

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公表特許公報 (A) (11)特許出願公表番号

特表2003 - 530071

(P2003 - 530071A)

(43)公表日 平成15年10月14日(2003.10.14)

(51) Int.Cl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 6 1 K 45/00	2 G 0 4 5
A 6 1 K 38/00		A 6 1 P 1/04	4 B 0 2 4
45/00		15/00	4 B 0 6 3
A 6 1 P 1/04		25/00	4 B 0 6 4
15/00		29/00	4 B 0 6 5
審査請求 未請求 予備審査請求(全258数) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2001 - 503896(P2001 - 503896)

(86)(22)出願日 平成12年6月16日(2000.6.16)

(85)翻訳文提出日 平成13年12月13日(2001.12.13)

(86)国際出願番号 PCT/US00/16636

(87)国際公開番号 W000/077040

(87)国際公開日 平成12年12月21日(2000.12.21)

(31)優先権主張番号 60/139,566

(32)優先日 平成11年6月16日(1999.6.16)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/149,640

(32)優先日 平成11年8月17日(1999.8.17)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 インサイト・ゲノミクス・インコーポレイテッド

アメリカ合衆国カリフォルニア州94304・パロアルト・ポータードライブ 3160

(72)発明者 ユエ、ヘンリー

アメリカ合衆国カリフォルニア州94087・サニーバイル・ルイスアベニュー 826

(72)発明者 タング、ワイ・トム

アメリカ合衆国カリフォルニア州95118・サンノゼ・ランウィックコート 4230

(74)代理人 弁理士 大島 陽一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 細胞内シグナル伝達分子

(57)【要約】

本発明は、ヒト細胞内シグナル伝達分子 ( INTRA ) と、 INTRAを同定しコードするポリヌクレオチドとを提供する。本発明はまた、発現ベクター、宿主細胞、抗体、アゴニスト及びアンタゴニストを提供する。更に、本発明は、 INTRAの発現に関連する疾患を診断、治療または予防する方法も提供する。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 以下の(a)乃至(d)を有する群から選択したアミノ酸配列を含む実質上単離されたポリペプチド。

(a) 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列

(b) 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列

(c) 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列

番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片

(d) 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片

【請求項2】 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択した請求項1に記載の単離されたポリペプチド。

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

【請求項4】 請求項2に記載のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項5】 配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号72、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号77、配列番号78、配列番号79、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号83、配列番号86、配列番号87、配列番号88、配列番号89、配列番号90、配列番号91、配列番号92、配列番号93、配列番号94、配列番号95、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列番号101、配列番号102、配列番号103及び配列番号104を有する群から選択した請求項4に記載の単離されたポリヌクレオチド。

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

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

【請求項8】 請求項6に記載の組換えポリヌクレオチドを含む遺伝形質転換体。

【請求項9】 請求項1に記載のポリペプチドを製造する方法であって、  
(a) 組換えポリヌクレオチドを用いて形質転換した細胞を前記ポリペプチドの発現に適した条件下で培養する過程と、  
(b) そのように発現した前記ポリペプチドを受容する過程とを含み、  
前記組換えポリヌクレオチドが、請求項1に記載の前記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に結合したプロモーター配列を有することを特徴とする方法。

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

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

(a) 配列番号53乃至104を有する群から選択したポリヌクレオチド配列

(b) 配列番号53乃至104を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のポリヌクレオチド配列

(c) (a)に相補的なポリヌクレオチド配列

(d) (b)に相補的なポリヌクレオチド配列

(e) (a)~(d)のRNA等価物

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

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

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

(b) 前記ハイブリダイゼーション複合体の存在・不存在を検出し、該複合体が存在する場合にはオプションでその量を検出する過程とを含み、

前記プローブと前記標的ポリヌクレオチドの間でハイブリダイゼーション複合体が形成されるような条件下で、前記プローブが前記標的ポリヌクレオチドに特異的にハイブリダイズすることを特徴とする方法。

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

【請求項15】 請求項11に記載のポリヌクレオチドの配列を有する標的ポリヌクレオチドをサンプル中から検出する方法であって、

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

(b) 前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片の存在・不存在を検出し、該

標的ポリヌクレオチドまたはその断片が存在する場合にはオプションでその量を検出する過程とを含むことを特徴とする方法。

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

【請求項17】 前記ポリペプチドが、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列を含むことを特徴とする請求項16に記載の医薬品成分。

【請求項18】 機能性INTRAの発現低下に関連する疾患又は病状を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して請求項16に記載の医薬品成分を投与する過程を含むことを特徴とする方法。

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

(a) 請求項1に記載のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝す過程と、

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

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

【請求項21】 機能性INTRAの発現低下に関連する疾患又は病状を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して請求項20に記載の医薬品成分を投与する過程を含むことを特徴とする方法。

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

- (a) 請求項1に記載のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝す過程と、
- (b) 前記サンプル中のアンタゴニスト活性を検出する過程とを含むことを特徴とする方法。

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

【請求項24】 機能性INTRAの過剰発現に関連する疾患又は病状の治療方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して請求項23に記載の医薬品成分を投与する過程を含むことを特徴とする方法。

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

- (a) 適切な条件下で請求項1に記載のポリペプチドを少なくとも1つの試験化合物に結合させる過程と、
- (b) 請求項1に記載のポリペプチドの試験化合物との結合を検出し、それによって請求項1に記載のポリペプチドに特異結合する化合物を同定する過程とを含むことを特徴とする方法。

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

- (a) 請求項1に記載のポリペプチドの活性が許容された条件下で、請求項1に記載のポリペプチドを少なくとも1つの試験化合物に結合させる過程と、
- (b) 請求項1に記載のポリペプチドの活性を試験化合物の存在下で算定する過程と、
- (c) 試験化合物の存在下での請求項1に記載のポリペプチドの活性を、試験化合物の不存在下での請求項1に記載のポリペプチドの活性と比較する過程とを含み、

試験化合物の存在下での請求項1に記載のポリペプチドの活性の変化が、請求項1に記載のポリペプチドの活性を調節する化合物を標示することを特徴とする

方法。

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

(a) 前記標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝す過程と、

(b) 前記標的ポリヌクレオチドの変異発現を検出する過程とを含むことを特徴とする方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****(技術分野)**

本発明は、細胞内シグナル伝達分子の核酸配列及びアミノ酸配列に関し、細胞増殖異常、自己免疫/炎症疾患、神経障害、胃腸障害、生殖障害及び発達障害の診断、治療並びに予防におけるこれらの配列の利用に関する。

**【0002】****(発明の背景)**

細胞 - 細胞情報交換は、多細胞生物の成長、発達及び生存に不可欠である。細胞は、分子シグナルの送受信により情報交換する。分子シグナルの一例として成長因子があり、これは標的細胞の表面で特異膜貫通受容体を結合及び活性化する。活性化された受容体は細胞内にシグナルを伝達し、このようにして、標的細胞における遺伝子転写及び細胞周期の進行に究極的に影響するような生化学反応のカスケードを開始する。

**【0003】**

細胞内シグナル伝達は、シグナル伝達分子の細胞膜受容体への結合に始まり、細胞内標的分子の活性化に終わる生化学反応のカスケードを介して細胞が細胞外シグナル(ホルモン、神経伝達物質、成長因子、分化因子等)に反応するプロセスである。プロセスの中間ステップは、タンパク質キナーゼでのリン酸化による種々の細胞質タンパク質の活性化及びタンパク質ホスファターゼによる不活性化に関与し、中には活性化されたタンパク質の、特異遺伝子の転写が誘発されるような細胞核への最終的な転位置に関与するものもある。細胞内シグナル伝達プロセスは、細胞増殖、細胞分化及び遺伝子転写を含む全てのタイプの細胞を調整し、サイクリックヌクレオチド、カルシウム - カルモジュリン、イノシトール及びタンパク質リン酸化を調整する種々の分裂促進因子などの第2メッセンジャー分子、タンパク質キナーゼ及びホスファターゼを含む分子の多様性に関与している。

**【0004】**

細胞内シグナル伝達は、シグナルの伝達及び増幅を促進する様々な分子により

実行される。例えば、リガンドが膜貫通受容体に結合することにより、Gタンパク質などの膜関連細胞内タンパク質が活性化される。Gタンパク質は、サイクリックAMPなどの細胞内第2メッセンジャーのレベルと、ホスホリパーゼCなどのシグナル伝達酵素の活性とを両方媒介する。メッセンジャー及び酵素は、次にシグナル伝達経路を活性化する。シグナル伝達経路の多くは、タンパク質キナーゼカスケードにより媒介される。細胞外シグナル、細胞周期チェックポイント及び環境性または栄養性ストレスに応じたタンパク質のリン酸化は、ATPから高エネルギーリン酸塩を転移することにより達成される。第2メッセンジャーには、サイクリックAMP、サイクリックGMP、イノシトール三リン酸、サイクリックADPリボース及びカルシウム/カルモジュリンがあり、その効果はタンパク質キナーゼにより媒介される。或いは、リガンドが受容体チロシンキナーゼなど膜貫通受容体に結合することで、単量体のなどの分子「スイッチ」のGTPアーゼ活性化を誘発する。この場合、リガンドが受容体に結合することにより、受容体の細胞内部分において触媒ドメインを活性化する。活性化されたドメインは次に、通常はアダプタータンパク質を経て、Rasなど単量体のGTPアーゼ活性のスイッチをオンにする。

#### 【0005】

細胞はまた、シグナルのスイッチをオフにすることにより、変化する状況に対応する。多くのシグナル伝達タンパク質は短命であり、高度に保存された小タンパク質であるユビキチンへの共有結合連結反応によって分解のために迅速にターゲットングされる。細胞はまた、膜結合細胞質外区画内での変性したタンパク質または折り畳まれていないタンパク質の濃度変化をモニターするメカニズムを維持するものであり、小胞体内の有効シャペロン分子濃度をモニターし、サイトゾルへのシグナルを伝達して小胞体内のシャペロンをコードするような核遺伝子の転写を活性化する膜貫通受容体を含む。

#### 【0006】

細胞内シグナル伝達経路内の或る種のタンパク質は、シグナル伝達カスケードに関与するその他のタンパク質の結合またはクラスター形成に役立つ。このようなタンパク質は、骨格タンパク質、固定タンパク質またはアダプタータンパク質

と称される（レビューは Pawson, T., and Scott, J.D. (1997) Science 278:2075-2080を参照）。タンパク質キナーゼ及びホスファターゼなど多くの細胞内シグナル伝達タンパク質は比較的広範な基質特異性を有しているため、アダプターは成分シグナル伝達タンパク質が特異生化学経路へ組織化するのを補助する。

#### 【0007】

通常原形質膜に関連するガングリオシドも、シグナル伝達に關与する。異所性ガングリオシド機能は、テイサックス病、多発性硬化症、エリテマトーデス及びインスリン依存性糖尿病を含む神経系内外の炎症性疾患及び変性疾患に結びつけられてきた（Misasi, R. ら (1997) Diabetes Metab. Rev. 13:163-179）。

#### 【0008】

シグナル伝達分子の多くは、タンパク質-タンパク質相互作用を促進する特定のドメインの存在により特徴付けられる。これらドメインのサンプリングについては、その他の重要な細胞内メッセンジャーと併せて以下に考察する。

#### 【0009】

（細胞内シグナル伝達第2メッセンジャー分子）

#### リン脂質及びイノシトール-リン酸塩シグナル伝達

イノシトールリン脂質（ホスホイノシチド）は、原形質膜内におけるGタンパク質連関型受容体へのシグナル伝達分子の結合で開始する細胞内シグナル伝達経路に關与している。これは、原形質膜の内側のホスファチジルイノシトール（PI）残基をイノシトールキナーゼにより二リン酸状態（ $PIP_2$ ）にリン酸化することにつながる。同時に、Gタンパク質連関型受容体結合は、ホスホイノシチド特異ホスホリパーゼC- を順に活性化する三量体Gタンパク質を刺激する。ホスホリパーゼC- は次に $PIP_2$ を2つの産物即ちイノシトール三リン酸（ $IP_3$ ）及びジアシルグリセロールに分割する。2つの産物は、別々のシグナル伝達の諸現象に対するメディエーターとして作用する。 $IP_3$ は、小胞体（ER）からのカルシウム放出を誘発する原形質膜を介して拡散し、一方で、ジアシルグリセロールは膜内に残り、標的細胞において選択されたタンパク質をリン酸化するようなSTKであるタンパク質キナーゼCの活性化を補助する。 $IP_3$ で開始するカルシウム反応は、特異イノシトールホスファターゼによる $IP_3$ の脱リン酸化で終結する。この経路に

より媒介される細胞反応は、バソプレッシンに応じた肝臓内グリコーゲン分解、アセチルコリンに応じた平滑筋収縮及びトロンビン誘発の血小板凝集である。

#### 【0010】

##### サイクリックヌクレオチドシグナル伝達

サイクリックヌクレオチド(cAMP及びcGMP)は、ホルモン、光及び神経伝達物質を含む様々な細胞外シグナルを伝達する細胞内第2メッセンジャーとして機能する。特に、サイクリックAMP依存性タンパク質キナーゼ(PKA)は、種々のホルモン誘発細胞反応を含む殆どの哺乳動物細胞内でのcAMPの全効果の原因となると考えられている。眼の光シグナルの可視励起及び光伝達は、サイクリックGMPで制御されたCa<sup>2+</sup>特異チャネルにより制御される。これら種々の反応を媒介する際にサイクリックヌクレオチドの細胞レベルは重要であるので、サイクリックヌクレオチドの合成及び分解の制御は重要事項である。従って、AMPからcAMPを合成するアデニリルシクラーゼは、筋でのcAMPレベルを増加させるべく アドレナリン作用性(adrenergic)受容体へのアドレナリンの結合により活性化し、その一方で光受容体におけるグアニル酸シクラーゼの活性化及び増加したcGMPレベルは、Ca<sup>2+</sup>特異チャネルの再開及び眼の暗黒状態の回復を導く。対照的に、cAMP及びcGMP特異ホスホジエステラーゼ(PDE)によるサイクリックヌクレオチドの加水分解は、これと正反対のもの及び増加したサイクリックヌクレオチドレベルに媒介されるその他の効果を生じさせる。PDEは、タンパク質のこのファミリーに見られる多様性を考慮すると、サイクリックヌクレオチドの制御に特に重要であると思われる。哺乳動物PDEの少なくとも7つのファミリー(PDE1-7)は、基質特異性及び親和性、補助因子に対する感受性及び阻害剤に対する感受性に基づき同定されてきた(Beavo, J.A. (1995) *Physiological Reviews* 75:725-48)。PDE阻害因子は、種々の臨床疾患の治療に特に有用であることがわかっている。PDE4の特異阻害因子であるロリプラムは、抑うつ症の治療に用いられてきた。同様の阻害因子が抗炎症剤としての評価を受けている。テオフィリンは、気管支喘息その他の呼吸器疾患の治療に用いられる非特異PDE阻害因子である(Banner, K.H. and Page, C.P. (1995) *Eur. Respir. J.* 8:996-1000)。

#### 【0011】

### カルシウムシグナル伝達分子

$\text{Ca}^{2+}$  は、もう1つの第2メッセンジャー分子であり、cAMPより幅広く細胞内メディエーターとして用いられる。細胞外シグナルに応じて $\text{Ca}^{2+}$  がサイトゾルに入ることができるような2つの経路が存在する。1つの経路は主に、 $\text{Ca}^{2+}$  が電位開口型 $\text{Ca}^{2+}$  チャネルを介して神経終末に入るような神経シグナル伝達において作用する。第2の経路は、受容体への細胞外シグナル伝達分子の結合に応じてERからサイトゾルへ $\text{Ca}^{2+}$  が放出されるような更に遍在性の経路である。 $\text{Ca}^{2+}$  は、シグナル伝達経路を誘発するタンパク質キナーゼCなどの制御酵素を直接活性化する。 $\text{Ca}^{2+}$  はまた、カルモジュリン (CaM) などの特異 $\text{Ca}^{2+}$  結合タンパク質 (CBP) に結合し、次に酵素、膜輸送ポンプ及びイオンチャネルを含む細胞内で複数の標的タンパク質を活性化する。CaM相互作用は、限定するものではないが遺伝子制御、DNA合成、細胞周期の進行、有糸分裂、細胞質分裂、細胞骨格組織、筋収縮、シグナル伝達、イオン恒常性、開口分泌及び代謝制御を含む多数の細胞プロセスに關与する (Celio, M.R. ら (1996) *Guidebook to Calcium-binding Proteins*, Oxford University Press, Oxford, UK, pp. 15-20)。1若しくは数個のEFハンド $\text{Ca}^{2+}$  結合モチーフの存在により特徴付けられる $\text{Ca}^{2+}$  結合タンパク質もあり、これは 螺旋に隣接する12アミノ酸からなる (前出のCelio)。CBPの制御は、種々の疾病を制御するための意味を有する。CaM制御タンパク質ホスファターゼであるカルシニューリンは、免疫抑制剤シクロスポリン及びFK506による阻害の標的である。このことは、免疫反応及び免疫異常症におけるカルシニューリン及びCaMの重要性を示す (Schwaninger M. ら (1993) *J. Biol. Chem.* 268:23111-23115)。CaMのレベルは、種々のタイプの癌に対する腫瘍及び腫瘍派生細胞系において数倍に増加する (Rasmussen, C.D. and Means, A.R. (1989) *Trends in Neuroscience* 12:433-438)。

#### 【0012】

アネキシンは、細胞膜に關連するカルシウム結合タンパク質のファミリーである (Towle, C.A. and Treadwell, B.V. (1992) *J. Biol. Chem.* 267:5416-23)。アネキシンは、負の電荷を持つリン脂質 (ホスファチジルコリン及びホスファチジルセリン) にカルシウム依存性的方法で可逆的に結合する。アネキシンは、

膜 - 細胞骨格相互作用、ホスホリパーゼ阻害、血液凝固阻止及び膜融合を含む原形質膜におけるシグナル伝達に関係する種々のプロセスに参与している。アネキシンには約60残基の4～8の反復セグメントが含まれる。各反復は、右回りの高次螺旋に巻かれた5つの螺旋に折り畳まれる。

#### 【0013】

(シグナル伝達複合体タンパク質ドメイン)

PDZドメインは、このドメインが最初に発見された3つのタンパク質の名を採って命名された。3つのタンパク質とは、PSD-95 (postsynaptic density 95)、Dlg (Drosophila lethal (1) discs large-1) 及びZO-1 (zonula occludens-1) である。これらのタンパク質は各々、ニューロンシナプス伝達、腫瘍抑制及び細胞接合部形成において重要な役割を果たす。これらのタンパク質が発見されたので、60を超える追加PDZ含有タンパク質が多様な原核生物及び真核生物において同定された。このドメインは、受容体及びイオンチャネルのクラスター形成及び、原形質膜のサイトゾル面の固有機能領域への多タンパク質シグナル伝達複合体のターゲティングに結びつけられてきた (PDZドメイン含有タンパク質のレビューは Ponting, C. P. ら (1997) Bioessays 19:469-479を参照)。大部分のPDZドメインは、真核性MAGUK (膜関連グアニル酸キナーゼ) タンパク質ファミリーに見られ、該ファミリーのメンバーは受容体及びチャネルの細胞内ドメインに結合する。しかしながら、PDZドメインはタンパク質チロシンホスファターゼ、セリン/スレオニンキナーゼ、Gタンパク質補助因子などの多様な膜限局性タンパク質及びシントロフィン (syntrophin)、ニューロンNO合成酵素 (nNOS) などのシナプス関連タンパク質においても見られる。単一のタンパク質中で9つまでのPDZドメインが同定されているが、通常約1～3つのPDZドメインが所与のタンパク質で見られる。グルタミン受容体相互作用タンパク質 (GRIP) には、数個のPDZドメインが含まれる。GRIPは、或る種のグルタミン受容体を他のタンパク質に関連させるアダプターであり、脳の興奮性シナプスにおけるこのような受容体のクラスター形成の原因であり得る (Dong, H. ら (1997) Nature 386:279-284)。

#### 【0014】

SH3ドメインは、細胞質タンパク質チロシンキナーゼであるプロトオンコジーンc-Srcの領域との相同性により画定される。SH3は、多プロリンリガンドと相互作用する50～60アミノ酸の小ドメインである。SH3ドメインは、シグナル伝達、細胞極性化及び膜-細胞骨格相互作用に關与する種々の真核性タンパク質に見られる。場合によっては、SH3ドメイン含有タンパク質は受容体チロシンキナーゼと直接相互作用する。例えばSLAP-130タンパク質は、T細胞受容体(TCR)誘導タンパク質キナーゼの基質である。SLAP-130は、そのSH3ドメインによりタンパク質SLP-76と相互作用し、インターロイキン2のTCR誘発発現に影響を与える(Musci, M.A. ら (1997) J. Biol. Chem. 272:11674-11677)。最近同定された別のSH3ドメインタンパク質は、マクロファージアクチン関連チロシンリン酸化タンパク質(MAYP)であり、これはマクロファージのコロニー刺激因子-1(CSF-1)への反応中にリン酸化され、アクチン細胞骨格のCSF-1誘発再編成の制御において役割を果たし得る(Yeung, Y.-G. ら (1998) J. Biol. Chem. 273:30638-30642)。SH3の構造は、相互に直角に配置された2つの逆平行シートにより特徴付けられる。この配置は、異なるSH3ドメイン間で高度に保存された残基に裏打ちされた疎水性ポケットを形成する。このポケットは、リガンドにおいてプロリン残基と臨界疎水性接触をする(Feng, S. ら (1994) Science 266: 1241-47)。エンドフィリン(Endophilin)は、シナプス小胞エンドサイトーシスに結びつけられたSH3ドメイン含有タンパク質である(Micheva, K.D. (1997) 272:27239-27245)。

#### 【0015】

WWドメインと称される新規なドメインは、多プロリンリガンドとの結合能力においてSH3ドメインに類似している。このドメインは元々、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに直接關与する細胞骨格タンパク質であるジストロフィンで発見されたものである(Bork, P. and Sudol, M. (1994) Trends Biochem. Sci. 19:531-533)。WWドメインはその時以来、発達、細胞分化及び細胞増殖に關与する多様な細胞内シグナル伝達分子で発見されてきた。WWドメインの構造は、鎖群化の約4つの保存された芳香族残基から構成され、通常はトリプトファンから構成される。

## 【0016】

SH3と同様に、SH2ドメインはc-Srcの領域との相同性により画定される。SH2ドメインは、ホスホチロシン残基と直接相互作用し、それによって受容体チロシンキナーゼ媒介シグナル伝達経路の制御及び伝達に対する直接のメカニズムを提供する。例えば、10個もの異なるSH2ドメインが活性化PDGF受容体のリン酸化チロシン残基と結合可能であり、それによって高度に協調され且つ微細に調整された反応をリガンド媒介受容体活性化に提供する（レビューは Schaffhausen, B. (1995) *Biochem. Biophys. Acta.* 1242:61-75を参照）。

## 【0017】

Homerは、興奮性シナプスで濃縮されたニューロンの前初期遺伝子である（Xiao, B. ら (1998) *Neuron* 21:707-716）。Homerタンパク質は、I群向代謝性グルタミン酸受容体及びイノシトール三リン酸受容体において多プロリンモチーフを結合する多価複合体を形成し、それによってシグナル伝達複合体においてこれらの受容体を結合させる（Tu, J.C. (1999) *Neuron* 23:583-592）。

## 【0018】

プレクストリン相同（PH）ドメインは元来、血小板中のタンパク質キナーゼCに対する優勢基質であるプレクストリンで同定された。これが発見されたことによって、このドメインは細胞内シグナル伝達または細胞骨格組織に關与する90以上のタンパク質で同定された。プレクストリン相同ドメインを有するタンパク質には、種々のキナーゼ、ホスホリパーゼCアイソフォーム、グアニンヌクレオチド終止因子及びGTPアーゼ活性化タンパク質がある。例えば、FGD1ファミリーのメンバーには、FYVE ZnフィンガードメインのみならずRho-グアニンヌクレオチド交換因子（GEF）及びPHドメインが共に含まれる。FGD1は、先天性骨格形成異常であるfaciogenital dysplasiaの原因遺伝子である（Pasteris, N.G. and Gorski, J.L. (1999) *Genomics* 60:57-66）。多くのPHドメインタンパク質は原形質膜に關連して機能し、この關連はPHドメイン自体に媒介されているような外觀を呈する。PHドメインは、両親媒性 螺旋により隣接された2つの逆平行 シートからなる共通構造を共有する。成分 鎖を結合する可変ループは、通常正の電荷を持つ環境内で発生し、リガンド結合部位として機能し得る（Lernmon, M. A.

ら (1996) Cell 85:621-624)。n-Chimaerinは、神経芽細胞腫細胞の膜状仮足及び糸状仮足の形成に關与するGAPである (Kozma, R. ら (1996) Mol. Cell Biol. 16:5069-5080)。

#### 【0019】

アンキリン (ANK) リピートは、多様な細胞内シグナル伝達機能に關連するタンパク質 - タンパク質相互作用を媒介する。例えばANKリピートは、キナーゼ、キナーゼ阻害因子、腫瘍抑制因子及び細胞周期制御タンパク質などの細胞増殖に關与するタンパク質に見られる (Kalus, W. ら (1997) EBBS Lett. 401:127-132、Ferrante, A. W. ら (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:1911-1915等を参照)。これらのタンパク質は通常複数のANKリピートを含み、おのおの約33アミノ酸から構成される。マイオトロフィンは、多くの心臓病に寄与する因子であるような心肥大の発達において鍵となる役割を果たすANKリピートタンパク質である。構造的研究によれば、マイオトロフィンANKリピートは、他のANKリピートと同様に、突出「先端部」に先行されたヘリックス・ターン・ヘリックスコアを各々が形成することを示している。これらの先端部は可変配列であり、タンパク質 - タンパク質相互作用において役割を果たし得る。ANKリピートのヘリックス・ターン・ヘリックス領域は、互いの上に積み重なり、疎水性相互作用により安定化される (Yang, Y. ら (1998) Structure 6:619-626)。

#### 【0020】

テトラトリコペプチドリピート (TPR) は、細菌からヒトまでの組織に見られる34アミノ酸リピートモチーフである。TPRは、両親媒性 (amphipathic) 螺旋を形成することが予想され、タンパク質 - タンパク質相互作用を媒介するように見える。TPRドメインは、CDC16、CDC23及びCDC27に見られる。これらは後期の発生時に分解に対してタンパク質をターゲティングするような後期促進複合体のメンバーである。TPRタンパク質に關与するその他のプロセスには、細胞周期制御、転写抑圧、ストレス反応及びタンパク質キナーゼ阻害がある。(Lamb, JR. ら (1995) Trends Biochem. Sci. 20:257-259)。

#### 【0021】

アルマジロ / カテニンリピートは、直列に繰り返される際に 螺旋の高次螺

旋を形成する42アミノ酸モチーフである。カテニンからのアルマジロリピート領域の構造は、結合表面となり得る高次螺旋の一面で正の荷電の浅い溝を明らかにした。カテニンのアルマジロリピート、プラコグロビン及びp120<sup>cas</sup>は、カドヘリンの細胞質ドメインを結合する。カテニン/カドヘリン複合体は、細胞接着及び移動度を支配する制御シグナルの標的である (Huber, A.H. ら (1997) Cell 90:871-882)。

#### 【0022】

新たなGタンパク質結合受容体及びそれをコードするポリヌクレオチドの発見は、細胞増殖異常、自己免疫/炎症疾患、神経障害、胃腸障害、生殖障害及び発達障害の診断、治療並びに予防と、Gタンパク質結合受容体の核酸配列及びアミノ酸配列の発現における外因性化合物の効果の算定において有用である新たな組成を提供することにより、当分野における要求を満たす。

#### 【0023】

##### (発明の概要)

本発明は、集合的には「INTRA」、個別には「INTRA-1」、「INTRA-2」、「INTRA-3」、「INTRA-4」、「INTRA-5」、「INTRA-6」、「INTRA-7」、「INTRA-8」、「INTRA-9」、「INTRA-10」、「INTRA-11」、「INTRA-12」、「INTRA-13」、「INTRA-14」、「INTRA-15」、「INTRA-16」、「INTRA-17」、「INTRA-18」、「INTRA-19」、「INTRA-20」、「INTRA-21」、「INTRA-22」、「INTRA-23」、「INTRA-24」、「INTRA-25」、「INTRA-26」、「INTRA-27」、「INTRA-28」、「INTRA-29」、「INTRA-30」、「INTRA-31」、「INTRA-32」、「INTRA-33」、「INTRA-34」、「INTRA-35」、「INTRA-36」、「INTRA-37」、「INTRA-38」、「INTRA-39」、「INTRA-40」、「INTRA-41」、「INTRA-42」、「INTRA-43」、「INTRA-44」、「INTRA-45」、「INTRA-46」、「INTRA-47」、「INTRA-48」、「INTRA-49」、「INTRA-50」、「INTRA-51」及び「INTRA-52」と呼ばれるような、実質上精製されたポリペプチドである細胞内シグナル伝達分子に特徴がある。或る実施態様において本発明は、(a)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミ

ノ酸配列の免疫抗原性断片を含む、実質上単離されたポリペプチドを提供する。一実施態様では、配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列を含む実質上単離されたポリペプチドを提供する。

【0024】

また、本発明は(a)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含むポリペプチドをコードするような実質上単離されたポリヌクレオチドを提供する。一実施態様では、ポリヌクレオチドは配列番号1乃至52を有する群から選択したポリペプチドをコードする。別の実施態様では、ポリヌクレオチドは配列番号53乃至104を有する群から選択される。

【0025】

本発明は更に、(a)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含むポリペプチドをコードするような実質上単離されたポリヌクレオチドと機能的に結合したプロモーター配列を有する組換えポリヌクレオチドを提供する。一実施態様では、本発明は組換えポリヌクレオチドを用いて形質転換した細胞を提供する。別の実施態様では、本発明は組換えポリヌクレオチドを含む遺伝形質転換体を提供する。

【0026】

また、本発明は(a)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1

乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含む実質上単離されたポリペプチドを製造する方法を提供する。製造方法は、(a)組換えポリヌクレオチドを用いて形質転換した細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養する過程と、(b)そのように発現したポリペプチドを受容する過程とを有し、組換えポリヌクレオチドはポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に結合したプロモーター配列を有する。

#### 【0027】

本発明は更に、(a)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含むポリペプチドに特異結合するような実質上単離された抗体を提供する。

#### 【0028】

本発明は更に、(a)配列番号53乃至104を有する群から選択したポリヌクレオチド配列、(b)配列番号53乃至104を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のポリヌクレオチド配列、(c)(a)に相補的なポリヌクレオチド配列、(d)(b)に相補的なポリヌクレオチド配列、または(e)(a)~(d)のRNA等価物を含む実質上単離されたポリヌクレオチドを提供する。一実施態様では、ポリヌクレオチドは少なくとも60の連続したヌクレオチドを有する。

#### 【0029】

本発明は更に、サンプル中の標的ポリヌクレオチドを検出する方法を提供する。ここで、標的ポリヌクレオチドは(a)配列番号53乃至104を有する群から選択したポリヌクレオチド配列、(b)配列番号53乃至104を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のポリヌクレオチド配列、(c)(a)に相補的なポリヌクレオチド配列、(d)(b)に相補的なポリヌクレオチド配列、または(e)(a)~(d)のRNA等価物を含む実質上単離されたポリヌクレオチドを提供する。検出方法は、(a)サ

サンプル中の標的ポリヌクレオチドに相補的な配列からなる少なくとも20の連続したヌクレオチドを含むプローブを用いて該サンプルをハイブリダイズする過程と、(b)ハイブリダイゼーション複合体の存在・不存在を検出し、複合体が存在する場合にはオプションでその量を検出する過程からなり、プローブと標的ポリヌクレオチドの間でハイブリダイゼーション複合体が形成されるような条件下で、プローブは標的ポリヌクレオチドに特異的にハイブリダイズする。一実施態様では、プローブは少なくとも60の連続したヌクレオチドを含む。

#### 【0030】

本発明はまた、サンプル中の標的ポリヌクレオチドを検出する方法を提供する。ここで、標的ポリヌクレオチドは(a)配列番号53乃至104を有する群から選択したポリヌクレオチド配列、(b)配列番号53乃至104を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のポリヌクレオチド配列、(c)(a)に相補的なポリヌクレオチド配列、(d)(b)に相補的なポリヌクレオチド配列、または(e)(a)~(d)のRNA等価物を含む実質上単離されたポリヌクレオチドを提供する。検出方法は、(a)ポリメラーゼ連鎖反応増幅を用いて標的ポリヌクレオチドまたはその断片を増幅する過程と、(b)標的ポリヌクレオチドまたはその断片の存在・不存在を検出し、該標的ポリヌクレオチドまたはその断片が存在する場合にはオプションでその量を検出する過程を含む。

#### 【0031】

本発明は更に、有効量のポリペプチドと薬剤として許容できる賦形剤とを含む医薬品成分を提供する。有効量のポリペプチドは、(a)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含む。一実施態様では、医薬品成分は配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列を含む。更に本発明は、機能性INTRAの発現低下に関連する疾患又は病状を治療する方法であって、そのような治療を必要と

する患者に対して医薬品成分を投与する過程を有する方法を提供する。

#### 【0032】

本発明はまた、(a)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含むポリペプチドのアゴニストとしての有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法を提供する。スクリーニング方法は、(a)ポリペプチドを有するサンプルを化合物に曝す過程と、(b)サンプル中のアゴニスト活性を検出する過程とを含む。一実施態様では、本発明は機能性INTRAの発現低下に関連する疾患又は病状を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して医薬品成分を投与する過程を含む方法を提供する。

#### 【0033】

本発明は更に、(a)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含むポリペプチドのアンタゴニストとしての有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法を提供する。スクリーニング方法は、(a)ポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝す過程と、(b)サンプル中のアゴニスト活性を検出する過程とを含む。一実施態様で本発明は、この方法によって同定したアンタゴニスト化合物と薬剤として許容できる賦形剤とを含む医薬品成分を提供する。別の実施態様では、機能性INTRAの過剰発現に関連する疾患又は病状を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して医薬品成分を投与する過程を含む方法を提供する。

#### 【0034】

本発明は更に、(a)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配

列、(b)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含むポリペプチドに特異結合する化合物をスクリーニングする方法を提供する。スクリーニング方法は、(a)ポリペプチドを適切な条件下で少なくとも1つの試験化合物に結合させる過程と、(b)試験化合物とのポリペプチドの結合を検出し、それによってポリペプチドに特異結合する化合物を同定する過程とを含む。

#### 【0035】

本発明は更に、(a)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至52を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含むポリペプチドの活性を調節する化合物をスクリーニングする方法を提供する。スクリーニング方法は、(a)ポリペプチドの活性が許容された条件下で、ポリペプチドを少なくとも1つの試験化合物に結合させる過程と、(b)ポリペプチドの活性を試験化合物の存在下で算定する過程と、(c)試験化合物の存在下でのポリペプチドの活性を試験化合物の不存在下でのポリペプチドの活性と比較する過程とを含み、試験化合物の存在下でのポリペプチドの活性の変化は、ポリペプチドの活性を調節する化合物を標示する。

#### 【0036】

本発明は更に、標的ポリヌクレオチドの変異発現の有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法を提供する。標的ポリヌクレオチドは、配列番号53乃至104を有する群から選択した配列を含む。スクリーニング方法は、(a)標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝す過程と、(b)標的ポリヌクレオチドの変異発現を検出する過程とを含む。

#### 【0037】

(発明を実施するための形態)

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

#### 【0038】

請求の範囲及び明細書中で用いている単数形の「或る」及び「その(この)」の表記は、文脈から明らかにそうでないとされる場合を除いて複数のものを指す場合もあることに注意しなければならない。従って、例えば「或る宿主細胞」と記されている場合にはそのような宿主細胞が複数あることもあり、「或る抗体」と記されている場合には単数または複数の抗体、及び、当業者に公知の抗体の等価物等についても言及しているのである。

#### 【0039】

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

#### 【0040】

##### 定義

「INTRA」は、実質上精製されたINTRAのアミノ酸配列であって、任意の種、特にウシ、ヒツジ、ブタ、マウス、ウマ及びヒトを含む哺乳動物の種から得たもので、任意の天然物、合成物、半合成物或いは組換え物を起源とするものを指す。

#### 【0041】

「アゴニスト」の語は、INTRAの生物学的活性を強化または擬態する分子を指

す。アゴニストの例として、タンパク質、核酸、糖質、小分子その他の任意の化合物や成分を挙げることができるが、これらはINTRAと直接相互作用することによって、或いはINTRAが関与する生物学的経路の構成エレメントに作用することによって、INTRAの活性を調節する。

#### 【0042】

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

#### 【0043】

INTRAをコードする「変異(altered)」核酸配列は、種々のヌクレオチドを欠失、挿入または置換する核酸配列を有し、INTRAと同一またはINTRAの機能的特徴を少なくとも1つ有するポリペプチドを産出する。この定義に含まれるのは、INTRAをコードするポリヌクレオチドの特定のオリゴヌクレオチドプローブを用いて容易に検出可能或いは検出困難な多型現象と、INTRAをコードするポリヌクレオチド配列のための正常な染色体遺伝子座以外の遺伝子座に占めるような、対立遺伝子変異体に対する不適切或いは不測のハイブリダイゼーションである。コードされたタンパク質も「変異」し得るものであり、サイレント変化を生ぜしめて結果的に機能的に等価なINTRAとなるようなアミノ酸残基の欠失、挿入または置換を含み得る。計画的アミノ酸置換は、INTRAの生物学的または免疫学的活性が保持される限りにおいて、残基の極性、電荷、溶解度、疎水性、親水性、及び/または両親媒性特性の類似性に基づき行い得る。例えば、負に帯電したアミノ酸にはアスパラギン酸及びグルタミン酸があり、正に帯電したアミノ酸にはリジン及びアルギニンがある。親水性値が近似している非荷電極性側鎖を有するアミノ酸には、アスパラギンとグルタミン、セリンとスレオニンがある。親水性値が近似

している非荷電側鎖を有するアミノ酸には、ロイシンとイソロイシンとバリン、グリシンとアラニン、フェニルアラニンとチロシンがある。

【0044】

「アミノ酸」または「アミノ酸配列」の語は、オリゴペプチド、ペプチド、ポリペプチド若しくはタンパク質の配列またはその断片を指し、天然または合成分子を指す。ここで、「アミノ酸配列」は天然のタンパク質分子のアミノ酸配列を指すものであり、「アミノ酸配列」及び類似の語は、アミノ酸配列を、列挙したタンパク質分子に会合する完全な本来のアミノ酸配列に限定しようとするものではない。

【0045】

「増幅」は、核酸配列の追加複製に関連する。増幅は通常、当業者によく知られたポリメラーゼ連鎖反応(PCR)技術を用いて行う。

【0046】

「アンタゴニスト」の語は、INTRAの生物学的活性を阻害或いは弱める分子を指す。アンタゴニストとしては、抗体などのタンパク質、核酸、糖質、小分子またはその他の任意の化合物や成分を挙げることができるが、これらはINTRAと直接相互作用することによって、或いはINTRAが関与する生物学的経路の構成エレメントに作用することによって、INTRAの活性を調節する。

【0047】

「抗体」の語は、無損傷免疫グロブリンやその断片、例えばFa、F(ab')<sub>2</sub>及びFv断片を指すが、これらはエピトープの決定基と結合することができる。INTRAポリペプチドを結合する抗体は、無損傷ポリペプチドを用いるか或いは免疫抗原として感心のある小ペプチドを含む断片を用いるかして調製することができる。動物(マウス、ラット、ウサギ等)を免疫化するために用いるポリペプチドまたはオリゴペプチドは、翻訳または化学合成されたRNAに由来し得るもので、好みに応じて担体タンパク質に接合することも可能である。通常用いられる担体であってペプチドと化学結合するものは、ウシ血清アルブミン、サイログロブリン及びキーホールリンペットヘモシアニン(KLH)等がある。結合ペプチドは、動物を免疫化するために用いる。

## 【0048】

「抗原決定基」の語は、特定の抗体と接触している分子の領域（即ちエピトープ）を指す。タンパク質またはタンパク質断片を用いて宿主動物を免疫化する場合、タンパク質の多数の領域が、抗原決定基（タンパク質の特定の領域または3次元構造）に特異結合する抗体の産生を誘導し得る。抗原決定基は、抗体に結合するための無損傷抗原（即ち免疫応答を誘導するために用いられる免疫原）と競合し得る。

## 【0049】

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

## 【0050】

「生物学的に活性」の語は、天然分子の構造的機能、調節機能または生化学的機能を有するタンパク質を指す。同様に「免疫学的に活性」は、天然、組換えまたは合成のINTRA、或いはその任意のオリゴペプチドの能力であって、適切な動物または細胞において特定の免疫反応を誘導して特定の抗体と結合し得る能力を指す。

## 【0051】

「相補(的)」または「相補性」の語は、ポリヌクレオチドとポリヌクレオチドの、塩基対形成による自然結合を指す。例えば、配列「5'A-G-T3'」は、相補配

列「3'T-C-A5'」に結合する。2つの一本鎖分子間の相補性は、幾つかの核酸が結合しているだけの「部分的」なものであるか、或いは一本鎖分子間に完全な相補性が存在するような「完全」なものであり得る。核酸鎖間の相補性の程度は、核酸鎖間のハイブリダイゼーションの効率及び強度に著しい影響を与える。このことは、核酸鎖間の結合に依存する増幅反応において、またペプチド核酸(PNA)分子の設計及び使用において特に重要である。

#### 【0052】

「所定のポリヌクレオチド配列からなる成分」及び「所定のアミノ酸配列からなる成分」は、概して所定のポリヌクレオチド配列またはアミノ酸配列からなる任意の成分を指す。この成分には、乾燥製剤または水溶液が含まれ得る。INTRAまたはINTRA断片をコードするポリヌクレオチドからなる成分は、ハイブリダイゼーションプローブとして利用することができる。このプローブは凍結乾燥状態で保存し得るものであり、糖質等の安定化剤と会合し得る。ハイブリダイゼーションにおいては、塩(例えばNaCl)、界面活性剤(例えばドデシル硫酸ナトリウム; SDS)及びその他の構成エレメント(例えばデンハート液、脱脂粉乳、サケの精子のDNA等)を含む水溶液中にプローブを分散させることができる。

#### 【0053】

「コンセンサス配列」は、不必要な塩基を分離するために再配列し、XL-PCRキット(PE Biosystems, Foster City CA)を用いて5'方向、3'方向のいずれか一方方向或いは両方向に伸長させ、更に再配列した核酸配列を指す。或いは、断片アセンブルのコンピュータプログラムを用いて、1若しくは数個のIncyteクローンの、場合によっては1若しくは数個のパブリックドメインESTの、オーバーラップした配列から組み立てた核酸配列を指す。コンピュータプログラムの例としては、GELVIEW断片アセンブルシステム(GCG, Madison WI)やPhrap(University of Washington, Seattle WA)が挙げられる。伸長及びアセンブルの両方を行ってコンセンサス配列を決定する配列もある。

#### 【0054】

「保存的なアミノ酸置換」は、置換がなされた時に元のタンパク質の特性を殆ど損なわないような置換、即ちタンパク質の構造と特に機能が保存され、そのよ

うな置換による大きな変化がない置換を指す。下表は、タンパク質中で元のアミノ酸と置換され得るアミノ酸と、保存アミノ酸置換と認められるアミノ酸を示している。

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

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

#### 【0055】

「欠失」は、結果的に1若しくは数個のアミノ酸またはヌクレオチドが失われてなくなるようなアミノ酸またはヌクレオチド配列における変化を指す。

## 【0056】

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

## 【0057】

「検出可能な標識」は、測定可能な信号を生成することができ、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドに共有結合または非共有結合するようなレポーター分子または酵素を指す。

## 【0058】

「断片」は、INTRAまたはINTRAをコードするポリヌクレオチドの固有部分であって、親配列と同一配列であるが親配列よりも長さが短い配列を指す。断片は、画定された配列の全長から1ヌクレオチド/アミノ酸残基を差し引いた長さよりも短い長さを有し得る。例えば或る断片は、5~1000の連続したヌクレオチドまたはアミノ酸残基を有し得る。プローブ、プライマー、抗原、治療用分子として、或いはその他の目的のために用いられる断片は、少なくとも5、10、15、20、25、30、40、50、60、75、100、150、250若しくは少なくとも500の連続したヌクレオチド或いはアミノ酸残基長さであり得る。断片は、分子の特定領域から優先的に選択し得る。例えば、ポリペプチド断片は、所定の配列に示すような最初の250または500アミノ酸(またはポリペプチドの最初の25%または50%)から選択された或る長さの連続したアミノ酸を有し得る。これらの長さは明らかに例として挙げているものであり、本発明の実施例では、配列表、表及び図面を含む明細書に裏付けされた任意の長さであってよい。

## 【0059】

配列番号53乃至104の断片には、固有のポリヌクレオチド配列領域が含まれる。この領域は、配列番号53乃至104を特異的に同定するものであり、例えば同一ゲノム中の配列番号53乃至104以外の配列とは異なるものである。配列番号53乃至104の断片は、例えば、ハイブリダイゼーション及び増幅技術において、或いは関連するポリヌクレオチド配列から配列番号53乃至104を区別する類似の方法において有用である。配列番号53乃至104の断片の正確な長さ及び断片に対応する配列番号53乃至104の領域は、断片に対する意図した目的に基づき当業者が慣例的に決定することが可能である。

#### 【0060】

配列番号1乃至52の断片は、配列番号53乃至104の断片によってコードされる。配列番号1乃至52の断片には、配列番号1乃至52を特異的に同定する固有のアミノ酸配列領域が含まれている。例えば、配列番号1乃至52の断片は、配列番号1乃至52を特異認識する抗体を産出するための免疫抗原性ペプチドとして有用である。配列番号1乃至52の断片及び断片に対応する配列番号1乃至52の領域の正確な長さは、断片に対する意図した目的に基づき当業者が慣例的に決定することが可能である。

#### 【0061】

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

#### 【0062】

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

#### 【0063】

ポリヌクレオチド配列に適用される「一致率」または「一致%」の語は、標準化されたアルゴリズムを用いてアラインメントされた少なくとも2つ以上のポリヌクレオチド配列間で一致する残基の割合を意味する。このようなアルゴリズムは、2配列間のアラインメントを最適化するために比較する配列において、標準

化された再現性のある方法でギャップを挿入するので、2つの配列をより有意に比較できる。

#### 【0064】

ポリヌクレオチド配列間の一致率は、MEGALIGN version 3.12e配列アラインメントプログラムに組込まれているようなCLUSTAL Vアルゴリズムのデフォルトパラメータを用いて決定できる。このプログラムはLASERGENEソフトウェアパッケージの一部であり、一式の分子生物学分析プログラム (DNASTAR, Madison WI) である。CLUSTAL Vについては、Higgins, D.G. and P.M. Sharp (1989) CABIOS 5:151-153及びHiggins, D.G. ら (1992) CABIOS 8:189-191の文献に記載されている。ポリヌクレオチド配列の対をなすアラインメントの場合、デフォルトパラメータは、Ktuple=2、gap penalty=5、window=4、「diagonals saved」=4と設定する。デフォルトとして「重みづけされた」残基の重みづけ表を選択する。CLUSTAL Vは、アラインメントされたポリヌクレオチド配列対間の「類似率」として一致率を報告する。

#### 【0065】

或いは、米国国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) のBasic Local Alignment Search Tool (BLAST) が一般的に用いられ、且つ、無料で入手可能な配列比較アルゴリズム一式を提供している (Altschul, S.F. ら (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410)。このアルゴリズムは、メリーランド州ベセスダにあるNCBIを含む幾つかの情報源から入手可能であり、インターネット (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) 上でも入手可能である。BLASTソフトウェア一式には様々な配列分析プログラムが含まれており、既知のポリヌクレオチド配列を種々のデータベースから得た別のポリヌクレオチド配列とアラインメントする「blastn」もその1つである。その他にも、2つのヌクレオチド配列を対で直接比較するために用いる「BLAST 2 Sequences」と称されるツールも利用可能である。「BLAST 2 Sequences」は、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gorf/bl2.html>にアクセスして対話形式で利用することが可能である。「BLAST 2 Sequences」ツールは、blastn と blastp (後述) の両方に用いることができる。BLASTプログラムは、一般的には、ギャップ及びデフォルト設定に設定された他のパラメータと共に用いる

。例えば、2つのヌクレオチド配列を比較するために、デフォルトパラメータとして設定された「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.12(2000年4月21日)を用いてblastnを実行してもよい。デフォルトパラメータの設定例を以下に示す。

Matrix: BLOSUM62

Reward for match: 1

Penalty for mismatch: -2

Open Gap: 5 及び Extension Gap: 2 penalties

Gap x drop-off: 50

Expect: 10

Word Size: 11

Filter: on

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

#### 【0066】

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

#### 【0067】

ポリペプチド配列に適用される「一致率」または「一致%」の語は、標準化されたアルゴリズムを用いてアラインメントされた少なくとも2以上のポリペプチド配列間で一致する残基の割合を意味する。ポリペプチド配列アラインメントの方法は公知である。保存的アミノ酸置換を考慮するアラインメント方法もある。

既に詳述したこのような保存的置換は通常、置換部位の酸性度及び疎水性を保存するので、ポリペプチドの構造を（従って機能も）保存する。

#### 【0068】

ポリペプチド配列間の一致率は、MEGALIGN version 3.12e配列アラインメントプログラムに組み込まれているようなCLUSTAL Vアルゴリズムのデフォルトのパラメータを用いて決定できる（既に説明したのでそれを参照されたい）。CLUSTAL Vを用いて、ポリペプチド配列を2つ1組でアラインメントする際のデフォルトパラメータは、Ktuple=1、gap penalty=3、window=5、「diagonals saved」=5と設定する。デフォルトの残基重み付け表としてPAM250マトリクスを選択する。ポリヌクレオチドアラインメントと同様に、CLUSTAL Vは、アラインメントされたポリペプチド配列対間の「類似率」として一致率を報告する。

#### 【0069】

或いは、NCBI BLASTソフトウェア一式を用いてもよい。例えばポリペプチド配列を2つ1組で比較をする場合、デフォルトパラメータとして設定されたblastpと共に「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.12（2000年4月21日）を使用してもよい。デフォルトパラメータの設定例を以下に示す。

Matrix: BLOSUM62

Open Gap: 11 及び Extension Gap: 1 penalties

Gap x drop-off: 50

Expect: 10

Word Size: 3

Filter: on

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

致率を測定し得る長さを説明し得ることを理解されたい。

【0070】

「ヒト人工染色体」(HAC)は直鎖状の小染色体であり、6 kb ~ 10 MbのサイズのDNA配列を含み、安定した有糸分裂染色体の分離及び維持に必要な全てのエレメントが含まれている。

【0071】

「ヒト化抗体」の語は、非抗体結合領域におけるアミノ酸配列はヒト抗体により近づくように変異させた抗体分子であって、本来の結合能力はそのまま保持しているような抗体分子を指す。

【0072】

「ハイブリダイゼーション」は、所定のハイブリダイゼーション条件下で塩基対を形成することによって、一本鎖ポリヌクレオチドが相補的鎖とアニーリングするプロセスを指す。特異的ハイブリダイゼーションは、2つの核酸配列が高い相同性を共有することを示すものである。特異的ハイブリダイゼーション複合体は許容されるアニーリング条件下で形成され、「洗浄」ステップ後もハイブリダイズされたままである。洗浄ステップは、ハイブリダイゼーションプロセスのストリンジェンシーを決定する際に特に重要であり、更にストリンジェントな条件では、非特異結合(即ち完全には一致しない核酸鎖間の対の結合)が減少する。核酸配列のアニーリングに対する許容条件は、当分野における当業者が慣例的に決定する。許容条件はハイブリダイゼーション実験の間は一定でよいが、洗浄条件は所望のストリンジェンシーを得るように、従ってハイブリダイゼーション特異性も得るように実験中に変更することができる。アニーリング許容条件は、例えば約6 × SSC、約1% (w/v)のSDS及び約100 µg/mlの変性サケ精子DNAの存在下で温度68 において成立する。

【0073】

一般に、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーは或る程度、洗浄ステップを実行する温度を基準にして表すことができる。このような洗浄温度は通常、所定のイオン強度及びpHにおける特異配列の融点( $T_m$ )より約5 ~ 20 低くなるように選択する。この $T_m$ は、所定のイオン強度及びpHの下で、完全に一致す

るプローブに標的配列の50%がハイブリダイズする温度である。T<sub>m</sub>を計算する式及び核酸のハイブリダイゼーション条件はよく知られており、Sambrookら(1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第2版, 1-3巻, Cold Spring Harbor Press, Plainview NYに記載されており、特に2巻の9章を参照されたい。

#### 【0074】

本発明の、ポリヌクレオチドとポリヌクレオチドのハイブリダイゼーションに対する高ストリンジェンシー条件には、約0.2×SSC及び約1%のSDS存在下で約68℃において1時間の洗浄条件が含まれる。或いは、65℃、60℃、55℃または42℃の温度で行ってもよい。SSC濃度は、約0.1%のSDS存在下で、約0.1～2×SSCの範囲で変化し得る。通常は、遮断剤を用いて非特異ハイブリダイゼーションを阻止する。このような遮断剤には、例えば、約100～200 µg/mlの変性サケ精子DNAがある。特定条件下で、例えばRNAとDNAのハイブリダイゼーションに有機溶剤、例えば約35～50%v/vの濃度のホルムアミドを用いることもできる。洗浄条件の有用なバリエーションは、当業者には自明であろう。ハイブリダイゼーションは、特に高ストリンジェント条件下では、ヌクレオチド間の進化的な類似性を示唆し得る。このような類似性は、ヌクレオチド及びヌクレオチドにコードされるポリペプチドに対する類似の役割を強く示唆している。

#### 【0075】

「ハイブリダイゼーション複合体」の語は、相補的塩基対間の水素結合の形成力によって2つの核酸配列間に形成された複合体を指す。ハイブリダイゼーション複合体は、溶解状態で形成し得る(C<sub>0</sub>tまたはR<sub>0</sub>t解析等)。或いは、一方の核酸配列が溶解状態で存在し、もう一方の核酸配列が固体支持体(例えば紙、膜、フィルタ、チップ、ピンまたはガラススライド、或いは他の適切な基質であって細胞若しくはその核酸が固定される基質)に固定されているような2つの核酸配列間に形成され得る。

#### 【0076】

「挿入」及び「付加」の語は、1若しくは数個のアミノ酸残基またはヌクレオチド配列を各々付加するようなアミノ酸またはヌクレオチド配列における変化を

指す。

【0077】

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

【0078】

「免疫抗原性断片」とは、哺乳動物等の生命体に導入されると免疫応答を誘発し得るようなINTRAのポリペプチドまたはオリゴペプチド断片である。「免疫抗原性断片」の語には、本明細書中で開示したような或いは当分野で既知であるような任意の抗体産出方法において有用なINTRAの任意のポリペプチドまたはオリゴペプチド断片も含まれる。

【0079】

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

【0080】

「エレメント」または「アレイエレメント」の語は、マイクロアレイの環境において、基質の表面上に配置されたハイブリダイズ可能なポリヌクレオチドを指す。

【0081】

「調節(する)」の語は、INTRAの活性の変化を指す。調節することによって例えば、INTRAのタンパク質活性、結合特性その他の生物学的、機能的または免疫学的特性が増大または低下し得る。

【0082】

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

## 【0083】

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

## 【0084】

「ペプチド核酸」(PNA)は、アンチセンス分子または抗遺伝子物質であって、リジンを末端とするアミノ酸残基のペプチドバックボーンに結合した、少なくとも約5ヌクレオチドの長さのオリゴヌクレオチドからなるものを指す。末端のリジンは、成分に溶解性を与える。PNAは、相補的一本鎖DNAまたはRNAに優先的に結合して転写の拡張を停止するものであり、ポリエチレングリコール化して細胞におけるPNAの寿命を延長し得る。

## 【0085】

INTRAの「翻訳後修飾」は、脂質化、グリコシル化、リン酸化、アセチル化、ラセミ化、タンパク分解性分割及びその他の当分野で既知の修飾を含み得る。これらのプロセスは、合成的または生化学的に発生し得る。生化学的修飾は、INTRAの酵素環境に依存し、細胞タイプによって変化し得る。

## 【0086】

「プローブ」は、INTRA、INTRAの相補配列またはこれらの断片をコードする核酸配列を指し、同一核酸配列、対立遺伝子核酸配列または関連する核酸配列の検出に用いられる。プローブは、単離されたオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドであって、検出可能な標識またはレポーター分子に結合したものである。典型的な標識には、放射性アイソトープ、リガンド、化学発光試薬及び酵素がある。

## 【0087】

「プライマー」は、短い核酸、通常はDNAオリゴヌクレオチドであり、相補的塩基対を形成することで標的ポリヌクレオチドにアニーリングされ得る。プライ

マーは次に、DNAポリメラーゼ酵素によって標的DNA鎖に延在し得る。プライマー対は、例えばポリメラーゼ連鎖反応（PCR）による核酸配列の増幅（及び同定）に用い得る。

#### 【0088】

本発明に用いるようなプローブ及びプライマーは通常、既知の配列の少なくとも15の連続したヌクレオチドを含んでいる。特異性を高めるために長めのプローブ及びプライマー、例えば開示した核酸配列の少なくとも20、25、30、40、50、60、70、80、90、100または少なくとも150の連続したヌクレオチドからなるようなプローブ及びプライマーを用いてもよい。これよりもかなり長いプローブ及びプライマーもある。表、図面及び配列リストを含む本明細書に裏付けされた任意の長さのヌクレオチドを用いることができるものと理解されたい。

#### 【0089】

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

#### 【0090】

プライマーとして用いるオリゴヌクレオチドの選択は、そのような目的のために当分野でよく知られているソフトウェアを用いて行う。例えばOLIGO 4.06ソフトウェアは、各100ヌクレオチドまでのPCRプライマー対の選択に有用であり、オリゴヌクレオチド及び最大5,000までの大きめのポリヌクレオチドであって32キロベースまでのインプットポリヌクレオチド配列から得たものを分析するのにも有用である。類似のプライマー選択プログラムには、拡張能力のため

の追加機能が組込まれている。例えば、PrimOUプライマー選択プログラム（テキサス州ダラスにあるテキサス大学南西部医療センターのゲノムセンターから一般向けに入手可能）は、メガベース配列から特定のプライマーを選択することが可能であり、従ってゲノム全体の範囲でプライマーを設計するのに有用である。Primer3プライマー選択プログラム（マサチューセッツ州ケンブリッジのWhitehead Institute / MITゲノム研究センターから一般向けに入手可能）ではユーザーが「ミスプライミング・ライブラリ」をインプットすることができ、ここでプライマー結合部位として避けたい配列はユーザーが指定する。Primer3は特に、マイクロアレイのためのオリゴヌクレオチドの選択に有用である（後二者のプライマー選択プログラムのソースコードは、各自のソースから得てユーザー固有のニーズを満たすように変更してもよい）。PrimerGenプログラム（英国ケンブリッジ市の英国ヒトゲノムマッピングプロジェクト-リソースセンターから一般向けに入手可能）は、多数の配列アラインメントに基づいてプライマーを設計し、それによって、アラインメントされた核酸配列の最大保存領域または最小保存領域の何れかとハイブリダイズするようなプライマーの選択を可能にする。従って、このプログラムは、固有であって保存されたオリゴヌクレオチド及びポリヌクレオチドの断片の同定に有用である。上記選択方法のいずれかによって同定したオリゴヌクレオチド及びポリヌクレオチドの断片は、ハイブリダイゼーション技術において、例えばPCRまたはシーケンシングプライマーとして、マイクロアレイエレメントとして、或いは核酸のサンプルにおいて完全または部分的相補的ポリヌクレオチドを同定する特異プローブとして有用である。オリゴヌクレオチドの選択方法は、上記の方法に限定されるものではない。

#### 【0091】

「組換え核酸」は天然配列ではない配列であるか或いは人為的に組み合わせなければ離隔しているような配列の2以上のセグメントを人為的に組み合わせで産出した配列を有する配列である。この人為的組合せはしばしば化学合成によって達成するが、より一般的には核酸の単離セグメントの人為的操作によって、例えば前出のSambrookらの文献に記載されているような遺伝子工学的手法によって達成する。組換え核酸の語は、単に核酸の一部を付加、置換または欠失した変異核

酸も含む。しばしば組換え核酸には、プロモーター配列に機能的に結合した核酸配列が含まれる。このような組換え核酸は、ベクターの不可欠なエレメントであって例えばある細胞を形質転換するために用いられるようなものであり得る。

【0092】

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

【0093】

「調節エレメント」は、通常は遺伝子の未翻訳領域に由来する核酸配列であり、エンハンサー、プロモーター、イントロン及び5'及び3'の未翻訳領域(UTR)を含む。調節エレメントは、転写、翻訳またはRNA安定性を調節する宿主またはウイルスタンパク質と相互作用する。

【0094】

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

【0095】

DNA配列に関する「RNA等価物」は、発生した窒素塩基チミンが全てウラシルに置換されていることと、糖のバックボーンがデオキシリボースではなくリボースから構成されていることを除いて、参照DNA配列と同一のヌクレオチド線形配列から構成されている。

【0096】

「サンプル」の語は、その最も広い意味で用いられる。INTRAをコードする核酸若しくはその断片、またはINTRA自体を含む疑いのあるサンプルは、体液や、細胞から単離された細胞、染色体、細胞小器官または膜からの抽出物や、細胞や、溶解しているか基質に結合しているゲノムDNA、RNAまたはcDNAや、組織や、組織プリント等から構成され得る。

## 【0097】

「特異結合」または「特異的に結合する」の語は、タンパク質またはペプチドと、アゴニスト、抗体、アンタゴニスト、小分子、任意の天然成分または合成結合成分との間の相互作用を指す。この相互作用は、タンパク質の特定の構造（例えば抗原決定基即ちエピトープ）であって結合分子が認識するものが存在するか否かに依存していることを意味している。例えば、抗体がエピトープ「A」に対して特異的である場合、標識された遊離したA及びその抗体を含む反応において、エピトープA（つまり遊離し、標識されていないA）を含むポリヌクレオチドの存在が、抗体に結合している標識されたAの量を低減させる。

## 【0098】

「実質上精製された」の語は、自然環境から取り除かれ、或いは単離または分離された核酸またはアミノ酸配列であって、自然に会合するその他の構成エレメントの少なくとも約60%、好ましくは少なくとも約75%、最も好ましいのは少なくとも約90%が遊離しているものを指す。

## 【0099】

「置換」は、1若しくは数個のアミノ酸またはヌクレオチドを各々別のアミノ酸またはヌクレオチドに置換することを意味する。

## 【0100】

「基質」は、任意の好適な固体または半固体の支持体を指すものであって、膜、フィルタ、チップ、スライド、ウエハ、ファイバー、磁性非磁性ビーズ、ゲル、管、プレート、ポリマー、微細粒子、毛管が含まれる。基質は、壁、溝、ピン、チャンネル、孔等、様々な表面形態を有することができ、基質表面にはポリヌクレオチドやポリペプチドが結合する。

## 【0101】

「転写イメージ」は、所与の時間、条件での固有の細胞タイプまたは組織による遺伝子発現の集合的パターンを指す。

## 【0102】

「形質転換」は、外来性のDNAが宿主細胞に入り込み、宿主細胞を変化させるプロセスを表す。形質転換は、当分野で知られている種々の方法に従って自然条

件または人工条件下で生じ得るものであり、外来性の核酸配列を原核または真核宿主細胞に挿入する任意の既知の方法を基にし得る。形質転換の方法は、形質転換する宿主細胞の種類によって選択する。限定するものではないが形質転換方法には、ウイルス感染、電気穿孔法（エレクトロポレーション）、熱ショック、リポフェクション及び微粒子銃を用いる方法がある。「形質転換された」細胞の語には、限られた時間内に挿入されたDNAやRNAを発現するような一時的に形質転換された細胞のみならず、安定的に形質転換された細胞であってその中に挿入されたDNAが自律的に複製するプラスミドとして或いは宿主の染色体の一部として複製可能であるものも含まれる。

#### 【0103】

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

#### 【0104】

特定の核酸配列の「変異体」は、核酸配列1本全部の長さに対して特定の核酸配列と少なくとも40%の配列相同性を有する核酸配列であると定義する。その際、デフォルトパラメータに設定した「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.9（1999年5月7日）と共にblastnを用いる。このような核酸対は、所定の長さに対して、例えば少なくとも50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%またはそれ以上の相同性を示し得る。或る変異体は、例えば「対

立遺伝子」変異体（前述）、「スプライス」変異体、「種」変異体または「多形性」変異体として説明し得る。スプライス変異体は参照分子とかなりの相同性を有し得るが、mRNAプロセッシング中のエキソンの交互スプライシングによって通常多数の或いは僅かな数のポリヌクレオチドを有することになる。対応するポリペプチドは、追加機能ドメインを有するか或いは参照分子に存在するドメインが欠落していることがある。種変異体は、種相互に異なるポリヌクレオチド配列である。結果的に生じるポリペプチドは通常、相互にかなりのアミノ酸相同性を有する。多形性変異体は、与えられた種の個体間で特定の遺伝子のポリヌクレオチド配列が異なる。また、多形性変異体は、1つのヌクレオチド塩基によってポリヌクレオチド配列が変化する「単一ヌクレオチド多形性」(SNP)を含み得る。SNPの存在は、例えば特定の個体群、病状または病状性向を示し得る。

#### 【0105】

特定のポリペプチド配列の「変異体」は、ポリペプチド配列の1本の長さ全体で特定のポリペプチド配列に対して少なくとも40%の相同性を有するポリペプチド配列として画定される。ここで、デフォルトパラメータに設定した「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.9(1999年5月7日)を用いてblastpを実行する。このようなポリペプチド対は、所定の長さに対して、例えば少なくとも50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%またはそれ以上の相同性を示し得る。

#### 【0106】

##### 発明

本発明は、新規なヒト細胞内シグナル伝達分子(INTRA)、INTRAをコードするポリヌクレオチド、及び、細胞増殖異常、自己免疫/炎症疾患、神経障害、胃腸障害、生殖障害及び発達障害の診断、治療並びに予防にこれらの配列を利用する方法の発見に基づくものである。

#### 【0107】

表1は、INTRAをコードする完全長のヌクレオチド配列の構築に用いたIncyteクローンを示す。列1及び列2は、ポリペプチド及びポリヌクレオチドの配列番号(SEQ ID NO)を各々示している。列3はIncyteクローンのクローンIDを示し

ており、各INTRAをコードする核酸はここで同定されたものである。列4はcDNAライブラリを示しており、列3のクローンはここから単離したものである。列5は、Incyteクローン及びこれに対応するcDNAライブラリを示している。cDNAライブラリが示されていないIncyteクローンは、プールされているcDNAライブラリから得られたものである。列5のIncyteクローンをを用いて各INTRAのコンセンサヌクレオチド配列を構築した。列5のIncyteクローンは、ハイブリダイゼーション技術における断片として有用である。

#### 【0108】

表2の列は、本発明の各ポリペプチドの様々な特性を示している。列1は配列番号 (SEQ ID NO) を、列2は各ポリペプチド中のアミノ酸残基の数を、列3は潜在的リン酸化部位を、列4は潜在的グリコシル化部位を、列5はサイン (signature) 配列及びモチーフを有するアミノ酸残基を、列6はBLAST分析によって同定された相同配列、列7は分析方法と場合によってはその分析方法が利用できる検索可能なデータベースを示している。列7の分析方法を用いて、配列相同性及びタンパク質モチーフから各ポリペプチドの特徴付けを行った。

#### 【0109】

表3の列は、組織特異性と、INTRAをコードするヌクレオチド配列に関係がある疾患、障害または症状とを示している。表3の列1はヌクレオチドの配列番号を、列2は列1のヌクレオチド配列の断片を示している。これらの断片は、例えば配列番号53乃至104を同定し、配列番号53乃至104と関連するポリヌクレオチド配列を区別するためのハイブリダイゼーションまたは増幅の技術において有用である。これらの断片によりコードされるポリヌクレオチドは、例えば免疫抗原性ペプチドとして有用である。列3は、INTRAを発現する組織カテゴリーを組織全体に対するINTRA発現割合として示している。列4は、INTRAを発現する組織に関連する疾患、障害または症状を、INTRAを発現する組織全体に対する割合として示している。列5は、各cDNAライブラリをサブクロニングするために用いたベクターを示している。生殖組織における配列番号88及び配列番号94の発現、造血/免疫組織における配列番号99、配列番号100及び配列番号103の発現、心血管組織における配列番号96の発現には、特に興味深い。

## 【0110】

表4の列では、cDNAライブラリの作製に用いた組織の説明を示している。INTRAをコードするcDNAのクローンはcDNAライブラリから単離したものである。列1は、ヌクレオチドの配列番号を、列2はクローン単離源であるcDNAライブラリを、列3は列2のcDNAライブラリに関連する組織の採取源その他の書誌的情報を示している。

## 【0111】

配列番号58は、84.40から90.30センチモルガンの間隔内で染色体7にマッピングする。この間隔には、甲状腺疾患仮想自己抗原に高度に類似したESTも含まれる。配列番号67は、119.20センチモルガンからq末端の間隔内で染色体16にマッピングする。この間隔には、突然変異により痙性対麻痺及び酸化リン酸化(OXPHOS)障害を引き起こすようなparaplegin遺伝子も含まれる。配列番号70は、59.50から62.50センチモルガンの間隔内で染色体11にマッピングする。配列番号71は、138.0から145.8センチモルガンの間隔内で染色体7にマッピングする。配列番号73は、76.5から84.2センチモルガンの間隔内で染色体12にマッピングする。配列番号77は、4.8から10.6センチモルガンの間隔内で染色体7にマッピングし、56.7から60.5センチモルガンの間隔内で染色体4にマッピングする。4.8から10.6センチモルガンの染色体7の間隔には、細胞増殖に関連する遺伝子も含まれる。56.7から60.5センチモルガンの染色体4の間隔にも、細胞増殖に関連する遺伝子が含まれる。配列番号79は、32.2から47.1センチモルガンの間隔内で染色体15にマッピングする。この間隔にも、細胞増殖に関連する遺伝子が含まれる。配列番号80は、50.2から53.6センチモルガンの間隔内で染色体20にマッピングする。この間隔には、細胞分化に関連する遺伝子も含まれる。配列番号84は、142.2から148.7センチモルガンの間隔内で染色体3にマッピングする。配列番号87は、141.4から147.1センチモルガンの間隔内で染色体5にマッピングする。配列番号91は、62.7から67.3センチモルガンの間隔内で染色体12にマッピングする。配列番号95は、45.5から58.8センチモルガンの間隔内で染色体15にマッピングする。配列番号

97は、112.8から139.4センチモルガンの間隔内でX染色体にマッピングする。

【0112】

本発明には、INTRAの変異体も含まれる。好適なINTRAの変異体のアミノ酸配列は、INTRAアミノ酸配列と少なくとも約80%、約90%、または約95%もの一致率を有し、INTRAの機能的若しくは構造的特徴を少なくとも1つ有するような変異体である。

【0113】

本発明には、INTRAをコードするポリヌクレオチドも含まれる。或る例では、INTRAをコードする配列番号53乃至104からなる群から選択された配列を有するポリヌクレオチド配列が本発明に含まれている。配列番号53乃至104のポリヌクレオチド配列は、配列表に示されているように等価RNA配列と同等の価値を有しているが、窒素塩基チミンの出現はウラシルに置換され、糖のバックボーンはデオキシリボースではなくシリボースから構成されている。

