

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02002/070747

発行日 平成16年7月2日(2004.7.2)

(43) 国際公開日 平成14年9月12日(2002.9.12)

(51) Int.Cl.⁷

C 1 2 N 15/09
A 6 1 K 48/00
A 6 1 P 35/02
C 1 2 Q 1/68
G 0 1 N 33/15

F I

C 1 2 N 15/00 A
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 35/02
 C 1 2 Q 1/68 Z N A A
 G 0 1 N 33/15 Z

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 87 頁) 最終頁に続く

出願番号	特願2002-570769 (P2002-570769)	(71) 出願人	000005245
(21) 国際出願番号	PCT/JP2002/001901		藤沢薬品工業株式会社
(22) 国際出願日	平成14年3月1日(2002.3.1)		大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(31) 優先権主張番号	特願2001-56438 (P2001-56438)	(74) 代理人	100091096
(32) 優先日	平成13年3月1日(2001.3.1)		弁理士 平木 祐輔
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(74) 代理人	100096183
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), JP, US		弁理士 石井 貞次
		(72) 発明者	間野 博行
			栃木県宇都宮市豊郷台2-14-9

(54) 【発明の名称】 慢性骨髄性白血病の分子診断方法

(57) 【要約】

I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子、E T S 2 遺伝子、P I A S y 遺伝子、P I A S x - α 遺伝子、P I A S x - β 遺伝子及びD A P K 3 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子の、被検組織又は被検細胞における発現レベルを測定すること、あるいは当該遺伝子のいずれかを含む遺伝子群の発現プロファイルを決定することにより慢性骨髄性白血病を検査することを特徴とする慢性骨髄性白血病の検査方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子、E T S 2 遺伝子、P I A S y 遺伝子、P I A S x - α 遺伝子、P I A S x - β 遺伝子及び D A P K 3 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子の、被検組織又は被検細胞における発現レベルを測定すること、あるいは当該遺伝子のいずれかを含む遺伝子群の発現プロファイルを決定することにより慢性骨髄性白血病を検査することを特徴とする慢性骨髄性白血病の検査方法。

【請求項 2】

被検細胞が、骨髄細胞又は血液細胞であることを特徴とする請求項 1 に記載の慢性骨髄性白血病の検査方法。 10

【請求項 3】

骨髄細胞又は血液細胞が、多能性造血幹細胞であることを特徴とする請求項 2 に記載の慢性骨髄性白血病の検査方法。

【請求項 4】

多能性造血幹細胞が、A C 1 3 3 タンパク質陽性であることを特徴とする請求項 3 に記載の慢性骨髄性白血病の検査方法。

【請求項 5】

遺伝子の発現レベルの測定又は遺伝子群の発現プロファイルの決定を、m R N A レベルで行うことを特徴とする請求項 1 に記載の慢性骨髄性白血病の検査方法。 20

【請求項 6】

m R N A レベルでの、遺伝子の発現レベルの測定又は遺伝子群の発現プロファイルの決定を、遺伝子増幅法及び / 又は D N A マイクロアレイ法によって行うことを特徴とする請求項 5 に記載の慢性骨髄性白血病の検査方法。

【請求項 7】

遺伝子の発現レベルの測定又は遺伝子群の発現プロファイルの決定を、タンパク質レベルで行うことを特徴とする請求項 1 に記載の慢性骨髄性白血病の検査方法。

【請求項 8】

タンパク質レベルでの、遺伝子の発現レベルの測定又は遺伝子群の発現プロファイルの決定を、免疫学的方法及び / 又はプロテインチップ法によって行うことを特徴とする請求項 7 に記載の慢性骨髄性白血病の検査方法。 30

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 に記載のいずれかの慢性骨髄性白血病の検査方法により、慢性骨髄性白血病の病期の決定を行うことを特徴とする慢性骨髄性白血病の病期の決定方法。

【請求項 10】

慢性骨髄性白血病の病期が、慢性期、移行期及び急性期からなる群から選択されるものである請求項 9 に記載の慢性骨髄性白血病の病期の決定方法。

【請求項 11】

以下の工程：

- (a) 試験化合物を、試験動物又は試験細胞に、投与又は接触させる工程、 40
 - (b) 試験化合物が、試験動物又は試験細胞中で、I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子、E T S 2 遺伝子、P I A S y 遺伝子、P I A S x - α 遺伝子、P I A S x - β 遺伝子及び D A P K 3 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子あるいは当該遺伝子と機能的に等価な遺伝子の発現レベルを調節するか否かを確認する工程、
- を包含する慢性骨髄性白血病の治療又は予防に有効な化合物の評価方法。

【請求項 12】

以下の工程：

- (a) 試験化合物を、I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子、E T S 2 遺伝子、P I A S y 遺伝子、P I A S x - α 遺伝子、P I A S x - 50

β 遺伝子及び D A P K 3 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子の発現調節領域とレポーター遺伝子との融合遺伝子を含む試験動物又は試験細胞に接触させる工程、
(b) 試験化合物が、レポーター遺伝子の試験動物又は試験細胞中での発現レベルを測定する工程、

を包含する慢性骨髄性白血病の治療又は予防に有効な化合物の評価方法。

【請求項 13】

以下の工程：

(a) 試験化合物を、I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子、E T S 2 遺伝子、P I A S y 遺伝子、P I A S x - α 遺伝子、P I A S x - β 遺伝子及び D A P K 3 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子によってコードされるタンパク質に接触させる工程、 10

(b) 試験化合物が、前記タンパク質の活性を測定する工程、

を包含する慢性骨髄性白血病の治療又は予防に有効な化合物の評価方法。

【請求項 14】

以下の工程：

(a) 試験化合物を、P I A S y 遺伝子、P I A S x - α 遺伝子又は P I A S x - β 遺伝子によってコードされるタンパク質により活性が阻害される S T A T タンパク質に接触させる工程、

(b) 試験化合物が、前記 S T A T タンパク質の活性を測定する工程、

を包含する慢性骨髄性白血病の治療又は予防に有効な化合物の評価方法。 20

【請求項 15】

請求項 11 ~ 14 のいずれかに記載の評価方法によって得られた化合物を有効成分として含有する慢性骨髄性白血病の治療又は予防剤。

【請求項 16】

I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子、E T S 2 遺伝子、P I A S y 遺伝子、P I A S x - α 遺伝子、P I A S x - β 遺伝子及び D A P K 3 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子によってコードされるタンパク質に対する抗体を有効成分として含有する研究用試薬、あるいは慢性骨髄性白血病の検査、治療又は予防剤。

【請求項 17】

I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子、E T S 2 遺伝子、P I A S y 遺伝子、P I A S x - α 遺伝子、P I A S x - β 遺伝子及び D A P K 3 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子の発現レベルの異常をもたらす、遺伝的多型を検出することを特徴とする慢性骨髄性白血病易罹患性のリスク判定方法。 30

【請求項 18】

I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子、E T S 2 遺伝子、P I A S y 遺伝子、P I A S x - α 遺伝子、P I A S x - β 遺伝子及び D A P K 3 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子によってコードされるタンパク質の生物学的活性の異常をもたらす、遺伝的多型を検出することを特徴とする慢性骨髄性白血病易罹患性のリスク判定方法。 40

【請求項 19】

I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子及び E T S 2 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子の m R N A に特異的にハイブリダイズするアンチセンス核酸を含有する慢性骨髄性白血病の治療又は予防剤。

【請求項 20】

I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子及び E T S 2 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子の m R N A を特異的に切断するリボザイムを含有する慢性骨髄性白血病の治療又は予防剤。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、慢性骨髄性白血病の検査方法、慢性骨髄性白血病の治療又は予防に有効な化合物の評価方法、該評価方法によって得られる治療又は予防に有効な化合物、該化合物を有効成分として含有する慢性骨髄性白血病の治療又は予防剤、及び慢性骨髄性白血病易罹患性のリスク判定方法に関する。

背景技術

慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia: CML) は、多能性造血幹細胞のクローン性異常増殖に起因する悪性疾患である [Kantarjian, H. M. et al.: Blood 82: 691 (1993)]。その発症の原因は、9番染色体と22番染色体との相互転座の結果生じるBCR-ABL融合タンパク質の産生にあり、BCR-ABL融合タンパク質は活性型チロシンキナーゼとして細胞の異常増殖を誘導すると考えられている [Era, T. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 1737 (2000)]。その結果、未分化血液細胞だけでなく悪性クローン由来の分化血液細胞も増加し、末梢血において白血球増多症、血小板増多症などを呈する。

悪性クローンが分化能を失っていない時期は、慢性期 (chronic phase: CP) と呼ばれ、患者の臨床症状は比較的緩やかである。慢性期にある患者の殆どにおいて、インターフェロン (IFN) α 又はハイドロキシウレア (HU) の投与によって末梢血血液細胞数をコントロールすることが可能である [Silver, R. T. et al.: Blood 94: 1517 (1999)]。しかし、数年後には、多くの慢性骨髄性白血病患者中の悪性芽球は分化能を失い、その結果、患者骨髄では未分化な白血球芽球のみが増殖し、成熟血球が減少する「急性白血病」様の病態へと変化する。このような病期は、急性転化 (blast crisis: BC) 期と呼ばれ、また患者によっては慢性期から急性転化期へと変化する移行期 (accelerated phase: AP) がこれらの中間に観察される場合もある。

一旦、急性転化期に入ると、患者の50%生存期間は一般的に約3ヶ月と、予後は極めて厳しい。一般的な急性骨髄性白血病細胞と比べて、急性転化期に入った患者の白血球芽球は化学療法抵抗性であり骨髄移植によっても予後を改善することは困難である。従って、慢性骨髄性白血病患者の予後を改善するためには、移行期あるいは急性転化期への移行メカニズムを分子レベルで明らかにしそれを阻止することが重要である。慢性骨髄性白血病の発症がBCR-ABL融合遺伝子産物の産生によって規定されているのに比べ、移行期あるいは急性転化期への進展がどのような分子メカニズムによっているのかは未だ殆ど明らかにされていない。点突然変異に伴うRAS癌遺伝子産物の活性化 [LeMaistre, A. et al.: Blood 73: 889 (1989); Cogswell, P. C. et al.: Blood 74: 2629 (1989)]、あるいはp53癌抑制遺伝子産物の不活化 [Guran, S. et al.: Haematologia 29: 181 (1998); Peller, S. et al.: Gene Chromosome Canc. 21: 2 (1998)] が病期の進展に関与するとの報告もあるが、いずれの場合も患者検体における頻度は高くなく、一般的な慢性骨髄性白血病の病期進展メカニズムとは考えにくい。p53遺伝子が存在する17番染色体の異常は慢性骨髄性白血病の後期においてしばしば認められるが、Fioretosらはこれらの例においてp53タンパク質のアミノ酸配列異常はむしろ少なく、同じ染色体上に別の未同定の癌抑制遺伝子が存在し、その遺伝子異常が慢性骨髄性白血病の病期進展に重要な役割を果たしているのではないかと推論している [Fioretos, T. et al.: Blood 94: 225 (1999)]。

ところで、DNAマイクロアレイ (DNAチップともいわれる) は、近年開発された遺伝子発現解析システムであり、数回の実験で数千から数万におよぶ遺伝子の発現変化を巨視的に観察することが可能である。しかし、本システムにより、慢性骨髄性白血病患者の遺伝子発現プロファイルを解析したという報告は知られていない。

発明の開示

本発明は、慢性骨髄性白血病の検査方法、慢性骨髄性白血病危険因子の検出方法、慢性骨

10

20

30

40

50

髓性白血病の治療又は予防に有効な化合物の評価方法、該評価方法によって得られる治療効果又は予防効果を有する化合物、及び該化合物を有効成分として含有する慢性骨髄性白血病の治療又は予防剤を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、慢性骨髄性白血病患者の A C 1 3 3 タンパク質陽性造血幹細胞中で病期特異的に発現レベルが変動する遺伝子を同定することに成功し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子、E T S 2 遺伝子、P I A S y 遺伝子、P I A S x - α 遺伝子、P I A S x - β 遺伝子及び D A P K 3 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子の、被検組織又は被検細胞における発現レベルを測定すること、あるいは当該遺伝子のいずれかを含む遺伝子群の発現プロファイルを決定することにより慢性骨髄性白血病を検査することの特徴とする慢性骨髄性白血病の検査方法である。ここで、I F I T - 2 遺伝子とは、配列番号 1 に示す塩基配列で表されるインターフェロン誘導タンパク質の遺伝子 [L e v y , D e t a l . : P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 83 : 8929 (1986)] 及びそのアレル変異遺伝子であり、L A G E - 1 遺伝子とは、配列番号 3 に示す塩基配列で表される遺伝子 [L e t h e , B e t a l . : I n t . J . C a n c e r 76 : 903 (1998)] 及びそのアレル変異遺伝子であり、B A G E 遺伝子とは、配列番号 5 に示す塩基配列で表される遺伝子 [B o e l , P e t a l . : I m m u n i t y 2 : 167 (1995)] 及びそのアレル変異遺伝子であり、D D B 1 遺伝子とは、配列番号 7 に示す塩基配列で表される DNA 損傷結合性タンパク質の遺伝子 [D u a l l a n , R e t a l . : G e n o m i c s 29 : 62 (1995)] 及びそのアレル変異遺伝子であり、E T S 2 遺伝子とは、配列番号 9 に示す塩基配列で表される遺伝子 [W a t s o n , D . K . e t a l . : P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 85 : 7862 (1988)] 及びそのアレル変異遺伝子であり、P I A S y 遺伝子とは、配列番号 11 に示す塩基配列で表される遺伝子 [L i u , B e t a l . : P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 95 : 10626 (1998)] 及びそのアレル変異遺伝子であり、P I A S x - α 遺伝子とは、配列番号 13 に示す塩基配列で表される遺伝子 [L i u , B e t a l . : P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 95 : 10626 (1998)] 及びそのアレル変異遺伝子であり、P I A S x - β 遺伝子とは、配列番号 15 に示す塩基配列で表される遺伝子 [L i u , B e t a l . : P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 95 : 10626 (1998)] 及びそのアレル変異遺伝子であり、D A P K 3 遺伝子とは、配列番号 17 に示す塩基配列で表される遺伝子 [K a w a i , T . e t a l . : M o l . C e l l . B i o l . 18 : 1642 (1998)] 及びそのアレル変異遺伝子である。上記各遺伝子について表 1 にまとめた。

表 1

遺伝子名	アクセッション番号 (GenBank)	配列番号 (塩基配列)	配列番号 (アミノ酸配列)
IFIT-2	M14660/X07557	配列番号 1	配列番号 2
LAGE-1	AJ223041	配列番号 3	配列番号 4
BAGE	U19180	配列番号 5	配列番号 6
DDB1	U18299	配列番号 7	配列番号 8
ETS-2	J04102	配列番号 9	配列番号 10
PIASy	AF077952	配列番号 11	配列番号 12
PIASx- α	AF077953	配列番号 13	配列番号 14
PIASx- β	AF077954	配列番号 15	配列番号 16
DAPK3	AB007144/NM001348	配列番号 17	配列番号 18

また、被検細胞としては、骨髓細胞又は血液細胞、特に、慢性骨髓性白血病患者において増殖している未分化な幹細胞、つまり多能性造血幹細胞（特に A C 1 3 3 タンパク質陽性の造血幹細胞）であり得る。前記遺伝子の発現レベルの測定又は遺伝子群の発現プロファイルの決定は、mRNA レベル又はタンパク質レベルで行うことができる。mRNA レベルでの、前記遺伝子の発現レベルの測定又は遺伝子群の発現プロファイルの決定は、例えば、遺伝子増幅法、DNA マイクロアレイ法等によって行うことができる。また、タンパク質レベルでの、前記遺伝子の発現レベルの測定又は遺伝子群の発現プロファイルの決定は、例えば、免疫学的方法、プロテインチップ法等によって行うことができる。

さらに、本発明は、前記のいずれかの慢性骨髓性白血病の検査方法により、慢性骨髓性白血病の病期の決定を行うことを特徴とする慢性骨髓性白血病の病期の決定方法である。前記病期は、慢性期、移行期及び急性期から選択され得る。

10

さらに、本発明は、以下の工程：

(a) 試験化合物を、試験動物又は試験細胞に、投与又は接触させる工程、
(b) 試験化合物が、試験動物又は試験細胞中で、IFIT - 2 遺伝子、LAGE - 1 遺伝子、BAGE 遺伝子、DDB 1 遺伝子、ETS 2 遺伝子、PIASy 遺伝子、PIASx - α 遺伝子、PIASx - β 遺伝子及びDAPK 3 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子あるいは当該遺伝子と機能的に等価な遺伝子の発現レベルを調節する否かを確認する工程、を包含する慢性骨髓性白血病の治療又は予防に有効な化合物の評価方法である。

さらに、本発明は、以下の工程：

20

(a) 試験化合物を、IFIT - 2 遺伝子、LAGE - 1 遺伝子、BAGE 遺伝子、DDB 1 遺伝子、ETS 2 遺伝子、PIASy 遺伝子、PIASx - α 遺伝子、PIASx - β 遺伝子及びDAPK 3 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子の発現調節領域とレポーター遺伝子との融合遺伝子を含む試験動物又は試験細胞に接触させる工程、
(b) 試験化合物が、レポーター遺伝子の試験動物又は試験細胞中での発現レベルを測定する工程、

を包含する慢性骨髓性白血病の治療又は予防に有効な化合物の評価方法である。

さらに、本発明は、以下の工程：

(a) 試験化合物を、IFIT - 2 遺伝子、LAGE - 1 遺伝子、BAGE 遺伝子、DDB 1 遺伝子、ETS 2 遺伝子、PIASy 遺伝子、PIASx - α 遺伝子、PIASx - β 遺伝子及びDAPK 3 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子によってコードされるタンパク質に接触させる工程、

30

(b) 試験化合物が、前記タンパク質の活性を測定する工程、

を包含する慢性骨髓性白血病の治療又は予防に有効な化合物の評価方法である。

さらに、本発明は、以下の工程：

(a) 試験化合物を、PIASy 遺伝子又はPIASx - β 遺伝子によってコードされるタンパク質により活性が阻害されるSTATタンパク質に接触させる工程、

(b) 試験化合物が、前記STATタンパク質の活性を測定する工程、

を包含する慢性骨髓性白血病の治療又は予防に有効な化合物の評価方法である。

さらに、本発明は、前記のいずれかに記載の評価方法によって得られた化合物を有効成分として含有する慢性骨髓性白血病の治療又は予防剤である。

40

さらに、本発明は、IFIT - 2 遺伝子、LAGE - 1 遺伝子、BAGE 遺伝子、DDB 1 遺伝子、ETS 2 遺伝子、PIASy 遺伝子、PIASx - α 遺伝子、PIASx - β 遺伝子及びDAPK 3 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子によってコードされるタンパク質に対する抗体を有効成分として含有する慢性骨髓性白血病の研究用試薬、あるいは検査、治療又は予防剤である。

さらに、本発明は、IFIT - 2 遺伝子、LAGE - 1 遺伝子、BAGE 遺伝子、DDB 1 遺伝子、ETS 2 遺伝子、PIASy 遺伝子、PIASx - α 遺伝子、PIASx - β 遺伝子及びDAPK 3 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子の発現レベルの異常をもたらす、遺伝的多型を検出することを特徴とする慢性骨髓性白血病易罹患性のリ

50

スク判定方法である。

さらに、本発明は、I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子、E T S 2 遺伝子、P I A S y 遺伝子、P I A S x - α 遺伝子、P I A S x - β 遺伝子及びD A P K 3 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子によってコードされるタンパク質の生物学的活性の異常をもたらす、遺伝的多型を検出することを特徴とする慢性骨髄性白血病易罹患性のリスク判定方法である。

さらに、本発明は、I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子及びE T S 2 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子のm R N A に特異的にハイブリダイズするアンチセンス核酸を含有する慢性骨髄性白血病の治療又は予防剤である。

