

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A) (11)特許出願公表番号

特表2003 - 530122

(P2003 - 530122A)

(43)公表日 平成15年10月14日(2003.10.14)

(51) Int. Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 6 1 K 45/00	2 G 0 4 5
A 6 1 K 45/00		A 6 1 P 29/00	4 B 0 2 4
A 6 1 P 29/00		35/00	4 B 0 5 0
35/00		43/00	4 B 0 6 3
43/00	111	C 0 7 K 16/40	4 B 0 6 5

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 52数) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 575620(P2001 - 575620)

(86)(22)出願日 平成13年4月9日(2001.4.9)

(85)翻訳文提出日 平成14年10月8日(2002.10.8)

(86)国際出願番号 PCT/EP01/04036

(87)国際公開番号 W001/077150

(87)国際公開日 平成13年10月18日(2001.10.18)

(31)優先権主張番号 00 107 141.4

(32)優先日 平成12年4月10日(2000.4.10)

(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(71)出願人 メルク パテント ゲゼルシャフト ミツト
ベシュレンクテル ハフトング
MERCK PATENT GESEL
LSCHAFT MIT BESCHR
AENKTER HAFTUNG
ドイツ連邦共和国 デー - 64293 ダルムシ
ユタット フランクフルター シュトラ
ーセ 250

(72)発明者 シャルム、 パークハルト
ドイツ連邦共和国 60598 フランクフルト
メイレンデルシュトラ
ーセ 12/1510

(74)代理人 弁理士 金田 暢之 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規なセリン - トレオニンキナーゼ

(57)【要約】

S T K 3 のポリペプチドおよびポリヌクレオチドならびにそのようなポリペプチドを組換え技術によって製造するための方法が開示される。S T K 3 のポリペプチドおよびポリヌクレオチドを診断アッセイにおいて用いるための方法もまた開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) 配列番号1または配列番号3の配列を含むポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド、

(b) 配列番号2または配列番号4のポリペプチド配列に対して少なくとも95%の同一性を有するポリペプチド配列を含むポリペプチド、

(c) 配列番号2または配列番号4のポリペプチド配列に対して少なくとも95%の同一性を有するポリペプチド、

(d) 配列番号2または配列番号4のポリペプチド配列、および

(e) (a) ~ (d) におけるそのようなポリペプチドのフラグメントおよび変異体

からなる群のひとつから選択されるポリペプチド。

【請求項2】 配列番号2または配列番号4のポリペプチド配列を含む、請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項3】 配列番号2または配列番号4のポリペプチド配列である、請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項4】 (a) 配列番号1または配列番号3のポリヌクレオチド配列に対して少なくとも95%の同一性を有するポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、

(b) 配列番号1または配列番号3のポリヌクレオチドに対して少なくとも95%の同一性を有するポリヌクレオチド、

(c) 配列番号2または配列番号4のポリペプチド配列に対して少なくとも95%の同一性を有するポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、

(d) 配列番号2または配列番号4のポリペプチド配列に対して少なくとも95%の同一性を有するポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、

(e) 配列番号1または配列番号3の配列または少なくとも15ヌクレオチドを有するそのフラグメントを有する標識されたプローブを用いたストリンジェントなハイブリダイゼーション条件のもとでライブラリーをスクリーニングするこ

とにより得られる少なくとも100ヌクレオチドのヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、

(f)(a)~(e)のポリヌクレオチドのRNA等価体であるポリヌクレオチド、

または前記ポリヌクレオチドに対して相補的なポリヌクレオチド配列、および上記に記載されるポリヌクレオチドの変異体またはフラグメントであるか、あるいは上記に記載されるポリヌクレオチドに対してその全長にわたって相補的であるポリヌクレオチド

からなる群のひとつから選択されるポリヌクレオチド。

【請求項5】 (a)配列番号1または配列番号3のポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチド、

(b)配列番号1または配列番号3の単離されたポリヌクレオチド、

(c)配列番号2または配列番号4のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、および

(d)配列番号2または配列番号4のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド

からなる群から選択される、請求項4に記載のポリヌクレオチド。

【請求項6】 前記発現ベクターが適合性宿主細胞に存在するときに請求項1に記載のポリペプチドを産生し得るポリヌクレオチドを含む発現システム。

【請求項7】 請求項1に記載のポリペプチドを発現する、請求項6に記載される発現ベクターを含む組換え宿主細胞またはその膜。

【請求項8】 請求項1に記載のポリペプチドを製造するための方法であって、請求項7に記載の宿主細胞を前記ポリペプチドの産生に十分な条件のもとで培養して、前記ポリペプチドを培養培地から回収するステップを含む方法。

【請求項9】 免疫グロブリンのFc領域と請求項1に記載のいずれかのポリペプチドとからなる融合タンパク質。

【請求項10】 請求項1から3のいずれか一項に記載のポリペプチドに対して免疫特異的な抗体。

【請求項11】 請求項1に記載のポリペプチドの機能またはレベルを刺激

または阻害する化合物を同定するためのスクリーニング方法であって、

(a) 前記ポリペプチド(または前記ポリペプチドを発現する細胞もしくは膜)またはその融合タンパク質に対する候補化合物の結合を、前記候補化合物に直接的または間接的に結合している標識によって定量的または定性的に測定または検出すること、

(b) 前記ポリペプチド(または前記ポリペプチドを発現する細胞もしくは膜)またはその融合タンパク質に対する候補化合物の結合の競合を、標識された競合剤の存在下で測定すること、

(c) 前記ポリペプチドの活性化または阻害により発生するシグナルを前記候補化合物が生じさせるかどうかを、前記ポリペプチドを発現する細胞または細胞膜に適切な検出システムを使用して試験すること、

(d) 候補化合物を、請求項1に記載のポリペプチドを含有する溶液と混合して混合物を作製し、混合物中の前記ポリペプチドの活性を測定し、その後、候補化合物を含有しないコントロール混合物に対して混合物の活性を比較すること、または

(e) 前記ポリペプチドをコードするmRNAまたは前記ポリペプチドの細胞における産生に対する候補化合物の作用を、例えばELISAアッセイを使用して検出すること、および

(f) 生物学または化学の標準的な技術に従って前記化合物を製造することからなる群から選択される方法を含む方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****(発明の分野)**

本発明は、「セリン - トレオニンキナーゼ - 3 (Serin - Threonin Kinase - 3) (S T K 3) 」と本明細書下記において呼ばれることがある新しく同定されたポリペプチド、およびそのようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、診断におけるそれらの使用、および治療において潜在的に有用なアゴニスト、アンタゴニストであり得る化合物を同定する際におけるそれらの使用、ならびにそのようなポリペプチドおよびポリヌクレオチドの製造に関する。

【0002】**(発明の背景)**

創薬プロセスは、現在、「機能的ゲノミクス」(すなわち、ゲノムまたは遺伝子に基づく高処理能生物学)を採用しているので根本的な激しい変化を受けている。この方法は、遺伝子および遺伝子産物を治療標的として同定する手段として、急速に、「ポジショナルクローニング」に基づいた、より初期の方法の代わりになりつつある。表現型、すなわち、生物学的機能または遺伝子的疾患が同定され、その後、これに対する原因遺伝子とその遺伝地図の位置に基づいて突き止められる。

【0003】

機能的ゲノミクスは、高処理能のDNA配列決定技術に、そして今や利用可能な多くの分子生物学データベースから潜在的に注目される遺伝子配列を同定するためのバイオインフォマティクスの様々なツールに大きく頼っている。さらなる遺伝子およびその関連するポリペプチド/タンパク質を創薬の標的として同定して特徴付けることが引き続き求められている。

【0004】**(発明の概要)**

本発明は、S T K 3 に関し、詳細にはS T K 3 ポリペプチドおよびS T K 3 ポリヌクレオチド、それらを製造するための組換え材料および方法に関する。その

ようなポリペプチドおよびポリヌクレオチドは、ガン（特に、乳ガン、卵巣ガン、結腸ガン、腎臓ガンおよび膵臓ガン）および炎症性疾患（これらに限定されない）を含む、細胞周期制御および/またはアポトーシスに関連するある種の疾患（これらは以降、「本発明の疾患」と呼ばれる）を処置する方法に関連して注目されている。さらなる態様において、本発明は、本発明によって提供される材料を使用してアゴニストおよびアンタゴニスト（例えば、阻害剤）を同定する方法、ならびに同定された化合物を用いて、S T K 3の不均衡に関連した状態を処置する方法に関する。さらにさらなる態様において、本発明は、S T K 3の不適切な活性およびレベルに関連した疾患を検出する診断アッセイに関する。

【0005】

（発明の説明）

1つの態様において、本発明はS T K 3ポリペプチドに関する。そのようなポリペプチドには下記が含まれる：

- （a）配列番号1または配列番号3の配列を含むポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド、
- （b）配列番号2または配列番号4のポリペプチド配列に対して少なくとも95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有するポリペプチド配列を含むポリペプチド、
- （c）配列番号2または配列番号4のポリペプチド配列を含むポリペプチド、
- （d）配列番号2または配列番号4のポリペプチド配列に対して少なくとも95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有するポリペプチド、
- （e）配列番号2または配列番号4のポリペプチド配列、および
- （f）配列番号2または配列番号4のポリペプチド配列と比較して、0.95、0.96、0.97、0.98または0.99の同一性指標を有するポリペプチド配列を有するか、またはそのようなポリペプチド配列を含むポリペプチド、
- （g）（a）～（f）におけるそのようなポリペプチドのフラグメントおよび変異体。

【0006】

本発明のポリペプチドは、ヌクレオチドレベルおよび翻訳されたタンパク質レ

ベルの両方でセリン - トレオニンキナーゼファミリーに対して相通的である。本発明のポリペプチドは、そのcDNAが腫瘍組織で同定されていたので注目されている。SSH分析を使用した、結腸および他の正常な組織との比較により、形質転換された組織のほぼすべてにおいてこの遺伝子が発現していることが示された。

【0007】

390bpのcDNAが結腸由来の腫瘍組織において同定され、それにより、この遺伝子が結腸ガン組織のみにおいて発現していた。さまざまな(16個の異なる)正常な成体組織のノーザンブロット分析により、STK3と現在呼ばれるcDNAに対するシグナルは見出されなかった。これらの結果は、(ノーザンブローブと部分的に重なる)9個の組織を表すヒトcDNAの多パネルPCR分析によって確認されている。遺伝子特異的なPCR産物は種々の正常な組織のcDNAでは示され得ない。しかし、結腸ガン、肺ガンおよび海馬の疾患組織から調製されたライブラリーを用いた遺伝子特異的なPCRは、予想されるPCRフラグメントについて陽性の結果をもたらした。

【0008】

このcDNAのORFは、Shinya H.ら(Genomics、44:179~187(1997))によって記載されるヒトおよびラットのGAK(cyclin G associated kinase)(サイクリンG関連キナーゼ)に対して、そしてD. heteroneuraおよびC. elegansに由来するESTに対して相通的なセリン - トレオニンキナーゼ(STK)ドメインを示した。GAKは、CDK5およびサイクリンGとの複合体を組み立てることができ、そして細胞周期およびアポトーシスにおいて一定の役割を果たしている。

【0009】

ノーザンブロット分析は、電子的な分析と同様に、STK3が非常に希な転写物にちがいないことを示している。STK3のcDNAと一致するcDNAフラグメントまたはESTは、公開されているドメインデータベースでは見出されていなかった。興味深いことに、さまざまな部分配列が本発明者ら自身のヒト全胚

ライブラリーから同定され得る。ヒト結腸ガンに由来するライブラリーおよびヒト微小血管内皮細胞に由来するライブラリーは、STK3が、腫瘍においてアップレギュレーションされる、おそらくは腫瘍において異所的に発現する胚の遺伝子を表し得ることを示している。このことは他の遺伝子についてもまた示された（例えば、T細胞において異所的に発現するLmo2（Yamada Y.ら、PHAS、95（7）：3890～3895、1998）は白血病を引き起こす；結腸ガン、乳ガン、前立腺ガンおよび神経膠腫において変異しているPTEN（Di Christofano A.ら、Nat. Genet、19（4）：348～355、1998）；Stambolic V.ら、Cell、95：29～9（1998）はアポトーシスの阻止を引き起こす）。

