

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 6 1 K 39/00	H 2 G 0 4 5
A 6 1 K 38/00		45/00	4 B 0 2 4
39/00		A 6 1 P 29/00	4 B 0 6 3
45/00		35/00	4 B 0 6 4
A 6 1 P 29/00		37/02	4 B 0 6 5
審査請求 未請求 予備審査請求（全198数） 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2001 - 505696(P2001 - 505696)	(71)出願人	インサイト・ゲノミックス・インコーポレイテッド アメリカ合衆国カリフォルニア州94304・パロアルト・ポータードライブ 3160
(86)(22)出願日	平成12年6月15日(2000.6.15)	(72)発明者	ラル、ブリーティ アメリカ合衆国カリフォルニア州95054・サンタクララ・ラスドライブ 2382
(85)翻訳文提出日	平成13年12月18日(2001.12.18)	(72)発明者	ユエ、ヘンリー アメリカ合衆国カリフォルニア州94087・サニーベイル・ルイスアベニュー 826
(86)国際出願番号	PCT/US00/16766	(74)代理人	弁理士 大島 陽一
(87)国際公開番号	W000/078954		
(87)国際公開日	平成12年12月28日(2000.12.28)		
(31)優先権主張番号	60/140,109		
(32)優先日	平成11年6月18日(1999.6.18)		
(33)優先権主張国	米国(US)		
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 ヒト転写調節タンパク質

(57)【要約】

本発明は、ヒト転写調節タンパク質（TXREG）と、TXREGを同定及びコードするポリヌクレオチドとを提供する。本発明はまた、発現ベクター及び宿主細胞、抗体、アゴニスト、アンタゴニストを提供する。更に、本発明は、TXREGの発現に関連する疾患の診断・治療・予防方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 単離されたポリペプチドであって、

(a) SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、

(b) SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、

(c) SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、

d) SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むことを特徴とする単離されたポリペプチド。

【請求項2】 SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択された請求項1の単離されたポリペプチド。

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

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

【請求項5】 SEQ ID NO:33乃至64からなる一群から選択された請求項4の単離されたポリヌクレオチド。

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

【請求項7】 請求項6の組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞。

【請求項8】 請求項6の組換えポリヌクレオチドを含む遺伝子組換え生物。

【請求項9】 請求項1のポリペプチドを生産する方法であって、

(a) 前記ポリペプチドの発現に好適な条件下で、請求項1のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に結合されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞を培養するステップと、

(b) そのように発現したポリペプチドを回収するステップとを含むことを特

徴とする請求項1のポリペプチドの生産方法。

【請求項10】 請求項1のポリペプチドに特異的に結合する単離された抗体。

【請求項11】 単離されたポリヌクレオチドであって、

(a) SEQ ID NO:33乃至64からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、

(b) SEQ ID NO:33乃至64からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と少なくとも70%の配列同一性を有する天然のポリヌクレオチド配列と、

(c) 前記(a)に相補的なポリヌクレオチド配列と、

(d) 前記(b)に相補的なポリヌクレオチド配列と、

(e) 前記(a)乃至(d)のRNA等価物とで構成される一群から選択されたポリヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチド。

【請求項12】 請求項11のポリヌクレオチドの少なくとも60個の連続するヌクレオチドを含む単離されたポリヌクレオチド。

【請求項13】 サンプルにおいて、請求項11に記載のポリヌクレオチド配列を有する標的ポリヌクレオチドを検出する方法であって、

(a) 前記サンプル内の前記標的ポリヌクレオチドと相補的な配列からなる少なくとも20個の連続するヌクレオチドを含むプローブで前記サンプルをハイブリダイズするステップであって、前記プローブと前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片とのハイブリダイゼーション複合体が形成される条件下で、前記プローブが前記標的ポリヌクレオチドと特異的にハイブリダイズする、該ステップと、

(b) 前記ハイブリダイゼーション複合体が存在するか否かを検出し、存在する場合には随意選択でその収量を測定するステップとを含むことを特徴とする標的ポリヌクレオチドの検出方法。

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

【請求項15】 サンプルにおいて、請求項11のポリヌクレオチド配列を有する標的ポリヌクレオチドを検出する方法であって、

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

(b) 増幅された前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片が存在するか否かを検出し、存在する場合には随意選択でその収量を測定するステップとを含むことを特徴とする標的ポリヌクレオチドの検出方法。

【請求項16】 有効量の請求項1のポリペプチド及び医薬的に容認できる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項17】 前記ポリペプチドが、SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドであることを特徴とする請求項16の医薬組成物。

【請求項18】 機能的TXREG（転写調節タンパク質である精製されたポリペプチド）の発現の低下に関連する疾患やその症状の治療方法であって、請求項16の医薬組成物をそのような治療が必要な患者に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

【請求項19】 請求項1のポリペプチドのアゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 請求項1のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、

(b) 前記サンプルのアゴニスト活性を検出するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項20】 請求項19のスクリーニング方法によって同定されたアゴニスト化合物及び医薬的に容認できる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項21】 機能的TXREGの発現の低下に関連する疾患やその症状の治療方法であって、請求項20の医薬組成物をそのような治療が必要な患者に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

【請求項22】 請求項1のポリペプチドのアンタゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 請求項1のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、

(b) 前記サンプルにおけるアンタゴニスト活性を検出するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項23】 請求項22のスクリーニング方法によって同定されたアンタゴニスト化合物及び医薬的に容認できる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項24】 機能的TXREGの過剰な発現に関連する疾患やその症状の治療方法であって、請求項23の医薬組成物をそのような治療が必要な患者に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

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

(a) 請求項1のポリペプチドを好適な条件下で少なくとも1つの検査化合物と結合させるステップと、

(b) 請求項1のポリペプチドと前記検査化合物との結合を検出して、請求項1のポリペプチドと特異的に結合する化合物を同定するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

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

(a) 請求項1のポリペプチドを、その活性が許容される条件下で少なくとも1つの検査化合物と結合させるステップと、

(b) 前記検査化合物の存在下での請求項1のポリペプチドの活性を評価するステップと、

(c) 前記検査化合物の存在下での請求項1のポリペプチドの活性と、前記検査化合物の不在下での請求項1のポリペプチドの活性とを比較するステップとを含み、

前記検査化合物の存在下での請求項1のポリペプチドの活性の変化が、請求項1のポリペプチドの活性を調節する化合物の存在を示唆すること特徴とするスクリーニング方法。

【請求項27】 請求項5の配列を含む標的ポリヌクレオチドの発現を変化させるのに効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 前記標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップ

と、

(b) 前記標的ポリヌクレオチドの発現の変化を検出するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****(技術分野)**

本発明は、ヒト転写制御タンパク質の核酸配列及びアミノ酸配列に関し、細胞増殖異常、自己免疫/炎症性の疾患、発生障害の診断、治療並びに予防におけるこれらの配列の利用に関する。

【0002】**(発明の背景)**

多細胞生物は、構造及び機能の両方において劇的に異なる多様な細胞型で構成されている。細胞の同一性は、遺伝子発現の特性パターンにより決定され、異なる細胞型は、重畳はするが特有の組の遺伝子を発達中に発現する。遺伝子発現の空間的及び時間的な制御は、細胞増殖、細胞分化、アポトーシス及び有機体の発達に寄与する他のプロセスの制御に重大な意味を持つ。更に、遺伝子発現は、細胞間情報交換を仲介し、異なる細胞型の活性を対等にするような細胞外シグナルに応じて制御される。適切な遺伝子調節はまた、所与の時間にその機能が必要な遺伝子のみを発現することにより、細胞が効率的に機能することを確実にする。

【0003】**転写因子**

転写制御タンパク質は、遺伝子発現の制御に不可欠である。転写制御タンパク質には、遺伝子転写を開始し、活性化し、抑制し、または終了させる転写因子として機能するものもある。転写因子は通常、配列固有の方法で、遺伝子のプロモーター、エンハンサー及び上流制御領域に結合する。尤も、遺伝子のコード領域内またはその下流で制御エレメントに結合する因子もある。転写因子は、DNAの特異領域に単独でまたは他のアクセサリーファクターとの複合体として結合し得る (Reviewed in Lewin, B. (1990) Genes IV, Oxford University Press, New York, NY, and Cell Press, Cambridge, MA, pp. 554-570)。

【0004】

DNAの二重螺旋構造及び反復配列は、転写因子により認識できる位相幾何学的及び化学的特徴を作り出す。水素結合ドナー及びアクセプター基、疎水性パッチ

、主溝、副溝及び、螺旋において特徴的なベンドを誘導する配列の反復伸長は、位相幾何学的及び化学的特徴である。転写因子は通常、長さ約20ヌクレオチドの固有DNA配列モチーフを認識する。複数の隣接した転写因子結合モチーフが、遺伝子調節に要求され得る。

【0005】

多くの転写因子は、DNAの主溝に結合する α ヘリックスまたは β シートのいずれかを有するDNA結合構造モチーフを取り込む。ヘリックス・ターン・ヘリックス、Znフィンガー、ロイシンジッパー及びヘリックス・ループ・ヘリックスは、4つのよく特徴づけられた構造モチーフである。これらのモチーフを含むタンパク質は、単量体として単独で作用し得るか、或いはDNAと相互作用するホモまたはヘテロ二量体を形成し得る。

【0006】

ヘリックス・ターン・ヘリックスモチーフは、アミノ酸の短鎖により固定された角度で連結された α ヘリックスを有する。一方の螺旋は主溝に結合する。ヘリックス・ターン・ヘリックスモチーフは、ホメオドメインタンパク質に存在するホメオボックスモチーフによって例証される。ホメオドメインタンパク質は、発達中に前後体軸を特定することに対して重大な意味を持ち、動物界の至る所で保存される。キイロショウジョウバエのアンテナペディア及びウルトラバイソラックス(Ultrabithorax)タンパク質は、プロトタイプのホメオドメインタンパク質である(Pabo, C.O. and R.T. Sauer (1992) Ann. Rev. Biochem. 61:1053-1095)。

【0007】

亜鉛イオンに結合するZnフィンガーモチーフは、通常、周期的に離間したシステイン及びヒスチジン残基を有する約30アミノ酸のタンデム型反復を含む。この配列パターンの例としては、C2H2型、C4型及びC3HC4型(「リング」フィンガー)Znフィンガー及びPHDドメインがある(Lewin, 前出、Aasland, R. ら (1995) Trends Biochem. Sci 20:56-59)。Znフィンガータンパク質には各々、その近接及び高次構造が亜鉛イオンにより保持されているような α ヘリックス及び逆平行 β シートが含まれる。DNAとの接触は、 α ヘリックスに先行するアルギ

ニン及び α ヘリックスの第2、第3及び第6残基によりなされる。Znフィンガーモチーフは、タンパク質内のタンデム型アレイで反復し得る。それによって、タンパク質内の各Znフィンガーの α ヘリックスはDNA二重螺旋の主溝との接触をなす。タンパク質とDNA間のこの反復接触は、強力且つ固有のDNA - タンパク質相互作用を生み出す。相互作用の強さ及び特異性は、タンパク質内において複数のZnフィンガーモチーフにより制御することが可能である。

【0008】

ロイシンジッパーモチーフは、両親媒性 α ヘリックスを形成し得るロイシンが豊富に含まれているアミノ酸の伸長を有する。この構造は、2つのロイシンジッパータンパク質を二量体化するための基礎を提供する。ロイシンジッパーに隣接する領域は通常塩基性であり、タンパク質を二量体化する際には、主溝に結合するために至適に配置される。そのようなモチーフを含むタンパク質は通常、bZIP転写因子と呼ばれる。ロイシンジッパーモチーフは、細胞の成長及び細胞系統の決定に関与するヘテロ二量体転写因子AP1を含むプロトオンコジーンFos及びJunに見られる (Papavassiliou, A. G. (1995) N. Engl. J. Med. 332:45-47)。

【0009】

ヘリックス・ループ・ヘリックスモチーフ (HLH) は、ループにより長鎖 α ヘリックスに連結した短鎖 α ヘリックスを含む。ループはフレキシブルであり、2つの螺旋を互いに対して折り返してDNAに結合することを許容する。オンコジーンMycは、細胞増殖に必要な遺伝子を活性化させる転写因子であり、プロトタイプのHLHモチーフを含む。

【0010】

殆どの転写因子には特有のDNA結合モチーフが含まれ、上記モチーフ及び新たなモチーフの変形は、特徴づけられていたし現在も特徴づけられている (Faisst, S. and S. Meyer (1992) Nucl. Acids Res. 20:3-26)。これには、発達及び腫瘍形成に関与している転写因子に見られるフォークヘッド (forkhead) モチーフが含まれる (Hacker, U. ら (1995) EMBO J. 14:5306-5317)。

【0011】

クロマチン関連タンパク質

核においては、DNAがクロマチンに詰め込まれ、クロマチンの緻密な構成がDNAの転写因子への到達性を制限し、遺伝子調節において鍵となる役割を果たす（前出のLewin, pp. 409-410）。クロマチンの緻密な構造は、ヒストン、高移動度（HMG）タンパク質、ヘリカーゼ及びクロモドメイン（chromodomain）タンパク質などのクロマチン関連タンパク質により決定され、影響される。ヒストンには5つのクラス即ちH1、H2A、H2B、H3及びH4があり、これらは全て高度に塩基性の低分子量タンパク質である。クロマチンの基本単位であるヌクレオソームは、H2A、H2B、H3及びH4のそれぞれ2つの複製に関連する200のDNA塩基対よりなる。H1は、隣接するヌクレオソームに結合する。HMGタンパク質は、DNAの巻き戻し及び一本鎖DNAの安定化において役割を果たし得る低分子量の非ヒストンタンパク質である。DNA依存性ATPアーゼであるヘリカーゼは、DNAを巻き戻し、転写因子への接近を許容する。クロモドメインタンパク質は、転写的にサイレントな高度に圧縮されたヘテロクロマチンの形成において鍵となる役割を果たす。

【0012】

遺伝子調節に関連する疾病及び障害

ヒトの多くの腫瘍性疾患は、不適切な遺伝子発現に起因し得る。悪性細胞の成長は、腫瘍促進遺伝子の過剰発現または腫瘍抑圧遺伝子の不十分な発現のいずれかに起因し得る（Cleary, M.L. (1992) Cancer Surv. 15:89-104）。Znフィンガー型転写制御因子WT1は、ウィルムス腫瘍に罹った子供において非活性化される腫瘍抑圧遺伝子タンパク質である。オンコジーンbcl-6は、大細胞リンパ腫において重要な役割を果たすものであり、Znフィンガータンパク質でもある（前出のPapavassiliou）。染色体転座はまた、第2の無関係遺伝子の制御領域で転写制御因子のコード配列を融合するキメラ遺伝子座を産出し得る。バーキットリンパ腫においては、例えば転写因子Mycは免疫グロブリン重鎖遺伝子座に転座され、Myc発現を大いに増強して、白血病に至る急速な細胞成長をもたらす（Latchman, D. S. (1996) N. Engl. J. Med. 334:28-33）。

【0013】

更に、細胞の防衛機構の漸進性選択、増幅及び可動化を協調するイベントのカスケードを活性化することにより、免疫系は感染症または外傷に応答する。遺伝

子の活性化及び抑圧の複雑且つ安定したプログラムは、このプロセスに關与している。しかしながら、不適当または不十分な遺伝子発現の制御の結果としての免疫系の活動亢進は、かなりの組織または器官の損傷をもたらし得る。この損傷については、関節炎、過敏症、心発作、脳卒中及び感染症に關連する免疫応答でよく実証される (Isselbacher ら Harrison's Principles of Internal Medicine, 13/e, McGraw Hill, Inc. and Teton Data Systems Software, 1996)。自己免疫性多腺性内分泌不全症 (APECED) の原因である遺伝子が最近同定され、2つのPHD型Znフィンガーモチーフを有するタンパク質をコードすることがわかった (Bjorses, P. ら (1998) Hum. Mol. Genet. 7:1547-1553)。

【0014】

更に、多細胞生物の発生は、発達の好適な段階における細胞分化の誘発及び協調に基づく。差次的遺伝子発現は、細胞及び体中の組織の異なる同一性を与えるものであり、このプロセスの中心となる。発達中に遺伝子発現の制御を失敗すると、発達障害を引き起こすことになり得る。Znフィンガー型転写制御因子における突然変異に起因するヒト発達障害には、WT1に關連する泌尿生殖発達異常、グレーグ頭多合指症 (Greig cephalopolysyndactyly)、Pallister-Hall症候群及びA型軸後多指症 (GLI3) 及び、肛門、腎臓、肢及び耳の異常 (SALL1) により特徴づけられるTownes-Brocks症候群がある (Engelkamp, D. and V. van Heyningen (1996) Cuff. Opin. Genet. Dev. 6:334-342、Kobihase, J. ら (1999) Am. J. Hum. Genet. 64:435-445)。

【0015】

新たなヒト転写制御タンパク質及びそれをコードするポリヌクレオチドの発見は、細胞増殖異常、自己免疫/炎症性の疾患及び発生障害の診断、治療並びに予防において有用である新たな組成を提供することにより、当分野における要求を満たす。

【0016】

(発明の要約)

本発明は、総称して「TXREG」、個別にはそれぞれ「TXREG-1」及び「TXREG-2」、「TXREG-3」、「TXREG-4」、「TXREG-5」、「TXREG-6」、「TXREG-7」、「T

XREG-8」、「TXREG-9」、「TXREG-10」、「TXREG-11」、「TXREG-12」、「TXREG-13」、「TXREG-14」、「TXREG-15」、「TXREG-16」、「TXREG-17」、「TXREG-18」、「TXREG-19」、「TXREG-20」、「TXREG-21」、「TXREG-22」、「TXREG-23」、「TXREG-24」、「TXREG-25」、「TXREG-26」、「TXREG-27」、「TXREG-28」、「TXREG-29」、「TXREG-30」、「TXREG-31」、「TXREG-32」、と呼ぶ転写調節タンパク質である精製されたポリペプチドを提供する。本発明の一実施態様では、(a) SEQ ID NO:1乃至32 (SEQ ID NO:1 - 32) からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1 - 32とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含む単離されたポリペプチドを提供する。別法では、SEQ ID NO:1 - 32のアミノ酸配列を含む単離されたポリペプチドを提供する。

【0017】

更に本発明は、(a) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチドを提供する。別法では、このポリヌクレオチドは、SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたポリペプチドをコードする。別法では、このポリヌクレオチドは、SEQ ID NO:33 - 64からなる一群から選択される。

【0018】

更に、本発明は、(a) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID

NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと機能的に結合されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチドを提供する。別法では、本発明は、この組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞を提供する。更なる別法では、本発明は、この組換えポリヌクレオチドを含む遺伝子組換え生物を提供する。

【0019】

また、本発明は、(a) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1 - 32とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドの生産方法を提供する。この方法は、(a) このポリペプチドの発現に好適な条件下で、このポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと機能的に結合されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞を培養するステップと、(b) このように発現したポリペプチドを回収するステップとを含む。

【0020】

更に、本発明は、(a) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1 - 32とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドに特異的に結合する単離された抗体を提供する。

【0021】

更に、本発明は、(a) SEQ ID NO:33 - 64からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、(b) SEQ ID NO:33 - 64からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と70%以上の配列同一性を有する天然のポリヌクレオチド配列

と、(c)前記(a)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(d)前記(b)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(e)前記(a)乃至(d)のRNA等化物とで構成される一群から選択されたポリヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチドを提供する。別法では、このポリヌクレオチドは、少なくとも60個の連続するヌクレオチドを含む。

【0022】

更に本発明は、(a)SEQ ID NO:33-64からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、(b)SEQ ID NO:33-64からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と70%以上の配列同一性を有する天然のポリヌクレオチド配列と、(c)前記(a)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(d)前記(b)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(e)前記(a)乃至(d)のRNA等化物とで構成される一群から選択されたポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を有する標的ポリヌクレオチドをサンプルにおいて検出する方法を提供する。この方法は、(a)前記サンプル内の標的ポリヌクレオチドと相補的な配列を構成する少なくとも20個の連続するヌクレオチドを含むプローブと前記サンプルをハイブリダイズさせるステップであって、前記プローブと前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片とでハイブリダイゼーション複合体が形成される条件下で、前記プローブが前記標的ポリヌクレオチドに特異的にハイブリダイズする、該ステップと、(b)前記ハイブリダイゼーション複合体の存在するか否かを検出し、存在する場合には随意選択でその収量を測定するステップとを含む。別法では、前記プローブは、少なくとも60個の連続するヌクレオチドを含む。

【0023】

更に本発明は、(a)SEQ ID NO:33-64からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、(b)SEQ ID NO:33-64からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と70%以上の配列同一性を有する天然のポリヌクレオチド配列と、(c)前記(a)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(d)前記(b)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(e)前記(a)乃至(d)のRNA等化物とで構成される一群から選択されたポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を有する標的ポリヌクレオチドをサンプルにおいて検出する方法を提供する。この方法

は、(a)ポリメラーゼ連鎖反応増幅を用いて、前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片を増幅するステップと、(b)増幅された前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片が存在するか否かを検出し、存在する場合には随意選択でその収量を測定するステップとを含む。

【0024】

更に本発明は、(a)SEQ ID NO:1-32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b)SEQ ID NO:1-32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c)SEQ ID NO:1-32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d)SEQ ID NO:1-32とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含む効果的な量のポリペプチド及び好適な医薬用賦形剤を含む医薬組成物を提供する。一実施例では、SEQ ID NO:1-32からなる一群から選択されたアミノ酸配列を含む医薬組成物を提供する。更に、本発明は、患者にこの医薬組成物を投与することを含む、機能的TXREGの発現の低下に関連した疾患やその症状の治療方法を提供する。

【0025】

更に本発明は、(a)SEQ ID NO:1-32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b)SEQ ID NO:1-32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c)SEQ ID NO:1-32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d)SEQ ID NO:1-32とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドのアゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法を提供する。この方法は、(a)このポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、(b)このサンプルのアゴニスト活性を検出するステップとを含む。別法では、本発明は、この方法によって同定されたアゴニスト化合物と好適な医薬用賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。更なる別法では、本発明は、この医薬組成物の患者への投与を含む、機能的TXREGの発現の低下に関連した疾患やその症状の治療方法を提供する。

【0026】

更に、本発明は、(a) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1 - 32とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドのアンタゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法を提供する。この方法は、(a)このポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、(b)このサンプルのアンタゴニスト活性を検出するステップとを含む。別法では、本発明は、この方法によって同定されたアンタゴニスト化合物と好適な医薬用賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。更なる別法では、本発明は、この医薬組成物の患者への投与を含む、機能的TXREGの過剰な発現に関連した疾患やその症状の治療方法を提供する。

【0027】

更に本発明は、(a) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1 - 32とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドに特異的に結合する化合物をスクリーニングする方法を提供する。この方法は、(a)このポリペプチドを好適な条件下で少なくとも1つの化合物と結合させるステップと、(b)このポリペプチドとこの検査化合物との結合を検出して、このポリペプチドと特異的に結合する化合物を同定するステップとを含む。