10

さらに、本発明は、I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子及びE T S 2 遺伝子からなる群から選択されるいずれかの遺伝子のm R N A を特異的に切断するリボザイムを含有する慢性骨髄性白血病の治療又は予防剤である。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、従来の慢性骨髄性白血病の検査方法と異なり、被検組織又は被検細胞中の特定の遺伝子の発現レベル又は特定の遺伝子群の発現プロファイルを指標として、慢性骨髄性白血病を検査することを特徴とする慢性骨髄性白血病検査方法である。ここで、「発現レベル」とは、特定の遺伝子の転写産物の絶対量又は相対量（以下、m R N A レベルともいう）、あるいは特定の遺伝子の翻訳産物の絶対量又は相対量（以下、タンパク質レベルともいう）をいう。「発現プロファイル」とは、前記特定の遺伝子を含む複数の遺伝子の発現レベルをパターン化したものをいう。

20

1. 本発明の慢性骨髄性白血病の検査方法

本発明によって、I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子、E T S 2 遺伝子、P I A S y 遺伝子、P I A S x - α 遺伝子、P I A S x - β 遺伝子及びD A P K 3 遺伝子が、慢性骨髄性白血病患者のA C 1 3 3 陽性造血幹細胞中において特徴的に発現レベルの変動することが明らかにされた。よって、前記の各遺伝子は、慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子として有用であり、該遺伝子の、被検者由来の組織（被検組織ともいう）又は被検者由来の細胞（被検細胞ともいう）での発現レベルを測定すること、又は当該遺伝子を含む遺伝子群の発現プロファイルを決定することによって慢性骨髄性白血病を検査することができる。ここで、被検細胞としては、骨髓細胞又は血液細胞、好ましくは多能性造血幹細胞、最も好ましくはA C 1 3 3 陽性造血幹細胞、F l t 3 / F l k 2 (G e n B a n k X M 0 0 7 1 7 4) 陽性造血幹細胞、K D R / F l k (G e n B a n k N M 0 0 2 2 5 3) 陽性造血幹細胞が挙げられる。なお、本発明の実施例においては、被検細胞として、骨髓由来のA C 1 3 3 陽性造血幹細胞を用いたが、A C 1 3 3 陽性造血幹細胞は末梢血中にも存在することが知られており[B l o o d 9 5 : 3 1 0 6 - 3 1 1 2 (2 0 0 0)]、本発明の検査方法においては血液細胞を検査対象とすることも可能である。

30

具体的には、被検組織又は被検細胞中での前記遺伝子の発現レベルが、本発明により明らかにされた慢性骨髄性白血病における発現レベルと同程度に、正あるいは負に変動していれば、被検者は慢性骨髄性白血病に罹患していると評価することができる。より具体的には、各病期において前記遺伝子は、以下のような変動を示す。

40

より具体的には、慢性期の慢性骨髄性白血病患者においては、I F I T - 2 遺伝子の発現レベルが、健常者に比べて約2 ~ 5 0 0 倍に増大するが、移行期、急性転化期では再び減少する。L A G E - 1 遺伝子およびB A G E 遺伝子の発現レベルは、健常者では発現していないか、または発現していても非常に低いレベルであるのに対し、慢性期でのみ発現が認められ、移行期、急性転化期では再び発現レベルは低下する。従って、被検者由来の造血幹細胞中の前記各遺伝子の発現レベルが、それらと同程度に増大していれば、その被検者は慢性骨髄性白血病に罹患しており、さらに被検者の病期は慢性期であると評価することができる。

移行期又は急性転化期の慢性骨髄性白血病患者の造血幹細胞においては、健常者および慢

50

性期の慢性骨髄性白血病患者に比べて、DDB1遺伝子の発現レベルが約2～50倍、及び/又はETS2遺伝子の発現レベルが、約2～10倍に特異的に増大し得る。従って、被検者由来の造血幹細胞中の前記各遺伝子の発現レベルが、それらの同程度に増大していれば、その被検者は慢性骨髄性白血病に罹患しており、さらに被検者の病期は移行期又は急性転化期であると評価することができる。

移行期又は急性転化期の慢性骨髄性白血病患者の造血幹細胞においては、健常者および慢性期の慢性骨髄性白血病患者に比べて、PIASy遺伝子、PIASx- α 、 β 遺伝子、DAPK3遺伝子の発現レベルがそれぞれ約1/2～1/50に特異的に減少し得る。従って、被検者由来の造血幹細胞中の前記各遺伝子の発現レベルが、それらの同程度に減少していれば、その被検者は慢性骨髄性白血病に罹患しており、さらに被検者の病期は移行期又は急性転化期であると評価することができる。

10

なお、前記遺伝子のmRNAレベルでの発現レベルは、遺伝子増幅法（例えば、PCR、リアルタイムRT-PCR）、DNAマイクロアレイを用いる方法、ドットハイブリダイゼーション、スロットハイブリダイゼーション、ノーザンハイブリダイゼーション等により測定することができる。また、前記遺伝子のタンパク質レベルでの発現レベルは、プロテインチップを用いる方法、免疫学的方法（例えば、ELISA）等により測定することができる。

さらに、上記慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子のいずれかを含む遺伝子群の被検者由来生体試料中での発現プロファイルを決定し、得られた発現プロファイルを、予め慢性骨髄性白血病的発現プロファイルとして特定された発現プロファイルと照合することによって、被検者が慢性骨髄性白血病であるか否かをより高い精度で検査することができる。すなわち、この方法においては、慢性骨髄性白血病において発現レベルの変動しないことが示された遺伝子についても、発現レベルを測定し、検査に活用することが可能であるため、検査結果の精度、信頼性をより高めることが可能である。発現プロファイルの決定には、簡便性、感度、再現性等の点からDNAマイクロアレイを使用することが好ましい。

20

さらに、IFIT-2遺伝子、LAGE-1遺伝子、BAGE遺伝子、DDB1遺伝子、ETS2遺伝子、PIASy遺伝子、PIASx- α 遺伝子、PIASx- β 遺伝子又はDAPK3遺伝子の少なくとも一部を含むDNAをプライマーまたはプローブとして用いることにより、前記遺伝子の解析又は前記遺伝子のmRNAをそれぞれ解析することができる。ここで、「少なくとも一部」とは、プライマーまたはプローブとして使用するオリゴヌクレオチドが本発明のDNA配列をもとに少なくとも8個の対応する塩基配列からなり、好ましくは少なくとも10個の塩基配列、さらに好ましくは少なくとも約15～25個の塩基配列からなる対応するポリヌクレオチドを意味する。

30

2. 慢性骨髄性白血病的治療又は予防に有効な化合物の評価

慢性骨髄性白血病的マーカー遺伝子の発現レベル調節能を有する化合物、慢性骨髄性白血病的マーカー遺伝子産物の活性調節能を有する化合物、及び/又は慢性骨髄性白血病的マーカー遺伝子産物により活性が阻害されるSTATタンパク質の活性調節能を有する化合物の中には、慢性骨髄性白血病的マーカー遺伝子産物の発現レベル又は活性レベルを正常化し、白血病的細胞の正常細胞への分化や異常増殖の抑制をもたらす物質が見いだされることが期待できる。これに基づき、以下のようにして慢性骨髄性白血病的治療又は予防に有効な化合物を評価することが可能である。ここで、「評価」とは、化合物のスクリーニング及びバリデーションを含むより広い概念を意味する。

40

(1) 慢性骨髄性白血病的マーカー遺伝子の発現レベル調節能を指標とする評価

試験動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ）又は試験細胞（例えば、慢性骨髄性白血病的ヒト株化細胞、ヒト血液細胞、AC133陽性造血幹細胞等）に、試験化合物を投与又は接触させ、試験化合物が、試験動物又は試験細胞中での、IFIT-2遺伝子、LAGE-1遺伝子、BAGE遺伝子、DDB1遺伝子、ETS2遺伝子、PIASy遺伝子、PIASx- α 遺伝子、PIASx- β 遺伝子及びDAPK3遺伝子あるいは当該遺伝子と機能的に等価な遺伝子の発現レベルを調節する否か（例えば、正常レベルに復帰させるか否か）を確認することによって、慢性骨髄性白血病的治療又は予防に有効な化合物を評価

50

することができる。ここで、前記試験動物又は前記試験細胞としては、I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子、E T S 2 遺伝子、P I A S y 遺伝子、P I A S x - α 遺伝子、P I A S x - β 遺伝子及びD A P K 3 遺伝子の発現調節領域とレポーター遺伝子との融合遺伝子を人為的に導入した動物又は細胞も用いることができる。レポーター遺伝子としては、 β - ガラクトシダーゼ遺伝子、ルシフェラーゼ遺伝子、グリーンフルオレッセンスプロテイン遺伝子等が挙げられるがこれらに限定されない。

(2) 慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子産物の活性調節能を指標とする評価

試験化合物を、I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子、E T S 2 遺伝子、P I A S y 遺伝子、P I A S x - α 遺伝子、P I A S x - β 遺伝子及びD A P K 3 遺伝子によってコードされるタンパク質に接触させ、試験化合物が、前記タンパク質の活性を調節するか否かを確認することによって、慢性骨髄性白血病の治療又は予防に有効な化合物を評価することができる。

10

(3) S T A T タンパク質の活性調節能を指標とする評価

試験化合物を、P I A S y 遺伝子、P I A S x - α 遺伝子又はP I A S x - β 遺伝子によってコードされるタンパク質により活性が阻害されるS T A T タンパク質に接触させ、試験化合物が、前記S T A T タンパク質の活性を調節するか否かを確認することによって、慢性骨髄性白血病の治療又は予防に有効な化合物を評価することができる。

3. 慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子産物に対する抗体の用途

慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子産物に対する抗体は、以下のようにして作製することができる。ここで、「抗体」とは、抗原である慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子産物に結合し得る抗体分子全体またはその断片（例えば、F a b、F (a b ')₂断片）を意味する。慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子産物に対する抗体は、当該技術分野で公知のいずれかによって製造することができる。例えば、モノクローナル抗体は、慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子産物で免疫したマウスの脾細胞と市販のマウスミエローマ細胞との細胞融合により得られるハイブリドーマを作成後、該ハイブリドーマ培養上清、または該ハイブリドーマ投与マウス腹水から調製することができる。またモノクローナル抗体は、ファージディスプレイ法を利用したi n v i t r oの系からも調製することができる。抗原として使用する慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子産物は、必ずしも全アミノ酸構造を有する必要はなく、部分構造を有するペプチド、その変異体、誘導体、あるいは他のペプチドとの融合ペプチドであってもよく、調製法は、遺伝子工学的手法、生物学的手法、化学合成手法いずれでもよい。これら抗体は、ヒト生体試料中の慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子産物の同定や定量のための研究用試薬として、さらには慢性骨髄性白血病の検査、治療又は予防剤の有効成分として使用することができる。本発明において使用する抗体は、必要に応じてF a b、F (a b ')₂等の断片及びそれらの誘導体として使用することが可能であり、さらにキメラ抗体、ヒト化抗体としての応用も可能で、これらすべてが本発明に含まれる。慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子産物の免疫学的測定法は、公知の方法に準ずればよく、例えば、蛍光抗体法、受身凝集反応法、酵素抗体法などいずれの方法においても実施できる。

20

30

4. 慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子m R N A にハイブリダイズするアンチセンス核酸及び該m R N A を切断するリボザイムの用途

40

本発明において明らかにされた慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子のうち、I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子及びE T S 2 遺伝子は、慢性骨髄性白血病患者のA C 1 3 3 陽性造血幹細胞中で、そのm R N A レベルが増大する。特に、D D B 1 遺伝子とE T S 2 遺伝子は、移行期、急性転化期と慢性骨髄性白血病が悪性化するのに伴い発現量が増大する。従って、これらの遺伝子のm R N A に特異的にハイブリダイズすることにより前記遺伝子の発現を抑制するアンチセンス核酸（例えば、D N A、R N A）又は該アンチセンス核酸を発現する遺伝子構築物、並びに前記m R N A を特異的に切断するリボザイム又は該リボザイムを発現する遺伝子構築物は、慢性骨髄性白血病の遺伝子治療用薬剤として期待できる。前記アンチセンス核酸、リボザイム及びこれら

50

を発現する遺伝子構築物は、I F I T - 2 遺伝子、L A G E - 1 遺伝子、B A G E 遺伝子、D D B 1 遺伝子及びE T S 2 遺伝子の塩基配列に基づいて、当該技術分野で公知の方法により製造することができる。

5. 慢性骨髄性白血病の治療又は予防剤

慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子は、慢性骨髄性白血病患者の血液細胞において発現レベルが顕著に変動する遺伝子である。従って、慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子の血液細胞内での発現レベルを正常レベルへと調節する物質は、慢性骨髄性白血病の治療又は予防に有用である。慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子の血液細胞内での発現レベルを正常レベルに調節する物質としては、上記2において評価される化合物、上記3において得られる抗体及び上記4において得られるアンチセンス核酸、リボザイム及びそれらが発現する遺伝子構築物が挙げられる。

10

上記物質を慢性骨髄性白血病の治療又は予防剤として用いる場合、通常の担体とともに投与経路に応じた製剤とすることができる。例えば、経口投与では錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等の形態に調剤される。経口投与用固形製剤に調製するに当たり、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、その他着色剤、崩壊剤等を用いることができる。賦形剤としては、例えば、乳糖、デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等が挙げられ、結合剤としてはポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、アラビアゴム、シエラック、白糖等が挙げられ、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、タルク等が挙げられる。その他、着色剤、崩壊剤も通常公知のものを用いることができる。なお錠剤は周知の方法によりコーティングしてもよい。また液状製剤は水性または油性の懸濁液、溶液、シロップ、エリキシル剤、その他であってよく、通常用いられる方法にて調剤される。注射剤を調製する場合は上記物質にpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、等張剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤を製造することができる。座剤を製造する際の基剤としては、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール等の油脂性基剤を用いることができる。

20

調製された製剤の投与量は、患者の症状、体重、年齢等によって異なり、一様に決定することは出来ないが、通常成人1日当たり本発明化合物を約0.1~1000mgの範囲となる量とするのがよく、これは通常1日1~4回に分けて投与されるのが好ましい。また場合により、投与は1回/1日~数日あるいはそれ以上の間隔で投与することも可能である。

30

6. 遺伝的多型による慢性骨髄性白血病易罹患性の判定

本発明において見出された慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子の発現異常又は当該遺伝子産物の活性異常をもたらす遺伝的多型を検出することによって、慢性骨髄性白血病への罹り易さ(易罹患性)を判定することが可能である。遺伝的多型としては、ミニサテライトDNA、マイクロサテライトDNA、SNP(single nucleotide polymorphism; 一塩基多型)等が挙げられる。上記遺伝的多型の同定は以下のように行うことができる。すなわち、本発明において見出された慢性骨髄性白血病マーカー遺伝子領域及び当該遺伝子の発現レベルの増減に関連し得る領域を健常者集団および慢性関節リウマチ患者集団を対象としてシーケンシングし、多型部位を検出する。検出された多型部位の対立遺伝子頻度を算出し、患者集団において有意に増加している対立遺伝子を見いだすことにより、慢性骨髄性白血病と相関する多型を同定する。

40

検出された遺伝的多型の検出は、例えば、被検者由来のゲノムDNAについて、多型部位の塩基配列の解析、多型部位に存在する塩基の種類に依存して変化するDNA試料の物理化学的性質の差や制限酵素サイトの相違を利用する方法(例えば、多型部位を含むDNA試料のゲル電気泳動やキャピラリー電気泳動等の各種電気泳動手段等における挙動の差を利用する方法)、当該多型部位の検出に適当な検出用プローブを利用する方法、及び質量分析法を応用した方法等によって好適に実施することができる。しかし、前記方法以外にも、前記遺伝的多型を検出するものである限り、その手法等には何等の限定もなく、公知の各種の方法を広く採用することができる。なお、前記いずれの検査方法においても、測

50

発明を実施するための最良の形態

〔実施例 1〕 AC133 陽性細胞の調製

〔実施例 2〕 cRNA の調製

〔実施例 3〕 DNA マイクロアレイによる遺伝子発現の解析

ExpressChip DNA microarray system (Mergen
社, San Leandro, CA) 及び実施例 2 において得られた cRNA を用い、各
被検者由来 AC133 陽性細胞の遺伝子発現を解析した。すなわち、1 µg の cRNA か
ら二本鎖 cDNA を合成し、得られた二本鎖 cDNA から、Ampliscribe t
ranscription kit (Epicentre Technologies 社
、Madison, MI) 及び基質としてピオチン - CTP (Life Technol 50

ologies社, Rockville, MD)を用いてビオチン標識cRNAを得た。次いで、それぞれ1152種類のヒト遺伝子由来のオリゴヌクレオチドをスポットした3種類のDNAマイクロアレイ(HO-1、HO-2及びHO-3; Mergen社, San Leandro, CA)に標識cRNAをハイブリダイズさせた。従って、各被検者由来のAC133陽性細胞に対して、合計3456種類の遺伝子の発現解析を行ったことになる。ハイブリダイズ反応させたDNAマイクロアレイを、ストレプトアビジンと混和後、抗ストレプトアビジン一次抗体、次いでCy3結合二次抗体と順に反応させた。なお、ストレプトアビジン、抗ストレプトアビジン一次抗体及びCy3結合二次抗体は、いずれもMergen社(San Leandro, CA)製のものを用い、実験手順はExpressChip DNA microarray system(Mergen社, San Leandro, CA)に添付のプロトコルに従った。

次いで、各遺伝子スポットの蛍光強度をGMS418 array scanner(Affymetrix社, Santa Clara, CA)を用いて測定し、ImageGene 3.0(BioDiscovery社, Los Angeles, CA)により数値化した。得られたデータの統計処理はGeneSpring 3.2(Silicon Genetics社, Redwood, CA)により行った。具体的には、各ハイブリダイゼーションにおいて、全てのスポットのシグナル強度をデジタル化し、平均スポット強度について正規化した。このデータをクラスター分析することにより、その発現プロファイルが類似している遺伝子同士を1つのツリーに近接して配置した遺伝子ツリー(またはデンドログラムともいう)を得た。これにより、ある特定の病期または病期のサブグループにおいてのみ活性な幾つかの遺伝子のクラスターを見出した。また、慢性骨髄性白血病における病期特異的遺伝子を視覚化するために、慢性期、移行期または急性転化期群の間で各遺伝子の平均発現強度を算出し、これらの値に基づいて遺伝子ツリーを再度描いた。この平均ツリーから、慢性期、移行期又は急性転化期に特異的に発現レベルの変動する遺伝子を見出した。それらの遺伝子を表2にまとめた。表2に記載の発現量は任意単位であり、0.6以下は検出限界以下である。数値は絶対的なものではなく患者の状態、mRNAの調製、DNAマイクロアレイの状態により変動し得る。

表2

発現レベルが変動した遺伝子

発現量 (任意単位)	正常	慢性期	移行期	急性転化期
IFIT-2	17.8	128.7	7.9	3.8
LAGE-1	< 0.6	20.1	< 0.6	<0.6
BAGE	< 0.6	19.0	< 0.6	<0.6
DDB1	1.0	4.5	17.3	23.9
ETS-2	1.5	2.0	4.7	7.5
PIASy	26.1	52.4	4.2	10.0
PIASx- α 、 β	5.8	16.8	1.7	1.5
DAPK3	63.7	109.4	9.2	20.7

慢性期において特異的に発現する遺伝子として、39個の遺伝子を見出した。特に、慢性期特異的遺伝子の中で最も注目すべきものとして、テトラトリコペプチドリピート2(tetratricopeptide repeat 2)を有するインターフェロン誘導タンパク質(IFIT-2)遺伝子(配列番号1)があった。IFIT-2遺伝子の転写は、慢性期の7人の被検者由来のサンプル(CP-1~CP-7)のうち、CP-3~CP-7の5つのサンプルにおいて非常に活性であるが、健常者及び他の病期の慢性骨髄性白血病患者由来のサンプルでは非常に弱いか全く見られなかった。また、サンプルCP-6及びCP-7ではLAGE-1遺伝子(配列番号3)およびB黒色腫抗原(BAGE)

