

(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2010-537191

(P2010-537191A)

(43) 公表日 平成22年12月2日(2010.12.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 M	4 C 0 8 4
GO 1 N 33/574 (2006.01)	GO 1 N 33/574 A	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁)

(21) 出願番号	特願2010-521803 (P2010-521803)	(71) 出願人	510048602
(86) (22) 出願日	平成20年8月20日 (2008. 8. 20)		フェレニヒン フォール クリステレイク
(85) 翻訳文提出日	平成22年4月22日 (2010. 4. 22)		ホーヘル オンデルウェイス, ウェーテ
(86) 国際出願番号	PCT/NL2008/050556		ンスハッペレイク オンデルズーク エン
(87) 国際公開番号	W02009/025551		パテンティエンテンゾルフ
(87) 国際公開日	平成21年2月26日 (2009. 2. 26)		オランダ国 アムステルダム デ ブーレ
(31) 優先権主張番号	07114580.9		ラーン 1105
(32) 優先日	平成19年8月20日 (2007. 8. 20)		De Boelelaan 1105, A
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		msterdam The Nether
		(74) 代理人	100075557
			弁理士 西教 圭一郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 扁平上皮細胞癌および腺癌ならびにその高悪性度の前駆病変の検出用の新たな分子マーカー

(57) 【要約】

本発明は、HPV誘導の、もしくは肺の、扁平上皮細胞癌および/または腺癌ならびにその高悪性度の前駆病変の検出用の、本発明の遺伝子を含む新たなマーカーを提供する。検出は、核酸アッセイ、またはこの遺伝子によって産生されるたんぱくのアッセイのいずれかによる、この遺伝子の過剰発現または下方調節の検出によって行うことが可能である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

表 1 に列挙された 1 もしくはそれ以上の遺伝子の過剰発現について、および / または表 2 の 1 もしくはそれ以上の遺伝子の下方調節について、組織サンプルの細胞を評価することによって扁平上皮細胞癌もしくは腺癌またはその高悪性度の前駆病変を検出する方法。

【請求項 2】

前記扁平上皮細胞癌もしくは腺癌またはその高悪性度の前駆病変が、頸癌または前癌頸部病変であることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記扁平上皮細胞癌もしくは腺癌またはその高悪性度の前駆病変が、非頸部起源の h r H P V 感染浸潤癌またはその高悪性度の前駆病変であることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記扁平上皮細胞癌もしくは腺癌またはその高悪性度の前駆病変が、肺癌またはその高悪性度の前駆病変であることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 5】

過剰発現および / または下方調節の評価が、核酸アッセイによって実行されることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

過剰発現および / または下方調節の評価が、遺伝子産物の濃度を評価することによって、好ましくは免疫アッセイによって実行されることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記過剰発現および / または前記下方調節が、表 1 または表 2 に列挙される少なくとも 2 つの遺伝子、好ましくは少なくとも 3 つの遺伝子、より好ましくは少なくとも 4 つの遺伝子、より好ましくは少なくとも 5 つの遺伝子、より好ましくは少なくとも 6 つの遺伝子、最も好ましくは少なくとも 7 つの遺伝子についてアッセイされることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記組織サンプルが、頸部標本、頸部（または肺）ブラシ、自己サンプリング頸 / 膣検体、痰、洗浄および / または頸部生検材料であることを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

扁平上皮細胞癌もしくは腺癌またはその高悪性度の前駆病変の検出用キットであって、対象者からサンプルを採取する手段、任意で、前記サンプルの保存手段、ならびに表 1 および表 2 に列挙される 1 またはそれ以上の遺伝子の過剰発現または下方調節の検出手段を含むことを特徴とするキット。

【請求項 10】

表 1 に列挙される遺伝子から選択される（修飾 / コドン最適化された）アミノ酸配列のペプチドまたはポリペプチドを用いる、扁平上皮細胞癌もしくは腺癌またはその高悪性度の前駆病変の（免疫療法の）治療方法であって、ペプチドは、細胞傷害性 T リンパ球によって認識される、および / または細胞傷害性 T リンパ球を誘導することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、診断の分野、特に癌の診断に関し、より詳細には、扁平上皮細胞癌および腺癌、ならびにそれらの高悪性度の前駆病変の診断に関する。

【背景技術】

【0002】

10

20

30

40

50

扁平上皮細胞および腺癌の発症は、一連の前癌病変によって特徴づけられ、これらは、軽度の異形成症、中程度の異形成症、および重度の異形成症 / 上皮内癌として段階付けられる。扁平上皮細胞および腺癌は、子宮頸部、膣、肛門、頭および首、ならびに肺などの種々の器官の粘膜内層から発症し得る。

【 0 0 0 3 】

過去 10 年にわたって、一部の扁平上皮細胞癌および腺癌が、高リスクヒトパピローマウイルス (hrHPV) の感染によって開始され得ることが十分に確立されてきた。この因果関係は、子宮頸癌に関する疫学的研究および機能的な研究から明らかとなっている (zur Hausen, Nat Rev Cancer 2002 年; 2: 342 - 350; Bosch et al., J Clin Pathol. 2002 年; 55: 244 - 265)。頸部扁平上皮細胞癌 (SCC) の最大 99.7% (Walboomers et al., J. Pathol. 1999 年; 189: 12 - 19)、ならびに頸部腺癌および腺扁平上皮癌の少なくとも 94% (Zielinski et al., J Pathol 2003 年; 201: 535 - 543) において、hrHPV DNA が検出された。p53 および Rb 腫瘍抑制経路をそれぞれ攪乱する、ウイルス癌遺伝子 E6 および E7 の発現が、腫瘍形成の発症および悪性表現型の維持の双方に不可欠であると示されてきた。しかし、発癌の多段階プロセスと調和して、hrHPV 感染細胞の浸潤癌への進行には、宿主細胞ゲノムにおける付加的変化が必要とされる。

10

【 0 0 0 4 】

HPV に関連しない扁平上皮細胞癌において、これらの経路は、これらの腫瘍の病因の初期の事象として認識されてきた、遺伝子突然変異および / または欠失などの他の手段によって、攪乱される。hrHPV 誘導病変の場合のように、攪乱された p53 および Rb 経路による病変の、前癌病変および癌への進行には、細胞ゲノムにおける付加的変化も必要とされる。これらの付加的変化は、HPV によって引起される病変と、p53 および Rb 経路を、たばこの煙中の発癌物質への暴露の結果などの他の手段によって攪乱される病変とにおいて、等しいだろう。腫瘍抑制遺伝子 TSLC1 / CADM1 の不活化の例があり、これは、一部の hrHPV 誘導子宮頸癌 (Steenbergen et al., J Natl Cancer Inst. 2004 年; 96: 294 - 305) および肺癌 (Kuramochi et al., Nature Genetics 2001 年; 27: 427 - 430) の双方において役割を果たし、後者は通常 hrHPV とは独立して発症する。

20

【 0 0 0 5 】

発癌の根拠をなす多数の事象に合致するのは、hrHPV に感染した患者を含む、p53 および Rb 経路の攪乱の形跡を示す上皮細胞を有するごく一部の患者だけが前癌病変または癌を発症するという観察である。

30

【 0 0 0 6 】

現在、頸部 hrHPV 感染した女性などのリスクのある人々の間で、高悪性度の前癌病変、ならびに扁平上皮細胞癌および腺癌を、高い特異性を持って予測するマーカーを欠いている。このようなマーカーは、費用効果的な初期の検出プログラムにとって最も重要である。しかし、p53 および Rb 経路が攪乱された細胞の悪性形質転換を駆り立てることのできる事象の不均一性が、単一のマーカーでは悪性疾患に対する十分な感度を欠くことを示している。したがって、発明者らは、p53 および / または Rb 経路が攪乱された細胞から出現し得る、全ての癌およびその高悪性度の前駆段階をカバーする、種々のマーカーから成るパネルが必須であると結論した。

40

【 発明の概要 】

【 0 0 0 7 】

革新的な統計方法と組合わせた、頸部扁平上皮細胞癌、頸部腺癌、および HPV 不死化上皮細胞の in vitro モデルシステムの細胞系の、ゲノムプロファイリングおよび発現プロファイリングによって得られた 3 つのデータセットを用いることによって、発明者らは今回、多数の遺伝子の過剰発現および / または下方調節が、ヒトの頸部扁平上皮細胞癌および腺癌、ならびにその高悪性度の前駆病変と高度に相関することを発見した。例において示されるように、今まで分析されてきた全ての頸部扁平上皮細胞癌および腺癌を

50

検出するのに、3つの遺伝子のマーカパネルで充分であった。

【0008】

ゆえに、本発明は、表1に列挙された1もしくはそれ以上の遺伝子の過剰発現について、および/または表2の1もしくはそれ以上の遺伝子の下方調節について、臨床サンプルの細胞を評価することによる、扁平上皮細胞癌もしくは腺癌またはその高悪性度の前駆病変の検出方法を含む。好ましくは、この方法は、頸癌または前癌頸部病変の検出を含み、より好ましくは、この扁平上皮細胞癌もしくは腺癌またはその高悪性度の前駆病変は、hrHPV感染浸潤癌またはその高悪性度の前駆病変である。別の実施形態において、本方法は、肺扁平上皮細胞癌またはその高悪性度の前駆病変の検出を含む。

【0009】

過剰発現または下方調節の評価は、好ましくは、核酸アッセイによって、または遺伝子産物の濃度を評価することによって、好ましくは免疫アッセイによって、実行される。

【0010】

別の実施形態において、本発明は、表1または表2の少なくとも1つの遺伝子、より好ましくは少なくとも2つの遺伝子、より好ましくは少なくとも3つの遺伝子、より好ましくは少なくとも4つの遺伝子、より好ましくは少なくとも5つの遺伝子、より好ましくは少なくとも6つの遺伝子、最も好ましくは少なくとも7つの遺伝子を標的とする、1またはそれ以上の核酸アッセイを含む。好ましくは、このアッセイは、表1および表2に列挙される3~6の遺伝子を標的とする。表1または表2のより多くの数の遺伝子が、本発明のアッセイにおいて評価されることも可能である。さらに、アッセイは加えてコントロール遺伝子を標的とする。

【0011】

本発明ではまた、扁平上皮細胞癌または腺癌およびその高悪性度の前駆病変の検出用キットを提供し、この検出用キットは、対象者からサンプルを採取する手段、任意で、このサンプルの保存手段、ならびに表1および表2に列挙される1またはそれ以上の遺伝子の過剰発現または下方調節の検出手段を含む。

【0012】

さらに別の実施形態において、本発明は、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)によって認識され得る、および/またはCTLを誘導し得る腫瘍関連抗原として機能する、表1に列挙される遺伝子のポリペプチド、ペプチドまたは遺伝子配列に基づく、抗原特異的免疫療法による、扁平上皮細胞癌または腺癌およびその高悪性度の前駆病変の治療方法を含む。(ポリ)ペプチド配列は、特定のアミノ酸配列の1または複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入または付加を受け、さらに免疫誘導活性が付与されている、アミノ酸配列を含んでもよい。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1A】リアルタイムRT-PCRの結果の図である。リアルタイムRT-PCRによる、標準曲線のために使用した細胞系のRNAに対する、コントロール患者(双方とも正常な子宮頸腔部および子宮頸部)、ならびに扁平上皮細胞癌(SSC)および腺癌(AdCA)から採取したサンプルにおけるITGAV遺伝子の発現。Y軸に、腫瘍細胞系のRNAに基づく、標準曲線に対する発現レベル(2log)を与える。

【図1B】リアルタイムRT-PCRの結果の図である。同様に、SYCP2についてである。

【図1C】リアルタイムRT-PCRの結果の図である。同様に、DTX3Lについてである。

【図2A】HPV不死化細胞およびコントロールの、AQP3のリアルタイムRT-PCRの図である。

【図2B】正常頸部上皮および頸癌の、AQP3のリアルタイムRT-PCRの図である。

【図3】マイクロアレイ分析によって判定された、正常頸部上皮と比較した倍率変化(FC)が、マイクロアレイCGHおよび発現分析の統合によって識別された7遺伝子につい

10

20

30

40

50

て示される図である。

【図4】表1および表2の遺伝子の配列である。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明は、独特な一連の頸部組織検体およびHPV不死化ケラチン生成細胞系から得られる3つのデータセットが組合わされる、革新的なアプローチに基づいている。

【0015】

第1データセットは、頸部扁平上皮細胞癌、頸部腺癌および正常な上皮コントロールのmRNA発現プロファイリングに基づいており、正常なコントロールと比較して、頸癌において異なった形で発現される遺伝子を含む。第2データセットは、発現プロファイリングに利用されるのと同じ、頸部扁平上皮細胞癌および頸部腺癌のセットの、比較ゲノムハイブリダイゼーションアレイ(CGHアレイ)を用いる、発現プロファイリングおよびゲノムプロファイリングの統合に基づいている(Wilting et al., J Pathol 2006年: 209: 220 - 230)。第3データセットは、HPV不死化ケラチン生成細胞の明確な*in vitro*モデルシステムのmRNA発現プロファイリングに基づいている(Steenbergen et al., J Natl Cancer Inst 2001年: 93: 865 - 872)。このモデルシステム内の全ての細胞系は、同じ遺伝的背景および非遺伝的背景を有するので、このモデルシステム内で識別される、異なる形で発現される遺伝子はマーカ遺伝子を意味し、これらのマーカ遺伝子は、(非)遺伝的背景の差異の結果であるというよりはむしろ、癌細胞の重要な特徴である不死化に特異的に関連する。

【0016】

これらのデータセットの比較は、DNAのコピー数の変化が、変化した染色体領域に座乗する遺伝子の発現レベルの変化を必ずしも反映していないことを明らかにした。このことは、発現マーカが、単にDNAプロファイルのみから推測され得ないことを示している。逆に、ある染色体領域の遺伝子の発現の変化が、その領域のDNAのコピー数の変化によって常に反映されるとは限らない。これらの発見は、候補マーカ遺伝子の最も包括的なパネルの選抜のために、種々のデータセットを組合わせることの価値を強調している。

【0017】

3つのデータセットを組合わせることによって、64のマーカ遺伝子が識別され、これらは、正常な上皮細胞と比較して、一部の頸癌およびHPV不死化細胞において、異なった形で発現される。表1に列挙されるこれらの内の30の遺伝子が、正常な上皮コントロールと比較して、頸癌/HPV不死化細胞における過剰発現を明らかにした。表2に列挙される他の34遺伝子が、正常な上皮コントロールと比較して、頸癌/HPV不死化細胞において下方調節されることがわかった。

【0018】

表1および表2に列挙される遺伝子およびその遺伝子産物は、価値ある分子マーカ源を提供し、この源から、浸潤性のある、癌およびこの癌の高悪性度の前駆病変を診断するために、マーカパネルを構成することができる。第二に、表1に列挙される遺伝子の(ポリ)ペプチド配列が、癌、およびこの癌の高悪性度の前駆病変の、免疫療法による治療のための、価値ある腫瘍抗原源を提供する。

【0019】

「発現」は、遺伝子の、構造RNA(rRNA、tRNA)またはメッセンジャーRNA(mRNA)への転写を、そして該当する場合、以降のたんぱくへの翻訳を表す。

【0020】

用語「浸潤癌」は、周辺組織に浸潤する癌を表す。

用語「HPV誘導浸潤癌」は、周辺組織に浸潤する高リスクHPVによって誘導される癌を表す。用語「浸潤頸癌」は、周辺組織に浸潤する頸癌を表す。

【0021】

用語「浸潤肺癌」は、周辺組織に浸潤する肺癌を表す。用語「高悪性度の前癌病変」および「高悪性度の前駆病変」は、癌に進行する機会がかなり増大した、癌への多段階の細

10

20

30

40

50

胞進化における局面を表す。従来形態学では、病理学者は、個々の患者において前癌病変が進行するのか退行するのかを予測することができない。本特許出願は、浸潤癌への進行を予測することができる方法に言及する。

【0022】

用語「浸潤潜在力」は、周辺組織に浸潤し、最終的に腫瘍になる潜在力を表す。

用語「高悪性度の前癌頸部病変」または「高悪性度の頸部前駆病変」は、頸部癌に進行する機会がかなり増大した、頸部癌への多段階の細胞進化における局面を表す。従来形態学では、病理学者は、個々の患者において頸部前癌病変が進行するのか退行するのかを予測することができない。

