-P492、L294-K362	BLAST_DOMO
14	1309364CD1	464	Y369 Y445 S118 T117 S217 T220 S232 S239 S340 T24 T32 T90 T137 S147 S232 T372 T428	N30 N215	コイルドコイルミオシンリピート Q177-K418	BLAST_PRODOM
15	1315267CD1	569	S3 T68 S85 S103 T229 S306 S356 T408 T482 T535 S551 T246 S20 T29 T31 T146 S167 T217 S292 T318 S385 T450 T477	N46 N121 N155 N304 N406	ムスカリン性 M4 受容体シグネチャ I465-E475	BLIMPS_PFAM
					TCOMPLEX 男性胚細胞特異的タンパク質 H386-A524	BLAST_PRODOM
16	1403289CD1	436	S4 T17 S111 T167 T212 S222 S255 S308 S407 S421 S434 T35 S390 T58 T76 T97 T139 T153 T187 S213 S220 S235 S249 S270 Y74	N80 N336	Leucine_Zipper L254-L275, L306-L327	MOTIFS
					コイルドコイルミオシンリピート K196-E395	BLAST_PRODOM
					TRICHOHYALIN (毛根鞘タンパク質)Q107-E395	BLAST_DOMO

表 3-5

SEQ ID NO:	Incyte ポリペプチドID	アミノ酸残基数	潜在的リン酸化部位	潜在的グリコシル化部位	シグネチャ配列、ドメインおよびモチーフ	分析方法及びデータベース
17	1607607CD1	363	S106 T206 T275 S288 S324 T331 T341 S51 T63 T162 S212 T336	N229 N307	Leucine_Zipper L6-L27, L55-L76	MOTIFS
					プレプロオレキシンシグネチャ L6-E16	BLIMPS_PRINTS
					PHD フィンガーS3-E199 に類似の F33E11.3 タンパク質	BLAST_PRODOM
18	1660025CD1	247	S366 S45 S69 T96 S139 S148 S161 S183 S238 T264 T392 S416 Y399 S224 T264 T369 S381		G プロテインシグナル伝達の制御因子ドメイン K159-K165	BLIMPS_PFAM
					5-ヒドロキシトリプタミン 2C 受容体シグネチャ Q92-R103	BLIMPS_PRINTS
					トポイソメラーゼI DNA インメラーゼ]ビート E60-P247	BLAST_PRODOM
					CYLICIN II 精子頭部細胞骨格タンパク質 A17-S246	BLAST_DOMO
19	1796836CD1	441	S366 S45 S69 T96 S139 S148 S161 S183 S238 T264 T392 S416 Y399 S224 T369 S381	N113 N128	コイルドコイルミオシンリピートQ133-K418	BLAST_PRODOM
					TRICHOHYALIN (毛根鞘タンパク質)Q135-Q412	BLAST_DOMO
20	2880670CD1	183	T48 S53 S68 T88	N66	WDREPEAT タンパク質 PF20 リピート WD 繰毛 PD134845; E51-A178	BLAST-PRODOM
21	2913976CD1	212	S124 S143 T49 T52 Y75 Y172		LIM ドメイン: C22-E80; C82-A139; C142-A208	HMMER-PFAM
					LIM ドメイン BL00478: Y43-L57	BLIMPS-BLOCKS
					LIM ドメインシグネチャ: E3-Y75; Y63-R206; M1-K137	PROFILESCAN
					LIM 金属―結合リピート DM00055|Q04584|464-533: F134-H203	BLAST-DOMO
					LIM ドメインモチーフ: C22-L57; C82-I115; C142-L181	MOTIFS
22	3092084CD1	227	T11 S79 S56 S58 S113 S221 S6 T7 S46 T201 Y141	N19	CALDESMON DM06224|P12957|1-755: T7-N197 (P-値 = 7.6e-08)	BLAST-DOMO

【表１０】

【表１１】

表 3-6

SEQ ID NO:	Incyte ポリペプチド ID	アミノ酸残基数	潜在的リン酸化部位	潜在的グリコシル化部位	シグネチャ配列、ドメインおよびモチーフ	分析方法及びデータベース
23	3882482CD1	490	T318 S42 S71 S87 S143 T150 S174 T318 S416 S440 S448 T457 S473 S75 S145 T252 T278 S285 S314 S325 T382 Y377	N271	AAA ATP-結合プロテアーゼドメイン: G243-R433	HMMER-PFAM
					AAA-タンパク質ファミリプロテアーゼシグネチャ BL00674: W207-P227; W241-A262; S274-R316 G338-K384; G414-R433	BLIMPS-BLOCKS
					カタニン P60 サブユニット PD116869: M1-P135	BLAST-PRODOM
					AAA-タンパク質ファミリ DM00024|P34808|188-348: D208-L368	BLAST-DOMO
					AAA モチーフ: V352-R370	MOTIFS
					ATP/GTP 結合部位部位(P-ループ):G248-T255	MOTIFS
24	4933451CD1	133	S52 S115		アクチンドメイン:M1-M114	HMMER-PFAM
					アクチンタンパク質シグネチャ BL00406: T5-K39	BLIMPS-BLOCKS
					アクチンシグネチャ PR00190: E24-V33	BLIMPS-PRINTS
					タンパク質構造的アクチン多重遺伝子ファミリ アセチル化 筋肉細胞骨格 細胞質アクチン様 PD000056: V6-L117	BLAST-PRODOM
					アクチンおよびアクチン関連タンパク質 DM00167|P20360|3-272: A2-M114	BLAST-DOMO
25	5043904CD1	912	T162 S592 S773 T28 S54 S63 S81 S135 S251 S260 S278 T299 T374 S383 S553 S565 T620 T636 S647 T690 S744 T786 S823 S880 S889 S908 S7 T50 S157 T192 S199 S243 T308 T326 S334 T542 T550 S576 S584 S640 T671 S752 S766 S774 S777 S780 T862 Y681	N483 N742	タンパク質コイルドコイル鎖ミオシンリピート重 ATP 結合フィラメントヘプタド PD000002: L617-D679 (P-値 = 2.5e-05)	BLAST-PRODOM
					C2-DOMAIN DM00150|P24506|157-283: R460-S584 (P-値 = 7.2e-06)	BLAST-DOMO

表 3-7

SEQ ID NO:	Incyte ポリペプチドID	アミノ酸残基数	潜在的リン酸化部位	潜在的グリコシル化部位	シグネチャ配列、ドメインおよびモチーフ	分析方法及びデータベース
26	5202390CD1	1076	S602 S903 T10 T45 T176 S204 T206 S393 S422 S454 S469 T475 T492 S494 S509 S518 S575 S592 T630 S632 S657 S732 S748 T759 T776 S822 S828 S880 T954 S982 S22 S57 S140 S184 T185 S203 T238 S253 S273 S316 S406 T410 S505 S548 T606 S626 S647 T835 T842 T856 T885 T898 T950 Y149 Y198 Y733 Y918	N150 N289 N312 N405 N421 N462	カルポニン相同体(CH)ドメイン：P288-S393 アルファ-アクチニンアクチン結合ドメイン DM00325|P18091|28-252：A290-L385	HMMER-PFAM BLAST-DOMO
27	5526375CD1	542	S223 S313 S36 T80 S162 S280 S113 T158 S179 S218 S231 S272 T355 T366 S540	N188 N292	キネシンモータドメイン:R31-N394 キネシンモータドメイン BL00411：P25-E39，G100-G121；V157-L175 G216-L240；L264-L305；H314-P344 キネシンモータドメインシグネチャ：A247-A297 キネシン重鎖シグネチャ PR00380；G100-G121；H225-I242；K263-R281；I315-T336 タンパク質モータ ATP 結合コイルドコイル構小管キネシン様キネシン有糸分裂重 PD000458：R31-L401 キネシンモータドメイン DM00198|P46871|3-343：E23-Q370 ATP/GTP 結合部位(P-ループ):G109-T116 キネシンモータドメインモチーフ：G262-E273 ATP/GTP 結合部位(P-ループ):G38-T45	HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS PROFILESCAN BLIMPS-PRINTS BLAST-PRODOM BLAST-DOMO MOTIFS MOTIFS MOTIFS
28	5677408CD1	351	S340 T5 S22 T77 S92 S136 S186 S221 S284 T304 T105 S196 T205 T220 S343 Y336	N20		

【表１２】

表 3-8

SEQ ID NO:	Incyte 求ハプチドID	アミノ酸残基数	潜在的リン酸化部位	潜在的グリコシル化部位	シグネチャ配列、ドメインおよびモチーフ	分析方法及びデータベース
29	5982278CD1	856	T13 S18 S807 S808 T84 S125 T200 S221 T266 S272 S334 T347 T369 T580 S710 T757 S763 T789 T823 S3 T8 S74 S116 S186 S187 S298 S341 T344 T366 T382 S605 T622 T663 T679 T793 S802	N48 N49 N345 N361 N565 N800	キネシンモータドメイン:R31-R466 キネシンモータドメイン BL00411: P25-D39; K69-Q85; G103-G124 G130-F140; Y216-L234; G283-I307 L333-L374; M385-P415 キネシンモータドメインシグネチャ: D317-L364 キネシン重鎖シグネチャ PR00380: G103-G124; T292-L309; Q332-E350; V386-V407 タンパク質モータ微小管 ATP 結合コイルドコイルキネシン様類似有糸分裂タンパク質 1: PD0013891: E664-L841 キネシンモータドメイン DM00198|Q02241|4-443: A4-I446 ATP/GTP 結合部位(P-ループ):G112-T119 キネシンモータドメインモチーフ:S331-E342	HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS PROFILESCAN BLIMPS-PRINTS BLAST-PRODOM BLAST-DOMO MOTIFS MOTIFS
30	6437362CD1	1056	T164 S256 S377 S408 S979 S38 T46 S173 S231 S233 S327 T411 S435 T451 S511 S601 S637 S746 S836 S846 S897 S951 S972 S1027 T35 S109 T113 S120 S169 S185 S251 S373 S403 T529 T537 T553 T630 S647 S702 S710 S753 S889 S974 S981 Y179 Y294	N272 N275 N475 N609	LIM ドメイン: C986-S1049 カルポニンファミリ BL01052: F44-I69 LIM ドメイン: F1008-L1022 LIM ドメインシグネチャ:K964-S1047 カルポニンシグネチャ PR00889: S25-F39; C55-L72 カルポニン ファミリピート DM01491|P51911|6-147: P4-S116 LIM ドメイン: C986-L1022	HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-BLOCKS PROFILESCAN BLIMPS-PRINTS BLAST-DOMO MOTIFS
31	4173970CD1	1569			Ank リピート: K347-N379; N77-K109; K110-E142; T144-V176; S177-G209; L212-E244; N246-K278; T279-V311; S314-K346	HMMER-PFAM
32	2772751CD1	680	S113 S212 S340 S343 S357 T104 T159 T276 T328 T342	N210 N233 N251 N56 N66 N89	signal_cleavage: M1-A18 signal_peptide: M1-A18 膜貫通ドメイン: V2-N22, V277-G296, L326-V344 AC133 抗原プロミニン相同体: M1-R333	SPSCAN HMMER HMMER BLAST_PRODOM

【表１３】

表 3-9

SEQ ID NO:	Incyte ポリペプチドID	アミノ酸残基数	潜在的リン酸化部位	潜在的グリコシル化部位	シグネチャ配列、ドメインおよびモチーフ	分析方法及びデータベース
33	2793768CD1	590	S3 S373 S432 S461 S495 S499 S548 S56 S561 S586 S83 T199 T228 T234 T255 T286 T331 T354 T357 T433 T445 T454 T534 T547 T588	N101 N166 N233	signal_cleavage: M1-S56	SPSCAN
					アンキリンリピート:R40-R72, Q73-T102	HMMER_PFAM
					鶏痘ウイルスのアンキリンリピート領域に類似 BAMHIORF7 タンパク質: W75-H284, G348-Y469	BLAST_PRODOM
34	3035248CD1	315	S151 S291 T115 T207 T273		signal_cleavage: M1-G26	SPSCAN
					signal_peptide: M1-S24	HMMER
					膜貫通ドメイン:P4-F20	HMMR
					中間径フィラメント結合タンパク質 K147-T218	BLAST_PRODOM
					トロポミオシン代替スプライシングシグナル前駆体鎖:E39-S213	BLAST_PRODOM
					中間径フィラメント:K121-T218	BLAST_DOMO

【表１４】

【表１５】

表 4-1

ポリヌクレオチド SEQ ID NO:	Incyte ポリヌクレオチド ID	配列長	選択された断片	配列断片	5'位置	3'位置
35	1889577CB1	2345	902-952	3824958H1 (BRAXNOT01)	1	284
35	1889577CB1	2345		1915360R6 (PROSTUT04)	774	1278
35	1889577CB1	2345		1812980F6 (PROSTUT12)	102	646
35	1889577CB1	2345		3152565H1 (ADRENON04)	1799	2066
35	1889577CB1	2345		1369763H1 (BSTMNON02)	1608	1840
35	1889577CB1	2345		1784544F6 (BRAINOT10)	1873	2345
35	1889577CB1	2345		674685H1 (CRBLNOT01)	1516	1769
35	1889577CB1	2345		2838122F6 (DRGLNOT01)	1016	1563
35	1889577CB1	2345		1649402F6 (PROSTUT09)	384	896
36	2427982CB1	709		71263527V1	624	709
36	2427982CB1	709		71247061V1	1	683
37	2470833CB1	1569	1-721	1684180F6 (PROSNOT15)	1	497
37	2470833CB1	1569		868966R6 (LUNGAST01)	842	1407
37	2470833CB1	1569		3576193T6 (BRONNOT01)	980	1569
37	2470833CB1	1569		1534629F1 (SPLNNOT04)	677	1197
37	2470833CB1	1569		5296329H1 (COLENOT02)	493	730
37	2470833CB1	1569		1716065F6 (UCMCNOT02)	207	652
38	2080579CB1	1172	1-148, 686-854	868135H1 (BRAITUT03)	368	632
38	2080579CB1	1172		3458305F6 (293TF1T01)	1	433
38	2080579CB1	1172		2080579T6 (UTRSNOT08)	583	1143
38	2080579CB1	1172		2361824H1 (LUNGFET05)	939	1172
38	2080579CB1	1172		5174845H1 (EPIBTXT01)	442	637
39	2156553CB1	2380	1-360, 2126-2380, 1121-1655	5322363H1 (FIBPFEN06)	1	260
39	2156553CB1	2380		2916949T6 (THYMFET03)	1769	2380
39	2156553CB1	2380		866038X304D1 (BRAITUT03)	371	937
39	2156553CB1	2380		2916949F6 (THYMFET03)	1341	1886
39	2156553CB1	2380		2156553F6 (BRAINOT09)	705	1224
39	2156553CB1	2380		1722673F6 (BLADNOT06)	1176	1582
39	2156553CB1	2380		4899945H1 (OVARDIT01)	245	531
39	2156553CB1	2380		1758833H1 (PITUNOT03)	236	485
40	2182855CB1	4396	2141-2667, 1-1505, 1737-1890, 3803-4396	2816335F6 (BRSTNOT14)	3897	4396
40	2182855CB1	4396		2967273F6 (SCORNOT04)	580	1116

【表１６】

表 4-2

ポリヌクレオチド SEQ ID NO:	Incyte ポリヌクレオチド ID	配列長	選択された断片	配列断片	5'位置	3'位置
40	2182855CB1	4396		1611084F6 (COLNTUT06)	3554	3992
40	2182855CB1	4396		1785722H1 (BRAINOT10)	2610	2857
40	2182855CB1	4396		2182855F6 (SININOT01)	3389	3914
40	2182855CB1	4396		1484284F6 (CORPNOT02)	1	607
40	2182855CB1	4396		g2276318	61	3799
40	2182855CB1	4396		2321435H1 (OVARNOT02)	2609	2794
40	2182855CB1	4396		1578313H1 (DUODNOT01)	1452	1546
40	2182855CB1	4396		1618459F6 (BRAITUT12)	2925	3464
40	2182855CB1	4396		2321435X308F1 (OVARNOT02)	1811	2391
41	2242106CB1	1831	1-509, 626-1018	965728R1 (BRSTNOT05)	1283	1831
41	2242106CB1	1831		1650350F6 (PROSTUT09)	322	1031
41	2242106CB1	1831		1396324T1 (THYRNOT03)	948	1660
41	2242106CB1	1831		6843794H1 (KIDNTMN03)	191	985
41	2242106CB1	1831		956964T1 (KIDNNOT05)	1019	1667
41	2242106CB1	1831		70846228V1	1	216
42	2726877CB1	3249	1979-2045, 2854-2873, 1857-1919, 2543-2608	3728286F6 (SMCCNON03)	1073	1504
42	2726877CB1	3249		3645568F6 (LUNGNOT34)	383	933
42	2726877CB1	3249		4969912H1 (KIDEUNC10)	151	425
42	2726877CB1	3249		2500944T6 (ADRETUT05)	1254	1839
42	2726877CB1	3249		2726877F6 (OVARTUT05)	1603	2060
42	2726877CB1	3249		4195125T6 (COLITUT02)	2652	3249
42	2726877CB1	3249		4972430H1 (HELATXT02)	901	1191
42	2726877CB1	3249		4195125F6 (COLITUT02)	2257	2810
42	2726877CB1	3249		5492146H1 (DRGTNON04)	2128	2380
42	2726877CB1	3249		3894803H1 (TLYMNOT05)	1	296
42	2726877CB1	3249		3728286T6 (SMCCNON03)	1682	2279
43	2738233CB1	4133	1-194, 4026-4133, 1607-2971, 3066-3186	1649466F6 (PROSTUT09)	2737	3394
43	2738233CB1	4133		2267313R6 (UTRSNOT02)	2211	2730
43	2738233CB1	4133		g3882312_CD	126	3516
43	2738233CB1	4133		2945874H2 (BRAITUT23)	2710	3006
43	2738233CB1	4133		2242201F6 (PANCTUT02)	1538	2077

【表１７】

表 4-3

ポリヌクレオチド SEQ ID NO:	Incyte ポリヌクレオチド ID	配列長	選択された断片	配列断片	5'位置	3'位置
43	2738233CB1	4133		653470R6 (EOSINOT03)	685	1068
43	2738233CB1	4133		2267313T6 (UTRSNOT02)	3481	4109
43	2738233CB1	4133		2962383H1 (ADRENOT09)	1	277
43	2738233CB1	4133		1467024F6 (PANCTUT02)	1948	2420
43	2738233CB1	4133		3555108H1 (SYNONOT01)	1394	1704
43	2738233CB1	4133		2965786H1 (SCORNOT04)	217	469
43	2738233CB1	4133		1262951R1 (SYNORAT05)	3959	4133
43	2738233CB1	4133		1260043T1 (MENITUT03)	3370	4017
43	2738233CB1	4133		1486351H1 (CORPNOT02)	1236	1463
43	2738233CB1	4133		3765643F6 (BRSTNOT24)	277	758
44	1833116CB1	1754	1700-1754	2852676F6 (BRSTTUT13)	25	529
44	1833116CB1	1754		3128645H1 (LUNGTUT12)	539	839
44	1833116CB1	1754		5016828H1 (BRAXNOT03)	632	886
44	1833116CB1	1754		413418R1 (BRSTNOT01)	979	1615
44	1833116CB1	1754		1442616R1 (THYRNOT03)	1247	1754
44	1833116CB1	1754		1785591H1 (BRAINOT10)	1	284
44	1833116CB1	1754		5172858H1 (EPIBTXT01)	331	588
44	1833116CB1	1754		1920612R6 (BRSTTUT01)	866	1402
45	001799CB1	2713	1-27, 1464-2008	5994129H1 (FTUBTUT02)	587	912
45	001799CB1	2713		4245126H1 (BRABDIT01)	1982	2239
45	001799CB1	2713		6818763J1 (BRAUNOR01)	1	549
45	001799CB1	2713		5054327H1 (COLATMT01)	1456	1726
45	001799CB1	2713		6739739H1 (BRAFDIT02)	2153	2713
45	001799CB1	2713		71336820V1	276	898
45	001799CB1	2713		3730557H1 (SMCCNON03)	884	1198
45	001799CB1	2713		644891R6 (BRSTTUT02)	1575	1981
45	001799CB1	2713		3515211H1 (LUNGNOT33)	1940	2217
45	001799CB1	2713		2691467T6 (LUNGNOT23)	907	1471
45	001799CB1	2713		3240741H1 (COLAUCT01)	1401	1685
45	001799CB1	2713		4771110H1 (BRATNOT02)	1715	1990
46	119814CB1	1768	1-688	2637776F6 (BONTNOT01)	968	1494
46	119814CB1	1768		119814R1 (MUSCNOT01)	739	1406
46	119814CB1	1768		2638913F6 (BONTNOT01)	1410	1768
46	119814CB1	1768		1993563H1 (CORPNOT02)	656	940
46	119814CB1	1768		g2184959	349	846
46	119814CB1	1768		g1218792	1	579
46	119814CB1	1768		2395927T6 (THP1AZT01)	20	182

表 4-4

ポリヌクレオチドSEQ ID NO:	Incyte ポリヌクレオチド ID	配列長	選択された断片	配列断片	5'位置	3'位置
47	1295420CB1	3287	914-1321, 177-207	14843 4H1 (FIBRNGT01)	812	1028
47	1295420CB1	3287		2697808H1 (UTRSNOT12)	675	877
47	1295420CB1	3287		5778293H1 (BRAXNOT03)	1185	1447
47	1295420CB1	3287		2149151F6 (BRAINOT09)	1661	2176
47	1295420CB1	3287		2883729F6 (SINJNOT02)	1	515
47	1295420CB1	3287		1888639H1 (BLADTUT07)	868	1147
47	1295420CB1	3287		2154634F6 (BRAINOT09)	2720	3278
47	1295420CB1	3287		3703932T6 (PENCNOT07)	1334	2009
47	1295420CB1	3287		998245R1 (KIDNTUT01)	2118	2637
47	1295420CB1	3287		2223877F6 (SEMVNOT01)	323	816
47	1295420CB1	3287		4027885H1 (BRAINOT23)	999	1261
47	1295420CB1	3287		835343R1 (PROSNOT07)	2247	2814
47	1295420CB1	3287		1367731R1 (SCORNON02)	2856	3287
48	1309364CB1	1748	1-49, 1037-1135	4701455H1 (SMCPTXT01)	1162	1416
48	1309364CB1	1748		4904644F6 (TLYMNOT08)	799	1399
48	1309364CB1	1748		2914466F6 (THYMFET03)	1	536
48	1309364CB1	1748		5590953H1 (ENDINOT02)	678	933
48	1309364CB1	1748		1309364F6 (COLNFET02)	1227	1748
48	1309364CB1	1748		3727909H1 (SMCCNON03)	513	816
49	1315267CB1	2163	705-799	898915H1 (BRSTTUT03)	1839	2163
49	1315267CB1	2163		465550R6 (LATRNOT01)	673	1257
49	1315267CB1	2163		1575785F6 (LNODNOT03)	1029	1630
49	1315267CB1	2163		5191222F6 (OVARDIT06)	1	538
49	1315267CB1	2163		5207783F6 (BRAFNOT02)	426	1041
49	1315267CB1	2163		1315267F6 (BLADTUT02)	1434	2022
50	1403289CB1	1615	1119-1170	2811792T6 (OVARNOT10)	489	1121
50	1403289CB1	1615		059048R6 (MUSCNOT01)	1080	1615
50	1403289CB1	1615		3502723H1 (ADRENOT11)	932	1225
50	1403289CB1	1615		1403289F6 (LATRTUT02)	1	601
51	1607607CB1	1356	1-157, 1263-1356	7262994H1 (UTRTMC01)	252	929
51	1607607CB1	1356		3467640F6 (BRAIDIT01)	350	1048
51	1607607CB1	1356		2137437H1 (ENDCNOT01)	1	275
51	1607607CB1	1356		1607607F6 (LUNGNOT15)	872	1356
52	1660025CB1	1268	1-88, 424-459, 775-836	2580277F6 (KIDNTUT13)	213	932

【表１８】

【表１９】

表 4-5

ポリヌクレオチド SEQ ID NO:	Incyte ポリヌクレオチド ID	配列長	選択された断片	配列断片	5'位置	3'位置
52	1660025CB1	1268		2172241H1 (ENDCNOT03)	1	240
52	1660025CB1	1268		1988094R6 (LUNGAST01)	750	1268
52	1660025CB1	1268		1756804R6 (PITUNOT03)	248	966
53	1796836CB1	2554	1177-1245, 1-61	2280307T6 (PROSNON01)	687	1302
53	1796836CB1	2554		4971676H1 (HELATXT02)	1	227
53	1796836CB1	2554		2582430T6 (KIDNTUT13)	1198	1545
53	1796836CB1	2554		2497103T6 (ADRETUT05)	1949	2533
53	1796836CB1	2554		2534742H1 (BRAINOT18)	1527	1758
53	1796836CB1	2554		2553754T6 (THYMNOT03)	1817	2528
53	1796836CB1	2554		2726708H1 (OVARTUT05)	1630	1863
53	1796836CB1	2554		276683H1 (TESTNOT03)	1311	1568
53	1796836CB1	2554		2938533H1 (THYMFET02)	1056	1326
53	1796836CB1	2554		6914750J1 (PITUDIR01)	47	684
53	1796836CB1	2554		2300549R6 (BRSTNOT05)	2162	2554
53	1796836CB1	2554		3030841F6 (HEARFET02)	319	877
54	2880670CB1	1216	605-636	2889280T7 (LUNGFET04)	489	1192
54	2880670CB1	1216		1358092F1 (LUNGNOT09)	246	920
54	2880670CB1	1216		816703R1 (OVARTUT01)	657	1216
54	2880670CB1	1216		2529604H1 (GBLANOT02)	1	357
55	2913976CB1	1457	1-446, 1406-1457	3736188F6 (SMCCNOS01)	1173	1428
55	2913976CB1	1457		2913976F6 (KIDNTUT15)	1	520
55	2913976CB1	1457		4645636H1 (PROSTUT20)	1187	1449
55	2913976CB1	1457		4331439H1 (KIDNNOT32)	461	712
55	2913976CB1	1457		4643722H1 (PROSTMT03)	1108	1325
55	2913976CB1	1457		1312116F1 (COLNFET02)	583	1127
56	3092084CB1	1636	857-1636	1709866F6 (PROSNOT16)	1097	1634
56	3092084CB1	1636		2807436F6 (BLADTUT08)	1277	1636
56	3092084CB1	1636		6906626H1 (MUSLTDR02)	1	610
56	3092084CB1	1636		SBMA03169F1	597	1181
56	3092084CB1	1636		3092084F6 (BRSTNOT19)	543	1147
57	3882482CB1	1742	1-82, 923-994	2286328X19F1 (BRAINON01)	742	1251
57	3882482CB1	1742		2804312F6 (PENCNOT01)	299	926
57	3882482CB1	1742		986917T6 (LVENNOT03)	1088	1742
57	3882482CB1	1742		3175528F6 (UTRSTUT04)	1	317
57	3882482CB1	1742		1232503F6 (LUNGFET03)	960	1553

【表２０】

表 4-6

ポリヌクレオチド SEQ ID NO:	Incyte ポリヌクレオチド ID	配列長	選択された断片	配列断片	5'位置	3'位置
57	3882482CB1	1742		2286328X16F1 (BRAINON01)	402	969
58	4933451CB1	602	1-401	4931591H1 (BRSTTUT20)	341	602
58	4933451CB1	602		2502933F6 (CONUTUT01)	1	479
59	5043904CB1	3237	1964-2007, 2911-2969, 993-1057, 1328-1589	2153280F6 (BRAINOT09)	335	888
59	5043904CB1	3237		5043904R6 (PLACFER01)	1	583
59	5043904CB1	3237		075538H1 (THP1PEB01)	1604	1818
59	5043904CB1	3237		3189755X301D1 (THYMNON04)	1131	1674
59	5043904CB1	3237		2460935F6 (THYRNOT08)	614	1177
59	5043904CB1	3237		1795345R6 (PROSTUT05)	2026	2510
59	5043904CB1	3237		1865353F6 (PROSNOT19)	2686	3237
59	5043904CB1	3237		1365052R6 (SCORNON02)	2440	2957
59	5043904CB1	3237		3250182H1 (SEMVNOT03)	1831	2128
59	5043904CB1	3237		4713986H1 (BRAIHCT01)	2266	2513
59	5043904CB1	3237		3804331H1 (BLADTUT03)	1777	2089
60	5202390CB1	3640	1412-1489, 2294-2508, 1-161, 3244-3640	2544502H2 (UTRSNOT11)	2656	2927
60	5202390CB1	3640		2321656R6 (OVARNOT02)	2039	2448
60	5202390CB1	3640		2557486F6 (THYMNOT03)	1	659
60	5202390CB1	3640		1441193F6 (THYRNOT03)	3317	3640
60	5202390CB1	3640		2844888H1 (DRGLNOT01)	864	1009
60	5202390CB1	3640		3705507H1 (PENCNOT07)	3047	3352
60	5202390CB1	3640		2122377F6 (BRSTNOT07)	2844	3297
60	5202390CB1	3640		4313841F6 (BRAFNOT01)	2322	2662
60	5202390CB1	3640		5092148H1 (UTRSTMR01)	685	961
60	5202390CB1	3640		g4240294_CD	525	3562
60	5202390CB1	3640		1944075H1 (PITUNOT01)	1590	1851
60	5202390CB1	3640		3493516H1 (ADRETUT07)	1999	2279
60	5202390CB1	3640		176099H1 (TLYMNOT01)	411	738
60	5202390CB1	3640		2851783H1 (BRSTTUT13)	2600	2796
60	5202390CB1	3640		534176R1 (BRAINOT03)	1041	1567
60	5202390CB1	3640		4107451H1 (BRSTTUT17)	1431	1694
60	5202390CB1	3640		2842892F6 (DRGLNOT01)	1604	2220

【表２１】

表 4-7

ポリヌクレオチド SEQ ID NO:	Incyte ポリヌクレオチド ID	配列長	選択された断片	配列断片	5'位置	3'位置
61	5526375CB1	2111	1-50, 1540-2111	3038423H1 (BRSTNOT16)	1004	1278
61	5526375CB1	2111		2513433F6 (LIVRTUT04)	1600	2111
61	5526375CB1	2111		3534575H1 (KIDNNOT25)	1263	1529
61	5526375CB1	2111		2993194F6 (KIDNFET02)	729	1224
61	5526375CB1	2111		5109694H1 (PROSTUS19)	1385	1626
61	5526375CB1	2111		2993263H1 (KIDNFET02)	1242	1479
61	5526375CB1	2111		3534157H1 (KIDNNOT25)	518	788
61	5526375CB1	2111		2580307F6 (KIDNTUT13)	1	519
61	5526375CB1	2111		2070882F6 (ISLTNOT01)	225	715
62	5677408CB1	1389	1-177	535789R1 (ADRENOT03)	1079	1389
62	5677408CB1	1389		881149T6 (THYRNOT02)	793	1378
62	5677408CB1	1389		6023544H1 (TESTNOT11)	736	1017
62	5677408CB1	1389		881149R6 (THYRNOT02)	1	772
63	5982278CB1	3331	809-1149, 1755-1989	5260541H1 (CONDTUT01)	2203	2470
63	5982278CB1	3331		1390622H1 (EOSINOT01)	2029	2257
63	5982278CB1	3331		4515063H1 (EPIMNOT01)	1740	1993
63	5982278CB1	3331		3584113H1 (293TF4T01)	2462	2796
63	5982278CB1	3331		3405843H1 (ESOGNOT03)	919	1174
63	5982278CB1	3331		5261482H1 (CONDTUT01)	2611	2862
63	5982278CB1	3331		1637273H1 (UTRSNOT06)	1619	1733
63	5982278CB1	3331		g1521431	2559	3331
63	5982278CB1	3331		3591491H1 (293TF5T01)	1674	1981
63	5982278CB1	3331		4957640H1 (TLYMNOT05)	1464	1726
63	5982278CB1	3331		4666088H1 (MEGBUNT01)	2280	2536
63	5982278CB1	3331		043258H1 (TBLYNOT01)	1370	1562
63	5982278CB1	3331		2907496F6 (THYMNOT05)	24	624
63	5982278CB1	3331		4983673H1 (HELATXT05)	1865	2134
63	5982278CB1	3331		g34671_CD	130	3166
63	5982278CB1	3331		3449505X304D1 (UTRSNON03)	942	1450
63	5982278CB1	3331		2640427T6 (LUNGTUT08)	2646	3309
63	5982278CB1	3331		2205131F6 (SPLNFET02)	1	514
64	6437362CB1	3558	1-428, 3352-3558, 923-1583	720069R6 (SYNOOAT01)	3159	3558
64	6437362CB1	3558		2785980H1 (BRSTNOT13)	2462	2730
64	6437362CB1	3558		1568793H1 (UTRSNOT05)	1264	1467

【表２２】

表 4-8

ポリヌクレオチド SEQ ID NO:	Incyte ポリヌクレオチド ID	配列長	選択された断片	配列断片	5'位置	3'位置
64	6437362CB1	3558		987366H1 (LVENNOT03)	763	1088
64	6437362CB1	3558		g5689540_CD	678	3298
64	6437362CB1	3558		4567664F6 (HELATXT01)	1	500
64	6437362CB1	3558		1988667R6 (LUNGAST01)	2160	2709
64	6437362CB1	3558		4980789H1 (HELATXT04)	981	1248
64	6437362CB1	3558		6437362H1 (LUNGNON07)	432	1052
64	6437362CB1	3558		2903936F6 (DRGCNOT01)	1760	2328
64	6437362CB1	3558		3208061H1 (PENCNOT03)	2706	2948
64	6437362CB1	3558		3288660F6 (BONRFET01)	1433	2050
64	6437362CB1	3558		865171R1 (BRAITUT03)	2929	3483
65	4173970CB1	5373	3418-5373, 1-186, 1641-2444, 857-1058	829704R1 (PROSTUT04)	1356	1950
65	4173970CB1	5373		5604442H1 (MONOTXN03)	2038	2310
65	4173970CB1	5373		1708630F6 (PROSNOT16)	3923	4539
65	4173970CB1	5373		4561514F6 (KERATXT01)	4397	5197
65	4173970CB1	5373		1437088F1 (PANCNOT08)	3691	4247
65	4173970CB1	5373		1433309R1 (BEPINON01)	3666	4214
65	4173970CB1	5373		4167822F6 (PANCNOT21)	1	494
65	4173970CB1	5373		1806736F6 (SINTNOT13)	5043	5373
65	4173970CB1	5373		3508537F6 (CONCNOT01)	2520	3017
65	4173970CB1	5373		4173970F6 (SINTNOT21)	2115	2677
65	4173970CB1	5373		2277402R6 (PROSNON01)	660	1229
65	4173970CB1	5373		1708630T6 (PROSNOT16)	4639	5347
65	4173970CB1	5373		5944958H1 (COLADIT05)	1710	2018
65	4173970CB1	5373		1300156F1 (BRSTNOT07)	1133	1687
65	4173970CB1	5373		g2737563	1885	2171
65	4173970CB1	5373		209752R1 (SPLNNOT02)	3040	3690
65	4173970CB1	5373		287603R1 (EOSIHET02)	210	966
65	4173970CB1	5373		3091106H1 (BRSTNOT19)	4284	4560
65	4173970CB1	5373		516280R6 (MMLR1DT01)	2996	3438
66	2772751CB1	4333	2456-3205, 100-160, 1-23, 1459-1957, 3695-4333	70475866V1	507	1008
66	2772751CB1	4333		70472414V1	2045	2690

表 4-9

ポリヌクレオチド SEQ ID NO:	Incyte ポリヌクレオチド ID	配列長	選択された断片	配列断片	5'位置	3'位置
66	2772751CB1	4333		3402774H1 (ESOGNOT03)	1	256
66	2772751CB1	4333		70475304V1	1481	2093
66	2772751CB1	4333		70475403V1	976	1554
66	2772751CB1	4333		70470913V1	1545	2109
66	2772751CB1	4333		70747026V1	3561	4054
66	2772751CB1	4333		g3923880	319	678
66	2772751CB1	4333		1298255T6 (BRSTNOT07)	3001	3690
66	2772751CB1	4333		70472159V1	1049	1556
66	2772751CB1	4333		70472656V1	2219	2925
66	2772751CB1	4333		g5340324	24	467
66	2772751CB1	4333		6849173H1 (KIDNTMN03)	3801	4333
66	2772751CB1	4333		6221536U1	2737	3452
67	2793768CB1	2213	2186-2213, 1066-1156	70843048V1	1646	2213
67	2793768CB1	2213		2026465R6 (KERANOT02)	709	1268
67	2793768CB1	2213		7712268H1 (TESTTUE02)	1621	2213
67	2793768CB1	2213		g1958420	1	421
67	2793768CB1	2213		6584157H1 (ESOGTMC01)	984	1576
67	2793768CB1	2213		2793768F6 (COLNTUT16)	131	777
67	2793768CB1	2213		71279716V1	1510	2183
68	3035248CB1	1142	1-55, 555-605	71515027V1	585	1140
68	3035248CB1	1142		71486327V1	402	787
68	3035248CB1	1142		71514455V1	1	576

【表２３】

表５

ポリヌクレオチド SEQ ID NO:	Incyte プロジェクト ID	代表的ライブラリ
35	1889577CB1	PROSTUT12
36	2427982CB1	DRGCNOT01
37	2470833CB1	LUNGAST01
38	2080579CB1	UTRSNOT08
39	2156553CB1	THYMFET03
40	2182855CB1	SCORNOT04
41	2242106CB1	COLNFOT01
42	2726877CB1	LUNGNOT34
43	2738233CB1	MENTTUT03
44	1833116CB1	THYRNOT03
45	001799CB1	BRSTTUT02
46	119814CB1	MUSCNOT01
47	1295420CB1	BRATTUT12
48	1309364CB1	TLYMUNT01
49	1315267CB1	BLADTUT02
50	1403289CB1	LATRTUT02
51	1607607CB1	BRAIDIT01
52	1660025CB1	BRAWNOT01
53	1796836CB1	BRSTNOT05
54	2880670CB1	OVARTUT01
55	2913976CB1	ENDCNOT04
56	3092084CB1	HEAANOT01
57	3882482CB1	SPLNNOT11
58	4933451CB1	BRSTTUT20
59	5043904CB1	PLACFER01
60	5202390CB1	TESTTUT02
61	5526375CB1	KIDNFET02
62	5677408CB1	ADRENOT03
63	5982278CB1	SPLNFET02
64	6437362CB1	BRAINOT23
65	4173970CB1	BRSTNOT07
66	2772751CB1	BRSTNOT07
67	2793768CB1	UTRSNOT12
68	3035248CB1	TLYMNOT05

【表２４】

表 6-1

ライブラリ	ベクター	ライブラリの説明
ADRENOT03	PSPORT1	ライブラリは、脳無酸素症で死亡した 17 才白人男性の副腎組織から単離された RNA を用いて作製された。
BLADTUT02	pINCY	ライブラリは、80 才白人女性の根治的膀胱全摘切除およびリンパ節切除時に採取した膀胱腫瘍組織から単離された RNA を用いて作製された。病理はグレード 3 の浸潤性移行上皮癌を示した。家族歴には、急性腎不全、骨関節炎およびアテローム動脈硬化症が含まれている。
BRAIDIT01	pINCY	ライブラリは病態脳組織から単離された RNA を用いて作製した。患者の病歴には、多発性硬化症、タイプⅡ病変があった。
BRAINOT23	pINCY	ライブラリは、45 才黒人男性の脳薬切除時に除去された右側頭葉組織から単離された RNA を用いて作製された。関連する腫瘍組織の病理は右側頭葉の胎生期奇形性の神経上皮腫瘍を示した。右側頭部硬膜は軸索の石灰化髄膜腫と一致していた。患者は痙攣性難治性癲癇、部分癲癇(ジャクソン癲癇)および記憶障害を示した。患者の病歴には肥満、髄膜炎、腰痛、非特異性睡眠時無呼吸、急性緊張反応、後天的膝変形症、および慢性副鼻腔炎がある。家族歴には肥満症、良性高血圧、肝硬変、アルコール中毒、高脂血症、脳血管障害およびⅡ型糖尿病がある。
BRAITUT12	pINCY	ライブラリは、40 才の白人女性の脳髄膜病変の切除時に、左前頭葉から採取した脳腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病理は大円形細胞性星細胞腫のグレード 4 を示した。
BRAWNOT01	pINCY	ライブラリは、心臓不全で死亡した 35 才白人男性の脳から採取した歯状核組織から単離された RNA を用いて作製された。病理学検査では、中程度の軟膜線維症と大脳新皮質の複数微小梗塞が見られた。肉眼で見て、調べた脳領域および脳神経には著しい変化はなく、萎退の形跡は見られなかった。主要血管のアテローム性硬化は見られなかった。顕微鏡的に、大脳半球には、軟膜に中等度の線維形成があり、限局性の石灰化が伴っていた。大脳半球全体にわたり、垂体神経細胞の収縮およびわずかに好酸性の形跡があった。また、周囲に神経膠症を伴う、複数の顕微鏡的小部分の空洞化が大脳皮質全体に見られた。ビールショウスキー法、Kluver-Barrera およびコンゴレッドによる特殊染色でも、神経原線維濃縮体または広汎性拒食性アミロイド斑、脱髄および脳アミロイド血管障害の形跡は示されなかった。当患者の病歴には、拡張型心筋症、僧帽血性心不全、心肥大、及び脾臓肥大と肝臓肥大が含まれる。患者の使用薬剤には、シメチコン、ラシックス、ゴゴキシン、コラース、サンタック、キャプトプリルおよびパンテックが含まれる。
BRSTNOT05	PSPORT1	ライブラリは 58 才の白人女性の片側性拡大単純乳房切除術時に採取した乳房組織から単離した RNA を用いて作製した。関連する腫瘍組織の病理は、多中心性浸潤性のグレード4の小葉癌を示した。患者の病歴には皮膚癌、リューマチ性心疾患、骨関節炎および結核がある。家族歴には、脳血管および心臓血管疾患、乳癌、および前立腺癌、および I 型糖尿病がある。

【表２５】

【表２６】

表 6-2

ライブラリ	ベクター	ライブラリの説明
BRSTNOT07	pINCY	ライブラリは 43 才の白人女性の片側性拡大単純乳房切除術時に採取した乳房組織から単離した RNA を用いて作製した。病理は、増殖性線維嚢胞性変化が少しあり、上皮性過形成、乳頭腫症および管拡張症を伴っていた。関連する腫瘍組織の病理には、侵襲性グレード4、核のグレード 3 の広汎性面皰壊死を伴う乳腺癌を示した。家族歴には癲癇、心臓血管疾患、およびⅡ型糖尿病がある。
BRSTNOT07	pINCY	ライブラリは 43 才の白人女性の片側性拡大単純乳房切除術時に採取した乳房組織から単離した RNA を用いて作製した。病理は、増殖性線維嚢胞性変化が少しあり、上皮性過形成、乳頭腫症および管拡張症を伴っていた。関連する腫瘍組織の病理には、侵襲性グレード4、核のグレード 3 の広汎性面皰壊死を伴う乳腺癌を示した。家族歴には癲癇、心臓血管疾患、およびⅡ型糖尿病がある。
BRSTTUT02	PSPORT1	ライブラリは 54 才の白人女性の両側性根治乳房切除術時に採取した乳房腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病理は残留性侵襲性グレード3の乳管腺癌を示した。残りの乳房実質は非定型を伴わない増殖性繊維嚢胞性変化を示していた。10 個の腋窩リンパ節の中一個は顕微鏡的リンパ節内病巣として転移性腫瘍であった。患者の病歴には、腎感染および尖形(圭)コンジローマがある。家族歴には、良性高血圧症、高脂血症および悪性大腸癌が含まれている。
BRSTTUT20	pINCY	ライブラリは 66 才の黒人女性の片側性拡大単純乳房切除術および乳房の細針生検時に採取した左乳房腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病理は侵襲性がグレード4、核のグレード 3の腺癌管状型、拡散性左乳房を置換を示した。皮膚、乳頭および筋膜は、深部外科的余地を含めてすべて含まれる。表層性真皮リンパ節を含む広範囲の血管リンパへの侵襲が確認された。6 個のリンパ節は完全に転移性グレード4の腺癌になっており、節外への拡張を伴っている。複数の下部の腋窩リンパ節組織は転移性乳癌について陽性を示した。左胸壁生検では、転移性グレード4の腺癌を示した。左胸部生検の前に、転移性グレード4、核グレード3、転移性乳癌を示した。患者は倦怠感、疲労を示した。患者の病歴には、肝臓の二次性悪性腫瘍、脳/脊椎の二次性悪性腫瘍、欠乏性貧血、Ⅱ型糖尿病、慢性腎不全および正常分娩がある。患者の使用薬剤は、1995 年 11 月の2サイクルのシクロフォスファミド/エプルビシンおよび 5―フルオロフラシルがある。家族歴には、良性高血圧症、Ⅱ型糖尿病、高脂血症、および母の抑鬱性疾患がある。
COLNPOT01	pINCY	ライブラリは 40 才の白人女性の全結腸切除時に採取した大腸ポリープ組織から単離した RNA を用いて作製した。病理は炎症性偽ポリープを示しており、この組織は限局性侵襲性グレード2の腺癌と複数の管繊毛性腺腫を伴っていた。患者の病歴には良性の腸腫瘍が含まれている。