遺伝子（配列番号5）も特異的に発現していることを見出した。

さらに、前記の平均ツリーから、その発現が健常者および慢性期患者由来のAC133陽性細胞においてはサイレントであるが、移行期患者又は急性転化期患者由来のAC133陽性細胞においては誘導される遺伝子の同定を試みた。その結果、DNA損傷結合性タンパク質1（DDB1）遺伝子（配列番号7）およびETS2転写因子遺伝子（配列番号9）を見出した。DDB1はDNA修復機構に關与し、その活性の喪失は色素性乾皮症の相補群（complementation group）Eに關連付けられる。慢性骨髓性白血病の進行した病期にある患者由来の芽球では、DNAの安定性の低下および種々のタイプの染色体異常がしばしば見られる。従って、ここで見出されたDDBI遺伝子の発現誘導は、移行期又は急性転化期患者の白血病細胞内に蓄積されているDNAの損傷を反映していると考えられる。また、CP-1患者ではDDB1遺伝子及びETS2遺伝子の両者が誘導されており、この患者が移行期又は急性転化期への移行の過程にある可能性も考えられた。

10

同様に、前記の平均ツリーから、発現が移行期又は急性転化期への移行に伴って低下する遺伝子の同定を試みた。その結果、健常個体または慢性期患者由来のAC133陽性細胞内では高い発現量を示すが、移行期患者および急性転化期患者由来のAC133陽性細胞内では低減している遺伝子として21個の遺伝子を見出した。それらの低減の度合が、顕著なものとして、PIASy遺伝子（配列番号11）、PIASx- α 遺伝子（配列番号13）及びPIASx- β 遺伝子（配列番号15）があった。PIAS1およびPIAS3はそれぞれSTAT1およびSTAT3に結合してそれらの活性を抑制する。従って、PIASyの正確な結合相手は未だ明らかにはなっていないが、PIASyはSTATタンパク質のメンバーを調節するように機能する可能性が考えられる。STATタンパク質はしばしば、種々の白血病に罹患している個体からの細胞内で過剰にリン酸化されて活性化されることがわかっている。BCR-ABLキナーゼが造血細胞系に導入されることによりSTATタンパク質の活性化が起こり、このことは、STATタンパク質がBCR-ABLシグナリングのメディエーターであることを示している。従って慢性期の白血病芽球では、PIASyの豊富な発現がCML芽球内の活性化STATタンパク質の移行能を妨げ、PIASyの消失により芽細胞の増殖が調節されないようになり、病期の進行が起こると考えられた。

20

30

〔実施例4〕 リアルタイムPCRによる発現レベルの検証

実施例3において、慢性骨髓性白血病における病期特異的遺伝子として同定されたIFIIT-2遺伝子とPIASy遺伝子について、健常者及び各病期の患者由来AC133陽性細胞中での発現レベルをリアルタイムPCRによって検証した。すなわち、実施例1及び2と同様の手順により各患者由来のAC133陽性細胞からcDNAを調製した。得られたcDNAをSYBRグリーンPCRコア試薬（SYBR Green PCR Core Reagents; PE Applied Biosystems, Foster City, CA）を用いたPCRに供試した。ここで、IFIIT-2遺伝子増幅用のプライマーとして5'-ctg c g g t a t g g c a a c t t t c a g - 3'（配列番号20）及び5'-a g g a a t g c c a a g a c a t g c a a - 3'（配列番号21）を、PIASy遺伝子増幅用のプライマーとして5'-a a c t a c g g c a a g a g c t a c t c g g t g - 3'（配列番号22）及び5'-g t t c a t c t g c a g g t a g a a g a c g g c - 3'（配列番号23）を用いた。また、コントロールとしては常法に従い β -アクチン遺伝子を採用した。ABI PRISM 7700配列検出システム（PE Applied Biosystems）を用いて、PCR産物へのSYBRグリーン染料の取り込みをリアルタイムでモニターすることにより、PCR産物の指数関数的増幅が始まる検出限界サイクル数（ C_T 値）を決定した。 β -アクチン遺伝子及び標的遺伝子に対応するcDNAの C_T 値から、 β -アクチンmRNA量に対する標的遺伝子mRNAの量を算出した。その結果、各病期の患者由来のAC133陽性細胞中でのIFIIT-2遺伝子及びPIASy遺伝子の発現量は、実施例3のDNAマイクロアレイにより測定した場合と同様な値を示し、当該遺伝子の発現量について再現性が確認された。

40

50

〔実施例5〕 P I A S y 遺伝子の導入による影響

実施例3において、慢性骨髄性白血病における病期特異的遺伝子として同定されたP I A S y 遺伝子を急性転化期にある慢性骨髄性白血病患者に由来する細胞に導入し、P I A S y 遺伝子の発現が及ぼす影響について検討した。

P I A S y 遺伝子を含む発現ベクターは、以下のように構築した。すなわち、まず、p M X レトロウイルスベクター (Onishi et al. : Exp. Hematol. , 24 , : 324 - 329 (1996)) に、t T A E R をコードするc D N A、i r e s - B S R 及び t e t O 断片を挿入してなるp M X - t e t O F F ベクターを準備した。次に、P I A S y c D N A (ヘリックス研究所) を鋳型とするP C R により、C 末端にF L A G エピトプタグ (イーストマンコダック社) を結合したP I A S y (P I A S y - F) をコードするP I A S y - F 遺伝子を増幅した。次に、p M X - t e t O F F ベクターにおけるt e t O 断片の下流にP I A S y - F 遺伝子を連結して発現ベクター (p M X - t e t O F F / P I A S y - F) を構築した (図1)。得られた発現ベクターは、パッケージング細胞系であるP A 3 1 7 (A m e r i c a n T y p e C u l t u r e 社) に導入した。

また、本実施例では、急性転化期にある慢性骨髄性白血病患者に由来する細胞としてK C L 2 2 (A m e r i c a n T y p e C u l t u r e 社) を用いた。K C L 2 2 は、10 % ウシ胎児血清 (F B S) を含むR P M I 1 6 4 0 培地中で、レトロネクチン (宝酒造) の存在下で24時間処理することによって、P A 3 1 7 の培養上清に含まれるp M X - t e t O F F / P I A S y - F に感染させた。その後、回収したK C L 2 2 を、5 μ g / m l のプラスチジン及び1 μ g / m l のテトラサイクリンを更に添加した、10 % ウシ胎児血清 (F B S) を含むR P M I 1 6 4 0 培地中で培養した。そして、2 μ M の17 β エストラジオールを添加した、10 % ウシ胎児血清 (F B S) を含むR P M I 1 6 4 0 培地にてK C L 2 2 を培養することによって、発現ベクターに含まれるP I A S y - F 遺伝子を発現させた。

なお、図1に示した発現ベクター (p M X - t e t O F F / P I A S y - F) は、テトラサイクリンが存在し且つ β エストラジオールが不存在の場合、t e t O の下流の遺伝子 (P I A S y - F 遺伝子) を発現させない。これに対して、発現ベクター (p M X - t e t O F F / P I A S y - F) は、テトラサイクリンが存在し且つ β エストラジオールが存在する場合、t e t O の下流の遺伝子 (P I A S y - F 遺伝子) を発現させる。p M X - t e t O F F / P I A S y - F を導入したK C L 2 2 の生育を検証し、P I A S y 遺伝子の発現が及ぼす影響について検証した。

具体的には、p M X - t e t O F F を導入したK C L 2 2 及びp M X - t e t O F F / P I A S y - F を導入したK C L 2 2 について、t e t O 下流の遺伝子を発現させる条件或いはt e t O 下流の遺伝子を発現させない条件で生育させた際の細胞数及び生存率を測定した。なお、いずれのK C L 2 2 も、10 % ウシ胎児血清 (F B S) を含むR P M I 1 6 4 0 培地で培養した。

細胞数及び生存率の測定結果を、それぞれ図2 A 及びB に示す。図2 A 及びB に示すように、P I A S y 遺伝子を発現させたK C L 2 2 では、生育日数が増加するに従って細胞数及び生存率ともに減少していることが判る。これに対して、p M X - t e t O F F / P I A S y - F を導入したがP I A S y 遺伝子を発現させていないK C L 2 2 (図2 中「P I A S y (-)」) では、生育日数が増加しても、p M X - t e t O F F を導入したK C L 2 2 と変わらない細胞数及び生存率を示した。

また、p M X - t e t O F F を導入したK C L 2 2 及びp M X - t e t O F F / P I A S y - F を導入したK C L 2 2 について、t e t O 下流の遺伝子を発現させる条件で6日間培養したときの顕微鏡写真 (400倍) を図3 A 及びB に示す、図3 A はp M X - t e t O F F を導入したK C L 2 2 (M O C K) を示し、図3 B はp M X - t e t O F F / P I A S y - F を導入したK C L 2 2 (P I A S y) を示す。なお、いずれのK C L 2 2 もライト - ギムザ溶液により染色した。図3 A 及びB に示すように、p M X - t e t O F F を導入したK C L 2 2 では通常の表現型 (塩基好性の細胞質を有する中型サイズの細胞、

10

20

30

40

50

細胞質における核の高比率、及び良好な核の構造)を示した。これに対して、pMX-tetOFF/PIA Sy-Fを導入したKCL22(PIA Sy)では、アポトーシス的な変化(細胞の縮小、及び核の収縮及び断片化)を示した。

これら図2及び図3から、pMX-tetOFF/PIA Sy-Fを導入したKCL22において、PIA Sy-F遺伝子を発現させることによって、当該KCL22にアポトーシスを誘導することが明らかとなった。近年、PIA Syタンパク質は、STAT1の活性を阻害することが実証されているため、上記KCL22におけるSTAT1の活性を阻害することによって上述したようなアポトーシスを誘導すると考えられる。また、正常人及び慢性期の患者におけるAC133陽性細胞において、PIA Sy遺伝子の発現量が高いことから、急性転化期への進行が減少しているものと考えられる。

10

産業上の利用の可能性

本発明により、慢性骨髄性白血病の検査方法、慢性骨髄性白血病の治療又は予防に有効な化合物の評価方法、該評価方法によって得られる治療又は予防に有効な化合物、該化合物を有効成分として含有する慢性骨髄性白血病の治療又は予防剤、及び慢性骨髄性白血病易罹患性のリスク判定方法が提供される。

配列表フリーテキスト

配列番号19: 合成DNA

配列番号20: 合成DNA

配列番号21: 合成DNA

配列番号22: 合成DNA

配列番号23: 合成DNA

20

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD

<120> A method of examination of chronic myeloid leukemia by
genetic technologies.

10

<130> PH-1505-PCT

<150> JP 2001-56438

<151> 2001-03-01

<160> 23

20

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 2581

<212> DNA

<213> Homo sapiens

30

<220>

<221> CDS

<222> (76).. (1494)

<400> 1

40

agaagaggaa gatttctgaa gattgcagct gcctgaaccg agccctgccg aacagctgag 60
aattgcagtg caacc atg agt gag aac aat aag aat tcc ttg gag agc agc 111

Met Ser Glu Asn Asn Lys Asn Ser Leu Glu Ser Ser																							
1						5						10											
cta	cgg	caa	cta	aaa	tgc	cat	ttc	acc	tgg	aac	ttg	atg	gag	gga	gaa	159							
Leu	Arg	Gln	Leu	Lys	Cys	His	Phe	Thr	Trp	Asn	Leu	Met	Glu	Gly	Glu								
15						20						25											
aac	tcc	ttg	gat	gat	ttt	gaa	gac	aaa	gta	ttt	tac	cgg	act	gag	ttt	207							
Asn	Ser	Leu	Asp	Asp	Phe	Glu	Asp	Lys	Val	Phe	Tyr	Arg	Thr	Glu	Phe		10						
30						35						40											
cag	aat	cgt	gaa	ttc	aaa	gcc	aca	atg	tgc	aac	cta	ctg	gcc	tat	cta	255							
Gln	Asn	Arg	Glu	Phe	Lys	Ala	Thr	Met	Cys	Asn	Leu	Leu	Ala	Tyr	Leu								
45						50						55						60					
aag	cac	ctc	aaa	ggg	caa	aac	gag	gca	gcc	ctg	gaa	tgc	tta	cgt	aaa	303							
Lys	His	Leu	Lys	Gly	Gln	Asn	Glu	Ala	Ala	Leu	Glu	Cys	Leu	Arg	Lys		20						
65						70						75											
gct	gaa	gag	tta	atc	cag	caa	gag	cat	gct	gac	cag	gca	gaa	atc	aga	351							
Ala	Glu	Glu	Leu	Ile	Gln	Gln	Glu	His	Ala	Asp	Gln	Ala	Glu	Ile	Arg								
80						85						90											
agt	ctg	gtc	acc	tgg	gga	aac	tat	gcc	tgg	gtc	tac	tat	cac	atg	ggc	399							
Ser	Leu	Val	Thr	Trp	Gly	Asn	Tyr	Ala	Trp	Val	Tyr	Tyr	His	Met	Gly		30						
95						100						105											
cga	ctc	tca	gac	gtt	cag	att	tat	gta	gac	aag	gtg	aaa	cat	gtc	tgt	447							
Arg	Leu	Ser	Asp	Val	Gln	Ile	Tyr	Val	Asp	Lys	Val	Lys	His	Val	Cys								
110						115						120											
gag	aag	ttt	tcc	agt	ccc	tat	aga	att	gag	agt	cca	gag	ctt	gac	tgt	495							
Glu	Lys	Phe	Ser	Ser	Pro	Tyr	Arg	Ile	Glu	Ser	Pro	Glu	Leu	Asp	Cys								
125						130						135						140					
gag	gaa	ggg	tgg	aca	cgg	tta	aag	tgt	gga	gga	aac	caa	aat	gaa	aga	543							
Glu	Glu	Gly	Trp	Thr	Arg	Leu	Lys	Cys	Gly	Gly	Asn	Gln	Asn	Glu	Arg		40						

145	150	155	
gcg aag gtg tgc ttt gag aag gct ctg gaa aag aag cca aag aac cca	591		
Ala Lys Val Cys Phe Glu Lys Ala Leu Glu Lys Lys Pro Lys Asn Pro			
160	165	170	
gaa ttc acc tct gga ctg gca ata gca agc tac cgt ctg gac aac tgg	639		
Glu Phe Thr Ser Gly Leu Ala Ile Ala Ser Tyr Arg Leu Asp Asn Trp			
175	180	185	10
cca cca tct cag aac gcc att gac cct ctg agg caa gcc att cgg ctg	687		
Pro Pro Ser Gln Asn Ala Ile Asp Pro Leu Arg Gln Ala Ile Arg Leu			
190	195	200	
aat cct gac aac cag tac ctt aaa gtc ctc ctg gct ctg aag ctt cat	735		
Asn Pro Asp Asn Gln Tyr Leu Lys Val Leu Leu Ala Leu Lys Leu His			
205	210	215	20
aag atg cgt gaa gaa ggt gaa gag gaa ggt gaa gga gag aag tta gtt	783		
Lys Met Arg Glu Glu Gly Glu Glu Glu Gly Glu Gly Glu Lys Leu Val			
225	230	235	
gaa gaa gcc ttg gag aaa gcc cca ggt gta aca gat gtt ctt cgc agt	831		
Glu Glu Ala Leu Glu Lys Ala Pro Gly Val Thr Asp Val Leu Arg Ser			
240	245	250	30
gca gcc aag ttt tat cga aga aaa gat gag cca gac aaa gcg att gaa	879		
Ala Ala Lys Phe Tyr Arg Arg Lys Asp Glu Pro Asp Lys Ala Ile Glu			
255	260	265	
ctg ctt aaa aag gct tta gaa tac ata cca aac aat gcc tac ctg cat	927		
Leu Leu Lys Lys Ala Leu Glu Tyr Ile Pro Asn Asn Ala Tyr Leu His			
270	275	280	
tgc caa att ggg tgc tgc tat agg gca aaa gtc ttc caa gta atg aat	975		40
Cys Gln Ile Gly Cys Cys Tyr Arg Ala Lys Val Phe Gln Val Met Asn			
285	290	295	300

cta aga gag aat gga atg tat ggg aaa aga aag tta ctg gaa cta ata	1023	
Leu Arg Glu Asn Gly Met Tyr Gly Lys Arg Lys Leu Leu Glu Leu Ile		
305 310 315		
gga cac gct gtg gct cat ctg aag aaa gct gat gag gcc aat gat aat	1071	
Gly His Ala Val Ala His Leu Lys Lys Ala Asp Glu Ala Asn Asp Asn		
320 325 330		
ctc ttc cgt gtc tgt tcc att ctt gcc agc ctc cat gct cta gca gat	1119	10
Leu Phe Arg Val Cys Ser Ile Leu Ala Ser Leu His Ala Leu Ala Asp		
335 340 345		
cag tat gaa gac gca gag tat tac ttc caa aag gaa ttc agt aaa gag	1167	
Gln Tyr Glu Asp Ala Glu Tyr Tyr Phe Gln Lys Glu Phe Ser Lys Glu		
350 355 360		
ctt act cct gta gcg aaa caa ctg ctc cat ctg cgg tat ggc aac ttt	1215	20
Leu Thr Pro Val Ala Lys Gln Leu Leu His Leu Arg Tyr Gly Asn Phe		
365 370 375 380		
cag ctg tac caa atg aag tgt gaa gac aag gcc atc cac cac ttt ata	1263	
Gln Leu Tyr Gln Met Lys Cys Glu Asp Lys Ala Ile His His Phe Ile		
385 390 395		
gag ggt gta aaa ata aac cag aaa tca agg gag aaa gaa aag atg aaa	1311	30
Glu Gly Val Lys Ile Asn Gln Lys Ser Arg Glu Lys Glu Lys Met Lys		
400 405 410		
gac aaa ctg caa aaa att gcc aaa atg cga ctt tct aaa aat gga gca	1359	
Asp Lys Leu Gln Lys Ile Ala Lys Met Arg Leu Ser Lys Asn Gly Ala		
415 420 425		
gat tct gag gct tlg cat gtc ttg gca ttc ctt cag gag ctg aat gaa	1407	
Asp Ser Glu Ala Leu His Val Leu Ala Phe Leu Gln Glu Leu Asn Glu		40
430 435 440		
aaa atg caa caa gca gat gaa gac tct gag agg ggt ttg gag tct gga	1455	