【0010】

Raf（Denhardt D.、Biochem. J. 318：729～747、1996）、Akt/PKB（Bellacosa A.ら、Int. J. Cancer、64：280～285、1995）およびCdk2（Yamamoto H.ら、Int. J. Oncology、2：233～239、1998）などのSTKに機能的に類似するいくつかのシグナル伝達分子が、一方では記載されており、そして腫瘍形成に関与していることが知られている。シグナル伝達におけるそれらの中心的な役割のために、それらは、研究および薬物設計に対する主要な標的になっている。

【0011】

STK3の生物学的性質は、本発明書下記において、「STK3の生物学的活性」または「STK3活性」と呼ばれる。好ましくは、本発明のポリペプチドは、STK3の生物学的活性の少なくとも1つを示す。

【0012】

本発明のポリペプチドにはまた、すべての対立遺伝子形態およびスプライス変異体を含む上記ポリペプチドの変異体も含まれる。そのようなポリペプチドは、挿入、欠失、および保存的もしくは非保存的であり得る置換、またはそれらの任意の組合せによって基準ポリペプチドとは異なる。特に好ましい変異体は、いくつかのアミノ酸、例えば、50個～30個、30個～20個、20個～10個、

10個～5個、5個～3個、3個～2個、2個～1個、または1個のアミノ酸が任意の組み合わせで挿入、置換または欠失されている変異体である。

【0013】

本発明のポリペプチドの好ましいフラグメントには、配列番号2または配列番号4のアミノ酸配列に由来する少なくとも30個、50個または100個の連続したアミノ酸を有するアミノ酸配列を含むポリペプチド、あるいは配列番号2または配列番号4のアミノ酸配列から、少なくとも30個、50個または100個の連続したアミノ酸が短縮化または欠失しているアミノ酸配列を含むポリペプチドが含まれる。好ましいフラグメントは、STK3の生物学的活性を媒介する生物学的に活性なフラグメントである。これには、類似する活性または改善された活性を有するか、あるいは望ましくない活性が低下しているフラグメントが含まれる。また、動物（特に、ヒト）において抗原性または免疫原性であるそのようなフラグメントも好ましい。

【0014】

本発明のポリペプチドのフラグメントは、対応する全長型ポリペプチドをペプチド合成によって製造するために用いることができる。したがって、これらの変異体は、本発明の全長型ポリペプチドを製造するための中間体として用いることができる。本発明のポリペプチドは、「成熟型」タンパク質の形態であってもよく、あるいは前駆体または融合タンパク質などのより大きなタンパク質の一部であってもよい。分泌配列またはリーダー配列、プロ配列、精製を助ける配列（例えば、多数のヒスチジン残基）、または組換え産生時の安定性に必要なさらなる配列を含有する、さらなるアミノ酸配列を含むことは、多くの場合、好都合である。

【0015】

本発明のポリペプチドは、任意の好適な方法で、例えば、天然に見出される資源から、または発現システム（下記参照）を含む遺伝子操作された宿主細胞から単離することによって、あるいは例えば、自動化されたペプチド合成機を使用する化学合成によって、あるいはそのような方法の組み合わせによって調製することができる。そのようなポリペプチドを調製するための手段はこの分野では十分

に理解されている。

【0016】

さらなる態様において、本発明はS T K 3ポリヌクレオチドに関する。そのようなポリヌクレオチドには下記が含まれる：

(a) 配列番号1または配列番号3のポリヌクレオチド配列に対する同一性が少なくとも95%、96%、97%、98%または99%であるポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、

(b) 配列番号1または配列番号3のポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチド、

(c) 配列番号1または配列番号3のポリヌクレオチドに対する同一性が少なくとも95%、96%、97%、98%または99%であるポリヌクレオチド、

(d) 配列番号1または配列番号3のポリヌクレオチド、

(e) 配列番号2または配列番号4のポリペプチド配列に対する同一性が少なくとも95%、96%、97%、98%または99%であるポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、

(f) 配列番号2または配列番号4のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、

(g) 配列番号2または配列番号4のポリペプチド配列に対する同一性が少なくとも95%、96%、97%、98%または99%であるポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチド、

(h) 配列番号2または配列番号4のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、

(i) 配列番号1または配列番号3のポリヌクレオチド配列と比較した場合、0.95、0.96、0.97、0.98または0.99の同一性指標を有するポリヌクレオチド配列を有するか、またはそのようなポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、

(j) 配列番号2または配列番号4のポリペプチド配列と比較した場合、0.95、0.96、0.97、0.98または0.99の同一性指標を有するポリペプチド配列をコードするポリヌクレオチド配列を有するか、またはそのようなポ

リヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、ならびに上記に記載されるポリヌクレオチドのフラグメントおよび変異体であるポリヌクレオチド、あるいは上記に記載されるポリヌクレオチドに対してその全長にわたって相補的であるポリヌクレオチド。

【0017】

本発明のポリヌクレオチドの好ましいフラグメントには、配列番号1または配列番号3の配列に由来する少なくとも15個、30個、50個または100個の連続したヌクレオチドを有するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、あるいは配列番号1または配列番号3の配列から、少なくとも30個、50個または100個の連続したヌクレオチドが短縮化または欠失している配列を含むポリヌクレオチドが含まれる。

【0018】

本発明のポリヌクレオチドの好ましい変異体には、スプライス変異体、対立遺伝子変異体、および1つまたは複数の一塩基多型(SNP)を有するポリヌクレオチドを含む多型体が含まれる。

【0019】

本発明のポリヌクレオチドにはまた、配列番号2または配列番号4のアミノ酸配列を含み、かついくつかのアミノ酸残基、例えば、50個~30個、30個~20個、20個~10個、10個~5個、5個~3個、3個~2個、2個~1個、または1個のアミノ酸残基が任意の組み合わせで置換、欠失または付加されているポリペプチド変異体をコードするポリヌクレオチドも含まれる。

【0020】

さらなる態様において、本発明は、本発明のDNA配列のRNA転写物であるポリヌクレオチドを提供する。したがって、下記のRNAポリヌクレオチドが提供される：

- (a) 配列番号2または配列番号4のポリペプチドをコードするDNA配列のRNA転写物を含むRNAポリヌクレオチド、
- (b) 配列番号2または配列番号4のポリペプチドをコードするDNA配列のRNA転写物であるRNAポリヌクレオチド、

(c) 配列番号1または配列番号3のDNA配列のRNA転写物を含むRNAポリヌクレオチド、または

(d) 配列番号1または配列番号3のDNA配列のRNA転写物であるRNAポリヌクレオチド、

ならびにそれらに対して相補的であるRNAポリヌクレオチド。

【0021】

配列番号1または配列番号3のポリヌクレオチド配列は、ヒト(H. sapiens)のmRNAであるKIAA1048(AB028971)との相同性(78%の同一性)を示す。配列番号1または配列番号3のポリヌクレオチド配列は、配列番号2または配列番号4のポリペプチドをコードするcDNA配列である。配列番号2または配列番号4のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列は、配列番号1または配列番号3の配列をコードするポリペプチドと同一で有り得るか、あるいは遺伝暗号の重複性(縮重性)の結果として配列番号2または配列番号4のポリペプチドを同様にコードする、配列番号1または配列番号3とは異なる配列であり得る。配列番号2または配列番号4のポリペプチドは、D. heteroneuraに由来する部分的な推定セリン/トレオニンキナーゼ(AF052296)、C. elegansのセリン/トレオニンキナーゼ(Z46242)との相同性および/または構造的類似性、そしてヒトおよびラットのGAK(cyclin G associated kinase)(サイクリンG関連キナーゼ、D88435)に対する相同性を有するセリン-トレオニンキナーゼファミリーの他のタンパク質との関連性を有する。

【0022】

本発明の好ましいポリペプチドおよびポリヌクレオチドは、特に、それらの相同的なポリペプチドおよびポリヌクレオチドと類似する生物学的な機能/性質を有することが予想される。さらに、本発明の好ましいポリペプチドおよびポリヌクレオチドは少なくとも1つのSTK3活性を有する。

【0023】

本発明のポリヌクレオチドは、ヒトの結腸ガンの細胞におけるmRNAに由来するcDNAライブラリーから標準的なクローニング技術およびスクリーニング

技術を使用して得ることができる（例えば、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、第2版、Cold Spring Harbor Laboratory Press、Cold Spring Harbor、N.Y.（1989）を参照のこと）。本発明のポリヌクレオチドはまた、ゲノムDNAライブラリーなどの天然の供給源から得ることができ、あるいはよく知られている技術および市販の技術を使用して合成することができる。

【0024】

本発明のポリヌクレオチドが、本発明のポリペプチドを組換え製造するために使用される場合、ポリヌクレオチドは、成熟型ポリペプチドだけのコード配列、あるいはリーダー配列もしくは分泌配列、プレタンパク質配列もしくはプロタンパク質配列もしくはプレプロタンパク質配列、または他の融合ペプチド部分をコードするコード配列などの他のコード配列と読み枠を合わせた成熟型ポリペプチドのコード配列を含むことができる。例えば、融合ポリペプチドの精製を容易にするマーカー配列をコードさせることができる。本発明のこの態様のいくつかの好ましい実施形態において、マーカー配列は、pQEベクター（Qiagen, Inc.）において提供され、そしてGentzら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、（1989）86：821～824に記載されているようなヘキサヒスチジンペプチドであるか、あるいはHAタグである。ポリヌクレオチドはまた、転写される非翻訳配列、スプライシングシグナルおよびポリアダニル化シグナル、リボソーム結合部位、ならびにmRNAを安定化させる配列などの5'非コード配列および3'非コード配列を含有することができる。

【0025】

配列番号1または配列番号3のポリヌクレオチド配列に対して同一であるか、または十分な同一性を有するポリヌクレオチドは、cDNAおよびゲノムDNAに対するハイブリダイゼーションプローブとして、あるいは核酸増幅反応（例えば、PCR）に対するプライマーとして使用することができる。そのようなプローブおよびプライマーは、本発明のポリペプチドをコードする全長型cDNAおよびゲノムクローンを単離するために、そして配列番号1または配列番号3に対

する大きな配列類似性（典型的には少なくとも95%の同一性）を有する他の遺伝子（ヒト供給源に由来するパラログならびにヒト以外の種に由来するオルソログおよびパラログをコードする遺伝子を含む）のcDNAクローンおよびゲノムクローンを単離するために使用することができる。好ましいプローブおよびプライマーは、一般には、少なくとも15ヌクレオチド、好ましくは少なくとも30ヌクレオチドを含み、そして少なくとも100ヌクレオチドまでとはいかなくても、少なくとも50ヌクレオチドを有し得る。特に好ましいプローブは30個から50個の間のヌクレオチドを有する。特に好ましいプライマーは20個から25個の間のヌクレオチドを有する。

【0026】

本発明のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（ヒト以外の種に由来するホモログを含む）は、配列番号1または配列番号3の配列または好ましくは少なくとも15ヌクレオチドのそのフラグメントを有する標識されたプローブを用いてストリンジентなハイブリダイゼーション条件のもとでライブラリーをスクリーニングするステップ；および前記ポリヌクレオチド配列を含有する全長型cDNAクローンおよびゲノムクローンを単離するステップを含む方法によって得ることができる。そのようなハイブリダイゼーション技術は当業者には十分に知られている。好ましいストリンジентなハイブリダイゼーション条件には、50%ホルムアミド、5×SSC（150mMのNaCl、15mMのクエン酸三ナトリウム）、50mMのリン酸ナトリウム（pH7.6）、5×デンハルト溶液、10%のデキストラン硫酸および20マイクログラム/mlの変性させた剪断サケ精子DNAを含む溶液において42℃で一晩インキュベーションし、その後、0.1×SSCにおいて約65℃でフィルターを洗浄することが含まれる。したがって、本発明はまた、配列番号1または配列番号3の配列または好ましくは少なくとも15ヌクレオチドのそのフラグメントを有する標識されたプローブを用いてストリンジентなハイブリダイゼーション条件のもとでライブラリーをスクリーニングすることによって得られる単離されたポリヌクレオチド、好ましくは少なくとも100ヌクレオチドのヌクレオチド配列を有する単離されたポリヌクレオチドを含む。