【0028】

更に本発明は、(a) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO

:1-32とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドの活性を調節する化合物をスクリーニングする方法を提供する。このスクリーニング方法は、(a)このポリペプチドを、その活性が許容される条件下で少なくとも1つの化合物と結合させるステップと、b)この検査化合物の存在下でのこのポリペプチドの活性を評価するステップと、(c)この検査化合物の存在下でのこのポリペプチドの活性と、この検査化合物の不在下でのこのポリペプチドの活性とを比較するステップとを含み、この検査化合物の存在下でのこのポリペプチドの活性の変化が、このポリペプチドの活性を調節する化合物の存在を示唆するという特徴を有する。

【0029】

更に本発明は、SEQ ID NO:33-64からなる一群から選択された配列を含む標的ポリヌクレオチドの発現を変化させるのに効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、(a)この標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、(b)この標的ポリヌクレオチドの発現の変化を検出するステップとを含む、該スクリーニング方法を提供する。

【0030】

(本発明の記載について)

本発明のタンパク質及び核酸配列、方法について説明する前に、本発明は、ここに開示した特定の装置及び材料、方法に限定されず、その実施形態を変更できることを理解されたい。また、ここで用いられる用語は、特定の実施例のみを説明する目的で用いられたものであり、後述の請求の範囲によってのみ限定され、本発明の範囲を限定することを意図したものではないということも理解されたい。

【0031】

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

【0032】

本明細書で用いた全ての科学技術用語は、別の方法で定義されていない限り、本発明の属する技術分野の一般的な技術者が普通に解釈する意味と同じである。本明細書で記述したものと類似、或いは同等の全ての装置及び材料、方法は本発明の実施及びテストに使用できるが、好適な装置及び材料、方法をここに記す。本明細書に記載の全ての文献は、本発明に関連して使用する可能性のある文献に記載された細胞系、プロトコル、試薬、ベクターを記述し開示するために引用した。従来の特許を引用したからと言って、本発明の新規性が損なわれると解釈されるものではない。

【0033】

(定義)

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

【0034】

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

【0035】

用語「アレル変異配列」は、TXREGをコードする遺伝子の別の形を指す。アレル変異配列は、核酸配列における少なくとも1つの変異によって生じ、変異mRNA若しくは変異ポリペプチドになり、これらの構造や機能は変わる場合もあれば変わらない場合もある。ある遺伝子は、天然型のアレル変異配列が存在しないもの、1つ或いは多数存在するものがある。一般にアレル変異配列を生じる変異は、ヌクレオチドの自然な欠失、付加、或いは置換による。これらの各変異は、単独或いは他の変異と同時に起こり、所定の配列内で一回或いはそれ以上生じる。

【0036】

TXREGをコードする「変異」核酸配列は、様々なヌクレオチドの欠失、挿入、或いは置換が起こっても、TXREGと同じポリペプチド或いはTXREGの機能特性の少

なくとも1つを備えるポリペプチドを指す。この定義には、TXREGをコードするポリヌクレオチド配列の正常な染色体の遺伝子座ではない位置でのアレル変異配列との不適當或いは予期しないハイブリダイゼーション、並びにTXREGをコードするポリヌクレオチドの特定のオリゴヌクレオチドプローブを用いて容易に検出可能な或いは検出困難な多形性を含む。コードされたタンパク質も変異され得り、サイレント変化を生じTXREGと機能的に等価となるアミノ酸残基の欠失、挿入、或いは置換を含み得る。意図的なアミノ酸置換は、生物学的或いは免疫学的にTXREGの活性が保持される範囲で、残基の極性、電荷、溶解度、疎水性、親水性、及び/または両親媒性についての類似性に基づいて成され得る。例えば、負に荷電したアミノ酸にはアスパラギン酸及びグルタミン酸が含まれ、正に荷電したアミノ酸にはリシン及びアルギニンが含まれ得る。類似の親水性の値をもち極性非荷電側鎖を有するアミノ酸には、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニンが含まれ得る。類似の親水性の値をもち非荷電側鎖を有するアミノ酸には、ロイシン、イソロイシン、バリン、グリシン、アラニン、フェニルアラニン及びチロシンが含まれ得る。

【0037】

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

【0038】

用語「増幅」は、核酸配列の複製物を作製することに関連する。一般に増幅は、この技術分野で周知のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）技術によって行われる。

【0039】

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

【0040】

用語「抗体」は、抗原決定基と結合可能なFab及びF(ab')₂、及びそれらの断片、Fv断片などの無傷の分子を指す。TXREGポリペプチドと結合する抗体は、抗体を免疫する小ペプチドを含む無傷の分子またはその断片を用いて産生可能である。動物（例えば、マウス、ラット、若しくはウサギ）を免疫化するのに使用されるポリペプチド或いはオリゴペプチドは、RNAの翻訳から、或いは化学的に合成可能であり、必要に応じて担体タンパク質と結合させることも可能である。ペプチドと化学的に結合した一般に用いられる担体は、ウシ血清アルブミン、チログロブリン、及びキーホールリンペットヘモニアン（KLH）を含む。次ぎに、この結合したペプチドを用いて動物を免疫化する。

【0041】

用語「抗原決定基」は、特定の抗体と接触する分子の領域（即ちエピトープ）を指す。タンパク質或いはタンパク質の断片が、宿主動物を免疫化するのに用いられるとき、このタンパク質の種々の領域は、抗原決定基（タンパク質上の特定の領域或いは三次元構造体）に特異的に結合する抗体の産生を誘発し得る。抗原決定基は、抗体と結合するために無傷の抗原（即ち、免疫応答を引き出すために用いられる免疫原）と競合し得る。

【0042】

本明細書において「アンチセンス」は、特定の核酸配列のセンス（コーディング）鎖と塩基対を形成し得る任意の組成物を指す。アンチセンス成分には、DNAと、RNAと、ペプチド核酸（PNA）と、ホスホロチオネートやメチルホスホネート、ベンジルホスホネート（benzylphosphonate）などの修飾された骨格（backbone linkage）を有するオリゴヌクレオチドと、2'-メトキシエチル糖または2'-メトキシエトキシ糖などの修飾された糖を有するオリゴヌクレオチドと、5-メチルシトシンまたは2'-deoxyuracil、7-deaza-2'-deoxyguanosineなどの修飾された塩基を有するオリゴヌクレオチドを含み得る。アンチセンス分子は、化学合成や転写を含む任意の方法で作り出すことができる。相補的アンチセンス分子は、一度細胞に導入されると、細胞によって作られた天然の核酸配列と塩基対となって二重鎖を形成し、転写や翻訳を阻害する。「負」または「マイナス」という表現

はアンチセンス鎖であり、「正」または「プラス」という表現はセンス鎖である。

【0043】

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

【0044】

用語「相補的」は、塩基対合によってアニールする2つの一本鎖核酸配列間の関係を指す。例えば、配列「5'AGT3'」が相補的な配列「3'TCA5'」と対をなす。

【0045】

「所定のポリヌクレオチド配列を含む組成物」または「所定のアミノ酸配列を含む組成物」は広い意味で、所定のヌクレオチド配列若しくはアミノ酸配列を含む任意の組成物を指す。この組成物は、乾燥した製剤或いは水溶液を含み得る。TXREG若しくはTXREGの断片をコードするポリヌクレオチド配列を含む組成物は、ハイブリダイゼーションプローブとして使用され得る。このプローブは、凍結乾燥状態で保存可能であり、糖質などの安定化剤と結合させることが可能である。ハイブリダイゼーションにおいて、プローブは、塩（例えば、NaCl）及び界面活性剤（例えば、SDS：ドデシル硫酸ナトリウム）、その他の物質（例えば、デンハート液、乾燥ミルク、サケ精子DNAなど）を含む水溶液に展開され得る。

【0046】

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

列を指す。伸長及び重複の両方によって構築されるコンセンサス配列もある。

【0047】

用語「保存的なアミノ酸置換」は、元のタンパク質の特性を殆ど変えない置換を指す。即ち、置換によってそのタンパク質の構造や機能が大きくは変わらず、そのタンパク質の構造、特にその機能が保存される。以下に、あるタンパク質の元のアミノ酸が別のアミノ酸に置換される保存的なアミノ酸置換を示す。

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

一般に、保存されたアミノ酸置換の場合は、a) 置換された領域のポリペプチドの骨格構造、例えば、 β シートや α ヘリックス高次構造、b) 置換された部位の分子の電荷または疎水性、及び/または、c) 側鎖の大半が維持される。

【0048】

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

【0049】

用語「誘導体」は、化学修飾されたポリヌクレオチドまたはポリペプチドを指す。ポリヌクレオチド配列の化学修飾には、例えば、アルキル基、アシル基、ヒドロキシル基、或いはアミノ基による水素の置換がある。誘導体ポリヌクレオチドは、自然分子（未修飾の分子）の生物学的或いは免疫学的機能の少なくとも1つを維持するポリペプチドをコードする。誘導体ポリペプチドとは、もとのポリペプチドの生物学的機能、或いは免疫学的機能の少なくとも1つを維持する、グリコシル化、ポリエチレングリコール化、或いは任意の同様のプロセスによって修飾されたポリペプチドのことである。

【0050】

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

【0051】

用語「断片」は、TXREGまたはTXREGをコードするポリヌクレオチドの固有の部分であって、その親配列（parent sequence）と同一であるがその配列より長さが短いものを指す。「断片」の最大の長さは、親配列から1つのヌクレオチド／アミノ酸残基を差し引いた長さである。例えば、ある断片は、5～1000個の連続するヌクレオチド或いはアミノ酸残基を含む。プローブ、プライマー、抗原、治療用分子、またはその他の目的に用いる断片は、少なくとも5、10、15、16、20、25、30、40、50、60、75、100、150、250若しくは500個の連続するヌクレオチド或いはアミノ酸残基の長さである。断片は、優先的に分子の特定の領域から選択される場合もある。例えば、ポリペプチド断片は、所定の配列に示された最初の250若しくは500のアミノ酸（或いは、ポリペプチドの最初の25%または50%）から選択された連続するアミノ酸の所定の長さを含み得る。これらの長さは一例であり、配列表及び表、図面を含む明細書に記載の任意の長さが、本発明の実施例に含まれ得る。

【0052】

SEQ ID NO:33 - 64の断片は、例えば、この断片を得たゲノム内の他の配列とは異なる、SEQ ID NO:33 - 64を明確に同定する固有のポリヌクレオチド配列の領域を含む。SEQ ID NO:33 - 64のある断片は、例えば、ハイブリダイゼーションや増幅技術、またはSEQ ID NO:33 - 64を関連ポリヌクレオチド配列から区別する類似の方法に有用である。ある断片と一致するSEQ ID NO:33 - 64の正確な断片の長さや領域は、その断片の目的に基づいて当分野で一般的な技術によって日常的に測定できる。

【0053】

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

【0054】

「相同性」は、2つ以上のポリヌクレオチド配列間または2つ以上のポリペプチド配列間の配列類似性である。この配列類似性は配列同一性と言い換えることができる。

【0055】

SEQ ID NO:1 - 32のある断片は、SEQ ID NO:33 - 64のある断片によってコードされる。SEQ ID NO:1 - 32のある断片は、特異的にSEQ ID NO:1 - 32を同定する固有のアミノ酸配列の領域を含む。例えば、SEQ ID NO:1 - 32のある断片は、特異的にSEQ ID NO:1 - 32を認識する抗体の作製用の免疫原性ペプチドとして有用である。ある断片と一致するSEQ ID NO:1 - 32の正確な断片の長さや領域は、その断片の目的に基づいて当分野で一般的な技術によって日常的に測定できる。

【0056】

用語「類似性」は相補性の程度を表す。これには、部分的類似性と完全な類似性がある。用語「同一性」を「類似性」とも言える。同一の配列と標的の核酸とのハイブリダイゼーションが少なくとも部分的に阻止される部分的に相補的な配列は、「実質的に類似」と呼ばれる。完全に相補的な配列と標的の配列とのハ

ハイブリダイゼーションの阻止は、緩いストリンジェントな条件の下、ハイブリダイゼーションアッセイ（サザンブロットニング或いはノーザンブロットニング法、溶液ハイブリダイゼーション等）を用いて検査される。実質的に類似の配列或いはハイブリダイゼーションプローブは、緩いストリンジェントな条件の下、完全に類似（同一）の配列と標的の配列との結合に対して競合して抑制する。これは、緩いストリンジェントな条件下では非特異的な結合が許容されるということではなく、緩いストリンジェントな条件では、2つの配列の互いへの結合が特異的（即ち、選択的）に相互作用しなければならない。部分的な相補性ともいえない（例えば、30%未満の類似性或いは同一性）第2の標的配列を用いて、非特異的結合が存在しないことの検査が可能である。非特異的結合が存在しない場合は、実質的に類似配列或いはプローブが第2の非相補的標的配列とハイブリダイズしない。

【0057】

ポリヌクレオチド配列についての用語「パーセントの同一性」又は「%の同一性」とは、標準化されたアルゴリズムを用いてアラインメントされる、2つ以上のポリヌクレオチド配列間の一致する残基の百分率のことである。このようなアルゴリズムは、標準化され再現できる方法で、2つの配列間のアラインメントを最適化するべく、配列にギャップを挿入して、より意味をもつ2つの配列間の比較を行うことができる。

【0058】

ポリヌクレオチド配列間の同一性のパーセントは、MEGALIGN version 3.12e配列アラインメントプログラムに組込まれるCLUSTAL Vアルゴリズムのデフォルトパラメータを用いて決定可能である。このプログラムはLASERGENEソフトウェアパッケージの一部であり、分子生物学分析プログラム一式（DNASTAR, Madison WI）である。このCLUSTAL Vは、Higgins, D.G. 及び P.M. Sharp (1989) CABIOS 5:151-153、Higgins, D.G. 他 (1992) CABIOS 8:189-191に記載されている。ポリヌクレオチド配列の対のアライメントの場合、デフォルトパラメーターは、Kt uple=2、gap penalty=5、window=4、「diagonals saved」=4と設定する。「重み付けされた」残基重み付け表が、デフォルトとして選択された。同一性のパーセ

ントは、アラインメントされたポリヌクレオチド配列間の「類似性のパーセント」としてCLUSTAL Vによって報告される。

【0059】

別法では、一般に用いられ、無料で入手可能な配列比較アルゴリズム一式が、NCBI、Bethesda、MD、及びインターネット (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) などから入手できるNational Center for Biotechnology Information (NCBI) Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) (Altschul, S.F. 他 (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410)によって得られる。このBLASTソフトウェア一式には、既知のポリヌクレオチド配列と様々なデータベースの別のポリヌクレオチド配列とのアラインメントに用いられる「blastn」を含む、様々な配列分析プログラムが含まれる。「BLAST 2 Sequences」と呼ばれるツールが入手可能であり、2つのヌクレオチド配列の対を直接比較するために用いられる。「BLAST 2 Sequences」は、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gorf/b12.html>にアクセスして、対話形式で利用ができる。「BLAST 2 Sequences」ツールは、blastn 及び blastp (以下に記載) の両方に用いることができる。BLASTプログラムは、一般的には、デフォルトを設定するギャップ及び他のパラメーターと共に用いられる。例えば、2つのヌクレオチド配列を比較する場合、ある者は、デフォルトパラメータに設定された「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.12 (April-21-2000)でblastnを使用するであろう。そのようなデフォルトパラメータは、例えば、以下のようにする。

【0060】

Matrix: BLOSUM62

Reward for match: 1

Penalty for mismatch: -2

Open Gap: 5 及び Extension Gap: 2 penalties

Gap x drop-off: 50

Expect: 10

Word Size: 11

Filter: on

同一性のパーセントは、例えば、特定の配列番号で決められた、所定の配列の全長に対して測定してもよいし、それより短い長さに対して、例えば、ある大きな所定の配列から得られた断片、例えば、連続する少なくとも、20または30、40、50、70、100、200のヌクレオチドの断片の長さに対して測定してもよい。このような長さは単なる例であり、配列表及び表、図面を含む明細書に記載の配列の任意の長さの断片を用いて、同一性のパーセントが測定される長さを示すことができる。

【0061】

高い同一性を示さない核酸配列でも、遺伝子コードの縮重によって類似のアミノ酸配列をコードし得る。縮重を利用して核酸配列を変え、それぞれが実質的に同じタンパク質をコードする様々な核酸配列を作製できることを理解されたい。

【0062】

ポリペプチド配列に用いられる用語「パーセントの同一性」又は「%の同一性」とは、標準化されたアルゴリズムを用いてアラインメントされる2つ以上のポリペプチド配列間の一致する残基の百分率のことである。ポリペプチド配列アラインメントの方法は周知である。アラインメント方法の中には、保存的なアミノ酸置換を考慮したものもある。詳細に上述したこのような保存的な置換は、一般に、置換部位の電荷や疎水性が保存され、ポリペプチドの構造（従って機能も）が保存される。

【0063】

ポリペプチド配列間の同一性のパーセントは、MEGALIGN バージョン3.12e配列アラインメントプログラム（上記）に組込まれるCLUSTAL Vアルゴリズムのデフォルトパラメータを用いて決定可能である。CLUSTAL Vを用いる対方式のポリペプチド配列のアライメントの場合、デフォルトパラメーターは、Ktuple=1、gap penalty=3、window=5、及び「diagonals saved」=5と設定する。PAM250マトリクスが、デフォルトの残基重み付け表として選択される。ポリヌクレオチドアラインメントと同様に、アラインメントされたポリペプチド配列の対の同一性のパーセントは、「類似性のパーセント」としてCLUSTAL Vによって報告される。

【0064】

別法では、NCBI BLASTソフトウェア式が用いられる。例えば、2つのポリペプチド配列を対で比較をする場合、ある者は、デフォルトパラメータで設定された「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.12 (Apr-21-2000)でblastpを使用するであろう。そのようなデフォルトパラメータは、例えば、以下のようにする。

【0065】

Matrix: BLOSUM62

Open Gap: 11 及び Extension Gap: 1 penalties

Gap x drop-off: 50

Expect: 10

Word Size: 3

Filter: on

同一性のパーセントは、例えば、特定の配列番号で決められた、所定のポリペプチド配列の全長に対して測定してもよいし、それより短い長さに対して、例えば、ある大きな所定のポリペプチド配列から得られた断片、例えば、連続する少なくとも15、20または30、40、50、70、150の残基の断片の長さに対して測定してもよい。このような長さは単なる例であり、配列表及び表、図面を含む明細書に記載の配列の任意の長さの断片を用いて、同一性のパーセントが測定される長さを示すことができる。

【0066】

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

【0067】

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

【0068】

「ハイブリダイゼーション」とは、所定のハイブリダイゼーション条件下で、ある一本鎖ポリヌクレオチドがある相補的な一本鎖と塩基対を形成するアニーリ

ングのプロセスである。特異的なハイブリダイゼーションとは、2つの核酸配列が高い相同性を有することを意味する。アニーリングが許容される条件下で、特異的なハイブリダイゼーション複合体が形成され、洗浄過程の後もハイブリダイズしたままである。洗浄過程は、ハイブリダイゼーションプロセスの厳密性即ちストリンジェント (stringency) の決定において特に重要であり、よりストリンジェントな条件では、非特異的な結合、即ち完全には一致しない核酸鎖間の対の結合が減少する。核酸配列間のアニーリングが許容される条件は、当業者によって日常的に決定され、ハイブリダイゼーションの間は一定であるが、洗浄過程は、目的のストリンジェントにするためにその最中に条件の変更が可能であり、ハイブリダイゼーション特異性が得られる。アニーリングが許容される条件は、例えば、温度が68℃で、約6×SSC、約1% (w/v) のSDS、並びに約100 µg / ml のせん断して変性したサケ精子DNAが含まれる。

【0069】

一般に、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーは、洗浄過程を行う際の温度によっても左右される。この洗浄温度は通常、所定のイオン強度とpHにおける特定の配列の熱融点 (T_m) より約5～20℃低く選択される。この T_m は、(所定のイオン強度とpHの下) 標的の配列の50%が完全に一致するプローブとハイブリダイズする温度である。 T_m を計算する式及び核酸のハイブリダイゼーションの条件は、周知であり、Sambrook, J. 他による, 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第2版の1-3巻, Cold Spring Harbor Press, Plainville, NY; 特に2巻の9章に記載されている。

【0070】

本発明のポリヌクレオチド間の高いストリンジェンシーのハイブリダイゼーションでは、約0.2×SSC及び約1%のSDSの存在の下、約68℃で1時間の洗浄過程を含む。別法では、65℃、60℃、55℃、42℃の温度で行う。SSCの濃度は、約0.1%のSDSが存在の下、約0.1～2×SSCの範囲である。通常は、ブロッキング試薬を用いて非特異的なハイブリダイゼーションを阻止する。このようなブロッキング試薬には、例えば、約100～200 µg / ml の切断され変性したサケ精子DNAが含まれる。約35～50%v/vの濃度のホルムアミドな

どの有機溶剤が、例えば、RNAとDNAのハイブリダイゼーションなどの特定の場合に用いることができる。これらの洗浄条件の有用な改変は、当業者には周知である。特に高いストリンジェントな条件でのハイブリダイゼーションは、ヌクレオチド間の進化における類似性を示唆し得る。このような類似性は、それらのヌクレオチド及びコードされたポリペプチドが類似の役割を果たしていることを強く示唆する。

【0071】

用語「ハイブリダイゼーション複合体」は、相補的な塩基間の水素結合によって、形成された2つの核酸配列の複合体を指す。ハイブリダイゼーション複合体は溶液中（例えば、C₀tまたはR₀t分析）で形成されるか、或いは溶液中の1つの核酸配列と固体の支持物（例えば、紙、膜、フィルター、チップ、ピン、或いはスライドガラス、または細胞及びその核酸を固定する任意の適当な基板）に固定されたもう一つの核酸配列とで形成され得る。

【0072】

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

【0073】

「免疫応答」は、炎症性疾患及び外傷、免疫異常、感染症、遺伝病などに関連する症状を指す。これらの症状は、細胞系及び全身防衛系に影響を及ぼすサイトカイン及びケモカイン、別の情報伝達分子などの様々な因子の発現という特徴をもつ。

【0074】

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

【0075】

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

【0076】

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

【0077】

用語「核酸」及び「核酸配列」は、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、或いはそれらの断片を指し、一本鎖若しくは二本鎖であって、センス鎖或いはアンチセンス鎖であるゲノム起源若しくは合成起源のDNA或いはRNA、ペプチド核酸（PNA）、任意のDNA様物質、及びRNA様物質である。

【0078】

「機能的に結合した」は、第1の核酸配列と第2の核酸配列が機能的な関係にある状態を指す。例えば、プロモーターがコード配列の転写または発現に影響を与える場合、そのプロモーターはそのコード配列に機能的に結合している。一般に、機能的に結合したDNA配列は、同じ読み枠内で2つのタンパク質をコードする領域が結合する必要がある場合は、非常に近接或いは連続する。