Lys Met Gln Gln Ala Asp Glu Asp Ser Glu Arg Gly Leu Glu Ser Gly

445

450

455

460

agc ctc atc cct tca gca tca agc tgg aat ggg gaa tga agaatagaga 1504

Ser Leu Ile Pro Ser Ala Ser Ser Trp Asn Gly Glu

465

470

tgttggtgcc actaggctac tgctgaaagg gagctgaaat tcctccacca agttggtatt 1564

caaaatatgt aatgactggg atggcaaaag attggactaa gacactggcc ataccactgg 1624

10

acagggttat gttaacacct gaattgctgg gtcttgagag agcccaagga gttctgggag 1684

agggaccaga ttggggggta ggtccacggg ctggtgata gaattatttc tggattgact 1744

tcctgagtgc caatttgaac tgtaaccatt tgcttagtca cctttagtgg agtaatecta 1804

ctgggcctgt ttctatatatt atataaagca gccaaatcct tcatgtaata ttgaagtcca 1864

tttttgcaat gttgttccat actiggagtc atttgcagc ccatagaggt tagtcttgca 1924

tagccagtaa tgtgctaagt tcatccaaaa gctggcggac caaagtctaa atagggtcca 1984

20

gtatccccct atgccttate tctgcctcct tcctcctcct tcccagtcct tcatcaacct 2044

tgagtattct acacatgtga attcaagtgc ctgattaatt gaggtggcaa catagtttga 2104

gacgagggca gagaacagga agatacatag ctagaagcga cgggtacaaa aagcaatgtg 2164

tacaagaaga ctttcagcaa gtatacagag agttcacct cctcatagtc ataatgtagc 2224

aagttaaagaa tgagaattgg gttcttctac aatacaacta gaaaccaaca attaatggta 2284

tttctttaaa acctgtgtga aaaaataaat gttgtccacc agtagggata ggggaaaagt 2344

aacaaaaaga gagaaagaga aaggaatgct ggtttatctt tgtagattgt aatcgaatgg 2404

30

agaaatttgc agtatattag ccactattag gaattttttt tttttgtaa atgaagactg 2464

aactctgttc aaatgccttc atgaacctgg ttigagacgg taggaaagca acaaaacgtg 2524

ggaacctggg gactaagggc ctggigcaag gacttgggaa atgtcattga taataaa 2581

<210> 2

40

<211> 472

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

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

```

10

20

30

40

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

10

20

30

40

420	425	430
Leu His Val Leu Ala Phe Leu Gln Glu Leu Asn Glu Lys Met Gln Gln		
435	440	445
Ala Asp Glu Asp Ser Glu Arg Gly Leu Glu Ser Gly Ser Leu Ile Pro		
450	455	460
Ser Ala Ser Ser Trp Asn Gly Glu		
465	470	

10

<210> 3

<211> 755

<212> DNA

<213> Homo sapiens

20

<220>

<221> CDS

<222> (53).. (595)

<400> 3

tcctcgtggg ccctgacctt ctctctgaga gccgggcaga ggctccggag cc atg cag 58

Met Gln

30

1

gcc gaa ggc cag ggc aca ggg ggt tcg acg ggc gat gct gat ggc cca 106

Ala Glu Gly Gln Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp Gly Pro

5 10 15

gga ggc cct ggc att cct gat ggc cca ggg ggc aat gct ggc ggc cca 154

Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly Gly Pro

40

20

25

30

gga gag gcg ggt gcc acg ggc ggc aga ggt ccc cgg ggc gca ggg gca	202	
Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala Gly Ala		
35 40 45 50		
gca agg gcc tcg ggg ccg aga gga ggc gcc ccg cgg ggt ccg cat ggc	250	
Ala Arg Ala Ser Gly Pro Arg Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro His Gly		
55 60 65		
ggt gcc gct tct gcg cag gat gga agg tgc ccc tgc ggg gcc agg agg	298	10
Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala Arg Arg		
70 75 80		
ccg gac agc cgc ctg ctt cag ttg cac atc acg atg cct ttc tcg tcg	346	
Pro Asp Ser Arg Leu Leu Gln Leu His Ile Thr Met Pro Phe Ser Ser		
85 90 95		
ccc atg gaa gcg gag ctg gtc cgc agg atc ctg tcc cgg gat gcc gca	394	20
Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp Ala Ala		
100 105 110		
cct ctc ccc cga cca ggg gcg gtt ctg aag gac ttc acc gtg tcc ggc	442	
Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val Ser Gly		
115 120 125 130		
aac cta ctg ttt atc cga ctg act gct gca gac cac cgc caa ctg cag	490	30
Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln Leu Gln		
135 140 145		
ctc tcc atc agc tcc tgt ctc cag cag ctt tcc ctg ttg atg tgg atc	538	
Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met Trp Ile		
150 155 160		
acg cag tgc ttt ctg ccc gtg ttt ttg gct cag gct ccc tca ggg cag	586	
Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser Gly Gln		40
165 170 175		
agg cgc taa gccccagcctg gcgccccttc ctaggtcatg cctcctcccc	635	

Arg Arg

180

tagggaatgg tcccagcacg agtggccagt tcatlgtggg ggcctgattg ttigtgcgtg 695

gaggaggacg gcttacaigt ttgtttctgt agaaaaataaa gctgagctac gaaaaaaaaa 755

<210> 4

10

<211> 180

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Gln Ala Glu Gly Gln Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp

20

1 5 10 15

Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly

20 25 30

Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala

35 40 45

Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Arg Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro

50 55 60

30

His Gly Gly Ala Ala Ser Ala Gln Asp Gly Arg Cys Pro Cys Gly Ala

65 70 75 80

Arg Arg Pro Asp Ser Arg Leu Leu Gln Leu His Ile Thr Met Pro Phe

85 90 95

Ser Ser Pro Met Glu Ala Glu Leu Val Arg Arg Ile Leu Ser Arg Asp

100 105 110

40

Ala Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu Lys Asp Phe Thr Val

115 120 125

Ser Gly Asn Leu Leu Phe Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln

130

135

140

Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met

145

150

155

160

Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Ala Pro Ser

165

170

175

Gly Gln Arg Arg

10

180

<210> 5

<211> 1004

<212> DNA

20

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (201).. (332)

<400> 5

30

cgccaattta gggctctcgg taictccgc tgagctgcic tgttcccggc ttagaggacc 60

aggagaaggg ggagctggag gctggagcct gtaacaccgt ggctcgtctc actctggatg 120

gtgggtggcaa cagagatggc agcgcagctg gagtgttagg agggcggcct gacggtagg 180

agtggggctg gagcagtaag atg gcg gcc aga gcg gtt ttt ctg gca ttg tct 233

Met Ala Ala Arg Ala Val Phe Leu Ala Leu Ser

1

5

10

40

gcc cag ctg ctc caa gcc agg ctg atg aag gag gag tcc cct gtg gtg 281

Ala Gln Leu Leu Gln Ala Arg Leu Met Lys Glu Glu Ser Pro Val Val

15	20	25	
agc tgg agg ttg gag cct gaa gac ggc aca gct ctg tgc ttc atc ttc			329
Ser Trp Arg Leu Glu Pro Glu Asp Gly Thr Ala Leu Cys Phe Ile Phe			
30	35	40	
tga ggttgtggca gccacggtga tggagacggc agtcaacag gagcaatagg			382
aggagatgga gtttactgt gtcagccagg atggctcga tctcctgacc tcgtgateccg			442
cccgcttgg ccttccaaag tgccgagatt acagcgatgt gcattttgta agcacttttg			502
agccactatc aaatgctgtg aagagaaatg taccagatg tatcattatc cttgtgctgc			562
aggagccggc tccittcagg atttcagtca catcttctg ctttgtccag aacacattga			622
ccaagctcct gaaagatgta agtttactac gcatagactt ttaaacttca accaatgtat			682
ttactgaaaa taacaaatgt tgtaaattcc ctgagtgtta ttctacttgt attaaaaggt			742
aataatacat aatcattaaa atctgaggga tcattgccag agattgttgg ggagggaaat			802
gltatcaacg gtttcattga aattaaatcc aaaaagttat ttcttcagaa aaatcaaata			862
aagtttgcac gttttttatt cttaaaacat tttaaaaacc actgtagaat gatgtaaata			922
gggactgtgc agtatctctg acatatata taaaattatt aaaaagtcaa tcagtattca			982
acatcittta cactaaaaag cc			1004

<210> 6

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Ala Ala Arg Ala Val Phe Leu Ala Leu Ser Ala Gln Leu Leu Gln

1

5

10

15

Ala Arg Leu Met Lys Glu Glu Ser Pro Val Val Ser Trp Arg Leu Glu

20

25

30

Pro Glu Asp Gly Thr Ala Leu Cys Phe Ile Phe

35

40

<210> 7

<211> 4193

<212> DNA

10

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (101).. (3523)

20

<400> 7