表 6-3

ライブラリ	ベクター	ライブラリの説明
DRGCNOT01	pINCY	ライブラリは、急性肺水腫、急性気管支肺炎、両側性胸膜滲出、心包液貯留、及び悪性リンパ腫（ナチュラルキラー細胞タイプ）のため死亡した 32 才の白人男性の頚部脊椎から取り除かれた後根神経節組織から単離された RNA を使って作製された。患者の病歴には、推定サイトメガロウイルス、感染症、肝性鬱血および脂肪変性、脾腫大、出血性膵脱炎、甲状腺出血および顔面麻痺がある。手術には、経膣鏡検査、大腸生検、アデノイド扁桃摘出術、および上咽頭内視鏡検査および生検が含まれ、治療は放射線療法が含まれている。
ENDCNOT04	pINCY	ライブラリは3才の白人男子から採取した冠状動脈細胞組織から単離した RNA を用いて作製した。
HEAANOT01	pINCY	ライブラリは、46 才白人男性の心臓移植術時に外植した心臓から採取した右冠状動脈および右回旋性冠状動脈組織から単離した RNA を用いて作製した。患者の病歴には、左前方下行性冠状動脈、アテローム硬化型冠動脈疾患、高脂血症、心筋虚血、拡張性心筋症、左心室機能障害およびタバコ中毒が含まれている。前に心臓カテーテル法の手術を受けている。家族歴には、アテローム性硬化冠状動脈疾患がある。
KIDNFET02	pINCY	ライブラリは妊娠 23 週目で死産の左心低形成症胎児（白人男子）から採取した腎組織から単離下 RNA を用いて作製した。
LATRTUT02	pINCY	ライブラリは 43 才白人男性の弁輪形成術時に左心房から採取した粘液腫から単離した RNA を用いて作成した。病理は心房性粘液腫を示した。患者の病歴には肺不全、急性心筋梗塞、アテローム硬化型冠動脈疾患、高脂血症および喫煙がある。家族歴には良性高血圧症、急性心筋梗塞、アテローム硬化型冠動脈疾患および II 型糖尿病がある。
LUNGAST01	PSPORT1	ライブラリは、脳外傷で死亡した 17 才白人男子の肺組織から単離された RNA を用いて作製された。患者の病歴には、喘息がある。
LUNGNOT34	pINCY	ライブラリは 12 才の白人男子から採取した肺組織から単離した RNA を用いて作製した。
MENITUT03	pINCY	ライブラリは、35 才の白人女性の脳髄膜病変の切除時に、左前頭葉から採取した脳髄膜腫組織から単離した RNA を用いて作製した。病理は脳の右小脳橋角の良性腫瘍を示した。患者の病歴には、甲状腺機能低下症がある。家族歴には心筋梗塞および乳癌がある。
MUSCNOT01	PBLUESCRIPT	ライブラリは悪性高体温症患者の骨格筋組織から単離した RNA を用いて Stratagene（STR937209）で作製した。

【表２７】

【表２８】

表 6-4

ライブラリ	ベクター	ライブラリの説明
OVARTUT01	PSPORT1	ライブラリは、43 才白人女子の卵管および卵巣摘出術時に採取した卵巣腫瘍組織から単離された RNA を用いて作製された。病理は左の卵巣全体を含むグレード2の粘液性嚢胞腺癌を示した。患者の病歴には僧帽弁障害、肺炎およびウイルス性肝炎がある。家族歴にはアテローム硬化型冠動脈疾患、膵臓性癌、ストレス反応、脳血管疾患、乳癌および子宮癌がある。
PLACFER01	pINCY	ライブラリは胎児性死亡および水頭症で妊娠 16 週目に死亡した白人胎児から採取した胎盤組織から単離した RNA を用いて作製した。患者の病歴には、頭(3回)および肩(1 回)に臍帯が巻きついてたことが含まれる。血清学は抗 CMV にて陽性であった。家族歴には複数の妊娠、生児出産および妊娠中絶がある。
PROSTUT12	pINCY	ライブラリは、根治的前立腺除去手術時に 65 才白人男性から取り除かれた前立腺腫瘍組織から単離された RNA を用いて作製された。病理には腺癌(グリーソングレード 2+2)を示した。腺線維腫性過形成もまた見られた。この患者は前立腺特異抗原(PSA)の上昇も示した。
SCORNOT04	pINCY	ライブラリは、急性肺水腫、急性気管支肺炎、両側性胸膜滲出、心包液貯留、及び悪性リンパ腫(ナチュラルキラー細胞タイプ)で死亡の 32 才、白人男性の頚部脊椎から取り除かれた頚髄の組織から単離された RNA を使って作製された。患者の病歴には、推定サイトメガロウイルス、感染症、肝性巨血および脂肪変性、脾腫大、出血性膀胱炎、甲状腺出血および顔面麻痺がある。手術には、結腸鏡検査、大腸生検、アデノイド扁桃摘出術、および上咽頭内視鏡検査および生検が含まれ、治療は放射線療法が含まれている。
SPLNFET02	pINCY	ライブラリは妊娠 23 週で死亡の白人男子胎児から採取した脾臓組織から単離した RNA を用いて作製された。
SPLNNOT11	pINCY	ライブラリは、14 才アジア人男子の脾臓全摘時に取り除かれた病的な脾臓組織から単離された RNA を用いて作製された。病理は特発性血小板減少性紫斑病と一致する変化を示した。患者にはあざも見られた。患者の使用薬剤には Vincristine がある。
TESTTUT02	pINCY	ライブラリは 31 才の白人男性の一側性睾丸摘出術時に取り除かれたから精巣腫瘍から単離した RNA を用いて作製した。病理は胚性癌腫を示した。
THYMFET03	pINCY	ライブラリは白人男子胎児から取り除かれた胸腺組織から単離した RNA を用いて作製された。
THYRNOT03	pINCY	ライブラリは 28 才白人女性の甲状腺全摘出術時に左甲状腺から取り除かれた甲状腺組織から単離した RNA を用いて作成した。病理は左甲状腺に小結節の腺腫性過形成が見られた。関連腫瘍組織の病理は、顕著な濾胞状腺腫を示しており、左甲状腺に被包性塊が形成されていた。
TLYMNOT05	pINCY	ライブラリは活性化 Th2 細胞から単離された RNA を用いて作製した。これらの細胞は、抗 IL-12 抗体と B7 を形質移入された COS 細胞の存在下で、IL-4 とともに臍帯 CD4T 細胞から区別された。

表 6-5

ライブラリ	ベクター	ライブラリの説明
TLYMUNT01	pINCY	ライブラリは 40—60才の白人成人男性から取り除かれた静止アロジェニックのＴリンパ球組織から単離した RNA を用いて作製した。
UTRSNOT08	pINCY	ライブラリは 35 才の白人女性の掻爬を伴った膣式子宮摘出術時に取り除かれた子宮の組織から単離した RNA を用いて作製した。病理は子宮内膜は分泌段階にあり、直径 1 cm の良性の子宮内膜ポリープがあった。頚部は軽度の慢性子宮頚管炎を示した。家族歴にはアテローム硬化型冠動脈疾患、およびⅡ型糖尿病がある。
UTRSNOT12	pINCY	ライブラリは、掻爬および膣式子宮摘出術を行った白人女性(41 才)から取り除かれた子宮筋層組織から単離した RNA を用いて作製した。子宮内膜は分泌性であり、子宮内膜ポリープの断片が含まれていた。子宮頚管内に良性の頚管内外粘膜が確認された。関連する脂肪組織の病理学検査では、平滑筋腫が見られた。患者の病歴には腹部ヘルニアおよび良性の卵巣腫瘍がある。

【表２９】

表7-1

プログラム	説明	引用文献	パラメータ閾値
ABI FACTURA	核酸配列においてベクター配列を除去して、不定の塩基をマスクするプログラム	Applied Biosystems, Foster City, CA.	
ABI/PARACEL FDF	Fast Data Finderは、アミノ酸または核酸配列の比較、注釈付けに有用である。	Applied Biosystems, Foster City, CA; Paracel Inc., Pasadena, CA.	不一致<50%
ABI AutoAssembler	核酸配列を構築するプログラム。	Applied Biosystems, Foster City, CA.	
BLAST	Basic Local Alignment Search Tool はアミノ酸および核酸配列の配列類似性検索に有用であり、blastp、blastn、 blastx,、tblastnおよびtblastxの５つの機能がある。	Altschul, S.F. 他 (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Altschul, S.F. 他 (1997) (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402.	*ESTs:* 確率値=1.0E-8 以下 完全長配列：確率値1.0E-10 以下
FASTA	問合せ配列と同種の配列群配との類似性を検索するPearson およびLipman アルゴリズム。FASTAには最小5つの機能(fasta、tfasta、fastx, tfastxおよびssearch)がある。	Pearson, W.R.and D.J. Lipman (1988) Proc. Natl. Acad Sci. USA 85:2444-2448; Pearson, W.R. (1990) Methods Enzymol. 183:63-98; Smith, T.F. および M.S. Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2:482-489.	*ESTs:* fasta E 値=1.06E-6 構築された*ESTs*: fasta I同一性=95%以上 一致した長さ=200塩基以上 fastx E 値=1.0E-8 以下 *完全長配列:* fastx スコア=100以上
BLIMPS	配列をBLOCKS、PRINTS、DOMO、PRODOMおよびPFAM データベースの配列と対応させて遺伝子ファミリ、配列相同性および構造的フィンガープリント領域を検索するBLocks IMProved サーチャー。	Henikoff, S. および J.G. Henikoff (1991) Nucleic Acids Res. 19:6565-6572; Henikoff, J.G. およびS. Henikoff (1996) Methods Enzymol. 266:88-105; およびAttwood, T.K. 他 (1997) J. Chem. Inf. Comput. Sci. 37:417-424.	確率値= 1.0E-3以下
HMMER	PFAMのようなタンパク質ファミリコンセンサス配列の隠れマルコフモデル(HMM)に基づいたデータベースに対して問合せ配列を検索するアルゴリズム。	Krogh, A. 他(1994) J. Mol. Biol. 235:1501-1531; Sonnhammer, E.L.L. 他 (1988) Nucleic Acids Res. 26:320-322; Durbin, R. 他 (1998) Our World View, in a Nutshell, Cambridge Univ. Press, pp. 1-350.	*PFAM* ヒット: 確率値 = 1.0E-3 以下 シグナルペプチドヒット：スコア=0以上

表7－2

プログラム	説明	引用文献	パラメータ閾値
ProfileScan	Prositeで定義された配列パターンと一致するタンパク質配列の構造的モチーフおよび配列モチーフを検索するアルゴリズム。	Gribskov, M. 他 (1988) CABIOS 4:61-66; Gribskov, M. 他 (1989) Methods Enzymol. 183:146-159; Bairoch, A. 他 (1997) Nucleic Acids Res. 25:217-221.	標準化された質のスコアおよびその特定のProsite モチーフに対するGCG指定" HIGH" 値 通常、スコア=1.4-2.1.
Phred	高い感度と速率で自動配列決定機のトレースを調べる塩基読出しアルゴリズム。	Ewing, B. et al. (1998) Genome Res. 8:175-185; Ewing, B. and P. Green (1998) Genome Res. 8:186-194.	
Phrap	Smith-Waterman アルゴリズムの効率的なインプリメンテーションに基づくSWATやCrossMatchを含むPhils Revised Assembly プログラムで、配列相同性の検索やDNA配列の構築に有用である。	Smith, T.F. および M.S. Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2:482-488; Smith, T.F. および M.S. Waterman (1981) J. Mol. Biol. 147:195-197; and Green. P., University of Washington, Seattle, WA.	スコア=120以上 一致した長さ=56以上
Consed	Phrap で構築したものの表示、編集用グラフィカルツール。	Gordon, D. 他 (1998) Genome Res. 8:195-202.	
SPScan	タンパク質配列をスキャンして、分泌シグナルペプチドの存在を調べる重み付けマトリックス解析プログラム。	Nielson, H. 他 (1997) Protein Engineering 10:1-6; Claverie, J.M. and S. Audic (1997) CABIOS 12:431-439.	スコア=3.5以上
TMAP	加重マトリックスを用いて蛋白配列での膜貫通セグメントの描写および配向を決定するプログラム。	Persson, B. およびP. Argos (1994) J. Mol. Biol. 237:182-192; Persson, B. およびP. Argos (1996) Protein Sci. 5:363-371.	
TMHMMER	隠れMarkov モデル(HMM) を使って蛋白配列の膜貫通セグメントを描写し、配向を決定するプログラム。	Sonnhammer, E.L. 他 (1998) Proc. Sixth Intl. Conf. on Intelligent Systems for Mol. Biol., Glasgow 他, eds., The Am. Assoc. for Artificial Intelligence Press, Menlo Park, CA, pp. 175-182.	
Motifs	Prositeで定義された配列と一致したパターンのアミノ酸配列を検索するプログラム。	Bairoch, A. 他 (1997) Nucleic Acids Res. 25:217-221; Wisconsin Package Program Manual, 第9版、M51-59頁, Genetics Computer Group, Madison, WI	

【配列表】

<110> INCYTE GENOMICS, INC.
YUE, Henry
TANG, Y. Tom
AU-YOUNG, Janice
LU, Dyung Aina M.
BAUGHN, Mariah R.
HILLMAN, Jennifer L.
AZIMZAI, Yalda
LAL, Preeti
YAO, Monique G.
BANDMAN, Olga
BURFORD, Neil
BATRA, Sajeev
KEARNEY, Liam
POLICKY, Jennifer L.

<120> CYTOSKELETON-ASSOCIATED PROTEINS

<130> PF-0772 PCT

<140> To Be Assigned
<141> Herewith

<150> 60/201,960; 60/202,729; 60/209,705; 60/210,149; 60/213,215
<151> 2000-05-05; 2000-05-08; 2000-06-05; 2000-06-07; 2000-06-21

<160> 68
<170> PERL Program

<210> 1
<211> 622
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1889577CD1

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

```
                200                 205                 210
Gln Gly Arg Tyr Glu Val Ala Val Pro Leu Cys Lys Gln Ala Leu
                215                 220                 225
Glu Asp Leu Glu Lys Thr Ser Gly His Asp His Pro Asp Val Ala
                230                 235                 240
Thr Met Leu Asn Ile Leu Ala Leu Val Tyr Arg Asp Gln Asn Lys
                245                 250                 255
Tyr Lys Glu Ala Ala His Leu Leu Asn Asp Ala Leu Ala Ile Arg
                260                 265                 270
Glu Lys Thr Leu Gly Lys Asp His Pro Ala Val Ala Ala Thr Leu
                275                 280                 285
Asn Asn Leu Ala Val Leu Tyr Gly Lys Arg Gly Lys Tyr Lys Glu
                290                 295                 300
Ala Glu Pro Leu Cys Lys Arg Ala Leu Glu Ile Arg Glu Lys Val
                305                 310                 315
Leu Gly Lys Phe His Pro Asp Val Ala Lys Gln Leu Ser Asn Leu
                320                 325                 330
Ala Leu Leu Cys Gln Asn Gln Gly Lys Ala Glu Glu Val Glu Tyr
                335                 340                 345
Tyr Tyr Arg Arg Ala Leu Glu Ile Tyr Ala Thr Arg Leu Gly Pro
                350                 355                 360
Asp Asp Pro Asn Val Ala Lys Thr Lys Asn Asn Leu Ala Ser Cys
                365                 370                 375
Tyr Leu Lys Gln Gly Lys Tyr Gln Asp Ala Glu Thr Leu Tyr Lys
                380                 385                 390
Glu Ile Leu Thr Arg Ala His Glu Lys Glu Phe Gly Ser Val Asn
                395                 400                 405
Gly Asp Asn Lys Pro Ile Trp Met His Ala Glu Glu Arg Glu Glu
                410                 415                 420
Ser Lys Asp Lys Arg Arg Asp Ser Ala Pro Tyr Gly Glu Tyr Gly
                425                 430                 435
Ser Trp Tyr Lys Ala Cys Lys Val Asp Ser Pro Thr Val Asn Thr
                440                 445                 450
Thr Leu Arg Thr Leu Gly Ala Leu Tyr Arg Arg Gln Gly Lys Leu
                455                 460                 465
Glu Ala Ala His Thr Leu Glu Asp Cys Ala Ser Arg Asn Arg Lys
                470                 475                 480
Gln Gly Leu Asp Pro Ala Ser Gln Thr Lys Val Val Glu Leu Leu
                485                 490                 495
Lys Asp Gly Ser Gly Arg Arg Gly Asp Pro Arg Ser Ser Arg Asp
                500                 505                 510
Met Ala Gly Gly Ala Gly Pro Arg Ser Glu Ser Asp Leu Glu Asp
                515                 520                 525
Val Gly Pro Thr Ala Glu Trp Asn Gly Asp Gly Ser Gly Ser Leu
                530                 535                 540
Arg Arg Ser Gly Ser Phe Gly Lys Leu Arg Asp Ala Leu Arg Arg
                545                 550                 555
Ser Ser Glu Met Leu Val Lys Lys Leu Gln Gly Gly Thr Pro Arg
                560                 565                 570
Glu Pro Pro Asn Pro Arg Met Lys Arg Ala Ser Ser Leu Asn Phe
                575                 580                 585
Leu Asn Lys Ser Val Glu Glu Pro Thr Gln Pro Gly Gly Thr Gly
                590                 595                 600
Leu Ser Asp Ser Arg Thr Leu Ser Ser Ser Ser Met Asp Leu Ser
                605                 610                 615
Arg Arg Ser Ser Leu Val Gly
                620

<210> 2
<211> 190
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2427982CD1
```

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

<210> 3
<211> 331
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2470833CD1

<400> 3
Met Glu Pro Glu Phe Leu Tyr Asp Leu Leu Gln Leu Pro Lys Gly
1 5 10 15
Val Glu Pro Pro Ala Glu Glu Glu Leu Ser Lys Gly Gly Lys Lys
20 25 30
Lys Tyr Leu Pro Pro Thr Ser Arg Lys Asp Pro Lys Phe Glu Glu
35 40 45
Leu Gln Lys Val Leu Met Glu Trp Ile Asn Ala Thr Leu Leu Pro
50 55 60
Glu His Ile Val Val Arg Ser Leu Glu Glu Asp Met Phe Asp Gly
65 70 75
Leu Ile Leu His His Leu Phe Gln Arg Leu Ala Ala Leu Lys Leu
80 85 90
Glu Ala Glu Asp Ile Ala Leu Thr Ala Thr Ser Gln Lys His Lys
95 100 105
Leu Thr Val Val Leu Glu Ala Val Asn Arg Ser Leu Gln Leu Glu
110 115 120
Glu Trp Gln Ala Lys Trp Ser Val Glu Ser Ile Phe Asn Lys Asp
125 130 135
Leu Leu Ser Thr Leu His Leu Leu Val Ala Leu Ala Lys Arg Phe
140 145 150
Gln Pro Asp Leu Ser Leu Pro Thr Asn Val Gln Val Glu Val Ile
155 160 165
Thr Ile Glu Ser Thr Lys Ser Gly Leu Lys Ser Glu Lys Leu Val
170 175 180
Glu Gln Leu Thr Glu Tyr Ser Thr Asp Lys Asp Glu Pro Pro Lys
185 190 195
Asp Val Phe Asp Glu Leu Phe Lys Leu Ala Pro Glu Lys Val Asn
200 205 210
Ala Val Lys Glu Ala Ile Val Asn Phe Val Asn Gln Lys Leu Asp

```
                215                 220                 225
Arg Leu Gly Leu Ser Val Gln Asn Leu Asp Thr Gln Phe Ala Asp
                230                 235                 240
Gly Val Ile Leu Leu Leu Leu Ile Gly Gln Leu Glu Gly Phe Phe
                245                 250                 255
Leu His Leu Lys Glu Phe Tyr Leu Thr Pro Asn Ser Pro Ala Glu
                260                 265                 270
Met Leu His Asn Val Thr Leu Ala Leu Glu Leu Leu Lys Asp Glu
                275                 280                 285
Gly Leu Leu Ser Cys Pro Val Ser Pro Glu Asp Ile Val Asn Lys
                290                 295                 300
Asp Ala Lys Ser Thr Leu Arg Val Leu Tyr Gly Leu Phe Cys Lys
                305                 310                 315
His Thr Gln Lys Ala His Arg Asp Arg Thr Pro His Gly Ala Pro
                320                 325                 330
Asn
```

<210> 4
<211> 239
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2080579CD1

<400> 4

```
Met Met Glu Ile Gln Met Asp Glu Gly Gly Gly Val Val Val Tyr
  1                 5                  10                  15
Gln Asp Asp Tyr Cys Ser Gly Ser Val Met Ser Glu Arg Val Ser
                 20                  25                  30
Gly Leu Ala Gly Ser Ile Tyr Arg Glu Phe Glu Arg Leu Ile His
                 35                  40                  45
Cys Tyr Asp Glu Glu Val Val Lys Glu Leu Met Pro Leu Val Val
                 50                  55                  60
Asn Val Leu Glu Asn Leu Asp Ser Val Leu Ser Glu Asn Gln Glu
                 65                  70                  75
His Glu Val Glu Leu Glu Leu Leu Arg Glu Asp Asn Glu Gln Leu
                 80                  85                  90
Leu Thr Gln Tyr Glu Arg Glu Lys Ala Leu Arg Arg Gln Ala Glu
                 95                 100                 105
Glu Lys Phe Ile Glu Phe Glu Asp Ala Leu Glu Gln Glu Lys Lys
                110                 115                 120
Glu Leu Gln Ile Gln Val Glu His Tyr Glu Phe Gln Thr Arg Gln
                125                 130                 135
Leu Glu Leu Lys Ala Lys Asn Tyr Ala Asp Gln Ile Ser Arg Leu
                140                 145                 150
Glu Glu Arg Glu Ser Glu Met Lys Lys Glu Tyr Asn Ala Leu His
                155                 160                 165
Gln Arg His Thr Glu Met Ile Gln Thr Tyr Val Glu His Ile Glu
                170                 175                 180
Arg Ser Lys Met Gln Gln Val Gly Gly Asn Ser Gln Thr Glu Ser
                185                 190                 195
Ser Leu Pro Gly Arg Arg Tyr Ala Gly Arg Gly Gly Val Glu Val
                200                 205                 210
Arg Gly Ala Arg Arg Gly Gly Gly Thr Gln Asp Ala Ala His Ala
                215                 220                 225
Arg Val Val Val Leu Val Met Ala Arg Ala Leu Gly Ser Gly
                230                 235
```

<210> 5
<211> 488
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2156553CD1

<400> 5

```
Met Asp Ile Asp Lys Asp Leu Glu Ala Pro Leu Tyr Leu Thr Pro
  1               5                  10                  15
Glu Gly Trp Ser Leu Phe Leu Gln Arg Tyr Tyr Gln Val Val His
             20                  25                  30
Glu Gly Ala Glu Leu Arg His Leu Asp Thr Gln Val Gln Arg Cys
             35                  40                  45
Glu Asp Ile Leu Gln Gln Leu Gln Ala Val Val Pro Gln Ile Asp
             50                  55                  60
Met Glu Gly Asp Arg Asn Ile Trp Ile Val Lys Pro Gly Ala Lys
             65                  70                  75
Ser Arg Gly Arg Gly Ile Met Cys Met Asp His Leu Glu Glu Met
             80                  85                  90
Leu Lys Leu Val Asn Gly Asn Pro Val Val Met Lys Asp Gly Lys
             95                 100                 105
Trp Val Val Gln Lys Tyr Ile Glu Arg Pro Leu Leu Ile Phe Gly
            110                 115                 120
Thr Lys Phe Asp Leu Arg Gln Trp Phe Leu Val Thr Asp Trp Asn
            125                 130                 135
Pro Leu Thr Val Trp Phe Tyr Arg Asp Ser Tyr Ile Arg Phe Ser
            140                 145                 150
Thr Gln Pro Phe Ser Leu Lys Asn Leu Asp Asn Ser Val His Leu
            155                 160                 165
Cys Asn Asn Ser Ile Gln Lys His Leu Glu Asn Ser Cys His Arg
            170                 175                 180
His Pro Leu Leu Pro Pro Asp Asn Met Trp Ser Ser Gln Arg Phe
            185                 190                 195
Gln Ala His Leu Gln Glu Met Gly Ala Pro Asn Ala Trp Ser Thr
            200                 205                 210
Ile Ile Val Pro Gly Met Lys Asp Ala Val Ile His Ala Leu Gln
            215                 220                 225
Thr Ser Gln Asp Thr Val Gln Cys Arg Lys Ala Ser Phe Glu Leu
            230                 235                 240
Tyr Gly Ala Asp Phe Val Phe Gly Glu Asp Phe Gln Pro Trp Leu
            245                 250                 255
Ile Glu Ile Asn Ala Ser Pro Thr Met Ala Pro Ser Thr Ala Val
            260                 265                 270
Thr Ala Arg Leu Cys Ala Gly Val Gln Ala Asp Thr Leu Arg Val
            275                 280                 285
Val Ile Asp Arg Met Leu Asp Arg Asn Cys Asp Thr Gly Ala Phe
            290                 295                 300
Glu Leu Ile Tyr Lys Gln Pro Ala Val Glu Val Pro Gln Tyr Val
            305                 310                 315
Gly Ile Arg Leu Leu Val Glu Gly Phe Thr Ile Lys Lys Pro Met
            320                 325                 330
Ala Met Cys His Arg Arg Met Gly Val Arg Pro Ala Val Pro Leu
            335                 340                 345
Leu Thr Gln Arg Gly Ser Gly Glu Gly Lys Asp Ser Gly Ile Pro
            350                 355                 360
Thr His Arg Ser Ala Ser Arg Lys Gly Thr Gly Ala Arg Ser Leu
            365                 370                 375
Gly His Ser Glu Lys Pro Val Ser Thr Ala Thr Thr Ser Ala Pro
            380                 385                 390
Gly Lys Gly Lys Lys Gly Lys Ala Lys Arg Ala Thr Ala Leu Val
            395                 400                 405
Cys Pro Asn Leu Trp Glu Trp Asp Ala Pro Ser Thr Arg Met Gly
            410                 415                 420
Cys Ile Phe Thr Met Thr Phe Ser Ser Gly Asp Arg Gln Pro His
            425                 430                 435
His Leu Asn Arg Leu Pro Leu Ser Pro Lys Asn Pro Gln Ala Leu
            440                 445                 450
Gly Lys Thr Ile Pro Pro Lys His Pro Ser Val Pro Arg Arg Phe
            455                 460                 465
Ile Pro Ala Leu Gln Ala Pro Pro Asn His Leu Asp Gln Pro Pro
```

```
                470                 475                 480
His Gln Arg Ala Thr Ser Ser Lys
                485

<210> 6
<211> 1190
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2182855CD1

<400> 6
Met Pro Arg Gly Val Phe Gln Gln Leu Ser Asn Leu Val Leu Gln
  1               5                  10                  15
Glu Leu Asn Ala Asn Leu Ser Asn Leu Thr Ser Ala Phe Glu Lys
             20                  25                  30
Ala Thr Ala Glu Lys Ile Lys Cys Gln Gln Glu Ala Asp Ala Thr
             35                  40                  45
Asn Arg Val Ile Leu Leu Ala Asn Arg Leu Val Gly Gly Leu Ala
             50                  55                  60
Ser Glu Asn Ile Arg Trp Ala Glu Ser Val Glu Asn Phe Arg Ser
             65                  70                  75
Gln Gly Val Thr Leu Cys Gly Asp Val Leu Leu Ile Ser Ala Phe
             80                  85                  90
Val Ser Tyr Val Gly Tyr Phe Thr Lys Lys Tyr Arg Asn Glu Leu
             95                 100                 105
Met Glu Lys Phe Trp Ile Pro Tyr Ile His Asn Leu Lys Val Pro
            110                 115                 120
Ile Pro Ile Thr Asn Gly Leu Asp Pro Leu Ser Leu Leu Thr Asp
            125                 130                 135
Asp Ala Asp Val Ala Thr Trp Asn Asn Gln Gly Leu Pro Ser Asp
            140                 145                 150
Arg Met Ser Thr Glu Asn Ala Thr Ile Leu Gly Asn Thr Glu Arg
            155                 160                 165
Trp Pro Leu Ile Val Asp Ala Gln Leu Gln Gly Ile Lys Trp Ile
            170                 175                 180
Lys Asn Lys Tyr Arg Ser Glu Leu Lys Ala Ile Arg Leu Gly Gln
            185                 190                 195
Lys Ser Tyr Leu Asp Val Ile Glu Gln Ala Ile Ser Glu Gly Asp
            200                 205                 210
Thr Leu Leu Ile Glu Asn Ile Gly Glu Thr Val Asp Pro Val Leu
            215                 220                 225
Asp Pro Leu Leu Gly Arg Asn Thr Ile Lys Lys Gly Lys Tyr Ile
            230                 235                 240
Lys Ile Gly Asp Lys Glu Val Glu Tyr His Pro Lys Phe Arg Leu
            245                 250                 255
Ile Leu His Thr Lys Tyr Phe Asn Pro His Tyr Lys Pro Glu Met
            260                 265                 270
Gln Ala Gln Cys Thr Leu Ile Asn Phe Leu Val Thr Arg Asp Gly
            275                 280                 285
Leu Glu Asp Gln Leu Leu Ala Ala Val Val Ala Lys Glu Arg Pro
            290                 295                 300
Asp Leu Glu Gln Leu Lys Ala Asn Leu Thr Lys Ser Gln Asn Glu
            305                 310                 315
Phe Lys Ile Val Leu Lys Glu Leu Glu Asp Ser Leu Leu Ala Arg
            320                 325                 330
Leu Ser Ala Ala Ser Gly Asn Phe Leu Gly Asp Thr Ala Leu Val
            335                 340                 345
Glu Asn Leu Glu Thr Thr Lys His Thr Ala Ser Glu Ile Glu Glu
            350                 355                 360
Lys Val Val Glu Ala Lys Ile Thr Glu Val Lys Ile Asn Glu Ala
            365                 370                 375
Arg Glu Asn Tyr Arg Pro Ala Ala Glu Arg Ala Ser Leu Leu Tyr
            380                 385                 390
Phe Ile Leu Asn Asp Leu Asn Lys Ile Asn Pro Val Tyr Gln Phe
```

```
                395                 400                 405
Ser Leu Lys Ala Phe Asn Val Val Phe Glu Lys Ala Ile Gln Arg
                410                 415                 420
Thr Thr Pro Ala Asn Glu Val Lys Gln Arg Val Ile Asn Leu Thr
                425                 430                 435
Asp Glu Ile Thr Tyr Ser Val Tyr Met Tyr Thr Ala Arg Gly Leu
                440                 445                 450
Phe Glu Arg Asp Lys Leu Ile Phe Leu Ala Gln Val Thr Phe Gln
                455                 460                 465
Val Leu Ser Met Lys Lys Glu Leu Asn Pro Val Glu Leu Asp Phe
                470                 475                 480
Leu Leu Arg Phe Pro Phe Lys Ala Gly Val Val Ser Pro Val Asp
                485                 490                 495
Phe Leu Gln His Gln Gly Trp Gly Gly Ile Lys Ala Leu Ser Glu
                500                 505                 510
Met Asp Glu Phe Lys Asn Leu Asp Ser Asp Ile Glu Gly Ser Ala
                515                 520                 525
Lys Arg Trp Lys Lys Leu Val Glu Ser Glu Ala Pro Glu Lys Glu
                530                 535                 540
Ile Phe Pro Lys Glu Trp Lys Asn Lys Thr Ala Leu Gln Lys Leu
                545                 550                 555
Cys Met Val Arg Cys Leu Arg Pro Asp Arg Met Thr Tyr Ala Ile
                560                 565                 570
Lys Asn Phe Val Glu Glu Lys Met Gly Ser Lys Phe Val Glu Gly
                575                 580                 585
Arg Ser Val Glu Phe Ser Lys Ser Tyr Glu Glu Ser Ser Pro Ser
                590                 595                 600
Thr Ser Ile Phe Phe Ile Leu Ser Pro Gly Val Asp Pro Leu Lys
                605                 610                 615
Asp Val Glu Ala Leu Gly Lys Lys Leu Gly Phe Thr Ile Asp Asn
                620                 625                 630
Gly Lys Leu His Asn Val Ser Leu Gly Gln Gly Gln Glu Val Val
                635                 640                 645
Ala Glu Asn Ala Leu Asp Val Ala Ala Glu Lys Gly His Trp Val
                650                 655                 660
Ile Leu Gln Asn Ile His Leu Val Ala Arg Trp Leu Gly Thr Leu
                665                 670                 675
Asp Lys Lys Leu Glu Arg Tyr Ser Thr Gly Ser His Glu Asp Tyr
                680                 685                 690
Arg Val Phe Ile Ser Ala Glu Pro Ala Pro Ser Pro Glu Thr His
                695                 700                 705
Ile Ile Pro Gln Gly Ile Leu Glu Asn Ala Ile Lys Ile Thr Asn
                710                 715                 720
Glu Pro Pro Thr Gly Met Tyr Ala Asn Leu His Lys Ala Leu Asp
                725                 730                 735
Leu Phe Thr Gln Asp Thr Leu Glu Met Cys Thr Lys Glu Met Glu
                740                 745                 750
Phe Lys Cys Met Leu Phe Ala Leu Cys Tyr Phe His Ala Val Val
                755                 760                 765
Ala Glu Arg Arg Lys Phe Gly Ala Gln Gly Trp Asn Arg Ser Tyr
                770                 775                 780
Pro Phe Asn Asn Gly Asp Leu Thr Ile Ser Ile Asn Val Leu Tyr
                785                 790                 795
Asn Tyr Leu Glu Ala Asn Pro Lys Val Pro Trp Asp Asp Leu Arg
                800                 805                 810
Tyr Leu Phe Gly Glu Ile Met Tyr Gly Gly His Ile Thr Asp Asp
                815                 820                 825
Trp Asp Arg Arg Leu Cys Arg Thr Tyr Leu Ala Glu Tyr Ile Arg
                830                 835                 840
Thr Glu Met Leu Glu Gly Asp Val Leu Leu Ala Pro Gly Phe Gln
                845                 850                 855
Ile Pro Pro Asn Leu Asp Tyr Lys Gly Tyr His Glu Tyr Ile Asp
                860                 865                 870
Glu Asn Leu Pro Pro Glu Ser Pro Tyr Leu Tyr Gly Leu His Pro
                875                 880                 885
Asn Ala Glu Ile Gly Phe Leu Thr Val Thr Ser Glu Lys Leu Phe
                890                 895                 900
```

```
Arg Thr Val Leu Glu Met Gln Pro Lys Glu Thr Asp Ser Gly Ala
                905                 910                 915
Gly Thr Gly Val Ser Arg Glu Glu Lys Val Lys Ala Val Leu Asp
                920                 925                 930
Asp Ile Leu Glu Lys Ile Pro Glu Thr Phe Asn Met Ala Glu Ile
                935                 940                 945
Met Ala Lys Ala Ala Glu Lys Thr Pro Tyr Val Val Val Ala Phe
                950                 955                 960
Gln Glu Cys Glu Arg Met Asn Ile Leu Thr Asn Glu Met Arg Arg
                965                 970                 975
Ser Leu Lys Glu Leu Asn Leu Gly Leu Lys Gly Glu Leu Thr Ile
                980                 985                 990
Thr Thr Asp Val Glu Asp Leu Ser Thr Ala Leu Phe Tyr Asp Thr
                995                1000                1005
Val Pro Asp Thr Trp Val Ala Arg Ala Tyr Pro Ser Met Met Gly
               1010                1015                1020
Leu Ala Ala Trp Tyr Ala Asp Leu Leu Leu Arg Ile Arg Glu Leu
               1025                1030                1035
Glu Ala Trp Thr Thr Asp Phe Ala Leu Pro Thr Thr Val Trp Leu
               1040                1045                1050
Ala Gly Phe Phe Asn Pro Gln Ser Phe Leu Thr Ala Ile Met Gln
               1055                1060                1065
Ser Met Ala Arg Lys Asn Glu Trp Pro Leu Asp Lys Met Cys Leu
               1070                1075                1080
Ser Val Glu Val Thr Lys Lys Asn Arg Glu Asp Met Thr Ala Pro
               1085                1090                1095
Pro Arg Glu Gly Ser Tyr Val Tyr Gly Leu Phe Met Glu Gly Ala
               1100                1105                1110
Arg Trp Asp Thr Gln Thr Gly Val Ile Ala Glu Ala Arg Leu Lys
               1115                1120                1125
Glu Leu Thr Pro Ala Met Pro Val Ile Phe Ile Lys Ala Ile Pro
               1130                1135                1140
Val Asp Arg Met Glu Thr Lys Asn Ile Tyr Glu Cys Pro Val Tyr
               1145                1150                1155
Lys Thr Arg Ile Arg Gly Pro Thr Tyr Val Trp Thr Phe Asn Leu
               1160                1165                1170
Lys Thr Lys Glu Lys Ala Ala Lys Trp Ile Leu Ala Ala Val Ala
               1175                1180                1185
Leu Leu Leu Gln Val
               1190

<210> 7
<211> 270
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2242106CD1

<400> 7
Met Leu Leu Thr Gln Val Val Trp Leu Pro Glu Pro Gly His Ser
  1                 5                  10                  15
His Arg Phe Gln Val Leu Ser Val Ala Thr Asp Gly Lys Val Leu
                 20                  25                  30
Leu Trp Gln Gly Ile Gly Val Gly Gln Leu Gln Leu Thr Glu Gly
                 35                  40                  45
Phe Ala Leu Val Met Gln Gln Leu Pro Arg Ser Thr Lys Leu Lys
                 50                  55                  60
Lys His Pro Arg Gly Glu Thr Glu Val Gly Ala Thr Ala Val Ala
                 65                  70                  75
Phe Ser Ser Phe Asp Pro Arg Leu Phe Ile Leu Gly Thr Glu Gly
                 80                  85                  90
Gly Phe Pro Leu Lys Cys Ser Leu Ala Ala Gly Glu Ala Ala Leu
                 95                 100                 105
Thr Arg Met Pro Ser Ser Val Pro Leu Arg Ala Pro Ala Gln Phe
                110                 115                 120
```

```
Thr Phe Ser Pro His Gly Gly Pro Ile Tyr Ser Val Ser Cys Ser
                125                 130                 135
Pro Phe His Arg Asn Leu Phe Leu Ser Ala Gly Thr Asp Gly His
                140                 145                 150
Val His Leu Tyr Ser Met Leu Gln Ala Pro Pro Leu Thr Ser Leu
                155                 160                 165
Gln Leu Ser Leu Lys Tyr Leu Phe Ala Val Arg Trp Ser Pro Val
                170                 175                 180
Arg Pro Leu Val Phe Ala Ala Ala Ser Gly Lys Gly Asp Val Gln
                185                 190                 195
Leu Phe Asp Leu Gln Lys Ser Ser Gln Lys Pro Thr Val Leu Ile
                200                 205                 210
Lys Gln Thr Gln Asp Glu Ser Pro Val Tyr Cys Leu Glu Phe Asn
                215                 220                 225
Ser Gln Gln Thr Gln Leu Leu Ala Ala Gly Asp Ala Gln Gly Thr
                230                 235                 240
Val Lys Val Trp Gln Leu Ser Thr Glu Phe Thr Glu Gln Gly Pro
                245                 250                 255
Arg Glu Ala Glu Asp Leu Asp Cys Leu Ala Ala Glu Val Ala Ala
                260                 265                 270


<210> 8
<211> 647
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2726877CD1

<400> 8
Met Asp Leu Leu Lys Asn Pro Lys Ile Ala Asp Tyr Leu Thr Arg
  1                 5                  10                  15
Tyr Glu His Phe Ser Ser Cys Leu His Gln Val Leu Gly Leu Leu
                 20                  25                  30
Asn Gly Lys Asp Pro Asp Ser Ser Ser Lys Val Leu Glu Leu Leu
                 35                  40                  45
Leu Ala Phe Cys Ser Val Thr Gln Leu Arg His Met Leu Thr Gln
                 50                  55                  60
Met Met Phe Glu Gln Ser Pro Pro Gly Ser Ala Thr Leu Gly Ser
                 65                  70                  75
His Thr Lys Cys Leu Glu Pro Thr Val Ala Leu Leu Arg Trp Leu
                 80                  85                  90
Ser Gln Pro Leu Asp Gly Ser Glu Asn Cys Ser Val Leu Ala Leu
                 95                 100                 105
Glu Leu Phe Lys Glu Ile Phe Glu Asp Val Ile Asp Ala Ala Asn
                110                 115                 120
Cys Ser Ser Ala Asp Arg Phe Val Thr Leu Leu Leu Pro Thr Ile
                125                 130                 135
Leu Asp Gln Leu Gln Phe Thr Glu Gln Asn Leu Asp Glu Ala Leu
                140                 145                 150
Thr Arg Gln Lys Cys Glu Arg Ile Ala Lys Ala Phe Glu Val Leu
                155                 160                 165
Leu Thr Leu Cys Gly Asp Asp Thr Leu Lys Met His Ile Ala Lys
                170                 175                 180
Ile Leu Thr Thr Val Lys Cys Thr Thr Leu Ile Glu Gln Gln Phe
                185                 190                 195
Thr Tyr Gly Lys Ile Asp Leu Gly Phe Gly Thr Lys Val Ala Asp
                200                 205                 210
Ser Glu Leu Cys Lys Leu Ala Ala Asp Val Ile Leu Lys Thr Leu
                215                 220                 225
Asp Leu Ile Asn Lys Leu Lys Pro Leu Val Pro Gly Met Glu Val
                230                 235                 240
Ser Phe Tyr Lys Ile Leu Gln Asp Pro Arg Leu Ile Thr Pro Leu
                245                 250                 255
Ala Phe Ala Leu Thr Ser Asp Asn Arg Glu Gln Val Gln Ser Gly
```

```
                260                 265                 270
Leu Arg Ile Leu Leu Glu Ala Ala Pro Leu Pro Asp Phe Pro Ala
                275                 280                 285
Leu Val Leu Gly Glu Ser Ile Ala Ala Asn Asn Ala Tyr Arg Gln
                290                 295                 300
Gln Glu Thr Glu His Ile Pro Arg Lys Met Pro Trp Gln Ser Ser
                305                 310                 315
Asn His Ser Phe Pro Thr Ser Ile Lys Cys Leu Thr Pro His Leu
                320                 325                 330
Lys Asp Gly Val Pro Gly Leu Asn Ile Glu Glu Leu Ile Glu Lys
                335                 340                 345
Leu Gln Ser Gly Met Val Val Lys Asp Gln Ile Cys Asp Val Arg
                350                 355                 360
Ile Ser Asp Ile Met Asp Val Tyr Glu Met Lys Leu Ser Thr Leu
                365                 370                 375
Ala Ser Lys Glu Ser Arg Leu Gln Asp Leu Leu Glu Thr Lys Ala
                380                 385                 390
Leu Ala Leu Ala Gln Ala Asp Arg Leu Ile Ala Gln His Arg Cys
                395                 400                 405
Gln Arg Thr Gln Ala Glu Thr Glu Ala Arg Thr Leu Ala Ser Met
                410                 415                 420
Leu Arg Glu Val Glu Arg Lys Asn Glu Glu Leu Ser Val Leu Leu
                425                 430                 435
Lys Ala Gln Gln Val Glu Ser Glu Arg Ala Gln Ser Asp Ile Glu
                440                 445                 450
His Leu Phe Gln His Asn Arg Lys Leu Glu Ser Val Ala Glu Glu
                455                 460                 465
His Glu Ile Leu Thr Lys Ser Tyr Met Glu Leu Leu Gln Arg Asn
                470                 475                 480
Glu Ser Thr Glu Lys Lys Asn Lys Asp Leu Gln Ile Thr Cys Asp
                485                 490                 495
Ser Leu Asn Lys Gln Ile Glu Thr Val Lys Lys Leu Asn Glu Ser
                500                 505                 510
Leu Lys Glu Gln Asn Glu Lys Ser Ile Ala Gln Leu Ile Glu Lys
                515                 520                 525
Glu Glu Gln Arg Lys Glu Val Gln Asn Gln Leu Val Asp Arg Glu
                530                 535                 540
His Lys Leu Ala Asn Leu His Gln Lys Thr Lys Val Gln Glu Glu
                545                 550                 555
Lys Ile Lys Thr Leu Gln Lys Glu Arg Glu Asp Lys Glu Glu Thr
                560                 565                 570
Ile Asp Ile Leu Arg Lys Glu Leu Ser Arg Thr Glu Gln Ile Arg
                575                 580                 585
Lys Glu Leu Ser Ile Lys Ala Ser Ser Leu Glu Val Gln Lys Ala
                590                 595                 600
Gln Leu Glu Gly Arg Leu Glu Glu Lys Glu Ser Leu Val Lys Leu
                605                 610                 615
Gln Gln Glu Glu Leu Asn Lys His Ser His Met Ile Ala Met Ile
                620                 625                 630
His Ser Leu Ser Gly Gly Lys Ile Asn Pro Glu Thr Val Asn Leu
                635                 640                 645
Ser Ile
```