【0027】

当業者は、多くの場合において、ポリペプチドをコードする領域が5'末端に至るまで必ずしも完全に伸長していない点で、単離されたcDNA配列が不完全であることを理解している。これは、第1鎖cDNA合成のときにmRNAテンプレートのDNAコピーを完成させることができない逆転写酵素の結果である。すなわち、固有的に低い「プロセッシング能」（重合化反応のときに酵素をテンプレートに結合したままにする能力の大きさ）を有する酵素の結果である。

【0028】

全長型cDNAを得るために、あるいは短いcDNAを伸長させるために利用することができる、かつ当業者に十分に知られている方法がいくつかある。例えば、cDNA末端の迅速な増幅(RACE)方法に基づく方法がある(例えば、Frohmanら、Proc. Nat. Acad. Sci. USA、85、8998~9002、1988を参照のこと)。例えば、Marathon(商標)技術(Clontech Laboratories Inc.)によって例示されるこの技術の近年の改変により、より長いcDNAに対する探索が著しく単純化されている。Marathon(商標)技術では、cDNAが、選ばれた組織から抽出されたmRNAから調製され、そして「アダプター」配列が両端に連結される。その後、核酸増幅(PCR)が、遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマーおよびアダプター特異的オリゴヌクレオチドプライマーの組合せを使用してcDNAの「失われている」5'末端を増幅するために行われる。その後、PCR反応が、「ネスティッド」プライマー、すなわち、増幅産物の内部にアニーリングするように設計されたプライマー(典型的には、アダプター配列においてさらに3'側にアニーリングするアダプター特異的プライマー、および既知の遺伝子配列においてさらに5'側にアニーリングする遺伝子特異的プライマー)を使用して繰り返される。その後、この反応の生成物はDNA配列決定によって分析することができる。全長型のcDNAは、完全な配列を得るために既存のcDNAに生成物を直接結合させることによって、あるいは5'プライマーを設計するための新しい配列情報を使用して別の全長PCRを行うことによって、そのいずれかで構築することができる。

【0029】

本発明の組換えポリペプチドは、発現システムを含む遺伝子操作された宿主細胞からこの分野で十分に知られている方法によって調製することができる。したがって、さらなる態様において、本発明は、本発明のポリヌクレオチド（1つまたは複数）を含む発現システム、そのような発現システムで遺伝子操作されている宿主細胞、および組換え技術による本発明のポリペプチドの製造に関する。無細胞翻訳システムもまた、本発明のDNA構築物に由来するRNAを使用してそのようなタンパク質を製造するために用いることができる。

【0030】

組換え製造のために、宿主細胞は遺伝子操作され、本発明のポリヌクレオチドに対する発現システムまたはその一部を取り込ませることができる。ポリヌクレオチドは、Davisら、Basic Methods in Molecular Biology (1986) および Sambrookら (同上) などの多くの標準的な実験室マニュアルに記載される方法によって宿主細胞に導入することができる。ポリヌクレオチドを宿主細胞に導入する好ましい方法には、例えば、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE-デキストラン媒介トランスフェクション、トランスベクション、マイクロインジェクション、カチオン性脂質媒介トランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、スクレイプ負荷、弾道学的導入または感染が含まれる。

【0031】

適切な宿主の代表的な例には、ストレプトコッカス属細胞、スタフィロコッカス属細胞、大腸菌細胞、ストレプトミセス属細胞および枯草菌細胞などの細菌細胞；酵母細胞およびアスペルギルス属細胞などの菌類細胞；ショウジョウバエ (*Drosophila*) S2細胞および *Spodoptera Sf9*細胞などの昆虫細胞；CHO細胞、COS細胞、HeLa細胞、C127細胞、3T3細胞、BHK細胞、HEK293細胞およびBowesメラノーマ細胞などの動物細胞；ならびに植物細胞が含まれる。

【0032】

非常に様々な発現システムを使用することができる。例えば、染色体、エピソ

ームおよびウイルスに由来するシステム、例えば、細菌プラスミドに由来するベクター、バクテリオファージに由来するベクター、トランスポゾンに由来するベクター、酵母エピソームに由来するベクター、挿入エレメントに由来するベクター、酵母染色体エレメントに由来するベクター、バキュロウイルス、パポバウイルス(SV40など)、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、鶏痘ウイルス、偽狂犬病ウイルスおよびレトロウイルスなどのウイルスに由来するベクター、ならびに、プラスミドおよびバクテリオファージの遺伝子エレメントに由来するベクターなどのそれらの組合せに由来するベクター(コスミドおよびファージミドなど)を使用することができる。これらの発現システムは、発現を生じさせるためだけでなく、発現を調節するための制御領域を含有することができる。一般に、宿主においてポリペプチドを産生させるためにポリヌクレオチドを維持し、または伝搬させ、または発現させることができるシステムまたはベクターはどれも使用することができる。適切なポリヌクレオチド配列を、例えば、Sambrookら(同上)に示されている技術などのさまざまなよく知られている日常的な技術のいずれかによって発現システムに挿入することができる。適切な分泌シグナルを、小胞体の内腔、細胞周辺腔または細胞外環境に翻訳されたタンパク質を分泌させるために、所望するポリペプチドに組み込むことができる。これらのシグナルは、ポリペプチドに対して内因性であってもよく、あるいは異種のシグナルであってもよい。

【0033】

本発明のポリペプチドをスクリーニングアッセイにおける使用のために発現させる場合、ポリペプチドを細胞の表面に産生させることが一般には好ましい。この場合には、細胞を集めて、その後、スクリーニングアッセイにおいて使用することができる。ポリペプチドが培地中に分泌される場合には、ポリペプチドを回収して精製するために培地を回収することができる。細胞内に産生された場合には、細胞を最初に溶解して、その後、ポリペプチドを回収しなければならない。

【0034】

本発明のポリペプチドは、硫酸アンモニウム沈殿またはエタノール沈殿、酸抽出、アニオン交換クロマトグラフィまたはカチオン交換クロマトグラフィ、ホス

ホセルロースクロマトグラフィ、疎水性相互作用クロマトグラフィ、アフィニティークロマトグラフィ、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィおよびレクチンクロマトグラフィを含む十分に知られている方法によって組換え細胞培養物から回収および精製することができる。最も好ましくは、高速液体クロマトグラフィが精製のために用いられる。ポリペプチドが細胞内合成、単離および/または精製のときに変性した場合には、タンパク質をリフォールディングさせるために十分に知られている技術を用いて、活性な立体配座を再生させることができる。

【0035】

本発明のポリヌクレオチドは、関連した遺伝子における変異を検出することによって診断試薬として使用することができる。cDNA配列またはゲノム配列における配列番号1または配列番号3のポリヌクレオチドにより特徴付けられる遺伝子で、機能不全に関連する遺伝子の変異した形態を検出することによって、その遺伝子の少なすぎる発現、過剰発現あるいは変化した空間的または時間的な発現から生じる疾患の診断またはそのような疾患に対する感受性の診断の一助になり得るか、またはそのような診断を規定し得る診断ツールが提供される。遺伝子に変異を有する個体を、この分野で十分に知られているさまざまな技術によってDNAレベルで検出することができる。

【0036】

診断に必要な核酸は、対象の細胞から、例えば、血液、尿、唾液、組織生検体または解剖体などから得ることができる。ゲノムDNAは、検出のために直接使用することができ、あるいは分析に先立ってPCR（好ましくはRT-PCR）または他の増幅技術を使用することによって酵素的に増幅することができる。RNAまたはcDNAもまた同様な様式で使用することができる。欠失および挿入は、正常な遺伝子型と比較して増幅産物のサイズにおける変化によって検出することができる。点変異は、増幅されたDNAをSTK3の標識されたヌクレオチド配列にハイブリダイゼーションさせることによって同定することができる。完全に一致する配列は、RNase消化によって、あるいは融解温度の差によってミスマッチした二重鎖から区別することができる。DNA配列の違いはまた、変性剤の存在下または非存在下でのゲルにおけるDNAフラグメントの電気泳動移動

度の変化によって、あるいは直接的なDNA配列決定によって検出することができる(例えば、Myersら、Science、(1985)230:1242を参照のこと)。特定の位置における配列の変化もまた、RNase保護またはS1保護などのヌクレアーゼ保護アッセイあるいは化学的な切断方法によって明らかにすることができる(Cottonら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、(1985)85:4397~4401を参照のこと)。

【0037】

STK3ポリヌクレオチド配列またはそのフラグメントを含むオリゴヌクレオチドプローブのアレイを、例えば、遺伝子変異の効率的なスクリーニングを行うために構築することができる。そのようなアレイは、好ましくは、高密度のアレイまたはグリッドである。アレイ技術法は十分に知られており、そして一般的な適用性を有し、遺伝子発現、遺伝子連鎖および遺伝子変動性を含む分子遺伝学におけるさまざまな問題を検討するために使用することができる(例えば、M. Cheeら、Science、274、610~613(1996)およびそれに引用されている他の参考文献を参照のこと)。

【0038】

異常に低下しているか、または異常に増大しているポリペプチドまたはmRNAの発現レベルの検出もまた、本発明の疾患に対する対象の感受性を診断または決定するために使用することができる。低下した発現または増大した発現は、ポリヌクレオチドを定量することに関してこの分野で十分に知られている方法、例えば、核酸増幅(例えば、PCR、RT-PCR)など、RNase保護、ノーザンブロットングおよび他のハイブリダイゼーション法のいずれかを使用してRNAレベルで測定することができる。宿主に由来するサンプルにおける本発明のポリペプチドなどのタンパク質のレベルを決定するために使用され得るアッセイ技術は当業者には十分に知られている。そのようなアッセイ方法には、放射免疫アッセイ、競合的結合アッセイ、ウエスタンブロット分析およびELISAアッセイが含まれる。

【0039】

したがって、別の態様において、本発明は、下記を含む診断キットに関する：

(a) 本発明のポリヌクレオチド、好ましくは、配列番号1または配列番号3のヌクレオチド配列またはそのフラグメントもしくはRNA転写物；

(b) (a)のヌクレオチド配列に対して相補的なヌクレオチド配列、

(c) 本発明のポリペプチド、好ましくは、配列番号2または配列番号4のポリペプチドまたはそのフラグメント、あるいは

(d) 本発明のポリペプチドに対する抗体、好ましくは、配列番号2または配列番号4のポリペプチドに対する抗体。

【0040】

任意のそのようなキットにおいて、(a)、(b)、(c)または(d)は実質的な成分を含み得ることが理解される。そのようなキットは、疾患または疾患に対する感受性を診断する際に、中でも特に本発明の疾患を診断する際に有用である。

【0041】

本発明のポリヌクレオチド配列は染色体局在化研究に有益である。配列は、個々のヒト染色体における特定の位置に対して特異的に標的化され、かつその特定の位置とハイブリダイゼーションし得る。関連する配列を染色体に本発明に従ってマッピングすることは、そのような配列を遺伝子関連疾患と相関させる際の重要な最初のステップである。配列が正確な染色体位置にマッピングされると、染色体上における配列の物理的な位置を遺伝地図データと相関させることができる。そのようなデータは、例えば、V. McKusickの「ヒトにおけるメンデル遺伝」において見出される(これはJohns Hopkins大学Welch Medical Libraryからオンラインで入手可能である)。遺伝子と、同じ染色体領域にマッピングされている疾患との関係が、その後、連鎖分析(物理的に隣り合う遺伝子の同時遺伝)によって同定される。ゲノム配列(遺伝子フラグメントなど)に関する正確なヒト染色体局在化を放射ハイブリッド(RH)マッピングを使用して決定することができる(Walter, M., Spillet, D., Thomas, P., Weissenbach, J.およびGoodfellow, P. (1994)、ゲノム全体の放射ハイブリッドマップを構築するための方法、Nature Genetics、7、22~28