```

gtggagttag ctgcggctgt tgggggccac ctgtcttttc gcttgtgccc ctctttctag 60
tgtcgcgctc gagtcccgac ggcccgctcc aagcctcgac atg tgc tac aac tac 115
                                     Met Ser Tyr Asn Tyr
                                     1           5
gtg gta acg gcc cag aag ccc acc gcc gtg aac ggc tgc gtg acc gga 163
Val Val Thr Ala Gln Lys Pro Thr Ala Val Asn Gly Cys Val Thr Gly 30
                10           15           20
cac ttt act tgc gcc gaa gac tta aac ctg ttg att gcc aaa aac acg 211
His Phe Thr Ser Ala Glu Asp Leu Asn Leu Leu Ile Ala Lys Asn Thr
                25           30           35
aga tta gag atc tat gtg gtc acc gcc gag ggg ctt cgg ccc gtc aaa 259
Arg Leu Glu Ile Tyr Val Val Thr Ala Glu Gly Leu Arg Pro Val Lys 40
                40           45           50
gag gtg ggc atg tat ggg aag att gcg gtc atg gag ctt ttc agg ccc 307

```

Glu	Val	Gly	Met	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ala	Val	Met	Glu	Leu	Phe	Arg	Pro		
55						60					65						
aag	ggg	gag	agc	aag	gac	ctg	ctg	ttt	atc	ttg	aca	gcg	aag	tac	aat	355	
Lys	Gly	Glu	Ser	Lys	Asp	Leu	Leu	Phe	Ile	Leu	Thr	Ala	Lys	Tyr	Asn		
70					75					80					85		
gcc	tgc	atc	ctg	gag	tat	aaa	cag	agt	ggc	gag	agc	att	gac	atc	att	403	
Ala	Cys	Ile	Leu	Glu	Tyr	Lys	Gln	Ser	Gly	Glu	Ser	Ile	Asp	Ile	Ile		10
				90					95					100			
acg	cga	gcc	cat	ggc	aat	gtc	cag	gac	cgc	att	ggc	cgc	ccc	tca	gag	451	
Thr	Arg	Ala	His	Gly	Asn	Val	Gln	Asp	Arg	Ile	Gly	Arg	Pro	Ser	Glu		
			105					110					115				
acc	ggc	att	att	ggc	atc	att	gac	cct	gag	tgc	cgg	atg	att	ggc	ctg	499	
Thr	Gly	Ile	Ile	Gly	Ile	Ile	Asp	Pro	Glu	Cys	Arg	Met	Ile	Gly	Leu		20
		120					125				130						
cgt	ctc	tat	gat	ggc	ctt	ttc	aag	gtt	att	cca	cta	gat	cgc	gat	aat	547	
Arg	Leu	Tyr	Asp	Gly	Leu	Phe	Lys	Val	Ile	Pro	Leu	Asp	Arg	Asp	Asn		
	135					140				145							
aaa	gaa	ctc	aag	gcc	ttc	aac	atc	cgc	ctg	gag	gag	ctg	cat	gtc	att	595	
Lys	Glu	Leu	Lys	Ala	Phe	Asn	Ile	Arg	Leu	Glu	Glu	Leu	His	Val	Ile		30
150				155				160					165				
gat	gtc	aag	ttc	cta	tat	ggg	tgc	caa	gca	cct	act	att	tgc	ttt	gtc	643	
Asp	Val	Lys	Phe	Leu	Tyr	Gly	Cys	Gln	Ala	Pro	Thr	Ile	Cys	Phe	Val		
			170					175					180				
tac	cag	gac	cct	cag	ggg	cgg	cac	gta	aaa	acc	tat	gag	gtg	tct	ctc	691	
Tyr	Gln	Asp	Pro	Gln	Gly	Arg	His	Val	Lys	Thr	Tyr	Glu	Val	Ser	Leu		
			185					190					195				40
cga	gaa	aag	gaa	ttc	aat	aag	ggc	cct	tgg	aaa	cag	gaa	aat	gtc	gaa	739	
Arg	Glu	Lys	Glu	Phe	Asn	Lys	Gly	Pro	Trp	Lys	Gln	Glu	Asn	Val	Glu		

200	205	210	
gct gaa gct tcc atg gtg atc gca gtc cca gag ccc ttt ggg ggg gcc	787		
Ala Glu Ala Ser Met Val Ile Ala Val Pro Glu Pro Phe Gly Gly Ala			
215	220	225	
atc atc att gga cag gag tca atc acc tat cac aat ggt gac aaa tac	835		
Ile Ile Ile Gly Gln Glu Ser Ile Thr Tyr His Asn Gly Asp Lys Tyr			
230	235	240	245
ctg gct att gcc cct cct atc atc aag caa agc acg att gtg tgc cac	883		
Leu Ala Ile Ala Pro Pro Ile Ile Lys Gln Ser Thr Ile Val Cys His			
250	255	260	
aat cga gtg gac cct aat ggc tca aga tac ctg ctg gga gac atg gaa	931		
Asn Arg Val Asp Pro Asn Gly Ser Arg Tyr Leu Leu Gly Asp Met Glu			
265	270	275	
ggc cgg ctc ttc atg ctg ctt ttg gag aag gag gaa cag atg gat ggc	979		
Gly Arg Leu Phe Met Leu Leu Leu Glu Lys Glu Glu Gln Met Asp Gly			
280	285	290	
acc gtc act ctc aag gat ctc cgt gta gaa ctc ctt gga gag acc tct	1027		
Thr Val Thr Leu Lys Asp Leu Arg Val Glu Leu Leu Gly Glu Thr Ser			
295	300	305	
att gct gag tgc ttg aca tac cti gat aat ggt gtt gtg ttt gtc ggg	1075		
Ile Ala Glu Cys Leu Thr Tyr Leu Asp Asn Gly Val Val Phe Val Gly			
310	315	320	325
tct cgc ctg ggt gac tcc cag ctt gtg aag ctc aac gtt gac agt aat	1123		
Ser Arg Leu Gly Asp Ser Gln Leu Val Lys Leu Asn Val Asp Ser Asn			
330	335	340	
gaa caa ggc tcc tat gta gtg gcc atg gaa acc ttt acc aac tta gga	1171		
Glu Gln Gly Ser Tyr Val Val Ala Met Glu Thr Phe Thr Asn Leu Gly			
345	350	355	

10

20

30

40

ccc att gtc gat atg tgc gtg gtg gac ctg gag agg cag ggg cag ggg	1219	
Pro Ile Val Asp Met Cys Val Val Asp Leu Glu Arg Gln Gly Gln Gly		
360 365 370		
cag ctg gtc act tgc tct ggg gct ttc aag gaa ggt tct ttg cgg atc	1267	
Gln Leu Val Thr Cys Ser Gly Ala Phe Lys Glu Gly Ser Leu Arg Ile		
375 380 385		
atc cgg aat gga att gga atc cac gag cat gcc agc att gac tta cca	1315	10
Ile Arg Asn Gly Ile Gly Ile His Glu His Ala Ser Ile Asp Leu Pro		
390 395 400 405		
ggc atc aaa gga tta tgg cca ctg cgg tct gac cct aat cgt gag act	1363	
Gly Ile Lys Gly Leu Trp Pro Leu Arg Ser Asp Pro Asn Arg Glu Thr		
410 415 420		
gat gac act ttg gtg ctc tct ttt gtg ggc cag aca aga gtt ctc atg	1411	20
Asp Asp Thr Leu Val Leu Ser Phe Val Gly Gln Thr Arg Val Leu Met		
425 430 435		
tta aat gga gag gag gta gaa gaa acc gaa ctg atg ggt ttc gtg gat	1459	
Leu Asn Gly Glu Glu Val Glu Glu Thr Glu Leu Met Gly Phe Val Asp		
440 445 450		
gat cag cag act ttc ttc tgt ggc aac gtg gct cat cag cag ctt atc	1507	30
Asp Gln Gln Thr Phe Phe Cys Gly Asn Val Ala His Gln Gln Leu Ile		
455 460 465		
cag atc act tca gca tcg gtg agg ttg gtc tct caa gaa ccc aaa gct	1555	
Gln Ile Thr Ser Ala Ser Val Arg Leu Val Ser Gln Glu Pro Lys Ala		
470 475 480 485		
ctg gtc agt gaa tgg aag gag cct cag gcc aag aac atc agt gtg gcc	1603	
Leu Val Ser Glu Trp Lys Glu Pro Gln Ala Lys Asn Ile Ser Val Ala		40
490 495 500		
tcc tgc aat agc agc cag gtg gtg gtg gct gta ggc agg gcc ctc tac	1651	

Ser Cys Asn Ser Ser Gln Val Val Val Ala Val Gly Arg Ala Leu Tyr	
505	510
515	
tat ctg cag atc cat cct cag gag ctc cgg cag atc agc cac aca gag	1699
Tyr Leu Gln Ile His Pro Gln Glu Leu Arg Gln Ile Ser His Thr Glu	
520	525
530	
atg gaa cat gaa gtg gct tgc ttg gac atc acc cca tta gga gac agc	1747
Met Glu His Glu Val Ala Cys Leu Asp Ile Thr Pro Leu Gly Asp Ser	10
535	540
545	
aat gga ctg tcc cct ctt tgt gcc att ggc ctc tgg acg gac atc tcg	1795
Asn Gly Leu Ser Pro Leu Cys Ala Ile Gly Leu Trp Thr Asp Ile Ser	
550	555
560	565
gct cgt atc ttg aag ttg ccc ict ttt gaa cta ctg cac aag gag atg	1843
Ala Arg Ile Leu Lys Leu Pro Ser Phe Glu Leu Leu His Lys Glu Met	20
570	575
580	
ctg ggt gga gag atc att cct cgc tcc atc ctg atg acc acc ttt gag	1891
Leu Gly Gly Glu Ile Ile Pro Arg Ser Ile Leu Met Thr Thr Phe Glu	
585	590
595	
agt agc cat tac ctc ctt tgt gcc ttg gga gat gga gcg ctt ttc tac	1939
Ser Ser His Tyr Leu Leu Cys Ala Leu Gly Asp Gly Ala Leu Phe Tyr	30
600	605
610	
ttt ggg ctc aac att gag aca ggt ctg ttg agc gac cgt aag aag gtg	1987
Phe Gly Leu Asn Ile Glu Thr Gly Leu Leu Ser Asp Arg Lys Lys Val	
615	620
625	
act ttg ggc acc cag ccc acc gta ttg agg act ttt cgt tct ctt tct	2035
Thr Leu Gly Thr Gln Pro Thr Val Leu Arg Thr Phe Arg Ser Leu Ser	
630	635
640	645
acc acc aac gtc ttt gct tgt tct gac cgc ccc act gtc atc tat agc	2083
Thr Thr Asn Val Phe Ala Cys Ser Asp Arg Pro Thr Val Ile Tyr Ser	40

650	655	660	
agc aac cac aaa ttg gtc ttc tca aat gtc aac ctc aag gaa gtg aac	2131		
Ser Asn His Lys Leu Val Phe Ser Asn Val Asn Leu Lys Glu Val Asn			
665	670	675	
tac atg tgt ccc ctc aat tca gat ggc tat cct gac agc ctg gcg ctg	2179		
Tyr Met Cys Pro Leu Asn Ser Asp Gly Tyr Pro Asp Ser Leu Ala Leu			
680	685	690	10
gcc aac aat agc acc ctc acc att ggc acc atc gat gag atc cag aag	2227		
Ala Asn Asn Ser Thr Leu Thr Ile Gly Thr Ile Asp Glu Ile Gln Lys			
695	700	705	
ctg cac att cgc aca gtt ccc ctc tat gag tct cca agg aag atc tgc	2275		
Leu His Ile Arg Thr Val Pro Leu Tyr Glu Ser Pro Arg Lys Ile Cys			
710	715	720	20
tac cag gaa gtg tcc cag tgt ttc ggg gtc ctc tcc agc cgc att gaa	2323		
Tyr Gln Glu Val Ser Gln Cys Phe Gly Val Leu Ser Ser Arg Ile Glu			
730	735	740	
gtc caa gac acg agt ggg ggc acg aca gcc ttg agg ccc agc gct agc	2371		
Val Gln Asp Thr Ser Gly Gly Thr Thr Ala Leu Arg Pro Ser Ala Ser			
745	750	755	30
acc cag gct ctg tcc agc agt gta agc tcc agc aag ctg ttc tcc agc	2419		
Thr Gln Ala Leu Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Lys Leu Phe Ser Ser			
760	765	770	
agc act gct cct cat gag acc tcc ttt gga gaa gag gtg gag gtg cac	2467		
Ser Thr Ala Pro His Glu Thr Ser Phe Gly Glu Glu Val Glu Val His			
775	780	785	
aac cta ctt atc att gac caa cac acc ttt gaa gtg ctt cat gcc cac	2515		40
Asn Leu Leu Ile Ile Asp Gln His Thr Phe Glu Val Leu His Ala His			
790	795	800	
		805	

cag ttt ctg cag aat gaa tat gcc ctc agt ctg gtt tcc tgc aag ctg	2563	
Gln Phe Leu Gln Asn Glu Tyr Ala Leu Ser Leu Val Ser Cys Lys Leu		
810 815 820		
ggc aaa gac ccc aac act tac ttc att gtg ggc aca gca atg gtg tat	2611	
Gly Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Phe Ile Val Gly Thr Ala Met Val Tyr		
825 830 835		
cct gaa gag gca gag ccc aag cag ggt cgc att gtg gtc ttt cag tat	2659	10
Pro Glu Glu Ala Glu Pro Lys Gln Gly Arg Ile Val Val Phe Gln Tyr		
840 845 850		
tcg gat gga aaa cta cag act gtg gct gaa aag gaa gtg aaa ggg gcc	2707	
Ser Asp Gly Lys Leu Gln Thr Val Ala Glu Lys Glu Val Lys Gly Ala		
855 860 865		
gtg tac tct atg gtg gaa ttt aac ggg aag ctg tta gcc agc atc aat	2755	20
Val Tyr Ser Met Val Glu Phe Asn Gly Lys Leu Leu Ala Ser Ile Asn		
870 875 880 885		
agc acg gtg cgg ctc tat gag tgg aca aca gag aag gag ctg cgc act	2803	
Ser Thr Val Arg Leu Tyr Glu Trp Thr Thr Glu Lys Glu Leu Arg Thr		
890 895 900		
gag tgc aac cac tac aac aac atc atg gcc ctc tac ctg aag acc aag	2851	30
Glu Cys Asn His Tyr Asn Asn Ile Met Ala Leu Tyr Leu Lys Thr Lys		
905 910 915		
ggc gac ttc atc ctg gtg ggc gac ctt atg cgc tca gtg ctg ctg ctt	2899	
Gly Asp Phe Ile Leu Val Gly Asp Leu Met Arg Ser Val Leu Leu Leu		
920 925 930		
gcc tac aag ccc atg gaa gga aac ttt gaa gag att gct cga gac ttt	2947	
Ala Tyr Lys Pro Met Glu Gly Asn Phe Glu Glu Ile Ala Arg Asp Phe		40
935 940 945		
aat ccc aac tgg atg agt gct gtg gaa atc ttg gat gat gac aat ttt	2995	

Asn	Pro	Asn	Trp	Met	Ser	Ala	Val	Glu	Ile	Leu	Asp	Asp	Asp	Asn	Phe		
950					955					960					965		
ctg	ggg	gct	gaa	aat	gcc	ttt	aac	ttg	ttt	gtg	tgt	caa	aag	gat	agc	3043	
Leu	Gly	Ala	Glu	Asn	Ala	Phe	Asn	Leu	Phe	Val	Cys	Gln	Lys	Asp	Ser		
				970					975					980			
gct	gcc	acc	act	gac	gag	gag	cgg	cag	cac	ctc	cag	gag	gtt	ggg	ctt	3091	
Ala	Ala	Thr	Thr	Asp	Glu	Glu	Arg	Gln	His	Leu	Gln	Glu	Val	Gly	Leu		10
				985				990						995			
ttc	cac	ctg	ggc	gag	ttt	gtc	aat	gtc	ttt	tgc	cac	ggc	tct	ctg	gta	3139	
Phe	His	Leu	Gly	Glu	Phe	Val	Asn	Val	Phe	Cys	His	Gly	Ser	Leu	Val		
	1000						1005					1010					
atg	cag	aat	ctg	ggg	gag	act	tcc	acc	ccc	aca	caa	ggc	tcc	gtg	ctc	3187	
Met	Gln	Asn	Leu	Gly	Glu	Thr	Ser	Thr	Pro	Thr	Gln	Gly	Ser	Val	Leu		20
	1015					1020				1025							
ttc	ggc	acg	gtc	aac	ggc	atg	ata	ggg	ctg	gtg	acc	tca	ctg	tca	gag	3235	
Phe	Gly	Thr	Val	Asn	Gly	Met	Ile	Gly	Leu	Val	Thr	Ser	Leu	Ser	Glu		
1030				1035				1040						1045			
agc	tgg	tac	aac	ctc	ctg	ctg	gac	atg	cag	aat	cga	ctc	aat	aaa	gtc	3283	
Ser	Trp	Tyr	Asn	Leu	Leu	Leu	Asp	Met	Gln	Asn	Arg	Leu	Asn	Lys	Val		30
			1050					1055					1060				
atc	aaa	agt	gtg	ggg	aag	atc	gag	cac	tcc	ttc	tgg	aga	tcc	ttt	cac	3331	
Ile	Lys	Ser	Val	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Ser	Phe	Trp	Arg	Ser	Phe	His		
			1065				1070					1075					
acc	gag	cgg	aag	aca	gaa	cca	gcc	aca	ggg	ttc	atc	gac	ggg	gac	ttg	3379	
Thr	Glu	Arg	Lys	Thr	Glu	Pro	Ala	Thr	Gly	Phe	Ile	Asp	Gly	Asp	Leu		
	1080						1085				1090						40
att	gag	agt	ttc	ctg	gat	att	agc	cgc	ccc	aag	atg	cag	gag	gtg	gtg	3427	
Ile	Glu	Ser	Phe	Leu	Asp	Ile	Ser	Arg	Pro	Lys	Met	Gln	Glu	Val	Val		

1095	1100	1105	
gca aac cta cag tat gac gat ggc agc ggt atg aag cga gag gcc act	3475		
Ala Asn Leu Gln Tyr Asp Asp Gly Ser Gly Met Lys Arg Glu Ala Thr			
1110	1115	1120	1125
gca gac gac ctc atc aag gtt gtg gag gag cta act cgg atc cat tag	3523		
Ala Asp Asp Leu Ile Lys Val Val Glu Glu Leu Thr Arg Ile His			
	1130	1135	1140
ccaagggcag ggggccccct ttctgaccct ccccaaaggc ttgcccctgc tgccctcccc	3583		
ctcctctcca ccatcgtctt ctggccatg ggaggccttt ccctaagcca gctgccccca	3643		
gagccacagt tccccatgt ggaagtgggg cgggccttcac agagacttgg gaatgagctg	3703		
aaggtgaaac attttctccc tggattttta ccagtctcac atgattccag ccatcacctt	3763		
agaccaccaa gccttgattg gtgttgccag ttgtcctcct tccggggaag gattttgcag	3823		
ttcttttggt gaaaggaagc tgtgcgtgtg tgtgtgtgta tgtgtgtgtg tgtaigtgta	3883		
tctcacactc atgcaaigtc ctctttttat ttagattggc agtgtaggga gttgigggta	3943		
gtggggaaga gggtaggag gggttcattg tctgtgaagt gagaccttc ttttactttt	4003		
cttctattgc cctgagagc atcagcctag aggcctgact gccaagccat gggtagccctg	4063		
ggtgtaaaac ctggagatgg tggatgatcc ccacgccaca gcccttttgt ctctgcaaac	4123		
tgccttcttc ggaaagaaga aggtgggagg atgtgaattg ttagtttctg agttttacca	4183		
aataaagtag	4193		

10

20

30

<210> 8

<211> 1140

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 8

Met Ser Tyr Asn Tyr Val Val Thr Ala Gln Lys Pro Thr Ala Val Asn

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

225	230	235	240	
Asn Gly Asp Lys Tyr Leu Ala Ile Ala Pro Pro Ile Ile Lys Gln Ser				
	245	250	255	
Thr Ile Val Cys His Asn Arg Val Asp Pro Asn Gly Ser Arg Tyr Leu				
	260	265	270	
Leu Gly Asp Met Glu Gly Arg Leu Phe Met Leu Leu Leu Glu Lys Glu				10
	275	280	285	
Glu Gln Met Asp Gly Thr Val Thr Leu Lys Asp Leu Arg Val Glu Leu				
	290	295	300	
Leu Gly Glu Thr Ser Ile Ala Glu Cys Leu Thr Tyr Leu Asp Asn Gly				
305	310	315	320	
Val Val Phe Val Gly Ser Arg Leu Gly Asp Ser Gln Leu Val Lys Leu				20
	325	330	335	
Asn Val Asp Ser Asn Glu Gln Gly Ser Tyr Val Val Ala Met Glu Thr				
	340	345	350	
Phe Thr Asn Leu Gly Pro Ile Val Asp Met Cys Val Val Asp Leu Glu				
	355	360	365	
Arg Gln Gly Gln Gly Gln Leu Val Thr Cys Ser Gly Ala Phe Lys Glu				30
	370	375	380	
Gly Ser Leu Arg Ile Ile Arg Asn Gly Ile Gly Ile His Glu His Ala				
385	390	395	400	
Ser Ile Asp Leu Pro Gly Ile Lys Gly Leu Trp Pro Leu Arg Ser Asp				
	405	410	415	
Pro Asn Arg Glu Thr Asp Asp Thr Leu Val Leu Ser Phe Val Gly Gln				40
	420	425	430	
Thr Arg Val Leu Met Leu Asn Gly Glu Glu Val Glu Glu Thr Glu Leu				
	435	440	445	
Met Gly Phe Val Asp Asp Gln Gln Thr Phe Phe Cys Gly Asn Val Ala				

450	455	460	
His Gln Gln Leu Ile Gln Ile Thr Ser Ala Ser Val Arg Leu Val Ser			
465	470	475	480
Gln Glu Pro Lys Ala Leu Val Ser Glu Trp Lys Glu Pro Gln Ala Lys			
485	490	495	
Asn Ile Ser Val Ala Ser Cys Asn Ser Ser Gln Val Val Val Ala Val			
500	505	510	10
Gly Arg Ala Leu Tyr Tyr Leu Gln Ile His Pro Gln Glu Leu Arg Gln			
515	520	525	
Ile Ser His Thr Glu Met Glu His Glu Val Ala Cys Leu Asp Ile Thr			
530	535	540	
Pro Leu Gly Asp Ser Asn Gly Leu Ser Pro Leu Cys Ala Ile Gly Leu			
545	550	555	20
Trp Thr Asp Ile Ser Ala Arg Ile Leu Lys Leu Pro Ser Phe Glu Leu			
565	570	575	
Leu His Lys Glu Met Leu Gly Gly Glu Ile Ile Pro Arg Ser Ile Leu			
580	585	590	
Met Thr Thr Phe Glu Ser Ser His Tyr Leu Leu Cys Ala Leu Gly Asp			
595	600	605	30
Gly Ala Leu Phe Tyr Phe Gly Leu Asn Ile Glu Thr Gly Leu Leu Ser			
610	615	620	
Asp Arg Lys Lys Val Thr Leu Gly Thr Gln Pro Thr Val Leu Arg Thr			
625	630	635	640
Phe Arg Ser Leu Ser Thr Thr Asn Val Phe Ala Cys Ser Asp Arg Pro			
645	650	655	40
Thr Val Ile Tyr Ser Ser Asn His Lys Leu Val Phe Ser Asn Val Asn			
660	665	670	
Leu Lys Glu Val Asn Tyr Met Cys Pro Leu Asn Ser Asp Gly Tyr Pro			

675	680	685	
Asp Ser Leu Ala Leu Ala Asn Asn Ser Thr Leu Thr Ile Gly Thr Ile			
690	695	700	
Asp Glu Ile Gln Lys Leu His Ile Arg Thr Val Pro Leu Tyr Glu Ser			
705	710	715	720
Pro Arg Lys Ile Cys Tyr Gln Glu Val Ser Gln Cys Phe Gly Val Leu			
	725	730	735
Ser Ser Arg Ile Glu Val Gln Asp Thr Ser Gly Gly Thr Thr Ala Leu			
	740	745	750
Arg Pro Ser Ala Ser Thr Gln Ala Leu Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser			
	755	760	765
Lys Leu Phe Ser Ser Ser Thr Ala Pro His Glu Thr Ser Phe Gly Glu			
	770	775	780