<210> 9
<211> 1086
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2738233CD1

<400> 9

```
Met Arg Cys Lys Glu Leu Glu Asn Ala Val Gly Ser Trp Thr Asp
  1               5                  10                  15
Asp Leu Thr Gln Leu Ser Leu Leu Lys Asp Thr Leu Ser Ala Tyr
```

```
                  20                  25                  30
Ile Ser Ala Asp Asp Ile Ser Ile Leu Asn Glu Arg Val Glu Leu
                  35                  40                  45
Leu Gln Arg Gln Trp Glu Glu Leu Cys His Gln Leu Ser Leu Arg
                  50                  55                  60
Arg Gln Gln Ile Gly Glu Arg Leu Asn Glu Trp Ala Val Phe Ser
                  65                  70                  75
Glu Lys Asn Lys Glu Leu Cys Glu Trp Leu Thr Gln Met Glu Ser
                  80                  85                  90
Lys Val Ser Gln Asn Gly Asp Ile Leu Ile Glu Glu Met Ile Glu
                  95                 100                 105
Lys Leu Lys Lys Asp Tyr Gln Glu Glu Ile Ala Ile Ala Gln Glu
                 110                 115                 120
Asn Lys Ile Gln Leu Gln Gln Met Gly Glu Arg Leu Ala Lys Ala
                 125                 130                 135
Ser His Glu Ser Lys Ala Ser Glu Ile Glu Tyr Lys Leu Gly Lys
                 140                 145                 150
Val Asn Asp Arg Trp Gln His Leu Leu Asp Leu Ile Ala Ala Arg
                 155                 160                 165
Val Lys Lys Leu Lys Glu Thr Leu Val Ala Val Gln Gln Leu Asp
                 170                 175                 180
Lys Asn Met Ser Ser Leu Arg Thr Trp Leu Ala His Ile Glu Ser
                 185                 190                 195
Glu Leu Ala Lys Pro Ile Val Tyr Gly Ser Cys Asn Ser Glu Glu
                 200                 205                 210
Ile Gln Arg Lys Leu Asn Glu Gln Gln Glu Leu Gln Arg Asp Ile
                 215                 220                 225
Glu Lys His Ser Thr Gly Val Ala Ser Val Leu Asn Leu Cys Glu
                 230                 235                 240
Val Leu Leu His Asp Cys Asp Ala Cys Ala Thr Asp Ala Glu Cys
                 245                 250                 255
Asp Ser Ile Gln Gln Ala Thr Arg Asn Leu Asp Arg Arg Trp Arg
                 260                 265                 270
Asn Ile Cys Ala Met Ser Met Glu Arg Arg Leu Lys Ile Glu Glu
                 275                 280                 285
Thr Trp Arg Leu Trp Gln Lys Phe Leu Asp Asp Tyr Ser Arg Phe
                 290                 295                 300
Glu Asp Trp Leu Lys Ser Ser Glu Arg Thr Ala Ala Phe Pro Ser
                 305                 310                 315
Ser Ser Gly Val Ile Tyr Thr Val Ala Lys Glu Glu Leu Lys Lys
                 320                 325                 330
Phe Glu Ala Phe Gln Arg Gln Val His Glu Cys Leu Thr Gln Leu
                 335                 340                 345
Glu Leu Ile Asn Lys Gln Tyr Arg Arg Leu Ala Arg Glu Asn Arg
                 350                 355                 360
Thr Asp Ser Ala Cys Ser Leu Lys Gln Met Val His Glu Gly Asn
                 365                 370                 375
Gln Arg Trp Asp Asn Leu Gln Lys Arg Val Thr Ser Ile Leu Arg
                 380                 385                 390
Arg Leu Lys His Phe Ile Gly Gln Arg Glu Glu Phe Glu Thr Ala
                 395                 400                 405
Arg Asp Ser Ile Leu Val Trp Leu Thr Glu Met Asp Leu Gln Leu
                 410                 415                 420
Thr Asn Ile Glu His Phe Ser Glu Cys Asp Val Gln Ala Lys Ile
                 425                 430                 435
Lys Gln Leu Lys Ala Phe Gln Gln Glu Ile Ser Leu Asn His Asn
                 440                 445                 450
Lys Ile Glu Gln Ile Ile Ala Gln Gly Glu Gln Leu Ile Glu Lys
                 455                 460                 465
Ser Glu Pro Leu Asp Ala Ala Ile Ile Glu Glu Glu Leu Asp Glu
                 470                 475                 480
Leu Arg Arg Tyr Cys Gln Glu Val Phe Gly Arg Val Glu Arg Tyr
                 485                 490                 495
His Lys Lys Leu Ile Arg Leu Pro Leu Pro Asp Asp Glu His Asp
                 500                 505                 510
Leu Ser Asp Arg Glu Leu Glu Leu Glu Asp Ser Ala Ala Leu Ser
                 515                 520                 525
```

```
Asp Leu His Trp His Asp Arg Ser Ala Asp Ser Leu Leu Ser Pro
                530                 535                 540
Gln Pro Ser Ser Asn Leu Ser Leu Ser Leu Ala Gln Pro Leu Arg
                545                 550                 555
Ser Glu Arg Ser Gly Arg Asp Thr Pro Ala Ser Val Asp Ser Ile
                560                 565                 570
Pro Leu Glu Trp Asp His Asp Tyr Asp Leu Ser Arg Asp Leu Glu
                575                 580                 585
Ser Ala Met Ser Arg Ala Leu Pro Ser Glu Asp Glu Glu Gly Gln
                590                 595                 600
Asp Asp Lys Asp Phe Tyr Leu Arg Gly Ala Val Gly Leu Ser Gly
                605                 610                 615
Asp His Ser Ala Leu Glu Ser Gln Ile Arg Gln Leu Gly Lys Ala
                620                 625                 630
Leu Asp Asp Ser Arg Phe Gln Ile Gln Gln Thr Glu Asn Ile Ile
                635                 640                 645
Arg Ser Lys Thr Pro Thr Gly Pro Glu Leu Asp Thr Ser Tyr Lys
                650                 655                 660
Gly Tyr Met Lys Leu Leu Gly Glu Cys Ser Ser Ser Ile Asp Ser
                665                 670                 675
Val Lys Arg Leu Glu His Lys Leu Lys Glu Glu Glu Glu Ser Leu
                680                 685                 690
Pro Gly Phe Val Asn Leu His Ser Thr Glu Thr Gln Thr Ala Gly
                695                 700                 705
Val Ile Asp Arg Trp Glu Leu Leu Gln Ala Gln Ala Leu Ser Lys
                710                 715                 720
Glu Leu Arg Met Lys Gln Asn Leu Gln Lys Trp Gln Gln Phe Asn
                725                 730                 735
Ser Asp Leu Asn Ser Ile Trp Ala Trp Leu Gly Asp Thr Glu Glu
                740                 745                 750
Glu Leu Glu Gln Leu Gln Arg Leu Glu Leu Ser Thr Asp Ile Gln
                755                 760                 765
Thr Ile Glu Leu Gln Ile Lys Lys Leu Lys Glu Leu Gln Lys Ala
                770                 775                 780
Val Asp His Arg Lys Ala Ile Ile Leu Ser Ile Asn Leu Cys Ser
                785                 790                 795
Pro Glu Phe Thr Gln Ala Asp Ser Lys Glu Ser Arg Asp Leu Gln
                800                 805                 810
Asp Arg Leu Ser Gln Met Asn Gly Arg Trp Asp Arg Val Cys Ser
                815                 820                 825
Leu Leu Glu Glu Trp Arg Gly Leu Leu Gln Asp Ala Leu Met Gln
                830                 835                 840
Cys Gln Gly Phe His Glu Met Ser His Gly Leu Leu Leu Met Leu
                845                 850                 855
Glu Asn Ile Asp Arg Arg Lys Asn Glu Ile Val Pro Ile Asp Ser
                860                 865                 870
Asn Leu Asp Ala Glu Ile Leu Gln Asp His His Lys Gln Leu Met
                875                 880                 885
Gln Ile Lys His Glu Leu Leu Glu Ser Gln Leu Arg Val Ala Ser
                890                 895                 900
Leu Gln Asp Met Ser Cys Gln Leu Leu Val Asn Ala Glu Gly Thr
                905                 910                 915
Asp Cys Leu Glu Ala Lys Glu Lys Val His Val Ile Gly Asn Arg
                920                 925                 930
Leu Lys Leu Leu Leu Lys Glu Val Ser Arg His Ile Lys Glu Leu
                935                 940                 945
Glu Lys Leu Leu Asp Val Ser Ser Ser Gln Gln Asp Leu Ser Ser
                950                 955                 960
Trp Ser Ser Ala Asp Glu Leu Asp Thr Ser Gly Ser Val Ser Pro
                965                 970                 975
Thr Ser Gly Arg Ser Thr Pro Asn Arg Gln Lys Thr Pro Arg Gly
                980                 985                 990
Lys Cys Ser Leu Ser Gln Pro Gly Pro Ser Val Ser Ser Pro His
                995                1000                1005
Ser Arg Ser Thr Lys Gly Gly Ser Asp Ser Ser Leu Ser Glu Pro
               1010                1015                1020
Gly Pro Gly Arg Ser Gly Arg Gly Phe Leu Phe Arg Val Leu Arg
```

```
                1025                1030                1035
Ala Ala Leu Pro Leu Gln Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ile Gly Leu
                1040                1045                1050
Ala Cys Leu Val Pro Met Ser Glu Glu Asp Tyr Ser Cys Ala Leu
                1055                1060                1065
Ser Asn Asn Phe Ala Arg Ser Phe His Pro Met Leu Arg Tyr Thr
                1070                1075                1080
Asn Gly Pro Pro Pro Leu
                1085

<210> 10
<211> 396
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1833116CD1

<400> 10
Met Thr Thr Leu Val Leu Asp Asn Gly Ala Tyr Asn Ala Lys Ile
  1                 5                  10                  15
Gly Tyr Ser His Glu Asn Val Ser Val Ile Pro Asn Cys Gln Phe
                 20                  25                  30
Arg Ser Lys Thr Ala Arg Leu Lys Thr Phe Thr Ala Asn Gln Ile
                 35                  40                  45
Asp Glu Ile Lys Asp Pro Ser Gly Leu Phe Tyr Ile Leu Pro Phe
                 50                  55                  60
Gln Lys Gly Tyr Leu Val Asn Trp Asp Val Gln Arg Gln Val Trp
                 65                  70                  75
Asp Tyr Leu Phe Gly Lys Glu Met Tyr Gln Val Asp Phe Leu Asp
                 80                  85                  90
Thr Asn Ile Ile Ile Thr Glu Pro Tyr Phe Asn Phe Thr Ser Ile
                 95                 100                 105
Gln Glu Ser Met Asn Glu Ile Leu Phe Glu Glu Tyr Gln Phe Gln
                110                 115                 120
Ala Val Leu Arg Val Asn Ala Gly Ala Leu Ser Ala His Arg Tyr
                125                 130                 135
Phe Arg Asp Asn Pro Ser Glu Leu Cys Cys Ile Ile Val Asp Ser
                140                 145                 150
Gly Tyr Ser Phe Thr His Ile Val Pro Tyr Cys Arg Ser Lys Lys
                155                 160                 165
Lys Lys Glu Ala Ile Ile Arg Ile Asn Val Gly Gly Lys Leu Leu
                170                 175                 180
Thr Asn His Leu Lys Glu Ile Ile Ser Tyr Arg Gln Leu His Val
                185                 190                 195
Met Asp Glu Thr His Val Ile Asn Gln Val Lys Glu Asp Val Cys
                200                 205                 210
Tyr Val Ser Gln Asp Phe Tyr Arg Asp Met Asp Ile Ala Lys Leu
                215                 220                 225
Lys Gly Glu Glu Asn Thr Val Met Ile Asp Tyr Val Leu Pro Asp
                230                 235                 240
Phe Ser Thr Ile Lys Lys Gly Phe Cys Lys Pro Arg Glu Glu Met
                245                 250                 255
Val Leu Ser Gly Lys Tyr Lys Ser Gly Glu Gln Ile Leu Arg Leu
                260                 265                 270
Ala Asn Glu Arg Phe Ala Val Pro Glu Ile Leu Phe Asn Pro Ser
                275                 280                 285
Asp Ile Gly Ile Gln Glu Met Gly Ile Pro Glu Ala Ile Val Tyr
                290                 295                 300
Ser Ile Gln Asn Leu Pro Glu Glu Met Gln Pro His Phe Phe Lys
                305                 310                 315
Asn Ile Val Leu Thr Gly Gly Asn Ser Leu Phe Pro Gly Phe Arg
                320                 325                 330
Asp Arg Val Tyr Ser Glu Val Arg Cys Leu Thr Pro Thr Asp Tyr
                335                 340                 345
Asp Val Ser Val Val Leu Pro Glu Asn Pro Ile Thr Tyr Ala Trp
```

```
                350                 355                 360
Glu Gly Gly Lys Leu Ile Ser Glu Asn Asp Asp Phe Glu Asp Met
                365                 370                 375
Val Val Thr Arg Glu Asp Tyr Glu Glu Asn Gly His Ser Val Cys
                380                 385                 390
Glu Glu Lys Phe Asp Ile
                395

<210> 11
<211> 304
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 001799CD1

<400> 11
Met Ala Ser Glu Thr His Asn Val Lys Lys Arg Asn Phe Cys Asn
  1               5                  10                  15
Lys Ile Glu Asp His Phe Ile Asp Leu Pro Arg Lys Lys Ile Ser
                20                  25                  30
Asn Phe Thr Asn Lys Asn Met Lys Glu Val Lys Lys Ser Pro Lys
                35                  40                  45
Gln Leu Ala Ala Tyr Ile Asn Arg Thr Val Gly Gln Thr Val Lys
                50                  55                  60
Ser Pro Asp Lys Leu Arg Lys Val Ile Tyr Arg Arg Lys Lys Val
                65                  70                  75
His His Pro Phe Pro Asn Pro Cys Tyr Arg Lys Lys Gln Ser Pro
                80                  85                  90
Gly Ser Gly Gly Cys Asp Met Ala Asn Lys Glu Asn Glu Leu Ala
                95                 100                 105
Cys Ala Gly His Leu Pro Glu Lys Leu His His Asp Ser Arg Thr
               110                 115                 120
Tyr Leu Val Asn Ser Ser Asp Ser Gly Ser Ser Gln Thr Glu Ser
               125                 130                 135
Pro Ser Ser Lys Tyr Ser Gly Phe Phe Ser Glu Val Ser Gln Asp
               140                 145                 150
His Glu Thr Met Ala Gln Val Leu Phe Ser Arg Asn Met Arg Leu
               155                 160                 165
Asn Val Ala Leu Thr Phe Trp Arg Lys Arg Ser Ile Ser Glu Leu
               170                 175                 180
Val Ala Tyr Leu Leu Arg Ile Glu Asp Leu Gly Val Val Val Asp
               185                 190                 195
Cys Leu Pro Val Leu Thr Asn Cys Leu Gln Glu Glu Lys Gln Tyr
               200                 205                 210
Ile Ser Leu Gly Cys Cys Val Asp Leu Leu Pro Leu Val Lys Ser
               215                 220                 225
Leu Leu Lys Ser Lys Phe Glu Glu Tyr Val Ile Val Gly Leu Asn
               230                 235                 240
Trp Leu Gln Ala Val Ile Lys Arg Trp Trp Ser Glu Leu Ser Ser
               245                 250                 255
Lys Thr Glu Ile Ile Asn Asp Gly Asn Ile Gln Ile Leu Lys Gln
               260                 265                 270
Gln Leu Ser Gly Leu Trp Glu Gln Glu Asn His Leu Thr Leu Val
               275                 280                 285
Pro Gly Tyr Thr Gly Asn Ile Ala Lys Asp Val Asp Ala Tyr Leu
               290                 295                 300
Leu Gln Leu His


<210> 12
<211> 201
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
```

<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 119814CD1

<400> 12
Met Ile Val Ser Glu Lys Gly Leu His Ser Leu Ile Phe Glu Val
1 5 10 15
Val Arg Ala Ser Asp Ala Gly Ala Tyr Ala Cys Val Ala Lys Asn
20 25 30
Arg Ala Gly Glu Ala Thr Phe Thr Val Gln Leu Asp Val Leu Ala
35 40 45
Lys Glu His Lys Arg Ala Pro Met Phe Ile Tyr Lys Pro Gln Ser
50 55 60
Lys Lys Val Leu Glu Gly Asp Ser Val Lys Leu Glu Cys Gln Ile
65 70 75
Ser Ala Ile Pro Pro Pro Lys Leu Phe Trp Lys Arg Asn Asn Glu
80 85 90
Met Val Gln Phe Asn Thr Asp Arg Ile Ser Leu Tyr Gln Asp Asn
95 100 105
Thr Gly Arg Val Thr Leu Leu Ile Lys Asp Val Asn Lys Lys Asp
110 115 120
Ala Gly Trp Tyr Thr Val Ser Ala Val Asn Glu Ala Gly Val Thr
125 130 135
Thr Cys Asn Thr Arg Leu Asp Val Thr Ala Arg Pro Asn Gln Thr
140 145 150
Leu Pro Ala Pro Lys Gln Leu Arg Val Arg Pro Thr Phe Ser Lys
155 160 165
Tyr Leu Ala Leu Asn Gly Lys Gly Leu Asn Val Lys Gln Ala Phe
170 175 180
Asn Pro Glu Gly Glu Phe Gln Arg Leu Ala Ala Gln Ser Gly Leu
185 190 195
Tyr Glu Ser Glu Glu Leu
200

<210> 13
<211> 547
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1295420CD1

<400> 13
Met Thr Lys Thr Asp Pro Ala Pro Met Ala Pro Pro Pro Arg Gly
1 5 10 15
Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Pro Val Pro Glu Ala
20 25 30
Pro Ser Pro Thr Gln Glu Arg Arg Gln Lys Pro Val Val His Pro
35 40 45
Ser Ala Pro Ala Pro Leu Pro Lys Asp Tyr Ala Phe Thr Phe Phe
50 55 60
Asp Pro Asn Asp Pro Ala Cys Gln Glu Ile Leu Phe Asp Pro Gln
65 70 75
Thr Thr Ile Pro Glu Leu Phe Ala Ile Val Arg Gln Trp Val Pro
80 85 90
Gln Val Gln His Lys Ile Asp Val Ile Gly Asn Glu Ile Leu Arg
95 100 105
Arg Gly Cys His Val Asn Asp Arg Asp Gly Leu Thr Asp Met Thr
110 115 120
Leu Leu His Tyr Ala Cys Lys Ala Gly Ala His Gly Val Gly Asp
125 130 135
Pro Ala Ala Ala Val Arg Leu Ser Gln Gln Leu Leu Ala Leu Gly
140 145 150
Ala Asp Val Thr Leu Arg Ser Arg Trp Thr Asn Met Asn Ala Leu
155 160 165
His Tyr Ala Ala Tyr Phe Asp Val Pro Asp Leu Val Arg Val Leu
170 175 180

```
Leu Lys Gly Ala Arg Pro Arg Val Val Asn Ser Thr Cys Ser Asp
                185                 190                 195
Phe Asn His Gly Ser Ala Leu His Ile Ala Ala Ser Ser Leu Cys
                200                 205                 210
Leu Gly Ala Ala Lys Cys Leu Leu Glu His Gly Ala Asn Pro Ala
                215                 220                 225
Leu Arg Asn Arg Lys Gly Gln Val Pro Ala Glu Val Val Pro Asp
                230                 235                 240
Pro Met Asp Met Ser Leu Asp Lys Ala Glu Ala Ala Leu Val Ala
                245                 250                 255
Lys Glu Leu Arg Thr Leu Leu Glu Glu Ala Val Pro Leu Ser Cys
                260                 265                 270
Ala Leu Pro Lys Val Thr Leu Pro Asn Tyr Asp Asn Val Pro Gly
                275                 280                 285
Asn Leu Met Leu Ser Ala Leu Gly Leu Arg Leu Gly Asp Arg Val
                290                 295                 300
Leu Leu Asp Gly Gln Lys Thr Gly Thr Leu Arg Phe Cys Gly Thr
                305                 310                 315
Thr Glu Phe Ala Ser Gly Gln Trp Val Gly Val Glu Leu Asp Glu
                320                 325                 330
Pro Glu Gly Lys Asn Asp Gly Ser Val Gly Gly Val Arg Tyr Phe
                335                 340                 345
Ile Cys Pro Pro Lys Gln Gly Leu Phe Ala Ser Val Ser Lys Ile
                350                 355                 360
Ser Lys Ala Val Asp Ala Pro Pro Ser Ser Val Thr Ser Thr Pro
                365                 370                 375
Arg Thr Pro Arg Met Asp Phe Ser Arg Val Thr Gly Lys Gly Arg
                380                 385                 390
Arg Glu His Lys Gly Lys Lys Lys Thr Pro Ser Ser Pro Ser Leu
                395                 400                 405
Gly Ser Leu Gln Gln Arg Asp Gly Ala Lys Ala Glu Val Gly Asp
                410                 415                 420
Gln Val Leu Val Ala Gly Gln Lys Gln Gly Ile Val Arg Phe Tyr
                425                 430                 435
Gly Lys Thr Asp Phe Ala Pro Gly Tyr Trp Tyr Gly Ile Glu Leu
                440                 445                 450
Asp Gln Pro Thr Gly Lys His Asp Gly Ser Val Phe Gly Val Arg
                455                 460                 465
Tyr Phe Thr Cys Pro Pro Arg His Gly Val Phe Ala Pro Ala Ser
                470                 475                 480
Arg Ile Gln Arg Ile Gly Gly Ser Thr Asp Ser Pro Gly Asp Ser
                485                 490                 495
Val Gly Ala Lys Lys Val His Gln Val Thr Met Thr Gln Pro Lys
                500                 505                 510
Arg Thr Phe Thr Thr Val Arg Thr Pro Lys Asp Ile Ala Ser Glu
                515                 520                 525
Asn Ser Ile Ser Arg Leu Leu Phe Cys Cys Trp Phe Pro Trp Met
                530                 535                 540
Leu Arg Ala Glu Met Gln Ser
                545

<210> 14
<211> 464
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1309364CD1

<400> 14
Met Glu Thr Leu Ser Phe Pro Arg Tyr Asn Val Ala Glu Ile Val
  1               5                  10                  15
Ile His Ile Arg Asn Lys Ile Leu Thr Gly Ala Asp Gly Lys Asn
                20                  25                  30
Leu Thr Lys Asn Asp Leu Tyr Pro Asn Pro Lys Pro Glu Val Leu
                35                  40                  45
```

```
His Met Ile Tyr Met Arg Ala Leu Gln Ile Val Tyr Gly Ile Arg
                 50                  55                  60
Leu Glu His Phe Tyr Met Met Pro Val Asn Ser Glu Val Met Tyr
                 65                  70                  75
Pro His Leu Met Glu Gly Phe Leu Pro Phe Ser Asn Leu Val Thr
                 80                  85                  90
His Leu Asp Ser Phe Leu Pro Ile Cys Arg Val Asn Asp Phe Glu
                 95                 100                 105
Thr Ala Asp Ile Leu Cys Pro Lys Ala Lys Arg Thr Ser Arg Phe
                110                 115                 120
Leu Ser Gly Ile Ile Asn Phe Ile His Phe Arg Glu Ala Cys Arg
                125                 130                 135
Glu Thr Tyr Met Glu Phe Leu Trp Gln Tyr Lys Ser Ser Ala Asp
                140                 145                 150
Lys Met Gln Gln Leu Asn Ala Ala His Gln Glu Ala Leu Met Lys
                155                 160                 165
Leu Glu Arg Leu Asp Ser Val Pro Val Glu Glu Gln Glu Glu Phe
                170                 175                 180
Lys Gln Leu Ser Asp Gly Ile Gln Glu Leu Gln Gln Ser Leu Asn
                185                 190                 195
Gln Asp Phe His Gln Lys Thr Ile Val Leu Gln Glu Gly Asn Pro
                200                 205                 210
Gln Lys Lys Ser Asn Ile Ser Glu Lys Thr Lys Arg Leu Asn Glu
                215                 220                 225
Leu Lys Leu Leu Val Val Ser Leu Lys Glu Ile Gln Glu Ser Leu
                230                 235                 240
Lys Thr Lys Ile Val Asp Ser Pro Glu Lys Leu Lys Asn Tyr Lys
                245                 250                 255
Glu Lys Met Lys Asp Thr Val Gln Lys Leu Lys Asn Ala Arg Gln
                260                 265                 270
Glu Val Val Glu Lys Tyr Glu Ile Tyr Gly Asp Ser Val Asp Cys
                275                 280                 285
Leu Pro Ser Cys Gln Leu Glu Val Gln Leu Tyr Gln Lys Lys Ile
                290                 295                 300
Gln Asp Leu Ser Asp Asn Arg Glu Lys Leu Ala Ser Ile Leu Lys
                305                 310                 315
Glu Ser Leu Asn Leu Glu Asp Gln Ile Glu Ser Asp Glu Ser Glu
                320                 325                 330
Leu Lys Lys Leu Lys Thr Glu Glu Asn Ser Phe Lys Arg Leu Met
                335                 340                 345
Ile Val Lys Lys Glu Lys Leu Ala Thr Ala Gln Phe Lys Ile Asn
                350                 355                 360
Lys Lys His Glu Asp Val Lys Gln Tyr Lys Arg Thr Val Ile Glu
                365                 370                 375
Asp Cys Asn Lys Val Gln Glu Lys Arg Gly Ala Val Tyr Glu Arg
                380                 385                 390
Val Thr Thr Ile Asn Gln Glu Ile Gln Lys Ile Lys Leu Gly Ile
                395                 400                 405
Gln Gln Leu Lys Asp Ala Ala Glu Arg Glu Lys Leu Lys Ser Gln
                410                 415                 420
Glu Ile Phe Leu Asn Leu Lys Thr Ala Leu Glu Lys Tyr His Asp
                425                 430                 435
Gly Ile Glu Lys Ala Ala Glu Asp Ser Tyr Ala Lys Ile Asp Glu
                440                 445                 450
Lys Thr Ala Glu Leu Lys Arg Lys Met Phe Lys Met Ser Thr
                455                 460

<210> 15
<211> 569
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1315267CD1

<400> 15
```

```
Met Glu Ser Ile Lys His Lys Val Ser Glu Pro Ser Arg Ser Ser
  1               5                  10                  15
Ser Leu Ser Leu Ser Lys Met Asp Phe Asp Asp Glu Arg Thr Trp
             20                  25                  30
Thr Asp Leu Glu Glu Asn Leu Cys Asn His Asp Val Val Leu Gly
             35                  40                  45
Asn Glu Ser Thr Tyr Gly Thr Pro Gln Thr Cys Tyr Pro Asn Asn
             50                  55                  60
Glu Ile Gly Ile Leu Asp Lys Thr Ile Lys Arg Lys Ile Ala Pro
             65                  70                  75
Val Lys Arg Gly Glu Asp Leu Ser Lys Ser Arg Arg Ser Arg Ser
             80                  85                  90
Pro Pro Thr Ser Glu Leu Met Met Lys Phe Phe Pro Ser Leu Lys
             95                 100                 105
Pro Lys Pro Lys Ser Asp Ser His Leu Gly Asn Glu Leu Lys Leu
            110                 115                 120
Asn Ile Ser Gln Asp Gln Pro Pro Gly Asp Asn Ala Arg Ser Gln
            125                 130                 135
Val Leu Arg Glu Lys Ile Ile Glu Leu Glu Thr Glu Ile Glu Lys
            140                 145                 150
Phe Lys Ala Glu Asn Ala Ser Leu Ala Lys Leu Arg Ile Glu Arg
            155                 160                 165
Glu Ser Ala Leu Glu Lys Leu Arg Lys Glu Ile Ala Asp Phe Glu
            170                 175                 180
Gln Gln Lys Ala Lys Glu Leu Ala Arg Ile Glu Glu Phe Lys Lys
            185                 190                 195
Glu Glu Met Arg Lys Leu Gln Lys Glu Arg Lys Val Phe Glu Lys
            200                 205                 210
Tyr Thr Thr Ala Ala Arg Thr Phe Pro Asp Lys Lys Glu Arg Glu
            215                 220                 225
Glu Ile Gln Thr Leu Lys Gln Gln Ile Ala Asp Leu Arg Glu Asp
            230                 235                 240
Leu Lys Arg Lys Glu Thr Lys Trp Ser Ser Thr His Ser Arg Leu
            245                 250                 255
Arg Ser Gln Ile Gln Met Leu Val Arg Glu Asn Thr Asp Leu Arg
            260                 265                 270
Glu Glu Ile Lys Val Met Glu Arg Phe Arg Leu Asp Ala Trp Lys
            275                 280                 285
Arg Ala Glu Ala Ile Glu Ser Ser Leu Glu Val Glu Lys Lys Asp
            290                 295                 300
Lys Leu Ala Asn Thr Ser Val Arg Phe Gln Asn Ser Gln Ile Ser
            305                 310                 315
Ser Gly Thr Gln Val Glu Lys Tyr Lys Lys Asn Tyr Leu Pro Met
            320                 325                 330
Gln Gly Asn Pro Pro Arg Arg Ser Lys Ser Ala Pro Pro Arg Asp
            335                 340                 345
Leu Gly Asn Leu Asp Lys Gly Gln Ala Ala Ser Pro Arg Glu Pro
            350                 355                 360
Leu Glu Pro Leu Asn Phe Pro Asp Pro Glu Tyr Lys Glu Glu Glu
            365                 370                 375
Glu Asp Gln Asp Ile Gln Gly Glu Ile Ser His Pro Asp Gly Lys
            380                 385                 390
Val Glu Lys Val Tyr Lys Asn Gly Cys Arg Val Ile Leu Phe Pro
            395                 400                 405
Asn Gly Thr Arg Lys Glu Val Ser Ala Asp Gly Lys Thr Ile Thr
            410                 415                 420
Val Thr Phe Phe Asn Gly Asp Val Lys Gln Val Met Pro Asp Gln
            425                 430                 435
Arg Val Ile Tyr Tyr Tyr Ala Ala Ala Gln Thr Thr His Thr Thr
            440                 445                 450
Tyr Pro Glu Gly Leu Glu Val Leu His Phe Ser Ser Gly Gln Ile
            455                 460                 465
Glu Lys His Tyr Pro Asp Gly Arg Lys Glu Ile Thr Phe Pro Asp
            470                 475                 480
Gln Thr Val Lys Asn Leu Phe Pro Asp Gly Gln Glu Glu Ser Ile
            485                 490                 495
Phe Pro Asp Gly Thr Ile Val Arg Val Gln Arg Asp Gly Asn Lys
```

```
                500                 505                 510
Leu Ile Glu Phe Asn Asn Gly Gln Arg Glu Leu His Thr Ala Gln
                515                 520                 525
Phe Lys Arg Arg Glu Tyr Pro Asp Gly Thr Val Lys Thr Val Tyr
                530                 535                 540
Ala Asn Gly His Gln Glu Thr Lys Tyr Arg Ser Gly Arg Ile Arg
                545                 550                 555
Val Lys Asp Lys Glu Gly Asn Val Leu Met Asp Thr Glu Leu
                560                 565
```

<210> 16
<211> 436
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1403289CD1

<400> 16

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

```
                350                 355                 360
His Met Ala Ile Ser Arg Gln Leu Ser Thr Glu Gln Ala Val Leu
                365                 370                 375
Gln Glu Ser Leu Glu Lys Glu Ser Lys Val Asn Lys Arg Leu Ser
                380                 385                 390
Met Glu Asn Glu Glu Leu Leu Trp Lys Leu His Asn Gly Asp Leu
                395                 400                 405
Cys Ser Pro Lys Arg Ser Pro Thr Ser Ser Ala Ile Pro Leu Gln
                410                 415                 420
Ser Pro Arg Asn Ser Gly Ser Leu His Ser Pro Ser Ile Ser Pro
                425                 430                 435
Arg
```

<210> 17
<211> 363
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1607607CD1

```
<400> 17
Met Ala Ser Ala Glu Leu Gln Gly Lys Tyr Gln Lys Leu Ala Gln
  1                 5                  10                  15
Glu Tyr Ser Lys Leu Arg Ala Gln Asn Gln Val Leu Lys Lys Gly
                 20                  25                  30
Val Val Asp Glu Gln Ala Asn Ser Ala Ala Leu Lys Glu Gln Leu
                 35                  40                  45
Lys Met Lys Asp Gln Ser Leu Arg Lys Leu Gln Gln Glu Met Asp
                 50                  55                  60
Ser Leu Thr Phe Arg Asn Leu Gln Leu Ala Lys Arg Val Glu Leu
                 65                  70                  75
Leu Gln Asp Glu Leu Ala Leu Ser Glu Pro Arg Gly Lys Lys Asn
                 80                  85                  90
Lys Lys Ser Gly Glu Ser Ser Ser Gln Leu Ser Gln Glu Gln Lys
                 95                 100                 105
Ser Val Phe Asp Glu Asp Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Asn Glu
                110                 115                 120
Arg Leu His Ile Gln Phe Phe Glu Ala Asp Glu Gln His Lys His
                125                 130                 135
Val Glu Ala Glu Leu Arg Ser Arg Leu Ala Thr Leu Glu Thr Glu
                140                 145                 150
Ala Ala Gln His Gln Ala Val Val Asp Gly Leu Thr Arg Lys Tyr
                155                 160                 165
Met Glu Thr Ile Glu Lys Leu Gln Asn Asp Lys Ala Lys Leu Glu
                170                 175                 180
Val Lys Ser Gln Thr Leu Glu Lys Glu Ala Lys Glu Cys Arg Leu
                185                 190                 195
Arg Thr Glu Glu Cys Gln Leu Gln Leu Lys Thr Leu His Glu Asp
                200                 205                 210
Leu Ser Gly Arg Leu Glu Glu Ser Leu Ser Ile Ile Asn Glu Lys
                215                 220                 225
Val Pro Phe Asn Asp Thr Lys Tyr Ser Gln Tyr Asn Ala Leu Asn
                230                 235                 240
Val Pro Leu His Asn Arg Arg His Gln Leu Lys Met Arg Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Gly Gln Ala Leu Ala Phe Val Gln Asp Leu Val Thr Ala Leu
                260                 265                 270
Leu Asn Phe His Thr Tyr Thr Glu Gln Arg Ile Gln Ile Phe Pro
                275                 280                 285
Val Asp Ser Ala Ile Asp Thr Ile Ser Pro Leu Asn Gln Lys Phe
                290                 295                 300
Ser Gln Tyr Leu His Glu Asn Ala Ser Tyr Val Arg Pro Leu Glu
                305                 310                 315
Glu Gly Met Leu His Leu Phe Glu Ser Ile Thr Glu Asp Thr Val
```

```
                320                 325                 330
Thr Val Leu Glu Thr Thr Val Lys Leu Lys Thr Phe Ser Glu His
                335                 340                 345
Leu Thr Ser Tyr Ile Cys Phe Leu Arg Lys Ile Leu Pro Tyr Gln
                350                 355                 360
Leu Lys Arg


<210> 18
<211> 247
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1660025CD1

<400> 18
Met Gly Lys Arg Asp Asn Arg Val Ala Tyr Met Asn Pro Ile Ala
  1               5                  10                  15
Met Ala Arg Ser Arg Gly Pro Ile Gln Ser Ser Gly Pro Thr Ile
                20                  25                  30
Gln Asp Tyr Leu Asn Arg Pro Arg Pro Thr Trp Glu Glu Val Lys
                35                  40                  45
Glu Gln Leu Glu Lys Lys Lys Lys Gly Ser Lys Ala Leu Ala Glu
                50                  55                  60
Phe Glu Glu Lys Met Asn Glu Asn Trp Lys Lys Glu Leu Glu Lys
                65                  70                  75
His Arg Glu Lys Leu Leu Ser Gly Ser Glu Ser Ser Ser Lys Lys
                80                  85                  90
Arg Gln Arg Lys Lys Lys Glu Lys Lys Lys Ser Gly Arg Tyr Ser
                95                 100                 105
Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ser Asp
               110                 115                 120
Ser Glu Asp Glu Asp Lys Lys Gln Gly Lys Arg Arg Lys Lys Lys
               125                 130                 135
Lys Asn Arg Ser His Lys Ser Ser Glu Ser Ser Met Ser Glu Thr
               140                 145                 150
Glu Ser Asp Ser Lys Asp Ser Leu Lys Lys Lys Lys Lys Ser Lys
               155                 160                 165
Asp Gly Thr Glu Lys Glu Lys Asp Ile Lys Gly Leu Ser Lys Lys
               170                 175                 180
Arg Lys Met Tyr Ser Glu Asp Lys Pro Leu Ser Ser Glu Ser Leu
               185                 190                 195
Ser Glu Ser Glu Tyr Ile Glu Glu Val Arg Ala Lys Lys Lys Lys
               200                 205                 210
Ser Ser Glu Glu Arg Glu Lys Ala Thr Glu Lys Thr Lys Lys Lys
               215                 220                 225
Lys Lys His Lys Lys His Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys Ala Ala
               230                 235                 240
Ser Ser Ser Pro Asp Ser Pro
               245

<210> 19
<211> 441
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1796836CD1

<400> 19
Met Asp Asp Asp Asp Phe Gly Gly Phe Glu Ala Ala Glu Thr Phe
  1               5                  10                  15
Asp Gly Gly Ser Gly Glu Thr Gln Thr Thr Ser Pro Ala Ile Pro
                20                  25                  30
```

```
Trp Ala Ala Phe Pro Ala Val Ser Gly Val His Leu Ser Pro Ser
                35                  40                  45
Ser Pro Glu Ile Val Leu Asp Arg Asp His Ser Ser Ser Ile Gly
                50                  55                  60
Cys Leu Ser Ser Asp Ala Ile Ile Ser Ser Pro Glu Asn Thr His
                65                  70                  75
Ala Ala Asn Ser Ile Val Ser Gln Thr Ile Pro Lys Ala Gln Ile
                80                  85                  90
Gln Gln Ser Thr His Thr His Leu Asp Ile Ser Leu Phe Pro Leu
                95                 100                 105
Gly Leu Thr Asp Glu Lys Ser Asn Gly Thr Ile Ala Leu Val Asp
               110                 115                 120
Asp Ser Glu Asp Pro Gly Ala Asn Val Ser Asn Ile Gln Leu Gln
               125                 130                 135
Gln Lys Ile Ser Ser Leu Glu Ile Lys Leu Lys Val Ser Glu Glu
               140                 145                 150
Glu Lys Gln Arg Ile Lys Gln Asp Val Glu Ser Leu Met Glu Lys
               155                 160                 165
His Asn Val Leu Glu Lys Gly Phe Leu Lys Glu Lys Glu Gln Glu
               170                 175                 180
Ala Ile Ser Phe Gln Asp Arg Tyr Lys Glu Leu Gln Glu Lys His
               185                 190                 195
Lys Gln Glu Leu Glu Asp Met Arg Lys Ala Gly His Glu Ala Leu
               200                 205                 210
Ser Ile Ile Val Asp Glu Tyr Lys Ala Leu Leu Gln Ser Ser Val
               215                 220                 225
Lys Gln Gln Val Glu Ala Ile Glu Lys Gln Tyr Ile Ser Ala Ile
               230                 235                 240
Glu Lys Gln Ala His Lys Cys Glu Glu Leu Leu Asn Ala Gln His
               245                 250                 255
Gln Arg Leu Leu Glu Met Leu Asp Thr Glu Lys Glu Leu Leu Lys
               260                 265                 270
Glu Lys Ile Lys Glu Ala Leu Ile Gln Gln Ser Gln Glu Gln Lys
               275                 280                 285
Glu Ile Leu Glu Lys Cys Leu Glu Glu Glu Arg Gln Arg Asn Lys
               290                 295                 300
Glu Ala Leu Val Ser Ala Ala Lys Leu Glu Lys Glu Ala Met Lys
               305                 310                 315
Asp Ala Val Leu Lys Val Val Glu Glu Glu Arg Lys Asn Leu Glu
               320                 325                 330
Lys Ala His Ala Glu Glu Arg Glu Leu Trp Lys Thr Glu His Ala
               335                 340                 345
Lys Asp Gln Glu Lys Val Ser Gln Glu Ile Gln Lys Ala Ile Gln
               350                 355                 360
Glu Gln Arg Lys Ile Ser Gln Glu Thr Val Lys Ala Ala Ile Ile
               365                 370                 375
Glu Glu Gln Lys Arg Ser Glu Lys Ala Val Glu Glu Ala Val Lys
               380                 385                 390
Arg Thr Arg Asp Glu Leu Ile Glu Tyr Ile Lys Glu Gln Lys Arg
               395                 400                 405
Leu Asp Gln Val Ile Arg Gln Arg Ser Leu Ser Ser Leu Glu Leu
               410                 415                 420
Phe Leu Ser Cys Ala Gln Lys Gln Leu Ser Ala Leu Ile Ala Thr
               425                 430                 435
Glu Pro Val Asp Ile Glu
               440

<210> 20
<211> 183
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2880670CD1

<400> 20
```

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

<210> 21
<211> 212
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2913976CD1

<400> 21

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

<210> 22
<211> 227
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3092084CD1