【0079】

「ペプチド核酸（PNA）」は、末端がリシンで終わるアミノ酸残基のペプチド骨格に結合した、少なくとも約5ヌクレオチドの長さのオリゴヌクレオチドを含む、アンチセンス分子又は抗遺伝子剤を指す。この末端のリシンにより、この組成物が溶解性となる。PNAは、相補的な一本鎖DNAやRNAに優先的に結合して転写物の伸長を止め、ポリエチレングリコール化して細胞における寿命を延ばし得る。

【0080】

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

【0081】

「プローブ」とは、同一配列或いはアレル核酸配列、関連する核酸配列の検出に用いる、TXREGやそれらの相補配列、またはそれらの断片をコードする核酸配

列のことである。プローブは、検出可能な標識またはレポーター分子が結合され単離されたオリゴヌクレオチドやポリヌクレオチドである。典型的な標識には、放射性アイソトープ及びリガンド、化学発光試薬、酵素がある。「プライマー」とは、相補的な塩基対を形成して標的のポリヌクレオチドにアニーリング可能な、通常はDNAオリゴヌクレオチドである短い核酸である。プライマーがポリヌクレオチドにアニーリングした後、あるDNAポリメラーゼ酵素によって、標的のDNA一本鎖に沿って伸長される。プライマーの組は、例えば、PCR法における核酸配列の増幅（及び同定）に用いることができる。

【0082】

本発明に用いられるプローブ及びプライマーは、既知の配列の少なくとも15の連続するヌクレオチドを含む。特異性を高めるために、より長いプローブ及びプライマーが用いることも可能である。例えば、開示した核酸配列の連続する少なくとも20または25、30、40、50、60、70、80、90、100、150のヌクレオチドを含む。プローブ及びプライマーは、上記した例より相当長いものも用いることができ、本明細書の表及び図面、配列表に示された任意の長さのヌクレオチドも用いることができることを理解されたい。

【0083】

プローブ及びプライマーの準備及び使用方法については、例えば、Sambrook, J.他による、1989年、名称「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」、第2版の1-3巻(Cold Spring Harbor Press, Plainview NY)、またはAusubel, F.M.他による、1987年、名称「Current Protocols in Molecular Biology」(Greene Pubi. Assoc. & Wiley-Intersciences, New York NY)、並びに Innis他による、1990年、名称「PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications」(Academic Press, San Diego CA.)を参照されたい。PCR用のプライマーの組は、例えば、Primer (Version 0.5, 1991, Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge MA)などのそのような目的のためのコンピュータプログラムを用いて、ある既知の配列から引き出すことができる。

【0084】

プライマーとして用いるオリゴヌクレオチドは、当分野で周知のプライマー選

択用のコンピュータプログラムで選択される。例えば、OLIGO 4.06ソフトウェアは、それぞれが最大100ヌクレオチドまでのPCR用のプライマーの対の選択、及び32,000塩基までの入力ポリヌクレオチド配列から最大5,000ヌクレオチドまでの大きなポリヌクレオチド及びオリゴヌクレオチドの分析に有用である。類似のプライマー選択用プログラムには、能力を拡大する追加の機能が含まれている。例えば、PrimOUプライマー選択プログラム (Genome Center at University of Texas South West Medical Center, Dallas TXより入手可能) は、メガベース配列から特定のプライマーを選択できるため、ゲノムワイドスコープ (genome-wide scope) におけるプライマーの設計に有用である。Primer3プライマー選択プログラム (Whitehead Institute/MIT Center for Genome Research, Cambridge MAより入手可能) によって、ユーザーは、プライマー結合部位として避けたい配列を指定できる「非プライミングライブラリ (mispriming library)」を入力できる。また、Primer3は、特にマイクロアレイのオリゴヌクレオチドの選択に有用である (後の方の2つのプライマー選択プログラムのソースコードは、それぞれのソースから得ることができ、ユーザーのニーズを満たすように変更することもできる)。PrimerGenプログラム (UK Human Genome Mapping Project Resource Centre, Cambridge UK より入手可能) は、多数の配列アラインメントに基づいてプライマーを設計するため、アラインメントされた核酸配列の最も保存された領域或いは最も保存されていない領域のどちらかとハイブリダイズするプライマーを選択することができる。従って、このプログラムは、固有及び保存されたオリゴヌクレオチドやポリヌクレオチドの断片の同定に有用である。上記した任意の選択方法で同定されたオリゴヌクレオチドやポリヌクレオチドの断片は、例えば、PCR法やシーケンシングプライマー、マイクロアレイエレメント、或いはサンプルの核酸の完全或いは部分的に相補的なポリヌクレオチドを同定する特定のプローブなどの、ハイブリダイゼーション技術に有用である。オリゴヌクレオチドの選択方法は、上記した方法に制限されるものではない。

【0085】

本明細書における「組換え核酸」は天然の配列ではなく、2つ以上の配列の離れたセグメントを人工的に組み合わせた配列である。この人工の組み合わせは、化

学合成によって作られる場合も多いが、前出のSambrook に記載されたような遺伝子工学の技術を用いて核酸の離れたセグメントを人工的に操作する方がより一般的である。この「組換え核酸」には、単に核酸の一部の追加または置換、欠失によって変更された核酸も含む。組換え核酸は、あるプロモーター配列に機能的に結合した核酸配列を含む場合もある。このような組換え核酸は、例えば、ある細胞を形質転換するのに用いられるベクターの一部であり得る。

【0086】

別法では、このような組換え核酸は、この組換え核酸を発現する哺乳動物のワクチン接種に用いると、その哺乳動物の防衛的な免疫応答を誘発する、ワクチンウイルスに基づいたウイルスベクターの一部であり得る。

【0087】

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

【0088】

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

【0089】

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

【0090】

用語「サンプル」は、その最も広い意味で用いられている。TXREGをコードする核酸若しくはその断片、TXREG自体を含むと推定されるサンプルには、体液と、細胞からの抽出物や細胞から単離された染色体や細胞内小器官、膜と、細胞と、溶液中に存在する又は基板に固定されたゲノムDNA、RNA、cDNAと、組織又は組

織プリント等も含まれ得る。

【0091】

用語「特異的結合」及び「特異的に結合する」は、タンパク質若しくはペプチドと、アゴニスト、抗体、アンタゴニスト、小分子、若しくは任意の天然若しくは合成の結合組成物との間の相互作用を指す。この相互作用は、結合する分子によって認識される、例えば、抗原決定基つまりエピトープなどのタンパク質の特定の構造の存在によって左右される。例えば、抗体がエピトープ「A」に対して特異的である場合、結合していない標識した「A」及び抗体を含む反応液に、エピトープAを含むポリペプチド或いは結合していない無標識の「A」が存在すると、抗体と結合する標識Aの量が減少する。

【0092】

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

【0093】

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

【0094】

用語「基板」は、任意の好適な固体或いは半固体の支持物を指し、膜及びフィルター、チップ、スライド、ウエハ、ファイバー、磁気または非磁気ビード、ゲル、チューブ、プレート、ポリマー、微小粒子、毛细管が含まれる。この基板には、壁または塹壕、ピン、チャンネル、細孔などの様々な表面形態があり、そこにポリヌクレオチドやポリペプチドが結合する。

【0095】

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

【0096】

「形質転換」とは、外来DNAが受容細胞に導入されるプロセスのことである。

形質転換は、当分野で周知の種々の方法により、自然或いは人工の条件下で起こり得り、原核宿主細胞若しくは真核宿主細胞の中に外来核酸配列を挿入する任意の周知の方法によって行うことができる。この形質転換の方法は、形質転換される宿主細胞のタイプによって選択される。この方法には、バクテリオファージまたはウイルス感染、電気穿孔法（エレクトロポレーション）、リポフェクション、及び微粒子照射が含まれるが、これらに限定されるものではない。「形質転換された」細胞には、導入されたDNAが自律的に複製するプラスミドとして或いは宿主染色体の一部として複製可能である安定的に形質転換された細胞が含まれる。さらに、限られた時間に一時的に導入DNA若しくは導入RNAを発現する細胞も含まれる。

【0097】

本明細書における「遺伝子組換え生物」とは、当分野で周知の遺伝子組換え技術などを用いて、人間が生物の1つ以上の細胞に異種の核酸を導入した任意の生物であり、動物及び植物を含むが、それらに限定されるものではない。微量注入や組換えウイルスに感染させるなどの慎重な遺伝子操作によって、細胞の前駆体に直接或いは間接的に異種核酸を細胞に導入する。「遺伝子操作」とは、典型的な交雑育種や*in vitro*での受精ではなく、組換えDNA分子を導入することである。本発明に従った遺伝子組換え生物には、細菌及びラン藻類、菌類、植物、動物が含まれる。本発明の単離されたDNAは、当分野で周知の、例えば、感染、形質移入、形質転換、トランス接合（transconjugation）などの方法によって、宿主に導入することができる。本発明のDNAをそのような生物に導入する技術は周知であり、前出のSambrook他（1989）に記載されている。

【0098】

特定の核酸配列の「変異配列」とは、デフォルトパラメーター設定の「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.9 (May-07-1999)を用いるblastnによって、ある核酸配列のある長さに対する該特定の核酸配列の同一性が、少なくとも40%と決定された核酸配列のことである。このような核酸の対は、ある長さにおいて、例えば、少なくとも50%または60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%、或いはそれ以上の同一性を示し得る。ある変異配列は、例えば

、「アレル」変異配列（上述）または「スプライス」変異配列、「種」変異配列、「多型」変異配列と表すことができる。スプライス変異配列は基準分子と同一性が極めて高い可能性があるが、mRNAプロセッシング中のエキソンの択一的スプライシングによってポリヌクレオチドの数が多くなったり、少なくなったりする。対応するポリペプチドは、基準分子に存在する追加の機能ドメインを有したり、基準分子に存在するドメインが欠落したりし得る。種変異配列は、種によって異なるポリヌクレオチド配列である。得られるポリペプチドは、互いに高いアミノ酸同一性を有する。多型変異配列は、所定の種と種における特定の遺伝子のポリヌクレオチド配列が異なる。多型変異配列はまた、ポリヌクレオチド配列の1つのヌクレオチドが異なる「1ヌクレオチド多型」（SNP）も含み得る。SNPの存在は、例えば、或る集団、病態、病態の性向を示唆し得る。

【0099】

特定のポリペプチド配列の「変異体」とは、デフォルトパラメーター設定の「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.9 (May-07-1999)を用いるblastpによって、ある核酸配列のある長さに対する該特定のポリペプチド配列の同一性が、少なくとも40%と決定されたポリペプチド配列のことである。このようなポリペプチドの対は、ある長さにおいて、例えば、少なくとも50%または60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%、或いはそれ以上の同一性を示し得る。

【0100】

（発明）

本発明は、新規のヒト転写調節タンパク質（TXREG）及びTXREGをコードするポリヌクレオチドの発見に基づいた、細胞増殖異常、自己免疫/炎症性の疾患、発生障害の診断、治療、及び予防におけるそれらの組成物の使用に関する。

【0101】

表1は、TXREGをコードする完全長のヌクレオチド配列の構築に用いたインサイト社クローンを示す。列1及び列2はそれぞれ、ポリペプチド配列及びヌクレオチド配列の配列番号（SEQ ID NO）を示す。列3は、各TXREGをコードする核酸が同定されたIncyteクローンのクローンIDを示し、列4は、それらのクローンが

単離されたcDNAライブラリを示す。列5は、Incyteクローン及びそれらに対応するcDNAライブラリを示す。cDNAライブラリが示されていないインサイト社クローンは、プールされたcDNAライブラリに由来する。列5に示されているインサイト社クローンは、各TXREGのコンセンサスヌクレオチド配列の構築に用いられ、ハイブリダイゼーション技術における断片として有用である。

【0102】

表2の各列は、本発明の各ポリペプチドの様々な特性を示す。列1は配列番号 (SEQ ID NO)、列2は各ポリペプチドにおけるアミノ酸残基の数、列3は潜在的なリン酸化部位、列4は潜在的なグリコシル化部位、列5はシグネチャ (signature) 配列及びモチーフを有するアミノ酸残基、列6は、BLAST分析によって同定された相同配列、及び相当する引用を示す。また、引用することを持って本明細書のの一部とする。列7は、分析方法、場合によってはその分析方法が適用できる検索可能なデータベースを示す。列7の分析方法は、配列相同性及びタンパク質モチーフによって各ポリペプチドを特長つけるために用いられた。

【0103】

表3の列は、TXREGをコードするヌクレオチド配列に関連した組織特異性及び疾患、異常症、症状を示している。表3の列1は、ヌクレオチドの配列番号 (SEQ ID NO) を示している。列2は、列1のヌクレオチド配列の断片を示している。これらの断片は、例えば、SEQ ID NO:33 - 64を同定し、SEQ ID NO:33 - 64と関連するポリヌクレオチド配列とを区別する、ハイブリダイゼーション若しくは増幅の技術において有用である。これらの断片によってコードされるポリペプチドは、例えば、免疫原性ペプチドとして有用である。列3は、TXREGを発現する組織名、及びTXREGを発現する全組織におけるその割合を示す。列4は、TXREGを発現する組織に関連する疾患若しくは異常症、症状、並びにTXREGを発現する全組織におけるそれらの割合を示す。列5は、各cDNAライブラリのサブクローニングに用いたベクターを示す。

【0104】

表4の各列は、TXREGをコードするcDNAのクローンが単離されたcDNAライブラリの作製に用いられた組織についての説明である。列1は、ヌクレオチドのSEQ

ID NOを示し、列2はそれらのクローンが単離されたcDNAライブラリを示し、列3は列2のcDNAライブラリに関連する組織の由来及び詳細を示す。

【0105】

SEQ ID NO:33は、第1染色体の199.2～203.0センチモルガンび第6染色体の59.6～73.9センチモルガン、第13染色体の112.8～117.5センチモルガンの範囲内にマッピングされる。この第6染色体の59.6～73.9センチモルガンの範囲には、メチルマロニル-CoAムターゼ欠損症及び網膜変性症に関連する遺伝子も含まれる。また、第13染色体の112.8～117.5センチモルガンの範囲内には、小口病（夜盲症）及び第X因子欠損症に関連する遺伝子も含まれる。SEQ ID NO:34は、第13染色体の112.8～117.5センチモルガンの範囲内にマッピングされる。この範囲内には小口病（夜盲症）及び第X因子欠損症に関連する遺伝子も含まれる。SEQ ID NO:35は、第12染色体の113.3～126.1センチモルガンの範囲内にマッピングされる。この範囲には、脊髄小脳失調及びメバロン酸キナーゼ欠損症、アルコール不耐性、心筋肥大に関連する遺伝子も含まれる。SEQ ID NO:36は、第1染色体の155.2～157.4センチモルガン及び第16染色体の83.7～86.6センチモルガンの範囲内にマッピングされる。この第1染色体の155.2～157.4センチモルガンの範囲内には、白血病及び副腎過形成に関連する遺伝子が含まれる。また、この第16染色体の83.7～86.6センチモルガンの範囲には、コルチゾール-β-ケトレダクターゼ欠損症に関連する遺伝子が含まれる。SEQ ID NO:38は、第9染色体の59.9～64.5センチモルガンの範囲内にマッピングされる。SEQ ID NO:40は、第18染色体の61.2～63.2センチモルガンの範囲内にマッピングされる。SEQ ID NO:44は、第2染色体の180.6～188.2センチモルガンの範囲内にマッピングされる。この範囲内には、グルタミン酸デカルボキシラーゼ欠損症に関連する遺伝子も含まれる。SEQ ID NO:45は、第13染色体の112.8～117.5センチモルガンの範囲内にマッピングされる。この範囲内には、小口病（夜盲症）及び第X因子欠損症に関連する遺伝子も含まれる。SEQ ID NO:47は、第8染色体の75.0～90.2センチモルガンの範囲内にマッピングされる。この範囲内には、鰓弓耳腎異形成（branchiootorenal dysplasia）及びツェルヴェーガー症候群に関連する遺伝子も含まれる。SEQ ID NO:61は、第5染色体の63.9～69.6センチモルガンの範囲内にマッピングされる。

SEQ ID NO:62は、第7染色体の120.7~123.9センチモルガンの範囲内にマッピングされる。この範囲には、リポアミドデヒドロゲナーゼ欠損症及び新生児弛緩性皮膚、腫瘍の抑制に関連する遺伝子も含まれる。SEQ ID NO:64は、第1染色体の157.4~186.4センチモルガン及び第5染色体の175.3~182.4センチモルガン、並びに第14染色体の7.5~21.9センチモルガンの範囲内にマッピングされる。この第1染色体の157.4~186.4センチモルガンの範囲には、自己免疫疾患及び白血病、ゴーシェ病に関連する遺伝子も含まれる。この第14染色体の7.5~21.9センチモルガンの範囲内には、アポトーシス及び肥大性心筋症、眼球咽頭型筋ジストロフィーに関連する遺伝子も含まれる。

【0106】

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

【0107】

本発明はまた、TXREGをコードするポリヌクレオチドを提供する。特定の実施例において、本発明は、TXREGをコードするSEQ ID NO:33 - 64からなる一群から選択された配列を含むポリヌクレオチド配列を提供する。配列表に示したSEQ ID NO:33 - 64のポリヌクレオチド配列は、窒素系塩基のチミンがウラシルに置換され、糖鎖の背骨がデオキシリボースではなくリボースからなる等価RNA配列を含む。

【0108】

本発明はまた、TXREGをコードするポリヌクレオチド配列の変異配列を含む。詳細には、このようなポリヌクレオチド配列の変異配列は、TXREGをコードするポリヌクレオチド配列と少なくとも70%のポリヌクレオチド配列同一性、或いは少なくとも85%のポリヌクレオチド配列同一性、更には少なくとも95%のポリヌクレオチド配列同一性を有する。本発明の特定の実施形態は、SEQ ID NO:33 - 64からなる一群から選択された核酸配列と少なくとも70%のポリヌクレ

オチド配列同一性、或いは少なくとも85%のポリヌクレオチド配列同一性、更には少なくとも95%ものポリヌクレオチド配列同一性を有するSEQ ID NO:33-64からなる一群から選択された配列を含むポリヌクレオチド配列の変異配列を提供する。上記したポリヌクレオチド変異配列は何れも、TXREGの機能的或いは構造的特徴の少なくとも1つを有するアミノ酸配列をコードする。

【0109】

遺伝暗号の縮重により作り出され得るTXREGをコードする種々のポリヌクレオチド配列には、既知の自然発生する任意の遺伝子のポリヌクレオチド配列と最小の類似性しか有しないものも含まれることを、当業者は理解するであろう。したがって本発明には、可能なコドン選択に基づいた組み合わせの選択によって作り出され得る可能なポリヌクレオチド配列の変異の全てが含まれ得る。これらの組み合わせは、天然のTXREGのポリヌクレオチド配列に適用される標準的なトリプレット遺伝暗号を基に作られ、全ての変異が明確に開示されていると考慮する。

【0110】

TXREGをコードするヌクレオチド配列及びその変異配列は一般に、好適に選択されたストリンジェントな条件下で、天然のTXREGのヌクレオチド配列とハイブリダイズ可能であるが、非天然のコドンを含めるなどの実質的に異なった使い方のコドンを有するTXREG或いはその誘導体をコードするヌクレオチド配列を作ることとは有利となり得る。特定のコドンが宿主によって利用される頻度に基づいてコドンを選択して、ペプチドの発現が特定の真核細胞又は原核宿主に発生する割合を高めることが可能である。コードされたアミノ酸配列を変えないで、TXREG及びその誘導体をコードするヌクレオチド配列を実質的に変更する別の理由は、天然の配列から作られる転写物より例えば長い半減期など好ましい特性を備えるRNA転写物を作ることにある。

【0111】

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

片をコードする配列の中に突然変異を導入することも可能である。

【0112】

更に本発明には、種々のストリンジェントな条件下で、請求項に記載されたポリヌクレオチド配列、特に、SEQ ID NO:33 - 64及びそれらの断片とハイブリダイズ可能なポリヌクレオチド配列が含まれる(例えば、Wahl, G.M.及びS.L. Berger (1987) *Methods Enzymol.* 152:399-407; and Kimmel, A.R. (1987) *Methods Enzymol.* 152:507-511.を参照)。アニーリング及び洗浄条件を含むハイブリダイゼーションの条件は、「定義」に記載されている。

【0113】

当分野で周知のDNAのシーケンシング方法を用いて、本発明の何れの実施例も実行可能である。この方法には、例えばDNAポリメラーゼIのクレノウ断片、SEQUENASE (US Biochemical, Cleveland OH)、Taqポリメラーゼ (PE Biosystems, Foster City CA)、熱安定性T7ポリメラーゼ (Amersham, Pharmacia Biotech Piscataway NJ)、或いはELONGASE増幅システム(Life Technologies, Gaithersburg MD)にみられるような校正エキソヌクレアーゼとポリメラーゼとの組み合わせなどの酵素が用いられる。好ましくは、MICROLAB2200液体転移システム (Hamilton, Reno, NV)、PTC200 Thermal Cycler200 (MJ Research, Watertown MA) 及びABI CATALYST 800 (PE Biosystems) などの装置を用いて配列の準備を自動化する。次に、ABI 373或いは377 DNAシーケンシングシステム(PE Biosystems)、MEGABACE 1000 DNAシーケンシングシステム(Molecular Dynamics, Sunnyvale CA)または当分野で周知の他の方法を用いてシーケンシングを行う。得られた配列を当分野で周知の様々なアルゴリズムを用いて分析する(例えば、Ausubel, F.M. (1997) *Short Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York NY, unit 7.7; Meyers, R.A. (1995) *Molecular Biology and Biotechnology*, Wiley VCH, New York NY, pp. 856-853.を参照)。

【0114】

当分野で周知のPCR法をベースにした種々の方法で、部分的なヌクレオチド配列を利用して、TXREGをコードする核酸配列を伸長し、プロモーターや調節エレメントなどの上流にある配列を検出する。例えば制限部位PCR法を利用する1つ

の方法では、一般的なプライマー及び入れ子プライマー (nested primer) を用いてクローニングベクター内のゲノムDNAから未知の配列を増幅する (例えば、Sarkar, G. (1993) PCR Methods Applic 2:318-322を参照)。逆PCR法を用いる別法では、広範な方向に伸長して環状化した鋳型から未知の配列を増幅するプライマーを用いる。この鋳型は、既知のゲノム遺伝子座及びその周辺の配列を含む制限断片に由来する (例えば、Triglia, T.等 (1988) Nucleic Acids Res 16:8186を参照)。キャプチャPCR法を用いる第3の方法は、ヒト及び酵母菌人工染色体DNAの既知の配列に隣接するDNA断片のPCR増幅を含む (例えば、Lagerstrom, M.他 (1991) PCR Methods Applic 1:111-119を参照)。この方法では、多数の制限酵素による消化及びライゲーションを用いて、PCRを行う前に未知の配列の領域の中に組換え二本鎖配列を挿入することが可能である。また、当分野で周知の別の方法を用いて未知の配列を得ることも可能である。(例えば、Parker, J.D. 他 (1991) Nucleic Acids Res. 19:3055-3060を参照)。更に、PCR、ネスト化プライマー、PROMOTERFINDERライブラリ (Clontech, Palo Alto CA) を用いれば、ゲノムDNA内の歩行が可能である。この方法ではライブラリをスクリーニングする必要がなく、イントロン/エキソン接合部を探すのに有用である。全てのPCR法をベースにした方法では、プライマーは、市販のOLIGO 4.06 Primer Analysis software (National Biosciences, Plymouth MN) 或いは別の好適なプログラムなどを用いて、長さが22~30ヌクレオチド、GC含量が50%以上、約68~72の温度で鋳型に対してアニーリングするよう設計される。