Glu Val Glu Val His Asn Leu Leu Ile Ile Asp Gln His Thr Phe Glu			
785	790	795	800
Val Leu His Ala His Gln Phe Leu Gln Asn Glu Tyr Ala Leu Ser Leu			
	805	810	815
Val Ser Cys Lys Leu Gly Lys Asp Pro Asn Thr Tyr Phe Ile Val Gly			
	820	825	830
Thr Ala Met Val Tyr Pro Glu Glu Ala Glu Pro Lys Gln Gly Arg Ile			
	835	840	845
Val Val Phe Gln Tyr Ser Asp Gly Lys Leu Gln Thr Val Ala Glu Lys			
	850	855	860
Glu Val Lys Gly Ala Val Tyr Ser Met Val Glu Phe Asn Gly Lys Leu			
865	870	875	880
Leu Ala Ser Ile Asn Ser Thr Val Arg Leu Tyr Glu Trp Thr Thr Glu			
	885	890	895
Lys Glu Leu Arg Thr Glu Cys Asn His Tyr Asn Asn Ile Met Ala Leu			

10

20

30

40

900	905	910
Tyr Leu Lys Thr Lys Gly Asp Phe Ile Leu Val Gly Asp Leu Met Arg		
915	920	925
Ser Val Leu Leu Leu Ala Tyr Lys Pro Met Glu Gly Asn Phe Glu Glu		
930	935	940
Ile Ala Arg Asp Phe Asn Pro Asn Trp Met Ser Ala Val Glu Ile Leu		
945	950	955
Asp Asp Asp Asn Phe Leu Gly Ala Glu Asn Ala Phe Asn Leu Phe Val		
965	970	975
Cys Gln Lys Asp Ser Ala Ala Thr Thr Asp Glu Glu Arg Gln His Leu		
980	985	990
Gln Glu Val Gly Leu Phe His Leu Gly Glu Phe Val Asn Val Phe Cys		
995	1000	1005
His Gly Ser Leu Val Met Gln Asn Leu Gly Glu Thr Ser Thr Pro Thr		
1010	1015	1020
Gln Gly Ser Val Leu Phe Gly Thr Val Asn Gly Met Ile Gly Leu Val		
1025	1030	1035
Thr Ser Leu Ser Glu Ser Trp Tyr Asn Leu Leu Leu Asp Met Gln Asn		
1045	1050	1055
Arg Leu Asn Lys Val Ile Lys Ser Val Gly Lys Ile Glu His Ser Phe		
1060	1065	1070
Trp Arg Ser Phe His Thr Glu Arg Lys Thr Glu Pro Ala Thr Gly Phe		
1075	1080	1085
Ile Asp Gly Asp Leu Ile Glu Ser Phe Leu Asp Ile Ser Arg Pro Lys		
1090	1095	1100
Met Gln Glu Val Val Ala Asn Leu Gln Tyr Asp Asp Gly Ser Gly Met		
1105	1110	1115
Lys Arg Glu Ala Thr Ala Asp Asp Leu Ile Lys Val Val Glu Glu Leu		

10

20

30

40

1125

1130

1135

Thr Arg Ile His

1140

<210> 9

<211> 2269

10

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (292).. (1701)

20

<400> 9

ccgtttcctc cctcctcctc cactcggcgc tccctccttc ctccctcctc ctccctcctc 60
 ctcccgctcc tgaagagcgc gccgcgtggg ggacggcccg gttacttctt ccagagactg 120
 acgagtgcgg tgtegttcca gctcagagct cccggagccg cccggccagc gtccggcctc 180
 cctgatcgtc tctggccggc gccctcgccc tcgcccgggc cgcaccgagc agccgcgggc 240
 gccgagcagc caccgtcccg accaagcgcc ggccctgccc gcagcggcag g atg aat 297

30

Met Asn

1

gat ttc gga atc aag aat atg gac cag gta gcc cct gtg gct aac agt 345
 Asp Phe Gly Ile Lys Asn Met Asp Gln Val Ala Pro Val Ala Asn Ser

5

10

15

tac aga ggg aca ctc aag cgc cag cca gcc ttt gac acc ttt gat ggg 393
 Tyr Arg Gly Thr Leu Lys Arg Gln Pro Ala Phe Asp Thr Phe Asp Gly

40

20

25

30

tcc ctg ttt gct gtt ttt cct tct cta aat gaa gag caa aca ctg caa	441	
Ser Leu Phe Ala Val Phe Pro Ser Leu Asn Glu Glu Gln Thr Leu Gln		
35 40 45 50		
gaa gtg cca aca ggc ttg gat tcc att tct cat gac tcc gcc aac tgt	489	
Glu Val Pro Thr Gly Leu Asp Ser Ile Ser His Asp Ser Ala Asn Cys		
55 60 65		
gaa ttg cct ttg tta acc ccg tgc agc aag gct gtg atg agt caa gcc	537	10
Glu Leu Pro Leu Leu Thr Pro Cys Ser Lys Ala Val Met Ser Gln Ala		
70 75 80		
tta aaa gct acc ttc agt ggc ttc aaa aag gaa cag cgg cgc ctg ggc	585	
Leu Lys Ala Thr Phe Ser Gly Phe Lys Lys Glu Gln Arg Arg Leu Gly		
85 90 95		
att cca aag aac ccc tgg ctg tgg agt gag caa cag gta tgc cag tgg	633	20
Ile Pro Lys Asn Pro Trp Leu Trp Ser Glu Gln Gln Val Cys Gln Trp		
100 105 110		
ctt ctc tgg gcc acc aat gag ttc agt ctg gtg aac gtg aat ctg cag	681	
Leu Leu Trp Ala Thr Asn Glu Phe Ser Leu Val Asn Val Asn Leu Gln		
115 120 125 130		
agg ttc ggc atg aat ggc cag atg ctg tgt aac ctt ggc aag gaa cgc	729	30
Arg Phe Gly Met Asn Gly Gln Met Leu Cys Asn Leu Gly Lys Glu Arg		
135 140 145		
ttt ctg gag ctg gca cct gac ttt gtg ggt gac att ctc tgg gaa cat	777	
Phe Leu Glu Leu Ala Pro Asp Phe Val Gly Asp Ile Leu Trp Glu His		
150 155 160		
ctg gag caa atg atc aaa gaa aac caa gaa aag aca gaa gat caa tat	825	
Leu Glu Gln Met Ile Lys Glu Asn Gln Glu Lys Thr Glu Asp Gln Tyr		40
165 170 175		
gaa gaa aat tca cac ctc acc tcc gtt cct cat tgg att aac agc aat	873	

Glu Glu Asn Ser His Leu Thr Ser Val Pro His Trp Ile Asn Ser Asn	
180	185
190	
aca tta ggt ttt ggc aca gag cag gcg ccc tat gga atg cag aca cag	921
Thr Leu Gly Phe Gly Thr Glu Gln Ala Pro Tyr Gly Met Gln Thr Gln	
195	200
205	210
aat tac ccc aaa ggc ggc ctc ctg gac agc atg tgt ccg gcc tcc aca	969
Asn Tyr Pro Lys Gly Gly Leu Leu Asp Ser Met Cys Pro Ala Ser Thr	10
215	220
225	
ccc agc gta ctc agc tct gag cag gag ttt cag atg ttc ccc aag tct	1017
Pro Ser Val Leu Ser Ser Glu Gln Glu Phe Gln Met Phe Pro Lys Ser	
230	235
240	
cgg ctc agc tcc gtc agc gtc acc tac tgc tct gtc agt cag gac ttc	1065
Arg Leu Ser Ser Val Ser Val Thr Tyr Cys Ser Val Ser Gln Asp Phe	20
245	250
255	
cca ggc agc aac ttg aat tlg ctc acc aac aat tct ggg act ccc aaa	1113
Pro Gly Ser Asn Leu Asn Leu Leu Thr Asn Asn Ser Gly Thr Pro Lys	
260	265
270	
gac cac gac tcc cct gag aac ggt gcg gac agc ttc gag agc tca gac	1161
Asp His Asp Ser Pro Glu Asn Gly Ala Asp Ser Phe Glu Ser Ser Asp	30
275	280
285	290
tcc ctc ctc cag tcc tgg aac agc cag tgc tcc ttg ctg gat gtg caa	1209
Ser Leu Leu Gln Ser Trp Asn Ser Gln Ser Ser Leu Leu Asp Val Gln	
295	300
305	
cgg gtt cct tcc ttc gag agc ttc gaa gat gac tgc agc cag tct ctc	1257
Arg Val Pro Ser Phe Glu Ser Phe Glu Asp Asp Cys Ser Gln Ser Leu	
310	315
320	
tgc ctc aat aag cca acc atg tct ttc aag gat tac atc caa gag agg	1305
Cys Leu Asn Lys Pro Thr Met Ser Phe Lys Asp Tyr Ile Gln Glu Arg	40

325	330	335	
agt gac cca gtg gag caa ggc aaa cca gtt ata cct gca gct gtg ctg	1353		
Ser Asp Pro Val Glu Gln Gly Lys Pro Val Ile Pro Ala Ala Val Leu			
340	345	350	
gcc ggc ttc aca gga agt gga cct att cag ctg tgg cag ttt ctc ctg	1401		
Ala Gly Phe Thr Gly Ser Gly Pro Ile Gln Leu Trp Gln Phe Leu Leu			
355	360	365	370
gag ctg cta tca gac aaa tcc tgc cag tca ttc atc agc tgg act gga	1449		
Glu Leu Leu Ser Asp Lys Ser Cys Gln Ser Phe Ile Ser Trp Thr Gly			
375	380	385	
gac gga tgg gag ttt aag ctc gcc gac ccc gat gag gtg gcc cgc cgg	1497		
Asp Gly Trp Glu Phe Lys Leu Ala Asp Pro Asp Glu Val Ala Arg Arg			
390	395	400	
tgg gga aag agg aaa aat aag ccc aag atg aac tac gag aag ctg agc	1545		
Trp Gly Lys Arg Lys Asn Lys Pro Lys Met Asn Tyr Glu Lys Leu Ser			
405	410	415	
cgg ggc tta cgc tac tat tac gac aag aac atc atc cac aag acg tcg	1593		
Arg Gly Leu Arg Tyr Tyr Tyr Asp Lys Asn Ile Ile His Lys Thr Ser			
420	425	430	
ggg aag cgc tac gtg tac cgc ttc gtg tgc gac ctc cag aac ttg ctg	1641		
Gly Lys Arg Tyr Val Tyr Arg Phe Val Cys Asp Leu Gln Asn Leu Leu			
435	440	445	450
ggg ttc acg ccc gag gaa ctg cac gcc atc ctg ggc gtc cag ccc gac	1689		
Gly Phe Thr Pro Glu Glu Leu His Ala Ile Leu Gly Val Gln Pro Asp			
455	460	465	
acg gag gac tga ggtagccggg accaccctga gccggcccca ggctcgtgga	1741		
Thr Glu Asp			
470			

ctgagtggga agcccatcct gaccagctgc ctccgaggac ccaggaaagg caggattgaa 1801
 aatgtccagg aaagtgcca agaagcagtg gccttattgc atcccaaacc acgcctcttg 1861
 accaggctgc ctcccttgig gcagcaacgg cacagctaatt tciactcaca gtgctittaa 1921
 gtgaaaatgg tcgagaaaga ggcaccggga agccgtcctg gcgcctggca gtccgtggga 1981
 cgggatgggt ctggctgttt gagattctca aaggagcgag catgtcgtgg acacacacag 2041
 actatittia gattttcttt tgccttttgc aaccaggaac agcaaattgca aaaactcttt 2101
 gagagggtag gagggtagga aggaaacaac catgtcattt cagaagttag ttigtatata 2161
 ttataataat cttataattg ttctcagaat cccttaacag ttgtatttaa cagaaattgt 2221
 atattgtaat ttaaaataat tatataactg tatttgaaat aagaattc 2269

10

<210> 10

<211> 469

20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Asn Asp Phe Gly Ile Lys Asn Met Asp Gln Val Ala Pro Val Ala

1 5 10 15

Asn Ser Tyr Arg Gly Thr Leu Lys Arg Gln Pro Ala Phe Asp Thr Phe

20 25 30

Asp Gly Ser Leu Phe Ala Val Phe Pro Ser Leu Asn Glu Glu Gln Thr

35 40 45

Leu Gln Glu Val Pro Thr Gly Leu Asp Ser Ile Ser His Asp Ser Ala

50 55 60

Asn Cys Glu Leu Pro Leu Leu Thr Pro Cys Ser Lys Ala Val Met Ser

65 70 75 80

Gln Ala Leu Lys Ala Thr Phe Ser Gly Phe Lys Lys Glu Gln Arg Arg

30

40

[illegible]

305	310	315	320	
Ser Leu Cys Leu Asn Lys Pro Thr Met Ser Phe Lys Asp Tyr Ile Gln				
	325	330	335	
Glu Arg Ser Asp Pro Val Glu Gln Gly Lys Pro Val Ile Pro Ala Ala				
	340	345	350	
Val Leu Ala Gly Phe Thr Gly Ser Gly Pro Ile Gln Leu Trp Gln Phe				10
	355	360	365	
Leu Leu Glu Leu Leu Ser Asp Lys Ser Cys Gln Ser Phe Ile Ser Trp				
	370	375	380	
Thr Gly Asp Gly Trp Glu Phe Lys Leu Ala Asp Pro Asp Glu Val Ala				
385	390	395	400	
Arg Arg Trp Gly Lys Arg Lys Asn Lys Pro Lys Met Asn Tyr Glu Lys				20
	405	410	415	
Leu Ser Arg Gly Leu Arg Tyr Tyr Tyr Asp Lys Asn Ile Ile His Lys				
	420	425	430	
Thr Ser Gly Lys Arg Tyr Val Tyr Arg Phe Val Cys Asp Leu Gln Asn				
	435	440	445	
Leu Leu Gly Phe Thr Pro Glu Glu Leu His Ala Ile Leu Gly Val Gln				30
	450	455	460	
Pro Asp Thr Glu Asp				
465				

<210> 11

<211> 1533

<212> DNA

<213> Homo sapiens

40

<220>

<221> CDS

<222> (1).. (1533)

<400> 11

atg gcg gcg gag ctg gtg gag gcc aaa aac atg gtg atg agt ttt cga	48	
Met Ala Ala Glu Leu Val Glu Ala Lys Asn Met Val Met Ser Phe Arg		10
1 5 10 15		
gtc tcc gac ctt cag atg ctc ctg ggt ttc gtg ggc cgg agt aag agt	96	
Val Ser Asp Leu Gln Met Leu Leu Gly Phe Val Gly Arg Ser Lys Ser		
20 25 30		
gga ctg aag cac gag ctc gtc acc agg gcc ctc cag ctg gtg cag ttt	144	
Gly Leu Lys His Glu Leu Val Thr Arg Ala Leu Gln Leu Val Gln Phe		20
35 40 45		
gac tgt agc cct gag ctg ttc aag aag atc aag gag ctg tac gag acc	192	
Asp Cys Ser Pro Glu Leu Phe Lys Lys Ile Lys Glu Leu Tyr Glu Thr		
50 55 60		
cgc tac gcc aag aag aac tcg gag cct gcc cca cag ccg cac cgg ccc	240	
Arg Tyr Ala Lys Lys Asn Ser Glu Pro Ala Pro Gln Pro His Arg Pro		30
65 70 75 80		
ctg gac ccc ctg acc atg cac tcc acc tac gac cgg gcc ggc gct gtg	288	
Leu Asp Pro Leu Thr Met His Ser Thr Tyr Asp Arg Ala Gly Ala Val		
85 90 95		
ccc agg act ccg ctg gca ggc ccc aat att gac tac ccc gtg ctc tac	336	
Pro Arg Thr Pro Leu Ala Gly Pro Asn Ile Asp Tyr Pro Val Leu Tyr		
100 105 110		40
gga aag tac tta aac gga ctg gga cgg ttg ccc gcc aag acc ctc aag	384	
Gly Lys Tyr Leu Asn Gly Leu Gly Arg Leu Pro Ala Lys Thr Leu Lys		

115	120	125		
cca gaa gtc cgc ctg gtg aag ctg ccg ttc ttt aat atg ctg gat gag	432			
Pro Glu Val Arg Leu Val Lys Leu Pro Phe Phe Asn Met Leu Asp Glu				
130	135	140		
ctg ctg aag ccc acc gaa tta gtc cca cag aac aac gag aag ctt cag	480			
Leu Leu Lys Pro Thr Glu Leu Val Pro Gln Asn Asn Glu Lys Leu Gln				
145	150	155	160	10
gag agc ccg tgc atc ttc gca ttg acg cca aga cag gtg gag ttg atc	528			
Glu Ser Pro Cys Ile Phe Ala Leu Thr Pro Arg Gln Val Glu Leu Ile				
165	170	175		
cgg aaa ttc cag gga atg cag ccc gga gtt aaa gcc gtg cag gtc gtc	576			
Arg Lys Phe Gln Gly Met Gln Pro Gly Val Lys Ala Val Gln Val Val				
180	185	190		20
ctg aga atc tgt tac tca gac acc agc tgc cct cag gag gac cag tac	624			
Leu Arg Ile Cys Tyr Ser Asp Thr Ser Cys Pro Gln Glu Asp Gln Tyr				
195	200	205		
ccg ccc aac atc gct gtg aag gtc aac cac agc tac tgc tcc gtc ccg	672			
Pro Pro Asn Ile Ala Val Lys Val Asn His Ser Tyr Cys Ser Val Pro				
210	215	220		30
ggc tac tac ccc tcc aat aag ccc ggg gtg gag ccc aag agg ccg tgc	720			
Gly Tyr Tyr Pro Ser Asn Lys Pro Gly Val Glu Pro Lys Arg Pro Cys				
225	230	235	240	
cgc ccc atc aac ctc act cac ctc atg tac ctg tcc tcg gcc acc aac	768			
Arg Pro Ile Asn Leu Thr His Leu Met Tyr Leu Ser Ser Ala Thr Asn				
245	250	255		
cgc atc act gtc acc tgg ggg aac tac ggc aag agc tac tcg gtg gcc	816			40
Arg Ile Thr Val Thr Trp Gly Asn Tyr Gly Lys Ser Tyr Ser Val Ala				
260	265	270		

ctg tac ctg gtg cgg cag ctg acc tca tgc gag ctg ctg cag agg ctg	864	
Leu Tyr Leu Val Arg Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Leu Gln Arg Leu		
275 280 285		
aag acc att ggg gta aag cac ccg gag ctg tgc aag gca ctg gtc aag	912	
Lys Thr Ile Gly Val Lys His Pro Glu Leu Cys Lys Ala Leu Val Lys		
290 295 300		
gag aag ctg cgc ctt gat cct gac agc gag atc gcc acc acc ggt gtg	960	10
Glu Lys Leu Arg Leu Asp Pro Asp Ser Glu Ile Ala Thr Thr Gly Val		
305 310 315 320		
cgg gtg tcc etc atc tgt ccg ctg gtg aag atg cgg etc tcc gtg ccc	1008	
Arg Val Ser Leu Ile Cys Pro Leu Val Lys Met Arg Leu Ser Val Pro		
325 330 335		
tgc cgg gca gaa acc tgc gcc cac ctg cag tgc ttc gac gcc gtc ttc	1056	20
Cys Arg Ala Glu Thr Cys Ala His Leu Gln Cys Phe Asp Ala Val Phe		
340 345 350		
tac ctg cag atg aac gag aag aag ccc acc tgg atg tgc ccc gtg tgc	1104	
Tyr Leu Gln Met Asn Glu Lys Lys Pro Thr Trp Met Cys Pro Val Cys		
355 360 365		
gac aag cca gcc ccc tac gac cag etc atc atc gac ggg etc etc tgc	1152	30
Asp Lys Pro Ala Pro Tyr Asp Gln Leu Ile Ile Asp Gly Leu Leu Ser		
370 375 380		
aag atc ctg agc gag tgt gag gac gcc gac gag atc gag tac ctg gtg	1200	
Lys Ile Leu Ser Glu Cys Glu Asp Ala Asp Glu Ile Glu Tyr Leu Val		
385 390 395 400		
gac ggc tgc tgg tgc ccg atc cgc gcc gaa aag gag cgc agc tgc agc	1248	
Asp Gly Ser Trp Cys Pro Ile Arg Ala Glu Lys Glu Arg Ser Cys Ser		40
405 410 415		
ccg cag ggc gcc atc etc gtg ctg ggc ccc tgc gac gcc aat ggg etc	1296	

Pro Gln Gly Ala Ile Leu Val Leu Gly Pro Ser Asp Ala Asn Gly Leu	
420 425 430	
ctg ccc gcc ccc agc gtc aac ggg agc ggt gcc ctg ggc agc acg ggt	1344
Leu Pro Ala Pro Ser Val Asn Gly Ser Gly Ala Leu Gly Ser Thr Gly	
435 440 445	
ggc ggc ggc ccg gtg ggc agc atg gag aat ggg aag ccg ggc gcc gat	1392
Gly Gly Gly Pro Val Gly Ser Met Glu Asn Gly Lys Pro Gly Ala Asp	10
450 455 460	
gtg gtg gac ctc acg ctg gac agc tca tcg tcc tcg gag gat gag gag	1440
Val Val Asp Leu Thr Leu Asp Ser Ser Ser Ser Ser Glu Asp Glu Glu	
465 470 475 480	
gag gag gaa gag gag gag gaa gac gag gac gaa gag ggg ccc cgg ccc	1488
Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Gly Pro Arg Pro	20
485 490 495	
aag cgc cgc tgc ccc ttc cag aag ggc ctg gtg ccg gcc tgc tga	1533
Lys Arg Arg Cys Pro Phe Gln Lys Gly Leu Val Pro Ala Cys	
500 505 510	

<210> 12

30

<211> 510

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Ala Ala Glu Leu Val Glu Ala Lys Asn Met Val Met Ser Phe Arg	40
1 5 10 15	
Val Ser Asp Leu Gln Met Leu Leu Gly Phe Val Gly Arg Ser Lys Ser	

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

245	250	255
Arg Ile Thr Val Thr Trp Gly Asn Tyr Gly Lys Ser Tyr Ser Val Ala		
260	265	270
Leu Tyr Leu Val Arg Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Leu Gln Arg Leu		
275	280	285
Lys Thr Ile Gly Val Lys His Pro Glu Leu Cys Lys Ala Leu Val Lys		
290	295	300
Glu Lys Leu Arg Leu Asp Pro Asp Ser Glu Ile Ala Thr Thr Gly Val		
305	310	315
Arg Val Ser Leu Ile Cys Pro Leu Val Lys Met Arg Leu Ser Val Pro		
325	330	335
Cys Arg Ala Glu Thr Cys Ala His Leu Gln Cys Phe Asp Ala Val Phe		
340	345	350
Tyr Leu Gln Met Asn Glu Lys Lys Pro Thr Trp Met Cys Pro Val Cys		
355	360	365
Asp Lys Pro Ala Pro Tyr Asp Gln Leu Ile Ile Asp Gly Leu Leu Ser		
370	375	380
Lys Ile Leu Ser Glu Cys Glu Asp Ala Asp Glu Ile Glu Tyr Leu Val		
385	390	395
Asp Gly Ser Trp Cys Pro Ile Arg Ala Glu Lys Glu Arg Ser Cys Ser		
405	410	415
Pro Gln Gly Ala Ile Leu Val Leu Gly Pro Ser Asp Ala Asn Gly Leu		
420	425	430
Leu Pro Ala Pro Ser Val Asn Gly Ser Gly Ala Leu Gly Ser Thr Gly		
435	440	445
Gly Gly Gly Pro Val Gly Ser Met Glu Asn Gly Lys Pro Gly Ala Asp		
450	455	460
Val Val Asp Leu Thr Leu Asp Ser Ser Ser Ser Ser Glu Asp Glu Glu		

10

20

30

40

465	470	475	480
Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Gly Pro Arg Pro			
	485	490	495
Lys Arg Arg Cys Pro Phe Gln Lys Gly Leu Val Pro Ala Cys			
500	505	510	

10

<210> 13

<211> 1719

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