<400> 22
Met Gly Gly Thr Thr Ser Thr Arg Arg Val Thr Phe Glu Ala Asp
1 5 10 15
Glu Asn Glu Asn Ile Thr Val Val Lys Gly Ile Arg Leu Ser Glu
20 25 30
Asn Val Ile Asp Arg Met Lys Glu Ser Ser Pro Ser Gly Ser Lys
35 40 45
Ser Gln Arg Tyr Ser Gly Ala Tyr Gly Ala Ser Val Ser Asp Glu
50 55 60
Glu Leu Lys Arg Arg Val Ala Glu Glu Leu Ala Leu Glu Gln Ala
65 70 75
Lys Lys Glu Ser Glu Asp Gln Lys Arg Leu Lys Gln Ala Lys Glu
80 85 90
Leu Asp Arg Glu Arg Ala Ala Ala Asn Glu Gln Leu Thr Arg Ala
95 100 105
Ile Leu Arg Glu Arg Ile Cys Ser Glu Glu Glu Arg Ala Lys Ala
110 115 120
Lys His Leu Ala Arg Gln Leu Glu Glu Lys Asp Arg Val Leu Lys
125 130 135
Lys Gln Asp Ala Phe Tyr Lys Glu Gln Leu Ala Arg Leu Glu Glu
140 145 150
Arg Ser Ser Glu Phe Tyr Arg Val Thr Thr Glu Gln Tyr Gln Lys
155 160 165
Ala Ala Glu Glu Val Glu Ala Lys Phe Lys Arg Tyr Glu Ser His
170 175 180
Pro Val Cys Ala Asp Leu Gln Ala Lys Ile Leu Gln Cys Tyr Arg
185 190 195
Glu Asn Thr His Gln Thr Leu Lys Cys Ser Ala Leu Ala Thr Gln
200 205 210
Tyr Met His Cys Val Asn His Ala Lys Gln Ser Met Leu Glu Lys
215 220 225
Gly Gly

<210> 23
<211> 490
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3882482CD1

<400> 23
Met Asn Leu Ala Glu Ile Cys Asp Asn Ala Lys Lys Gly Arg Glu
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Leu Gly Asn Tyr Asp Ser Ser Met Val Tyr Tyr Gln
20 25 30
Gly Val Met Gln Gln Ile Gln Arg His Cys Gln Ser Val Arg Asp
35 40 45
Pro Ala Ile Lys Gly Lys Trp Gln Gln Val Arg Gln Glu Leu Leu
50 55 60
Glu Glu Tyr Glu Gln Val Lys Ser Ile Val Ser Thr Leu Glu Ser
65 70 75
Phe Lys Ile Asp Lys Pro Pro Asp Phe Pro Val Ser Cys Gln Asp
80 85 90
Glu Pro Phe Arg Asp Pro Ala Val Trp Pro Pro Pro Val Pro Ala
95 100 105

```
Glu His Arg Ala Pro Pro Gln Ile Arg Arg Pro Asn Arg Glu Val
                110                 115                 120
Arg Pro Leu Arg Lys Glu Met Ala Gly Val Gly Ala Arg Gly Pro
                125                 130                 135
Val Gly Arg Ala His Pro Ile Ser Lys Ser Glu Lys Pro Ser Thr
                140                 145                 150
Ser Arg Asp Lys Asp Tyr Arg Ala Arg Gly Arg Asp Asp Lys Gly
                155                 160                 165
Arg Lys Asn Met Gln Asp Gly Ala Ser Asn Gly Glu Met Pro Lys
                170                 175                 180
Phe Asp Gly Ala Gly Tyr Asp Lys Asp Leu Val Glu Ala Leu Glu
                185                 190                 195
Arg Asp Ile Val Ser Arg Asn Pro Ser Ile His Trp Asp Asp Ile
                200                 205                 210
Ala Asp Leu Glu Glu Ala Lys Lys Leu Leu Arg Glu Ala Val Val
                215                 220                 225
Leu Pro Met Trp Met Pro Asp Phe Phe Lys Gly Ile Arg Arg Pro
                230                 235                 240
Trp Lys Gly Val Leu Met Val Gly Pro Pro Gly Thr Gly Lys Thr
                245                 250                 255
Met Leu Ala Lys Ala Val Ala Thr Glu Cys Gly Thr Thr Phe Phe
                260                 265                 270
Asn Val Ser Ser Ser Thr Leu Thr Ser Lys Tyr Arg Gly Glu Ser
                275                 280                 285
Glu Lys Leu Val Arg Leu Leu Phe Glu Met Ala Arg Phe Tyr Ala
                290                 295                 300
Pro Thr Thr Ile Phe Ile Asp Glu Ile Asp Ser Ile Cys Ser Arg
                305                 310                 315
Arg Gly Thr Ser Asp Glu His Glu Ala Ser Arg Arg Val Lys Ser
                320                 325                 330
Glu Leu Leu Ile Gln Met Asp Gly Val Gly Gly Ala Leu Glu Asn
                335                 340                 345
Asp Asp Pro Ser Lys Met Val Met Val Leu Ala Ala Thr Asn Phe
                350                 355                 360
Pro Trp Asp Ile Asp Glu Ala Leu Arg Arg Arg Leu Glu Lys Arg
                365                 370                 375
Ile Tyr Ile Pro Leu Pro Thr Ala Lys Gly Arg Ala Glu Leu Leu
                380                 385                 390
Lys Ile Asn Leu Arg Glu Val Glu Leu Asp Pro Asp Ile Gln Leu
                395                 400                 405
Glu Asp Ile Ala Glu Lys Ile Glu Gly Tyr Ser Gly Ala Asp Ile
                410                 415                 420
Thr Asn Val Cys Arg Asp Ala Ser Leu Met Ala Met Arg Arg Arg
                425                 430                 435
Ile Asn Gly Leu Ser Pro Glu Glu Ile Arg Ala Leu Ser Lys Glu
                440                 445                 450
Glu Leu Gln Met Pro Val Thr Lys Gly Asp Phe Glu Leu Ala Leu
                455                 460                 465
Lys Lys Ile Ala Lys Ser Val Ser Ala Ala Asp Leu Glu Lys Tyr
                470                 475                 480
Glu Lys Trp Met Val Glu Phe Gly Ser Ala
                485                 490

<210> 24
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4933451CD1

<400> 24
Met Ala Ala Arg Thr Val Ile Ile Asp His Gly Ser Gly Phe Leu
  1               5                  10                  15
Lys Ala Gly Thr Ala Gly Trp Asn Glu Pro Gln Met Val Phe Pro
                 20                  25                  30
```

```
Asn Ile Val Asn Tyr Leu Pro Cys Lys Glu Asn Pro Gly Pro Ser
                35                  40                  45
Tyr Ala Arg Lys Arg Val Ser Leu Gly Ile Asp Ile Cys His Pro
                50                  55                  60
Asp Thr Phe Ser Tyr Pro Ile Glu Arg Gly Arg Ile Leu Asn Trp
                65                  70                  75
Glu Gly Val Gln Tyr Leu Trp Ser Phe Val Leu Glu Asn His Arg
                80                  85                  90
Arg Glu Gln Glu Val Pro Pro Val Ile Ile Thr Glu Thr Pro Leu
                95                 100                 105
Arg Glu Pro Ala Asp Arg Lys Lys Met Ser Ser Leu Glu Thr Leu
               110                 115                 120
Gln Gly Thr Val Phe Pro Gly Trp Pro Ile Ile Gly Val
               125                 130

<210> 25
<211> 912
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5043904CD1

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

```
Arg Leu Gln Ala Leu Arg Ser Leu Ser Gly Thr Pro Lys Ser Met
                320                 325                 330
Thr Ser Leu Ser Pro Arg Ser Ser Leu Ser Ser Pro Ser Pro Pro
                335                 340                 345
Cys Ser Pro Leu Met Ala Asp Pro Leu Leu Ala Gly Asp Ala Phe
                350                 355                 360
Leu Asn Ser Leu Glu Phe Glu Asp Pro Glu Leu Ser Ala Thr Leu
                365                 370                 375
Cys Glu Leu Ser Leu Gly Asn Ser Ala Gln Glu Arg Tyr Arg Leu
                380                 385                 390
Glu Glu Pro Gly Thr Glu Gly Lys Gln Leu Gly Gln Ala Val Asn
                395                 400                 405
Thr Ala Gln Gly Cys Gly Leu Lys Val Ala Cys Val Ser Ala Ala
                410                 415                 420
Val Ser Asp Glu Ser Val Ala Gly Asp Ser Gly Val Tyr Glu Ala
                425                 430                 435
Ser Val Gln Arg Leu Gly Ala Ser Glu Ala Ala Ala Phe Asp Ser
                440                 445                 450
Asp Glu Ser Glu Ala Val Gly Ala Thr Arg Ile Gln Ile Ala Leu
                455                 460                 465
Lys Tyr Asp Glu Lys Asn Lys Gln Phe Ala Ile Leu Ile Ile Gln
                470                 475                 480
Leu Ser Asn Leu Ser Ala Leu Leu Gln Gln Gln Asp Gln Lys Val
                485                 490                 495
Asn Ile Arg Val Ala Val Leu Pro Cys Ser Glu Ser Thr Thr Cys
                500                 505                 510
Leu Phe Arg Thr Arg Pro Leu Asp Ala Ser Asp Thr Leu Val Phe
                515                 520                 525
Asn Glu Val Phe Trp Val Ser Met Ser Tyr Pro Ala Leu His Gln
                530                 535                 540
Lys Thr Leu Arg Val Asp Val Cys Thr Thr Asp Arg Ser His Leu
                545                 550                 555
Glu Glu Cys Leu Gly Gly Ala Gln Ile Ser Leu Ala Glu Val Cys
                560                 565                 570
Arg Ser Gly Glu Arg Ser Thr Arg Trp Tyr Asn Leu Leu Ser Tyr
                575                 580                 585
Lys Tyr Leu Lys Lys Gln Ser Arg Glu Leu Lys Pro Val Gly Val
                590                 595                 600
Met Ala Pro Ala Ser Gly Pro Ala Ser Thr Asp Ala Val Ser Ala
                605                 610                 615
Leu Leu Glu Gln Thr Ala Val Glu Leu Glu Lys Arg Gln Glu Gly
                620                 625                 630
Arg Ser Ser Thr Gln Thr Leu Glu Asp Ser Trp Arg Tyr Glu Glu
                635                 640                 645
Thr Ser Glu Asn Glu Ala Val Ala Glu Glu Glu Glu Glu Glu Val
                650                 655                 660
Glu Glu Glu Glu Gly Glu Glu Asp Val Phe Thr Glu Lys Ala Ser
                665                 670                 675
Pro Asp Met Asp Gly Tyr Pro Ala Leu Lys Val Asp Lys Glu Thr
                680                 685                 690
Asn Thr Glu Thr Pro Ala Pro Ser Pro Thr Val Val Arg Pro Lys
                695                 700                 705
Asp Arg Arg Val Gly Thr Pro Ser Gln Gly Pro Phe Leu Arg Gly
                710                 715                 720
Ser Thr Ile Ile Arg Ser Lys Thr Phe Ser Pro Gly Pro Gln Ser
                725                 730                 735
Gln Tyr Val Cys Arg Leu Asn Arg Ser Asp Ser Asp Ser Ser Thr
                740                 745                 750
Leu Ser Lys Lys Pro Pro Phe Val Arg Asn Ser Leu Glu Arg Arg
                755                 760                 765
Ser Val Arg Met Lys Arg Pro Ser Ser Val Lys Ser Leu Arg Ser
                770                 775                 780
Glu Arg Leu Ile Arg Thr Ser Leu Asp Leu Glu Leu Asp Leu Gln
                785                 790                 795
Ala Thr Arg Thr Trp His Ser Gln Leu Thr Gln Glu Ile Ser Val
                800                 805                 810
Leu Lys Glu Leu Lys Glu Gln Leu Glu Gln Ala Lys Ser His Gly
```

```
                815                 820                 825
Glu Lys Glu Leu Pro Gln Trp Leu Arg Glu Asp Glu Arg Phe Arg
                830                 835                 840
Leu Leu Leu Arg Met Leu Glu Lys Arg Gln Met Asp Arg Ala Glu
                845                 850                 855
His Lys Gly Glu Leu Gln Thr Asp Lys Met Met Arg Ala Ala Ala
                860                 865                 870
Lys Asp Val His Arg Leu Arg Gly Gln Ser Cys Lys Glu Pro Pro
                875                 880                 885
Glu Val Gln Ser Phe Arg Glu Lys Met Ala Phe Phe Thr Arg Pro
                890                 895                 900
Arg Met Asn Ile Pro Ala Leu Ser Ala Asp Asp Val
                905                 910

<210> 26
<211> 1076
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5202390CD1

<400> 26
Met Lys Gln Tyr Ala Ser Pro Met Pro Thr Gln Thr Asp Val Lys
  1                 5                  10                  15
Leu Lys Phe Lys Pro Leu Ser Lys Lys Val Val Ser Ala Ala Leu
                 20                  25                  30
Gln Phe Ser Leu Ser Cys Ile Phe Leu Arg Glu Gly Lys Ala Thr
                 35                  40                  45
Asp Glu Asp Met Gln Ser Leu Ala Ser Leu Met Ser Met Lys Gln
                 50                  55                  60
Ala Asp Ile Gly Asn Leu Asp Asp Phe Glu Glu Asp Asn Glu Asp
                 65                  70                  75
Asp Asp Glu Asn Arg Val Asn Gln Glu Glu Lys Ala Ala Lys Ile
                 80                  85                  90
Thr Glu Leu Ile Asn Lys Leu Asn Phe Leu Asp Glu Ala Glu Lys
                 95                 100                 105
Asp Leu Ala Thr Val Asn Ser Asn Pro Phe Asp Asp Pro Asp Ala
                110                 115                 120
Ala Glu Leu Asn Pro Phe Gly Asp Pro Asp Ser Glu Glu Pro Ile
                125                 130                 135
Thr Glu Thr Ala Ser Pro Arg Lys Thr Glu Asp Ser Phe Tyr Asn
                140                 145                 150
Asn Ser Tyr Asn Pro Phe Lys Glu Val Gln Thr Pro Gln Tyr Leu
                155                 160                 165
Asn Pro Phe Asp Glu Pro Glu Ala Phe Val Thr Ile Lys Asp Ser
                170                 175                 180
Pro Pro Gln Ser Thr Lys Arg Lys Asn Ile Arg Pro Val Asp Met
                185                 190                 195
Ser Lys Tyr Leu Tyr Ala Asp Ser Ser Lys Thr Glu Glu Glu Glu
                200                 205                 210
Leu Asp Glu Ser Asn Pro Phe Tyr Glu Pro Lys Ser Thr Pro Pro
                215                 220                 225
Pro Asn Asn Leu Val Asn Pro Val Gln Glu Leu Glu Thr Glu Arg
                230                 235                 240
Arg Val Lys Arg Lys Ala Pro Ala Pro Pro Val Leu Ser Pro Lys
                245                 250                 255
Thr Gly Val Leu Asn Glu Asn Thr Val Ser Ala Gly Lys Asp Leu
                260                 265                 270
Ser Thr Ser Pro Lys Pro Ser Pro Ile Pro Ser Pro Val Leu Gly
                275                 280                 285
Arg Lys Pro Asn Ala Ser Gln Ser Leu Leu Val Trp Cys Lys Glu
                290                 295                 300
Val Thr Lys Asn Tyr Arg Gly Val Lys Ile Thr Asn Phe Thr Thr
                305                 310                 315
Ser Trp Arg Asn Gly Leu Ser Phe Cys Ala Ile Leu His His Phe
```

```
                320                 325                 330
Arg Pro Asp Leu Ile Asp Tyr Lys Ser Leu Asn Pro Gln Asp Ile
            335                 340                 345
Lys Glu Asn Asn Lys Lys Ala Tyr Asp Gly Phe Ala Ser Ile Gly
            350                 355                 360
Ile Ser Arg Leu Leu Glu Pro Ser Asp Met Val Leu Leu Ala Ile
            365                 370                 375
Pro Asp Lys Leu Thr Val Met Thr Tyr Leu Tyr Gln Ile Arg Ala
            380                 385                 390
His Phe Ser Gly Gln Glu Leu Asn Val Val Gln Ile Glu Glu Asn
            395                 400                 405
Ser Ser Lys Ser Thr Tyr Lys Val Gly Asn Tyr Glu Thr Asp Thr
            410                 415                 420
Asn Ser Ser Val Asp Gln Glu Lys Phe Tyr Ala Glu Leu Ser Asp
            425                 430                 435
Leu Lys Arg Glu Pro Glu Leu Gln Gln Pro Ile Ser Gly Ala Val
            440                 445                 450
Asp Phe Leu Ser Gln Asp Asp Ser Val Phe Val Asn Asp Ser Gly
            455                 460                 465
Val Gly Glu Ser Glu Ser Glu His Gln Thr Pro Asp Asp His Leu
            470                 475                 480
Ser Pro Ser Thr Ala Ser Pro Tyr Cys Arg Arg Thr Lys Ser Asp
            485                 490                 495
Thr Glu Pro Gln Lys Ser Gln Gln Ser Ser Gly Arg Thr Ser Gly
            500                 505                 510
Ser Asp Asp Pro Gly Ile Cys Ser Asn Thr Asp Ser Thr Gln Ala
            515                 520                 525
Gln Val Leu Leu Gly Lys Lys Arg Leu Leu Lys Ala Glu Thr Leu
            530                 535                 540
Glu Leu Ser Asp Leu Tyr Val Ser Asp Lys Lys Lys Asp Met Ser
            545                 550                 555
Pro Pro Phe Ile Cys Glu Glu Thr Asp Glu Gln Lys Leu Gln Thr
            560                 565                 570
Leu Asp Ile Gly Ser Asn Leu Glu Lys Glu Lys Leu Glu Asn Ser
            575                 580                 585
Arg Ser Leu Glu Cys Arg Ser Asp Pro Glu Ser Pro Ile Lys Lys
            590                 595                 600
Thr Ser Leu Ser Pro Thr Ser Lys Leu Gly Tyr Ser Tyr Ser Arg
            605                 610                 615
Asp Leu Asp Leu Ala Lys Lys Lys His Ala Ser Leu Arg Gln Thr
            620                 625                 630
Glu Ser Asp Pro Asp Ala Asp Arg Thr Thr Leu Asn His Ala Asp
            635                 640                 645
His Ser Ser Lys Ile Val Gln His Arg Leu Leu Ser Arg Gln Glu
            650                 655                 660
Glu Leu Lys Glu Arg Ala Arg Val Leu Leu Glu Gln Ala Arg Arg
            665                 670                 675
Asp Ala Ala Leu Lys Ala Gly Asn Lys His Asn Thr Asn Thr Ala
            680                 685                 690
Thr Pro Phe Cys Asn Arg Gln Leu Ser Asp Gln Gln Asp Glu Glu
            695                 700                 705
Arg Arg Arg Gln Leu Arg Glu Arg Ala Arg Gln Leu Ile Ala Glu
            710                 715                 720
Ala Arg Ser Gly Val Lys Met Ser Glu Leu Pro Ser Tyr Gly Glu
            725                 730                 735
Met Ala Ala Glu Lys Leu Lys Glu Arg Ser Lys Ala Ser Gly Asp
            740                 745                 750
Glu Asn Asp Asn Ile Glu Ile Asp Thr Asn Glu Glu Ile Pro Glu
            755                 760                 765
Gly Phe Val Val Gly Gly Gly Asp Glu Leu Thr Asn Leu Glu Asn
            770                 775                 780
Asp Leu Asp Thr Pro Glu Gln Asn Ser Lys Leu Val Asp Leu Lys
            785                 790                 795
Leu Lys Lys Leu Leu Glu Val Gln Pro Gln Val Ala Asn Ser Pro
            800                 805                 810
Ser Ser Ala Ala Gln Lys Ala Val Thr Glu Ser Ser Glu Gln Asp
            815                 820                 825
```

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

<210> 27
<211> 542
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5526375CD1

<400> 27

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

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


<210> 28
<211> 351
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5677408CD1

<400> 28
Met Pro Ser Glu Thr Leu Trp Glu Ile Ala Lys Ala Glu Val Glu
  1               5                  10                  15
Lys Arg Gly Ile Asn Gly Ser Glu Gly Asp Gly Ala Glu Ile Ala
                 20                  25                  30
```

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

<210> 29
<211> 856
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5982278CD1

<400> 29
Met Lys Ser Ala Arg Ala Lys Thr Pro Arg Lys Pro Thr Val Lys
  1                 5                  10                  15
Lys Gly Ser Gln Thr Asn Leu Lys Asp Pro Val Gly Val Tyr Cys
                20                  25                  30
Arg Val Arg Pro Leu Gly Phe Pro Asp Gln Glu Cys Cys Ile Glu
                35                  40                  45
Val Ile Asn Asn Thr Thr Val Gln Leu His Thr Pro Glu Gly Tyr
                50                  55                  60
Arg Leu Asn Arg Asn Gly Asp Tyr Lys Glu Thr Gln Tyr Ser Phe
                65                  70                  75
Lys Gln Val Phe Gly Thr His Thr Thr Gln Lys Glu Leu Phe Asp
                80                  85                  90
```

```
Val Val Ala Asn Pro Leu Val Asn Asp Leu Ile His Gly Lys Asn
 95                  100                 105
Gly Leu Leu Phe Thr Tyr Gly Val Thr Gly Ser Gly Lys Thr His
110                 115                 120
Thr Met Thr Gly Ser Pro Gly Glu Gly Gly Leu Leu Pro Arg Cys
125                 130                 135
Leu Asp Met Ile Phe Asn Ser Ile Gly Ser Phe Gln Ala Lys Arg
140                 145                 150
Tyr Val Phe Lys Ser Asn Asp Arg Asn Ser Met Asp Ile Gln Cys
155                 160                 165
Glu Val Asp Ala Leu Leu Glu Arg Gln Lys Arg Glu Ala Met Pro
170                 175                 180
Asn Pro Lys Thr Ser Ser Ser Lys Arg Gln Val Asp Pro Glu Phe
185                 190                 195
Ala Asp Met Ile Thr Val Gln Glu Phe Cys Lys Ala Glu Glu Val
200                 205                 210
Asp Glu Asp Ser Val Tyr Gly Val Phe Val Ser Tyr Ile Glu Ile
215                 220                 225
Tyr Asn Asn Tyr Ile Tyr Asp Leu Leu Glu Glu Val Pro Phe Asp
230                 235                 240
Pro Ile Asn Pro Asn Leu His Asn Leu Asn Cys Phe Val Lys Ile
245                 250                 255
Lys Asn His Asn Met Tyr Val Ala Gly Cys Thr Glu Val Glu Val
260                 265                 270
Lys Ser Thr Glu Glu Ala Phe Glu Val Phe Trp Arg Gly Gln Lys
275                 280                 285
Lys Arg Arg Ile Ala Asn Thr His Leu Asn Arg Glu Ser Ser Arg
290                 295                 300
Ser His Ser Val Phe Asn Ile Lys Leu Val Gln Ala Pro Leu Asp
305                 310                 315
Ala Asp Gly Asp Asn Val Leu Gln Glu Lys Glu Gln Ile Thr Ile
320                 325                 330
Ser Gln Leu Ser Leu Val Asp Leu Ala Gly Ser Glu Arg Thr Asn
335                 340                 345
Arg Thr Arg Ala Glu Gly Asn Arg Leu Arg Glu Ala Gly Asn Ile
350                 355                 360
Asn Gln Ser Leu Met Thr Leu Arg Thr Cys Met Asp Val Leu Arg
365                 370                 375
Glu Asn Gln Met Tyr Gly Thr Asn Lys Met Val Pro Tyr Arg Asp
380                 385                 390
Ser Lys Leu Thr His Leu Phe Lys Asn Tyr Phe Asp Gly Glu Gly
395                 400                 405
Lys Val Arg Met Ile Val Cys Val Asn Pro Lys Ala Glu Asp Tyr
410                 415                 420
Glu Glu Asn Leu Gln Val Met Arg Phe Ala Glu Val Thr Gln Glu
425                 430                 435
Val Glu Val Ala Arg Pro Val Asp Lys Ala Ile Cys Gly Leu Thr
440                 445                 450
Pro Gly Arg Arg Tyr Arg Asn Gln Pro Arg Gly Pro Val Gly Asn
455                 460                 465
Glu Pro Leu Val Thr Asp Val Val Leu Gln Ser Phe Pro Pro Leu
470                 475                 480
Pro Ser Cys Glu Ile Leu Asp Ile Asn Asp Glu Gln Thr Leu Pro
485                 490                 495
Arg Leu Ile Glu Ala Leu Glu Lys Arg His Asn Leu Arg Gln Met
500                 505                 510
Met Ile Asp Glu Phe Asn Lys Gln Ser Asn Ala Phe Lys Ala Leu
515                 520                 525
Leu Gln Glu Phe Asp Asn Ala Val Leu Ser Lys Glu Asn His Met
530                 535                 540
Gln Gly Lys Leu Asn Glu Lys Glu Lys Met Ile Ser Gly Gln Lys
545                 550                 555
Leu Glu Ile Glu Arg Leu Glu Lys Lys Asn Lys Thr Leu Glu Tyr
560                 565                 570
Lys Ile Glu Ile Leu Glu Lys Thr Thr Thr Ile Tyr Glu Glu Asp
575                 580                 585
Lys Arg Asn Leu Gln Gln Glu Leu Glu Thr Gln Asn Gln Lys Leu
```

```
                590                 595                 600
Gln Arg Gln Phe Ser Asp Lys Arg Arg Leu Glu Ala Arg Leu Gln
                605                 610                 615
Gly Met Val Thr Glu Thr Thr Met Lys Trp Glu Lys Glu Cys Glu
                620                 625                 630
Arg Arg Val Ala Ala Lys Gln Leu Glu Met Gln Asn Lys Leu Trp
                635                 640                 645
Val Lys Asp Glu Lys Leu Lys Gln Leu Lys Ala Ile Val Thr Glu
                650                 655                 660
Pro Lys Thr Glu Lys Pro Glu Arg Pro Ser Arg Glu Arg Asp Arg
                665                 670                 675
Glu Lys Val Thr Gln Arg Ser Val Ser Pro Ser Pro Val Pro Leu
                680                 685                 690
Leu Phe Gln Pro Asp Gln Asn Ala Pro Pro Ile Arg Leu Arg His
                695                 700                 705
Arg Arg Ser Arg Ser Ala Gly Asp Arg Trp Val Asp His Lys Pro
                710                 715                 720
Ala Ser Asn Met Gln Thr Glu Thr Val Met Gln Pro His Val Pro
                725                 730                 735
His Ala Ile Thr Val Ser Val Ala Asn Glu Lys Ala Leu Ala Lys
                740                 745                 750
Cys Glu Lys Tyr Met Leu Thr His Gln Glu Leu Ala Ser Asp Gly
                755                 760                 765
Glu Ile Glu Thr Lys Leu Ile Lys Gly Asp Ile Tyr Lys Thr Arg
                770                 775                 780
Gly Gly Gly Gln Ser Val Gln Phe Thr Asp Ile Glu Thr Leu Lys
                785                 790                 795
Gln Glu Ser Pro Asn Gly Ser Arg Lys Arg Arg Ser Ser Thr Val
                800                 805                 810
Ala Pro Ala Gln Pro Asp Gly Ala Glu Ser Glu Trp Thr Asp Val
                815                 820                 825
Glu Thr Arg Cys Ser Val Ala Val Glu Met Arg Ala Gly Ser Gln
                830                 835                 840
Leu Gly Pro Gly Tyr Gln His His Ala Gln Pro Lys Arg Lys Lys
                845                 850                 855
Pro
```

<210> 30
<211> 1056
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 6437362CD1

<400> 30

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

```
                    140                 145                 150
Lys Glu Phe Glu Gly Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Asp Thr Asp
                155                 160                 165
Asp Ile Glu Ser Pro Lys Arg Ser Ile Arg Asp Ser Gly Tyr Ile
                170                 175                 180
Asp Cys Trp Asp Ser Glu Arg Ser Asp Ser Leu Ser Pro Pro Arg
                185                 190                 195
His Gly Arg Asp Asp Ser Phe Asp Ser Leu Asp Ser Phe Gly Ser
                200                 205                 210
Arg Ser Arg Gln Thr Pro Ser Pro Asp Val Val Leu Arg Gly Ser
                215                 220                 225
Ser Asp Gly Arg Gly Ser Asp Ser Glu Ser Asp Leu Pro His Arg
                230                 235                 240
Lys Leu Pro Asp Val Lys Lys Asp Asp Met Ser Ala Arg Arg Thr
                245                 250                 255
Ser His Gly Glu Pro Lys Ser Ala Val Pro Phe Asn Gln Tyr Leu
                260                 265                 270
Pro Asn Lys Ser Asn Gln Thr Ala Tyr Val Pro Ala Pro Leu Arg
                275                 280                 285
Lys Lys Lys Ala Glu Arg Glu Glu Tyr Arg Lys Ser Trp Ser Thr
                290                 295                 300
Ala Thr Ser Pro Leu Gly Gly Glu Arg Pro Phe Arg Tyr Gly Pro
                305                 310                 315
Arg Thr Pro Val Ser Asp Asp Ala Glu Ser Thr Ser Met Phe Asp
                320                 325                 330
Met Arg Cys Glu Glu Glu Ala Ala Val Gln Pro His Ser Arg Ala
                335                 340                 345
Arg Gln Glu Gln Leu Gln Leu Ile Asn Asn Gln Leu Arg Glu Glu
                350                 355                 360
Asp Asp Lys Trp Gln Asp Asp Leu Ala Arg Trp Lys Ser Arg Arg
                365                 370                 375
Arg Ser Val Ser Gln Asp Leu Ile Lys Lys Glu Glu Glu Arg Lys
                380                 385                 390
Lys Met Glu Lys Leu Leu Ala Gly Glu Asp Gly Thr Ser Glu Arg
                395                 400                 405
Arg Lys Ser Ile Lys Thr Tyr Arg Glu Ile Val Gln Glu Lys Glu
                410                 415                 420
Arg Arg Glu Arg Glu Leu His Glu Ala Tyr Lys Asn Ala Arg Ser
                425                 430                 435
Gln Glu Glu Ala Glu Gly Ile Leu Gln Gln Tyr Ile Glu Arg Phe
                440                 445                 450
Thr Ile Ser Glu Ala Val Leu Glu Arg Leu Glu Met Pro Lys Ile
                455                 460                 465
Leu Glu Arg Ser His Ser Thr Glu Pro Asn Leu Ser Ser Phe Leu
                470                 475                 480
Asn Asp Pro Asn Pro Met Lys Tyr Leu Arg Gln Gln Ser Leu Pro
                485                 490                 495
Pro Pro Lys Phe Thr Ala Thr Val Glu Thr Thr Ile Ala Arg Ala
                500                 505                 510
Ser Val Leu Asp Thr Ser Met Ser Ala Gly Ser Gly Ser Pro Ser
                515                 520                 525
Lys Thr Val Thr Pro Lys Ala Val Pro Met Leu Thr Pro Lys Pro
                530                 535                 540
Tyr Ser Gln Pro Lys Asn Ser Gln Asp Val Leu Lys Thr Phe Lys
                545                 550                 555
Val Asp Gly Lys Val Ser Val Asn Gly Glu Thr Val His Arg Glu
                560                 565                 570
Glu Glu Lys Glu Arg Glu Cys Pro Thr Val Ala Pro Ala His Ser
                575                 580                 585
Leu Thr Lys Ser Gln Met Phe Glu Gly Val Ala Arg Val His Gly
                590                 595                 600
Ser Pro Leu Glu Leu Lys Gln Asp Asn Gly Ser Ile Glu Ile Asn
                605                 610                 615
Ile Lys Lys Pro Asn Ser Val Pro Gln Glu Leu Ala Ala Thr Thr
                620                 625                 630
Glu Lys Thr Glu Pro Asn Ser Gln Glu Asp Lys Asn Asp Gly Gly
                635                 640                 645
```

```
Lys Ser Arg Lys Gly Asn Ile Glu Leu Ala Ser Ser Glu Pro Gln
                650                 655                 660
His Phe Thr Thr Thr Val Thr Arg Cys Ser Pro Thr Val Ala Phe
                665                 670                 675
Val Glu Phe Pro Ser Ser Pro Gln Leu Lys Asn Asp Val Ser Glu
                680                 685                 690
Glu Lys Asp Gln Lys Lys Pro Glu Asn Glu Met Ser Gly Lys Val
                695                 700                 705
Glu Leu Val Leu Ser Gln Lys Val Val Lys Pro Lys Ser Pro Glu
                710                 715                 720
Pro Glu Ala Thr Leu Thr Phe Pro Phe Leu Asp Lys Met Pro Glu
                725                 730                 735
Ala Asn Gln Leu His Leu Pro Asn Leu Asn Ser Gln Val Asp Ser
                740                 745                 750
Pro Ser Ser Glu Lys Ser Pro Val Thr Thr Pro Phe Lys Phe Trp
                755                 760                 765
Ala Trp Asp Pro Glu Glu Glu Arg Arg Arg Gln Glu Lys Trp Gln
                770                 775                 780
Gln Glu Gln Glu Arg Leu Leu Gln Glu Arg Tyr Gln Lys Glu Gln
                785                 790                 795
Asp Lys Leu Lys Glu Glu Trp Glu Lys Ala Gln Lys Glu Val Glu
                800                 805                 810
Glu Glu Glu Arg Arg Tyr Tyr Glu Glu Glu Arg Lys Ile Ile Glu
                815                 820                 825
Asp Thr Val Val Pro Phe Thr Val Ser Ser Ser Ser Ala Asp Gln
                830                 835                 840
Leu Ser Thr Ser Ser Ser Met Thr Glu Gly Ser Gly Thr Met Asn
                845                 850                 855
Lys Ile Asp Leu Gly Asn Cys Gln Asp Glu Lys Gln Asp Arg Arg
                860                 865                 870
Trp Lys Lys Ser Phe Gln Gly Asp Asp Ser Asp Leu Leu Leu Lys
                875                 880                 885
Thr Arg Glu Ser Asp Arg Leu Glu Glu Lys Gly Ser Leu Thr Glu
                890                 895                 900
Gly Ala Leu Ala His Ser Gly Asn Pro Val Ser Lys Gly Val His
                905                 910                 915
Glu Asp His Gln Leu Asp Thr Glu Ala Gly Ala Pro His Cys Gly
                920                 925                 930
Thr Asn Pro Gln Leu Ala Gln Asp Pro Ser Gln Asn Gln Gln Thr
                935                 940                 945
Ser Asn Pro Thr His Ser Ser Glu Asp Val Lys Pro Lys Thr Leu
                950                 955                 960
Pro Leu Asp Lys Ser Ile Asn His Gln Ile Glu Ser Pro Ser Glu
                965                 970                 975
Arg Arg Lys Ser Ile Ser Gly Lys Lys Leu Cys Ser Ser Cys Gly
                980                 985                 990
Leu Pro Leu Gly Lys Gly Ala Ala Met Ile Ile Glu Thr Leu Asn
                995                1000                1005
Leu Tyr Phe His Ile Gln Cys Phe Arg Cys Gly Ile Cys Lys Gly
               1010                1015                1020
Gln Leu Gly Asp Ala Val Ser Gly Thr Asp Val Arg Ile Arg Asn
               1025                1030                1035
Gly Leu Leu Asn Cys Asn Asp Cys Tyr Met Arg Ser Arg Ser Ala
               1040                1045                1050
Gly Gln Pro Thr Thr Leu
               1055

<210> 31
<211> 1569
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4173970CD1

<400> 31
```

```
Met Val Val Pro Pro Gln Glu Pro Asp Arg Thr Ser Gln Glu Asn
  1               5                  10                  15
Ser Pro Ala Leu Leu Gly Val Gln Lys Ala Val Ser Thr Arg Val
             20                  25                  30
Pro Thr Gly Ser Asn Ser Ser Ser Gln Thr Thr Glu Cys Leu Thr
         35                  40                  45
Pro Glu Ser Cys Ser Gln Thr Thr Ser Asn Val Ala Ser Gln Ser
     50                  55                  60
Met Pro Pro Val Tyr Pro Ser Val Asp Ile Asp Ala His Thr Glu
 65                  70                  75
Ser Asn His Asp Thr Ala Leu Thr Leu Ala Cys Ala Gly Gly His
             80                  85                  90
Glu Glu Leu Val Ser Val Leu Ile Ala Arg Asp Ala Lys Ile Glu
         95                 100                 105
His Arg Asp Lys Lys Gly Phe Thr Pro Leu Ile Leu Ala Ala Thr
        110                 115                 120
Ala Gly His Val Gly Val Val Glu Ile Leu Leu Asp Lys Gly Gly
    125                 130                 135
Asp Ile Glu Ala Gln Ser Glu Arg Thr Lys Asp Thr Pro Leu Ser
140                 145                 150
Leu Ala Cys Ser Gly Gly Arg Gln Glu Val Val Asp Leu Leu Leu
155                 160                 165
Ala Arg Gly Ala Asn Lys Glu His Arg Asn Val Ser Asp Tyr Thr
            170                 175                 180
Pro Leu Ser Leu Ala Ala Ser Gly Gly Tyr Val Asn Ile Ile Lys
        185                 190                 195
Ile Leu Leu Asn Ala Gly Ala Glu Ile Asn Ser Arg Thr Gly Ser
    200                 205                 210
Lys Leu Gly Ile Ser Pro Leu Met Leu Ala Ala Met Asn Gly His
215                 220                 225
Val Pro Ala Val Lys Leu Leu Leu Asp Met Gly Ser Asp Ile Asn
            230                 235                 240
Ala Gln Ile Glu Thr Asn Arg Asn Thr Ala Leu Thr Leu Ala Cys
        245                 250                 255
Phe Gln Gly Arg Ala Glu Val Val Ser Leu Leu Leu Asp Arg Lys
    260                 265                 270
Ala Asn Val Glu His Arg Ala Lys Thr Gly Leu Thr Pro Leu Met
275                 280                 285
Glu Ala Ala Ser Gly Gly Tyr Ala Glu Val Gly Arg Val Leu Leu
            290                 295                 300
Asp Lys Gly Ala Asp Val Asn Ala Pro Pro Val Pro Ser Ser Arg
        305                 310                 315
Asp Thr Ala Leu Thr Ile Ala Ala Asp Lys Gly His Tyr Lys Phe
    320                 325                 330
Cys Glu Leu Leu Ile His Arg Gly Ala His Ile Asp Val Arg Asn
335                 340                 345
Lys Lys Gly Asn Thr Pro Leu Trp Leu Ala Ser Asn Gly Gly His
            350                 355                 360
Phe Asp Val Val Gln Leu Leu Val Gln Ala Gly Ala Asp Val Asp
        365                 370                 375
Ala Ala Asp Asn Arg Lys Ile Thr Pro Leu Met Ser Ala Phe Arg
    380                 385                 390
Lys Gly His Val Lys Val Val Gln Tyr Leu Val Lys Glu Val Asn
395                 400                 405
Gln Phe Pro Ser Asp Ile Glu Cys Met Arg Tyr Ile Ala Thr Ile
            410                 415                 420
Thr Asp Lys Glu Leu Leu Lys Lys Cys His Gln Cys Val Glu Thr
        425                 430                 435
Ile Val Lys Ala Lys Asp Gln Gln Ala Ala Glu Ala Asn Lys Asn
    440                 445                 450
Ala Ser Ile Leu Leu Lys Glu Leu Asp Leu Glu Lys Ser Arg Glu
455                 460                 465
Glu Ser Arg Lys Gln Ala Leu Ala Ala Lys Arg Glu Lys Arg Lys
            470                 475                 480
Glu Lys Arg Lys Lys Lys Lys Glu Glu Gln Lys Arg Lys Gln Glu
        485                 490                 495
Glu Asp Glu Glu Asn Lys Pro Lys Glu Asn Ser Glu Leu Pro Glu
```