【0114】

本発明には、INTRAをコードするポリヌクレオチド配列の変異配列も含まれる。具体的には、そのようなポリヌクレオチド配列の変異配列は、INTRAをコードするポリヌクレオチド配列と少なくとも約80%、或いは少なくとも約90%、または少なくとも約95%もの一致率を有する。本発明の或る実施態様では、配列番号53乃至104からなる群から選択されたアミノ酸配列と少なくとも約80%、或いは少なくとも約90%、または少なくとも約95%もの一致率を有するような配列番号53乃至104からなる群から選択された配列を有するポリヌクレオチド配列の変異配列を含む。上記の任意のポリヌクレオチドの変異体は、INTRAの機能的若しくは構造的特徴を少なくとも1つ有するアミノ酸配列をコードし得る。

【0115】

当業者であれば、遺伝暗号の縮重の結果、INTRAをコードする多数のポリヌクレオチド配列（既知の遺伝子または天然の遺伝子のポリヌクレオチド配列と最低限の類似性しか有しないポリヌクレオチド配列もある）を産出し得ることは理解

できよう。従って本発明には、可能コドン選択に基づく組合せの選択によって産出し得るようなありとあらゆる可能性のあるポリヌクレオチド配列変異体を網羅し得る。これらの組合せは、天然のINTRAのポリヌクレオチド配列に適用されるような標準トリプレット遺伝暗号を基に作られるものであり、このような変異は全て明確に開示されているものと考えられる。

#### 【0116】

INTRA及びその変異体をコードするヌクレオチド配列は通常、好適に選択されたストリンジェントな条件下で天然のINTRAのヌクレオチド配列とハイブリダイズ可能であるが、INTRAまたはその誘導体であって実質上異なるコドンの使用方法があるもの、例えば天然に存在しないコドンの封入があるものをコードするヌクレオチド配列を作り出すことは有益であろう。宿主が特定のコドンを利用する頻度に基づいて、特定の真核又は原核宿主に発生するペプチドの発現率を高めるようにコドンを選択することが可能である。コードされたアミノ酸配列を変えることなくINTRA及びその誘導体をコードするヌクレオチド配列を実質上変更する別の理由には、天然の配列から作製される転写物より好ましい、例えば半減期が長いなどの特性を有するRNA転写物の作製がある。

#### 【0117】

本発明には、INTRA、INTRA誘導体及びこれらの断片をコードするDNA配列又はそれらの断片を完全に合成化学によって作製することも含まれる。作製後、当分野でよく知られている試薬を用いて、この合成配列を任意の様々な入手可能な発現ベクター及び細胞系中に挿入し得る。更に、合成化学を用いてINTRAまたはその任意の断片をコードする配列に突然変異を誘導し得る。

#### 【0118】

更に本発明には、種々のストリンジェントな条件下で、請求項に記載のポリヌクレオチド配列、特に配列番号53乃至104で示される配列及びそれらの断片にハイブリダイズ可能なポリヌクレオチド配列も含まれる (Wahl, G.M. and S.L. Berger (1987) *Methods Enzymol.* 152:399-407、Kimmel, A.R. (1987) *Methods Enzymol.* 152:507-511.等を参照)。

#### 【0119】

DNAシーケンシングの方法は当分野でよく知られており、本発明の何れの実施例もDNAシーケンシング方法を用いて実施可能である。DNAシーケンシング方法には酵素を用いることができ、例えばDNAポリメラーゼIのクレノウ断片、SEQUENASE (US Biochemical, Cleveland OH)、Taqポリメラーゼ (PE Biosystems, Foster City CA)、熱安定性T7ポリメラーゼ (Amersham, Pharmacia Biotech, Piscataway NJ) を用いることができる。或いは、例えばELONGASE増幅システム (Life Technologies, Gaithersburg MD) において見られるように、ポリメラーゼと校正エキソヌクレアーゼを併用することができる。好適には、MICROLAB2200液体転移システム (Hamilton, Reno, NV)、PTC200サーマルサイクラー (MJ Research, Watertown MA) 及びABI CATALYST 800サーマルサイクラー (PE Biosystems) 等の装置を用いて配列の準備を自動化する。次に、ABI 373 或いは 377 DNAシーケンシングシステム (PE Biosystems)、MEGABACE 1000 DNAシーケンシングシステム (Molecular Dynamics, Sunnyvale CA) または当分野でよく知られている他の方法を用いてシーケンシングを行う。結果として得られた配列を当分野でよく知られている種々のアルゴリズムを用いて分析する。(Ausubel, F.M. (1997) *Short Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York NY, unit 7.7、Meyers, R.A. (1995) *Molecular Biology and Biotechnology*, Wiley VCH, New York NY, pp. 856-853.等を参照)。

#### 【0120】

INTRAをコードする核酸配列を、部分的ヌクレオチド配列を利用し且つ当分野でよく知られているPCR法をベースにした種々の方法を用いて伸長させ、プロモーター及び調節要素等の上流配列を検出することができる。例えば、使用し得る方法の1つである制限部位PCR法は、ユニバーサルプライマー及びネステッドプライマーを用いてクローニングベクター内のゲノムDNAから未知の配列を増幅する方法である (Sarkar, G. (1993) *PCR Methods Applic* 2:318-322等を参照)。別の方法に逆PCR法があり、これは広範な方向に伸長させたプライマーを用いて環状化した鋳型から未知の配列を増幅する方法である。鋳型は、既知のゲノム遺伝子座及びその周辺の配列からなる制限断片から得る (Triglia, T.ら (1988) *Nucleic Acids Res* 16:8186等を参照)。第3の方法としてキャプチャPCR法があ

り、これはヒト及び酵母菌人工染色体DNAの既知の配列に隣接するDNA断片をPCR増幅する方法に關与している。( Lagerstrom, M.ら(1991) PCR Methods Applic 1:111-119等を参照。)この方法では、PCRを行う前に多重制限酵素の消化及び連結反応を用いて未知の配列領域内に組換え二本鎖配列を挿入することが可能である。また、未知の配列を検索するために用い得る別の方法については当分野で知られている。( Parker, J.D.ら(1991) Nucleic Acids Res. 19:3055-3060等を参照)。更に、PCR、ネステッドプライマー及びPromoterFinder(商標)ライブラリ(Clontech, Palo Alto CA)を用いてゲノムDNAをウォーキングすることができる。この手順は、ライブラリをスクリーニングする必要がなく、イントロン/エキソン接合部を見付けるのに有用である。全てのPCRベースの方法に対して、市販されているソフトウェア、例えばOLIGO 4.06プライマー分析ソフトウェア(National Biosciences, Plymouth MN)或いは別の好適なプログラムを用いて、長さが約22~30ヌクレオチド、GC含有率が約50%以上、温度約68~72で鋳型に対してアニーリングするようにプライマーを設計し得る。

#### 【0121】

完全長cDNAをスクリーニングする際は、より大きなcDNAを含むようにサイズ選択されたライブラリを用いるのが好ましい。更に、ランダムに初回抗原刺激を受けたライブラリは、しばしば遺伝子の5'領域を有する配列を含み、オリゴd(T)ライブラリが完全長cDNAを作製できない状況に対して好適である。ゲノムライブラリは、5'非転写調節領域への配列の伸長に有用であろう。

#### 【0122】

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

御可能である。キャピラリー電気泳動法は、特定のサンプルに少量しか存在しないようなDNA小断片のシーケンシングに特に適している。

#### 【0123】

本発明の別の実施例では、INTRAをコードするポリヌクレオチド配列またはその断片を、適切な宿主細胞内でINTRA、INTRAの断片またはその機能的等価物を発現させるような組換えDNA分子内でクローニングし得る。遺伝暗号固有の宿重に起因して、実質的同一或いは機能的等価のアミノ酸配列をコードするような別のDNA配列を作製してINTRAの発現に利用し得る。

#### 【0124】

種々の目的でINTRAがコードする配列を変えるために、本発明のヌクレオチド配列を当分野で通常知られている方法を用いて組み換えることができる。ここで目的には、限定するものではないが遺伝子産物のクローニング、プロセッシング、発現の調節がある。遺伝子断片及び合成オリゴヌクレオチドのランダムなフラグメンテーション及びPCR再アセンブリによるDNAシャッフリングを用い、ヌクレオチド配列を組み換えることが可能である。例えば、オリゴヌクレオチド媒介定方向突然変異誘導を利用して、新規な制限部位の生成、グリコシル化パターンの変更、コドン優先の変更、スプライス変異体の生成等を行う突然変異を導入し得る。

#### 【0125】

本発明のヌクレオチドは、MolecularBreeding™ (Maxygen Inc., Santa Clara CA、米国特許第5,837,458号、Chang, C.-C.ら (1999) Nat. Biotechnol. 17:793-797、Christians, F.C.ら (1999) Nat. Biotechnol. 17:259-264、Cramer, A.ら (1996) Nat. Biotechnol. 14:315-319 に記載)等のDNAシャッフリング技術の対象となり、INTRAの生物学的特性、例えば生物活性、酵素力、或いは他の分子や化合物との結合力等を変更または向上させ得る。DNAシャッフリングは、遺伝子断片のPCR媒介再組換えを用いて遺伝子変異体のライブラリを生成するプロセスである。ライブラリはその後、その遺伝子変異体を所望の特性に同定するような選択またはスクリーニングにかける。次にこれらの好適な変異体をプールし、更に反復してDNAシャッフリング及び選択/スクリーニングを行ってもよい

。このように、遺伝の多様性は「人為的」品種改良及び急速な分子の進化を経て創生される。例えば、ランダムポイント突然変異を有する単一の遺伝子の断片を再結合し、スクリーニングし、その後所望の特性が最適化されるまでシャッフリングすることができる。或いは、所定の遺伝子を同種または異種のいずれかから得た同一遺伝子ファミリーの相同遺伝子と再結合し、それによって天然に存在する複数の遺伝子の遺伝多様性を、指図された制御可能な方法で最大化させることができる。

#### 【0126】

別の実施例によれば、当分野でよく知られている化学的方法を用いて、INTRAをコードする配列の全部或いは一部を合成し得る (Caruthers, M.H.ら (1980) *Nucleic Acids Symp. Ser 7:215-223*, Horn, T.ら (1980) *Nucleic Acids Symp. Ser. 7:225-232*等を参照)。或いは、化学的方法を用いてINTRAそれ自体またはその断片を合成し得る。例えば、種々の液相または固相技術を用いてペプチド合成を行うことができる (Creighton, T. (1984) *Proteins, Structures and Molecular Properties*, WH Freeman, New York NY, pp. 55-60, Roberge, J.Y. ら (1995) *Science 269:202-204*等を参照)。自動合成はABI 431Aペプチドシンセサイザ (Perkin Elmer) を用いて達成し得る。更にINTRAのアミノ酸配列またはその任意の一部は、直接合成する間、または他のタンパク質から得た配列またはその任意の一部と結合する間、或いはその両方を行っている間に変更し、変異型ポリペプチドを生成することが可能である。

#### 【0127】

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

#### 【0128】

生物学的に活性なINTRAを発現させるために、INTRAをコードするヌクレオチド配列またはその誘導体を好適な発現ベクターに挿入することができる。好適な発現ベクターとは即ち好適な宿主内で挿入されたコーディング配列の転写及び翻訳

の調節に必要な要素を含むベクターである。必要な要素には、ベクター及びINTRAをコードするポリヌクレオチド配列におけるエンハンサー、構成型及び発現誘導型プロモーター、5'及び3'の非翻訳領域などの調節配列がある。このような要素は、長さ及び特異性が様々である。固有開始シグナルを用いて、INTRAをコードする配列をより効果的に翻訳することが可能もある。このようなシグナルには、ATG開始コドンと、コザック配列などの近傍の配列が含まれる。INTRAをコードする配列及びその開始コドン、上流の調節配列が好適な発現ベクターに挿入された場合は、更なる転写調節シグナルや翻訳調節シグナルは必要なくなるであろう。しかしながら、コーディング配列或いはその断片のみが挿入された場合は、インフレームのATG開始コドンを含む外来性の翻訳調節シグナルが発現ベクターに含まれるようにすべきである。外来性の翻訳要素及び開始コドンは、様々な天然物及び合成物を起源とし得る。発現の効率は、用いられる特定の宿主細胞系に好適なエンハンサーを包含することによって高めることができる (Scharf, D. ら (1994) Results Probl. Cell Differ. 20:125-162.等を参照)。

#### 【0129】

当業者によく知られている方法を用いて、INTRAをコードする配列と、好適な転写及び翻訳調節要素とを含む発現ベクターを構築することが可能である。この方法には、in vitro組換えDNA技術、合成技術及びin vivo遺伝子組換え技術がある (Sambrook, J. ら (1989) Molecular Cloning. A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview NYの4, 8, 16-17章、Ausubel, F.M. ら. (1995) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York NYの9, 13, 16章等を参照)。

#### 【0130】

種々の発現ベクター/宿主系を利用して、INTRAをコードする配列を保持及び発現し得る。限定するものではないがこのような発現ベクター/宿主系には、組換えバクテリオファージ、プラスミドまたはコスミドDNA発現ベクターで形質転換させた細菌や、酵母菌発現ベクターで形質転換させた酵母菌や、ウイルス発現ベクター (例えばバキュロウイルス) に感染した昆虫細胞系や、ウイルス発現ベクター (例えばカリフラワーモザイクウイルスCaMVまたはタバコモザイクウイル

スTMV)または細菌発現ベクター(例えばTiまたはpBR322プラスミド)で形質転換させた植物細胞系、動物細胞系などの微生物等がある(前出のSambrook、前出のAusubel、Van Heeke, G. and S.M. Schuster (1989) J. Biol. Chem. 264:5503-5509、Bitter, G.A.ら (1987) Methods Enzymol. 153:516-544; Scorer, C.A.ら (1994) Bio/Technology 12:18 1-184; Engelhard, E.K.ら (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3224-3227、Sandig, V.ら (1996) Hum. Gene Ther. 7:1937-1945、タカマツ, N. (1987) EMBOJ. 6:307-311、Coruzzi, G.ら (1984) EMBOJ. 3:1671-1680、Broglie, R.ら (1984) Science 224:838-843、Winter, J.ら (1991) Results Probl. Cell Differ. 17:85-105、『マグローヒル科学技術年鑑』(The McGraw Hill Yearbook of Science and Technology) (1992) McGraw Hill New York NY, pp.191-196、Logan, J. and T. Shenk (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3655-3659、Harrington, J.J.ら (1997) Nat. Genet. 15:345-355等を参照)。レトロウイルス、アデノウイルス、ヘルペスウイルスまたはワクシニアウイルス由来の発現ベクターまたは種々の細菌性プラスミド由来の発現ベクターを用いて、ポリヌクレオチド配列を標的器官、組織または細胞集団へ輸送することができる(Di Nicola, M.ら (1998) Cancer Gen. Ther. 5(6):350-356、Yu, M.ら (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90(13):6340-6344、Buller, R.M.ら (1985) Nature 317(6040):813-815; McGregor, D.P.ら (1994) Mol. Immunol. 31(3):219-226、Verma, I.M. and N. Somia (1997) Nature 389:239-242等を参照)。本発明は、使用する宿主細胞によって限定されるものではない。

#### 【0131】

細菌系では、INTRAをコードするポリヌクレオチド配列の使用目的に応じて多数のクローニングベクター及び発現ベクターを選択し得る。例えば、INTRAをコードするポリヌクレオチド配列の日常的なクローニング、サブクローニング及び増殖には、PBLUESCRIPT (Stratagene, La Jolla CA)またはPSPORT 1 プラスミド (Life Technologies) などの多機能大腸菌ベクターを用いることができる。INTRAをコードする配列の、ベクターの多数のクローニング部位への連結反応によって、lacZ 遺伝子が破壊され、組換え分子を含む形質転換された細菌を同定する

ための比色スクリーニング法が可能となる。更にこれらのベクターは、クローニングされた配列における *in vitro* 転写、ジデオキシのシーケンシング、ヘルパーファージによる一本鎖の救出、入れ子状態の欠失の生成にも有用であろう (Van Heeke, G. and S.M. Schuster (1989) J. Biol. Chem. 264:5503-5509. 等を参照)。多量の INTRA が必要な場合、例えば抗体を生成する場合などには、INTRA の発現をハイレベルで誘導するベクターが使用できる。例えば、強力な誘導 T5 バクテリオファージプロモーターまたは誘導 T7 バクテリオファージプロモーターを含むベクターが使用できる。

#### 【0132】

酵母の発現系を使用して INTRA を生成し得る。因子、アルコールオキシダーゼ、PGH プロモーター等の構成型或いは誘導型のプロモーターを含む多数のベクターが、酵母菌 *Saccharomyces cerevisiae* または *Pichia pastoris* に使用可能である。更に、このようなベクターは、発現したタンパク質を分泌或いは細胞内への保持のいずれかに誘導し、安定した増殖のために外来配列の宿主ゲノムへの組み込みを可能にする (前出の Ausubel (1995)、前出の Bitter、前出の Scorer 等を参照)。

#### 【0133】

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

#### 【0134】

哺乳動物細胞においては、多数のウイルスベースの発現系を利用し得る。発現

ベクターとしてアデノウイルスを用いる場合、INTRAをコードする配列は、後発プロモーター及び3連リーダー配列からなるアデノウイルス転写/翻訳複合体に連結反応され得る。可欠E1またはE3領域へウイルスのゲノムを挿入し、宿主細胞でINTRAを発現する感染ウイルスを得ることが可能である (Logan, J. and T. Shenk (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. 81:3655-3659等を参照)。更に、ラウス肉腫ウイルス (RSV) エンハンサー等の転写エンハンサーを用いて、哺乳動物宿主細胞における発現を増大させ得る。SV40またはEBVをベースにしたベクターを用いてタンパク質を高レベルで発現させることもできる。

#### 【0135】

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

#### 【0136】

長期にわたり哺乳動物系内で組換えタンパク質を産出するためには、株化細胞内のINTRAの安定発現が望ましい。例えば、発現ベクターであって複製発現因子、内在性発現因子、或いはその両者のウイルス起源を含むものと、同一或いは別のベクター上の選択可能マーカー遺伝子とを用いて、INTRAをコードする配列を細胞株に形質転換することが可能である。ベクターの導入後、選択培地に移す前に強化培地で約1 ~ 2日間細胞を増殖させることができる。選択可能マーカーの目的は選択培地への抵抗性を与えることであり、選択可能マーカーが存在することにより、導入された配列をうまく発現するような細胞の成長及び回収が可能となる。安定的に形質転換された細胞の耐性クローンは、その細胞型に適した組織培養技術を用いて増殖可能である。

#### 【0137】

任意の数の選択系を用いて、形質転換細胞株を回収できる。限定するものではないがこのような選択系には、tk<sup>r</sup>単細胞のために用いられるヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子と、apr<sup>r</sup>細胞のために用いられるアデニンホスホリ

ポシルトランスフェラーゼ遺伝子がある (Wigler, M. ら (1977) Cell 11:223-232、Lowy, I. ら (1980) Cell 22:817-823等を参照)。また、選択の基礎として代謝拮抗物質、抗生物質或いは除草剤への耐性を用いることができる。例えばdhfrはメトトレキセートに対する耐性を与え、neoはアミノグリコシッドネオマイシン及びG-418に対する耐性を与え、alsはクロルスルフロンに対する耐性を、patはホスフィノトリシンアセチルトランスフェラーゼに対する耐性を各々与える (Wigler, M. ら (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:3567-3570、Colbere-Garapin, F. ら (1981) J. Mol. Biol. 150:1-14 等を参照)。この他の選択可能遺伝子、例えば、代謝のための細胞要求を変えるtrpB及びhisDは、文献に記載されている (Hartman, S.C. and R.C. Mulligan (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8047-8051等を参照)。可視マーカー、例えばアミノシアニン、緑色蛍光タンパク質 (GFP ; Clontech)、グルクロニダーゼ及びその基質 グルクロニド、またはルシフェラーゼ及びその基質ルシフェリン等を用いてもよい。これらのマーカーを用いて、トランスフォーマントを特定するだけでなく、特定のベクター系に起因する一過性或いは安定したタンパク質発現を定量することが可能である (Rhodes, C.A. (1995) Methods Mol. Biol. 55:121-131等を参照)。

#### 【0138】

マーカー遺伝子発現の存在 / 不存在によって目的の遺伝子の存在が示唆されても、その遺伝子の存在及び発現の確認が必要な場合もある。例えば、INTRAをコードする配列がマーカー遺伝子配列内に挿入された場合、INTRAをコードする配列を含む形質転換細胞は、マーカー遺伝子機能の欠落により同定することが可能である。または単一プロモーター制御下で、INTRAをコードする配列とタンデムにマーカー遺伝子を配置することも可能である。誘導または選択に応答したマーカー遺伝子の発現は通常、タンデム遺伝子の発現も示す。

#### 【0139】

一般に、INTRAをコードする核酸配列を含み且つINTRAを発現する宿主細胞は、当業者によく知られている種々の方法を用いて同定することが可能である。限定するものではないが当業者によく知られている方法には、DNA-DNA或いはDNA-RNAハイブリダイゼーション、PCR法、核酸或いはタンパク質の検出、定量、或いは

その両方を行うための膜系、溶液ベース或いはチップベースの技術を含むタンパク質バイオアッセイまたはイムノアッセイ技術がある。

【0140】

特異的ポリクローナル抗体または特異的モノクローナル抗体を用いてINTRAの発現の検出及び計測を行うための免疫学的方法は、当分野で公知である。このような技術の例としては、酵素に結合したイムノソルベントアッセイ(ELISA)、ラジオイムノアッセイ(RIA)、蛍光活性化細胞選別(FACS)などが挙げられる。INTRA上の2つの非干渉エピトープに反応するモノクローナル抗体を用いた、2部位モノクローナルベースのイムノアッセイ(two-site, monoclonal-based immunoassay)が好ましいが、競合結合アッセイも用いることもできる。これらのアッセイ及びこれ以外のアッセイは、当分野で公知である(Hampton, R. ら(1990) Serological Methods, a Laboratory Manual. APS Press, St Paul, MN, Sect. IV、Coligan, J. E. ら(1997) Current Protocols in Immunology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience, New York NY、Pound, J.D. (1998) Immunochemical Protocols, Humana Press, Totowa NJ等を参照)。

【0141】

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

、磁気粒子のほか、放射性核種、酵素、蛍光剤、化学発光剤、発色剤等がある。

#### 【0142】

INTRAをコードするヌクレオチド配列を用いて形質転換した宿主細胞は、細胞培地からのタンパク質の回収及び発現に適した条件下で培養し得る。形質転換細胞から製造されたタンパク質が分泌されるか細胞内に留まるかは、使用される配列、ベクター、或いはその両者に依存する。当業者であれば理解し得るように、INTRAをコードするポリヌクレオチドを含む発現ベクターを、原核細胞膜または真核細胞膜を透過するINTRAの直接分泌を誘導するシグナル配列を含むように設計し得る。

#### 【0143】

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

#### 【0144】

本発明の別の実施例では、INTRAをコードする天然の核酸配列、修飾核酸配列または組換え核酸配列を、上記任意の宿主系において融合タンパク質の翻訳をもたらす異種配列に連結反応させることができる。例えば、市販されている抗体を用いて認識可能な異種部分を含むキメラINTRAタンパク質は、INTRA活性阻害剤に対するペプチドライブラリのスクリーニングを促進し得る。また、異種タンパク質部分及び異種ペプチド部分も、市販されている親和性基質を用いて融合タンパク質の精製を促進し得る。限定されるものではないがこのような部分には、グルタチオンSトランスフェラーゼ (GST)、マルトース結合タンパク質 (MBP)、チ

オレドキシン (Trx)、カルモジュリン結合ペプチド (CBP)、6-His、FLAG、c-myc、赤血球凝集素 (HA) がある。GSTは固定化グルタチオン上で、MBPはマルトース上で、Trxはフェニルアルシンオキシド上で、CBPはカルモジュリン上で、そして6-Hisは金属キレート樹脂上で、同族の融合タンパク質の精製を可能にする。FLAG、c-myc及び赤血球凝集素 (HA) は、これらのエピトープ標識を特異的に認識する市販されているモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体を用いて、融合タンパク質の免疫親和性精製を可能にする。また、融合タンパク質を遺伝子操作し、INTRAが精製後に異種部分から切断され得るように、INTRAコード配列と異種タンパク質配列の間にタンパク質分解切断部位を含めることもできる。融合タンパク質の発現及び精製方法は、前出のAusubel (1995) 10章に記載されている。市販されている種々のキットを用いて融合タンパク質の発現及び精製を促進することもできる。

#### 【0145】

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

#### 【0146】

本発明のINTRAまたはその断片を用いて、INTRAに特異結合する化合物をスクリーニングし得る。少なくとも1個から複数個の試験化合物を用いて、INTRAへの特異結合をスクリーニングし得る。試験化合物の例としては、抗体、オリゴヌクレオチド、タンパク質 (例えば受容体) または小分子が挙げられる。

#### 【0147】

一実施例では、このように同定された化合物は、例えばリガンドまたはその断片などのINTRAの天然リガンド、天然の基質、構造的または機能的な擬態性または自然結合パートナーに密接に関連している (Coligan, J.E. ら (1991) Current Protocols in Immunology 1 (2) の5章等を参照)。同様にして化合物は、INTRAが結合する天然受容体に関連し得るか或いは例えばリガンド結合部位などの少

なくとも受容体の断片に密接に関連し得る。いずれの場合にも、化合物は既知の技術を用いて合理的にデザインし得る。一実施例では、このような化合物に対するスクリーニングは、分泌タンパク質としてまたは細胞膜上のいずれかでINTRAを発現する好適な細胞の生成に関与している。好適な細胞には、哺乳動物、酵母、ショウジョウバエまたは大腸菌からの細胞がある。INTRAを発現する細胞またはINTRAを含有する細胞膜断片を試験化合物と接触させ、INTRAまたは化合物のいずれかの結合、刺激または阻害を分析する。

#### 【0148】

アッセイは、試験化合物をポリペプチドに単純に試験結合し得る。ここで、結合は、フルオロフォア、放射性同位体、酵素抱合体またはその他の検出可能な標識により検出される。例えば、アッセイは少なくとも1つの試験化合物を溶液中でINTRAと結合するか固体支持体に固定するかのいずれかのステップ及びINTRAの化合物への結合を検出するステップを有し得る。或いはアッセイは、標識された競争相手の存在下で試験化合物の結合を検出または測定し得る。更にアッセイは、細胞遊離製剤、化学ライブラリまたは天然の生成混合物を用いて実行することができ、試験化合物は、溶液中で遊離させるか固体支持体に固定し得る。

#### 【0149】

本発明のINTRAまたはその断片を用いて、INTRAの活性を調整する化合物をスクリーニングし得る。このような化合物には、アゴニスト、アンタゴニスト、或るいは部分的または逆アゴニスト等がある。一実施例においては、INTRAが少なくとも1つの試験化合物と結合しているような、INTRAの活性を許容する条件下でアッセイが実行され、試験化合物存在下でのINTRAの活性が試験化合物不存在下でのINTRAの活性と比較される。試験化合物存在下でのINTRAの活性の変化は、INTRAの活性を調整する化合物を示す。或いは、試験化合物はINTRAの活性に適した条件下で活性に適した条件下でFLFXHTを含むin vitroまたは細胞遊離系と結合し、アッセイが実行される。これらアッセイのいずれかにおいて、INTRAの活性を調整する試験化合物は間接的にそのようにすることができ、試験化合物と直接接触する必要がなくなる。少なくとも1個から複数個の試験化合物をスクリーニングし得る。

## 【0150】

別の実施例では、INTRAまたはその哺乳類同族体をコードするポリヌクレオチドは、胚幹（ES）細胞において相同的組換えを用いて動物モデル系内で「ノックアウト」される。このような技術は当技術分野において公知であり、ヒト疾病の動物モデルの生成に有用である（米国特許第5,175,383号及び第5,767,337号等を参照）。例えば129/SvJ株化細胞等のマウスES細胞は、初期のマウス胚芽に由来し、培養液中で成長する。ES細胞は、ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子等のマーカー遺伝子により分裂させた対象遺伝子（gene of interest）を含むベクターを用いて形質転換される（neo: Capecchi, M.R. (1989) Science 244:1288-1292）。ベクターは、相同的組換えにより宿主ゲノムの対応する領域に統合される。或いは、組織特異的または発達段階特異的な様式で対象遺伝子をノックアウトするCre-loxP系を用いて相同的組換えが発生する（Marth, J.D. (1996) Clin. Invest. 97:1999-2002; Wagner, K.U. ら (1997) Nucleic Acids Res. 25:4323-4330）。形質転換されたES細胞を同定し、例えばC57BL/6マウス系統から採取したマウス細胞胚盤胞に微量注入する。胚盤胞を偽妊娠種雌に外科的に導入し、結果として得られるキメラ子孫の遺伝形質を決め、これを繁殖させてヘテロ接合性系統またはホモ接合性系統を生成する。このようにして産出した遺伝子導入動物は、潜在的治療薬または毒性薬剤を用いて試験し得る。

## 【0151】

INTRAをコードするポリヌクレオチドは、ヒト胚盤胞由来のES細胞における *in vitro* でも操作し得る。ヒトES細胞は、内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞タイプを含む少なくとも8つの別々の細胞系統に分化する可能性を有する。この細胞系統は、例えば神経細胞、造血系統及び心筋細胞に分化する（Thomson, J.A. ら (1998) Science 282:1145-1147）。

## 【0152】

INTRAをコードするポリヌクレオチドは、モデルヒト疾病への「ノックイン」ヒト化動物（ブタ）または遺伝子導入動物（マウスまたはラット）も生成し得る。ノックイン技術を用いて、INTRAをコードするポリヌクレオチドの或る領域を動物ES細胞に注入し、注入された配列は動物細胞ゲノムに統合する。形質転換さ

れた細胞を胞胚に注入し、胞胚を上記のように移植する。遺伝子導入子孫または近交系について研究し、強力な医薬品を用いて処理し、ヒトの疾病の治療に関する情報を得る。或いは、INTRAを過剰発現するべく例えばINTRAを乳内に分泌するなどして同系交配させた哺乳動物は、簡便なタンパク質の源としても役立つ（Janne, J. ら (1998) *Biotechnol. Annu. Rev.* 4:55-74）。

#### 【0153】

##### 治療

INTRAの領域と細胞内シグナル伝達分子間には、化学的及び構造的類似性、例えば配列及びモチーフとの関連における類似性が存在する。更にINTRAの発現は、造血/炎症系、神経系、胃腸系及び生殖系の癌に密接に関連している。従ってINTRAは、細胞増殖異常、自己免疫/炎症疾患、神経障害、胃腸障害、生殖障害及び発達障害において或る役割を果たすものと考えられる。INTRAの発現または活性の増大に関連する疾患の治療においては、INTRAの発現または活性を低下させることが望ましい。また、INTRAの発現または活性の低下に関連する疾患の治療においては、INTRAの発現または活性を増大させることが望ましい。

#### 【0154】

従って、或る実施例において、INTRAの発現または活性の低下に関連した疾患の治療または予防のために、患者にINTRAまたはその断片や誘導体を投与することが可能である。限定するものではないがこのような疾患の例として細胞増殖異常が含まれ、その中には日光性角化症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、滑液包炎、硬変、肝炎、混合型結合組織病（MCTD）、骨髓線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性多血症、乾癬、原発性血小板血症と、リンパ腫、白血病及び骨髓腫を含む造血癌、腺癌、白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髓腫、肉腫、奇形癌、腺腫、癌腫を含むその他の癌、具体的には副腎、膀胱、骨、骨髓、脳、乳房、頸部、胆嚢、神経節、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、副甲状腺、陰茎、前立腺、唾液腺、皮膚、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、子宮の癌等が含まれ、また自己免疫/炎症疾患も含まれ、その中には後天性免疫不全症候群（AIDS）、アジソン病、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー、強直性脊椎炎、アミロイド症、貧血、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫性溶血性貧血、自己

免疫性甲状腺炎、自己免疫多発性内分泌腺障害症（APECED）、気管支炎、胆嚢炎、接触皮膚炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、肺気腫、リンパ球毒素性一時性リンパ球減少症、赤芽球症、結節性紅斑、萎縮性胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、痛風、グレーブス病、橋本甲状腺炎、過好酸球増加症、過敏性大腸症候群、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋または心膜の炎症、骨関節炎、骨粗しょう症、膵炎、多発性筋炎、乾癬、ライター症候群、リウマチ様関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性アナフィラキシー、全身性紅斑性狼瘡、全身性硬化症、血小板減少症、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、ウェルナー症候群、癌の合併症、血液透析と、体外循環、ウイルス性感染症、細菌性感染症、真菌性感染症、寄生虫感染症、原虫感染症、蠕虫の感染症及び外傷が含まれ、また胃腸障害も含まれ、その中には嚥下障害、消化性食道炎、食道痙攣、食道狭窄、食道癌、消化不良、消化障害、胃炎、胃癌、食欲不振、悪心、嘔吐、胃不全麻痺、洞または幽門の浮腫、腹部アンギナ、胸焼け、胃腸炎、イレウス、腸管感染、消化性潰瘍、胆石症、胆嚢炎、胆汁うっ滞、膵臓炎、膵臓癌、胆道疾患、肝炎、高ビリルビン血症、硬変症、肝臓の受動性うっ血、ヘパトーム、感染性大腸炎、潰瘍性大腸炎、潰瘍性直腸炎、クローン病、ホイップル病、マロリーヴァイス症候群、結腸癌、結腸閉塞、過敏性腸症候群、短小腸症候群、下痢、便秘、胃腸出血、後天性免疫不全症候群（AIDS）腸症、黄疸、肝性脳症、肝腎症候群、肝炎、血色素症、ウィルソン病、アンチトリプシン欠損症、ライ症候群、原発性硬化性胆管炎、肝梗塞、門脈循環閉塞及び血栓、小葉中心壊死、肝臓紫斑病、肝静脈血栓、肝静脈閉塞症、子癇前症、子癇、妊娠性急性肝脂肪、妊娠性肝臓内胆汁うっ滞と、結節性再生を含む肝癌が含まれ、また神経障害も含まれ、その中には癲癇、虚血性脳血管障害、脳卒中、大脳新生物、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン病、痴呆、パーキンソン病その他の錐体外路障害、筋萎縮性側索硬化症その他の運動ニューロン障害、進行性神経性筋萎縮症、色素性網膜炎、遺伝性運動失調、多発性硬化症その他の脱髄疾患、細菌性及びウイルス性髄膜炎、脳膿瘍、硬膜下蓄膿症、硬膜外膿瘍、化膿性頭蓋内血栓性静脈炎、脊髄炎及び神経根炎、ウイルス性中枢神経系疾患と、クールー、クロイツフェルトヤコブ病及びガストマン ストラウスラー シャインカー症候群を含むプリオン病

と、致死性家族性不眠症、神経系の栄養病及び代謝病、神経線維腫症、結節硬化症、小脳網膜性血管芽腫症 (cerebelloretinal hemangioblastomatosis)、脳3又神経血管症候群、精神薄弱その他の中枢神経系発達障害、脳性麻痺、神経骨格異常、自律神経系障害、脳神経障害、脊髄病、筋ジストロフィーその他の神経筋疾患、末梢神経疾患、皮膚筋炎及び多発性筋炎と、遺伝性、代謝性、内分泌性及び中毒性ミオパシーと、重症筋無力症、周期性四肢麻痺と、気分障害、不安障害及び精神分裂病を含む精神障害と、静座不能、健忘症、緊張病、糖尿病性ニューロパシー、錐体外路性終末欠陥症候群、ジストニー、分裂病性精神障害、帯状疱疹後神経痛及びトゥーレット病が含まれ、また胃腸障害も含まれ、その中には食道炎、食道癌、胃炎、胃癌、炎症性腸疾患、胆嚢炎、腸管の感染、膵臓炎、膵臓癌、肝硬変、肝炎、ヘパトーム、結腸炎、結腸癌及びクローン病が含まれる。

#### 【0155】

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

#### 【0156】

更に別の実施例では、実質的に精製されたINTRAを含む医薬品成分を好適な医薬用担体と共に患者に投与して、限定するものではないが上記した疾患を含むINTRAの発現または活性の低下に関連した疾患を治療または予防することも可能である。

#### 【0157】

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

#### 【0158】

更に別の実施例では、患者にINTRAのアンタゴニストを投与して、INTRAの発現または活性の増大に関連した疾患を治療または予防することが可能である。限定するものではないがこのような疾患の例には、上記した細胞増殖異常、自己免疫/炎症疾患、神経障害、胃腸障害、生殖障害及び発達障害がある。一実施態様に

においては、アンタゴニストとして直接的に、或いはINTRAを発現する細胞または組織に薬剤を輸送するターゲティングまたは輸送機構として間接的にINTRAと特異結合する抗体を用いることができる。

#### 【0159】

別の実施例では、INTRAをコードするポリヌクレオチドの相補体を発現するベクターを患者に投与して、限定するものではないが上記した疾患を含むINTRAの発現または活性の増大に関連した疾患を治療または予防することも可能である。

#### 【0160】

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

#### 【0161】

INTRAのアンタゴニストは、当分野で一般的に知られている方法を用いて製造し得る。具体的には、精製されたINTRAを用いて抗体を作るか、治療薬のライブラリをスクリーニングして、INTRAと特異結合するものを同定することが可能である。INTRAの抗体も、当分野で一般的に知られている方法を用いて製造することが可能である。限定するものではないがこのような抗体には、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、一本鎖抗体、Fab断片及びFab発現ライブラリによって作られた断片が含まれ得る。中和抗体（即ち二量体の形成を阻害する抗体）は通常、治療用に好適である。

#### 【0162】

抗体を産生するために、INTRA、またはINTRAの任意の断片またはオリゴペプチドであって免疫抗原性の特性を有するものを注入することによって、ヤギ、ウサギ、ラット、マウス、ヒト、その他を含む種々の宿主を免疫化することができる。宿主の種に応じて、種々のアジュバントを用いて免疫応答を高めることもでき

る。限定するものではないがこのようなアジュバントには、フロイントアジュバントと、水酸化アルミニウム等のミネラルゲルアジュバントと、リゾレシチン、プルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド、油性乳剤、キーホールリンペットヘモシニアン、ジニトロフェノール等の界面活性剤とがある。ヒトに用いられるアジュバントの中では、BCG（カルメット ゲラン杆菌）及びコリネバクテリウム パルヴムが特に好ましい。

#### 【0163】

INTRAに対する抗体を誘導するために用いるオリゴペプチド、ペプチドまたは断片は、少なくとも約5アミノ酸からなり、一般的には少なくとも約10アミノ酸からなるアミノ酸配列を有するものが好ましい。これらのオリゴペプチド、ペプチドまたは断片は、天然のタンパク質のアミノ酸配列の一部と同一であり且つ小さな天然の分子の全アミノ酸配列を含むことが望ましい。INTRAアミノ酸の短い伸長部は、別のタンパク質、例えばキーホールリンペットヘモシニアンの配列と融合し、キメラ分子に対する抗体が産生され得る。

#### 【0164】

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

#### 【0165】

更に、「キメラ抗体」を作製するために開発した技術、例えば好適な抗原特異性及び生物学的活性を有する分子を得るためのマウス抗体遺伝子のヒト抗体遺伝子へのスプライシングを用いることが可能である（Morrison, S.L. ら. (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855、Neuberger, M.S. ら (1984) *Nature* 312:604-608、タケダ, S. ら (1985) *Nature* 314:452-454等を参照）。或いは、一本鎖抗体を産生するために説明された技術を適用し、当分野で知られている方

法を用いて、INTRA特異性一本鎖抗体を産生し得る。関連特異性を有するがイデオタイプ組成が異なるような抗体を、ランダムな組合せの免疫グロブリンライブラリからチェーンシャッフリングによって産生することもできる (Burton D.R. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10134-10137等を参照)。

#### 【0166】

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

#### 【0167】

INTRAのための特異結合部位を有する抗体断片を産生することもできる。例えば、限定するものではないがこのような断片には、抗体分子のペプシン消化によって作製される  $F(ab')_2$  断片と、 $F(ab')_2$  断片のジスルフィド架橋を減らすことによって作製される Fab断片とがある。或いは、Fab発現ライブラリを作製することによって、モノクローナルFab断片を所望の特異性と迅速且つ容易に同定することが可能となる (Huse, W.D. ら (1989) Science 256:1275-1281等を参照)。

#### 【0168】

種々のイムノアッセイを用いてスクリーニングし、所望の特異性を有する抗体を同定することができる。確立された特異性を有するポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体の何れかを用いる免疫放射線アッセイまたは競合結合アッセイに対する数々のプロトコルは、当分野において公知である。このようなイムノアッセイは通常、INTRAとその特異性抗体間の複合体形成の計測に關与している。2つの非干渉性INTRAエピトープに反応するモノクローナル抗体を用いるような、2部位モノクローナルベースのイムノアッセイが一般に利用されるが、競合結合アッセイを利用してもよい (前出のPoundの文献)。

#### 【0169】

ラジオイムノアッセイ技術と共に様々な方法、例えばスキッチャード分析を用いて、INTRAに対する抗体の親和性を評価する。親和性は結合定数  $K_a$  で表す。  $K$

aは、平衡状態においてINTRA抗体複合体のモル濃度を遊離抗体と遊離抗原のモル濃度で除した値であると定義する。ポリクローナル抗体は多様なINTRAエピトープに対する親和性が不均一であり、ポリクローナル抗体試薬のために決定したKaは、INTRA抗体の平均親和性または結合活性を表す。モノクローナル抗体は特定のINTRAエピトープに対して単一特異的であり、モノクローナル抗体試薬のために決定したKaは、親和性の真の測定値を表す。Ka値が約 $10^9 \sim 10^{12}$  L/molの範囲にあるような高親和性抗体試薬は、INTRA抗体複合体が激しい操作に耐えなければならないイムノアッセイに用いるのが好ましい。Ka値が約 $10^6 \sim 10^7$  L/molの範囲にあるような低親和性抗体試薬は、INTRAが抗体から最終的に活性化状態で解離する必要がある免疫精製及び類似の処理に用いるのが好ましい (Catty, D. (1988) Antibodies, Volume I: A Practical Approach, IRL Press, Washington, DC、Liddell, J. E. and Cryer, A. (1991) A Practical Guide to Monoclonal Antibodies, John Wiley & Sons, New York NY)。

#### 【0170】

ポリクローナル抗体試薬の抗体価及び結合活性を更に評価して、或る下流の適用例に対するこのような試薬の品質及び適性を決定することができる。例えば、少なくとも1~2 mg/ml、好ましくは5~10 mg/mlの特異抗体を含むポリクローナル抗体試薬は、INTRA抗体複合体を沈殿させる必要がある処理において通常用いられる。抗体の特異性、抗体価、結合活性、様々な適用例における抗体の品質や使用に対する指針については、一般に入手可能である。(前出のCattyの文献、同Coliganらの文献等を参照)。

#### 【0171】

本発明の別の実施例では、INTRAをコードするポリヌクレオチド、INTRAの任意の断片または相補配列を治療目的で使用することができる。ある実施形態では、INTRAをコードするポリヌクレオチドの相補配列がmRNAの転写を阻止するのに好適である場合にこれを使用し得る。具体的には、INTRAをコードするポリヌクレオチドに相補的な配列で細胞を形質転換し得る。従って、相補的分子または断片は、INTRA活性を調節するため、または遺伝子機能を調節するために使用し得る。このような技術は既に当分野ではよく知られており、センスまたはアンチセンス

スオリゴヌクレオチドまたは大きな断片を、INTRAをコードする配列のコード領域または制御領域に延在する様々な位置から設計することが可能である (Agrawal, S., ed. (1996) Antisense Therapeutics, Humana Press Inc., Totawa NJ等を参照)。

#### 【0172】

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

#### 【0173】

本発明の別の実施例では、INTRAをコードするポリヌクレオチドを、体細胞若しくは生殖細胞遺伝子治療に用いることが可能である。遺伝子治療を行うことにより、(i) 遺伝子欠損症 (例えばX染色体鎖遺伝 (Cavazzana-Calvo, M. ら (2000) *Science* 288:669-672) により特徴付けられる重度の複合型免疫欠損(SCID)-X1の場合)、先天性アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症に関連する重度の複合型免疫欠損 (Blaese, R.M. ら (1995) *Science* 270:475-480、Bordignon, C. ら (1995) *Science* 270:470-475)、嚢胞性繊維症 (Zabner, J. ら (1993) *Cell* 75:207-216; Crystal, R.G. ら (1995) *Hum. Gene Therapy* 6:643-666、Crystal, R.G. ら. (1995) *Hum. Gene Therapy* 6:667-703)、サラセミア (thalassaemia)、家族性高コレステロール血症、第VIII因子若しくは第IX因子欠損に起因す

る血友病 (Crystal, 35 R.G. (1995) Science 270:404-410、Verma, I.M. and Somia. N. (1997) Nature 389:239-242) を治療し、(ii) 条件的致死性遺伝子産物を発現させ (例えば制御不能な細胞増殖に起因する癌の場合)、(iii) 細胞内の寄生虫 (例えばヒト免疫不全ウイルス(HIV) (Baltimore, D. (1988) Nature 335:395-396、Poeschla, E. ら (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93:11395-11399)、B型若しくはC型肝炎ウイルス (HBV、HCV)、Candida albicans及びParacoccidioides brasiliensis等の真菌寄生虫、並びにPlasmodium falciparum及びTrypanosoma cruzi等の原虫寄生体に対する防御機能を有するタンパク質を発現させることができる。INTRAの発現若しくは調節に必要な遺伝子の欠損が疾患を発生させる場合、形質導入した細胞の好適な集団からINTRAを発現することにより、遺伝子欠損に起因する症状の発現を緩和し得る。

#### 【0174】

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

#### 【0175】

限定するものではないがINTRAの発現に影響を及ぼし得る発現ベクターには、PCDNA 3.1、EPITAG、PRCCMV2、PREP、PVAXベクター (Invitrogen, Carlsbad CA)、PCMV-SCRIPT、PCMV-TAG、PEGSH/PERV (Stratagene, La Jolla CA) 及びPTET-OFF、PTET-ON、PTRE2、PTRE2-LUC、PTK-HYG (Clontech, Palo Alto CA) がある。INTRAは、(i) 恒常的に活性化プロモーター (例えばサイトメガロウイルス (CMV)、ラウス肉腫ウイルス (RSV)、SV40ウイルス、チミジンキナーゼ (TK) または アクチン遺伝子)、(ii) 誘導性プロモーター (例えばテトラサイクリン調節

性プロモーター (Gossen, M. and H. Bujard (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:5547-5551、Gossen, M. ら (1995) Science 268:1766-1769、Rossi, F.M.V. and H.M. Blau (1998) Curr. Opin. Biotechnol. 9:451-456)、市販のInvitrogen社のT-REXプラスミドに含まれる)、エクジソン誘導性プロモーター (Invitrogen社のプラスミドPVGRXR及びPINDから得られる)、FK506 / ラパマイシン誘導性プロモーターまたはRU486 / ミフェプリストーン誘導性プロモーター (前出のRossi, F.M.V. and H.M. Blau)、または (iii) 正常個体由来の、INTRAをコードする内在性遺伝子の天然のプロモーター若しくは組織特異的プロモーターを用いて、発現させることができる。

#### 【0176】

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

#### 【0177】

本発明の別の実施例では、INTRAの発現に関連する遺伝子欠損によって起こる疾患や異常症は、(i) レトロウイルス末端反復配列 (LTR) プロモーターまたは独立プロモーターの制御下でINTRAをコードするポリヌクレオチドと、(ii) 好適なRNAパッケージングシグナルと、(iii) 追加レトロウイルス・シス作用性RNA配列及び効率的なベクターの増殖に必要なコード配列を伴うRev応答性エレメント (RRE) とからなるレトロウイルスベクターを作製して治療することができる。レトロウイルスベクター (例えばPFB及びPFBNE0) はStratagene社から市販されており、刊行データ (Riviere, I. ら (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92:6733-6737) に基づいている。上記データを引用することをもって本明細書の一部とする。ベクターは、好適なベクター産生細胞系 (VPCL) において増殖され、VPCLは、標的細胞上の受容体に対する向性を有するエンベロープ遺伝子ま

たはVSVg等の乱交雑エンベロープタンパク質を発現する (Armentano, D. ら (1987) J. Virol. 61:1647-1650、Bender, M.A. ら (1987) J. Virol. 61:1639-1646、Adam, M.A. and A.D. Miller (1988) J. Virol. 62:3802-3806、Dull, T. ら (1998) J. Virol. 72:8463-8471、Zufferey, R. ら (1998) J. Virol. 72:9873-9880)。Riggに付与された米国特許第5,910,434号 ("Method for obtaining retrovirus packaging cell lines producing high transducing efficiency retroviral supernatant") は、レトロウイルスパッケージング細胞系を得るための方法について開示しており、これを引用することをもって本明細書の一部とする。レトロウイルスベクターの増殖、細胞集団 (例えばCD4<sup>+</sup> T細胞) の形質導入、及び形質導入した細胞の患者への戻しは、遺伝子治療の分野では当業者に公知の方法であり、多数の文献に記載されている (Ranga, U. ら (1997) J. Virol. 71:7020-7029、Bauer, G. ら (1997) Blood 89:2259-2267、Bonyhadi, M.L. (1997) J. Virol. 71:4707-4716、Ranga, U. ら (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95:1201-1206、Su, L. (1997) Blood 89:2283-2290)。

#### 【0178】

別法では、アデノウイルス系遺伝子治療の輸送系を用いて、INTRAの発現に関連する1若しくは複数の遺伝子異常を有するような細胞にINTRAをコードするポリヌクレオチドを輸送する。アデノウイルス系ベクターの作製及びパッケージングについては、当業者に公知である。複製欠損型アデノウイルスベクターは、免疫調節タンパク質をコードする遺伝子を脾臓の無損傷の脾島内に導入するために可変性であることが証明された (Csete, M.E. ら (1995) Transplantation 27:263-268)。使用できる可能性のあるアデノウイルスベクターは、Armentanoに付与された米国特許第5,707,618号 ("Adenovirus vectors for gene therapy") に記載されており、引用することをもって本明細書の一部とする。アデノウイルスベクターについては、Antinozzi, P.A. ら (1999) Annu. Rev. Nutr. 19:511-544 及び Verma, I.M. and N. Somia (1997) Nature 18:389:239-242も参照されたい。両文献は、引用することをもって本明細書の一部とする。

#### 【0179】

別法では、ヘルペス系遺伝子治療の輸送系を用いて、INTRAの発現に関連する

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

#### 【0180】

別法では、ウイルス(正の一本鎖RNAウイルス)ベクターを用いてINTRAをコードするポリヌクレオチドを標的細胞に輸送する。プロトタイプのウイルスであるセムリキ森林熱ウイルス(Semliki Forest Virus, SFV)の生物学的研究が広範に行われており、遺伝子導入ベクターがSFVゲノムに基づいていることが分かった(Garoff, H. and K.-J. Li (1998) *Cun. Opin. Biotech.* 9:464-469)。

ウイルスRNAの複製中に、通常はウイルスカプシドタンパク質をコードするサブゲノムRNAが作り出される。このサブゲノムRNAは、完全長のゲノムRNAより高いレベルに複製されるため、酵素活性(例えばプロテアーゼ及びポリメラーゼ)を有するウイルスタンパク質に比べてカプシドタンパク質が過剰産生される。同

様に、INTRAに対するコード配列をカプシドコード領域の ウイルスゲノムに導入することにより、ベクター導入細胞において多数のINTRAコードRNAが産生され、高レベルのINTRAが合成される。通常は ウイルスの感染が数日以内での細胞溶解に関係する一方で、シンドビスウイルス (SIN) の変異体を有するハムスター正常腎臓細胞 (BHK-21) の持続的な感染を確立する能力は、 ウイルスの溶解複製を遺伝子治療に適用できるように好適に変更可能であることを示唆している (Dryga, S.A. ら. (1997) *Virology* 228 :74-83)。 ウイルスの宿主の範囲が広いことにより、様々な細胞タイプへのINTRAの導入が可能になる。或る集団におけるサブセットの細胞の特定形質導入は、形質導入前に細胞の選別を必要とし得る。 ウイルスの感染性cDNAクローンの処置方法、 ウイルスのcDNA及びRNAの形質移入方法及び ウイルスの感染方法は、当業者に公知である。

#### 【0181】

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

#### 【0182】

リボザイムは酵素性RNA分子であり、RNAの特異的切断を触媒するためにリボザイムを用いることもできる。リボザイム作用のメカニズムは、ヌクレオチド鎖切断に先立つ相補的標的RNAへのリボザイム分子の配列特異性ハイブリダイゼーションに参与している。例えば、組換え型のハンマーヘッド型リボザイム分子は、INTRAをコードする配列のヌクレオチド鎖切断を特異的且つ効果的に触媒する。

#### 【0183】

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

#### 【0184】

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

#### 【0185】

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

#### 【0186】

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

【0187】

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

対する基礎を形成し得る。試験化合物に曝露されるポリヌクレオチドの発現における変化の検出は、ポリヌクレオチドの発現を変異する際に試験化合物が有効であることを示している。特異ポリヌクレオチドの変異発現に有効な化合物に対して、例えば Schizosaccharomyces pombe 遺伝子発現系 (Atkins, D. ら (1999) 米国特許第5,932,435号、Arndt, G.M. ら (2000) *Nucleic Acids Res.* 28:E15) または HeLa 細胞等のヒト細胞系 (Clarke, M.L. ら (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 268:8-13) を用いてスクリーニングを実行する。本発明の特定の実施例は、特異的ポリヌクレオチド配列に対するアンチセンス活性のためのオリゴヌクレオチド (デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、ペプチド核酸、修飾オリゴヌクレオチド) の組合せライブラリをスクリーニングすることに関与している (Bruice, T.W. ら (1997) の米国特許第5,686,242号、Bruice, T.W. ら (2000) の米国特許第6,022,691号)。

#### 【0188】

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

#### 【0189】

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

#### 【0190】

本発明の追加実施例は、通常薬剤として許容できる賦形剤で処方される活性成分を有する医薬品成分の投与に関連する。賦形剤には例えば、セルロース、ゴム及びタンパク質がある。様々な処方が通常知られており、詳細は Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing, Easton PA) の最新版に記載されている。このような医薬品成分は、INTRA、INTRAに対する抗体、擬態、アゴニスト

、アンタゴニスト、またはINTRAインヒビターから構成し得る。

【0191】

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

【0192】

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

【0193】

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

【0194】

医薬品成分の特殊形状は、INTRAまたはその断片を含む高分子を直接細胞内輸送するために調製される。例えば、細胞不透過性高分子を含むリポソーム製剤は、細胞融合及び高分子の細胞内輸送を促進し得る。或いは、INTRAまたはその断片をHIV Tat-1タンパク質から陽イオンN末端部に結合することもできる。このようにして生成された融合タンパク質は、マウスモデル系の脳を含む全ての組織の細胞に形質導入することがわかっている（Schwarze, S.R. ら（1999）Science 285:1569-1572）。

【0195】

任意の化合物に対して、細胞培養アッセイ、例えば新生物性細胞の細胞培養ア

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

#### 【0196】

治療上の有効投与量は、症状や容態を回復させるような活性成分量を参考にする。そのような活性成分の例としては、INTRAまたはその断片、INTRAの抗体、INTRAのアゴニスト、アンタゴニストまたはインヒビターがある。薬用有効度及び毒性は、細胞培養または動物実験における標準的な薬剤手法によって、例えばED<sub>50</sub>（集団の50%の医薬的有効量）またはLD<sub>50</sub>（集団の50%の致死量）を測定するなどして決定することができる。毒性効果の治療効果に対する投与量の比は、治療指数であり、LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>比として表すことができる。高い治療指数を示すような医薬品成分が望ましい。細胞培養アッセイ及び動物実験から得られたデータは、ヒトに用いるための投与量の範囲を調剤するのに用いられる。このような組成物が含まれる投与量は、毒性を殆ど或いは全く含まず、ED<sub>50</sub>を含むような血中濃度の範囲にあることが好ましい。用いられる投与形態、患者の感受性及び投与の経路によって、投与量はこの範囲内で様々に変わる。

#### 【0197】

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

#### 【0198】

通常の投与量は、投与の経路にもよるが約0.1～100,000 µgであり、合計で約1gまでとする。特定の投与量及び輸送方法に関するガイダンスは文献に記載されており、現場の医者は通常それを利用することができる。当業者は、

タンパク質またはインヒビターに対する処方とは異なる、ヌクレオチドに対する処方を利用することになる。同様に、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドの輸送は、特定の細胞、状態、位置等に特異的なものとなる。

#### 【0199】

##### 診断

別の実施例では、INTRAの発現によって特徴付けられる疾患の診断のために、或いはINTRAやINTRAのアゴニスト、アンタゴニストまたは阻害剤で治療を受けている患者をモニターするためのアッセイにおいて、INTRAを特異的に結合する抗体が用いられることがある。診断目的に有用な抗体は、上記の治療の箇所で記載した方法と同じ方法で調合される。INTRAの診断アッセイには、抗体及び標識を利用してヒトの体液において或いは細胞や組織のエキスにおいてINTRAを検出する方法が含まれる。抗体は、修飾して或いは修飾しないで使用し、レポーター分子の共有結合性或いは非共有結合性の接着によって標識化し得る。多様なレポーター分子が当分野で知られており、それらを用いることができる。幾つかのレポーター分子については上記した。

#### 【0200】

INTRAを測定するための様々なプロトコル、例えばELISA、RIA、FACS等が当分野において知られており、INTRA発現の修正レベル或いは異常レベルを診断する基準を提供する。複合体の形成に適した条件下でヒト対象等の正常な哺乳動物対象から採取した体液または細胞とINTRAに対する抗体とを結合させることにより、INTRA発現の正常値または標準値が決定される。標準複合体形成量は、種々の方法、例えば測光法で定量できる。対象内で発現したINTRAの量、制御、検体からの病変サンプルを標準値と比較する。標準値と対象との偏差が疾患を診断するパラメータとなる。

#### 【0201】

別の実施例によれば、INTRAをコードするポリヌクレオチドを診断目的に用いることもできる。用いられることができるポリヌクレオチドには、オリゴヌクレオチド配列、相補的RNA及びDNA分子、そしてPNAが含まれる。ポリヌクレオチドは、検体におけるINTRAの発現が疾患と関連し得るような該検体における遺伝子

発現の検出及び定量に用いることができる。診断アッセイは、INTRAの不在、存在及び過剰発現を測定するために、そして治療インターベンション中にINTRAレベルの調製をモニターするために用いることができる。

#### 【0202】

ある実施形態では、INTRAをコードする核酸配列を同定するために、INTRAまたは近縁の分子をコードする、ゲノム配列を含むポリヌクレオチド配列を検出可能なPCRプローブとのハイブリダイゼーションを用いることができる。プローブが、5'調節領域のような高特異領域を有するにせよ、保存されたモチーフのような低特異領域を有するにせよ、INTRA、突然変異体または関連配列をコードする天然の配列しか同定しないのかどうかは、プローブの特異性及びハイブリダイゼーション或いは増幅のストリンジェンシーが決定することになる。

#### 【0203】

プローブはまた、関連する配列の検出にも用いることができ、その配列はINTRAをコードする任意の配列と少なくとも50%の相同性を有し得る。本発明のハイブリダイゼーションプローブはDNAまたはRNAとすることができ、配列番号53乃至104の配列、或いはINTRA遺伝子のプロモーター、エンハンサー、イントロンを含むゲノム配列に由来し得る。

#### 【0204】

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

#### 【0205】

INTRAをコードするポリヌクレオチド配列は、INTRAの発現に係る疾患の診断の為に用い得る。限定するものではないがこのような疾患の例として細胞増殖異常が含まれ、その中には日光性角化症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、滑液包炎、硬変、肝炎、混合型結合組織病（MCTD）、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性多血症、乾癬、原発性血小板血症と、リンパ腫、白血病及び骨髄腫を含む造血癌、腺癌、白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、肉腫、奇形癌、腺腫、癌腫を含むその他の癌、具体的には副腎、膀胱、骨、骨髄、脳、乳房、頸部、胆嚢、神経節、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、副甲状腺、陰茎、前立腺、唾液腺、皮膚、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、子宮の癌等が含まれ、また自己免疫/炎症疾患も含まれ、その中には後天性免疫不全症候群（AIDS）、アジソン病、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー、強直性脊椎炎、アミロイド症、貧血、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫多発性内分泌腺障害症（APECED）、気管支炎、胆嚢炎、接触皮膚炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、肺気腫、リンパ球毒素性一時的リンパ球減少症、赤芽球症、結節性紅斑、萎縮性胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、痛風、グレーブス病、橋本甲状腺炎、過好酸球増加症、過敏性大腸症候群、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋または心膜の炎症、骨関節炎、骨粗しょう症、膵炎、多発性筋炎、乾癬、ライター症候群、リウマチ様関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性アナフィラキシー、全身性紅斑性狼瘡、全身性硬化症、血小板減少症、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、ウェルナー症候群、癌の合併症、血液透析と、体外循環、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、原虫感染症、蠕虫の感染症及び外傷が含まれ、また胃腸障害も含まれ、その中には嚥下障害、消化性食道炎、食道痙攣、食道狭窄、食道癌、消化不良、消化障害、胃炎、胃癌、食欲不振、悪心、嘔吐、胃不全麻痺、洞または幽門の浮腫、腹部アングナ、胸焼け、胃腸炎、イレウス、腸管感染、消化性潰瘍、胆石症、胆嚢炎、胆汁うっ滞、膵臓炎、膵臓癌、胆道疾患、肝炎、高ビリルビン血症、硬変症、肝臓の受動性うっ血、ヘパトーム、感染性大腸炎、潰瘍性大腸炎、潰瘍性直腸炎、クローン病、ホイップル病、マロリー-ヴァイス症候群、結腸癌、結腸閉塞、過敏性腸症候群、短小腸症候群、下痢

、便秘、胃腸出血、後天性免疫不全症候群（AIDS）腸症、黄疸、肝性脳症、肝腎症候群、肝炎、血色素症、ウィルソン病、アンチトリプシン欠損症、ライ症候群、原発性硬化性胆管炎、肝梗塞、門脈循環閉塞及び血栓、小葉中心壊死、肝臓紫斑病、肝静脈血栓、肝静脈閉塞症、子癇前症、子癇、妊娠性急性肝脂肪、妊娠性肝臓内胆汁うっ滞と、結節性再生を含む肝癌が含まれ、また神経障害も含まれ、その中には癲癇、虚血性脳血管障害、脳卒中、大脳新生物、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン病、痴呆、パーキンソン病その他の錐体外路障害、筋萎縮性側索硬化その他の運動ニューロン障害、進行性神経性筋萎縮症、色素性網膜炎、遺伝性運動失調、多発性硬化症その他の脱髄疾患、細菌性及びウイルス性髄膜炎、脳膿瘍、硬膜下蓄膿症、硬膜外膿瘍、化膿性頭蓋内血栓性静脈炎、脊髄炎及び神経根炎、ウイルス性中枢神経系疾患と、クールー、クロイツフェルトヤコブ病及びガストマン ストラウスラー シャインカー症候群を含むプリオン病と、致死性家族性不眠症、神経系の栄養病及び代謝病、神経線維腫症、結節硬化症、小脳網膜性血管芽腫症（cerebelloretinal hemangioblastomatosis）、脳3叉神経血管症候群、精神薄弱その他の中枢神経系発達障害、脳性麻痺、神経骨格異常、自律神経系障害、脳神経障害、脊髄病、筋ジストロフィーその他の神経筋疾患、末梢神経疾患、皮膚筋炎及び多発性筋炎と、遺伝性、代謝性、内分泌性及び中毒性ミオパシーと、重症筋無力症、周期性四肢麻痺と、気分障害、不安障害及び精神分裂病を含む精神障害と、静座不能、健忘症、緊張病、糖尿病性ニューロパシー、錐体外路性終末欠陥症候群、ジストニー、分裂病性精神障害、帯状疱疹後神経痛及びトウレット病が含まれ、また胃腸障害も含まれ、その中には食道炎、食道癌、胃炎、胃癌、炎症性腸疾患、胆嚢炎、腸管の感染、膵臓炎、膵臓癌、肝硬変、肝炎、ヘパトーム、結腸炎、結腸癌及びクローン病が含まれる。

INTRAをコードするポリヌクレオチド配列は、サザン法、ノーザン法、ドットプロット法やその他の膜ベースの技術と、PCR法と、ディップスティック（dipstick）法、ピン及びマルチフォーマットELISA様アッセイと、変異INTRAの発現を検出するために患者から採取した体液または組織を利用するマイクロアレイとにおいて使用し得る。このような定性方法または定量方法は、当分野で公知である。

【0206】

或る形態では、関連する疾患、特に上記した疾患を検出するアッセイにおいて、INTRAをコードするヌクレオチド配列が有用であり得る。INTRAをコードするヌクレオチド配列は標準的な方法で標識化され、ハイブリダイゼーション複合体の形成に好適な条件下で、患者から採取した体液または組織のサンプルに添加することができる。好適なインキュベーション期間が経過したらサンプルを洗浄し、シグナルを定量して標準値と比較する。患者サンプルのシグナル量が制御サンプルと比べて著しく変化している場合は、サンプル内のINTRAをコードするヌクレオチド配列の変異レベルは関連する疾患の存在を示している。このようなアッセイは、動物実験、臨床試験における特定の治療効果を推定するため、或いは個々の患者の治療をモニターするために用いることもできる。

#### 【0207】

INTRAの発現に関連する疾患の診断基準を提供するために、発現のための正常あるいは標準概要を確立する。これは、ハイブリダイゼーション或いは増幅に好適な条件下で、動物或いはヒトの正常な対象から抽出した体液或いは細胞を、INTRAをコードする配列またはその断片と結合させることにより達成され得る。実質的に精製されたポリヌクレオチドを既知量用いて行った実験から得た値を正常な対象から得た値と比較することにより、標準ハイブリダイゼーションを定量することができる。このようにして得た標準値は、疾患の徴候を示す患者から得たサンプルから得た値と比較することができる。標準値からの偏差を用いて疾患の存在を確定する。

#### 【0208】

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

#### 【0209】

癌に関しては、個体からの生体組織における異常な量の転写物（過少発現または過剰発現）の存在は、疾患の発生素質を示したり、実際に臨床的症状が現れる前に疾患を検出する方法を提供したりし得る。この種のより明確な診断により、

医療の専門家が予防方法または積極的な治療法を早くから利用し、それによって癌の発生または更なる進行を防止することが可能となる。

#### 【0210】

INTRAをコードする配列から設計されたオリゴヌクレオチドを追加的に診断上利用することは、PCRの利用に關与し得る。これらのオリゴマーは、化学的に合成するか、酵素により生産するか、或いは*in vitro*で産出し得る。オリゴマーは、好ましくはINTRAをコードするポリヌクレオチドの断片、或いはINTRAをコードするポリヌクレオチドと相補的ポリヌクレオチドの断片を含み、最適条件下で特定の遺伝子や条件を識別するべく利用される。また、オリゴマーは、やや緩いストリンジェント条件下で、近縁のDNA或いはRNA配列の検出、定量、或いはその両方のため用いることが可能である。

#### 【0211】

或る態様において、INTRAをコードするポリヌクレオチド配列由来のオリゴヌクレオチドプライマーを用いて単一ヌクレオチド多形性(SNP)を検出し得る。SNPは、多くの場合にヒトの先天性または後天性遺伝病の原因となるような置換、挿入及び欠失である。限定するものではないがSNPの検出方法には、制限酵素切断法(SSCP)及び蛍光SSCP(fSSCP)がある。SSCPでは、INTRAをコードするポリヌクレオチド配列由来のオリゴヌクレオチドプライマーを用いて、ポリメラーゼ連鎖反応法(PCR)を用いたDNAの増幅を行う。DNAは例えば、病変組織または正常組織、生検サンプル、体液その他に由来し得る。DNA内のSNPは、一本鎖形状のPCR生成物の2次及び3次構造に差異を生じさせる。差異は非変性ゲル中でのゲル電気泳動法を用いて検出可能である。fSSCPでは、オリゴヌクレオチドプライマーを蛍光性に標識する。それによってDNAシーケンシング機などのハイスループット機器でアンプリマー(amplimer)の検出が可能になる。更に、インシリコSNP(in silico SNP, isSNP)と呼ばれる配列データベース分析法は、一般的なコンセンサス配列に配列されるような個々の重畳するDNA断片の配列を比較することにより、多形性を同定し得る。これらのコンピュータベースの方法は、DNAの実験室での調整及び統計モデル及びDNA配列クロマトグラムの自動分析を用いたシーケンシングのエラーに起因する配列の変異をフィルタリングして除去す

る。別の態様では、例えばハイスループットMASSARRAYシステム (Sequenom, Inc., San Diego CA) を用いた質量分析によりSNPを検出し、特徴付ける。

#### 【0212】

INTRAの発現を定量するために用い得る方法には、ヌクレオチドの放射標識またはビオチン標識、調節核酸の相互増幅 (coamplification) 及び標準曲線から得た結果の補間もある (Melby, P.C.ら (1993) J. Immunol. Methods, 159:235-244、Duplaa, C.ら (1993) Anal. Biochem. 212:229-236等を参照)。目的のオリゴマーが種々の希釈液中に存在し、分光光度法または非色応答によって定量が迅速になるようなハイスループットフォーマットのアッセイを行うことによって、複数のサンプルの定量速度を加速することができる。

#### 【0213】

更に別の実施例では、本明細書に記載した任意のポリヌクレオチド配列由来のオリゴヌクレオチドまたはより長い断片を、マイクロアレイにおける標的として用いることができる。多数の遺伝子の関連発現レベルを同時にモニターする転写イメージング技術にマイクロアレイを用いることが可能である。これについては、米国特許第5,840,484号のSeilhamer, J.J. らの"Comparative Gene Transcript Analysis"に記載されており、この引用を以って本明細書の一部となす。マイクロアレイはまた、遺伝変異体、突然変異及び多形性の同定に用いることができる。この情報を用いることで、遺伝子機能を決定し、疾患の遺伝的根拠を理解し、疾患を診断し、遺伝子発現の機能としての疾病の進行/後退をモニターし、疾病治療における薬剤の活性を開発及びモニターすることができる。特に、患者にとって最もふさわしく、有効的な治療法を選択するために、この情報を用いて患者の薬理ゲノムプロファイルを開発することができる。例えば、患者の薬理ゲノムプロファイルに基づき、患者に対して高度に有効的で副作用を殆ど示さない治療薬を選択することができる。

#### 【0214】

別の実施例では、INTRAに特異的な抗体、INTRAまたはその断片をマイクロアレイ上で要素として用いることができる。マイクロアレイを用いて、上記のようなタンパク質 - タンパク質相互作用、薬剤 - 標的相互作用及び遺伝子発現プロフィ

ールをモニターまたは測定することが可能である。

【0215】

マイクロアレイは、当分野でよく知られている方法を用いて調製し、使用し、そして分析する (Brennan, T.M. ら (1995) の米国特許第5,474,796号、Schena, M. ら (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:10614-10619、Baldeschweiler らの (1995) PCT出願第W095/251116号、Shalon, D. らの (1995) PCT出願第W095/35505号、Heller, R.A. ら (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:2150-2155、Heller, M.J. らの (1997) 米国特許第5,605,662号等を参照)。様々なタイプのマイクロアレイが公知であり、詳細については、DNA Microarrays: A Practical Approach, M. Schena, ed. (1999) Oxford University Press, Londonに記載されている。該文献は、特別に引用することを以って本明細書の一部となす。