【0023】

用語「に特異的にハイブリダイズすることができる」は、相補的核酸配列と特異的に塩基対合することができ、かつ結合して核酸二量体を形成することができる核酸配列を表す。

10

【0024】

「相補体」または「相補的配列」は、ワトソン-クリックの塩基対合則に従って、別のヌクレオチド配列と水素結合二量体を形成するヌクレオチド配列である。たとえば、5' - A A G G C T - 3' の相補的塩基配列は、3' - T T C C G A - 5' である。

【0025】

用語「ストリンジентなハイブリダイゼーション条件」は、たとえば温度、塩濃度、pH、ホルムアミド濃度などといった、ハイブリッドの安定性に影響を及ぼすハイブリダイゼーション条件を表す。これらの条件は、特異的結合を最大にし、かつプライマまたはプローブの標的核酸配列との非特異的結合を最小にするように、経験的に最適化される。使用される用語は、プローブまたはプライマが標的配列にハイブリダイズして、検出の程度が他の配列よりも大きくなる（たとえば、バックグラウンドに対して少なくとも2倍）条件への言及を含む。ストリンジентな条件は、配列依存的であり、異なる状況において違って来る。より大きな配列ほど、より高い温度にて特異的にハイブリダイズする。概して、ストリンジентな条件は、規定されたイオン強度およびpHにて、特異的な配列の溶解温度（ T_m ）よりも約5%低くなるように選択される。 T_m は、（規定されたイオン強度およびpHで）相補的標的配列の50%が、完全に一致するプローブまたはプライマにハイブリダイズする温度である。通常、ストリンジентな条件は、塩濃度が、約1.0 M Naイオン未満であり、通常、pH 7.0 ~ 8.3にて約0.01 ~ 1.0 M Naイオン濃度（または他の塩）であり、温度が、短いプローブまたはプライマ（たとえば10 ~ 50ヌクレオチド）で少なくとも約30°Cであり、長いプローブまたはプライマ（たとえば50ヌクレオチド超）で少なくとも約60°Cである条件である。ストリンジентな条件は、ホルムアミドなどの不安定剤の付加によって達成されてもよい。典型的な低ストリンジент条件または「ストリンジエンシを下げた条件」は、37°Cでの30%ホルムアミド、1 M NaCl、1% SDSのバッファ溶液によるハイブリダイゼーションおよび40°Cでの2xSSC中での洗浄を含む。典型的な高ストリンジエンシ条件は、37°Cでの50%ホルムアミド、1 M NaCl、1% SDSにおけるハイブリダイゼーションおよび60°Cでの0.1xSSC中での洗浄を含む。ハイブリダイゼーション手順は、当該技術においてよく知られており、たとえば、Ausubel et al, (Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., 1994年)に記載されている。

20

30

40

【0026】

用語「オリゴヌクレオチド」は、リン酸結合（たとえば、ホスホジエステル、アルキルおよびアリルリン酸エステル、ホスホロチオエート）または非リン結合（たとえばペプチド、スルファメートなど）によって結合されるヌクレオチドモノマーの短い配列（通常6 ~ 100ヌクレオチド）を表す。オリゴヌクレオチドは、修飾塩基（たとえば5-メチルシトシン）および修飾糖類（たとえば2'-O-メチルリボシル、2'-O-メトキシエチルリボシル、2'-フルオロリボシル、2'-アミノリボシルなど）を有する修飾ヌクレ

50

オチドを含んでよい。オリゴヌクレオチドは、環状、分枝状または線状の、二本鎖および一本鎖DNAならびに二本鎖および一本鎖RNAの、天然由来の分子または合成分子であってよく、任意で安定二次構造を形成することもできるドメインを含んでよい(たとえば、ステムおよびループ構造ならびにループ-ステム-ループ構造)。

【0027】

ここで使用される用語「プライマ」は、核酸鎖に相補的なプライマの伸長産物の合成が誘導される条件下、すなわち、ヌクレオチド、およびDNAポリメラーゼなどの重合剤が存在し、かつ適切な温度およびpHの条件下にある場合、増幅標的にアニールし、DNAポリメラーゼが付着してDNA合成の開始点として機能することを可能とするオリゴヌクレオチドを表す。(増幅)プライマは好ましくは、増幅の最大効率のために一本鎖である。好ましくは、プライマはオリゴデオキシリボヌクレオチドである。プライマは、重合剤の存在下で伸長産物の合成を促すほど十分に長くなければならない。プライマの正確な長さは、温度およびプライマ源を含む多くの要因に依拠する。ここで使用される「二方向プライマ対」は、PCR増幅などにおけるDNA増幅の技術において共通して使用される1つのフォワードプライマおよび1つのリバースプライマを表す。

10

【0028】

用語「プローブ」は、標的核酸配列検体における相補的配列またはそのcDNA派生物を認識し、それとの水素結合二量体を形成する一本鎖オリゴヌクレオチド配列を表す。

【0029】

「発現」は、遺伝子の、構造RNA(rRNA、tRNA)またはメッセンジャーRNA(mRNA)への転写を、そして該当する場合、以降のたんぱくへの翻訳を表す。

20

【0030】

ポリヌクレオチドは、同じ生物において同時に自然発生していない場合、互いに「非相同」である。ポリヌクレオチドは、生物においてその特定の形態および配置で自然発生していない場合、その生物と非相同である。

【0031】

ポリヌクレオチドは、2つの配列におけるヌクレオチドの配列が、ここに記載されるような最大一致でアライメントされるときに同じである場合、「相同」配列を有する。2またはそれ以上のポリヌクレオチド間の配列比較は、通常、局所領域の配列類似性を識別および比較するための比較ウィンドウ全体にわたる2つの配列の部分を比較することによって、実行される。比較ウィンドウは概して約20~200の連続ヌクレオチドに及ぶ。50, 60, 70, 80, 90, 95, 98, 99または100パーセントの配列ホモロジなどの、ポリヌクレオチドの「配列相同性のパーセンテージ」が、比較ウィンドウにわたって最適にアライメントされた2つの配列を比較することによって判定され得、比較ウィンドウにおけるポリヌクレオチド配列の部分は、2つの配列の最適アライメントの参照配列(付加または欠失を含まない)と比較すると、付加または欠失(すなわちギャップ)を含み得る。パーセンテージは:(a)双方の配列において、同一の核酸塩基が生じる位置の数を判定して、一致する位置の数を求め;(b)一致する位置の数を、比較ウィンドウにおける位置の総数によって除し;および(c)結果に100を乗じて、配列ホモロジのパーセンテージを求める;ことによって計算される。比較のための配列の最適なアライメントは、周知のアルゴリズムのコンピュータ実行によって、または検査によって行われてよい。容易に入手可能な配列比較および多配列アライメントアルゴリズムは、それぞれ、Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) (Altschul, S.F. et al. 1990年, J. Mol. Biol. 215: 403; Altschul, S.F. et al. 1997年, Nucleic Acid Res. 25: 3389-3402)およびClustalWプログラムであり、双方ともインターネット上で入手可能である。他の適切なプログラムは、Wisconsin Genetics Software Package (Genetics Computer Group (GCG)、米国 Wisconsin州 マディソン)のGAP、BESTFITおよびFASTAを含む。

30

40

【0032】

ここでは、「実質的に相補的」は、2つの核酸配列が少なくとも約65%、好ましくは

50

約70%、より好ましくは80%、さらにより好ましくは90%、および最も好ましくは約98%の配列相補性を互いに有することを意味する。このことは、プライマおよびプローブが、テンプレートおよび標的核酸に対してそれぞれ、ストリンジентな条件下でハイブリダイズするほど十分な相補性を示さなければならないことを意味する。したがって、本明細書に開示されるプライマ配列はテンプレートの結合領域の正確な配列を反映する必要がなく、縮重プライマを使用することができる。実質的に相補的なプライマ配列は、増幅テンプレートに対して、プライマ結合および第二鎖合成をもたらすのに十分な配列相補性を有する配列である。

【0033】

用語「ハイブリッド」は、相補的ヌクレオチド間の水素結合によって形成される、二本鎖核酸分子または二量体を表す。用語「ハイブリダイズする」または「アニールする」は、核酸配列の一本鎖同士が相補的ヌクレオチド間の水素結合を介して二重らせんのセグメントを形成するプロセスを表す。

10

【0034】

特定の細胞またはサンプルにおける遺伝子の「過剰発現」または「上方調節」は、mRNAが、コントロール細胞またはコントロールサンプルよりも特定の細胞またはサンプルの遺伝子から多く転写されることを意味する。代わりに、発現のこの増大は、細胞における遺伝子産物(たんぱく)の濃度から測定することができる。発現の増大は、コントロールにおける発現の少なくとも1.5倍、好ましくは少なくとも2倍、より好ましくは少なくとも3倍以上にならなければならない。発現のこの増大は、コントロールサンプルにお

20

【0035】

特定の細胞またはサンプルにおける遺伝子の「不足発現」または「下方調節」は、mRNAが、コントロール細胞またはコントロールサンプルよりも特定の細胞またはサンプルの遺伝子から少なく転写されることを意味する。代わりに、発現のこの低下は、細胞における遺伝子産物(たんぱく)の濃度から測定することができる。発現の低下は、コントロールにおける発現の少なくとも0.5倍、好ましくは少なくとも0.25倍、より好ましくは少なくとも0.1倍以下にならなければならない。発現のこの低下は、コントロールサンプルにおける遺伝子の発現に対して、または同じサンプル内でのコントロール遺伝子の発現に対して、測定することができる。

30

【0036】

【表 1】

扁平上皮細胞癌および *in vitro* 不死化細胞における発現の増大を示す遺伝子。
これらの遺伝子の配列を図 4 に与える。

ジーンバンク ID	遺伝子
AK024944	FLJ21291
AK025135	DTX3L
AL122079	CCDC14
NM_018155	SLC25A36
AL049229	DKFZp564O1016
AK024639	ATP13A3
Y08991	PIK3R4
NM_018950	HLA-F
NM_002210	ITGAV
NM_000090	COL3A1
NM_014382	ATP2C1
NM_022154	SLC39A8
NM_002310	LIFR
NM_002101	GYPC
NM_004467	FGL1
AF086432	GPR87
NM_003536	H3FK
NM_003722	TP73L
NM_002546	TNFRSF11B
NM_003617	RGS5
NM_001622	AHSG
NM_006851	RTVP1
M97168	XIST
AL137382	DKFZp434L1226
NM_014210	EVI2A
NM_006546	IGF2BP1/IMP1
NM_000483	APOC2
NM_025227	BPIL1
NM_003881	WISP2
NM_014258	SYCP2

10

20

30

【 0 0 3 7 】

【表 2】

扁平上皮細胞癌および *in vitro* 不死化細胞における発現の低下を示す遺伝子。
これらの遺伝子の配列を図 4 に与える。

ジーンバンク ID	遺伝子
NM_014704	KIAA0562
NM_002885	RAP1GAP
NM_004425	ECM1
AB045292	M83
J00129	FGF
AK001007	FLJ10145
AK023814	FLJ13752
NM_016230	LOC51167
NM_001540	HSPB1
NM_005232	EPHA1
NM_004063	CDH17
AL137555	C9orf88
AK022845	C9orf58
NM_004925	AQP3
NM_020428	CTL2
NM_017918	FLJ20647
AL122071	SLC16A9
NM_053005	HCCA2
NM_000543	SMPD1
M62402	IGFBP6
NM_004050	BCL2L2
NM_138452	DHRS1
NM_016039	CLE7
NM_017434	DUOX1
NM_002435	MPI
NM_001520	GTF3C1
NM_017839	AYTL1
NM_006373	VAT1
NM_002476	MYL4
NM_014921	LPHN1
NM_001928	DF
NM_006087	TUBB4
NM_006297	XRCC1
NM_006307	SRPX

10

20

30

【0038】

表 1 および表 2 の遺伝子の発現は、遺伝子転写物を測定することによって検出されてよい。このため、これらの遺伝子におけるたんぱくのコード領域は、遺伝子の転写物の検出のためのマーカ配列を与える。さらに別の代替において、遺伝子の発現は、遺伝子によって産生されるたんぱくを測定することによって直接的に検出されてもよい。

40

【0039】

したがって、アッセイに用いられる細胞成分は、RNA、好ましくは mRNA などの核酸、またはたんぱくであり得る。細胞成分がたんぱくである場合、試薬は概して、遺伝子によって産生されるたんぱくに対する抗体である。成分が核酸である場合、試薬は概して、核酸 (DNA または RNA) プロブまたは (PCR) プライマである。このようなプロブまたはプライマを用いることによって、mRNA などの遺伝子発現産物がたとえば検出されてよい。

【0040】

50

試験細胞成分は、直接 *in situ* で検出されてもよく、または試薬と接触させる前に当該技術の当業者に周知の共通の方法によって、他の細胞成分から単離されてもよい（たとえば、「Current Protocols in Molecular Biology」, Ausubel et al. 1995年、第4版, John Wiley and Sons; 「A Laboratory Guide to RNA: Isolation, analysis, and synthesis」, Krieg (編), 1996年, Wiley-Liss; 「Molecular Cloning: A laboratory manual」, J. Sambrook, E.F. Fritsch. 1989年、3巻, 第2版, Cold Spring Harbor Laboratory Press参照）。

【0041】

検出方法は、ノザンプロット分析、RNAseプロテクション、免疫アッセイ、*in situ* ハイブリダイゼーション、PCR (Mullis 1987年、US 4,683,195号、US 4,683,202号、およびUS 4,800,159号)、LCR (Barany 1991年、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:189-193; EP 320,308号)、3SR (Guatelli et al., 1990年、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874-1878)、SDA (US 5,270,184号およびUS 5,455,166号)、TAS (Kwoh et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-1177)、Q-Betaレプリカーゼ (Lizardi et al., 1988年、Bio/Technology 6:1197)、ローリングサークル増幅 (RCA) または他のcDNA/DNA増幅方法などの分析を含む。代替の方法において、RNAは、NASBA (L. Malek et al., 1994年、Meth. Molec. Biol. 28, 36章, Isaac PG編, Humana Press, Inc., ニュージャージー州トトワ) またはTMAなどの方法によって検出されてもよい。これらは、限られた量の入力材料を用いて1つのサンプルにおける多重標的の同時検出を可能とする、マイクロ流体アレイプラットフォーム上のPCR分析を含む。核酸プローブ、プライマおよび抗体は、たとえば、放射性同位体、蛍光化合物、生物発光化合物、化学発光化合物、金属キレート剤、酵素、またはビオチンもしくはジゴキシゲニンなどの生体関連結合構造体で、検出可能に標識され得る。当該技術の当業者は、試薬に結合するのに適した他の標識について知り、またはルーチン実験をしてこれを確定することができる。

【0042】

他の検出方法は、核酸アレイによって実行され得るような分析を含む（とりわけChee et al., 1996年、Science 274(5287):610-614参照）。このようなアレイは、核酸細胞成分にストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることができる配列を有するオリゴヌクレオチドを含み、本発明の方法において核酸細胞成分のレベルを検出することが可能である。

【0043】

本発明は、扁平上皮細胞癌および腺癌の検出のための核酸アッセイまたは免疫アッセイを提供し、表1または表2の少なくとも1つの遺伝子、より好ましくは2つの遺伝子、より好ましくは3つの遺伝子、より好ましくは4つの遺伝子、より好ましくは5つの遺伝子、より好ましくは6つの遺伝子、最も好ましくは少なくとも7つの遺伝子を標的とする。

【0044】

本発明の別の実施形態は、扁平上皮細胞癌および腺癌の発現の存在もしくはリスク、または高悪性度の前癌病変の発現もしくはリスクを予測する方法であり：

- a. 患者からたとえば頸部標本もしくは肺検体といった組織サンプルを採取し；
- b. サンプルから核酸および/もしくはたんぱくを単離し；
- c 1. この核酸の遺伝子発現プロファイルを、本発明に従う核酸アッセイでアッセイすることによって、分析する；または
- c 2. このたんぱくの溶解物の遺伝子発現を、本発明に従う免疫アッセイでアッセイすることによって、分析し；
- d. 表1および表2に列挙される1もしくはそれ以上の遺伝子の発現を識別し；
- e. ステップdに見られる発現に基づいて、リスクを評価することを含む。好ましくは、上記の方法のサンプルは採取したてのサンプルである。