```
                500                 505                 510
Asp Glu Asp Glu Glu Glu Asn Asp Glu Asp Val Glu Gln Glu Val
                515                 520                 525
Pro Ile Glu Pro Pro Ser Ala Thr Thr Thr Thr Thr Ile Gly Ile
                530                 535                 540
Ser Ala Thr Ser Ala Thr Phe Thr Asn Val Phe Gly Lys Lys Arg
                545                 550                 555
Ala Asn Val Val Thr Thr Pro Ser Thr Asn Arg Lys Asn Lys Lys
                560                 565                 570
Asn Lys Thr Lys Glu Thr Pro Pro Thr Ala His Leu Ile Leu Pro
                575                 580                 585
Glu Gln His Met Ser Leu Ala Gln Gln Lys Ala Asp Lys Asn Lys
                590                 595                 600
Ile Asn Gly Glu Pro Arg Gly Gly Gly Ala Gly Gly Asn Ser Asp
                605                 610                 615
Ser Asp Asn Leu Asp Ser Thr Asp Cys Asn Ser Glu Ser Ser Ser
                620                 625                 630
Gly Gly Lys Ser Gln Glu Leu Asn Phe Val Met Asp Val Asn Ser
                635                 640                 645
Ser Lys Tyr Pro Ser Leu Leu Leu His Ser Gln Glu Glu Lys Thr
                650                 655                 660
Ser Thr Ala Thr Ser Lys Thr Gln Thr Arg Tyr Lys Thr Val Ser
                665                 670                 675
Leu Pro Leu Ser Ser Pro Asn Ile Lys Leu Asn Leu Thr Ser Pro
                680                 685                 690
Lys Arg Gly Gln Lys Arg Glu Glu Gly Trp Lys Glu Val Val Arg
                695                 700                 705
Arg Ser Lys Lys Leu Ser Val Pro Ala Ser Val Val Ser Arg Ile
                710                 715                 720
Met Gly Arg Gly Gly Cys Asn Ile Thr Ala Ile Gln Asp Val Thr
                725                 730                 735
Gly Ala His Ile Asp Val Asp Lys Gln Lys Asp Lys Asn Gly Glu
                740                 745                 750
Arg Met Ile Thr Ile Arg Gly Gly Thr Glu Ser Thr Arg Tyr Ala
                755                 760                 765
Val Gln Leu Ile Asn Ala Leu Ile Gln Asp Pro Ala Lys Glu Leu
                770                 775                 780
Glu Asp Leu Ile Pro Lys Asn His Ile Arg Thr Pro Ala Ser Thr
                785                 790                 795
Lys Ser Ile His Ala Asn Phe Ser Ser Gly Val Gly Thr Thr Ala
                800                 805                 810
Ala Ser Ser Lys Asn Ala Phe Pro Leu Gly Ala Pro Thr Leu Val
                815                 820                 825
Thr Ser Gln Ala Thr Thr Leu Ser Thr Phe Gln Pro Ala Asn Lys
                830                 835                 840
Leu Asn Lys Asn Val Pro Thr Asn Val Arg Ser Ser Phe Pro Val
                845                 850                 855
Ser Leu Pro Leu Ala Tyr Pro His Pro His Phe Ala Leu Leu Ala
                860                 865                 870
Ala Gln Thr Met Gln Gln Ile Arg His Pro Arg Leu Pro Met Ala
                875                 880                 885
Gln Phe Gly Gly Thr Phe Ser Pro Ser Pro Asn Thr Trp Gly Pro
                890                 895                 900
Phe Pro Val Arg Pro Val Asn Pro Gly Asn Thr Asn Ser Ser Pro
                905                 910                 915
Lys His Asn Asn Thr Ser Arg Leu Pro Asn Gln Asn Gly Thr Val
                920                 925                 930
Leu Pro Ser Glu Ser Ala Gly Leu Ala Thr Ala Ser Cys Pro Ile
                935                 940                 945
Thr Val Ser Ser Val Val Ala Ala Ser Gln Gln Leu Cys Val Thr
                950                 955                 960
Asn Thr Arg Thr Pro Ser Ser Val Arg Lys Gln Leu Phe Ala Cys
                965                 970                 975
Val Pro Lys Thr Ser Pro Pro Ala Thr Val Ile Ser Ser Val Thr
                980                 985                 990
Ser Thr Cys Ser Ser Leu Pro Ser Val Ser Ser Ala Pro Ile Thr
                995                1000                1005
```

Ser Gly Gln Ala Pro Thr Thr Phe Leu Pro Ala Ser Thr Ser Gln
1010 1015 1020
Ala Gln Leu Ser Ser Gln Lys Met Glu Ser Phe Ser Ala Val Pro
1025 1030 1035
Pro Thr Lys Glu Lys Val Ser Thr Gln Asp Gln Pro Met Ala Asn
1040 1045 1050
Leu Cys Thr Pro Ser Ser Thr Ala Asn Ser Cys Ser Ser Ser Ala
1055 1060 1065
Ser Asn Thr Pro Gly Ala Pro Glu Thr His Pro Ser Ser Ser Pro
1070 1075 1080
Thr Pro Thr Ser Ser Asn Thr Gln Glu Glu Ala Gln Pro Ser Ser
1085 1090 1095
Val Ser Asp Leu Ser Pro Met Ser Met Pro Phe Ala Ser Asn Ser
1100 1105 1110
Glu Pro Ala Pro Leu Thr Leu Thr Ser Pro Arg Met Val Ala Ala
1115 1120 1125
Asp Asn Gln Asp Thr Ser Asn Leu Pro Gln Leu Ala Val Pro Ala
1130 1135 1140
Pro Arg Val Ser His Arg Met Gln Pro Arg Gly Ser Phe Tyr Ser
1145 1150 1155
Met Val Pro Asn Ala Thr Ile His Gln Asp Pro Gln Ser Ile Phe
1160 1165 1170
Val Thr Asn Pro Val Thr Leu Thr Pro Pro Gln Gly Pro Pro Ala
1175 1180 1185
Ala Val Gln Leu Ser Ser Ala Val Asn Ile Met Asn Gly Ser Gln
1190 1195 1200
Met His Ile Asn Pro Ala Asn Lys Ser Leu Pro Pro Thr Phe Gly
1205 1210 1215
Pro Ala Thr Leu Phe Asn His Phe Ser Ser Leu Phe Asp Ser Ser
1220 1225 1230
Gln Val Pro Ala Asn Gln Gly Trp Gly Asp Gly Pro Leu Ser Ser
1235 1240 1245
Arg Val Ala Thr Asp Ala Ser Phe Thr Val Gln Ser Ala Phe Leu
1250 1255 1260
Gly Asn Ser Val Leu Gly His Leu Glu Asn Met His Pro Asp Asn
1265 1270 1275
Ser Lys Ala Pro Gly Phe Arg Pro Pro Ser Gln Arg Val Ser Thr
1280 1285 1290
Ser Pro Val Gly Leu Pro Ser Ile Asp Pro Ser Gly Ser Ser Pro
1295 1300 1305
Ser Ser Ser Ser Ala Pro Leu Ala Ser Phe Ser Gly Ile Pro Gly
1310 1315 1320
Thr Arg Val Phe Leu Gln Gly Pro Ala Pro Val Gly Thr Pro Ser
1325 1330 1335
Phe Asn Arg Gln His Phe Ser Pro His Pro Trp Thr Ser Ala Ser
1340 1345 1350
Asn Ser Cys Asp Ser Pro Ile Pro Ser Val Ser Ser Gly Ser Ser
1355 1360 1365
Ser Pro Leu Ser Ala Thr Ser Ala Pro Pro Thr Leu Gly Gln Pro
1370 1375 1380
Lys Gly Val Ser Ala Ser Gln Asp Arg Lys Ile Pro Pro Pro Ile
1385 1390 1395
Gly Thr Glu Arg Leu Ala Arg Ile Arg Gln Gly Gly Ser Val Ala
1400 1405 1410
Gln Ala Pro Ala Gly Thr Ser Phe Val Ala Pro Val Gly His Ser
1415 1420 1425
Gly Ile Trp Ser Phe Gly Val Asn Ala Val Ser Glu Gly Leu Ser
1430 1435 1440
Gly Trp Ser Gln Ser Val Met Gly Asn His Pro Met His Gln Gln
1445 1450 1455
Leu Ser Asp Pro Ser Thr Phe Ser Gln His Gln Pro Met Glu Arg
1460 1465 1470
Asp Asp Ser Gly Met Val Ala Pro Ser Asn Ile Phe His Gln Pro
1475 1480 1485
Met Ala Ser Gly Phe Val Asp Phe Ser Lys Gly Leu Pro Ile Ser
1490 1495 1500
Met Tyr Gly Gly Thr Ile Ile Pro Ser His Pro Gln Leu Ala Asp

```
                1505                1510                1515
Val Pro Gly Gly Pro Leu Phe Asn Gly Leu His Asn Pro Asp Pro
                1520                1525                1530
Ala Trp Asn Pro Met Ile Lys Val Ile Gln Asn Ser Thr Glu Cys
                1535                1540                1545
Thr Asp Ala Gln Gln Ile Trp Pro Gly Thr Trp Ala Pro His Ile
                1550                1555                1560
Gly Asn Met His Leu Lys Tyr Val Asn
                1565
```

<210> 32
<211> 680
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2772751CD1

<400> 32

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

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

<210> 33
<211> 590
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2793768CD1

<400> 33
Met Ser Ser Ala Cys Asp Ala Gly Asp His Tyr Pro Leu His Leu
  1                 5                  10                  15
Leu Val Trp Lys Asn Asp Tyr Arg Gln Leu Glu Lys Glu Leu Gln
                 20                  25                  30
Gly Gln Asn Val Glu Ala Val Asp Pro Arg Gly Arg Thr Leu Leu
                 35                  40                  45
His Leu Ala Val Ser Leu Gly His Leu Glu Ser Ala Arg Val Leu
                 50                  55                  60
Leu Arg His Lys Ala Asp Val Thr Lys Glu Asn Arg Gln Gly Trp
                 65                  70                  75
Thr Val Leu His Glu Ala Val Ser Thr Gly Asp Pro Glu Met Val
```

```
                 80                  85                  90
Tyr Thr Val Leu Gln His Arg Asp Tyr His Asn Thr Ser Met Ala
                 95                 100                 105
Leu Glu Gly Val Pro Glu Leu Leu Gln Lys Ile Leu Glu Ala Pro
                110                 115                 120
Asp Phe Tyr Val Gln Met Lys Trp Glu Phe Thr Ser Trp Val Pro
                125                 130                 135
Leu Val Ser Arg Ile Cys Pro Asn Asp Val Cys Arg Ile Trp Lys
                140                 145                 150
Ser Gly Ala Lys Leu Arg Val Asp Ile Thr Leu Leu Gly Phe Glu
                155                 160                 165
Asn Met Ser Trp Ile Arg Gly Arg Arg Ser Phe Ile Phe Lys Gly
                170                 175                 180
Glu Asp Asn Trp Ala Glu Leu Met Glu Val Asn His Asp Asp Lys
                185                 190                 195
Val Val Thr Thr Glu Arg Phe Asp Leu Ser Gln Glu Met Glu Arg
                200                 205                 210
Leu Thr Leu Asp Leu Met Lys Pro Lys Ser Arg Glu Val Glu Arg
                215                 220                 225
Arg Leu Thr Ser Pro Val Ile Asn Thr Ser Leu Asp Thr Lys Asn
                230                 235                 240
Ile Ala Phe Glu Arg Thr Lys Ser Gly Phe Trp Gly Trp Arg Thr
                245                 250                 255
Asp Lys Ala Glu Val Val Asn Gly Tyr Glu Ala Lys Val Tyr Thr
                260                 265                 270
Val Asn Asn Val Asn Val Ile Thr Lys Ile Arg Thr Glu His Leu
                275                 280                 285
Thr Glu Glu Glu Lys Lys Arg Tyr Lys Ala Asp Arg Asn Pro Leu
                290                 295                 300
Glu Ser Leu Leu Gly Thr Val Glu His Gln Phe Gly Ala Gln Gly
                305                 310                 315
Asp Leu Thr Thr Glu Cys Ala Thr Ala Asn Asn Pro Thr Ala Ile
                320                 325                 330
Thr Pro Asp Glu Tyr Phe Asn Glu Glu Phe Asp Leu Lys Asp Arg
                335                 340                 345
Asp Ile Gly Arg Pro Lys Glu Leu Thr Ile Arg Thr Gln Lys Phe
                350                 355                 360
Lys Ala Met Leu Trp Met Cys Glu Glu Phe Pro Leu Ser Leu Val
                365                 370                 375
Glu Gln Val Ile Pro Ile Ile Asp Leu Met Ala Arg Thr Ser Ala
                380                 385                 390
His Phe Ala Arg Leu Arg Asp Phe Ile Lys Leu Glu Phe Pro Pro
                395                 400                 405
Gly Phe Pro Val Lys Ile Glu Ile Pro Leu Phe His Val Leu Asn
                410                 415                 420
Ala Arg Ile Thr Phe Gly Asn Val Asn Gly Cys Ser Thr Ala Glu
                425                 430                 435
Glu Ser Val Ser Gln Asn Val Glu Gly Thr Gln Ala Asp Ser Ala
                440                 445                 450
Ser His Ile Thr Asn Phe Glu Val Asp Gln Ser Val Phe Glu Ile
                455                 460                 465
Pro Glu Ser Tyr Tyr Val Gln Asp Asn Gly Arg Asn Val His Leu
                470                 475                 480
Gln Asp Glu Asp Tyr Glu Ile Met Gln Phe Ala Ile Gln Gln Ser
                485                 490                 495
Leu Leu Glu Ser Ser Arg Ser Gln Glu Leu Ser Gly Pro Ala Ser
                500                 505                 510
Asn Gly Gly Ile Ser Gln Thr Asn Thr Tyr Asp Ala Gln Tyr Glu
                515                 520                 525
Arg Ala Ile Gln Glu Ser Leu Leu Thr Ser Thr Glu Gly Leu Cys
                530                 535                 540
Pro Ser Ala Leu Ser Glu Thr Ser Arg Phe Asp Asn Asp Leu Gln
                545                 550                 555
Leu Ala Met Glu Leu Ser Ala Lys Glu Leu Glu Glu Trp Glu Leu
                560                 565                 570
Arg Leu Gln Glu Glu Glu Ala Glu Leu Gln Gln Val Leu Gln Leu
                575                 580                 585
```

```
Ser Leu Thr Asp Lys
                590

<210> 34
<211> 315
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3035248CD1

<400> 34
Met Val Gly Pro Trp Val Tyr Leu Val Ala Ala Val Leu Leu Ile
  1               5                  10                  15
Gly Leu Ile Leu Phe Leu Thr Arg Ser Arg Gly Arg Ala Ala Ala
                 20                  25                  30
Ala Asp Gly Glu Pro Leu His Asn Glu Glu Glu Arg Ala Gly Ala
                 35                  40                  45
Gly Gln Val Gly Arg Ser Leu Pro Gln Glu Ser Glu Glu Gln Arg
                 50                  55                  60
Thr Gly Ser Arg Pro Arg Arg Arg Arg Asp Leu Gly Ser Arg Leu
                 65                  70                  75
Gln Ala Gln Arg Arg Ala Gln Arg Val Ala Trp Glu Asp Gly Asp
                 80                  85                  90
Glu Asn Val Gly Gln Thr Val Ile Pro Ala Gln Glu Glu Glu Gly
                 95                 100                 105
Ile Glu Lys Pro Ala Glu Val His Pro Thr Gly Lys Ile Gly Ala
                110                 115                 120
Lys Lys Leu Arg Lys Leu Glu Glu Lys Gln Ala Arg Lys Ala Gln
                125                 130                 135
Arg Glu Ala Glu Glu Ala Glu Arg Glu Glu Arg Lys Arg Leu Glu
                140                 145                 150
Ser Gln Arg Glu Ala Glu Trp Lys Lys Glu Glu Glu Arg Leu Arg
                155                 160                 165
Leu Lys Glu Glu Gln Lys Glu Glu Glu Glu Arg Lys Ala Gln Glu
                170                 175                 180
Glu Gln Ala Arg Arg Asp His Glu Glu Tyr Leu Lys Leu Lys Glu
                185                 190                 195
Ala Phe Val Val Glu Glu Glu Gly Val Ser Glu Thr Met Thr Glu
                200                 205                 210
Glu Gln Ser His Ser Phe Leu Thr Glu Phe Ile Asn Tyr Ile Lys
                215                 220                 225
Lys Ser Lys Val Val Leu Leu Glu Asp Leu Ala Phe Gln Met Gly
                230                 235                 240
Leu Arg Thr Gln Asp Ala Ile Asn Arg Ile Gln Asp Leu Leu Thr
                245                 250                 255
Glu Gly Thr Leu Thr Gly Val Ile Asp Asp Arg Gly Lys Phe Ile
                260                 265                 270
Tyr Ile Thr Pro Glu Glu Leu Ala Ala Val Ala Asn Phe Ile Arg
                275                 280                 285
Gln Arg Gly Arg Val Ser Ile Thr Glu Leu Ala Gln Ala Ser Asn
                290                 295                 300
Ser Leu Ile Ser Trp Gly Gln Asp Leu Pro Ala Gln Ala Ser Ala
                305                 310                 315


<210> 35
<211> 2345
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1889577CB1

<400> 35
```

ggagccgggc ccgagcacca ggcgcaggcc cggcgcccgc ctgcccgcac cctcgtcctc 60
acagacgcca cagccatggc catgatggtg tttccgcggg aggagaagct gagccaggat 120
gagatcgtgc tgggcaccaa ggctgtcatc cagggactgg agactctgcg tggggagcat 180
cgtgccctgc tggctcctct ggttgcacct gaggccggcg aacccgagcc tggctcgcag 240
gagcgctgca tcctcctgcg tcgctccctg gaagccattg agcttgggct gggggaggcc 300
caggtgatct tggcattgtc gagccacctg ggggctgtag aatcagagaa gcagaagctg 360
cgggcgcagg tgcggcgtct ggtgcaggag aaccagtggc tgcgtgagga gctggcgggg 420
acacagcaga agctgcagcg cagtgagcag gccgtggccc agctcgagga ggagaagcag 480
cacttgctgt tcatgagcca gatccgcaag ttggatgaag acgcctcccc taacgaggag 540
aaggggacg tccccaaaga cacactggat gacctgttcc ccaatgagga tgagcagagc 600
ccagccccta gcccaggagg aggggatgtg tctggtcagc atgggggcta cgagatcccg 660
gcccggctcc gcaccctgca caacctggtg atccaatacg cctcacaggg ccgctacgag 720
gtagctgtgc cactctgcaa gcaggcactc gaagacctgg agaagacgtc aggccacgac 780
caccctgacg ttgccaccat gctgaacatc ctggcactgg tctatcggga tcagaacaag 840
tacaaggagg ctgcccacct gctcaatgat gctctggcca tccgggagaa aacactgggc 900
aaggaccacc cagccgtggc tgcgacacta aacaacctgg cagtcctgta tggcaagagg 960
ggcaagtaca aggaggctga gccattgtgc aagcgggcac tggagatccg ggagaaggtc 1020
ctgggcaagt ttcacccaga tgtggccaag cagctcagca acctggccct gctgtgccag 1080
aaccagggca aagctgagga ggtggaatat tactatcggc gggcactgga gatctatgct 1140
acacgcctcg ggcccgatga tcccaatgtg gccaagacca agaacaacct ggcttcctgc 1200
tacctgaagc agggcaagta ccaggatgcg gagaccttgt acaaggagat cctcacccgc 1260
gctcatgaga aagagtttgg ctctgtcaat ggggacaaca agcccatctg gatgcacgca 1320
gaggagcggg aggaaagcaa ggataagcgc cgggacagcg ccccctatgg ggaatacggc 1380
agctggtaca aggcctgtaa agtagacagc cccacagtca acaccaccct gcgcacgttg 1440
ggggccctat accggcgcca gggcaagctg gaagccgcgc acacactaga ggactgtgcc 1500
agccgtaacc gcaagcaggg tttggacccc gcaagccaga ccaaggtggt agaactgctg 1560
aaagatggca gtggcaggcg gggagacccc cgcagcagcc gagacatggc tgggggtgcc 1620
gggcctcggt ctgagtctga cctcgaggac gtgggaccta cagctgagtg gaatggggat 1680
ggcagtggct ccttgaggcg cagcggttcc tttgggaaac tccgggatgc cctgaggcgc 1740
agcagtgaga tgctggtaaa gaagctgcag gggggcaccc ccagggagcc ccctaacccc 1800
aggatgaagc gggccagttc cctcaacttc ctcaacaaga gcgtggaaga gccgacccag 1860
cctggaggca caggtctctc tgacagccgc actctcagct ccagctccat ggacctctcc 1920
cgacgaagct ccctggtggg ctaatgctga aggggcagcc agtcaccaga gcgcccacct 1980
ggcacacccc cctcacccca gccctgcgca tgggcctgct gcttgtcccg cctgtctctc 2040
ccacagcccc tgtcttttct gttcaatctc agggtaacct tctcccttgt catctcagcc 2100
tgagccctgg aggctgggcc tgcccactcc agctccatcc cttatttatt ccttccagca 2160
gggccctctt ccctaggttc gggccagcag gaggtgccgg ctggagtctc caccatagac 2220
tcagtggcct ggcctcccca gaccccagag ccaagaacac taagcactcg ccggcccttc 2280
ggcaccctcg ccctccctcc cgactcaacc cggccgttgc ttctgtatat agagaaataa 2340
gttat 2345

<210> 36
<211> 709
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2427982CB1

<400> 36
gtgacagtag caaccgccgg aatggcgaaa gcaacaacaa tcaaagaagc cttagcgaga 60
tgggaagaga aaactggcca gaggccatct gaagccaaag agataaaact ttatgcccag 120
attccccctа tagagaagat ggatgcatcc ttgtccatgc ttgctaattg cgagaagctt 180
tcactgtcta caaactgcat tgaaaaaatt gccaacctga atggcttaaa aaacttgagg 240
atattatctt taggaagaaa caacataaag aacttaaatg gactggaggc agtaggggac 300
acattagaag aactgtggat ctcctacaat tttattgaga agttgaaagg gatccacata 360
atgaagaaat tgaagattct ctacatgtct aataacctgg taaaagactg ggctgagttt 420
gtgaagctgg cagaactgcc atgcctcgaa gacctggtgt ttgtaggcaa tcccttggaa 480
gagaaacatt ctgctgagaa taactggatt gaagaagcaa ccaagagagt gcccaaactg 540
aaaaagctgg atggtactcc agtaattaaa ggggatgagg aagaagacaa ctaatgccac 600
gctttccact gtgtgttaac ttatttaaat gtcataagaa caatagataa attttatata 660
attgtctatt ttaaagattc tgtatgggac aaaagtttct taagataaa 709

<210> 37
<211> 1569
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2470833CB1

<400> 37
ctcgaccgct cgagccgaat tcggctcgag attgagttta agtggcctgc agaaccccgg 60
gggcccaggc ggcacggcgg gcgctggggc tccgggcaga gctttcagga ggtttatggc 120
agcttcactt tcacggcatc cacccccctc gggccctgcc gcagagagga ggaagctcct 180
gccggctgag cgggcctgga ggaagtgagc agcggggctc ctgcctcccg gcctggtccc 240
cgaagacccc agaagaaccc ggaacttgct tccattcgga atccagggac caccctttgc 300
actcagtagg cctttgtttt cctgcgtgga aagcggttgg gcttgggagg cgatggagcc 360
ggagttcttg tacgacctgc tgcagctccc caaggggtg gagccccccag cggaggagga 420
gctctcaaaa ggaggaaaga agaaatacct gccacccact tcccggaagg accccaaatt 480
tgaagaactg cagaaggtgt tgatggagtg gatcaatgcc actcttctcc ccgagcacat 540
tgtggtccgc agcctggagg aggacatgtt cgacgggctc atcctacacc acctattcca 600
gaggctggcg gcgctcaagc tggaagcaga ggacatcgcc ctgacagcca caagccagaa 660
gcacaagctc acagtggtgc tggaggccgt gaaccggagt ctgcagctgg aggagtggca 720
ggccaagtgg agcgtggaga gcatcttcaa caaggacctg ttgtctaccc tgcacctcct 780
tgtggccctg gccaagcgct tccagcccga cctctccctc ccaaccaacg tccaggtgga 840
ggtcatcact atcgagagca ccaaaagtgg tctgaagtca gagaagttgg tggaacagct 900
cactgaatac agcacagaca aggacgagcc tccaaaggac gtctttgatg aattatttaa 960
gctggctccg gagaaagtga acgcagtgaa agaggccatc gtgaactttg tcaaccagaa 1020
gctggaccgc ctgggcctgt ctgtgcagaa tctggacacc cagtttgcag atggggtcat 1080
cttactcttg ctgattggac aacttgaagg cttcttcctg cacttaaagg aattctacct 1140
cactcccaac tctcctgcag aaatgctgca caacgtcacc ctggcgctgg agctgctgaa 1200
ggacgagggc ctgctcagct gccctgtcag ccctgaagat atcgtgaaca aggatgccaa 1260
gagcacactg cgggtgctct atggtctgtt ctgcaagcac acgcagaagg cacacaggga 1320
caggacgccc catggagccc cgaattgacc ctcactgcct ccaaagccca gagcctgcct 1380
gtcagcccag ctggagggcc cgaggctgca gggtgtcctc ccacagtccc gctgtttcct 1440
gtgcattcgt gaccccgttc cctcccaccc tgtctcctgt ctccatcgtt ggattatctt 1500
tgaacccccc tgtgtggatc attttgagcc gcctggcctt gctcagttta ttttaataaa 1560
agtatttct 1569

<210> 38
<211> 1172
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2080579CB1

<400> 38
cgacgggctg cggcctgcgg aacctgaggc agctggggag ggccgggcgc gccggccgga 60
tagcgagccg cgctggcggc ggcggtggcc gcgatgatgg agatccagat ggacgagggc 120
ggcggcgtgg tggtgtacca ggacgactac tgctccggct cggtgatgtc ggagcgggtg 180
tcgggcctgg cgggctccat ctaccgcgag ttcgagcgcc tcatccactg ctacgacgag 240
gaggtggtca aggagctcat gccgctggtg gtgaacgtgc tggagaacct agactcggtg 300
ctcagcgaga accaggagca cgaggtggag ctggagctgc tgcgcgagga caacgagcag 360
ctgctcaccc agtacgagcg tgagaaggcg ctgcgcaggc aggcggagga gaaattcatt 420
gagtttgaag atgctctgga acaagagaag aaagagctgc aaatccaggt ggagcactac 480
gagttccaga cgcgccagct ggagctgaag gccaagaact atgccgatca gatttcccgg 540
ttggaggagc gggagtcgga gatgaagaag gagtacaatg ccctgcacca gcggcacaca 600
gagatgatac agacctacgt ggagcacatt gagaggtcca agatgcagca ggtcggagga 660
aacagccaga ccgagagcag cctgccgggg cggaggtacg cggggcgcgg cggggtggag 720
gtacgcgggg cgcggcgggg cggaggtacg caggacgcgg cacatgccag ggtcgtagtg 780
cttgttatgg cccgcgctct gggctcagga tgacagggaa cactctggag acccaggagg 840
agggagctgg ttggagcgtg gctgagcagg gatgtggggg ggcggccctg ggcgacggac 900
atgtgtcgag cccgtgtgtc ccttctgctc ggtccacaat tcagtcaggg aggccccggg 960
cagcttgcgc atatttaacc cttactatcc acagattctg tgtttgcaaa tgtatctact 1020
cgctaaaata tatctgtgac ctcagccggg cacagtgact tatgcctgta atcctagaac 1080
tttgggaggc caaggcagga ggattacttg agcccaggag ttcgagctca gcttgggcaa 1140
ccagcaagat cttgtctcta caaaaaaaaa aa 1172

<210> 39

<211> 2380
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2156553CB1

<400> 39
cagggtttca ctgtcttagc caggatgggc tcgatctcct gacctcatga tccatccacc 60
tcagcctccc aaagtgctgg gattacaggc gtcagccacc gtgaccagcc tgaaacagga 120
gcaagttcta aactcaggct ctagagtcag aaaaggtaga gtcaggttct ggatccaaaa 180
tggggcaagt catgatcagg ttctggaacc agaacaggcc tcaagcctag gggctgagca 240
gggtatcccc tggcctggga gcagaggact tctggctgac tgctgcccgc aacgttctca 300
agctggtggt gaagtctgag tggaagtcat accctattca ggcagtagag gaagaggcct 360
caggagacaa gcagcccaag aaacaggaga aaaacccagt gttggtgtcc ccagagtttg 420
tggatgaagc tctgtgtgcg tgcgaggagt accttagcaa cttggcccac atggacatcg 480
acaaggacct ggaggccccg ctgtacctca cccccgaggg ctggtccctc ttcctccagc 540
gctactacca agtggtccac gaaggggcag aactcaggca cctcgacact caggtccagc 600
gctgtgagga catcctgcag cagctgcagg ccgtggtacc ccagatagac atggaagggg 660
atcgcaacat ctggatcgtg aagccaggag ccaagtcccg tggacgaggc atcatgtgca 720
tggaccacct ggaggagatg ctgaagctgg tgaacggcaa ccccgtggtg atgaaggacg 780
gcaagtgggt ggtgcagaag tatattgagc ggcccctcct catctttggc accaagtttg 840
acctcagaca gtggttcctg gtaactgact ggaacccact taccgtgtgg ttctaccgcg 900
acagctatat ccgcttttcc acgcagccct tctccctgaa gaacctggac aactcagtgc 960
acctgtgcaa caactccatc cagaagcacc tggagaactc atgccatcgg catccactgc 1020
ttccgccaga caacatgtgg tctagccaga ggttccaggc ccacctgcag gagatgggtg 1080
ccccaaatgc ttggtccacc atcatcgtgc ctggcatgaa ggatgctgtg atccacgcac 1140
ttcagacctc ccaggacacc gtgcagtgtc ggaaggccag ctttgagctc tatggcgctg 1200
acttcgtgtt cggggaggac ttccagccct ggctgattga gatcaacgcc agccccacga 1260
tggcaccctc cacagcagtc actgcccggc tctgtgctgg cgtgcaagct gacaccctgc 1320
gcgtggtcat tgaccggatg ctggaccgca actgtgacac aggagccttt gagctcatct 1380
ataagcagcc tgctgtggag gtgcctcaat atgtgggcat ccggctcctg gtagagggct 1440
tcaccatcaa gaagcccatg gcgatgtgtc atcggcggat gggggtccgc ccagcagtcc 1500
ctctgctgac ccagcgaggc tctggggaag gcaaggactc ggggatccct acccacaggt 1560
cagcttctag gaaaggcact ggggccagga gcctggggca cagtgagaag ccagtctcca 1620
ctgccaccac ttcagccccc ggaaaggggа agaaaggcaa ggcgaaaagg gccacagccc 1680
tggtctgccc caatctctgg gagtgggatg cccccagcac caggatgggc tgcattttca 1740
ccatgacctt ttctagtggg gacaggcaac cccaccactt gaacagattg ccactgagtc 1800
cgaagaaccc ccaggccctg ggtaagacca ttcccccaaa acacccgagt gttccaaggc 1860
gatttattcc tgctctccag gcccctccca accacctgga tcagccaccc caccaaagag 1920
ccaccagtag caagtaaaag ccactactca caaagtattg tttaaaaata cacagccaaa 1980
ttagctgggc acggtggtgt gagcctgtgg tccaggctac tcgcgaggct aatgaggatc 2040
gcttgagccc gggaggtcaa ggctgcagtg agttatgatc gcacctctgc actccagcct 2100
gggagacaga gcgagatgct gtcttaaaaa caaaaacaca aaaaaagcac tttgggaggc 2160
cgaggcgggc agatcacttg aggtcaggag ttcgagacca gcctggccaa catggtgaaa 2220
ccccatctct actaaaaaat acaaaaatta gccgagtgta ggggcaggtg cctataatcc 2280
cagctacttg ggagactgag gcacgagaat cgcttgaacc caggaagcgg aggttgcagt 2340
gagccgagat tgcaccattg cactccagca tgggcagcat 2380

<210> 40
<211> 4396
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2182855CB1

<400> 40
tgccgctgca gggggctaga gatgcctcgt ggggttttcc agcagctttc caacttggtt 60
ttgcaggaac ttaacgccaa cctgagcaac ctaacctcag cgtttgaaaa agcaacagct 120
gagaaaatca agtgtcagca agaggccgat gccacgaaca gggtgatctt actggcgaac 180
aggctggtcg ggggattagc atcggaaaac atccgctggg ctgagtctgt ggagaacttc 240
aggagccagg gggtcacgct gtgtggggac gtcctgctca tctctgcctt cgtgtcctac 300
gtgggctact tcaccaagaa ataccggaat gagctgatgg agaaattctg gatccttac 360
atacataact taaaggtccc catcccgatc acgaatggcc tggatccctt gagcctgctg 420

acagatgacg cggacgtggc cacctggaac aaccagggcc tccccagcga ccgcatgtcc 480
accgagaatg ccaccatcct gggcaacacc gagcggtggc cgctgatcgt ggacgcccag 540
ctccaaggaa tcaagtggat caaaaacaaa tacaggagtg aactgaaagc catccgcctg 600
ggacagaaga gctacctgga tgtcatcgag caggccatct cggaagggga cacgttgctc 660
attgagaaca tcggcgaaac cgtggacccc gtgctggacc ctctactggg caggaacacg 720
attaaaaagg gaaagtacat taagatcggt gacaaggagg tggagtacca ccccaagttc 780
cgcctgatcc tacacaccaa gtacttcaac ccacactaca agccagagat gcaggctcag 840
tgcaccctca tcaacttcct ggtcaccagg gatggactcg aggaccaact cttggccgct 900
gtggtggcca aagagcgccc agatctggaa cagctgaagg caaacctcac caagtcccaa 960
aacgaattta agattgttct gaaagagctg gaagactcgc tcctggcccg tctgtcggct 1020
gcgtcgggga actttctggg agacacggcc ttggtggaga atctggagac caccaagcac 1080
acagccagcg agatcgagga gaaggtggtg gaggcaaaaa tcacagaagt taaaatcaac 1140
gaagcgagag agaactaccg cccggctgcg gagagggcat ctctgctcta cttcatactg 1200
aacgatctca acaaaatcaa ccccgtctac cagttctccc tcaaggcctt caacgtggtg 1260
tttgagaaag ccatccagag gaccaccctt gccaacgagg tgaagcagcg ggtgatcaac 1320
ctgacggacg agatcaccta ctccgtctac atgtacacgg cccggggact cttcgagagg 1380
gacaaactca ttttcctggc acaagttacg tttcaggtcc tgtccatgaa gaaggagctg 1440
aacccagtgg agctggattt cctcctgcgg ttcccttta aggccggagt ggtctcacca 1500
gtggacttcc tccagcatca aggctggggc gggatcaagg ccctctcgga gatggatgag 1560
ttcaaaaatc tggacagtga catcgaagga tctgccaagc gctggaaaaa gctggtggag 1620
tcggaagccc ccgagaagga gatcttcccc aaggagtgga agaacaagac ggccctgcag 1680
aagctgtgca tggtgcgctg cctgcggcca gatcgcatga cctacgctat caagaacttc 1740
gtggaggaaa agatgggcag caagttcgtg gaaggccgga gtgttgagtt ttctaagtcc 1800
tacgaggaga gcagcccctc cacgtcaatc ttcttcatcc tctccccggg ggttgacccc 1860
ttgaaagacg tggaagccct gggaaaaaaa ctagggttta ccatagacaa tggaaaactc 1920
cataatgtgt ccctggggca gggacaagag gtggtggctg agaacgccct ggacgtggct 1980
gcagagaaag gacactgggt cattctgcag aatatccacc tggtggcccg gtggctggga 2040
acactggaca agaagctgga gcgctacagc acgggcagcc atgaggacta ccgggtgttc 2100
atcagcgcgg agcctgcccc cagtcccgag acccacatca tccccaggg cattctggag 2160
aacgccatca agatcaccaa cgagcccccc acgggcatgt acgccaactt gcacaaggcc 2220
ctggacctgt tcacccagga caccctggag atgtgcacca aggagatgga gttcaagtgc 2280
atgctcttcg ccctgtgcta cttccacgct gtggtggcag agaggcgcaa gttcggcgcc 2340
cagggctgga accggtcgta ccccttcaac aacggggacc tcaccatctc catcaacgtg 2400
ctctacaact acctggaggc caaccccaag gtgccctggg acgatctccg ctacctttt 2460
ggtgaaatca tgtatggcgg ccacatcaca gatgactggg accgtcggct gtgcaggacc 2520
tacctggctg aatacatccg gacggagatg ctggagggag acgtcctgct ggcccccggc 2580
tttcagatcc ccccaacct ggactacaag ggttaccacg aatacatcga tgagaacctg 2640
cccctgaga gtccctatct gtatggcctg caccccaacg cagagattgg ctttctgacg 2700
gtcacctcag agaagctgtt ccgcactgtc ctggaaatgc agccaaaaga gacggactcg 2760
ggggcaggca cgggagtgtc ccgcgaggag aaggtgaagg ccgtgctgga cgacatcctg 2820
gagaagattc cggagacttt caacatggct gagatcatgg caaaggcagc ggaaaagacc 2880
ccctacgtgg tagtcgcctt tcaagaatgt gaaagaatga acatcctgac caacgaaatg 2940
cgccgttcgc tcaaggagct gaacctgggg ctgaagggag aactgaccat cacgaccgac 3000
gtggaagatc tgtccacggc tctcttctat gacaccgtgc ctgatacgtg ggtggcccgg 3060
gcctaccct ccatgatggg cctggcggcc tggtacgcag acctgctgct ccgcatcagg 3120
gaactcgagg cctggacgac agactttgcc ctgcccacca ccgtgtggct ggccggcttc 3180
ttcaacccc agtcgttcct cacggccatc atgcagtcca tggccaggaa gaacgagtgg 3240
ccctggaca agatgtgtct gtctgtcgag gtgaccaaga aaaaccgaga ggacatgacc 3300
gctccccac gagagggctc ctacgtgtac ggactcttca tggaaggggc tcgctgggac 3360
acccagactg gagtcatcgc tgaagcgcgg ctgaaagagc tgaccccggc catgcctgtc 3420
atcttcatca aggccattcc tgtggaccgc atggagacca agaacatcta tgagtgtccc 3480
gtgtacaaaa cacgcatccg cggccccacc tatgtctgga cctttaactt gaagaccaaa 3540
gagaaggcag cgaagtggat cctggcagcc gtggcgctgc tcctacaggt ttagctcgct 3600
cctgcctcac agcccacact ccctggggct ggaccacaac tcagcccttc acctgtgcac 3660
ctgtgactta ttctttacag gaactggtgg tggtttttcg ttctcttaaa taatcaggtg 3720
ctttgtaacc aagcacatcg gaaccagagg gtggaggttg gtgtggaaga ggtggggcag 3780
attaaagcca gtggagccac tcagctgtgc ccatccattc tgtgcctgat ggccactgtg 3840
aggcctggtt caggctttgg ggaaaggccc caattcccag cagccagagg caagcattcc 3900
aggaagtaaa tcccaaatcc tgacttcccg ggggggtcag tggagtttgc ttttaacagg 3960
agcagcatgt ggggtgaggg cttggcactc acaccatctg gcctgatgct tcatgcaaac 4020
cacctgccaa tgaggggaca gggcgttacc ccataccagg agctgccgcc tccacacagc 4080
gtctcatccg ccattactcc ctgctcccaa aaacaacagg acctttttaca agtaaggaaa 4140
cacacccaag cccccgcccc cagagtctag aagaacaagc cgttcccaca agcaagcccc 4200
ggacctgtag gactctgtgg ctgggctgat gcaggacacg gcagtgaggt ggccaggcta 4260
gctagggcag cagggtgcag gcacgagggg agagaattaa ctagcaacct gggggatgag 4320
gggagacagc ggcaaacgtc agaaaagacg gatcccaggg ggaccaagac aggatcaaca 4380
ttttttttt ttttcg 4396

<210> 41
<211> 1831
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2242106CB1

<400> 41
gtgagctgcc tgctgtgtcc gcctcctctc ctctcaggac tcagcttccc gccctgcaga 60
gggcacaagg gagctttcca tgggcccttt ggcccggaga caggaaggcg ggccctgacc 120
ctctcagtct ggagcccagg tgaaggtctg cagtgagccc tgaggggtgg aactcggggg 180
aggagtctgg aaggggggca gggtcggggc caggactggg ggctgtggag aggccagaag 240
aggcaggtat ccttgggaag ccgtcagtgg taggggggcag gcaacgctgg agggagctgc 300
caggtgcagg gcaggggtgt ccggcaaagc tccctggggt acaacagggg agctgggggc 360
taggactctc cctctgtggg gatgacttcc agccaagtgg ctctgccgcc tggccctggc 420
cctggccctg taggtgggct ggggcgggtg tttggccagg aagtcaggct gggggtgggg 480
ctgagcctct gcccaggtcc actgtccctg caggagggct gtacagtggt gaggtgttgg 540
tgtgggacct gagccgtctt gaggacccgc tgctgtggcg cacaggcctg acggatgaca 600
cccacacaga ccctgtgtcc caggtcaggg caggggctgc cgggcggggt gggccctgag 660
gcagagctgg ggagagggcg cccactctcc taggaaggtc acccgggcgt tggcagttgg 720
acagctgcct cctgcattct cggagctccc gcagcatgag tcacccccct caggagccac 780
tcccagggcc ctgtggccat tcccagcctc ctctgcaggc accgagtgag cagcgctggg 840
attctgggac tggagagggc cctgggaacc ctccaggcct gccccctggt gggtgagcct 900
ggttctgggg cctcccggag aatttttttt tttcctggaa gagagggagg gtaggggtgg 960
agcgtgacac ctgggcaggt gtcccttgtc tccatcctgg ccctgcatgc tgttaactca 1020
ggtggtgtgg ctgcccgagc ctgggcacag ccaccgcttc caggtgctga gtgtggccac 1080
tgacgggaag gtgctactct ggcagggcat cggggtaggc cagctgcagc tcacagaggg 1140
cttcgccctg gtcatgcagc agctgccacg gagcaccaag ctcaagaagc atccccgcgg 1200
ggagaccgag gtgggcgcca cggcagtggc cttctccagc tttgacccta ggctgttcat 1260
tctgggcacg gaaggcggct tcccgctcaa gtgttccctg gcagctggag aggcagccct 1320
cacgcggatg cccagctccg tgcccctgcg ggccccagca cagtttacct tctcccccca 1380
cggcggtccc atctactctg tgagctgttc ccccttccac aggaatctct tcctgagcgc 1440
tgggactgac gggcatgtcc acctgtactc catgctgcag gcccctccct tgacttcgct 1500
gcagctctcc ctcaagtatc tgtttgctgt gcgctggtcc ccagtgcggc ccttggtttt 1560
tgcagctgcc tctgggaaag gtgacgtgca gctgtttgat ctccagaaaa gctcccagaa 1620
acccacagtt ttgatcaagc aaacccagga tgaaagccct gtctactgtc tggagttcaa 1680
cagccagcag actcagctct tggctgcggg cgatgcccag ggcacagtga aggtgtggca 1740
gctgagcaca gagttcacgg aacaagggcc ccgggaagct gaggacctgg actgcctggc 1800
agcagaggtg gcggcctgag gggtcccggg a 1831

<210> 42
<211> 3249
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2726877CB1

<400> 42
tttttatcga actcttatca ccttgttggc ccatagtagt ttaactgtgg ttgtgtttgc 60
actttcaata ttatccagtt tgacattaaa tgaagaggtg ggggaaaagc tattccatgc 120
tcgaaacatt catcagactt ttcaactaat atttaatatt ctcataaacg gtgatggcac 180
tctaactaga aagtattcag ttgacctact gatggatctc cttaagaatc ctaaaattgc 240
tgattatctc accagatatg agcacttttc ttcatgtctt caccaagtat taggtcttct 300
taatggaaag gatcctgatt cctcttcaaa ggttttagaa ttacttcttg ccttctgttc 360
agtgactcag ctgcgccata tgctcactca gatgatgttt gaacagtctc cacctggcag 420
cgccactctg ggaagccata ctaaatgttt agaacctact gtggctctac tgcgctggtt 480
aagccaacct ttggacggat cagaaaactg ttctgtttta gcattggagt tgttcaagga 540
aatatttgag gatgtcatag atgctgctaa ctgttcctcg gctgatcgtt ttgtgaccct 600
tctgctgcct acaatccttg atcaacttca gttcacagaa caaaatctag atgaggcttt 660
aacaagacaa aaatgtgaaa ggattgccaa ggcctttgaa gttttgttaa ctctctgtgg 720
agatgataca ctaaaaatgc atattgcaaa aatcttgaca actgtcaagt gtaccactct 780
tatagaacaa caatttacat atggcaagat tgacctggga tttggaacaa aggttgcaga 840
ttctgaatta tgcaaacttg ctgctgatgt aattttgaaa actcttgatt tgattaacaa 900

acttaaacca ttggttcctg gtatggaagt aagcttctac aaaatacttc aggacccacg 960
tttgattact cctttggctt ttgctttaac gtcagataat agagaacaag tacagtctgg 1020
actgagaata ttattggagg ctgctccact gccagatttt cctgctttag tacttggaga 1080
aagtatagca gcaaacaatg cctatagaca acaggaaaca gaacatatac ccagaaaaat 1140
gccctggcaa tcatcaaatc acagttttcc aacatcaata aagtgtttaa ctcctcattt 1200
gaaagatggt gttcctggat tgaatattga agaattaata gagaaacttc agtctggaat 1260
ggtggtaaag gatcagattt gtgatgtgag aatatctgac ataatggatg tatatgaaat 1320
gaaactatcc acattagctt ccaaagaaag caggctacaa gatcttttgg aaacaaaagc 1380
tctagcctt gcacaggctg atagactgat tgctcagcat cgctgtcaaa gaactcaagc 1440
tgaaacagag gcacggacac ttgctagtat gttgagagaa gttgagagaa aaaatgaaga 1500
gcttagtgtg ttgctgaagg cgcagcaagt tgaatcagaa agagcgcaga gtgatattga 1560
gcatctcttt caacataata ggaagttaga gtctgtggct gaagaacatg aaatactgac 1620
aaaatcctac atggaacttc ttcagagaaa tgaaagtact gaaaagaaga ataaagattt 1680
acagatcaca tgtgattctc tgaataaaca aattgagaca gtgaaaaagt tgaatgagtc 1740
actcaaggaa caaaatgaaa aaagtattgc ccaattaata gagaaagaag aacagagaaa 1800
agaagtacag aatcagctag tagacagaga acataagcta gcaaatttgc atcaaaaaac 1860
aaaagtacaa gaagaaaaga ttaaaacctt acaaaaggaa agggaagata aggaagaaac 1920
cattgatatc cttagaaaag aattaagcag aacagaacag ataagaaaag agttgagcat 1980
taaggcttcc tccctagagg ttcaaaaggc acaattagaa ggtcgtttgg aagagaaaga 2040
gtccttggtg aaacttcagc aagaggaatt gaacaaacac tcccacatga tagcaatgat 2100
ccacagttta agtggtggaa aaataaatcc agaaactgtg aatctcagta tatagacatt 2160
atggcatttt ggaatttgta atctcatgat atttttgatg tatttatcta ttggaggggg 2220
ggtgggtagg ggagttaatt tgtgacttcg taacaataag aagttattat ctaatttagt 2280
aaagaccctg atctgttgca tgtttttttat ttaatagttt gaatagaaat ttaatttttct 2340
aagttttact ttttgtttct ggcttttatg gcttaaggtt ttctttggtt cttacattag 2400
aaaatcattt ttaacctcca ttatcatttt tctaaggttc tttccttttt cttagttgct 2460
ttctatttctg ttttgcctgt cttatttatt ctcatttgtg attatttaga tcttaagacc 2520
aaactttctt ggtataacag tcctaaagat tacaaaataa aaatatagag agagtaaaag 2580
taaaaagtaa agtaaaaaga gagaaggtat gattttactg ctagagaagt ttgtctctga 2640
agaagcacaa aagaaaatat tagtgaattt aaaataattt ttatactgct gtagcataat 2700
ttctaaattt gaaaaaaatg caatggtaat aaaatgtata aaaattagaa aactgtcatt 2760
gtgttaaact attacattta aatgattaca tttaacacaa tagctgtctc ataaaaaatc 2820
taagaacttg tagaattatt tgtaaggtat attagtgttt ttttctcttt tttcaaatgt 2880
tgcatagtgg tccagatcat ctataattaa ttataagttt cttatgattt acataaggat 2940
aatttggatt ctactcttgc tgcatattca gaaaaatatt atttactgtt aattctgata 3000
tgaattgtat ttaatttgtt gtcctaatag tttttaattg gttcatttaa ttttaaagca 3060
taggttaaat atctttattt tttttaaaat acaagggtcc ttctgtactt ttcatttgaa 3120
tcatatcctc taactactct gtaagaaacg tttttacatc aatattttga ttgattttat 3180
tgctatacca atacagtcat taattttact tggtgttttc ttcacacata tgtctgtttg 3240
atttaagtg 3249