【0216】

本発明の別の実施例では、天然のゲノム配列をマッピングする際に有効なハイブリダイゼーションプローブを産出するため、INTRAをコードする核酸配列を用いることが可能である。コード配列または非コード配列のいずれかを用いることができ、或る例では、コード配列全体で非コード配列が好ましい。例えば、多重遺伝子ファミリーのメンバー内でのコード配列の保存により、染色体マッピング中に望ましくないクロスハイブリダイゼーションが生じる可能性がある。核酸配列は、特定の染色体、染色体の特定領域または人工形成の染色体、例えば、ヒト人工染色体 (HAC)、酵母人工染色体 (YAC)、細菌人工染色体 (BAC)、細菌P1産物、或いは単一染色体cDNAライブラリに対してマッピングされる (Harrington, J.J. ら (1997) Nat Genet. 15:345-355、Price, C.M. (1993) Blood Rev. 7:127-134、Trask, B.J. (1991) Trends Genet. 7:149-154等を参照)。一度マッピングされた本発明の核酸配列は、例えば病状の遺伝を特定の染色体領域の遺伝または制限断片長多型 (RFLP) と関連させるような遺伝子連鎖地図を発生させるのに用い得る。

【0217】

蛍光原位置ハイブリッド形成法 (FISH) は、他の物理的及び遺伝地図データと相関し得る (前出のHeinz-Ulrich, ら (1995) in Meyers, pp. 965-968.等を参

照)。遺伝地図データの例は、種々の科学雑誌あるいはOnline Mendelian Inheritance in Man (OMIM) のウェブサイトに見ることができる。物理的染色体地図上のINTRAをコードする遺伝子の位置と特定の疾患との相関性或いは特定の疾患に対する素因は、その疾患に関係するDNAの領域を画定するのに役立つものであり、従って更に位置クローニングする試みとなり得る。

#### 【0218】

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

#### 【0219】

本発明の別の実施例では、種々の薬剤スクリーニング技術を以って化合物のライブラリをスクリーニングするために、INTRA、INTRAの触媒作用断片、免疫原断片、またはそのオリゴペプチドを用いることができる。薬剤スクリーニングに用いる断片は、溶液中に遊離しているか、固体支持物に固定されるか、細胞表面上に保持されるか、細胞内に位置することになる。INTRAとテストされる薬剤との結合複合の形成は計測できる。

#### 【0220】

別の薬剤スクリーニング方法は、目的のタンパク質に対して好適な結合親和性を有する化合物を高い処理能力でスクリーニングするために用いられる (Geysen, らの (1984) PCT出願番号 W084/03564等を参照)。この方法においては、多数

の異なる小さな試験用化合物を固体基質上で合成する。試験用化合物は、INTRA 或いはその断片と反応させ、洗浄する。次に、当分野でよく知られている方法で、結合したINTRAを検出する。精製したINTRAはまた、上記した薬剤のスクリーニング技術において用いるプレート上で直接コーティングすることもできる。別法では、非中和抗体を用いてペプチドを捕捉し、ペプチドを固体支持物に固定することもできる。

#### 【0221】

別の実施例では、競合薬スクリーニングアッセイを用いることができる。このアッセイでは、INTRAを結合することができる中和抗体が、INTRAを結合するための試験化合物と特異的に競合する。この方法では、抗体が、1若しくは数個の抗原決定因子をINTRAと共有するペプチドの存在を検出する。

#### 【0222】

別の実施例では、新規技術が現在知られているヌクレオチド配列の特性（限定するものではないがトリプレット遺伝暗号及び特異的塩基対の相互作用等を含む）に依存するのであれば、依然として発展すべきいかなる分子生物学技術においても、INTRAをコードするヌクレオチド配列を用いることができる。

#### 【0223】

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

#### 【0224】

本明細書において開示した全ての特許、特許出願及び刊行物、特に米国特許第60/139,566号（1999年6月16日出願）、同第60/149,640号（1999年8月17日出願）及び同第60/164,417号（1999年11月9日出願）は、言及することをもって本明細書の一部となす。

#### 【0225】

（実施例）

##### 1 cDNAライブラリの作製

RNAは、Clontech社から購入し、或いは表4に列記した組織から単離した。ホ

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

#### 【0226】

RNAの純度を高めるため、RNAのフェノールによる抽出及び沈殿を必要な回数繰り返した。場合によっては、DNアーゼでRNAを処理した。殆どのライブラリでは、オリゴd(T)連結常磁性粒子 (Promega)、OLIGOTEXラテックス粒子 (QIAGEN, Valencia CA) またはOLIGOTEX mRNA精製キット (QIAGEN) を用いて、ポリ(A+) RNAを単離した。別法では、別のRNA単離キット、例えばPOLY(A) PURE mRNA精製キット (Ambion, Austin TX) を用いて組織溶解物からRNAを直接単離した。

#### 【0227】

場合によってはStratagene社にRNAを提供し、対応するcDNAライブラリを同社が作製することもあった。そうでない場合は、当分野で公知の推奨方法または類似の方法を用いて、UNIZAPベクターシステム (Stratagene) またはSUPERSCRIP Tプラスミドシステム (Life Technologies) を用いてcDNAを合成し、cDNAライブラリを作製した。(前出のAusubel, 1997, unit 5.1-6.6等を参照。) 逆転写は、オリゴd(T)またはランダムプライマーを用いて開始した。合成オリゴヌクレオチドアダプターを二本鎖cDNAに連結反応させ、好適な制限酵素でcDNAを消化した。殆どのライブラリに対して、cDNAのサイズ(300~1000bp) 選択は、SEPHACRYL S1000、SEPHAROSE CL2BまたはSEPHAROSE CL4Bカラムクロマトグラフィー (Amersham Pharmacia Biotech)、或いは調製用アガロースゲル電気泳動法を用いて行った。cDNAは、好適なプラスミドのポリリンカーの適合性制限酵素部位に連結反応させた。好適なプラスミドは、例えばPBLUESCRIPTプラスミド (Stratagene)、pSPORT1プラスミド (Life Technologies) またはpINCY (Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto CA) 等である。組換えプラスミドは、Stratagene社のXL

1-Blue、XL1-BlueMRFまたはSOLR、或いはLife Technologies社のDH5、DH10BまたはELECTROMAX DH10Bを含むコンピテント大腸菌細胞に形質転換した。

#### 【0228】

##### 2 cDNAクローンの単離

UNIZAPベクターシステム (Stratagene) を用いた in vivo 切除によって、或いは細胞溶解によって、プラスミドを宿主細胞から回収した。MagicまたはWIZARD Minipreps DNA精製システム (Promega)、AGTC Miniprep精製キット (Edge Biosystems, Gaithersburg MD)、QIAGEN社のQIAWELL 8 Plasmid、QIAWELL 8 Plus Plasmid及びQIAWELL 8 Ultra Plasmid 精製システム、R.E.A.L. Prep 96プラスミドキットの中から少なくとも1つを用いて、プラスミドを精製した。沈殿させた後、0.1mlの蒸留水に再懸濁して、凍結乾燥して或いは凍結乾燥せずに、4で保管した。

#### 【0229】

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

#### 【0230】

##### 3 シークエンシング及び分析

cDNAのシーケンス反応は、標準的方法或いはハイスルーブット装置、例えばABI CATALYST 800 サーマルサイクラー (PE Biosystems) またはPTC-200 サーマルサイクラー (MJ Research) をHYDRAマイクロディスペンサー (Robbins Scientific) またはMICROLAB 2200 (Hamilton) 液体転移システムと併用して処理した。cDNAのシーケンス反応は、Amersham Pharmacia Biotech社が提供する試薬またはABIシーケンスキット、例えばABI PRISM BIGDYE Terminator cycle sequencing ready reaction kit (PE Biosystems) に与えられた試薬を用いて準

備した。cDNAのシーケンス反応の電気泳動的分離及び標識したポリヌクレオチドの検出には、MEGABACE 1000 DNAシーケンシングシステム (Molecular Dynamics) か、標準ABIプロトコル及び塩基対呼び出しソフトウェアを用いるABI PRISM 373または377シーケンシングシステム (PE Biosystems) か、或いはその他の当分野でよく知られている配列解析システムを用いた。cDNA配列内のリーディングフレームは、標準的方法 (前出のAusubel, 1997, unit 7.7に概説) を用いて決定した。cDNA配列の幾つかを選択して、実施例6に記載した方法で配列を伸長させた。

#### 【0231】

cDNA配列に由来するポリヌクレオチド配列は、当業者によく知られたアルゴリズムを利用するソフトウェアの組合せを用いて構築し、解析した。利用したツール、プログラム及びアルゴリズムの概略、適用可能な説明、引用文献、閾値パラメータを表5に示す。用いたツール、プログラム及びアルゴリズムを表5の列1に、それらの簡単な説明を列2に示す。列3は好適な引用文献であり、全ての文献はそっくりそのまま引用を以って本明細書の一部となす。適用可能な場合には、列4は2つの配列が一致する強さを評価するために用いたスコア、確率値その他のパラメータを示す (スコアが高ければ高いほど2配列間の相同性が高くなる)。配列の解析は、MACDNASIS PROソフトウェア (日立ソフトウェアエンジニアリング, South San Francisco CA) 及びLASERGENEソフトウェア (DNASTAR) を用いて行った。

#### 【0232】

ポリヌクレオチド配列は、ベクター、リンカー及びポリA配列を除去することにより、またあいまいな塩基対をマスクすることによって有効性を確認した。その際、BLAST、動的プログラミング、及び隣接ジヌクレオチド頻度分析に基づくアルゴリズム及びプログラムを用いた。次に、BLAST、FASTA及びBLIMPSに基づくプログラムを用いて、プログラム中の注釈を得るべく、公共のデータベース、例えばGenBankの霊長類及びげっ歯類、哺乳動物、脊椎動物、真核生物のデータベースと、BLOCKS、PRINTS、DOMO、PRODOM及びPFAMの選択に対する配列を問い合わせた。配列はPhred、Phrap及びConsedに基づくプログラムを用いて完全長のポ

リヌクレオチド配列に構築し、GenMark、BLAST及びFASTAに基づくプログラムを用いてオープンリーディングフレームに対してスクリーニングした。対応する完全長アミノ酸配列を誘導するべく完全長ポリヌクレオチド配列を翻訳し、その後、GenBankデータベース(上記)、SwissProt、BLOCKS、PRINTS、DOMO、PRODOM及びProsites等のデータベース、PFAM等のHidden Markov Model (HMM) ベースのタンパク質ファミリーデータベースに対する問合せによって完全長配列を分析した。HMMは、遺伝子ファミリーのコンセンサス1次構造を解析する確率的アプローチである(Eddy, S.R. (1996) *Curr. Opin. Struct. Biol.* 6:361-365等を参照)。

#### 【0233】

完全長ポリヌクレオチド及びアミノ酸配列の構築及び分析に用いる上記のプログラムは、配列番号53乃至104からのポリヌクレオチド配列の断片を同定するためにも使用できる。ハイブリダイゼーション及び増幅に有用な約20~約4000のヌクレオチドの断片は、上記「発明」の項で説明した。

#### 【0234】

#### 4 ポリヌクレオチド発現の分析

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

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

#### 【0235】

#### 【数1】

## (BLAST スコア×配列一致率)

### 5×最小 (長さ(配列1), 長さ(配列2))

#### 【0236】

プロダクトスコアは、2つの配列間の類似度及び配列が一致する長さの両方を考慮している。プロダクトスコアは、0～100の規準化された値であり、次のようにして求める。BLASTスコアにヌクレオチドの配列一致率を乗じ、その積を2つの配列の短い方の長さの5倍で除する。高スコアリングセグメント対(HSP)に一致する各塩基に+5のスコアを割り当て、各不適性塩基対に-4を割り当てることにより、BLASTスコアを計算する。2つの配列は、2以上のHSPを共有し得る(ギャップにより離隔され得る)。2以上のHSPがある場合には、最高BLASTスコアの塩基対を用いてプロダクトスコアを計算する。プロダクトスコアは、断片的重畳とBLASTアラインメントの質とのバランスを表す。例えばプロダクトスコア100は、比較した2つの配列の短い方の長さ全体にわたって100%一致する場合のみ得られる。プロダクトスコア70は、一端が100%一致し、70%重畳しているか、他端が88%一致し、100%重畳しているかのいずれかの場合に得られる。プロダクトスコア50は、一端が100%一致し、50%重畳しているか、他端が79%一致し、100%重畳しているかのいずれかの場合に得られる。

#### 【0237】

ノーザン分析の結果は、INTRAをコードする転写物が作出されたライブラリの分布パーセンテージとして報告される。分析は、器官/組織及び疾患によるcDNAライブラリのカテゴリー分類に関与している。器官/組織のカテゴリーには、心血管、皮膚、発生、内分泌、胃腸、造血/免疫、筋骨格、神経、生殖及び泌尿器がある。疾患/病状のカテゴリーには、癌、炎症、外傷、細胞増殖、神経、貯留(pooled)が含まれる。カテゴリー毎に目的の配列を発現するライブラリ数を数え、それを全カテゴリーのライブラリ数で除した。組織特異発現及び疾患/病状特異発現のパーセント値を表3に示す。

## 【0238】

5 ポリヌクレオチドをコードするABBRの染色体マッピング

配列番号8乃至14を配列するために用いたcDNA配列は、BLAST及びその他のスミス ウォーターマンアルゴリズムのインプリメンテーションを用いて、Incyte LIFESEQのデータベース及びパブリックドメインのデータベースから得た配列と比較した。配列番号8乃至14に適合するデータベースから得た配列は、Phrap(表5)等のアセンブリアルゴリズムを用いて隣接する配列及びオーバーラップする配列のクラスタに配列した。スタンフォード・ヒトゲノムセンター(SHGC)、ホワイトヘッド・ゲノム研究所(WIGR)、Genethon等の公的な情報源から入手可能な放射線ハイブリッド及び遺伝地図データを用いて、クラスタ化された配列が予めマッピングされたかを測定した。マッピングされた配列がクラスタに含まれている結果、個々の配列番号を含めてそのクラスタの全配列が地図上の位置に割り当てられた。

## 【0239】

配列番号8乃至14(全ての配列がマッピングされていない場合には特定の配列番号を埋める)の遺伝地図上の位置は、ヒト染色体の範囲または間隔として発明の項に記載されている(任意の配列中に地図上の位置が2以上ある場合には、以下の文章を含む)。配列番号8乃至14(特定の配列番号を埋める)に対して2以上の地図上の位置が報告され、配列番号8乃至14(特定の配列番号を埋める)との類似性を有するが完全に同一ではないような予めマッピングされた配列が各クラスタにアセンブルされたことを示す。センチモルガン間隔の地図上の位置は、染色体のpアームの末端に関連して測定する。(センチモルガン(cM)は、染色体マーカー間の組換え頻度に基づく計測単位である。平均して、1cMは、ヒト中のDNAの1メガベース(Mb)にほぼ等しい。尤も、この値は、組換えのホットスポット及びコールドスポットに起因して広範囲に変化する。)cM距離は、配列が各クラスタ内に含まれるような放射線ハイブリッドマーカーに対して境界を提供するようなGenethonによってマッピングされた遺伝マーカーに基づく。ヒトゲノム地図及びその他の公衆に利用可能な資源、例えばNCBIの「GeneMap'99」ウェブサイト(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genemap/>)を用いて、以前に同定

した病変遺伝地図が上記の間隔内またはその近傍にあるかどうかを決定することができる。

#### 【0240】

##### 6 ポリヌクレオチドをコードするINTRAの伸長

配列番号53乃至104の完全長の核酸配列は、完全長分子の適切な断片から設計したオリゴヌクレオチドプライマーを用いて該断片を伸長させて生成した。一方のプライマーは既知の断片の5'伸長を開始するべく合成し、他方のプライマーは既知の断片の3'伸長を開始するべく合成した。開始プライマーの設計は、長さが約22~30ヌクレオチド、GC含有率が50%以上となり、約68~72の温度で標的配列にアニーリングするように、OLIGO 4.06ソフトウェア(National Biosciences) 或いは別の適切なプログラムを用いて、cDNAから設計した。ヘアピン構造及びプライマー-プライマー二量体を生ずるようなヌクレオチドの伸長は全て回避した。

#### 【0241】

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

#### 【0242】

高忠実度の増幅が、当業者によく知られている方法を利用したPCR法によって得られた。PCRは、PTC-200 サーマルサイクラー(MJ Research, Inc.)を用いて96穴プレート内で行った。反応混合液には、DNA鋳型、各プライマー200 nmoIと、 $Mg^{2+}$ 、 $(NH_4)_2SO_4$  及び  $\beta$ -メルカプトエタノールを含む反応緩衝液と、Taq DNAポリメラーゼ(Amersham Pharmacia Biotech)と、ELONGASE酵素(Life Technologies)と、Pfu DNAポリメラーゼ(Stratagene)が含まれていた。プライマー対PCI A、PCI Bに対して用いたパラメータは次の通りである。

ステップ1： 94 で3分間

ステップ2： 94 で15秒

ステップ3： 60 で1分間

ステップ4： 68 で2分間

ステップ5： ステップ2、3、4を20回繰り返す

ステップ6： 68 で5分間

ステップ7： 4 で保存

プライマー対T7、SK+に対しては、上記パラメータに代えて以下のパラメータを用いた。

ステップ1： 94 で3分間

ステップ2： 94 で15秒

ステップ3： 57 で1分間

ステップ4： 68 で2分間

ステップ5： ステップ2、3、4を20回繰り返す

ステップ6： 68 で5分間

ステップ7： 4 で保存

1X TEに溶解したPICOGREEN定量試薬(0.25%(v/v) PICOGREEN、Molecular Probes, Eugene OR) 100 µlと、希釈していないPCR産物0.5 µlとを不透明な蛍光光度計プレート(Coming Costar, Acton MA)の各穴に分配し、DNAを試薬と結合可能なようにさせることによって各穴内のDNA濃度の測定を行った。サンプルの蛍光を計測してDNAの濃度を定量するべくプレートをFluoroskan II (Lab systems Oy, Helsinki, Finland)でスキャンした。反応混合物のアリコート5~10 µlを1%アガロースミニゲル上で電気泳動法によって解析し、どの反応が配列の伸長に成功したかを決定した。

#### 【0243】

伸長させたヌクレオチドは、脱塩及び濃縮して384穴プレートに移し、CviJIコレラウイルスエンドヌクレアーゼ(Molecular Biology Research, Madison WI)を用いて消化し、pUC 18ベクター(Amersham Pharmacia Biotech)への再連結反応前に音波処理またはせん断した。ショットガン・シーケンシングのために、消化したヌクレオチドを低濃度(0.6~0.8%)のアガロースゲル上で分離し、断片を切除し、寒天をAgar ACE(Promega)で消化した。伸長させたクローンをT4リガーゼ(New England Biolabs, Beverly MA)を用いてpUC 18ベクター(Amersham Pharmacia Biotech)に再連結し、Pfu DNAポリメラーゼ(Stratag

ene) で処理して制限部位のオーバーハングを満たし、コンピテント大腸菌細胞に形質移入した。形質移入した細胞を抗生物質含有培地上で選択し、個々のコロニーを選択してLB/2x carb液体培地の384穴プレート内において37 で一晩培養した。

#### 【0244】

細胞を溶解し、Taq DNAポリメラーゼ (Amersham Pharmacia Biotech) 及びPfu DNAポリメラーゼ (Stratagene) を用いてPCRによってDNAを増幅した。その際用いたパラメータは次の通りである。

ステップ1 : 94 で3分間

ステップ2 : 94 で15秒

ステップ3 : 60 で1分間

ステップ4 : 72 で2分間

ステップ5 : ステップ2、3、4を29回繰り返す

ステップ6 : 72 で5分間

ステップ7 : 4 で保存

DNAは、上記のPICOGREEN試薬 (Molecular Probes) によって定量した。DNAの回収率が低いサンプルは、上記と同一の条件を用いて再増幅した。サンプルは20%ジメチルスルホキシド (1:2, v/v) で希釈し、DYENAMIC energy transfer sequencing primer及びDYENAMIC DIRECT kit (Amersham Pharmacia Biotech) またはABI PRISM BIGDYE Terminator cycle sequencing ready reaction kit (PE Biosystems) を用いてシーケンシングした。

#### 【0245】

同様に、上記手順と、伸長のために設計されたオリゴヌクレオチドと、適切なゲノムライブラリを用いて、5'調節配列を得るべく、配列番号53乃至104のヌクレオチド配列が用いられる。

#### 【0246】

##### 7 個々のハイブリダイゼーションプロープの標識及び使用

配列番号53乃至104から得たハイブリダイゼーションプロープを利用して、cDNA、ゲノムDNAまたはmRNAをスクリーニングする。約20塩基対からなるオ

リゴヌクレオチドの標識について特に記載するが、より大きなヌクレオチド断片に対しても事実上同一の手順が用いられる。オリゴヌクレオチドは、OLIGO 4.06ソフトウェア (National Biosciences) 等の最新ソフトウェアを用いて設計し、各オリゴマー50 pmolと、[ $-^{32}\text{P}$ ]アデノシン3リン酸 (Amersham Pharmacia Biotech) 250  $\mu\text{Ci}$ と、T4ポリヌクレオチドキナーゼ (DuPont NEN, Boston MA) を結合することにより標識する。標識したオリゴヌクレオチドは、SEPHADEX G-25超細繊維分子サイズ排除デキストランビードカラム (Amersham Pharmacia Biotech) を用いて実質的に精製する。

Ase I、Bgl II、Eco RI、Pst I、Xba IまたはPvu II (DuPont NEN) のいずれか1つのエンドヌクレアーゼで消化されたヒトゲノムDNAの典型的な膜ベースのハイブリダイゼーション解析において、毎分 $10^7$ カウントの標識されたプローブを含むアリコットを用いる。

#### 【0247】

各消化物から得たDNAは、0.7%アガロースゲル上で分画してナイロン膜 (Nytan Plus, Schleicher & Schuell, Durham NH) に移す。ハイブリダイゼーションは、40 で16時間行う。非特異的シグナルを除去するため、例えば0.1  $\times$  クエン酸ナトリウム食塩水及び0.5%ドデシル硫酸ナトリウムに一致する条件下で、プロットを室温で順次洗浄する。オートラジオグラフィーまたはそれに代わるイメージング手段を用いてハイブリダイゼーションパターンを視覚化し、比較する。

#### 【0248】

### 8 マイクロアレイ

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

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

#### 【0249】

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

#### 【0250】

##### 組織または細胞サンプルの準備

グアニジウムチオシアネート法を用いて組織サンプルから全RNAを単離し、オリゴ(dT)セルローズ法を用いてポリ(A)<sup>+</sup>RNAを精製する。各ポリ(A)<sup>+</sup>RNAサンプルは、MMLV逆転写酵素、0.05 pg/ $\mu$ lのオリゴ(dT)プライマー (21mer)、1 × 第1鎖緩衝液、0.03 unit/ $\mu$ lのRNアーゼ阻害因子、500  $\mu$ MのdATP、500  $\mu$ MのdGTP、500  $\mu$ MのdTTP、40  $\mu$ MのdCTP、40  $\mu$ MのdCTP-Cy3 (BDS) またはdCTP-Cy5 (Amersham Pharmacia Biotech) を用いて逆転写する。逆転写反応は、GEMBRIGHTキット (Incyte) を用いてポリ(A)<sup>+</sup>RNA含有の25体積ml内で行う。特異制御ポリ(A)<sup>+</sup>RNAは、370 で2時間インキュベートした後、in vitro転写

により非コード酵母ゲノムDNAから合成する。各反応サンプル（1つはCy3、もう1つはCy5標識）は、2.5 mlの0.5 M水酸化ナトリウムで処理し、850 で20分間インキュベートし、反応を停止させてRNAを減成する。サンプルは、2つの連続するCHROMA SPIN 30ゲル濾過スピカラム（CLONTECH Laboratories, Inc. (CLONTECH), Palo Alto CA) を用いて精製する。結合後、2つの反応サンプルは、1 mlのグリコーゲン（1 mg/ml）を用いて析出させたエタノール、60 mlの酢酸ナトリウム及び300 mlの100%エタノールである。サンプルは次に、SpeedVAC（Savant Instruments Inc., Holbrook NY）を用いて乾燥して仕上げ、14  $\mu$ lの5  $\times$  SSC / 0.2% SDS中で再懸濁する。

#### 【0251】

##### マイクロアレイの準備

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

#### 【0252】

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

#### 【0253】

米国特許第5,807,522号で説明されている方法を用いて、コーティングしたガラス基板にアレイエレメントを付加する。該特許は、引用を以って本明細書の一部となす。平均濃度が100 ng/ $\mu$ lのアレイエレメントDNA 1  $\mu$ lを高速ロボット

装置により開口キャピラリープリントエレメントに充填する。装置はここで、スライド毎に約5nlのアレイエレメントサンプルをデポジットする。

#### 【0254】

マイクロアレイには、STRATALINKER UV架橋剤 (Stratagene) を用いてUV架橋する。マイクロアレイは、室温において0.2%SDSで1度洗浄し、蒸留水で3度洗浄する。リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) (Tropix, Inc., Bedford MA) 中の0.2%カゼイン中において60で30分間マイクロアレイをインキュベートした後、前に行ったように0.2%SDS及び蒸留水で洗浄することにより、非特異結合部位をブロックする。

#### 【0255】

##### ハイブリダイゼーション

ハイブリダイゼーション反応は、5×SSC, 0.2%SDSハイブリダイゼーション緩衝液中のCy3及びCy5標識したcDNA合成生成物を各0.2µg含む9µlのサンプル混合体を有する。サンプル混合体は、65まで5分間加熱し、マイクロアレイ表面上で等分して1.8cm<sup>2</sup>のカバーガラスで覆う。アレイは、顕微鏡スライドより僅かに大きいキャビティを有する防水チェンバーに移行させる。チェンバーのコーナーに140µlの5×SSCを加えることにより、チェンバー内部を湿度100%に保持する。アレイを含むチェンバーは、60で約6.5時間インキュベートする。アレイは、第1洗浄緩衝液中(1×SSC, 0.1%SDS)において45で10分間洗浄し、第2洗浄緩衝液中(0.1×SSC)において45で10分間各々3度洗浄して乾燥させる。

#### 【0256】

##### 検出

レポーター標識ハイブリダイゼーション複合体は、Cy3の励起のためには488nm、Cy3の励起のためには632nmでスペクトル線を生成し得るInnova 70混合ガス10Wレーザー (Coherent, Inc., Santa Clara CA) を備えた顕微鏡で検出する。20×顕微鏡対物レンズ (Nikon, Inc., Melville NY) を用いて、アレイ上に励起レーザー光を集中させる。アレイを含むスライドを顕微鏡のコンピュータ制御X-Yステージに置き、対物レンズを通過してラスタスキャンする。本実施例で用

いた1.8 cm × 1.8 cmのアレイは、20 μmの解像度でスキャンした。

【0257】

2つの異なるスキャンのうち、混合ガスマルチラインレーザは2つの蛍光体を連続的に励起する。放射された光は、2つの蛍光体に応じて波長に基づき2つの光電子増倍管検出器(PMT R1477, Hamamatsu Photonics Systems, Bridgewater NJ)に分割される。アレイと光電子増倍管間に設置された好適なフィルタを用いて、シグナルをフィルタリングする。用いる蛍光体の最大発光は、Cy3では565 nm、Cy5では650 nmである。装置は両方の蛍光体からのスペクトルを同時に記録し得るが、レーザ源において好適なフィルタを用いて各アレイを通常2度スキャンし、蛍光体1つにつき1度スキャンする。

【0258】

スキャンの感度は通常、既知濃度のサンプル混合体に添加されるcDNA制御種により生成されるシグナル強度を用いて較正する。アレイ上の特定の位置には相補的DNA配列が含まれ、その位置におけるシグナルの強度をハイブリダイジング種の重量比1:100,000に相関させる。異なる源(例えば試験及び制御細胞を表す)からの2つのサンプルを、各々異なる蛍光体で標識し、他と異なって発現した遺伝子を同定するために単一のアレイにハイブリダイズする場合には、2つの蛍光体を有する較正cDNAの標識サンプルにより較正し、ハイブリダイゼーション混合体に各々等量を加える。

【0259】

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

## 【0260】

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

## 【0261】

9 相補的ポリヌクレオチド

INTRAをコードする配列或いはその任意の一部に対して相補的配列は、天然のINTRAの発現を検出し、低下させ、または阻害するために用いられる。約15～30塩基対を含むオリゴヌクレオチドの使用について記すが、これより小さな或いは大きな配列の断片の場合でも本質的に同じ方法を用いることができる。Oligo4.06ソフトウェア (National Biosciences)、及びINTRAをコードする配列を用いて、適切なオリゴヌクレオチドを設計する。転写を阻害するためには、最も独特な5'配列から相補的オリゴヌクレオチドを設計し、これを用いてプロモーターがコーディング配列に結合するのを阻害する。翻訳を阻害するためには、INTRAをコードする転写物にリボソームが結合しないように相補的オリゴヌクレオチドをデザインする。

## 【0262】

1.0 INTRAの発現

INTRAの発現及び精製は、細菌またはウイルスをベースにした発現系を用いて行うことができる。細菌でINTRAを発現するために、抗生物質耐性及びcDNAの転写レベルを高める誘導性のプロモーターを含む好適なベクターにcDNAをサブクローニングする。このようなプロモーターには、lacオペレーター調節エレメントに関連するT5またはT7バクテリオファージプロモーター及びtrp-lac(tac)ハイブリッドプロモーターが含まれるが、これらに限定するものではない。組換えベクターを、BL21 (DE3) 等の好適な細菌宿主に形質転換する。抗生物質耐性をもつ細菌が、イソプロピル-Dチオガラクトピラノシド (IPTG) で誘導されるとINTRAを発現する。真核細胞でのINTRAの発現は、一般にバキュロウイルスとして知られている Autographica californica 核多面性ウイルス (AcMNPV) を昆虫細胞株ま

たは哺乳動物細胞株に感染させて行う。バキュロウイルスの可欠ポリヘドリン遺伝子を、相同的組換え、或いは転移プラスミドの媒介に関与する細菌媒介遺伝子転移のどちらかによって、INTRAをコードするcDNAと置換する。ウイルスの感染力は維持され、強いポリヘドリンプロモーターによって高いレベルのcDNAの転写が行われる。組換えバキュロウイルスは、多くの場合は*Spodoptera frugiperda* (Sf9) 昆虫細胞に感染に用いられるが、ヒト肝細胞の感染にも用いられることもある。後者の感染の場合は、バキュロウイルスの更なる遺伝的変更が必要になる。(Engelhard, E. K.ら (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3224-3227、Sandig, V. ら (1996) Hum. Gene Ther. 7:1937-1945.等を参照)。

### 【0263】

殆どの発現系では、融合タンパク質としてINTRAを合成するのに例えばグルタチオンSトランスフェラーゼ(GST)またはペプチドエピトープ標識、例えばFLAGや6-Hisを用いる。これらを用いることにより、未精製細胞溶解物から組換え融合タンパク質の親和性ベースの精製を迅速に1ステップで行うことができる。GSTは日本住血吸虫からの26kDaの酵素であり、タンパク質の活性及び抗原性を維持した状態で、固定化グルタチオン上で融合タンパク質の精製を可能とする(Amersham Pharmacia Biotech)。精製後、GSTの部分を特定の開発部位においてINTRAからタンパク質分解的に切断することが可能である。FLAGは8アミノ酸のペプチドであり、市販されているモノクローナル及びポリクローナル抗FLAG抗体(Eastman Kodak)を用いて免疫親和性精製を可能にする。6ヒスチジン残基が連続して伸長した6-Hisは、金属キレート樹脂(QIAGEN)上での精製を可能にする。タンパク質の発現及び精製の方法は、前出のAusubel(1995)10章、16章に記載されている。これらの方法で精製したINTRAを直接用いて実施例11、12及び15のアッセイを行うことができる。

### 【0264】

#### 1.1 INTRA活性の実証

INTRA活性は、INTRAがタンパク質-タンパク質複合体を形成する能力に関連するものであり、NIH3T3マウス線維芽細胞の成長特性を制御する能力により測定される。INTRAをコードするcDNAは、好適な真核性発現ベクターにサブクローニン

グする。当分野で既知の方法を用いてこのベクターをNIH3T3細胞に形質移入する。形質移入した細胞は、以下の定量可能な特性に関して非形質移入細胞と比較する。定量可能な特性とは即ち、培養中の高濃度への成長、基質への細胞の付着の減少、変異細胞の形態及び免疫不全マウスへの注入時に腫瘍を誘発する能力である。INTRAの活性は、INTRAを形質移入したNIH3T3細胞における変異細胞の形態の成長増加または頻度の範囲に比例する。

#### 【0265】

或いは、5H3含有タンパク質に特異結合する多プロリン領域を含む放射標識したホルミンポリペプチドにINTRAを結合することによりINTRA活性を測定する (Chan, D.C. ら (1996) EMBO J. 15: 1045-54)。INTRAのサンプルをSDS-PAGEゲル上に流し、電気ブロット法 (electroblotting) によりニトロセルロースに転写する。ブロットは、室温で1時間、脱脂粉乳を含有するTBST (137 mMのNaCl、2.7 mMのKCl、25 mMのTris (pH 8.0) 及び0.1%のトウイン20) 中で阻害する。放射活性ホルミンポリペプチド含有のTBSTを用いて4時間から一晩の間ブロットをインキュベートする。TBSTでブロットを4回洗浄したら、ブロットをオートラジオグラフィーのフィルムに曝す。放射活性は、放射活性スポットの切り離しにより定量し、ラジオアイソトープカウンターで計数する。回収した放射活性の量は、アッセイ中のINTRAの活性に比例する。

#### 【0266】

或いは、Ca<sup>2+</sup> オーバーレイシステムを用いたCa<sup>2+</sup> へのINTRAの結合によりINTRA活性を実証する (Weis, K. ら (1994) J. Biol. Chem. 269:19142-19150)。精製したINTRAは、転写してニトロセルロース膜に固定化する。膜は、緩衝液 (60 mMのKCl、5 mMのMgCl<sub>2</sub>、10 mMのイミダゾール-HCl、pH 6.8) で3回洗浄し、この緩衝液中で1 µCi [<sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup>] (NIEN-DuPont, Boston, MA) を用いて10分間インキュベートする。非結合 [<sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup>] は水で洗浄して膜から除去し、膜を乾燥させる。オートラジオグラフィーで膜結合 [<sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup>] を検出し、イメージ分析システム及びソフトウェアを用いて定量する。INTRA活性は、膜上で検出された [<sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup>] の量に比例する。

#### 【0267】

或いは、INTRA及び5'ヌクレオチダーゼの存在下で<sup>3</sup>H-cAMPから<sup>3</sup>H-アデノシンへの転換を測定することによりINTRA活性をアッセイする。50 mMのTris-HCl pH 7.5、10 mMのMgCl<sub>2</sub>、(Crotalus atrox venomからの)0.1ユニットの5'ヌクレオチダーゼ及び0.0064~2.0 μM <sup>3</sup>H-cAMPを含む溶液にINTRAを添加し、産物阻害に関連して非線形になることを避けるために15%以下のcAMP加水分解を引き起こすような時間の間、37℃で反応をインキュベートする。シンチレーションカウンターを用いて<sup>3</sup>H-アデノシンに関連する可溶性放射活性を定量する。回収した放射活性の量は、反応中のINTRAの活性に比例する。

### 【0268】

#### 1.2 機能的アッセイ

INTRA機能は、哺乳動物細胞培養系において生理学的に高められたレベルでのINTRAをコードする配列の発現によって評価する。cDNAを、cDNAを高いレベルで発現する強いプロモーターを含む哺乳動物発現ベクターにサブクローニングする。選り抜きのベクターには、pCMV SPORTプラスミド(Life Technologies)及びpCR3.1プラスミド(Invitrogen)が含まれ、どちらもサイトメガロウイルスプロモーターを有する。リポソーム製剤或いは電気穿孔法を用いて、5~10 μgの組換えベクターをヒト細胞株、例えば内皮由来または造血由来の細胞株に一時的に形質移入する。更に、標識タンパク質をコードする配列を含む1~2 μgのプラスミドを同時に形質移入する。標識タンパク質の発現により、形質移入細胞と非形質移入細胞を区別する手段が与えられる。また、標識タンパク質の発現によって、cDNAの組換えベクターからの発現を正確に予想できる。標識タンパク質は、例えば緑色蛍光タンパク質(GFP; Clontech)、CD64またはCD64-GFP融合タンパク質から選択できる。自動化された、レーザ光学に基づく技術であるフローサイトメトリー(FCM)を用いて、GFPまたはCD64-GFPを発現する形質移入された細胞を同定し、その細胞のアポトーシス状態や他の細胞特性を評価する。FCMは、細胞死に先行するか或いは同時に発生する現象を診断する蛍光分子の取込を検出して計量する。このような現象として挙げられるのは、プロピジウムヨウ化物によるDNA染色によって計測される核DNA内容物の変化、プロモデオキシウリジンの取込量の低下によって計測されるDNA合成の下方調節、特異抗体との反応性によ

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

#### 【0269】

遺伝子発現におけるINTRAの影響は、INTRAをコードする配列とCD64またはCD64-GFPのいずれかが形質移入された高度に精製された細胞集団を用いて評価することができる。CD64またはCD64-GFPは、形質転換された細胞表面で発現し、ヒト免疫グロブリンG (IgG) の保存領域と結合する。形質転換細胞と非形質転換細胞は、ヒトIgGまたはCD64に対する抗体 (DYNAL, Lake Success, NY) で覆われた磁気ビーズを用いて有効に分離することができる。mRNAは、当分野で公知の方法で細胞から精製することができる。INTRAその他の目的の遺伝子をコードするmRNAの発現は、ノーザン分析或いはマイクロアレイ技術で分析することができる。

#### 【0270】

##### 1.3 INTRA特異抗体の産生

ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (PAGE ; Harrington, M.G. (1990) *Methods Enzymol.* 182:488-495等を参照) または他の精製技術を用いて実質上精製されたINTRAを用いて、標準プロトコルでウサギを免疫化して抗体を産出する。

#### 【0271】

或いは、LASERGENEソフトウェア (DNASTAR) を用いてINTRAアミノ酸配列を解析し、免疫抗原性の高い領域を決定する。そして対応するオリゴペプチドを合成し、このオリゴペプチドを用いて当業者によく知られている方法で抗体を生成する。適切なエピトープ、例えばC末端付近或いは隣接する親水性領域にあるエピトープの選択については、当分野で公知である (前出のAusubel, 1995, 11章等を参照)。

#### 【0272】

通常は、長さ約15残基のオリゴペプチドを、Fmocケミストリを用いるABI 431A ペプチドシンセサイザ (PE Biosystems) を用いて合成し、N-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (MBS) を用いた反応によってKLH

(Sigma-Aldrich, St. Louis MO) に結合させて、免疫抗原性を高める(前出のA usubel, 1995等を参照)。完全フロイントアジュバントにおいてオリゴペプチド-KLM複合体を用いてウサギを免疫化する。得られた抗血清の抗ペプチド活性及び抗INTRA活性を検査するには、ペプチドまたはINTRAを基質に結合し、1%BSAを用いてブロックし、ウサギ抗血清と反応させて洗浄し、さらに放射性ヨウ素で標識したヤギ抗ウサギIgGと反応させる。

#### 【0273】

##### 1.4 特異抗体を用いた天然のINTRAの精製

天然または組換えINTRAを、INTRA特異抗体を用いたイムノアフィニティークロマトグラフィにより実質的に精製する。イムノアフィニティークラムは、抗INTRA抗体を活性化クロマトグラフィ用樹脂、例えばCNBr活性化セファロース(Amersham Pharmacia Biotech)と共有結合させることにより構築する。結合後に、製造者の使用説明書に従って樹脂をブロックし、洗浄する。

#### 【0274】

INTRAを含む培養液をイムノアフィニティークラムに通し、INTRAを優先的に吸着する条件下(例えば洗浄剤が存在する高イオン強度緩衝液)でカラムを洗浄する。抗体とINTRAの結合を破壊する条件(例えばpH2~3の緩衝液、或いは尿素またはチオシアン酸塩イオン等の高濃度のカオトロップ剤)でカラムを溶出させ、INTRAを回収する。

#### 【0275】

##### 1.5 INTRAと相互作用する分子の同定

INTRAまたは生物学的に活性であるINTRA断片を、<sup>125</sup>Iボルトンハンター試薬で標識する(Bolton A.E.and W.M. Hunter (1973) Biochem. J. 133:529-539等を参照)。マルチウェルプレートの穴の中に予め配列しておいた候補分子を、標識したINTRAと共にインキュベートして洗浄し、標識したINTRA複合体を有する全ての穴をアッセイする。INTRA濃度を変えて得たデータを用いて、候補分子とのINTRAの数、親和性及び会合の値を計算する。

#### 【0276】

或いは、INTRAと相互作用する分子は、Fields, S. 及び O. Song (1989, Natu

re 340:245-246)に記載されているような酵母2ハイブリッドシステムを用いて分析するか、またはMATCHMAKERシステム(Clontech)等の2ハイブリッドシステムに基づく市販のキットを用いて分析する。

【0277】

INTRAはまた、ハイスループット方法で酵母2ハイブリッドシステムを使用するPATHCALLINGプロセス(CuraGen Corp., New Haven CT)に用いて、遺伝子の2大ライブラリにコードされる遺伝子間の全ての相互作用を決定することができる(Nandabalan, K. ら (2000) 米国特許第6,057,101号)。

【0278】

当業者は、本発明の範囲及び精神から逸脱することなく本発明の記載した方法及びシステムの種々の改変を行い得る。本発明について説明するにあたり特定の好適実施例に関連して説明を行ったが、本発明の範囲が、そのような特定の実施例に不当に制限されるべきではないことを理解されたい。実際に、分子生物学または関連分野の専門家には明らかな、本明細書に記載されている本発明の実施方法の様々な改変は、特許請求の範囲内にあるものとする。

【0279】

(表の簡単な説明)

表1は、INTRAをコードする完全長の配列をアセンブルするために用いた、ポリペプチド配列及びヌクレオチド配列の配列番号(SEQ ID NO)、クローン識別番号(クローンID)、cDNAライブラリ及びcDNA断片を示す。

【0280】

表2は、潜在モチーフと、相同配列と、INTRAの解析に用いた方法、アルゴリズム及び検索可能なデータベースとを含む各ポリペプチド配列の特徴を示す。

【0281】

表3は、各核酸配列の選択された断片と、ノーザン分析によって決定された各核酸配列の組織特異的発現パターンと、これらの組織に関連した疾患、異常症または症状と、各DNAのクローニング先のベクターとを示す。

【0282】

表4は、cDNAライブラリの作製に用いた組織を示す。INTRAをコードするcDNA

クローンはここから単離した。

【0283】

表5は、INTRAの分析に用いたツール、プログラム、アルゴリズムを、適用可能な説明、引用文献及び閾値パラメータと共に示す。

【表1】

表1-1

ポリペプチド SEQ ID NO:	スクレオチド SEQ ID NO:	クローンID	ライブラリ	断片
1	53	129042	TESTNOT01	129042H1 (TESTNOT01), 129042T6 (TESTNOT01), 594163H1 (BRAVUNT02), 1376353T6 (LUNGNOT10), 196864R6 (BRSTNOT04), 4193335F6 (BRADIT01), 5636985H1 (UTRSTR01)
2	54	778003	COLNNOT05	778003H1 (COLNNOT05), 778003X29 (COLNNOT05), 793138X17 (PROSTUT03), 5533562H1 (HEARFET05)
3	55	1418671	KIDNNOT09	458013F1 (KERANOT01), 461367R6 (KERANOT01), 1418671H1 (KIDNNOT09), 1418671X301D1 (KIDNNOT09), 1452670F1 (PENITUT01), 1455886F1 (COLNFET02), 2921431H1 (SININOT04)
4	56	1456841	COLNFET02	214180X3 (STOMNOT01), 1456841H1 (COLNFET02), 1517021F1 (PANCTUT01), 2280709F6 (COLSUCT01), SBFA01757F1, SBFA04860F1, SBFA03431F1
5	57	2020010	CONNNOT01	520251R1 (MLR2PT01), 552501H1 (SCORNOT01), 1297508H1 (BRSTNOT07), 1417085H1 (BRAINOT12), 1455946F1 (COLNFET02), 1864670H1 (PROSNOT19), 1922941R6 (BRSTTUT01), 1922941T6 (BRSTTUT01), 1930785H1 (COLNTUT03), 2020010F6 (CONNNOT01), 2020010H1 (CONNNOT01), 2879789H1 (UTRSTUT05), 3324110H1 (PTHYNOT03), 3766286H1 (BRSTNOT24), 4305754H1 (TESTTUT03)
6	58	2149037	BRAINOT09	1382860F1 (BRAITUT08), 1709135F6 (PROSNOT16), 1758155R6 (PITUNOT03), 1861076F6 (PROSNOT19), 2149037H1 (BRAINOT09), 2149037X15F1 (BRAINOT09), 2280366H1 (PROSNON01), 2524642F6 (BRAITUT21), 2590271H1 (LUNGNOT22), 2970418H2 (HEACNOT02), 3084127H1 (BRAIFFT01), 4789892T6 (EPIBUNT01)
7	59	2162179	ENDCNOT02	2162179F6 (ENDCNOT02), 2162179H1 (ENDCNOT02), 3865236H1 (BRAITUT07)
8	60	2244706	HIPONON02	2244706H1 (HIPONON02), 3272168F6 (BRAINOT20), SBWA00950V1, SBWA03641V1, SBWA02322V1

【表2】

表1-2

ポリペプチド SEQ ID NO:	ヌクレオチド SEQ ID NO:	クローンID	ライブラリ	断片
9	61	2316805	OVARNOT02	363271R6 (PROSNOT01), 855363H1 (NGANNOT01), 1209030T1 (BRSTNOT02), 1265148R1 (SYNORAT05), 1294807F1 (PGANNOT03), 1351585F1 (LATRTUT02), 1852006F6 (LUNGFET03), 2316805H1 (OVARNOT02), 2320867H1 (OVARNOT02), 3563231F6 (SKINNOT05)
10	62	2320010	OVARNOT02	448783H1 (TLYMNOT02), 470134R1 (MMLRIDT01), 720124F1 (SYNOAT01), 1873477F6 (LEUKNOT02), 2320010H1 (OVARNOT02), 3049510T6 (LUNGNOT025), 3087109F6 (HEANOT03), 4144881H1 (SINITUT04), 5089346H1 (UTRSTMR01)
11	63	2564901	ADRETFUT01	214410F1 (STOMNOT01), 927356R1 (BRAINOT04), 2564901H1 (ADRETFUT01)
12	64	2615168	GBLANCT01	1445950F6 (PLACNOT02), 2615168H1 (GBLANOT01), 2746963F6 (LUNGTUT11), 2746963T6 (LUNGTUT11), 3250984H1 (SEMYNOT03), 3459378H1 (293TF1T01), 3831615H1 (PANCNOT17), 4334378H1 (KIDCTMT01), 4818908H1 (PROSTUT17)
13	65	2658329	LUNGTUT09	1210539H1 (BRSTNOT02), 1210539R6 (BRSTNOT02), 1985147R6.comp (LUNGAST01), 2311120R6 (NGANNOT01), 2658329H1 (LUNGTUT09), 2717243F6 (THYRNOT09), 2831384F7 (TLYMNOT03), 3846358H1 (DENDNOT01), 4898171H1 (OVARDIT01)
14	66	2708944	PONSAZT01	309840R6 (TMLR2DT01), 1241166R6 (LUNGNOT03), 1381850H1 (BRAITUT08), 2194624F6 (THYRTUT03), 2212407F6 (SINTFET03), 2708944F6 (PONSAZT01), 2708944H1 (PONSAZT01), 4895659H1 (LIVRTUT12)
15	67	3315012	293TF1T01	532568R6 (BRAINOT03), 1300242F1 (BRSTNOT07), 1329265F1 (PANCNOT07), 1439786H1 (PANCNOT08), 2327916X23C1 (COLNNOT11), 2381037X37C1 (ISLFTNOT01), 2381037X39C1 (ISLFTNOT01), 3315012H1 (293TF1T01), SAEB00241R1
16	68	4155412	ADRENOT14	555524R6 (SCORNOT01), 4155412F6 (ADRENOT14), 4155412H1 (ADRENOT14), 4943387F6 (BRAIFEN05)

【表3】

表1-3

ポリペプチド SEQ ID NO:	ヌクレオチド SEQ ID NO:	クローンID	ライブラリ	断片
17	69	4831840	BRV1XT03	286660H1 (EOSIHFT02), 422026H1 (CARCTX01), 1734445F6 (COLNNT22), 1734445T6 (COLNNT22), 1970421F6 (UCMCL5T01), 2512308H1 (CONUTUT01), 4831840H1 (BRV1XT03)
18	70	5676581	293TF2T01	702633R6 (SYNORAT03), 1000026R1 (BRSTNOT03), 2631308F6 (COLNNT15), 3012653H1 (MUSCNOT07), 3252744H1 (OVRTUN01), 3315168H2 (293TF2T01), 3530354H1 (BLADNOT09), 4289137H1 (BRABDIR01), 4974749H1 (HELATXT03), 5676581H1 (293TF2T01)
19	71	034159	THP1NOB01	034159H1 (THP1NOB01), 034159X305D3 (THP1NOB01), 406358R6 (EOSIHFT02), 1974550F6 (UCMCL5T01), 3471911H1 (LUNGNOT27), 3522363H1 (ESOGTUN01), 4326520H1 (TYMUNT01), SCJA01020V1, SCIA01764V1
20	72	129023	TESTNOT01	129023R6 (TESTNOT01), 775480R1 (COLNNT05), 1649938F6 (PROSTUT09), 2518140F6 (BRAITUT21), 2688123H1 (LUNGNOT23), 4306520H1 (MONOTXT01)
21	73	1358940	LUNGNOT09	879273R1 (THYRNOT02), 967670T1 (BRSTNOT05), 1358940F6 (LUNGNOT09), 1358940H1 (LUNGNOT09), 1809259H1 (PROSTUT12), 1818790F6 (PROSNCT20), 1886716F6 (BLADTUT07), 1905126F6 (OVARNOT07), 3508881H1 (CONCNOT01), 3687018F6 (HEAANOT01), 3812474F6 (TONSNOT03)
22	74	1682320	PROSNCT15	1214001T1 (BRSTTUT01), 1259957F1 (MENITUT03), 1375132H1 (LUNGNOT10), 1682320H1 (PROSNCT15), 3137047H1 (SMCCNOT01), 3805984H1 (BLADTUT03), 3806302H1 (BLADTUT03)
23	75	1728263	PROSNCT14	1269315H1 (BRAINOT09), 1453910F1 (PENITUT01), 1728263H1 (PROSNCT14), G2115530
24	76	1867626	SKINBIT01	667711T6 (SCORNOT01), SXYA01116V1, SXYA01833V1, SXYA02442V1

【表4】

表1-4

25	1990126	77	CORPNOT02	426763T6 (BLADNOT01), 1647316F6 (PROSTUT09), 1757430R6 (PITUNOT03), 1830621F6 (THPLAZT01), 1990126H1 (CORENOT02), 3250740H1 (SEMYNOT03)
26	2104180	78	BRAITUT02	1350750F1 (LAFTTUT02), 1502445F1 (BRAITUT07), 1519125X301D1 (BLADTUT04), 2104180H1 (BRAITUT02), 2733677H1 (OVRTUT04)
27	2122241	79	BRSTNOT07	1402761H1 (LATRTUT02), 1402761T6 (LATRTUT02), 2122241F6 (BRSTNOT07), 2122241H1 (BRSTNOT07), 4989861H1 (LIVRTUT11)
28	2580428	80	KIDNTUT13	157262F1 (THP1PLB02), 1914234X29C1 (PROSTUT04), 1914467X12C1 (PROSTUT04), 1914467X13C1 (PROSTUT04), 1915166X14C1 (PROSTUT04), 2580428H1 (KIDNTUT13), SEKA01222F1
29	3397189	81	UTRSNOT16	759108R6 (BRAITUT02), 1911587T6 (CONNTUT01), 3397189H1 (UTRSNOT16)
30	4881249	82	UTRMTT01	080470R1 (SYNORAB01), 988242R6 (KIDNTUT01), 4549519H1 (HELAONT01), 4881249H1 (UTRMTT01), SXAE01512V1, SXAE02289V1, SXAE00433V1
31	431871	83	EOSINOT03	431871H1 (BRAVUNT02), 460185R1 (KERANOT01), 636514F1 (NEUTGMT01), 1975990T6 (PANCUT02), 2212046H1 (SLNTFF03), 2257310R6 (OVRTUT01), 2300480R6 (BRSTNOT05), 4884920F6 (LUNLMT01), SCEA00887V1
32	526155	84	EOSINOT02	526155H1 (EOSINOT02), 794168R6 (OVARNOT03), 1260927R1 (SYNORAT05), 1975556F6 (PANCUT02), 5157385H1 (BRSTMT02)
33	676234	85	CRBLNOT01	676234H1 (CRBLNOT01), 2241232F6 (PANCUT02), 2241232T6 (PANCUT02), 2824092H1 (ADRETUT06), 4248435T6 (BRABDIT01)
34	720145	86	SYNOOAT01	433978H1 (THYRNOT01), 720145H1 (SYNOOAT01), 720145R6 (SYNOOAT01), 2107540T6 (BRAITUT03), 4722278H1 (COLCTTUT02)
35	1001951	87	BRSTNOT03	1001951H1 (BRSTNOT03), 1001951R6 (BRSTNOT03), SXYA00708V1, SXYA01879V1, SXYA00520V1, SXYA00731V1, SXYA00926V1
36	1243349	88	LUNGNOT03	050083X316F1 (CHAONOT01), 050083X326F1 (CHAONOT01), 050083X346F1 (CHAONOT01), 050083X350F1 (CHAONOT01), 1243349H1 (LUNGNOT03), 2751089R6 (THPLAZS08), 3773254F6 (BRSTNOT25), 3997530H1 (PROSBP05), 9844357, 91940784, 94539083

【表5】

表1-5

37	89	1338201	COLNNOT13	256461H1 (HNT2RAT01), 1338201H1 (COLNNOT13), 1338201X12 (COLNNOT13), 1338201X18 (COLNNOT13), 1338201X21 (COLNNOT13), 2078127H1 (ISLTNOT01), 9777838, g1146680, g1406379
38	90	1405141	LATRTUT02	189682R6 (CARUNOT01), 551762R6 (SCORNOT01), 1405141X302D1 (LATRTUT02), 1459886X16C1 (COLNFET02), 2601416H1 (UTRSNOT10), 2836108H2 (TLYMNOT03), 3031895F6 (TLYMNOT05), 3127628H1 (LUNGTUT12), 3402733H1 (ESOGNOT03), 4289784F6 (BRAEDIRO1), 4339406H1 (BRAUNOT02), 4712515H1 (BRAIHCT01), 4746879H2 (SMCRUNOT01), 5091792F6 (UTRSTMRO1), 5679882H1 (BRAENOT02), 5927661H1 (BRAIFET02)
39	91	1686305	PROSNOT15	499154R6 (NEUTLPT01), 1686305F6 (PROSNOT15), 1686305H1 (PROSNOT15), 2306450R6 (NGANNOT01), 2446232F6 (THP1NOT03), 2446232T6 (THP1NOT03), 3050482H1 (LUNGNOT25), 3694303F6 (LUNGNOT35), 3825239H1 (BRAIHCT01), 3931022H1 (PROSTUT09), 4383527H1 (BRAVUTT02)
40	92	1688972	PROSTUT10	878019H1 (LUNGAST01), 1255436F2 (MENITUT03), 1330287F1 (PANCNOT07), 1400064F6 (BRAITUT08), 1688972H1 (PROSTUT10), 2018742F6 (THP1NOT01), 2047754X12F1 (SININOT01), 3002925H1 (TLYMNOT06), 3744192H1 (THYMNOT08)
41	93	1812494	PROSTUT12	1322590F6 (BLADNOT04), 1684555F6 (PROSNOT15), 2120930H1 (BRSTNOT07), 2266093H1 (UTRSNOT02), 2631470F6 (COLNTUT15), 3980110H1 (LUNGTUT08), 5115462H1 (ENDITXT01), SADA00912R1
42	94	2013853	TESTNOT03	2013853H1 (TESTNOT03), 2013853R6 (TESTNOT03), SXBC01227V1, SCSA04222V1
43	95	2284925	BRAINON01	464655X11 (LATRNOT01), 464655X12 (LATRNOT01), 464655X28 (LATRNOT01), 482019X21 (HNT2RAT01), 1443611R1 (THYRNOT03), 1443611X22 (THYRNOT03), 2284925H1 (BRAINON01), 2882173F6 (UTRSTUT05), 3485205F6 (KIDNNOT31), 3485205T6 (KIDNNOT31), SAAB00144R1

【表6】

表1-6

44	96	2376728	ISLTNOT01	413593R6 (BRSTNOT01), 823803R1 (PROSNOT06), 860037R1 (BRAITUT03), 1282102F1 (COLNNOT16), 1733518F6 (BRSTTUT08), 2376728F6 (ISLTNOT01), 2376728H1 (ISLTNOT01), 2937285F6 (THYMFET02), 3108296H1 (BRSTTUT15), 3212546H1 (BLADNOT08), 3462704H1 (293TF2T01)
45	97	2790762	COLNTUT16	126628F1 (LUNGNOT01), 126628R1 (LUNGNOT01), 2790762F6 (COLNTUT16), 2790762H1 (COLNTUT16), 4002872H1 (HNT2AZS07), 9678705
46	98	2869164	THYRNOT10	1607765F6 (LUNGNOT15), 2869164F6 (THYRNOT10), 2869164H1 (THYRNOT10), 2869164T6 (THYRNOT10), 2890205H1 (LUNGFET04), 2891521F6 (LUNGFET04), 3094580X305D1 (CERVNOT03)
47	99	3317629	PROSEPT03	3166243H1 (SATABT007), 3317629F6 (PROSEPT03), 342114X302F1 (UCMCNOT04), 4635773F6 (MYEPTXT01), 4635773T6 (MYEPTXT01)
48	100	3870488	EMARNOT03	1670688F6 (EMARNOT03), 3039406T6 (BRSTNOT16), 3870488H1 (EMARNOT03), 4773630H1 (BRAQNOT01)
49	101	3886318	UTRSNOT05	198182F1 (KIDNNOT02), 47471R1 (MMLR1DIT01), 733227R1 (LUNGNOT03), 1236870F1 (LUNGFET03), 1502818F1 (BRAITUT07), 3742588H1 (THYMNOT08)
50	102	4043934	LUNGNOT35	4043934F6 (LUNGNOT35), 4043934H1 (LUNGNOT35), 91664159, 92114678, 93665589
51	103	4371445	THYMNOT11	4371445F6 (THYMNOT11), 4371445H1 (THYMNOT11), 4371445T6 (THYMNOT11), 9691417
52	104	5527925	KIDNNOT34	878842R1 (THYFNOT02), 1662614F6 (BRSTNOT09), 1820183F6 (GBLATUT01), 2275208H1 (PROSCN01), 2864564H1 (KIDNNOT20), 2890511H1 (LUNGFET04), 4312193H1 (BRAFNOT01), 5175111F6 (EPIBXT01), 5876074H1 (BRAUNOT01)

【表7】

表2-1

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシルレシジョン 可能部位	サイン配列及びモチーフ	ホモログ配列	分析方法及び データベース
1	446	T24 T144 S251 S384 S404 T114 T118 T121 T172 S181 S247 Y53 Y422	N117 N232	SH3ドメイン: E387-I441	g2232009, 甲状腺ホルモン 成体タンパク質 [ドブネズミ] Shah, G.Nら(1997), Biochem. J. 327:617-23	BLAST - GenBank BLAST - DOMO BLIMPS - BLOCKS BLIMPS - PRINTS HMMER - PFAM MOTIFS
2	340	T26 S51 T146 S211 S270 S308 S73 S277 S317 Y71		SH2ドメイン: W240-Y316	g3738265 SH2ドメイン 含有プロテイン [ハツカネズミ]	BLAST - GenBank BLAST - DOMO BLIMPS - PRINTS HMMER - PFAM MOTIFS
3	353	T45 S232 T353 T78 S88 S163 S176 T222 S240 S284 S302 T326 S338 S116 S120 T154 S226 S295 S337		プレクストリン 相同ドメイン: T247-T353 G4-H104 S120-K250	g5381422 プレクストリン [ヒト]	BLAST - GenBank BLAST - PRODOM HMMER - PFAM MOTIFS
4	593	S230 S415 T84 T115 S214 S231 S309 S355 S372 T377 T387 S529 S580 S5 T36 S41 S90 S205 T263 S264 T343 T371 S410 S445 S483 S528 T547	N19 N542	SH3ドメイン: L453-L507 ESP8領域- SH3/リン酸化ドメイン: S2-P395	g309217 Eps8 (EGF受容体 キナーゼ基質) [ハツカネズミ]	BLAST - GenBank BLAST - PRODOM HMMER - PFAM MOTIFS

【表8】

表2-2

5	358	T42 S82 T204 T233 S261 T271 T279 S285 S330 S55 T102 S153 S254 S353	N338	アンキリン反復: G40-G67	g485107 アンキリン反復 領域に類似 [C. elegans]	BLAST - GenBank HMMER - PFAM MOTIFS
6	749	S137 T401 S406 T407 S580 T29 S140 S148 S149 S287 T336 S342 S360 S511 S551 T627 T29 S104 T368 S480 T616 Y141 Y303	NI47 N392 N453 N640	膜貫通ドメイン: W280-I297  SH3ドメイン: R483-L537  rabGAP予想ドメイン I159-P168 Y200-G205	g1519685 SH3ドメイン 類似物を含有 [C. elegans]	BLAST - GenBank BLIMPS - PRINTS BLIMPS - PFAM HMMER - PFAM HMMER MOTIFS
7	139	T51 T113 S106	N31		g169306 カルモジュリン [疫病菌寄生動物 (infestans)]	BLAST - GenBank
8	539	S52 S84 T114 S186 S430 T468 S15 S110 S241 S307 S309 S353 S362 S363 S389 S485 S118 S169 S181 S210 T319 S385 T434 T523 Y208 Y305	N533	プレクストリン 相対ドメイン: R192-A291	g4151807 膜貫通グアニル酸 キナーゼ相互作用 タンパク質2 (Meguin-2) [ドブネズミ]	BLAST - GenBank HMMER - PFAM MOTIFS
9	319	S169 S214 S233 S240 S150	N126	6つのシステインを有する 腫瘍死因子及び 神経成長因子受容体 保存ドメイン: L166-C204	g2809400 Sprouty 2 (FGシグナル伝達の アンタゴニスト) [ヒト]	BLAST - GenBank HMMER - PFAM MOTIFS

【表9】

表2-3

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシル化 可能部位	サイン配列及びモチーフ	ホモログ配列	分析方法及び データベース
10	747	T194 T344 T561 S655 S45 T58 T60 T74 T81 T171 S287 T294 S446 T526 S608 T610 T733 S126 S133 T165 S170 T190 S234 T251 T429 S470 S492 T522 S546 S735 S741 Y504 Y543	N32 N54 N533 N642		<u>g550420</u> trg (甲型肝炎ウイルス 抽出ウイルスで輪性に 調節された転写) [ドブネズミ]	
11	266	S62 T76 T183 S222 S4 T5 S256 S260 Y179	N47	ジアシルグリセロール/ホルボール エステル結合ドメイン: E177-N223		PROFILERSCAN HMMER - PFAM MOTIFS
12	345	T87 S131 S213 T241 S299 S323 T34 T69 T223 S307	N40 N70	アネキシンドメイン: G58-L110 L122-R143 I137-L182 L262-F316 E311-D326 A327-C340	<u>g3688370</u> , アネキシン31 (annexin XXXI) [ヒト] Morgan, R. O. 及び Fernandez, M. P. (1998) FEBS Lett. 434:300-304.	BLAST - GenBank HMMER - PFAM BLIMPS - BLOCKS BLIMPS - PRINTS MOTIFS
13	437	S40 T66 T79 S93 T241 T289 S305 S342 T375 S47 S270 S362 T371 T393			<u>g685183</u> MODS遺伝子産物 (オピオイド処理で 調節) [ネズミ亜科gen. sp.]	BLAST - GenBank MOTIFS

【表10】

表2-4

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシル化 可能部位	サイン配列及びモチーフ	ホモログ配列	分析方法及び データベース
14	441	S333 S419 T110 T24 T322 S403 S407 S422 T453 S33 S270 S329 T352 S487		アンキリン反復: G46-N73 G80-D107	g6460678 アンキリン関連 タンパク質 [ディノコックス- ラジオチモラナス]	BLAST - GenBank HMMER - PFAM MOTIFS
15	487	S31 T51 S62 T220 T237 T254 T427 S453 T471 S482 T483 T95 S182	N242 N481	シグナルペプチド: M1-A28  ヒスチジン酸 ホスファターゼドメイン: R88-T95 K311-W323  酸ホスファターゼ様領域: E75-S484	g4105496 多発性 イノシトール ポリリン酸塩 ホスファターゼ [ハツカネズミ]	BLAST - GenBank BLAST - PRODOM BLIMPS - BLOCKS HMMER SPSCAN MOTIFS
16	282	S25 T125 T157 T203 S31 S46 S107 S133 S194 S218 S257	N17 N74 N216		g688297 VDUP1 (1, 25- ジヒドロキシピタミン D3 up-調節 ポリペプチド [ヒト])	BLAST - GenBank MOTIFS
17	581	T147 T327 S477 S41 T119 T123 T129 T209 S232 S243 S257 S299 S341 S347 T366 S371 S142 S220 S223 S237 S276 S323 S399 T472 T487 S518	N221 N358		g6013191, 活性化シグナル コインテグレート (co-integrator) 1 [ヒト] Kim, H. J. S., (1999) Mol. Cell. Biol. 19:6323-6332.	BLAST - GenBank MOTIFS

【表11】

表2-5

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション 可能部位	サイン配列及びモチーフ	ホモログ配列	分析方法及び データベース
18	530	S23 T46 S219 S221 T267 T268 S290 S303 T370 T382 S406 S446 T2 S31 S195 S339 S358 T375 S379 S399 T424 T445 T504	N43 N99	シグナルペプチド: M1-S23  WW/rsp5/WWP ドメイン反復ドメイン: E123-P153  トレハラゼドメイン: P80-T90 E129-N142	g1255031 FBP_30 (ホルミン結合 タンパク質30) [ハツカネズミ]	BLAST - GenBank SPSCAN HMMER - PFAM BLIMPS - BLOCKS MOTIFS
19 (034159)	475	S264 T5 T9 S33 S163 S171 S211 S217 S241 T267 S343 S370 T386 S472 S16 S110 S111 S151 S152 S246 T260 S264 T405	N15 N62 N101 N291 N384 N443	プレクストリンM79-D186TP 加水分解酵素活性化因子 K248-A459	g35013 n-chimaer in	Motifs BLAST_GENBANK HMMER_PFAM BLIMPS_PRINTS BLIMPS_PFAM BLAST_PRODOM BLAST_DOMO
20 (129023)	368	S8 S54 S70 S99 T158 S159 S253 S361 S30 T152 S308	N24 N68 N359	シグナルペプチド: M1-Q25 WW (シグナル導入関連) ドメイン: Y61-P75		Motifs SPSCAN BLIMPS_PRINTS
21 (1358940)	476	S104 S182 T343 S122 T148 T157 T197 S205 T360 S429 T467 T133 T269 T292 T323 S339		EF-handカルシウム 結合ドメイン: D231-D421	g3297882 アトピー関連 自己抗原CALC [ヒト]	Motifs BLAST_GENBANK HMMER_PFAM BLAST_PRODOM

【表12】

表2-6

22 (1682320)	171	T70 T151 S97 Y11 Y24		ロインジツパー: L38-L59 ペプチジルプロリル シス-トランスイノメラ-ゼCYP6: L59-F170	g1354207 ref1 FK506 結合タンパク質	Motifs BLAST_GENBANK BLAST_PRODOR BLAST_DOMO
23 (1728263)	163	S16 S39 S56 T101 T112 T131 S148 Y92	N70	EF-handカルシウム 結合ドメイン: D140-F152	g21209 caltractin [スケルフェリアdubia]	Motifs BLAST_GENBANK BLAST_PRODOR
24 (1867626)	354	T230 T148 T252 S306 S315 T328 S8 T20 T27 S40 S71 T189 T244 T259 T288	N58 N64 N146 N250	ロインジツパー: L326-L347 ATP-結合モチーフ: E93-E320 血管拡張神経誘導 アクトシン結合 リンタンパク質モチーフ: M1-A109	g3834607 home1-1b [ハツカネズミ]	Motifs BLAST_GENBANK BLAST_PRODOR
25 (1990126)	365	T36 S47 S191 T198 S200 T359 T56 T124 S307 Y80 Y155	N189 N264 N297 N320	サーク(stc)相同性ドメイン3: R308-L364	g1407657 endophilin II	Motifs BLAST_GENBANK HMME_PPAM BLIMPS_PRINTS BLAST_DOMO
26 (2104180)	274	T71 S126 T137 S230 S251 T7 S141 S155 Y152	N56	タンパク質キナーゼ02ドメイン: L55-H135	g3876326 プロテインキナーゼ02 に類似	Motifs BLAST_GENBANK HMME_PPAM
27 (2122241)	129	T11 S24 S58 T100 S112 T89		未完全ポリペプチド関連 複合アルファ鎖 G39-T128		Motifs BLAST_DOMO
28 (2580428)	626	S84 S93 S192 S278 T411 S10 S18 T114 S302 S482	N293 N577 N599	インターフェロンガンマ 誘導性タンパク質モチーフ: M1-M115, C522-A574	g4886493 and g6942315, [ヒト]	Motifs BLAST_PRODOR

【表13】

表2-7

29 (3397189)	157	S7	N97	シグナルペプチド: M1-S29 グリコシルヒドロラーゼ: L62-L137 ペーテDガラクトシダーゼ: R28-L153	g2547317 リゾン-マルペーテ ガラクトシダーゼ <b>W09914328</b>	Motifs BLAST_GENBANK SPSCAN HMMER BLIMPS_BLOCKS BLAST_PRODUM
30 (4881249)	383	T7 T26 S90 T62 T81 S102 T363 S3 T210 T256 T286 Y158	N70 N190 N223 N289	WWP (シグナル伝達 関連プロリン結合ドメイン): L201-P230	g5059333 ユビキチンリガーゼ	Motifs BLAST_GENBANK HMMER_PFAM BLIMPS_PRINTS
31	478	S186 S202 S270 S354 S455 S9 S94 T175		シグナルペプチド: M1-A64 アンキリン反復: D36-E63 アンキリン反復タンパク質 ドメイン: Q111-Y174; C285-V447	<b>g1204166</b> , 仮想Ank配列/BTB- ドメインタンパク質 [分裂酵母ポンベ (pombe)]	MOTIFS SPSCAN HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRINTS BLAST-PRODOM
32	275	S259 T74 T173 S186 T231 S21 T63 T219 S255 S267			Q099複合 サブユニット7b [ハツカネズミ] g3309176	BLAST-Genbank MOTIFS
33	217	T4 T106 S209		シグナルペプチド: M1-C25 膜貫通ドメイン: A82-T100; R116-I34 Claudin サイン T21-W30; G49-V55 Q63-L73; D146-V152	claudin9 タンパク質 [ハツカネズミ] g4325296	BLAST-Genbank MOTIFS SPSCAN HMMER BLIMPS-PRINTS