【0045】

遺伝子発現分析は好ましくは、核酸アッセイまたは免疫アッセイを用いてなされる。

遺伝子発現を調査するために、アッセイは、臨床的に関連する源に由来するポリヌクレオチド分子またはたんぱくを、この場合、たとえば、扁平上皮細胞もしくは腺癌またはその高悪性度の前駆病変が疑われる患者由来のサンプルを、標的とするべきである。したがって、好ましくは、採取したての（サンプリングから2日以内）サンプル、またはRNAおよび/もしくはたんぱくの保存を保証する保存液に収集されたサンプルが、利用可能である必要がある。この標的ポリヌクレオチド分子は、発現されたRNAまたはそれに由来する核酸（たとえばcDNA、またはRNAポリメラーゼプロモータを組み込むcDNA由来の増幅RNA）でなければならない。標的分子がRNAから成る場合、これは、全細胞RNA、ポリ(A)+メッセンジャーRNA(mRNA)もしくはその一部分、細胞質mRNA、またはcDNAから転写されたRNA(cRNA)であり得る。全RNAおよびポリ(A)+メッセンジャーRNAの調製方法が、当該技術において周知であり、たとえばSambrook et al. (1989年、Molecular Cloning- A Laboratory Manual (第2版) 1~3巻、Cold Spring Harbor、ニューヨーク)に記載されている。1つの実施形態において、RNAは、グアニジニウムチオシアネート溶解後のCsCl遠心分離を利用して、細胞から抽出される(Chirgwin et al., (1979年) Biochem. 18: 5294-5299)。別の実施形態において、全RNAは、シリカゲルベースのカラムを用いて抽出され、このカラムの市販の例は、RNeasy (Qiagen、米国カリフォルニア州バレンシア)およびStrataPrep (Stratagene、米国カリフォルニア州ラホーヤ)を含む。別の実施形態において、全RNAは、市販のRNA単離試薬を用いて抽出され、試薬の例は、Trizol (Life Technologies、オランダ、ブレダ)およびRNAbee (Tel-Test Inc., 米国テキサス州フレンズウッド)を含む。別の実施形態において、全RNAは、自動核酸抽出プラットフォームを用いて抽出され、プラットフォームの例は、Nuclisens EasyMAG (BioMerieux、米国ノースカロライナ州ダラム)である。ポリ(A)+メッセンジャーRNAは、たとえば、oligo-dTセルロースによる選択によって、または代替として、oligo-dTもしくはヘキサマのプライマによる(primed)、全細胞RNAの逆転写によって、選択することが可能である。別の実施形態において、本発明によって分析されるポリヌクレオチド分子は、cDNA、または増幅RNAもしくはcDNAのPCR産物を含む。

10

20

30

40

50

【0046】

対象者における扁平上皮細胞癌または腺癌の存在を予測または判定したい場合、実行者は、対象者からサンプルを採取するべきであり、RNAの単離後、表1または表2の少なくとも1、好ましくは3~6の遺伝子の発現が判定されるべきである。これらの発現データを標準化するために、評価される対象者の発現プロファイルを判定するのに使用されている核酸アッセイに存在する、腫瘍状態によって影響を受けないコントロール遺伝子または要素(ハウスキーピング遺伝子など)の発現データを活用して、変異に関するデータを補正することが可能である。1つのコントロール遺伝子の代わりに、コントロール遺伝子プールの平均値をとることもできる。この補正は、たとえば、試験された各遺伝子の発現レベルを、コントロール遺伝子/要素の発現レベルで除することによって、なされ得る。

【0047】

本発明の目的のために、表1または表2由来の遺伝子産物に特異的な抗体が、生体液または組織サンプル中の遺伝子によって産生されるポリペプチドの存在を検出および定量化するのに使用されてもよい。

【0048】

本発明の目的のために、表1または表2由来の遺伝子のポリヌクレオチドに特異的なプローブが、生体液または組織サンプル中の遺伝子のポリヌクレオチドを検出および定量化するのに使用されてもよい。

【0049】

表1および表2の遺伝子の、検出可能な量のポリヌクレオチドまたはコードされるポリペプチドを含むあらゆる検体を、使用することができる。核酸を、当該技術の当業者に知られる、in situハイブリダイゼーションなどのRNA in situ方法によ

って分析することもできる。本発明の方法に従って試験するのに好ましいサンプルは、(頸部)標本および/または(頸部)生検材料などの検体を含む。好ましくは、細胞(頸部)掻取り(scrape)、自己サンプリング頸/膈検体、痰および/または頸部生検材料が、試験用サンプルとして使用される。対象者はどのような哺乳類でも可能であるが、好ましくは対象者はヒトである。

【0050】

本発明の方法は、表1および表2に列挙される遺伝子によってコードされるポリペプチドと免疫反応性を示す抗体を利用することができ、ポリペプチドの予測されるアミノ酸配列は、これらの表に列挙されるGenBankの系統番号から入手可能であり、または抗体の免疫反応性フラグメントを利用することができる。異なるエピトープ特異性を有するプールされたモノクローナル抗体から本質的に成る抗体調製物、および独特なモノクローナル抗体調製物を使用することが可能である。モノクローナル抗体は、当該技術の当業者に周知の方法によって、たんぱくのフラグメントを含む抗原に対して製造される(Kohler, et al., Nature, 256:495, 1975年)。

10

【0051】

本発明において使用される用語抗体は、表1(および表2)に列挙される遺伝子のエピトープ決定基と結合することができる、無傷分子ならびにFabおよびF(ab')₂などのそのフラグメントを含むことを意図されている。ここで使用される抗体はまた、ミニ抗体、ペプチド模倣薬、アンチカリンなどの、抗原結合特異性を有する他のたんぱくまたは非たんぱく分子を表す。

20

【0052】

モノクローナル抗体は、本発明の診断方法においては、たとえば、モノクローナル抗体が液相で利用可能である、または固相キャリアに結合することが可能である免疫アッセイにおいて使用することが可能である。加えて、これらの免疫アッセイにおけるモノクローナル抗体は、種々の方法で検出可能に標識することができる。本発明のモノクローナル抗体を利用することができる免疫アッセイタイプの例は、直接フォーマットまたは間接フォーマットのいずれかにおける競合免疫アッセイおよび非競合免疫アッセイである。このような免疫アッセイの例は、放射免疫アッセイ(RIA)およびサンドイッチ(免疫メトリック)アッセイである。本発明のモノクローナル抗体を用いる抗原の検出は、フォワードモード、リバースモード、または同時モードのいずれかで走らせる免疫アッセイを利用して行うことができ、生理学的サンプルの免疫組織化学アッセイまたは免疫細胞化学アッセイを含む。当該技術の当業者は、過度の実験をせずに、他の免疫アッセイフォーマットを知るか、これを容易に識別することができる。

30

【0053】

モノクローナル抗体は、表1および表2の遺伝子の遺伝子産物の存在を検出するのに使用される多くの異なるキャリアに結合することが可能である。周知のキャリアの例は、ガラス、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、デキストラン、ナイロン、アミラーゼ、天然セルロースおよび変性セルロース、ポリアクリルアミド、アガロースならびにマグネタイトを含む。キャリアの特質は、本発明の目的のためには可溶性であっても不溶性であってもよい。当該技術の当業者は、モノクローナル抗体の結合に適した他のキャリアについて知り、またはルーチン実験をしてこれを確定することができる。

40

【0054】

アッセイを行う際、ある「ブロッカ」を培養培地に含めることが所望される(通常、可溶性の標識抗体とともに付加される)。「ブロッカ」は、実験サンプルに存在する免疫グロブリンに対する、非特異的なたんぱく、プロテアーゼ、または抗異好性免疫グロブリンが、固体相支持体上の抗体、または放射標識指示抗体にクロスリンクして、またはその抗体を破壊して、擬陽性または擬陰性の結果をもたらさないことを保証するために、付加される。したがって、ブロッカの選択は、本発明に記載されるアッセイの特異性を実質的に増大させることが可能である。アッセイに使用されるのと同じクラスまたはサブクラス(アイソタイプ)の、関係のない(すなわち非特異的な)多くの抗体(たとえばIgG1、I

50

g G 2 a、I g Mなど)を、「ブロッカ」として使用することができる。検体において相互に生じるクロス反応性たんぱくによるあらゆる不所望の干渉をさらに阻害するのに適切な感度を維持するために、「ブロッカ」の濃度(通常1~100 μ g/ μ L)が重要である。

【0055】

表1および表2に列挙される遺伝子の遺伝子産物の産生または遺伝子発現の検出のための他の診断方法は、頸部または他の組織由来の細胞調製物を含む試験サンプルが与えられる方法を含む。好ましくはこのようなサンプルは、(頸部)掻取り、自己サンプリング頸/腔検体、または痰として与えられる。効率的な試験計画を提供するために、hrHPV陽性検体が頸部の試験サンプルとして使用される。

10

【0056】

ヒトから得られる細胞または組織サンプルは、このサンプルに含まれる試験細胞の標識細胞成分を、表1および表2に列挙される1またはそれ以上の遺伝子の遺伝子産物を検出する試薬と接触させ、比較可能な正常細胞と比較して増大または低下を検出することを可能とするように、適切に前処理される。サンプルは、個々の細胞の観察を可能とするのに適した支持体に乗せられてよい。周知の支持材の例は、ガラス、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリウレタンを含み、サンプルの細胞粘着および固定化を改良するための、ポリ-L-リジンまたはシランなどの層が任意で与えられる。頸部標本または生検材料は、たとえば、パバニコロ(Pap)試験、または当業者によって知られるようなこの試験の適切なあらゆる改良のために、調製されてよく、標的成分への試薬の適切なアクセスを可能とする手順によって固定されてよい。本発明のある実施形態において、細胞学的検体は、従来の標本サンプル、頸部細胞の薄層調製物、自己サンプリング頸/腔検体、または他のあらゆる種類の、当該技術の当業者に知られる調製物として、与えられる。保存が求められる場合、ルーチン手順は、固定用緩衝ホルマリンを用いてその後パラフィン包埋し、よく保存された組織基盤を提供する。免疫組織化学染色または免疫細胞化学染色を可能とするために、サンプル材料の抗原性が、回復すなわち脱マスクングされなければならない。ホルムアルデヒドクロスリンクたんぱくの抗原性を回復する1つの方法は、サンプルのたんぱく分解酵素での処理を含む。この方法は、材料の(部分)消化をもたらし、もとのたんぱくの単なるフラグメントが抗体によってアクセスされ得る。

20

30

【0057】

ホルムアルデヒドクロスリンク抗原の免疫反応性を回復する別の方法は、サンプルの熱処理または高エネルギー処理を用いる熱プロセスを含む。このような方法は、たとえばUS 5,244,787号に記載されている。さらに別の、ホルムアルデヒド固定組織からの抗原回復方法は、たとえばNorton(1994年.J. Pathol. 173(4):371-9)およびTaylor et al.(1996年.Biotech Histochem 71(5):263-70)などに記載されるような、マイクロ波と組合せた、またはオートクレイブの形式のいずれかの、圧力釜(たとえば2100-Retriever)の使用である。

【0058】

エタノール、メタノール、メタカンもしくはグリオキサル、クエン酸アセトンなどの、ホルムアルデヒドの種々の代替を使用してもよく、または固定剤を組合わせて使用してもよい。代わりに、サンプルは、さらなるプロセス前に風乾されてもよい。

40

【0059】

核酸プローブによる検出を可能とするために、サンプル材料は、ホルマリン固定およびパラフィン包埋された材料の場合、回復すなわち脱マスクングされなければならない。1つの方法は、たんぱく分解酵素での処理およびパラホルムアルデヒドでの後固定を含む。たんぱく分解消化に先立って、HCl中の変性行程があってもよい。この方法は、プローブの標的への侵入(entry)を可能とする材料の(部分)消化をもたらす。たとえば凍結材料といった非ホルマリン固定材料の場合、特異的脱マスクング手順は必要とされない。ハイブリダイゼーションに先立ち、サンプルを、トリエタノールアミン緩衝液での処理によ

50

ってアセチル化することができる。

【0060】

本発明はまた、対象者の試験細胞において、扁平上皮細胞癌および腺癌、ならびにその高悪性度の前駆病変を検出する方法における使用のための部品のキットを提供する。このようなキットは、たとえば頸部掻取りまたは肺ブラシといった、疑われる粘膜組織を掻取るためのブラシまたはへら、ならびに試験細胞を収集するための収集培地で満たされた容器などの、サンプルの採取手段および保存手段を適切に含んでよい。代わりに、頸部 - 膈洗浄によって頸部細胞を収集するために、洗浄シリンジ、使い捨ての女性用尿カテーテル、および洗浄液の入った容器から成るサンプリング装置が含まれる。

【0061】

本発明に従うキットは、表1および表2に列挙される遺伝子のmRNA発現の検出のためのプライマおよびプローブを有してよい。別の実施形態において、本発明に従うキットは、頸部掻取りまたは他の組織検体における、表1および表2の遺伝子によって発現されるたんぱく質のたんぱく質発現の検出のための抗体および試薬を含んでよい。

【0062】

本発明は、以下の非限定の例によって説明される。

実施例

1. 組織および細胞系において差次的に発現される遺伝子

表1および表2に列挙される遺伝子の差次的発現を確認するために、以下の遺伝子：ITGAV, SYCP2, DTX3L, SEMP1, DEK, ATP2C1, SLC25A36およびPIK3R4のmRNAの発現をリアルタイムRT-PCR分析によって測定した。この目的のために、RNAを、22の頸部扁平上皮細胞癌、8の頸部腺癌、15の高悪性度の頸部上皮内癌(CIN)病変および24の正常上皮コントロール(正常子宮頸膈部n=13および正常子宮頸部n=11)から抽出した。ITGAV, SYCP2, DTX3L, SEMP1, DEK, ATP2C1, PIK3R4およびSLC25A36は、正常子宮頸膈部と比較して、扁平上皮細胞癌において有意な過剰発現を示した(図1の例参照)。加えて、DTX3Lは、正常子宮頸部と比較して、腺癌において有意な過剰発現を示した(図1)。レーザキャプチャマイクロダイセクションによって異型細胞についてエンリッチした、15の高悪性度のCIN病変から単離したRNAの分析によって、症例の60%(9/15)でITGAVの、症例の40%(6/15)でATP2C1の、症例の80%(12/15)でDEKの、症例の73%(11/15)でSLC25A36の、および症例の67%(7/15)でPIK3R4の、発現の増大を実証した。

【0063】

別の遺伝子について、コントロール細胞(n=4)と比較したHPV不死化細胞(n=8)、および正常頸部上皮細胞(n=1)と比較した頸癌(n=8)の双方におけるAQP3の発現の低下を、リアルタイムRT-PCRによって確認した(図2)。

【0064】

マイクロアレイ分析によって検出された2倍を超える過剰発現に基づいて、3つの遺伝子のマーカパネル(すなわち、DTX3L、FLJ21291およびCCDC14またはITGAVの組み合わせ)によって、100%の頸部扁平上皮細胞癌および100%の頸部腺癌の検出が可能であった(図3)。

【0065】

加えて、ITGAV, DTX3L, DEK, ATP2C1, SLC25A36およびPIK3R4のmRNAの発現に関するリアルタイムRT-PCR分析を、20の肺扁平上皮細胞癌および20の正常肺サンプル(癌に隣接)で行った。ITGAV, DTX3L, ATP2C1, SLC25A36およびPIK3R4のmRNAの発現は、正常なコントロールサンプルと比較して、癌において有意に増大した。