<210> 43
<211> 4133
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2738233CB1

<400> 43
gaaaaatgtg agaaaggaat agcagattcc ctggagaaac tacgaacttt caaaaagaag 60
ctttcgcagt ctctcccgga tcaccatgaa gagctccatg cagaacaaat gcgttgcaag 120
gaattagaaa atgcagttgg gagctggaca gatgacttga cccagttgag cctgctgaag 180
gacaccctct ctgcctatat cagtgctgat gatatctcca ttcttaatga acgcgtagag 240
cttctgcaaa ggcagtggga agaactatgc caccagctct ccttaaggcg gcagcaaata 300
ggtgaaagat tgaatgaatg ggcagtcttc agtgaaaaga acaaggaact ctgtgagtgg 360
ttgactcaaa tggaaagcaa agtttctcag aatggagaca ttctcattga agaaatgata 420
gagaagctca agaaggatta tcaagaggaa attgctattg ctcaagagaa caaaatacag 480
ctccaacaaa tgggagaacg acttgctaaa gccagccatg aaagcaaagc atctgagatt 540
gaatacaagc tgggaaaggt caacgaccgg tggcagcatc tcctggacct cattgcagcc 600
agggtgaaga agctgaagga gaccctggta gccgtgcagc agcttgataa gaacatgagc 660
agcctgagga cctggctcgc tcacatcgag tcagagctgg ccaagccaat agtctacggt 720
tcctgtaact cggaagaaat acagagaaag cttaatgagc agcaggagct tcagagagac 780
atagagaagc acagtacagg tgttgcatct gtcctcaacc tgtgtgaagt cctgctgcac 840
gactgtgacg cctgtgccac tgatgccgag tgtgactcta tacagcaggc tacgagaaac 900
ctggaccggc ggtggagaaa catttgtgct atgtccatgg aaaggaggct gaaaatcgaa 960

gagacgtggc gattgtggca gaaatttctg gatgactatt cacgttttga agattggctg 1020
aagtcttcag aaaggacagc tgcttttccc agctcttctg gggtgatcta tacagttgcc 1080
aaggaagaac taaagaaatt tgaggctttc cagcgacagg tccacgagtg cctgacgcag 1140
ctggaactga tcaacaagca gtaccgccgc ctggccaggg agaaccgcac tgattcagca 1200
tgtagcctca aacagatggt tcacgaaggc aaccagagat gggacaacct gcaaaagcgt 1260
gtcacctcca tcttgcgcag actcaagcat tttattggcc agcgtgagga gtttgagact 1320
gcgcgggaca gcattctggt ctggctcaca gagatggatc tgcagctcac taatattgaa 1380
catttttctg agtgtgatgt tcaagctaaa ataaagcaac tcaaggcctt ccagcaggaa 1440
atttcactga accacaataa gattgagcag ataattgccc aaggagaaca gctgatagaa 1500
aagagtgagc ccttggatgc agcgatcatc gaggaggaac tagatgagct ccgacggtac 1560
tgccaggagg tcttcgggcg tgtggaaaga taccataaga aactgatccg cctgcctctc 1620
ccagacgatg agcacgacct ctcagacagg gagctggagc tggaagactc tgcagctctg 1680
tcggacctgc actggcacga ccgctctgca gacagcctgc tttctccaca gccttcctcc 1740
aatctctccc tctcgctcgc tcagcccctc cggagcgagc ggtcaggacg agacaccccg 1800
gctagtgtgg actccatccc cctggagtgg gatcacgact atgacctcag tcgggacctg 1860
gagtctgcaa tgtccagagc tctgccctct gaggatgaag aaggtcagga tgacaaagat 1920
ttctacctcc ggggagctgt tggcttatca ggggaccaca gtgccctaga gtcacagatc 1980
cgacaactgg gcaaagccct ggatgatagc cgctttcaga tacagcaaac cgaaaatatc 2040
attcgcagca aaactcccac ggggccggag ctagacacca gctacaaagg ctacatgaaa 2100
ctgctgggcg aatgcagtag cagtatagac tccgtgaaga gactggagca caaactgaag 2160
gaggaagagg agagccttcc tggctttgtt aacctgcata gtaccgaaac ccaaacggct 2220
ggtgtgattg accgatggga gcttctccag gcccaggcat tgagcaagga gttgaggatg 2280
aagcagaacc tccagaagtg gcagcagttt aactcagact tgaacagcat ctgggcctgg 2340
ctgggggaca cggaggagga gttggaacag ctccagcgtc tggaactcag cactgacatc 2400
cagaccatcg agctccagat caaaaagctc aaggagctcc agaaagctgt ggaccaccgc 2460
aaagccatca tcctctccat caatctctgc agccctgagt tcacccaggc tgacagcaag 2520
gagagccggg acctgcagga tcgcttgtcg cagatgaatg ggcgctggga ccgagtgtgc 2580
tctctgctgg aggagtggcg gggcctgctg caggatgccc tgatgcagtg ccagggtttc 2640
catgaaatga gccatggttt gcttcttatg ctggagaaca ttgacagaag gaaaaatgaa 2700
attgtcccta ttgattctaa ccttgatgca gagatacttc aggaccatca caaacagctt 2760
atgcaaataa agcatgagct gttggaatcc caactcagag tagcctcttt gcaagacatg 2820
tcttgccaac tactggtgaa tgctgaagga acagactgtt tagaagccaa agaaaaagtc 2880
catgttattg gaaatcggct caaacttctc ttgaaggagg tcagtcgtca tatcaaggaa 2940
ctggagaagt tattagacgt gtcaagtagt cagcaggatt tgtcttcctg gtcttctgct 3000
gatgaactgg acacctcagg gtctgtgagt cccacatcag gaaggagcac cccaaacaga 3060
cagaaaacgc cacgaggcaa gtgtagtctc tcacagcctg gaccctctgt cagcagtcca 3120
catagcaggt ccacaaaagg tggctccgat tcctcccttt ctgagccagg gccaggtcgg 3180
tccggccgcg gcttcctgtt cagagtcctc cgagcagctc ttccccttca gcttctcctg 3240
ctcctcctca tcgggcttgc ctgccttgta ccaatgtcag aggaagacta cagctgtgcc 3300
ctctccaaca actttgcccg gtcattccac cccatgctca gatacacgaa tggcctcct 3360
ccactctgaa ctaagcagat gccatctgca gaagtgctgg tagcataagg aggatcgggt 3420
cataagcaat cccaaactac caacaagagg accttgatct tggcgaaagc cctcggtgtg 3480
gcagctttag ccctcctcca gatcacatgt gtgcaaatta tggcttcaga ggtggaagat 3540
aaacagtgac aggggaacaa acagacaaca agaaggtttg gaagaaatct ggtttgagac 3600
tctgaacctt agcactaagg agattgagta aggacctcca aagttccccg gactcatgaa 3660
ttctgggccc ttggcccatt ctgtgcacag ccaaggactt cagtagacca tctgggcagc 3720
tttcccatgg tgctgctcca accatcagat aaatgaccct cccaagcacc atgtcagtgt 3780
cgtacaatct accaaccaac cagtgctgaa gagattttag aaccttgtaa catacaattt 3840
ttaagagctt atatggcagc ttcctttta ccttgttttc ctttggggca tgatgtttta 3900
acctttgctt tagaagcaca agctgtaaat ctaaaaggca cttttttta gaggtataaa 3960
gaaaaactag atgtaataaa taagatcatg gaaggcttta tgtgaaaaaa gttgaatgtt 4020
atagtaaaaa aaaaaaagat atttatgtat gtacagtttg ctaaagccaa gttttgtttg 4080
tattgatttc tttgcattta ttatagatat tataaaataa aaaaaaaaaa aaa 4133

<210> 44
<211> 1754
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1833116CB1

<400> 44
cggaaaggga aaacaactac ggctgcggtg tggttggtgg tgagatgacg accttagtgc 60
tggataatgg agcttacaac gccaaaatcg gttacagcca tgaaaatgtg tcggttattc 120
ctaattgtca gttccggtca aaaacagcac gtcttaaaac ttttactgcc aaccagatag 180

atgaaataaa agacccttct ggactctttt acatcctccc ttttcaaaag ggctacttgg 240
tgaattggga tgttcagaga caagtttggg attacctttt tggaaaagaa atgtatcagg 300
ttgatttttt agatactaat attattatca ctgaaccata ctttaacttc acttcaattc 360
aagaatcaat gaatgaaatt ctatttgaag aataccagtt tcaagcagta ttaagagtaa 420
atgctggggc tctcagtgca cataggtatt tccgagataa tccttccgaa ttatgctgta 480
tcattgttga tagtggatat tcctttacac atatagttcc ttattgtaga agtaaaaaga 540
aaaaagaagc aattattcgg ataaatgtgg gaggaaaact cttaaccaat catctaaagg 600
agatcatatc ttacaggcag ctacatgtta tggatgaaac acatgtgatt aatcaagtga 660
aagaagatgt atgctatgtg tctcaggatt tttatagaga catggatatt gcaaagttga 720
aaggagaaga aaatacagta atgatagact atgtcttgcc tgacttcagt acaattaaaa 780
agggcttttg taagccaagg gaagagatgg tgttgagtgg aaaatacaaa tctggggaac 840
aaattcttcg tttggccaat gagagatttg ctgttccgga aatactcttt aatccttctg 900
atataggcat tcaagaaatg ggaattccag aagctattgt ctattcaatt caaaatctac 960
ctgaagaaat gcagccgcat ttttttaaga acattgtctt gacaggagga aattcccttt 1020
tcccaggatt tagggatcgg gtttactcag aagttcgatg tcttactcca acagattatg 1080
atgtttctgt tgtgctgcct gaaaacccta ttacttatgc ctgggaaggt ggaaaattga 1140
tatcagagaa tgatgatttt gaagatatgg tggtaacaag agaagattac gaagaaaatg 1200
gacatagcgt ctgtgaagag aaatttgata tttaagcaac atttttgaat gaaagttgtg 1260
accataaggt ttaatttcaa agttcctttt aaaagaggtt aaggaactgt gttacctttt 1320
gtcctaagaa aaaggcttga atttatgtaa atactttgat cgattgctaa ttttcaaagg 1380
cttcttaggt aggttactac agtaaactgt aactcagtcc acattttcat ttaggagcta 1440
gactaccata acaatgctta tgctgtttcc aagggtaggt tatttttcat taaaagaaga 1500
atgaatgcat tttaagttta attcttcata gctgaaagca caaatttaac ggcttcactg 1560
gacagttttc cttagaaggt agttttgtgt gactgtgact aaactatttt attttaaaat 1620
gtcattctta tttatacatt ctaaagttgg aaagactgat cttatatgtg tataatgttt 1680
attttgtacc tagagtacat ttaaaagggt ggagactaag ctaataaagt ttttttggcc 1740
actaaaaaaa aaaa 1754

<210> 45
<211> 2713
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 001799CB1

<400> 45
ttgaatggcc ctgagtggga ctcggcccag aagccgaggg actctctagg ctgccgggcg 60
ctggtcgtca gcgccgaggc tgggctgagg cgccgcggta ccatgaggcg ccggtactta 120
agagattatg gcatcagaaa cccacaatgt taaaaaacgg aacttttgta ataagattga 180
ggatcatttc attgatcttc ctagaaaaaa gatctctaat ttcactaata agaacatgaa 240
ggaggttaag aaatctccaa aacagttggc tgcttacata aatagaacag ttggacaaac 300
tgtgaaaagc ccagataaac ttcgtaaagt gatctatcgc agaaagaaag ttcatcatcc 360
ctttccaaat ccttgttaca gaaaaaaaca gtcccctgga agtgggggct gtgacatggc 420
aaataaagaa aatgaactgg cttgtgcagg ccacctgcct gaaaaattac accatgatag 480
tcgaacatat ttggttaact ccagtgattc tggttcttca cagacagaaa gcccatcatc 540
aaaatatagt gggttttttt ctgaggtttc tcaggaccat gaaacaatgg cccaagtttt 600
gttcagcagg aatatgagat tgaatgtagc tttaactttc tggagaaaga gaagtataag 660
tgaacttgta gcttatttgt tgaggataga agatcttggc gttgtggtag attgccttcc 720
tgtgctcacc aattgtttac aggaagaaaa acaatatatc tcacttggct gctgtgttga 780
cttgttgcct ctagtaaagt cactacttaa aagcaaattt gaagaatatg ttatagttgg 840
tttaaactgg cttcaagcag tcattaaaag gtggtggtca gaactatcat ccaaaacaga 900
aattataaat gatggaaata ttcaaatttt aaaacaacaa ttaagtggat tatgggaaca 960
ggaaaaccat cttactttgg ttccaggata tactggtaat atagctaagg atgtagatgc 1020
ttatttatta cagttacatt gagagatttc atctactaaa gagcatttgg tttttcaaaa 1080
catccctgaa ctgtataatt tacaaaaaaa aaagtctcgt ctgagaactg tgaactgtgg 1140
aagaaatcaa aactattttt tcttttaaaa agccacgtaa tgaaaccact aatgaaatcc 1200
cagcaatctg cttcacattg aagtggaaaa atatccaaaa ggagcagctt caatttcatt 1260
gaggtgaaag tgcactatga agattgttca cctttgctgc atttgggagt tatatggtta 1320
tttggtaaca ttaagaacta ctggatttta atgcaatcct gcataaaaat ataatttata 1380
ctatgtgaaa aaataagaca ggacttacca ctaggaacca ccaagaccaa tcatcattaa 1440
ctttttttaag attgtgtttt attaaaaaaa aaaaacactt aaatgtgtgc agctattttc 1500
ttatgttgaa aagactgaaa gtttaaaaca tgaaaaaaat caatattaaa catttttgt 1560
tcacactgag atactgtgta tgtaaaatgc cttaattatt aataagccaa tgtgttatga 1620
taccaatatc tgtttttaaaa aactaaaacc aaccatgctt ctggcatgat aaaatcatgg 1680
aattaaatca ggggtttaca ttcttgtaga gtgttcttga aacactctct gcaccatttt 1740

taaaacttga gaatagtttt agtatctctg atatttttg ccagaatcat catgtcatgt 1800
atgaatgtgt tatccctatc taaggaaaaa ggtgaatatg tttttgtatg aatgtttaac 1860
tggaaatgtc catggacttg gctaatttat atttactttt tattgtacat agatttctaa 1920
tatttttcat tcctgtatca tttaaacttc cttcatttga gtaaattcac taaatatttc 1980
tatttttttgc ttttttaaat tctgatttta tatgaattct aattcttttt cactacatat 2040
gttttaaaga gttacataca gtgatttaga atggtttaca gttaatgctg atcttgtatt 2100
ttaaattcca acactttgtg tcactacctc ctctaatggt tagtatgata tgctagcaga 2160
ctgtatgagg tctttttttа aaataccact tttagtgtca gtgaaccaaa ttctggaatg 2220
tcttaacagc tctaaatctt acttgtcttg aaaatgattg gggtttaata ccactgctgg 2280
tggttcacac atcatcccat ccttaatatg cctgacaggc atctgagcaa aggtttttag 2340
taattgaatt tctctgcagt agtccttcaa gcacttgaat gtaaaccttt agcatttatt 2400
cgtttaatga ctactgatac gaatctcaag cagatttctt gctcttaaaa gttatgtttc 2460
actgagttct ggttttgtgt agctatattt tatatagcta gatattcctc acagtgaaca 2520
tgaattgtaa taattggtta tttccttaag tctttagatt ataataattt cagattattg 2580
cacgtctgtg atttgagagg tgagttattt aagaggccag ttttcaggac atgggaattt 2640
gaattgtaaa cctgttatct ctgtgaaact tttaacatga taaaatataa cctttctttg 2700
tgcttaaaaa aaa 2713

<210> 46
<211> 1768
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 119814CB1

<400> 46
ttttttttтt ttttttttтg ctctttagaa gaggttatat ttttattatc cttattttgg 60
agaacttttc cttataaaat ttttttтcca gattccttat gaactcaagt tagtgttaaa 120
gctttggatt ccactgttaa cagtttatgt aaaaacactt aacaaattgc catttatatg 180
ccaaactata gctcaagaac actctgtttt agaaaaatta cgcattagat caggaagcct 240
catatatatg tgcctctggg acttcatttg cagtcacatt tagccagaaa agcaatgact 300
tctatattcc ttatggaaac caatgtaaca taaattaatg ttctaaatat agaaattaag 360
agttcataaa gagactgagg ttgcatgtaa aagagttatg gtttgagaca gtctaaaaat 420
actatgttaa tttcaaggat cttatttcca atgttttgtt taaaaaatta taaatacttt 480
tgagctcttg ctttgcattt caatcgcaaa cccactcaga tacgggaact gtttaaattc 540
atatatggac aaataggttt cagtgatgca atactttaaa attctgccat ctccttgtgt 600
ttttctttct aggtgagtgg actgccagct cctgatgtgt catggtatct aaatggaaga 660
acagttcaat cagatgattt gcacaaaatg atagtgtctg agaagggtct tcattcactc 720
atctttgaag tagtcagagc ttcagatgca ggggcttatg catgtgttgc caagaataga 780
gcaggagaag ccaccttcac tgtgcagctg gatgtccttg caaaagaaca taaaagagca 840
ccaatgttta tctacaaacc acagagcaaa aaagttttag agggagattc agtgaaacta 900
gaatgccaga tctcggctat acctccacca aagcttttct ggaaaagaaa taatgaaatg 960
gtacaattca acactgaccg aataagctta tatcaagata acactggaag agttacttta 1020
ctgataaaag atgtaaacaa gaaagatgct gggtggtata ctgtgtcagc agttaatgaa 1080
gctggagtga ctacatgtaa cacaagatta gacgttacgg cacgtccaaa ccaaactctt 1140
ccagctccta agcagttacg ggttcgacca acattcagca aatatttagc acttaatggg 1200
aaaggtttga atgtaaaaca agcttttaac ccagaaggag aatttcagcg tttggcagct 1260
caatctggac tctatgaaag tgaagaactt taataacttt accaacattg gaaaacagcc 1320
aactacacca ttagtaatat atttgattac atttttttga aattaatcca tagctgtatt 1380
aacagattat ggttttaatt aggtaatata gttaatatat atttataata ttatttatcc 1440
tttgactctt gcacattcta tgtacccctc cgatttgtga agcctacagg aaatctgggt 1500
atatggattt gtaactgcag aagactatct taaaatacag gattttaaca tttaagtcat 1560
gcacatttaa caattacagg ttataaatta gtatcaactt tttaaacaca tctaatgctt 1620
gtaataacgt ttactggtac tgctttctaa atactgtttt acccgttttc tcttgtagga 1680
atactaacat ggtatagatt atctgagtgt tccacagttg tatgtcaaaa gaaaataaaa 1740
ttcaaatatt taaaacggaa aaaaaaaa 1768

<210> 47
<211> 3287
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1295420CB1

<400> 47
cgtcccctga caccgacacc ccattgctcc cacagtctcc ccagtctcca ctttggtccc 60
cagcgctgtc tgcccgagga tttgcctgaa ggctgccccc aactctgcac ccgccccccg 120
agggccaccg aggaccatga ctaagacaga tcctgccccg atggccccgc caccccgagg 180
agaggaggaa gaagaggagg aggaggatga acccgtcccc gaggccccca gccccaccca 240
ggagcgccgg cagaagcctg ttgtgcaccc ctcggcacct gccccctctc ctaaggacta 300
cgctttcacc ttcttcgatc ccaatgaccc ggcgtgccag gagatcctgt ttgaccctca 360
gaccaccatc cccgagctgt ttgccattgt gcgccagtgg gtgccccaag tccagcacaa 420
gatagacgtc atcggcaatg agattctgcg ccgaggctgc catgtgaacg atcgtgacgg 480
gctgaccgac atgacactgc tccactatgc gtgcaaagct ggggcccacg gagtcgggga 540
ccccgcggca gccgtgcgcc tctcgcagca gctgctggcg ctgggcgcag atgtgacgct 600
gcgcagccgc tggaccaaca tgaacgcgct tcactacgcg gcctattttg atgtgcccga 660
cctcgtgcgt gtgctgctga agggtgcgag gccgcgagtg gtgaactcca cgtgcagtga 720
cttcaaccac ggctcagccc tgcacatcgc tgcttccagc ctgtgcctgg gcgccgccaa 780
atgtttgctg gagcacggcg ccaaccctgc gctgaggaat cgaaaaggac aggtgccggc 840
ggaggtggtc ccagatccta tggacatgtc cctggacaag gcagaggcgg cactggtggc 900
caaggagctg cggacgcttc tggaagaggc agtgccacta tcttgcgccc tccccaaggt 960
cacgctaccc aactatgaca acgtcccagg caatctcatg cttagcgcac tgggcttgcg 1020
cctgggagac cgcgtgctgc tggatggcca gaagacgggc acactgcggt tctgtgggac 1080
cacggagttt gccagcggcc agtgggtggg cgtggagctg gacgaacctg agggcaagaa 1140
cgatggcagc gttgggggcg ttcggtactt catctgccct cccaagcagg gtctctttgc 1200
ctccgtgtcc aagatctcca aggcagtgga cgcacccccc tcctctgtca cctccacacc 1260
ccggaccccc cggatggact tctcccgtgt caccggcaaa ggccgcaggg aacacaaagg 1320
caagaagaag accccatcat ccccatctct gggcagcttg cagcagcgtg acggggccaa 1380
ggctgaggtt ggagaccagg tccttgtcgc gggccagaag caggggatcg tgcgcttcta 1440
cgggaagaca gactttgccc caggttactg gtatggcatt gagctggacc agcccacagg 1500
caagcatgat ggctctgtct tcggtgtccg gtacttcact tgcccccga ggcatggggt 1560
cttcgcacca gcatcccgta ttcagaggat tggcggatcc actgattccc ccggggacag 1620
cgttggagcc aaaaaagtgc atcaagtgac aatgacgcag cccaaacgca ccttcaccac 1680
agtccggacc ccaaaggaca ttgcatcaga gaactccatt tccaggttgc tgttctgctg 1740
ctggttcccc tggatgctga gggcggagat gcagtcttag aggccctgga cacctgacaa 1800
agagacagag tccccactag catctcctga cacccgagga gccctgagtc accctgagat 1860
agagattccc agtaacacat ccagagtaga gacccctgtt agccagccct cgatcattga 1920
ggccccatta ttaacagata ctcccataat aacccccaaa tacagacccc atgtcaccca 1980
gaaagagatt ccctgagtag caccttcagg ctagtcccta tccccaaccc ctcagagcag 2040
attcccagat taacagattt ccatatcacc ccaaatgatg gtgaccctct ccacataatg 2100
cattacaaca gaacattctt gaatcaccca accctggatc agaaacctcc ccattaacaa 2160
acactgcccc ttaagtcctc ttgaaataaa cataggtcac acccccaaag caaaagagta 2220
acagacattc atgtcattgt tccccattta acatcagtcc tctcaagatg tcgtgacccc 2280
atggtcaccc tgaagccctt agattccaac ccctcaatca gagacttcct tcattaacaa 2340
agacccttgt tcttatccct caagaagaaa cccaccataa ccagcccact gtcaccccta 2400
atttacagac accaaaacag tcctggaagt gctaattaca ggaccccccа agtcttccta 2460
ccctctgcac cctcaagaaa cccccagtgc cttgtatgaa gcccacccca catggcccac 2520
agctcctgtg ctggccagac tcccagaaaa ttctctattt tttaagtaac gacttccccc 2580
tttgggggac cccaaaattt ggaggccccа ttctaggact ctggggatcc caaaccctag 2640
agtacacacg tcccaaactc ccctgtgccc tcaagtccta cagcccctag aagaccccaa 2700
tgccgtaact cctaggaccc ccaaatcatg gaatcccaaa tccccaggga atcccaaatt 2760
tgaaaatcca atcccaagtc cccaggaaac ccaatcatga ggtccttgtg cctggtatgg 2820
aggagactgc agtcaggata tgcattccag gctcccagac acctcaagcc ctattcacag 2880
gcaccaggaa accccacaca ggaattccca tccctggaaa ctggagaatt tcaatgcccc 2940
gagtccatgg gtttcaagac accaaattcc aagagcccca gccctaaggg aaccccaaat 3000
cctaaagcct ccatctctaa taaatggaag gccccaaggc cctgagggga tctcaaatcc 3060
tggaaccccg atttcaatct acgttctagt cactggcctc aaaggacccc acagcacctg 3120
ggccagacca acagctcgag ggagaacctg aaggcccagg gggtccaggg cggacctggg 3180
gccccgacca ccaaggacag ctcacgactg ccccttcact gcatgtcccc aaactcagca 3240
tgactcctgt cctcttcaat aaagacgttt ctatggccaa aaaaaaa 3287

<210> 48
<211> 1748
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1309364CB1

<400> 48

cggcatgttt gaaaagtgat gacggttgac gtttgctgat ttttgacttt gcttgtagct 60
gctccccgaa ctcgccgtct tcctgtcggc ggccggcact gtaggtgagc gcgagaggac 120
ggaggaagga agcctgcaga cagacgcctt ctccatccca aggcgcgggc aggtgccggg 180
acgctgggcc tggcggtgtt ttcgtcgtgc tcagcggtgg gaggaggcgg aagaaaccag 240
agcctgggag attaacagga aacttccaag atggaaactt tgtctttccc cagatataat 300
gtagctgaga ttgtgattca tattcgcaat aagatcttaa caggagctga tggtaaaaac 360
ctcaccaaga atgatcttta tccaaatcca aagcctgaag tcttgcacat gatctacatg 420
agagccttac aaatagtata tggaattcga ctggaacatt tttacatgat gccagtgaac 480
tctgaagtca tgtatccaca tttaatggaa ggcttcttac cattcagcaa tttagttact 540
catctggact catttttgcc tatctgccgg gtgaatgact ttgagactgc tgatattcta 600
tgtccaaaag caaaacggac aagtcggttt ttaagtggca ttatcaactt tattcacttc 660
agagaagcat gccgtgaaac gtatatggaa tttctttggc aatataaatc ctctgcggac 720
aaaatgcaac agttaaacgc cgcacaccag gaggcattaa tgaaactgga gagacttgat 780
tctgttccag ttgaagagca agaagagttc aagcagcttt cagatggtat tcaggagcta 840
caacaatcac taaatcagga ttttcatcaa aaaacgatag tgctgcaaga gggaaatccc 900
caaaagaagt caaatatttc agagaaaacc aagcgtttga atgaactaaa attgttggtg 960
gtttctttga aagaaataca agagagtttg aaaacaaaaa ttgtggattc tccagagaag 1020
ttaaagaatt ataaagaaaa aatgaaagat acggtccaga agcttaaaaa tgccagacaa 1080
gaagtggtgg agaaatatga aatctatgga gactcagttg actgcctgcc ttcatgtcag 1140
ttggaagtgc agttatatca aaagaaaata caggaccttt cagataatag ggaaaaatta 1200
gccagtatct taaaggagag cctgaacttg gaggaccaaa ttgagagtga tgagtcagaa 1260
ctgaagaaat tgaagactga agaaaattcg ttcaaaagac tgatgattgt gaagaaggaa 1320
aaacttgcca cagcacaatt caaaataaat aagaagcatg aagatgttaa gcaatacaaa 1380
cgcacagtaa ttgaggattg caataaagtt caagaaaaaa gaggtgctgt ctatgaacga 1440
gtaaccacaa ttaatcaaga aatccaaaaa attaaacttg gaattcaaca actaaaagat 1500
gctgctgaaa gggagaaact gaagtcccag gaaatatttc taaacttgaa aactgctttg 1560
gagaaatacc acgacggtat tgaaaaggca gcagaggact cctatgctaa gatagatgag 1620
aagacagctg aactgaagag gaagatgttc aaaatgtcaa cctgattaac aaaattacat 1680
gtctttttgt aaatggcttg ccatctttta attttctatt tagaaagaaa agttgaagcg 1740
aatggaag 1748

<210> 49
<211> 2163
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1315267CB1

<400> 49
gatgaattga gggaacagcc ttgtaaaatc aggaaagccg tccaaaagag cacttctgaa 60
aatcagactg aatggaatgc acgtgacgat gaaggtgttc caaatagtga cagtagcact 120
gactctgagg aacagcttga tgttaccata aaaccatcga ctgaggatag agagaggggc 180
atcagcagca gaggaggatag cccacaagtc tgtgatgata aggggccttt taaggacacc 240
aggacccaag aagataaaag gagagatgtt gatctggatt tgtctgataa agattacagt 300
agcgatgagt ctatcatgga aagcataaaa cataaagtgt ctgagccctc gagatcctca 360
tccctaagtc tgagtaaaat ggactttgat gatgaaagaa cttggactga ccttgaagag 420
aatttgtgta accatgatgt tgttcttggg aatgaatcca cttatgggac gccgcagaca 480
tgctacccta ataatgaaat aggtatcctg gacaaaacaa taaaaaggaa gattgcacca 540
gtcaagaggg gagaagactt gagcaagtcc aggaggagca gaagtcctcc tacatcggag 600
ctgatgatga aattctttcc ttctttgaaa ccaaaaccaa agtcagattc acacttggga 660
aatgaactca agttaaacat aagtcaagac caaccacctg gtgacaatgc tcgatcccag 720
gttttgagag agaaaattat tgaattggaa acagaaatag aaaagtttaa agctgagaac 780
gcatctttag ctaaacttcg cattgaacga gaaagtgcct tggaaaaact caggaaagaa 840
attgcagact tcgaacaaca gaaagcaaaa gaattagctc gaatagaaga gtttaaaaag 900
gaggagatga ggaagctaca aaaggaacgt aaagtttttg aaaagtatac tacagctgca 960
agaacttttc cagataaaaa ggaacgtgaa gaaatacaga ctttaaaaca gcaaatagca 1020
gatttacggg aagatttgaa aagaaaggaa accaaatggt caagtacaca cagccgtctc 1080
agaagccaga tacaaatgtt agtcagagag aacacagacc tccgggaaga aataaaagtg 1140
atggaaagat tccgactgga tgcctggaag agagcagaag ccatagagag cagcctcgag 1200
gtggagaaga aggacaagct tgcgaacaca tctgttcgat ttcaaaacag tcagatttct 1260
tcaggaaccc aggtagaaaa atacaagaaa aattatcttc caatgcaagg caatccacct 1320
cgaagatcca agtctgcacc tcctcgtgat ttaggcaatt tggataaggg acaagctgcc 1380
tctcccaggg agccacttga accactgaac ttcccagatc ctgaatataa agaggaggag 1440
gaagaccaag acatacaggg agaaatcagt catcctgatg gaaaggtgga aaaggtttat 1500
aagaatgggt gccgtgttat actgtttccc aatggaactc gaaaggaagt gagtgcagat 1560

gggaagacca tcactgtcac tttctttaat ggtgacgtga agcaggtcat gccagaccaa 1620
agagtgatct actactatgc agctgcccag accactcaca cgacataccc ggagggactg 1680
gaagtcttac atttctcaag tggacaaata gaaaaacatt acccagatgg aagaaaagaa 1740
atcacgtttc ctgaccagac tgttaaaaac ttatttcctg atggacaaga agaaagcatt 1800
ttcccagatg gtacaattgt cagagtacaa cgtgatggca acaaactcat agagtttaat 1860
aatggccaaa gagaactaca tactgcccag ttcaagagac gggaataccc agatggcact 1920
gttaaaaccg tatatgcaaa cggtcatcaa gaaacgaagt acagatccgg tcggataaga 1980
gttaaggaca aggagggtaa tgtgctaatg gacacggagc tgtgacgatc ctcatgtgat 2040
catgaagtaa cagtaactga ctttttatgt taaaaaatgt acatttactg tggattctgt 2100
ttaatttatt gtgtatgtgt ggggaaaaga ttggattcta aaataaaagt ttaccctgtg 2160
gca 2163

<210> 50
<211> 1615
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1403289CB1

<400> 50
gtggttcaga ggcagcttct agacctgcag gagggagatt gtattcagag gaagagcatc 60
attttggcaa catctgaaag tgaaaacgga agccagaaac acttggccag ccctgggggа 120
ttttttttctt ctatgcctct ctggtggaat gacatttgct gtgtaggcat ctttcctctg 180
actgtatttc ttggccttga agagtactga gtttaaaaag acagtatgtg acagtccatg 240
gaaattgcct cttctgtgaa atctcgccac ctgctccgaa gacatgttgt tgtctcccaa 300
attctcctta tccaccattc acatacgact gacggccaaa ggattgcttc gaaaccttcg 360
acttccttca gggtttagga gaagcactgt tgttttccac acagttgaaa agagcaggca 420
aaagaatcct cgaagcttat gtatccagcc acagacagct cccgatgcgc tgccccctga 480
gaaaacactt gaattgacgc aatataaaac aaaatgtgaa aaccaaagtg gatttatcct 540
gcagctcaag cagcttcttg cctgtggtaa taccaagttt gaggcattga cagttgtgat 600
tcagcacctg ctgtctgagc gggaggaagc actgaaacaa cacaaaaccc tatctcaaga 660
acttgttaac ctccggggag agctagtcac tgcttcaacc acctgtgaga aattagaaaa 720
agccaggaat gagttacaaa cagtgtatga agcattcgtc cagcagcacc aggctgaaaa 780
aacagaacga gagaatcggc ttaaagagtt ttacaccagg gagtatgaaa agcttcggga 840
cacttacatt gaagaagcag agaagtacaa aatgcaattg caagagcagt ttgacaactt 900
aaatgctgcg catgaaacct ctaagttgga aattgaagct agccactcag agaaacttga 960
attgctaaag aaggcctatg aagcctccct ttcagaaatt aagaaaggcc atgaaataga 1020
aaagaaatcg cttgaagatt tactttctga gaagcaggaa tcgctagaga agcaaatcaa 1080
tgatctgaag agtgaaaatg atgctttaaa tgaaaaattg aaatcagaag aacaaaaaag 1140
aagagcaaga gaaaaagcaa atttgaaaaa tcctcagatc atgtatctag aacaggagtt 1200
agaaagcctg aaagctgtgt tagagatcaa gaatgagaaa ctgcatcaac aggacatcaa 1260
gttaatgaaa atggagaaac tggtggacaa caacacagca ttggttgaca aattgaagcg 1320
tttccagcag gagaatgaag aattgaaagc tcggatggac aagcacatgg caatctcaag 1380
gcagctttcc acggagcagg ctgttctgca agagtcgctg gagaaggagt cgaaagtcaa 1440
caagcgactc tctatggaaa acgaggagct tctgtggaaa ctgcacaatg gggacctgtg 1500
tagccccaag agatccccca catcctccgc catccctttg cagtcaccaa ggaattcggg 1560
ctccttacat agccccagca tttcacccag atgacacgtc cccaaagtcc acaga 1615

<210> 51
<211> 1356
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1607607CB1

<400> 51
ccaccccggg aacccggaag tggaggagga ggcgcggcgg cggcggcggc ggcggctgcg 60
gtggccaagc aggcagatac tgcctgaccc gttcccggga gcgtgtctgg gtttgggggc 120
gggagacagg ctgagccgcc tgggcggcct ggcctgtacg gggcgggggа ggccatggcc 180
tcggctgagt tgcaggggaa gtaccagaag ctggctcagg agtactcgaa gcttcgggct 240
cagaatcagg ttctgaaaaa aggtgttgtg gatgaacaag caaattctgc agctttaaag 300
gagcaactga aaatgaagga tcagtcattg agaaaactac aacaggaaat ggacagtttg 360
acatttcgaa atctgcagct tgccaagagg gtagaactac ttcaagatga actagctcta 420

agtgaaccac gaggcaagaa aaacaagaaa agtggagaat cttcttctca gttgagtcaa 480
gagcagaaga gtgtctttga tgaagatctg caaaagaaga tagaagagaa tgaacggttg 540
catatacaat tttttgaagc tgatgagcag cacaagcatg tggaagcaga gctgaggagt 600
cgactggcca ctctggagac agaagcagcc cagcaccaag ctgtggttga cggtctcacc 660
cggaagtaca tggaaaccat tgagaagctg cagaacgaca aggctaaact agaagtgaaa 720
tctcagactc tagaaaagga agccaaggaa tgtcgacttc gaacggaaga atgtcaatta 780
cagttaaaga ctcttcatga agatttgtca ggtagattag aggaatcctt atcaatcatc 840
aatgaaaaag taccttttaa tgatacaaaa tatagtcagt acaacgctct gaacgttcca 900
ctccacaata ggagacacca gctgaagatg cgagatattg ctgggcaggc cctggctttt 960
gttcaggatc ttgtgacggc tcttctaaac tttcatacct acacagaaca gaggattcaa 1020
atttttcctg ttgattctgc cattgacact atatctccat tgaatcagaa gttctcacaa 1080
taccttcatg aaaatgcgtc ctatgtccgc cctcttgagg aaggaatgct tcatttattt 1140
gaaagtatca ctgaggatac tgtgactgtc ttggagacaa ctgtgaaatt gaaaactttt 1200
tcagaacact taacctccta catatgtttt cttaggaaga ttcttcccta tcagttaaaa 1260
aggtagttac ccccggaggc cagggaactt ggggaattgt gggtgtaacc tgatctggct 1320
ggcgttaata aaatattaac atgtgaaaga aaaaaa 1356

<210> 52
<211> 1268
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1660025CB1

<400> 52
gatggaagta agccttgagt attgagggtt tcagaggggg tgcatctacc ccagccccag 60
ggagtgggga ggcggcaaga ggacctgcgg caggccctct tcggcagtct ctccggcccg 120
gtttccctcg gcgtgctact gtgcgctcga tccagcacca tggggaagcg ggacaatcgg 180
gtggcctata tgaacccaat agcaatggcg agatcaaggg gtccaatcca gtcttcaggg 240
ccaacaatac aggattatct gaatcgacca aggcctacct gggaagaagt aaaagagcaa 300
ctagaaaaga aaaagaaagg ctccaaggct ttggctgaat ttgaagaaaa aatgaatgag 360
aactggaaga aagaactgga aaaacacagg gagaaattgt taagtggaag tgagagctca 420
tccaaaaaaa gacagagaaa gaaaaaagaa aagaagaaat ctggtaggta ttcatcttct 480
tcttcatcaa gctctgattc ttccagcagt tcttctgatt ctgaagatga ggataagaaa 540
caaggaaaac ggagaaagaa aaagaagaac cgttcacata aatcttctga aagctccatg 600
tcagaaactg aatcagacag taaggatagt ttaaaaaaga aaaagaagtc aaaagatgga 660
actgagaaag aaaaggatat taaaggactc agcaaaaaga gaaagatgta ttctgaagat 720
aaacctttat catctgagtc cttgtcagaa tcagagtata ttgaggaggt gcgagcaaaa 780
aagaagaaaa gcagtgaaga acgagaaaaa gcaacagaaa aaacaaaaaa gaaaaagaag 840
cataagaaac acagtaagaa gaagaaaaag aaggctgcta gttcaagtcc tgactcacca 900
taacattaag aaaaatcagg attcccttat aaagaaagtg caatgtctga ggaaatttca 960
actgtgaaaa ctacaacata tttactaaaa tgcatgaatt ttcttgtttt tagaattatt 1020
cctggactat tcagtagcca ctcagatgcc actgtgtgaa agggccataa atgttgcctg 1080
ctgcttgaac atctatttct ttctcttcca gtgcttgata actctgggag ataatacact 1140
gcagtcgtac tagtggttaa gatatttggg aataaaatta atacttttga ctagaagcgt 1200
ctaaggataa accaacagaa attgaatctg gatacatctt taagatgtaa tcagaaatga 1260
ccagatgg 1268

<210> 53
<211> 2554
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1796836CB1

<400> 53
cggaaatcaa cttccggggg cagaggtgtt cgaagccggg tggtgcgtgg gctaccccaa 60
cctgtgtggc tgggccgcgg tctcccctca agggcctggg gccgtgcctc gggtgtacgc 120
gtaggggtct gtgtgctggg ggtggctcac cgggcagcgt gggtgagcgg cgcagcggcg 180
gcagcggaga gcgagagagg ggagcaggtg ccacttgaag aatggatgat gatgattttg 240
gtggttttga ggctgcggag acttttgatg gtggaagtgg tgaaacccaa acaacatctc 300
ctgctattcc ttgggctgcc tttcctgcag tatctggagt ccatctttca ccatcttctc 360
ctgagattgt actggaccgt gaccactctt cttccattgg ctgcctctct tctgatgcca 420

ttatttcatc accagagaat acacatgcag caaatagcat tgtgagtcaa actattccaa 480
aagcacagat tcagcaatca acacacactc atctggatat ctcacttttt ccattgggtt 540
taactgatga aaaaagtaat ggaacaattg cccttgtgga tgattctgag gatcctggag 600
ccaatgtatc taacatacag cttcagcaaa aaatttcaag tctggagatt aaactcaaag 660
tatctgaaga agaaaaacag agaattaaac aggatgtgga atcattgatg gaaaagcata 720
atgtcttaga aaaaggcttt ctaaaagaaa aagagcaaga ggccatttct tttcaagata 780
gatacaaaga acttcaggaa aaacataaac aagaattgga agacatgagg aaagctggtc 840
acgaagccct cagcattatt gtggatgaat ataaggcact actgcagtct tcagttaagc 900
aacaagtaga agctattgaa aaacagtaca tttctgcaat tgagaaacag gcacacaagt 960
gtgaggagtt gctaaatgct cagcatcaga ggctccttga aatgctagat acagagaagg 1020
aactgttaaa agaaaaaata aaggaagctt tgattcagca atctcaagaa cagaaggaaa 1080
tattggaaaa gtgtttggag gaagaaaggc aaagaaataa agaggcatta gtatccgctg 1140
caaagcttga aaaagaagca atgaaggatg cagttttaaa agtcgtagaa gaagaaagaa 1200
aaaatttaga aaaagcgcat gctgaagaaa gggaattatg gaagacagaa catgcaaaag 1260
atcaagaaaa agtatctcag gaaattcaaa aagctataca agaacaaaga aaaataagtc 1320
aggaaactgt taaggcagca ataatagaag agcagaaacg aagtgaaaag gctgtggaag 1380
aggcagtgaa aagaacaaga gatgaattga tagagtatat aaaagaacag aaaaggctcg 1440
atcaagtcat ccgccaaaga agcctgtcca gtttggaact gttcctctcc tgtgcacaga 1500
aacagttaag tgctttaata gctacggaac cagttgacat tgaataaaaa gaacatgaca 1560
aacccacact ggcattggat aaatcatatt acaccttcaa aatacacact ctgaattata 1620
aagatgtgtt tgttttcttt ccaaatcatg tagaattgat ttccagttca aggataaacc 1680
aaaacaatat ttagaactat caagtgatct aatttatttt cttttggttt cttctttaca 1740
tttactgtta ttttattatt attagtagta gcagcaacag agtatgatat gacccaaaag 1800
ccattgtaaa gtgccacatt accaaaatta attaagtaaa ctttatagcc tgtgggagtc 1860
tattatatat tattttgcaa aagtagtaaa tatattattg tttcatgatg actcttgatg 1920
agatgctaga atgtaaccat acatttatct tattttgagg atagaaatag catggatttc 1980
aacatcactt atttatctgt ataattggaa ataaaacacc gatatgatag agaatcattc 2040
cggcattacc taacctcttc tgcagttgga tctatgtatt ttcattggtc tactgaaaac 2100
aaacaatata attaaaagca ctaaagatta ttatattaat tcaactttga tctgatatat 2160
cacttaaact aaaggggtgt gtgtggtgta tgcttgtttc ctatttctgc tctttaaaga 2220
tactttgaat caataaaacc attagtctac aaatcaaatt gtgaacttaa tctctagaaa 2280
gagaatataa ctcagccatt tataggaatt taggttcaag tacaggatat atgaaatctt 2340
ttcccagtat ttcagaatgt acttaattca caggcaggat gcttcaatgc aaaatcatga 2400
atatttttaa ttcaaaacta aaatgtcatt aatatgtatg tatgcaaatg ttttatctta 2460
ttttctgaaa tgcatctact ttcatgggct ttgtacgttt ctgagatttc tcagtgtaat 2520
aaaaagagct cccaaactta aaaaaaaaaa aaaa 2554