【0115】

完全長のcDNAをスクリーニングする場合は、大きなcDNAを含むようにサイズが選択されたライブラリを用いるのが好ましい。更に、オリゴd(T)ライブラリが完全な長さのcDNAを産生できない場合は、遺伝子の5'領域を有する配列を含むものが多いランダムに初回抗原刺激を受けたライブラリが有用である。ゲノムライブラリは、5'非転写調節領域への配列の伸長に有用であろう。

【0116】

市販のキャピラリー電気泳動システムを用いて、シーケンシングまたはPCR産物のヌクレオチド配列のサイズの分析、または確認が可能である。詳しくは、

キャピラリーシーケンシングには、電気泳動による分離のための流動性ポリマー、及び4つの異なったヌクレオチドに特異的なレーザーで活性化される蛍光色素、放出された波長の検出に利用するCCDカメラを使用することが可能である。出力/光強度は、適切なソフトウェア（例えば、GENOTYPER及びSEQUENCE NAVIGATOR、PE Biosystems）を用いて電気信号に変換され、サンプルのローディングからコンピュータ分析までのプロセス及び電子データ表示がコンピュータ制御可能である。キャピラリー電気泳動法は、特定のサンプルに少量しか存在しない場合もあるDNAの小片のシーケンシングに特に適している。

【0117】

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

【0118】

種々の目的でTXREGをコードする配列を変えるために、当分野で一般的に知られている方法を用いて、本発明のヌクレオチド配列を組換えることができる。この目的には、遺伝子産物のクローン化、プロセッシング及び/または発現の調節が含まれるが、これらに限定されるものではない。ランダムな断片によるDNAの混合や遺伝子断片と合成オリゴヌクレオチドのPCR再組み立てを用いて、ヌクレオチド配列の組換えが可能である。例えば、オリゴヌクレオチド媒介性定方向突然変異誘発を利用して、新しい制限部位を生成する突然変異の導入、グリコシル化パターンの変更、コドン選択の変更、スプライスバリエーションの作製等が可能である。

【0119】

本発明のヌクレオチドを、MOLECULARBREEDING (Maxygen Inc., Santa Clara CA; 米国特許第5,837,458号; Chang, C.-C. 他 (1999) Nat. Biotechnol. 17:793-797; Christians, F.C. 他 (1999) Nat. Biotechnol. 17:259-264; Cramer, A. 他 (1996) Nat. Biotechnol. 14:315-319)などのDNAシャフリング技術を用い

でシャフリングして、TXREGの生物学的または酵素的な活性、或いは他の分子や化合物と結合する能力などのTXREGの生物学的特性を変更或いは改良することができる。DNAシャフリングは、PCR法による遺伝子断片の組換えで遺伝子変異体のライブラリを作製するプロセスである。次に、このライブラリを、目的の特性を有する遺伝子変異体を同定するために選択或いはスクリーニングする。これらの好ましい変異体をプールし、DNAシャフリング及び選択/スクリーニングを繰り返す。従って、人工的な育種及び急速な分子の進化によって多様な遺伝子が作られる。例えば、ランダムな位置に変異がある1つの遺伝子の断片を、目的の特性が最適化するまで、組換え及びスクリーニング、シャフリングを実施することもできる。別法では、所定の遺伝子の断片を、同じ或いは異なった種の同じ遺伝子ファミリーの相同な遺伝子の断片で組換え、それによってプロトコルに従った調節可能な方法で、多数の天然遺伝子の遺伝子多様性を最大にすることができる。

【0120】

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

【0121】

このペプチドは、分離用高速液体クロマトグラフィー(例えば、Chiez, R.M. 及び F.Z. Regnier (1990) *Methods Enzymol.* 182:392-421を参照)を用いて実質

的に精製可能である。合成されたペプチドの組成は、アミノ酸分析或いはシーケンシングにより確認することができる(例えば、Creighton、前出、pp28-53を参照)。

【0122】

生物学的に活性なTXREGを発現させるために、TXREGをコードするヌクレオチド配列またはその誘導体を好適な発現ベクターに挿入する。この発現ベクターは、好適な宿主に挿入されたコーディング配列の転写及び翻訳の調節に必要なエレメントを含む。これらのエレメントには、ベクター及びTXREGをコードするポリヌクレオチド配列におけるエンハンサー、構成型及び発現誘導型のプロモーター、5'及び3'の非翻訳領域などの調節配列が含まれる。このようなエレメントは、その長さ及び特異性が様々である。特定の開始シグナルによって、TXREGをコードする配列のより効果的な翻訳を達成することが可能である。このようなシグナルには、ATG開始コドン及びコザック配列などの近傍の配列が含まれる。TXREGをコードする配列及びその開始コドン、上流の調節配列が好適な発現ベクターに挿入された場合は、更なる転写調節シグナルや翻訳調節シグナルは必要なくなるであろう。しかしながら、コーディング配列或いはその断片のみが挿入された場合は、インフレームのATG開始コドンを含む外来性の翻訳調節シグナルが発現ベクターに含まなければならない。外来性の翻訳要素及び開始コドンは、自然及び合成の様々なものから得ることが可能である。用いられる特定の宿主細胞系に好適なエンハンサーを含めることで発現の効率を高めることが可能である。(例えば、Scharf, D. 他 (1994) Results Probl. Cell Differ. 201 - 18-162.を参照)。

【0123】

当業者に周知の方法を用いて、TXREGをコードする配列、好適な転写及び翻訳調節エレメントを含む発現ベクターを作製することが可能である。これらの方法には、in vitro組換えDNA技術、合成技術、及びin vivo遺伝子組換え技術が含まれる。(例えば、Sambrook, J. 他. (1989) Molecular Cloning. A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview NY, 4章及び8章, 及び16-17章; 及び Ausubel, F.M. 他. (1995) Current Protocols in Molecular Biology,

John Wiley & Sons, New York NY, ch. 9章及び13章1 - 4章を参照)。

【0124】

種々の発現ベクター／宿主系を利用して、TXREGをコードする配列の保持及び発現が可能である。これらには、限定するものではないが、組換えバクテリオファージ、プラスミド、またはコスミドDNA発現ベクターで形質転換された細菌などの微生物や、酵母菌発現ベクターで形質転換された酵母菌や、ウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）に感染した昆虫細胞系や、ウイルス発現ベクター（例えば、カリフラワーモザイクウイルス、CaMV；タバコモザイクウイルス、TMV）または細菌発現ベクター（例えば、TiまたはpBR 322プラスミド）で形質転換された植物細胞系や、動物細胞系などが含まれる（前出のSambrook、前出のAusubel、Van Heeke, G. and S.M. Schuster (1989) J. Biol. Chem. 264:5503-5509、Bitter, G.A.他 (1987) Methods Enzymol. 153:516-544; Scorer, C. A. ら (1994) Bio/Technology 12:18 1-184; Engelhard, E.K. 他 (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3224-3227、Sandig, V. 他 (1996) Hum. Gene Ther. 7:1937-1945、タカマツ, N. (1987) EMBOJ. 6:307-311、Coruzzi, G. 他 (1984) EMBOJ. 3:1671-1680、Broglie, R. 他 (1984) Science 224:838-843、Winter, J. 他 (1991) Results Probl. Cell Differ. 17:85-105、『マグローヒル科学技術年鑑』(The McGraw Hill Yearbook of Science and Technology) (1992) McGraw Hill New York NY, pp.191-196、Logan, J. and T. Shenk (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3655-3659、Harrington, J.J. 他 (1997) Nat. Genet. 15:345-355等を参照)。レトロウイルス、アデノウイルス、ヘルペスウイルスまたはワクシニアウイルス由来の発現ベクター、または種々の細菌性プラスミド由来の発現ベクターを用いて、ヌクレオチド配列を標的器官、組織または細胞集団へ輸送することができる (Di Nicola, M. 他 (1998) Cancer Gen. Ther. 5(6):350-356、Yu, M. 他(1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90(13):6340-6344、Buller, R.M. 他(1985) Nature 317(6040):813-815; McGregor, D.P. 他(1994) Mol. Immunol. 31(3):219-226、Verma, I.M. and N. Somia (1997) Nature 389:239-242等を参照)。本発明は使用される宿主細胞によって限定されるものではない。

【0125】

細菌系では、多数のクローニングベクター及び発現ベクターが、TXREGをコードするポリヌクレオチド配列の使用目的に応じて選択可能である。例えば、TXREGをコードするポリヌクレオチド配列の日常的なクローニング、サブクローニング、増殖には、PBLUESCRIPT(Stratagene, La Jolla CA)またはpSPORT 1 プラスミド(GIBCO BRL)などの多機能の大腸菌ベクターを用いることができる。ベクターの多数のクローニング部位にTXREGをコードする配列をライゲーションするとlacZ遺伝子が破壊され、組換え分子を含む形質転換された細菌の同定のための比色スクリーニング法が可能となる。更に、これらのベクターを用いて、クローニングされた配列の*in vitro*での転写、ジデオキシンスクリーニング、ヘルパーファージによる一本鎖の救出、入れ子状態の欠失を作り出すことが可能である(例えば、Van Heeke, G.及びS.M. Schuster (1989) J. Biol. Chem. 264:5503-5509. を参照)。例えば、抗体の産生のためなどに多量のTXREGが必要な場合は、TXREGの発現をハイレベルで誘導するベクターが使用できる。例えば、強力に発現を誘発するT5またはT7バクテリオファージプロモーターを含むベクターを使用できる。

【0126】

TXREGの発現に酵母の発現系の使用が可能である。 α 因子やアルコールオキシダーゼやPGHプロモーターなどの構成型或いは誘導型のプロモーターを含む多種のベクターが、酵母菌サッカロミセス - セレビジエまたは*Pichia pastoris*に使用可能である。更に、このようなベクターは、発現したタンパク質の分泌か細胞内への保持のどちらかを誘導し、安定した増殖のために宿主ゲノムの中に外来配列を組み込む。(例えば、上記のAusubel.; 及びBitter, G.A. 他 (1987) Methods Enzymol.153:51-794; Scorer, C. A. 他 (1994) Bio/Technology 121 - 181-184.を参照)

植物系もTXREGの発現に使用可能である。TXREGをコードする配列の転写は、例えば、CaMV由来の35S及び19Sプロモーターなどのウイルスプロモーターが単独で、或いはTMV(例えば、Coruzzi, 前出、Broglie, 前出、Winter, 前出を参照)由来のオメガリーダー配列と組み合わせて促進される。これらの作製物は、直接

のDNA形質転換或いは病原体を介したトランスフェクションによって、植物細胞の中に導入可能である。(例えば、The McGraw Hill Yearbook of Science and Technology (1992) McGraw Hill NY, pp.191-196を参照)。

【0127】

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

【0128】

ヒト人工染色体(HAC)を用いて、プラスミドで発現しそれに含まれているものより大きなDNAの断片を供給可能である。治療のために約6 kb ~ 10 MbのHACsを作製し、従来の輸送方法(リポソーム、ポリカチオンアミノポリマー、またはベシクル)で供給する。(例えば、Harrington, J.J. 他 (1997) Nat Genet.15:345-355.を参照)。

【0129】

哺乳動物系の組換えタンパク質の長期にわたる産生のためには、株化細胞におけるTXREGの安定した発現が望ましい。例えば、発現ベクターを用いて、TXREGをコードする配列を株化細胞に形質転換することが可能である。このような発現ベクターは、ウイルス起源の複製及び/または内在性の発現要素や、同じ或いは別のベクターの上の選択マーカー遺伝子を含む。ベクターの導入の後、細胞を選択培地に移す前に、強化培地で約1 ~ 2日の間増殖させる。選択マーカーの目的は選択的な媒介物に対する抵抗性を与えるとともに、その存在により導入された配列を確実に発現する細胞の増殖及び回収が可能となる。安定的に形質転換された

細胞の耐性クローンは、その細胞型に好適な組織培養技術を用いて増殖可能である。

【0130】

任意の数の選択系を用いて、形質転換された細胞系を回収することが可能である。選択系には、以下のものに限定はしないが、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子及びアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ遺伝子が含まれ、それぞれtk⁺又はapr⁺細胞において使用される。(例えば、Wigler, M. 他 (1977) Cell 11:223-232; 及びLowy, I. 他(1980) Cell 22:817-823を参照)。また代謝拮抗物質、抗生物質或いは除草剤への耐性を選択のベースとして用いることができる。例えばdhfrはメトトレキセートに対する耐性を与え、neoはアミノグリコシッドネオマイシン及びG-418に対する耐性を与え、als或いはpatはクロルスルフロン (cTXREGsulfuron)、ホスフィノトリシンアセチルトランスフェラーゼ (phosphinotricin acetyltransferase) に対する耐性を与える(例えば、Wigler, M. 他. (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. 77:3567-3570; Colbere-Garapin, F. 他(1981) J. Mol. Biol. 150:1-14を参照)。さらに選択に利用できる遺伝子、例えば、代謝のために細胞が必要なものを変えるtrpB及びhisDが文献に記載されている(例えば、Hartman, S.C.及びR.C. Mulligan (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:8047-51を参照)。アニトシアニン、緑色蛍光タンパク質 (GFP; Clontech)、 β グルクロニダーゼ及びその基質GUS、ルシフェラーゼ及びその基質ルシフェリンなどの可視マーカーが用いられる。緑色蛍光タンパク質 (GFP) (Clontech, Palo Alto, CA)も使用できる。これらのマーカーを用いて、トランスフォーマントを特定するだけでなく、特定のベクター系に起因する一過性或いは安定したタンパク質発現を定量することが可能である(例えば、Rhodes, C.A.他 (1995) Methods Mol. Biol. 55:121-131を参照)。

【0131】

マーカー遺伝子の発現の存在 / 不在によって目的の遺伝子の存在が示されても、その遺伝子の存在及び発現の確認が必要な場合もある。例えば、TXREGをコードする配列がマーカー遺伝子配列の中に挿入された場合、TXREGをコードする配列を含む形質転換された細胞は、マーカー遺伝子機能の欠落により特定可能であ

る。または、1つのプロモーターの制御下でマーカー遺伝子がTXREGをコードする配列と一列に配置することも可能である。誘導または選択に応答したマーカー遺伝子の発現は、通常タンデム遺伝子の発現も示す。

【0132】

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

【0133】

特異的なポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のどちらかを用いるTXREGの発現の検出及び計測のための免疫学的な方法は、当分野で周知である。このような技法には、酵素に結合したイムノソルベントアッセイ(ELISA)、ラジオイムノアッセイ(RIA)、蛍光標示式細胞分取器(FACS)などがある。TXREG上の2つの非干渉エピトープに反応するモノクローナル抗体を用いた、2部位のモノクローナルベースイムノアッセイ(two-site, monoclonal-based immunoassay)が好ましいが、競合の結合アッセイも用いることもできる。これらのアッセイ及びその他のアッセイは、当分野では十分に知られている。(例えば、Hampton, R. 他.(1990) Serological Methods, a Laboratory Manual. APS Press, St Paul, MN, Sect. IV; Coligan, J. E. 他 Current Protocols in Immunology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience, New York, NY; 及び Pound, J.D. (1990) Immunochemical Protocols, Humana Press, Totowa NJ)。

【0134】

種々の標識技術及び結合技術が当業者には周知であり、様々な核酸アッセイおよびアミノ酸アッセイに用いられ得る。TXREGをコードするポリヌクレオチドに関連する配列を検出するための、標識されたハイブリダイゼーションプローブ或いはPCRプローブを生成する方法には、オリゴ標識化、ニックトランスレーション、末端標識化、または標識されたヌクレオチドを用いるPCR増幅が含まれる。

別法として、TXREGをコードする配列、またはその任意の断片をmRNAプローブを生成するためのベクターにクローニングすることも可能である。当分野では周知であり市販されているこのようなベクターを、T7, T3, またはSP6などの好適なRNAポリメラーゼ及び標識されたヌクレオチドの追加によって、in vitroでのRNAプローブの合成に用いることができる。これらの方法は、例えば、Amersham Pharmacia Biotech及びPromega (Madison WI)、U.S. Biochemical Corp (Cleveland OH) が市販する種々のキットを用いて行うことができる。容易な検出のために用い得る好適なレポーター分子或いは標識には、基質、コファクター、インヒビター、磁気粒子、及び放射性核種、酵素、蛍光剤、化学発光剤、色素産生剤などが含まれる。

【0135】

TXREGをコードするヌクレオチド配列で形質転換された宿主細胞は、細胞培地でのこのタンパク質の発現及び回収に好適な条件下で培養される。形質転換された細胞から産生されたタンパク質が分泌されるか細胞内に留まるかは、使用されるその配列及び/またはそのベクターによる。TXREGをコードするポリヌクレオチドを含む発現ベクターは、原核細胞膜及び真核細胞膜を透過するTXREGの分泌を誘導するシグナル配列を含むように設計できることは、当業者には理解されよう。

【0136】

更に、挿入した配列の発現調節能力または発現したタンパク質を所望の形にプロセッシングする能力によって宿主細胞株が選択される。このようなポリペプチドの修飾には、アセチル化、カルボキシル化、グリコシル化、リン酸化、脂質化 (lipidation)、及びアシル化が含まれるが、これらに限定されるものではない。タンパク質の「プレプロ」または「プロ」形を切断する翻訳後のプロセッシングを利用して、標的タンパク質、折りたたみ及び/または活性を特定することが可能である。翻訳後の活性のための特定の細胞装置及び特徴のある機構をもつ種類の宿主細胞 (例えば、CHO、HeLa、MDCK、MEK293、WI38) がAmerican Type Culture Collection (ATCC; Bethesda, MD) より入手可能であり、外来のタンパク質の正しい修飾及びプロセッシングを確実にするために選択される。

【0137】

本発明の別の実施例では、TXREGをコードする自然或いは変更された、または組換えの核酸配列を上記した任意の宿主系の融合タンパク質の翻訳となる異種配列に結合させる。例えば、市販の抗体によって認識できる異種部分を含むキメラTXREGタンパク質が、TXREGの活性のインヒビターに対するペプチドライブラリのスクリーニングを促進し得る。また、異種タンパク質部分及び異種ペプチド部分が、市販の親和性基質を用いて融合タンパク質の精製を促進し得る。このような部分には、グルタチオンSトランスフェラーゼ(GST)、マルトース結合タンパク質(MBP)、チオレドキシン(Trx)、カルモジュリン結合ペプチド(CBP)、6-His、FLAG、c-mc、赤血球凝集素(HA)が含まれるが、これらに限定されるものではない。GST及びMBP、Trx、CBP、6-Hisによって、固定されたグルタチオン、マルトース、フェニルアルシン酸化物(phenylarsine oxide)、カルモジュリン、金属キレート樹脂のそれぞれで同族の融合タンパク質の精製が可能となる。FLAG、c-mc、及び赤血球凝集素(HA)によって、これらのエピトープ標識を特異的に認識する市販のモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体を用いた融合タンパク質の免疫親和性の精製ができる。また、TXREGをコードする配列と異種タンパク質配列との間にあるタンパク質分解切断部位を融合タンパク質が含むように遺伝子操作すると、TXREGが精製の後に異種部分から切断され得る。融合タンパク質の発現と精製の方法は、Ausubel. (1995、前出 ch 10). に記載されている。市販されている様々なキットを用いて、融合タンパク質の発現及び精製を促進できる。

【0138】

本発明の別の実施例では、TNTウサギ網状赤血球可溶化液またはコムギ胚芽抽出系(Promega)を用いてin vitroで放射能標識したTXREGの合成が可能である。これらの系は、T7またはT3、SP6プロモーターと機能的に結合したタンパク質をコードする配列の転写と翻訳をつなげる。翻訳は、例えば、³⁵Sメチオニンである放射能標識されたアミノ酸前駆体の存在の下で起こる。

【0139】

本発明のTXREGまたはその断片を用いて、TXREGに特異結合する化合物をスクリ

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

【0140】

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

【0141】

あるアッセイは、単に検査化合物をポリペプチドに実験的に結合させ、結合を、フルオロフォア、放射性同位体、酵素抱合体またはその他の検出可能な標識により検出することができる。例えば、このアッセイは、少なくとも1つの検査化合物を、溶液中の或いは固体支持物に固定されたTXREGと結合させるステップと、TXREGとこの化合物との結合を検出するステップを含み得る。別法では、標識された競合物の存在下での検査化合物の結合の検出及び測定を行うことができる。更にこのアッセイでは、細胞遊離剤、化学ライブラリまたは天然の生成混合物を用いて実施することができ、検査化合物は、溶液中で遊離させるか固体支持体に固定させる。

【0142】

本発明のTXREGまたはその断片を用いて、TXREGの活性を調整する化合物をスク

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

【0143】

別の実施例では、胚性幹細胞（ES細胞）における相同組換えを用いて動物モデル系内で、TXREGまたはその哺乳動物相同体をコードするポリヌクレオチドを「ノックアウト」する。このような技術は当技術分野において周知であり、ヒト疾患動物モデルの作製に有用である（米国特許第5,175,383号及び第5,767,337号等を参照）。例えば129/SvJ細胞株等のマウスES細胞は初期のマウス胚に由来し、培地で増殖させることができる。このES細胞は、ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子（neo: Capecchi, M.R. (1989) Science 244:1288-1292）等のマーカージ遺伝子で破壊した目的の遺伝子を含むベクターで形質転換する。このベクターは、相同組換えにより宿主ゲノムの対応する領域に組み込まれる。別法では、Cre-loxP系を用いて相同組換えを行い、組織特異的または発生段階特異的に目的遺伝子をノックアウトする（Marth, J.D. (1996) Clin. Invest. 97:1999-2002; Wagner, K.U. 他 (1997) Nucleic Acids Res. 25:4323-4330）。形質転換したES細胞を同定し、例えばC57BL/6マウス系等から採取したマウス細胞胚盤胞に微量注入する。胚盤胞を偽妊娠メスに外科的に導入し、得られるキメラ子孫の遺伝形質を決め、これを交配させてヘテロ接合性系またはホモ接合性系を作製する。このようにして作製した遺伝子組換え動物は、潜在的な治療薬や毒性薬剤で検査することができる。

【0144】

TXREGをコードするポリヌクレオチドをin vitroでヒト胚盤胞由来のES細胞において操作することが可能である。ヒトES細胞は、内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞の種類を含む少なくとも8つの別々の細胞系統に分化する可能性を有する。これらの細胞系統は、例えば神経細胞、造血系統及び心筋細胞に分化する(Thomson, J.A. 他(1998) Science 282:1145-1147)。

【0145】

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

【0146】

(治療)