RT-PCRに使用したプライマを表3に要約した。

【0066】

10

20

30

40

【表 3】

リアルタイムRT-PCRプライマシーケンス。

遺伝子	プライマ (5' - 3')	
DEK	F: AGAGAGGTTGACAATGCAAGTCT R: TCTGCCCTTTCCTTGTG	
SEMP1	F: GATGAGGATGGCTGTCATTG R: TACCATGCTGTGGCAACTAAA	
ITGAV	F: TTGTTGCTACTGGCTGTTTTG R: TCCCTTTCTTGTCTTCTTGAG	10
SYCP2	F: ACAGAAAACCTGAAGACTACCTTTGTTA R: TCATCAGCTCCATTCAAATTA	
ATP2C1	F: GGATGTTTCAGCAGCTTTCACAA R: TCTGTAGCGACTTAATAA TTTTCATCTTG	
SLC25A36	F: CCAGTGTCAACCGAGTAGTGTCT R: AGGAACGAGGCCCTTCTTTT	
PIK3R4	F: GACTGCTACAAAAACCCCATGTT R: CGGCACCATAACGTATCCATAA	
DTX3L	F: CAGTGAAAGGGCAGCTAAGG R: GCACAGGTTTTTCGTCAACA	
AQP3	F: CCCATCGTGTCCCCACTC R: GCCGATCATCAGCTGGTACA	20

F : フォワードプライマ ; R : リバースプライマ ; ITGAV プライマ配列は Rogojina et al (Rogojina et al., 2003年) から取出した。

【0067】

25の高悪性度のCIN病変および8の頸部扁平上皮細胞癌のPIK3R4およびDTX3Lの免疫組織化学分析によって、双方のたんぱくの発現の増大を確認した。頸部扁平上皮細胞癌の100% (PIK3R4) および85% (DTX3L) ならびに高悪性度のCIN病変の65% (PIK3R4) および41% (DTX3L) が、たんぱくの過剰発現を明らかにした。 30

【0068】

2の肺扁平上皮細胞癌のパイロット実験によっても、これらの腫瘍におけるPIK3R4たんぱく発現の増大を明らかにした。

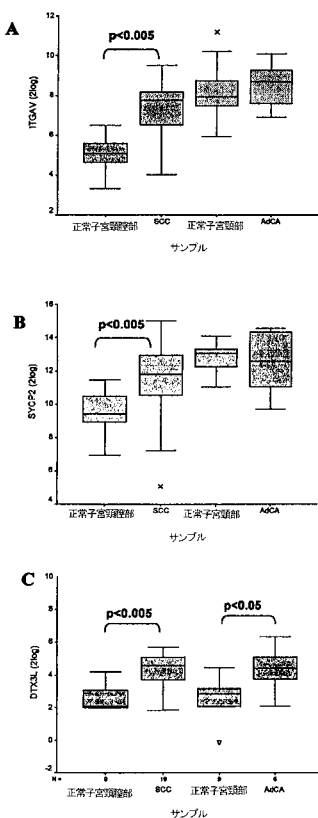
【0069】

2. 頸部搔取りのマーカ遺伝子分析

POBASCAMトライアルに参加している女性のネステイドケースコントロールデザインを用いて、追跡の18カ月内でCIN 2 (1の癌を含む) が診断された50人のhrHPV陽性症例の女性、対、18カ月の追跡期間内でCIN 1かそれよりも良好な100人のhrHPV陽性コントロールの女性の、頸部搔取りを研究した。これらの女性のベースライン時の頸部搔取りを、汎用収集培地に収集し、リアルタイムPCRによるDTX3LおよびPIK3R4のmRNAの発現分析にかけた。後者について、追跡の5年間に疾患の兆候のなかったhrHPV陰性の女性の頸部搔取りのプールを、標準の参照として役立てた。サンプルは、繰返し実験の平均比 [症例サンプルのDTX3LまたはPIK3R4遺伝子のmRNAコピー : ハウスキーピング遺伝子のmRNAコピー] / [標準参照サンプルのDTX3LまたはPIK3R4遺伝子のmRNAコピー : ハウスキーピング遺伝子のmRNAコピー] が 1.5である症例で、差次的発現が陽性であると記録した。何もなかったコントロールに対して、ハウスキーピング遺伝子に対するDTX3LおよびPIK3R4の発現比の増大が、21および28の症例でそれぞれ見られた。これらの遺伝子の1またはそれ以上について、総計36の症例が、比率の増大を明らかにした。 40

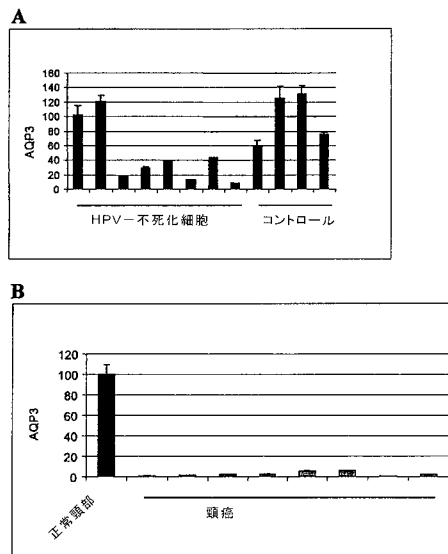
【 図 1 】

Figure 1



【 図 2 】

Figure 2



【 図 3 】

Figure 3

	FLJ21291	DTX3L	CDC4	PIK3R4	ATP2C1	SLC25A36	ITGAV
SCC2	3.2	2.5	0.9	1.6	1.3	1.6	1.9
SCC4	2.7	5.2	2.3	2.8	2.0	5.3	1.4
SCC12	2.4	2.9	1.5	2.3	2.5	1.3	2.9
SCC15	3.5	5.8	3.6	1.9	3.1	1.5	3.1
SCC27	1.6	2.4	1.8	2.0	2.3	2.0	2.4
SCC28	2.5	4.7	2.3	1.0	1.5	1.7	2.4
SCC32	3.7	3.3	6.4	3.8	3.9	1.4	2.8
SCC36	2.8	1.3	1.5	2.0	1.6	1.6	1.8
SCC38	2.5	7.4	3.6	2.2	3.7	5.8	2.2
SCC39	2.8	1.0	8.1	2.8	3.5	7.3	2.3
AdCA1	1.5	2.5	2.5	1.0	1.1	1.1	2.0
AdCA5	7.5	2.7	2.8	0.9	2.4	0.8	3.3
AdCA10	2.0	3.1	1.7	1.7	0.8	0.8	1.8
AdCA11	1.5	2.1	2.8	0.8	3.3	1.4	1.5
AdCA12	1.6	1.5	2.2	1.0	1.1	1.1	2.2
癌の%	73	87	67	47	60	27	67
SCCの%	80	90	80	70	70	40	70
AdCAの%	40	80	80	0	40	0	60

【 図 4 】

Figure 4

AK024944

```

1 tttaacaac aaatttaga ttatttcaag ttgotttat ttaaatata taacagtta
61 catctttctg ctgcattaat aagtttttga ttttaaat ctgatattc agcaactaaa
121 ggaatacttt tcttbatagc tctgttctgt tttaaacctc atagcagta tatgttttat
181 ttaaccctgc cagagctota gaagctgctg tagtggnat tcttaagtat gaanaaaat
241 ttggagacca atgcagctct ctgtagcaga atcggggctc ctaaatgat tacaacca
301 atagaaata aaatacaat catgatgat ttgtcactt gaagctatga tagaatat
361 taattcaaa atagattga gaagtaatt gttagctaca tagtagtga agtgaaggt
421 ggaagtcagc catagtgtc ttcttcagc agtactcta accagagat aggttttg
481 gaanaataga ttatatctt ggtttggat caacaggtt ttgttatg tttaacttt
541 gttgacttg cctpaacaa agtgcctgt tatctctct agtctatag accttgcctt
601 actaaagtg aagtttaac ttatgctca aaattctgt gttggcgt gattaagaa
661 aagaaggtg ttgatatta ttcttgatc ttggtgac ctgtactat acagactg
721 ttgpaactg taagcagc aaactgaaa agtgaactg taagtagt atactgttt
781 caattgaac tgcagcttc tcaagctac ttctgaaa aaattatga tagatgata
841 gctgcagaa aaatgcaat tctaaagtg ctgcataca caactacta ttgaaata
901 tgaatacca gaaggtttg tagagagtg gaatactg cctaaactt ctacagaaa
961 aaggaactt catgctggt tgcataat tttaagaaa actttaaca aagaattca
1021 tgaaggtac aaacaacat agttaactc ttgagctca atcaattgag tatagctac
1081 atcagaagt ttatgaggt tgaanaactt acttgaat acttaattg ggaactagc
1141 catctttctg tcaagctat ctgtattat tgtctagta actgattg tagatata
1201 taactgatga ttgaactaat gttgttgtt gttgtgagc gttgaactt gtttcaag
1261 gaaacataca ttgatgctc ctagtcttt ttatacaaa acttaaaaa atttgctga
1321 attgagctt gcaactttt aaagatata tgcctgac acttcagtag gcttaaaag
1381 ttgaattgc accaacttt tagaataca gctttact gtgcactct ctaaaag
1441 tcaatgaaa ctgtctctt agttctgtt atattgagc aaataagat gctctttt
1501 aaatttota catctatgt ttgttttg aaattctt attgctgt aagtttoca
1561 aagaaggtt ttactatga agagattt cttaagata gaggctagc catgatgta
1621 atacagtag gagaatgc tggatagtg gctaatta tcttttaa ctgatgta
1681 ttgattag caaaaactc aggtgaggt gctttgctt gaatgctt ctcaattg
1741 ctgtttct catctcaaa aggtcttc tggttttt ccttcaag gctttgct
1801 catgctaca tagcctgg atctctgga tgggtggg gagaagtg agtttctg
1861 tggctgccc aggtctctg caatgaaat cttcaaaa tgcctaaat tcaaggtg
1921 gaagctata ttgttgtt atcaactg caattctg ggcacaaa ttgactgt
1981 ttactttta ataactgaa gcaactaat attattttt ttgttaatt tcaactag
2041 gatattgag gtaagagag taagtttat ttctgitta ttgtttctg atttatag
2101 gtttttag aaggaata ttgttact aatggnat tctctagc tctgaggt
2161 atgctttt gctagata tttaaaaa attgcaagc tttaatat gctttgta
2221 gaatttacc attttaaa aaatttga attgatag tcaactaaa tttaaaag
2281 atcaattt aagttcaa aaataaaa aaataaaa aaataaaa aaataaaa
2341 aaaaaaaaa aaaaaaa

```

AK025135

```

1 cttttttt ttittttg tgaagtggt gttccctgt gttgcaaga ctggtttga
61 cctctgac taagagto ctctgtctt ggtgcaaa agtttggg taacaggt
121 ggtgacct gctagctca ctccagtt taacagaaa aataaacta ctgatctt
181 catctctc atttataat aacgtgac caactttag tagttttca gctctttact
241 aagctccc actcttgt ttcaactta aaattcttt caagatata ctctggac
301 aaaaaaag tgaataagc ctactatag gaatatga catgtaat ttattttta
361 aagcttct caagcagt taagtata atgcaatt atggttat coagttcca
421 gctctccc aaataag ttcaagat gctcttct ttccaag ataacatc
481 acacatgac aaattttt atcagat atagctaat attaatg tactactt
541 agtttccc cttcaaca gtttatac tgtgtgtg atagttca tattccatt
601 tttaactga gaaactgt gtaagagc atagcaac ttgcaaggt tcaacagt
661 aataagga atgctggg tagcaagc atagctgca ccaatgto tgcocag
721 agctgact ctcccata ggtactct catgagca cctgaggg atcccttat
781 tctgcttc tcaagaaat ggtctccc acagtatca aagaattt cccagaga
841 atctctg atgactta aaactaga atcttttt ttgcaag agttggaga
901 gcttaagca atgataat gtttttaa aaaaatgca ttataatt agttttgt

```

961 gattcattaa attcattact attagatta ttttttagc gttcatttt tagctaaatt
1021 ttttccaaag aagcaaaagt ttgtcttca caagcttgc gttatctgt gggagctgc
1081 acgtgttgg ttttccaaag ttttccaaag ttttccaaag ttttccaaag ttttccaaag
1141 ttttccaaag ggaagctgt attcattca ttttccaaag ttttccaaag ttttccaaag
1201 caaaaaaaa aaaaaaa

AL122079

1 atcaattgga ggaattcaga agagcaagc aattactga agtaaaaaat gaagagctg
71 taagaattg ggaattcaga aagatgaa acaaaaatt tagatgata ttaagaaca
121 aagtcacaac tacaattgga aataaaga atactgat tgaatgaca agataaaaaa
181 tgaattgga ggaattcaga tcaattgga aagatgaa acaaaaatt gaagatggt
241 aagaattgga cagaattggt ggaataca tgcctgacg tttgtctgag gttactgag
301 taagaattg aagcaagat ttaacagta ctagtgaaa gttttctboc gatbttggt
361 tggagctgga tggagctgga cttgagca aagctgaca alicattctt acaattctg
421 aaaaaoatc tcaattgga cagctctgc gtaoacatt catabagag tatcaata
481 agttagaac aaatlaact tttacatt cagcactgc tttacatt aaaaagag
541 aaacatgga gcaagcaaa caactgaaa agctctctgc ctccagagc ctccaaata
601 gtaacatgag ggaattgga gaaactctg caactgaaa taattctgc ctccaaaac
661 agatcttga tgaaggggt gaaactctg cttaataa gaaatgact aattgtgta
721 atcaaatca cattctcttt tgaagaaa ctccgaaa gaaatgaaa atttctgaa
781 gactatccc tccpcaaa ataaagca ctaaacaca gtaactgac acaattgga
841 tttgtctct tgaagaaa aataactg gtaacactg aatctctcc tttcaaaa
901 aagaagaga agatgcaat gaaaactt cagagatc tgaatgag gacaacagc
961 tcccaaga aataaaga gaaattgga agctctctgc tggcaaaa gagaacagc
1021 acaaacag ctagctgag ctagctgag ctgtlaga cagctcaaa gttgaagca
1081 atactctg tgaattggt gtttcaat ctgactgt ctgtctgag agactctt
1141 cgtttcaaa ctgactct ctgtactg aagctctg aatgtctc cgggcaatg
1201 atgcaaac agtactgc cagactgt taagctgt tttctgag aatgactc
1261 agagaana tcaactgag ctctttta aagaagca tttgtatg tgaattgta
1321 ttttcttca gtaaaatg gttctgag atgtctgt agtaataa tttgaagat
1381 aaaaatgta tttgtgag ctattgca tggagctg aaaaacaa gtaactaa
1441 gttcaaat gtaacaga gaaattggt gataactg aaalialgt aagttaagt
1501 tttttctg actgaact gaggcttt tttttctg gtaactgt gataaaggt
1561 aaggttga atgtttgt gtttctca gwaatttt gaaagaat ctctgtgtg
1621 aagttttt gttgaact gaggcttt tttttctg ttaataca tttttttta
1681 tgaatgag ttttttca actgtctg tggcaagc cagttttt gttgaact
1741 ataacatt attaaaatg aaaaatg gtaactca gttttaa acaattctg
1801 gttcaaaa atataatg acaactca gtaactca gttttaa acaattctg
1861 tttttctg tttttctc aatctatg ttaagctg ttaaaata gtaacagca
1921 aaaaatg tcaacagta acaactat gaaatatt tggctttt ttttaaaag
1981 aatgttat tttttctc aatctatg ttaagctg ttaaaata gtaacagca
2041 tgaactgt ctttttga agaatatt ctccagct gttactgag aatctctt
2101 atttttaa tttttctc tttttctg atgtctgt ctcaaaa gtttctgag
2161 ctgactca tttttctc tggagcag aactttaa tttttctg ctgaattg
2221 ttttctc aatctatg actgcaac tttctctc aatctatg actgcaac
2281 agaatatt ctttaagag actgcaac ctccagct ctctctgt atttttt
2341 tttttctg tttttctc tttttctg tttttctg tttttctg tttttctg
2401 tttttctc galactca gttttctg atagattt aatctatg tttttctg
2461 tttttctc aactttctc acaagctg atagactt taactatg tttttctg
2521 tttttctc aactttctc acaagctg atagactt taactatg tttttctg
2581 tttttctc aactttctc acaagctg atagactt taactatg tttttctg