)。多数のRHパネルをResearch Genetics (Huntsville, AL, 米国) から得ることができる。例えば、GeneBridge 4 RHパネル (Hum Mol Genet, 1996, Mar; 5(3): 339~46、ヒトゲノムの放射ハイブリッドマップ。Gyapay G., Schmitt K., Fizames C., Jones H., Vega-Czarny N., Spillet D., Muselet D., Prud'Homme JF, Dib C., Auffray C., Morissette J., Weissenbach, J., Goodfellow, PN)。このパネルを使用して遺伝子の染色体位置を決定するために、93個のPCRが、RH DNAについて目的とする遺伝子から設計されたプライマーを使用して行われる。これらのDNAはそれぞれが、ハムスターのバックグラウンド(ヒト/ハムスターのハイブリッド細胞株)に維持されたランダムなヒトゲノムフラグメントを含有する。これらのPCRにより、目的とする遺伝子のPCR産物の存在または非存在を示す93個のスコアが得られる。これらのスコアは、知られている位置のゲノム配列に由来するPCR産物を使用して作製されたスコアと比較される。この比較は、<http://www.genome.wi.mit.edu/>において行われる。本発明の遺伝子はヒト染色体の第15染色体クローン91 E 13マップ15 (AC009685) にマッピングされる。

【0042】

本発明のポリヌクレオチド配列はまた、組織発現研究に対する有益なツールである。そのような研究では、本発明のポリヌクレオチドをコードするmRNAを検出することによって、本発明のポリヌクレオチドの発現パターンを決定することが可能になり、これにより、コードされたポリペプチドの組織内の発現パターンに関する指標を得ることができる。使用される技術は、この分野では十分に知られており、cDNAマイクロアレイハイブリダイゼーション (Schenarら、Science、270、467~470、1995およびShalonら、Genome Res、6、639~645、1996) などの、グリッド上に配置されたさまざまなクローンに対するインシトゥー・ハイブリダイゼーション技術、およびPCRなどのヌクレオチド増幅技術を含む。好ましい方法では、P

erkin Elmerから得られるTAQMAN(商標)技術が使用される。これらの研究から得られる結果により、生物におけるポリペプチドの正常な機能の指標を得ることができる。さらに、mRNAの正常な発現パターンと、同じ遺伝子の別の形態(例えば、ポリペプチドコード能における変化または調節的変異を有する形態)によってコードされるmRNAの発現パターンとの比較研究により、本発明のポリペプチドの役割に対する有益な洞察がもたらされ得るか、または疾患におけるその不適切な発現の役割に対する有益な洞察がもたらされ得る。そのような不適切な発現は、時間的、空間的または単に量的な性質であり得る。

【0043】

本発明のポリペプチドは、海馬、肺ガン、結腸腺ガンにおいて発現している。

【0044】

本発明のさらなる態様は抗体に関する。本発明のポリペプチドまたはそのフラグメントあるいはそれらを発現する細胞は、本発明のポリペプチドに対して免疫特異的である抗体を産生させるための免疫原として使用することができる。用語「免疫特異的」は、抗体が、先行技術における他の関連するポリペプチドに対するその親和性よりも実質的に大きい親和性を本発明のポリペプチドに対して有することを意味する。

【0045】

本発明のポリペプチドに対して生じる抗体は、日常的なプロトコルを使用して、ポリペプチドまたはエピトープ含有フラグメントまたは細胞を動物(好ましくは、非ヒト動物)に投与することによって得ることができる。モノクローナル抗体を調製する場合、連続的な細胞株培養物によって産生される抗体を提供する技術はどれも使用することができる。例には、ハイブリドーマ技術(Kohler, G.およびMilstein, C., Nature(1975)、256:495~497)、トリオーマ技術、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術(Kozborら、Immunology Today(1983)、4:72)、およびEBVハイブリドーマ技術(Coleら、Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy、77~96、Alan R. Liss, Inc., 1985)が含まれる。

【0046】

米国特許第4,946,778号に記載される技術などの単鎖抗体の製造技術もまた、本発明のポリペプチドに対する単鎖抗体を製造するために適応させることができる。また、トランスジェニックマウス、または他の哺乳動物を含む他の生物は、ヒト化抗体を発現させるために使用することができる。

【0047】

上述の抗体は、ポリペプチドを発現するクローンを単離または同定するために、あるいはアフィニティークロマトグラフィによってポリペプチドを精製するために用いることができる。本発明のポリペプチドに対する抗体はまた、特に本発明の疾患を処置するために用いることができる。

【0048】

本発明のポリペプチドおよびポリヌクレオチドはまたワクチンとして使用することができる。したがって、さらなる態様において、本発明は、哺乳動物における免疫学的応答を誘導するための方法に関する。この方法は、前記動物を疾患から、その疾患が個体において既に確立されているか否かに関わらず保護するために抗体応答および/またはT細胞免疫応答（例えば、サイトカイン産生T細胞または細胞傷害性T細胞を含む）を生じさせるのに適切な本発明のポリペプチドを哺乳動物に接種することを含む。哺乳動物における免疫学的応答はまた、本発明の疾患から前記動物を保護する抗体を産生させるようにそのような免疫学的応答を誘導するために、ポリヌクレオチドの発現を行わせ、かつポリペプチドをコードするベクターによって本発明のポリペプチドをインビボで送達することを含む方法によって誘導され得る。そのようなベクターを投与する1つの方法は、粒子またはそれ以外のものにおけるコーティング物として所望する細胞内にベクターを加速して入れることによる。そのような核酸ベクターは、DNA、RNA、修飾型核酸またはDNA/RNAハイブリッドを含むことができる。使用する場合、ワクチン、ポリペプチドまたは核酸ベクターは、通常、ワクチン配合物（組成物）として提供される。配合物は好適なキャリアをさらに含むことができる。ポリペプチドは胃で分解され得るので、ポリペプチドは、好ましくは非経口的に投与される（例えば、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射または皮内注射）。非経

口投与に好適な配合物には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および配合物を被接種者の血液と等張性にする溶質を含有し得る水性および非水性の無菌注射液；ならびに懸濁剤または増粘剤を含み得る水性および非水性の無菌懸濁物が含まれる。配合物は、単位用量容器または多回用量容器で、例えば、密封されたアンプルおよびバイアルで提供することができ、そして使用直前に無菌の液体キャリアを添加することだけを必要とする凍結乾燥状態で保存することができる。ワクチン配合物はまた、この分野で知られている水中油型システムおよび他のシステムなどの、配合物の免疫原性を増強するアジュバントシステムを含むことができる。投薬量はワクチンの比活性に依存するが、日常的な実験によって容易に決定することができる。

【0049】

本発明のポリペプチドは、1つまたは複数の疾患状態、特に、本明細書中前記に記載された本発明の疾患に関連する1つまたは複数の生物学的機能を有する。したがって、ポリペプチドの機能またはレベルを刺激または阻害する化合物を同定することは有用である。したがって、さらなる態様において、本発明は、ポリペプチドの機能またはレベルを刺激または阻害する化合物を同定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。そのような方法により、本明細書中前に記載されたような本発明のそのような疾患に対する治療目的および予防目的のために用いることができるアゴニストまたはアンタゴニストが同定される。化合物は、さまざまな供給源から、例えば、細胞、無細胞調製物、化学ライブラリー、化学化合物のコレクション、および天然産物の混合物から同定することができる。そのようにして同定されたそのようなアゴニストまたはアンタゴニストは、天然または修飾された基質、リガンド、受容体、酵素などであり、場合により、ポリペプチドに由来し、すなわち、その構造的または機能的な模倣体 (Coligandら、Current Protocols in Immunology、1(2):5章(1991)を参照のこと) あるいは小分子であり得る。

【0050】

スクリーニング方法では、ポリペプチドに対する候補化合物の結合、あるいはポリペプチドまたはその融合タンパク質を含有する細胞または膜に対する候補化

化合物の結合が、候補化合物に直接的または間接的に結合している標識によって単に測定され得る。あるいは、スクリーニング方法は、標識された競合剤（例えば、アゴニストまたはアンタゴニスト）に対抗して候補化合物がポリペプチドに競合的に結合することを（定性的または定量的に）測定または検出することを含み得る。さらに、これらのスクリーニング方法では、ポリペプチドの活性化または阻害によって発生するシグナルを候補化合物が生じさせているかどうかを、ポリペプチドを含有する細胞に適切な検出システムを使用して調べることができる。一般には、活性化の阻害剤が既知のアゴニストの存在下でアッセイされ、そして候補化合物が存在することによるアゴニストによる活性化に対する作用が観測される。さらに、スクリーニング方法は、候補化合物を、本発明のポリペプチドを含有する溶液と混合して、混合物を形成させるステップ、混合物におけるSTK3活性を測定するステップ、および混合物のSTK3活性を、候補化合物を含有しないコントロール混合物と比較するステップを単に含み得る。

【0051】

本発明のポリペプチドは、従来の低い能力のスクリーニング方法において、そしてまた高処理能スクリーニング（HTS）形式において用いることができる。そのようなHTS形式には、96ウエルマイクロタイター（microtiter）プレートおよびより最近には384ウエルマイクロタイター（microtiter）プレートのよく確立された使用だけでなく、Schullickら、Anal Biochem.、246、20~29（1997）により記載されるナノウエル法などの最近現れた方法もまた含まれる。

【0052】

Fc部分およびSTK3ポリペプチドから作製される融合タンパク質などの融合タンパク質もまた、本明細書中前に記載されているように、本発明のポリペプチドに対するアンタゴニストを同定するための高処理能スクリーニングアッセイに使用することができる（D. Bennettら、J Mol Recognition、8：52~58（1995）；K. Johansonら、J Biol Chem、270（16）：9459~9471（1995）を参照のこと）。

【0053】

スクリーニング技術

本発明のポリヌクレオチド、ポリペプチド、および本発明のポリペプチドに対する抗体はまた、mRNAおよびポリペプチドの産生に対する添加された化合物の細胞内の作用を検出するためのスクリーニング方法を組み立てるために使用することができる。例えば、ELISAアッセイを、この分野で知られている標準的な方法によってモノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を使用してポリペプチドの分泌レベルまたは細胞結合レベルを測定するために構築することができる。これは、好適に操作された細胞または組織からのポリペプチドの産生を阻害し得る薬剤または増強し得る薬剤（これらはそれぞれアンタゴニストまたはアゴニストとも呼ばれる）を発見するために使用することができる。

【0054】

本発明のポリペプチドは、受容体が存在する場合には、この分野で知られている標準的な受容体結合技術によって膜結合型受容体または可溶性受容体を同定するために使用することができる。このような技術には、ポリペプチドが放射性同位体（例えば、 ^{125}I ）で標識されるか、化学修飾（例えば、ビオチン化）されるか、あるいは検出または精製に好適なペプチド配列に融合させられ、そして推定される受容体の供給源（細胞、細胞膜、細胞上清、組織抽出物、体液）とインキュベーションされるリガンド結合アッセイおよびリガンド架橋アッセイが含まれるが、これらに限定されない。他の方法には、表面プラズモン共鳴および分光測定法などの生物物理学的技術が含まれる。これらのスクリーニング方法はまた、ポリペプチドのその受容体に対する結合と競合するポリペプチドのアゴニストおよびアンタゴニストを、それらが存在する場合に同定するために使用することができる。そのようなアッセイを行うための標準的な方法はこの分野では十分に理解されている。

【0055】

本発明のポリペプチドのアンタゴニストの例には、抗体、または特定の場合にはオリゴヌクレオチドもしくはタンパク質が含まれ、これらは、リガンド、基質、受容体、酵素などに密接に関連しており、場合により、ポリペプチドに由来し