<210> 54
<211> 1216
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2880670CB1

<400> 54
cgctgttgcc cttagggacg gctgtgggcc tgctgggggt gggggcccga agcgccagag 60
atggctgctc agcgagggat gcccagctcc gccgtgaggg tcctggaaga ggcgttgggc 120
atgggtttga cggcagccgg ggacgcgagg gacacggcgg acgcggtggc ggctgagggc 180
gcctactacc tggaacaggt caccataact gaagcatctg aagatgacta tgaatatgaa 240
gagataccag atgacaattt tagcatccca gaaggtgaag aagatctggc aaaagcaatt 300
cagatggccc aagaacaggc tacagatact gaaattttgg aacggaaaac agttcttcct 360
tcaaagcatg cagtacctga agtaatagaa gactttctct gcaatttctt gatcaaaatg 420
ggaatgacca gaactcttga ttgctttcag tctgaatggt atgagttaat acagaaagga 480
gtgactgaac ttagaactgt tgggaatgtt ccagatgtct acacccagat tatgcttttg 540
gaaaatgaga acaaaaattt aaagaaagat ttgaagcact acaaacaagc agctgagtat 600
gttatttttt aaatgacatt ttcttctttt tcttttggac taaataaaag agttgagtga 660
agctgatata tgtaatatac cagagcctta atttttgaaa actgaatttt tctagttgta 720
aagaatgtga gaggcttcat tagcaaatta attaaacaga tgatcagaac tatcacaatt 780
ataacttacc aacaagaagg gaatgcaggt agttgtttag gagatggtac atttttgata 840
taaaattcac ttccttgtgt atttgatagt cttttcatgg tttataacat tttctcctgt 900
aaagataggc taatttctga aataataatt aaatttatag aaagccgaga ggaaattgct 960
agtttattcc tggtagagga atttctgtat ttgaaaattc tccagaagga ataatataaa 1020
ctgtggactt tgggtgataa tgatatgtag gttcgtcagt tgttaacaaa tgtatctctc 1080
tgttgggggc tattgataat ggggaaggct gtgcatgtgt gggagtagga ggtgtatggg 1140
acatctctgt accttctaat caattttgct atgaacttaa aactgctcta gaaataaagt 1200

ttattaaaaa aaaaaa 1216

<210> 55
<211> 1457
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2913976CB1

<400> 55
gaattacagg tttgagccac tgcacctggc caggaacctg ttttttaacc ctgggccctt 60
aacagaggct gtgtagaaat gggggggcgtc acaggccaag ggcttagtcc acttcagtcc 120
agcatccatg gggaagcctg gttgcaggag agtccttcta agtaggacaa ggagcagtgg 180
ctgattgagg gaccccagtc agctgccact gtgaccttcc tgctgagaga cttacgcagg 240
tcccttgctt ccctgggcct tggtttcctt ctcggtacaa tgcggctaat tgtacctgtt 300
accacccaga tgaggaacag agctgggagg gctgcatggg gtcccactgg atgactcccc 360
gtctgcatcc ccacaggccc cagcggaggg accttcagtc cagccccggtc ccctcaggcc 420
catggaggaa gagctgccac ctccccccggc agaacctgtt gagaaagggg catccacaga 480
catctgtgcc ttctgccaca agaccgtgtt cccccgagag ctggctgtgg aggccatgaa 540
gaggcagtac catgcccagt gcttcacgtg ccgcacctgc cgccgccagc tggctgggca 600
gagcttctac cagaaggatg ggcgacccct ctgcgaaccc tgctaccagg acacactgga 660
gaggtgcggc aagtgtggcg aggtggtccg ggaccacatc atcagggccc tgggccaggc 720
cttccacccc tcctgcttca cgtgtgtgac ctgcgcccgg tgcattgggg atgagagctt 780
tgccctgggc agccagaacg aggtgtactg cctggacgac ttctacagga aattcgcccc 840
cgtctgcagc atctgtgaaa atcccatcat ccctcgggat gggaaagatg ccttcaaaat 900
cgaatgcatg ggaagaaact tccatgaaaa ttgctacagg tgtgaggact gcaggatcct 960
cctgtctgtc gagcccacgg accaaggctg ctacccccctg aacaaccatc tcttctgcaa 1020
gccatgccat gtgaagcgga gtgctgcggg gtgctgctga gagtgcccgc tgggcagtga 1080
acagaccact agccccggct ggggcccttc acccgccttg gcctcccaaa gtgctggaat 1140
tacaggtgtg agccactgtg cccagctgag taaatttctt gattgcacag aatgtacggt 1200
gatattggcg gacttaagga catcgaattg tttatcagga ataaagtatt atgtgtgttt 1260
tctgcggccc tggataatgc tgtagcattc agggtcgatt gagtaaaaaa aatgtagaga 1320
tggtttcctg tttgtttttg cttctagttt tcattcattt gctatttatt ctcttctggc 1380
tttgcttgtg tatgcatata tataaaacca ttattattat tatctttagt ttctagtgga 1440
aggcttttaa aaaaaaa 1457

<210> 56
<211> 1636
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3092084CB1

<400> 56
ggcgggagct caggaccggc gccttctcct tgcttctggg ggtcgtggcc ttgctcccgc 60
tgtgcgggaa aagaatccag gcccttccac gcgcgtgtgg gtgcgggggc cccgaagtgc 120
tcgtggttcc ccgctaggtc tccgctgggg caggaaccgg aatcatgggt gggaccacca 180
gcacccgccg ggtcaccttc gaggcggacg agaatgagaa catcaccgtg gtgaagggca 240
tccggctttc ggaaaatgtg attgatcgaa tgaaggaatc ctctccatct ggttcgaagt 300
ctcagcggta ttctggtgct tatggtgcct cagtttctga tgaagaattg aaaagaagag 360
tagctgagga gctggcattg gagcaagcca agaaagaatc cgaagatcag aaacgactaa 420
agcaagccaa agagctggac cgagagaggg ctgctgccaa tgagcagtta accagagcca 480
tccttcggga gaggatatgt agcgaggagg aacgcgctaa ggcaaagcac ctggctaggc 540
agctggaaga gaaagaccga gtgctaaaga agcaggatgc attctacaaa gaacagctgg 600
ctagactgga ggagaggagc tcagagttct acagagtcac cactgaacaa tatcagaaag 660
ctgctgaaga ggtggaagca aagttcaagc gatatgagtc tcatccagtc tgtgctgatc 720
tgcaggccaa aattcttcag tgttaccgtg agaacaccca ccagaccctc aaatgctccg 780
ctctggccac ccagtatatg cactgtgtca atcatgccaa acagagcatg cttgagaagg 840
gaggataaaa actttcagaa tgagcaaaac accatcaacg ttaattccag agatggaaca 900
ttttttttcc tagtgagaaa acaacccatt tgaagagaag accactaatg agaagaccac 960
taaagagaga catcaagaat ggattcagca gaatcatttc acgttttgaa cagcagcagt 1020
ttgaagggcc aaagccttga tcagggatca gtcattaaag gacactcttg agtattagta 1080
aaccctctta tgatgattaa aagagaaggg cagccctctc caccttttgg tactttctat 1140

tcaacttgca ctgaccataa aatgtttctc ttctgaacaa gccccatcat ttggtgaacc 1200
tccaccctaa caaagtagga tggggttggg ggctaaatta attggagtgg ggcgaggaga 1260
gagccagaaa acatagatcc gagggcagca gtgctgggtg gagagagcca gaaaacagat 1320
ctggaggcag cagtgctgga tggaattgtc taggctgtgg catgttggtt ttgtctttct 1380
tttctccttt gattatgtaa gagctatttc attataactt attatggtga ttatacaggc 1440
aagaagacaa aaaggagaga aaatgtacct cttctactgg aataatgttt atgattacaa 1500
gtgagataag gtatttttat caatatgaag gcaaccttgg ctgataaaac ctctatagtg 1560
aatactcaca tctttacttc actcactatc aataataaat atattttctg acaaagaaaa 1620
aaaaaaaaaa aaaaaa 1636

<210> 57
<211> 1742
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3882482CB1

<400> 57
gctgccatgg caacactacg ccgccgccgc cttttcacgc acgtcgcgag ctaacggact 60
cggcggcggc ggcggcggcg gcctgcgccc cacccgcacc ccatctggac cgcatcgctg 120
aatgtgcccg gacctgcgcc ttctgggtct ctgaaagaag atgaatttgg ctgagatttg 180
tgataatgca aagaaaggaa gagaatatgc ccttcttgga aattacgact catcaatggt 240
atattaccag ggggtgatgc agcagattca gagacattgc cagtcagtca gagatccagc 300
tatcaaaggc aaatggcaac aggttcggca ggaattattg gaggaatatg aacaagttaa 360
aagtattgtc agcactttag aaagttttaa aattgacaag cctccagatt tccctgtgtc 420
ctgtcaagat gaaccattta gagatcctgc tgtttggcca ccccctgttc ctgcagaaca 480
cagagctcca cctcagatca ggcgtcccaa tcgagaagta agacctctga ggaaagaaat 540
ggcaggagta ggagcccggg gacctgtagg ccgagcacat cctatatcaa agagtgaaaa 600
gccttctaca agtagggaca aggactatag agcaagaggg agagatgaca agggaaggaa 660
gaatatgcaa gatggtgcaa gtaatggtga aatgccaaaa tttgatggtg ctggttatga 720
taaggatctg gtggaagccc ttgaaagaga cattgtatcc aggaatccta gcattcattg 780
ggatgacata gcagatctgg aagaagctaa gaagttgcta agggaagctg ttgttcttcc 840
aatgtggatg cctgactttt tcaaagggat tagaaggcca tggaagggtg tactgatggt 900
tggaccccca ggcactggta aaactatgct agctaaagct gttgccactg aatgtggtac 960
aacattcttc aacgtttcgt cttctacact gacatctaaa tacagaggtg aatctgagaa 1020
gttagttcgt ctgttgtttg agatggctag attttatgcc cctaccacga tcttcattga 1080
tgagatagat tctatctgca gtcgaagagg aacctctgat gaacatgagg caagtcgcag 1140
ggtcaagtct gaactgctca ttcagatgga tggagttgga ggagctttag aaaatgatga 1200
tccttccaaa atggttatgg tattggctgc tactaatttc ccgtgggaca ttgatgaagc 1260
tttgcgaaga aggttagaaa aaaggatata tatacctctc ccaacagcaa aaggaagagc 1320
tgagcttctg aagatcaacc ttcgtgaggt cgaattagat cctgatattc aactggaaga 1380
tatagccgag aagattgagg gctattctgg tgctgacatc actaatgttt gcagggatgc 1440
ctctttaatg gcaatgagac ggcgtatcaa tggcttaagt ccagaagaaa tccgtgcact 1500
ttctaaagag gaacttcaga tgcctgttac caaaggagac tttgaattgg ccctaaagaa 1560
aattgctaag tctgtctctg ctgcagactt ggagaagtat gaaaaatgga tggttgaatt 1620
tggatctgct tgaatttctg tcagctcttt aatttctggt atttttgttg ataaaatacg 1680
aagaaattcc tgcaattttt aaaaaacaag tttggaattt tttcagtgga gtggttttcg 1740
ct 1742

<210> 58
<211> 602
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4933451CB1

<400> 58
ctgagttcgg cagctcacac agcacccctt tcaagttgtt ttgcagtggg tgcctcttgt 60
gagacactgt ttctgagagc agcttttgtg gcatcttaca gggcagattt ctggtcccac 120
ccacctctgc ctccgccatg gctgcaagaa ccgttatcat tgaccacggg tctggctttt 180
tgaaggctgg cacggccggc tggaatgagc ctcagatggt cttcccgaac atcgtgaact 240
acctaccgtg caaggagaac cctggcccca gctatgcccg taagcgtgtg agcctgggca 300
tcgacatttg ccatcctgac acctttagct accccatcga gcggggccgc atcctcaact 360

gggagggtgt gcagtacctc tggtcatttg tgttggagaa ccacagacgg gagcaagagg 420
tccccctgt gatcatcacg gagacaccct tgagggagcc tgcggaccga aagaagatgt 480
catccttgga aaccctgcag gggacagttt ttccagggtg gcctatcatt ggggtatgag 540
tggctgactg ccatctccat gcctgagagc cactgatttt tcattggcat ttcccctggt 600
tt 602

<210> 59
<211> 3237
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5043904CB1

<400> 59
gaaaatgtct gatgctcagg gcagctacaa actggatgaa gctcaggctg tcttgagaga 60
aacaaaagcc atcaaaaagg ctattacctg tggggaaaag gaaaagcaag atctcattaa 120
gagccttgcc atgttgaagg acggcttctg cactgacagg gggtctcact cagacctgtg 180
gtccagcagc agctctctgg agagttcgag tttcccgcta ccgaaacagt acctggatgt 240
gagctcccag acagacatct cgggaagctt cggcatcaac agcaacaatc agttggcaga 300
gaaggtcaga ttgcgccttc gatatgaaga ggctaagaga aggatcgcca acctgaagat 360
ccagctggcc aagcttgaca gtgaggcctg gcctggggtg ctggactcag agagggaccg 420
gctgatcctt atcaacgaga aggaggagct gctgaaggag atgcgcttca tcagcccccg 480
caagtggacc caggggggagg tggagcagct ggagatggcc cggaagcggc tggaaaagga 540
cctgcaggca gcccgggaca cccagagcaa ggcgctgacg gagaggttaa agttaaacag 600
taagaggaac cagcttgtga gagaactgga ggaagccacc cggcaggtgg caactctgca 660
ctcccagctg aaaagtctct caagcagcat gcagtccctg tcctcaggca gcagccccgg 720
atcctcacg tccagccggg gctccctggt tgcatccagc ctggactcct ccacttcagc 780
cagcttcact gacctctact atgacccctt tgagcagctg gactcagagc tgcagagcaa 840
ggtggagttc ctgctcctgg agggggccac cggcttccgg ccctcaggct gcatcaccac 900
catccacgag gatgaggtgg ccaagaccca gaaggcagag ggaggtggcc gcctgcaggc 960
tctgcgttcc ctgtctggca ccccaaagtc catgacctcc ctatccccac gttcctctct 1020
ctcctccccc tccccaccct gttcccctct catggctgac cccctcctgg ctggtgatgc 1080
cttcctcaac tccttggagt ttgaagaccc ggagctgagt gccactcttt gtgaactgag 1140
ccttggtaac agcgcccagg aaagataccg gctggaggaa ccaggaacgg agggcaagca 1200
gctgggccaa gctgtgaata cggcccaggg gtgtggcctg aaagtggcct gtgtctcagc 1260
cgccgtatcg gacgagtcag tggctggaga cagtggtgtg tacgaggctt ccgtgcagag 1320
actgggtgct tcagaagctg ctgcatttga cagtgacgaa tcggaagcag tgggtgcgac 1380
ccgaattcag attgccctga agtatgatga gaagaataag caatttgcaa tattaatcat 1440
ccagctgagt aacctttctg ctctgttgca gcaacaagac cagaaagtga atatccgcgt 1500
ggctgtcctt ccttgctctg aaagcacaac ctgcctgttc cggacccggc ctctggacgc 1560
ctcagacact ctagtgttca atgaggtgtt ctgggtatcc atgtcctatc cagcccttca 1620
ccagaagacc ttaagagtcg atgtctgtac caccgacagg agccatctgg aagagtgcct 1680
gggaggcgcc cagatcagcc tggcggaggt ctgccggtct ggggagaggt cgactcgctg 1740
gtacaacctt ctcagctaca aatacttgaa gaagcagagc agggagctca agccagtggg 1800
agttatggcc cctgcctcag ggcctgccag cacggacgct gtgtctgctc tgttggaaca 1860
gacagcagtg gagctggaga agaggcagga gggcaggagc agcacacaga cactggaaga 1920
cagctggagg tatgaggaga ccagtgagaa tgaggcagta gccgaggaag aggaggagga 1980
ggtggaggag gaggagggag aagaggatgt tttcaccgag aaagcctcac ctgatatgga 2040
tgggtaccca gcattaaagg tggacaaaga gaccaacacg gagaccccgg ccccatcccc 2100
cacagtggtg cgacctaagg accggagagt gggcaccccg tcccaggggc catttcttcg 2160
agggagcacc atcatccgct ctaagacctt ctccccagga ccccagagcc agtacgtgtg 2220
ccggctgaat cggagtgata gtgacagctc cactctgtcc aaaaagccac cttttgttcg 2280
aaactccctg gagcgacgca gcgtccggat gaagcggcct tcctcggtca agtcgctgcg 2340
ctccgagcgt ctgatccgta cctcgctgga cctggagtta gacctgcagg cgacaagaac 2400
ctggcacagc caactgaccc aggagatctc ggtgctgaag gagctcaagg agcagctgga 2460
acaagccaag agccacgggg agaaggagct gccacagtgg ttgcgtgagg acgagcgttt 2520
ccgcctgctg ctgaggatgc tggagaagcg gcagatggac cgagcggagc acaagggtga 2580
gcttcagaca gacaagatga tgagggcagc tgccaaggat gtgcacaggc tccgaggcca 2640
gagctgtaag gaacccccag aagttcagtc tttcagggag aagatggcat ttttcacccg 2700
gcctcggatg aatatcccag ctctctctgc agatgacgtc taatcgccag aaaagtattt 2760
cctttgttcc actgaccagg ctgtgaacat tgactgtggc taaagttatt tatgtggtgt 2820
tatatgaagg tactgagtca caagtcctct agtgctcttg ttggtttgaa gatgaaccga 2880
ctttttagtt tgggtcctac tgttgttatt aaaaacagaa caaaaacaaa acacacacac 2940
acacaaaaac agaaacaaaa aaaaccagca ttaaaataat aagattgtat agtttgtata 3000
tttaggagtg tatttttggg aaagaaaatt taaatgaact aaagcagtat tgagttgctg 3060

ctcttcttaa aatcgtttag attttttttg gtttgtacag ctccaccttt tagaggtctt 3120
actgcaataa gaagtaatgc ctggtgggac ggtaatccta ataggacgtc ccgcacttgt 3180
cacagtacag ctaatttttc ctagttaaca tattttgtac aatattagga atgcacg 3237

<210> 60
<211> 3640
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5202390CB1

<400> 60
acctggaata aaaaatccct atcgtggtgt tgttgtgtgg cctgttcctg aaaacattga 60
aatcactgta acacttttta aggatcctca tgcggaagaa tttgaagaca aagagtggac 120
atttgtcata gaaaatgaat ccccttctgg tcgaaggaaa gctcttgcta ctagcagcat 180
caatatgaaa cagtatgcaa gccctatgcc aactcagact gatgtcaagt taaaattcaa 240
gccattatct aaaaaagttg tatctgccgc tcttcagttt tcattatctt gcatttttct 300
gagggaagga aaagccacag atgaagacat gcaaagtttg gctagtttga tgagtatgaa 360
gcaggctgac attggcaatt tagatgactt cgaagaagat aatgaagatg atgatgagaa 420
cagagtgaac caagaagaaa aggcagctaa aattacagag cttatcaaca aacttaactt 480
tttggatgaa gcagaaaagg acttggccac cgtgaattca aatccatttg atgatcctga 540
tgctgcagaa ttaaatccat ttggagatcc tgactcagaa gaacctatca ctgaaacagc 600
ttcacctaga aaaacagaag actcttttta taataacagc tataatccct ttaaagaggt 660
gcagactcca cagtatttga acccattcga tgagccagaa gcatttgtga ccataaagga 720
ttctcctccc cagtctacaa aaagaaaaaa tataagacct gtggatatga gcaagtacct 780
ctatgctgat agttctaaaa ctgaagaaga agaattggat gaatcaaatc ctttttatga 840
acctaaatca actcctcctc caaataattt ggtaaatcct gttcaagaac tagaaactga 900
aaggcgagtg aaaagaaagg ccccggctcc accagtcctc tcaccaaaaa caggagtatt 960
aaatgaaaac acagtttctg caggaaaaga tctctctact tctcctaagc caagccctat 1020
accaagtcct gttttggggc gaaagccaaa tgctagtcag tctttgcttg tatggtgtaa 1080
agaagttaca aagaactacc gaggagtaaa aatcaccaat tttactacat cgtggagaaa 1140
tggtttatct ttttgtgcaa tattacacca ctttagacca gatttaattg actacaagtc 1200
tctgaatcct caagatatta aagagaacaa caaaaaggca tacgatggat ttgccagcat 1260
aggaatttcc cgattattgg aaccttctga tatggtatta ttagcaattc ctgataaact 1320
gactgttatg acttatctct atcaaataag ggcacatttc agtggccaag aactaaatgt 1380
cgttcagata gaggaaaaca gcagtaaaag cacatataaa gttggaaact atgaaacaga 1440
tacaaacagt tctgttgatc aagaaaaatt ctatgcagag cttagtgatc tgaagcggga 1500
gcctgaacta caacagccta tcagcggagc agtagacttc ttatcacagg atgactctgt 1560
atttgtaaat gatagcgggg ttggagagtc agaaagtgag catcaaactc ctgatgatca 1620
ccttagtcca agcacagcct ccccttactg tcgcaggact aaaagtgaca cagaacccca 1680
gaagtctcag cagagctctg gaaggacttc aggatctgat gaccctggaa tatgttccaa 1740
tacagattca acccaagcac aggttttgtt aggcaaaaag agactattga aagctgagac 1800
tttagaattg agtgacttat atgttagtga taagaagaag gatatgtctc cacccttcat 1860
ttgtgaggag acagatgaac aaaagcttca aactctagac atcggtagta acttggagaa 1920
agaaaaatta gagaattcca gatccttaga atgcagatca gatccagaat ctcctatcaa 1980
aaaaacaagt ttatctccta cttctaaact tggatactca tatagtagag atctagacct 2040
tgctaagaaa aaacatgctt ccctgaggca gacggagtct gatccagatg ctgatagaac 2100
cactttaaat catgcagatc attcatcaaa aatagtccag catcgattgt tatctagaca 2160
agaagaactt aaggaaagag caagagttct gcttgagcaa gcaagaagag atgcagcctt 2220
aaaggcgggg aataagcaca ataccaacac agccacccca ttctgcaaca ggcagctaag 2280
tgatcagcaa gatgaagagc gacgtcggca gctgagagag agagctcgtc agctaatagc 2340
agaagctcga tctggagtga agatgtcaga acttcccagc tatggtgaaa tggctgcaga 2400
aaagttgaaa gaaaggtcaa aggcatctgg agatgaaaat gataatattg agatagatac 2460
taacgaggag atccctgaag gctttgttgt aggaggtgga gatgaactta ctaacttaga 2520
aaatgacctt gatactcccg aacaaaacag taagttggtg gacttgaagc tgaagaagct 2580
cctagaagtt cagccacagg tggcaaattc accctccagt gctgcccaga aagctgtaac 2640
tgagagctca gagcaggaca tgaaaagtgg cacagaagat ctccggactg aacgattaca 2700
aaaaacaaca gaacgtttta gaaatcctgt tgtgttcagc aaagattcta cagtcagaaa 2760
aactcaactt cagtctttca gccaatatat tgagaataga ccagagatga aaaggcagag 2820
atcaatacag gaagatacaa agaaaggaaa tgaggagaag gcagcgataa ctgaaactca 2880
gaggaagcca tcagaagatg aagtgcttaa taaagggttc aaagacacca gtcagtatgt 2940
agtaggagaa ttggcagcac tagagaatga gcaaaagcaa attgacaccc gtgccgcgct 3000
ggtggagaag cgccttcgct atctcatgga cacaggaagg aacacagaag aagaagaagc 3060
tatgatgcag gaatggttta tgttagttaa taagaaaaat gccttaataa ggagaatgaa 3120
tcagctctct cttctggaaa aagaacatga tttagaacga cggtatgagc tgctgaaccg 3180

ggaattgagg gcaatgctag ccattgaaga ctggcagaag accgaggccc agaagcgacg 3240
cgaacagctt ctgctagatg agctggtggc cctggtgaac aagcgcgatg cgctcgtcag 3300
ggacctggac gcgcaggaga agcaggccga agaagaagat gagcatttgg agcgaactct 3360
ggagcaaaac aaaggcaaga tggccaagaa agaggagaaa tgtgttcttc agtagccatc 3420
agatcagaaa gaatctctcc caacatttta gagtcttgct tcccaaacca gaaaaagtca 3480
gactcattgt tgatttaaaa cttttaacat tttgtttggc tggattgtac tactttacct 3540
ctactttacc accaccaccc ttttcctccc tcctttccaa ataatataca gaactccaaa 3600
atagcttcat ttaaggattt ttttgtgagt taacaatttc 3640

<210> 61
<211> 2111
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5526375CB1

<400> 61
gcaggacatg gaagaacgcg ggtcacccga cggggatctc gcgcggagcc tggagcaagg 60
gccagagggg ccggaaacgc ccatccaggt ggtgctcagg gtacgtccca tgagcgcggc 120
cgagctgcgt cgagggcagc agagcgtgct gcactgctca gggacccgga ctctgcaggt 180
gagtcctcca ggcgggggtc cagaagtggc gttccgcttc ggtgcggtgc tagacgcggc 240
gcgcacgcag gaggacgtgt tccgggcgtg cggcgtgcgg cgcctggggg agctggcgct 300
gcgcggtttc tcctgcactg ttttcacctt tggccagacg ggctctggga agacctacac 360
cctgactgga ccccctcccc agggggaggg ggtgcctgta ccccccagcc tggctggcat 420
catgcagagg accttcgcct ggctgttgga ccgcgtgcag cacctgggtg ccctgtcac 480
ccttcgcgcc tcttatctgg agatctacaa tgggcaggtt cgggacttgc tgagcctggg 540
gtctccccgg ccctccctg ttcgctggaa caagactcgg ggcttctatg tggagcagct 600
gcgggtggtg gaatttggga gtctggaggc cctgatggaa cttttgcaaa cgggtctcag 660
ccgtcgaagg aactcagccc acaccctgaa ccaggcctcc agccgaagcc atgccctgct 720
cacccttac atcagccgtc aaactgccca gcagatgcct tctgtggacc ctggggagcc 780
ccctgttggt gggaagctgt gctttgtgga cctggcaggc agtgagaagg tagcagccac 840
gggatcccgt ggggagctga tgcttgaggc taacagcatc aaccgaagcc tgctggccct 900
gggtcactgc atctccctgc tgctggaccc acagcggaag cagagccaca tccctttccg 960
ggacagcaag ctcaccaagt tgctggcaga ctcactggga gggcgcgggg tcaccctcat 1020
ggtggcctgc gtgtcccct cagcccagtg ccttcctgag actctcagca ccctgcgata 1080
tgcaagccga gctcagcggg tcaccacccg accacaggcc cccaagtctc ctgtggcaaa 1140
gcagccccag cgtttggaga cagagatgct gcagctccag gaggagaacc gtcgcctgca 1200
gttccagctg gaccaaatgg actgcaaggc ctcagggctc agtggagccc gggtggcctg 1260
ggcccagcgg aacctgtacg ggatgctaca ggagttcatg ctagagaatg agaggctcag 1320
gaaagaaaag agccagctgc agaatagccg agagctagcc cagaatgagc agcgcatcct 1380
ggcccagcag gtccatgcac tagagaggcg tctcctctct gcctgctacc atcaccagca 1440
gggtcctggc ctgaccccac cgtgtccctg cttgatggcc ccagctcccc cttgccatgc 1500
actgccaccc ctctactcct gcccctgctg ccacatctgc ccactgtgtc gagtgcccct 1560
ggcccactgg ggctgcctgc caggggagca ccacctgccc cagcctctct tctgggctct 1620
gaggagtcag aaatagacca gacgtggttc ctgctctcag gaggcttcta gtctcaggag 1680
aggacggtag aagaaccatc tgctgcacac agaaggcgac caagacccca ccccttatg 1740
ccatcctgac attcttggta ccttgtgggg taggcatggt ggggtgtcat ggctagcacc 1800
aggtaggtgg gacacagaga ggcaggactg aggtcaccca gagtggactc tggtctttcc 1860
tacaggtgtt ggaccctgag gcctcaggtg gcaggccccc atctgccccgg cccccaccct 1920
gggcaccccc atgcagccct ggctctgcca agtgcccaag agagaggagt cacagtgact 1980
ggactcagac ccgagtcctg gcagagatgt tgacggagga ggaggtggta ccttctgcac 2040
ctcccctgcc tgtgaggccc ccgaagacat caccagggct cagaggtggg gccggggttc 2100
aaacctggcc c 2111

<210> 62
<211> 1389
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5677408CB1

<400> 62
cccagactcc ttgcggactc gccgcctgat tctaggctgg tcactactcc gagcctgtga 60

cgtttgcggc agccaggccg tcgacgatgc ccagtgaaac tctctgggaa attgcaaaag 120
ctgaagtgga aaaaagggga attaatggaa gtgaaggtga tggagctgaa attgcagaaa 180
aatttgtttt cttcattggc agtaaaaatg ggggaaagac tactattatt ctaaggtgtc 240
ttgacagaga tgaaccacca aaaccaacct tagctttgga atatacatat ggaagaagag 300
caaaagggca caacacacca aaagatatcg ctcacttttg ggaactcggt ggaggaacct 360
ctttattgga cttaatcagc atacccatca caggtgacac cttacggacg ttttctcttg 420
ttctcgttct ggatctttca aaacctaatg atctctggcc caccatggaa aatctcttgc 480
aagccacaaa aagccatgta gacaaagtga taatgaaact gggaaagaca aatgctaaag 540
cagtttctga aatgagacag aagatctgga ataatatgcc gaaggatcat cctgatcatg 600
aattaattga cccatttccg gtacctctgg tcataattgg aagtaaatat gatgtttttc 660
aggattttga gtctgagaag agaaaggtaa tatgcaagac acttcgattt gttgcacatt 720
attatggagc atcattaatg tttaccagta aatcagaagc tctattacta aaaatacgtg 780
gagttatcaa ccagttggca tttggcattg acaaaagcaa atcaatatgt gtggatcaga 840
ataaaccgct gtttatcaca gcaggattgg attctttcgg tcaaatagga tctcctcctg 900
ttcctgaaaa tgacattgga aagcttcatg cccactcacc tatggagttg tggaaaaaag 960
tgtatgaaaa gctctttcca ccaaagagta ttaacacgct gaaagatatc aaggaccctg 1020
cgagagatcc tcagtatgct gaaaatgaag tcgatgagat gagaattcag aaggatctgg 1080
aactggaaca gtacaaaaga agttcttcca agtcttggaa acaaatcgag cttgattctt 1140
gaacctattt caattattgt atatttattt cttcttttcc aaatacaaat aagattatac 1200
tgtgaattaa ctattgtggc aatatgtgaa gaaagttaaa ctgtataatt tgttaaagga 1260
caagctggat ttcttggact agtgcatctc cctgtatatc ttgaagcttt ttaaaaggaa 1320
aaattattgt agaaccacgt gtaatttttt ttaaaataaa agaatcttct actacctaca 1380
aaaaaaaaa 1389

<210> 63
<211> 3331
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5982278CB1

<400> 63
gtcgccgccg gcttcgcaga gcaccgcgcc ttagccgcga agttctagtt cttgctgccg 60
gtcctaacgt cccgcagtct tcgccagcca gccgtcccgc atgcgcgttt gggcggcgtg 120
gagcctgctg ccatgaagtc agcgagagct aagacacccc ggaaacctac cgtgaaaaaa 180
gggtcccaaa cgaaccttaa agacccagtt ggggtatact gtagggtgcg cccactgggc 240
tttcctgatc aagagtgttg catagaagtg atcaataata caactgttca gcttcatact 300
cctgagggct acagactcaa ccgaaatgga gactataagg agactcagta ttcatttaaa 360
caagtatttg gcactcacac cacccagaag gaactctttg atgttgtggc taatcccttg 420
gtcaatgacc tcattcatgg caaaaatggt cttcttttta catatggtgt gacgggaagt 480
ggaaaaactc acacaatgac tggttctcca ggggaaggag ggctgcttcc tcgttgtttg 540
gacatgatct ttaacagtat agggtcattt caagctaaac gatatgtttt caaatctaat 600
gataggaata gtatggatat acagtgtgag gttgatgcct tattagaacg tcagaaaaga 660
gaagctatgc ccaatccaaa gacttcttct agcaaacgac aagtagatcc agagtttgca 720
gatatgataa ctgtacaaga attctgcaaa gcagaagagg ttgatgaaga tagtgtctat 780
ggtgtatttg tctcttatat tgaaatatat aataattaca tatatgatct attggaagag 840
gtgccgtttg atcccataaa cccaaacctc cacaatctaa attgcttcgt gaagattaag 900
aaccataaca tgtatgttgc aggatgtaca gaagttgaag tgaaatctac tgaggaggct 960
tttgaagttt tctggagagg ccagaaaaag agacgtattg ctaataccca tttgaatcgt 1020
gagtccagcc gttcccatag cgtgttcaac attaaattag ttcaggctcc cttggatgca 1080
gatggagaca atgtcttaca ggaaaaagaa caaatcacta taagtcagtt gtccttggta 1140
gatcttgctg gaagtgaaag aactaaccgg accagagcag aagggaacag attacgtgaa 1200
gctggtaata ttaatcagtc actaatgacg ctaagaacat gtatggatgt cctaagagag 1260
aaccaaatgt atggaactaa caagatggtt ccatatcgag attcaaagtt aacccatctg 1320
ttcaagaact actttgatgg ggaaggaaaa gtgcggatga tcgtgtgtgt gaaccccaag 1380
gctgaagatt atgaagaaaa cttgcaagtc atgagatttg cggaagtgac tcaagaagtt 1440
gaagtagcaa gacctgtaga caaggcaata tgtggtttaa cgcctgggag gagatacaga 1500
aaccagcctc gaggtccagt tggaaatgaa ccattggtta ctgacgtggt tttgcagagt 1560
tttccacctt tgccgtcatg cgaaattttg gatatcaacg atgagcagac acttccaagg 1620
ctgattgaag ccttagagaa acgacataac ttacgacaaa tgatgattga tgagtttaac 1680
aaacaatcta atgcttttaa agctttgtta caagaatttg acaatgctgt tttaagtaaa 1740
gaaaaccaca tgcaagggaa actaaatgaa aaggagaaga tgatctcagg acagaaattg 1800
gaaatagaac gactggaaaa gaaaaacaaa actttagaat ataagattga gattttagag 1860
aaaacaacta ctatctatga ggaagataaa cgcaatttgc aacaggaact tgaaactcag 1920
aaccagaaac ttcagcgaca gttttctgac aaacgcagat tagaagccag gttgcaaggc 1980

atggtgacag aaacgacaat gaagtgggag aaagaatgtg agcgtagagt ggcagccaaa 2040
cagctggaga tgcagaataa actctgggtt aaagatgaaa agctgaaaca actgaaggct 2100
attgttactg aacctaaaac tgagaagcca gagagaccct ctcgggagcg agatcgagaa 2160
aaagttactc aaagatctgt ttctccatca cctgtgcctt tactctttca acctgatcag 2220
aacgcaccac caattcgtct ccgacacaga cgatcacgct ctgcaggaga cagatgggta 2280
gatcataagc ccgcctctaa catgcaaact gaaacagtca tgcagccaca tgtccctcat 2340
gccatcacag tatctgttgc aaatgaaaag gcactagcta agtgtgagaa gtacatgctg 2400
acccaccagg aactagcctc cgatggggag attgaaacta aactaattaa gggtgatatt 2460
tataaaacaa ggggtggtgg acaatctgtt cagtttactg atattgagac tttaaagcaa 2520
gaatcaccaa atggtagtcg aaaacgaaga tcttccacag tagcacctgc ccaaccagat 2580
ggtgcagagt ctgaatggac cgatgtagaa acaaggtgtt ctgtggctgt ggagatgaga 2640
gcaggatccc agctgggacc tggatatcag catcacgcac aacccaagcg caaaaagcca 2700
tgaactgaca gtcccagtac tgaaagaaca ttttcatttg tgtggatgat ttctcgaaag 2760
ccatgccaga agcagtcttc caggtcatct tgtagaactc cagctttgtt gaaaatcacg 2820
gacctcagct acatcataca ctgacccaga gcaaagcttt ccctatggtt ccaaagacaa 2880
ctagtattca acaaaccttg tatagtgtat gttttgccat atttaatatt aatagcagag 2940
gaagactcct tttttcatca ctgtatgaat tttttataat gttttttaa aatatatttc 3000
atgtatactt ataaactaat tcacacaagt gtttgtctta gatgattaag gaagactata 3060
tctagatcat gtctgatttt ttattgtgac ttctccagcc ctggtctgaa tttcttaagg 3120
ttttataaac aaatgctgct atttattagc tgcaagaatg cactttagaa ctatttgaca 3180
attcagactt tcaaaataaa gatgtaaatg actggccaat aataaccatt ttaggaaggt 3240
gttttgaatt ctgtatgtat atattcactt tctgacattt agatatgcca aaagaattaa 3300
aatcaaaagc actaagaaat acaaaaaaaa a 3331

<210> 64
<211> 3558
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 6437362CB1

<400> 64
ggcggccgtc ctcatcccgg cgcttgagag gacgcggggc tgcgcaaatg gcttgtcccg 60
ctctcggtct ggaagctctt cagcccctgc agcccgagcc gccccccgag ccgcccttct 120
ccgaggcgca gaagtggatt gagcaagtaa ctggcagaag ttttggtgat aaagattttc 180
ggacaggttt agaaaatgga atcctcctct gcgagttgct gaatgctata aagccaggac 240
ttgttaaaaa gatcaataga ttgcctaccc ccattgcagg actggacaat attatcttat 300
tcttgagagg ttgtaaagag ctcggcctta aagaatctca acttttgac ccgagtgacc 360
tccaggatac atccaacaga gtaacagtca agagccttga ttatagtagg aagctgaaaa 420
atgtattagt taccatttac tggctgggaa aagcagcaaa cagctgcaca tcctacagcg 480
gaacgacact aaacctgaag gagtttgaag gattgttggc tcagatgcga aaggacactg 540
atgacattga aagtcctaaa cgcagtatcc gagacagtgg ctacatcgac tgctgggatt 600
ccgagcgcag cgactccctc tctcctcctc gccacggcag agatgattcc ttcgacagcc 660
tggattcctt tggctctcgc tctcggcaga cgccttcacc agatgtagtc ctcaggggaa 720
gcagcgatgg gagaggaagc gactctgaat ccgacttgcc tcatcggaag ctgccagatg 780
tgaagaagga tgacatgtct gcacggcgga cttcccatgg tgagccgaaa tcagcagtgc 840
cttttaacca gtacctcccg aacaaaagca atcagacggc ctacgtcccc gcgcctctga 900
gaaagaagaa agcagagaga gaggaatacc gcaagagctg gagtaccgcc acctccccgc 960
tgggtgggga gaggcccttc agatacggtc cgagaactcc tgtgtctgat gacgcagaga 1020
gcaccagcat gtttgacatg cggtgtgagg aggaggccgc ggtgcagccg cacagcaggg 1080
cccgccagga gcagctgcag ctgataaata accagctgag ggaagaggac gacaaatggc 1140
aagatgacct ggctcgttgg aagagtcgta gaagaagtgt ttctcaggac ttaatcaaga 1200
aagaggaaga aaggaaaaaa atggagaagt tactggctgg agaagatggg acaagtgaac 1260
gaaggaaaag catcaaaacc tacagagaaa ttgttcaaga aaaagagcgg agagagagag 1320
agctgcatga agcatataag aacgctcggt cccaggagga ggcagagggg atccttcaac 1380
agtacattga gaggttcacc atcagtgagg ctgttctcga acgcttggag atgccaaaaa 1440
ttctggaaag aagccattca acagagccaa atttatcctc cttcctgaat gaccccaatc 1500
ccatgaaata cctgcggcaa cagtcactgc ctccacccaa attcactgcc actgttgaaa 1560
ccaccattgc tcgtgccagt gttctggata ccagcatgtc agcaggcagt gggtctccaa 1620
gcaaaactgt cactcccaaa gcagtgccta tgctgacacc caagccttac tcccagccca 1680
aaaattctca agatgttctg aagaccttta aggtagacgg gaaagtcagt gtgaatggag 1740
agacggttca tagagaggag gagaaggaaa gagagtgtcc cacggtggca cctgcccact 1800
ccttaaccaa atcccagatg tttgaaggtg tggccagagt gcacgggtct ccactggagc 1860
tgaaacaaga caacggtagc atcgagatca acataaagaa gccaaactct gttccccaag 1920
agctcgcagc aaccactgag aaaacggaac cgaatagtca agaggacaag aatgatggtg 1980

gaaaatcaag aaaagggaat atagaacttg cctcatcaga accacagcat tttacaacaa 2040
ctgtgactcg atgcagcccg accgtggcct ttgtggaatt tccctccagc ccccagctga 2100
agaatgatgt gtcggaagaa aaagaccaga agaaaccaga aaatgaaatg agtggaaagg 2160
tggagttggt gctgtcacaa aaggtggtaa agccaaaatc tccagaaccc gaagcaacgc 2220
tgacatttcc atttctggac aaaatgcctg aagccaacca actacatttg ccaaatctca 2280
attctcaagt ggattctcca agcagtgaga agtcacctgt tacgacacct tttaagttct 2340
gggcatggga cccagaagag gagcgcaggc gacaggaaaa atggcaacag gaacaggaac 2400
gtttgctcca ggagagatac cagaaggagc aggacaagct gaaagaagag tgggaaaagg 2460
cccaaaagga ggtggaagag gaagaacgca gatactatga ggaggagcgt aagataattg 2520
aagacactgt ggttccattt actgtttctt caagttccgc tgaccagctg tctacctctt 2580
cctccatgac tgaaggcagt gggacaatga ataagataga cctgggaaac tgtcaagatg 2640
aaaaacaaga cagaagatgg aagaaatcat tccagggaga tgacagtgac ttattgctga 2700
agactaggga aagtgatcga ctggaggaga agggcagcct aactgaaggg gccttggctc 2760
attctgggaa ccctgtatca aaaggagtcc atgaagacca tcagctggat accgaggctg 2820
gggccccaca ctgtggaaca aacccacagc ttgctcagga tccatcccag aatcagcaga 2880
catcaaatcc aacgcacagt tcagaagatg tgaagccaaa aaccctcccg ctggataaaa 2940
gcattaacca tcagatcgag tctcccagtg aaaggcggaa gtctataagt ggaaagaagc 3000
tgtgctcttc ctgtgggctt cctttgggta aaggagctgc aatgatcatc gagaccctca 3060
atctctattt tcacatccag tgtttcaggt gtggaatttg taaaggccag cttggagatg 3120
cagtgagtgg gacggatgtt aggattcgaa atggtctcct gaactgtaat gattgctaca 3180
tgcgatccag aagtgccggg cagcctacaa cattgtgaca cggctttcaa gcttccggat 3240
cactcaccat ttctttactg agagtgtccc ctggcaactg cttaacaaaa tcccaagctc 3300
aggggcttct cagcatttac ctaatttctg aaaggctctt ctgaaaggtg gtatctgttc 3360
tttcgtagca cagtgtttat gtttttcctg tttattgttt tggtttttt ttttttttg 3420
catttgcaca gtatacacaa aagaatatgg ggttgtaatg atcctgaata gctcaaaaaa 3480
ggttttagca tggtcaaaca ggcttatggt ttaaaatgtg ttattctctt ctttgggaat 3540
tagctaaatg atgcaata 3558