NM.10155

1 gctgtctgc gctttcagc tctgtgag gctgtgag tttgagc gttgtgag
61 ctgtgtgag gctgtgag ctgtgtgag tctgtgtc agctgtgag gctgtgag
121 tctgtgtc cctgtgtc gctgtgtc agctgtgtc agctgtgtc agctgtgtc
181 gctgtgca gctgtgag cctgtgtc gctgtgag ctgtgtgag agctgtgag
241 ctgtgtgag agctgtgag cctgtgtc gctgtgag gctgtgag gctgtgag
301 tctgtgtc cctgtgtc gctgtgag agctgtgag cctgtgtc gctgtgag
361 tctgtgca gctgtgag cctgtgtc gctgtgag gctgtgag gctgtgag
421 gctgtgtc cctgtgtc gctgtgag gctgtgag gctgtgag gctgtgag

AL049229

1 tttttttt tttttttt tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt ggaatgcaat
61 gcaatgcaat tttttttt cactctgct cactctgct cactctgct cactctgct
121 gctcctcag tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt ggaatgcaat
181 tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt
241 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
301 ccaattgta tttttttt agtcttca acaatttca cttttttt cttttttt
361 gcaactgta tttttttt cctctctc gtttctg gttcactgt cctcagctt
421 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
481 aagatatt tttttttt tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt
541 tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt
601 tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt
661 cactgcaac tttttttt agttcact gtttctg gttcactgt cctcagctt
721 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
781 tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt
841 tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt
901 tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt
961 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
1021 tttttttt tttttttt agttcact gtttctg gttcactgt cctcagctt
1081 tttttttt cactctgct cactctgct cactctgct cactctgct
1141 cactctgct cactctgct cactctgct cactctgct cactctgct cactctgct
1201 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
1261 gctcctcag tttttttt tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt
1321 ctgtgtgag cactctgct cactctgct cactctgct cactctgct cactctgct
1381 tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt
1441 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
1501 aagcaagc gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt
1561 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
1621 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
1681 tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt

AK024639

1 caactgtt taaactct aagatgct actgttctt acatgctt gttgtgctg
61 ctgtgtgag gtttctg cactctgct cactctgct cactctgct cactctgct
121 taaactct aagatgct actgttctt acatgctt gttgtgctg cactctgct
181 caactgtt gtttctg cactctgct cactctgct cactctgct cactctgct
241 taaactct aagatgct actgttctt acatgctt gttgtgctg caactgtt
301 caactctc tgaagctgt tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt
361 tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt
421 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
481 atcgaact gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt
541 caactctc tgaagctgt tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt
601 caactctc tgaagctgt tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt
661 caactctc tgaagctgt tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt
721 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
781 tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt
841 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
901 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
961 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
1021 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
1081 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
1141 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
1201 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
1261 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg

481 agaatgag ccaattag tgggggtgc ccttccaga gcaataat tttgtctta
941 tttcaactc aagaaagt tgaatgat attgactc gattctacc aagtaaat
601 attctgct cactctgca cactctgca cactctgca cactctgca tttgttat
661 aagaactg ttaactggt atgcaaga ccogggaaa agogaatg tttgttga
721 atgttctg aaggtatc agcaagag actaaaga tttatagv gaatctgc
781 tttatgct gttatgca agctgtat cacttctt atttttga gtttaaaa
841 aaaaactg gataaaga ctgtctac atggaatc gatgaagv ctgtgaaa
901 agctcagt tttgtgga tttgttag tttgtccc caaaaact gttcagac
961 tatatctt cactctgca taaagaag actatgca agactgca aatcagca
1021 ttttttca actctatc tttgtctc agagaagv tttgtctc tttatctg
1081 tttcaact cactctgca gcaagctc aaaaacgc attatgag cactctgca
1141 agcaactg tttgtgga tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
1201 agcaactg tttgtgga tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
1261 atgttctg acaatgaa tttatgag gaaatttg tttatgag tatatgag
1321 acaactat actgtctc tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
1441 gcaactg tttgttga tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
1501 atactgct tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
1561 cttgttca tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
1621 atctctga gttgagct cactatct taataatt tttgttag tttgttag
1681 tttgttag cactctgca tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
1741 tttgttag cactctgca tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
1801 acaactca cactctg tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
1861 gtttctc actgtgag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
1921 gaaactat ctttttga actatgaa tttgttag tttgttag tttgttag
1981 atactgct tttatgaa tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
2041 tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
2101 tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
2161 tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
2221 acaactat actatgct tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
2281 tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
2341 gttatgag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
2401 atgtlial tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
2461 tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
2521 gttatgag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag
2581 tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag tttgttag

1321 attttaaga cttgttct aagttgat tttgtgac cttgtgac cttgtgac
1381 ctgtgaga gcaactggt atagaact tttgaagt tttgttat tttgttat
1441 gttgtgag gcaactggt tttgtgac tttgtgac tttgtgac tttgtgac
1501 cttgtgag cttgtgag gcaactggt tttgtgac tttgtgac tttgtgac
1561 tttcaact tttgtgag gcaactggt tttgtgac tttgtgac tttgtgac
1621 tttgtgag tttgtgag gcaactggt tttgtgac tttgtgac tttgtgac
1681 gttatgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag
1741 tttcaact tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgac
1801 tttatgag gtttctc tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgac
1861 actctgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgac
1921 gttatgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgac
1981 ctgtgaga tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgac
2041 tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgac
2101 tttcaact tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgac
2161 atgtlial tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgac
2221 gttatgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgac
2281 gttatgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgac
2341 gttatgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgac
2401 atactcag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgac
2461 atactcag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgac
2521 gttatgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgac
2581 tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgac

Y08991

1 cctgtgag gttgtgag atctgagc aggtgact gttgtgag gttgtgag
61 gttgtgag gttgtgag atctgagc aggtgact gttgtgag gttgtgag
121 tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt
181 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
241 caactctc tgaagctgt tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt
301 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
361 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
421 tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt
481 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
541 caactctc tgaagctgt tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt
601 caactctc tgaagctgt tttttttt gtttctg gttcactgt cctcagctt
661 ctgtgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag tttgtgag
721 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
781 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
841 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
901 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
961 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
1021 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
1081 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
1141 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
1201 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg
1261 gtttctg gttcactgt cctcagctt gtttctg gttcactgt gtttctg

4561 atataaact aagaagaga tgccttacc aggaagcgt accoagggc tggttcttg
4562 taactgtat gctatgat gactcaagc gactacgct gtagaggt agcaactgc
4563 ttgtgagct gtagcaat gctgcttc agcaagc cctctgcca ccccttttc
4741 caataagca gctgaggt gattgggt cttgnaag aagaagaaa aactaaag
4801 tnatcttgg attccctg cccagagc gctatgag tttcaact catatcaag
4861 gcaaaagc tgaanaat laagtgcc aatagatc gctttttg tttgtttt
4921 ttgtgttt ttgttttt tatctatg gactctgaa gactctgaa aataagat
4981 caataact ttgtttag tcaatgta tcttttaa accoaggt tggnaaag
5041 caagagac actgcaaaa atcaatag gttctgtg actcaatc cttatgag
5101 gctagagc agctaaat ctgagttg tcatctgg aaattgaa tgaatgaa
5161 tcaatttgg acataagc tatataaaa ctataaaa gctcaagc agttgagc
5221 agaaaaaa tacaatac agcaatcc aaagaggt tctctgtc tctctgtc
5281 ccttttgg tcccttcc agcttccc caagactca gactgggg tgcctctc
5341 cctggcaaa gctgctgct agattgct gctgcttcc acctctgac tttctctg
5401 tgaagtag tctctaac actttacc ctactgaca gaaagagca gaagagtg
5461 aaagttaa gctcaaac gctcaact gactatgca gaaagagca gaagagtg
5521 ttgtctct gctgctca atalagat tcaactgg acactgca tcaagggcc
5581 tttcaact atagagc tcaactgt gttatgag gaaatatt gggcggcc
5641 agctcttg tctctaca gactctat gttttttg tatgaaaa gtagaata
5701 tcaactcc tccactac ttggatcc ctacagag atcaagct taatgag
5761 caagtagc ctatgag ttggagc cctaaact tctgttgc ttaaaagc
5821 gttatgag tctggccc aagatgct cctcttcc tctctgaa tcaagagc
5881 ctgacctt gtagagcc cagatata cctctacc ccccaacc gtagtagc
5941 gtagtaaa acagagag aggggga agttagag agattgta actgttcc
6001 tctctgat actgtaat gctgctgt tgcctagca gttgtagc gtagagtg
6061 aggtctct cataact gctctgct cagtagtg cctgctct ccttggag
6121 ctcaatba gtagtaga gaaagagc ctatgagtg tctctgag cctcaatc
6181 tggnaaaa atggnaat cctcttcc ctctgaaa gcoagatc tggtagaa
6241 atcaatg tcaaatag atattgct acatctac tggtagta atcaatg
6301 caaacatt tccctctc acagatcc tcaatcaca caactctca atcaagc
6361 cctctgag gtagtagc cttatgag cttatgaa taaagctc agtagact
6421 acatttaa ataatata tttattaa taaatata taaagctc agtagact
6481 tcaactag atgactg tcaatcat atgataga ttagcagc tggcaact
6541 aggtatca ttgttag atataagc ctatgagc gttgtgag ctatgagc
6601 gtagtaga gttgtgtt tatgtaga tatgtaga gttgtgtt cctgactc
6661 aagaagca gtagcalt actgagag ttagagag aatcagca actctctc
6721 aaacagat tactctcc gctgggg ctgaagat acattaga cttatgag
6781 tttaccac tgaagagc tggnaaa tcaatctc aaactctc gattatga
6841 ttctgttg aaatagtc taattgct taattgct atctctcc atattaaa
6901 caactgca gctatttt ttttggta atattgta atattgta gtagagag
6961 gttgtt tcaagggc atttaaat caattg ctattgtt ttttggaa ataaat
7021 tcaatag tcaatitt taaagtgt atcagagc tttatgct taatgag
7081 atcaatba acttttgg tttctgag gttatttt ctctctcc ttttggaa
7141 ttcaaat ttgtgact ttgaaag ccttttct tatttggaa gtagaact
7201 gtagcact gtagaaag tggatgct actgcaag actagcaca tggtagag
7261 tcaatgca atttctgca ctgagcct tcaagggc tcaactgct acagact
7321 tctgagag gtagtagc caactctc caactctc caactctc caactctc
7381 gtagtaat tctgagca gtagcacc gttgtgag aaactgag agtagact
7441 gtagtagc cctctgag cttatgct caatctca actgttca atctctc
7501 cttgtgag actgagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
7561 ttgtgttg ttgtgttg ttgtgttg ttgtgttg ttgtgttg ttgtgttg
7621 agtagact tttagctc tttctgag tgaatgag tcaagagc tttctctc
7681 ctctctct actgagc atttctca gtagtagc gtagtagc gtagtagc
7741 caactctc tttagctc gtagtagc actgagc actgagc actgagc
7801 ttgttttt ttttttga ttatgaca gtagtagc taaatata acccttct
7861 ttgtgttg gtagtagc ttatctct ttatctct ttatctct ttatctct
7921 ttgtgttg gtagtagc gtagtagc ttatctct ttatctct ttatctct
7981 caactctc gtagtagc ttatctct ttatctct ttatctct gtagtagc
8041 atttgtag gtagtagc actgagc actgagc actgagc actgagc
8101 atttgtag gtagtagc actgagc actgagc actgagc actgagc
8161 ttatgagc actgagc actgagc actgagc actgagc actgagc
8221 cttctctc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
8281 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc

601 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
607 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
613 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
619 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
625 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
631 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
637 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
643 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
649 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
655 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
661 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
667 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
673 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
679 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
685 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
691 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
697 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
703 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
709 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
715 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
721 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
727 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
733 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
739 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
745 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
751 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
757 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
763 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
769 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
775 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
781 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
787 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
793 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
799 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
805 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
811 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
817 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
823 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
829 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc

601 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
607 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
613 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
619 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
625 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
631 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
637 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
643 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
649 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
655 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
661 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
667 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
673 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
679 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
685 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
691 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
697 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
703 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
709 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
715 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
721 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
727 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
733 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
739 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
745 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
751 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
757 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
763 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
769 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
775 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
781 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
787 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
793 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
799 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
805 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
811 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
817 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
823 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
829 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc

601 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
607 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
613 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
619 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
625 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
631 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
637 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
643 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
649 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
655 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
661 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
667 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
673 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
679 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
685 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
691 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
697 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
703 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
709 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
715 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
721 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
727 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
733 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
739 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
745 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
751 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
757 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
763 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
769 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
775 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
781 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
787 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
793 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
799 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
805 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
811 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
817 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
823 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
829 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc

8341 ttgacaata gcaagaaa aatatggt tacatttt ttgtgttg ctggagta
8401 atcccaaaa caataaga ttggagtg gaaatggt actgtatg aagatgat
8461 atattata tcaactgt actatgat tgccttca gtagcacc agacttca
8521 aaaaaaaa gatacaaca tagatctt gttggcct taagctaa atacttga
8581 caagtggt atggccac taagtggt gaattctt atacttca agtcttca
8641 gtagtagc tttctctc taatgtag ttttggta acttctcc tttcttca
8701 atccagtg tttatata aagatcaaa tatcttag ttgtatca atttctt
8761 alacygga aagatgct gtagttag acatgatc tagtcttt gcaatgct
8821 atagaagt actgagct actatgat tcaactgt gaaactat cttctgag
8881 ttgtctga aactgttc ccaaatgt ctaatalc atagatgt tctctgt
8941 attaactt tctctcac acatatta gaaactat gaaactat gtagtagc
9001 gaaagaaa gtagtagc actatgat tcaactgt gaaactat cttctgag
9061 tggctctt gtagtgtt tttctctt atctctgt atttctca aaagagac gtttctt
9121 taataact taactaga atgttga aagatgag ctgatgat agacttca
9181 gttctagc agcaactc caagatgt tgaagagc actatgat tttctgag
9241 ctctctct caataaga ttgttagc tctctctt ctgatgtc caagatca
9301 agtctatc caactaga aactcctt tttctctc aaatgct tatagat
9361 tctgttcc caataca caagtagc agatagat tctctctt ctgatgat
9421 gtagtaga gtttttca agttagat tatatgaa atatttag tttttaa
9481 atactaga ctgttact attttgt gtagtagc attttagt agttagaa
9541 agtagtag aactgtag tcaaacgt tctctctt ctcttctg acttagta
9601 ctacagct ttttttag ttataaaa gttgtgtc gtagtagc aaactgt
9661 taactgta agaaactc taataact tatagact tatagtag gaaactca gtagtagc
9721 atgtgtga ttagctga tcaagatc ttagtagc tatagtag aaactctc
9781 actatgta taactgag attctgag ttgttagc ttgttagc aaactctc
9841 aagatgga atttgagc ttatatac tttatctc caagatgt tttctgag
9901 ttgtgaaa ctgtatca gaaactat gaaactat atactata aaactctc
9961 atgaaact agttagtg gtttagct ctatagat tactatgc ttttttaa
10021 actagatc attaactc ttatagc tttctgag gaaactca atattctt
10081 tttatctt aaaaaaaa aaaaaa

NM_002101

1 gtagtagc cctggccc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
61 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
121 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
181 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
241 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
301 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
361 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
421 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
481 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
541 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
601 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
661 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
721 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
781 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
841 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
901 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
961 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
1021 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc

NM_004467

1 aattacaat tcaatgca gtagtagc ctagtagc ctagtagc gtagtagc
61 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
121 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
181 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
241 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
301 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
361 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
421 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
481 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
541 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc

1561 ctagtagc ctagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
1621 ctagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
1681 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
1741 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
1801 ctagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
1861 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
1921 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
1981 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2041 ctagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2101 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2161 ctagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2221 ctagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2281 ctagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2341 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2401 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2461 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2521 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2581 ctagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2641 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2701 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2761 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2821 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2881 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
2941 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3001 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3061 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3121 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3181 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3241 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3301 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3361 ctagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3421 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3481 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3541 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3601 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3661 ctagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3721 ctagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3781 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3841 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3901 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
3961 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4021 ctagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4081 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4141 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4201 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4261 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4321 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4381 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4441 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4501 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4561 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4621 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4681 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4741 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4801 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4861 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
4921 aaaaaa