TXREGのある領域とヒト転写調節タンパク質のある領域との間に、例えば配列及びモチーフの文脈における化学的及び構造的類似性が存在する。更に、TXREGの発現は、細胞増殖や炎症に密接に関連する。従って、TXREGは、細胞増殖異常、自己免疫/炎症性の疾患、発生障害においてある役割を果たすと考えられる。TXREGの発現若しくは活性の増大に関連する疾患の治療においては、TXREGの発現または活性を低下させることが望ましい。また、TXREGの発現または活性の低下に関連する疾患の治療においては、TXREGの発現または活性を増大させることが望ましい。

【0147】

従って、一実施例において、TXREGの発現または活性の低下に関連した疾患の治療または予防のために、患者にTXREGまたはその断片や誘導体を投与すること

が可能である。限定するものではないが、このような疾患の例には細胞増殖異常が含まれ、その中には日光性角化症及びアテローム性動脈硬化、滑液包炎、硬変、肝炎、混合型結合組織病（MCTD）、骨髓線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性多血症、乾癬、原発性血小板血症、並びに腺癌及び白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髓腫、肉腫、及び奇形癌、具体的には、副腎、膀胱、骨、骨髓、脳、乳房、頸部、胆嚢、神経節、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、副甲状腺、陰茎、前立腺含まれ、また自己免疫性／炎症性の疾患も含まれ、その中には後天性免疫不全症候群（AIDS）及び副腎機能不全、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー、強直性脊椎炎、アミロイド症、貧血、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性多腺性内分泌カンジダ性外胚葉ジストロフィ（APECED）、気管支炎、胆嚢炎、接触皮膚炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、肺気腫、リンパ球毒素性一時的リンパ球減少症、赤芽球症、結節性紅斑、萎縮性胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、痛風、グレーブス病、橋本甲状腺炎、過好酸球増加症、過敏性大腸症候群、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋又は心膜炎症、骨関節炎、骨粗しょう症、膵炎、多発性筋炎、乾癬、ライター症候群、リウマチ様関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性アナフィラキシー、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、血小板減少症、潰瘍性大腸炎、ウェルナー症候群、癌合併症、血液透析、体外循環と、ウイルス感染症及び細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、原虫感染症、蠕虫の感染症、外傷が含まれ、また、発生障害も含まれ、その中には尿細管性アシドーシス、貧血、クッシング症候群、軟骨形成不全性小人症、デュシェンヌ - ベッカー型筋ジストロフィー、癲癇、性腺形成異常、WAGR症候群（ウィルムス腫瘍、無虹彩症、尿生殖器異常、精神薄弱）、スミス - マジェニス症候群（Smith- Magenis syndrome）、脊髄形成異常症候群、遺伝性粘膜上皮異形成、遺伝性角皮症、シャルコー - マリー - ツース病及び神経線維腫症などの遺伝性神経病、甲状腺機能低下症、水頭症、Syndenham 舞蹈病（Syndenham's chorea）及び脳性小児麻痺などの発作障害、脊髄二分裂、無脳症、頭蓋脊椎披裂、先天性緑内障、白内障、感覚神経性聴力損失が含まれる。

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

【0149】

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

【0150】

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

【0151】

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

【0152】

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

【0153】

別の実施例では、本発明の任意のタンパク質、アンタゴニスト、抗体、アゴニスト、相補的な配列、ベクターを別の好適な治療薬と組み合わせて投与することもできる。当業者は、従来の医薬原理にしたがって併用療法で用いる好適な治療

薬を選択可能である。治療薬との組み合わせにより、上に列記した種々の疾患の治療または予防に相乗効果をもたらし得る。この方法を用いて少ない量の各薬剤で医薬効果をあげることが可能であり、広範囲な副作用の可能性を低減し得る。

【0154】

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

【0155】

抗体の産生のためには、ヤギ、ウサギ、ラット、マウス、ヒト及びその他のものを含む種々の宿主が、TXREGまたは任意の断片、または免疫原性の特性を備えるそのオリゴペプチドの注入によって免疫化され得る。宿主の種に応じて、種々のアジュバントを用いて免疫応答を高めることもできる。このようなアジュバントにはフロイントアジュバント、水酸化アルミニウムなどのミネラルゲルアジュバント、リゾレシチン、プルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド、油性乳剤、キーホールリンペットヘモシニアン、及びジニトロフェノールなどの界面活性剤が含まれるが、これらに限定されるものではない。ヒトに用いられるアジュバントの中では、BCG (bacilli Calmette-Guerin) 及びCorynebacterium parvumが特に好ましい。

【0156】

TXREGに対する抗体を誘発するために用いられるオリゴペプチド、ペプチド、または断片は、少なくとも約5個のアミノ酸からなり、一般的には約10個以上のアミノ酸からなるものが好ましい。これらのオリゴペプチド或いはペプチド、またはそれらの断片は、天然のタンパク質のアミノ酸配列の一部と同一であることが望ましい。TXREGアミノ酸の短いストレッチは、KLHなどの別のタンパク質の

配列と融合し、キメラ分子に対する抗体が産生され得る。

【0157】

TXREGに対するモノクローナル抗体は、培地内の連続した細胞株によって、抗体分子を産生する任意の技術を用いて作製することが可能である。これらの技術には、ハイブリドーマ技術、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術、及びEBV - ハイブリドーマ技術が含まれるが、これらに限定されるものではない（例えば、Kohler, G. 等. (1975) Nature 256:495-497; Kozbor, D. 等. (1985) J. Immunol. Methods 81 - 8-42; Cote, R.J. 等. (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. 80:2026-2030; Cole, S.P. 等. (1984) Mol. Cell Biol. 62:109-120を参照）。

【0158】

更に、「キメラ抗体」作製のために発達したヒト抗体遺伝子にマウス抗体遺伝子をスプライシングするなどの技術が、好適な抗原特異性及び生物学的活性を備える分子を得るために用いられる（例えば、Morrison, S.L.他. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. 81 - 4851 - 4855; Neuberger, M.S.他. (1984) Nature 312:604-608; Takeda, S.等. (1985) Nature 314:452,454を参照）。別法では、当分野で周知の方法を用いて、一本鎖抗体の産生のための記載された技術を適用して、TXREG特異性一本鎖抗体を生成する。関連する特異性を備えるが別のイデiotypの組成の抗体は、ランダムな組み合わせの免疫グロブリンライブラリから鎖混合によって生成することもできる（例えば、Burton D.R. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. 88:11120-3を参照）。

【0159】

抗体は、リンパ球集団の中のin vivo産生を誘発することによって、または免疫グロブリンライブラリのスクリーニング又は文献に示されているような、高度に特異的な結合試薬のパネルをスクリーニングすることによって、産生することもできる（例えば、Orlandi, R. 他. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. 86: 3833-3837; Winter, G. 他. (1991) Nature 349:293-299を参照）。

【0160】

TXREGに対する特異的な結合部位を含む抗体も産生することができる。例えば、このような断片には、抗体分子のペプシン消化によって生成されるF(ab')に

断片と、F(ab')に断片のジスルフィド架橋を減じることによって生成されるFab断片が含まれるが、これらに限定されるものではない。別法では、Fab発現ライブラリを作製することによって、所望の特異性とモノクローナルFab断片の迅速且つ容易な同定が可能となる(例えば、Huse, W.D. 等. (1989) Science 254:1275-1281を参照)。

【0161】

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

【0162】

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

【0163】

ある下流での適用におけるこのような医薬品の品質及び適性を調べるために、ポリクローナル抗体医薬の抗体価及び結合活性を更に評価する。例えば、少なくとも1～2mg/mlの特異的な抗体、好ましくは5～10mg/mlの特異的な抗体を含むポリクローナル抗体医薬は一般に、TXREG抗体複合体を沈殿させなければならない処理に用いられる。様々な適用例における抗体の特異性及び抗体価、結合活性、抗体の品質や使用法の指針は一般に入手可能である。(例えば、Catty, 前出, 及びColigan 他、前出を参照)。

【0164】

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

【0165】

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

315; and Morris, M.C. 他 (1997) Nucleic Acids Res. 25(14):2730-2736.を参照)。

【0166】

本発明の別の実施例では、TXREGをコードするポリヌクレオチドを、体細胞若しくは生殖細胞の遺伝子治療に用いることが可能である。遺伝子治療は、(i) 遺伝子欠損症(例えば、X染色体連鎖遺伝(Cavazzana-Calvo, M. 他 (2000) Science 288:669-672)によって特徴づけられる重度の複合型免疫欠損(SCID)-X1)、遺伝性アデノシン-デアミナーゼ(ADA)欠損症(Blaese, R.M. 他 (1995) Science 270:475-480; Bordignon, C. 他 (1995) Science 270:470-475)に関連する重度の複合型免疫欠損、嚢胞性繊維症(Zabner, J. 他 (1993) Cell 75:207-216; Crystal, R.G. 他 (1995) Hum. Gene Therapy 6:643-666; Crystal, R.G. 他. (1995) Hum. Gene Therapy 6:667-703)、サラセミア(thalassamia)、家族性高コレステロール血症、第VIII因子若しくは第IX因子欠損による血友病(Crystal, R.G. (1995) Science 270:404-410; Verma, I.M. and Somia, N. (1997) Nature 389:239-242)を治療したり、(ii) 条件的致死性遺伝子産物(例えば、細胞増殖の制御不能による癌の場合)を発現させたり、及び(iii) 細胞内の寄生虫(例えば、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)(Baltimore, D. (1988) Nature 335:395-396; Poeschla, E. 他 (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93:11395-11399)や、B型若しくはC型肝炎ウイルス(HBV、HCV)、Candida albicans及びParacoccidioides brasiliensis等の真菌寄生虫、Plasmodium falciparum 及びTrypanosoma cruzi等の原虫寄生体)に対する防御機能を有するタンパク質を発現させて行うことができる。TXREGの発現若しくは調節に必要な遺伝子の欠損が疾患を引き起こす場合、導入した細胞の好適な集団からTXREGを発現させて、遺伝子欠損によって起こる症状の発現を緩和することが可能である。

【0167】

本発明の更なる実施例では、TXREGの欠損による疾患や異常症は、TXREGをコードする哺乳動物発現ベクターを作製して、これらのベクターを機械的手段によってTXREG欠損細胞に導入することによって治療する。in vivo或いはex vitroの細胞に用いる機械的な導入技術には、(i) 個々の細胞内へのDNAのマイクロインジ

エクシオン、(ii) 金粒子の打ち込み、(iii) リポソーム仲介性トランスフェクション、(iv) 受容体仲介性遺伝子導入、及び(v) DNAトランスポゾン (Morgan, R.A. and W.F. Anderson (1993) *Annu. Rev. Biochem.* 62:191-217; Ivics, Z. (1997) *Cell* 91:501-510; Boulay, J.-L. and H. Recipon (1998) *Curr. Opin. Biotechnol.* 9:445-450) の使用が含まれる。

【0168】

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

【0169】

市販のリポソーム形質転換キット (例えば、Invitrogenが販売しているPERFECT LIPID及びTRANSFECTION KIT) を用いれば、当業者は経験にそれほど頼らないでもポリヌクレオチドを培養中の標的細胞に導入することが可能である。別法では、リン酸カルシウム法 (Graham, F.L. and A.J. Eb (1973) *Virology* 52:456-467) 若しくは電気穿孔法 (Neumann, B. 他 (1982) *EMBO J.* 1:841-845) を用い

て形質転換を行う。初代細胞にDNAを導入するためには、これらの標準的な哺乳動物トランスフェクションプロトコルを変更する必要がある。

【0170】

本発明の別の実施例では、TXREGの発現に関連する遺伝子欠損によって起こる疾患や異常症は、(i)レトロウイルス末端反復配列(LTR)プロモーター若しくは独立したプロモーターのコントロール下でTXREGをコードするポリヌクレオチドと、(ii)好適なRNAパッケージングシグナルと、(iii)追加のレトロウイルス・シス作用性RNA配列及び効率的なベクターの増殖に必要なコーディング配列を伴うRev応答性エレメント(RRE)とからなるレトロウイルスベクターを作製して治療することができる。レトロウイルスベクター(例えば、PFB及びPFBNE0)はStratagene社から入手可能であり、公表データ(Riviere, I. 他. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92:6733-6737)に基づいている。上記データを引用することをもって本明細書の一部とする。このベクターは、VSVg (Armentano, D. 他 (1987) *J. Virol.* 61:1647-1650; Bender, M.A. 他 (1987) *J. Virol.* 61:1639-1646; Adam, M.A. and A.D. Miller (1988) *J. Virol.* 62:3802-3806; Dull, T. 他 (1998) *J. Virol.* 72:8463-8471; Zufferey, R. 他 (1998) *J. Virol.* 72:9873-9880)等の乱交雑エンベロープタンパク質若しくは標的細胞上の受容体に対する親和性を有するエンベロープ遺伝子を発現する好適なベクター産生細胞系(VPCL)において増殖される。RIGGに付与された米国特許第5,910,434号(「Method for obtaining retrovirus packaging cell lines producing high transducing efficiency retroviral supernatant」)において、レトロウイルスパッケージング細胞系を得るための方法が開示されており、引用することをもって本明細書の一部とする。レトロウイルスベクターの増殖、ある細胞集団(例えば、CD4⁺T細胞)の形質導入、並びに形質導入した細胞を患者に戻す方法は、遺伝子治療の分野では周知であり、多数の文献に記載されている(Ranga, U. 他. (1997) *J. Virol.* 71:7020-7029; Bauer, G. 他 (1997) *Blood* 89:2259-2267; Bonyhadi, M.L. (1997) *J. Virol.* 71:4707-4716; Ranga, U. 他 (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95:1201-1206; Su, L. (1997) *Blood* 89:2283-2290)。

【0171】

別法では、アデノウイルス系遺伝子治療の送達系を用いて、TXREGの発現に関連する1 或いは複数の遺伝子異常を有する細胞にTXREGをコードするポリヌクレオチドを送達する。アデノウイルス系ベクターの作製及びパッケージングは当分野では周知である。複製欠損型アデノウイルスベクターは、免疫調節タンパク質をコードする遺伝子を脾臓の無損傷の脾島の中に導入するために可変性であることが証明された (Csete, M.E. 他. (1995) Transplantation 27:263-268)。使用できる可能性のあるアデノウイルスベクターが、米国特許第5,707,618号 (「Adenovirus vectors for gene therapy」) に記載されており、引用することをもって本明細書の一部とする。アデノウイルスベクターについてはまた、Antinozzi, P.A. 他 (1999) Annu. Rev. Nutr. 19:511-544; and Verma, I.M. and N. Somia (1997) Nature 18:389:239-242を参照し、引用することをもって本明細書の一部とする。

【0172】

別法では、ヘルペス系遺伝子治療の送達系を用いて、TXREGの発現に関連する1 或いは複数の遺伝子異常を有する標的細胞にTXREGをコードするポリヌクレオチドを送達する。単純疱疹ウイルス (HSV) 系のベクターは、HSV親和性の中枢神経細胞にTXREGを導入する際に特に重要である。ヘルペス系ベクターの作製及びパッケージングは当分野では周知である。複製適格性の単純疱疹ウイルス (HSV) I型系のベクターは、霊長類の眼にレポーター遺伝子を送達するために用いられてきた (Liu, X. 他 (1999) Exp. Eye Res. 169:385-395)。HSV-1ウイルスベクターの作製は、DeLucaに付与された米国特許第5,804,413号 (Herpes simplex virus swains for gene transfer) に記載されており、引用することをもって本明細書の一部とする。米国特許第5,804,413号には、ヒト遺伝子治療を含む目的のために、好適なプロモーターのコントロールの下で、細胞に導入される少なくとも1つの内在性遺伝子を含むゲノムからなる組換えHSV d92についての記載がある。また上記特許には、ICP4、ICP27及びICP22のために除去される組換えHSV株の作製及び使用方法が開示されている。HSVベクターについては、Goins, W.F. 他 (1999) J. Virol. 73:519-532 and Xu, H. 他 (1994) Dev. Biol. 163:152-1

61を参照し、引用することをもって本明細書の一部とする。クローニングされたヘルペスウイルス配列の操作や、巨大ヘルペスウイルスのゲノムの異なった部分を含む多数のプラスミドをトランスフェクトした後の組換えウイルスの継代、ヘルペスウイルスの成長及び増殖、並びにヘルペスウイルスの細胞への感染は当分野で周知の技術である。

【0173】

別法では、 α ウイルス（正の一本鎖RNAウイルス）ベクターを用いてTXREGをコードするポリヌクレオチドを標的細胞に送達する。プロトタイプの α ウイルスであるセムリキ森林熱ウイルス（Semliki Forest Virus, SFV）の生物学的な研究が広範に行われ、遺伝子伝達ベクター（gene transfer vector）がSFVゲノムに基づいていることが分かった（Garoff, H. and K.-J. Li (1998) *Cun. Opin. Biotech.* 9:464-469）。 α ウイルスRNAの複製中に、通常はウイルスカプシドタンパク質をコードするサブゲノムRNAが作り出される。このサブゲノムRNAが完全長のゲノムRNAより高いレベルで複製されるため、酵素活性（例えばプロテアーゼ及びポリメラーゼ）を有するウイルスタンパク質に対してカプシドタンパク質が過剰に産生される。同様に、TXREGをコードする配列を α ウイルスゲノムのカプシドをコードする領域に導入することによって、ベクター導入細胞において多数のTXREGをコードするRNAが産生され、高いレベルでTXREGが合成される。通常は α ウイルス感染は2～3日以内の細胞溶解に関係するが、シンドビスウイルス（SIN）の変異体を有するハムスターの正常な腎細胞（BHK-21）の持続的な感染を確立する能力は、 α ウイルスの溶解性の複製が遺伝子治療に適用できるように好適に変更することが可能であることを示唆している（Dryga, S.A. 他. (1997) *Virology* 228 :74-83）。様々な宿主に α ウイルスを導入できることから、様々なタイプの細胞にTXREGを導入することができる。ある集団における細胞のサブセットの特定の形質導入には、形質導入する前に細胞のソーティングを必要とする場合がある。 α ウイルスの感染性cDNAクローンの操作、 α ウイルスcDNA及びRNAのトランスフェクション、並びに α ウイルスの感染方法は当分野で周知である。

【0174】

例えば開始部位から約 - 10 から約 + 10 までの転写開始部位に由来するオリ

ゴヌクレオチドを用いて、遺伝子の発現を阻害することが可能である。同様に、三重らせん塩基対合法を用いて阻害することができる。三重らせん構造は、二重らせんがポリメラーゼ、転写因子、または調節分子の結合のために十分に広がるのを阻止するため有用である。三重式DNAを用いる最近の治療の進歩は文献に記載されている（例えば、Gee, J.E. 等. (1994) In: Huber, B.E. 及び B.I. Carr, Molecular and Immunology Approaches, Futura Publishing Co., Mt. Kisco, NYを参照）。相補的な配列またはアンチセンス分子もまた、転写物がリボソームに結合するのを阻止することによってmRNAの翻訳を阻止するように設計できる。

【0175】

酵素性RNA分子であるリボザイムは、RNAの特異的切断を触媒するために用いることができる。リボザイム作用の機構には、相補的な標的RNAへのリボザイム分子の配列特異性ハイブリダイゼーションが含まれ、ヌクレオチド鎖切断が続く。例えば、TXREGをコードする配列のヌクレオチド鎖切断を、特異的且つ効果的に触媒する組換え型のハンマーヘッド型リボザイム分子が含まれる。

【0176】

任意の潜在的RNA標的内の特異的なリボザイム切断部位が、後続の配列GUA、GUU、及びGUCを含むリボザイム切断部位に対して、標的分子をスキャンニングすることによって初めに同定される。一度同定されると、切断部位を含む標的遺伝子の領域に対応する15個から20個のリボヌクレオチドの短いRNA配列を、オリゴヌクレオチドの機能を不全にする二次的な構造の特徴について評価することが可能である。候補標的の適合性も、リボヌクレアーゼ保護アッセイを用いて、相補的なオリゴヌクレオチドとのハイブリダイゼーションの容易性をテストすることによって評価することが可能である。

【0177】

本発明の相補的なリボ核酸分子及びリボザイムは、当分野で周知の方法を用いて、核酸分子の合成のために作製することができる。これらの方法には、固相ホスホラミダイト化合物などのオリゴヌクレオチドを化学的に合成する方法が含まれる。別法では、RNA分子がin vitro及びin vivoでTXREGをコードするDNA配列の

転写によって生成され得る、このようなDNA配列はT7またはSP6等の好適なRNAポリメラーゼプロモータを用いて、種々のベクターの中に組み入れることが可能である。別法では、相補的なRNAを構成的または誘導的に合成するこれらのcDNA作製物は、細胞株、細胞、または組織の中に導入することができる。

【0178】

RNA分子を修飾することによって、細胞内の安定性を高め、半減期を長くすることができる。可能な修飾には、分子の5'及び/または3'端部でのフランキング配列の追加、または分子のバックボーン内でのホスホジエステラーゼ結合よりむしろホスホロチオネート又は2' Oメチルの使用が含まれるが、これらに限定されるものではない。PNAの生成に固有のこの概念は、内在性のエンドヌクレアーゼによって容易には認識されないアデニン、シチジン、グアニン、チミン、及びウリジンのアセチル -、メチル -、チオ -、及び同様の修飾形態だけでなく、イノシン、キューエオシン (queosine)、及びワイブトシン (wybutosine) などの従来のものでない塩基を含めることによって、これらの分子の全体に拡大することができる。

【0179】

本発明の更なる実施例は、TXREGをコードするポリヌクレオチドの発現の変化に有効な化合物をスクリーニングする方法を含む。特定のポリヌクレオチドの発現の変化に有効な化合物には、限定するものではないが、特定のポリヌクレオチド配列と相互作用可能な非高分子化学物質、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、三重らせん形成オリゴヌクレオチド、転写因子やその他のポリペプチド転写調節因子が含まれる。有効な化合物は、ポリヌクレオチド発現のインヒビター或いはエンハンサーとして作用し、ポリヌクレオチドの発現を変化させ得る。従って、TXREGの発現または活性の増加に関連する疾患の治療においては、TXREGをコードするポリヌクレオチドの発現を特異的に阻害する化合物が治療上有用であり、TXREGの発現または活性の低下に関連する疾患の治療においては、TXREGをコードするポリヌクレオチドの発現を特異的に促進する化合物が治療上有用であり得る。