、例えば、リガンド、基質、受容体、酵素などのフラグメントであり、あるいは本発明のポリペプチドに結合するが、応答を誘発せず、その結果、ポリペプチドの活性を妨げる小分子が含まれる。

【0056】

スクリーニング方法はまた、トランスジェニック技術およびSTK3遺伝子の使用を伴うことがある。トランスジェニック動物を構築する技術は十分に確立されている。例えば、STK3遺伝子を、受精した卵母細胞の雄性前核へのマイクロインジェクションによって、着床前の胚または着床後の胚へのレトロウイルス移入によって、あるいはエレクトロポレーションなどにより遺伝子操作された胚性幹細胞の宿主胚盤胞への注入によって導入することができる。特に有用なトランスジェニック動物は、動物の遺伝子はその動物のゲノム内においてヒトの等価体によって置き換えられている、いわゆる「ノックイン」動物である。ノックイントランスジェニック動物は、標的の有効性を確認することに関して、化合物がヒトの標的に対して特異的である創薬プロセスにおいて有用である。他の有用なトランスジェニック動物は、細胞内の内因性のDNA配列によってコードされる、本発明のポリペプチドの動物オルソログの発現が部分的または完全に無効にされている、いわゆる「ノックアウト」動物である。遺伝子のノックアウトは、特定の細胞または組織に対して標的化され得るか、あるいは技術の限界の結果としてある種の細胞または組織においてのみ生じ得るか、あるいは動物内のすべての細胞または実質的にすべての細胞において生じ得る。トランスジェニック動物の技術はまた、導入された遺伝子が、本発明のポリペプチドを大量に得るために発現させられる動物全体の発現 - クローニングシステムを提供する。

【0057】

上述の方法において使用されるスクリーニングキットは、本発明のさらなる態様をなす。そのようなスクリーニングキットは下記のものを含む：

- (a) 本発明のポリペプチド、
- (b) 本発明のポリペプチドを発現する組換え細胞、
- (c) 本発明のポリペプチドを発現する細胞膜、または
- (d) 本発明のポリペプチドに対する抗体、

そのようなポリペプチドは、好ましくは配列番号2または配列番号4のポリペプチドである。

【0058】

任意のそのようなキットにおいて、(a)、(b)、(c)または(d)は実質的な成分を含み得ることが理解される。

【0059】

(用語集)

下記の定義は、本明細書中前記において頻繁に使用されているいくつかの用語の理解を容易にするために提供される。

【0060】

本明細書中で使用されている「抗体」は、ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体、キメラ抗体、単鎖抗体、およびヒト化抗体、ならびにFabフラグメントを包含し、Fab発現ライブラリーまたは他の免疫グロブリン発現ライブラリーの生成物を包含する。

【0061】

「単離(された)」は、その自然の状態から「ヒトの手によって」変化していること、すなわち、自然界に存在する場合、その本来の環境から変化しているか、または取り出されているか、またはその両方であることを意味する。例えば、生きた生物に自然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは「単離」されていないが、その自然状態の共存物質から分離された同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、この用語が本明細書中で用いられているように「単離」されている。さらに、形質転換、遺伝子操作によって、または任意の他の組換え方法によって生物に導入されているポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、そのような生物が生存または非生存であるとしても、前記生物内に依然として存在している場合でさえ、「単離」されている。

【0062】

「ポリヌクレオチド」は、一般には、任意のポリリボヌクレオチド(RNA)またはポリデオキシリボヌクレオチド(DNA)をいうが、これらは、非修飾型または修飾型のRNAまたはDNAであってもよい。「ポリヌクレオチド」には

、一本鎖DNAおよび二本鎖DNA、一本鎖領域および二本鎖領域の混合であるDNA、一本鎖RNAおよび二本鎖RNA、ならびに一本鎖領域および二本鎖領域の混合であるRNA、一本鎖またはより典型的には二本鎖であり得るか、または一本鎖領域および二本鎖領域の混合であり得るDNAおよびRNAを含むハイブリッド分子が含まれるが、これらに限定されない。さらに、「ポリヌクレオチド」は、RNAまたはDNA、あるいはRNAとDNAとの両方を含む三重鎖領域をいう。用語「ポリヌクレオチド」はまた、1つまたは複数の修飾された塩基を含有するDNAまたはRNA、および安定性または他の理由のために修飾された骨格を有するDNAまたはRNAを含む。「修飾(された)」塩基には、例えば、トリチル化された塩基、およびイノシンなどの非通常型の塩基が含まれる。さまざまな修飾をDNAおよびRNAに対して行うことができる。したがって、「ポリヌクレオチド」は、自然界に典型的に見出されるようなポリヌクレオチドの化学的、酵素的または代謝的に修飾された形態、ならびにウイルスおよび細胞に特徴的なDNAおよびRNAの化学的形態を包含する。「ポリヌクレオチド」はまた、オリゴヌクレオチドと多くの場合には呼ばれる、比較的短いポリヌクレオチドを包含する。

【0063】

「ポリペプチド」は、ペプチド結合または修飾されたペプチド結合(すなわち、ペプチド等配電子体)によって互いに連結された2つ以上のアミノ酸を含む任意のポリペプチドをいう。「ポリペプチド」は、ペプチド、オリゴペプチドまたはオリゴマーと広く呼ばれる短い鎖、ならびに一般にはタンパク質と呼ばれるそれよりも長い鎖の両方をいう。ポリペプチドは、遺伝子によってコードされる20個のアミノ酸とは異なるアミノ酸を含有することができる。「ポリペプチド」は、翻訳後プロセッシングなどの自然のプロセスによって、またはこの分野で十分に知られている化学的な修飾技術によって、そのいずれかで修飾されたアミノ酸配列を含む。そのような修飾は、基本的な教本に、そしてより詳細な専門書ならびに数多くの研究文献に十分に記載されている。修飾は、ペプチド骨格、アミノ酸側鎖およびアミノ末端またはカルボキシル末端を含むポリペプチド内の任意のところに存在させることができる。同じタイプの修飾が所与ポリペプチド内のい

くつかの部位に同じ程度または異なる程度で存在し得ることが理解される。また、所与ポリペプチドは多くのタイプの修飾を含有することができる。ポリペプチドは、ユビキチン化の結果として分枝状であってもよく、そして分枝型または非分枝型の環状であり得る。環状ポリペプチド、分枝状ポリペプチドおよび分枝した環状ポリペプチドは、翻訳後の自然のプロセスに由来し得るか、あるいは合成的方法によって作製することができる。修飾には、アセチル化、アシル化、ADP-リボシル化、アミド化、ビオチン化、フラビンの共有結合、ヘム成分の共有結合、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体の共有結合、脂質または脂質誘導体の共有結合、ホスホチジルイノシトールの共有結合、架橋、環化、ジスルフィド結合の形成、脱メチル化、共有結合的な架橋の形成、シスチンの形成、ピログルタミン酸の形成、ホルミル化、 α -カルボキシル化、グリコシル化、GPIアンカーの形成、ヒドロキシル化、ヨウ素化、メチル化、ミリストイル化、酸化、タンパク質分解的プロセッシング、リン酸化、プレニル化、ラセミ化、セレノイル化、硫酸化、アルギニル化などのタンパク質へのアミノ酸の転移RNA媒介による付加、ならびユビキチン化が含まれる(例えば、Proteins - Structure and Molecular Properties、第2版、T. E. Creighton、W. H. Freeman and Company、New York、1993; World, F.、翻訳後のタンパク質修飾: 全体像および展望、1~12、Post-translational Covalent Modification of Proteins、B. C. Johnson編、Academic Press、New York、1983; Seiffterら、「タンパク質修飾および非タンパク質補助因子の分析」、Meth Enzymol、182、626~646、1990; Rattanら、「タンパク質合成: 翻訳後修飾およびエイジング」、Ann NY Acad Sci、663、48~62、1992を参照のこと)。

【0064】

ポリペプチド配列の「フラグメント」は、基準配列よりも短い、基準ポリペプチドと同じ生物学的な機能または活性を本質的に保持しているポリペプチド配列をいう。ポリヌクレオチド配列の「フラグメント」は、配列番号1または配列

番号3の基準配列よりも短いポリヌクレオチド配列をいう。

【0065】

「変異体」は、基準のポリヌクレオチドまたはポリペプチドとは異なるが、その本質的な性質を保持しているポリヌクレオチドまたはポリペプチドをいう。ポリヌクレオチドの典型的な変異体は、ヌクレオチド配列が基準ポリヌクレオチドとは異なる。変異体のヌクレオチド配列における変化により、基準ポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドのアミノ酸配列が変化してもよく、あるいは変化しなくてもよい。ヌクレオチドの変化は、下記に議論されているように、基準配列によってコードされるポリペプチドにおけるアミノ酸の置換、付加、欠失、融合および短縮化をもたらす得る。ポリペプチドの典型的な変異体は、アミノ酸配列が基準ポリペプチドとは異なる。一般に、変化は、基準ポリペプチドおよび変異体の配列が全体的に非常に類似し、そして多くの領域において同一であるように制限される。変異体ポリペプチドおよび基準ポリペプチドは、アミノ酸配列が、1つまたは複数の置換、挿入、欠失の任意の組合せによって異なってもよい。置換または挿入されるアミノ酸残基は、遺伝暗号によってコードされるアミノ酸残基であってもよく、あるいはそのようなアミノ酸残基でなくてもよい。典型的な保存的置換には、Gly、Ala；Val、Ile、Leu；Asp、Glu；Asn、Gln；Ser、Thr；Lys、Arg；ならびにPheおよびTyrが含まれる。ポリヌクレオチドまたはポリペプチドの変異体は、対立遺伝子などの自然に存在するものであってもよく、あるいは自然に存在することが知られていない変異体であってもよい。ポリヌクレオチドおよびポリペプチドの天然に存在しない変異体は、変異誘発技術によって、あるいは直接的な合成によって作製することができる。また、1つ以上の翻訳後修飾（例えば、グリコシル化、リン酸化、メチル化、ADPリボシル化など）を有するポリペプチドもまた変異体として含まれる。実施形態には、N末端アミノ酸のメチル化、セリンおよびトレオニンのリン酸化、ならびにC末端グリシンの修飾が含まれる。

【0066】

「対立遺伝子」は、ゲノム内の所与遺伝子座に存在する遺伝子の2つ以上の代替の形態の1つをいう。

【0067】

「多型」は、集団内のゲノムにおける所与の位置でのヌクレオチド配列（関連する場合にはコードされるポリペプチド配列）の変化をいう。

【0068】

「一塩基多型」（SNP）は、集団内においてゲノム内の1つのヌクレオチド位置におけるヌクレオチド変動性が存在することをいう。SNPは、遺伝子内に、またはゲノムの遺伝子間領域内に存在し得る。SNPは、対立遺伝子特異的増幅（ASA）を使用してアッセイすることができる。このプロセスには、少なくとも3つのプライマーが必要である。共通プライマーが、アッセイされる多型に対する逆相補で使用される。この共通プライマーは、多型塩基から50bpから1500bpの間であり得る。それ以外の2つ（またはそれ以上）のプライマーは、最後の3'塩基が、多型を構成する2つ（またはそれ以上）の対立遺伝子の1つと一致するように固定されていない点を除いて互いに同一である。その後、2つ（またはそれ以上）のPCR反応がサンプルDNAについて行われる。このとき、それぞれのPCRには共通プライマーおよび1つの対立遺伝子特異的プライマーが使用される。

【0069】

本明細書中で使用されている「スプライス変異体」は、同じゲノムDNA配列から最初に転写されたRNA分子から産生され、しかし選択的RNAスプライシングを受けているcDNA分子をいう。選択的RNAスプライシングは、一般にはイントロンを除くために一次RNA転写物がスプライシングを受けているときに生じる。その結果、それぞれが異なるアミノ酸配列をコードし得る2つ以上のmRNA分子が生じる。スプライス変異体の用語はまた、上記のcDNA分子によってコードされるタンパク質をも示す。