NM_002546

1 ttttttcc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
61 gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc
121 ctagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc gtagtagc

181 agaaaatga ctgatacaag gaagagoga tttctctgt cogggagct atataaag
 241 tggatgagc agggctgag gaggcagc gggagcctg cocagocgc gctcccaag
 391 cctggaggt tccggccgc acaatcaaa actctgtgc ctggagcct gctctgag
 361 acctctcat taagtggcc accagaaa gcttctcc aagtacct catatgag
 421 agaaaacct tctctgctg ttgttgaca atgtccctc tggcaactc ctaaaacac
 481 actgtagc agggtagc agctctgag cctctctgc tggcaactc taagacaaa
 541 gctgcaac cagtagagc tctctactc ggcagccct gctgagagc ctgagtaag
 601 tcaagcaga tggcaactc acccaaac ggtgtgaga atgcaagaa ggggctacc
 661 ttgagtag aggaagat acaatgaga gctctctgc actctctgc gctctgag
 721 ctggagccoc ttctgagc acagttgca aaagtctcc agtggctc tctcaagt
 781 agagctctc taagcacc tggaaaac acaaatgct caggtctctt gctctctgc
 841 tcaatcaga aggaagat acaatgaga gctctctgc actctctgc gctctgag
 901 aaaaatggt atagatgt acctgtgc agggagat cctcagtt gctgttctc
 961 caaattac gctcaactg cttagtgt ttgtagaca ttctgtgct accaagtaa
 1021 agcagagc tggtagagc ataaagcc agcaactc acagagagc acttccagc
 1081 tctgtagc agggtagc caaaagca acatctgc actctctgc gctctgag
 1141 atattgact ctgtaaac aggtgagc gcaactgc acatgtaac ctaactctg
 1201 agcagctg tggctgag gaaactgc tggaaaag agtgggaca gaagactg
 1261 aaaaaaac aagagtag aacactgc accactgc agctctgc gctctgag
 1321 gaataaaa ttggacaca gaaactgc aggtcact gcaagcaca aaacataa
 1381 agcagctc atgtcaaa actgactc agatcaaa gaagcactc agtctctc
 1441 acagctcc atgtcaaa tggtagaga agtctctc agatcaaa gttcaaacg
 1501 tcaactgc aaaaagag gcttaaac tggaaagc actgagctc tttctcaaa
 1561 atgtggag tcaactgc agaaagag tttctgagc actgagctc tcaagtaga
 1621 tctctctc taactgag taatttgc acagagctc aaaaagact atgtgtgag
 1681 gaagacta actctctc caataaac caaattgc actcaactc agatgtgag
 1741 tggtagta tctactat tttctctc tctctgagc agtaactca ctgaaata
 1801 aaaaaaac aagactgc atgtctctc caaactgc agatcaaa actcaaacg
 1861 ctggatgt taactgag tagagctt tatgaaag caatctct tctgtaaaa
 1921 gtaactaa tctgtaac actataag tatgtctt tatctctc cagataag
 1981 atctctat atlatoca taataaaa aggtagct taactgta agaaata
 2041 tctctctc atgtgaga atgaaagc aaatatac tttaaagag aggttgcg
 2101 catcttca atagtagc atcaatlll ctgtggag tattctaa atttctg
 2161 taagtagt atactctc taataaaa gaaactgc gaaactgc taagtgtg
 2221 aaaaatga atagtagc atgtctctc taactgag agtcaaac gttgtaga
 2281 ttaaaagat ttaattgt tataacta taactgag taanaagt tcaactat
 2341 ttttaaaa aaaa

NM_003617

1 atgcccagc agtgcctga gaaagagc gattctctc tcaactgag gcccacag
 61 tgcctctc cagctcagc tttctctca gctctgag tgcctgagc agcaaacg
 121 agtggaaa gattat atactcag gaaagaga cctcaaacg agttctgag
 181 ttttaaac ctgctctc gtttagag tttctctc agggagagc ctgagccac
 241 tggcaaatg tgaagagc ttgagctt gcccocaa tgcctgaa agcaagga
 301 gtttaagc actgtgaga tttctctc gaagagagc caactgagc actgtctc
 361 tctcaact gaaactgc atgaaagc agcagcagc aaactgagc ttgagagc
 421 ctgagctg atgtatcc tgcacaaa gctgagac aactgagc ttgagctt
 481 caaagctc ctgagctc atctgaca gaaactgc gactgagc ttgctgtg
 541 gtttaaac agtcaact cctgagca gctgagc agaaagc aaatttga
 601 agactctc caaagagc cctcaaaa gtttaaac gaaactgc caaagagc
 661 caaagagc aactgagc aactctc gaaactgc gaaactgc agaaagc
 721 cctgagctc atgagagc atctctc gaaactgc gaaactgc aaatttga
 781 gtaactag tagtaact gaaactgc gaaactgc ttgagctc tttctctc
 841 atactctc atctcaact atctcaact tttctcaaa gctgagc taagtgc
 901 caaagagc aaaaagc aggtctgc gaaactgc gaaactgc gaaactgc
 961 ctactctc gaaagagc cttctctc caactcag tttctctc gttattat
 1021 agaatctc cagctcag tcaagcaca tgaactca agaaactc tgaactca
 1081 aaaaactc aagactgc tctgagca gaaactgc gtttagagc agatgagc
 1141 cttaactc cttaaac ataaagc tgaactca ttttaaac gaaactgc
 1201 gaaactc gtttagagc tttctcaaa gaaactgc tcaatlll tctgagct
 1261 gtaataaa gtttagagc tttctcaaa gaaactgc taactat taagcaca
 1321 gtttagagc atagtagc tttctctc gaaactgc ttttagagc gtttagagc
 1381 taagtagc aactgagc atattctc taaactca caactgag caactca

NM_001622

1 tcaactctc agcagagc ctggttctc cogaagct caaacactc gaaagcgc
 61 caggtctc ctggagagc atgagctc gctctgagc tctctctc tctctctc
 121 agtggagc actgagagc caatgaga ctgtctgc atagcaac gaaactgc
 181 ctgagagc agtctgagc atgtgagc atgtgagc caactcaaa aaactctc
 241 tggtagaca aaacactc cagagact gatagaaa agtgtgagc tcaagcagc
 301 tcaagagc ttttagagc tgaatgagc actgagaaa caactgagc ttgagagc
 361 caaacctc ttgagagc caggtgagc caggtgagc atgtgagc tcaagagc
 421 ttttagagc atgtgagc actgagagc aagtctgc ttttagagc caactgagc
 481 tcaagagc actgagagc gaaactgc aagtctgc actgagagc caactgagc
 541 caggtgagc caaacctc gaaactgc gaaactgc caactgagc tcaagagc
 601 caaacctc gaaactgc caactgagc gaaactgc gaaactgc tcaagagc
 661 caaacctc actgagagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc
 721 caaacctc caactgagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc
 781 caaacctc caactgagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc
 841 caaacctc caactgagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc
 901 caaacctc caactgagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc
 961 caaacctc caactgagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc
 1021 caaacctc caactgagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc
 1081 caaacctc caactgagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc
 1141 caaacctc caactgagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc
 1201 caaacctc caactgagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc
 1261 caaacctc caactgagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc
 1321 caaacctc caactgagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc
 1381 caaacctc caactgagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc
 1441 caaacctc caactgagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc
 1501 caaacctc caactgagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc
 1561 caaacctc caactgagc gtttagagc gtttagagc actgagagc caactgagc

NM_006851

1 agtggagc taactgagc tctgtctc taaagtagc agtggagc gttgagag
 61 ctggtgagc agcaactgc caatcaact ctgagagc agcggctgc tggctgag
 121 cctcaaacg ctaagagc caaacactc ggtgagc ctgtagaca tagactgag
 181 gttctctc gctcaact atcaaac agaaactc ttgtagaca tcaagagc
 241 agttctc aagagctc ttagacaca taacactc ctgagagc tgaacacac
 301 agcagtag atctatac tttctgca ccaagcaca ccaactgc caaagagc
 361 gcccacact tgaagctc caactcagc actgagagc caaacctc agtgcagc
 421 aactctc aagagctc agcaactc agcaactc gttctctc tttctgagc
 481 tctctctc caaactgc atgagagc caactgagc gactcaaa gctctgagc
 541 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 601 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 661 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 721 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 781 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 841 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 901 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 961 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 1021 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 1081 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 1141 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 1201 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 1261 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 1321 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 1381 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 1441 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 1501 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc
 1561 caaacctc tggctcagc actgagctc gtttggca gaaactgc aagtctgagc

1441 agattctc tttctctc tctctgag cccctcag cttgagagc tcaaacact
 1501 ctgtttta tcaaacact agatcaaa actgagagc atttctgag
 1561 ctgagagc gttgagagc tttctctc aaatctta gttctctc gttgtaaaa
 1621 ttgttaact tcaaacaca atactgaaa atgaaactc tttctgagc gttgtaaaa
 1681 ccaactaaa tttctctc atactgagc atactgagc atactgagc gttgtaaaa
 1741 gtaactgc ctatgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1801 tttctctc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1861 gttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1921 actctgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1981 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2041 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2101 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2161 gttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2221 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2281 gttctctc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2341 tcaactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2401 gttctgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2461 gttctgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2521 gttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2581 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2641 gttctgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2701 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2761 gttctgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2821 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2881 gttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2941 tttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3001 gttctgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3061 gttctgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3121 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3181 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3241 aaaaagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3301 aaaaactc tgaactgc tgaactgc tgaactgc tgaactgc tgaactgc
 3361 agtctgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3421 tgaagagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3481 gttctgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3541 tttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3601 gttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3661 gaaactgc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3721 tttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3781 tttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3841 gttctgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3901 gttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3961 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4021 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4081 tttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4141 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4201 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4261 aaaaactc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4321 caaacctc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4381 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4441 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4501 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4561 gttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4621 tttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4681 tttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4741 gttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4801 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4861 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4921 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 4981 caaacctc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 5041 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 5101 gttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 5161 aaaaactc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc

1141 tttttagc gttgagagc gttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1201 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1261 gttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1321 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1381 gttgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1441 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1501 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1561 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1621 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1681 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1741 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1801 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1861 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1921 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1981 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2041 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2101 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2161 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2221 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2281 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2341 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2401 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2461 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2521 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2581 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2641 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2701 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2761 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2821 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2881 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 2941 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3001 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3061 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3121 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3181 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3241 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3301 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3361 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3421 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3481 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3541 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3601 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3661 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3721 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3781 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3841 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 3901 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc

M9718

1 cttgagctc taaagagc gaaactgc gttgagagc atactgagc atactgagc
 61 ctgagagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 121 gttctctc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 181 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 241 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 301 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 361 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 421 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 481 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 541 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 601 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 661 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 721 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 781 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 841 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 901 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 961 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1021 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1081 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1141 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1201 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1261 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1321 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1381 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1441 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1501 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc
 1561 atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc atactgagc

15961 agatagagaa tgaactattg gctacttcaa tggatgaaac ttctgtgggg gctogaaact
16021 acatggccca gpyataaaa atgattgat cctaaatagg tgcctccaaa agpataaaa
16081 gtaataagg tggagctcc agccaaaag taattaaaac agtttataa tgaatgaaa
16141 atggagaaa atgagactaa taaggactg taactagctg agtagagaaa gctatgactg
16201 taagagaaa atgagactaa taaggactg taactagctg agtagagaaa gctatgactg
16261 aggtgtttg gctctccat acagtttt aagrtgtat gataaagtg aatagaaaco
16321 acctgactg agpctacaaa atgaanaag taanaataaa tgcctagaaa gctgttttg
16381 atactattg atgaanaag atctttttg tgaataatg catctgggt cctgagata
16441 agagagaaa gpyactaaa taactgacg ctgaagatg

1201 agatagaaa gataataaa ataaatatt cctatgtago aacagtgtt agatgactt
1261 tctctgtag taataaact tgaatattg ttaagtgtc cttaagpca agtattgct
1321 taactataa atgagactaa taactgact gataactaa agpctataa acctgttat
1381 taaagtatt accttctg gctatgtago gaatcaaac cagttataa accaacaag
1441 taacttttg atagatctt taactttcc atagtagaaa cgtagaagag tgtttttca
1501 ctataaatt taataaaaa ctttaataa tgaataaaa ataaataaa aaaaaaaa
1561 tgtgaccag taanaaaaa aaaaaaaa aaaaaaaa aaaaaaaa aaaaaaaa
1621 aa

NM_006546

AL197989

1 attgagacc atgtgtcaag gctgcaate cctgclgct etctgtggg cooaatgct
61 gcaagctgg actgctgtt tctctctg cctggggc ctgctccc ggcctgtct
121 gcaagctgg actgctgtt tctctctg cctggggc ctgctccc ggcctgtct
181 gcaagctgg actgctgtt tctctctg cctggggc ctgctccc ggcctgtct
241 gcaagctgg actgctgtt tctctctg cctggggc ctgctccc ggcctgtct
301 atctgggta aagcactgc atgctctg atgtgtggg cctctctca caaagactc
361 tggagagaa atctgaaa tggagagaa atgagagaa atgagagaa atgagagaa
421 atgagagaa atctgaaa tggagagaa atgagagaa atgagagaa atgagagaa
481 atctgcttc gacttcttc tctctctt tctctctt tgaatgag tctgctctg
541 tcaagagat agatgcaat agtgnatc agctctctg cagctctca ctctctgt
601 caagpatic tctgctca gctctctg tagtggat taagagca caaacagc
661 caaacatc tttgtatt ttgataaa cagtttca ccatgacg cagatgct
721 tctctctc gctctctg tctctctg tctctctc aagctctg cttaaaagc
781 atgagact atgctctg acttctctg ctgagaaa gcaaaagc cttaaaagc
841 gaaagagt tttccaaa caatttca aatttca gcaaaa ccttagct
901 tggagacc agctctcc cctgctct cctgctct agctgtct cctctctg
961 tggagacc agctctcc cctgctct cctgctct agctgtct cctctctg
1021 atgagagat tttccaaa caatttca aatttca gcaaaa ccttagct
1081 gaaagagt tttccaaa caatttca aatttca gcaaaa ccttagct
1141 gaaagagt tttccaaa caatttca aatttca gcaaaa ccttagct
1201 atgagagat tttccaaa caatttca aatttca gcaaaa ccttagct
1261 atgagagat tttccaaa caatttca aatttca gcaaaa ccttagct
1321 atgagagat tttccaaa caatttca aatttca gcaaaa ccttagct
1381 atgagagat tttccaaa caatttca aatttca gcaaaa ccttagct
1441 atgagagat tttccaaa caatttca aatttca gcaaaa ccttagct
1501 atgagagat tttccaaa caatttca aatttca gcaaaa ccttagct
1561 atgagagat tttccaaa caatttca aatttca gcaaaa ccttagct
1621 atgagagat tttccaaa caatttca aatttca gcaaaa ccttagct

1 attgagacc ggcgcaggg ggcgcaggg gaaacgtgac acacaagcc cctggaggg
61 gtttggacc gaaggaaga agctggccc tctgtctg ctccctgccc gctggagga
121 ctctctctg atctctctg atctctctg atctctctg atctctctg gctctctg
181 cctctctg atctctctg atctctctg atctctctg atctctctg gctctctg
241 gctctctg atctctctg atctctctg atctctctg atctctctg gctctctg
301 gctctctg atctctctg atctctctg atctctctg atctctctg gctctctg
361 caagagagc gtaagagagc gtaagagagc gtaagagagc gtaagagagc gctctctg
421 caagagagc gtaagagagc gtaagagagc gtaagagagc gtaagagagc gctctctg
481 gtaagagagc gtaagagagc gtaagagagc gtaagagagc gtaagagagc gctctctg
541 gtaagagagc gtaagagagc gtaagagagc gtaagagagc gtaagagagc gctctctg
601 accagactc gtagtggagc tctgtgagc atctgtctc cagtatgta cagtatgta
661 ctgtgagaa gtagaacag agatggagc gtagctggt atctgactc attcaaacg
721 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
781 gaaagtcc tacatccc atagagagc atctgagat cctgagatc cctgagatc
841 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
901 caagagagc caagtagagc tctctctg gctctctg cctccactc atgtggagc
961 cttattgagc caagtagagc tctctctg gctctctg cctccactc atgtggagc
1021 agctgtctc agtagagc caagtagagc atctgagat cctgagatc gctctctg
1081 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
1141 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
1201 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
1261 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
1321 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
1381 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
1441 cctgtctc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag
1501 cctgtctc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag
1561 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
1621 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
1741 atctgagc caagtagagc tctctctg gctctctg cctccactc atgtggagc
1801 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
1861 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
1921 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
1981 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2041 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2101 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2161 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2221 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2281 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2341 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2401 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2461 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2521 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2581 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2641 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2701 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2761 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2821 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2881 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
2941 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
3001 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
3061 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc
3121 gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc gtagaacag agatggagc