【0180】

特定のポリヌクレオチドの発現の変化の有効性を調べるために、少なくとも1個から複数個の検査化合物をスクリーニングすることができる。検査化合物は、有効な化合物の化学修飾を含む当分野で周知の任意の方法で得ることができる。このような方法は、ポリヌクレオチドの発現を変化させる場合、一般に市販されている或いは専売の天然または非天然の化合物ライブラリから選択する場合、標的ポリヌクレオチドの化学的及び/または構造的特性に基づいて化合物を合理的にデザインする場合、更に組合せ的にまたは無作為に生成した化合物のライブラリから選択する場合に有効である。TXREGをコードするポリヌクレオチドを含むサンプルは、少なくとも1つの検査化合物に曝露して得る。サンプルには、例えば無傷細胞、透過化処理した細胞、*in vitro*細胞遊離系または再構成生化学系が含まれ得る。TXREGをコードするポリヌクレオチドの発現における変化は、当分野で周知の任意の方法でアッセイする。通常、TXREGをコードするポリヌクレオチドの配列に相補的なヌクレオチド配列を有するプローブを用いたハイブリダイゼーションにより、特定のヌクレオチドの発現を検出する。ハイブリダイゼーションの収量を定量し、その値が1 或いは複数の検査化合物に曝露される及び曝露されないポリヌクレオチドの発現の比較における基準となり得る。検査化合物に曝露されるポリヌクレオチドの発現の変化が検出される場合は、ポリヌクレオチドの発現の変化に検査化合物が有効であることを示している。特定のポリヌクレオチドの発現の変化に有効な化合物を調べるために、例えば*Schizosaccharomyces pombe*遺伝子発現系 (Atkins, D. 他 (1999) 米国特許第5,932,435号、Arndt, G.M. 他 (2000) *Nucleic Acids Res.* 28:E15) またはHeLa細胞等のヒト細胞株 (Clarke, M.L. 他 (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 268:8-13) を用いてスクリーニングする。本発明の特定の実施例は、特異的ポリヌクレオチド配列に対するアンチセンス活性を調べるための、各オリゴヌクレオチド (デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、ペプチド核酸、及び修飾オリゴヌクレオチド) の組み合わせライブラリのスクリーニングを含む (Bruice, T.W. 他 (1997) 米国特許第5,686,242号、Bruice, T.W. 他 (2000) 米国特許第6,022,691号)。

【0181】

ベクターを細胞又は組織に導入する多数の方法が利用でき、*in vivo*、*in vitro*

o、及びex vivoでの使用に等しく適している。ex vivoでの治療の場合、患者から採取された肝細胞の中にベクターを導入して、自家移植で同じ患者に戻すためにクローニング増殖される。トランスフェクション、リボソーム注入またはポリカチオンアミノポリマーによる運搬は、当分野で周知の方法を用いて実行することができる（例えば、Goldman, C.K. 他. (1997) Nature Biotechnology 15:462-66:を参照）。

【0182】

上記したいかなる治療方法も、例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ウサギ及びサルなどの哺乳動物を含む、治療が必要な全ての被験者に適用できる。

【0183】

本発明の別の実施例は、上記した全ての治療効果のために、医学上認められる担体と共に医薬品或いは無菌組成物の投与に関連する。このような医薬組成物は、TXREG、TXREGの抗体、擬態、アゴニスト、アンタゴニスト、又はTXREGのインヒビターなどからなる。この組成物は、単体で、或いは安定剤などの1種類以上の別の薬剤と共に、無菌の生体適合性医薬品担体に投与することができる。このような医薬品担体には、生理食塩水、緩衝食塩水、ブドウ糖、及び水などが含まれるがこれらに限定されるものではない。この組成物は、単独或いは薬物又はホルモンなどの別の薬剤と共に投与することができる。

【0184】

本発明に用いられる医薬組成物は、様々な経路を用いて投与することが可能である。この経路には、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髄内、クモ膜下、心室内、経皮、皮下、腹腔内、鼻腔内、腸内、局所、舌下、または直腸が含まれるがこれらに限定されるものではない。

【0185】

肺投与用の医薬組成物は、液状または乾燥粉末状に調製することができる。このような医薬組成物は通常、患者が吸入する直前にエアロゾル化する。小分子（例えば、従来の低分子量有機薬剤）の場合には、速効製剤のエアロゾル輸送が当分野で周知である。高分子（例えばより大きなペプチドやタンパク質）の場合には、肺の肺胞領域を介する肺輸送の技術が近年向上したため、インスリン等の薬

剤を実際に血中に輸送することが可能となった (Patton, J.S. 他, 米国特許第5,997,848号等を参照)。肺輸送は、針注射を用いなくて投与できるという点で優れており、潜在的に有毒な浸透エンハンサーが必要でなくなる。

【0186】

本発明に用いる好適な医薬組成物には、目的を達成するため、効果的な量の活性処方成分を含む組成物が含まれる。当業者は、十分に自身の能力で効果的な服用量を定めることができる。

【0187】

医薬組成物の特殊な形状は、TXREGまたはその断片を含む高分子を直接細胞内に輸送するべく調製される。例えば、細胞不透過性高分子を含むリボソーム製剤は、細胞融合及び高分子の細胞内輸送を促進し得る。別法では、TXREGまたはその断片をHIV Tat-1タンパク質の陽イオンN末端部に結合することもできる。このようにして作製された融合タンパク質は、マウスモデル系の脳を含む全ての組織の細胞に形質導入されることが確認されている (Schwarze, S.R. 他 (1999) Science 285:1569-1572)。

【0188】

どのような組成物であっても、治療に効果的な薬用量は、初めは、例えば腫瘍細胞の腫瘍細胞アッセイで、或いは動物モデルのどちらかで推定することができる。通常、動物モデルには、マウス、ウサギ、イヌ、サル、またはブタなどが用いられる。動物モデルはまた、好適な濃縮範囲及び投与の経路を決めるのに用いることができる。このような治療をもとに、ヒトへの有益な薬用量及び投与経路を決定することができる。

【0189】

医学的に効果的な薬用量は、症状や容態を回復させる、たとえばTXREG又はその断片、TXREGの抗体、TXREGのアゴニストまたはアンタゴニスト、インヒビターなどの活性処方成分の量に関連する。薬用有効度及び毒性は、たとえば、ED₅₀ (服用に対して集団の50%に医薬的效果がある用量) またはLD₅₀ (服用に対して集団の50%に致命的である用量) 統計を計算するなど、細胞培養または動物実験における標準的な薬剤手法によって決定することができる。毒性効果と治

療効果との薬用量比は治療指数であり、 LD_{50} / ED_{50} と示すことができる。高い治療指数を示す医薬組成物が望ましい。細胞培養アッセイ及び動物実験から得られたデータが、ヒトへの適用のために、薬用量の範囲を調剤するのに用いられる。このような組成物が含まれる薬用量は、毒性を殆ど或いは全く含まず、 ED_{50} を含む血中濃度の範囲であることが望ましい。薬用量は、用いられる投与形態及び患者の感受性、投与の経路によって、この範囲内で様々である。

【0190】

正確な薬用量は、治療が必要な患者に関する要素を考慮して、実務者によって決められるであろう。薬用量及び投与は、効果的なレベルの活性成分を与えるため或いは所望の効果を維持するために調節される。薬用量の要素として考慮されるものには、疾患の重症度、患者の一般的な健康状態、年齢、体重、及び患者の性別、投与の時間及び頻度、併用する薬剤、反応感受性、及び治療に対する応答が含まれる。作用器官が長い医薬組成物は、三日か四日に一度、一週間に一度、二週間に一度、特定の製剤の半減期及びクリアランス率によって左右され、投与され得る。

【0191】

通常の薬用量は投与の経路によって異なるが、約0.1~100,000 μg までの最大約1グラムまでである。特定の薬用量及び運搬の方法に関するガイダンスは文献に記載されており、一般に当分野の実務者はそれを利用することができる。当業者は、タンパク質またはインヒビターとは異なったヌクレオチドの製剤を利用するであろう。同様に、ポリヌクレオチド又はポリペプチドの運搬は、特定の細胞、状態、位置などに対して特異的であろう。

【0192】

(診断)

別の実施例では、TXREGに特異的に結合する抗体が、TXREGの発現によって特徴付けられる疾患の診断、またはTXREGやTXREGのアゴニストまたはアンタゴニスト、インヒビターで治療を受けている患者をモニターするためのアッセイに用いられる。診断に有用な抗体は、治療のところで記載した方法と同じ方法で製剤される。TXREGの診断アッセイには、抗体及び標識を用いてヒトの体液或いは細胞や

組織から採取されたものからTXREGを検出する方法が含まれる。これらの抗体は、修飾をして或いはしないで使用され、レポーター分子の共有結合性或いは非共有結合性の接着によって標識化され得る。当分野で周知の種々のレポーター分子が用いられるが、その内の幾つかは上記した。

【0193】

TXREGを測定するためのELISA, RIA, 及びFACSを含む種々のプロトコルは、当分野では周知であり、変わった或いは異常なレベルのTXREGの発現を診断する元となるものを提供する。正常或いは標準的なTXREGの発現の値は、複合体の形成に適した条件の下、正常な哺乳動物、例えばヒトなどの被験者から採取した体液または細胞とTXREGに対する抗体とを結合させることによって決定する。標準的な複合体形成の量は、測光法 (photometric) などの種々の方法で定量され得る。被験者のTXREGの発現の量、制御及び疾患、生検組織からのサンプルが基準値と比較される。基準値と被験者との間の偏差が、診断の指標となる。

【0194】

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

【0195】

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

【0196】

プローブはまた、関連する配列の検出に利用され、TXREGをコードする任意の配列と少なくとも50%の配列同一性を有し得る。目的の本発明のハイブリダイゼーションプローブには、DNAあるいはRNAが可能であり、SEQ ID NO:33-64の配列、或いはTXREG遺伝子のプロモーター、エンハンサー、イントロンを含むゲノム配列に由来し得る。

【0197】

TXREGをコードするDNAに対して特異的なハイブリダイゼーションプローブの作製方法には、TXREG及びTXREG誘導体をコードするポリヌクレオチド配列をmRNAプローブの作製のためのベクターにクローニングする方法がある。このようなベクターは市販されており、当業者には周知であり、好適なRNAポリメラーゼ及び好適な標識されたヌクレオチドを加えることによって、*in vitro*でRNAプローブを合成するために用いられる。ハイブリダイゼーションプローブは、例えば³²P 或いは³⁵Sなどの放射性核種、或いはアビジン/ビオチン(biotin)結合系によってプローブに結合されたアルカリホスファターゼなどの酵素標識等の種々のレポーターの集団によって標識され得る。

【0198】

TXREGをコードするポリヌクレオチド配列を用いて、TXREGの発現に関連する疾患を診断することが可能である。限定するものではないが、このような疾患の例には細胞増殖異常が含まれ、その中には日光性角化症及びアテローム性動脈硬化、滑液包炎、硬変、肝炎、混合型結合組織病(MCTD)、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性多血症、乾癬、原発性血小板血症、並びに腺癌及び白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、肉腫、及び奇形癌、具体的には、副腎、膀胱、骨、骨髄、脳、乳房、頸部、胆嚢、神経節、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、副甲状腺、陰茎、前立腺含まれ、また自己免疫性/炎症性の疾患も含まれ、その中には後天性免疫不全症候群(AIDS)及び副腎機能不全、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー、強直性脊椎炎、アミロイド症、貧血、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性多腺性内分泌カンジダ性外胚葉ジストロフィ(APECED)、気管支炎、胆嚢炎、接

触皮膚炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、肺気腫、リンパ球毒素性一時性リンパ球減少症、赤芽球症、結節性紅斑、萎縮性胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、痛風、グレーブス病、橋本甲状腺炎、過好酸球増加症、過敏性大腸症候群、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋又は心膜炎症、骨関節炎、骨粗しょう症、膵炎、多発性筋炎、乾癬、ライター症候群、リウマチ様関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性アナフィラキシー、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、血小板減少症、潰瘍性大腸炎、ウェルナー症候群、癌合併症、血液透析、体外循環と、ウイルス感染症及び細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、原虫感染症、蠕虫の感染症、外傷が含まれ、また、発生障害も含まれ、その中には尿細管性アシドーシス、貧血、クッシング症候群、軟骨形成不全性小人症、デュシェンヌ - ベッカー型筋ジストロフィー、癲癇、性腺形成異常、WAGR症候群（ウィルムス腫瘍、無虹彩症、尿生殖器異常、精神薄弱）、スミス - マジェニス症候群(Smith- Magenis syndrome)、脊髄形成異常症候群、遺伝性粘膜上皮異形成、遺伝性角皮症、シャルコー - マリー - ツース病及び神経線維腫症などの遺伝性神経病、甲状腺機能低下症、水頭症、Syndenham舞蹈病(Syndenham's chorea)及び脳性小児麻痺などの発作障害、脊髄二分裂、無脳症、頭蓋脊椎披裂、先天性緑内障、白内障、感覚神経性聴力損失が含まれる。TXREGをコードするポリヌクレオチド配列は、サザン法やノーザン法、ドットプロット法、或いはその他の膜系の技術、PCR法、ディップスティック(dipstick)、ピン(pin)、ELISA式アッセイ、及び変異TXREGの発現を検出するために患者から採取した体液或いは組織を利用するマイクロアレイに使用することが可能である。このような質的或いは量的方法は、当分野では周知である。

【0199】

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

と較べて著しく変わっている場合は、サンプル内のTXREGをコードするヌクレオチド配列の変異レベルにより、関連する疾患の存在が明らかになる。このようなアッセイを用いて、動物実験、臨床試験、或いは個人の患者の治療を監視における、特定の治療効果を推定することが可能である。

【0200】

TXREGの発現に関連する疾患の診断の基準となるものを提供するために、正常あるいは標準的な発現の概要が確立される。これは、ハイブリダイゼーション或いは増幅に好適な条件の下、動物或いはヒトの何れかの正常な被験者から抽出された体液或いは細胞と、TXREGをコードする配列或いはその断片とを結合させることにより達成され得る。標準的なハイブリダイゼーションは、正常な被験者から得た値と周知の量の実質的に精製されたポリヌクレオチドが用いられる実験からの値とを比較することによって定量可能である。正常なサンプルから得た標準的な値を、疾患の症状を示す被験者から得た値と比較可能である。基準値と被験者の値との偏差を用いて罹患しているかどうかを決定する。

【0201】

疾患の存在が確定され、治療プロトコルが開始されると、ハイブリダイゼーションアッセイを通常ベースで繰り返して、被験者における発現のレベルが正常な患者に示される値に近づき始めたかどうかを推定することが可能である。繰り返し行ったアッセイの結果を、数日から数ヶ月の期間の治療の効果を見るのに用いることができる。

【0202】

癌では、個体からの生体組織における異常な量の転写物が、疾患の発生の素因を示し、また実際に臨床的症状が出る前に疾患を検出する方法を提供することが可能である。この種のより明確な診断により、医療の専門家が予防方法或いは積極的な治療法を早くから利用して、癌の発生または進行を防ぐことが可能となる。

【0203】

TXREGをコードする配列から設計されたオリゴヌクレオチドのさらなる診断への利用には、PCRの利用が含まれ得る。このようなオリゴマーは、化学的な合成

、酵素を用いた生成、或いはin vitroで生成され得る。オリゴマーは、好ましくはTXREGをコードするポリヌクレオチドの断片、或いはTXREGをコードするポリヌクレオチドと相補的なポリヌクレオチドの断片を含み、最適な条件の下、特定の遺伝子や条件を識別するために利用される。また、オリゴマーは、やや緩いストリンジェントな条件の下、近縁のDNA或いはRNA配列の検出及び/または定量のため用いることが可能である。

【0204】

或る実施態様において、TXREGをコードするポリヌクレオチド配列由来のオリゴヌクレオチドプライマーを用いて、一塩基多型 (SNP) を検出し得る。SNPは、ヒトの先天性または後天性遺伝病の原因となる場合が多いヌクレオチドの置換、挿入及び欠失である。限定するものではないが、SNPの検出方法には、一本鎖立体構造多型 (SSCP) 及び蛍光SSCP (fSSCP) 法が含まれる。SSCPでは、TXREGをコードするポリヌクレオチド配列由来のオリゴヌクレオチドプライマーを用いたポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) でDNAを増幅する。このDNAは、例えば病変或いは正常な組織、生検サンプル、体液等に由来し得る。このDNA内のSNPは、一本鎖形状のPCR産物の2次及び3次構造に差異を生じさせる。この差異は非変性ゲル中でのゲル電気泳動法を用いて検出可能である。fSSCPでは、オリゴヌクレオチドプライマーを蛍光標識することによって、DNAシーケンシング装置などのハイスループット機器でアンプリマー (amplimer) の検出をすることが可能になる。更に、インシリコSNP (in silico SNP : isSNP) と呼ばれる配列データベース分析法は、共通のコンセンサス配列の構築に用いられる個々の重複するDNA断片の配列を比較することによって、多型を同定することができる。これらのコンピュータベースの方法は、DNA配列クロマトグラムの自動分析及び統計モデルを用いたシーケンシングエラーや研究室でのDNAの調整に起因する配列のばらつきを排除する。別法では、例えばハイスループットのMASSARRAYシステム (Sequenom, Inc., San Diego CA) を用いた質量分析によりSNPを検出し、特徴付ける。

【0205】

TXREGの発現を定量するために用いられ得る方法には、ヌクレオチドの放射標識或いはビオチン標識、調節核酸の相互増幅 (coamplification)、及び標準的

な曲線に結果が加えられたものが含まれる（例えば、Melby, P.C.等(1993) J. Immunol. Methods, 159:235-44 ; Duplaa, C.等(1993) Anal. Biochem. 229-236を参照）。多数のサンプルの定量速度は、目的のオリゴマーやポリヌクレオチドが種々の希釈液に含まれ、分光光度法或いは非色応答によって定量が迅速なハイスルーブット型のアッセイを用いることで加速された。

【0206】

更に別の実施例では、本明細書で記載した任意のポリヌクレオチド配列に由来するオリゴヌクレオチドまたはより長い断片を、マイクロアレイにおける標的として用いることができる。マイクロアレイを転写イメージング技術に用いて、多数の遺伝子の相対発現レベルを同時にモニタリングすることができる。これについては、Seilhamer, J.J.他に付与された米国特許第5,840,484号（名称「Comparative Gene Transcript Analysis」）に記載されており、この引用を以って本明細書の一部とする。マイクロアレイはまた、遺伝子変異、突然変異及び多型の同定に用いることができる。この情報を用いて、遺伝子機能を決定し、疾患の遺伝的根拠を解明し、疾患を診断し、遺伝子発現に関連する疾病の進行/後退をモニタリングし、疾患の治療における治療薬の開発や活性のモニタリングを行うことができる。特に、患者にとって最適かつ有効な治療法を選択するために、この情報を用いて患者の薬理ゲノムプロファイルを作成することができる。例えば、患者の薬理ゲノムプロファイルに基づいて、患者に対して極めて効果的でありながら副作用を殆ど示さない治療薬を選択することができる。

【0207】

別の実施例では、TXREGに特異的な抗体、TXREGまたはその断片をマイクロアレイ上でエレメントとして用いることができる。マイクロアレイを用いて、上記のようにタンパク質間相互作用、薬剤 - 標的相互作用及び遺伝子発現プロファイルをモニタリング及び測定することが可能である。

【0208】

当分野で周知の方法でマイクロアレイを準備して使用し、分析する。（例えば、Brennan, T.M. 他（1995）米国特許第5,474,796号;Schena, M. 他（1996）Proc. Natl. Acad. Sci. 93:10614-10619; Baldeschweiler 他(1995) PCT出願番号W

095/251116; Shalon, D.他 (1995) PCT出願番号W095/35505; Heller, R.A. 他(1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94:2150-2155; 及び Heller, M.J. 他 (1997) 米国特許第5,605,662号を参照)。様々なタイプのマイクロアレイが周知であり、詳細については、DNA Microarrays: A Practical Approach, M. Schena, ed. (1999) Oxford University Press, Londonに記載されている。また、この文献を引用することを以って本明細書の一部とする。

【0209】

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

【0210】

in situ蛍光ハイブリダイゼーション (FISH) は、他の物理的及び遺伝子地図データと相関し得る (例えば、Heinz-Ulrich, 他による(1995) in Meyers, 前出, pp. 965-968を参照)。遺伝子地図データの例は、種々の科学誌あるいはOnline Mendelian Inheritance in Man (OMIM) のワールドワイドウェブのサイトで見付けることができる。物理的な染色体地図上のTXREGをコードする遺伝子の位置と特定の疾患との相関性、或いは特定の疾患に対する素因が、このような疾患と関

連するDNA領域の決定に役立つため、更なる位置を決定するクローニングが行われる。

【0211】

染色体標本の in situ ハイブリダイゼーション、及び確定した染色体マーカーを用いた結合分析などの物理的マッピング技術を用いて、遺伝子地図を拡張することもできる。マウスなどの別の哺乳動物の染色体上に遺伝子を配置させることにより、たとえ正確なヒト染色体の位置が分かっていなくても、関連するマーカーが明らかになる場合が多い。この情報は、位置クローニング或いは別の遺伝子発見技術を用いて遺伝的疾患の研究をしている研究者にとって価値がある。疾患や症候群に關与する1つ或いは複数の遺伝子の位置が、例えば血管拡張性失調症の11q22-23などの特定の遺伝子領域に遺伝子結合によって大まかに決定されると、その領域に対するどの配列マッピングも、さらなる調査のための関連する遺伝子或いは調節遺伝子を表す（例えば、Gatti, R.A. 他による（1988）Nature 336:577-580を参照）。また、目的の本発明のヌクレオチド配列を用いて、正常者、保有者、即ち感染者の間の、転位置、反転などによる染色体位置の違いを検出することもある。

【0212】

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

【0213】

薬剤スクリーニングに用いる別の方法は、目的のタンパク質に対して、好適な結合親和性を有する化合物のスクリーニング処理能力を高めるために用いられる（例えば、Geysen, 他による（1984）PCT出願番号 W084/03564を参照）。この方法では、相当な数の異なる小さな試験用化合物が、プラスチックピン或いは他の基板の上に合成される。試験用化合物は、TXREG、或いはその断片と反応してから

洗浄される。次に、結合されたTXREGが、当分野で周知の方法で検出される。精製されたTXREGはまた、前記した薬剤をスクリーニングする技術に用いられるプレート上で直接被覆することもできる。別法では、非中和抗体を用いて、ペプチドを捕らえ、固体支持物に固定することもできる。

【0214】

別の実施例では、TXREGと結合可能な中和抗体がTXREGと結合するため試験用化合物と特に競合する、競合的薬剤スクリーニングアッセイを用いることができる。この方法では、抗体が、TXREGと1つ以上の抗原決定因子を共有するどのペプチドの存在も検出する。

【0215】

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

【0216】

当分野の技術者であれば、更なる説明がなくても前述の説明だけで最大限に本発明を利用できるであろう。したがって、以下に記載する特定の好適な実施例は、例示目的であって本発明を限定するものではない。

【0217】

前述した及び以下に記載した全ての特許出願、特許、刊行物、特に米国特許出願通し番号60/140,109に言及することをもって本明細書の一部とする。

【0218】

(実施例)

1 cDNAライブラリの作製

RNAは、Clontech社から購入、或いは表4に列記した組織から単離した。まず、この組織の一部をホモジナイズしてグアニジニウムイソチオシアネート溶液に溶解する一方、この組織の別の一部をホモジナイズしてフェノールに溶解するか、或いはTRIZOL (Life Technologies)、グアニジニウムイソチオシアネート及びフェノールの单相溶液などの好適な変性剤の混合液に溶解した。この溶解物を塩