20

<221> CDS

<222> (1).. (1719)

<400> 13

atg gcg gat ttc gaa gag ttg agg aat atg gtt tct agt ttt agg gtt	48
Met Ala Asp Phe Glu Glu Leu Arg Asn Met Val Ser Ser Phe Arg Val	
1 5 10 15	30
tct gaa cta caa gta tta cta ggc ttt gct gga cgg aat aaa agt gga	96
Ser Glu Leu Gln Val Leu Leu Gly Phe Ala Gly Arg Asn Lys Ser Gly	
20 25 30	
cgc aag cat gac ctc ctg atg agg gcg ctg cat tta ttg aag agc ggc	144
Arg Lys His Asp Leu Leu Met Arg Ala Leu His Leu Leu Lys Ser Gly	
35 40 45	40
tgc agc cct gcg gtt cag att aaa atc cga gaa ttg tat aga cgc cga	192
Cys Ser Pro Ala Val Gln Ile Lys Ile Arg Glu Leu Tyr Arg Arg Arg	

50	55	60		
tat cca cga act ctt gaa gga ctt tct gat tta tcc aca atc aaa tca	240			
Tyr Pro Arg Thr Leu Glu Gly Leu Ser Asp Leu Ser Thr Ile Lys Ser				
65	70	75	80	
tcg gtt ttc agt ttg gat ggt ggc tca tca cct gta gaa cct gac ttg	288			
Ser Val Phe Ser Leu Asp Gly Gly Ser Ser Pro Val Glu Pro Asp Leu				
85	90	95		10
gcc gtg gct gga atc cac tcg ttg cct tcc act tca gtt aca cct cac	336			
Ala Val Ala Gly Ile His Ser Leu Pro Ser Thr Ser Val Thr Pro His				
100	105	110		
tca cca tcc tct cct gtt ggt tct gtg ctg ctt caa gat act aag ccc	384			
Ser Pro Ser Ser Pro Val Gly Ser Val Leu Leu Gln Asp Thr Lys Pro				
115	120	125		20
aca ttt gag atg cag cag cca tct ccc cca att cct cct gtc cat cct	432			
Thr Phe Glu Met Gln Gln Pro Ser Pro Pro Ile Pro Pro Val His Pro				
130	135	140		
gat gtg cag tta aaa aat ctg ccc ttt tat gat gtc ctt gat gtt ctc	480			
Asp Val Gln Leu Lys Asn Leu Pro Phe Tyr Asp Val Leu Asp Val Leu				
145	150	155	160	
atc aag ccc acg agt tta gtt caa agc agt att cag cga ttt caa gag	528			30
Ile Lys Pro Thr Ser Leu Val Gln Ser Ser Ile Gln Arg Phe Gln Glu				
165	170	175		
aag ttt ttt att ttt gct ttg aca cct caa caa gtt aga gag ata tgc	576			
Lys Phe Phe Ile Phe Ala Leu Thr Pro Gln Gln Val Arg Glu Ile Cys				
180	185	190		
ata tcc agg gat ttt ttg cca ggt ggt agg aga gat tat aca gtc caa	624			40
Ile Ser Arg Asp Phe Leu Pro Gly Gly Arg Arg Asp Tyr Thr Val Gln				
195	200	205		

gtt cag ttg aga ctt tgc ctg gca gag aca agt tgc cct caa gaa gat	672	
Val Gln Leu Arg Leu Cys Leu Ala Glu Thr Ser Cys Pro Gln Glu Asp		
210	215	220
aac tat cca aat agt cta tgt ata aaa gta aat ggg aag cta ttt cct	720	
Asn Tyr Pro Asn Ser Leu Cys Ile Lys Val Asn Gly Lys Leu Phe Pro		
225	230	235
240		
ttg cct ggc tat gca cca ccg cct aaa aat ggg att gaa cag aag cgc	768	10
Leu Pro Gly Tyr Ala Pro Pro Pro Lys Asn Gly Ile Glu Gln Lys Arg		
245	250	255
cct gga cgc ccc ttg aat att aca tct tta gtt agg tta tct tca gct	816	
Pro Gly Arg Pro Leu Asn Ile Thr Ser Leu Val Arg Leu Ser Ser Ala		
260	265	270
gtg cca aac caa att tcc att tct tgg gca tca gaa att ggg aag aat	864	20
Val Pro Asn Gln Ile Ser Ile Ser Trp Ala Ser Glu Ile Gly Lys Asn		
275	280	285
tac tct atg tct gta tat ctt gta cgg cag ctt aca tca gcc atg tta	912	
Tyr Ser Met Ser Val Tyr Leu Val Arg Gln Leu Thr Ser Ala Met Leu		
290	295	300
tta cag aga tta aaa atg aaa ggt att aga aac cct gat cat tcc aga	960	30
Leu Gln Arg Leu Lys Met Lys Gly Ile Arg Asn Pro Asp His Ser Arg		
305	310	315
320		
gca cta att aaa gaa aaa ctt act gca gat cct gat agt gaa att gct	1008	
Ala Leu Ile Lys Glu Lys Leu Thr Ala Asp Pro Asp Ser Glu Ile Ala		
325	330	335
aca act age ctt cgg gta tcc ttg atg tgc cct tta gga aaa atg agg	1056	
Thr Thr Ser Leu Arg Val Ser Leu Met Cys Pro Leu Gly Lys Met Arg		40
340	345	350
ctg aca atc cca tgc cgt gca gtg act tgt aca cat ctg cag tgt ttt	1104	

Leu Thr Ile Pro Cys Arg Ala Val Thr Cys Thr His Leu Gln Cys Phe	
355 360 365	
gat gct gcc ctc tat cta caa atg aat gag aaa aag ccc acc tgg att	1152
Asp Ala Ala Leu Tyr Leu Gln Met Asn Glu Lys Lys Pro Thr Trp Ile	
370 375 380	
tgt cct gtg tgt gac aaa aaa gct gcc tat gaa agt cta ata tta gat	1200
Cys Pro Val Cys Asp Lys Lys Ala Ala Tyr Glu Ser Leu Ile Leu Asp	10
385 390 395 400	
ggg ctt ttt atg gaa att ctc aat gac tgt tct gat gta gat gag atc	1248
Gly Leu Phe Met Glu Ile Leu Asn Asp Cys Ser Asp Val Asp Glu Ile	
405 410 415	
aaa ttc caa gaa gat ggt tct tgg tgt cca atg aga ccg aag aaa gaa	1296
Lys Phe Gln Glu Asp Gly Ser Trp Cys Pro Met Arg Pro Lys Lys Glu	20
420 425 430	
gct atg aaa gta tcc agc caa ccg tgt aca aaa ata gaa agt tca agc	1344
Ala Met Lys Val Ser Ser Gln Pro Cys Thr Lys Ile Glu Ser Ser Ser	
435 440 445	
gtc ctc agt aag cct tgt tca gtg act gta gcc agt gag gca agc aag	1392
Val Leu Ser Lys Pro Cys Ser Val Thr Val Ala Ser Glu Ala Ser Lys	
450 455 460	30
aag aaa gta gat gtt att gat ctt aca ata gaa agc tct tct gac gaa	1440
Lys Lys Val Asp Val Ile Asp Leu Thr Ile Glu Ser Ser Ser Asp Glu	
465 470 475 480	
gag gaa gac cct cct gcc aaa agg aaa tgc atc ttt atg tca gaa aca	1488
Glu Glu Asp Pro Pro Ala Lys Arg Lys Cys Ile Phe Met Ser Glu Thr	
485 490 495	40
caa agc agc cca acc aaa ggg gtt ctc atg tat cag cca tct tct gta	1536
Gln Ser Ser Pro Thr Lys Gly Val Leu Met Tyr Gln Pro Ser Ser Val	

500	505	510	
agg gtg ccc agt gtg act tcg gtt gat cct gct gct att ccg cct tca	1584		
Arg Val Pro Ser Val Thr Ser Val Asp Pro Ala Ala Ile Pro Pro Ser			
515	520	525	
tta aca gac tac tca gta cca ttc cac cat acg cca ata tca agc atg	1632		
Leu Thr Asp Tyr Ser Val Pro Phe His His Thr Pro Ile Ser Ser Met			
530	535	540	10
tca tca gat ttg cca gga gaa caa aga aga aat gat att aat aat gaa	1680		
Ser Ser Asp Leu Pro Gly Glu Gln Arg Arg Asn Asp Ile Asn Asn Glu			
545	550	555	560
ctg aag ctt gga aca tct tct gat act gtg caa cag tga	1719		
Leu Lys Leu Gly Thr Ser Ser Asp Thr Val Gln Gln			
565	570		20

<210> 14

<211> 572

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 14

Met Ala Asp Phe Glu Glu Leu Arg Asn Met Val Ser Ser Phe Arg Val

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Glu Leu Gln Val Leu Leu Gly Phe Ala Gly Arg Asn Lys Ser Gly

20	25	30
----	----	----

Arg Lys His Asp Leu Leu Met Arg Ala Leu His Leu Leu Lys Ser Gly

35	40	45
----	----	----

Cys Ser Pro Ala Val Gln Ile Lys Ile Arg Glu Leu Tyr Arg Arg Arg

40

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

10

20

30

40

275 280 285
 Tyr Ser Met Ser Val Tyr Leu Val Arg Gln Leu Thr Ser Ala Met Leu
 290 295 300
 Leu Gln Arg Leu Lys Met Lys Gly Ile Arg Asn Pro Asp His Ser Arg
 305 310 315 320
 Ala Leu Ile Lys Glu Lys Leu Thr Ala Asp Pro Asp Ser Glu Ile Ala
 325 330 335
 Thr Thr Ser Leu Arg Val Ser Leu Met Cys Pro Leu Gly Lys Met Arg
 340 345 350
 Leu Thr Ile Pro Cys Arg Ala Val Thr Cys Thr His Leu Gln Cys Phe
 355 360 365
 Asp Ala Ala Leu Tyr Leu Gln Met Asn Glu Lys Lys Pro Thr Trp Ile
 370 375 380
 Cys Pro Val Cys Asp Lys Lys Ala Ala Tyr Glu Ser Leu Ile Leu Asp
 385 390 395 400
 Gly Leu Phe Met Glu Ile Leu Asn Asp Cys Ser Asp Val Asp Glu Ile
 405 410 415
 Lys Phe Gln Glu Asp Gly Ser Trp Cys Pro Met Arg Pro Lys Lys Glu
 420 425 430
 Ala Met Lys Val Ser Ser Gln Pro Cys Thr Lys Ile Glu Ser Ser Ser
 435 440 445
 Val Leu Ser Lys Pro Cys Ser Val Thr Val Ala Ser Glu Ala Ser Lys
 450 455 460
 Lys Lys Val Asp Val Ile Asp Leu Thr Ile Glu Ser Ser Ser Asp Glu
 465 470 475 480
 Glu Glu Asp Pro Pro Ala Lys Arg Lys Cys Ile Phe Met Ser Glu Thr
 485 490 495
 Gln Ser Ser Pro Thr Lys Gly Val Leu Met Tyr Gln Pro Ser Ser Val

10

20

30

40

500	505	510	
Arg Val Pro Ser Val Thr Ser Val Asp Pro Ala Ala Ile Pro Pro Ser			
515	520	525	
Leu Thr Asp Tyr Ser Val Pro Phe His His Thr Pro Ile Ser Ser Met			
530	535	540	
Ser Ser Asp Leu Pro Gly Glu Gln Arg Arg Asn Asp Ile Asn Asn Glu			
545	550	555	560
Leu Lys Leu Gly Thr Ser Ser Asp Thr Val Gln Gln			
565	570		

<210> 15

<211> 1866

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1).. (1866)

<400> 15

atg gcg gat ttc gaa gag ttg agg aat atg gtt tct agt ttt agg gtt 48

Met Ala Asp Phe Glu Glu Leu Arg Asn Met Val Ser Ser Phe Arg Val

1 5 10 15

tct gaa cta caa gta tta cta ggc ttt gct gga cgg aat aaa agt gga 96

Ser Glu Leu Gln Val Leu Leu Gly Phe Ala Gly Arg Asn Lys Ser Gly

20 25 30

cgc aag cat gac ctc ctg atg agg gcg ctg cat tta ttg aag agc ggc 144

Arg Lys His Asp Leu Leu Met Arg Ala Leu His Leu Leu Lys Ser Gly	
35 40 45	
tgc agc cct gcg gtt cag att aaa atc cga gaa ttg tat aga cgc cga	192
Cys Ser Pro Ala Val Gln Ile Lys Ile Arg Glu Leu Tyr Arg Arg Arg	
50 55 60	
tat cca cga act ctt gaa gga ctt tct gat tta tcc aca atc aaa tca	240
Tyr Pro Arg Thr Leu Glu Gly Leu Ser Asp Leu Ser Thr Ile Lys Ser	10
65 70 75 80	
tgc gtt ttc agt ttg gat ggt ggc tca tca cct gta gaa cct gac ttg	288
Ser Val Phe Ser Leu Asp Gly Gly Ser Ser Pro Val Glu Pro Asp Leu	
85 90 95	
gcc gtg gct gga atc cac tcg ttg cct tcc act tca gtt aca cct cac	336
Ala Val Ala Gly Ile His Ser Leu Pro Ser Thr Ser Val Thr Pro His	20
100 105 110	
tca cca tcc tct cct gtt ggt tct gtg ctg ctt caa gat act aag ccc	384
Ser Pro Ser Ser Pro Val Gly Ser Val Leu Leu Gln Asp Thr Lys Pro	
115 120 125	
aca ttt gag atg cag cag cca tct ccc cca att cct cct gtc cat cct	432
Thr Phe Glu Met Gln Gln Pro Ser Pro Pro Ile Pro Pro Val His Pro	30
130 135 140	
gat gtg cag tta aaa aat ctg ccc ttt tat gat gtc ctt gat gtt ctc	480
Asp Val Gln Leu Lys Asn Leu Pro Phe Tyr Asp Val Leu Asp Val Leu	
145 150 155 160	
atc aag ccc acg agt tta gtt caa agc agt att cag cga ttt caa gag	528
Ile Lys Pro Thr Ser Leu Val Gln Ser Ser Ile Gln Arg Phe Gln Glu	
165 170 175	40
aag ttt ttt att ttt gct ttg aca cct caa caa gtt aga gag ata tgc	576
Lys Phe Phe Ile Phe Ala Leu Thr Pro Gln Gln Val Arg Glu Ile Cys	

180	185	190		
ata tcc agg gat ttt ttg cca ggt ggt agg aga gat tat aca gtc caa	624			
Ile Ser Arg Asp Phe Leu Pro Gly Gly Arg Arg Asp Tyr Thr Val Gln				
195	200	205		
gtt cag ttg aga ctt tgc ctg gca gag aca agt tgc cct caa gaa gat	672			
Val Gln Leu Arg Leu Cys Leu Ala Glu Thr Ser Cys Pro Gln Glu Asp				
210	215	220		10
aac tat cca aat agt cta tgt ata aaa gta aat ggg aag cta ttt cct	720			
Asn Tyr Pro Asn Ser Leu Cys Ile Lys Val Asn Gly Lys Leu Phe Pro				
225	230	235	240	
ttg cct ggc tat gca cca ccg cct aaa aat ggg att gaa cag aag cgc	768			
Leu Pro Gly Tyr Ala Pro Pro Pro Lys Asn Gly Ile Glu Gln Lys Arg				
245	250	255		20
cct gga cgc ccc ttg aat att aca tct tta gtt agg tta tct tca gct	816			
Pro Gly Arg Pro Leu Asn Ile Thr Ser Leu Val Arg Leu Ser Ser Ala				
260	265	270		
gtg cca aac caa att tcc att tct tgg gca tca gaa att ggg aag aat	864			
Val Pro Asn Gln Ile Ser Ile Ser Trp Ala Ser Glu Ile Gly Lys Asn				
275	280	285		
tac tct atg tct gta tat ctt gta cgg cag ctt aca tca gcc atg tta	912			30
Tyr Ser Met Ser Val Tyr Leu Val Arg Gln Leu Thr Ser Ala Met Leu				
290	295	300		
tta cag aga tta aaa atg aaa ggt att aga aac cct gat cat tcc aga	960			
Leu Gln Arg Leu Lys Met Lys Gly Ile Arg Asn Pro Asp His Ser Arg				
305	310	315	320	
gca cta att aaa gaa aaa ctt act gca gat cct gat agt gaa att gct	1008			40
Ala Leu Ile Lys Glu Lys Leu Thr Ala Asp Pro Asp Ser Glu Ile Ala				
325	330	335		

aca act agc ctt cgg gta tcc ttg atg tgc cct tta gga aaa atg agg	1056	
Thr Thr Ser Leu Arg Val Ser Leu Met Cys Pro Leu Gly Lys Met Arg		
340 345 350		
ctg aca atc cca tgc cgt gca gig act tgt aca cat ctg cag tgt ttt	1104	
Leu Thr Ile Pro Cys Arg Ala Val Thr Cys Thr His Leu Gln Cys Phe		
355 360 365		
gat gct gcc ctc tat cta caa atg aat gag aaa aag ccc acc tgg att	1152	10
Asp Ala Ala Leu Tyr Leu Gln Met Asn Glu Lys Lys Pro Thr Trp Ile		
370 375 380		
tgt cct gtg tgt gac aaa aaa gct gcc tat gaa agt cta ata tta gat	1200	
Cys Pro Val Cys Asp Lys Lys Ala Ala Tyr Glu Ser Leu Ile Leu Asp		
385 390 395 400		
ggg ctt ttt atg gaa att ctc aat gac tgt tct gat gta gat gag atc	1248	20
Gly Leu Phe Met Glu Ile Leu Asn Asp Cys Ser Asp Val Asp Glu Ile		
405 410 415		
aaa ttc caa gaa gat ggt tct tgg tgt cca atg aga ccg aag aaa gaa	1296	
Lys Phe Gln Glu Asp Gly Ser Trp Cys Pro Met Arg Pro Lys Lys Glu		
420 425 430		
gct atg aaa gta tcc agc caa ccg tgt aca aaa ata gaa agt tca agc	1344	30
Ala Met Lys Val Ser Ser Gln Pro Cys Thr Lys Ile Glu Ser Ser Ser		
435 440 445		
gtc ctc agt aag cct tgt tca gtg act gta gcc agt gag gca agc aag	1392	
Val Leu Ser Lys Pro Cys Ser Val Thr Val Ala Ser Glu Ala Ser Lys		
450 455 460		
aag aaa gta gat gtt att gat ctt aca ata gaa agc tct tct gac gaa	1440	
Lys Lys Val Asp Val Ile Asp Leu Thr Ile Glu Ser Ser Ser Asp Glu		40
465 470 475 480		
gag gaa gac cct cct gcc aaa agg aaa tgc atc ttt atg tca gaa aca	1488	

Glu Glu Asp Pro Pro Ala Lys Arg Lys Cys Ile Phe Met Ser Glu Thr		
485	490	495
caa agc agc cca acc aaa ggg gtt ctc atg tat cag cca tct tct gta	1536	
Gln Ser Ser Pro Thr Lys Gly Val Leu Met Tyr Gln Pro Ser Ser Val		
500	505	510
agg gtg ccc agt gtg act tcg gtt gat cct gct gct att ccg cct tca	1584	
Arg Val Pro Ser Val Thr Ser Val Asp Pro Ala Ala Ile Pro Pro Ser		10
515	520	525
tta aca gac tac tca gta cca ttc cac cat acg cca ata tca agc atg	1632	
Leu Thr Asp Tyr Ser Val Pro Phe His His Thr Pro Ile Ser Ser Met		
530	535	540
tca tca gat ttg cca ggt ttg gat ttt ctt tcc ctt att cca gtt gat	1680	
Ser Ser Asp Leu Pro Gly Leu Asp Phe Leu Ser Leu Ile Pro Val Asp		20
545	550	555
ccc cag tac tgt cct cct atg ttt ttg gat agt ctc acc tca ccc tta	1728	
Pro Gln Tyr Cys Pro Pro Met Phe Leu Asp Ser Leu Thr Ser Pro Leu		
565	570	575
aca gca agc agt acg tct gtc acc acc acc agc tcc cat gaa agc agt	1776	
Thr Ala Ser Ser Thr Ser Val Thr Thr Thr Ser Ser His Glu Ser Ser		30
580	585	590
act cat gtt agt tca tcc agc agc agg agt gag aca ggg gtc ata acc	1824	
Thr His Val Ser Ser Ser Ser Ser Arg Ser Glu Thr Gly Val Ile Thr		
595	600	605
agc agt gga agt aac att cct gaa atc atc tca ttg gac taa	1866	
Ser Ser Gly Ser Asn Ile Pro Glu Ile Ile Ser Leu Asp		
610	615	620
		40

<210> 16

<211> 621

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Ala Asp Phe Glu Glu Leu Arg Asn Met Val Ser Ser Phe Arg Val

10

1 5 10 15

Ser Glu Leu Gln Val Leu Leu Gly Phe Ala Gly Arg Asn Lys Ser Gly

20 25 30

Arg Lys His Asp Leu Leu Met Arg Ala Leu His Leu Leu Lys Ser Gly

35 40 45

Cys Ser Pro Ala Val Gln Ile Lys Ile Arg Glu Leu Tyr Arg Arg Arg

20

50 55 60

Tyr Pro Arg Thr Leu Glu Gly Leu Ser Asp Leu Ser Thr Ile Lys Ser

65 70 75 80

Ser Val Phe Ser Leu Asp Gly Gly Ser Ser Pro Val Glu Pro Asp Leu

85 90 95

Ala Val Ala Gly Ile His Ser Leu Pro Ser Thr Ser Val Thr Pro His

30

100 105 110

Ser Pro Ser Ser Pro Val Gly Ser Val Leu Leu Gln Asp Thr Lys Pro

115 120 125

Thr Phe Glu Met Gln Gln Pro Ser Pro Pro Ile Pro Pro Val His Pro

130 135 140

Asp Val Gln Leu Lys Asn Leu Pro Phe Tyr Asp Val Leu Asp Val Leu

40

145 150 155 160

Ile Lys Pro Thr Ser Leu Val Gln Ser Ser Ile Gln Arg Phe Gln Glu

165 170 175

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

10

20

30

40

Gly Leu Phe Met Glu Ile Leu Asn Asp Cys Ser Asp Val Asp Glu Ile	
405	410 415
Lys Phe Gln Glu Asp Gly Ser Trp Cys Pro Met Arg Pro Lys Lys Glu	
420	425 430
Ala Met Lys Val Ser Ser Gln Pro Cys Thr Lys Ile Glu Ser Ser Ser	
435	440 445
Val Leu Ser Lys Pro Cys Ser Val Thr Val Ala Ser Glu Ala Ser Lys	10
450	455 460
Lys Lys Val Asp Val Ile Asp Leu Thr Ile Glu Ser Ser Ser Asp Glu	
465	470 475 480
Glu Glu Asp Pro Pro Ala Lys Arg Lys Cys Ile Phe Met Ser Glu Thr	
485	490 495
Gln Ser Ser Pro Thr Lys Gly Val Leu Met Tyr Gln Pro Ser Ser Val	20
500	505 510
Arg Val Pro Ser Val Thr Ser Val Asp Pro Ala Ala Ile Pro Pro Ser	
515	520 525
Leu Thr Asp Tyr Ser Val Pro Phe His His Thr Pro Ile Ser Ser Met	
530	535 540
Ser Ser Asp Leu Pro Gly Leu Asp Phe Leu Ser Leu Ile Pro Val Asp	30
545	550 555 560
Pro Gln Tyr Cys Pro Pro Met Phe Leu Asp Ser Leu Thr Ser Pro Leu	
565	570 575
Thr Ala Ser Ser Thr Ser Val Thr Thr Thr Ser Ser His Glu Ser Ser	
580	585 590
Thr His Val Ser Ser Ser Ser Ser Arg Ser Glu Thr Gly Val Ile Thr	40