【表14】

表2-8

34	74	S6 T58 S54		TPRドメイン: Y18-P46		MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-PRODOM
35	367	S309 S24	N240	標準ドメイン: L257-T277 アルマジロ/ベータカチニン 反復: 219-252; L252-L265		MOTIFS HMMER BLIMPS-PFAM
36	1113	T17 S43 S609 T755 T52 T215 S239 S287 T307 T313 S504 S510 S535 T536 S635 S688 S804 S812 T856 S863 T884 S938 T983 S996 S1004 S5 T196 S353 S433 T550 S592 S593 S727 T748 S762 S839 T928 S944 T952 T968 S1074 Y23 Y134	N175 N323 N365 N633 N724	PDZドメイン: V53-E135; E152-D237 L252-H335; E472-D560 H573-D657; T673-Q754 K989-N1070 SH3ドメイン反復: G98-K111 SH3ドメイン タンパク質サイン: V153-G249 GLGFドメイン: L676-K752	AMPA受容体 相互作用タンパク質 [ドブネズミ] g1890856	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-PFAM BLIMPS-PRODOM BLAST-PRODOM BLAST-DOMO
37	511	S147 S88 S136 T228 T320 S467 T15 T81 T118 T168 S281 S289 S311 S354 S455 T461 T480 T494 Y16 Y114	N86 N116 N315 N316 N355 N403 N425 N429 N478	SH3ドメイン: Q342-L400	g6563258, インスリン受容体 チロシinkinナーゼ基質 [ヒト]	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM

【表15】

表2-9

38	1177	S421 T936 T96 T121 S164 S209 T256 S277 S325 S374 S388 T397 S435 S443 T456 T519 S662 T669 S727 T901 S983 S1114 S14 T70 S307 S331 S416 S545 T565 S609 T626 T703 S804 S845 S853 S867 T921 S972 T1021 S1108 Y214 Y879 Y171	N84 N1112	アルマジロ/ペーカチニン反復: I196-L205	trg [ドブネズミ] g550420	BLAST-Genbank MOTIFS BLIMPS-PFAM
39	665	S245 T358 S480 T76 S110 S119 S121 T266 S284 S481 S521 S561 S632 S654 S655 S72 S73 S130 T171 S205 T411 S428 T475 S476 T491 S513 S523 T634 Y165 Y567 Y578	N197 N479	TPRドメイン: L136-P164; Y204-P232 E285-G313; P319-G347 F353-P381 TPR反復: K137-E252; K286-K395	<b>g6272680,</b> 精子形成TPISに関連する TPR含有タンパク質 [ハツカネズミ]  Takaishi, M. and Huh, N.H. (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 264:81-85.	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-PRODOM BLAST-DOMO
40	125	T119 T67		シグナルペプチド: M1-A53 SH3ドメイン: R68-L124 R68-A78; K112-L124		MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRINTS

【表16】

表2-10

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシル化 可能部位	サイン配列、モチーフ、 及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及び データベース
41	366	S43 S45 T102 S157 T202 T220 S293 S219 T256 T325 S350 Y237		シグナルペプチド: M1-S30 アンキリン反復: G174-S206	g289693, インベンテニル2リン酸塩 アルタインメラゼ を伴う相同性 [C. elegans]. Sulston, J. et al. (1992) Nature 356:37-41.	MOTIFS SPSCAN HMMER-PFAM BLIMPS-PFAM
42	173	S16 S42 S48 T67 S100 S111 S152 S86	N126	EF Hands: E22-R53; L57-F85 K94-M122; L135-L163 S-100/IcaBP型カルシウム結合 タンパク質サイン: L6-E57; L132-K168 リカバリン科サイン: V61-T82; S86-D105 カルモジュリン反復: R25-I79; L119-S157	カルシニウムリンB様 タンパク質 (OBLP) [ドブネズミ] g220688	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRINTS PROFLESCAN BLAST-DOMO
43	761	S227 S293 S393 S19 S43 T149 T161 S277 T346 T370 T415 T529 T572 S630 T683 S711 T746 S74 S196 S252 S283 S300 T444 T472 T591 S754 Y589	N117 N467 N492 N555	3'5'-サイクリックヌクレオチド ホスホジエステラゼドメイン: Y490-H729 D418-W744 3'5'-サイクリックヌクレオチド ホスホジエステラゼサイン: L2-H56; L449-H485 Y490- H501; L516-D556 T572-E610; D657-S711	CAMP特異サイクリック ヌクレオチド ホスホジエステラゼ PDE8 [ハツカネズミ]	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRINTS PROFLESCAN BLAST-PRODOM BLAST-DOMO

【表17】

表2-11

ポリペプチド SEQ ID NO.	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシル化 可能部位	サイン配列、モチーフ、 及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及び データベース
44	249	S16 S89 T115 S212 S239 T12 T117 S137 S187 S197 S230 Y208	N84	プレクストリン相同 ドメイン: V35-T131 Rho-GEFドメイン: L36-C178; E118-D245 FYVE亜鉛finger: N59-Y64; R171-C183 R202-S212	g3292902, 推定RH0/RAC グアニンヌクレオチド 交換因子 [ヒト]	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-PFAM BLAST-PRODOM
45	247	S109 S44 S53 S123 T138 S167 S95 T98 S127 T220	N90		推定ホスファテジル インシトル3-キナーゼ [キンギョ] g4001815	BLAST-GenBank MOTIFS
46	316	S313 S201 T223 T262 Y186 Y270			g3811347, サイトゾル ホスホリパーゼA2 ペニタ [ヒト]	BLAST-GenBank MOTIFS
47	334	T119 S97 T182 T244 S316 S317 S324 S60 T72 S97 T179 S187 S290 Y52 Y323	N58 N322	Fes/CIP4 相同性ドメイン: C8-L98 SH3ドメイン/分裂 制御タンパク質サイリン: F6-F287	マクロファージ アクチン関連 チロシンリン酸化 タンパク質 [ハツカネズミ] g3947712	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER-PFAM BLAST-PRODOM
48	113	T65 S66 T43		SH3ドメイン: K34-L90	SLP-76関連 タンパク質 (IGR-誘導PK基質) [ヒト] g2072873	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-PRINTS

【表18】

表2-12

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション 可能部位	サイン配列、モチーフ、 及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及び データベース
49	264	S18 T76 T163 S181 S167 S223		ウィルムス腫瘍 タンパク質サイン: D97-P111	SH3ドメイン 結合タンパク質 [ドブネズミ] g1185397 (P値=4.6x10 <sup>-8</sup> )	BLAST-GenBank MOTIFS BLIMPS-PRINTS
50	185	T24 S81 S149 S151 S160 S162 S75 S99 S177 Y176		EF-hands: K101-L129; L143-S171  リカバリン科サイン: I23-G42; S93-N112  カルシウム結合タンパク質サイン: E12-Y104	g1848271, カルシウム及び インテグリン結合 タンパク質C1B [ヒト]	BLAST-GenBank MOTIFS HMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRINTS BLAST-PRODOM
51	72	T18 S25 T20		シナプス関連SH3 ドメインタンパク質サイン: M13-E67	ショウジョウバエ discs largeタンパク質 イソ型1の相同体 [ヒト] g558438 (P値= 7.9x10 <sup>-9</sup> )	BLAST-GenBank MOTIFS BLAST-PRODOM
52	434	S123 T128 S418 S94 T105 S159 S205 T291 S308 S314 T326 T358 S383 S406 S84 T128 T212 Y220	N216 N231	シグナルペプチド: M1-A50 EF hand: I366-R394 リカバリン科サイン: V370-L391	EF handに類似 [C. elegans] g3875264.	BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN HMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRINTS

【表19】

表3-1

ヌクレオチド SEQ ID NO:	選択断片	発現組織 (割合)	疾患または症状 (割合)	ベクター
53	543-587	生殖 (0.211) 発達 (0.158) 神経 (0.158)	癌 (0.421) 細胞増殖 (0.263) 炎症 (0.211)	PBLUESCRIPT
54	273-317 651-695	神経 (0.462) 胃腸 (0.385) 心血管 (0.077) 発達 (0.077)	癌 (0.538) 細胞増殖 (0.308) 炎症 (0.154)	PSPORT1
55	110-154	発達 (0.174) 胃腸 (0.174) 生殖 (0.174)	細胞増殖 (0.435) 癌 (0.261) 炎症 (0.174)	pINCY
56	273-317 1461-1505	胃腸 (0.821) 生殖 (0.143) 発達 (0.036)	癌 (0.607) 炎症 (0.286) 細胞増殖 (0.036)	pINCY
57	595-639	生殖 (0.313) 神経 (0.217) 造血/免疫 (0.120)	癌 (0.482) 炎症 (0.217) 細胞増殖 (0.169)	pINCY
58	703-747 1297-1341	生殖 (0.250) 神経 (0.205) 胃腸 (0.125)	癌 (0.509) 細胞増殖 (0.196) 炎症 (0.196)	pINCY
59	417-461	神経 (0.300) 心血管 (0.200) 生殖 (0.200)	炎症 (0.300) トラウマ (0.300) 癌 (0.200) 細胞増殖 (0.200)	pINCY
60	1189-1233	神経 (1.000)	神経 (0.500) トラウマ (0.333)	PSPORT1
61	272-316	生殖 (0.314) 胃腸 (0.186) 神経 (0.157)	癌 (0.529) 炎症 (0.200) 細胞増殖 (0.129)	PSPORT1
62	273-317 2055-2099	造血/免疫 (0.333) 生殖 (0.238) 胃腸 (0.167)	炎症 (0.452) 癌 (0.333) トラウマ (0.143)	PSPORT1
63	1-34	生殖 (0.256) 神経 (0.188) 胃腸 (0.120)	癌 (0.504) 炎症 (0.203) 細胞増殖 (0.195)	PSPORT1

【表20】

表3-2

ヌクレオチド SEQ. ID NO.:	選択断片	発現組織 (割合)	疾患または症状 (割合)	ベクター
64	489-533	生殖 (0.312) 胃腸 (0.125) 神経 (0.125)	癌 (0.438) 細胞増殖 (0.375) 炎症 (0.188)	pINCY
65	273-317	生殖 (0.265) 神経 (0.224) 発達 (0.102)	癌 (0.469) 細胞増殖 (0.286) 炎症 (0.204)	pINCY
66	1028-1072	心血管 (0.286) 神経 (0.200) 生殖 (0.200)	癌 (0.429) 細胞増殖 (0.171) 炎症 (0.171)	pINCY
67	325-369	生殖 (0.222) 神経 (0.194) 心血管 (0.167) 胃腸 (0.167)	癌 (0.472) 細胞増殖 (0.333) 炎症 (0.139)	pINCY
68	921-965	内分泌 (0.250) 筋骨格 (0.250) 生殖 (0.250) 泌尿器 (0.250)	癌 (0.750) トラウマ (0.250)	pINCY
69	1029-1073	生殖 (0.216) 胃腸 (0.176) 造血/免疫 (0.157)	癌 (0.510) 炎症 (0.275) 細胞増殖 (0.118)	pINCY
70	1405-1449	造血/免疫 (0.200) 神経 (0.200) 胃腸 (0.160) 生殖 (0.160)	癌 (0.360) 炎症 (0.360) 細胞増殖 (0.200)	pINCY
71	280-324	造血/免疫 (0.500) 胃腸 (0.092) 生殖 (0.092)	癌 (0.364) 炎症 (0.295) 細胞増殖 (0.205)	pBLUESCRIPT
72	380-424	生殖 (0.227) 胃腸 (0.205) 心血管 (0.114)	癌 (0.455) 炎症 (0.364) トラウマ (0.045)	pBLUESCRIPT

【表21】

表3-3

73	433-477	神経 (0.241) 生殖 (0.231) 胃腸 (0.130)	癌 (0.398) 炎症 (0.333)	pINCY
74	786-830	生殖 (0.342) 神経 (0.210)	癌 (0.474) 細胞増殖 (0.184) 炎症 (0.105)	pINCY
75	1-47	胃腸 (0.286) 生殖 (0.286) 発達 (0.143) 造血/免疫 (0.143)	癌 (0.571) 細胞増殖 (0.286) 炎症 (0.143)	pINCY
76	380-424	神経 (0.300) 生殖 (0.200)	炎症 (0.400) 癌 (0.200) 細胞増殖 (0.200)	pINCY
77	30-74	胃腸 (0.222) 生殖 (0.222) 心血管 (0.153) 神経 (0.153)	炎症 (0.375) 癌 (0.361) 細胞増殖 (0.139)	pINCY
78	487-531	神経 (0.300) 生殖 (0.183) 心血管 (0.117)	癌 (0.433) 炎症 (0.200) 神経 (0.133)	pSPORT1
79	595-639	生殖 (0.305) 神経 (0.179) 胃腸 (0.126)	癌 (0.526) 炎症 (0.326) 細胞増殖 (0.179)	pINCY
80	109-153	生殖 (0.235) 造血/免疫 (0.216) 神経 (0.157)	癌 (0.529) 炎症 (0.255)	pINCY
81	109-153	胃腸 (0.286) 筋骨格 (0.286) 生殖 (0.286)	癌 (0.571) 炎症 (0.286)	pINCY
82	163-207	生殖 (0.424) 胃腸 (0.152) 神経 (0.121)	癌 (0.424) 炎症 (0.242) 細胞増殖 (0.182)	pINCY
83	496-540	生殖 (0.242) 神経 (0.182) 造血/免疫 (0.167)	癌 (0.455) 炎症/トラウマ (0.364) 細胞増殖 (0.152)	pSPORT1
84	1022-1066	生殖 (0.248) 神経 (0.208) 心血管 (0.136)	癌 (0.464) 炎症/トラウマ (0.304) 細胞増殖 (0.184)	pSPORT1

【表22】

表3-4

85	39-83	神経(0.286) 内分泌(0.143) 胃腸(0.143) 造血/免疫(0.143) 生殖(0.143)	癌(0.571) 炎症/トラウマ(0.286) 神経(0.143)	PSPORT1
86	471-515	造血/免疫(0.167) 筋骨格(0.167) 生殖(0.167)	癌(0.556) 細胞増殖(0.167) 炎症/トラウマ(0.167)	PSPORT1
87	595-639 982-1026	生殖(0.294) 心血管(0.176) 胃腸(0.176)	癌(0.706) 炎症/トラウマ(0.294) 細胞増殖(0.118)	PSPORT1
88	1101-1163	生殖(0.625) 胃腸(0.250) 心血管(0.125)	癌(0.750) 炎症/トラウマ(0.250)	PSPORT1
89	1245-1289	胃腸(0.387) 生殖(0.355) 心血管(0.065)	癌(0.548) 炎症/トラウマ(0.323) 細胞増殖(0.161)	PINCY
90	3720-3764	神経(0.328) 胃腸(0.121) 生殖(0.121)	癌(0.397) 炎症/トラウマ(0.310) 細胞増殖(0.155)	PINCY
91	659-703 1622-1666	造血/免疫(0.273) 神経(0.182) 心血管(0.121) 生殖(0.121)	癌(0.455) 細胞増殖(0.333) 炎症/トラウマ(0.303)	PINCY
92	104-148	生殖(0.310) 神経(0.241) (0.138) 胃腸(0.138)	癌(0.483) 炎症/トラウマ(0.241) 細胞増殖(0.172)	PINCY
93	820-864	生殖(0.340) 心血管(0.120) 神経(0.120)	炎症/トラウマ(0.440) 癌(0.400) 細胞増殖(0.160)	PINCY
94	504-554	生殖(1.000)	炎症/トラウマ(1.000)	PBLUESCRIPT
95	198-242	生殖(0.424) 神経(0.273)	癌(0.576) 炎症/トラウマ(0.182)	PSPORT1
96	307-351 712-756	生殖(0.412) 造血/免疫(0.137) 心血管(0.118) 胃腸(0.118)	癌(0.608) 炎症/トラウマ(0.275) 細胞増殖(0.098)	PINCY

【表23】

表3-5

97	433-477	発達 (0.200) 生殖 (0.200) 心血管 (0.133) 胃腸 (0.133) 神経 (0.133)	細胞増殖 (0.400) 癌 (0.333) 炎症/トラウマ (0.200)	pINCY
98	474-1018	心血管 (0.190) 生殖 (0.190) 造血/免疫 (0.143) 筋骨格 (0.143)	癌 (0.381) 炎症/トラウマ (0.333)	pINCY
99	422-466 998-1042	造血/免疫 (0.667) 生殖 (0.222) 発達 (0.111)	炎症/トラウマ (0.556) 癌 (0.222) 細胞増殖 (0.222)	pINCY
100	444-488	造血/免疫 (0.455) 神経 (0.182) 心血管 (0.091)	炎症/トラウマ (0.546) 癌 (0.182) 細胞増殖 (0.182)	pINCY
101	1578-1622	生殖 (0.250) 神経 (0.170) 胃腸 (0.156)	癌 (0.482) 炎症/トラウマ (0.345) 細胞増殖 (0.167)	pINCY
102	15-59	心血管 (1.000)	癌 (1.000)	pINCY
103	487-531	造血/免疫 (1.000)		pINCY
104	967-1011	生殖 (0.235) 神経 (0.191) 胃腸 (0.147)	癌 (0.515) 炎症/トラウマ (0.294) 細胞増殖 (0.118)	pINCY

【表24】

表4-1

ヌクレオチド配列ID番号	ライブラリ	ライブラリの説明
5 3	TESTNOT01	ライブラリは、肝疾患で死亡した37歳の白人男性の精巣組織より単離したRNAを用いて作製された。患者の病歴には、肝硬変、黄疸、及び肝機能不全があった。
5 4	COLNNOT05	ライブラリは、部分的結腸切除の際に40歳の白人男性のS状結腸組織より単離したRNAを用いて作製された。病理学的には、隣接結腸に關与し盲腸を含むクローン病を示していた。上行結腸及び横行結腸は線形の潰瘍形成及び不連続病変を示した。眞菌性炎症が存在した。
5 5	KIDNNOT09	ライブラリは、妊娠23週で死亡した白人の男性胎児の腎臓組織より単離したRNAを用いて作製された。
5 6	COLNFEET02	ライブラリは、妊娠期間20週間で死亡した白人の女胎児の結腸組織から単離したRNAを用いて作製した。
5 7	CONNNOT01	ライブラリは、71歳の白人男性の部分的結腸切除及び永久結腸フィステル形成術中に腸間膜脂肪組織を採取し、その腸間膜脂肪組織から単離したRNAを用いて作製した。家族歴には、アテローム硬化性冠動脈疾患及び心筋梗塞、外因性喘息が含まれた。
5 8	BRAINNOT09	ライブラリは、妊娠期間23週間で死亡した白人の男胎児の脳組織から単離したRNAを用いて作製した。
5 9	ENDCNOT02	ライブラリは、30歳の白人男性から採取した皮膚微小血管内皮細胞から単離したRNAを用いて作製した。
6 0	HIPONON02	標準化された海馬ライブラリは、HIPONOT01ライブラリからの1.18Mの独立クローンから作製された。RNAは、頭蓋出血で死亡した72歳白人女性の海馬組織から単離した。患者の病歴には、鼻の癌、高血圧、高血圧、関節炎があった。標準化及びハイブリダイゼーションの条件は、Soares 他を利用した(PNAS (1994)91:9928)。
6 1	OVARNOT02	ライブラリは、心筋梗塞で死亡した59歳の白人女性より取り除いた卵巣組織より単離したRNAを用いて作製した。病歴には、心筋症、冠動脈疾患、前心筋梗塞、)高コレステロール血症、高血圧、及び筋炎があった。
6 2	OVARNOT02	ライブラリは、心筋梗塞で死亡した59歳の白人女性より取り除いた卵巣組織より単離したRNAを用いて作製した。病歴には、心筋症、冠動脈疾患、前心筋梗塞、)高コレステロール血症、高血圧、及び筋炎があった。

【表25】

表4-2

ヌクレオチド配列ID番号	ライブラリ	ライブラリの説明
6 3	ADRETUT01	ライブラリは、片側副腎摘出術の際に50歳のトルコ人男性より摘出された右副腎腫瘍組織より単離したRNAを用いて作製された。病理学的には髓質部位に位置する、限局性、海綿状、及び出血性の結節を形成する転移性腎細胞癌を示していた。患者は、皮質副腎(corticoadrenal)不全、切開創ヘルニア、及び非アルコール脂肪肝炎を示した。病歴には、腎細胞癌があった。家族歴には肝癌があった。
6 4	GBLANOT01	ライブラリは、53歳白人女性の胆嚢摘出の際に採取した病変胆嚢組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、軽度の慢性胆嚢炎及び約150個の混合石を伴った胆石症を示していた。家族歴には、良性高血圧症があった。
6 5	LUNGTUT09	ライブラリは分節性の肺切除の際に68歳の白人男性より摘出された肺腫瘍組織より単離したRNAを用いて作製された。病理学的には侵入性グレード3扁平上皮癌及び転移性腫瘍を示した。病歴には2型糖尿病、甲状腺障害、抑うつ障害、高脂血症、食道潰瘍、及び喫煙があった。
6 6	PONSAZT01	ライブラリは、アルツハイマー病で死亡した74歳の白人男性の脳から採取した脳橋病変から単離したRNAを用いて作製した。
6 7	293TFIT01	ライブラリは、腎臓の上皮組織に由来する形質転換胚的細胞株(293·EBNA)から単離したRNAを用いて作製した。この細胞は、アデノウイルス5DNAで形質転換した。
6 8	ADRENOT14	ライブラリは、酸素欠乏症で死亡した8歳の黒人男性より取り除いた副腎組織より単離したRNAを用いて作製された。
6 9	BRAVXT03	ライブラリは、妊娠22週で死亡した女性胎児の脳より取り除いた治療星状細胞より単離したRNAを用いて作製された。細胞は細胞壊死ファクター(TNF)アルファ及びびインターロイキン(IL-1)、各々10ng/ml、24時間で処理した。

【表26】

表4-3

7 0	293TF2T01	ライブラリは、腎臓の上皮組織に由来する、処理された、形質転換胚的細胞株 (293-EBNA) から単離した RNA を用いて作製した。この細胞は、5-アザ-2'-デオキシチジンで処理され、アデノウイルス 5 DNA で形質転換した。
7 1	THP1NOB01	ライブラリは、培養され、未誘導のTHP-1細胞から単離したRNAを用いて作製した。THP-1(ATCC TIB 202)は、急性単球性白血病の1歳の白人男児の末梢血に由来するヒト前単球細胞株である。RNAは、DNaseIによる処理の後、GuSCリソソームを用いて2x10 <sup>8</sup> の細胞より単離された。
7 2	TESTNOT01	ライブラリは、肝疾患で死亡した37歳の白人男性の精巣組織より単離したRNAを用いて作製された。患者の病歴には、硬変症、黄疸、肝不全があった。
7 3	LUNGNOT09	ライブラリは、23週目の白人男性胎児の肺組織より単離したRNAを用いて作製された。乳児は腎臓超音波診断の後、中絶された。
7 4	PROSNOT15	ライブラリは、66歳の白人男性の根治前立腺切除術及びリンパ節部分切除の際に採取した病変前立腺組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には腺癌(Gleasonグレード2+3)である。関連腫瘍組織は、病理学的には腺癌(Gleasonグレード2+3)である。患者の症状は、前立腺特異抗原(PSA)の上昇を示した。家族歴には、前立腺癌及び続発性骨癌、良性高血圧が含まれた。
7 5	PROSNOT14	ライブラリは、60歳白人男性の根治前立腺切除術及び所属リンパ節切除の際に採取した病変前立腺組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、関連腫瘍組織は腺癌(Gleasonグレード3+4)である。患者の症状は、前立腺特異抗原(PSA)の上昇を示していた。患者の病歴には、腎臓嚢胞及び血尿があった。家族歴には、前立腺癌及び続発性骨癌、良性高血圧及び脳血管障害、アテローム硬化性冠状動脈疾患が含まれていた。
7 6	SKINBIT01	このライブラリは、左下肢の病変皮膚組織から単離したRNAを用いて作製した。患者の病歴には左下肢の結節性紅斑があった。
7 7	CORPNOT02	ライブラリは、アルツハイマー病で死亡した74歳の白人男性の脳から脳梁を採取し、その脳梁から単離したRNAを用いて作製した。
7 8	BRAITUT02	ライブラリは、年齢58歳の白人男性の前葉から脳髓膜の病巣切除の際に採取された脳腫瘍組織から単離されたRNAを用いて作製した。病変は、グレード2転移性副腎腫を示していた。患者の既往症には、グレード2腎細胞癌、不眠症、及び慢性気道閉塞があった。家族歴には、腎臓の悪性新生物があった。

【表27】

表4-4

79	BRSTNOT07	ライブラリは、43歳の白人女性の拡大単純片側乳房切除の際に採取した病変乳房組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、過形成症、乳頭腫症、管拡張を伴う軽度の増殖性線維細胞の変化を示していた。関連腫瘍組織は、病理学的には、面皰の壊死を伴った浸潤性グレード4、核グレード3の乳腺腫を示していた。家族歴には、癌病、心血管疾患、及びII型糖尿病があった。
80	KIDNTUT13	ライブラリは、51歳の白人女性から腎臓腫瘍組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、グレード3腎細胞癌を示していた。患者の病歴には、抑うつ障害、低血糖症、及び子宮内膜症が含まれる。家族歴には、腎臓結石、結腸癌、及びII型糖尿病が含まれた。
81	UTRSNOT16	ライブラリは、膣式子宮摘出術、直腸瘤修復、及び両側卵巣摘出術の際に48歳の白人女性より採取した子宮内膜組織から単離したRNAを用いて作製された。病理学的には、慢性の子宮頸管炎を示し、子宮内膜は増殖性が弱かった。関連腫瘍組織の病理学的には単一粘膜下平滑筋腫を示した。病歴には高脂血症及び髄膜炎があった。家族歴には、良性高血圧、高脂血症、心房性細動、アテローム性冠動脈疾患、及び2型糖尿病があった。
82	UTRMTMT01	ライブラリは、膣式子宮摘出術及び両側卵巣摘出術の際に45歳の白人女性より摘出された子宮筋組織より単離したRNAを用いて作製された。病理学的には、子宮筋層は腫瘍に対して陰性であった。関連腫瘍組織の病理学的には、多発性(23)の漿膜下、壁内、粘膜下平滑筋腫(leiomyomata)を示した。病歴には、呼吸困難状態では無い外因性喘息及び通常の出産があった。家族歴には、脳血管障害、うつ病、アテローム性冠動脈疾患があった。
83	EOSINOT03	ライブラリは、アレルギー性喘息の個体より採取したブール病変好酸球より単離したRNAを用いて作製された。
84	EOSINOT02	ライブラリは、アレルギー性喘息の個体より採取したブール好酸球より単離したRNAを用いて作製された。
85	CRBLNOT01	ライブラリは、慢性閉塞性肺疾患で死亡した69歳の白人男性の小脳組織から単離したRNAを用いて作製した。患者の病歴には、心筋梗塞、高血圧、変形性関節症が含まれた。
86	SYNOOAT01	ライブラリは、変形性関節症の82歳の女性の膝滑膜組織より単離したRNAを用いて作製された。
87	BRSTNOT03	ライブラリは、54歳の白人女性の左右の根治的乳房切除術の際に採取した病変乳房組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学報告では、関連腫瘍組織は、残留性の浸潤性グレード3の乳腺管の腺癌を示していた。既往症には、腎臓感染及び尖圭コンジロームがあった。

【表28】

表4-5

8 8	LUNGN0T03	家族歴には、良性の高血圧症、高脂血症、及び結腸の悪性腫瘍が含まれていた。ライブラリは、79歳白人男性の肺組織から単離したRNAを用いて作製された。関連腫瘍組織の病学的にはグレード4の癌腫を示していた。患者の病歴には、良性前立腺新生物及びアテローム性動脈硬化があった。
8 9	COLNNO13	ライブラリは中程度慢性潰瘍性大腸炎の28歳の白人男性の上行結腸腸より単離したRNAを用いて作製された。
9 0	LATRUT02	ライブラリは、輸状成形術の際に43歳の白人男性の左心房から取り除かれた粘液腫から単離されたRNAを用いて作製された。病理学報告は、心房の粘液腫を示していた。患者の病歴には、肺不全、急性心筋梗塞症、アテローム硬化型の冠動脈疾患、及び高脂血症が含まれていた。家族歴には、良性高血圧症、急性心筋梗塞症、アテローム硬化型の冠動脈疾患、及びII型の糖尿病が含まれていた。
9 1	PROSN0T15	ライブラリは、66歳の白人男性の根治前立腺切除術及びリンパ節部分切除の際に採取した病変前立腺組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、腺癌(Gleasonグレード2+3)である。患者の病歴には、前立腺特異的抗原(PSA)の上昇を示した。家族歴には、前立腺癌及び結核性骨髄炎、良性高血圧が含まれていた。
9 2	PROSTUT10	ライブラリは、66歳白人男性の根治前立腺切除術及びリンパ節切除の際に採取した前立腺腫瘍組織から単離したポリA RNAを用いて作製した。病理学的には、腺癌(Gleasonグレード2+3)を示していた。腺癌特異的抗原(PSA)の上昇も示された。家族歴には、前立腺癌及び2次骨髄質、良性高血圧が含まれていた。
9 3	PROSTUT12	ライブラリは、65歳白人男性の根治前立腺切除術中に採取した前立腺腫瘍組織から単離したポリA RNAを用いて作製した。病理学的には、腺癌(Gleasonグレード2+2)を示していた。腺癌特異的抗原(PSA)の上昇も示された。患者の病歴には、前立腺特異的抗原(PSA)の上昇も見られた。
9 4	TESTNO13	ライブラリは、肝不全で死亡した37歳の白人男性から採取した精巣組織から単離されたRNAを用いて作製した。患者の病歴には、肝硬変、黄疸、及び肝不全が含まれた。
9 5	BRAINON01	ライブラリは、BRAINON03ライブラリからの独立したクローン4.8×10 <sup>6</sup> 個から作製された標準化されたRNAは、26歳の白人男性の頭蓋形成術及び大脳腫瘍病変の切除の際に採取した脳組織から作製した。関連した腫瘍組織は病理学的には、右前頭頭頂のグレード4の乏星状細胞腫(oligoastrocytoma)があった。

【表 2 9】

表4-6

9 6	ISLTNOT01	ライブラリは、脾臓の島細胞から単離された RNA を用いて作製された。開始の RNA は、プールされた島細胞の収集物から作製された。
9 7	COLNTUT16	ライブラリは、左結腸半側切除術の際に 6 0 歳の白人男性より採取した結腸腫瘍組織より単離した RNA より作製された。病理学的には、無茎性腫瘍を形成する浸潤性グレード 2 腺癌を示した。病歴には、血栓性静脈炎、炎症性多発性関節症、前立腺炎症性疾患、抑うつ障害があった。事前の外科手術 (Previous surgeries) には直腸切除があった。家族歴にはアテローム硬化性冠動脈疾患及び結腸癌があった。
9 8	THYRNOT10	ライブラリは、3 0 歳白人女性の片側甲状腺切除及び副甲状腺再移植の際に採取した病変左甲状腺組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、リンパ球性甲状腺炎であった。
9 9	PROSBPT03	ライブラリは、根治的前立腺切除および領域性リンパ節切除の際に 5 9 歳の白人男性から切除された病変前立腺組織から単離された RNA を用いて作製された。病理学報告は、良性の前立腺肥大 (BPH) を示していた。関連する腫瘍に対する病理学報告は、腺癌 (Gleason グレード 3+8) を示していた。患者は、前立腺特異性抗原 (PSA) の上昇、良性の高血圧症、及び高脂血症を呈していた。家族歴には、脳血管性の疾患、良性高血圧症、及び前立腺癌が含まれていた。
1 0 0	BMARNOT03	ライブラリは、遊離植皮術を伴う脛骨切除の際に採取した左脛骨髄組織から単離した RNA を用いて作製した。患者の病歴には、赤血球の異常があった。家族歴には、変形性関節症があった。
1 0 1	UTRSNOT05	ライブラリは、4 5 歳の白人女性から履歴子宮全摘出及び結腸全切除の際に採取した子宮組織から単離した RNA を用いて作製した。関連する腫瘍組織は、病理学的には子宮筋層の多数の平滑筋腫及び盲腸のグレード 2 大腸腺癌を示していた。患者の病歴には多発性硬化病及び僧帽弁障害が含まれる。家族歴には、I 型糖尿病、脳血管障害、アテローム性冠動脈疾患、悪性皮膚新生物、高血圧、及び悪性大腸新生物が含まれる。

【表 3 0】

表4-7

102	LUNGNOT35	ライブラリは、62歳の白人女性より取り除いた肺組織より単離したRNAを用いて作製された。関連組織の病理学的には小結節を形成するグレード1の紡錘細胞カルチノイドを示した。病歴には、うつ病、血栓静脈炎、及び高脂血症が有った。家族歴には、脳血管障害、アテローム性冠動脈疾患、乳癌、結腸癌、2型糖尿病、および悪性の皮膚黒色腫が有った。
103	THYMNOT11	ライブラリは、胸腺切除術及び房室間瘻のバッチ閉鎖の際に二歳の白人女性胎児より摘出された胸腺組織より単離したRNAを用いて作製された。患者は先天性な心臓奇形を示した。病歴には両心房左室結合及び右心室痕跡、肺高血圧、チアノーゼ、大動脈弁下部狭窄、発作、及び頭蓋底の骨折が有った。家族歴には逆流性腎症があった。
104	KIDNNOT34	ライブラリは頭蓋内出血で死亡した8歳の白人男性より採取した左腎臓組織より単離したRNAを用いて作製された。

【表31】

表5-1

プログラム名	説明	引用文献	パラメーター閾値
ABI FACTURA	核酸配列においてベクター配列を除去して不定の塩基をマスクするプログラム。	Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA.	
ABI/PARACEL FDF	Fast Data Finder は、アミノ酸または核酸配列の比較及び注釈付け (annotation) に有用である。	Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA; Paracel Inc., Pasadena, CA.	不一致 <50%
ABI Auto-Assembler	核酸配列を構築するプログラム。	Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA.	
BLAST	Basic Local Alignment Search Tool は、アミノ酸及び核酸配列の配列類似性検索に有用であり、blastp 及び blastn、blastx、tblastn、tblastx の5つのファンクションがある。	Altschul, S.F. 他 (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Altschul, S.F. 他 (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402.	ESTs: 確率値=1.0E-8 以下 完全長配列: 確率値=1.0E-10 以下
FASTA	Pearson 及び Lipman アルゴリズムは、問合わせの配列と同種の配列群との類似性を検索する。FASTA は、fasta 及び tfasta、fastx、tfastx、ssearch の少なくとも5つのファンクションを含む。	Pearson, W.R. and D.J. Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:2444-2448; Pearson, W.R. (1990) Methods Enzymol. 183: 63-98; Smith, T.F. and M. S. Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2:482-489.	ESTs: fasta E 値=1.06E-6 構築された ESTs: fasta 同一性=95%以上、一致長さ=200 塩基以上、fastx E 値=1.0E-8 以下 完全長配列: fastx スコア=100 以上
BLIMPS	Blocks IMProved Searcher は、BLOCKS 及び PRINTS、DOMO、PRODOM、PFAM データベースにおける配列に対して、ある配列の一致性を調べ、遺伝子ファミリー及び配列相同性、構造的フィンガープリント領域を探索する。	Henikoff, S and J.G. Henikoff, Nucl. Acid Res., 19:6565-72, 1991. J.C.; Henikoff and S. Henikoff (1996) Methods Enzymol. 266:88-105; Artwood, T.K. 他 (1997) J. Chem. Inf. Comput. Sci. 37: 417-424.	スコア=1000 以上 スコア/強度=0.75 以上 該当する場合、確率値=1.0E-3 以下
HMMER	PFAM などのタンパク質ファミリーコンセンサス配列の隠れマルコフモデル(HMM)に基づいたデータベースに対して問合せ配列を検索するアルゴリズム。	Krogh, A. 他 (1994) J. Mol. Biol. 235:1501-1531; Sonnhammer, E.L.L. 他 (1998) Nucleic Acids Res. 26:320-322.	スコア=10-50 ビット、各タンパク質ファミリーによって異なる。

【表32】

表5-2

プログラム名	説明	引用文献	パラメータ-閾値
ProfileScan	Prosite で定義された配列パターンと一致するタンパク質配列における構造及び配列のモチーフを検索するアルゴリズム。	Gribskov, M.他 (1988) CABIOS 4:61-66; Gribskov, 他 (1989) Methods Enzymol. 183:146-159; Bairoch, A. 他 (1997) Nucleic Acids Res. 25:217-221	ノーマライズされた質のスコア≧特定の Prosite モチーフに対する GCG 指定 "HIGH" 値 通常、スコア=1.4-2.1
Phred	高い感度及び確率で自動配列決定機のトレースを調べる塩基読出しアルゴリズムである。	Ewing, B.他 (1998) Genome Res. 8:175-185; Ewing, B. and P. Green (1998) Genome Res. 8:186-194.	
Phrap	Smith-Waterman アルゴリズムの効率的なインプリメンテーションに基づく SWAT や CrossMatch を含む Phils Revised Assembly プログラムであって、配列相同性の検索及び DNA 配列の構築に有用である。	Smith, T.F. and M. S. Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2:482-489; Smith, T.F. and M.S. Waterman (1981) J. Mol. Biol. 147:195-197; Green, P., University of Washington, Seattle, WA.	スコア=120 以上 一致長さ=56 以上
Consed	Phrap で構築したものの表示及び編集をするためのグラフィックツールである。	Gordon, D.他 (1998) Genome Res. 8:195-202.	
SPScan	タンパク質配列をスキヤンして分泌シグナルペプチドの存在を調べる重み付けマトリクス解析プログラムである。	Nielson, H.他 (1997) Protein Engineering 10: 1-6; Claverie, J.M. and S. Audic (1997) CABIOS 12: 431-439.	スコア=3.5 以上
Motifs	Prosites で定義された配列と一致したパターンについてアミノ酸配列を検索するプログラムである。	Bairoch 他、前出; Wisconsin Package Program Manual, version 9, page M51-59, Genetics Computer Group, Madison, WI.	

【配列表】

## SEQUENCE LISTING

<110> INCYTE GENOMICS, INC.  
 YUE, Henry  
 TANG, Y. Tom  
 HILLMAN, Jennifer L.  
 LAL, Preeti  
 BANDMAN, Olga  
 BAUGHN, Mariah R.  
 AZIMZAI, Yalga  
 YANG, Junming  
 REDDY, Roopa  
 LU, Dyung Aina M.

<120> INTRACELLULAR SIGNALING MOLECULES

<130> PF-0733 PCT

<140> To Be Assigned  
 <141> Herewith

<150> 60/149,640; 60/164,417  
 <151> 1999-08-17; 1999-11-09

<160> 104

<170> PERL Program

<210> 1  
 <211> 446  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 129042CD1

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

Pro Thr Arg Asn Met Ala Pro Ser Gln Gln Ser Pro Val Arg Thr  
 215 220 225  
 Ala Ser Val Asn Gln Arg Asn Arg Thr Tyr Ser Ser Ser Gly Ser  
 230 235 240  
 Ser Gly Gly Ser His Pro Ser Ser Arg Ser Ser Ser Arg Glu Asn  
 245 250 255  
 Ser Gly Ser Gly Ser Val Gly Val Pro Ile Ala Val Pro Thr Pro  
 260 265 270  
 Ser Pro Pro Ser Val Phe Pro Gly His Pro Val Gln Phe Tyr Ser  
 275 280 285  
 Met Asn Arg Pro Ala Ser Arg His Thr Pro Pro Thr Ile Gly Gly  
 290 295 300  
 Ser Leu Pro Tyr Arg Arg Pro Pro Ser Ile Thr Ser Gln Thr Ser  
 305 310 315  
 Leu Gln Asn Gln Met Asn Gly Gly Pro Phe Tyr Ser Gln Asn Pro  
 320 325 330  
 Val Ser Asp Thr Pro Pro Pro Pro Pro Val Glu Glu Pro Val  
 335 340 345  
 Phe Asp Glu Ser Pro Pro Pro Pro Pro Pro Glu Asp Tyr Glu  
 350 355 360  
 Glu Glu Glu Ala Ala Val Val Glu Tyr Ser Asp Pro Tyr Ala Glu  
 365 370 375  
 Glu Asp Pro Pro Trp Ala Pro Arg Ser Tyr Leu Glu Lys Val Val  
 380 385 390  
 Ala Ile Tyr Asp Tyr Thr Lys Asp Lys Glu Asp Glu Leu Ser Phe  
 395 400 405  
 Gln Glu Gly Ala Ile Ile Tyr Val Ile Lys Lys Asn Asp Asp Gly  
 410 415 420  
 Trp Tyr Glu Gly Val Met Asn Gly Val Thr Gly Leu Phe Pro Gly  
 425 430 435  
 Asn Tyr Val Glu Ser Ile Met His Tyr Ser Glu  
 440 445

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 340

&lt;212&gt; PRF

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 778003CD1

&lt;400&gt; 2

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

```

185
Phe Ala Val Gln Phe Asp Ser Pro Glu Trp Glu Arg Thr Pro Gly 190 195
200 205 210
Ser Ala Lys Glu Leu Arg Arg Pro Pro Pro Arg Ser Pro Gln Pro
215 220 225
Ala Glu Arg Val Asp Pro Ala Leu Pro Leu Glu Lys Gln Pro Trp
230 235 240
Phe His Gly Pro Leu Asn Arg Ala Asp Ala Glu Ser Leu Leu Ser
245 250 255
Leu Cys Lys Glu Gly Ser Tyr Leu Val Arg Leu Ser Glu Thr Ser
260 265 270
Pro Gln Asp Cys Ser Leu Ser Leu Arg Ser Ser Gln Gly Phe Leu
275 280 285
His Leu Lys Phe Ala Arg Thr Arg Glu Asn Gln Val Val Leu Gly
290 295 300
Gln His Ser Gly Pro Phe Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Leu His
305 310 315
Tyr Ser Ser Arg Pro Leu Pro Val Gln Gly Ala Glu His Leu Ala
320 325 330
Leu Leu Tyr Pro Val Thr Gln Thr Pro
335 340
<210> 3
<211> 353
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1418671CD1

<400> 3
Met Glu Asp Gly Val Leu Lys Glu Gly Phe Leu Val Lys Arg Gly
1 5 10 15
His Ile Val His Asn Trp Lys Ala Arg Trp Phe Ile Leu Arg Gln
20 25 30
Asn Thr Leu Val Tyr Tyr Lys Leu Glu Gly Gly Arg Arg Val Thr
35 40 45
Pro Pro Lys Gly Arg Ile Leu Leu Asp Gly Cys Thr Ile Thr Cys
50 55 60
Pro Cys Leu Glu Tyr Glu Asn Arg Pro Leu Leu Ile Lys Leu Lys
65 70 75
Thr Gln Thr Ser Thr Glu Tyr Phe Leu Glu Ala Cys Ser Arg Glu
80 85 90
Glu Arg Asp Ala Trp Ala Phe Glu Ile Thr Gly Ala Ile His Ala
95 100 105
Gly Gln Pro Gly Lys Val Gln Gln Leu His Ser Leu Arg Asn Ser
110 115 120
Phe Lys Leu Pro Pro His Ile Ser Leu His Arg Ile Val Asp Lys
125 130 135
Met His Asp Ser Asn Thr Gly Ile Arg Ser Ser Pro Asn Met Glu
140 145 150
Gln Gly Ser Thr Tyr Lys Lys Thr Phe Leu Gly Ser Ser Leu Val
155 160 165
Asp Trp Leu Ile Ser Asn Ser Phe Thr Ala Ser Arg Leu Glu Ala
170 175 180
Val Thr Leu Ala Ser Met Leu Met Glu Glu Asn Phe Leu Arg Pro
185 190 195
Val Gly Val Arg Ser Met Gly Ala Ile Arg Ser Gly Asp Leu Ala
200 205 210
Glu Gln Phe Leu Asp Asp Ser Thr Ala Leu Tyr Thr Phe Ala Glu
215 220 225
Ser Tyr Lys Lys Lys Ile Ser Pro Lys Glu Glu Ile Ser Leu Ser
230 235 240
Thr Val Glu Leu Ser Gly Thr Val Val Lys Gln Gly Tyr Leu Ala
245 250 255
Lys Gln Gly His Lys Arg Lys Asn Trp Lys Val Arg Arg Phe Val
260 265 270

```

Leu Arg Lys Asp Pro Ala Phe Leu His Tyr Tyr Asp Pro Ser Lys  
 275 280 285  
 Glu Glu Asn Arg Pro Val Gly Gly Phe Ser Leu Arg Gly Ser Leu  
 290 295 300  
 Val Ser Ala Leu Glu Asp Asn Gly Val Pro Thr Gly Val Lys Gly  
 305 310 315  
 Asn Val Gln Gly Asn Leu Phe Lys Val Ile Thr Lys Asp Asp Thr  
 320 325 330  
 His Tyr Tyr Ile Gln Ala Ser Ser Lys Ala Glu Arg Ala Glu Trp  
 335 340 345  
 Ile Glu Ala Ile Lys Lys Leu Thr  
 350  
 <210> 4  
 <211> 593  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1456841CD1  
  
 <400> 4  
 Met Ser Arg Pro Ser Ser Arg Ala Ile Tyr Leu His Arg Lys Glu  
 1 5 10 15  
 Tyr Ser Gln Asn Leu Thr Ser Glu Pro Thr Leu Leu Gln His Arg  
 20 25 30  
 Val Glu His Leu Met Thr Cys Lys Gln Gly Ser Gln Arg Val Gln  
 35 40 45  
 Gly Pro Glu Asp Ala Leu Gln Lys Leu Phe Glu Met Asp Ala Gln  
 50 55 60  
 Gly Arg Val Trp Ser Gln Asp Leu Ile Leu Gln Val Arg Asp Gly  
 65 70 75  
 Trp Leu Gln Leu Leu Asp Ile Glu Thr Lys Glu Glu Leu Asp Ser  
 80 85 90  
 Tyr Arg Leu Asp Ser Ile Gln Ala Met Asn Val Ala Leu Asn Thr  
 95 100 105  
 Cys Ser Tyr Asn Ser Ile Leu Ser Ile Thr Val Gln Glu Pro Gly  
 110 115 120  
 Leu Pro Gly Thr Ser Thr Leu Leu Phe Gln Cys Gln Glu Val Gly  
 125 130 135  
 Ala Glu Arg Leu Lys Thr Ser Leu Gln Lys Ala Leu Glu Glu Glu  
 140 145 150  
 Leu Glu Gln Arg Pro Arg Leu Gly Gly Leu Gln Pro Ser Gln Asp  
 155 160 165  
 Arg Trp Arg Gly Pro Ala Met Glu Arg Pro Leu Pro Met Glu Gln  
 170 175 180  
 Ala Arg Tyr Leu Glu Pro Gly Ile Pro Pro Glu Gln Pro His Gln  
 185 190 195  
 Arg Thr Leu Glu His Ser Leu Pro Pro Ser Pro Arg Pro Leu Pro  
 200 205 210  
 Arg His Thr Ser Ala Arg Glu Pro Ser Ala Phe Thr Leu Pro Pro  
 215 220 225  
 Pro Arg Arg Ser Ser Ser Pro Glu Asp Pro Glu Arg Asp Glu Glu  
 230 235 240  
 Val Leu Asn His Val Leu Arg Asp Ile Glu Leu Phe Met Gly Lys  
 245 250 255  
 Leu Glu Lys Ala Gln Ala Lys Thr Ser Arg Lys Lys Lys Phe Gly  
 260 265 270  
 Lys Lys Asn Lys Asp Gln Gly Gly Leu Thr Gln Ala Gln Tyr Ile  
 275 280 285  
 Asp Cys Phe Gln Lys Ile Lys Tyr Ser Phe Asn Leu Leu Gly Arg  
 290 295 300  
 Leu Ala Thr Trp Leu Lys Glu Thr Ser Ala Pro Glu Leu Val His  
 305 310 315  
 Ile Leu Phe Lys Ser Leu Asn Phe Ile Leu Ala Arg Cys Pro Glu  
 320 325 330  
 Ala Gly Leu Ala Ala Gln Val Ile Ser Pro Leu Leu Thr Pro Lys

```

335
Ala Ile Asn Leu Leu Gln Ser Cys Leu Ser Pro Pro Glu Ser Asn 340 345
350
Leu Trp Met Gly Leu Gly Pro Ala Trp Thr Thr Ser Arg Ala Asp 355 360
365
Trp Thr Gly Asp Glu Pro Leu Pro Tyr Gln Pro Thr Phe Ser Asp 370 375
380
Asp Trp Gln Leu Pro Glu Pro Ser Ser Gln Ala Pro Leu Gly Tyr 385 390
395
Gln Asp Pro Val Ser Leu Arg Arg Gly Ser His Arg Leu Gly Ser 400 405
410
Thr Ser His Phe Pro Gln Glu Lys Thr His Asn His Asp Pro Gln 415 420
425
Pro Gly Asp Pro Asn Ser Arg Pro Ser Ser Pro Lys Pro Ala Gln 430 435
440
Pro Ala Leu Lys Met Gln Val Leu Tyr Glu Phe Glu Ala Arg Asn 445 450
455
Pro Arg Glu Leu Thr Val Val Gln Gly Glu Lys Leu Glu Val Leu 460 465
470
Asp His Ser Lys Arg Trp Trp Leu Val Lys Asn Glu Ala Gly Arg 475 480
485
Ser Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Ile Leu Glu Pro Leu Gln Pro Gly 490 495
500
Thr Pro Gly Thr Gln Gly Gln Ser Pro Ser Arg Val Pro Met Leu 505 510
515
Arg Leu Ser Ser Arg Pro Glu Glu Val Thr Asp Trp Leu Gln Ala 520 525
530
Glu Asn Phe Ser Thr Ala Thr Val Arg Thr Leu Gly Ser Leu Thr 535 540
545
Gly Ser Gln Leu Leu Arg Ile Arg Pro Gly Glu Leu Gln Met Leu 550 555
560
Cys Pro Gln Glu Ala Pro Arg Ile Leu Ser Arg Leu Glu Ala Val 565 570
575
Arg Arg Met Leu Gly Ile Ser Pro 580 585
590

```

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 358

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2020010CD1

&lt;400&gt; 5

```

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

```

```

Met Thr Trp Gln Arg Gly Arg Arg Ser Phe Ile Phe Lys Gly Gln
170
Glu Ala Gly Ala Leu Val Met Glu Val Asp His Asp Arg Gln Val
185
Val His Val Glu Thr Leu Gly Leu Thr Leu Gln Glu Pro Glu Thr
200
Leu Leu Ala Ala Met Arg Pro Ser Glu Glu His Val Ala Ser Arg
215
Leu Thr Ser Pro Ile Val Ser Thr His Leu Asp Thr Arg Asn Val
230
Ala Phe Glu Arg Asn Lys Cys Gly Ile Trp Gly Trp Arg Ser Glu
245
Lys Met Glu Thr Val Ser Gly Tyr Glu Ala Lys Val Tyr Ser Ala
260
Thr Asn Val Glu Leu Val Thr Arg Thr Arg Thr Glu His Leu Ser
275
Asp Gln Asp Lys Ser Arg Ser Lys Ala Gly Lys Thr Pro Phe Gln
290
Ser Phe Leu Gly Met Ala Gln Gln His Ser Ser His Thr Gly Ala
305
Pro Val Gln Gln Ala Ala Ser Pro Thr Asn Pro Thr Ala Ile Ser
320
Pro Glu Glu Tyr Phe Asp Pro Asn Phe Ser Leu Glu Ser Arg Asn
335
Ile Gly Arg Pro Ile Glu Met Ser Ser Lys Val Gln Arg
350
<210> 6
<211> 749
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2149C37CD1

<400> 6
Met Ser Gly Ser His Thr Pro Ala Cys Gly Pro Phe Ser Ala Leu
1 5 10
Thr Pro Ser Ile Trp Pro Gln Glu Ile Leu Ala Lys Tyr Thr Gln
20 25 30
Lys Glu Glu Ser Ala Glu Gln Pro Glu Phe Tyr Tyr Asp Glu Phe
35 40 45
Gly Phe Arg Val Tyr Lys Glu Glu Gly Asp Glu Pro Gly Ser Ser
50 55 60
Leu Leu Ala Asn Ser Pro Leu Met Glu Asp Ala Pro Gln Arg Leu
65 70 75
Arg Trp Gln Ala His Leu Glu Phe Thr His Asn His Asp Val Gly
80 85 90
Asp Leu Thr Trp Asp Lys Ile Ala Val Ser Leu Pro Arg Ser Glu
95 100 105
Lys Leu Arg Ser Leu Val Leu Ala Gly Ile Pro His Gly Met Arg
110 115 120
Pro Gln Leu Trp Met Arg Leu Ser Gly Ala Leu Gln Lys Lys Arg
125 130 135
Asn Ser Glu Leu Ser Tyr Arg Glu Ile Val Lys Asn Ser Ser Asn
140 145 150
Asp Glu Thr Ile Ala Ala Lys Gln Ile Glu Lys Asp Leu Leu Arg
155 160 165
Thr Met Pro Ser Asn Ala Cys Phe Ala Ser Met Gly Ser Ile Gly
170 175 180
Val Pro Arg Leu Arg Arg Val Leu Arg Ala Leu Ala Trp Leu Tyr
185 190 195
Pro Glu Ile Gly Tyr Cys Gln Gly Thr Gly Met Val Ala Ala Cys
200 205 210
Leu Leu Leu Phe Leu Glu Glu Glu Asp Ala Phe Trp Met Met Ser
215 220 225
Ala Ile Ile Glu Asp Leu Leu Pro Ala Ser Tyr Phe Ser Thr Thr

```



Met Leu Val Lys His His Leu Phe Ser Trp Asp Val Asp Gly  
 740 745

<210> 7  
 <211> 139  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2162179CD1

<400> 7  
 Met Ala Asp Glu Lys Asp Arg Glu Glu Ile Ile Val Ala Glu Phe  
 1 5 10 15  
 His Lys Lys Ile Lys Glu Ala Phe Glu Val Phe Asp His Glu Ser  
 20 25 30  
 Asn Asn Thr Val Asp Val Arg Glu Ile Gly Thr Ile Ile Arg Ser  
 35 40 45  
 Leu Gly Cys Cys Pro Thr Glu Gly Glu Leu His Asp Leu Ile Ala  
 50 55 60  
 Glu Val Glu Gln Glu Glu Pro Thr Gly Tyr Ile Arg Phe Glu Lys  
 65 70 75  
 Phe Leu Pro Val Met Thr Glu Ile Leu Leu Glu Arg Lys Tyr Arg  
 80 85 90  
 Pro Ile Pro Glu Asp Val Leu Leu Arg Ala Phe Glu Val Leu Asp  
 95 100 105  
 Ser Ala Lys Arg Gly Phe Leu Thr Lys Asp Glu Leu Ile Lys Tyr  
 110 115 120  
 Met Thr Glu Glu Gly Lys Cys Asp Leu Leu Ile Thr Met Thr  
 125 130 135  
 Tyr Val Arg Asn

<210> 8  
 <211> 539  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2244706CD1

<400> 8  
 Met Val Gly Lys Pro Val His Lys Gly Ser Glu Ser Pro Asn Ser  
 1 5 10 15  
 Phe Leu Asp Gln Glu Tyr Arg Lys Arg Phe Asn Ile Val Glu Glu  
 20 25 30  
 Asp Thr Val Leu Tyr Cys Tyr Glu Tyr Glu Lys Gly Arg Ser Ser  
 35 40 45  
 Ser Gln Gly Arg Arg Glu Ser Thr Pro Thr Tyr Gly Lys Leu Arg  
 50 55 60  
 Pro Ile Ser Met Pro Val Glu Tyr Asn Trp Val Gly Asp Tyr Glu  
 65 70 75  
 Asp Pro Asn Lys Met Lys Arg Asp Ser Arg Glu Asn Ser Leu  
 80 85 90  
 Leu Arg Tyr Met Ser Asn Glu Lys Ile Ala Gln Glu Glu Tyr Met  
 95 100 105  
 Phe Gln Arg Asn Ser Lys Lys Asp Thr Gly Lys Lys Ser Lys Lys  
 110 115 120  
 Lys Gly Asp Lys Ser Asn Ser Pro Thr His Tyr Ser Leu Leu Pro  
 125 130 135  
 Ser Leu Gln Met Asp Ala Leu Arg Gln Asp Ile Met Gly Thr Pro  
 140 145 150  
 Val Pro Glu Thr Thr Leu Tyr His Thr Phe Gln Gln Ser Ser Leu  
 155 160 165  
 Gln His Lys Ser Lys Lys Asn Lys Gly Pro Ile Ala Gly Lys  
 170 175 180  
 Ser Lys Arg Arg Ile Ser Cys Lys Asp Leu Gly Arg Gly Asp Cys

				185					190				195	
Glu	Gly	Trp	Leu	Trp	Lys	Lys	Lys	Asp	Ala	Lys	Ser	Tyr	Phe	Ser
				200					205					210
Gln	Lys	Trp	Lys	Lys	Tyr	Trp	Phe	Val	Leu	Lys	Asp	Ala	Ser	Leu
				215					220					225
Tyr	Trp	Tyr	Ile	Asn	Glu	Glu	Asp	Glu	Lys	Ala	Glu	Gly	Phe	Ile
				230					235					240
Ser	Leu	Pro	Glu	Phe	Lys	Ile	Asp	Arg	Ala	Ser	Glu	Cys	Arg	Lys
				245					250					255
Lys	Tyr	Ala	Phe	Lys	Ala	Cys	His	Pro	Lys	Ile	Lys	Ser	Phe	Tyr
				260					265					270
Phe	Ala	Ala	Glu	His	Leu	Asp	Asp	Met	Asn	Arg	Trp	Leu	Asn	Arg
				275					280					285
Ile	Asn	Met	Leu	Thr	Ala	Gly	Tyr	Ala	Glu	Arg	Glu	Arg	Ile	Lys
				290					295					300
Gln	Glu	Gln	Asp	Tyr	Trp	Ser	Glu	Ser	Asp	Lys	Glu	Glu	Ala	Asp
				305					310					315
Thr	Pro	Ser	Thr	Pro	Lys	Gln	Asp	Ser	Pro	Pro	Pro	Pro	Tyr	Asp
				320					325					330
Thr	Tyr	Pro	Arg	Pro	Pro	Ser	Met	Ser	Ser	Cys	Ala	Ser	Pro	Tyr
				335					340					345
Glu	Ala	Lys	His	Ser	Arg	Leu	Ser	Ser	Thr	Glu	Thr	Ser	Gln	Ser
				350					355					360
Gln	Ser	Ser	His	Glu	Glu	Phe	Arg	Gln	Glu	Val	Thr	Gly	Ser	Ser
				365					370					375
Ala	Val	Ser	Pro	Ile	Arg	Lys	Thr	Ala	Ser	Gln	Arg	Arg	Ser	Trp
				380					385					390
Gln	Asp	Leu	Ile	Glu	Thr	Pro	Leu	Thr	Ser	Ser	Gly	Leu	His	Tyr
				395					400					405
Leu	Gln	Thr	Leu	Pro	Leu	Glu	Asp	Ser	Val	Phe	Ser	Asp	Ser	Ala
				410					415					420
Ala	Ile	Ser	Pro	Glu	His	Arg	Arg	Gln	Ser	Thr	Leu	Pro	Thr	Gln
				425					430					435
Lys	Cys	His	Leu	Gln	Asp	His	Tyr	Gly	Pro	Tyr	Pro	Leu	Ala	Glu
				440					445					450
Ser	Glu	Met	Met	Gln	Val	Leu	Asn	Gly	Asn	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg
				455					460					465
Arg	Phe	Thr	Leu	Pro	Arg	Asp	Ser	Cly	Phe	Asn	His	Cys	Cys	Leu
				470					475					480
Asn	Ala	Pro	Val	Ser	Ala	Cys	Asp	Pro	Gln	Asp	Asp	Val	Gln	Pro
				485					490					495
Pro	Glu	Val	Glu	Glu	Glu	Glu	Asp	Asp	Glu	Glu	Glu	Ala	Trp	Glu
				500					505					510
Ala	Ala	Gly	Gly	Asn	Met	Gly	Glu	Lys	Ser	Leu	Phe	Thr	Ala	Arg
				515					520					525
Val	Gly	Arg	Pro	Phe	Met	Gln	Asn	Gly	Ser	Thr	Leu	Trp	His	
				530					535					
<210>	9													
<211>	319													
<212>	PRT													
<213>	Homo sapiens													
<220>														
<221>	misc_feature													
<223>	Incyte ID No: 2316805CD1													
<400>	9													
Met	Asp	Pro	Gln	Asn	Gln	His	Gly	Ser	Gly	Ser	Ser	Leu	Val	Val
	1			5					10				15	
Ile	Gln	Gln	Pro	Ser	Leu	Asp	Ser	Arg	Gln	Arg	Leu	Asp	Tyr	Glu
				20					25				30	
Arg	Glu	Ile	Gln	Pro	Thr	Ala	Ile	Leu	Ser	Leu	Asp	Gln	Ile	Lys
				35					40				45	
Ala	Ile	Arg	Gly	Ser	Asn	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gly	Pro	Ser	Val	Val
				50					55				60	
Lys	Arg	Pro	Ala	Pro	Arg	Thr	Ala	Pro	Arg	Gln	Glu	Lys	His	Glu
				65					70				75	

Arg Thr His Glu Ile Ile Pro Ile Asn Val Asn Asn Asn Tyr Glu  
 80 85  
 His Arg His Thr Ser His Leu Gly His Ala Val Leu Pro Ser Asn  
 95 100  
 Ala Arg Gly Pro Ile Leu Ser Arg Ser Thr Ser Thr Gly Ser Ala  
 110 115  
 Ala Ser Ser Gly Ser Asn Ser Ser Ala Ser Ser Glu Gln Gly Leu  
 125 130  
 Leu Gly Arg Ser Pro Pro Thr Arg Pro Val Pro Gly His Arg Ser  
 140 145  
 Glu Arg Ala Ile Arg Thr Gln Pro Lys Gln Leu Ile Val Asp Asp  
 155 160  
 Leu Lys Gly Ser Leu Lys Glu Asp Leu Thr Gln His Lys Phe Ile  
 170 175  
 Cys Glu Gln Cys Gly Lys Cys Lys Cys Gly Glu Cys Thr Ala Pro  
 185 190  
 Arg Thr Leu Pro Ser Cys Leu Ala Cys Asn Arg Gln Cys Leu Cys  
 200 205  
 Ser Ala Glu Ser Met Val Glu Tyr Gly Thr Cys Met Cys Leu Val  
 215 220  
 Lys Gly Ile Phe Tyr His Cys Ser Asn Asp Asp Glu Gly Asp Ser  
 230 235  
 Tyr Ser Asp Asn Pro Cys Ser Cys Ser Gln Ser His Cys Cys Ser  
 245 250  
 Arg Tyr Leu Cys Met Gly Ala Met Ser Leu Phe Leu Pro Cys Leu  
 260 265  
 Leu Cys Tyr Pro Pro Ala Lys Gly Cys Leu Lys Leu Cys Arg Arg  
 275 280  
 Cys Tyr Asp Trp Ile His Arg Pro Gly Cys Arg Cys Lys Asn Ser  
 290 295  
 Asn Thr Val Tyr Cys Lys Leu Glu Ser Cys Pro Ser Arg Gly Gln  
 305 310  
 Gly Lys Pro Ser

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 747

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2320010CD1

&lt;400&gt; 10

Met Gly Lys Arg Asn Ile Ala Arg Val His Asp Ala Trp Leu Ser  
 1 5 10  
 Lys His Phe Gly Ile Asp Arg Lys Ser Gln Thr Met Pro Ala Leu  
 20 25  
 Arg Asn Arg Ser Gly Val Met Gln Ala Arg Leu Gln His Leu Ser  
 35 40  
 Ser Leu Glu Ser Ser Phe Thr Leu Asn His Ser Ser Thr Thr Thr  
 50 55  
 Glu Ala Asp Ile Phe His Gln Ala Leu Leu Ala Ala Asn Thr Ala  
 65 70  
 Thr Glu Val Ser Leu Thr Val Leu Asp Thr Ile Ser Phe Phe Thr  
 80 85  
 Gln Cys Phe Lys Thr Gln Leu Leu Asn Asn Asp Gly His Asn Pro  
 95 100  
 Leu Met Lys Lys Val Phe Asp Ile His Leu Ala Phe Leu Lys Asn  
 110 115  
 Gly Gln Ser Glu Val Ser Leu Lys His Val Phe Ala Ser Leu Arg  
 125 130  
 Ala Phe Ile Ser Lys Phe Pro Ser Ala Phe Phe Lys Gly Arg Val  
 140 145  
 Asn Met Cys Ala Ala Phe Cys Tyr Glu Val Leu Lys Cys Cys Thr  
 155 160  
 Ser Lys Ile Ser Ser Thr Arg Asn Glu Ala Ser Ala Leu Leu Tyr

				170						175				180
Leu	Leu	Met	Arg	Asn	Asn	Phe	Glu	Tyr	Thr	Lys	Arg	Lys	Thr	Phe
				185						190				195
Leu	Arg	Thr	His	Leu	Gln	Ile	Ile	Ile	Ala	Val	Ser	Gln	Leu	Ile
				200					205					210
Ala	Asp	Val	Ala	Leu	Ser	Gly	Gly	Ser	Arg	Phe	Gln	Glu	Ser	Leu
				215					220					225
Phe	Ile	Ile	Asn	Asn	Phe	Ala	Asn	Ser	Asp	Arg	Pro	Met	Lys	Ala
				230					235					240
Thr	Ala	Phe	Pro	Ala	Glu	Val	Lys	Asp	Leu	Thr	Lys	Arg	Ile	Arg
				245					250					255
Thr	Val	Leu	Met	Ala	Thr	Ala	Gln	Met	Lys	Glu	His	Glu	Lys	Asp
				260					265					270
Pro	Glu	Met	Leu	Ile	Asp	Leu	Gln	Tyr	Ser	Leu	Ala	Lys	Ser	Tyr
				275					280					285
Ala	Ser	Thr	Pro	Glu	Leu	Arg	Lys	Thr	Trp	Leu	Asp	Ser	Met	Ala
				290					295					300
Lys	Ile	His	Val	Lys	Asn	Gly	Asp	Phe	Ser	Glu	Ala	Ala	Met	Cys
				305					310					315
Tyr	Val	His	Val	Ala	Ala	Leu	Val	Ala	Glu	Phe	Leu	His	Arg	Lys
				320					325					330
Lys	Leu	Phe	Pro	Asn	Gly	Cys	Ser	Ala	Phe	Lys	Lys	Ile	Thr	Pro
				335					340					345
Asn	Ile	Asp	Glu	Glu	Gly	Ala	Met	Lys	Glu	Asp	Ala	Gly	Met	Met
				350					355					360
Asp	Val	His	Tyr	Ser	Glu	Glu	Val	Leu	Leu	Glu	Leu	Leu	Glu	Gln
				365					370					375
Cys	Val	Asp	Gly	Leu	Trp	Lys	Ala	Glu	Arg	Tyr	Glu	Ile	Ile	Ser
				380					385					390
Glu	Ile	Ser	Lys	Leu	Ile	Val	Pro	Ile	Tyr	Glu	Lys	Arg	Arg	Glu
				395					400					405
Phe	Glu	Lys	Leu	Thr	Gln	Val	Tyr	Arg	Thr	Leu	His	Gly	Ala	Tyr
				410					415					420
Thr	Lys	Ile	Leu	Glu	Val	Met	His	Thr	Lys	Lys	Arg	Leu	Leu	Gly
				425					430					435
Thr	Phe	Phe	Arg	Val	Ala	Phe	Tyr	Gly	Gln	Ser	Phe	Phe	Glu	Glu
				440					445					450
Glu	Asp	Gly	Lys	Glu	Tyr	Ile	Tyr	Lys	Glu	Pro	Lys	Leu	Thr	Gly
				455					460					465
Leu	Ser	Glu	Ile	Ser	Leu	Arg	Leu	Val	Lys	Leu	Tyr	Gly	Glu	Lys
				470					475					480
Phe	Gly	Thr	Glu	Asn	Val	Lys	Ile	Ile	Gln	Asp	Ser	Asp	Lys	Val
				485					490					495
Asn	Ala	Lys	Glu	Leu	Asp	Pro	Lys	Tyr	Ala	His	Ile	Gln	Val	Thr
				500					505					510
Tyr	Val	Lys	Pro	Tyr	Phe	Asp	Asp	Lys	Glu	Leu	Thr	Glu	Arg	Lys
				515					520					525
Thr	Glu	Phe	Glu	Arg	Asn	His	Asn	Ile	Ser	Arg	Phe	Val	Phe	Glu
				530					535					540
Ala	Pro	Tyr	Thr	Leu	Ser	Gly	Lys	Lys	Gln	Gly	Cys	Ile	Glu	Glu
				545					550					555
Gln	Cys	Lys	Arg	Arg	Thr	Ile	Leu	Thr	Thr	Ser	Asn	Ser	Phe	Pro
				560					565					570
Tyr	Val	Lys	Lys	Arg	Ile	Pro	Ile	Asn	Cys	Glu	Gln	Gln	Ile	Asn
				575					580					585
Leu	Lys	Pro	Ile	Asp	Val	Ala	Thr	Asp	Glu	Ile	Lys	Asp	Lys	Thr
				590					595					600
Ala	Glu	Leu	Gln	Lys	Leu	Cys	Ser	Ser	Thr	Asp	Val	Asp	Met	Ile
				605					610					615
Gln	Leu	Gln	Leu	Lys	Leu	Gln	Gly	Cys	Val	Ser	Val	Gln	Val	Asn
				620					625					630
Ala	Gly	Pro	Leu	Ala	Tyr	Ala	Arg	Ala	Phe	Leu	Asn	Asp	Ser	Gln
				635					640					645
Ala	Ser	Lys	Tyr	Pro	Pro	Lys	Lys	Val	Ser	Glu	Leu	Lys	Asp	Met
				650					655					660
Phe	Arg	Lys	Phe	Ile	Gln	Ala	Cys	Ser	Ile	Ala	Leu	Glu	Leu	Asn
				665					670					675

Glu Arg Leu Ile Lys Glu Asp Gln Val Glu Tyr His Glu Gly Leu  
 680 685  
 Lys Ser Asn Phe Arg Asp Met Val Lys Glu Leu Ser Asp Ile Ile  
 695 700  
 His Glu Gln Ile Leu Gln Glu Asp Thr Met His Ser Pro Trp Met  
 710 715  
 Ser Asn Thr Leu His Val Phe Cys Ala Ile Ser Gly Thr Ser Ser  
 725 730  
 Asp Arg Gly Tyr Gly Ser Pro Arg Tyr Ala Glu Val  
 740 745

<210> 11  
 <211> 266  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2564901CD1

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

<210> 12  
 <211> 345  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2615168CD1