NM_014210

1 tctgtttg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
61 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
121 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
181 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
241 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
301 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
361 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
421 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
481 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
541 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
601 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
661 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
721 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
781 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
841 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
901 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
961 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
1021 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
1081 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
1141 atctgtctg ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa

6961 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7021 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7081 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7141 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7201 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7261 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7321 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7381 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7441 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7501 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7561 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7621 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7681 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7741 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7801 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7861 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7921 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
7981 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
8041 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
8101 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
8161 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
8221 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
8281 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
8341 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
8401 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
8461 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
8521 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
8581 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
8641 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
8701 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
8761 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa

NM_000483

1 gttgtgtg ttagagaaa gttgtgtc caactata acctctctg tctctctg
61 gttgtgtg ttagagaaa gttgtgtc caactata acctctctg tctctctg
121 gttgtgtg ttagagaaa gttgtgtc caactata acctctctg tctctctg
181 gttgtgtg ttagagaaa gttgtgtc caactata acctctctg tctctctg
241 gttgtgtg ttagagaaa gttgtgtc caactata acctctctg tctctctg
301 gttgtgtg ttagagaaa gttgtgtc caactata acctctctg tctctctg
361 gttgtgtg ttagagaaa gttgtgtc caactata acctctctg tctctctg
421 gttgtgtg ttagagaaa gttgtgtc caactata acctctctg tctctctg
481 gttgtgtg ttagagaaa gttgtgtc caactata acctctctg tctctctg
541 gttgtgtg ttagagaaa gttgtgtc caactata acctctctg tctctctg
601 gttgtgtg ttagagaaa gttgtgtc caactata acctctctg tctctctg
661 gttgtgtg ttagagaaa gttgtgtc caactata acctctctg tctctctg
721 gttgtgtg ttagagaaa gttgtgtc caactata acctctctg tctctctg

NM_026227

1 aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg
61 aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg
121 aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg
181 aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg
241 aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg
301 aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg
361 aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg
421 aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg
481 aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg
541 aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg
601 aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg
661 aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg
721 aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg aaaaactg

3181 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
3241 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
3301 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
3361 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
3421 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
3481 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
3541 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
3601 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
3661 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
3721 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
3781 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
3841 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
3901 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
3961 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4021 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4081 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4141 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4201 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4261 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4321 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4381 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4441 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4501 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4561 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4621 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4681 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4741 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4801 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4861 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4921 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
4981 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5041 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5101 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5161 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5221 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5281 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5341 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5401 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5461 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5521 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5581 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5641 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5701 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5761 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5821 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5881 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
5941 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6001 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6061 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6121 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6181 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6241 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6301 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6361 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6421 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6481 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6541 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6601 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6661 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6721 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6781 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6841 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa
6901 ttagagaaa aagaaatg gtaacttg gttgtttt aaaaatgaa

2221 ataaattat acttaagtlc lttttaaaaa aaaaaaaa

NM_001540

1 etcaaacacc gctgtctaaa antacocag tgagagaga taaagocga cccagococa
61 gggcccgcg cttttctgag cagcagctca gggcagtc agocagcag cccagococa
121 gggcccgcg cttttctgag cagcagctca gggcagtc agocagcag cccagococa
181 atagccccc ctttcagag cctctctgg gcccgcgt cggcagagc tggctcagc
241 ggttagcgg cagcagctg cagcagctg gcccgcgt ccccccgcg cccagococa
301 gggcccgcg cttttctgag cagcagctca gggcagtc agocagcag cccagococa
361 tctggcgat gggcagct gggcagct gggcagct cctggatgc aacacattg
421 cccagagca gctcagcag aagacagag atgctgtgt ggaatcacc gcaagcagc
481 gggcagctg gggcagct gggcagct cccgcgct cccagagaa taccagcagc
541 ccccccgcg cttttctgag cagcagctca gggcagtc agocagcag cccagococa
601 tggagcccc cagcagcag atcagcag atcagcag atcagcag cagcagcag
661 tggagcccc gggcagct gggcagct gggcagct atcagcag atcagcagc
721 gggcagct gggcagct gggcagct gggcagct gggcagct gggcagct
781 acctgtgt tcttttga cttttatt ctgtttt caataaagt taaagcagc
841 cactgtaaa aaaaaaaa aaaa

NM_005232

1 gcccgcgcg gcccgcgcg gctctctag tccctttaa cctggcgtg cctatccggc
61 cactgtcaa gttcccgcg cggatctag gggcagct gcccctgg gtaagcgtg
121 gttctgctg tctggcgcg gctcccgcg gggcagcag ccaagaagt tactctgag
181 gcccagcag gggcagcag gggcagcag ggtgtctag atcccocaa agatggcgtg
241 agtcaagc accagatct gactgtgca cctctcaa tgcaccca ctgcccactg
301 caagagcga gggcagcag cactgctg gcccgcgt ggtctacc gggcagcag
361 gctctcggg tccagctg gctggatc cctctcgg gctcagag actccctgg
421 gggcagcag cctggcgcg caagagcag tcaaacct ctctagca ggttcagc
481 gatgtctg tctagctg agcgcctg tccagcag tcaaacct ggtctcagc
541 cagcagcag cctggcgcg cctggcgcg gctcagag tcaaacct ggtctcagc
601 tctggcgcg cctggcgcg cctggcgcg tcaaacct tcaaacct ggtctcagc
661 gttgcctg gttctgctg gttctgctg cactgctg ctgagcct gactgctg
721 gctcaact cagcagct cctggcgcg gctggcgtg tggagcagc gggcagcag
781 tggcagcag gggcagcag cccagcagc cctggcgcg cccagcagc
841 gatgtctg gttctgctg tggagcagc tggagcagc cctggcgcg gggcagcag
901 gggcagcag gggcagcag tggcagcag cctggcgcg cccagcagc
961 cctggcgcg tggcagcag cctggcgcg cctggcgcg cctggcgcg
1021 acctgtgag cggcagcag cagcagcag gggcagcag cccagcagc
1081 ccccccgcg ccccgcgcg cctggcgcg tctggcgcg ggtctcagc cctggcgcg
1141 tggcagcag cctggcgcg gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
1201 cactgtca gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
1261 tctggcgcg gggcagcag gggcagcag cctggcgcg atctcagc cctggcgcg
1321 tctggcgcg gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
1381 gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
1441 tctggcgcg gggcagcag gggcagcag cctggcgcg gggcagcag
1501 ccccccgcg ccccgcgcg cctggcgcg cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
1561 gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
1621 cactgtca gggcagcag gggcagcag cctggcgcg ggtctcagc cctggcgcg
1681 gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
1741 acctgtgag cggcagcag cagcagcag tggcagcag tggcagcag
1801 gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
1861 cactgtca gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
1921 cctggcgcg gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
1981 gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
2041 cctggcgcg gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
2101 gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
2161 gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
2221 cctggcgcg gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
2281 gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
2341 gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
2401 gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
2461 tggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc

2701 tgaattaaa lttttaaac agatatccc tctgtccc taattttg taaattttc
2761 ttttttgg tggatctg cctgtcgc cagcagcag taccagctg tctccagcag
2821 tcaactaac cctggcgcg tggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg
2881 tggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
2941 gttcagcag tggcagcag tggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
3001 gttcagcag tggcagcag tggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
3061 acctgtgag cctggcgcg gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
3121 cctgtgtt tctcttgg gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
3181 taaagcag atatacag gttctcag cctggcgcg ggtctcagc cctggcgcg
3241 gttcagcag gttcagcag gttcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
3301 cctgtctg agagaaaa cctggcgcg cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
3361 tctcagcag gttcagcag gttcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
3421 gttcagcag gttcagcag gttcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
3481 aaacacac cctgtcgc gttcagcag gttcagcag cctggcgcg ggtctcagc
3541 cctggcgcg gttcagcag gttcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
3601 gttcagcag gttcagcag gttcagcag cctggcgcg cctggcgcg ggtctcagc
3661 agatatcaa cctgtctg tctgtttg ttttga

AL187556

1 cccagcagc gggcagcag gctgtctg gggcagcag cactgagc agcagcagc
61 cctggcgcg acctcttc agcagcag ggaagcagc aagtgagcag acccagcag
121 cctggcgcg ccaactag cctgtctg cctggcgcg ccaactag cctggcgcg
181 gggcagcag gggcagcag tcaagcagc agcagcagc acctcagc cctggcgcg
241 atcagcag cctgtctg cctgtctg agcagcag ccaactag cctggcgcg
301 cactcagc cctgtctg cctgtctg cctgtctg cctgtctg cctgtctg
361 cactcagc atcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg
421 cctggcgcg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
481 agcagcag cctgtctg cctgtctg gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
541 tggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
601 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
661 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
721 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
781 caactcag cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
841 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
901 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
961 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1021 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1081 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1141 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1201 cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1261 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1321 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1381 cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1441 cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1501 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1561 cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1621 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1681 cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1741 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1801 cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1861 cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1921 cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1981 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2041 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2101 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2161 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2221 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2281 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2341 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2401 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2461 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2521 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2581 tccactcag cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg

2521 tttggcagc tggcagcag ggtcagcag tttggcagc agcctctg gggcagcag
2581 atcagcagc tttcagcag cctgtcagc ggtcagcag tcccccgcg tggcagcag
2641 cctggcgcg tttcagcag cctgtcagc ggtcagcag ccaagcagc ccccccgcg
2701 cactcagc agcctcagc cactcagc cactcagc cactcagc ccaagcagc
2761 acactcagc cactcagc cactcagc cactcagc cactcagc ccaagcagc
2821 gggcagcag cctgtcagc ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2881 gggcagcag cctgtcagc ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2941 gggcagcag cctgtcagc ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3001 gggcagcag cctgtcagc ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3061 gggcagcag cctgtcagc ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3121 gggcagcag cctgtcagc ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3181 gggcagcag cctgtcagc ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3241 gggcagcag cctgtcagc ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3301 atctcagc cctcagcag cctcagcag gggcagcag ccaagcagc ggtcagcag
3361 gaaacaa

NM_004063

1 agggagctt cccggggag atactcagc cgtcagcag gttcagcag ctagcagc
61 gaaagagct ttaacacc atttctgag ttaacagag gttttagc aaagaaact
121 atactcagc agccatct cctcctcag tctctctc tctctctc gggcagcag
181 tctggcagc agggagct tggcagcag ctagcagc ctagcagc gtagcttc tattttaa
241 gggcagcag cagcagcag tattctcag ttaagcag cctcctcag ttagctctt
301 gaaactcag gggcagcag caacatct gttcagcag agggagct tctgtctac
361 aagagcct tggcagcag aacagcct actcagcag cctcagcag ggtcagcag
421 gaaactcag tttatgag ggtcagcag cctcagcag cctcagcag gaaactcag
481 gaaactcag ggtcagcag cctcagcag tggcagcag cctcagcag gaaactcag
541 ccaagcagc cctcagcag tggcagcag ccaagcagc ggtcagcag cctcagcag
601 gggcagcag atactcag tttcagcag cctcagcag cctcagcag gaaactcag
661 gaaactcag acaagcagc agcagcct cttcagcag agggcagc ggtcagcag
721 cctcagcag cctcagcag tttcagcag cctcagcag cctcagcag gaaactcag
781 gaaactcag cctcagcag cctcagcag cctcagcag cctcagcag gaaactcag
841 gaaactcag cctcagcag cctcagcag cctcagcag cctcagcag gaaactcag
901 cagcagcag gaaactcag cctcagcag cctcagcag cctcagcag gaaactcag
961 agctcagc tttcagcag cctcagcag cctcagcag cctcagcag gaaactcag
1021 gaaactcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1081 atctcagc aactcagc cctcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1141 gaaactcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1201 agcagcagc ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1261 ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1321 ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1381 agcagcagc ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1441 ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1501 ccaagcagc cctcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1561 tttcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1621 ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1681 ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1741 tttcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1801 agcagcagc cctcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1861 ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1921 tttcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
1981 ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2041 ccaagcagc cctcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2101 tttcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2161 tttcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2221 ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2281 ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2341 ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2401 ccaagcagc cctcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2461 ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2521 ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2581 tttcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag

2641 ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2701 aagcagcag gggcagcag ggtcagcag gggcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2761 gggcagcag cctgtcagc ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2821 gggcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2881 gggcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
2941 gggcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3001 gggcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3061 gggcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3121 gggcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3181 gggcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3241 gggcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3301 gggcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3361 gggcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3421 gggcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3481 gggcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3541 gggcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag
3601 gggcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag ggtcagcag

AK02845

1 cccagcagc gggcagcag gctgtctg gggcagcag cactgagc agcagcagc
61 cctggcgcg acctcttc agcagcag ggaagcagc aagtgagcag acccagcag
121 aggtcagc gggcagcag gctgtctg cctggcgcg ccaactag cctggcgcg
181 gggcagcag gggcagcag tcaagcagc agcagcagc acctcagc cctggcgcg
241 atcagcag cctgtctg cctgtctg agcagcag ccaactag cctggcgcg
301 cactcagc cctgtctg cctgtctg cctgtctg cctgtctg cctgtctg
361 atcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg cctggcgcg
421 cctggcgcg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
481 agcagcag cctgtctg cctgtctg gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
541 tggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
601 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
661 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
721 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
781 caactcag cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
841 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
901 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
961 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1021 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1081 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1141 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1201 cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1261 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1321 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1381 cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1441 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1501 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1561 cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1621 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1681 cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1741 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1801 cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1861 cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1921 cctgtctg gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
1981 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2041 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2101 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2161 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2221 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2281 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2341 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2401 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2461 gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2521 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg
2581 gctcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag gggcagcag cctggcgcg

1561 agcctatgc tttatgctg ctgtaataa tggaccagc cattaagctc gaactgtcca
1562 gacagcaga ccagtaant tcaagaca gttctagc gggggggtt coactttot
1563 cagctgaca gcaaaagag gaagctgag cgtttagc taagctgtt
1741 tttctgcaaa gcaataaag atoactgtg t