595	600 605
Ser Ser Gly Ser Asn Ile Pro Glu Ile Ile Ser Leu Asp	
610	615 620

<210> 17

<211> 2105

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

10

<222> (94).. (1458)

<400> 17

gttgccatta ggggactcct gaggtcctat ctccaggctg cggtgactgc actttccctg 60

gagtggaagc tgctggaagg cggaccggcc gcc atg tcc acg ttc agg cag gag 114

Met Ser Thr Phe Arg Gln Glu

20

1

5

gac gtg gag gac cat tat gag atg ggg gag gag ctg ggc agc ggc cag 162

Asp Val Glu Asp His Tyr Glu Met Gly Glu Glu Leu Gly Ser Gly Gln

10

15

20

ttt gcg atc gtg cgg aag tgc cgg cag aag ggc acg ggc aag gag tac 210

Phe Ala Ile Val Arg Lys Cys Arg Gln Lys Gly Thr Gly Lys Glu Tyr

25

30

35

30

gca gcc aag ttc atc aag aag cgc cgc ctg tca tcc agc cgg cgt ggg 258

Ala Ala Lys Phe Ile Lys Lys Arg Arg Leu Ser Ser Ser Arg Arg Gly

40

45

50

55

gtg agc cgg gag gag atc gag cgg gag gtg aac atc ctg cgg gag atc 306

Val Ser Arg Glu Glu Ile Glu Arg Glu Val Asn Ile Leu Arg Glu Ile

60

65

70

40

cgg cac ccc aac atc atc acc ctg cac gac atc ttc gag aac aag acg	354	
Arg His Pro Asn Ile Ile Thr Leu His Asp Ile Phe Glu Asn Lys Thr		
75 80 85		
gac gtg gtc ctc atc ctg gag ctg gtc tct ggc ggg gag ctc ttt gac	402	
Asp Val Val Leu Ile Leu Glu Leu Val Ser Gly Gly Glu Leu Phe Asp		
90 95 100		
ttc ctg gcg gag aaa gag tcg ctg acg gag gac gag gcc acc cag ttc	450	10
Phe Leu Ala Glu Lys Glu Ser Leu Thr Glu Asp Glu Ala Thr Gln Phe		
105 110 115		
ctc aag cag atc ctg gac ggc gtt cac tac ctg cac tct aag cgc atc	498	
Leu Lys Gln Ile Leu Asp Gly Val His Tyr Leu His Ser Lys Arg Ile		
120 125 130 135		
gca cac ttt gac ctg aag ccg gaa aac atc atg ctg ctg gac aag aac	546	20
Ala His Phe Asp Leu Lys Pro Glu Asn Ile Met Leu Leu Asp Lys Asn		
140 145 150		
gtg ccc aac cca cga atc aag ctc atc gac ttc ggc atc gcg cac aag	594	
Val Pro Asn Pro Arg Ile Lys Leu Ile Asp Phe Gly Ile Ala His Lys		
155 160 165		
atc gag gcg ggg aac gag ttc aag aac atc ttc ggc acc ccg gag ttt	642	30
Ile Glu Ala Gly Asn Glu Phe Lys Asn Ile Phe Gly Thr Pro Glu Phe		
170 175 180		
gtg gcc cca gag att gtg aac tat gag ccg ctg ggc ctg gag gcg gac	690	
Val Ala Pro Glu Ile Val Asn Tyr Glu Pro Leu Gly Leu Glu Ala Asp		
185 190 195		
atg tgg agc atc ggt gtc atc acc tat atc ctc ctg agc ggt gca tcc	738	
Met Trp Ser Ile Gly Val Ile Thr Tyr Ile Leu Leu Ser Gly Ala Ser		40
200 205 210 215		
ccg ttc ctg ggc gag acc aag cag gag acg ctc acc aac atc tca gcc	786	

Pro Phe Leu Gly Glu Thr Lys Gln Glu Thr Leu Thr Asn Ile Ser Ala	
220	225
gtg aac tac gac ttc gac gag gag tac ttc agc aac acc agc gag ctg	834
Val Asn Tyr Asp Phe Asp Glu Glu Tyr Phe Ser Asn Thr Ser Glu Leu	
235	240
gcc aag gac ttc att cgc cgg ctg ctc gtc aaa gat ccc aag cgg aga	882
Ala Lys Asp Phe Ile Arg Arg Leu Leu Val Lys Asp Pro Lys Arg Arg	10
250	255
atg acc att gcc cag agc ctg gaa cat tcc tgg att aag gcg atc cgg	930
Met Thr Ile Ala Gln Ser Leu Glu His Ser Trp Ile Lys Ala Ile Arg	
265	270
cgg cgg aac gtg cgt ggt gag gac agc ggc cgc aag ccc gag cgg cgg	978
Arg Arg Asn Val Arg Gly Glu Asp Ser Gly Arg Lys Pro Glu Arg Arg	20
280	285
cgc ctg aag acc acg cgt ctg aag gag tac acc atc aag tcg cac tcc	1026
Arg Leu Lys Thr Thr Arg Leu Lys Glu Tyr Thr Ile Lys Ser His Ser	
300	305
agc ttg ccg ccc aac aac agc tac gcc gac ttc gag cgc ttc tcc aag	1074
Ser Leu Pro Pro Asn Asn Ser Tyr Ala Asp Phe Glu Arg Phe Ser Lys	30
315	320
gtg ctg gag gag gcg gcg gcc gcc gag gag ggc ctg cgc gag ctg cag	1122
Val Leu Glu Glu Ala Ala Ala Ala Glu Glu Gly Leu Arg Glu Leu Gln	
330	335
cgc agc cgg cgg ctc tgc cac gag gac gtg gag gcg ctg gcc gcc atc	1170
Arg Ser Arg Arg Leu Cys His Glu Asp Val Glu Ala Leu Ala Ala Ile	
345	350
tac gag gag aag gag gcc tgg tac cgc gag gag agc gac agc ctg ggc	1218
Tyr Glu Glu Lys Glu Ala Trp Tyr Arg Glu Glu Ser Asp Ser Leu Gly	40

360	365	370	375	
cag gac ctg cgg agg cta cgg cag gag ctg ctc aag acc gag gcg ctc	1266			
Gln Asp Leu Arg Arg Leu Arg Gln Glu Leu Leu Lys Thr Glu Ala Leu				
380	385	390		
aag cgg cag gcg cag gag gag gcc aag ggc gcg ctg ctg ggg acc agc	1314			
Lys Arg Gln Ala Gln Glu Glu Ala Lys Gly Ala Leu Leu Gly Thr Ser				
395	400	405		10
ggc ctc aag cgc cgc ttc agc cgc ctg gag aac cgc tac gag gcg ctg	1362			
Gly Leu Lys Arg Arg Phe Ser Arg Leu Glu Asn Arg Tyr Glu Ala Leu				
410	415	420		
gcc aag caa gta gcc tcc gag atg cgc ttc gtg cag gac ctc gtg cgc	1410			
Ala Lys Gln Val Ala Ser Glu Met Arg Phe Val Gln Asp Leu Val Arg				
425	430	435		20
gcc ctg gag cag gag aag ctg cag ggc gtg gag tgc ggg ctg cgc tag	1458			
Ala Leu Glu Gln Glu Lys Leu Gln Gly Val Glu Cys Gly Leu Arg				
440	445	450	455	
gcgcagtggg gtgggccagg ccccaggaca gccggagctc ggccctgcggt gggggcgctt	1518			
cctgtggacg ctgcgcctcc catcgcccgg gtgcctgtcc ttgcccagcg ccaccaggct	1578			
ggaggcggag tgggaggagc tggagccagg cccgtaagtt cgcaggcagg ggtgggtgtg	1638			
ggacggggct gcttctctac acagcctcta cgctggcctt caccctcacc cctgcatcgt	1698			30
cggtgaccct gggaccctcc aggcagcgtg gcctgtggca ccgtgagggt tgggaccac	1758			
cgaggcgcag aggcggcccg aatgcagccc tggttcaggc ccggaggagg gtttgcgggt	1818			
agttgcacgg acaattcggc ggggtgctgc ctgttgctgc cattagccca ggaggaggtc	1878			
gtgggacggg gagggtagga tggacggcgg acaggcagtc cccacgctgc tgggtggcgc	1938			
cgggcttggg ggggtcttcc actgtgtgcc cttctcgccg aggcgggtcc cccgggtgtg	1998			
gggtgccctg ctgeggactc ctccgcgagc cccatcgctg cgccgttgga cgcctaggca	2058			40
agagcggccc tctgcagcca agagaaataa aatactggct tccagat	2105			

<210> 18

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Met Ser Thr Phe Arg Gln Glu Asp Val Glu Asp His Tyr Glu Met Gly

10

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gly Ser Gly Gln Phe Ala Ile Val Arg Lys Cys Arg Gln

20 25 30

Lys Gly Thr Gly Lys Glu Tyr Ala Ala Lys Phe Ile Lys Lys Arg Arg

35 40 45

Leu Ser Ser Ser Arg Arg Gly Val Ser Arg Glu Glu Ile Glu Arg Glu

20

50 55 60

Val Asn Ile Leu Arg Glu Ile Arg His Pro Asn Ile Ile Thr Leu His

65 70 75 80

Asp Ile Phe Glu Asn Lys Thr Asp Val Val Leu Ile Leu Glu Leu Val

85 90 95

Ser Gly Gly Glu Leu Phe Asp Phe Leu Ala Glu Lys Glu Ser Leu Thr

30

100 105 110

Glu Asp Glu Ala Thr Gln Phe Leu Lys Gln Ile Leu Asp Gly Val His

115 120 125

Tyr Leu His Ser Lys Arg Ile Ala His Phe Asp Leu Lys Pro Glu Asn

130 135 140

Ile Met Leu Leu Asp Lys Asn Val Pro Asn Pro Arg Ile Lys Leu Ile

40

145 150 155 160

Asp Phe Gly Ile Ala His Lys Ile Glu Ala Gly Asn Glu Phe Lys Asn

165	170	175
Ile Phe Gly Thr Pro Glu Phe Val Ala Pro Glu Ile Val Asn Tyr Glu		
180	185	190
Pro Leu Gly Leu Glu Ala Asp Met Trp Ser Ile Gly Val Ile Thr Tyr		
195	200	205
Ile Leu Leu Ser Gly Ala Ser Pro Phe Leu Gly Glu Thr Lys Gln Glu		
210	215	220
Thr Leu Thr Asn Ile Ser Ala Val Asn Tyr Asp Phe Asp Glu Glu Tyr		
225	230	235
Phe Ser Asn Thr Ser Glu Leu Ala Lys Asp Phe Ile Arg Arg Leu Leu		
245	250	255
Val Lys Asp Pro Lys Arg Arg Met Thr Ile Ala Gln Ser Leu Glu His		
260	265	270
Ser Trp Ile Lys Ala Ile Arg Arg Arg Asn Val Arg Gly Glu Asp Ser		
275	280	285
Gly Arg Lys Pro Glu Arg Arg Arg Leu Lys Thr Thr Arg Leu Lys Glu		
290	295	300
Tyr Thr Ile Lys Ser His Ser Ser Leu Pro Pro Asn Asn Ser Tyr Ala		
305	310	315
Asp Phe Glu Arg Phe Ser Lys Val Leu Glu Glu Ala Ala Ala Ala Glu		
325	330	335
Glu Gly Leu Arg Glu Leu Gln Arg Ser Arg Arg Leu Cys His Glu Asp		
340	345	350
Val Glu Ala Leu Ala Ala Ile Tyr Glu Glu Lys Glu Ala Trp Tyr Arg		
355	360	365
Glu Glu Ser Asp Ser Leu Gly Gln Asp Leu Arg Arg Leu Arg Gln Glu		
370	375	380
Leu Leu Lys Thr Glu Ala Leu Lys Arg Gln Ala Gln Glu Glu Ala Lys		

10

20

30

40

<210>	19	
<211>	66	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	

<400> 19 30
tctagtcgac ggccagtgaa ttgtaatag actcactata gggcgttttt tttttttttt 60
tttttt 66

$\langle 210 \rangle$	20	
$\langle 211 \rangle$	21	40
$\langle 212 \rangle$	DNA	
$\langle 213 \rangle$	Artificial Sequence	

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic DNA

<400> 20

ctgcggtatg gcaactttca g

21

10

<210> 21

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic DNA

20

<400> 21

aggaatgcca agacatgcaa

20

<210> 22

30

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic DNA

40

<400> 22

aactacggca agagctactc ggtg

24

<210> 23

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic DNA

<400> 23

gttcatctgc aggtagaaga cggc

24

20

【図面の簡単な説明】

図1は、実施例5で構築した pMX - tetOFF / PIASy - F を概略的に示す構成図である。

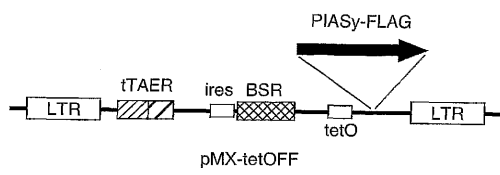
図2は、Aは生育日数と pMX - tetOFF / PIASy - F 又は pMX - tetOFF を導入した KCL22 の細胞数との関係を示す特性図であり、Bは生育日数と pMX - tetOFF / PIASy - F 又は pMX - tetOFF を導入した KCL22 の生存率との関係を示す特性図である。

図3は、pMX - tetOFF / PIASy - F 又は pMX - tetOFF を導入した KCL22 の顕微鏡写真である。

30

【 図 1 】

図1



【 図 2 A 】

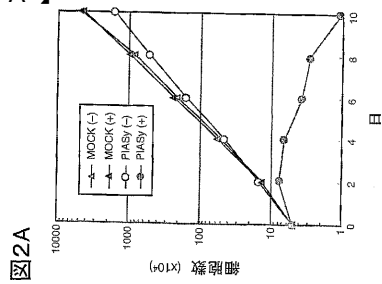


図2A

【 図 2 B 】

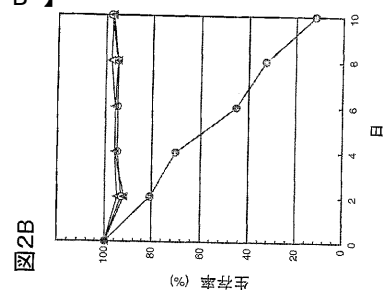


図2B

【 図 3 A 】

図3A

Mock

【 図 3 B 】

図3B

PIASy

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP02/01901
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C12Q1/68, C12Q1/02, G01N33/15, C12N15/09, A61P35/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C12Q1/68, C12Q1/02, C12N15/09 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI (DIALOG) BIOSIS (DIALOG) JICST FILE (JOIS)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Ohmine K., et al., Evaluation of stage progression in chronic myeloid leukemia by DNA microarray analysis with "Black Bank" samples., Blood, 16 November, 2000 (16.11.00), Vol.96, No.11, part 1, page 110a	1-14, 16-20
A	Virtaneva K., et al., Expression profiling reveals fundamental biological differences in acute myeloid leukemia with isolated trisomy 8 and normal cytogenetics., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 30 January, 2001 (30.01.01), Vol.98, No.3, pages 1124 to 1129	1-14, 16-20
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 May, 2002 (02.05.02)		Date of mailing of the international search report 21 May, 2002 (21.05.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/01901

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
F,X	Ohmine K. et al., Characterization of stage progression in chronic myeloid leukemia by DNA microarray with purified hematopoietic stem cells., Oncogene, 13 December, 2001 (13.12.01), Vol.20, No.57, pages 8249 to 8257	1-14,16-20
F,X	Miyazato A., et al., Identification of myelodysplastic syndrome-specific genes by DNA microarray analysis with purified hematopoietic stem cells fraction., Blood, 15 July, 2001 (15.07.01), Vol.98, No.2, pages 422 to 427	1-14,16-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP02/01901
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:	
2.	☒ Claims Nos.: 15 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: Although the compound as set forth in claim 15 involves any substances obtained by the evaluation methods as set forth in claims 11 to 14, no specific substance having such a function is disclosed in the description. Thus, inventions relating to the substance per se and use thereof are neither	
3.	☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
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.:	
Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01901

Continuation of Box No.1-2 of continuation of first sheet(1)

supported by the description nor disclosed therein. Further, the above claim is described in an extremely unclear manner.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO2/01901	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl ⁷ C12Q1/68, C12Q1/02, G01N33/15, C12N15/09, A61P35/02			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl ⁷ C12Q1/68, C12Q1/02, C12N15/09,			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した月語)			
WPI (DIALOG) BIOSIS (DIALOG) JICST77 (JOLIS)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	Ohmine K., et al., Evaluation of stage progression in chronic myeloid leukemia by DNA microarray analysis with "Black Bank" samples., Blood, 2000 Nov.16, Vol.96, No.11 Part1, p.110a	1-14, 16-20	
A	Virtaneva K., et al., Expression profiling reveals fundamental biological differences in acute myeloid leukemia with isolated trisomy 8 and normal cytogenetics., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001 Jan. 30, Vol.98, No.3, p.1124-1129	1-14, 16-20	
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの 「B」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に異議を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日	
02.05.02		21.05.02	
国際調査機関の名称及び先 日本国特許庁 (ISA/JPP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 田村 明昭 (印) 電話番号 03-3581-1101 内線 3448	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO2/01901
C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	Ohmine K., et al., Characterization of stage progression in chronic myeloid leukemia by DNA microarray with purified hematopoietic stem cells., Oncogene, 2001 Dec. 13, Vol. 20, No. 57, p. 8249-8257	1-14, 16-20
PX	Miyazato A., et al., Identification of myelodysplastic syndrome-specific genes by DNA microarray analysis with purified hematopoietic stem cell fraction., Blood, 2001 Jul. 15, Vol. 98, No. 2, p. 422-427	1-14, 16-20

国際調査報告	国際出願番号 PCT/JPO2/01901
第I種 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き) 法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。 1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、 2. ☒ 請求の範囲 15 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、 請求の範囲 15 に記載の化合物は、請求の範囲 11-14 の評価方法によって得られるあらゆる物質を含有するものであるが、明細書には、このような機能を有する物質が具体的に記載されていないから、当該物質自体及びそれを利用する発明は明細書による裏付けを欠き、開示も欠き、かつ前記請求の範囲の記載は著しく不明確である。 3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。	
第II種 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き) 次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。 1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。 2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。 3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。 4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意 ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。 ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。	

 フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	
G 0 1 N 33/50	G 0 1 N 33/50	Z
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/53	D
G 0 1 N 33/566	G 0 1 N 33/53	M
	G 0 1 N 33/566	
	C 1 2 N 15/00	F

(注) この公表は、国際事務局 (W I P O) により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願 (日本語実用新案登録出願) の国際公開の効果は、特許法第 1 8 4 条の 1 0 第 1 項 (実用新案法第 4 8 条の 1 3 第 2 項) により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	慢性粒细胞白血病的分子诊断方法		
公开(公告)号	JPWO2002070747A1	公开(公告)日	2004-07-02
申请号	JP2002570769	申请日	2002-03-01
申请(专利权)人(译)	藤泽制药有限公司		
[标]发明人	間野博行		
发明人	間野 博行		
IPC分类号	C12N15/09 A61K48/00 A61P35/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/566 G01N33/574		
CPC分类号	G01N33/57426 C12Q1/6837 C12Q1/6886 C12Q2600/112 C12Q2600/118 C12Q2600/136 C12Q2600/158		
FI分类号	C12N15/00.A A61K48/00 A61P35/02 C12Q1/68.ZNA.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/566 C12N15/00.F		
优先权	2001056438 2001-03-01 JP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提供了一种检测慢性粒细胞白血病的方法。该方法包括测量选自IFIT-2基因，LAGE-1基因，BAGE基因，DDB1基因，ETS2基因，PIASy基因，PIASx- α 基因，PIASx- β 基因，在测试组织或测试细胞中的DAPK3基因；或确定包含至少一个所述基因的基因组的表达谱，从而检测慢性粒细胞白血病。

遺伝子名	アクセッション番号 (GenBank)	配列番号 (塩基配列)	配列番号 (アミノ酸配列)
IFIT-2	M14660/X07557	配列番号 1	配列番号 2
LAGE-1	AJ223041	配列番号 3	配列番号 4
BAGE	U19180	配列番号 5	配列番号 6
DDB1	U18299	配列番号 7	配列番号 8
ETS-2	J04102	配列番号 9	配列番号 10
PIASy	AF077952	配列番号 11	配列番号 12
PIASx- α	AF077953	配列番号 13	配列番号 14
PIASx- β	AF077954	配列番号 15	配列番号 16
DAPK3	AB007144/NM001348	配列番号 17	配列番号 18