<400> 12  
 Met Ser Val Thr Gly Gly Lys Met Ala Pro Ser Leu Thr Gln Glu

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

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 437

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2658329CD1

&lt;400&gt; 13

Met	Glu	Lys	Glu	Leu	Arg	Ser	Thr	Ile	Leu	Phe	Asn	Ala	Tyr	Lys
				5					10					15
Lys	Glu	Ile	Phe	Thr	Thr	Asn	Asn	Gly	Tyr	Lys	Ser	Met	Gln	Lys
				20					25					30
Lys	Leu	Arg	Ser	Asn	Trp	Lys	Ile	Gln	Ser	Leu	Lys	Asp	Glu	Ile
				35					40					45
Thr	Ser	Glu	Lys	Leu	Asn	Gly	Val	Lys	Leu	Trp	Ile	Thr	Ala	Gly
				50					55					60
Pro	Arg	Glu	Lys	Phe	Thr	Ala	Ala	Glu	Phe	Glu	Ile	Leu	Lys	Lys
				65					70					75
Tyr	Leu	Asp	Thr	Gly	Gly	Asp	Val	Phe	Val	Met	Leu	Gly	Glu	Gly

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

<210> 14  
 <211> 441  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2708944CD1

Met	Val	His	Ile	Lys	Lys	Gly	Glu	Leu	Thr	Gln	Glu	Glu	Lys	Glu
				5					10					15
Leu	Leu	Glu	Val	Ile	Gly	Lys	Gly	Thr	Val	Gln	Glu	Ala	Gly	Thr
				20					25					30
Leu	Leu	Ser	Ser	Lys	Asn	Val	Arg	Val	Asn	Cys	Leu	Asp	Glu	Asn
				35					40					45
Gly	Met	Thr	Pro	Leu	Met	His	Ala	Ala	Tyr	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp
				50					55					60

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

<210> 15  
 <211> 487  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 3315012CD1

<400> 15  
 Met Leu Arg Ala Pro Gly Cys Leu Leu Arg Thr Ser Val Ala Pro  
 1 5 10 15  
 Ala Ala Ala Leu Ala Ala Ala Leu Leu Ser Ser Leu Ala Arg Cys  
 20 25 30  
 Ser Leu Leu Glu Pro Arg Asp Pro Val Ala Ser Ser Leu Ser Pro

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

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 282

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

```

<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4155412CD1

<400> 16
Met Val Leu Gly Lys Val Lys Ser Leu Thr Ile Ser Phe Asp Cys
 1      5      10     15
Leu Asn Asp Ser Asn Val Pro Val Tyr Ser Ser Gly Asp Thr Val
 20     25     30
Ser Gly Arg Val Asn Leu Glu Val Thr Gly Glu Ile Arg Val Lys
 35     40     45
Ser Leu Lys Ile His Ala Arg Gly His Ala Lys Val Arg Trp Thr
 50     55     60
Glu Ser Arg Asn Ala Gly Ser Asn Thr Ala Tyr Thr Gln Asn Tyr
 65     70     75
Thr Glu Glu Val Glu Tyr Phe Asn His Lys Asp Ile Leu Ile Gly
 80     85     90
His Glu Arg Asp Asp Asp Asn Ser Glu Gly Phe His Thr Ile
 95    100    105
His Ser Gly Arg His Glu Tyr Ala Phe Ser Phe Glu Leu Pro Gln
110    115    120
Thr Pro Leu Ala Thr Ser Phe Glu Gly Arg His Gly Ser Val Arg
125    130    135
Tyr Trp Val Lys Ala Glu Leu His Arg Pro Trp Leu Leu Pro Val
140    145    150
Lys Leu Lys Lys Glu Phe Thr Val Phe Glu His Ile Asp Ile Asn
155    160    165
Thr Pro Ser Leu Leu Ser Pro Gln Ala Gly Thr Lys Glu Lys Thr
170    175    180
Leu Cys Cys Trp Phe Cys Thr Ser Gly Pro Ile Ser Leu Ser Ala
185    190    195
Lys Ile Glu Arg Lys Gly Tyr Thr Pro Gly Glu Ser Ile Gln Ile
200    205    210
Phe Ala Glu Ile Glu Asn Cys Ser Ser Arg Met Val Val Pro Arg
215    220    225
Gln Pro Phe Thr Lys His Arg Pro Ser Ile Ala Lys Gly Lys Leu
230    235    240
Arg Glu Leu Asn Ser Leu Trp Leu Thr Cys Val Gly Asn Ser Leu
245    250    255
Thr Ser Gly Lys Asn Arg Asp Val Glu Met Ala Ser Leu Leu Lys
260    265    270
Ile Ser Asn Ser Phe Pro Pro Ser Asn Ala Ser Asn
 275    280

<210> 17
<211> 581
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4831840CD1

<400> 17
Met Ala Val Ala Gly Ala Val Ser Gly Glu Pro Leu Val His Trp
 1      5      10     15
Cys Thr Gln Gln Leu Arg Lys Thr Phe Gly Leu Asp Val Ser Glu
 20     25     30
Glu Ile Ile Gln Tyr Val Leu Ser Ile Glu Ser Ala Glu Glu Ile
 35     40     45
Arg Glu Tyr Val Thr Asp Leu Leu Gln Gly Asn Glu Gly Lys Lys
 50     55     60
Gly Gln Phe Ile Glu Glu Leu Ile Thr Lys Trp Gln Lys Asn Asp
 65     70     75
Gln Glu Leu Ile Ser Asp Pro Leu Gln Gln Cys Phe Lys Lys Asp
 80     85     90
Glu Ile Leu Asp Gly Gln Lys Ser Gly Asp His Leu Lys Arg Gly
 95    100    105
Arg Lys Lys Gly Arg Asn Arg Gln Glu Val Pro Ala Phe Thr Glu

```



<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 5676581CD1  
  
 <400> 18  
 Met Thr Thr Arg Pro Thr Ala Val Lys Ala Thr Gly Gly Leu Cys  
   1          5          10          15  
 Leu Leu Gly Ala Tyr Ala Asp Ser Asp Asp Asp Asn Asp Val  
   20          25          30  
 Ser Glu Lys Leu Ala Gln Ser Lys Glu Thr Asn Gly Asn Gln Ser  
   35          40          45  
 Thr Asp Ile Asp Ser Thr Leu Ala Asn Phe Leu Ala Glu Ile Asp  
   50          55          60  
 Ala Ile Thr Ala Pro Gln Pro Ala Ala Pro Val Gly Ala Ser Ala  
   65          70          75  
 Pro Pro Pro Thr Pro Pro Arg Pro Glu Pro Lys Glu Ala Ala Thr  
   80          85          90  
 Ser Thr Leu Ser Ser Ser Thr Ser Asn Gly Thr Asp Ser Thr Gln  
   95          100         105  
 Thr Ser Gly Trp Gln Tyr Asp Thr Gln Cys Ser Leu Ala Gly Val  
  110         115         120  
 Gly Ile Glu Met Gly Asp Trp Gln Glu Val Trp Asp Glu Asn Thr  
  125         130         135  
 Gly Cys Tyr Tyr Tyr Trp Asn Thr Gln Thr Asn Glu Val Thr Trp  
  140         145         150  
 Glu Leu Pro Gln Tyr Leu Ala Thr Gln Val Gln Gly Leu Gln His  
  155         160         165  
 Tyr Gln Pro Ser Ser Val Pro Gly Ala Glu Thr Ser Phe Val Val  
  170         175         180  
 Asn Thr Asp Ile Tyr Ser Lys Glu Lys Thr Ile Ser Val Ser Ser  
  185         190         195  
 Ser Lys Ser Gly Pro Val Ile Ala Lys Arg Glu Val Lys Lys Glu  
  200         205         210  
 Val Asn Glu Gly Ile Gln Ala Leu Ser Asn Ser Glu Glu Glu Lys  
  215         220         225  
 Lys Gly Val Ala Ala Ser Leu Leu Ala Pro Leu Leu Pro Glu Gly  
  230         235         240  
 Ile Lys Glu Glu Glu Arg Trp Arg Arg Lys Val Ile Cys Lys  
  245         250         255  
 Glu Glu Pro Val Ser Glu Val Lys Glu Thr Ser Thr Thr Val Glu  
  260         265         270  
 Glu Ala Thr Thr Ile Val Lys Pro Gln Glu Ile Met Leu Asp Asn  
  275         280         285  
 Ile Glu Asp Pro Ser Gln Glu Asp Leu Cys Ser Val Val Gln Ser  
  290         295         300  
 Gly Glu Ser Glu Glu Glu Glu Gln Asp Thr Leu Glu Leu Glu  
  305         310         315  
 Leu Val Leu Glu Arg Lys Lys Ala Glu Leu Arg Ala Leu Glu Glu  
  320         325         330  
 Gly Asp Gly Ser Val Ser Gly Ser Ser Pro Arg Ser Asp Ile Ser  
  335         340         345  
 Gln Pro Ala Ser Gln Asp Gly Met Arg Arg Leu Met Ser Lys Arg  
  350         355         360  
 Gly Lys Trp Lys Met Phe Val Arg Ala Thr Ser Pro Glu Ser Thr  
  365         370         375  
 Ser Arg Ser Ser Ser Lys Thr Gly Arg Asp Thr Pro Glu Asn Gly  
  380         385         390  
 Glu Thr Ala Ile Gly Ala Glu Asn Ser Glu Lys Ile Asp Glu Asn  
  395         400         405  
 Ser Asp Lys Glu Met Glu Val Glu Glu Ser Pro Glu Lys Ile Lys  
  410         415         420  
 Val Gln Thr Thr Pro Lys Val Glu Glu Glu Gln Asp Leu Lys Phe  
  425         430         435  
 Gln Ile Gly Glu Leu Ala Asn Thr Leu Thr Ser Lys Phe Glu Phe  
  440         445         450  
 Leu Gly Ile Asn Arg Gln Ser Ile Ser Asn Phe His Val Leu Leu  
  455         460         465

Leu Gln Thr Glu Thr Arg Ile Ala Asp Trp Arg Glu Gly Ala Leu  
 470 480  
 Asn Gly Asn Tyr Leu Lys Arg Lys Leu Gln Asp Ala Ala Glu Gln  
 485 490 495  
 Leu Lys Gln Tyr Glu Ile Asn Ala Thr Pro Lys Gly Trp Ser Cys  
 500 505 510  
 His Trp Asp Arg Tyr Ala Leu Phe Ser Pro Phe His Leu Ser Pro  
 515 520 525  
 Leu Thr Ser Gln Thr  
 530  
 <210> 19  
 <211> 475  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 034159CD1  
  
 <400> 19  
 Met Gln Lys Ser Thr Asn Ser Asp Thr Ser Val Glu Thr Leu Asn  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Arg Gln Gly Thr Gly Ala Val Gln Met Arg Ile Lys Asn  
 20 25 30  
 Ala Asn Ser His His Asp Arg Leu Ser Gln Ser Lys Ser Met Ile  
 35 40 45  
 Leu Thr Asp Val Gly Lys Val Thr Glu Pro Ile Ser Arg His Arg  
 50 55 60  
 Arg Asn His Ser Gln His Ile Leu Lys Asp Val Ile Pro Pro Leu  
 65 70 75  
 Glu Gln Leu Met Val Glu Lys Glu Gly Tyr Leu Gln Lys Ala Lys  
 80 85 90  
 Ile Ala Asp Gly Gly Lys Lys Leu Arg Lys Asn Trp Ser Thr Ser  
 95 100 105  
 Trp Ile Val Leu Ser Ser Arg Arg Ile Glu Phe Tyr Lys Glu Ser  
 110 115 120  
 Lys Gln Gln Ala Leu Ser Asn Met Lys Thr Gly His Lys Pro Glu  
 125 130 135  
 Ser Val Asp Leu Cys Gly Ala His Ile Glu Trp Ala Lys Glu Lys  
 140 145 150  
 Ser Ser Arg Lys Asn Val Phe Gln Ile Thr Thr Val Ser Gly Asn  
 155 160 165  
 Glu Phe Leu Leu Gln Ser Asp Ile Asp Phe Ile Ile Leu Asp Trp  
 170 175 180  
 Phe His Ala Ile Lys Asn Ala Ile Asp Arg Leu Pro Lys Asp Ser  
 185 190 195  
 Ser Cys Pro Ser Arg Asn Leu Glu Leu Phe Lys Ile Gln Arg Ser  
 200 205 210  
 Ser Ser Thr Glu Leu Leu Ser His Tyr Asp Ser Asp Ile Lys Glu  
 215 220 225  
 Gln Lys Pro Glu His Arg Lys Ser Leu Met Phe Arg Leu His His  
 230 235 240  
 Ser Ala Ser Asp Thr Ser Asp Lys Asn Arg Val Lys Ser Arg Leu  
 245 250 255  
 Lys Lys Phe Ile Thr Arg Arg Pro Ser Leu Lys Thr Leu Gln Glu  
 260 265 270  
 Lys Gly Leu Ile Lys Asp Gln Ile Phe Gly Ser His Leu His Lys  
 275 280 285  
 Val Cys Glu Arg Glu Asn Ser Thr Val Pro Trp Phe Val Lys Gln  
 290 295 300  
 Cys Ile Glu Ala Val Glu Lys Arg Gly Leu Asp Val Asp Gly Ile  
 305 310 315  
 Tyr Arg Val Ser Gly Asn Leu Ala Thr Ile Gln Lys Leu Arg Phe  
 320 325 330  
 Ile Val Asn Gln Glu Glu Lys Leu Asn Leu Asp Asp Ser Gln Trp  
 335 340 345  
 Glu Asp Ile His Val Val Thr Gly Ala Leu Lys Met Phe Phe Arg

350 355 360  
 Glu Leu Pro Glu Pro Leu Phe Pro Tyr Ser Phe Phe Glu Gln Phe  
 365 370 375  
 Val Glu Ala Ile Lys Lys Gln Asp Asn Asn Thr Arg Ile Glu Ala  
 380 385 390  
 Val Lys Ser Leu Val Gln Lys Leu Pro Pro Pro Asn Arg Asp Thr  
 395 400 405  
 Met Lys Val Leu Phe Gly His Leu Thr Lys Ile Val Ala Lys Ala  
 410 415 420  
 Ser Lys Asn Leu Met Ser Thr Gln Ser Leu Gly Ile Val Phe Gly  
 425 430 435  
 Pro Thr Leu Leu Arg Ala Glu Asn Glu Thr Gly Asn Met Ala Ile  
 440 445 450  
 His Met Val Tyr Gln Asn Gln Ile Ala Glu Leu Met Leu Ser Glu  
 455 460 465  
 Tyr Ser Lys Ile Phe Gly Ser Glu Glu Asp  
 470 475

<210> 20  
 <211> 368  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 129023CD1

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

Ser Arg Ser Ala Ser Pro Asp Ser Arg Lys Val Val Lys Trp Asn  
 305 310 315  
 Val Glu Asp Thr Leu Ser Trp Leu Arg Glu Gly Pro Leu Ser Leu  
 320 325 330  
 Gln Arg Gly Ala Thr Trp Ile Ala Trp Asn Ile Cys Gly Ser Ser  
 335 340 345  
 Ala Gly Pro Lys Ser Arg Pro Gln Pro Arg Leu Arg Ala Asn Ala  
 350 355 360  
 Ser Ala Val Asp Leu Gln Ile Ser  
 365  
 <210> 21  
 <211> 476  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1358940CD1  
  
 <400> 21  
 Met Phe Arg Leu Asn Ser Leu Ser Ala Leu Ala Glu Leu Ala Val  
 1 5 10 15  
 Gly Ser Arg Trp Tyr His Gly Gly Ser Gln Pro Ile Gln Ile Arg  
 20 25 30  
 Arg Arg Leu Met Met Val Ala Phe Leu Gly Ala Ser Ala Val Thr  
 35 40 45  
 Ala Ser Thr Gly Leu Leu Trp Lys Arg Ala His Ala Glu Ser Pro  
 50 55 60  
 Pro Cys Val Asp Asn Leu Lys Ser Asp Ile Gly Asp Lys Gly Lys  
 65 70 75  
 Asn Lys Asp Glu Gly Asp Val Cys Asn His Glu Lys Lys Thr Ala  
 80 85 90  
 Asp Leu Ala Pro His Pro Glu Glu Lys Lys Lys Lys Arg Ser Gly  
 95 100 105  
 Phe Arg Asp Arg Lys Val Met Glu Tyr Glu Asn Arg Ile Arg Ala  
 110 115 120  
 Tyr Ser Thr Pro Asp Lys Ile Phe Arg Tyr Phe Ala Thr Leu Lys  
 125 130 135  
 Val Ile Ser Glu Pro Gly Glu Ala Glu Val Phe Met Thr Pro Glu  
 140 145 150  
 Asp Phe Val Arg Ser Ile Thr Pro Asn Glu Lys Gln Pro Glu His  
 155 160 165  
 Leu Gly Leu Asp Gln Tyr Ile Ile Lys Arg Phe Asp Gly Lys Lys  
 170 175 180  
 Ile Ser Gln Glu Arg Glu Lys Phe Ala Asp Glu Gly Ser Ile Phe  
 185 190 195  
 Tyr Thr Leu Gly Glu Cys Gly Leu Ile Ser Phe Ser Asp Tyr Ile  
 200 205 210  
 Phe Leu Thr Thr Val Leu Ser Thr Pro Gln Arg Asn Phe Glu Ile  
 215 220 225  
 Ala Phe Lys Met Phe Asp Leu Asn Gly Asp Gly Glu Val Asp Met  
 230 235 240  
 Glu Glu Phe Glu Gln Val Gln Ser Ile Ile Arg Ser Gln Thr Ser  
 245 250 255  
 Met Gly Met Arg His Arg Asp Arg Pro Thr Thr Gly Asn Thr Leu  
 260 265 270  
 Lys Ser Gly Leu Cys Ser Ala Leu Thr Thr Tyr Phe Phe Gly Ala  
 275 280 285  
 Asp Leu Lys Gly Lys Leu Thr Ile Lys Asn Phe Leu Glu Phe Gln  
 290 295 300  
 Arg Lys Leu Gln His Asp Val Leu Lys Leu Glu Phe Glu Arg His  
 305 310 315  
 Asp Pro Val Asp Gly Arg Ile Thr Glu Arg Gln Phe Gly Gly Met  
 320 325 330  
 Leu Leu Ala Tyr Ser Gly Val Gln Ser Lys Lys Leu Thr Ala Met  
 335 340 345  
 Gln Arg Gln Leu Lys Lys His Phe Lys Glu Gly Lys Gly Leu Thr

```

Phe Gln Glu Val 350
Glu Asn Phe Phe Thr 355
Phe Leu Lys Asn Ile Asn 360
365
Asp Val Asp Thr Ala Leu Ser Phe Tyr His Met Ala Gly Ala Ser 375
380
Leu Asp Lys Val Thr Met Gln Gln Val Ala Arg Thr Val Ala Lys 390
395
Val Glu Leu Ser Asp His Val Cys Asp Val Val Phe Ala Leu Phe 400
410
Asp Cys Asp Gly Asn Gly Glu Leu Ser Asn Lys Glu Phe Val Ser 415
425
Ile Met Lys Gln Arg Leu Met Arg Gly Leu Glu Lys Pro Lys Asp 430
440
Met Gly Phe Thr Arg Leu Met Gln Ala Met Trp Lys Cys Ala Gln 445
455
Glu Thr Ala Trp Asp Phe Ala Leu Pro Lys Gln 460
470
475

<210> 22
<211> 171
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1682320CD1

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

<210> 23
<211> 163
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1728263CD1

<400> 23
Met Phe Phe Ser Glu Ala Arg Ala Arg Ser Arg Thr Trp Glu Ala
1 5 10 15
Ser Pro Ser Glu His Arg Lys Trp Val Glu Val Phe Lys Ala Cys
20 25 30
Asp Glu Asp His Lys Gly Tyr Leu Ser Arg Glu Asp Phe Lys Thr
35 40 45

```

Ala Val Val Met Leu Phe Gly Tyr Lys Pro Ser Lys Ile Glu Val  
 50 55  
 Asp Ser Val Met Ser Ser Ile Asn Pro Asn Thr Ser Gly Ile Leu  
 65 70 75  
 Leu Glu Gly Phe Leu Asn Ile Val Arg Lys Lys Lys Glu Ala Gln  
 80 85 90  
 Arg Tyr Arg Asn Glu Val Arg His Ile Phe Thr Ala Phe Asp Thr  
 95 100 105  
 Tyr Tyr Arg Gly Phe Leu Thr Leu Glu Asp Phe Lys Lys Ala Phe  
 110 115 120  
 Arg Gln Val Ala Pro Lys Leu Pro Glu Arg Thr Val Leu Glu Val  
 125 130 135  
 Phe Arg Glu Val Asp Arg Asp Ser Asp Gly His Val Ser Phe Arg  
 140 145 150  
 Asp Phe Glu Tyr Ala Leu Asn Tyr Gly Gln Lys Glu Ala  
 155 160

<210> 24  
 <211> 354  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1867626CD1

<400> 24  
 Met Gly Glu Gln Pro Ile Phe Ser Thr Arg Ala His Val Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Ile Asp Pro Asn Thr Lys Lys Asn Trp Val Pro Thr Ser Lys His  
 20 25 30  
 Ala Val Thr Val Ser Tyr Phe Tyr Asp Ser Thr Arg Asn Val Tyr  
 35 40 45  
 Arg Ile Ile Ser Leu Asp Gly Ser Lys Ala Ile Ile Asn Ser Thr  
 50 55 60  
 Ile Thr Pro Asn Met Thr Phe Thr Lys Thr Ser Gln Arg Phe Gly  
 65 70 75  
 Gln Trp Ala Asp Ser Arg Ala Asn Thr Val Tyr Gly Leu Gly Phe  
 80 85 90  
 Ser Ser Glu His His Leu Ser Lys Phe Ala Glu Lys Phe Gln Glu  
 95 100 105  
 Phe Lys Glu Ala Ala Arg Leu Ala Lys Glu Lys Ser Gln Glu Lys  
 110 115 120  
 Met Glu Leu Thr Ser Thr Pro Ser Gln Glu Ser Ala Gly Gly Asp  
 125 130 135  
 Leu Gln Ser Pro Leu Thr Pro Glu Ser Ile Asn Gly Thr Asp Asp  
 140 145 150  
 Glu Arg Thr Pro Asp Val Thr Gln Asn Ser Glu Pro Arg Ala Glu  
 155 160 165  
 Pro Thr Gln Asn Ala Leu Pro Phe Ser His Ser Ser Ala Ile Ser  
 170 175 180  
 Lys His Trp Glu Ala Glu Leu Ala Thr Leu Lys Gly Asn Asn Ala  
 185 190 195  
 Lys Leu Thr Ala Ala Leu Leu Glu Ser Thr Ala Asn Val Lys Gln  
 200 205 210  
 Trp Lys Gln Gln Leu Ala Ala Tyr Gln Glu Glu Ala Glu Arg Leu  
 215 220 225  
 His Lys Arg Val Thr Glu Leu Glu Cys Val Ser Ser Gln Ala Asn  
 230 235 240  
 Ala Val His Thr His Lys Thr Glu Leu Asn Gln Thr Ile Gln Glu  
 245 250 255  
 Leu Glu Glu Thr Leu Lys Leu Lys Glu Glu Glu Ile Glu Arg Leu  
 260 265 270  
 Lys Gln Glu Ile Asp Asn Ala Arg Glu Leu Gln Glu Gln Arg Asp  
 275 280 285  
 Ser Leu Thr Gln Lys Leu Gln Glu Val Glu Ile Arg Asn Lys Asp  
 290 295 300  
 Leu Glu Gly Gln Leu Ser Asp Leu Glu Gln Arg Leu Glu Lys Ser

305 310 315  
 Gln Asn Glu Gln Glu Ala Phe Arg Asn Asn Leu Lys Thr Leu Leu  
 320 325 330  
 Glu Ile Leu Asp Gly Lys Ile Phe Glu Leu Thr Glu Leu Arg Asp  
 335 340 345  
 Asn Leu Ala Lys Leu Leu Glu Cys Ser  
 350

<210> 25  
 <211> 365  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1990126CD1

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

<210> 26  
 <211> 274  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2104180CD1

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

<210> 27  
 <211> 129  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2122241CD1

<400> 27  
 Met Arg Arg Arg Gly Glu Ile Asp Met Ala Thr Glu Gly Asp Val  
 1 5 10 15  
 Glu Leu Glu Leu Glu Thr Glu Thr Ser Gly Pro Glu Arg Pro Pro  
 20 25 30  
 Glu Lys Pro Arg Lys His Asp Ser Gly Ala Ala Asp Leu Glu Arg  
 35 40 45  
 Val Thr Asp Tyr Ala Glu Glu Lys Glu Ile Gln Ser Ser Asn Leu  
 50 55 60  
 Glu Thr Ala Met Ser Val Ile Gly Asp Arg Arg Ser Arg Glu Gln

65 70 75  
 Lys Ala Lys Gln Glu Arg Glu Lys Glu Leu Ala Lys Val Thr Ile  
 80 85 90  
 Lys Lys Glu Asp Leu Glu Leu Ile Met Thr Glu Met Glu Ile Ser  
 95 100 105  
 Arg Ala Ala Ala Glu Arg Ser Leu Arg Glu His Met Gly Asn Val  
 110 115 120  
 Val Glu Ala Leu Ile Ala Leu Thr Asn  
 125  
 <210> 28  
 <211> 626  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2580428CD1  
  
 <400> 28  
 Met Gln Arg Ala Asp Ser Glu Gln Pro Ser Lys Arg Pro Arg Cys  
 1 5 10 15  
 Asp Asp Ser Pro Arg Thr Pro Ser Asn Thr Pro Ser Ala Glu Ala  
 20 25 30  
 Asp Trp Ser Pro Gly Leu Glu Leu His Pro Asp Tyr Lys Thr Trp  
 35 40 45  
 Gly Pro Glu Gln Val Cys Ser Phe Leu Arg Arg Gly Gly Phe Glu  
 50 55 60  
 Glu Pro Val Leu Leu Lys Asn Ile Arg Glu Asn Glu Ile Thr Gly  
 65 70 75  
 Ala Leu Leu Pro Cys Leu Asp Glu Ser Arg Phe Glu Asn Leu Gly  
 80 85 90  
 Val Ser Ser Leu Gly Glu Arg Lys Lys Leu Ser Tyr Ile Gln  
 95 100 105  
 Arg Leu Val Gln Ile His Val Asp Thr Met Lys Val Ile Asn Asp  
 110 115 120  
 Pro Ile His Gly His Ile Glu Leu His Pro Leu Leu Val Arg Ile  
 125 130 135  
 Ile Asp Thr Pro Gln Phe Gln Arg Leu Arg Tyr Ile Lys Gln Leu  
 140 145 150  
 Gly Gly Gly Tyr Tyr Val Phe Pro Gly Ala Ser His Asn Arg Phe  
 155 160 165  
 Glu His Ser Leu Gly Val Gly Tyr Leu Ala Gly Cys Leu Val His  
 170 175 180  
 Ala Leu Gly Glu Lys Gln Pro Glu Leu Gln Ile Ser Glu Arg Asp  
 185 190 195  
 Val Leu Cys Val Gln Ile Ala Gly Leu Cys His Asp Leu Gly His  
 200 205 210  
 Gly Pro Phe Ser His Met Phe Asp Gly Arg Phe Ile Pro Leu Ala  
 215 220 225  
 Arg Pro Glu Val Lys Trp Thr His Glu Gln Gly Ser Val Met Met  
 230 235 240  
 Phe Glu His Leu Ile Asn Ser Asn Gly Ile Lys Pro Val Met Glu  
 245 250 255  
 Gln Tyr Gly Leu Ile Pro Glu Glu Asp Ile Cys Phe Ile Lys Glu  
 260 265 270  
 Gln Ile Val Gly Pro Leu Glu Ser Pro Val Glu Asp Ser Leu Trp  
 275 280 285  
 Pro Tyr Lys Gly Arg Pro Glu Asn Lys Ser Phe Leu Tyr Glu Ile  
 290 295 300  
 Val Ser Asn Lys Arg Asn Gly Ile Asp Val Asp Lys Trp Asp Tyr  
 305 310 315  
 Phe Ala Arg Asp Cys His His Leu Gly Ile Gln Asn Asn Phe Asp  
 320 325 330  
 Tyr Lys Arg Phe Ile Lys Phe Ala Arg Val Cys Glu Val Asp Asn  
 335 340 345  
 Glu Leu Arg Ile Cys Ala Arg Asp Lys Glu Val Gly Asn Leu Tyr  
 350 355 360

```

Asp Met Phe His Thr Arg Asn Ser Leu His Arg Arg Ala Tyr Gln
365 370
His Lys Val Gly Asn Ile Ile Asp Thr Met Ile Thr Asp Ala Phe
380 385
Leu Lys Ala Asp Asp Tyr Ile Glu Ile Thr Gly Ala Gly Gly Lys
395 400
Lys Tyr Arg Ile Ser Thr Ala Ile Asp Asp Met Glu Ala Tyr Thr
410 415
Lys Leu Thr Asp Asn Ile Phe Leu Glu Ile Leu Tyr Ser Thr Asp
425 430
Pro Lys Leu Lys Asp Ala Arg Glu Ile Leu Lys Gln Ile Glu Tyr
440 445
Arg Asn Leu Phe Lys Tyr Val Gly Glu Thr Gln Pro Thr Gly Gln
455 460
Ile Lys Ile Lys Arg Glu Asp Tyr Glu Ser Leu Pro Lys Glu Val
470 475
Ala Ser Ala Lys Pro Lys Val Leu Leu Asp Val Lys Leu Lys Ala
485 490
Glu Asp Phe Ile Val Asp Val Ile Asn Met Asp Tyr Gly Met Gln
500 505
Glu Lys Asn Pro Ile Asp His Val Ser Phe Tyr Cys Lys Thr Ala
515 520
Pro Asn Arg Ala Ile Arg Ile Thr Lys Asn Gln Val Ser Gln Leu
530 535
Leu Pro Glu Lys Phe Ala Glu Gln Leu Ile Arg Val Tyr Cys Lys
545 550
Lys Val Asp Arg Lys Ser Leu Tyr Ala Ala Arg Gln Tyr Phe Val
560 565
Gln Trp Cys Ala Asp Arg Asn Phe Thr Lys Pro Gln Asp Gly Asp
575 580
Val Ile Ala Pro Leu Ile Thr Pro Gln Lys Lys Glu Trp Asn Asp
590 595
Ser Thr Ser Val Gln Asn Pro Thr Arg Leu Arg Glu Ala Ser Lys
605 610
Ser Arg Val Gln Leu Phe Lys Asp Asp Pro Met
620 625
<210> 29
<211> 157
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3397189CD1

<400> 29
Met Ala Pro Lys Lys Leu Ser Cys Leu Arg Ser Leu Leu Leu Pro
1 5 10
Leu Ser Leu Thr Leu Leu Leu Pro Gln Ala Asp Thr Arg Ser Phe
20 25 30
Val Val Asp Arg Gly His Asp Arg Phe Leu Leu Asp Gly Ala Pro
35 40 45
Phe Arg Tyr Val Ser Gly Ser Leu His Tyr Phe Arg Val Pro Arg
50 55 60
Val Leu Trp Ala Asp Arg Leu Leu Lys Met Arg Trp Ser Gly Leu
65 70 75
Asn Ala Ile Gln Phe Tyr Val Pro Trp Asn Tyr His Glu Pro Gln
80 85 90
Pro Gly Val Tyr Asn Phe Asn Gly Ser Arg Asp Leu Ile Ala Phe
95 100 105
Leu Asn Glu Ala Ala Leu Ala Asn Leu Leu Val Ile Leu Arg Pro
110 115 120
Gly Pro Tyr Ile Cys Ala Glu Trp Glu Met Gly Gly Leu Pro Ser
125 130 135
Trp Leu Leu Arg Lys Pro Glu Ile His Leu Arg Thr Ser Asp Pro
140 145 150
Gly Glu Leu Arg Gln Arg Ile

```

155

<210> 30  
 <211> 383  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 4881249CD1

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

<210> 31  
 <211> 478  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 431871CD1

<400> 31
Met Asp Thr Ser Asp Leu Phe Ala Ser Cys Arg Lys Gly Asp Val
 1      5      10      15
Gly Arg Val Arg Tyr Leu Leu Glu Gln Arg Asp Val Glu Val Asn
 20      25      30
Val Arg Asp Lys Trp Asp Ser Thr Pro Leu Tyr Tyr Ala Cys Leu
 35      40      45
Cys Gly His Glu Glu Leu Val Leu Tyr Leu Leu Ala Asn Gly Ala
 50      55      60
Arg Cys Glu Ala Asn Thr Phe Asp Gly Glu Arg Cys Leu Tyr Gly
 65      70      75
Ala Leu Ser Asp Pro Ile Arg Arg Ala Leu Arg Asp Tyr Lys Gln
 80      85      90
Val Thr Ala Ser Cys Arg Arg Arg Asp Tyr Tyr Asp Asp Phe Leu
 95      100     105
Gln Arg Leu Leu Glu Gln Gly Ile His Ser Asp Val Val Phe Val
 110     115     120
Val His Gly Lys Pro Phe Arg Val His Arg Cys Val Leu Gly Ala
 125     130     135
Arg Ser Ala Tyr Phe Ala Asn Met Leu Asp Thr Lys Trp Lys Gly
 140     145     150
Lys Ser Val Val Val Leu Arg His Pro Leu Ile Asn Pro Val Ala
 155     160     165
Phe Gly Ala Leu Leu Gln Tyr Leu Tyr Thr Gly Arg Leu Asp Ile
 170     175     180
Gly Val Glu His Val Ser Asp Cys Glu Arg Leu Ala Lys Gln Cys
 185     190     195
Gln Leu Trp Asp Leu Leu Ser Asp Leu Glu Ala Lys Cys Glu Lys
 200     205     210
Val Ser Glu Phe Val Ala Ser Lys Pro Gly Thr Cys Val Lys Val
 215     220     225
Leu Thr Ile Glu Pro Pro Pro Ala Asp Pro Arg Leu Arg Glu Asp
 230     235     240
Met Ala Leu Leu Ala Asp Cys Ala Leu Pro Pro Glu Leu Arg Gly
 245     250     255
Asp Leu Trp Glu Leu Pro Phe Pro Cys Pro Asp Gly Phe Asn Ser
 260     265     270
Cys Pro Asp Ile Cys Phe Arg Val Ala Gly Cys Ser Phe Leu Cys
 275     280     285
His Lys Ala Phe Phe Cys Gly Arg Ser Asp Tyr Phe Arg Ala Leu
 290     295     300
Leu Asp Asp His Phe Arg Glu Ser Glu Glu Pro Ala Thr Ser Gly
 305     310     315
Gly Pro Pro Ala Val Thr Leu His Gly Ile Ser Pro Asp Val Phe
 320     325     330
Thr His Val Leu Tyr Tyr Met Tyr Ser Asp His Thr Glu Leu Ser
 335     340     345
Pro Glu Ala Ala Tyr Asp Val Leu Ser Val Ala Asp Met Tyr Leu
 350     355     360
Leu Pro Gly Leu Lys Arg Leu Cys Gly Arg Ser Leu Ala Gln Met
 365     370     375
Leu Asp Glu Asp Thr Val Val Gly Val Trp Arg Val Ala Lys Leu
 380     385     390
Phe Arg Leu Ala Arg Leu Glu Asp Gln Cys Thr Glu Tyr Met Ala
 395     400     405
Lys Val Ile Glu Lys Leu Val Glu Arg Glu Asp Phe Val Glu Ala
 410     415     420
Val Lys Glu Glu Ala Ala Val Ala Ala Arg Gln Glu Thr Asp
 425     430     435
Ser Ile Pro Leu Val Asp Asp Ile Arg Phe His Val Ala Ser Thr
 440     445     450
Val Gln Thr Tyr Ser Ala Ile Glu Glu Ala Gln Gln Arg Leu Arg
 455     460     465

```

Ala Leu Glu Asp Leu Leu Val Ser Ile Gly Leu Asp Cys  
 470 475

<210> 32  
 <211> 275  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 526155CD1

<400> 32  
 Met Ser Ala Glu Val Lys Val Thr Gly Gln Asn Gln Glu Gln Phe  
 1 5 10 15  
 Leu Leu Leu Ala Lys Ser Ala Lys Gly Ala Ala Leu Ala Thr Leu  
 20 25 30  
 Ile His Gln Val Leu Glu Ala Pro Gly Val Tyr Val Phe Gly Glu  
 35 40 45  
 Leu Leu Asp Met Pro Asn Val Arg Glu Leu Ala Glu Ser Asp Phe  
 50 55 60  
 Ala Ser Thr Phe Arg Leu Leu Thr Val Phe Ala Tyr Gly Thr Tyr  
 65 70 75  
 Ala Asp Tyr Leu Ala Glu Ala Arg Asn Leu Pro Pro Leu Thr Glu  
 80 85 90  
 Ala Gln Lys Asn Lys Leu Arg His Leu Ser Val Val Thr Leu Ala  
 95 100 105  
 Ala Lys Val Lys Cys Ile Pro Tyr Ala Val Leu Leu Glu Ala Leu  
 110 115 120  
 Ala Leu Arg Asn Val Arg Gln Leu Glu Asp Leu Val Ile Glu Ala  
 125 130 135  
 Val Tyr Ala Asp Val Leu Arg Gly Ser Leu Asp Gln Arg Asn Gln  
 140 145 150  
 Arg Leu Glu Val Asp Tyr Ser Ile Gly Arg Asp Ile Gln Arg Gln  
 155 160 165  
 Asp Leu Ser Ala Ile Ala Arg Thr Leu Gln Glu Trp Cys Val Gly  
 170 175 180  
 Cys Glu Val Val Leu Ser Gly Ile Glu Glu Gln Val Ser Arg Ala  
 185 190 195  
 Asn Gln His Lys Glu Gln Gln Leu Gly Leu Lys Gln Gln Ile Glu  
 200 205 210  
 Ser Glu Val Ala Asn Leu Lys Lys Thr Ile Lys Val Thr Thr Ala  
 215 220 225  
 Ala Ala Ala Ala Ala Thr Ser Gln Asp Pro Glu Gln His Leu Thr  
 230 235 240  
 Glu Leu Arg Glu Pro Ala Pro Gly Thr Asn Gln Arg Gln Pro Ser  
 245 250 255  
 Lys Lys Ala Ser Lys Gly Lys Gly Leu Arg Gly Ser Ala Lys Ile  
 260 265 270  
 Trp Ser Lys Ser Asn  
 275

<210> 33  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 676234CD1

<400> 33  
 Met Ala Ser Thr Gly Leu Glu Leu Leu Gly Met Thr Leu Ala Val  
 1 5 10 15  
 Leu Gly Trp Leu Gly Thr Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Leu Trp  
 20 25 30  
 Lys Val Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val

```

35 40 45
Val Trp Glu Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly
50 55 60
Gln Met Gln Cys Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln
65 70 75
Asp Leu Gln Ala Ala Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Leu
80 85 90
Ala Leu Leu Gly Leu Leu Val Ala Ile Thr Gly Ala Gln Cys Thr
95 100 105
Thr Cys Val Glu Asp Glu Gly Ala Lys Ala Arg Ile Val Leu Thr
110 115 120
Ala Gly Val Ile Leu Leu Leu Ala Gly Ile Leu Val Leu Ile Pro
125 130 135
Val Cys Trp Thr Ala His Ala Ile Ile Gln Asp Phe Tyr Asn Pro
140 145 150
Leu Val Ala Glu Ala Leu Lys Arg Glu Leu Gly Ala Ser Leu Tyr
155 160 165
Leu Gly Trp Ala Ala Ala Leu Leu Met Leu Gly Gly Gly Leu
170 175 180
Leu Cys Cys Thr Cys Pro Pro Pro Gln Val Glu Arg Pro Arg Gly
185 190 195
Pro Arg Leu Gly Tyr Ser Ile Pro Ser Arg Ser Gly Ala Ser Gly
200 205 210
Leu Asp Lys Arg Asp Tyr Val
215
<210> 34
<211> 74
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 720145CD1

<400> 34
Met Asp Asp Tyr Thr Ser Ala Ile Glu Val Gln Pro Asn Phe Glu
1 5 10 15
Val Pro Tyr Tyr Asn Arg Gly Leu Ile Leu Tyr Arg Leu Gly Tyr
20 25 30
Phe Asp Asp Ala Leu Glu Asp Phe Lys Lys Val Leu Asp Leu Asn
35 40 45
Pro Gly Phe Gln Asp Ala Thr Leu Ser Leu Lys Gln Thr Ile Leu
50 55 60
Asp Lys Glu Glu Lys Gln Arg Arg Asn Val Ala Lys Asn Tyr
65 70

<210> 35
<211> 367
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1001951CD1

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

```

Gln Leu Leu Gln Ala Glu Glu Ala Pro Glu Lys Ile Ile Pro Ser  
 95 100  
 Ile Leu Ala Ser Thr Leu Pro Gln His Met Leu Gln Met Leu Gln  
 110 115  
 Pro Gly Pro Lys Leu Asn Pro Gly Val Ala Val Glu Phe Ala Trp  
 125 130  
 Cys Leu His Tyr Ile Ile Cys Ser Gln Val Ser Asn Pro Leu Leu  
 140 145  
 Ile Gly His Gly Ala Leu Ser Thr Leu Gly Leu Leu Leu Leu Asp  
 155 160  
 Leu Ala Gly Ala Val Gln Lys Thr Glu Asp Ala Gly Leu Glu Leu  
 170 175  
 Leu Ala Cys Pro Val Leu Arg Cys Leu Ser Asn Leu Leu Thr Glu  
 185 190  
 Ala Ala Val Glu Thr Val Gly Gly Gln Met Gln Leu Arg Asp Glu  
 200 205  
 Arg Val Val Ala Ala Leu Phe Ile Leu Leu Gln Phe Phe Phe Gln  
 215 220  
 Lys Gln Pro Ser Leu Leu Pro Glu Gly Leu Trp Leu Leu Asn Asn  
 230 235  
 Leu Thr Ala Asn Ser Pro Ser Phe Cys Thr Ser Leu Leu Ser Leu  
 245 250  
 Asp Leu Ile Glu Pro Leu Leu Gln Leu Leu Pro Val Ser Asn Val  
 260 265  
 Val Ser Val Met Val Leu Thr Val Leu Cys Asn Val Ala Glu Lys  
 275 280  
 Gly Pro Ala Tyr Cys Gln Arg Leu Trp Pro Gly Pro Leu Leu Pro  
 290 295  
 Ala Leu Leu His Thr Leu Ala Phe Ser Asp Thr Glu Val Val Gly  
 305 310  
 Gln Ser Leu Glu Leu Leu His Leu Leu Phe Leu Tyr Gln Pro Glu  
 320 325  
 Ala Val Gln Val Phe Leu Gln Gln Ser Gly Leu Gln Ala Trp Lys  
 335 340  
 Arg His Gln Glu Glu Ala Gln Leu Gln Asp Arg Val Tyr Ala Leu  
 350 355  
 Gln Gln Thr Ala Leu Gln Gly  
 365  
 <210> 36  
 <211> 1113  
 <212> PRF  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1243349CD1  
  
 <400> 36  
 Met Ile Ala Val Ser Phe Lys Cys Arg Cys Gln Ile Leu Arg Arg  
 1 5 10 15  
 Leu Thr Lys Asp Glu Ser Pro Tyr Thr Lys Ser Ala Ser Gln Thr  
 20 25 30  
 Lys Pro Pro Asp Gly Ala Leu Ala Val Arg Arg Gln Ser Ile Pro  
 35 40 45  
 Glu Glu Phe Lys Gly Ser Thr Val Val Glu Leu Met Lys Lys Glu  
 50 55 60  
 Gly Thr Thr Leu Gly Leu Thr Val Ser Gly Gly Ile Asp Lys Asp  
 65 70 75  
 Gly Lys Pro Arg Val Ser Asn Leu Arg Gln Gly Gly Ile Ala Ala  
 80 85 90  
 Arg Ser Asp Gln Leu Asp Val Gly Asp Tyr Ile Lys Ala Val Asn  
 95 100 105  
 Gly Ile Asn Leu Ala Lys Phe Arg His Asp Glu Ile Ile Ser Leu  
 110 115 120  
 Leu Lys Asn Val Gly Glu Arg Val Val Leu Glu Val Glu Tyr Glu  
 125 130 135  
 Leu Pro Pro Val Ser Val Gln Gly Ser Ser Val Ile Phe Arg Thr

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

Cys	Glu	Asp	Leu	Val	Lys	Leu	Lys	Ile	Arg	Lys	Asp	Glu	Asp	Asn
				650					655					660
Ser	Asp	Glu	Gln	Glu	Ser	Ser	Gly	Ala	Ile	Ile	Tyr	Thr	Val	Glu
				665					670					675
Leu	Lys	Arg	Tyr	Gly	Pro	Leu	Gly	Ile	Thr	Ile	Ser	Gly	Thr	
				680					685					690
Glu	Glu	Pro	Phe	Asp	Pro	Ile	Ile	Ile	Ser	Ser	Leu	Thr	Lys	Gly
				695					700					705
Gly	Leu	Ala	Glu	Arg	Thr	Gly	Ala	Ile	His	Ile	Gly	Asp	Arg	Ile
				710					715					720
Leu	Ala	Ile	Asn	Ser	Ser	Ser	Leu	Lys	Gly	Lys	Pro	Leu	Ser	Glu
				725					730					735
Ala	Ile	His	Leu	Leu	Gln	Met	Ala	Gly	Glu	Thr	Val	Thr	Leu	Lys
				740					745					750
Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Asp	Ala	Gln	Ser	Ala	Ser	Ser	Pro	Lys	Lys
				755					760					765
Phe	Pro	Ile	Ser	Ser	His	Leu	Ser	Asp	Leu	Gly	Asp	Val	Glu	Glu
				770					775					780
Asp	Ser	Ser	Pro	Ala	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Leu	Ser	Asp	Met	Tyr
				785					790					795
Pro	Ser	Thr	Val	Pro	Ser	Val	Asp	Ser	Ala	Val	Asp	Ser	Trp	Asp
				800					805					810
Gly	Ser	Ala	Ile	Asp	Thr	Ser	Tyr	Gly	Thr	Glu	Gly	Thr	Ser	Phe
				815					820					825
Gln	Ala	Ser	Gly	Tyr	Asn	Phe	Asn	Thr	Tyr	Asp	Trp	Arg	Ser	Pro
				830					835					840
Lys	Gln	Arg	Gly	Ser	Leu	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Pro	Arg	Ser	Gln
				845					850					855
Thr	Tyr	Pro	Asp	Val	Gly	Leu	Ser	Tyr	Glu	Asp	Trp	Asp	Arg	Ser
				860					865					870
Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Ala	Gly	Ala	Ala	Asp	Ser	Ala	Glu	Thr	Glu
				875					880					885
Gln	Glu	Glu	Asn	Phe	Trp	Ser	Gln	Ala	Leu	Glu	Asp	Leu	Glu	Thr
				890					895					900
Cys	Gly	Gln	Ser	Gly	Ile	Leu	Arg	Glu	Leu	Glu	Ala	Thr	Ile	Met
				905					910					915
Ser	Gly	Ser	Thr	Met	Ser	Leu	Asn	His	Glu	Ala	Pro	Thr	Pro	Arg
				920					925					930
Ser	Gln	Leu	Gly	Arg	Gln	Ala	Ser	Phe	Gln	Glu	Arg	Ser	Ser	Ser
				935					940					945
Arg	Pro	His	Tyr	Ser	Gln	Thr	Thr	Arg	Ser	Asn	Thr	Leu	Pro	Ser
				950					955					960
Asp	Val	Gly	Arg	Lys	Ser	Val	Thr	Leu	Arg	Lys	Met	Lys	Gln	Glu
				965					970					975
Ile	Lys	Glu	Ile	Met	Ser	Pro	Thr	Pro	Val	Glu	Leu	His	Lys	Val
				980					985					990
Thr	Leu	Tyr	Lys	Asp	Ser	Asp	Met	Glu	Asp	Phe	Gly	Phe	Ser	Val
				995					1000					1005
Ala	Asp	Gly	Leu	Leu	Glu	Lys	Gly	Val	Tyr	Val	Lys	Asn	Ile	Arg
				1010					1015					1020
Pro	Ala	Gly	Pro	Gly	Asp	Leu	Gly	Gly	Leu	Lys	Pro	Tyr	Asp	Arg
				1025					1030					1035
Leu	Leu	Gln	Val	Asn	His	Val	Arg	Thr	Arg	Asp	Phe	Asp	Cys	Cys
				1040					1045					1050
Leu	Val	Val	Pro	Leu	Ile	Ala	Glu	Ser	Gly	Asn	Lys	Leu	Asp	Leu
				1055					1060					1065
Val	Ile	Ser	Arg	Asn	Pro	Leu	Ala	Ser	Gln	Lys	Ser	Ile	Asp	Gln
				1070					1075					1080
Gln	Ser	Leu	Pro	Gly	Asp	Trp	Ser	Glu	Gln	Asn	Ser	Ala	Phe	Phe
				1085					1090					1095
Gln	Gln	Pro	Ser	His	Gly	Gly	Asn	Leu	Glu	Thr	Arg	Glu	Pro	Thr
				1100					1105					1110
Asn	Thr	Leu												

<210> 37  
 <211> 511  
 <212> PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1338201CD1

&lt;400&gt; 37

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

Arg Arg Ala Asp Ser Ala Arg Thr Thr Ser Thr Phe Lys Ala Pro  
 455 460  
 Ala Ser Lys Pro Glu Thr Ala Ala Pro Asn Asp Ala Asn Gly Thr  
 470 475 480  
 Ala Lys Pro Pro Phe Leu Ser Gly Glu Asn Pro Phe Ala Thr Val  
 485 490 495  
 Lys Leu Arg Pro Thr Val Thr Asn Asp Arg Ser Ala Pro Ile Ile  
 500 505 510  
 Arg

<210> 38  
 <211> 1177  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1405141CD1

<400> 38  
 Met Thr Thr Ile Leu Lys Pro Ser Ala Asp Phe Leu Thr Ser Asn  
 1 5 10 15  
 Lys Leu Leu Lys Tyr Ser Trp Phe Phe Phe Asp Val Leu Ile Lys  
 20 25 30  
 Ser Met Ala Gln His Leu Ile Glu Asn Ser Lys Val Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Arg Asn Gln Arg Phe Pro Ala Ser Tyr His His Ala Val Glu Thr  
 50 55 60  
 Val Val Asn Met Leu Met Pro His Ile Thr Gln Lys Phe Arg Asp  
 65 70 75  
 Asn Pro Glu Ala Ser Lys Asn Ala Asn His Ser Leu Ala Val Phe  
 80 85 90  
 Ile Lys Arg Cys Phe Thr Phe Met Asp Arg Gly Phe Val Phe Lys  
 95 100 105  
 Gln Ile Asn Asn Tyr Ile Ser Cys Phe Ala Pro Gly Asp Pro Lys  
 110 115 120  
 Thr Leu Phe Glu Tyr Lys Phe Glu Phe Leu Arg Val Val Cys Asn  
 125 130 135  
 His Glu His Tyr Ile Pro Leu Asn Leu Pro Met Pro Phe Gly Lys  
 140 145 150  
 Gly Arg Ile Gln Arg Tyr Gln Asp Leu Gln Leu Asp Tyr Ser Leu  
 155 160 165  
 Thr Asp Glu Phe Cys Arg Asn His Phe Leu Val Gly Leu Leu Leu  
 170 175 180  
 Arg Glu Val Gly Thr Ala Leu Gln Glu Phe Arg Glu Val Arg Leu  
 185 190 195  
 Ile Ala Ile Ser Val Leu Lys Asn Leu Leu Ile Lys His Ser Phe  
 200 205 210  
 Asp Asp Arg Tyr Ala Ser Arg Ser His Gln Ala Arg Ile Ala Thr  
 215 220 225  
 Leu Tyr Leu Pro Leu Phe Gly Leu Leu Ile Glu Asn Val Gln Arg  
 230 235 240  
 Ile Asn Val Arg Asp Val Ser Pro Phe Pro Val Asn Ala Gly Met  
 245 250 255  
 Thr Val Lys Asp Glu Ser Leu Ala Leu Pro Ala Val Asn Pro Leu  
 260 265 270  
 Val Thr Pro Gln Lys Gly Ser Thr Leu Asp Asn Ser Leu His Lys  
 275 280 285  
 Asp Leu Leu Gly Ala Ile Ser Gly Ile Ala Ser Pro Tyr Thr Thr  
 290 295 300  
 Ser Thr Pro Asn Ile Asn Ser Val Arg Asn Ala Asp Ser Arg Gly  
 305 310 315  
 Ser Leu Ile Ser Thr Asp Ser Gly Asn Ser Leu Pro Glu Arg Asn  
 320 325 330  
 Ser Glu Lys Ser Asn Ser Leu Asp Lys His Gln Gln Ser Ser Thr  
 335 340 345  
 Leu Gly Asn Ser Val Val Arg Cys Asp Lys Leu Asp Gln Ser Glu



Phe Gly Ser Glu Asn Val Lys Met Ile Gln Asp Ser Gly Lys Val  
 860  
 Asn Pro Lys Asp Leu Asp Ser Lys Tyr Ala Tyr Ile Gln Val Thr  
 875  
 His Val Ile Pro Phe Phe Asp Glu Lys Glu Leu Gln Glu Arg Lys  
 890  
 Thr Glu Phe Glu Arg Ser His Asn Ile Arg Arg Phe Met Phe Glu  
 905  
 Met Pro Phe Thr Gln Thr Gly Lys Arg Gln Gly Gly Val Glu Glu  
 920  
 Gln Cys Lys Arg Arg Thr Ile Leu Thr Ala Ile His Cys Phe Pro  
 935  
 Tyr Val Lys Lys Arg Ile Pro Val Met Tyr Gln His His Thr Asp  
 950  
 Leu Asn Pro Ile Glu Val Ala Ile Asp Glu Met Ser Lys Lys Val  
 965  
 Ala Glu Leu Arg Gln Leu Cys Ser Ser Ala Glu Val Asp Met Ile  
 980  
 Lys Leu Gln Leu Lys Leu Gln Gly Ser Val Ser Val Gln Val Asn  
 995  
 Ala Gly Pro Leu Ala Tyr Ala Arg Ala Phe Leu Asp Asp Thr Asn  
 1010  
 Thr Lys Arg Tyr Pro Asp Asn Lys Val Lys Leu Leu Lys Glu Val  
 1025  
 Phe Arg Gln Phe Val Glu Ala Cys Gly Gln Ala Leu Ala Val Asn  
 1040  
 Glu Arg Leu Ile Lys Glu Asp Gln Leu Glu Tyr Gln Glu Glu Met  
 1055  
 Lys Ala Asn Tyr Arg Glu Met Ala Lys Glu Leu Ser Glu Ile Met  
 1070  
 His Glu Gln Ile Cys Pro Leu Glu Asp Glu Asp Glu Arg Leu Thr  
 1085  
 Glu Phe Pro Ser His Leu Gln Arg His Gln Trp Asp Ser Asn Lys  
 1100  
 His Asn Gly Ser Arg Asp Asp Gln Leu Val Phe Gly Arg Val Ile  
 1115  
 Thr Ser His Gly Pro Cys Val Gly Thr Cys Phe Val Ile Cys Lys  
 1130  
 Leu Arg Met Leu Ser Lys Ala Asn His Trp Gly Asp Arg Ala Gln  
 1145  
 Gly Gly Pro Arg Gly Arg Gly Glu Lys Gly Asn Lys Glu Gln Arg  
 1160  
 Tyr Phe Leu Thr Asp Phe Leu  
 1175

<210> 39

<211> 665

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<223> Incyte ID No: 1686305CD1

<400> 39

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

				95					100					105
Asp	Lys	Asp	Asp	Ser	Thr	His	Glu	Ser	Leu	Ser	Gln	Glu	Ser	Glu
				110					115					120
Ser	Glu	Glu	Asp	Gly	Ile	His	Val	Asp	Ser	Gln	Lys	Ala	Leu	Val
				125					130					135
Leu	Lys	Glu	Lys	Gly	Asn	Lys	Tyr	Phe	Lys	Gln	Gly	Lys	Tyr	Asp
				140					145					150
Glu	Ala	Ile	Asp	Cys	Tyr	Thr	Lys	Gly	Met	Asp	Ala	Asp	Pro	Tyr
				155					160					165
Asn	Pro	Val	Leu	Pro	Thr	Asn	Arg	Ala	Ser	Ala	Tyr	Phe	Arg	Leu
				170					175					180
Lys	Lys	Phe	Ala	Val	Ala	Glu	Ser	Asp	Cys	Asn	Leu	Ala	Val	Ala
				185					190					195
Leu	Asn	Arg	Ser	Tyr	Thr	Lys	Ala	Tyr	Ser	Arg	Arg	Gly	Ala	Ala
				200					205					210
Arg	Phe	Ala	Leu	Gln	Lys	Leu	Glu	Glu	Ala	Lys	Lys	Asp	Tyr	Glu
				215					220					225
Arg	Val	Leu	Glu	Leu	Glu	Pro	Asn	Asn	Phe	Glu	Ala	Thr	Asn	Glu
				230					235					240
Leu	Arg	Lys	Ile	Ser	Gln	Ala	Leu	Ala	Ser	Lys	Glu	Asn	Ser	Tyr
				245					250					255
Pro	Lys	Glu	Ala	Asp	Ile	Val	Ile	Lys	Ser	Thr	Glu	Gly	Glu	Arg
				260					265					270
Lys	Gln	Ile	Glu	Ala	Gln	Gln	Asn	Lys	Gln	Gln	Ala	Ile	Ser	Glu
				275					280					285
Lys	Asp	Arg	Gly	Asn	Gly	Phe	Phe	Lys	Glu	Gly	Lys	Tyr	Glu	Arg
				290					295					300
Ala	Ile	Glu	Cys	Tyr	Thr	Arg	Gly	Ile	Ala	Ala	Asp	Gly	Ala	Asn
				305					310					315
Ala	Leu	Leu	Pro	Ala	Asn	Arg	Ala	Met	Ala	Tyr	Leu	Lys	Ile	Gln
				320					325					330
Lys	Tyr	Glu	Glu	Ala	Glu	Lys	Asp	Cys	Thr	Gln	Ala	Ile	Leu	Leu
				335					340					345
Asp	Gly	Ser	Tyr	Ser	Lys	Ala	Phe	Ala	Arg	Arg	Gly	Thr	Ala	Arg
				350					355					360
Thr	Phe	Leu	Gly	Lys	Leu	Asn	Glu	Ala	Lys	Gln	Asp	Phe	Glu	Thr
				365					370					375
Val	Leu	Leu	Leu	Pro	Gly	Asn	Lys	Gln	Ala	Val	Thr	Glu	Leu	Leu
				380					385					390
Ser	Lys	Ile	Lys	Lys	Glu	Leu	Ile	Glu	Lys	Gly	His	Trp	Asp	Asp
				395					400					405
Val	Phe	Leu	Asp	Ser	Thr	Gln	Arg	Gln	Asn	Val	Val	Lys	Pro	Ile
				410					415					420
Asp	Asn	Pro	Pro	His	Pro	Gly	Ser	Thr	Lys	Pro	Leu	Lys	Lys	Val
				425					430					435
Ile	Ile	Glu	Glu	Thr	Gly	Asn	Leu	Ile	Gln	Thr	Ile	Asp	Val	Pro
				440					445					450
Asp	Ser	Thr	Thr	Ala	Ala	Ala	Pro	Glu	Asn	Asn	Pro	Ile	Asn	Leu
				455					460					465
Ala	Asn	Val	Ile	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Ser	Lys	Lys	Asn	Ser	Ser
				470					475					480
Ser	Gln	Asp	Asp	Leu	Phe	Pro	Thr	Ser	Asp	Thr	Pro	Arg	Ala	Lys
				485					490					495
Val	Leu	Lys	Ile	Glu	Glu	Val	Ser	Asp	Thr	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
				500					505					510
Gln	Ala	Ser	Leu	Lys	Gln	Asp	Val	Cys	Gln	Ser	Tyr	Ser	Glu	Lys
				515					520					525
Met	Pro	Ile	Glu	Ile	Glu	Gln	Lys	Pro	Ala	Gln	Phe	Ala	Thr	Thr
				530					535					540
Val	Leu	Pro	Pro	Ile	Pro	Ala	Asn	Ser	Phe	Gln	Leu	Glu	Ser	Asp
				545					550					555
Phe	Arg	Gln	Leu	Lys	Ser	Ser	Pro	Asp	Met	Leu	Tyr	Gln	Tyr	Leu
				560					565					570
Lys	Gln	Ile	Glu	Pro	Ser	Leu	Tyr	Pro	Lys	Leu	Phe	Gln	Lys	Asn
				575					580					585
Leu	Asp	Pro	Asp	Val	Phe	Asn	Gln	Ile	Val	Lys	Ile	Leu	His	Asp
				590					595					600

Phe Tyr Ile Glu Lys Glu Lys Pro Leu Leu Ile Phe Glu Ile Leu  
 605 610  
 Gln Arg Leu Ser Glu Leu Lys Arg Phe Asp Met Ala Val Met Phe  
 620 625 630  
 Met Ser Glu Thr Glu Lys Lys Ile Ala Arg Ala Leu Phe Asn His  
 635 640 645  
 Ile Asp Lys Ser Gly Leu Lys Asp Ser Ser Val Glu Glu Leu Lys  
 650 655 660  
 Lys Arg Tyr Gly Gly  
 665

<210> 40  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1688972CD1

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

<210> 41  
 <211> 366  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1812494CD1

<400> 41  
 Met Cys Tyr Phe Tyr Leu Gly Asp Lys Ile Lys Thr Ile Ser Phe  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Phe Ile Leu Met His Leu Leu Leu Pro Ser Glu Tyr Ser  
 20 25 30  
 Leu Asp Gly Phe His Met Ser Gly Phe Ser Leu Gly Ser Gly Ser  
 35 40 45  
 Glu Gly Glu Asp Gly Phe Gln Val Glu Leu Glu Leu Val Glu Leu  
 50 55 60  
 Thr Val Gly Thr Leu Asp Leu Cys Glu Ser Glu Val Leu Pro Lys  
 65 70 75  
 Arg Arg Arg Arg Lys Arg Asn Lys Lys Glu Lys Ser Arg Asp Gln  
 80 85 90  
 Glu Ala Gly Ala His Arg Thr Leu Leu Gln Gln Thr Gln Glu Glu  
 95 100 105  
 Glu Pro Ser Thr Gln Ser Ser Gln Ala Val Ala Ala Pro Leu Gly  
 110 115 120  
 Pro Leu Leu Asp Glu Ala Lys Ala Pro Gly Gln Pro Glu Leu Trp  
 125 130 135  
 Asn Ala Leu Leu Ala Ala Cys Arg Ala Gly Asp Val Gly Val Leu

140 145 150  
 Lys Leu Gln Leu Ala Pro Ser Pro Ala Asp Pro Arg Val Leu Ser  
 155 160 165  
 Leu Leu Ser Ala Pro Leu Gly Ser Gly Gly Phe Thr Leu Leu His  
 170 175 180  
 Ala Ala Ala Ala Ala Gly Arg Gly Ser Val Val Arg Leu Leu Leu  
 185 190 195  
 Glu Ala Gly Ala Asp Pro Thr Val Gln Asp Ser Arg Ala Arg Pro  
 200 205 210  
 Pro Tyr Thr Val Ala Ala Asp Lys Ser Thr Arg Asn Glu Phe Arg  
 215 220 225  
 Arg Phe Met Glu Lys Asn Pro Asp Ala Tyr Asp Tyr Asn Lys Ala  
 230 235 240  
 Gln Val Pro Gly Pro Leu Thr Pro Glu Met Glu Ala Arg Gln Ala  
 245 250 255  
 Thr Arg Lys Arg Glu Gln Lys Ala Ala Arg Arg Gln Arg Glu Glu  
 260 265 270  
 Gln Gln Gln Arg Gln Gln Glu Gln Glu Arg Glu Arg Glu Glu  
 275 280 285  
 Gln Arg Arg Phe Ala Ala Leu Ser Asp Arg Glu Lys Arg Ala Leu  
 290 295 300  
 Ala Ala Glu Arg Arg Leu Ala Ala Gln Leu Gly Ala Pro Thr Ser  
 305 310 315  
 Pro Ile Pro Asp Ser Ala Ile Val Asn Thr Arg Arg Cys Trp Ser  
 320 325 330  
 Cys Gly Ala Ser Leu Gln Gly Leu Thr Pro Phe His Tyr Leu Asp  
 335 340 345  
 Phe Ser Phe Cys Ser Thr Arg Cys Leu Gln Asp His Arg Arg Gln  
 350 355 360  
 Ala Gly Arg Pro Ser Ser  
 365

<210> 42  
 <211> 173  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2013853CD1

<400> 42  
 Met Ser Thr Met Gly Asn Glu Ala Ser Tyr Pro Ala Glu Met Cys  
 1 5 10 15  
 Ser His Phe Asp Asn Asp Glu Ile Lys Arg Leu Gly Arg Arg Phe  
 20 25 30  
 Lys Lys Leu Asp Leu Asp Lys Ser Gly Ser Leu Ser Val Glu Glu  
 35 40 45  
 Phe Met Ser Leu Pro Glu Leu Arg His Asn Pro Leu Val Arg Arg  
 50 55 60  
 Val Ile Asp Val Phe Asp Thr Asp Gly Asp Gly Glu Val Asp Phe  
 65 70 75  
 Lys Glu Phe Ile Leu Gly Thr Ser Gln Phe Ser Val Lys Gly Asp  
 80 85 90  
 Glu Glu Gln Lys Leu Arg Phe Ala Phe Ser Ile Tyr Asp Met Asp  
 95 100 105  
 Lys Asp Gly Tyr Ile Ser Asn Gly Glu Leu Phe Gln Val Leu Lys  
 110 115 120  
 Met Met Val Gly Asn Asn Leu Thr Asp Trp Gln Leu Gln Gln Leu  
 125 130 135  
 Val Asp Lys Thr Ile Ile Ile Leu Asp Lys Asp Gly Asp Gly Lys  
 140 145 150  
 Ile Ser Phe Glu Glu Phe Ser Ala Val Val Arg Asp Leu Glu Ile  
 155 160 165  
 His Lys Lys Leu Val Leu Ile Val  
 170

<210> 43  
 <211> 761

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2284925CD1

<400> 43
Met Arg Leu Thr Gln Asp Pro Ile Gln Val Leu Leu Ile Phe Ala
 1          5          10
Lys Glu Asp Ser Gln Ser Asp Gly Phe Trp Trp Ala Cys Asp Arg
 20          25          30
Ala Gly Tyr Arg Cys Asn Ile Ala Arg Thr Pro Glu Ser Ala Leu
 35          40          45
Glu Cys Phe Leu Asp Lys His His Glu Ile Ile Val Ile Asp His
 50          55          60
Arg Gln Thr Gln Asn Phe Asp Ala Glu Ala Val Cys Arg Ser Ile
 65          70          75
Arg Ala Thr Asn Pro Ser Glu His Thr Val Ile Leu Ala Val Val
 80          85          90
Ser Arg Val Ser Asp Asp His Glu Glu Ala Ser Val Leu Pro Leu
 95          100         105
Leu His Ala Gly Phe Asn Arg Arg Phe Met Glu Asn Ser Ser Ile
 110         115         120
Ile Ala Cys Tyr Asn Glu Leu Ile Gln Ile Glu His Gly Glu Val
 125         130         135
Arg Ser Gln Phe Lys Leu Arg Ala Cys Asn Ser Val Phe Thr Ala
 140         145         150
Leu Asp His Cys His Glu Ala Ile Glu Ile Thr Ser Asp Asp His
 155         160         165
Val Ile Gln Tyr Val Asn Pro Ala Phe Glu Arg Met Met Gly Tyr
 170         175         180
His Lys Gly Glu Leu Leu Gly Lys Glu Leu Ala Asp Leu Pro Lys
 185         190         195
Ser Asp Lys Asn Arg Ala Asp Leu Leu Asp Thr Ile Asn Thr Cys
 200         205         210
Ile Lys Lys Gly Lys Glu Trp Gln Gly Val Tyr Tyr Ala Arg Arg
 215         220         225
Lys Ser Gly Asp Ser Ile Gln Gln His Val Lys Ile Thr Pro Val
 230         235         240
Ile Gly Gln Gly Gly Lys Ile Arg His Phe Val Ser Leu Lys Lys
 245         250         255
Leu Cys Cys Thr Thr Asp Asn Asn Lys Gln Ile His Lys Ile His
 260         265         270
Arg Asp Ser Gly Asp Asn Ser Gln Thr Glu Pro His Ser Phe Arg
 275         280         285
Tyr Lys Asn Arg Arg Lys Glu Ser Ile Asp Val Lys Ser Ile Ser
 290         295         300
Ser Arg Gly Ser Asp Ala Pro Ser Leu Gln Asn Arg Arg Tyr Pro
 305         310         315
Ser Met Ala Arg Ile His Ser Met Thr Ile Glu Ala Pro Ile Thr
 320         325         330
Lys Val Ile Asn Ile Ile Asn Ala Ala Gln Glu Asn Ser Pro Val
 335         340         345
Thr Val Ala Glu Ala Leu Asp Arg Val Leu Glu Ile Leu Arg Thr
 350         355         360
Thr Glu Leu Tyr Ser Pro Gln Leu Gly Thr Lys Asp Glu Asp Pro
 365         370         375
His Thr Ser Asp Leu Val Gly Gly Leu Met Thr Asp Gly Leu Arg
 380         385         390
Arg Leu Ser Gly Asn Glu Tyr Val Phe Thr Lys Asn Val His Gln
 395         400         405
Ser His Ser His Leu Ala Met Pro Ile Thr Ile Asn Asp Val Pro
 410         415         420
Pro Cys Ile Ser Gln Leu Leu Asp Asn Glu Glu Ser Trp Asp Phe
 425         430         435
Asn Ile Phe Glu Leu Glu Ala Ile Thr His Lys Arg Pro Leu Val

```

Tyr Leu Gly Leu Lys Val Phe Ser Arg Phe Gly Val Cys Glu Phe 440 445 450  
 455 460 465  
 Leu Asn Cys Ser Glu Thr Thr Leu Arg Ala Trp Phe Gln Val Ile 470 475 480  
 Glu Ala Asn Tyr His Ser Ser Asn Ala Tyr His Asn Ser Thr His 485 490 495  
 Ala Ala Asp Val Leu His Ala Thr Ala Phe Phe Leu Gly Lys Glu 500 505 510  
 Arg Val Lys Gly Ser Leu Asp Gln Leu Asp Glu Val Ala Ala Leu 515 520 525  
 Ile Ala Ala Thr Val His Asp Val Asp His Pro Gly Arg Thr Asn 530 535 540  
 Ser Phe Leu Cys Asn Ala Gly Ser Glu Leu Ala Val Leu Tyr Asn 545 550 555  
 Asp Thr Ala Val Leu Glu Ser His His Thr Ala Leu Ala Phe Gln 560 565 570  
 Leu Thr Val Lys Asp Thr Lys Cys Asn Ile Phe Lys Asn Ile Asp 575 580 585  
 Arg Asn His Tyr Arg Thr Leu Arg Gln Ala Ile Ile Asp Met Val 590 595 600  
 Leu Ala Thr Glu Met Thr Lys His Phe Glu His Val Asn Lys Phe 605 610 615  
 Val Asn Ser Ile Asn Lys Pro Met Ala Ala Glu Ile Glu Gly Ser 620 625 630  
 Asp Cys Glu Cys Asn Pro Ala Gly Lys Asn Phe Pro Glu Asn Gln 635 640 645  
 Ile Leu Ile Lys Arg Met Met Ile Lys Cys Ala Asp Val Ala Asn 650 655 660  
 Pro Cys Arg Pro Leu Asp Leu Cys Ile Glu Trp Ala Gly Arg Ile 665 670 675  
 Ser Glu Glu Tyr Phe Ala Gln Thr Asp Glu Glu Lys Arg Gln Gly 680 685 690  
 Leu Pro Val Val Met Pro Val Phe Asp Arg Asn Thr Cys Ser Ile 695 700 705  
 Pro Lys Ser Gln Ile Ser Phe Ile Asp Tyr Phe Ile Thr Asp Met 710 715 720  
 Phe Asp Ala Trp Asp Ala Phe Ala His Leu Pro Ala Leu Met Gln 725 730 735  
 His Leu Ala Asp Asn Tyr Lys His Trp Lys Thr Leu Asp Asp Leu 740 745 750  
 Lys Cys Lys Ser Leu Arg Leu Pro Ser Asp Ser 755 760