化セシウムにおいて遠心分離によって、或いはクロロホルムで抽出した。イソプロパノール或いは酢酸ナトリウムのどちらかとエタノール、或いは別の方法でこの溶解物からRNAを沈殿させた。

【0219】

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

【0220】

ある場合には、Stratagene社にRNAを提供し、Stratagene社が対応するcDNAライブラリを作製した。そうでない場合は、UNIZAPベクターシステム(Stratagene)またはSUPERScript プラスミドシステム(Life Technologies)を用いて当分野で周知の推奨方法または類似の方法でcDNAを合成してcDNAライブラリを作製した。(例えば、Ausubel, 1997, 前出, ユニット5.1-6.6を参照)。逆転写は、オリゴd(T)またはランダムプライマーを用いて開始した。合成オリゴヌクレオチドアダプターを二本鎖cDNAに結合させてから、好適な1つの制限酵素或いは複数の制限酵素でcDNAを消化した。殆どのライブラリでは、SEPHACRYL S 1000または SEPHAROSE CL2B、SEPHAROSE CL4Bカラムクロマトグラフィー(Amersham Pharmacia Biotech)、アガロースゲル電気泳動法によってcDNAの大きさ(300~1000bp)を選択した。PBLUEScriptプラスミド(Stratagene)またはpSPORT1プラスミド(Life Technologies)、pcDNA2.1プラスミド(Invitrogen Carlsbad CA)、pINCYプラスミド(Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto CA)などの好適なプラスミドのポリリンカーの適合性制限酵素部位にcDNAを結合させた。この組換えプラスミドを、Stratagene社のXL1-Blue, XL1-BlueMRF、SOLR、またはLife Technologies社のDH5αまたはDH10B、ELECTROMAX DH 10Bを含むコンピテント大腸菌細胞に導入し組み込んだ。

【0221】

2 cDNAクローンの単離

上記実施例1で記載したように得たプラスミドは、UNIZAPベクターシステム(Stratagene)或いは細胞溶解を利用したin vivo切除によって宿主細胞から回収した。MagicまたはWIZARD Minipreps DNA精製システム(Promega)、及びAGTC Miniprep精製キット(Edge Biosystems, Gaithersburg MD)、QIAGEN社のQIAWELL 8 Plasmid、QIAWELL 8 Plus Plasmid、QIAWELL 8 Ultra Plasmid 精製システム、REAL Prep 96プラスミドキットの内の少なくとも1つを用いてプラスミドを精製した。沈殿させた後、0.1 mlの蒸留水に再懸濁して、凍結乾燥して或いは凍結乾燥しないで4℃で保管した。

【0222】

別法では、ハイスループットの直接結合PCR法によって宿主細胞溶解物からプラスミドDNAを増幅した。(Rao, V.B. (1994) Anal. Biochem. 216:1-14)。宿主細胞の溶解及び熱サイクリング過程を単一反応混合液で行った。サンプルを処理してから384-ウェルプレートに移して保管し、増幅したプラスミドDNAの濃度をPICOGREEN色素(Molecular Probes, Eugene OR)及びFluoroskan II蛍光スキャナー(Labsystems Oy, Helsinki, Finland)を用いて蛍光定量的に測定した。

【0223】

3 シークエンシング及び分析

実施例2に記載したようにプラスミドにおいて回収したインサイト社cDNAは、以下に示すようにシークエンシングした。cDNAのシークエンシング反応は、標準的な方法で、或いはABI CATALYST 800 (PE Biosystems) thermal cyclerまたはP TC-200 thermal cycler (MJ Research)とHYDRAマイクロディスペンサー(Robbins Scientific) またはMICROLAB 2200 (Hamilton) 液体転移システムとの組み合わせなどのハイスループット装置で行った。cDNAのシークエンシング反応の準備には、Amersham Pharmacia Biotech社の試薬、またはABI PRISM BIGDYE Terminator cycle sequencing ready reactionキット(PE Biosystems)などのABIシークエンシングキットに含まれる試薬を用いた。cDNAのシークエンシング反応の電気泳動的な分離及び標識したポリヌクレオチドの検出には、MEGABACE 1000 DNAシークエンシングシステム(Molecular Dynamics)、標準ABIプロトコル及び塩基対呼び出しソフトウェアを用いるABI PRISM 373または377シークエンシングシステム

(PE Biosystems)、当分野で周知のその他の配列解析システムを用いた。cDNA配列の読み枠は、標準的な方法(Ausubel, 1997, 前出, unit 7.7)を用いて決定した。cDNA配列の幾つかを選択して、本実施例の6に記載した方法で配列を伸長した。

【0224】

cDNAのシーケンシングから得たポリヌクレオチド配列の構築及び解析は、当分野の技術者に周知のアルゴリズムを利用したソフトウェアを組合せて行った。表5は、利用したツール、ソフトウェア、アルゴリズム、それらの説明、引用文献、閾値パラメーターの概要を示す。表5の列1は用いたツール及びプログラム、アルゴリズム、列2はそれらの簡単な説明、列3は引用することで本明細書の一部とした引用文献、列4の記載部分は2つの配列の一致度の評価に用いたスコア及び確率値、他のパラメータを示す(確率値が高ければ高いほど配列間の相同性が高くなる)。配列の解析には、MACDNASIS PROソフトウェア(Hitachi Software Engineering, S. San Francisco CA)及びLASERGENEソフトウェア(DNASTAR)を用いた。

【0225】

ポリヌクレオチド配列の確証は、BLAST及び動的計画法、ジヌクレオチド最近接分析に基づいたプログラム及びアルゴリズムを用いて、ベクター及びリンカー、ポリA配列を取り除き、あいまいな塩基対をマスクすることで行った。次に、BLAST及びFASTA、BLIMPSに基づいたプログラムを用いて、公共のデータベースであるGenBankの霊長類及びげっ歯類、哺乳類、脊椎動物、真核生物のデータベースやBLOCKS、PRINTS、DOMO、PRODOM及びPFAMなどのデータベースから選択した配列に対してこれらの配列を問合わせて注釈を得た。Phred及びPhrap、Consedに基づいたプログラムを用いて完全長のポリヌクレオチド配列の中にこれらの配列を構築して、BLAST及びFASTA、BLIMPSに基づいたプログラムでオープンリーディングフレームのためにスクリーニングした。完全長のポリヌクレオチド配列を翻訳して対応する完全長のアミノ酸配列を引き出し、GenBankデータベース(上記)及びSwissProt、BLOCKS、PRINTS、DOMO、PRODOM及びPrositeなどのデータベース、またはPFAMなどの隠れマルコフモデル(HMM)に基づいたタンパク質ファミリーデ

ータベースに対して問い合わせるこれらの完全長の配列を分析した。HMMは、確率を利用して遺伝子ファミリーのコンセンサス一次構造を解析する（例えば、Ed dy, S.R. (1996) Curr. Opin. Struct. Biol. 6:361-365を参照）。

【0226】

完全長のポリヌクレオチド配列及びアミノ酸配列の構築及び分析に用いる上記のプログラムは、SEQ ID NO:33 - 64からのポリヌクレオチド配列の断片の同定にも使用できる。約20～4000個までのヌクレオチドの断片はハイブリダイゼーション及び増幅に有用であり、上記の発明で説明した。

【0227】

4 ポリヌクレオチド発現の分析

ノーザン分析は、遺伝子の転写物の存在を検出するために用いられる実験用技術であり、特定の細胞種或いは組織からのRNAが結合されている膜への標識されたヌクレオチド配列のハイブリダイゼーションを伴う(例えば、Sambrook, 前出, 7章; 及び Ausubel, F.M. 他、前出, 4章及び16章を参照)。

【0228】

BLASTに用いる類似のコンピュータ技術を用いて、GenBank或いはLIFESEQ (Incyte Pharmaceuticals) のようなcDNAデータベース内の同一或いは関連する分子を検索する。この分析は多くの膜系ハイブリダイゼーションより非常に速度が速い。さらにコンピュータ検索の感度を変更して、任意の特定の一致が、厳密な一致或いは相同的一致の何れかとして分類されるかを確定することができる。検索の基準は、

【0229】

【数1】

(BLAST スコア×配列一致率)

5×最小（長さ(配列1), 長さ(配列2)）

として定義される積スコアである。積スコアは、0～100の標準化された値であり、以下のように求める。BLASTスコアにヌクレオチド配列の一致率を乗じ、

その積を2つの配列の短い方の長さの5倍で除する。高スコアのセグメントの対 (HSP) において一致する各塩基に + 5 のスコアを割り当て、各不適性塩基対に - 4 を割り当てることにより、BLASTスコアを計算する。2つの配列は、2以上のHSPを共有し得る (ギャップにより離隔される)。2以上のHSPがある場合には、最高BLASTスコアの塩基対を用いて積スコアを計算する。積スコアは、BLASTアラインメントの断片的重複と質とのバランスを表す。例えば積スコア100は、比較した2つの配列の短い方の長さ全体にわたって100%一致する場合にのみ得られる。積スコア70は、100%の一致で一端が70%重畳しているか、或いは88%一致で他端が100%重畳しているかの何れかの場合である。積スコア50は、100%の一致で一端が50%重畳しているか、或いは79%の一致で他端が100%重畳しているかの何れかの場合である。

【0230】

ノーザン分析の結果は、TXREGをコードする転写物が発生したライブラリの分布割合として報告される。分析には、器官/組織及び疾患によるcDNAライブラリの分類も含まれる。器官/組織のカテゴリーには、心血管、皮膚、発生、内分泌、胃腸、造血/免疫、筋骨格、神経、生殖、泌尿器が含まれる。疾患のカテゴリーには、癌、炎症、外傷、細胞増殖、神経、プール(pooled)が含まれる。カテゴリー別に、目的の配列を発現するライブラリ数を数えて、それを全ての範囲のライブラリ数で除した。各組織に特異的に発現する割合 (パーセント) と各疾患で発現する割合を表3に示した。

【0231】

5 TXREGをコードするポリヌクレオチドの染色体マッピング

SEQ ID NO:33 - 64を構築するために用いたcDNA配列を、BLAST及びSmith-Watermanアルゴリズムを用いて、インサイト社LIFESEQデータベース及び公共のドメインデータベースの配列と比較した。SEQ ID NO:33 - 64と一致するこれらのデータベースの配列を、Phrap (表5) などの構築アルゴリズムを使用して、連続及び重複した配列のクラスターに組み入れた。Stanford Human Genome Center (SHG)、Whitehead Institute for Genome Research (WIGR) 及びGenethonなどの公共の情報源から入手できる放射線ハイブリッド (radiation hybrid) 及び遺伝子マ

ッピングのデータを用いて、クラスター化した配列がすでにマッピングされているかを調べる。クラスターにマッピングされた配列が含まれている場合は、そのクラスターの全ての配列（特定のSEQ ID NOを含む）をそのマッピング位置に割り当てた。

【0232】

SEQ ID NO:33及びSEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64の遺伝子地図の位置は、ヒト染色体の区間即ち範囲として本明細書の発明の部分に記載した。SEQ ID NO:33及びSEQ ID NO:36、SEQ ID NO:64については、2つ以上のマッピング位置が報告された。このことは、SEQ ID NO:33及びSEQ ID NO:36、SEQ ID NO:64に類似しているが完全には一致していない以前にマッピングされた配列がそれぞれのクラスターに組み入れられたことを示唆するものである。センチモルガンで示したマッピング位置の範囲は、染色体の短腕（p）の末端から測定した（センチモルガン（cM）は、同一染色体上の遺伝子間の乗換え率に基づいた距離を表す単位である。平均すると、1 cMはヒトの染色体の1メガベースに概ね等しいが、組換え率の高い部分と低い部分があるため、大きく変化し得る）。距離cMは、配列がそれぞれのクラスターに含まれている放射線ハイブリッドマーカーの境界を検出できるGeneThonによってマッピングされた遺伝子マーカーに基づいている。示された区間内に位置する公共の配列及びインサイト社の配列に関連する疾患も、本明細書の該当する発明の部分に記載した。

【0233】

6 TXREGをコードするポリヌクレオチドの伸長

SEQ ID NO:33 - 64の完全長の核酸配列は、完全長分子の好適な断片から設計したオリゴヌクレオチドプライマーを用いてその完全長分子の好適な断片を伸長して作製した。一方のプライマーは既知の断片の5'の伸長を開始するために合成し、他方のプライマーは既知の断片の3'の伸長を開始するために合成した。開始プライマーは、OLIGO 4.06ソフトウェア（National Biosciences）或いは他の適切なプログラムを用いて、約22個から約30個のヌクレオチドの長さで約5

0%以上のGC含量を有し、かつ約68~72の温度で標的配列にアニールするように設計した。ヘアピン構造及びプライマー-プライマー二量体が生じないようにヌクレオチドを伸長した。

【0234】

選択されたヒトcDNAライブラリを用いてこの配列を伸長した。2段階以上の伸長が必要な場合、若しくは望ましい場合は、追加或いはネスト化プライマーの組を設計する。

【0235】

当分野で既知の方法を利用したPCR法で高い忠実度で増幅した。PCRはPTC-200 thermal cycler (MJ Research, Inc.)用いて96ウェルブロックプレートで行った。反応混合液は、鋳型DNA及び200 nmolの各プライマー、 Mg^{2+} と $(NH_4)_2SO_4$ と β -メルカプトエタノールを含むバッファー、Taq DNAポリメラーゼ(Amersham Pharmacia Biotech)、ELONGASE酵素(Life Technologies)、Pfu DNAポリメラーゼ(Stratagene)を含む。プライマーの組、PCI AとPCI Bに対して以下のパラメーターで増幅を行った。

ステップ1	94	で3分間
ステップ2	94	で15秒
ステップ3	60	で1分間
ステップ4	68	で2分間
ステップ5	ステップ2、3、及び4を20回繰り返す	
ステップ6	68	で5分間
ステップ7	4	で保管

別法では、プライマーの組、T7とSK+に対して以下のパラメーターで増幅を行った。

ステップ1	94	で3分間
ステップ2	94	で15秒
ステップ3	57	で1分間
ステップ4	68	で2分間
ステップ5	ステップ2、3、及び4を20回繰り返す	

ステップ6 68 で5分間

ステップ7 4 で保管。

【0236】

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

【0237】

伸長したヌクレオチドを脱塩及び濃縮してから384ウェルプレートに移し、Cvi Iコレラウィルスエンドヌクレアーゼ(Molecular Biology Research, Madison WI)で消化し、pUC 18ベクター(Amersham Pharmacia Biotech)に再連結する前に音波処理またはせん断を行った。ショットガンシーケンシングのために、消化したヌクレオチドを低濃度(0.6~0.8%)のアガロースゲル上に分離して断片を切断し、寒天をAgar ACE (Promega)で消化した。T4リガーゼ(New England Biolabs, Beverly MA)を用いて伸長したクローンをpUC 18ベクター(Amersham Pharmacia Biotech)に再連結し、Pfu DNAポリメラーゼ(Stratagene)で制限部位の延び出しを処理してコンピテント大腸菌細胞に形質移入した。形質移入した細胞を選択して抗生物質を含む培地に移し、それぞれのコロニーを切りとってLB/2Xカルベニシリン培養液の384ウェルプレートに37 で一晩培養した。

【0238】

細胞を溶解して、Taq DNAポリメラーゼ(Amersham Pharmacia Biotech)及びPfu DNAポリメラーゼ(Stratagene)を用いて以下の手順でDNAをPCR増幅した。

ステップ1 94 で3分間

ステップ2 94 で15秒

ステップ3 60 で1分間

- ステップ4 72 で2分間
 ステップ5 ステップ2、3、及び4を29回繰り返す
 ステップ6 72 で5分間
 ステップ7 4 で保管。

上記したようにPICOGREEN試薬(Molecular Probes)でDNAを定量化した。DNA回収率の悪いサンプルは、上記した条件で再び増幅した。サンプルを20%のジメチルサルホサイド(dimethylsulphoxide)(1:2, v/v)で希釈し、DYENAMIC DIRECTキット(Amersham Pharmacia Biotech)またはABI PRISM BIGDYE Terminator cycle sequencing ready reactionキット(PE Biosystems)を用いてシーケンシングした。

【0239】

同様に上述の手順で、SEQ ID NO:33 - 64のヌクレオチド配列を利用し、この伸長のために設計したオリゴヌクレオチドと好適なゲノムライブラリを用いて5'調節配列を得た。

【0240】

7 個々のハイブリダイゼーションプローブの標識化及び使用法

SEQ ID NO:33 - 64から導き出されたハイブリダイゼーションプローブを用いて、cDNA、mRNA、またはゲノムDNAをスクリーニングする。約20塩基対からなるオリゴヌクレオチドの標識について特に記すが、より大きなcDNAフラグメントの場合でも基本的に同じ手順を用いる。オリゴヌクレオチドを、OLIGO4.06ソフトウェア(National Bioscience)のような最新式のソフトウェアを用いてデザインし、50pmolの各オリゴマーと、250 μ Ciの[γ - 32 P]アデノシン三リン酸(Amersham, Chicago, IL)及びT4ポリヌクレオチドキナーゼ(DuPont NEN, Boston MA)とを組み合わせるにより標識する。標識されたオリゴヌクレオチドを、SEPHADEX G-25超精細排除デキストランビードカラム(Amersham Pharmacia Biotech)を用いて実質的に精製する。毎分 10^7 カウントの標識されたプローブを含むアリコットを、次のエンドヌクレアーゼ、Ase I、Bgl II、Eco RI、Pst I、XbaI或いはPvu II(DuPont NEN)の1つを用いて切断したヒトゲノムDNAの典型的な膜ベースのハイブリダイゼーション解析において用いる。

【0241】

各切断物からのDNAを、0.7%アガロースゲル上で分画して、ナイロン製メンブラン (Nytran Plus, Schleicher & Schuell, Durham NH) に転写する。ハイブリダイゼーションは40℃で16時間かけて行う。非特異的シグナルを取り除くため、例えば、最大0.1Mクエン酸ナトリウム食塩水及び0.5%ドデシル硫酸ナトリウムの条件の下、プロットを順次室温にて洗浄する。ハイブリダイゼーションパターンをオートラジオグラフィー或いは別のイメージ化手段で視覚化して比較する。

【0242】

8. マイクロアレイ

マイクロアレイ上のアレイエレメントの連結または合成は、フォトリソグラフィ、ピエゾプリント (インクジェットプリンター、前出のBaldeschweiler等を参照)、機械的マイクロスポッティング技術及びこれらから派生したものをを用いて達成することが可能である。上記各技術において基板は、均一な非多孔性の固体とするべきである (Schena (1999). 前出)。推奨する基板には、シリコン、シリカ、スライドガラス、ガラスチップ及びシリコンウエハがある。別法では、ドットプロット法またはスロットプロット法に類似のアレイを利用して、熱や紫外線、または化学的或いは機械的な結合手段で基板の表面にエレメントを配置して結合させることができる。通常のアレイは利用可能な方法や機械を用いて作製でき、任意の適正な数のエレメントを含めることができる (Schena, M. 他 (1995) Science 270:467-470、Shalon, D. 他 (1996) Genome Res. 6:639-645、Marshall, A. and J. Hodgson (1998) Nat. Biotechnol. 16:27-31.を参照)。

【0243】

完全長cDNA、発現遺伝子配列断片 (EST)、或いはそれらの断片やオリゴマーが、マイクロアレイのエレメントとなり得る。ハイブリダイゼーションに好適な断片やオリゴマーを、LASERGENEソフトウェア (DNASTAR) などの当分野で周知のソフトウェアを用いて選択することが可能である。このアレイエレメントを、生体サンプル中のポリヌクレオチドとハイブリダイズさせる。生体サンプル中のポリヌクレオチドは、検出を容易にするために蛍光標識またはその他の分子タグに

結合する。ハイブリダイゼーションの後、生体サンプルからハイブリダイズしなかったヌクレオチドを除去し、蛍光スキャナを用いて各アレイエレメントにおけるハイブリダイゼーションを検出する。別法では、レーザー脱離及び質量スペクトロメトリーを用いてもハイブリダイゼーションを検出し得る。マイクロアレイ上のエレメントにハイブリダイズする各ポリヌクレオチドの相補性の程度及び相対的存在量は、算定することができる。一実施例におけるマイクロアレイの調整及び使用について、以下に詳述する。

【0244】

組織または細胞サンプルの準備

グアニジウムチオシアネート法を用いて組織サンプルから全RNAを単離し、オリゴ(dT)セルロース法を用いてポリ(A)⁺RNAを精製する。各ポリ(A)⁺RNAサンプルは、MLLV逆転写酵素、0.05 pg/μlのオリゴ(dT)プライマー(21mer)、1×第1鎖緩衝液、0.03単位/μlのRNアーゼインヒビター、500 μM dATP、500 μM dGTP、500 μM dTTP、40 μM dCTP、40 μM dCTP-Cy3(BDS)またはdCTP-Cy5(Amersham Pharmacia Biotech)を用いて逆転写する。この逆転写反応は、GEMBRIGHTキット(Incyte)を用いて、200 ngのポリ(A)⁺RNAを含む25 ml容量で行う。特異的なコントロールポリ(A)⁺RNAは、in vitro転写により非コーディング酵母ゲノムDNAから合成する。370 で2時間インキュベートした後、各反応サンプル(一方はCy3標識、他方はCy5標識)は、2.5 mlの0.5 M 水酸化ナトリウムで処理し、850 で20分間インキュベートし、反応を停止させてRNAを変性する。サンプルは、2つの連続するCHROMA SPIN 30ゲル濾過スピンカラム(CLONTECH Laboratories, Inc. (CLONTECH), Palo Alto CA)を用いて精製する。結合後、2つの反応サンプルを、1 mlのグリコーゲン(1 mg/ml)、60 mlの酢酸ナトリウム及び300 mlの100%エタノールを用いてエタノール沈殿させる。サンプルは次に、SpeedVAC(Savant Instruments Inc., Holbrook NY)を用いて乾燥して仕上げ、14 μl 5×SSC/0.2% SDS中で再懸濁する。

【0245】

マイクロアレイの準備

本発明の配列を用いて、アレイエレメントを作製する。各アレイエレメントは

、クローン化cDNA挿入断片を含むベクターを含有する細菌性細胞から増幅する。PCR増幅は、cDNA挿入断片に隣接するベクター配列に相補的なプライマーを用いる。30サイクルのPCRによって、1～2 ngの初期量から5 µgを超える最終量までアレイエレメントを増幅する。増幅されたアレイエレメントは、SEPHACRYL-400 (Amersham Pharmacia Biotech) を用いて精製する。

【0246】

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

【0247】

米国特許第5,807,522号に記載されている方法を用いて、コーティングしたガラス基板にアレイエレメントを付加する。この特許に引用することを以って本明細書の一部とする。平均濃度が100 ng/µlのアレイエレメントDNA 1 µlを高速機械装置により開放型キャピラリープリンティングエレメント (open capillary printing element) に充填する。次にこの装置が、スライド毎に約5 nlのアレイエレメントサンプルを分注する。