【0070】

「同一性」は、配列を比較することによって決定される、2つ以上のポリペプチド配列または2つ以上のポリヌクレオチド配列の間における関係を反映する。一般に、同一性は、比較されている配列の長さによって2つのポリヌクレオチド配列または2つのポリペプチド配列のそれぞれのヌクレオチドまたはアミノ

酸毎の正確な一致をいう。

【0071】

「%同一性」 - 正確な一致が存在しない配列については、「%同一性」が決定されることがある。一般に、比較される2つの配列は、最大の相関が配列間に得られるようにアラインメントされる。これには、アラインメントの程度を高めるために、「ギャップ」をいずれか一方の配列または両方の配列に挿入することが含まれ得る。%同一性は、比較されている配列のそれぞれの長さ全体にわたって決定することができる（いわゆる全体的なアラインメント）：これは、同じ長さまたは非常に類似する長さの配列の場合には特に好適である；あるいは、より短い規定された長さにわたって決定することができる（いわゆる局所的アラインメント）：これは、長さが等しくない配列の場合にはより好適である。

【0072】

「類似性」は、2つのポリペプチド配列の間における関係のより精巧なさらなる尺度である。一般に、「類似性」は、（同一性に関して）比較されている配列のそれぞれに由来する残基の残基対の間における正確な一致だけでなく、正確な一致が存在しない場合には、進化的な基準に基づいて、1つの残基がそれ以外の残基に対する確からしい置換体であるかどうかをも考慮に入れて、残基毎に基づく2つのポリペプチド鎖のアミノ酸間の比較を意味する。この可能性は、2つの配列の「%類似性」がその後決定され得る関連した「スコア」を有する。

【0073】

2つ以上の配列の同一性および類似性を比較するための方法はこの分野では十分に知られている。したがって、例えば、ウイスコンシン配列分析パッケージ、バージョン9.1 (Devereux J.ら、Nucleic Acids Res. 12、387~395、1984; Genetics Computer Group (Madison, Wisconsin、米国)から入手可能)において利用できるプログラム、例えば、BESTFITプログラムおよびGAPプログラムを使用して、2つのポリヌクレオチド間の%同一性ならびに2つのポリペプチド配列間の%同一性および%類似性を決定することができる。BESTFITでは、SmithおよびWatermanの「局所的相同性」アルゴリ

ズム(J Mol Biol、147、195~197、1981、Advances in Applied Mathematics、2、482~489、1981)が使用され、2つの配列間における類似性の最も良い単一領域が見出される。BESTFITは、長さが類似していない2つのポリヌクレオチド配列または2つのポリペプチド配列を比較することに対してより適している。このプログラムでは、短い方の配列が長い方の配列の一部を表すことが仮定されている。比較において、GAPは、NeddlemanおよびWunschのアルゴリズム(J Mol Biol、48、443~453、1970)に従って2つの配列をアラインメントし、これにより「最大の類似性」を見出す。GAPは、ほぼ同じ長さである配列を比較することに対してより適しており、そしてアラインメントが長さ全体にわたって予想される。好ましくは、それぞれのプログラムにおいて使用される「ギャップ加重」および「長さ加重」のパラメーターは、それぞれ、ポリヌクレオチド配列の場合には50および3であり、ポリペプチド配列の場合には12および4である。好ましくは、%同一性および類似性は、比較されている2つの配列が最適にアラインメントされているときに決定される。

【0074】

配列間の同一性および/または類似性を決定するための他のプログラムもまたこの分野では知られている：例えば、BLASTファミリーのプログラム(Altschul SFら、J Mol Biol、215、403~410、1990; Altschul SFら、Nucleic Acids Res.、25:389~3402、1997;これはNational Center for Biotechnology Information(NCBI)(Bethesda、Maryland、米国)から入手可能であり、www.ncbi.nlm.nih.govにおけるNCBIのホームページからアクセス可能である)、およびFASTA(Pearson WR、Methods in Enzymology、183、63~99、1990; Pearson WRおよびLipman DJ、Proc.Nat.Acad.Sci.USA、85、2444~2448、1988;これはウイスコンシン配列分析パッケージの一部として入手可能である)。

【0075】

好ましくは、BLOSUM62アミノ酸置換行列(Henikoff SおよびHenikoff JG、Proc. Nat. Acad. Sci. USA、89、10915~10919、1992)が、比較前にヌクレオチド配列がアミノ酸配列に最初に翻訳される場合を含むポリペプチド配列比較において使用される。

【0076】

好ましくは、プログラムBESTFITが、基準ポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列に関する質問ポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列の%同一性を決定するために使用される。この場合、本明細書中前に記載されているように、質問配列および基準配列は最適にアラインメントされ、そしてプログラムのパラメーターはデフォルトに設定されている。

【0077】

「同一性指標」は、候補配列(ポリヌクレオチドまたはポリペプチド)および基準配列を比較するために使用され得る配列関連性の尺度である。したがって、例えば、基準ポリヌクレオチド配列と比較したときに、例えば0.95の同一性指標を有する候補ポリヌクレオチド配列は、候補ポリヌクレオチド配列が基準配列の各100ヌクレオチドあたり平均して5個までの違いを含み得ることを除いて基準配列と同一である。そのような違いは、少なくとも1つのヌクレオチドの欠失、トランジションおよびトランスバージョンを含む置換、または挿入からなる群から選択される。これらの違いは、基準ポリヌクレオチド配列の5'末端位置もしくは3'末端位置に、またはこれらの末端位置の間の任意のところに、基準配列内のヌクレオチド間に個々に点在して、あるいは基準配列内に1つまたは2つ以上の連続した群で点在して存在し得る。すなわち、基準ポリヌクレオチド配列と比較したときに0.95の同一性指標を有するポリヌクレオチド配列を得るためには、本明細書中前に記載されているように、基準配列において100個毎に平均して5個までのヌクレオチドの欠失、置換または挿入あるいはその任意の組合せが存在していてもよい。同じことが、同一性指標の他の値、例えば、0.96、0.97、0.98および0.99について必要に応じて変更して適用

される。

【0078】

同様に、ポリペプチドの場合、基準ポリペプチド配列と比較したときに、例えば、0.95の同一性指標を有する候補ポリペプチド配列は、基準配列の各100アミノ酸あたり平均して5個までの違いをポリペプチド配列が含み得ることを除いて基準配列と同一である。そのような違いは、少なくとも1つのアミノ酸の欠失、保存的置換および非保存的置換を含む置換、または挿入からなる群から選択される。これらの違いは、基準ポリペプチド配列のアミノ末端位置もしくはカルボキシ末端位置に、またはこれらの末端位置の間の任意のところに、基準配列内のアミノ酸間に個々に点在して、あるいは基準配列内に1つまたは2つ以上の連続した群で点在して存在し得る。すなわち、基準ポリペプチド配列と比較したときに0.95の同一性指標を有するポリペプチド配列を得るためには、本明細書中前に記載されているように、基準配列において100個毎に平均して5個までのアミノ酸の欠失、置換または挿入あるいはその任意の組合せが存在していてもよい。同じことが、同一性指標の他の値、例えば、0.96、0.97、0.98および0.99について必要に応じて変更して適用される。

【0079】

ヌクレオチドまたはアミノ酸の相違数と同一性指標との関係は下記の式で表すことができる：

$$n_a - x_a - (x_a \cdot I)$$

式中、

n_a はヌクレオチドまたはアミノ酸の相違数であり、

x_a は配列番号1または配列番号3および配列番号2または配列番号4におけるそれぞれのヌクレオチドまたはアミノ酸の総数であり、

I は同一性指標であり、

\cdot は乗算演算子に対する記号であり、

この場合、 x_a と I との積が整数でない場合には最も近い整数に切り捨てられ、その後、その値が x_a から引かれる。

【0080】

「ホモログ」は、基準配列に対する大きな程度の配列関連性を有するポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列を示すためにこの分野で使用されている包括的な用語である。そのような関連性は、本明細書中前に定義されているように2つの配列間の同一性および/または類似性の程度を決定することによって定量化され得る。この包括的な用語には、「オルソログ」および「パラログ」の用語が含まれる。「オルソログ」は、別の種におけるそのポリヌクレオチドまたはポリペプチドの機能的等価体であるポリヌクレオチドまたはポリペプチドをいう。「パラログ」は、機能的に類似している同じ種におけるポリヌクレオチドまたはポリペプチドをいう。

【0081】

「融合タンパク質」は、2つの関連しない融合された遺伝子またはそのフラグメントによってコードされるタンパク質をいう。さまざまな例が、米国特許第5541087号、同第5726044号に開示されている。Fc-STK3の場合、融合タンパク質の一部として免疫グロブリンのFc領域を用いることは、Fc-STK3またはSTK3のフラグメントを機能的に発現させて、治療に使用されたときにそのような融合タンパク質の薬物動態学的性質を改善するために、そして二量体のSTK3を生成させるためには好都合である。Fc-STK3のDNA構築物は、5'から3'の方向で、分泌カセット（すなわち、哺乳動物細胞からの細胞外への輸送を引き起こすシグナル配列）、融合パートナーとして免疫グロブリンのFc領域フラグメントをコードするDNA、およびSTK3またはそのフラグメントをコードするDNAを含む。使用に応じて、機能的なFc側を変異させ、その一方で、融合タンパク質の残りの部分を未変化のままにすることによって固有的な機能的性質（補体結合、Fc受容体結合）を変化させ得ること、または発現後にFc部分を完全に除き得ることは望ましい。

【0082】

特許および特許出願（これらに限定されない）を含む、本明細書中に引用されているすべての刊行物および参考文献は、個々の刊行物または参考文献のそれぞれが、完全に示されるように本明細書中に参考として組み込まれることが明示的かつ個々に示されているかのように、その全体が参考として本明細書中に組み込

まれる。本出願が優先権を主張するすべての特許出願もまた、刊行物および参考文献に関して上に記載されている様式でその全体が参考として本明細書中に組み込まれる。

【0083】

(さらなる実施例)

STK3の遺伝子フラグメント(位置:495~885)が結腸/結腸ガンSSHアッセイ(Clontech PCR-select(商標)、#K1804-1)から得られ、サブクローニングされ(pCRSTK3)、配列決定され、そしてさらなる分析のために使用され、これにより1569bpのcDNAクローン(配列番号1または配列番号3)が得られた。

【0084】

組織分布

組織分布を、clontech多組織cDNAパネルヒトI(#K7760-1、clontech Laboratories GmbH、Heidelberg、ドイツ)、ならびに海馬、肺ガンおよび結腸直腸ガンに由来するcDNAを用いて調べた。2つの異なるSTK3遺伝子特異的プライマーを使用した。この場合、遺伝子特異的なプライマー01(STK3/576-fw)は位置576~603を表し、プライマー02(STK3/792-rv)は位置792~820を表す。

【0085】

この2つのプライマーの使用によって、244bpのフラグメントが増幅された。PCR条件は、clontech Laboratories GmbH(Heidelberg、ドイツ)から購入したアドバンテージポリメラーゼ混合物を使用して、94℃で30秒間、94℃で30秒間および68℃で2分間の30サイクル、そして68℃で5分間の最終的な伸長工程であった。ハウスキーピング遺伝子のG3PDHおよびβ-アクチンに対する遺伝子特異的なプライマー、ならびにテンプレートとしてのpCR1(pCRSTK3)内の390bpフラグメント(位置495~885)を、示されているようにコントロールに使用した。STK3は、海馬、肺ガンおよび結腸直腸ガンにおいて弱く検出され得る

にすぎないかなり希な転写物である。

【図面の簡単な説明】

【図1】

多組織cDNAパネルの1.1%アガロースゲルを示す図である。さまざまなヒト組織およびコントロールが示される。それぞれのPCR反応物の20 μ lがゲルに載せられた。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Merck Patent GmbH

5 <120> Novel Serine Threonine Kinase STK-3

<130> STK3BSWS

<140>

10 <141>

<160> 6

<170> PatentIn Ver. 2.1

15 <210> 1

<211> 2751

<212> DNA

<213> Homo sapiens

20 <220>

<221> CDS

<222> (131)..(925)