<210> 65
<211> 5373
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4173970CB1

<400> 65
cccgactgtc taatcattag tctcaaaaat tattgcttgg tgaaagcttt ttttaaaaaa 60
aagcttcagg aaacaaaagt gcatttggtg gtatatgaag ataacctaaa acaggatatc 120
tgtttcattt atgggccttt gtcttattct ttggtctgag atgatttttt tctgagttga 180
ctttttaggt gccacgtgtg ccaacgcata cacttgccat ggttgtacct ccccaggaac 240
ctgacagaac ttcacaggag aactctcctg ccctttttagg agtgcaaaaa gctgtgagta 300
ccagagtgcc cactggttcc aacagttctt ctcagaccac agagtgtctt acacctgaat 360
cctgttcgca gactacaagc aatgtggctt cccaatcgat gcctcctgtg tatccttcag 420
ttgacattga tgcacatact gagagcaatc atgacacagc attaacacta gcttgtgcag 480
gtggtcatga agaacttgta tctgtgctca ttgcacggga tgccaaaatt gaacacagag 540
acaaaaaagg tttcacacca ctaatcctgg cagcaacagc agggcatgtt ggagttgttg 600
aaatcctttt ggataaaggt ggagatatag aagcacagtc tgaacgaact aaggatactc 660
cgctttcatt ggcatgttct ggtggacgtc aggaggtggt agacttgctg ctggctcgag 720
gtgcaaataa agaacatagg aacgtatctg attatacacc actgagtcta gctgcgtctg 780
gaggatatgt taatatcatt aagattctgc ttaatgctgg ggcagaaatt aattcaagga 840
ctgggagtaa actaggtatt tctcccctga tgttggctgc aatgaatgga catgttcctg 900
cagtaaaatt gctgctcgat atgggttcag acattaatgc ccaaatagag accaatcgga 960
acacggctct caccctggcc tgtttccagg gccgagcaga agtagtgagt ttgcttctgg 1020
accgaaaagc caatgttgaa catagggcaa agacgggtct tacccccttg atggaagcag 1080
cttctggagg gtatgcagag gttggaagag ttcttcttga taaaggagca gatgttaatg 1140
ctcccccctgt gccttcctca agagatactg ctttaacaat agcagcagac aaaggtcact 1200
acaaattttg tgaactcctg attcataggg gagcccacat tgatgttcgt aacaaaaagg 1260
gaaatacgcc actttggctg gcatccaatg gaggtcattt tgatgttgtg cagttgctag 1320
tgcaagcagg tgctgatgtg gatgcagcag ataaccggaa aatcacacct cttatgtcag 1380
catttcgcaa gggtcatgta aaagttgttc aatatttggt aaaggaagta aatcagttcc 1440
cttctgatat agaatgcatg agatacatag caacaattac agataaggaa ctgttgaaaa 1500
aatgtcatca atgtgtcgaa accattgtga aggctaaaga ccagcaagct gcagaagcaa 1560
ataagaatgc gagtattctt ttaaaggaac ttgatctgga aaagtcaaga gaagagagca 1620
gaaagcaggc tcttgctgct aaaagagaaa aaagaaaaga aaagagaaaa aagaaaaaag 1680
aggaacagaa aaggaaacag gaagaagatg aagaaaacaa acctaaggag aattcggaac 1740

taccagagga tgaagatgaa gaggagaatg atgaagatgt ggagcaagaa gttcccatag 1800
aacctcctag tgcaaccacc accactacga ttggaatctc tgcaacatct gcaacattca 1860
caaatgtgtt tgggaaaaaa agggccaatg tggtgacaac tcccagcacc aatcggaaaa 1920
ataagaagaa caaaacaaaa gaaacccctc ctacagcaca tttaatttta ccagaacaac 1980
atatgtcttt agcccaacaa aaggcagata aaaataaaat aaatggagaa cctagaggtg 2040
gtggtgcagg tgggaatagt gattcagata acttggacag cacagactgc aacagtgaga 2100
gtagcagtgg tggtaaaagc caagagttaa attttgtgat ggatgtgaat tcctctaaat 2160
acccctcact gctccttcat tcccaagaag aaaagacaag tactgctact tccaaaactc 2220
agacacgcta caagacagtg tcattgccat taagctctcc aaacataaag ctgaatctca 2280
ctagccctaa aaggggtcag aaaagagaag aagggtggaa agaagttgta cgaaggtcaa 2340
agaaattgtc tgttccagcc tcagtggtgt cgaggataat gggaagagga ggatgcaaca 2400
tcactgcaat acaggatgtt actggtgccc atattgatgt ggataaacaa aaagataaga 2460
atggcgagag aatgatcaca ataaggggtg gcacagaatc aacaagatat gcagttcaac 2520
taatcaatgc actcattcaa gatcctgcta aggaactgga agacttgatt cctaaaaatc 2580
atatcagaac acctgccagc accaaatcaa ttcatgctaa cttctcatct ggagtaggta 2640
ccacagcagc ttccagtaaa aatgcatttc ctttgggtgc tccaactctt gtaacttcac 2700
aggcaacaac gttatctacg ttccagcccg ctaataaact taataagaat gttccaacaa 2760
atgtacgttc ttctttccca gtttctctac ccttagctta tcctcaccct cattttgccc 2820
tgctggctgc tcaaactatg caacagattc ggcatcctcg cttacccatg gcccagtttg 2880
gaggaacctt ctcaccttct cctaacacat ggggaccatt cccagtgaga cctgtgaatc 2940
ctggcaacac aaatagctct ccaaagcata ataacacaag ccgtctacct aaccagaacg 3000
ggactgtttt accctcagag tctgctggac tagctactgc cagttgtcct atcactgtct 3060
cttctgtagt tgctgccagt cagcaactgt gtgtcactaa tacccggact ccttcatcag 3120
tcagaaagca gttgtttgcc tgtgtgccta agacaagtcc tccagcaaca gtgatttctt 3180
ctgtgacaag cacttgtagt tccctgcctt ctgtctcctc tgcacctatc actagcgggc 3240
aagctcccac cacatttcta cctgcaagta cttctcaagc acagctttct tcacaaaaga 3300
tggagtcttt ctctgctgtg ccacccacca aagagaaagt gtccacacag gaccagccca 3360
tggcaaacct atgtacccca tcttcaactg caaacagttg cagtagctct gccagcaaca 3420
ccccgggagc tccagaaact cacccatcca gtagtcccac tcctacttcc agtaacacac 3480
aagaggaggc acagccatcc agtgtgtctg atttaagtcc tatgtcaatg ccttttgcat 3540
ctaactcaga acctgctcca ttgactttga catcacccag aatggttgct gctgataatc 3600
aggacaccag taatttacct cagttagctg taccagcacc tcgagtttct catcgaatgc 3660
agcccagagg ttctttttac tccatggtac caaatgcaac tattcaccag gatccccagt 3720
ctatttttgt tacgaatcca gttactttaa caccacctca aggcccacca gctgcagtgc 3780
agctttcttc agctgtgaac attatgaatg gttctcagat gcacataaac ccagcaaata 3840
agtctttgcc acctacattt ggcccagcca cacttttcaa tcacttcagc agtctttttg 3900
atagtagtca ggtgccagct aaccagggct ggggagatgg tccactgtcc tcacgagttg 3960
ctacagatgc ctctttcact gttcagtcag cgttcctggg taactcagtg cttggacact 4020
tggaaaacat gcaccctgat aactcaaagg cacctggctt cagaccacct tcccagcgag 4080
tttctactag tccagttggg ttaccatcca ttgacccatc aggcagctcc ccatcttcct 4140
cttctgctcc tctggcaagt ttttccggca taccaggaac aagggtttte ctgcaagggc 4200
cagctcctgt tgggactcct agtttcaaca gacaacattt ttctccccat ccttggacaa 4260
gcgcctcaaa ctcatgtgac tctcctattc catctgtttc ttcgggatca tcttcacctc 4320
tttcagccac ttctgcccca ccaacgttgg gccaaccaaa aggagtcagt gccagtcaag 4380
atcgaaagat acctccccca attggaacag agagactggc ccgaattcgg caaggagggt 4440
ctgttgcaca agcccccggcg gggaccagtt ttgtcgctcc cgttggacac agtggaatct 4500
ggtcatttgg tgtcaatgct gtgtcagaag gcttatcagg ttggtcgcaa tctgtgatgg 4560
ggaaccatcc aatgcatcaa caattatcag acccaagcac attctcccaa catcagccaa 4620
tggagagaga tgattctgga atggtagccc cctctaacat ttttcatcag cctatggcaa 4680
gtggttttgt ggatttttct aaaggtctgc caatttccat gtatggaggc accataatac 4740
cctctcatcc tcagcttgct gatgttccag gaggccctct gtttaatgga cttcacaatc 4800
cagatcctgc ttggaaccct atgataaaag ttatccaaaa ttcaactgaa tgcactgatg 4860
cccagcagat ttggcctggc acgtgggcac ctcatattgg aaacatgcat ctcaaatatg 4920
tcaactaagt tagaaggtct ttactcttta gccttgttta agaaacctat gaccttggaa 4980
gaaccatggg gatttttttt taatgtgcct aagaaatttt ctctgaggct ttagcaatgg 5040
aaatttgatt gcccattgta taagaacaaa ttgatttcct atccacctga ttatgttctc 5100
tggttagttt agccattttg aacttaagat catatgacct tagtgctttt ggctaaacat 5160
acagaatact acttgtatgc agaagagaat tagttgatta catgtttcaa ccttttaggg 5220
tgataaatac atgtataatt gtttacatac ttaaaaggaa aaagttgagt aaatttcttg 5280
tcatatagtg gctctacgta atgtagcctg tattaatgtg aaatatttac cagaatattc 5340
aataaaaaga tgaacagtct ttaaaaaaaa aaa 5373

<210> 66
<211> 4333
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2772751CB1

<400> 66
gagagggaca gaggctggag aaggatgtat ggcctgccct gggcttgtct gttccctcct 60
gagcctgagc ccttacctt cctgacccca tgaagcacac actggctctg ctggctcccc 120
tgctgggcct gggcctgggg ctggccctga gtcagctggc tgcaggggcc acagactgca 180
agttccttgg cccggcagag cacctgacat tcaccccagc agccagggcc cggtggctgg 240
cccctcgagt tcgtgcgcca ggactcctgg actccctcta tggcaccgtg cgccgcttcc 300
tctcggtggt gcagctcaat cctttccctt cagagttggt aaaggcccta ctgaatgagc 360
tggcctccgt gaaggtgaat gaggtggtgc ggtacgaggc gggctacgtg gtatgcgctg 420
tgatcgcggg cctctacctg ctgctggtgc ccactgccgg gctttgcttc tgctgctgcc 480
gctgccaccg gcgctgcggg ggacgagtga agacagagca caaggcgctg gcctgtgagc 540
gcgcggccct catggtcttc ctgctgctga ccaccctctt gctgctgatt ggtgtggtct 600
gtgcctttgt caccaaccag cgcacgcatg aacagatggg ccccagcatc gaggccatgc 660
ctgagaccct gctcagcctc tggggcctgg tctctgatgt ccccaagag ctgcaggccg 720
tggcacagca attctccctg ccccaggagc aagtctcaga ggagctggat ggtgttggtg 780
tgagcattgg gagcgcgatc cacactcagc tcaggagctc cgtgtacccc ttgctggcgg 840
ccgtgggcag tttgggccag gtcctgcagg tctccgtgca ccacctgcaa accttgaatg 900
ctacagtggt agagctgcag gccgggcagc aggacctgga gccagccatc cgggaacacc 960
gggaccgcct ccttgagctg ctgcaggagg ccaggtgcca gggagattgt gcaggggccc 1020
tgagctgggc ccgcaccctg gagctgggtg ctgacttcag ccaggtgccc tctgtggacc 1080
atgtcctgca ccagctaaaa ggtgtccccg aggccaactt ctccagcatg gtccaggagg 1140
agaacagcac cttcaacgcc cttccagccc tggctgccat gcagacatcc agcgtggtgc 1200
aagagctgaa gaaggcagtg gcccagcagc cggaaggggt gaggacactg gctgaagggt 1260
tcccgggctt ggaggcagct tcccgctggg cccaggcact gcaggaggtg gaggagagca 1320
gccgcccctа cctgcaggag gtgcagagat acgagaccta caggtggatc gtgggctgcg 1380
tgctgtgctc cgtggtccta ttcgtggtgc tctgcaacct gctgggcctc aatctgggca 1440
tctggggcct gtctgccagg gacgacccca gccacccaga agccaagggc gaggctggag 1500
cccgcttcct catggcaggt gtgggcctca gcttcctctt tgctgcaccc ctcatcctcc 1560
tggtgttcgc caccttcctg gtgggtggca acgtgcagac gctggtgtgc cagagctggg 1620
agaacagcga gctctttgag tttgcagaca ccccagggaa cctgcccccg tccatgaacc 1680
tgtcgcaact tcttggcctg aggaagaaca tcagcatcca ccaagcctat cagcagtgca 1740
aggaaggggc agcgctctgg acagtcctgc agctcaacga ctcctacgac ctggaggagc 1800
acctggatat caaccagtat accaacaagc tacggcagga gttgcagagc ctgaaagtag 1860
acacacagag cctggacctg ctgagctcag ccgcccgccg ggacctggag gccctgcaga 1920
gcagtgggct tcagcgcatc cactaccccg acttcctcgt tcagatccag aggcccgtgg 1980
tgaagaccag catggagcag ctggcccagg agctgcaagg actggcccag gcccaagaca 2040
attctgtgct ggggcagcgg ctgcaggagg aggcccaagg actcagaaac cttcaccagg 2100
agaaggtcgt ccccagcag agccttgtgg caaagctcaa cctcagcgtc agggccctgg 2160
agtcctctgc cccgaatctc cagctggaga cctcagatgt cctagccaat gtcacctacc 2220
tgaaaggaga gctgcctgcc tgggcagcca ggatcctgag gaatgtgagt gagtgtttcc 2280
tggcccggga gatgggctac ttctcccagt acgtggcctg ggtgagagag gaggtgactc 2340
agcgcattgc cacctgccag ccctctccg gagccctgga caacagccgt gtgatcctgt 2400
gtgacatgat ggctgacccc tggaatgcct tctggttctg cctggcatgg tgcaccttct 2460
tcctgatccc cagcatcatc tttgccgtca agacctccaa atacttccgt cctatccgga 2520
aacgcctcag ctccaccagc tctgaggaga ctcagctctt ccacatcccc cgggttacct 2580
ccctgaagct gtagggcctt gtggggtgag gtgaccctga ggctgcctgt cctccccttt 2640
gatttagcct gggccacagg acttcggtag ctcttgcccc agagcccagg ctggcatcca 2700
ggcctggact gtccccagtt ccggcttacc tggccccacc ttgcctgctc ctttccaccc 2760
ctttctgctc acgacccccа tcattcacgc tcagaatcac atgggacttc tgtgcagctg 2820
cagagccagc aagtccctcc aggtgtcacc ccttaccccc atgctggtgg catcctcaca 2880
ggaagagcct gttctccacc tgctggagcc tggaccctgg ggtgggacag aggcctcgtc 2940
caacccact ccccttcccg tgtgtcttcc ccctgccaag cctcccccctg ccaagcctcc 3000
ccctgccccт ctctgagccc ctcgcccccc acaccgtcct catctggcct ccccctggc 3060
ccccacttcc ctcttatgcc cttcctggcc ctttgcttcc tcccttagtc ccctcttcac 3120
catatctcca ctgctacctt gctggccccа gagaccaccc tgcccaacca aaccactcag 3180
gtaacgccac taatcaggca ggggccacca tggcctaggt ctgggctggc tgcaggccct 3240
gcctcatggc ctctgagccc tccactgccc cagggccttg ggccctctgc agatctcatc 3300
caggatttat tggtgtccag tggggtgagg gaggcctgtc tgaaggccga gcctccctgc 3360
ctgcacccaa gttagaaatg ggggtaccag cacttagctt ctctctgagt gctggctccc 3420
aaggaaggga cctgggacct gggccacagt gggggcttgc ccttacctct tcagaaggaa 3480
gcatcttcca cagcccccac ccaactttct taggagtgat ctggtggcca gaacaggatt 3540
ttgcacggcc cctttтatcc tgcgcatgtg gcctagggtc atccccagcc catccctgtg 3600
tcagccctga gtgctggaca ctgcgttcca gaaatgagga agaggagaga gaagagatgg 3660
acagacctca gatccattaa agtgttctca cttccctgag acttggttct gggtccttaa 3720

aaccaggttt cctaggctgg gaccctgtac atagttggtg tttaatgagt gtttatggag 3780
aggagagttc taaggtcacc tctggctgca ggcatccagg gattattcca gcaatctgca 3840
ggtagggagt gggtcccagc ctgggagcct gctgtcagga gcaggcagac ctggactcac 3900
agcctggctg tgatgcttgt tcgctcagct tctccattta tgagatgggg agaatagtca 3960
cagcctcctc aaagggttgt gaaaatcaaa tgtgataatt tgtggaaagc ccttagcagt 4020
ggcctggcac aaaacaaatg ctcagtggat ggaagctgcc tattattatt gtcgttgttg 4080
ttgtttgcca tgactgctct gggccggggg tagagctagc atccgggcat gtacgaggga 4140
agagggaggc aggcctctat tcaaaggcag aaattccttt aagattgtgg tctgctgggt 4200
ttcagggagt gtctgtgttg tttgtttttg tttgtttgtt tgttttgaga cagggtctcg 4260
ctctgtcacc caggctggag tgtagtggtg cagtcttggc tcactgcaac ctccacctcc 4320
tgggctcagc gat 4333

<210> 67
<211> 2213
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2793768CB1

<400> 67
cggacctccc gcgcgccccg cacccgaccg gctcagccgc cggcagcgta acacgcccta 60
cgctcgcttg ctcgccggcc tcagggcagg caggcgggcg cgggagaccc cgccgggccc 120
gagacttggg gcgggcgacg aggaccaggt tacggcctcc tcgccatgtc ctcggcctgc 180
gacgcgggcg accactaccc cctgcacctc ctagtctgga aaaacgacta ccggcagctc 240
gagaaggagc tgcagggcca gaatgtggag gctgtggacc cacgaggtcg aacattattg 300
catcttgctg tttccttggg acatttggaa tctgctcgag tcttactccg acataaagca 360
gatgtgacaa aagaaaatcg ccagggatgg acagttttac atgaggctgt gagcactggc 420
gatcctgaga tggtgtacac agttctccaa catcgagact accacaacac atccatggcc 480
cttgagggag ttcctgagct gctccaaaaa attctcgagg ctccggattt ctatgtgcag 540
atgaaatggg aattcaccag ctgggtgccc ttggtttcta gaatatgccc aaatgatgtc 600
tgtcgcatct ggaaaagtgg tgccaaactg cgcgtcgata tcacattgct gggatttgaa 660
aacatgagct ggataagagg gaggcgtagt tttatattta agggagaaga caactgggcg 720
gagttaatgg aagtcaacca tgatgacaaa gtggtcacca ccgaacgctt cgacctttcc 780
caagaaatgg agcgcctcac tctggacttg atgaagccaa aaagcaggga agttgagcgg 840
cggctcacaa gccctgtcat taacaccagc ctcgatacta aaaatattgc ttttgaaaga 900
actaaatccg gattctgggg ctggaggaca gataaagcag aagttgttaa tggttacgaa 960
gcaaaggttt acacagtaaa caatgtgaat gtgatcacca aaatacgcac agaacatctg 1020
accgaggagg aaaaaaagag atataaagca gacaggaacc cgctggaatc tttgctggga 1080
actgtggaac accaatttgg tgcacaaggg gacctcacca cggaatgtgc tactgcaaac 1140
aaccccacag ccatcacgcc tgatgagtac ttcaatgaag agtttgatct gaaagacagg 1200
gacattggaa ggccgaaaga gctgacgatt agaacacaga agtttaaagc aatgttgtgg 1260
atgtgtgaag agtttcccct ctctctggtg gagcaggtca ttcccatcat tgacctaatg 1320
gctcgaacga gtgctcattt tgcaagactg agagatttca tcaaattgga attcccacct 1380
ggatttcctg tcaaaataga aattcccttg tttcatgtct taaatgcacg gattacattt 1440
ggaaatgtta atggctgtag cactgccgaa gaatctgtat ctcaaaatgt ggaagggacc 1500
caggctgatt cagcttccca catcacaaac tttgaggttg atcaatctgt gtttgaaatt 1560
cccgaatctt actatgttca agacaatggc agaaatgtgc atttgcaaga tgaagattac 1620
gagataatgc agtttgccat ccagcaaagt ctgctggagt ccagcaggag ccaggaactt 1680
tcaggaccag cttcgaatgg agggatcagc cagacaaaca cctatgacgc ccagtatgag 1740
agggccatcc aggagagcct cctcaccagc acagaaggcc tgtgccccag cgccctgagc 1800
gagacaagcc gttttgataa tgacttgcag ctagccatgg agctctctgc caaagagctg 1860
gaggaatggg agctccggct ccaggaggaa gaggctgagc tccagcaagt cttacagctg 1920
tcactcactg acaaatagac ctttcagcct gtgagcctct gcacaaagca gaggctgtgg 1980
gctgtcacag atgctgtgtc aaccagggcc ctagggctaa gggcctgcac cttgcgtgca 2040
tgcagcaggc aacaactgcc ccttctttat gcagaggtgc agaaccaggg actcatgggc 2100
ccatccaggc tgctccctgg cgtggagaag ggaccaggga ttgcaggccc catctccagg 2160
ctaaggggag gagagcatca tcactttcca ttagctgtat tggcttgcag gtc 2213

<210> 68
<211> 1142
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 3035248CB1

<400> 68

gggctggcga tccggatccc gcaggcgcgc tggctgcgct gcccggctgt ctgtcgtcat 60
ggtggggccc tgggtgtatc tggtggcggc agttttgctc atcggcctga tcctcttcct 120
gactcgcagc cggggtcggg cggcagcagc tgacggagaa ccactgcaca atgaggaaga 180
gagggcagga gcaggccagg taggccgctc tttgccccag gagtctgaag aacagagaac 240
tggaagcaga ccccggcgtc ggagggactt gggcagccgt ctacaggccc agcgtcgagc 300
ccagcgagtg gcctgggaag acggggatga gaatgtgggt caaactgtta ttccagccca 360
ggaggaagaa ggcattgaga agccagcaga agttcaccca acagggaaaa ttggagccaa 420
gaaactacgg aagctagagg aaaaacaggc tcgaaaggct cagcgagagg cagaggaggc 480
tgaacgtgaa gaacggaaac gcctagagtc ccaacgtgag gccgaatgga agaaggaaga 540
ggaacggctt cgcctgaagg aagaacagaa ggaggaggaa gagaggaagg ctcaggagga 600
gcaggcccgg cgggatcacg aggagtacct gaaactgaag gaggccttcg tggtagaaga 660
agaaggtgtt agcgaaacca tgactgagga gcagtctcac agcttcctga cagaattcat 720
caattacatc aagaagtcca aggttgtgct tttggaagat ctggctttcc agatgggcct 780
aaggactcag gacgccataa acccgcatcca ggacctgctg acggagggga ctctaacagg 840
tgtgattgac gaccggggca agtttatcta cataacccca gaggaactgg ctgccgtggc 900
caatttcatc cgacagcggg gccgggtgtc catcacagag cttgcccagg ccagcaactc 960
cctcatctcc tggggccagg acctccctgc ccaggcttca gcctgactcc agtccttcct 1020
tgagtgtatc ctgtggccta catgtgtctt catccttccc taatgccgtc ttggggcagg 1080
gatggaatat gaccagaaag ttgtggattt aaaggcctgt gaatactgaa aaaaaaaaaa 1140
gg 1142

【国際調査報告】

INTE. ATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/14355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C12N15/12 C12N15/10 C12Q1/68 C07K14/47 C07K14/705
C07K16/18 C07K16/28 A01K67/027 A61K38/17 A61K39/395
G01N33/53 G01N33/577

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)
IPC 7 C12N C12Q C07K A01K A61K G01N

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 practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 98 45436 A (GENETICS INST) 15 October 1998 (1998-10-15) see seq.ID.1493.	1,3,6-44 2,4,5

X	RAHMAN AMENA ET AL: "Two kinesin light chain genes in mice. Identification and characterization of the encoded proteins." JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 273, no. 25, 19 June 1998 (1998-06-19), pages 15395-15403, XP002187123 ISSN: 0021-9258	1,3,6-44
Y	the whole document	2,4,5

	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 January 2002	25. 04 2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Smalt, R

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

INTE /ATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/14355

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE EMBL [Online] Entry/Acc.no. AW249420, 7 January 2000 (2000-01-07) STRAUSBERG, R.: "2819569.5prime NIH_MGC_7 Homo sapiens cDNA clone 2819569 5', mRNA sequence." XP002187124 the whole document ---	1,3,6-44
A	MANN S S ET AL: "MOLECULAR CHARACTERIZATION OF LIGHT CHAIN 3" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 269, no. 15, 15 April 1994 (1994-04-15), pages 11492-11497, XP002067017 ISSN: 0021-9258 cited in the application the whole document ---	
A	SPILLANTINI M G ET AL: "TAU PROTEIN PATHOLOGY IN NEURODEGENERATIVE DISEASES" TRENDS IN NEUROSCIENCE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 21, no. 10, 1998, pages 428-433, XP000946483 ISSN: 0166-2236 cited in the application the whole document ---	
A	MOORE J D ET AL: "KINESIN PROTEINS: A PHYLUM OF MOTORS FOR MICROTUBULE-BASED MOTILITY" BIOESSAYS, CAMBRIDGE, GB, vol. 18, no. 3, 1996, pages 207-219, XP000952735 ISSN: 0265-9247 cited in the application the whole document ---	
P,X	WO 01 12659 A (GERMAN HUMAN GENOME PROJECT ;WIEMANN STEFAN (DE)) 22 February 2001 (2001-02-22) see seq.ID's 814 and 815. ---	1,3, 6-16,30, 31,35-44
P,X	EP 1 074 617 A (HELIX RES INST) 7 February 2001 (2001-02-07) see seq.ID's 14839, 14840, 17059, 17060. ---	1,3, 6-16,30, 31,35-44
P,X	WO 00 65340 A (MYRIAD GENETICS INC) 2 November 2000 (2000-11-02) see seq.ID.7 -----	1,3

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 01/14355

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [X] Claims Nos.: 20,21,23,24
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [X] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-44 (partially); 45, 79 (complete)

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 01/14355

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 20,21,23,24

Present claims 20,21,23,24 relate to products defined by reference to a desirable characteristic or property, namely having (ant)agonistic activity towards the protein(s) of claim 1.
The application provides no support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for any such products. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product/compound/method/apparatus by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search impossible. Consequently, the present search report does not extend to said claims.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

International Application No. PCT/US 01/14355

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: Invention 1: claims 45 and 79 completely,
and 1-44 partially

Polypeptide according to seq.ID.1 and variants thereof, nucleic acid encoding it or fragments comprising at least 60 contiguous nucleotides thereof, expression vector comprising said nucleic acid, host or transgenic comprising said nucleic acid, method for production of the protein, antibody directed to said polypeptide, methods for detecting the polypeptide and/or the nucleic acid, methods for identifying (ant)agonists and/or binding agents and/or activity modulators of said polypeptide or expression modulators of said nucleic acid, method for assessing toxicity, method of diagnosing a disease associated with altered expression of said polypeptide/nucleic acid using said antibody or said nucleic acid, compositions of the polypeptide or the antibody.

2. Claims: Inventions 2-34: claims 1-44 partially,
and claims 46-78 and 80-112 as far as applicable

Subject matter as defined for invention 1, but limited to the respective polypeptide sequences 2-34, whereby the seq.ID number corresponds to the number of the invention.

For the sake of conciseness, the first subject matter is explicitly defined, the other subject matters are defined by analogy thereto.

INTE ATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internatic Application No
PCT/US 01/14355

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9845436	A	15-10-1998	AU	6891098 A	30-10-1998
			EP	0973896 A2	26-01-2000
			JP	2001519667 T	23-10-2001
			WO	9845436 A2	15-10-1998
WO 0112659	A	22-02-2001	AU	7680300 A	13-03-2001
			WO	0112659 A2	22-02-2001
EP 1074617	A	07-02-2001	AU	6180800 A	19-02-2001
			AU	6180900 A	19-02-2001
			AU	6181000 A	19-02-2001
			AU	6181100 A	19-02-2001
			AU	6181200 A	19-02-2001
			AU	6181300 A	19-02-2001
			AU	6181400 A	19-02-2001
			AU	6181500 A	19-02-2001
			AU	6181600 A	19-02-2001
			AU	6315800 A	19-02-2001
			EP	1074617 A2	07-02-2001
			WO	0109315 A1	08-02-2001
			WO	0109345 A1	08-02-2001
			WO	0109316 A1	08-02-2001
			WO	0109349 A1	08-02-2001
			WO	0109317 A1	08-02-2001
			WO	0109318 A1	08-02-2001
			WO	0109319 A1	08-02-2001
			WO	0109346 A1	08-02-2001
			WO	0109320 A1	08-02-2001
			WO	0109321 A1	08-02-2001
			WO	0109322 A1	08-02-2001
			WO	0109323 A1	08-02-2001
WO 0065340	A	02-11-2000	AU	4475400 A	10-11-2000
			EP	1181549 A1	27-02-2002
			WO	0065340 A1	02-11-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]		識別記号	FI		テーマコード(参考)
Ａ６１Ｐ	1/18		Ａ６１Ｐ	3/10	４Ｃ０８４
	3/06			5/14	４Ｈ０４５
	3/10			7/00	
	5/14			7/04	
	7/00			7/06	
	7/04			9/00	
	7/06			9/10	１０１
	9/00			9/12	
	9/10	１０１		11/00	
	9/12			11/06	
	11/00			13/02	
	11/06			13/12	
	13/02			15/00	
	13/12			15/08	
	15/00			17/06	
	15/08			17/12	
	17/06			19/02	
	17/12			19/06	
	19/02			19/10	
	19/06			21/00	
	19/10			21/04	
	21/00			25/00	
	21/04			25/06	
	25/00			25/14	
	25/06			25/16	
	25/14			25/18	
	25/16			25/28	
	25/18			29/00	
	25/28				１０１
	29/00			31/04	
		１０１		31/10	
	31/04			31/12	
	31/10			33/00	
	31/12			35/00	
	33/00			35/02	
	35/00			37/02	
	35/02			37/08	
	37/02			43/00	１０５
	37/08				１１１
	43/00	１０５	Ｃ０７Ｋ	14/78	
		１１１		16/18	
Ｃ０７Ｋ	14/78			16/46	
	16/18		Ｃ１２Ｎ	1/15	
	16/46			1/19	
Ｃ１２Ｎ	1/15			1/21	
	1/19		Ｃ１２Ｐ	21/02	Ｃ

	1/21	
	5/10	
Ｃ１２Ｐ	21/02	
	21/08	
Ｃ１２Ｑ	1/02	
	1/68	
Ｇ０１Ｎ	33/15	
	33/50	
	33/53	
	33/566	
	21/08	
Ｃ１２Ｑ	1/02	
	1/68	Ａ
Ｇ０１Ｎ	33/15	Ｚ
	33/50	Ｚ
	33/53	Ｄ
		Ｍ
	33/566	
Ｃ１２Ｎ	15/00	ＺＮＡＡ
	5/00	Ａ
Ａ６１Ｋ	37/02	

(31)優先権主張番号　６０／２０９，７０５
(32)優先日　平成12年６月５日(2000．6．5)
(33)優先権主張国　米国（ＵＳ）
(31)優先権主張番号　６０／２１０，１４９
(32)優先日　平成12年６月７日(2000．6．7)
(33)優先権主張国　米国（ＵＳ）
(31)優先権主張番号　６０／２１３，２１５
(32)優先日　平成12年６月21日(2000．6．21)
(33)優先権主張国　米国（ＵＳ）
(81)指定国　ＥＰ(ＡＴ，ＢＥ，ＣＨ，ＣＹ，ＤＥ，ＤＫ，ＥＳ，ＦＩ，ＦＲ，ＧＢ，ＧＲ，ＩＥ，ＩＴ，ＬＵ，ＭＣ，ＮＬ，ＰＴ，ＳＥ，ＴＲ)，ＯＡ(ＢＦ，ＢＪ，ＣＦ，ＣＧ，ＣＩ，ＣＭ，ＧＡ，ＧＮ，ＧＷ，ＭＬ，ＭＲ，ＮＥ，ＳＮ，ＴＤ，ＴＧ)，ＡＰ(ＧＨ，ＧＭ，ＫＥ，ＬＳ，ＭＷ，ＭＺ，ＳＤ，ＳＬ，ＳＺ，ＴＺ，ＵＧ，ＺＷ)，ＥＡ(ＡＭ，ＡＺ，ＢＹ，ＫＧ，ＫＺ，ＭＤ，ＲＵ，ＴＪ，ＴＭ)，ＡＥ，ＡＧ，ＡＬ，ＡＭ，ＡＴ，ＡＵ，ＡＺ，ＢＡ，ＢＢ，ＢＧ，ＢＲ，ＢＹ，ＢＺ，ＣＡ，ＣＨ，ＣＮ，ＣＯ，ＣＲ，ＣＵ，ＣＺ，ＤＥ，ＤＫ，ＤＭ，ＤＺ，ＥＥ，ＥＳ，ＦＩ，ＧＢ，ＧＤ，ＧＥ，ＧＨ，ＧＭ，ＨＲ，ＨＵ，ＩＤ，ＩＬ，ＩＮ，ＩＳ，ＪＰ，ＫＥ，ＫＧ，ＫＰ，ＫＲ，ＫＺ，ＬＣ，ＬＫ，ＬＲ，ＬＳ，ＬＴ，ＬＵ，ＬＶ，ＭＡ，ＭＤ，ＭＧ，ＭＫ，ＭＮ，ＭＷ，ＭＸ，ＭＺ，ＮＯ，ＮＺ，ＰＬ，ＰＴ，ＲＯ，ＲＵ，ＳＤ，ＳＥ，ＳＧ，ＳＩ，ＳＫ，ＳＬ，ＴＪ，ＴＭ，ＴＲ，ＴＴ，ＴＺ，ＵＡ，ＵＧ，ＵＳ，ＵＺ，ＶＮ，ＹＵ，ＺＡ，ＺＷ

(72)発明者　オウ－ヤング、ジャニス
アメリカ合衆国カリフォルニア州94005・ブリスベーン・ゴールデンイーグルレーン　233
(72)発明者　リュ、デュング・アイナ・エム
アメリカ合衆国カリフォルニア州95123・サンノゼ・コイドライブ　233
(72)発明者　ボーグン、マライア・アール
アメリカ合衆国カリフォルニア州94577・サンレアンドロ・サンティアゴロード　14244

(72)発明者　ヒルマン、ジェニファー・エル
アメリカ合衆国カリフォルニア州94040･マウンテンビュー・＃17・モンロードライブ　230
(72)発明者　アジムザイ、ヤルダ
アメリカ合衆国カリフォルニア州94552･カストロバレー・ボールダーキャニオンドライブ　5518
(72)発明者　ラル、プリーティ
アメリカ合衆国カリフォルニア州95056･サンタクララ・ピーオーボックス　5142
(72)発明者　ヤオ、モニーク・ジー
アメリカ合衆国カリフォルニア州94043･マウンテンビュー・フレデリックコート　111
(72)発明者　バンドマン、オルガ
アメリカ合衆国カリフォルニア州94043･マウンテンビュー・アンナアベニュー　366
(72)発明者　バーフォード、ニール
アメリカ合衆国コネチカット州06422・ダラム・ワイルドウッドサークル　105
(72)発明者　バトラ、サジィーブ
アメリカ合衆国カリフォルニア州94087･サニーベイル・＃709・エルカミーノリアル　555
(72)発明者　キーニー、ライアム
アメリカ合衆国カリフォルニア州94127･サンフランシスコ・ウッドサイドアベニュー　50
(72)発明者　ポリッキー、ジェニファー・エル
アメリカ合衆国カリフォルニア州95118･サンノゼ・ジャービスコート　1511

Ｆターム(参考) 2G045 AA40 DA12 DA13 DA14 DA36
FB02 FB03
4B024 AA01 AA11 CA04 DA02 DA05
EA02 EA04 GA11 HA14 HA15
4B063 QA18 QA19 QQ20 QQ42 QQ52
QQ79 QR56 QR59 QR80 QR82
QS05 QS24 QS25 QS28 QS34
QS38
4B064 AG27 CA10 CA20 CC24 CE12
DA01 DA13
4B065 AA01X AA90X AA93Y AB01
AC14 CA24 CA44 CA46
4C084 AA02 AA17 BA01 BA22 BA23
CA25 DC50 NA14 ZA022
ZA052 ZA152 ZA162 ZA182
ZA222 ZA452 ZA512 ZA532
ZA552 ZA592 ZA662 ZA682
ZA752 ZA812 ZA892 ZA942
ZA962 ZA972 ZB052 ZB072
ZB112 ZB132 ZB152 ZB212
ZB262 ZB272 ZB332 ZB352
ZB372 ZB382 ZC022 ZC062
ZC312 ZC332 ZC352
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10
BA41 CA40 DA76 DA86 EA20
EA50 FA71 FA74 GA26

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2003532419A5	公开(公告)日	2005-01-27
申请号	JP2001582531	申请日	2001-05-03
[标]申请(专利权)人(译)	洞察Genomics公司		
申请(专利权)人(译)	洞察基因组公司		
当前申请(专利权)人(译)	洞察基因组公司		
[标]发明人	ユエヘンリー タングワイトム オウヤングジャニス リュデュングアイナエム ボーグンマライアアール ヒルマンジェニファーエル アジムザイヤルダ ラルプリーティ ヤオモニークジー バンドマンオルガ バーフォードニール バトラサジィーブ キーニーライアム ポリッキージェニファーエル		
发明人	ユエ、ヘンリー タング、ワイ·トム オウ-ヤング、ジャニス リュ、デュング·アイナ·エム ボーグン、マライア·アール ヒルマン、ジェニファー·エル アジムザイ、ヤルダ ラル、プリーティ ヤオ、モニーク·ジー バンドマン、オルガ バーフォード、ニール バトラ、サジィーブ キーニー、ライアム ポリッキー、ジェニファー·エル		
IPC分类号	A61P25/00 A61P29/00 A61P43/00 A61P17/12 A61P31/04 A61K38/00 A61P3/06 C07K14/78 A61P25/18 A61P1/04 A61P A61P25/28 A61K45/00 A61P7/04 A61P21/04 C12P21/08 C12P21/02 A61P13/12 A61P25/14 A61P33/00 A61P13/02 G01N33/15 A61P1/18 A61P7/06 C12N C12N1/21 A61P9/10 C12Q1/68 A61P17/06 C12N1/19 A61P7/00 A61P19/06 C07K14/47 C12N15/09 A61P35/02 A61P19/02 G01N33/53 C07K14/705 A61P21/00 C12Q C07K14/435 A61P15/08 G01N33/50 A61P31/12 C07K16/46 A61P25/06 A61P11/06 A61P25/16 C07K C12N5/10 A61P11/00 A61P31/10 C12N15/12 C12Q1/02 A61P37/08 G01N A61P35/00 C12P C12N1/15 A61P9/00 A61P1/16 A61P19/10 A61P5/14 A61P9/12 G01N33/566 A61P15/00 C07K16/18 A61P37/02 A61P3/10 A61K		
CPC分类号	A61K38/00 A61K2039/505 C07K14/47 A01K2217/05 C07K14/705 A61P1/04 A61P1/16 A61P1/18 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/02 A61P13/12 A61P15/00 A61P15/08 A61P17/06 A61P17/12 A61P19/02 A61P19/06 A61P19/10 A61P21/00 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/06 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/28 A61P29/00		

FI分类号	C12N15/00.ZNA.A A61K45/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P1/18 A61P3/06 A61P3/10 A61P5/14 A61P7/00 A61P7/04 A61P7/06 A61P9/00 A61P9/10.101 A61P9/12 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/02 A61P13/12 A61P15/00 A61P15/08 A61P17/06 A61P17/12 A61P19/02 A61P19/06 A61P19/10 A61P21/00 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/06 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/28 A61P29/00 A61P29/00.101 A61P31/04 A61P31/10 A61P31/12 A61P33/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/02 A61P37/08 A61P43/00.105 A61P43/00.111 C07K14/78 C07K16/18 C07K16/46 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12P21/08 C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/566 C12N5/00.A A61K37/02
F-TERM分类号	2G045/AA40 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FB02 2G045/FB03 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/CA04 4B024/DA02 4B024/DA05 4B024/EA02 4B024/EA04 4B024/GA11 4B024/HA14 4B024/HA15 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ20 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QQ79 4B063/QR56 4B063/QR59 4B063/QR80 4B063/QR82 4B063/QS05 4B063/QS24 4B063/QS25 4B063/QS28 4B063/QS34 4B063/QS38 4B064/AG27 4B064/CA10 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/CE12 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA01X 4B065/AA90X 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA17 4C084/BA01 4C084/BA22 4C084/BA23 4C084/CA25 4C084/DC50 4C084/NA14 4C084/ZA022 4C084/ZA052 4C084/ZA152 4C084/ZA162 4C084/ZA182 4C084/ZA222 4C084/ZA452 4C084/ZA512 4C084/ZA532 4C084/ZA552 4C084/ZA592 4C084/ZA662 4C084/ZA682 4C084/ZA752 4C084/ZA812 4C084/ZA892 4C084/ZA942 4C084/ZA962 4C084/ZA972 4C084/ZB052 4C084/ZB072 4C084/ZB112 4C084/ZB132 4C084/ZB152 4C084/ZB212 4C084/ZB262 4C084/ZB272 4C084/ZB332 4C084/ZB352 4C084/ZB372 4C084/ZB382 4C084/ZC022 4C084/ZC062 4C084/ZC312 4C084/ZC332 4C084/ZC352 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA71 4H045/FA74 4H045/GA26
优先权	60/201960 2000-05-05 US 60/202729 2000-05-08 US 60/209705 2000-06-05 US 60/210149 2000-06-07 US 60/213215 2000-06-21 US
其他公开文献	JP2003532419A

摘要(译)

本发明提供了鉴定和编码CYSKP的人细胞骨架结合蛋白（CYSKP）和多核苷酸。 本发明还提供表达载体，宿主细胞，抗体，激动剂和拮抗剂。 本发明还提供了用于诊断，治疗或预防与CYSKP异常表达有关的疾病的方法。