<210> 44  
 <211> 249  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2376728CD1

<400> 44  
 Met Val Asp Arg Leu Ala Asn Ser Glu Ala Asn Thr Arg Arg Ile  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Val Glu Asn Cys Phe Gly Ala Ala Gly Gln Pro Leu Thr  
 20 25 30  
 Ile Pro Gly Arg Val Leu Ile Gly Glu Gly Val Leu Thr Lys Leu  
 35 40 45  
 Cys Arg Lys Lys Pro Lys Ala Arg Gln Phe Phe Leu Phe Asn Asp  
 50 55 60  
 Ile Leu Val Tyr Gly Asn Ile Val Ile Gln Lys Lys Lys Tyr Asn  
 65 70 75  
 Lys Gln His Ile Ile Pro Leu Glu Asn Val Thr Ile Asp Ser Ile  
 80 85 90  
 Lys Asp Glu Gly Asp Leu Arg Asn Gly Trp Leu Ile Lys Thr Pro  
 95 100 105

Thr Lys Ser Phe Ala Val Tyr Ala Ala Thr Ala Thr Glu Lys Ser  
 110  
 Glu Trp Met Asn His Ile Asn Lys Cys Val Thr Asp Leu Leu Ser  
 125  
 Lys Ser Gly Lys Thr Pro Ser Asn Glu His Ala Ala Val Trp Val  
 140  
 Pro Asp Ser Glu Ala Thr Val Cys Met Arg Cys Gln Lys Ala Lys  
 155  
 Phe Thr Pro Val Asn Arg Arg His His Cys Arg Lys Cys Gly Phe  
 170  
 Val Val Cys Gly Pro Cys Ser Glu Lys Arg Phe Leu Leu Pro Ser  
 185  
 Gln Ser Ser Lys Pro Val Arg Ile Cys Asp Phe Cys Tyr Asp Leu  
 200  
 Leu Ser Ala Gly Asp Met Ala Thr Cys Gln Pro Ala Arg Ser Asp  
 215  
 Ser Tyr Ser Gln Ser Leu Lys Ser Pro Leu Asn Asp Met Ser Asp  
 230  
 Asp Asp Asp Asp Asp Asp Ser Ser Asp  
 245

&lt;210&gt; 45

&lt;211&gt; 247

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2790762CD1

&lt;400&gt; 45

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

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 316

&lt;212&gt; PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<223> Incyte ID No: 2869164CD1

<400> 46

```

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

```

<210> 47

<211> 334

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<223> Incyte ID No: 3317629CD1

<400> 47

```

Met Thr Arg Ser Leu Phe Lys Gly Asn Phe Trp Ser Ala Asp Ile
 1          5          10          15
Leu Ser Thr Ile Gly Tyr Asp Asn Ile Ile Gln His Leu Asn Asn
 20          25          30
Gly Arg Lys Asn Cys Lys Glu Phe Glu Asp Phe Leu Lys Glu Arg
 35          40          45

```

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

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 3870488CD1

&lt;400&gt; 48

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

&lt;210&gt; 49

<211> 264  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 3886318CD1

<400> 49  
 Met Leu Gly Ala Glu Thr Glu Glu Lys Leu Phe Asp Ala Pro Leu  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Ser Lys Arg Glu Gln Leu Glu Gln Val Pro Glu Asn  
 20 25 30  
 Tyr Phe Tyr Val Pro Asp Leu Gly Gln Val Pro Glu Ile Asp Val  
 35 40 45  
 Pro Ser Tyr Leu Pro Asp Leu Pro Gly Ile Ala Asn Asp Leu Met  
 50 55 60  
 Tyr Ile Ala Asp Leu Gly Pro Gly Ile Ala Pro Ser Ala Pro Gly  
 65 70 75  
 Thr Ile Pro Glu Leu Pro Thr Phe His Thr Glu Val Ala Glu Pro  
 80 85 90  
 Leu Lys Ala Asp Leu Gln Asp Gly Val Leu Thr Pro Pro Pro Pro  
 95 100 105  
 Pro Pro Pro Pro Pro Pro Ala Pro Glu Val Leu Ala Ser Ala Pro  
 110 115 120  
 Pro Leu Pro Pro Ser Thr Ala Ala Pro Val Gly Gln Gly Ala Arg  
 125 130 135  
 Gln Asp Asp Ser Ser Ser Ser Ala Ser Pro Ser Val Gln Gly Ala  
 140 145 150  
 Pro Arg Glu Val Val Asp Pro Ser Gly Gly Arg Ala Thr Leu Leu  
 155 160 165  
 Glu Ser Ile Arg Gln Ala Gly Gly Ile Gly Lys Ala Lys Leu Arg  
 170 175 180  
 Ser Met Lys Glu Arg Lys Leu Glu Lys Lys Gln Gln Lys Glu Gln  
 185 190 195  
 Glu Gln Val Arg Ala Thr Ser Gln Gly Gly His Leu Met Ser Asp  
 200 205 210  
 Leu Phe Asn Lys Leu Val Met Arg Arg Lys Gly Ile Ser Gly Lys  
 215 220 225  
 Gly Pro Gly Ala Gly Glu Gly Pro Gly Gly Ala Phe Ala Arg Val  
 230 235 240  
 Ser Asp Ser Ile Pro Pro Leu Pro Pro Pro Gln Gln Pro Gln Ala  
 245 250 255  
 Glu Glu Asp Glu Asp Asp Trp Glu Ser  
 260

<210> 50  
 <211> 185  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 4043934CD1

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

Val Phe Ser Glu Gln Ala Cys Pro Ser Leu Lys Ile Glu Tyr Ala  
 95 100  
 Phe Arg Ile Tyr Asp Phe Asn Glu Asn Gly Phe Ile Asp Glu Glu  
 110 115 120  
 Asp Leu Gln Arg Ile Ile Leu Arg Leu Leu Asn Ser Asp Asp Met  
 125 130 135  
 Ser Glu Asp Leu Leu Met Asp Leu Thr Asn His Val Leu Ser Glu  
 140 145 150  
 Ser Asp Leu Asp Asn Asp Asn Met Leu Ser Phe Ser Glu Phe Glu  
 155 160 165  
 His Ala Met Ala Lys Ser Pro Asp Phe Met Tyr Ser Phe Arg Ile  
 170 175 180  
 Arg Phe Trp Gly Cys  
 185

<210> 51  
 <211> 72  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 4371445CD1

<400> 51  
 Met Phe Thr Ile Ile Phe Pro Val Cys Lys Asn Ser Met Pro Val  
 1 5 10 15  
 Lys Lys Thr Asp Thr Asp Arg Ala Leu Ser Leu Leu Glu Glu Tyr  
 20 25 30  
 Cys Lys Lys Leu Arg Lys Pro Glu Glu Gln Leu Leu Lys Asn Ala  
 35 40 45  
 Val Lys Lys Val Met Gly Ile Phe Lys Ser Ser Leu Phe Gln Ala  
 50 55 60  
 Leu Leu Gly Met Tyr Tyr Glu Ser Tyr Ser Ser Phe  
 65 70

<210> 52  
 <211> 434  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 5527925CD1

<400> 52  
 Met Ala Ala Ala Ala Gly Ser Cys Ala Arg Val Ala Ala Trp Gly  
 1 5 10 15  
 Gly Lys Leu Arg Arg Gly Leu Ala Val Ser Arg Gln Ala Val Arg  
 20 25 30  
 Ser Pro Gly Pro Leu Ala Ala Ala Val Ala Gly Ala Ala Leu Ala  
 35 40 45  
 Gly Ala Gly Ala Ala Trp His His Ser Arg Val Ser Val Ala Ala  
 50 55 60  
 Arg Asp Gly Ser Phe Thr Val Ser Ala Gln Lys Asn Val Glu His  
 65 70 75  
 Gly Ile Ile Tyr Ile Gly Lys Pro Ser Leu Arg Lys Gln Arg Phe  
 80 85 90  
 Met Gln Phe Ser Ser Leu Glu His Glu Gly Glu Tyr Tyr Met Thr  
 95 100 105  
 Pro Arg Asp Phe Leu Phe Ser Val Met Phe Glu Gln Met Glu Arg  
 110 115 120  
 Lys Thr Ser Val Lys Lys Leu Thr Lys Lys Asp Ile Glu Asp Thr  
 125 130 135  
 Leu Ser Gly Ile Gln Thr Ala Gly Cys Gly Ser Thr Phe Phe Arg  
 140 145 150  
 Asp Leu Gly Asp Lys Gly Leu Ile Ser Tyr Thr Glu Tyr Leu Phe  
 155 160 165  
 Leu Leu Thr Ile Leu Thr Lys Pro His Ser Gly Phe His Val Ala

170 175 180  
 Phe Lys Met Leu Asp Thr Asp Gly Asn Glu Met Ile Glu Lys Arg  
 185 190 195  
 Glu Phe Phe Lys Leu Gln Lys Ile Ile Ser Lys Gln Asp Asp Leu  
 200 205 210  
 Met Thr Val Lys Thr Asn Glu Thr Gly Tyr Gln Glu Ala Ile Val  
 215 220 225  
 Lys Glu Pro Glu Ile Asn Thr Thr Leu Gln Met Arg Phe Phe Gly  
 230 235 240  
 Lys Arg Gly Gln Arg Lys Leu His Tyr Lys Glu Phe Arg Arg Phe  
 245 250 255  
 Met Glu Asn Leu Gln Thr Glu Ile Gln Glu Met Glu Phe Leu Gln  
 260 265 270  
 Phe Ser Lys Gly Leu Ser Phe Met Arg Lys Glu Asp Phe Ala Glu  
 275 280 285  
 Trp Leu Leu Phe Phe Thr Asn Thr Glu Asn Lys Asp Ile Tyr Trp  
 290 295 300  
 Lys Asn Val Arg Glu Lys Leu Ser Ala Gly Glu Ser Ile Ser Leu  
 305 310 315  
 Asp Glu Phe Lys Ser Phe Cys His Phe Thr Thr His Leu Glu Asp  
 320 325 330  
 Phe Ala Ile Ala Met Gln Met Phe Ser Leu Ala His Arg Pro Val  
 335 340 345  
 Arg Leu Ala Glu Phe Lys Arg Ala Val Lys Val Ala Thr Gly Gln  
 350 355 360  
 Glu Leu Ser Asn Asn Ile Leu Asp Thr Val Phe Lys Ile Phe Asp  
 365 370 375  
 Leu Asp Gly Asp Glu Cys Leu Ser His Glu Glu Phe Leu Gly Val  
 380 385 390  
 Leu Lys Asn Arg Met His Arg Gly Leu Trp Val Pro Gln His Gln  
 395 400 405  
 Ser Ile Gln Glu Tyr Trp Lys Cys Val Lys Lys Glu Ser Ile Lys  
 410 415 420  
 Gly Val Lys Glu Val Trp Lys Gln Ala Gly Lys Gly Leu Phe  
 425 430

&lt;210&gt; 53

&lt;211&gt; 1629

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 129042CB1

&lt;400&gt; 53

gcgacctgta tgaggaggag gaggaggagg atgtgaagat ggcggacgtg cagatgctgc 60  
 tggaaagagga aatcccgggg ggccgcccggg cctctcttoga cagctacaca aatctggaac 120  
 ggggtggccga ttactgcgag aacaactaca tacagtcagc agataagcag agagccctag 180  
 aagaaaccaa agcctacacc acccaatcct tagcaagtgt tgcctatctg ataaacacct 240  
 tggccaacaa tgtcctgcag atgctggata tccaggcacc ccagctacga aggatggaat 300  
 cttcaatcaa tcatatttca caaacagttg atattcataa agagaaagtt gcaagaagag 360  
 aaattggtat tttgactacc aataaaaaaca cttcaaggac acataagatt attgetccag 420  
 ccaaccttga acgaccagtt cgttatatta gaaaacctat tgactataca attctagatg 480  
 atattggaca tggagtaaag gtgagtaacc agaacatgaa gatgggtggg ctgccgcgta 540  
 caacacctcc aactcagaag ccccctagtc cccctatgtc agggaaaggg acacttgggc 600  
 ggcactcccc ctatcgacaca ctggagccag tgcgtcctcc agtggtacca aatgattacg 660  
 tacctagccc aaccctaat atggctcctt cgcagcagag cctgtgagg acagcttcty 720  
 tgaatcaaag aatcgaact tacagcagca gtgggagtag tggaggagc caccocaagta 780  
 gtcggagcag cagtcgagag aacagtgga gtggtagtgt gggggttctt attgctgttc 840  
 ctactccatc tctctccagt gtctttccag gtcatectgt acagttctac agcatgaata 900  
 ggcctgcctc tgcctactact cccccaacaa tagggggctc gttgcctat agacgcctc 960  
 cttccattac ttcacaacaa agccttcaga atcagatgaa tggaggacct ttttatagcc 1020  
 agaatccagt ttcagatata ccacctccac cgccacctgt ggaagaacca gtctttgatg 1080  
 agtctcccc acctctcct cctccagaag attacgaaga ggaggaagct gctgtggttg 1140  
 agtatagtga tcttatgct gaagaggacc caccgtgggc tccacgttct tacttggaaa 1200  
 aggttgtggc aatttatgac tatacaaaag acaaggaaga tgagctgtcc tttcaggaag 1260  
 gagccattat ttatgtcacc aagaagaatg acgatgggtg gtatgagggg gttatgaaat 1320

gagtgactgg	gctttttcct	gggaattacy	ttgagtctat	catgcattat	tctgagtaaa	1380
gctcagcagg	gctgtgcttg	cctcacagga	atagtcaggt	cttcccagat	tatctgaagg	1440
ccctggggat	tccactccag	taaagtagaa	tgaaggatac	aaatgataaa	aattacactt	1500
tttttttttg	tttattcccc	agtattaaaa	acaaaagcaag	ctgagtcctga	acaaatggat	1560
ctttctgcaca	tcatttgtac	aatgctgagc	tgtctggatt	gaaataaaat	gaccattttt	1620
atgtatgtc						1629

<210> 54  
 <211> 1257  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 778003CB1

<400> 54						
gcacctgato	tttctcates	ttccctgctc	ttcccttctc	ctccacctec	tctctctctc	60
tggggaaagg	ggcccggaga	agggcatgtg	ggggccctcc	tgacagtggc	ccgattgggg	120
tgacaggcgc	ccaaatggcc	aagtggctac	gggactacct	gagctttggg	ggtcggaggg	180
ccctcccgca	gcgcgccacc	ccggactaca	ccgagagcga	catcctgagg	gcctaccgcg	240
cgcagaagaa	cctggacttt	gaggaccctc	atgaggacgc	ggagagccgc	ttggagccgg	300
accccgccgg	ccctggggac	tccaagaacc	ccggagatgc	caagtatggf	tctcccgaag	360
accggctcat	caaggtggag	gctgcccata	tggcccagagc	caaggccctt	ctgggcccgc	420
ccggggagga	gctgggaacc	gacactgagt	atcttagacc	ctttgatgct	cagcctccatc	480
ctgcaccccc	ggatgatggg	tacatggagc	cctaccgatgc	ccaatgggtc	atgagtgaac	540
ttcccggcag	aggggtgcag	ctctatgaca	ccccttatga	ggaacaggac	ccagagacag	600
cagatggacc	cccttctggg	cagaagcctc	ggcagagccg	gatgccccag	gaagatgaac	660
ggccagcaga	tgagtatgat	cagccctggg	agtggaaagaa	agaccaatc	tccagggcgt	720
ttgcagtgca	gtttgacagt	ccagagtggg	agaggactcc	aggtccagcc	aaggagctcc	780
ggagacctcc	gcccagaagc	ccccagcctg	cggagcgtgt	ggacccagcc	ctgcccttgg	840
agaaacagcc	gtggtttcat	ggcccctga	acagggcggga	tgcagagagc	ctcctgtccc	900
tctgcaaggga	aggcagctac	ctagtccggc	tcagttagac	cagcccccag	gactgtctct	960
tgtctctcag	gagcagccag	ggcttccctgc	atctgaagtt	ccgcgcgacc	cgtgagaacc	1020
aggtggtgct	gggccaacac	agcgggccct	tcccagcgt	gcccagctc	gtcctccacc	1080
accgttcacg	cccactgccg	gtgcaggtg	ccagacatct	ggctctgctg	taccocctgg	1140
tcaagcagac	cccctgacag	tgaccctcgg	cccccttttg	agtcctcggg	cccagaatcg	1200
tatcccaaaag	ccctcccattg	gcttagaaaa	taaataagtt	attgttaaaa	aaaaaaaa	1257

<210> 55  
 <211> 1527  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1418671CB1

<400> 55						
gcttccctggg	cgccctgggc	gggactgcg	cgccctgcgc	gggtgccgag	gagcgcgagg	60
cgccggggaag	gcgcacctgg	ggtggccctg	gcgtgcccgc	ggcgacatgg	aggacggcgt	120
gctcaaggag	ggcttctctg	tcaagagggg	ccacattgtc	cacaactgga	aggccgcatg	180
gttcatcctt	ggcagaaca	cgtctgtgta	ctacaagcct	gaggggggtc	ggagagtgaac	240
ccctcccgaag	ggccggatcc	tcttggatgg	ctgcaccatc	acctgccctc	gcttggagta	300
tgaaaaaccga	ccgctcctca	ttaagctgaa	gactcaaaaca	tccaccggagt	acttctctgga	360
ggcctgtctt	cgagaggagc	gggatgcctg	ggcctttgag	atcaccgggg	ctattccatgc	420
agggcagccg	gggaaggtcc	agcagctgca	cagccttgaga	aactccttca	agctgcccc	480
gcacatcagc	ctgcategca	ttgtggacaa	gatgcacgat	agcaacaccg	gaatccgttc	540
aagccccaac	atggagcagg	gaagccacta	taaaaagacc	tctctgggct	cctccctggg	600
ggactggctc	atctccaaca	gcttccagcc	cagccgtctg	gagggcgtga	ccctggcctc	660
catgctcatg	gaggagaact	tcttccagcc	tgtgggtgtc	cgaagcatgg	gagccattcg	720
ctctggggat	ctggccgagc	agtctctgga	tgaactccaca	gcctgttaca	cttttctgga	780
gagctacaaa	aagaagataa	gccccaaagga	agaaattagc	ctgagcactg	tggagttaag	840
tggcaccgtg	gtgaaacaag	gctacctggc	caagcagggg	cacaagagga	aaaactggaa	900
ggctgcctgc	ttgtttctaa	ggaaggatcc	agctttcctg	cattactatg	acccttccaa	960
agaagagaac	agcccaagtg	gtgggttttc	tcttctgtgt	tcaactctgt	ctgctctgga	1020
agataaatgg	gttcccactg	gggttaaaag	gaatgtccag	ggaaacctct	tcaaaagtga	1080

tactaaggat	gacacacact	attacattca	ggccagcagc	aaggctgagc	gagccgagtg	1140
gattgaagct	atcaaaaagc	taacatgaca	aggacctgag	ggaaccagga	ttctctcctc	1200
ctaccagatg	acacagacaa	gagttcctgg	agaatgggag	tgtaaagact	tttgacttct	1260
ttgtaagttt	tgtactgctt	tggagagtga	atgctgocaa	gagttcctca	gattacaaac	1320
agcagtgggt	ccatttcctt	ccccatcttc	atggttacaa	cctggaagg	ctagaaacagc	1380
cattagcgt	cagcatcttg	acttttcccc	agcatcacaa	acagccattt	cctcgggcac	1440
caaagtaggt	tccctttggt	ggaacaatta	cactggccat	gccataatgt	tgaataaaa	1500
tctcttctta	tgaaaaaaaa	aaaaaaa				1527

<210> 56  
 <211> 2220  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1456841CB1

<400> 56	ctgctgtcct	tcaccacca	gcaccggacc	acctgctcca	agaccagcct	cctgggggga	60
	ccaccgaccc	ggccttcact	ggcaccaggg	gagccgtcct	cagcagcgtc	aacatgtcaa	120
	ggcccagcag	cagagccatt	tacttgcaac	ggaaggagta	ctcccagaac	ctcaccctcag	180
	agcccaccct	cctgcagcac	aggggtggagc	acttgatgac	atgcaagcag	gggagteaga	240
	gagtcaggg	gcccagaggt	gccttgccaga	agctgttoga	gatgga tgca	cagggccggg	300
	tgtggagcca	agacttgatc	ctgcaggtca	gggacggctg	gctgcaagctg	ctggacattg	360
	agaccaagga	ggagctggac	tcttacccgc	tagacagcat	ccaggccatg	aatgtggcgc	420
	tcacacacatg	ttcctacaac	tccatcctgt	ccatcacctg	gcaggagccg	ggcctgccag	480
	gcactagcac	tctgtctctc	cagtgccagg	aagtgggggc	agagcagactg	aagaccagcc	540
	tgcagaaggc	tctggaggaa	gagctggagc	aaagacctcg	acttgagggc	cttcagccaa	600
	gccaggacag	atggaggggg	cctgtctatg	aaaggccgct	cctatggag	cagggcagct	660
	atctggagcc	ggggatccct	ccagaacagc	cccaccagag	gaccctagag	cacagcctcc	720
	caccatcccc	aaggccctg	ccacgccaca	ccagtcccg	agaaccaagt	gcctttactc	780
	tgcctctctc	aagggcgtcc	tcttcccccg	aggaccaga	gagggacgag	gaagtgtgta	840
	accatgtcct	aagggacatt	gagctgttca	tgggaaagct	ggagaaggcc	cagggcaaga	900
	ccagcagga	gaagaaattt	gggaaaaaaa	acaaggacca	gggaggtctc	accagccac	960
	agtacattga	ctgcttccag	aagatcaagt	acagcttcaa	cctcctggga	aggctggcca	1020
	cctggctgaa	ggagacaagt	gcccctgagc	tcgtaacat	cctcttcaag	tccctgaact	1080
	tcctctggcc	caggtgcct	gaggctggcc	tagcagccca	agtgatctca	cccctctca	1140
	cccctaagc	tatcaacctg	ctacagctct	gtetaagccc	acctgagagt	aacctttgga	1200
	tggggttggg	cccagcctgg	accactagcc	gggcccactg	gacaggcgat	gagcccctgc	1260
	cctaccaacc	cacattctcg	gatgactggc	aacttccaga	gcccctcagc	caagcacct	1320
	taggatacca	ggacctgtt	tcccttgggc	ggggaagtca	tagggttaggg	agcacctcac	1380
	actttctctca	ggagaagaca	cacaaccatg	accctcagcc	tggggacccc	aaactccaggc	1440
	cctccagccc	caaacctgcc	cagcccagccc	tgaaaaatgca	agtcttgtac	gagtttgaag	1500
	ctaggaaccc	acgggaactg	actgtggtcc	agggagagaa	gctggagggt	ctggaccaca	1560
	gcaagcgggt	gtggctggtg	aagaatgagg	cgggacggag	cggtacatt	ccaagcaaca	1620
	tcttgagccc	cctacagccg	gggaccctg	ggaccaggg	ccagtcacc	tctcggttc	1680
	caatgcttcg	acttagctcg	aggcctgaag	aggtcacaga	ctggctgcag	gcagagaact	1740
	tctccactgc	cacggtgagg	acacttgggt	ccctgacggg	gagccagcta	cttcgcataa	1800
	gacctgggga	gctacagatg	ctatgtccac	aggaggcccc	acgaatcctg	tcccggctgg	1860
	aggctgtcag	aaggatgctg	gggataagcc	cttaggcacc	agcttagaca	cctccaagaa	1920
	ccaggccccc	ctgatgcaag	atggcagatc	tgatacccat	tagagccccc	agaattctctc	1980
	ttctggatcc	cagtttgacg	caaaccccac	accccagctc	acacagcaaa	aacaaatggac	2040
	aggcccagag	ggtgaagcaa	acagtgctcc	ttctggctgt	gttggagcct	cccagtaac	2100
	cacctattta	ttttacctct	ttcccacacc	tggagcattt	atgcctaggc	ttgtcaagaa	2160
	tctgttcagt	ccctctcctt	ctcaataaaa	gcactctcaa	gcttgtaaaa	aaaaaaaaaa	2220

<210> 57  
 <211> 2895  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2020010CB1

<400> 57

```

ccaggccccga agcccgaggcg gggcccgggat ggggcgctga ggcccagcat ggccggcccc 60
ggcccccaact tcccgetgca ccggctcgtc tggggcaacc ggcacgcgca actgggagcc 120
gcactgcaca gccaccagca cga cattgaa caggaggacc cccgcgggcg gaccccaactg 180
gagctggccg tgtctctggg aaacctggag tctgtgagag tgetctctcg acacaatgcc 240
aacgtgggca aagagaaccg ccagggtctgg gcagtcctgc agggagcagt cagcactgga 300
gaccccgaga tgggtgcagc ggtgctccag tatcgggact accagagggc cagcgagagg 360
ctggcgggca ttccggaaact gctcaacaaa ctccgccagg cccccgattt ctactgtgag 420
atgaagtggg agttcaccag ctgggtgccc ctgtgtctta agatgtgccc aagcgatgtg 480
taaccgctgt ggaagcgggg tgagagctcg cgagtagaca ccagtctcct gggcttcgag 540
cacatgacct ggcagcgggg ccggaggagc ttcactctca agggccagga ggcaggagcc 600
ctgggtgatg aagtggacac tgaccggcag gtgggtgcatg tggagacact ggggctcact 660
ctgcaccagc ccgaaacact gctggccgcc atgcccgcc gcgaggagca tgtggccagt 720
cgectcaact ctccatctgt ctccaccacc ctgggacact gtaatgtggc ctttgagagg 780
aacaatgtg gtatctgggg ctggcgtctt gagaagatgg aaactgttag cggctacgag 840
gccaagtggt acagtgccac caactgtggag ctgggtgacac gcacacgcac ggagcactc 900
tctgatcagg acaagtccag gcagcaaggc ggggaagact cattccagtc ctccctgggg 960
atggcgcagc agcatctctc ccaccggg tgaccgggtac ttcgaccccc acttcagcct ggagtcaagg 1020
aacccacagc ccactctccc gccccatcga gatgtccagc aaagtacaga ggtgaggtct gagagctggc 1140
tggggacttg cctcgggaca agggctcttg cagaccctc tctgggctg tcatagttag 1200
ggaccactc cctcggctgg ctctctctct gactccactc ctggagggca ggagtcatgt 1260
ctgccttata catggctctc agcccttagc aaggggcttg gcacagaaaa ccggtagttt 1320
gtctttgatg aatggatggg gccaccatg fatggtttct fattgaattt catgagacc 1380
tgctggggcc agcgtggcac agtgggaaag gccccagcg acgtggcctg ggagtggagc 1440
gctgccttga gtggaacaga acagttacgc tottgctcgc tgaggagcct tgagcaggta 1500
tagtgcgtaa cagcaggcac agtgcctgca caagcctagc gctctcccca ccatctcagg 1560
aggattctct tagccaccca acagtctctg ggattcgaac cctggcagtc ttgcccggg 1620
gtgtgtctga cataaaagt tggcaacacg tgagctggtg accagctctg gyctgaggag 1680
gaaaacgggg ctgtgggcca ggcccagaga gaagcccaca gctggcacc tggcctctt 1740
gtccagacca gatgagctgg tacgaaatcc tcaggagccc cagcctgggc ccaggggagg 1800
gggcagcttg ggccacgtgg ccaggacacc agctcccggg ggaggcgggc agcggcatct 1860
gagcagcgga gggcactcca ggccaggcag aaggtgggta aaggcagctg cccacgaacc 1920
agagggcagt cctcaatgga agggccacca gccgtgcctc acccatgtcc tgtggctggc 1980
tgggcaggtt caaggcaaca ctgtggctga gtgaagagca cccgctctcc ctgggtgacc 2040
aggtgacccc catcatcgac ctaatggcca tcagcaacgc tcaactttgcc aagctgcgag 2100
acttcatac tctggccctt ccacctggct tccccgcaa aattgagatt cccctttcc 2160
acgtgctcaa tgcccgcac accctcagca acctgtgtgg ctgtgatgag cccctgagct 2220
ccgtgtgggt gccggccccc agctctgctg tggcccatc agggaaacct ttcccgtgag 2280
agggtggacc caocgtgtt gaagtgcaca aggggtacag cgtgctgggc atggagcgca 2340
acgagccctt ccgggacgag gacgatgacc tectgcagtt cgccatccag cagagctctc 2400
ttgaagcgga cactgaggcg gacgagtgga ccgtctggga agccctgaac aacaccggc 2460
ccgggtgccc cctcctccc caggccaagg tttatgagga acagcttcag ctggagcggg 2520
ccctccagga aagcctgcag ctgtccacag agcccagggg cccaggatcc cctcccagga 2580
cacccccagc ccccgtcca ccagctttg aagagcagct ggcctggcc ctggagtgtg 2640
cttcacggga gcaggaggag cgggagcggc ggggacgca ggaggaggag gacttacagc 2700
ggatctgca gctgtcact actyagcact gagccatagc cccgggaggg ctggccagcc 2760
cactccctgc ccgcttttgt aat ttattta ttataaact ctctgtgct gagcttgggg 2820
cctggagccc caggaatgag caggcagggg agactgagat ggaaataaag agactgtccg 2880
agcaaaaaaa aaaaa 2895

```

```

<210> 58
<211> 2801
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2149037CB1

```

```

<400> 58
ggcccgctga ggcgtgactg ggtgocgagt gggagactgc taaccagacc cggattggcg 60
ctgaggtggc ccgtggggca gggcagatga ttctggacca gatgaagcct gaggagcctt 120
ccagctctaa gatagcagga taggagactt ctaagattgg agctgcagaa gacttgccag 180
cccaccagca caatgtcagg aagccataca cctgctgtgg gccctttctc agccctgact 240
ccgagcatat ggcccagga gatcttgccc aagtacacgc agaaggaaga gtcagcagag 300
caaccagagt ctactacga tgagtttggg ttccgtgtgt acaaggaaaga aggtgatgag 360
cctggctcca gtctgctggc gaactcccct ctgatggagg atgctccaca gaggctgccc 420

```

tggcaggccc	acctggagtt	cacccataac	cacgatgtgg	gggatctcac	ctgggacaag	480
attgcegtcc	cctaccccg	ctctgagaag	ctcgcctccc	tggtgctggc	cggcattccc	540
catggcatga	ggccacagct	gtggatgctg	ctctctgggg	ccctgcagaa	gaagaggaac	600
tctgagctgt	cctaccgcga	gattgtgaag	aacagctcca	acgatgagac	catcgcctgcc	660
aagcagatcg	agaaggacct	gctccgcacc	atgcccagca	acgctctgct	cgccagcatg	720
ggtagcatcg	gggtgccccg	cttgcgcagg	gtgctccggg	ccctggctctg	gctctaccca	780
gagatcggct	actgcacagg	caccggccatg	gtggccgcct	gcctccctgct	gttccctggag	840
gaggaggacg	ccttctggat	gatgtctgct	atcatogagg	acctgctccc	cgccctctac	900
ttoagcaacca	ccctgctggg	tgtccagaact	gaccagcggg	tcctgcgcca	ctctattgtc	960
cagtaacctgc	ctcgcctgga	caagctgctc	caggagcatg	acattgagct	gtccctgctc	1020
acactgcaact	ggttctctac	ggccttcgcc	agcgtggctg	acatcaagct	gctcctgcgc	1080
atctgcagacc	tgtttttcta	cgagggctcc	cggtgtctgt	tcagctcac	gctgggcatg	1140
ctgcacctca	aggaggaaga	gctgatccag	tcagagaact	cgccctccat	cttcaacacg	1200
ctatcggata	tcctctcgca	gatggaggac	gcggagctgc	ttctgggggt	ggccatcgcg	1260
ctggccggct	ccctcaccga	tgtggccgtg	gagactcagc	gccgcaagca	cttggcctat	1320
ctcattgcag	accagggccca	gctcctgggg	gccggcacc	tcaccaacct	ctctcagggt	1380
gctcgcgcga	ggaccagcgc	gaggaagtcc	accatcactg	ctctgctctt	cggggaggat	1440
gacctggagg	cactcaaggc	caagaacatc	aagcagacgg	aactggtggc	tgacctccgg	1500
gaagcaatcc	tgccgctggc	acgccacttc	cagtgcaacg	acccccaaaa	ctgcagcgtg	1560
gagctgactc	cagactatag	catggagagc	caccagcggg	accacgagaa	ctacgtggcg	1620
tgtcagca	ggcaaccggc	ccgagccaag	gccctgtctg	actttgagcg	gcacgacgac	1680
gaagagctgg	gcttccgcaa	gaacgcacatc	atcacaatcg	tgtctcagaa	ggacgagcgc	1740
tgtcgggtgg	gggagctcaa	cgccctgcga	ggctggttcc	cagccaagtt	cgtggaagtc	1800
ctggatgagc	ccagcaaaag	gtactccatc	gcgggggatg	actcgttgac	ggagggggtc	1860
acagacctcg	tgccgagggac	cctctgccc	gcccttaagg	ccctgttcga	acatggactg	1920
aagaagccat	ccctgcttgg	gggcgcctgc	cacccctggc	tgtttatcga	ggaggtgctg	1980
ggccggggag	tcgagagaga	ctttgcctcc	gtgtattccc	gtctgtgct	ctgtaagacc	2040
ttcaggttgg	atgaagatgg	caaagtctctg	accccgagg	agctgctcta	ccgggctgtg	2100
cagctctgta	acgtgaccca	cgatgcagtg	catgcacaaa	tgatgtgaa	gctccgctca	2160
gtgatctgag	tggggctcaa	tgagcaggtg	ctgcacctgt	ggctggaggt	gctctctccc	2220
agcctgccca	ccgtggagaa	gtggtaaccag	ccctggtcct	tcctgcgcag	cccgggctgg	2280
gtccagatca	agtgtgagct	ccgagctctc	tgtctctttg	ccttcagcct	ctcccaggac	2340
tgggagctcc	ctgcgaagag	agaggccag	cagcccctga	aggaggccgt	ccgggacatg	2400
ctgggtgaagc	accacctctt	cagctgggat	gtggacgggt	gaccccctcc	tccccagccc	2460
aaacctgggg	ctcgtctga	ggtggcccag	gaccccgaagc	tcagagaccc	agggaaagagc	2520
agctccagag	ccctggccgg	ggccgcggga	tatcaatate	aggctycccc	actccagctt	2580
ccccagcaca	tcccaggtgg	tgggagcaga	gggtaccctg	ccccaccagg	gtccttaggg	2640
atgctctagg	ccaaaccaca	gtttgtacca	aaaaccttgt	gaggaggtgg	gggagccatg	2700
tctgtctca	ggaagagggg	aggggatggg	ggtggctagt	aggctcctgg	cctctttgggt	2760
ttataaataa	actgtgtctg	tctttgagaa	aaaaaaaaaa	a		2801

<210> 59  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2162179CB1

<400> 59	aggttatcgt	taggcatctc	ccaggcgacc	ggctccgcag	caagatggcg	gacgagaagg	60
acagggaaaga	gataatagta	gcagaatttc	acaaaaaat	caagaggca	tttgagctct		120
ttgaccatga	gtcgaataat	acagtggtatg	tgagagagat	tggacaatt	atcagggtcat		180
taggatgctg	tcctacggaa	ggagagctgc	atgatctgat	tcagaggtg	gaggaagaag		240
aaaccactgg	atacatcga	ttcgaaaaat	ttcttcgggt	gatgacagaa	atactactag		300
aaagaaaata	cagaccaatt	ccagaagatg	tccttctctg	agcttttgag	gttttagatt		360
cagctaaacg	tgggtttctt	actaaggacg	agctgatcaa	gtatatgact	gaagaaggta		420
agtgtgattt	attacttate	acaatgactt	atgtgaggaa	ttaataattt	gttaacagtt		480
atgcgaaagt	tataggggat	actttaaaat	cagtcattct	ggtgaaagtt	atttactggt		540
ccagcctggg	cgacagagca	agactccatc	tcacaaaaaa	aaaaaaagg	gggggacgg		599

<210> 60  
 <211> 2065  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 2244706CB1

<220>  
<221> unsure  
<222> 2060-2061  
<223> a, t, c, g, or other

```

<400> 60
gtaattactg gaaccacaga aaattcaact gcagatcggg gcaagaaaat ccatgctggc 60
gatgaagtga ttcaagttaa tcatcagact gtgcctotta tacotagaag tcccacaagc 120
agcgttgcca cgccttcacg caccatcagt acaccccaca aaagagacag ttctgccttc 180
caggatctct acattccccc tcctcctgca gaaccatata ttcccaggga tgaaaaagga 240
aaccttcott gtgaagacct cagaggacat atgytgggca agccagtgca taagggatct 300
gaatcaccaa attcatttct ggatcaggaa tctcgaaga gatttaatat tgtcgaagaa 360
gatactgtct tatattgcta tgaatatgaa aaaggaagat caagtagtca aggaagacga 420
gaaagcacc ccaacttatgg caagctacga cctatatcta tgccagtggg atataattgg 480
gtgggggact atgaagatcc aataaagatg aagagagata gtagaagaga aaactctota 540
cttcggtata tgagcaatga aaagattgct caagaagaat acatgtttca gagaaacagc 600
aaaaaggaca cagggaaagaa gtcaaaaaag aagggtgata agagtaatag cccaactcac 660
tattcattgc tacctagtgtt acaaatggat gcaactgagc aagacatcat gggcactcct 720
gtgccagaga ccacactata ccatacattt cagcagtcct cactgcagca caaatcaag 780
aagaaaaaca aaggtcctat agcaggcaag agcaaaagac gaatttcttg caaagatctt 840
ggcctgtgtg actgtgaggg ctggctttgg aaaaagaag atgcgaagag ttacttttca 900
cagaaatgga aaaaatattg gtttgtcota aaggatgcat ccttttattg gtatattaat 960
gaggaggatg aaaaagcaga aggattcatt agcctgcctg aatttaaat tgatagacc 1020
agtgaatgcc gcaaaaaata tgcattcaaa gctgtcctc ctaaaaatcaa aagcttttat 1080
ttgtctgtc aacatcttga tgatatgaac aggtggttta acagaattaa tatgtgact 1140
gcaggataty cagaaagaga gaggatlaag caggaacaag attactggag tgagagtgc 1200
aaggaagaag cagatactcc atcaaccaca aaacaagata gccctccacc cccatgatg 1260
acatacccac gccctccctc gatgagttgc gccagtcctt atgtggaagc aaaacatagc 1320
cgactttcct ccacggagac ttctcagttc cagtcttctc atgaggagtt tcgccagaa 1380
gtaactggga gcagtgagc gtctccatt cgaaagacag ccagtcagcg ccgctctgg 1440
caggatttaa ttgagacgcc actgacaagt tcaggcttac actatcttca gactctgcc 1500
ctggaggatt ctgtcttctc tgactcgcg gccatctccc cagagcacag gggcagttc 1560
accctgccaa ctccagaatg ccacctgcag gatcactatg gycatcccc cttagctgag 1620
agtgaatgca tgcagtgct aatggaaat gggggcaagc ctggaaggtt tactctgct 1680
cgagatagcg ggttcaacca ttgctgtctg aatgctccag ttagtgcctg tgaccacag 1740
gatgacgtgc aaccaccaga ggtggaggaa gaggaggacg atgaggagga agcatggag 1800
gcagccggtg gaaacatggg agaaaaaagc ctattcactg cgagagtggg tagaccttc 1860
atgcaaaaacg gatccactct gtygcaactaa ccattgact acagattata ccaatgttag 1920
agattagatt ggaatttggg gtgcggattc ggttaaccta tggtaacctg ctctaggggg 1980
gcggtccaat tgcctcagta gtgtttcggc gccggcggtg tttaaagtyt atggaaactg 2040
ggtcccatta gccctgagcan ncccc 2065

```

<210> 61  
<211> 2330  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 2316805CB1

```

<400> 61
gctttgcaga gtgattatca gcacagttcc ctgcccotgga taaggaaacag ctacagtcgc 60
tgttaaatgt gcctgaaaag caatttgcaa tctttgcatt aggtattcag atgcatgcca 120
ggtttccact gattgccaga actcgagatc actacacatg gatcccaca atcaacatgg 180
cagtgccagt tggttagtgg tgatccagca gccctctttg gatagccgtc agagattaga 240
ctatgagaga gagattcagc ctactgctat ttgtctotta gaccagatca aggcataaag 300
agggcagcaat gaatacacag aagggccttc ggtggtgaaa agacctgctc ctggcagcgc 360
accaagacaa gaaaagcatg aaaggactca tgaaatcata ccaattaatg tgaataataa 420
ctacagcac agacacacaa gccacctggg acatgcagta ctcccagta atgcagggg 480
cccatttttg agcagatcaa ccagcactgg aagtgcagcc agctctggga gcaacagcgc 540
tgctctctct gaacagggac tgttaggaag gtcaccacca accagaccag tccctggtca 600
taggtctgaa agggcaatcc ggacccagcc caagcaactg attgtggatg acttgaaggg 660

```

ttccttgaaa	gaggacctga	cacagcacia	gttcatttgt	gaacagtgtg	ggaagtgyaa	720
gltgtggaga	tgcactgctc	ccaggacctc	accatcctgt	ttggccctga	acoggcagtg	780
cctttgctct	tgctgagagca	tggtggaata	tggaacctgc	atgtgcttag	tcaagggrcat	840
cttctaccac	tgctccaatg	acgacgaagg	ggattcctat	tcagataatc	cttgctcctg	900
ttcacaatca	cactgctgct	ctagataacct	gtgtatggga	gccatgtctt	tatttttacc	960
ttgcttactc	tgttatcctc	ctgctaaagg	atgcctgaag	ctgtgcagga	ggtggttatga	1020
ctggatccat	cgcccagggc	gcagatgtaa	gaactccaac	actgtctatt	gtaagctgga	1080
gagctgcccc	tccccgggct	agggtaaaac	atcatgattt	ttggaggtgg	gttgtaacctc	1140
ctgaactttc	agctttcaag	ttgtggctgt	tttttgtttt	tgtttttggt	tttgthttct	1200
ttagaatttt	tccctgtttc	ccacctctc	ttccctggtt	gccaaagtct	aaotcatgga	1260
ttttctctt	tccatcatgga	tgatcttcag	caagagtgga	ctgggaagct	gcacctggct	1320
cccactttca	acaagagcct	ctgccatcca	cttgagggta	ttgagagcca	gtgggctttt	1380
gtgtagcctt	tttgtctctc	aagcaacttt	ctaaagtctt	gtacatgaac	atacaccocac	1440
atccagacta	cagtgattta	gagttgtttt	gattgggtac	cggtgggagca	gggaaattgg	1500
ctttctctca	acaactggtt	taattgctta	aataagctat	gtattaatc	tgtctccagt	1560
tagggctatc	ttcctagcat	aggccccctt	agtagcatgg	gggataat	ttttgtctata	1620
acgtaaaaa	tttcttttaa	ccactgccc	ctcctctctt	ctcctcaag	gttctttccc	1680
cctcagtttt	gttggtgtct	tactctggag	atgccaaagt	tatttttct	ttctatgtaa	1740
ttttagatlc	gccttacaat	gtaaatcttc	acattggaga	taatatgggt	tggaacctgc	1800
ccatcttcac	cttagccttc	gtatltgtga	aggactcagc	caocttctt	cttcacccca	1860
tgctctctac	caaatltttg	ttgtcattga	gggcacttgg	ataactcaag	ttgatattta	1920
tagctgatca	atctatatgt	gtcacagaac	tatgtgctct	aaagtgatct	tggtctctta	1980
atggctcttt	tggtcccttg	gatagttaac	agctgagtaa	ttctaatctc	ttctgtgttt	2040
tcctgtcctt	aaccacaaat	tgtgtgtctt	ttgtatatt	ttatgtata	atcacaagt	2100
tgaaattctga	ctatttttaa	gacaaaagtc	tgttaaacctt	ttttatgtta	aagaatattt	2160
attatgcgaa	ttctatatt	tttatgggat	ttattgcaaa	agactgttga	aatgtactca	2220
tgtttgaata	taacaaaata	tcaatactta	acggaaaata	aggtgacagc	aagaaagtac	2280
atatgttaac	tataatgcag	aaaatatatt	aattaatgaa	aaaaaaaaa		2330

<210> 62  
 <211> 2610  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2320010CB1

<400> 62						
aagtatgctt	gtttcacttt	agatatatgg	ggaaaagaaa	catagcaagg	gtgcatgatg	60
cctggctgct	aaaacacttc	ggaatagacc	gaaatctgca	aaccatgcct	gctcttcgaa	120
acagatcagg	agtaatgcag	gcccggcttc	agcatcttag	tagcctagaa	gcttcattta	180
cacttaatca	cagttctaca	acaactgaag	cagacatctt	ccaccaggyca	cttcttcccg	240
cgaaatcagc	tactgaagtt	tccctaacag	lactagacac	calatcattt	ttcactcagt	300
gcttcaagac	ccaactttta	aataatgatg	gccataaacc	attaatgaaa	aaagtgtttg	360
atatacatct	tgcttttctt	aaaaatggac	aatctgaagt	gtogctgaaa	catgtatttg	420
cctcactgag	agctttcact	agtaagtctc	cttcagcatt	tttcaaagga	agagttaaca	480
tggtgtgctc	atltttgctat	gaggttttaa	agtgtctgac	atogaaagatt	agctcaacca	540
ggaaatgaagc	atctgcactt	ttgtatcttt	tgatgagaaa	caactttgag	tataccaaaa	600
ggaaaacctt	tttgaggaca	catctacaga	taataattgc	tgtaagccaa	ctgatagctg	660
atgtagcact	aagcggagga	tcaagatttc	aggagtcttt	atccattatc	aataatlttg	720
caaatagtga	cagacctatg	aaggcaactg	cttttccctc	agaagtcaaa	gacttgacca	780
agagaatccg	cactgttctt	atggccactg	ccaaaatgaa	ggagcaltgag	aaagacctg	840
aaatgctaat	tgatctccag	tatagcttag	ccaagtccca	tgcaagcacc	ccagagctca	900
ggaaaacctg	gcttgatagc	atggccaaga	ttcatgtaaa	aaatggagat	ttttcagagg	960
ctgcgatgtg	ttatgtccat	gtagcagctc	tagttgcaga	gtttctctcat	cgaaaaaat	1020
tatttctctaa	cggatgttca	gcgttcaaga	aaattactcc	caatatagat	gaagaaggag	1080
caatgaaaga	agatgctggg	atgatggatg	lccattatag	tgaagaggtc	ttgtctggagt	1140
tgctagaaca	atgtgtggat	ggcttatgga	aggcagaacg	ttatgaaata	atttctgaga	1200
tttccaaagt	gatcgttcca	atlttatgaga	aacgtctgta	gtttgagaaa	cttactcaag	1260
tttatagaac	tcttcatgga	gcttacacaa	aaattctgga	agttatgcat	acaaaaaaga	1320
gacttttagg	cactttcttc	agagttgctc	tttatggcca	atottttttt	gaagaagaag	1380
atggaaagga	gtacatctat	aaagaaccaa	agctcactgg	cctctcagaa	atttctctga	1440
gacttcttaa	actttatggc	gaaaagtttg	gtacggagaa	tgtcaaaata	attcaggatt	1500
cagacaaggt	aaatgccaaa	gagcttgatc	caaaatagtc	tcatatacaa	gttactratg	1560
tgaagcctta	ctttgatgac	aaagaactca	cagaaaggaa	gaccgagttt	gaaagaatc	1620
ataatctcag	cagatttgtt	tttgaggccc	cttacacttt	atcaggcaaa	aaacagggct	1680

gtatagaaga	acagtgcaaa	cgccgtacaa	tcttgacaac	ttcaaaactcg	tttccttacg	1740
tgaagaagag	gattcctatt	aaactgtgaac	agcagattaa	tttaaaacca	attgatgttg	1800
ccactgatga	aataaaagat	aaaactgcag	agctgcacaa	gctttgtctcc	tctactgacg	1860
tggacatgat	tcagctccaa	cttaaaattgc	agggctgtgt	ttctgtgcag	gtcaatgctg	1920
gtccattagc	atatgcaaga	gctttcttaa	atgcacagcca	agctagcaag	tatccaccta	1980
agaaagttag	tgagttgaaa	gacatgttta	ggaaatttat	acaagcatgc	agcattgcac	2040
ttgaaactaaa	tgagcggcta	attaaagaag	atcaagttga	gtaccatgaa	gggctaaagt	2100
caaatttcag	agacatggta	aaagaattat	ctgacattat	ccatgagcag	atattacaag	2160
aagacacaat	gcattctccc	tggatgagca	acacattaca	tgtattttgt	gcaatttagt	2220
gtacatcaag	tgaccgaggt	tatggttccc	caagatagcc	tgaagtgtga	ggcaatgcag	2280
atgtacgtga	caatgagact	gacctttctc	aggaatattt	ggagctgtgc	aaatgttaaa	2340
atthaaagat	ttgatataca	tggagtgttt	cttctcgaca	ccaaaatttt	catgtgttcc	2400
agcaggtgtc	ttacatattt	gtaaaataagc	aaactlgaag	tgccctggaaa	attgcaaccac	2460
tgtgtttggt	ttgtactttt	ttaggtaaat	ctatatgctg	aaaagttagag	ctcaaaaaaca	2520
gtagttcaat	ttgcttaatt	attgcttaaa	ataatggtac	tatgtaaaaat	tgtataatgg	2580
aatacaataa	aaggtaaacc	ttaaaacaaa				2610

<210> 63  
 <211> 1035  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2564901CB1

<400> 63	agtccacott	gagaccgtat	ccgctagcgc	ggcctgggat	gogcttgggc	tcocctgttcg	60
	ttcccacatg	cagggcagca	caaggagaat	gggcgtcatg	actgatgtcc	accggcgctt	120
	cctccagttg	ctgatgaccc	atggcgtgct	agaggaaatg	gacgtgaagc	gcttgcagac	180
	gcactgtctac	aaggtccatg	accgcaatgc	caaccgtagat	aagttggagg	acttcatcaa	240
	caacattaac	agfgtcttgg	agtccttcta	tattgagata	aagagaggag	tcacggaaga	300
	tgatgggaga	cccatttatg	cqttggtgaa	tcttgctaca	acttcaattt	ccaaaatggc	360
	taocgattttt	gcagagaatg	aaactggattt	gtttgaaaag	gctctggaac	tgattatbga	420
	ctcagaaac	ggccttggct	cttccacaaa	catattgaac	ctggcttgatc	aacttaaaag	480
	caagaagatg	aggaagaagg	aagcgggagca	ggtgctgcag	aagtttgttc	aaaaacaagt	540
	gctgatbtag	aaggaagggg	agttcacccct	gcacggccgg	gccatcctgg	agatggaaca	600
	atacatccgg	gagacgtacc	ccgacgcggg	gaagatctgc	aatatctgtc	acagcctcct	660
	catccaggg	caaaagctgcg	aaacctgtgg	gatcaggatg	caottaacct	gctgtggccaa	720
	gtacttccag	togaatgctg	aaaccgcctg	ccccactg	aaacgactact	ggccccacga	780
	gatcccataaa	gtcttccgacc	ctgagaagga	gagggagtct	ggtgtcttga	aatcgaacaa	840
	aaagtccctg	gggtccaggg	agcattagcc	atcgtgccc	gctgaggggc	tggtgtcctt	900
	gagtgccctg	atgcacacag	cccttcttgg	aagaaaaggcg	tctgtgttcc	agggttccacg	960
	cgagtcacct	ctttcgtctt	aatggtccacc	gtcccacagct	ttggaataaa	ccatcctggg	1020
	aaaaaaaaaa	aaaaa					1035

<210> 64  
 <211> 1838  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2615168CB1

<400> 64	tgagtggagt	tcactcaaat	ggattgaggg	ccagttcctg	ggagaagaga	tgtgtggcag	60
	gaaggtgtct	gcatgtggga	ctctgtacag	ccgggtcctc	tcccacatct	gggagggggcc	120
	agagtcagac	aactgctggg	ttcgtcccta	agagaggtca	tctgactggc	tgttcagcct	180
	aggctgcaca	cacccccact	ttcctctacc	aggccacacc	ggaggoagtg	ctcacacagg	240
	caagctacca	ggccacaaca	acgacaccca	cctcacctct	ggcaccctct	agcatccacg	300
	tacttgcaag	aactcttgct	cacatcagct	aagagattgc	acctgctgac	ctagagattc	360
	cgccctgtgc	tcctgtgctg	ctgagcaggg	caaccagtag	caccatgtct	gtgactggcg	420
	ggaagatggc	accgtccctc	accocaggaga	tcctcagcca	ccctgggctg	gccagcaaga	480
	ctgcagcgtg	ggggaccctg	ggcaccctca	ggacctctt	gaacttcagc	gtggacaagg	540
	atgcccagag	gctactgagg	gccattactg	gccaaggcgt	ggaccgcagt	gccattgtgg	600
	acgtgctgac	caaccggagc	agagagcaaa	ggcagctcat	ctcacgaaac	ttccaggagc	660

gcaccaaca	ggacctgatg	aagtctctac	aggcagcact	ttccggcaac	ctggagagga	720
ttgtgatggc	tctgctgcag	cccacagccc	agtttgacgc	ccaggaattg	aggacagctc	780
tyaaggcctc	agattctgct	gtggacgtgg	ccattgaaat	tcttgccact	cgaaacccac	840
cccagctgca	ggagtgcctg	gcagctctaca	aacacaattt	ccaggtggag	gctgtggatg	900
acatcacatc	tgagaccagt	ggcatcttgc	aggacctgct	gttggccctg	gccaaggggg	960
gcogtgacag	ctactctgga	atcattgact	ataatctggc	agaacaagat	gtccaggccc	1020
tgacagcggc	agaaggacct	agcagagagg	aaacatgggt	cccagttctc	accagcgaa	1080
atcctgaaac	cctcatccga	gtgtttgatc	agtaccagcg	gagcactggg	caagagctgg	1140
aggaggctgt	ccagaacogt	ttccatggag	atgctcaggt	ggctctgctc	ggcctagctt	1200
cgggtgatcaa	gaacacaccg	ctgtactttg	ctgacaaact	tcatcaagcc	ctccaggyaa	1260
ctgagcccaa	ttaccaagtc	ctgatttcgca	tccttatctc	tcgatgtgag	actgaccttc	1320
tyagtatcag	agctgagttc	aggaagaaat	ttgggaagtc	cctctactct	tctctccagg	1380
atgcagtgaa	aggggatctg	cagtcagccc	tcctggcctt	gtgcagggct	gaagacatgt	1440
gagacttccc	tgcccaccgc	cacatgacat	cogaggatct	gagatttccg	tgtttggtct	1500
aacctggggag	ccagctgggg	cctccaagta	ggataacccc	tcactgagca	ccacattctc	1560
ttagcttctg	ttgaggctgg	aactgtttct	ttaaaatccc	ttaattttcc	catctcaaaa	1620
ttatatctgt	acctgggtca	tcagctctct	tcttgggtgt	ggggaaatga	gttttctttg	1680
atagtttctg	cctcactcat	ccctctctga	ccctggccag	aacatctcac	tgatactcga	1740
attcttttgg	caaaccttgc	tgttgtttgt	gttccctgat	tgaaggttgg	gtggagcagg	1800
acatggaccg	ggaagaggca	ctggagttgg	aggtgect			1838

<210> 65  
 <211> 1689  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2658329CBI

<400> 65	tcacgtcggc	ogggactagc	gctgcgtcct	gggccacgcc	ttccggcgca	ccgacgcgcc	60
tctccgggta	ctaageggcc	ttggatacct	ggccgcggga	tgctggggcg	cgtcaggtaa		120
ccatggagaa	agagctgcgg	agcaccattc	ttttcaatgc	ctacaaaag	gagatactta		180
ccaccaacaa	tggtctacaaa	tccatgcaga	aaaaacttcg	gagtaattgg	agatttcaga		240
gcttaaaaaga	tgaaatcaca	tctgagaagt	taaatggagt	aaaactgtgg	attacagctg		300
ggccaagggg	aaaatttact	gcagctgagt	ttgaaatcct	gaagaaatat	cttgacactg		360
gtggagatgt	ctttgtgatg	ctaggagaag	gtggagaatc	cagatttgac	accaatatta		420
actttttact	agaagaatat	ggaatcatgg	ttaataatga	tgctgtggtt	agaaatgtat		480
atcacaaata	tttccatcct	aaagaagctc	tagtttccag	tggagtcttg	aacagggaaa		540
ttagccgagc	tycaggaaag	gctgtgcctg	ggatcattga	tgaggaaagc	agtggaaaca		600
atgccacggc	tctcaccttt	gtgtatcctt	ttgggtgccac	attgagtgtc	atgaaaccag		660
cagtgggcgt	tctgtctaca	ggttctgtct	gcttcccact	taacagaccc	atltttggctt		720
tclatcactc	aaagaaocaa	ggtgggaagc	tgccagtgtc	tggttcatgt	cacatgttca		780
gtgatcaata	tttggacaaa	gaagaaaaac	gcaaaatcat	ggatgttggt	ttccagtgcc		840
tcacgacagg	agacatccac	ctaaaccaga	ttgatgctga	ggaccacagag	atlttctgact		900
acatgatgct	gccctacaca	gccaccctat	caaaagcggaa	togagagtgt	ctccaggaga		960
gtgatgagat	cccaagggac	tttaccaccc	tcttcgacct	gtccatcttc	cagctggata		1020
ccacctctct	ccacagcgtc	atcgaggctc	acgagcagct	aaatgtgaaa	catgaaccac		1080
tccagctcat	ccagcctcag	tttgagacgc	cgctgccaac	ccttcagcct	gcggtttttc		1140
ctcccagttt	ccgggagttt	ccacctctct	ctctggagct	atlttgattta	gatgaaacgt		1200
tctctcttga	gaaggcacgg	ctggctcaga	ttaccaataa	gtgtactgaa	gaagacctgg		1260
aattttatgt	caggaagtgt	ggtgatattc	ttggagttaac	cagtaaacata	ccaaaggacc		1320
aacaggatgc	caaacatata	cttgagcaacg	tcttcttoca	agtggtggag	ttcaagaaat		1380
tgaaccagga	acatgacatc	gatacaagtg	aaacagcatt	ccagaacaat	ttctgaagac		1440
catgctctct	gaagcttttt	ctgctctctg	attctctctt	tgtaaacata	tttcaaattg		1500
tttttcaact	ccttatcaaa	attgtttata	cactctttcc	tccatgagct	ctggaaaggta		1560
tatgcatctt	ctgtaatact	cagataggtt	taagattttt	cacaaaatcc	ttatgtaaga		1620
tacattccat	ttttaaaaat	taaagtgtatg	gttgcactctg	tctttttata	ccctaaaaaa		1680
aaaaaaaa							1689

<210> 66  
 <211> 1788  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 2708944CB1

```

<400> 56
cgagctcggc cgctgtccgc cagcccgggg gagggaggag agaagcgcag atgtcccgcc 60
ttggctactc agtgtcttgg tctcaagtgg cctcattgcg gctggcgttc ccaatacaga 120
cgcacgtgtt cttttttaat actccctaag aaaggggata accttcaagc tggcggggagc 180
aatgggtcac ataaagaaag gcgagctgac ccaggaggag aaggagctac tggaaagtcat 240
cgggaaaggt actgtccaag aagctggaac attattatcc agcaagaaag ttcgtgtcaa 300
ctgtttggac gagaatggaa tgaactcctc aatgcatgca gcataaaag gaaaaactgga 360
tatgtgaaaa ttactcctgc gacatggagc cgatgtaaat tgatcaccgc atgaacatgg 420
atacacagcc ctcatgtttg ctgcactttc tggtaataaa gacatcacat gggtaagtgt 480
agaagctggg gctgagacag atgtttgtcaa ctctgtggga agaacagcag ctccagatggc 540
agcctttgtg ggtcaacatg atgtgtgtgac cataatcaac aatttcttcc ctccagagag 600
actggatlat tacactaagc cccagggact ggataaagag ccaaaaactgc ccccaaagtt 660
ggcaggcccg ctgcacaaaa ttatcaccac aacgaatctt catcctgtca agatcgtgat 720
gcttgtaaat gagaatcctc tctgacaga agaagcagcc ctgaataaat gctacagagt 780
gatggatttg atttgtgaga aatgtatgaa gcaaagagac atgaaatgaag tattgggtat 840
gaagatgcat tacataagct gtatctttca gaaatgcatt aacttcttaa aagatggaga 900
gaataaacctg gacaccttga tcaaaagctt gtbaaaagcc cgagctctcg atggcttcc 960
agtgtatcaa gaaaagatca ttagagaaag tatcagaaaa tttccttact gtgaagctac 1020
actcctccag cagctggttc gaagcattgc tcctgttgaa attggttctg atcccactgc 1080
attctccggt cttaccgaag ccatcactgg ccaggtgggt ttgtggatg tggaaatttg 1140
cactacctgt ggagaaaagg gagcaagtaa aagatgttca gtttgcaaaa tggtaataata 1200
ttgtgatcaa acctgcaaga aaacacactg gtttactcat aagaaaatct gtaagaatct 1260
gaaggcaatt tacgaaaagc aacagttgga ggtgccaaga gaaaagagac aagaggaaaa 1320
ccacggcaaa cttgatgtca attctaactg tgttaatgaa gagcaaccag aggctgaagt 1380
aggatctctc caaaaaggatt ccaatcctga agatctccgg gaagyaaaga aagaatctct 1440
tgaaaagcga gctgagttgg aaggcttaca ggtatctctc gcagggccac aggtgtctga 1500
ggagtaaaag ccagagcaag tgcaggtgtg gatggctctc accctgcaag aagctggaaa 1560
actcctagga atgcattgtc ctacacttgt tatacctgcg tggcaccatg gcaggatctc 1620
acatttcata gaatacaggt tttcaagcaa accctgtttg accatgacct aatttctat 1680
tgatttctgt tgtataattg aatggatatt cctatggaaa attttttgtt tcaaaataca 1740
ggaaaaacat tctattacc tttctgagcc tggctttcca gcaattgt 1788

```

<210> 57  
<211> 2160  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 3315012CB1

```

<400> 57
atgctacggc cgcccggctg cctcctccgg acctccgtag cgcctgcgcg ggccctggct 60
gccccgtctg tctcgtcgtc tgcgocctgc tctctcttag agccgagggg cccggtggcc 120
tcgtcgtcca gccctattt cggcaccag actcgtctag aggatgtcaa cccctgtcta 180
ttgtcggggc ccgaggctcc gtggcgggac cctgagctgc tggaggggac ctgcaccccg 240
gtgcagctgg tcgcccctcat tcgcccgggc acccgtacc ccacggtcaa acagatccgc 300
aagctgaggc agctgcacgg gttgctgcag gcccggggt ccagggatgg cggggctagt 360
agtaccggca gccgcacct ggggtgcagg ctggccgact ggcttttgtg gtaccgggac 420
tggatggacg ggcagctagt agagaaggga cggcaggata tgcgacagct ggcgtcgtct 480
ctggccctgc tcttcccggt tcttttcagc cgtgagaact acggccgctt gcggtctcat 540
accagttcca agcaccgctg catggatagc agcgcgctt tcttgcaggg gctgtggcag 600
cactaccacc ctggcttgcg gccgcgggac gtccgagata tggagtttgg acctccaaca 660
gttaatgata aactaatgag attttttgat cactgtgaga agtttttaac tgaagttaga 720
aaaaatgcta cagctcttta tcactgtgaa gccttcaaaa ctggaccaga aatgcagaac 780
attttaaaaa aagttgcagc tactttgcaa gtgccagtaa atgatttaaa tgcagattta 840
attcaagtag cctttttcac ctgttcatct gacctggcaa taaaggtgt taaatctct 900
tgggtgtgatg tttttgacat agatgatgca aaggtattag aatatttaaa tgatctgaaa 960
caatattgga aaagaggata tgggtatact attaacagtc gatccagctg caccttgttt 1020
caggatctct ttcagcactt ggacaagca gttgacaga aacaaaggtc tcagccaatt 1080
tcttctccag tcatctccca gtttggtoat gcagagactc ttcttccact gctttctctc 1140
atgggctact tcaaagacaa ggaaccctca acagcgtaca attacaaaa acaaagcat 1200
cgggaagttc gaagtgtct catgtacct tatgcctcga acctgatatt tgtgtcttac 1260
cactgtgaaa atgctaagac tcttaagaa caattccgag tgcagatgtt attaaatgaa 1320

```

```

aaggtgttac ctttggotta ctcacaagaa actgttttoat tttatgaaga tctgaagaac 1380
cactacaagg acatccttca gagttgtcaa accagtgaaq aatgtgaatt agcaagggct 1440
aacagtcacat ctgatgaact atgagtaact gaagaacatt ttaattcctt taggaatctg 1500
caatgagtga ttacatgctt gtaataggta ggcaattcct tgattacagg aagctttttat 1560
attacttgag tattctgctc ttttcaacaga aaaacattgg gtttctctct gggtttggac 1620
atgaaatgta agaaaagatt tttcactgga gcagctctct taaggagaaa caaatctatt 1680
tagagaaaca gctggccctg caaatgttta cagaaatgaa attcttccta ctatataaag 1740
aaatctcaca ctgagataga attgtgattt cataataaca ctgaaaagt gctggagtaa 1800
caaaatatct cagttggacc atccttaact tgattgaaact gtctaggaac tttaacagatt 1860
gttctgcagt tctctctctt tttcctcagg taggacagct ctagcatttt cttaatcagg 1920
aatattgtgg taagctggga gtatcactct ggaagaaagt aacatctcca gatgagaatt 1980
tgaaacaaga aacagagtggt tgtaaaagga caccctcact gaagcaagtc ggaaggtaca 2040
atgaaaataa atatttttgg tattttatita tgaaatattt gaacattttt tcaataatc 2100
ctttttactt ctaggaagtc tcaaaaagacc atcttaaatt attatattgtt tgggacaata 2160

```

```

<210> 68
<211> 1156
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4155412CB1

```

```

<400> 68
ctgagacgag cgggagcggg gacagcagcc tctgctgccc tgacttttta agaaatctca 60
atgaaactatt tgtagagaat cactgtatcc gcttgcaagc attttgccag gcaaaaaat 120
cgatcagtggt taagtgaaga tcacatttta tatgcatctc tgactttttt gtcttacatt 180
atatttttat agattttggt ataaacatgg tgctgggaaa ggtgaagagt ttgacaataa 240
gctttgactg tcttaatgac agcaatgtcc ctgtgtatcc tagtggggat accgtctcag 300
gaagggtaaaa tttagaagtt actggggaaa tcagagtata atctcttaaa atctatgcaa 360
gaggacatgc gaaagtacgc tggactgaat ctagaaacgc cggctccaat actgcctata 420
cacagaatta cactgaagaa gttagagtatt tcaaccataa agacatctta attgggacag 480
aaagagatga tgataattcc gaagaaggct tccacactat tcattcagga aggcattgat 540
atgcattcag ctctgagctt ccacagacac cactcgcctac ctctctgaa ggccgacatg 600
gcagtgctgg ctattgggtg aaagccgaat tgcacagggc ttggctacta ccagtataat 660
taaagaagga atttacagtc tttgagcata tagatatcaa cactccttca ttactgtcac 720
cccagcagg cacaagaaga aagacactct gttgctgggt ctgtacctca ggcccaatat 780
ccttaagtgc caaaattgaa aggaagggct ataccocagg tgaatcaatt cagatatttg 840
ctgagattga gaactgctct tcccgaatgg tgggtgcaag gcagccattt accaaacaca 900
ggcctctctat tgcataaagg aaattgaggg agctaaacag ctbtggtgct aacatgctgg 960
ggaaatcctt aacatctgga aagaaccggg acgtggaaat gcccagtttg ctgaaaattt 1020
ccaacagttt tccccctcc aatgcttcga actgaaggaa taatcccggc tgggaaat 1080
ccactcaatg gytaaaatgg tgggaaaatc ccttgagcc aatggaattt aaattctct 1140
aaatttggcc cacttg

```

```

<210> 69
<211> 1981
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4831840CB1

```

```

<400> 69
ggctggggaa gatggcgggt gctggggcgg tgtccgggga gccgctgggt cactgggtgca 60
cccagcagtt gcggaagact ttccgctcgg atgtcagcga ggagatcatt cagtacgttt 120
tgtcaattga gagtgtgaa gagatacggg aatatgttac tgatctctc cagggaaatg 180
aaggcaaaaa aggtcaattc atagaagaac ttataacca atggcaaaag aatgatcagg 240
agttgatttc ggatcctttg cagcagtgct tcaaaaaaga tgaaatttta gatgggcaga 300
aatcaggcga ccatctaaag cggggtagga agaaaaggag aaacagacag gaagtctctg 360
catttactga acctgacacg actgcagagg ttaaaacacc ttttgatttg gccaaggcac 420
aagagaacag caactccgta aagaagaaga caaagtttgt caatttatac acaagagagg 480
gacaggcagc gcttgacgtc ctgctcctg gtcctcacc ttgtgattgc ctgggcaga 540
agcacaagct catcaataac tgtctgatct gtgggcgcac tgtctgtgaa caagaaggct 600
caggcccttg cttattctgt ggcactctgg tgtgtactca tgaggaaaca gatattttac 660