25 <400> 1

tgaggcttgg cgggccgcag caogctcgga cgggccaggg gcggcgaccc ctogcggacg 60

cccgctgcg cgcggggcgg gggacttgcc cttgacgct ccctgcgcc tccagctcgc 120

30 cggcgggacc atg aag aag ttc tct cgg atg ccc aag tcg gag ggc ggc 169

Met Lys Lys Phe Ser Arg Met Pro Lys Ser Glu Gly Gly

1 5 10

35 agc ggc ggc gga gcg gcg ggt ggc ggg gct ggc ggg gcc ggg gcc ggg 217

Ser Gly Gly Gly Ala Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly

15 20 25

40 gcc ggc tgc ggc tcc ggc ggc tcg tcc gtg ggg gtc cgg gtg ttc gcg 265

Ala Gly Cys Gly Ser Gly Gly Ser Ser Val Gly Val Arg Val Phe Ala

30 35 40 45

45 gtc ggc cgc cac cag gtc acc ctg gaa gag tcg ctg gcc gaa ggt gga 313

Val Gly Arg His Gln Val Thr Leu Glu Glu Ser Leu Ala Glu Gly Gly

50 55 60

50 ttc tcc aca gtt ttc ctg gtg cgt act cac ggt gga atc cga tgt gca 361

Phe Ser Thr Val Phe Leu Val Arg Thr His Gly Gly Ile Arg Cys Ala

65 70 75

55 ttg aag cga atg tat gtc aat aac atg cca gac ctc aat gtt tgt aaa 409

Leu Lys Arg Met Tyr Val Asn Asn Met Pro Asp Leu Asn Val Cys Lys

80 85 90

60 agg gaa att aca att atg aaa gag cta tct ggt cac aaa aat att gtg 457

Arg Glu Ile Thr Ile Met Lys Glu Leu Ser Gly His Lys Asn Ile Val

95 100 105

ggc tat ttg gac tgt gct gtt aat tca att agt gat aat gta tgg gaa 505

Gly Tyr Leu Asp Cys Ala Val Asn Ser Ile Ser Asp Asn Val Trp Glu

110 115 120 125

gtc ctt atc tta atg gaa tat tgt cga gct gga cag gta gtg aat caa 553
 Val Leu Ile Leu Met Glu Tyr Cys Arg Ala Gly Gln Val Val Asn Gln
 130 135 140
 5 atg aat aag aag cta cag acg ggt ttt aca gaa cca gaa gtg tta cag 601
 Met Asn Lys Lys Leu Gln Thr Gly Phe Thr Glu Pro Glu Val Leu Gln
 145 150 155
 10 ata ttc tgt gat acc tgt gaa gct gtt gca agg ttg cat cag tgt aag 649
 Ile Phe Cys Asp Thr Cys Glu Ala Val Ala Arg Leu His Gln Cys Lys
 160 165 170
 15 act cca ata att cac cgg gat ctg aag gta gaa aat att ttg ttg aat 697
 Thr Pro Ile Ile His Arg Asp Leu Lys Val Glu Asn Ile Leu Leu Asn
 175 180 185
 20 gat ggt ggg aac tat gta ctt tgt gac ttt ggc agt gcc act aat aaa 745
 Asp Gly Gly Asn Tyr Val Leu Cys Asp Phe Gly Ser Ala Thr Asn Lys
 190 195 200 205
 25 ttt ctt aat cct caa aaa gat gga gtt aat gta gta gaa gaa gaa att 793
 Phe Leu Asn Pro Gln Lys Asp Gly Val Asn Val Val Glu Glu Glu Ile
 210 215 220
 aaa aag cac tgg gat gtc tac tct ata aac ttt gtt tct tca ctc ttc 841
 Lys Lys His Trp Asp Val Tyr Ser Ile Asn Phe Val Ser Ser Leu Phe
 225 230 235
 30 ctt ttg gtg aga gtc agg ttg cta tct gtg atg gca act tca cca tcc 889
 Leu Leu Val Arg Val Arg Leu Leu Ser Val Met Ala Thr Ser Pro Ser
 240 245 250
 35 cag aca att ctc gtt act ccc gta aca tac att gct taataagggt 935
 Gln Thr Ile Leu Val Thr Pro Val Thr Tyr Ile Ala
 255 260 265
 40 catgcttgaa ccagatccgg aacatagacc tgatatattt caagtgtcat attttgcatt 995
 taaatttgcc aaaaaggatt gtccagtctc caacatcaat aattcttota ttcottcagc 1055
 tcttctgaa ccgatgactg ctagtgaagc agctgctagg aaaagccaaa taaaagccag 1115
 aataacagat accattggac caacagaaac ctcaattgca ccaagacaaa gaccaaaggc 1175
 45 caactctgct actactgcca ctcccagttg gctgaccatt caaagttcag caacacctgt 1235
 taaagtcttt gctcctggtg aattcggtaa ccatagacca aaaggtaata gagccccgcc 1295
 50 aacctcatcc tcttaaagggt taatgttaat aaacctttca tgatttgatt tctcgacctc 1355
 aggtgatcct taatattgta aagtagataa cataatgctt tcagaaactt tctattgatg 1415
 tctaataaat tcagttgggt tctcaacaat tcaattgttg taggcaaaagg gaagttactg 1475
 55 gcaatataaa agtatggtac aaaaaactca caatttgctt tgatactata aatacaaact 1535
 cttatcccta gagtcatcaa ctaatagggt ttgaggttgg gattaaagtt caacggtatg 1595
 60 gaaaaagtct atgttatatg agaaagaaag ttgaaacact agtcttacia agtttatgtc 1655

tttgtattgc acctagagcc ttggtaagg gctatcttga accatccata tggacattac 1715
 aacataaaaa cttacctgat ttgagaaaa atttactcat ctaaagtatc toctaagcat 1775
 5 tatggtacag tgtggtactt aaaaaaaaa ttttcccccc aaagaaatgt cegtaacatt 1835
 tgagtaaaact tatttttctc aaggatctgg gagtataacc tgaagactca ccttaaagaa 1895
 atcctgtttt gcactttatt tcatgataaa totgtctgtt ttaaatgta aaatgttttt 1955
 10 aatgaggata ccctaattgg taagagtgtc cgttttgagt ctacgaacc tgatttgagt 2015
 cotatttctc ccatttttta gtaatatagc ttctaaaagt actagtaoct atcttaaatag 2075
 15 gattattggg aggattaaat ggctgtttaa tgtgctacct gatacacggt atgcotttga 2135
 taaatgtaa ctattaacta ctgttgttac tatcaagtaa agtatatgtt caggaaagg 2195
 gatgttttta ttttttattt atttattttt ttgggatgaa gtctcactct tgtccccag 2255
 20 gctggagtgc aatagcacga tctcggtcca ctgcaacctc cgctcctgg gttcaagcca 2315
 ttctcctgcc tcagccttcc aagtagctgg gattacaggg gcctgccacc acaccagct 2375
 25 aatttttga ctttttagtg agatggggtt tcacctgtt gccaggctgg tctcgaactc 2435
 aaaggaagt aggttttct ctgtattgga tactgtcaag aagagggcat atgaagctgg 2495
 gtgcagtggc tcatgcttgt aatcccagca ctttgggggg cgggggcagg tcgaattgct 2555
 30 tgaggccagg agttcaagac cagcctgagc aatggcatgg tggtaacac ctgtagtccc 2615
 agctactggg gaggotgagg ggcagaggat ccottggacc cagtagatgg agattgcagt 2675
 35 gagccaagat ctactgctg cacaccagcc tgggtgacag agtgggactc tgtotcaaaa 2735
 aaaaaaaaa aaaaaa 2751

40 <210> 2
 <211> 265
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <400> 2
 Met Lys Lys Phe Ser Arg Met Pro Lys Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ala Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Cys
 50 20 25 30
 Gly Ser Gly Gly Ser Ser Val Gly Val Arg Val Phe Ala Val Gly Arg
 35 40 45
 55 His Gln Val Thr Leu Glu Glu Ser Leu Ala Glu Gly Gly Phe Ser Thr
 50 55 60
 Val Phe Leu Val Arg Thr His Gly Gly Ile Arg Cys Ala Leu Lys Arg
 65 70 75 80
 60 Met Tyr Val Asn Asn Met Pro Asp Leu Asn Val Cys Lys Arg Glu Ile

	50		55		60		
5	att aca att atg aaa gag cta tct ggt cac aaa aat att gtg ggc tat Ile Thr Ile Met Lys Glu Leu Ser Gly His Lys Asn Ile Val Gly Tyr 65 70 75 80						241
10	ttg gac tgt gct gtt aat tca att agt gat aat gta tgg gaa gtc ctt Leu Asp Cys Ala Val Asn Ser Ile Ser Asp Asn Val Trp Glu Val Leu 85 90 95						289
15	atc tta atg gaa tat tgt cga gct gga cag gta gtg aat caa atg aat Ile Leu Met Glu Tyr Cys Arg Ala Gly Gln Val Val Asn Gln Met Asn 100 105 110						337
20	aag aag cta cag acg ggt ttt aca gaa cca gaa gtg tta cag ata ttc Lys Lys Leu Gln Thr Gly Phe Thr Glu Pro Glu Val Leu Gln Ile Phe 115 120 125						385
25	tgt gat acc tgt gaa gct gtt gca agg ttg cat cag tgt aag act cca Cys Asp Thr Cys Glu Ala Val Ala Arg Leu His Gln Cys Lys Thr Pro 130 135 140						433
30	ata att cac cgg gat ctg aag gta gaa aat att ttg ttg aat gat ggt Ile Ile His Arg Asp Leu Lys Val Glu Asn Ile Leu Leu Asn Asp Gly 145 150 155 160						481
35	ggg aac tat gta ott tgt gac ttt ggc agt gcc act aat aaa ttt ctt Gly Asn Tyr Val Leu Cys Asp Phe Gly Ser Ala Thr Asn Lys Phe Leu 165 170 175						529
40	aat cct caa aaa gat gga gtt aat gta gta gaa gaa gaa att aaa aag Asn Pro Gln Lys Asp Gly Val Asn Val Val Glu Glu Glu Ile Lys Lys 180 185 190						577
45	tat aca act ctg tca tac aga gcc cct gaa atg atc aac ott tat gga Tyr Thr Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Pro Glu Met Ile Asn Leu Tyr Gly 195 200 205						625
50	ggg aaa ccc atc acc acc aag gct gat atc tgg gca ctg gga tgt cta Gly Lys Pro Ile Thr Thr Lys Ala Asp Ile Trp Ala Leu Gly Cys Leu 210 215 220						673
55	ctc tat aaa ctt tgt ttc ttc act ctt cct ttt ggt gag agt cag gtt Leu Tyr Lys Leu Cys Phe Phe Thr Leu Pro Phe Gly Glu Ser Gln Val 225 230 235 240						721
60	gct atc tgt gat ggc aac ttc acc atc cca gac aat tct cgt tac tcc Ala Ile Cys Asp Gly Asn Phe Thr Ile Pro Asp Asn Ser Arg Tyr Ser 245 250 255						769
65	cgt aac ata cat tgc tta ata agg ttc atg ctt gaa cca gat cog gaa Arg Asn Ile His Cys Leu Ile Arg Phe Met Leu Glu Pro Asp Pro Glu 260 265 270						817
70	cat aga cct gat ata ttt caa gtg tca tat ttt gca ttt aaa ttt gcc His Arg Pro Asp Ile Phe Gln Val Ser Tyr Phe Ala Phe Lys Phe Ala 275 280 285						865
75	aaa aag gat tgt cca gtc tcc aac atc aat aat tct tct att cct tca Lys Lys Asp Cys Pro Val Ser Asn Ile Asn Asn Ser Ser Ile Pro Ser 290 295 300						913

gct ctt cct gaa ccg atg act gct agt gaa gca gct gct agg aaa agc 961
 Ala Leu Pro Glu Pro Met Thr Ala Ser Glu Ala Ala Ala Arg Lys Ser
 305 310 315 320