NM_001520

1 cgttggocat gcccocccgg ccccocccag tgaattaga atggccggcg tggatgctt
61 gttggagaa gctgcttgg agggctgca tggcctgtg ctcccagcc gttggagccg
121 gttggagag cgtctggcc cctctccgt cctcttgaa cctcccagc agggctgtg
181 cttggggcc agccagccg accccagat cagctctat gaagcagcc gggagagcc
241 agactacag cctccagcc ggtatgaga aattgattg gaactgaga ttttggatc
301 tggaggagc cctggpctt tggagatgt atcaonact caatagctt taagaataa
361 ggtggcact cagppctct ggcacttt taagagagc aaacacagc coakagct
421 gacacagag tccctggcc ctccctgat aattgaga cctcttaca gttggggaa
481 gaaactgat actgtgctt cccagctgt cggactgag cctctgatg cccagaggg
541 gactccagc ctgagctgc cccactctc ctactgctc ctggagccg taagcctgc
601 cagctgaca ggcctcagc agcagcctt ccaacactt gcttcaagc tttctctgg
661 gaagctgac tatcaagaa aattttgaa caaaaaggg ctgattaca tgaactcca
721 tggatcaga ttaacagc ggcagcaga caactcaat cctctccac tgaacogtt
781 tctgtggcc agggagga aatagact ctctctggg agcttttgg tcatctgg
841 cacacagat aacacatg agcctggg aactctgg gtagctgg gctctgga
901 aagagcttt agcctctt accgatat cctgagccg gctctgaga agtctgttc
961 tctctgtg caagcttcc accctgact tgcctctgt agccagaa aagagcaga
1021 cgtctggtt cgtgctca agctgctga ggaatttaa cgaatgac atgattgta
1081 gtagagcag gtagctctt ccaagactt cctccagct cctctgtgt tcaagccga
1141 tatgtcaca cagcctcag accctattg gcccagggc agcaagaa tttccacagc
1201 tgaatacca gttctatga atgtgaaa acclagaaa agaatgctt gcaactct
1261 tcaaaatc aagtgtca aggtatct gtagagca gttccagca gaccacaa
1321 gcaacttcc tgcctgttg caagagag ccaactaag cgcagactt aaagagaa
1381 gcccagcc ggtctctca cctcaacca ggtctgttg aaattgaa actcaacca
1441 gctcagag cagcactct tctctctga gttccagct gtagagcc gtagcagc
1501 caagcggga gcccaggg cccagaaa ccaagagc ctgcaaac tccpccaa
1561 gcccagct cactcaaca cctcaacca ggtctgttg aaattgaa actcaacca
1621 atgaaagag cagccctt cctccagag agtctgaa gtagagctt gcaagcct
1681 tggccagag cagcctctt tatgatac cagctctca gaccagaa tgccttct
1741 cctccactt cctcagaa acatgtgta caactgtg caacagaa gctctgct
1801 aaaccaaag gtagatgca gttccctga cgtctggag caacagcag ccaagaaa
1861 ccaagatcc actccagc tctcagaa cagcaatg actctagag ctgtcaca
1921 tctctctca atcagact taactgct tccagactt gctctgca aggtcaga
1981 gtagagctt tccacagc gctcagaa gctcattg cctgtctg gaaactgt
2041 tggagagct cttctgat tctatgag cagcactc caagctga tcaagagaa
2101 gttgctgag gtagtgcac cttcaatga ccaagcag cctctgta gaaactgt
2161 gtagagct cttctgat tctatgag cagcactc caagctga tcaagagaa
2221 gtagagct cttctgat tctatgag cagcactc caagctga tcaagagaa
2281 atcagagc tctcagaa cctcaacca ggtctgttg aaattgaa actcaacca
2341 gtagatgca atgagcaga cccctgta aattatcc cactctgag tccagact
2401 gtagagctt cttctgat tctatgag cagcactc caagctga tcaagagaa
2461 gtagagct cttctgat tctatgag cagcactc caagctga tcaagagaa
2521 tgaagagag gtagatgca gttccctga cgtctggag caacagcag ccaagaaa
2581 agtctgctt agcctctt cttcagaa actcaacca ggtctgttg aaattgaa
2641 gtagagctt cttctgat tctatgag cagcactc caagctga tcaagagaa
2701 atcaatccc cttcagaa cctcaacca ggtctgttg aaattgaa actcaacca
2761 cactctct tgcctctc tctcagaa actcaacca ggtctgttg aaattgaa
2821 gtagagctt cttctgat tctatgag cagcactc caagctga tcaagagaa
2881 cccagagc atctcagc agctctga cttccctgt cttcagaa cctcaacca
2941 gaaactcag aggtctgt cttcagaa actcaacca ggtctgttg aaattgaa
3001 gtagagctt cttctgat tctatgag cagcactc caagctga tcaagagaa
3061 cttcagaa cctcaacca ggtctgttg aaattgaa actcaacca
3121 cttcagaa cctcaacca ggtctgttg aaattgaa actcaacca
3181 caacacact ggtctgttg cttcagaa actcaacca ggtctgttg aaattgaa
3241 cagcagcag gtagatgca gttccctga cgtctggag caacagcag ccaagaaa
3301 gtagagcag tgcctctt tctcagaa actcaacca ggtctgttg aaattgaa
3361 cttcagaa cctcaacca ggtctgttg aaattgaa actcaacca

NM_017839

1 cagcctgta agtaactca ggcctgag agagctccc cagctgccc ctgagctgg
61 actatagag gctctgctt cagcttggc tggcagccg gtagctagc gttccgggg
121 gttatagc gctcagact agctctgca gttccagc gtagagctt gttccgggg
181 tgcagctcc cagctgagc agcctggcc tggccggcc agtctggcc gttccgggg
241 cctctctcc cagcctgag cctctgag cctctgag gtagagctt gttccgggg
301 gggggcca cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
361 cgttaattt actatgca tggactat gtagagctt agcagctg tttccggaaa
421 gtagagcga cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
481 gctcttga agccactt tttgtgtt cctcagaa cctcagaa cctcagaa
541 cctgtgtgt agctgttga cctctatg tctcagaa tgaagctg caagtctcc
601 tggctgag actctgag gtagagctt cagcttggc gtagagctt gttccgggg
661 cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
721 gtagagctt cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
781 gtagagctt cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
841 gtagagctt cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
901 gtagagctt cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
961 gtagagctt cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
1021 gtagagctt cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
1081 gtagagctt cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
1141 gtagagctt cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
1201 gtagagctt cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
1261 gtagagctt cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
1321 gtagagctt cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
1381 gtagagctt cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
1441 gtagagctt cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
1501 gtagagctt cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa

NM_006373

1 cttccagcc gcccocccc tcccctgga tcccagccc gggctcttc cagagcttt
61 cccctctcc cagctgcca cctctctcc agtctgccc tctctggg agtccagcc
121 atgcccagc agagagctt agcagagca gcccagccc agagccttc ttcgcccgt
181 cggaaagcc agggagagc gcccagccc cctcccagc cttccagagc gggcccagc
241 gcccagctt cccagcact gctgagctc ctatgctca cgccttggc agtctgccc
301 aagatagag tgcagagcc gcccagccc ccccagccc cttggcccag cagctgagc
361 cttctctcc gggctgagc gctcaactc gtagactca tggctagga gggctgagc
421 cagcctctc cagctctgc tgcctccag gctctgagc gcccagctt gtagagctt
481 gttggcagc gtagagca cccagcaga gtagagcag cctctctat ccttagagc
541 gtagagctt agaaagctt gactgccc tggctcaga cctctctat ccttagagc
601 atgacttgc agaaagctt gactgccc tggctcaga cctctctat ccttagagc
661 tttgactgc gtagagca cctgcccag agctcttgc gtagagctt gtagagctt
721 gttgctgag cttccagca gctgctgag cagctgaga atgtagagc gttcagagc
781 gctctgcca gaaagcaga gtagagcag gtagagctt tcaactctt ccttagagc
841 caagagctt actagctga tgaactag aagatttca cctcaagctt cagctgagc
901 atgagcctt tgggtgctt agatagctt aggttctca actcaagctt aactagagc
961 aagctgcca cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa cctcagaa
1021 cttccagca cttgctgca tgaactag gtagagctt gtagagctt gtagagctt
1081 cggctgctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt
1141 gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt
1201 gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt
1261 gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt
1321 cttcagagc agtagagca gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt
1381 tctcagagc agtagagca gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt
1441 gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt
1501 atgctctgag cttcagagc gtagagctt gtagagctt gtagagctt gtagagctt

3421 caagcagac tggatctgga cagctactt cttcaaacg gcaaaaagc agcaactgc
3481 ctagagaa gtagacaaa gtagagcga gcaacttct agcaagcc cagctccct
3541 cagctcaga gtagagcga gttgaaat tgggggaa gtagagctt gtagagctt
3601 cttctgagc tggagagc agtttagc gtagagcag cctctgctt accaagcc
3661 gtagagctt gttgggaaa gtagagcag gtagagctt gtagagctt gtagagctt
3721 cttcaaacg gtagagcga gtagagcga gtagagcga gtagagcga gtagagcga
3781 gtagagcag gtagagcag cctctgagc gtagagcag gtagagcag gtagagcag
3841 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
3901 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
3961 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4021 cagagcactt cttcaaacg aagctgctt gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4081 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4141 taaagactt gtagagcag taaagaaa gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4201 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4261 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4321 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4381 cagctcaga cagctcttc gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4441 cttctgagc gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4501 cttcaaacg gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4561 ctagagctt ttagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4621 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4681 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4741 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4801 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4861 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4921 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
4981 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5041 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5101 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5161 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5221 ctagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5281 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5341 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5401 ctagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5461 ctagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5521 ctagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5581 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5641 ctagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5701 ctagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5761 ctagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5821 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5881 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
5941 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6001 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6061 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6121 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6181 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6241 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6301 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6361 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6421 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6481 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6541 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6601 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6661 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6721 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6781 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6841 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6901 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
6961 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
7021 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
7081 tttttaga aagtagaa aatgaaaa aaaaaaaa aaaaaaaa aaaaaaaa

1561 caacacttc cccggccc cttgctgct tttgcaaa gttagocag ccccctctg
1621 tttgtctat gttcttcc cttcgctca tctctctca cttctctc cttccctcc
1681 ccaagact gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
1741 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
1801 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
1861 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
1921 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
1981 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
2041 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
2101 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
2161 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
2221 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
2281 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
2341 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
2401 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
2461 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
2521 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
2581 atagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
2641 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
2701 caacacttc cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca

NM_002476

1 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
61 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
121 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
181 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
241 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
301 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
361 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
421 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
481 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
541 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
601 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
661 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
721 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
781 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
841 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag

NM_014921

1 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca
61 ctagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
121 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
181 ctagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
241 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
301 ctagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
361 ctagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
421 ctagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
481 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
541 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
601 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
661 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
721 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
781 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
841 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
901 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
961 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
1021 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
1081 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
1141 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
1201 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
1261 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
1321 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
1381 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
1441 gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag gtagagcag
1501 cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca cttctctca

【配列表】

2010537191000001.xml

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL2008/050556

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C12Q1/68		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, Sequence Search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MA Y.-Y. ET AL.: "PIK3CA as an oncogene in cervical cancer" ONCOGENE, vol. 19, no. 23, 25 May 2000 (2000-05-25), pages 2739-2744, XP002459619 ISSN: 0950-9232 the whole document	1-10
X	WILTING S.M. ET AL.: "Increased gene copy numbers at chromosome 20q are frequent in both squamous cell carcinomas and adenocarcinomas of the cervix" JOURNAL OF PATHOLOGY, vol. 209, no. 2, June 2006 (2006-06), pages 220-230, XP002459618 ISSN: 0022-3417 cited in the application abstract	1-10
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 April 2009		Date of mailing of the international search report 07/05/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Barz, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL2008/050556

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 29 September 2000 (2000-09-29), SUGANO S. ET AL.: "Homo sapiens cDNA: FLJ21291 fis, clone COL01963" XP002502058 retrieved from EBI Database accession no. AK024944 abstract	9
X	DATABASE EMBL 29 September 2000 (2000-09-29), SUGANO S. ET AL.: "Homo sapiens cDNA: FLJ21482 fis, clone COL05135" XP002524337 retrieved from EBI Database accession no. AK025135 abstract	9
X	DATABASE EMBL 4 December 2003 (2003-12-04), SCHLEGEL R. ET AL.: "Prostate cancer marker cDNA" XP002524338 retrieved from EBI Database accession no. ADB75498 abstract	9
X	DATABASE EMBL 4 February 1997 (1997-02-04), PANAREOUT C.: "H. sapiens mRNA for adaptor protein p150" XP002524339 retrieved from EBI Database accession no. Y08991 abstract	9
A	HESELMAYER K. ET AL.: "GAIN OF CHROMOSOME 3Q DEFINES THE TRANSITION FROM SEVERE DYSPLASIA2 TO INVASIVE CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, DC, US, vol. 93, 9 January 1996 (1996-01-09), pages 479-484, XP002066427 ISSN: 0027-8424 the whole document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL2008/050556

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>HAUSEN ZUR H.: "PAPILLOMAVIRUSES AND CANCER: FROM BASIC STUDIES TO CLINICAL APPLICATION" NATURE REVIEWS. CANCER, NATUR PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 2, no. 5, May 2002 (2002-05), pages 342-350, XP008015401 ISSN: 1474-175X cited in the application the whole document</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/NL2008/050556**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
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:
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:
1-10 (all partially)
4. 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.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/NL2008 /050556

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

Invention 1: claims 1-10 (all partially)

Method for detecting SCC or AdCA by assessing sample cells for overexpression of the first gene in Table 1 (i.e. FLJ21291), kit comprising sample taking means and means for detecting overexpression of said gene, as well as treatment of SCC/AdCA using a (poly)peptide of a (modified/codon optimized) amino acid sequence encoded by said gene.

Inventions 2-30: claims 1-10 (all partially)

Same as invention 1, but with regard to the overexpression of the 2nd (i.e. DTX3L) to 30th gene of Table 1, respectively. The seventh gene in said table is PIK3R4.

Invention 31: Claims 1-10 (all partially)

Method for detecting SCC or AdCA by assessing sample cells for downregulation of the first gene in Table 2 (i.e. KIAA0562), as well as kit comprising sample taking means and means for detecting overexpression of said gene.

Inventions 32-64: claims 1-10 (all partially)

Same as invention 31, but with regard to the overexpression of the 2nd to 34th gene of Table 2, respectively.

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 メイエル, クリストファリウス ヨアネス ランベルテュス マリーア
オランダ国 アムステルダム デ ブーレラーン 1117

(72)発明者 スナイデルス, ペトリュス ヨセヒュス フェルディナンデュス
オランダ国 アムステルダム デ ブーレラーン 1117

(72)発明者 ステンベルゲン, レンスケ ダニエラ マリーア
オランダ国 アムステルダム デ ブーレラーン 1117

Fターム(参考) 4C084 AA02 BA01 BA08 BA22 CA18 NA14 ZB092 ZB262 ZC782

专利名称(译)	用于检测鳞状细胞癌和腺癌及其高度恶性前驱病变的新分子标记物		
公开(公告)号	JP2010537191A	公开(公告)日	2010-12-02
申请号	JP2010521803	申请日	2008-08-20
[标]申请(专利权)人(译)	高等教育科学研究及疾病护理协会		
申请(专利权)人(译)	Ferenihin嶸秋湖Hoheru戴尔路醋，这样紧张的哈希裴湖Onderuzuku日元专利添十索福		
[标]发明人	メイエルクリストファリユスヨアネスランベルテユスマリーア スナイデルスペトリユスヨセヒユスフェルディナンデユス ステーンベルゲンレンスケダニエラマリーア		
发明人	メイエル,クリストファリユス ヨアネス ランベルテユス マリーア スナイデルス,ペトリユス ヨセヒユス フェルディナンデユス ステーンベルゲン,レンスケ ダニエラ マリーア		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/574 A61P35/00 A61K38/00		
CPC分类号	A61P35/00 C12Q1/6886 C12Q2600/158		
FI分类号	G01N33/53.M G01N33/574.A A61P35/00 A61K37/02		
F-TERM分类号	4C084/AA02 4C084/BA01 4C084/BA08 4C084/BA22 4C084/CA18 4C084/NA14 4C084/ZB092 4C084/ZB262 4C084/ZC782		
优先权	2007114580 2007-08-20 EP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供的HPV诱发的，或肺，检测鳞状细胞癌和/或高品位，含有本发明的基因新的标记的腺癌和癌前病变。检测是通过任何由该核酸测定或基因产生的蛋白质的测定法可以通过将本基因的下调的过表达或检测来执行。

ジーンバンク ID	遺伝子
AK024944	FLJ21291
AK025135	DTX3L
AL122079	CCDC14
NM_018155	SLC25A36
AL049229	DKFZp564O1016
AK024639	ATP13A3
Y08991	PIK3R4
NM_018950	HLA-F
NM_002210	ITGAV
NM_000090	COL3A1
NM_014382	ATP2C1
NM_022154	SLC39A8
NM_002310	LIFR
NM_002101	GYPC
NM_004467	FGL1
AF086432	GPR87
NM_003536	H3FK
NM_003722	TP73L
NM_002546	TNFRSF11B
NM_003617	RGS5
NM_001622	AHSG
NM_006851	RTVP1
M97168	XIST
AL137382	DKFZp434L1226
NM_014210	EVI2A
NM_006546	IGF2BP1/IMP1
NM_000483	APOC2
NM_025227	BPIL1
NM_003881	WISP2
NM_014258	SYCP2