```

```

agcgtgactc aaacaagagc cagaaactgc taaagaaact catgtcagga gtggagaatt 720
ctggaagggt ggacatctct accaaggacc ttcttctcca tcaagaattg ogaattaagt 780
ctggctctgga gaaggctatc aagcataaag acaaactggt agagtttgac agaactagta 840
ttcgaaggac ccaagtoatt gatgatgagt cagattactt tgccagtgat tctaaccaat 900
ggttgtccaa acttggagcg gaaaccttgc agaagcgaga ggaggagctg agagaacttc 960
aacacgcctc tcgactttct aagaaggcca ccattgactt tgcaggaggg aagatcctgg 1020
aagaagaaaa ttcaactagca gagtatcata gcagactaga tgagacaata caggccattg 1080
ccaatggaac cttgaaccag ccactgacca aattggatag atcttc tga gagcctctgg 1140
gagttctggg aaatcccaac atgtaccagt cccctcccca gtgggttgac cacacaggtg 1200
cagcctcaca gaagaaggct ttccgttctt caggatttgg actagagttc aactcatttc 1260
agcaccagtt gggaaatccag gatcaagaat ttccaggaagg ctttga tggg ggtctggctgc 1320
tctctgtaca tcagccctgg gcttctctgc ttgtcagagg gattaaaagg gtggaggcca 1380
gatcctggta cccccccac agaggacgac ttgggatagc agccacagct aaaaaacct 1440
cccccaaga agtctcagaa ctccaggcta catatctctc tctctgtggg aaagatgtgg 1500
aatctcctaa tgactatccg tcaggttgtc ttctgggctg ttgtgga.cta attgacctgt 1560
tgtccagaaa gcaatltaa gaggcagttc cagacatcag tcaagaatct gattctccat 1620
ttgttttcat ctgcaaaaat cctcaggaaa tggttgtgaa gtttctatt azaggaaatc 1680
caaaaatctg gaaattggat tccaagatcc atcaaggagc aaagaagggg ttaatgaagc 1740
agaaataaagc tctctgacc aggagaaaag gaactataca gcatagtggg gttttgtgta 1800
ctaaaattgg tatctactgg tcctttggaa ttgaagtagt agaaacctaa aggcttggcg 1860
tcaggcttga atatctcaga acttaactc ttaccaaat ctgtatattt ttcttaagga 1920
gtgggattcc tactttatgt aatggggtcg aaatcttga acacattatt tataaaaacc 1980
a

```

```

<210> 70
<211> 1832
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc feature
<223> Incyte ID No: 5675581CB1

```

```

<400> 70
cctagagttg ttcagaatcc tccaaaacca gtcattgacca ctgacccac agctgttaaa 60
gcaacaggcg gtctatgctt gcttgggtgct tatgtcgaca gtgatgacga tgacaatgat 120
gtttccgaaa aactagcaca atccaaagag acaaatggaa accagtcaac tgatattgat 180
agtcacttgg ccaacttctt agcggagatc gatgccataa cagctcctca gctgcagct 240
cctgtaggag cttctgctcc acctccaaact ccacctcgac cagagccaaa ggaagcagca 300
acatctacce tttcttcttc tacttcaaat ggaacagact ccacccaaac atctggttgg 360
caatagata ctcagtgttc actggcagga gtcggaaatg agatgggoga ttggcaggaa 420
gtctgggatg agaacacggg atgttattat tattggaata cacaaacaaa tgaagtgtact 480
tgggagttac cccaatctct tgccacacag gtacagggat tacagcatta ccagccagct 540
tctgtgocag gtgctgaaac tagttttgtg gtaaatacag acatatabtc taaggagaaa 600
acgatttctg ttccagtag taaaagtgga ccagtcatag ccaagcgaga agttaaaaag 660
gaagtaaatg aaggaattca ggtctctcca aatagtgagg agggagaaga aggggtggca 720
gcatcgctgc ttgctctttt attgcttgag ggaataaag aagaagaga gagatggaga 780
agaaaagtaa tttgtaaga ggagccagtt tcagaagtaa aagaaacaag tacaacagta 840
gaagaagcaa caacaatagt aaagccacag gaaattatgt tggacaatat agaagacct 900
tctcagggaa atctttgcag tgttgtccaa tctggagaaa gtgaggagga agaggaacaa 960
gataccttgg aactggagct agttttggaa aggaaaaaag cagagtgcg agccttygag 1020
gaaggagatg gtagtgtgtc agggcttagt ccacgttctg atatcagcca gccagcctct 1080
caagatggaa tgcgtaggct tatgtctaaa agaggaaaaat ggaaga tgtt tgttcagct 1140
accagtcacg aatctaccag tagggattct agtaaaactg gacgagatac tccagaaaaat 1200
ggagaaaactg caattgggtc tgaaaaattc gaaaaaatag atgagaatto agataaagag 1260
atggaaagtag aagaatctcc agagaaaaata aaagtacaga caacacaaa agtagaagaa 1320
gaacaggatt tgaatttca gattggagaa ctggcaata ccoctgacaag taaattcgag 1380
ttcttaggca ttaatatgaca atccatctcc aacttctcat tgctgtctct acagactgag 1440
actcgaattg cagactggcg ggaaggggct cttaattggaa actaccttaa acgaaaactt 1500
caggatgcag cagaacaact aaaacagtat gaaataaacg ccaactcctaa aggctggtcc 1560
tgccactggg acaggtacgc actcttctcc ccttttcacc tttcaccttt gacatctcag 1620
acatgatctg tgatcacccac catctgacga catgacagcc tctctggaga ctgagagcag 1680
ctgcagttag cgggtgctggg caggcaagc accgcaagca caaagtttgg ccagccacac 1740
attggagaaa caaaagcaat gtttaaagtg ttccatgtaa cggatttttt cccaagatat 1800
ggacaaagct ggtttttact ctccagagtg tt

```

```

<210> 71

```

<211> 1772  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 034159CB1

```

<400> 71
acagtactga tattaagcag catccaacac aggcctactc ttacgacatg tgactttact 60
gttttcoggt ttgttgaaa gagtcattaa cagttaggag ttgatggcag ttccaataac 120
aggtcattgc cgagaaaagg atagcactat aatatgcaga aatctacaaa ttctgatact 180
tcogtggaaa cactgaattc tacccgccaa ggcacaggag ctgtgcaaat gagaatcaaa 240
aatgccaaac gccaccatga caggctcagc caaagtaaat coatgatcct caccgatgtc 300
gggaagytca ctgaacctat atccagacac agaaggaatc attcacagca tatcttgaaa 360
gatgtcattc ctccattgga acaactgatg gttgaaaaag aaggttatct gcaaaaaagct 420
aaaattggcag atggaggaaa gaaactaagg aaaaactggt ctacttctct gattgttctt 480
tctagtogaa gaattgaatt ttacaaagaa tccaagcaac aggcctctgtc caatatygaa 540
actgggcaca aaccagaagg tgtgggattg tgtggagcac acattgaaat ggccaagtaa 600
aaatcgagca gaaagaatgt ctttcagatc acaacagtat caggaaatga gttccttcta 660
cagtcagata ttgacttcat catattggat tggttccacg ctatcaaaaa tgcaattgac 720
agattgcaaa aggatcaag ttgtccatca agaaacctgg aattattcaa aatccaaaga 780
tctctagca ctgaattgct aagtcactat gacagtgata taaaagaaca gaaaccagag 840
cacagaaaat ctttaattgt cagactgcac cacagtgtct cagatacaag cgacaaaaat 900
cgagttaaaa gcagattaaa gaagtttatt acccgaagac cttccctgaa aactctgcaa 960
gaaaaaggac ttattaaaga tcaaattttt ggtctctcctc tgcacaaagt gctgtaaggt 1020
gaaaatcca cagttcogtg gtttgtaaag caatgcattg aagctgttga gaaaagaggt 1080
ctagatgttg atggaatata tccagttagt ggcaatctgg caacaataca gaagttaaga 1140
tttattgtca accaagaaga gaagctgaat ttggacyaca gccagtggga ggaagtoctc 1200
gttgtcaccg gagcactgaa gatgttttcc cgggagctgc ctgagccgct cttcccttac 1260
agtttctttg agcagtttgt ggaagcgtac aaaaagcaag acaacaacac aagaattgaa 1320
gctgtaaaat ctcttgtaaa aaaactcctc ccgccaaatc tgacacccat gaaagtoctc 1380
tttgacatc taactaagat agtggcctca gcctccaaga acctcatgtc cacgcaaacg 1440
ttggggattg tatttggacc taccctcttg cgagctgaaa atgaaacagg aacatggcg 1500
atccacatgg tctaccagaa ccagatagct gagctcatgc tgagtgaata cagtaagato 1560
ttcggctcag aggaagactg acagacaaga caagctactg aatagcttca catctgtctt 1620
gatgccaatc atttttacat ttctgttaac atatttctga aatatttttt gctttccaag 1680
cgacagatgc ctcattttgt gaaaacttaa tgatgatttt gtgtttaagt tccaaaacatt 1740
tgaataaaat aattgacaat aaaaaaaaaa aa 1772

```

<210> 72  
<211> 1488  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 129023CB1

```

<400> 72
cgggacacaa gatggcggca gggggcgtgg ggagggcgag ggggagcggg caaacgggc 60
ggtcgagcag aacgtgtagc cggctccctt ccagtcctct cggggcagct gctgatgcaa 120
ggaatccctt gggctccogt ccactccact gctgaccagc ccattcgcct gtgctgagtc 180
ttcctgcagg cctttccttg cctctgtggg accctgtggg ggtccatccg gctggagaag 240
aaaagcctct catgctaacg ttgcagacc cagagggctc ttgtgtgggtg tggagatggc 300
caatgagaat cacggcagcc ccggggagga agcgtccctg ctgagtcact ccccagrtac 360
ctccaatcag agccagccct gttctcctca gccaatccgc ctggttcagg acctcccaga 420
ggagctggtg catgcaggct gggagaagtg ctggagccgg agggagaatc gtccctacta 480
cttcaaccga ttcaaccaac agtccctgtg ggagatgccc gtgctggggc agcacgatgt 540
gatttoggac cctttggggg tgaatcgcac cccactgccc caagacacaa gcttgggtga 600
aactcccccg gctgagaaca agcccagaaa gccgcagctc tcggaagagc agccaagcgg 660
caatggtgtg aagaagccca agattgaaat cccagtgaac cccacagggc agtcogtggc 720
cagctccccc agtatcccag gaaccccac gcctgaagat tggggtaact cccctgaaga 780
taaacagcag gcagctctcc tacgacccac tgaggtctac tgggacctgg acatccagac 840
caatgctgtc atcaagcacc gggggccttc agaggtgctg ccccgcctc ccgaagtggg 900
actgctccgc tctcagctca tctgaaagct tgggcagcac tatcgggagc tgtgcccagca 960
cggagagggc attgagcctc cacgggagtc tttcaaccgc tggatgctgg agcggcaaggt 1020

```

ggtagacaaa	ggatctgacc	cctctgtgcc	cagcaactgt	gaaccagctg	tgtcaccttc	1080
catgtttcgt	gaaatcatga	acgacatcc	tatcaggtta	tcccgaatca	agtccgggga	1140
gggaagcaag	cgccctgctt	ttaaatatgc	ggaggccgcc	agggcgctca	tcgagtcacg	1200
gagtgcatcc	cctgacagta	ggaaggtggt	caaatggaat	gtggaagaca	cctctagctg	1260
gcttcgcgaa	ggaccaactca	gcttccaaag	agggggcaaca	tggatcgctt	ggaacatctg	1320
cggaagcagt	gctggcccca	agtctcggcc	gcaaccaaga	ctccgtgcga	acgcctctgc	1380
agtagatcta	caaatctcct	gaggtagtaa	acgatccgga	gaagacctgc	atcctcagaa	1440
acaactotca	gagtgaggcc	ctagtgagcc	gctatgttgt	accatcgc		1488

<210> 73  
 <211> 2430  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1358940CB1

<400> 73						
ggcccagcgg	ctaggagagt	cacgtgagat	tggggcggagg	gggtggaggt	ttgtctccgc	60
tgtttcatct	ctatggctgt	cagaggtggg	cggtcttgac	cgagaggctg	ctggagctcg	120
tgtttggacg	cgatgtttcg	tctgaactca	ctttctcgtt	tggcagaact	ggctgtgggt	180
tctcgaatgg	accatggagg	atcacagccc	atccagatcc	ggcgaagact	aatgatgggt	240
gctttctctg	gagcatctgc	agtaactgca	agtactggtc	ttttgtggaa	gagggcccat	300
gcgaatcttc	caccatgtgt	agacaaccta	aaaagtgcga	tccggtgata	aggggaagaa	360
aaagatgaag	gggatgtttg	taaccatgag	aaaaagactg	cagatcttgc	ccctcaccca	420
gaagagaaaa	agaagaaaacg	tctctgaltc	agagacagaa	aagtgatgga	atatgagaat	480
aggatctcgg	cctactccac	gccagacaaa	atcttccgat	attttgccac	cttgaaagtc	540
atcagtgagc	ctggtgaagc	agaagtgttt	atgacaccag	aagattttgt	gcgatccata	600
acacccaatg	aaaaacaacc	agaacacttg	ggtctggatc	aatataaat	aaaacgcttt	660
gatggaaaag	aaatttccca	ggaacgagaa	aaatttgctg	atgaaggcag	tatatattac	720
accctgggag	aatgtgggct	catatccttt	tcagactaca	ttttctccac	aaactgtctt	780
tccactctct	agagaaaatt	tgaattgccc	ttcaagatgt	ttgattttaa	tggagatgga	840
gaagttagata	tggagaat	tgaacaggtt	cagagcatca	tccgctccca	aaccagtatg	900
ggtatggccc	acagagatcg	tccaactact	ggcaacaccc	tcaagtctgg	cttgtgttca	960
ggcctcacaa	cctacttttt	tggagctgat	ctgaagggaa	agctgacaa	caaaaacttc	1020
ctogaatttc	agcgtaaaat	gcagcatgat	gttctgaagc	ttgagtttga	acgccatgac	1080
cctgtggagc	ggagaattac	tgagagggcag	tttggtggca	tgctacttgc	ctacagtggg	1140
gtgcagtcca	agaagctgac	cgccatgcag	aggcagctca	agaagcactt	caaagaagga	1200
aagggctctg	caattcagga	ggtgggagaac	ttctttactt	tcctaaagaa	cattaatgat	1260
gtggacactg	caattgagttt	ttaccatctg	gctggagcat	ctcttgataa	agtgaccatg	1320
cagcaggtgg	ccaggacagt	ggctaaagtg	gagctctcag	accacgtgtg	tgatgtgggt	1380
tttgcactct	ttgactgtga	tggcaatggc	gaactgagca	ataaggaaat	tgtttccatc	1440
atgaagcaac	ggctgatgag	aggcctggaa	aagcccaag	acatgggttt	cactcgctc	1500
atgcaggcca	tgtggaatg	tgcacaggaa	actgcctggg	acttcgcttt	acccaaacag	1560
taacccacac	ctgcaagagg	ggacccctcc	accccagta	ccctggacc	cctcccgaga	1620
gtctcggcag	agccctttgt	gctgtctctt	ctggaagtag	tctcccttcc	tcccgggatg	1680
acctcaggac	tctgtcgggt	tccctctttt	acccttcccc	gtccccgtgt	tctgctgggc	1740
tctgattctg	cccattgagt	atccccatag	gttctcaaaa	acatgaacaa	gtctgtaaag	1800
ctcagacatt	tgtcagcctc	aacagcacca	cccattcaag	catcctgtgg	ataaagaatt	1860
cagggaaacca	tccacacacc	tgccaacctt	gggaagcacc	cagttctcaa	atcgtttttg	1920
ctatggatct	atactaacaa	gaacattcct	tgaacttccct	cctgctgggtg	ttttaaagcc	1980
acaagttaggg	asgatactcg	gcaggcagaa	agaagtctgt	gatgataaac	aatgatgagg	2040
atgacctagg	caccctacgc	tagtgtgaga	agcctgcgcc	ccaggaagga	tctgtgttag	2100
tccctgggat	ggctccaagc	cctgctctag	gaaggcagca	tgcctcagtg	gaacacagca	2160
agattccagaa	tttaaagtag	ttgcttcatg	gctctgtgca	ctcccttttc	tctctcgcag	2220
cctccctaaag	atgactccag	tgtgacctcg	tgcttagtga	gcaatagtga	ttgagctcat	2280
gttccctgca	agtgcatttt	cctctccagg	atgggctctt	aaagctgagg	cctggctcag	2340
agcctgtttg	ccctctgtct	taaaccaatg	taaatatcac	ttaaattata	accatttgca	2400
ataaacatcc	ccaaagttaa	aaaaaaaaaa				2430

<210> 74  
 <211> 1411  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 1682320CB1

```

<400> 74
agcactagtc gggcccactc ccttctactt ccaggctggg gggggggcggg tccaatagaa 60
aggcgggaagc cagtggtccca ggcgtttctc cgcgcccaac aattcctgag tagggccttg 120
cttgagttct toggaaagtc tcatccaccc ccacatcgcc tcttttagaa gtoacttaat 180
gttgggcttc attattccca catcccttcc ctactactt gcctgcactt cttggagaaa 240
agactgcaga aaggagaggt ggggctttca gtagaaacaa gcaaaccgca ggtccctgtg 300
gggggactct ccagggaagaa gggtaatttc ctgcctcctt aaattggctg ctactgtcag 360
ttatthtget ccaaccccca gagcttcact tgctccttea cttcccagtt ccgcaagaac 420
cgtgggcgac agttatggag aagcgtctgc agggagctca gctgtacaag gaggaaggga 480
accagcgcta ccgggaaggg aagtaccgag atgctgtgag taggtaccat cgagctctgc 540
ttcagctgcg gggcttggat ccgagctgac cctctcctgt acctaacttc ggacctcagg 600
gccccggcct cacgcctgaa caagaaaaca tattgcatac caccocagaca gactgtata 660
acaatctagc tgcttctctc cttcagatgg agccctgtaa ctaccgaacga gtgagagaat 720
atagtcagaa agtcttggaa cgacagcctg ataatgccaa ggccttgtat cgggcccggag 780
tggccttttt ccactctgcag gactatgacc agggcccgca ctacctctg gctgcccgtga 840
atagggcagcc taaagatgcc aacgtccggc ggtacctcca gctgacacag tcagaactca 900
cgagctacca ccagaagag aagcagctct acctgggcat gtttgggttaa caaagaagaa 960
agatgctcct ccagttgaac ttagggtggac cattaacat gcatgaagga gaaatctgag 1020
cctcagcaag agaaatgaac cctatacctc tgaccocagg ggatttttgt ttctagtctc 1080
gcacaaactt cactacttag acagctctgag tctttttctg tctatecctc tgtttatttc 1140
tataccttcc aatacatgth atgtttgcag atatttggct tgagaaatat aatcagaaaa 1200
catacatcag ttgtgggtgg aattaatcat atctctggta tagatttttc atgacagtgt 1260
tgtttagatgt acttatatac agaggcgaca gcttgcaagag gacgcaatag taaggatagg 1320
cagaaagaat tgtctctcct tattttttca gaagcccaaa ccaagtgagg aatatggcc 1380
gggcgctcta gctcatgctt gtaatccag c 1411

```

<210> 75  
<211> 653  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 1728263CB1

```

<400> 75
ggcgtgtgtag ctgggtgggt tgctggggct cggttgttgt agtcgggatg ttcttctccg 60
aggccagagc caggctcgcg aogtgggaag ccagtcctc ggaacacagg aagtgggtgg 120
aagtatitaa agcatgtgat gaagatcaca aaggatatct cagcagagag gaacttataa 180
ctgctgttgt aatgctgttt gggtagaagc cctccaagat agaagtggat tctgtgatgt 240
cttcaataaa tccaaatact tctggatatat tactcgaggg gtttttaaat attgtcagga 300
aaaagaagga agctcaacga tatcgggaac aagtaagaca catcttcaca gcctttgaca 360
cctactatcg tggattttta actttggaag atttcaaaaa agcatttagy caggtggtctc 420
ccaaatacc ggaaaggact gttcttgagg tattcagggg agtagatoga gattcagatg 480
gtcacgtcag ctttagagac tttgaatatg cctgaacta tggacagaag gaagcctaac 540
tattgtgaac tactttgggt aactctgggg agatcaatag attgtaatgt cagcagactc 600
tacttacta atgatgtcat gctacagact tgtgattaaa catttaaaaa ttt 653

```

<210> 76  
<211> 1448  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 1867626CB1

```

<400> 76
aaccgggatt ctgcatttcc octaactctg agactcattt tgtggaatag agttgatcgc 60
tgtctctccc gcaaagcatt ttaactcgaa taagcaaatg ccgcctctgt ttgaacgttt 120
tggtatttac aagagagaaa tcatthtacc taagagaact aattgaaatg gcagcatcct 180
tgaataacct ccggacaagg atctgggggt ggggggtggaa aagcaactgc gaaatagcag 240
acggagaaat tcctttggaa gttattccgt agcataagag ctgaaacttc agagcaagtt 300
ttcattgggc aaaatggggg aacaacctat cttcagcact cgagctcatg tcttccaaat 360

```

```

tgacccaaac acaaaagaaga actgggtacc caccagcaag catgcagtta ctgtgtctta 420
ttcttatgac agcacaagaa atgtgtatag gataalcagt ttagatggct caaaggcaat 480
aataaatagt accatcacc caaacatgac atttactaaa acatctcaga ggtttgcca 540
gtgggctgat agccgggcaa acaccgttta tggattggga ttctcctctg agcatcatct 600
ttcgaaattt gcagaaaagt ttccaggaatt taaagaagct gctcgactag caaagggaaa 660
atcacaaagag aagatggaac ttaccagtac accttcacag gaatccgcag gcggggatct 720
tcagtctcct ttaacaccgg aaagtatcaa cgggacagat gacgaaagaa cacctgatgt 780
gacacagaac tcagagccaa gggctgaacc aactcagaat gcattgccat ttccacatag 840
ttcagcaatc agcaaacatt gggaggtgaa actggctacc ctcaaaggaa ataatgocaa 900
actcaactgca gccctgctgg agtccactgc caatgtgaaa caatggaaac agcaacttgc 960
tgcctatcaa gaggaagcag aacgtctgca caagcgggtg actgaacttg aatgtgttag 1020
tagccaagca aatgcagtac atactcataa gacagaatta atcagacaa tacaagaact 1080
ggaagagaca ctgaaactga aggaagagga aatagaagg ttaaaacaag aaattgataa 1140
tgccagagaa ctacaagaac agagggattc ttgactcag aaactacagg aagtagaaat 1200
tcggaacaaa gcacctggagg gacaaactgtc tgacttagag caacgtctgg agaaaaagta 1260
gaatgaacaa gaagcttttc gcaataacct gaagacactc ttagaaatc tggatggaaa 1320
gatatttgaa ctaacagaat tacgagataa cttggccaag ctactagaat gcagctaagg 1380
aaagtgaat ttcagtgcca attaattaaa agatacactg tctctcttca taggaaatgtt 1440
tagctctg                                     1448

```

```

<210> 77
<211> 1538
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1990126CB1

```

```

<400> 77
ggcctccagc cccgcgcggg cacctcggcc tgcgcgcgc taggtcggcc ggctccgcc 60
ggctgccgcc taggatgaat atcatggact tcaacgtgaa gaagctggcg gccgacgag 120
gcaecttctc cagtccggcc gtgcagttca cagaagaaaa gcttggccag gctgagaaga 180
cagaattgga tgcctactta gagaacctcc ttagcaaaagc tgaatgtacc aaaaatgga 240
cagaaaaaat aatgaaacaa actgaagtgt tattgcagcc aaatccaat gccaggtag 300
aagaatthgt ttatgagaaa ctggatagaa aagctccaaq tegtataaac aaccagAAC 360
ttttgggaca atatatgatt gatgcaggga ctgagtttgg ccaggaaca gottatggtA 420
atgcctttat taaatgtgga gaaacccaaa aaagaattgg aacagcagac agagaactga 480
ttcaaacgtc agccttaaat ttcttactc ctttaagaaa ctttatagaa ggagattaca 540
aaacaattgc taanagaagg aaactattgc aaataagag actggatttg gatgctgcaa 600
aaacggagac aaaaaaggca aaagtgcag aaactagaaa ttcacttgaa caggaattaa 660
gaataactca aagtgaatth gatcgtcaag cagagattac cagactctcg cttagaggaa 720
tcagcaglac acatgcccat cacctctgct gtctgaatga ctttgtagaa gccagatga 780
cttactatgc acagtgttac cagtatatgt tggacctcca gaaacaactg ggaagttttc 840
catccaatta tcttagtaac aacaatcaga cttctgtgac acctgtacca tcagttttac 900
caaatgcgat tggttcttct gccatggctt caacaagtgg cctagtaate acctctcctt 960
ccaacctcag tgaccttaag gagtgtagtG gcagcagaaa gcccagggtt ctctatgatt 1020
atgatgcagc aaacagttac gaattatcac ttctggcaga tgagggtgac actgtgttca 1080
gtgttgttgg aatggattca gactggctaa tgggggaaag gggaaaccag aagggcaagg 1140
tgccaattac ctacttagaa ctgctcaatt aagtaggtgg actatggaaa ggttgccat 1200
catgactttg ttttatata caattaactc taataaagc aggttaagta tcttccatgt 1260
taatgtgtta agagactgaa aataccagcc atcagaaact ggoccttctg ccaataaagt 1320
tgcactggtaa atatttcatt acagaattta tghtagagct tcatgocaa gaatgttttc 1380
ttacaaaatt ctctttttat tgaggtttca ctaataagca gottctactt ttgagcctca 1440
acttaagca gaactgtttt ctactggatt tttcatbaac agcaagcttt ttcttttatg 1500
taaaataaat ctattgtgaa ttgaaaaaaa aaaaaaaa 1538

```

```

<210> 78
<211> 998
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2104180CB1

```

```
<400> 78
```

```

ggggcggtgc cggggcgggg gcgcgcgggc tgtcagctga ctgtggcggc ggcggcctcg 60
aggtgacaac tgtctccgtc gcaggtcccg gggggggcgc aggaggctgc ccggcgctc 120
actgtccggg cggcgagcca cgggggcccgc cgcagcacca tggcgaccac cgtcagcact 180
cagccggggc cgggtgtacat cgggtgagctc ccgcaggact tccctccgcat caccgccaca 240
cagcagcagc ggcaggtcca gctggacgcc caggcggccc agcagctgca gtaccggaggc 300
gcagtgggca ccgtgggccc actggaacatc acggtggtac aggcaaaagt ggccaagaat 360
tacggcatga ccggcatgga cccctactgc ccgactggcc tgggctaccg ggtgtaccgag 420
acggccaagg cacacaatgg gcgcaagaat ccccgctgga ataaggctcat ccactgcacg 480
gtgccccagc gcgtggactc tttctatctc gagatcttcg atgagagagc cttctccatg 540
gacgaccgca ttgcccggac ccacatcacc atcccggagt ccttgaggca gggcaagggtg 600
gaggacaagt ggtacagcct gagcgggagg cagggggagc acaaggaggg catgacaac 660
ctcgtcatgt cctaccgctt gcttccagct gccatggtga tggcaccoca gcccgtggtc 720
ctgatgcaaa cagtgtacca gcaggcgctt ggctatgtgc ccatcacagg gatgcccgct 780
gtctgtagcc ccggcatggt gcccgctggc ctgccccggg ccgcccgtgaa cggcccagccc 840
cgctgtagcg aggaggacct gaaagccatc caggacatgt tccccacat ggaccaggag 900
gtgatccgct ccgtgtgga agcccagcga gggaaacaagg atgcccgcac caactccctg 960
ctgcagatgg gggaggagcc atagagcctc tgcctoga 998

```

<210> 79  
 <211> 1086  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2122241CB1

```

<400> 79
gacttgcctg ggaaggcat acgttaatgt atgtgtgagg ttaaccocagg aggttgaatt 60
ccaaaatttc cccctccctt ttcttctctt tactcaggtt ctgtttcaag ctgaltccag 120
ccatttggga ttgcccacca ctgacaactt agtagggctt tcattataag caggcttgag 180
atatctgacc ttctctctga cctaaacacc tggggctgga aacatggcgg gagagattta 240
cagattatac ctggggcaac gaaccagaac gacattagag gaaaaagag gctctgtgtt 300
tttattggct tctgcacgct tctctcccca gcttccggca ctctccctct cgcaccctct 360
cacctgacag aagggaactat tcttagttta tgagggtggtt aaggatctcg gttgggtggg 420
ctggagcggg gtcgggttag gtctgagaga aggcctcgca caaaacactg tacaaaaccg 480
aaaggaaagt tgagagacga accgccttcc tccctgaagc ttctagaact ggagcagaaa 540
gaaggtgtgg ccagggcaca gccccccttc ctcccgggga ggaagctgtg tcagttgccg 600
gaagtcggcg tgagggtggg ctatgtcggc ggcgtggtga aatagatatg gcgaccgagg 660
gggatgtgga gctggagtgt gagactgaga ccagtgagcc agagcggcct ccggagaaagc 720
cacggaaaca tgacagcggg cggcggaact tggagcgggt caccgaactat gcagaggaga 780
aggagatcca gagttccaat ctggagacgg ccattgtctgt gattggagac agaaggctcc 840
gggagcagaa agccaacag gagcgggaga aagaactggc aaaagtact atcaagagg 900
aagatctgga gctaataatg actgagatgg agatatctcg agcagcagca gaaccagtt 960
tgccggaaaca catgggcaac gtggttagagg cgottattgc cctaaccaac tgatgcgtgc 1020
tttctcaaat atacctactg gattaattta tggcaataaa attttttttt gtcttttaaa 1080
aaaaaa 1086

```

<210> 80  
 <211> 2323  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2580428CB1

```

<400> 80
tacyccaccg cgtccgagcc caaggcaaga gcgctacgcy ccttgcocga agtgcaacty 60
tcagtgagcc tggcaggagg gccaatagcc tgccaatact ccttggactc ccggccaggt 120
ccctgctgtc agtgcgcctg cgcgcgggtc cggcgccgag gttcttactc gctgtgcccg 180
acggccagggt tagccatgca gcgagccgat tccgagcagc cctccaagcg tcccgttgc 240
gatgacagcc cgagaacccc ctcaaacacc ccttccgcag aggcagacty gtcccgggc 300
ctggaaactcc atcccacta caagacatgg ggtccggagc aggtgtgctc cttcctcagg 360
cgcggtggct ttgaagagcc ggtgctgctg aagaacatcc gagaaaatga aatcacaggc 420
gcattactgc cttgtcttga tgagtctcgt tttgaaaatc ttggagtgaag ttccttgggg 480
gagagggaaga agctgcttag ttatatccag cgattggttc aaatccagct tgatacaatg 540

```

aaggtaatta	atgatcctat	ccatggccac	attgagctcc	accctctcct	cgtccegaatc	600
attgatacac	ctcaatttca	acgtcttoga	tacatcaaac	agctgggagg	tggttactat	660
gtttttccag	gagcttcaca	caatcgattt	gagcatagtc	tgggggtggg	gtatctagca	720
ggatgtctag	ttcacgcact	gggtgaaaaa	caaccagagc	tgcagataag	tgaaccagat	780
gttctctgtg	ttcagaltgc	tggactttgt	catgabcctg	gtcatggggc	atttttctac	840
atgtttgatg	gaccgattat	tccacttctg	cgccccgagg	tgaaatggac	gcatgaacaa	900
ggctcagtta	tgatgtttga	gcacotttatt	aattctaatg	gaattaagcc	tgtcatggaa	960
caatatggtc	tcatccctga	agaagatatt	tgctttataa	aggaacaaat	tgttaggaca	1020
cttgaatcac	ctgtcgaaga	ttoattgtgg	ccatataaag	ggcgtcctga	aaacaaaagc	1080
ttccttttat	agatagtatc	taataaaaga	aatggcattg	atgtggacaa	atgggattat	1140
tttgccaggg	actgccatca	tcttggaatc	caaaaataat	ttgattacaa	ggcctttatt	1200
aagtttgccc	gtgtctgtga	agtagacaat	gagttgcgta	tttgtgctag	agataaggaa	1260
gttggaaatc	tgtatgacat	gttccacact	cgcaactcct	tacaccgtag	agcttatcaa	1320
caacaagttg	gcaacattat	tgatacaatg	attacagatg	ctttcctcaa	agcagatgac	1380
tacatagaga	ttacaggtgc	tgyaggaaaa	aagtatcgca	tttctacagc	aattgacgac	1440
atggyaagct	atactaagct	gacagataac	atttttctgg	agattttata	ctctactgat	1500
ccaaaattga	aagcgcacg	agagatttta	aaacaaatg	aataccgtaa	tctattcaag	1560
tatgtgggtg	agacgcagcc	aacaggacaa	ataaaagatta	aaagggagga	ctatgaaatc	1620
cttccaaaag	aggttgcag	tgcataaacc	aaagtattgc	tagaccgtgaa	actgaaagct	1680
gaagatttta	tagtggatgt	tatcaaatg	gattatggaa	tgcagaacaa	gaatccaat	1740
gatcatgtta	gcttctattg	taagactgcc	cccaacagag	caatcaggat	tactaaaaac	1800
caggtttccac	aactttctgcc	agagaaattt	gcagagcagc	tgattcagat	atattgtaag	1860
aaggtggaca	gaaagatttt	gtatgcccga	agacaataat	ttgttcagtg	gtgtgcagac	1920
agaaatttca	caaagccgca	ggatggcgat	gttatagccc	cactcataac	acctcaaaaa	1980
aaggyaatgga	acgacagtac	tccagtcocaa	aatccaaacte	gctcccgaga	agcatocaaa	2040
agcagagctc	agcttttttaa	agatgaccca	abgtgaatgt	ctgtagtcag	ttgttttcaa	2100
actccctctc	ctgcacaatt	catttagagg	cttcaatcat	agaattctgc	aaattaatga	2160
caactcatgc	tttaattttg	tattttgaaat	gtacacgcac	gctgaaagcta	agtaactttt	2220
aatcaaaagaa	ataagatggt	attagycaaa	tcttactata	ctatgaaaag	cattaccttg	2280
cctattttta	atattattaa	agcctttctc	cttcaaaaaa	aaa		2323

<210> 81  
 <211> 669  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 3397189CB1

<400> 81	cccacggctc	ogaacgccat	ggctcccaag	aagctgtcct	gccttcgttc	cctgctgctg	60
ccgctcagcc	tgacgctact	gctgccccag	gcagacactc	ggctcgtcgt	agtggtatgg	agtggtatgg	120
ggctcatgacc	ggttttctcct	agacggggcc	ccgttcogct	atgtgtctgg	cagcctgccc	cagcctgccc	180
tacttttcggg	taccgctgggt	gctttggggc	gaccggcttt	tgaagatgct	atggagcggc	atggagcggc	240
ctcaacgccca	tacagtttta	tgtgcctctg	aactaccacg	agccacagcc	tgggtctctat	tgggtctctat	300
aacttttaaty	gcagccggga	cctcattgccc	tttctgaaatg	agggcagctc	agcgaacctg	agcgaacctg	360
ttggtcatac	tgagaccagg	acctttacatc	tgtgcagagt	gggagatggg	gggtctccca	gggtctccca	420
tcctgggtgc	ttcgaaaacc	tgaatttcat	ctaagaacct	cagatccagg	tgagttgaga	tgagttgaga	480
caaaggattt	aacacagaag	caagtaagta	aaatgggcta	tttgggtgccc	aaaagcagaa	aaaagcagaa	540
gagaccattc	ccaaattgga	ggctcatcatt	catttaccaa	gtgtttcctt	catgcccagc	catgcccagc	600
aggatgctag	aaactggggg	accagacaga	cccccatcct	tgtccagcag	gcttatgata	gcttatgata	660
tggtcaatc							669

<210> 82  
 <211> 1606  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 4881249CB1

<400> 82	gcggcgggaga	cgcccgccgc	ccggcgcggga	gcctagggag	gcagttcagc	gcggcctcgg	60
gcctcgtcga	gaaggatgct	gtccccgaaag	aaaaccacaaa	acgaagtgtc	caagccggcc	caagccggcc	120
gaggtgcagg	ggaagtaoct	gaagaaggag	acgtcgcctc	tgcttcggaa	tcttatgctt	tcttatgctt	180

tcattcatcc	ggcatggtec	aacaattcca	agacgaactg	atatctgtct	tcagattca	240
agccctaag	ctttttcaac	ttctggagat	gtagtttcaa	gaaaccagag	tttccttaga	300
actccaattc	aaagaacacc	tcatgaaata	atgagaagag	aaagcaacag	attatctgca	360
ctttcttatac	ttgccagaag	totagcagat	gtccctagag	agtatgtgttc	ttctcagtca	420
tttgaacgg	aagttagitt	tgctgttgaa	aatggagact	ctggttcccg	atattattat	480
tcagacaatt	tttttgatgg	tcagagaaag	cgcccaactg	gagatcgtgc	acatgaagac	540
facagatatt	atgaatacaa	ccatgatctc	ttccaaagaa	tgccacagaa	tcaggggagg	600
oatgcttcag	gtattgggag	agttgctgct	acatctttag	gaaatttgac	taaccatggt	660
tctgaagatt	tacccttcc	tcctggctgg	tctgtggaact	ggacaaagag	agggagaaaa	720
tattataatag	atcataaac	aaatacaact	cactggagcc	atcctcttga	gggagaagga	780
cttctctctg	gatgggaacg	agttgagtea	tcogaatttg	gaaactatta	tgtagatcac	840
acaaataaga	agggccaata	caggcatccc	tgtgctccta	gtgtacctcg	gtatgatcaa	900
ccacctctcg	tcacatacca	gccacagcaa	actgaaagaa	atcagtcctc	tctggtaacct	960
gcaaatccat	atcatactgc	agaaattcct	gactggcttc	aggtttaacgc	acgagccctc	1020
gtgaaatag	accacattct	gaagtgggaa	ctttccagc	tggtgacct	ggatacacac	1080
cagggaatgc	taaagtgtct	cttcatgaaa	gaattggagc	agattgttaa	aatgtatgaa	1140
gcatacagac	aagcctctct	tcagagttg	gaaaaccgaa	agcagagaca	gcagtggtat	1200
gccccaaac	atggaaaaaa	tttttgact	gattttttaa	aaatttaagt	tttgtaagag	1260
ctttaaaaa	ttttcacaga	taaaaaatg	caaacagta	ctctggttaa	taaattctgc	1320
ttctttgtg	gaaattataa	aattctaact	ttacatgat	ttgttatta	gaaatttct	1380
tttattgaat	gagaaaaatt	agtctatcat	tttaagagcc	aatatgcaa	acactttcaa	1440
atactgtata	ttaggaaact	gttttggtat	tcttgatgga	aaaaaaagca	ggggaatgt	1500
cattatgaa	agalgttaa	taggaaatta	ttactgtta	acttctaca	gcagtagtac	1560
cttctttaa	aaaaaaaaa	atctgcggt	tttttttaa	aaaaaa		1606

<210> 83  
 <211> 1980  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 431871CB1

<400> 83						
ggctgagcgt	gtttacatcc	gcccgggtg	cggtctgcgc	gcccagagtc	gttcggctcg	60
ggtaccatcc	tcgcgcgcac	ggacaccagc	gacctgttcc	ccagctgcag	gaagggggat	120
gtgggocgag	tgccgtacct	gctggagcag	cgagaogtgg	aggtgaaatgt	gcccggacaag	180
tgggacagca	cccccttgta	ctatgectgc	ttgtgtgggc	acggaggact	ggtactctac	240
cttctgtgcca	atggagcccg	ctgcgaggcc	aacaccttcg	atgggtgagcg	ctgcctctat	300
ggggcaactga	gtgaacccat	ccgcccggct	ctacgcgatt	acaagcaggt	caoggtctcc	360
tgccaggagcc	gggattacta	tgacgacttc	ttgcagcggc	ttctagagca	gggcacccac	420
agtgacgtgg	tcctttgtagt	acacgggaag	ccattccggg	tgcatcgtcg	cgctcctgggt	480
gcacgttagtg	octactttgc	caacatgctg	gacaccaaata	ggaagggcaa	gagtgtcgtg	540
gttctcagcc	accactgat	caaccccgctg	gcctttgggg	ccctgctgca	gtacctgtac	600
acaggccgcc	tggacattgg	cytagagcat	gtgagtgact	gtgagccct	ggccaagcaa	660
tgccagctgt	gggacctgct	cagcgacctg	gaggccaagt	gggagaaggt	gtctgagttt	720
gtggcgtota	agccaggcac	gtgtgtgaag	gtgctgacca	tcgagccccc	acctgcagac	780
ccccgcctcc	gggaggacat	ggcctgtctg	gcogattgtg	ccctgcccc	cgagctccga	840
ggtgatcttt	gggagctgcc	cttcccttgt	octgacggct	tcacacagctg	ccctgacatc	900
tgtctccgag	tggtctggctg	cagcttctct	tgccacaagg	ctttttctctg	tggccgcagt	960
gactacttcc	gagccctgct	ggatgaccac	ttccgagaga	gcccagggagcc	agcagctca	1020
ggggggcccc	cagccctcac	octgcatggc	atctcacccg	acgtcttcac	tcacgtgctc	1080
tactacatgt	acagcgacca	cactgagctg	tccccgagg	cagcctatga	tggtctgagc	1140
gtccgccaga	tgtaactgct	gccaggcctg	aagaggctgt	gcccgcgcag	ccctggctcag	1200
atgctagacg	aggacactgt	gggtgggtgtg	tggecgcgtg	ccaagctctt	ccgctggcgg	1260
cggtctgagg	accagtgca	tgagtacatg	gccaaggtca	ttgagaagct	ggtggagcgg	1320
gaggacttcc	tggaggcgggt	gaaggaggag	gcagcggctg	tggcagcccc	gcaggagacg	1380
gactctatcc	cgctgggtgga	cgacatccgc	ttccacgtgg	ccagcaagggt	gcagacctac	1440
agcgcacatg	aggaggcgc	gcagcgtctg	cgggcactcg	aggacctgct	cggttccatc	1500
ggtctggact	gttgagcccc	tggtctgggca	gccccagggg	ccaggagctc	tcttggagac	1560
aagcatgtgt	atgcgtttgt	gtgcagctct	tcttctgct	ccctgcacat	tgaggccttc	1620
atgggggggtg	cgaggggctc	agtgggctt	ctcttccctc	catgagcctg	gagaccocag	1680
gggaggatcc	atttgggatg	agccccctcc	ccccaatgca	caagccagcc	cccaagacc	1740
tgggggtgga	caccactcag	ggaaacctgg	ggtgggggtg	ggctttggte	ttagcacttt	1800
octtctccag	atcccccta	cccaccccag	tcccacatcc	agtcctctgg	cccttgccta	1860
gocctgaatt	gcttctctaa	gctggtgttc	ccatgcacag	ggccatccag	gaagggctgg	1920

gggagtgtgt gtggcaataa agcttgaagg caccgtggga gcatgaaaaa aaaaaaaaaa 1980

<210> 84  
<211> 1449  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 526155CB1

<400> 84  
gcccgcata gagtttagtg gccagagoga ctotcaggg aggtggcagg aaaggcttgg 60  
aacagctgcc ggaggtgacg gagcggcggc cccgcccggg gcgctggagg tcgaagcttc 120  
caggtagcgg cccgcagagc ctgaccagg ctctggacat cctgagcca agtccccac 180  
actcagtgca gtgatgagtg cggaaagtga ggtgacaggg cagaaccagg agcaattct 240  
gctcctagcc aagtccggca agggggcagc gctggccaca ctcatccatc aggtgctgga 300  
ggcccctggg tctacgtgt ttggagaact gctggacatg cccaatgta gagagctggc 360  
tgagagtgac ttgacctata ccttcgggt gctcacagtg tttgcttatg ggacatacgc 420  
tgactactta gctgaagccc ggaatcttc tccactaaca gaggtcaga agaataaget 480  
tcgacacetc tcagttgtca ccctggctgc taaagtaaag tgtatccat atgcagtgtt 540  
gctggaggct cttgcccctg gtaatgtgag gcagctggaa gaccttgtga ttgaggctgt 600  
gatgctgac gtgcttcgtg gctcccctgga ccagcgaac cagcggctcg aggttgacta 660  
cagcatcggg cgggacatcc agcggcagga cctcagtgcc attgcccga ccctgcagga 720  
atgggtgtgt ggctgtgagg tcgtgtctgtc aggcaltgag gaggcagtg gcccgtccaa 780  
ccaacaacag gacgacgagc tgggctgaa gcagcagatt gagagtgagg ttgccaaact 840  
taaaaaaac attaaagtta cgcagcagc agcagccgca gccacatctc aggacctga 900  
gcaaacctg actgagctga gggaaaccagc tcctggcacc aaccagcgc agcccagcaa 960  
gaaagcctca aagggcaagg ggtccgagg gagcgcacag atttggtcca agtcgaattg 1020  
aaagaactgt cgtttcctcc ctggggatgt ggggtcccag ctgcctgct gctcttagg 1080  
agtccctcaga gaggcctctg tggcccctggc cagctgataa tcttaggttc atgaccttc 1140  
acctccctca acccacaaca tagatcacac ctctctagc gaggagtcaa atgtaggta 1200  
tgtttttgtt ggtactttct gttttttgtg acttcatgtg ttccattgt ccccgtgcc 1260  
atgctctctc ccttgtttcc ttaagagctc agcatctgtc cctgttcatt acatgtcatt 1320  
gagtaggctg gttagcctga tgggggtgc tctgtctgga gcataaccca caggcgtttt 1380  
ttctgcacc ccatccctgc atgcctgat cccagttctc attaccctac cctgacctc 1440  
ttgaggagc 1449

<210> 85  
<211> 1231  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 676234CB1

<400> 85  
cctcctgctg gacacagaga cacccacca gcacaccaga cacaccctct gagtcaacta 60  
ggccgcctgg ggtgagaag acctaacga ggggcccagat ggcttcgacc ggcttagaac 120  
tgctgggcat gaccctggct gtgctgggct ggtggggac cctgggtgtc tggccctgc 180  
ccctgtggaa ggtgaccgcc ttcateggca acagcatcgt ggtggccag gtggtgtggg 240  
agggcctgtg gatgtcctgc gtggtgcaga gcacgggcca gatgcagtgc aaggtgtacg 300  
actcaactgt ggtctctgcc caggacctgc aggcgcacg tgcccctctgt gtcattgccc 360  
tctctgctgg cctgcttggc ctctgtgtgg ccatacagg tgcccagtg accacctgtg 420  
lggaggacga aggtgccaag gccgtatcg tgrtcaccgc gggggctatc ctctcctcg 480  
ccggcactct ggtgctcacc cctgtgtgct ggacggcga cgcctatc caggacttct 540  
acaaccccct ggtggctgag gccctcaagc gggagctggg ggctcctc taacctggct 600  
gggcggcgge tgcactgett atgctgggag gggggctcct ctgctgcag tgccccccgc 660  
cccaggctga gggccccgc ggacctggc tgggctactc catcccctcc cgctcgggtg 720  
catctggact ggacaagagg gactacgtct gagggcagg tttcccctgg gagcccactg 780  
ctcccactg cccgcctctc tgcacctgg cctgatgacc agatgcctg ctccatcaca 840  
acctccttcc ccaggaaaa ccactttcca aaagcccag ctacacctgg ctgcaggct 900  
gggtcagctg gctgctgga gctctctca gtgggtccc ctttgaagt ctccccaaag 960  
ttgggcagcc tagaggtgtt gggaaacctg gctgcctccc acctcccag taattgttct 1020  
cttccgttgc ccaggacct ggtggcctc cctctctctc tgagccctcc cctgcctcag 1080  
gaacctctgc ctacccaaa cagcagcagc tggttggctc caaaaccagg gaggcagcca 1140

```

tgccctccca accctggagt tgtcagggag ggccctgccca tcacctccct ctcccccaaca 1200
tccccaccct cgagttggaa ataaagagca t 1231

```

```

<210> 86
<211> 858
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 720145CB1

```

```

<400> 86
gggcccgggc gaccccgggt ggaggcagag ttgggggttgt ttgggctcct atctttgect 60
ctggagctca cggtcggcgc ttgtcataac ccagcactag gactgagcgg cgggacgttc 120
gtctttctag aaaggcctag gcgaggccta ggacgagggc ggcgggagac cgggggagaa 180
gccaccctgt gaggagccag ctgcccggac gcaaatgcag cccctgaggat ttggctactg 240
catataacaa cagggggcaa atcaagtact tcaggggtga tttttatgaa gccatggatg 300
actacacatc tgccatagaa gtccaaccca attttgaagt tccatattac aacagaggggt 360
tgatactgta taggctggga tattttgatg atgctttgga agatttcaag aaggtcttag 420
acttaaatcc tggatttcaa gatgctactt tgagcttaaa acagactatt ctagacaaag 480
aagaaaaaca aagaagaat gttgcaaaaa attattgata tttttaactt aatggaaagta 540
ttgattcatg atccttaact ctgcactag ttatcagtaa tttagatatt gagctatttt 600
gatttatatt taagaaatta atacatttagc actgaaagtt aaatagtgtg ttaaggtag 660
tbaatttcag gttgaatggg ttttttttaa tgaagtgtaa ataataccaa tgtataagtg 720
tatattatta tattaaatat talagtaaaa aggaatgtgt ygtattttct tcagcaaaac 780
tatttttgtg atttttttat tctcaacttt ttatttaaaa aatgttacat ctgcagaaaa 840
gttgaaagta taataaac 858

```

```

<210> 87
<211> 1748
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1001951CB1

```

```

<220>
<221> unsure
<222> 65
<223> a, t, c, g, or other

```

```

<400> 87
ggcatgcccc gtgcttcgat gtctaagcaa cctgctaact gaggcagcag tggagactgt 60
ggggnggggc aaatgcagct cagagatgag cgttgttgtg gcagccttat ttatccttct 120
gcagttcttt ttccagaaac agcccagctc gctccctgag gccctttggc tctcaacaa 180
cctcactgca aacagtctca gttttgttac ctcttggctc tccctggatc tgattgagcc 240
totcttacag ctgttgccag tatctaactg ggtgagcgtta atggtgtctca cagttctgtg 300
caatgttgca gaaaagggtc ctgcttactg ccagcggctg tggccagggc cctgtcttc 360
cgcttctgtg cacacaactag ccttttctga cactgaagta gtaggcccaga gtttggaaact 420
gctgcaccat caagcaggtt gcagcagttc ctgcccgaag ccagcggggg gacagagtaa 480
aaggagagag agggggctct ggtcagcctt cgtcagggct tgcagcacc tgaaacacag 540
caaaccttca tccggagctg tgtctgtata cactgggtaa cctgatacgt ggagagttag 600
gctgtgagaa ggcagctcct gccacagggc atgtgtccag ccttggctgc ctgcatccag 660
tcccccatg tggctgtgct ggaagctctc ggatatgcct tgtcccagct tctacaggct 720
gaggaagctc cagagaagat cattccctcc atcttggcct cactctccc tcagcaatg 780
ctacaaatgt tgcaacctgg cccaaagctc aaccctgggg tgcgtgtgga gtttgcctgg 840
tgcttctcatt acatcatctg cagccaggtc agcaatctc tgcctattgg ccatggggct 900
ctgtctactc tggggttgct gctgttggac ttggctgggg ctgtccagaa aaccgagcat 960
gcaggactgg agctgtctggc atgcccctgt ctctgatgtc taagcaacct gctaactcag 1020
gcagcagtg agactgtggg agggcaaatg cagctcagag atgagcgtgt tgtggcagcc 1080
ttatttatcc ttctgcagtt ctttttccag aaacagccca gtctgtctcc tgagggcctt 1140
tggctctca acaacctcac tgcaaacagt cctagttctt gtaacctctt gctctcctg 1200
gatctgattg agcctctctt acagctgttg ccagtatcta acgtggtgag cgtaatggtg 1260
ctcacagttc tgtgcaatgt tgcaaaaaag ggtcctgctt actgccagcg gctgtggcca 1320
gggcccctgc tccccgctt gctgcacaca ctagectttt ctgacactga agtagtaggc 1380

```

cagagtttgg	agctgctgca	tctgctgttc	ctgtatcagc	cagaggctgt	tcaggtcttc	1440
ctgcagcagt	cagggtcga	agcctggaaa	aggcatcagg	aagaggccca	gctccaggat	1500
cggtgtgatg	ctctccagca	gacagctctt	caaggggatg	cttgtttctc	aatgtcactc	1560
attccccctot	ctcttaacat	caagcttggt	ttgtccagta	gagcctttgg	agatttagga	1620
caataatgag	gtctcatggt	ctctgctccc	acacctaaagc	caagaccttt	gggtcccagc	1680
tctctcccct	tccactcagc	actatccagg	caaggagcag	caaaaaagga	ctcagtggtg	1740
tctactta						1748

<210> 88  
 <211> 4240  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1243349CB1

<400> 88						
agcttttgcca	cagaaagcag	tgagcaagaa	tgatagctgt	ctcttttbaa	tgccgtgtgc	60
aaattcttgag	ggcacttact	aaagatgaga	gtccctacac	taaatccgcc	agccagacaa	120
agccgcctga	tgagagcgtt	gctgtgagga	gacagagcat	cccagaggaa	ttcaaggcct	180
ccacagtcgt	cgagctgatg	aagaaggaag	gcactaccct	gggtctgacg	gtatcgggag	240
gaattgataa	ggatggcaag	ccaagagtat	ctaattctggc	gcaaggagga	attgctgcta	300
gaagtgaacca	gctggatgtg	ggtgactaca	tcaaaagcagt	gaatggaatc	aacctggcca	360
aattccgcga	tgacgagatc	atcagcttgc	tgaagaatgt	gggagaaaag	gtggttcttg	420
aagttagagta	cgagcttcca	cgggtctctg	tgcaaggatc	aagtgttatt	ttccgaacag	480
tgagggtcac	attacataaa	gaaggcaata	cctttgtrtt	tgtaattcga	gggggagcac	540
atgatgatag	aaataaatct	cgtccagtgt	tgataacatg	tgttctctct	ggaggccctg	600
ctgacagaga	ggccacgalc	aaaccgggtg	acaggttgc	cagtggtgat	ggaattcggc	660
ttcttggaac	tacgcctgct	gaagccatga	gtattcttaa	acaatgtgga	caagaagcag	720
cactgctgat	agaatatgat	gtctcagtaa	tgactctgt	ggcaacagca	tccgggccac	780
tactagtcca	agttgcaaaa	actcctgggt	ccagccttgg	ggttgcccta	actacctcga	840
tgtgtctgtaa	caacaagtc	attgtcatag	acaaaaatcaa	atctgcaagt	attgcagaca	900
gatgtggcgc	atgtcatgtg	ggagatcaca	tctctcccat	cgatggaaac	agcatggagt	960
actgtacact	tgcaagaagca	accagttcc	tgcccaacac	cactgaccag	gtcaagcttg	1020
agatccttcc	coatcatcag	accggcttgg	ccctaaaggg	gcccagccat	gtgaaaattc	1080
agagggagcga	caggcaactt	acctgggatt	ccctgggccag	caaccaacagc	agccttcaca	1140
ccaaccatca	ctataacacg	taaccacctg	accattgcag	agtaccagcc	ctgacattcc	1200
cgaaagcacc	tctctcaaac	agccctccag	ctttgggtgtc	ttcctccttc	tctctcactc	1260
coatgagtgc	atacagcctg	agttccctga	acatggggac	tctacctoga	agcctctact	1320
ccaccagacc	acgttggacc	atgatgagga	ggagactgaa	aaagaanaag	ttcaaaagct	1380
cattgtctct	agcctccagc	acagtaggat	tggtctggca	ggttgttca	acagaaacca	1440
cagaggttgt	tctgacggca	gatcctgtca	caggatttgg	gatcccaact	cagggcagtg	1500
tgttttgccac	agaaaactctc	ttctctccac	ctctgatttc	ctatatcgaa	gctgacagac	1560
cagcagagag	atgtgggggtg	ctacagattg	gagacagagt	gatggccatc	aatggaaatc	1620
caacagaaga	cagcaccttc	gaagaagcca	gtcagctcct	ccgagactct	tcaatcacga	1680
gcaaggtcac	actggaatc	gagtttgatg	ttgcagagtc	tgcatcccca	agtagtgga	1740
catttctatgt	aaagctgcct	aagaagcaca	atgtggaact	tggaataacc	ataagttcac	1800
catccagtag	aaaaccagga	gacccctcgc	tcatttcaga	tatcaagaaa	gggagtggtg	1860
cacacagaac	tgggaccctg	gaacttgggg	ataaattgct	cgcaatagat	aatatccggc	1920
tggaacaactg	ttccatggaa	gatgcagttc	agatcctcca	gcaatgtgaa	gacctggtga	1980
agctcaaaat	ccgcaaaagt	gaagataatt	cagatgagca	agaaagtctc	ggagcaatta	2040
tttacaccgt	ggagcttaaa	cgtacggggg	ggcccccttg	catcacaatt	tcaggaaactg	2100
aagagccggt	tgatcctata	atcatttcaa	gctcactaa	agggggatta	gctgaaagaa	2160
ctgggcgaat	ccacatagga	gaccgaatcc	tagccatcaa	tagcagcagc	ttgaaagggg	2220
agcctctgag	tgaagccatc	caatttgttac	agratggcagg	agagactgtc	accttgaana	2280
ttaagaaaca	gacagatgcc	cagtcagcat	cgagccocaa	gaagttccct	atctctagcc	2340
atcttgagtga	cctgggggat	gtggaggag	actcctcacc	agcacagaag	ccaggaagc	2400
tctccgacat	gtaccctctc	acgggtccca	gtgtggacag	tgctgtggat	tcattgggatg	2460
ggtctgcaat	agacaccagc	tatggaactg	aaggcactag	ttttcaggcc	tcaggatata	2520
atctcaacac	ctatgactgg	aggagtccaa	aacagagagg	cagcttctcc	ccagtcacta	2580
agcctcgaag	ccagacttac	ccagatgtgg	ggctgagtta	tgaagactgg	gaccgttcca	2640
cagccagtg	ttttgcagg	gctgcccata	gtgcagagac	agaacaagag	gagaacttct	2700
ggtctcaagc	gctggaggat	ttgaaacct	gctggacagtc	aggaattctg	agagaactgg	2760
agggcaacaat	catgtcgggg	agcacgatga	gtttgaaatca	tgaggctcca	acacctcgca	2820
gtcagctggg	ggacagggcc	agcttccagg	agccagcag	ctcggggccg	cactacagcc	2880
aaacaactcg	gagcaacacc	ctgccttcag	atgtgggtag	gaagtcagta	acctgagaa	2940

```

aaatgaacca agaaataaag gagatcatgt ctccaactcc tgtggagctg cacaagggtga 3000
ccttgtacaa ggactctgac atggaggact ttgggttcag tgtagcagat ggcttaactgg 3060
agaaagggagt gtatgtcaaa aatattcgcc cagctgggcc aggagatctt ggtggcttaa 3120
agccctatga caggctotta cagggtgaatc atgtccgaac cagagacttt gactgctgcc 3180
ttgttgtgcc cctcatagca gaatccggga ataagctgga cctgggtatt agtagaaacc 3240
cactgtcttc acagaagtct atagaccaac agragtctacc agggagtggg agtgaacaga 3300
acagtgtttt tttccagcag cctagccacg gtggtaattt ggagacacga gaaccoccta 3360
atacattata gcaacgcttt ttataaagca ggacaaaaga caatatctac atgggtctaa 3420
aaatecctta agattttctg gaoccttgaa gcacagataa tcaatcaacg tggcattaac 3480
tgcaagcaca ggggtctttt aaatctctct catggctcat gttcacttcc cttttcaagt 3540
tgaagaggtt tttttttgg tgaccctbat ggtatatggt gggcaatgoc ctgcccagtc 3600
caacggtaga gaaaaatagg ccgtccocca caactctaca attaacatca gaggaaaattt 3660
tttacaagtt catcttacta tcacttttta aaaagagaaa catctgtttg aaaatatctt 3720
ctgtgaatgt ttccttaatt cactttgaaa tcagtttctt actatgaagt cattaatgta 3780
agaactttgg caacaagct tttctttcca taggctggct ctactagggg aactagtgtt 3840
tggtaaactg ctgggactac cacaatggga ggggtacagg tataaaaatta agttatctta 3900
aaatgtttca gcaatgatgc acgtaggaga ccataatagg tgggtggtaaa tgttttgccc 3960
acgtatagga atgattttaa ctaagacgta tgcatttccc tatgcaacaa attatcaaac 4020
aggatattgc ttgtgacctg tttttttttt aaggacacat ttttaatagc tgaaaactctc 4080
tgataatgaa tttagtgttg tagtaacat gagaattagt tatattatct tatttttaaa 4140
attcaagact aagaacttca gagaatgaag agtctattaa aatgaggttc atcttaatga 4200
taggcaaac aaactcatac tgettgcacat gttttgaaaa 4240

```

```

<210> 89
<211> 2317
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1338201CB1

```

```

<400> 89
ataaccctca ctaaagggaa taagcttggc ccgcagccat gtcceggggg cccgaggagg 60
tgaaccggct caccggagac acctaccgga atggttatgga acagttcaat cctgggctgc 120
gaaatttaat aaacctgggg aaaaattatg agaaagctgt aaacgctatg atcctggcag 180
gaaaagccta ctacgatgga gtggccaaga togggtgagat tgccactggg tccccctgtt 240
caactgaact gggacatgto ctcatagaga ttccaagtac ccacaagaaa ctcaacgaga 300
gtcttgatga aaattttaa aaattccaca aagagattat ccatgagctg gagaagaaga 360
tagaacttga cgtgaaatat atgaaacgca ctctaaaaag ataccaaca gaacacaaga 420
ataaattaga gtctttggag aaatcccaag ctgagttgaa gaagatcaga aggaaaagcc 480
aagggaagcg aaacgcactc aaatatgaac acaaaagaaat tgagatgtgt gagaccgtta 540
cttctgttca gagtgaaatc cagaaattca ttgcagatgg ttgcaaaagag gctctgcttg 600
aagagaagag gcgctcttgc tttctggttg ataagcaactg tggctttgca aaccacatac 660
attattatca cttacagtct gcagaactac tgraattccaa gctgccctgg tggcaggaga 720
cctgtgttga tgccatcaaa gtgccagaya aaatcatgaa tatgatcgaa gaataaaga 780
ccccagcttc tccccogtg tctggaactc ctcaggcttc acccatgata gagagaagca 840
atgtggttag gaaagattac gacacccttt ctaaatgctc accaaagatg cccccgctc 900
cttcaggcag agcatatacc agtcccttga tcgatatggt taataaocca gccacggctg 960
ccccgaatc acaaaaggta aataattcaa caggtaacttc cgaagatccc agtttacagc 1020
gatcagtttc ggttgcaacg ggactgaaca tgatgaagaa gcagaaagtg aagaccatct 1080
tcccgcacac tgccggctcc aacaagacct taactcagctt tgcacagggg gatgtcatca 1140
cgctgtcat ccccaggag aaggatggct ggctctatgg agaacaagac gtgtccaagg 1200
cgaggggttg gttcccgctc tcgtacacga agttgctgga agaaatgag acagaagcag 1260
tgaccgtgcc cagccaagc cccacaccag tgagaagcat cagcaaccgt aactgtctg 1320
agaatagcag tgttgcate cccccaccg actacttggg atgcttatcc atgggggcag 1380
ctgcccagac gagagcagat tcggccaagg cgcacatccc cttaaggccc ccagcgtcca 1440
agcccagac agcggctct aacgatgcca acgggactgc aaagccgctt tttctcagc 1500
gagaaaaccc ctttgccact gtgaaactcc gcccgactgt gacgaatgat cgtctggcac 1560
ccatcattcg atgagaggac agccaaggac tctccggggc ctctccggtt ctcccctgcy 1620
gaatgatggc cgcactctgt ctgccagtg ctgacggtgc ggaagcttca gtggagaggg 1680
ctaactotaa tgtgcctgct ttaagcaaat catgctctct tgtttcacgt agttgggttg 1740
acaagttctt gctttaaaga taaatgagta atagtctaat gaccagctca gccatttaa 1800
atattttctt cctattctgt tcaagaaca gtaaaacttg tttcaatctt tactgtattt 1860
tttaaatgaa tttttctctt aataacagcc agaataaggg atagtctatg ctttcaggac 1920
tggctttctg cacctgatat gaatgagacc agttttatth tatasagcat gtgctcttaa 1980
tagcattatg tctaaagaag atatcacgta agtttgcatc ttagcatgca aatcataatt 2040

```

ttaagcaata	taaattatga	aaatactata	taaagttaat	ttaacttaaa	atgttttaagt	2100
gtagagcttc	cagagatggg	ggaaccoccc	accctccctc	caaccaocgc	agagctgtag	2160
gagtgctaag	acgctttggc	tgcccttata	acagccacgc	tagcatcggg	ggaacctctc	2220
cgaggagctcc	tttctctggg	gttttgagtt	gccacggggt	oggttgaag	ggtcatcogg	2280
gaccagcctg	ggggtggagt	tcagggcctt	ggtttct			2317

<210> 90  
 <211> 3899  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1405141CB1

<400> 90	tcgtgccgaa	ttcggcaccg	gaaaccagct	gttccgagtc	ctcaccagag	60
ccacacagga	agaagtgcg	gttaacgtga	ctcgggtcat	tattcatgtg	gttgccocagt	120
gccatgagga	aggattggag	agccacttga	ggtcatatgt	taagtaccgc	tataagcctg	180
agccatagt	tgccctctgaa	tacaagacag	tgcatgaaga	actgaccaaa	tccatgacca	240
cgattctcaa	gccttctgcc	gatttctctca	ccagcaacaa	actactgaag	tactcatggt	300
ttttctttga	tgtaactgac	aaatctatgg	ctcagcattt	gatagagaac	tccaaagtta	360
agttgctgcg	aaaccagaga	tttcttgcac	ctatcatca	tgcaagtggaa	accgttgtaa	420
atatgctgat	gccacacatc	actcagaagt	ttcgagataa	tccagaggca	tctaagaacg	480
cgaaatcatg	ccttgctgtc	ttcatcaaga	gatgtttcac	cttcatggac	aggggctttg	540
tcttcaagca	gateacaac	tacattagct	gttttgctcc	tggagaccca	aagaccctct	600
ttgaatacaa	gtttgaattt	ctccgtgtag	tgtgcaacca	tgaacattat	attccgttga	660
acttaccatt	gccatttggg	aaagccagga	ttcaaagata	ccaagacctc	cagcttgact	720
actcattaac	agatgagttc	tgcaaaaacc	acttcttggt	gggactgtta	ctgagggagg	780
tggggacagc	ctccacagg	ttccgggagg	tcctctctgat	cgccatcagt	gtgctcaaga	840
acctgctgat	aaagcattct	tttgatgaca	gatattgctc	aaggagccat	caggcaagga	900
tagccaccct	ctaccctgct	ctgtttggtc	tgctgattga	aaacgtccag	cggtcaatg	960
tgagggatgt	gtcacccttc	cctgtgaacg	cgggcagtac	tgtgaaggat	gaatccctgg	1020
ctctaccagg	tgtgaatccg	ctgggtgacg	cgcagaaggg	aagcacctcg	gacaacagcc	1080
tgcaacagga	cctgctgggc	gccatctccg	gcattgcttc	tccataata	acctcaactc	1140
caaacatcaa	cagtgtaga	aatgctgatt	cgagaggatc	tctcataaag	acagattcgg	1200
gtaacacgct	tccagaaagg	aatagtgaga	agagcaattc	cctggataag	caccaacaaa	1260
gtagcaacct	gggaaattcc	gtggttcctc	gtgataaact	taccagctct	gagattaaag	1320
gcctactgat	gtgtttctct	tacatcttaa	agagcatgtc	tgatgatgct	ttgtttacat	1380
attggaacaa	ggcttcaaca	tctgaactta	tggatttttt	tacaatatct	gaagtctgcc	1440
tgccaccagt	ccagtacatg	gggaaagcag	acatagccag	tgtgagaag	atatacaagt	1500
tgcttggaat	ttctgtagac	aatggctatg	gccactcgga	cgcagatgtt	ctgcaccagt	1560
cattacttga	agcccaacatt	gctactgagg	tttgctgtac	agctctggac	acgctttctc	1620
latttacatt	ggcgtttaag	aaaccagctcc	tggccgacca	tggacataat	ctctctatga	1680
aaaaagtttt	tgatgtctac	ctgtgttttc	ttcaaaaaca	tcagtctgaa	acggctttaa	1740
aaaaagtctt	cactgcctta	aggtctctaa	tttataagtt	tccctcaaca	ttctatgaag	1800
ggagagcggg	catgtgtgcg	gctctgtggt	acgagattct	caagtgtctg	aactccaagc	1860
tgagctccat	caggacggag	gcctcccagc	tgctctactt	cctgatgagg	aacaactttg	1920
attacactgg	aaagaagtc	tttgtccgga	cacatttgca	agtcataata	tctgtcagcc	1980
agctgatagc	agacgtttgt	ggcattgggg	gaaccagatt	ccagcagttc	ctgtccatca	2040
tcaacaactg	tgccaacagt	gaccggctta	ttaagcacac	cagcttctcc	tctgatgtga	2100
aggacttaac	caaaaaggata	cgcaagggtg	taatggccac	cgccacagatg	aaggagcatg	2160
agaaacgacce	agagatgctg	gtggacctcc	agtacagcct	ggccaaatcc	tatgccagca	2220
cgcccgagct	caggaaagag	tggtctgaca	gcattggccag	gatccatgct	aaaaatggcg	2280
atctctcaga	ggcagcaatg	tgctatgtcc	acgtaacagc	cctagtggca	gaatatctca	2340
cacggaaagg	cggtgtttaga	caaggatgca	ccgccttcag	ggtcattacc	cacaacatcg	2400
acgaggaggg	ctccatgatg	gaagaagtgg	ggatgcaggg	tgtccatttc	aacgaggatg	2460
tgctgatgga	gctccttgag	cagtgccgag	atggactctg	gaaagccgag	cgctacagca	2520
tcatcgccga	catctacaaa	cttatcatcc	ccatttatga	gaagcggagg	gattttgaga	2580
ggctggccca	tctgtatgac	acgctgcacc	gggcttacag	caaagtgacc	gaggtcatgc	2640
actcggggcg	cagcgttctg	gggaacctact	tcgggttagc	cttctctggg	cagggattct	2700
ttgaagatga	agatggaaaag	gagtatattt	acaaggaaac	caaactcaca	ccgctgtcgg	2760
aaatttctca	gagactcctt	aaactgtact	cggtataaatt	tggttctgaa	aatgtcaaaa	2820
tgatacagga	ttctggcaag	gtcaacccta	aggatctgga	ttctaaagtat	gratacatcc	2880
aggtgactca	cgctcatccc	ttctttgacg	aaaaagagtt	gcaagaaagg	aaaccagagt	2940
ttgagagatc	ccacaacatc	cgccgcttca	tgtttgagat	gccatttaacg	cagaccggga	3000
agaggcaggg	cggggtggaa	gagcagtgca	aacggcgccac	catcctgaca	gccatacaact	3060

```

gcttcocctta tgtgaagaag cgcacccctg tcatgtacca gcaccacact gacctgaacc 3120
ccatcgaggtt ggcattgac gagatgagta agaaggtggc ggagctccgg cagctgtgct 3180
cctcggccga ggtggacatg atcaaaactgc agctcaaaact ccagggcagc gtgagtgctc 3240
aggtoaatgc tggcccaacta gcatatgccc gagctttctt agatgatata aacacaaagc 3300
gatatcctga caataaagtg aagctgctta aggaagtitt caggcaattt gtggaagctt 3360
goggtcaagc cttagcggta aacgaacgtc tgattaaaga agaccagctc gactatcagg 3420
aagaaatgaa agccaactac agggaaatgg cgaaggagct ttctgaaatc atgcatgagc 3480
agatcagtc cctggaggac gaagacgagc gtcttacoga attcccttca catcttcaac 3540
gccatcagtg ggaactcaac aagcacaatg gtccacggga tgaccagctc gtcttcggtc 3600
gtgtgattac atctcatggc ccgtgtgtgg ggacttgctt tgcattttgc aaactcagga 3660
tctttccaa agccaatcac tggggagacc gagcacaggg aggccaagg ggaagggagg 3720
agaaagaaa taaagaacaa cgttatctct taacagactt tetataggag ttgtaagaa 3780
gtgcacatat ttttttaaat ctccactggca atattcaaaag ttttcatlgt gtcttaacaa 3840
aggtgtggta gacactcttg agctggactt agattttatt ctctcttga gactagtgt 3899