5

caa ata aaa gcc aga ata aca gat acc att gga cca aca gaa acc tca 1009
 Gln Ile Lys Ala Arg Ile Thr Asp Thr Ile Gly Pro Thr Glu Thr Ser
 325 330 335

10

att gca cca aga caa mga cca aag gcc aac tct gct act act gcc act 1057
 Ile Ala Pro Arg Gln Xaa Pro Lys Ala Asn Ser Ala Thr Thr Ala Thr
 340 345 350

15

ccc agt gtg ctg acc att caa agt tca gca aca cct gtt aaa gtc ctt 1105
 Pro Ser Val Leu Thr Ile Gln Ser Ser Ala Thr Pro Val Lys Val Leu
 355 360 365

20

gct cct ggt gaa ttc ggt aac cat aga cca aaa ggt ttt aga gcc ccg 1153
 Ala Pro Gly Glu Phe Gly Asn His Arg Pro Lys Gly Phe Arg Ala Pro
 370 375 380

25

cca acc tca tcc tct taaagggttaa tgtaataaaa cctttcatga ttgatttcc 1208
 Pro Thr Ser Ser Ser
 385

tgacctcagg tgatccttaa tattgtaaag tagataacat aatgctttca gaaactttct 1268
 attgatgtct aataaattca gttggtttct naacaattca attggttag gcaaagggaa 1328
 30 gttactggca ttataaaagt atggtncaaa aaactcacat ttgotttgat actataaata 1388
 caaactotta tcctagagtc ntcaactaat aggggttgag gttgggatta agttcangg 1448
 35 tntgggaaag gctatgtttt tgggaaggaa gttgaacct agtcctncaa gtttatggnc 1508
 ttggtttgn onggggcttg gnggaggnt tcttgancct cc 1550

40

<210> 4
 <211> 389
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45

<400> 4
 Cys Gly Ser Gly Gly Ser Ser Val Gly Val Arg Val Phe Ala Val Gly
 1 5 10 15
 Arg His Gln Val Thr Leu Glu Glu Ser Leu Ala Glu Gly Gly Phe Ser
 20 25 30
 50 Thr Val Phe Leu Val Arg Thr His Gly Gly Ile Arg Cys Ala Leu Lys
 35 40 45
 55 Arg Met Tyr Val Asn Asn Met Pro Asp Leu Asn Val Cys Lys Arg Glu
 50 55 60
 Ile Thr Ile Met Lys Glu Leu Ser Gly His Lys Asn Ile Val Gly Tyr
 65 70 75 80
 60 Leu Asp Cys Ala Val Asn Ser Ile Ser Asp Asn Val Trp Glu Val Leu
 85 90 95

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

<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

5 <220>
<223> Description of Artificial Sequence: Primer01,
STK3/567-fw

<400> 5
10 agtatacaac tctgtcatac agagcccc 28

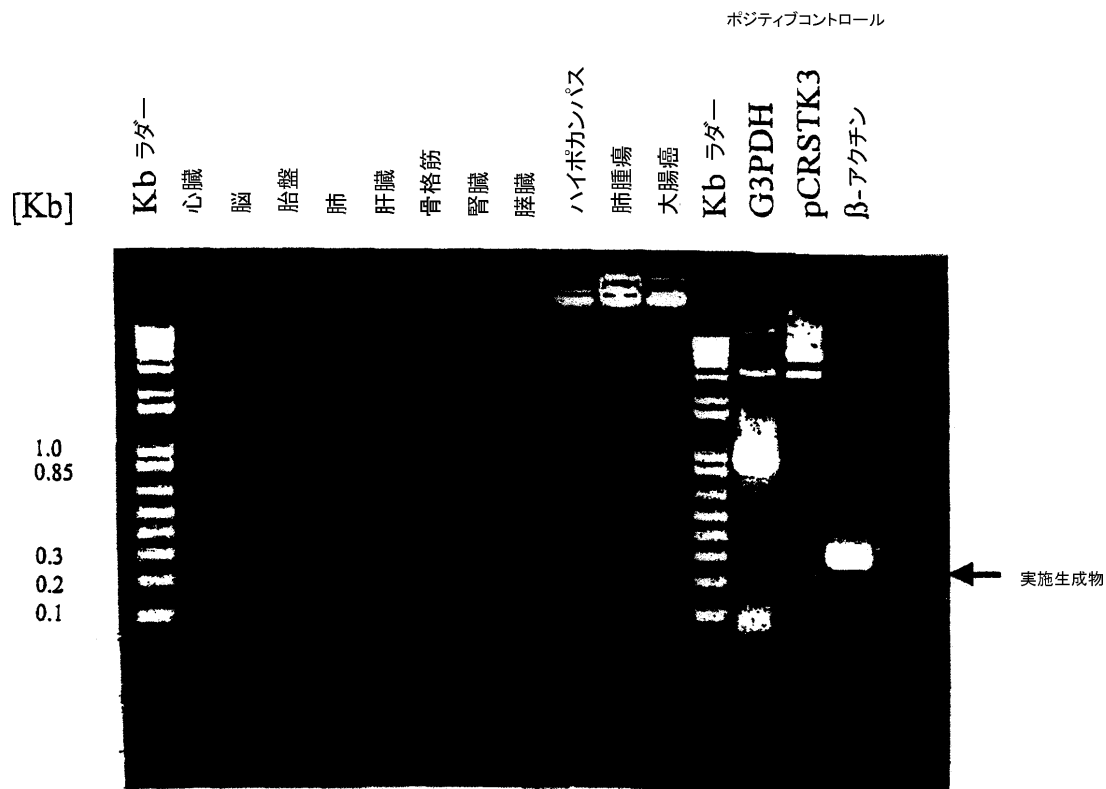
<210> 6
<211> 28
15 <212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Primer02,
20 STK3/792-rv

<400> 6
tgttccggat ctggttcaag catgaacc 28

25

【図1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PCT/EP 01/04036
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C12N15/54 C07K16/40	C12N9/12 C12Q1/48
	C12N1/21 C12Q1/68	C12N5/10 C12N15/62
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 C07K C12Q		
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)		
EPO-Internal, EMBL, SEQUENCE SEARCH, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 58675 A (CHIRON CORP ;HYSEQ INC (US)) 18 November 1999 (1999-11-18) SEQ ID NO 1027 claims 6-10	1-10
X	--- DATABASE EMBL [Online] Accession no AL137661, Sequence ID HSM801970, 27 January 2000 (2000-01-27) KOEHRER K ET AL: "Hypothetical 73.8kD protein" XP002182061 abstract -& DATABASE STRPEMBL [Online] Accession no Q9NSY1, Sequence IDQ9NSY1, 1 October 2000 (2000-10-01) "Hypothetical 73.8kD protein" XPG02182062 abstract --- -/--	1,4,6-8, 10
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
Special categories of cited documents:		
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
9 November 2001		16. 11. 2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Van der Schaal, C

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No Pct/EP 01/04036

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 00 21976 A (GEN HOSPITAL CORP) 20 April 2000 (2000-04-20) the whole document ---	1,3-8,10
P,X	WO 01 02568 A (CHIRON CORP ;HYSEQ INC (US)) 11 January 2001 (2001-01-11) SEQ ID NO 2475 claims 9-13 ---	1-10
E	WO 01 38503 A (PLOWMAN GREGORY D ;CLARY DOUGLAS (US); SUGEN INC (US); WHYTE DAVID) 31 May 2001 (2001-05-31) SEQ ID NO's 35 and 92 claims ---	1,4,6-8, 10,11
E	EP 1 130 094 A (HELIX RES INST) 5 September 2001 (2001-09-05) SEQ ID NO's 783, 2325, 4034 claims 7-15 -----	1,4,6,7, 9,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/04036

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9958675 A	18-11-1999	AU 4187499 A	29-11-1999
		EP 1105474 A2	13-06-2001
		WO 9958675 A2	18-11-1999
		AU 2095599 A	19-07-1999
		EP 1053319 A2	22-11-2000
		WO 9933982 A2	08-07-1999
		WO 9938972 A2	05-08-1999
		AU 6263999 A	17-04-2000
		EP 1144636 A2	17-10-2001
		WO 0018916 A2	06-04-2000
WO 0021976 A	20-04-2000	AU 6519299 A	01-05-2000
		EP 1121374 A1	08-08-2001
		WO 0021976 A1	20-04-2000
WO 0102568 A	11-01-2001	AU 6069300 A	22-01-2001
		WO 0102568 A2	11-01-2001
WO 0138503 A	31-05-2001	AU 1926001 A	04-06-2001
		WO 0138503 A2	31-05-2001
EP 1130094 A	05-09-2001	EP 1130094 A2	05-09-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト' (参考)	
C 0 7 K	16/40	C 0 7 K	16/46	4 C 0 8 4
	16/46		19/00	4 H 0 4 5
	19/00	C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/15		1/19	
	1/19		1/21	
	1/21		9/12	
	5/10	C 1 2 Q	1/02	
	9/12		1/68	Z
C 1 2 Q	1/02	G 0 1 N	33/15	Z
	1/68		33/50	Z
G 0 1 N	33/15		33/53	D
	33/50	C 1 2 N	15/00	Z N A A
	33/53		5/00	A
(71)出願人	Frankfurter Str. 250, D - 64293 Darmstadt, Fed eral Republic of Ge rmany			
(72)発明者	シャルム、 バークハルド ドイツ連邦共和国 60598 フランクフル ト メイレンデルシュトラッセ 12 / 1510			
(72)発明者	ギュッソウ、 デトリフ ドイツ連邦共和国 64283 ダルムシュタ ット グラフンシュトラッセ 17			
F タ-ム(参考)	2G045 AA40 DA36 FB01 FB03 4B024 AA01 AA11 BA10 CA04 CA09 CA12 HA03 HA14 4B050 CC01 CC03 DD11 LL01 LL03 4B063 QA18 QQ95 QR07 QR36 QR80 QS33 QS34 4B065 AB01 BA02 CA29 CA44 CA46 4C084 AA17 NA14 ZB11 ZB26 ZC20 4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA75 EA28 EA29 EA50 FA74			

专利名称(译)	新型丝氨酸 - 苏氨酸激酶		
公开(公告)号	JP2003530122A	公开(公告)日	2003-10-14
申请号	JP2001575620	申请日	2001-04-09
申请(专利权)人(译)	默克专利GESELLSCHAFT手套Beshurenkuteru Hafutongu		
[标]发明人	シャルムバークハルド ギュッソウデトリフ		
发明人	シャルム、バークハルド ギュッソウ、デトリフ		
IPC分类号	G01N33/50 A61K45/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P43/00 C07K16/40 C07K16/46 C07K19/00 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N9/12 C12N15/09 C12N15/54 C12N15/62 C12Q1/02 C12Q1/48 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/53		
CPC分类号	A61P29/00 A61P35/00 A61P43/00 C07K2319/00 C12N9/1205		
FI分类号	A61K45/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P43/00.111 C07K16/40 C07K16/46 C07K19/00 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N9/12 C12Q1/02 C12Q1/68.Z G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.A		
F-TERM分类号	2G045/AA40 2G045/DA36 2G045/FB01 2G045/FB03 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA10 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/CA12 4B024/HA03 4B024/HA14 4B050/CC01 4B050/CC03 4B050/DD11 4B050/LL01 4B050/LL03 4B063/QA18 4B063/QQ95 4B063/QR07 4B063/QR36 4B063/QR80 4B063/QS33 4B063/QS34 4B065/AB01 4B065/BA02 4B065/CA29 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZB11 4C084/ZB26 4C084/ZC20 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA28 4H045/EA29 4H045/EA50 4H045/FA74		
优先权	2000107141 2000-04-10 EP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

公开了STK3多肽和多核苷酸以及重组产生这种多肽的方法。还公开了在诊断测定中使用STK3多肽和多核苷酸的方法。