```

```

<210> 91
<211> 2301
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1686305CB1

```

```

<400> 91
accgggctcg gogtgagtcg ctgcggggct gacgggggtg cagtgcggcg ggttacggcc 60
tggtcagacc ataatgactt cagcaaaata agcaatcgaa ttacaactac aagtgaacaa 120
aaatcgagaa gaattacaag actttatgcy gyatttagaa aactgggaaa aagacatcaa 180
acaaaaggat atggaactaa gaagacagaa tgggtgttct gaagagaatt taactcctat 240
tcgaaatggg aattttagga aaaagaagaa aggcaaaagt aaagagtctt ccaaaaaaac 300
cagagaggaa aacacaaaaa acaggataaa atcttatgat tatgaggcat gggcaaaact 360
tgatgtggac cgtatccttg atgagcttga caaagacgat agtaccatg agtctctgtc 420
tcaagaatca gagtccgaag aagatgggat tcatgtagat tcacaaaagg ctcttgtttt 480
aaaagaaaag ggcaataaaa acttcaacaa aggaaaaata gatgaagcaa ttgactgcta 540
cacaagaagg atggatgccg atccatataa tcccgtgttg ccaacgaaca gagcgtcagc 600
atattttaga ctgaaaaaat ttgctgttgc tgagtctgat tgtaatttag cagtgcctt 660
gaatagaagt tatacaaaag cttatctcag acgaggtgct gctcgaattg ctttgcaaaa 720
attagaagat gccaaaaaag attatgaaag agtattagaa ctagaaccaa ataacttga 780
agcaacaaat gaactcagga aaatcagtca ggttttagca tccaaagaaa actcatatc 840
aaaggaaagt gacatagtga ttaagtcaac agaaggagag cgaaagcaaa ttgaagcaca 900
acagaataag cagcaggcca tttcagagaa agatcggggg aatggatttt tcaaagaggg 960
gaaatatgaa agagcaattg aatgctatac tcgagggata gcagcagatg gtgctaatgc 1020
ccttcttcca gctaacagag ctatggccta tctgaagatt cagaaatag aagaagctga 1080
aaaagactgc acacaagcca ttttattaga tggctcatat tctaaagctt ttgccagaag 1140
aggaactgca agaacatltt tgggaaagct aatgaggca aaacaagatt ttgaaactgt 1200
tttacttctg gaacctggaa ataagcaagc agtaactgaa ctctccaaa ttaaaaagga 1260
attaattgag aaaggacact gggatgatgt ctctcttgat tccacacaaa gacaaaatgt 1320
ggtaaaacc attgataatc caccgcatcc tggatcaact aaacctca agaaggttat 1380
tattgaagaa actggtaatt tgatacagac tattgatgtg ccagatagca ctactgtctc 1440
tctccagag aataatccta ttaatctagc aaatgtaata gcagccacag gcaccacaag 1500
taagaagaat tcaagccaag atgacctttt tcccacaagt gatactcca gagcaaaagt 1560
attgaaaata gaagaagtca gtgatacttc atccctgcaa cctcaagcca gtttgaagca 1620
ggatgtatgt cagtcttaca gcgagaaaat gcccatagag atagaacaaa aacctgctca 1680
gtttgccaca actgtttctc ctccaattcc tgcacactcg ttccagctcg aatctgattt 1740
cagacaattg aaaagttctc cagatatggt gtatcagtat ttaaagcaaa ttgaaccatc 1800
ttgtatcct aagttgttcc agaaaaatct ggatccagat gtattcaacc agatcgttaa 1860
aattctgcat gacttttaca ttgagaaaga aaagcatta ctcatctttg aaacttaca 1920
aagactttct gaactaaaaa ggtttgatat ggcagtgatg tttatgtcag aaacagagaa 1980
aaagattgca cgtgcattat ttaatcakat agacaagtca ggattgaagg atagttctgt 2040
cgaagaactc aagaaaagat acgytgytgg atttccattt ttgctgaaal aatlgttttt 2100
gactttcata tgtaaaatltt tctactgaa agtgttttgc tctttaagaa aatgaaatta 2160
tatagcagga aaggactatc tttgaacata agttaattaa ctataagggtg aattgtgatt 2220
taactagtga gaattgtatt caagtgaaact ctgtttttct gaaaataaaa atataaacaa 2280
tgagatacaa aaaaaaaaaa a 2301

```

```

<210> 92
<211> 2314

```

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1688972CB1

<400> 92  
 ggccctgggg aggccttgag gatagaggag gaggcctggc ogtgcctttc tggagttcac 60  
 agaccocctaa agacaggagg cagggatggc gtcgtaggoc tggagagcgc ctggggggcg 120  
 ggagggcctg aggcctgtgct taaggcccag aggtcctbga gcaggggcatg tcttgtcctg 180  
 aggccttaggc agggcccccga ggggagttgg gcaggagggt ggggaggaca ggcctgtgga 240  
 ggcttcgcat gtcctgggtgt ctgtttggttt ttaggctttc ttgggaagtc tgggtgtttcc 300  
 tatgtagttt ggggactagg ccacacctct cctcatgctt tgcaccactt gctacacctt 360  
 gtctgccccac tttctctctc tcccgccctt ggagggtgaga cctcacctc tctcgtgagc 420  
 atgtctcctc atgtctctcc tgccgtcgtt ctgtggctgg gtgactgtcc ctcaggccgc 480  
 caaccctagt tggctctcac agcaacttcc agtgcctcctg gacggggact tccaaagcag 540  
 catggggggcc acacgggccc gccacgcaca ctggcctggg tccgcattcc ctatttcagg 600  
 ctgttgtctc gggtcagatc tccggaaagc gcaggagcgc tgggtctcct ggtcgtggcc 660  
 gggcagcgtc tttctctctc agggctctgga tgccacttcc cgcctcctcc ctgtgccccag 720  
 tggaaaggaga aacatcctag aggggtggaga ctgccctggt tttcttttgc cattgagtoc 780  
 cagctgtgact caagcagcag gccacctttc tctgccagag gacagaaagc ttcagtgact 840  
 gggccagggt cacaagttc tgccgccccag ccagcagccc tgagccagca gtcaggatgg 900  
 ggtggggaca ctccgtctct cttgagaccc cactcagaga atggggctga cactgtagga 960  
 gaaatataag caggactcct gctggctgct cccctcctgc atgaggcatg ttagagggac 1020  
 tgggaccggc agcccccagc tcccatgccc ggccctggcc cagtctcagc tctgttttgg 1080  
 gagggggggc agaggggag gtbgagtctg ggagctgggg caggggcacag 1140  
 gctctagggc ccagctgtcc tctctcctcc tcccctgctg gccactcctg ctgcccctc 1200  
 cacagctctg gaalcatgaa gtggacaagg ccgagcagga gctccgctg gcccagacag 1260  
 agtttgaccg gcaagcagaa gtgaccctgc tcttgctgga gggaaatcag agcactcacg 1320  
 tgaaccacct gcgctgcctc cacgagttcg tcaagctca gacaacctac tagccacagt 1380  
 gctaccgcca catgctggac ttgcagaagc agctgggagc atttcccggc accttcgttg 1440  
 gcaccacaga gcccgcctcc ccaccctga gcagcacctc accaccact gctgcccga 1500  
 ctatgcctgt ggtgcccctc gtggccagcc tggcccctcc gggggaggcc tgcctctgcc 1560  
 tggaaagagt gggcccccct gccagtgga ccggcaaaag tccgggtgctc tatgactacg 1620  
 aggcagccga cagcagtgag ctggccctgc tggctgatga gctcatcact gctcacagcc 1680  
 tgcttgccat ggaccctgac tggctcattg gcgagagagg caacaagaag gcaaggtcc 1740  
 ctgtcaccta cttggaactg ctacagtagg caggtgcccc cctccccccc gcatctctggc 1800  
 ctaggccagga gaggatgggc gcagcctgcc acttaacttg tttgttggtg acacagttgt 1860  
 tcagagtggg gagaattcac cccattctgt cctgcccct agtccactag ctgtgagggt 1920  
 gcttgaggct gaatggctcc accctcccc cagccctgct tctgacctgt ggcctctggg 1980  
 cccctgcccc tgcctgcatc cccgagcacc ccaccctcca ggtccacta aggagggagg 2040  
 ggcctgtctc agcagctgca ctcagccact agggccaggt ggggcccggc cagatgggct 2100  
 caggaagccc caggtgcact cagcagagc ccctgcttcc agttgccaaa agctgccatc 2160  
 ggggaatgag gcaaggcaca cagggctctg gcagccctg gggactgggc gctgccctg 2220  
 ggaggggaga gctggccag gctggtgtt ggcccggag cagcatcttc cgggtgctatc 2280  
 ctcccctcc acccctcaca gctcaagcca agtc 2314

<210> 93  
 <211> 1880  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1812494CB1

<400> 93  
 gaagaccctc gggagcagc cagactgcac tcacctcaga cacactggaa aacagtaaga 60  
 gaggagagaa agaagcctac tgaggaagaa ataagaaaga tctgcaggga tgaaggaa 120  
 gcctggggc agaatgagga atctcccaaa caggttttga ttactatctg gcaactgtca 180  
 gatctgagtt tctgtcctaa aaatgcactg gcaaatccc tactctata actgaccat 240  
 tctctattt aaacacacac ccacagtgtc tatcttagca attactgaga catgtttagt 300  
 gacctttcca aatctattat ctcttttgtt atggatgttt ccccagagct aagaaaatct 360  
 ttgtgtggag cagatgctg gatgtgttgc atggatctca catagtttat cttgtatgg 420  
 atgtgtggt ttgaggctga gggctgcttc catgtcttcc totattgtgc ggcacctaa 480  
 ggcactcat acggagagtc cagggacttg ttctgtctg ggtgagagc ctcaattctg 540

```

catgtgatataatggactca gctccttgatg tgctactttt atctgggtga caaaataaaa 600
acaatttcat ttcaggcttt cattcttbat catctgcttc taccctctga gtactcctca 660
gatggatttc acatgtcagg tttttcccta gggtcagggg cggagggaga agatggcttt 720
caggtagagt tggagctagt ggagttgact gtggggactc tggatctttg tgagtctgaa 780
gtattgccca agcggaggag gagaaaaagg aataagaagg agaaaagccg agaccaggag 840
gctggggcac atcggactct tctccagcaa actcaagaag aggagccttc cacacagtca 900
tcccaggcag ttgctgcccc cttgggcoct ttgctggatg aggccaaagc ccttggtcag 960
ccagagctct ggaatgcact gcttgcctgt tgcagagctg gagatgttgg agtgctaaag 1020
ctggcagctag ctcccagccc tgcagacctt agagtctctg ctctgctcag tgcctccttg 1080
ggctcgggtg gctttactct cctgcctgca gcagctgcag ctggaaaggg ctcagtggtt 1140
cgtctgctgc tggaaagcagg tgctgacccc actgtgcagg actctcgggc cgggcccctt 1200
tatactgttg cggctgacaa atcaacacgt aatgggttcc gaaggttcat ggagaagaa 1260
ccagatgcct acgattacaa caaggctcag gtgccaggac cattgacacc agaaatggag 1320
gcacggcagg ctacacggaa aagggagcag aagycagccc ggccggcaac ggaggaaacag 1380
cagcagaggc agcaggagca ggaggagcgt gaaagagaag agcagcggcg atttgcgccc 1440
ctcagtgacc gagagaagag agctctggct gcagagcgc cactcgcctg ccagttggga 1500
gcccctacct ctccaatccc tgactctgca atcgtcaata ctgcagctg ctggagtgtt 1560
ggggcatccc tccaaggcct gactcctttt cactacctcg acttctcttt ctgctccaca 1620
cgttgcctcc aggatcatcg ccgtcaggca gggaggccct ctctcctgac tcttacagct 1680
ctacctgggg ccaactcagg gacctgagag ggcacattca cagcagccct aggttttttc 1740
ttcccgtga aaccagagat gatttggaa atgggggtga aggacaactc ggaactaggg 1800
caaagacagg gctagaggta tgtggagctg gtactgtctc tggaaattta atcaataaa 1860
agtttggcaa ggaaaaaaaa 1880

```

```

<210> 94
<211> 879
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2013853CB1

```

```

<400> 94
ccctctccga ccctttgagc cgtggccggt gccagatgtc cacaatggga aacgaggcca 60
gttaccgggc ggagatgtgc tcccactttg acaatgatga aattaaagg ctgggcagga 120
ggtttaagaa gttggacttg gacaaatcag ggtctctgag cgtggaggag ttcattgtccc 180
tgccggagct ggcaccacaac cgtttggtgc ggagatgatc cgcagctctc gacaccagc 240
gtgatggaga agtggacttc aaggaattca tctggggac ctcccagttc agcgtcaagg 300
gcgacgagga gcagaagtgg aggttttgcg tccagcattt gcagatggat aaagatggct 360
acatttccaa cggggagctc tccaggtgct tgaagatgat ggtgggcaac aacctgaccg 420
actggcagct ccagcagctg gtccgacaaa ccatcatcat cctggacaag gatggcgatg 480
yyaagatata ctttgaggaa ttcagtgctg tgytccagaga cctggagatc cacaaagaagc 540
tggctctcat cgtatgagcc tttttcttac aagcaccacc caacaacttc tgcctttctc 600
cctatctctt tcaagatttg ctcaagacgt ccaactgtct ctctgactta tctggaagta 660
ttcttttttg tgaagccata tgtcctaaca ggagcttcat caccaactca gtgctattaa 720
ttctctctct ctgaatgact cagggtaccc tataggggga agagcaagtc aaatgagcat 780
agtggggaaa gaaaaaggaa tggcttttat aaacatcttt tactttggtt tgattcaagg 840
accaaaactag aacttttaaaa gttcaaaaat aagaaagta 879

```

```

<210> 95
<211> 3162
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2284925CB1

```

```

<400> 95
tggcctatgg gcccatgaga ctgacgcagg accctattca ggttttgctg atctttgcaa 60
aggaagatag tcagagcgat ggtctctggt gggcctgcga cagagctggg tatagatgca 120
atattgctcg gactccagag tcagcccttg aatgctttct tgataagcat catgaaatta 180
ttgtaattga tcatagacaa actcagaact tcgatgcaga agcagtgctc aggtogatcc 240
gggccacaaa tccctccgag cacacggtga tctctgcagt gglttccgca gtatcgatg 300
accatgaaga ggcgtcagtc ctctctcttc tccacgcagg tttcaacagg agatttatgg 360
agaatagcag cataattgct tgctataatg aactgattca aatagaacat ggggaagttc 420

```

```

gctcccagtt caaattacgg gccctgtaatt cagtgtttac agcattagat cactgtcatg 480
aagccataga aataacaagc gatgaccacg tgattcagta tgtcaaacca gcttcgaaa 540
ggatgatggg ctaccacaaa ggtgagctcc tgggaaaaga actcgtgat ctgcccaaaa 600
gcgataagaa cgggocagac cttctcgaca ccatacaatac atgcatcaag aagggaaagg 660
agtggcaggg ggtttactat gccagacgga aatccgggga cagcatccaa cagccagtga 720
agatcacccc agtgattggc caaggagggg aaattagcca ttttgtctcg ctcaagaaac 780
tgtgtgttac cactgacaat aataagcaga ttcacaagat tcatcgtgat tcaggagaca 840
attctcagac agagcctcat tcattcagat ataagaacag gaggaaagag tccattgacg 900
tgaatcgat atcatctcga ggcagtgatg caccaagcct gcagaaatcgt cgcctatcgt 960
ccatggcgag gatccactcc atgaccatcg aggcctccat caccaaaagg ttataaatata 1020
tcaatgcagc ccaagaaaac agcccagtea cagtagecga agccttggag agagttctag 1080
agattttacg gaccacagaa ctgtactccc ctocagctggg taccaaaagat gaagatcccc 1140
acaccagtga tcttgttgga ggcctgatga ctgacggctt gagaagactg tcaggaaacg 1200
agtatgtgtt tactaagaat gggcaccaga gtcacagtca ccttgcaatg ccaataacca 1260
tcaatgatgt tccccctgt atctctcaat tacttgataa tgaggagagt tgggacttca 1320
acatctttga attggaagcc attacgcata aaaggccatt ggtttatctg ggcctaaagg 1380
cttctctcga gtttgagcta tgtgagtttt taaactgttc tgaaccact ctctgggct 1440
ggttccaagt gatcgaaagc aaclaccact ctccaatgc ctaccacaa cccaccatg 1500
ctgcccagct cctgcacgcc accgctttct ttcttgaaa ggaagagta aagggaaagc 1560
tcgatcagtt ggatgaggtg gcagcctca ttgctgcacc agtccatgac gtggatcacc 1620
cgggaaggac caactctttc ctctgcaatg caggcagtga gcttgcctg ctctacatg 1680
acactgctgt tctggagagt caccacaccg cctggcctt ccagctcacg gtcaaggaca 1740
ccaaatgcaa cttttcaag aatattgaca ggaaccatta tcgaangctg cgcaggtcta 1800
ttattgacat ggttttgcca acagagatga caaaacactt tgaacatgtg aataagttt 1860
tgaaacagcat caaacaagcca atggcagctg agattgaagg cagcgaactgt gaatgcaacc 1920
ctgctgggaa gaacttccct gaaaaccaaa tctgatcaaa accgatgatg attaagtgt 1980
ctgacgtggc caaccatgc cgcctctgg acctgtgat tgaatgggct gggaggatct 2040
ctgaggagta ttttgacag actgatgaag agaagagaca gggactacct gtggtgatgc 2100
cagtgtttga cggaaabacc tgtagcatcc ccaagtctca galctctttc attgactact 2160
tcataacaga catgtttgat gcttgggatg cctttgcaca tctgccagcc ctgatgcaac 2220
atttggctga caactacaaa cactggaaga cactagatga cctaaagtgc aaaagtttga 2280
ggcttccatc tgacagctaa agccaagcca cagagggggc ctcttgaccg acaaaggaca 2340
ctgtgaaatc cagttagcga aacaagaggc ctctctttct aatgacaatg acaggtattg 2400
gtgaagggag taatgtttaa tatttgacct tgaatcatte aagtcccaa atttcatct 2460
tagaaaagtt tgttccatga agaaaaatat atgttctttt gaatacttaa tgacagaaca 2520
aatacttggc aaactccttt gctctgctgt catcctgtgt acccttgtca atccatggag 2580
ctggttcact gtaactagca ggcacacagga agcaaaagcct tgggtgcctgt gactctatct 2640
cccagatagg tactaagta gcttagctag tgcacagctc atcctttacc ataaaagta 2700
tcattgctgt ttagcttgac tgttttctc aagaacatcg atctgaagga ttcataagga 2760
gcttatctga acagatttat ctangaaaaa aaaaaaaga cataaaataa gcgaaacaac 2820
taggacocaaa ttacagataa actagtttagc ttoacagcct ctatggctac atgttcttc 2880
tgcccgatgg tatgacacct aagttagaac acagccttgg ctgggtgggtg cctctctag 2940
actggtatca gcagcctgtg taacccttt cctgtaaaag gggttcatct taacaaaagc 3000
atccatgatg agggaaaaag tggcatttca tttttgggga atccatgagc tctcttatt 3060
tctggctcac agaggcagcc acgaggcact acaccaagta ttatataaa gccattaat 3120
ttgaatgccc ttggacaagc ttttctaaa aaaaaaaaa aa 3162

```

```

<210> 96
<211> 2740
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2376728CB1

```

```

<400> 96
cggaccttgg ccttcgctgt cgcgcgcgcc gcgcgcgcgc gacgtcgggg ctattagtga 60
aagatgggtg atcgccttggc aaacagtgaa gcaaaacta gacgtaaaag tatagtggaa 120
aactgttttt gagcagctgg tcaaccttta actatacctg gacgagttct tattggagaa 180
ggagtattga ctaagttgtg caggaaaaag cccaaagcaa ggcagtttt ctgttttaat 240
gatattcttg tatatggcaa tattgtcatc cagaagaaaa aatatacaaa caaacatatt 300
attccoctgg aaaatgtcac tattgatccc atcaaaagat aggggagactt aaggaatgga 360
tggctaatac agacaccaac taaactcttt gcagtttatg ctgccactgc tacggagaaa 420
tcagaaatga tgaatcatal aaataaatgt gttactgatt tactctcaa aagtggaag 480
acaccagata atgaacatgc tgctgtctgg gttcctgact ctgaggcaac tgtatgtatg 540
cgttgtcaga aagcaaaatt cacacctgtt aatcgtcgc accattgccc caaatgtgtt 600

```

```

tttgttgtct gtgggacctg ctctgaaaag agattttctc tcccagcca gtccctaaag 660
cctgtgcgga tttgtgactt ctgctatgac ctgctttctg ctggggacat ggccacatgc 720
cagcctgcta gatcagactc ttacagccag tcattgaagt ctcctttaa tgcatagtct 780
gatgatgatg acgatgatga tagcagtgac taaggacaca tttgggagta tttaatcagg 840
tgtggctatc tgagaatca actttggggg aaatgtaaga ttctgagctc tctctctgtt 900
ttgtcttagc catgaatttg cctgagaaac ttgtaaccta tgtgcctcaa tatattccat 960
agaaagttag tccccctgcc ttctcccact cctcacactc ttctacaggg ataggccttt 1020
gcaaatatag cagaataatt ttttgtttct tgtttatttt taggttattt tcttgggaag 1080
ttgggaaaaa atgtttgttt taacaggtea tgtactacgt tgttgttttc atttctgtta 1140
taagtaaaac taaaagcaca gaatggtggg aaaggggcta taatgtggtt cattaataat 1200
gttagcagct ttttctaac catcctgtct acctagtggg gccttatcat aatagcactg 1320
tgatttggaa atactttggc ttttctatct acctagtggg ttgaaaaaat acactgggtc 1380
ttacatgaaa taagccocta ccttcttact ttctgttttg atgggtgtaa tttagaataa cttctcatct 1440
tctttgaagt gataaatga gtgtttatga atgggtgtaa atatgaataa atatttttcc 1500
gacagctaca aataactaag tttggaggta ttttctactc atataggtcc caaattataa ttgtcaataa 1560
ataaaaatag tgtgattata tttttgtttt tttaggaatt ggtttgaaat ttatcagtta 1620
tatattttaa gttttgtaaa gttgtcatct cttttagtaa gacatatttt ttaggtataa 1680
tacagaattg tcatactgca tttagcttct gaaaaactta taaaaccttt gaaaaataac 1740
attcttatgc ttaaacatta tttctggatt cacagattta cctaggcttg aagatttggg 1800
agtctctttt ttacaagcc tgtgttagag agaccacttt aagtttggct agacttcata 1860
agaaataata tgtaagaatg gcctcaaggg toagtgtaga actatcttga atttgcaaat atagtgttat 1920
tcgtggaagt attgtctatt tcccaaaaac atatttctat ttttgaataa caattgtatg 1980
atatttataa gttttgtaaa attttgcaat ctatggaaat agagttagcaa ttgctatttc 2040
tataatctgt atttgaaatc actttaagtc aatctagatt tattttgaga agtaattggt cactcttttc 2100
taaattgtga gacattaggt tgaangtata tatttatcat ataaaacttg atgctgtttg 2160
ttttgaggca gttttgtaaa tgcctgcaac aactacagtc ttgaaatat ggaaatcag 2220
cactactctt tccatttata attctaaatt taataactct tcaaatctga atatacgcga 2280
cagctctaaag tttgttttaa tccagtaact gtgatggagg attcttgggt atcttactgt 2340
aatgtcatga gaagtttgat cactaatttt acttacctat tagatcttga aagtatctga gatatacaaa 2400
ttggtttaagg cactaatttt aagaaaagca caacaaaact aggggttttt gttcattttc 2460
tctccctgta ggaaatgtga ggtttgtttt aatctcaggt ggatttttgt tcttaagcaa 2520
ttgcttttat gatttttttt acatactgca aaaggatcat gaaacctgag aaatgctaat 2580
tatatacata aatcaacca tggtacatag gaatctagca aatcaggaa ccaaggggaa atgttctgag 2640
ggagatttgc tggtaacatag cattgtcaac ctttattgac tttgttttta caataaaaaa tattttacaa 2700
ataacattta caattgtcaac ctttattgac tagaaaaagtc tagaaaaaaa 2740
cttaaaaaccg caaacgcagtt tagaaaaagtc tagaaaaaaa

```

```

<210> 97
<211> 1079
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2790762CB1

```

```

<400> 97
ccggcatgaa gacagactcg cttagtcgcc agtcacttaa gctgagtgca ttgtgatttc 60
caataattga ggcagtggtt ctaaaagctg tctacattaa tgaaaagagc aatgtggcca 120
gctttactaa gccgccagcg cacagcggcg caggacggcg cgggtctca gccgacttgt 180
gcatgttagc tgtgtagatt tatgtgaggg ctgtgaaaac tctgtctctg taaactagtc 240
ttaagcgctt ttaatatgga gacagatgag agccctctct cgctcccgtg tgggcccgcga 300
ggagaagcgg tgatggagag ccgagctcgc ccttccaag cgctgccccg tgagcagctc 360
ccaccacctc cctgcaaac gtccagtggt gcagaggtaa tggacgttgg ctctggtggt 420
gatggacagt cogaactccc tgcctgaggc ccttccaact tctacggagc ttctctctctc 480
tccaaaggat ccttctctaa gggccgctct ctcatagacc ogaactgtag tggccacagc 540
ccgcccaccg cccggcagcg acctgoggtc cggagttctt ccccagacct taagttgctt 600
aaggatgtaa agattagcgt gagctttacc gagagctgca ggagtaagga caggaaggtg 660
ctgtacacag gagcagagcg cgcctgctgc gggagtgctg gtctgctcct tagcctgtct 720
agtggggacg tgcatgcttg tcccttlggc gggagctgtg gtgacggggt aggcataagg 780
ggtgagagtg ctgataagaa ggatgagggg aatgagctgg atcaggaaaa gagagtgagg 840
tatgcagtgc tccatgagtt agaagatttt actgacaatt tggagctaga tgaagaagga 900
gcagcggggt tcaccgctaa agcaatctgt cagagagaca gagtggatga agaggccttg 960
aatttccctc acgaggtatg ttggcagccc ctctctatga gggctcttag caaaaoccaa 1020
agagagattt ggaatttgcg gcactctttg aaagcagggg aattaaaaaa aaaaaaaaaa 1079

```

```

<210> 98

```

<211> 1393  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 2869164CB1

```

<400> 98
ctcggccggc gctgacgcag ccatggcgga ggcggctttg gaagccgtgc ggagcagatt 60
acgagaattc ccggccgctg caagggagct ctgctgacct cttgctgtgc cctacctgga 120
caaaccccca actccgctcc acttctaccg ggactgggtc tgccccaca ggccgtgcat 180
tatccgcaac gctctgcagc actggccggc cctccagaag tggccctcc cctatttcag 240
agccacagtg ggtccacag aggtgagtggt ggccgtgacc ccagatggtt acgggatgc 300
cgtgagaggg gatogcttca tgatgccagc tgagccggc ctgcccctga gcttctgtct 360
ggatgtgctg gaggccggg cccagcaccc tggagtccct tatgtgcaga agcagtgctc 420
caaccctgcc agcgagctgc cccagctgct gcctgatctg gaatcccatg tgcctggggc 480
ctccagggcc ctgggaaaga tgcccgatgc tgtgaacttc tggctggggg agggcgtgcc 540
agtgactttc ttgcacaagg accactatga gaacctctac tggctgggtc caggagagaa 600
gcatttccct ttcctaccgc ccagcgaccg gcccttoatc ccctatgagc tgtacaagcc 660
ggcaacctac cagetaactg aagagggcac ctttaaggtg gtggatgaag aggccatgga 720
gaagctgccc tggatcccac tggaccccct ggccgacagc ctagcaggtt accctagtta 780
cagtcaggcc cagyccttcc gctgcacggt gcgggcccgt gagatgctct atctgcggcc 840
tctgtggttc caccacgtcc agcagtccca gggctgcacc gcagtgaatt tctgggatga 900
catggaatac gacctcaagt atagtctact ccagctgtct gactccctca ccaaggcttc 960
aggccttgac tgatggagca ctggtgaaaca cgaaccagca cgcctcgggg gacggagcca 1020
ggccctccct ggccaggtea attctcgaga gaggcctggag tgtgcatgct ggctgctggc 1080
cccgggtcca gcatggcttg agatcagctt tggagatctc tggaaatgtgg tcataagagc 1140
tcaaggtgcc aggcaggtct gggtgagggt tctcaggaag ttgccacaca ggtgagcaga 1200
gtggggatca ggtgcagcgg caccctctcc cagcgtgtgt atgttggggc agtcaactgcg 1260
tctcgggcat tgggtgctctg tcagttaaaga gataataatg gctgtacctc gccgggctgt 1320
tgtagggctt gagatgatgt ctatgaggac cagcatggag ctggccacaca ggacatgttg 1380
aataaaaggt agc

```

<210> 99  
<211> 1580  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 3317629CB1

```

<400> 99
ggcctccccg ctttgtgcta cctgoggccc ggetctctct cggcccccac ctccggctgc 60
gatgacggcg tcactgttca agggaaactt ttggagtgca gacatcctca gcaccatcg 120
ctatgacaac attatccaac atctgaacaa tggccgcaag aactgcaaa agtttgaaga 180
ctttctaaaa gaaagggcag caattgaaga gaggatggc aaagatctgc tcaacctctc 240
taggaagaag ccgtgtggac agtctgaaat caacaccctg aagcgggccc ttgaagtctt 300
caagcagcaa gttagacaatg tggcaaatg tcacattcag cttgcaacaga gtttaagaga 360
agagccaggg aagatggaag aattcaggga aaagcaaaaa ctacaacgaa aaaagacaga 420
gctcataatg gatgctatcc ataaacaaaa gagcttcaaa ttcaagaaa ccatggatgc 480
aaagaagaac tatgagcaga aatgcccggg caaagatgag gcagaacagg ccgtcagccg 540
gagtgccaac ctggtgaacc cgaagcaaca agaaaagctt tttgtgaaac tggcaacttc 600
aaagaccgca gttagaggact cagacaaaag atacatgctg cacatcggca cctggataa 660
ggtccgagaa gagtggcaga gtgagcacat caaggcctgc gaggcatttg aggcacaaga 720
atgtgaacga ataaacttct tccggaatgc atttgygtta catgtgaaac agctgtcaca 780
acaaatgtgt acccagtgat aaatgtacga acaagtccga aagagtttag aaatgtcag 840
cattcagagg gacattgaat actttgtgaa tcaacgcaaa actggacaga ttccaccagc 900
accatcatg tatgagaatt tctactcctc ccagaagaat cagatccag caggaaagge 960
tacagggcct aacttggcaa ggagaggacc cctcccaat cctaaaagct caccagatga 1020
tcccatttac totttgggtg atgactacag tttgctctat cagtaaaatc aatgaaacca 1080
gagctttttc cggctagtgct ttctgtgata tggaaaaggg acccagagca gcaggaccta 1140
tagccacggt atgtcagcaa tgaagacttt gaagtgaacc cttgctataa ttttttagag 1200
atttaaaaat tatgttagac atttaggaca acataagcaa gtagagttct gcagttttt 1260
gaagtttaca aattgcccc tcttgaagaa ttattcttcc ccagttactc aggttatgaa 1320
tgaattaggt tttcaacatg ggaagcatga aatccacttc tggatttggc gcattccact 1380

```

gaggagcaga	ggtggcagca	gaggattctg	agccaccaac	tgcagtagtg	gctcctttgg	1440
ctttgggcag	cctggctgtg	gagtttccac	ggcgacacac	agcctcagtg	gtgcaagatt	1500
taaaatlacc	tctccttttg	gctggaagac	ttagaagccg	cctgatcata	ctttctcatt	1560
ttacagatga	gaaataaac					1580

<210> 100  
 <211> 840  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 3870488CE1

<400> 100	gttaaaaaata	caaaaatcag	ccagggtgtgg	tgatggacac	ctgtaatccc	agctactcgg	60
	gagcctgagg	taggagaatc	gcttgaacc	aggaggcgaa	ggttgacagt	agccgagatt	120
	gtgcattgca	ctccagcctg	ggtgacagag	caagactcgg	tctcaaaaca	aaaacacaaa	180
	aacaaacaaa	aaacagctac	cagggttaaag	gctgagccgg	ogggccctgc	cttgactcgg	240
	agtcctgact	gtccccagat	gaagcgcctc	cagttcagca	agccgccagg	aggccaccac	300
	aagaccagc	gctcaggaag	gagaaggatc	cccagccaca	gcagttgcca	cccatggacc	360
	caaagttgct	gaagcagctg	aggaaggcag	agaaggccga	gagggagttc	cggaagaagt	420
	tcaagtttga	aggggagatc	gtggttcaca	cgaagatgat	gatcgacccc	aacgctaaga	480
	caagtcgagg	gggtggcaag	cacctcggga	tccggcggcg	ggagatcctg	gaggtgatcg	540
	agttcaccag	caatgaggag	atgctgtgcc	gggaccccaa	aggcaaatat	ggctacgtgc	600
	ccagaacagc	gctcctgccc	ctygagacgg	aggtgtacga	tgatgtcgac	ttctgcgata	660
	ccctggaaaa	ccaaccctc	cccctgggac	ggtaagaccg	gtaggcgtgg	ggccaggaca	720
	gcccagcagc	ccagcggccg	ctcaccaggg	agccctggat	cccggcggcg	gaaagtcaca	780
	gagctgctcg	ggcttgtacc	tgcccacata	aagccccagt	ttaaagcaaa	aaaaaaaaaa	840

<210> 101  
 <211> 1970  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 3886318CE1

<400> 101	gacggagggc	tgccactcgg	aagacaacgg	atgggagccg	tgtgacgctc	gagagctcgg	60
	agtgagcgtg	agttccgtgc	ccaggcccgc	gactcggctc	accaggacag	cgctccgggt	120
	cgaccggggtc	ctggagccgc	gctctgggag	ggcgcaaggc	gggtgaacgg	cggcgttagg	180
	acccggaggc	gcggcggggg	tgggcgggcg	ggctaggacc	cagcggctcc	ggcagagcgg	240
	aagcggcggc	gggagcttcc	gggagggcgg	ctcgcaggca	ccatgactcc	tgtgagatg	300
	cagcactccc	tgccaggtca	gacctatgcc	gtgcccctca	tccagccaga	cctgcggcga	360
	gagggagccg	tccagcagat	ggcggatgcc	ctgcagtacc	tgcagaagg	ctctggagac	420
	atcttcagca	ggtagagcag	agccggagcc	aggtgcaggc	cattggagag	aaggtctcct	480
	tggtcccaggc	caagattgag	aagatcaagg	gcagcaagaa	ggccatcaag	gtgttctcca	540
	gtgccaagta	ccctgtctca	gagcgcctgc	aggaatatgg	ctccatcttc	acggggcgcc	600
	aggaccctgg	cctgcagaga	cgcccccgcc	acaggatcca	gagcaagcac	cgccccctgg	660
	acgagcgggc	cctgcaggag	aagctgaagg	actttctctg	gtgctgtgagc	accaagccgg	720
	agcccagagg	cgatgcagaa	gagggacttg	ggggctctcc	cagcaacatc	agctctgtca	780
	gctccttgct	gctcttcaac	accaccgaga	acctgtacaa	gaagtatgct	ttcctggacc	840
	ccctggctgg	tgctgttaaca	aagaccatg	tgatgctggg	ggcagagaca	gaggagaagc	900
	tggtttgatgc	ccccttgctc	atcagcaaga	gagagcagct	ggaacagcag	gtcccagaga	960
	actacttcta	tytgccagac	ctyggccagg	tgcttgagat	tgatgttcca	tcctacctgc	1020
	ctgacctgccc	cggcattgccc	aacgacctca	tgtacattgc	cgacctgggc	cccgccattg	1080
	cccctctgccc	cccctggcacc	atccagaaac	tgcccacctt	ccacactgag	gtagccgagc	1140
	ctctcaaggcc	agacctacaa	gatggggtac	taacaccacc	cccaccgccc	ccaccaccac	1200
	cccagctccc	tgaggtgctg	gccagtgcaac	ccccactccc	accctcaacc	gcgggcccctg	1260
	taggccaagg	cgccaggcag	gacgaacgca	gcagcagcgc	gtctccttca	gtcccaggag	1320
	ctcccagggga	agtgggttgac	cccctccggtg	gcccggccac	tctgctagag	tcctaccgnc	1380
	aagctggggg	catcggcaag	gccaagctgc	gcagcatgaa	ggagcgaag	ctggagaaga	1440
	agcagcagaa	ggagcagggg	caagtgaagag	ccaccagcca	aggtgggcac	ttgatgtcgg	1500
	atctcttcaa	caagctggctc	atgaggcgcga	agggcatctc	tgggaaagga	cctggggctg	1560
	gtgagggggc	cgaggaggcc	tttgcccggcg	tgtaagactc	catccctcct	ctgcccggcc	1620

```

cgcagcagcc acaggcagag gaggacgagg acgactggga atcctagggg gctccatgac 1680
accttcccc ccagaccag acttgggccc ttgctctgac atggacacag ccaggacaag 1740
ctgctcagac ctacttcctt gggagggggt gacggaacca gcactgtgtg gagaccagct 1800
tcaaggagcg gaagcctggc ttgaggccac acagctgggg cggggacttc tgtctgctg 1860
tgctccatgg ggggacggct ccaccagcc tgcgccactg tgttctcttc ttaagagget 1920
tccagagaaa acggcacacc aatcaataaa gaactgagca gaaaaaaaaa 1970

```

```

<210> 102
<211> 1258
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4043934CB1

```

```

<400> 102
gaatttaata cgatcactat agggaaatttg gccctcgagg ccaagaattc ggcaagagga 60
tggggcaatg cttgagggtat cagatgcact gggaggacct ggaagagtac caggccctga 120
ccttcctgac cagaaaatgaa attctgtgca tccatgacac ctccctgaag ctctgccctc 180
ctgggaagta ctacaaggag gcaacgctca ccatggacca ggtcagctcc ctgccagctc 240
tgcgggtcaa ccctttcaga gaccgtatct gcagagtgtt ctcccacaaa ggcatgttct 300
ccttttagga tgtgctgggc atggcatctg tgbtcagcga gcaggcctgc ccaagcctga 360
agattgagta tgcctttcgc atctatgatt ttaatgagaa tggcttcatt gatgaggagg 420
atctgcagag gatcctcctg cgactgctga acagtgtatg catgtctgag gacctcctga 480
tggacctcac gaaccacgtc ctgagttagt cggatctgga caatgacaa atgctgtcct 540
tctcagagtt tgaacatgca atggccaagt ctccagattt catgtactcc tttcggatte 600
gcttctgggg atgctgatgt agcggcaaat acctgacatg gcagcctcga gggagaccac 660
aggaatcgaa cccctccag caclggaggg agctgglttg aagtgtgact ttgtactggg 720
cccacactca cctctagaat attgtttatt agataaaaga aaaagctttt ccttagccca 780
tcagatcacc gctttttaaa tgcagggtca tacatggtac tttttattaa gaactgcctc 840
ttccagggct tcagtgctgc agcgatgtca agcaggctgg ggtggcaatc tttctgaggg 900
aatagttcaa atctcaacc atgtcatagc agggggccaa gccaaatggg atgaaggtcc 960
ctagcaagat acatgtcctt ccctcccttc atcaaaacc ccgaccacca gcacctcaca 1020
gttccacagc gcacagagac gtgcacatag cagccattcc agccggtgcc cggctcccca 1080
ctccccttct gagggagaag gcattctggc cctgattgtg ggaccagcaa ttagagttta 1140
tttgctttgc tattcaagca agctctgaaa tgaatttggc caccacagac agcctttggg 1200
gtccagctcc tcagggactt tgagacacag aagaagcccc ccattggggt tttcttat 1258

```

```

<210> 103
<211> 685
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4371445CB1

```

```

<400> 103
tgagacctgt ctaaatttgg tttgtgcctt aattgagtta gtcattgaac ttccaaaaat 60
gttgetgcct gaagaggaat ttcagtaacg ttcttcatgt ttacaataat tttcccagtt 120
tgtaaaaaaca gtctaaatat tttctgaaaa ttgaaaaact tgaaaaacta aaaaattacg 180
ttgctgtaaa ctctgtgggc ggtgtaaaaa gtttagttgt ggaaaaataa catcattatt 240
ttctttgtct gacatagaag actcagcctg gatttcaaaa ctgaacactg aagtgttttg 300
caacagttac ctggctcttg gctcaatcc agctggatca aactgagacc tgaaaagaga 360
tattgactcc tgtggcagtg gaaagacca agaatgccag tcaagaagac agatactgac 420
cgagctttat cattaactgga agaatactgc aaaaaattaa ggaaaccaga ggagcagctg 480
ttgaaaaatg cggttaaaaa ggtgatgggt atctttaaga gcagcttatt ccagctttg 540
ctaggtatgt attatgnaag ttattcatca ttttaattgg cagaattggg cttgatagtt 600
tgaataatgt ggtcaaaaga cctgatgtta accaagtttc aaactgggat aattttcttt 660
aatactggaa ggaagattt gtttt 685

```

```

<210> 104
<211> 1886
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 5527925CB1

```

<400> 104
tgctgcgctt cgcgcaagat ggcggcggct gggggtagct ggcgcggggt ggcggcctgg 60
ggcggaaaac tgcgacgggg gctcgcctgtc agccgacagg ctgtgcggag tcccggcccc 120
ttggcagcgg cagtgccggg cgcggccctg gcaggagcag gagcggcctg gcaccaacagc 180
cgcgtcagtg ttgcggcgcg ggatggcagt ttacagctc ccgcacagaa aaatggtgaa 240
catggaataa tataattgg gaaaccgtct ctctgtaago agcgcctcat gcagttttct 300
tcactcgaac atgaaggaga abatttatatg acaccacgag acttctcttt ctcaagtgat 360
tttgagcaaa tggaaacgtaa aacttcagtc aagaagctga caaaaaagga catcggaggt 420
acactgtcag ggatccaac agctggctgt ggatcaactt ttttcagaga ccttggcgat 480
aaagggctaa tttcatatac cgagtatctt ttcttgctta caatctcac taaaccccat 540
tctgatttc atggttcttt taaaatgctg gatacagatg gtaatgagat gattgaaaaa 600
agggaaat ttaagctgca gaagatcata agtaaacaaag atgacttgat gacagtgaaa 660
actaatgaaa ctggatatca ggaagcaata gtgaaagaac ctgaaat taa cacaactctt 720
cagatgcgtt tctttgaaa aagaggacaa agaaaacttc attataaaga atttcgaa 780
tttatggaaa atttcaaac agagattcaa gaaatggaat tcttctcagtt ttctaaagg 840
ttgagtttca tgagaaaaga agactttgca gactggctac tttttttcac taacactgaa 900
aataaagata tttattggaa aaatgtgaga gagaagttgt cagcaggaga gagcattagt 960
ttggatgaat tcaagtcatt ttgccatttt acaaccact tgggaagactt tgctattgcc 1020
atgcagatgt tcagtttagc tcactctaac actctctaac aatattttgg acactgtctt taagatcttt 1080
aaagtagcaa caggacaaga gtagatgaat gtagatgaat gaagagtttc ttggggtggt aaaaaacaga 1200
atgcacogag gtttatgggt accacaacat cagagtatac aagaatactg gaagtgtgtg 1260
aagaaaagaa gcattaaagg agtaaaagaa gctctggaac aagctggaaa aggtcttttt 1320
taataaagaa tataatagta tggcaattat attgttccaa atgtcaaaat ttgtgatttt 1380
ttagaagtac ttgctattta tctctttaag tcttcattga tattctgtgt gaaataagca 1440
tgtcttgtag ttgctttctg attcataatt ttatgaaaga acttagtaga aagaaaagta 1500
agtataaaaa tagatattgg attctgtcag aaggcctaga tttgaaataa tgttttgtac 1560
ttcggtaaga tggaaaactt agtgattcac tgatttctta gacactctaa tatgatatgc 1620
ttcttggag gataaacaa atacatatgg gaaaaagtac ttgagaccaa gccagcatc 1680
aattccagac atcttcatgt tcttaatagg ctaaaatgaa ttaaaaactt atttcagatt 1740
ttctcatct gtacctata tctcataaat ttattgcata ttttatgtca gtagcttagc 1800
tgtttattgt ctttaaaata acatgtaaac tccaatgttc tatctggaag cagaataaaa 1860
tatttacata gatacaaaa aaaaaa 1886

```

【**手続補正書**】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【**提出日**】平成13年10月5日(2001.10.5)

【**手続補正1**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】特許請求の範囲

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【**特許請求の範囲**】

【**請求項1**】 以下の(a)乃至(d)を有する群から選択したアミノ酸配列を含む実質上単離されたポリペプチド。

(a) 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列

(b) 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44

、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列

(c) 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片

(d) 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片

【請求項2】 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号

号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択した請求項1に記載の単離されたポリペプチド。

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

【請求項4】 請求項2に記載のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項5】 配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号72、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号77、配列番号78、配列番号79、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号83、配列番号86、配列番号87、配列番号88、配列番号89、配列番号90、配列番号91、配列番号92、配列番号93、配列番号94、配列番号95、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列番号101、配列番号102、配列番号103及び配列番号104を有する群から選択した請求項4に記載の単離されたポリヌクレオチド。

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

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

【請求項8】 請求項6に記載の組換えポリヌクレオチドを含む遺伝形質転換体。

【請求項9】 請求項1に記載のポリペプチドを製造する方法であって、  
(a) 組換えポリヌクレオチドを用いて形質転換した細胞を前記ポリペプチドの発現に適した条件下で培養する過程と、  
(b) そのように発現した前記ポリペプチドを受容する過程とを含み、  
前記組換えポリヌクレオチドが、請求項1に記載の前記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に結合したプロモーター配列を有することを特徴とする方法。

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

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

- (a) 配列番号53乃至104を有する群から選択したポリヌクレオチド配列
- (b) 配列番号53乃至104を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のポリヌクレオチド配列
- (c) (a)に相補的なポリヌクレオチド配列
- (d) (b)に相補的なポリヌクレオチド配列
- (e) (a)~(d)のRNA等価物

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

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

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

(b) 前記ハイブリダイゼーション複合体の存在・不存在を検出し、該複合体が存在する場合にはオプションでその量を検出する過程とを含み、

前記プローブと前記標的ポリヌクレオチドの間でハイブリダイゼーション複合体が形成されるような条件下で、前記プローブが前記標的ポリヌクレオチドに特異的にハイブリダイズすることを特徴とする方法。

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

【請求項15】 請求項11に記載のポリヌクレオチドの配列を有する標的ポリヌクレオチドをサンプル中から検出する方法であって、

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

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

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

【請求項17】 前記ポリペプチドが、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列を含むことを特徴とする請求項16に記載の医薬品成分。

【請求項18】 機能性INTRAの発現低下に関連する疾患又は病状を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して請求項16に記載の医薬品成分を投与する過程を含むことを特徴とする方法。

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

(a) 請求項1に記載のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝す過程と、

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

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

【請求項21】 機能性INTRAの発現低下に関連する疾患又は病状を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して請求項20に記載の医薬品成分を投与する過程を含むことを特徴とする方法。

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

(a) 請求項1に記載のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝す過程と、

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

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

【請求項24】 機能性INTRAの過剰発現に関連する疾患又は病状の治療方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して請求項23に記載の医薬品成分を投与する過程を含むことを特徴とする方法。

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

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

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

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

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

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

(c) 試験化合物の存在下での請求項1に記載のポリペプチドの活性を、試験化合物の不存在下での請求項1に記載のポリペプチドの活性と比較する過程とを含み、

試験化合物の存在下での請求項1に記載のポリペプチドの活性の変化が、請求項1に記載のポリペプチドの活性を調節する化合物を標示することを特徴とする方法。

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

(a) 前記標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝す過程と、

(b) 前記標的ポリヌクレオチドの変異発現を検出する過程とを含むことを特徴とする方法。

【請求項28】 請求項5に記載の配列を有する標的ポリヌクレオチドの変異発現の有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 前記標的ポリヌクレオチドの発現に適した条件下で、該標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝す過程と、

(b) 前記標的ポリヌクレオチドの変異発現を検出する過程と、

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

【請求項29】 試験化合物の毒性を算定する方法であって、

(a) 核酸を含む生物学的サンプルを前記試験化合物で処理する過程と、

(b) 請求項11に記載のポリヌクレオチドの少なくとも20の連続したヌクレオチドを含むプローブと、請求項11に記載のポリヌクレオチドまたはその断片のポリヌクレオチド配列を有する前記生物学的サンプルの標的ポリヌクレオチドとの間に、特定のハイブリタイゼーション複合体が形成されるような条件下で、前記処理されたサンプルの核酸を前記プローブでハイブリタイズする過程と、

(c) 前記ハイブリタイゼーション複合体の量を定量する過程と、

(d) 前記処理された生物学的サンプル中の前記ハイブリタイゼーション複合

体の量を、処理されていない生物学的サンプル中の前記ハイブリタイゼーション複合体の量と比較する過程とを含み、

前記処理された生物学的サンプル中の前記ハイブリタイゼーション複合体の量の差が、前記試験化合物の毒性を標示することを特徴とする方法。

【請求項30】 前記ポリペプチドが配列番号1の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項31】 前記ポリペプチドが配列番号2の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項32】 前記ポリペプチドが配列番号3の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項33】 前記ポリペプチドが配列番号4の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項34】 前記ポリペプチドが配列番号5の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項35】 前記ポリペプチドが配列番号6の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項36】 前記ポリペプチドが配列番号7の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項37】 前記ポリペプチドが配列番号8の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項38】 前記ポリペプチドが配列番号9の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項39】 前記ポリペプチドが配列番号10の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項40】 前記ポリペプチドが配列番号11の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項41】 前記ポリペプチドが配列番号12の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項42】 前記ポリペプチドが配列番号13の配列を有することを

特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項43】 前記ポリペプチドが配列番号14の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項44】 前記ポリペプチドが配列番号15の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項45】 前記ポリペプチドが配列番号16の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項46】 前記ポリペプチドが配列番号17の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項47】 前記ポリペプチドが配列番号18の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項48】 前記ポリペプチドが配列番号19の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項49】 前記ポリペプチドが配列番号20の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項50】 前記ポリペプチドが配列番号21の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項51】 前記ポリペプチドが配列番号22の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項52】 前記ポリペプチドが配列番号23の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項53】 前記ポリペプチドが配列番号24の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項54】 前記ポリペプチドが配列番号25の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項55】 前記ポリペプチドが配列番号26の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項56】 前記ポリペプチドが配列番号27の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項57】 前記ポリペプチドが配列番号28の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項58】 前記ポリペプチドが配列番号29の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項59】 前記ポリペプチドが配列番号30の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項60】 前記ポリペプチドが配列番号31の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項61】 前記ポリペプチドが配列番号34の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項62】 前記ポリペプチドが配列番号35の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項63】 前記ポリペプチドが配列番号36の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項64】 前記ポリペプチドが配列番号37の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項65】 前記ポリペプチドが配列番号38の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項66】 前記ポリペプチドが配列番号39の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項67】 前記ポリペプチドが配列番号40の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項68】 前記ポリペプチドが配列番号41の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項69】 前記ポリペプチドが配列番号42の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項70】 前記ポリペプチドが配列番号43の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項71】 前記ポリペプチドが配列番号44の配列を有することを

特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項72】 前記ポリペプチドが配列番号45の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項73】 前記ポリペプチドが配列番号46の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項74】 前記ポリペプチドが配列番号47の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項75】 前記ポリペプチドが配列番号48の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項76】 前記ポリペプチドが配列番号49の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項77】 前記ポリペプチドが配列番号50の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項78】 前記ポリペプチドが配列番号51の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項79】 前記ポリペプチドが配列番号52の配列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項80】 生物学的サンプル中のヒト細胞内シグナル伝達分子（INTRA）の発現に関連する症状または疾患に対する診断試験法であって、

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

（b）前記複合体を検出する過程とを含み、

前記複合体の存在が、前記生物学的サンプル中の前記ポリペプチドの存在と相關することを特徴とする方法。

【請求項81】 前記抗体が、

（a）キメラ抗体

（b）単鎖抗体

（c）Fab断片

(d) F(ab')<sub>2</sub> 断片

(e) ヒト化抗体

のいずれかであることを特徴とする請求項10に記載の抗体。

【請求項82】 請求項10に記載の抗体と、許容できる賦形剤とを含む化合物。

【請求項83】 被検者のヒト細胞内シグナル伝達分子 (INTRA) の発現に関連する病状又は疾患の診断方法であって、請求項82に記載の化合物の有効量を前記被検者に投与する過程を含むことを特徴とする方法。

【請求項84】 前記抗体が標識されることを特徴とする請求項82に記載の化合物。

【請求項85】 被検者のヒト細胞内シグナル伝達分子 (INTRA) の発現に関連する病状又は疾患の診断方法であって、請求項84に記載の化合物の有効量を前記被検者に投与する過程を含むことを特徴とする方法。

【請求項86】 請求項10に記載の抗体の特異性を有するポリクロナール抗体を調製する方法であって、

(a) 抗体反応を誘発する条件下で、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列またはその免疫抗原性断片を含むポリペプチドを用いて動物を免疫化する過程と、

(b) 前記動物から抗体を単離する過程と、

(c) 前記単離された抗体をポリペプチドでスクリーニングし、それによって

、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドに特異結合するようなポリクロナール抗体を同定する過程とを含むことを特徴とする方法。

【請求項87】 請求項86に記載の方法で産出した抗体。

【請求項88】 請求項87に記載の抗体及び適切なキャリアを含む化合物。

【請求項89】 請求項10に記載の抗体の特異性を有する抗体を用いてモノクロナール抗体を製造する方法であって、

(a) 抗体反応を誘発する条件下で、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列またはその免疫抗原性断片を含むポリペプチドを用いて動物を免疫化する過程と、

- (b) 前記動物から抗体産出細胞を単離する過程と、
- (c) 不滅の細胞を用いて前記抗体産出細胞を融合して、モノクロナール抗体を産出するハイブリドーマ細胞を形成する過程と、
- (d) 前記ハイブリドーマ細胞を培養する過程と、
- (e) 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドに特異結合するような前記培養モノクロナール抗体から単離する過程とを含むことを特徴とする方法。

【請求項90】 請求項89に記載の方法で産出したモノクロナール抗体。

【請求項91】 請求項90に記載の抗体及び適切なキャリアを含む化合物。

【請求項92】 Fab発現ライブラリのスクリーニングにより前記抗体を産出することを特徴とする請求項10に記載の抗体。

【請求項93】 組換え免疫グロブリンライブラリのスクリーニングにより前記抗体を産出することを特徴とする請求項10に記載の抗体。

【請求項94】 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号

号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドを検出する方法であって、

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

(b) 特異結合を検出する過程とを含み、

該特異結合が、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドがサンプル中に存在することを標示することを特徴とする方法。

【請求項95】 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43

、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列を有するポリペプチドを精製する方法であって、

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

(b) 前記サンプルから前記抗体を分離し、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51及び配列番号52を有する群から選択したアミノ酸配列を有する精製ポリペプチドを得る過程とを含むことを特徴とする方法。

【請求項96】 自身の少なくとも1つの要素が請求項12に記載のポリヌクレオチドであるマイクロアレイ。

【請求項97】 ポリヌクレオチドを有するサンプルの転写イメージを生成する方法であって、

(a) 前記サンプルの前記ポリヌクレオチドを標識する過程と、

(b) ハイブリダイゼーション複合体の形成に適した条件下で、請求項51に記載のマイクロアレイの前記要素を前記サンプルの標識されたポリヌクレオチドに接触させる過程と、

(c) 前記サンプル中での前記ポリヌクレオチドの発現を定量する過程とを含むことを特徴とする方法。

【請求項98】 固体基質上の異なる物理位置に固定された異なるヌクレオチド分子を有するアレイであって、少なくとも1つの前記ヌクレオチドが、標

的ポリヌクレオチドの少なくとも30の連続したヌクレオチドに特異的にハイブリダイズするような第1オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド配列を有し、前記標的ポリヌクレオチドが請求項11に記載の配列を有することを特徴とするアレイ。

【請求項99】 前記第1オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド配列が、前記標的ポリヌクレオチドの少なくとも30の連続したヌクレオチドに完全に相補的であることを特徴とする請求項98に記載のアレイ。

【請求項100】 前記第1オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド配列が、前記標的ポリヌクレオチドの少なくとも60の連続したヌクレオチドに完全に相補的であることを特徴とする請求項98に記載のアレイ。

【請求項101】 前記アレイがマイクロアレイであることを特徴とする請求項98に記載のアレイ。

【請求項102】 前記第1オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド配列にハイブリダイズされた前記標的ポリヌクレオチドを更に有することを特徴とする請求項98に記載のアレイ。

【請求項103】 リンカーが少なくとも1つの前記ポリヌクレオチド分子を前記固体基質に結合させることを特徴とする請求項98に記載のアレイ。

【請求項104】 前記固体基質上の異なる物理位置が各々同一配列を有する複数のヌクレオチド分子を含み、前記固体基質上の異なる物理位置が各々前記基質上の別の物理位置において前記ヌクレオチド分子の配列とは異なる配列を有するヌクレオチド分子を含むことを特徴とする請求項98に記載のアレイ。

【請求項105】 配列番号1のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項106】 配列番号2のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項107】 配列番号3のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項108】 配列番号4のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

- 【請求項109】 配列番号5のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項110】 配列番号6のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項111】 配列番号7のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項112】 配列番号8のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項113】 配列番号9のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項114】 配列番号10のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項115】 配列番号11のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項116】 配列番号12のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項117】 配列番号13のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項118】 配列番号14のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項119】 配列番号15のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項120】 配列番号16のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項121】 配列番号17のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項122】 配列番号18のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項123】 配列番号19のアミノ酸配列を有する請求項1に記載

のポリペプチド。

【請求項124】 配列番号20のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項125】 配列番号21のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項126】 配列番号22のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項127】 配列番号23のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項128】 配列番号24のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項129】 配列番号25のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項130】 配列番号26のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項131】 配列番号27のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項132】 配列番号28のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項133】 配列番号29のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項134】 配列番号30のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項135】 配列番号31のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項136】 配列番号34のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項137】 配列番号35のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

- 【請求項138】 配列番号36のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項139】 配列番号37のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項140】 配列番号38のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項141】 配列番号39のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項142】 配列番号40のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項143】 配列番号41のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項144】 配列番号42のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項145】 配列番号43のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項146】 配列番号44のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項147】 配列番号45のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項148】 配列番号46のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項149】 配列番号47のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項150】 配列番号48のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項151】 配列番号49のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。
- 【請求項152】 配列番号50のアミノ酸配列を有する請求項1に記載

のポリペプチド。

【請求項153】 配列番号51のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項154】 配列番号52のアミノ酸配列を有する請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項155】 配列番号53のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項156】 配列番号54のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項157】 配列番号55のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項158】 配列番号56のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項159】 配列番号57のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項160】 配列番号58のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項161】 配列番号59のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項162】 配列番号60のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項163】 配列番号61のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項164】 配列番号62のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項165】 配列番号63のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項166】 配列番号64のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項167】 配列番号65のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項168】 配列番号66のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項169】 配列番号67のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項170】 配列番号68のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項171】 配列番号69のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項172】 配列番号70のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項173】 配列番号71のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項174】 配列番号72のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項175】 配列番号73のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項176】 配列番号74のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項177】 配列番号75のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項178】 配列番号76のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項179】 配列番号77のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項180】 配列番号78のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項181】 配列番号79のポリヌクレオチド配列を有する請求項

1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 8 2】 配列番号 8 0 のポリヌクレオチド配列を有する請求項

1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 8 3】 配列番号 8 1 のポリヌクレオチド配列を有する請求項

1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 8 4】 配列番号 8 2 のポリヌクレオチド配列を有する請求項

1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 8 5】 配列番号 8 3 のポリヌクレオチド配列を有する請求項

1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 8 6】 配列番号 8 6 のポリヌクレオチド配列を有する請求項

1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 8 7】 配列番号 8 7 のポリヌクレオチド配列を有する請求項

1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 8 8】 配列番号 8 8 のポリヌクレオチド配列を有する請求項

1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 8 9】 配列番号 8 9 のポリヌクレオチド配列を有する請求項

1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 9 0】 配列番号 9 0 のポリヌクレオチド配列を有する請求項

1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 9 1】 配列番号 9 1 のポリヌクレオチド配列を有する請求項

1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 9 2】 配列番号 9 2 のポリヌクレオチド配列を有する請求項

1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 9 3】 配列番号 9 3 のポリヌクレオチド配列を有する請求項

1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 9 4】 配列番号 9 4 のポリヌクレオチド配列を有する請求項

1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 1 9 5】 配列番号 9 5 のポリヌクレオチド配列を有する請求項

1 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項196】 配列番号96のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項197】 配列番号97のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項198】 配列番号98のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項199】 配列番号99のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項200】 配列番号100のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項201】 配列番号101のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項202】 配列番号102のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項203】 配列番号103のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

【請求項204】 配列番号104のポリヌクレオチド配列を有する請求項11に記載のポリヌクレオチド。

## 【國際調查報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No. PCT/US 00/16636
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C12N15/12 C07K14/47 C07K16/18 C12Q1/68 A61K38/17		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C12N C07K C12Q A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X  A	WO 97 15587 A (DUKE UNIVERSITY) 1 May 1997 (1997-05-01)  abstract page 6, line 17 -page 7, line 5 page 16, line 4 -page 32, line 15 page 48 -page 56; examples 5-8 page 66 -page 69; claims 1-25 page 70 -page 72; figures 1A,1B,2 --- -/--	1,3, 6-16,18, 19,22, 25-27 2,4,5,17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
"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  12 October 2000		Date of mailing of the international search report  11. 1. 01
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Fuchs, U

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US 00/16636
---

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EMBL database, Heidelberg, FRG Ernest Hum3 accession number AI083494 18 August 1998 NCI-CGAP: "ox75a07.x1 Soares NhHMPu S1 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:1662132 3' similar to TR:Q13802 Q13802 ARGBPIB PROTEIN, mRNA sequence" XP002149761 the whole document	11-15
A	--- WO 97 44347 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP., PRESIDENT AND FELLOWS HARVARD COLLEGE) 27 November 1997 (1997-11-27) abstract page 5, line 21 - line 28 page 29, line 21 -page 32, line 28 page 43 -page 46; claims 1-28 ---	1-19,22, 25-27
A	--- US 5 602 019 A (BEAVO, J.A. ET AL.) 11 February 1997 (1997-02-11) abstract column 7, line 31 - line 67 column 21, line 1 -column 27, line 2 column 127 -column 128; claims 1-7,10-25 -----	1-19,22, 25-27

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 00/16636

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claim 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: 20, 21, 23 and 24  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.  Claims Nos.:  
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-19, 22, 25-27 partially

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 20, 21, 23 and 24

Claims 20, 21, 23 and 24 refer to an agonist and an antagonist of a polypeptide of claim 1 without giving a true technical characterization. Moreover, no such compounds are defined in the application. In consequence, the scope of said claims is ambiguous and vague, and their subject matter is not sufficiently disclosed and supported (Art. 5 and 6 PCT).

No search can be carried out for such purely speculative claims whose wording is, in fact, a mere recitation of the result to be achieved.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

## 1. Claims: 1-19, 22, 25-27 partially

## Invention 1

An isolated polypeptide comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of: a) an amino acid sequence having the SEQ ID NO: 1, b) a naturally occurring amino acid sequence having at least 90% sequence identity to SEQ ID NO: 1, c) a biologically active fragment of SEQ ID NO: 1, d) an immunogenic fragment of SEQ ID NO: 1; an isolated polynucleotide encoding said polypeptide; a recombinant polynucleotide comprising said polynucleotide; a cell transformed with said recombinant polynucleotide; a transgenic organism comprising said recombinant polynucleotide; a method for producing said polypeptide; an isolated antibody which specifically binds to said polypeptide; an isolated polynucleotide comprising a polynucleotide sequence selected from the group consisting of: a) a polynucleotide sequence having the SEQ ID NO: 53, b) a naturally occurring polynucleotide sequence having at least 90% sequence identity to SEQ ID NO: 53, c) a polynucleotide sequence complementary to a); d) a polynucleotide sequence complementary to b); an RNA equivalent of a)-d); a method for detecting a target polynucleotide in a sample having the sequence of said polynucleotide by hybridizing with a probe or by PCR; a pharmaceutical composition comprising an effective amount of said polypeptide; a method for treating a disease or condition associated with decreased expression of functional OXR1, comprising administering to a patient said pharmaceutical composition; a method for screening a compound for effectiveness as an agonist or antagonist of said polypeptide; a method for screening for a compound that specifically binds to said polypeptide or that modulates the activity of said polypeptide; a method for screening a compound for effectiveness in altering expression of a polynucleotide sequence having the SEQ ID NO: 53;

## 2. Claims: 1-19, 22, 25-27 partially

## Invention 2

Idem as subject 1 but limited to SEQ ID NOS: 2 and 54;

## 3.-50. Claims: 1-19, 22, 25-27 partially

## Inventions 3-50

Idem as subject 1 but limited to SEQ ID NOS: 3-31, 34-52 and 55-83, 86-104.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 00/16636

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9715587 A	01-05-1997	US 5969101 A	19-10-1999
		AU 7520396 A	15-05-1997
WO 9744347 A	27-11-1997	AU 5926296 A	09-12-1997
US 5602019 A	11-02-1997	US 5389527 A	14-02-1995
		US 6015677 A	18-01-2000
		US 5580771 A	03-12-1996
		US 5800987 A	01-09-1998
		US 5789553 A	04-08-1998
		US 5776752 A	07-07-1998
		CA 2085881 A	20-10-1992
		EP 0535216 A	07-04-1993
		WO 9218541 A	29-10-1992

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト' (参考)
A 6 1 P 25/00		A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4
29/00		37/02	4 H 0 4 5
35/00		43/00	1 0 5
37/02			1 1 1
43/00	1 0 5	C 0 7 K 14/47	
	1 1 1	16/18	
C 0 7 K 14/47		C 1 2 N 1/15	
16/18		1/19	
C 1 2 N 1/15		1/21	
1/19		C 1 2 P 21/02	C
1/21		C 1 2 Q 1/68	A
5/10		G 0 1 N 33/15	Z
C 1 2 P 21/02		33/50	Z
C 1 2 Q 1/68		33/53	M
G 0 1 N 33/15		33/566	
33/50		C 1 2 N 15/00	Z N A A
33/53		5/00	A
33/566		A 6 1 K 37/02	

(31)優先権主張番号 6 0 / 1 6 4 , 4 1 7

(32)優先日 平成11年11月9日(1999.11.9)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ヒルマン、ジェニファー・エル  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94040・  
マウンテンビュー・#12・モンロードライ  
ブ 230

(72)発明者 ラル、ブリーティ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州95054・  
サンタクララ・ラスドライブ 2382

- (72)発明者 バンドマン、オルガ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94043・  
マウンテンビュー・アンナアベニュー  
366
- (72)発明者 ボーゲン、マライア・アール  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94577・  
サンレアンドロ・サンティアゴロード  
14244
- (72)発明者 アジムザイ、ヤルダ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94545・  
ハイワード・ロックスプリングスドライブ  
2045
- (72)発明者 ヤング、ジュンミン  
アメリカ合衆国カリフォルニア州95129・  
サンノゼ・パークレーン 7125
- (72)発明者 レディ、ルーパ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94086・  
サニーベイル・# 3・ウェストマッキンレ  
ーアベニュー 1233
- (72)発明者 リュ、デュング・アイナ・エム  
アメリカ合衆国カリフォルニア州95136・  
サンノゼ・パークベルモントプレイス 55
- F ターム(参考) 2G045 AA34 AA35 BB01 BB07 BB14  
BB20 BB46 BB48 BB51 CB01  
DA13 DA14 DA36 FB02 FB03  
FB05  
4B024 AA01 AA11 BA80 CA04 DA02  
EA04 GA11  
4B063 QQ01 QQ41 QR32 QR56 QR66  
QS25 QS34  
4B064 AG01 CA10 CA19 CC24 DA01  
DA13  
4B065 AA90X AA93Y AB01 AC14  
BA02 CA24 CA44 CA46  
4C084 AA02 AA07 AA17 BA01 BA08  
BA20 BA21 BA22 BA23 CA62  
DC50 NA14 ZA012 ZA662  
ZB072 ZB112 ZB262 ZC022  
4H045 AA10 AA11 CA40 DA75 EA20  
EA50 FA72 FA74

专利名称(译)	细胞内信号分子		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003530071A</a>	公开(公告)日	2003-10-14
申请号	JP2001503896	申请日	2000-06-16
[标]申请(专利权)人(译)	洞察Genomics公司		
申请(专利权)人(译)	洞察基因组公司		
[标]发明人	ユエヘンリー タングワイトム ヒルマンジェニファーエル ラルプリーティ バンドマンオルガ ボーグンマライアアール アジムザイヤルダ ヤングジュンミング レディルーパ リュデュングアイナエム		
发明人	ユエ、ヘンリー タング、ワイトム ヒルマン、ジェニファー・エル ラル、プリーティ バンドマン、オルガ ボーグン、マライア・アール アジムザイ、ヤルダ ヤング、ジュンミング レディ、ルーパ リュ、デュング・アイナ・エム		
IPC分类号	G01N33/50 A61K38/00 A61K45/00 A61K48/00 A61P1/04 A61P15/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/02 A61P43/00 C07K14/47 C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12P21/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/566		
CPC分类号	A01K2217/05 A01K2217/075 A61K38/00 A61K48/00 A61P1/04 A61P15/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/02 A61P43/00 C07K14/47 C12N2799/021 C12Q1/6883 C12Q2600/158		
FI分类号	A61K45/00 A61P1/04 A61P15/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/02 A61P43/00.105 A61P43/00.111 C07K14/47 C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.M G01N33/566 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.A A61K37/02		
F-TERM分类号	2G045/AA34 2G045/AA35 2G045/BB01 2G045/BB07 2G045/BB14 2G045/BB20 2G045/BB46 2G045/BB48 2G045/BB51 2G045/CB01 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB05 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA80 4B024/CA04 4B024/DA02 4B024/EA04 4B024/GA11 4B063/QQ01 4B063/QQ41 4B063/QR32 4B063/QR56 4B063/QR66 4B063/QS25 4B063/QS34 4B064/AG01 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA90X 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA07 4C084/AA17 4C084/BA01 4C084/BA08 4C084/BA20 4C084/BA21 4C084/BA22 4C084/BA23 4C084/CA62 4C084/DC50 4C084/NA14 4C084/ZA012 4C084/ZA662 4C084/ZB072 4C084/ZB112 4C084/ZB262 4C084/ZC022 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA72 4H045/FA74		
优先权	60/139566 1999-06-16 US 60/149640 1999-08-17 US		

外部链接

[Espacenet](#)

---

摘要(译)

本发明提供了人类细胞内信号传导分子 ( INTRA ) 和鉴定和编码INTRA的多核苷酸。 本发明还提供表达载体，宿主细胞，抗体，激动剂和拮抗剂。 此外，本发明还提供了一种用于诊断，治疗或预防与INTRA表达有关的疾病的方法。