【0248】

マイクロアレイには、STRATALINKER UVクロスリンカー (Stratagene) を用いてUV架橋する。マイクロアレイは、室温において0.2%SDSで1回洗浄し、蒸留水で3回洗浄する。非特異的な結合部位は、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) (Tropix, Inc., Bedford MA) における0.2%カゼイン中で60分間マイクロアレイをインキュベートし、その後上述したように0.2%SDS及び蒸留水で洗浄することによってブロックする。

【0249】

ハイブリダイゼーション

ハイブリダイゼーション反応液は、 $5 \times \text{SSC}$ 、 0.2% SDSハイブリダイゼーション緩衝液にCy3及びCy5標識したcDNA合成産物を各 $0.2 \mu\text{g}$ 含む $9 \mu\text{l}$ のサンプル混合体を含めたものである。サンプル混合液を、 65°C で5分間加熱し、マイクロアレイ表面上に一定量分注してから 1.8 cm^2 のカバーガラスで覆う。このアレイを、顕微鏡スライドより僅かに大きいキャビティを有する防水チェンバーに移す。チェンバーの角に $140 \mu\text{l}$ の $5 \times \text{SSC}$ を加えて、チェンバー内を湿度 100% に保持する。このアレイを含むチェンバーを、 60°C で約 6.5 時間インキュベートする。アレイは、第1洗浄緩衝液中($1 \times \text{SSC}$, 0.1% SDS)において 45°C で10分間、第2洗浄緩衝液中($0.1 \times \text{SSC}$)において 45°C で10分間それぞれ3回洗浄し、その後乾燥させる。

【0250】

検出

レポーター標識されたハイブリダイゼーション複合体は、Cy3を励起するための 488 nm 、及びCy3を励起するための 632 nm のスペクトル線を生成し得るInnova 70混合ガス10 Wレーザー (Coherent, Inc., Santa Clara CA) を備えた顕微鏡で検出する。 20 倍の顕微鏡対物レンズ (Nikon, Inc., Melville NY) を用いて、アレイ上に励起レーザー光を集中させる。このアレイを含むスライドを顕微鏡のコンピュータ制御X-Yステージに置き、対物レンズを通してラスタスキャンする。本実施例で用いた $1.8 \text{ cm} \times 1.8 \text{ cm}$ のアレイは、 $20 \mu\text{m}$ の解像度でスキャンする。

【0251】

2つの異なるスキャンにおいて、混合ガスマルチラインレーザーは2つの蛍光体を連続的に励起する。放射された光は、波長に基づいて2つの蛍光体に対応する2つの光電子増倍管検出器 (PMT R1477, Hamamatsu Photonics Systems, Bridgewater NJ) に分割される。アレイと光電子増倍管との間に配設された好適なフィルターを用いて信号をフィルタリングする。用いる蛍光体の最大発光は、Cy3では 565 nm 、Cy5では 650 nm である。装置は両方の蛍光体からのスペクトルを同時に記録できるが、レーザー源に好適なフィルターを用いて、蛍光体1につき1回スキャンし、各アレイを通常2回スキャンする。

【0252】

スキャンの感度は通常、既知濃度のサンプル混合体に添加されるcDNAコントロール種により生成されるシグナル強度を用いて較正する。アレイ上の特定の位置には相補的DNA配列を含め、その位置におけるシグナルの強度がハイブリダイズする種の重量比1:100,000に相関するようにする。異なる試料（例えば検査細胞及びコントロール細胞を代表する）からの2つのサンプルを、各々異なる蛍光体で標識し、他と異なって発現する遺伝子を同定するために単一のアレイにハイブリダイズさせる場合には、較正は2つの蛍光体を有する較正するcDNAのサンプルを標識して、ハイブリダイゼーション混合液に各々等量を加えて行う。

【0253】

光電子増倍管の出力は、IBMコンパチブルPCコンピュータにインストールされた12ビットRTI-835Hアナログ-デジタル(A/D)変換ボード(Analog Devices, Inc., Norwood MA)を用いてデジタル化される。デジタル化されたデータは、リニア20色変換を用いてシグナル強度が青色(低シグナル)から赤色(高シグナル)までの擬似カラー範囲にマッピングされるイメージとして表示される。データはまた、定量的に分析される。2つの異なる蛍光体を同時に励起して測定する場合には、各蛍光体の発光スペクトルを用いて、先ずデータは蛍光体間の光学的漏話(重複発光スペクトルに起因する)に対して補正される。

【0254】

グリッドを蛍光シグナルイメージ上に重畳して、各スポットからのシグナルがグリッドの各エレメントに中央に位置するようにする。各エレメント内の蛍光シグナルを統合し、シグナルの平均強度に対応する数値を得る。シグナル分析に用いるソフトウェアは、GEMTOOLS遺伝子発現分析プログラム(Incyte)である。

【0255】

9 相補的ポリヌクレオチド

TXREGをコードする配列或いはその任意の一部に対して相補的な配列は、天然のTXREGの発現を低下させるため即ち阻害するために用いられる。約15~約30個の塩基対を含むオリゴヌクレオチドの使用について記すが、より小さな或いはより大きな配列の断片の場合でも本質的に同じ方法を用いることができる。01

igo4.06ソフトウェア (National Biosciences) 及びTXREGのコーディング配列を用いて、適切なオリゴヌクレオチドを設計する。転写を阻害するためには、最も独特な5'配列から相補的なオリゴヌクレオチドを設計し、これを用いてプロモーターがコーディング配列に結合するのを阻害する。翻訳を阻害するためには、相補的なオリゴヌクレオチドを設計して、リボソームがTXREGをコードする転写物に結合するのを阻害する。

【0256】

1.0 TXREGの発現

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

【0257】

殆どの発現系では、TXREGが、例えばグルタチオンSトランスフェラーゼ(GST)

、またはFLAGや6-Hisなどのペプチドエピトープ標識で合成された融合タンパク質となるため、未精製の細胞溶解物からの組換え融合タンパク質の親和性ベースの精製が素早く1回で行うことができる。Schistosoma japonicumからの26キロダルトンの酵素GSTによって、タンパク質の活性及び抗原性を維持した状態で固定されたグルタチオンで融合タンパク質の精製が可能となる(Amersham Pharmacia Biotech)。精製の後、GST部分を特定の操作部位でTXREGからタンパク質的に切断できる。アミノ酸8個のペプチドであるFLAGで、市販のモノクローナル及びポリクローナル抗FLAG抗体(Eastman Kodak)を用いた免疫親和性の精製が可能となる。6個の連続するヒスチジン残基のストレッチである6-Hisによって、金属キレート樹脂(QIAGEN)で精製が可能となる。タンパク質の発現及び精製の方法は、Ausubel (1995, 前出, ch 10, 16)に記載されている。これらの方法で精製したTXREGを直接用いて以下の実施例11及び15のアッセイを行うことができる。

【0258】

1.1 TXREGの活性の実証

TXREGの活性は、レポーター遺伝子の転写を刺激する能力によって測定する(Liu, H.Y. 他 (1997) EMBO J. 16(17):5289-5298)。このアッセイでは、大腸菌LacZ酵素をコードする配列に融合したLexA DNA転写調節要素(LexA_{o.p.})からなる十分な特徴を有するLexA_{o.p.}-LacZ遺伝子作製物を用いる。融合遺伝子の作製及び発現方法、それらを細胞に導入する方法、またLacZ酵素活性の測定方法は当分野で周知である。TXREGをコードする配列を、LexA転写因子に由来するDNA結合ドメイン及びTXREGとからなるLexA-TXREG融合タンパク質の合成を誘導するプラスミドにクローニングする。LexA-TXREG融合タンパク質をコードする得られたプラスミドをLexA_{o.p.}-LacZレポーター遺伝子を含むプラスミドと共に酵母細胞に導入する。コントロール細胞に対するLexA-TXREG形質転換細胞に関連するLacZ酵素の活性が、TXREGによって刺激された転写量に比例する。

【0259】

1.2 機能のアッセイ

TXREGの機能は、哺乳動物細胞培養系において生理学的に高められたレベルで

のTXREGをコードする配列の発現によって評価する。cDNAを、cDNAを高いレベルで発現する強いプロモーターを含む哺乳動物発現ベクターにサブクローニングする。このようなベクターには、pCMV SPORT™ (Life Technologies.)及びpCR 3.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA)が含まれ、どちらもサイトメガロウイルスプロモーターを含んでいる。5 ~ 10 µgの組換えベクターを、例えば内皮由来か造血由来のヒト細胞株にリポソーム製剤或いは電気穿孔法によって一時的に形質移入する。更に、標識タンパク質をコードする配列を含む1 ~ 2 µgのプラスミドを同時に形質移入する。標識タンパク質の発現により、形質移入された細胞と形質移入されていない細胞とを区別できる。また、標識タンパク質の発現によって、cDNAの組換えベクターからの発現を正確に予想できる。このような標識タンパク質には、緑色蛍光タンパク質(GFP ; Clontech)、及びCD64またはCD64-GFP融合タンパク質が含まれる。レーザー光学に基づいた技術を利用した自動流動細胞計測法(FCM)を用いて、GFPまたはCD64-GFPを発現する形質移入された細胞を同定し、その細胞のアポトーシス状態や他の細胞特性を評価する。また、FCMで、先行した或いは同時の細胞死の現象を診断する蛍光分子の取り込みを検出して計量する。これらの現象には、プロピジウムヨウ化物でのDNAの染色によって計測される核DNA内容物の変化と、プロモデオキシウリジンの取り込み量の低下によって計測されるDNA合成の下方調節と、特異的な抗体との反応性によって計測される細胞表面及び細胞内のタンパク質の発現の変化と、蛍光複合アネキシンVタンパク質の細胞表面への結合によって計測される原形質膜組成の変化とが含まれる。流動細胞計測法は、Ormerod, M. G.による (1994) Flow Cytometry Oxford, New York, NY.に記載されている。

【0260】

遺伝子発現におけるTXREGの影響は、TXREGをコードする配列とCD64またはCD64-GFPのどちらかが形質移入された高度に精製された細胞集団を用いて評価することができる。CD64またはCD64-GFPは形質転換された細胞表面で発現し、ヒト免疫グロブリンG(IgG)の保存された領域と結合する。形質転換された細胞と形質転換されない細胞とは、ヒトIgGがCD64に対する抗体のどちらかで被覆された磁気ビードを用いて分離することができる(DYNAL, Lake Success, NY)。mRNAは、当分

野で周知の方法で細胞から精製することができる。TXREG及び目的の他の遺伝子をコードするmRNAの発現は、ノーザン分析やマイクロアレイ技術で分析することができる。

【0261】

1.3 TXREGに特異的な抗体の産生

ポリアクリルアミドゲル電気泳動法(PAGE; 例えば、Harrington, M.G. (1990) Methods Enzymol. 1816 - 3088-495を参照)または他の精製技術で実質的に精製されたTXREGを用いて、標準的なプロトコルでウサギを免疫化して抗体を作り出す。

【0262】

別法では、TXREGアミノ酸配列をLASERGENEソフトウェア(DNASTAR)を用いて解析して免疫原性の高い領域を決定し、対応するオリゴペプチドを合成してこれを用いて当業者に周知の方法で抗体を生産する。C末端付近の、或いは隣接する親水性領域内のエピトープなどの適切なエピトープの選択については、当分野で周知である(例えば、前出のAusubel, 1995, 11章を参照)。

【0263】

通常、約15残基の長さのオリゴペプチドを、Applied BiosystemsのABI 431Aペプチドシンセサイザー(PE Biosystems)を用いてfmoc法のケミストリにより合成し、N-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(MBS)を用いた反応によりKLH(Sigma-Aldrich, St. Louis MO)に結合させて、免疫原性を高める(例えば、前出のAusubel, 1995を参照)。フロイントの完全アジュバントにおいてオリゴペプチド-KLH複合体を用いてウサギを免疫化する。得られた抗血清の抗ペプチド活性及び抗TXREG活性を検査するには、ペプチドまたはTXREGを基板に結合し、1%BSAを用いてブロッキング処理し、ウサギ抗血清と反応させて洗浄し、さらに放射性ヨウ素標識されたヤギ抗ウサギIgGと反応させる。

【0264】

1.4 特異的な抗体を用いる天然TXREGの精製

天然TXREG或いは組換えTXREGを、TXREGに特異的な抗体を用いるイムノアフィ

ニティークロマトグラフィにより実質的に精製する。イムノアフィニティーカラムは、CNBr-活性化SEPHAROSE (Amersham Pharmacia Biotech) のような活性化クロマトグラフィー用レジンと抗TXREG抗体とを共有結合させることにより形成する。結合の後、そのレジンを製造者の使用説明書に従ってブロッキング処理し洗浄する。

【0265】

TXREGを含む培養液をイムノアフィニティーカラムに通し、TXREGを優先的に吸着できる条件で（例えば、界面活性剤の存在下において高イオン強度のバッファーで）そのカラムを洗浄する。そのカラムを、抗体とTXREGとの結合を切るような条件で（例えば、pH 2～3のバッファー、或いは高濃度の尿素またはチオシアン酸塩イオンのようなカオトロピックイオンで）溶出させ、TXREGを回収する。

【0266】

1.5 TXREGと相互作用する分子の同定

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

【0267】

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

【0268】

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

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

【0269】

当業者は、本発明の範囲及び精神から逸脱することなく本発明の記載した方法及びシステムの種々の改変を行うことができるであろう。特定の好適実施例に基づいて本発明を説明したが、本発明の範囲が、そのような特定の実施例に不当に制限されるべきではないことを理解されたい。実際に、分子生物学或いは関連する分野の専門家には明らかな、本明細書に記載の本発明の実施方法の様々な改変は、特許請求の範囲に含まれる。

【0270】

(表の簡単な説明)

表1は、TXREGをコードする完全長の配列を作り出すために用いた、ポリペプチド配列及びヌクレオチド配列の配列番号 (SEQ ID NO)、クローン識別番号、cDNAライブラリ、及びcDNA断片を示す。

【0271】

表2は、潜在モチーフ及び相同配列を含む各ポリペプチド配列の特徴、並びにTXREGの解析に用いた方法、アルゴリズム、及び検索可能なデータベースを示す。

【0272】

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

【0273】

表4は、TXREGをコードするcDNAクローンを単離したcDNAライブラリの作製に用いた組織を示す。

【0274】

表5は、本発明のポリヌクレオチド及びポリペプチドの分析に用いたツール、プログラム、及びアルゴリズム、並びにその説明、引用文献、閾値パラメーターを示す。

【表1】

表1-1

タンパク質 SEQ ID NO:	ヌクレオチド SEQ ID NO:	クローン ID	ライブラリ	断片
1	33	091502	HYPOB01	091502H1 (HYPOB01), 427507R6 (BLADNOT01), 1621915F6 (BRAITUT13), 1971979H1 (UCMCL5T01), 2114854H1 (BRAITUT03), 2187734F6 (PROSNOT26), 2189475F6 (PROSNOT26), 2232396F6 (PROSNOT16), 2516773F6 (LIVRTUT04), 2599557F6 (UTRSNOT10), 4347694H1 (TLYMTXT01), 4821742H1 (PROSTUT17), 4888937H1 (PROSTMT05), 5731093H1 (KIDCTMT01)
2	34	763816	LUNGNOT4	715015F1 (PROSTUT01), 763816H1 (LUNGNOT04), 1910519F6 (CONNTUT01), 2583937F6 (BRAITUT22), 2879360H1 (UTRSTUT05), 3040246H1 (BRSTNOT16), 3581025F6 (293TF3T01), 3581025T6 (293TF3T01), 4181312H1 (SINITUT03), 5098614H2 (EPIMNON05)
3	35	961184	BRSTTUT03	155935R6 (THP1PLB02), 614996R6 (COLNTUT02), 961184H1 (BRSTTUT03), 961184R2 (BRSTTUT03), 1256271F6 (MENITUT03), 1470756F6 (PANCUTUT02), 1680384H1 (STOMFET01), 2419005F6 (HNT3A2T01), 2838738F6 (DRGLNOT01), 4625178H1 (FIBRTXT02)
4	36	1255525	MENITUT03	149604R6 (FIBRNGT02), 996734R1 (KIDNTUT01), 999068T6 (KIDNTUT01), 1761029R6 (PITUNOT03), 2054882R6 (BEPINOT01), 2238879F6 (PANCUTUT02), 2985829H1 (CARGDIT01), 4827019H1 (BLADDIT01)
5	37	1297447	BRSTNOT07	1297447F6 (BRSTNOT07), 1297447H1 (BRSTNOT07), 1461457R1 (PANCNOT04), 1944275T6 (PITUNOT01), 4636727H1 (MYEPTXT01)
6	38	1441094	THYRNOT03	536572T6 (LNODNOT02), 879951R1 (THYRNOT02), 1441094H1 (THYRNOT03), 1441094T6 (THYRNOT03), 1755891F6 (LIVRTUT01), 2808466F6 (BLADTUT08), 3125460F6 (LNODNOT05), 3297532F6 (TLYJINT01), 4200612H1 (BRAITUT29), 4727419H1 (GBLADIT01)
7	39	1479382	CORENOT02	1330922F1 (PANCNOT07), 1479382F1 (CORPNOT02), 1479382H1 (CORPNOT02), 1483066F6 (CORPNOT02), 2900979F6 (DRGCNOT01), 3041118F7 (BRSTNOT16), 3779139H1 (BRSTNOT27), 4171269H1 (SINTNOT21), 5174156H1 (EPIBXT01)
8	40	1503131	BRAITUT07	1503131F1 (BRAITUT07), 1503131H1 (BRAITUT07), 1691039F6 (PROSTUT10), 2051545T6 (LIVRFET02), 3393930H1 (LUNGNOT28), 4786813H1 (BRATNOT03), SEKA01094F1

【表2】

表1-2

タンパク質 SEQ ID NO:	スクレオチド SEQ ID NO:	クローン ID	ライブラリ	断片
9	41	1594803	BRAINOT14	549607R6 (BEPINOT01), 984580R1 (LVENNOT03), 1300947F1 (BRSTNOT07), 1479450F1 (CORPNOT02), 1594803H1 (BRAINOT14), 1865083F6 (PROSNOT19), 2210749F6 (SINTFET03), 2517123F7 (LIVRTUT04), 4938329H1 (EPIMN04)
10	42	1736129	COLNNOT22	935470R1 (CERVNOT01), 1673992F6 (BLADNOT05), 1736129H1 (COLNNOT22), 1807715T6 (SINTNOT13), 3074440H1 (BONEUNT01)
11	43	1874312	LEUKNOT02	1874312F6 (LEUKNOT02), 1874312H1 (LEUKNOT02)
12	44	1969301	BRSTNOT04	775854R1 (COLNNOT05), 775974T1 (COLNNOT05)
13	45	1986873	LUNGAST01	715015F1 (PROSTUT01), 980391H1 (TONGTUT01), 1986873H1 (LUNGAST01), 2655130H1 (THYMNOT04), 2879360H1 (UTRSTUT05), 3134676H1 (SMCCNOT01), 3581025T6 (293TF3T01), 4181312H1 (SINITUT03), 4376343H1 (CONFNOT03), 5098614H2 (EPIMN05), 5154716H1 (HEARFET03)
14	46	2010820	TESTNOT03	041893R6 (TBLYNOT01), 1866348F6 (THP1NOT01), 2010820H1 (TESTNOT03), 2496529H1 (ADRETUT05), 2747406F6 (LUNGUTUT11), 3393961F6 (LUNGNOT28), 3393961T6 (LUNGNOT28), 3524649H1 (ESOGTUN01), 3805523H1 (BLADTUT03)
15	47	2013818	TESTNOT03	415777R6 (BRSTNOT01), 901350R1 (BRSTTUT03), 1401608F6 (BRAITUT08), 1682956F7 (PROSNOT15), 1978792R6 (LUNGUTUT03), 2013818H1 (TESTNOT03), 3815325H1 (TONSNOT03), 4418093H1 (LIVRDIT02)
16	48	2302032	BRSTNOT05	1239431R6 (LUNGUTUT02), 2302032H1 (BRSTNOT05), 3281201F6 (STOMFET02)
17	49	2326109	OVARNOT02	1448156F6 (PLACNOT02), 1448156R1 (PLACNOT02), 2326109H1 (OVARNOT02), 2739124H1 (OVARNOT09), 2906494F6 (THYMNOT05), 4029574H1 (BRAINOT23), SCCA01806V1, SCCA02478V1, SCCA01171V1, SCCA05410V1, SCCA05970V1

【表3】

表1-3

タンパク質 SEQ ID NO:	ヌクレオチド SEQ ID NO:	クローン ID	ライブラリ	断片
18	50	2354751	LUNGNOT20	1510241F1 (LUNGNOT14), 1510241T1 (LUNGNOT14), 1708367F6 (PROSNOT16), 2354751F6 (LUNGNOT20), 2354751H1 (LUNGNOT20), 2630810H1 (COLNTUT15), 2691746F6 (LUNGNOT23), 2724416F6 (LUNGNOT10), 3043817H1 (HEAANOT1), 3089441F6 (HEAANOT3), 3089441T6 (HEAANOT3), 3228022H1 (COTRNOT1), 3428901H1 (SKINNOT4), 3687519F6 (HEAANOT1), 3697528H1 (SININOT05), 4898377H1 (OVARIT01), 5169814H1 (MUSCDMT01)
19	51	2378058	ISLTNOT01	276403R6 (TESTNOT03), 2378058H1 (ISLTNOT01), 2378058T6 (ISLTNOT01), 5285702H1 (TESTNON04)
20	52	2595747	OVARUT02	077848R1 (SYNORAB01), 541248T6 (LNODNOT02), 1481520F6 (CORPNOT02), 2110927H1 (BRAITUT03), 2555938F6 (THYMNOT03), 2595747H1 (OVARUT02), 3508070H1 (CONCNOT01)
21	53	2634391	COLNTUT15	342418T7 (NEUTFWT01), 991294R6 (COLNNT01), 1997874X17F1 (BRSTTUT03), 2634391H1 (COLNTUT15), 3819551H1 (BONSTUT01)
22	54	2637522	BONTNOT01	2637522H1 (BONTNOT01), 3028034F6 (HEARFET02), 3042665H1 (HEAANOT01), 3573661F6 (BRONNOT01)
23	55	2650980	LUNGUT12	1848956T6.comp (LUNGFET03), 2345947H1 (TESTTUT02), 2396384F6 (THP1AZT01), 2396384T6.comp (THP1AZT01), 2515666X15C1 (LIVRTUT04), 2650980F6 (LUNGUT12), 2650980H1 (LUNGUT12), 2831227F6 (TLYMNOT03), 3861763H1 (LNODNOT03)
24	56	2939607	THYMFET02	453068X72 (TLYMNOT02), 2939607H1 (THYMFET02), 2939607T6 (THYMFET02), SBZA02575V1, SBZA05411V1
25	57	3098421	CERVNOT03	698595R6 (SYNORAT03), 959844R6 (BRSTTUT03), 3098421H1 (CERVNOT03), 3098421T6 (CERVNOT03), 3199392T6 (PENCNOT02), 3220706H1 (COLNNON03), 4583948H1 (OVARNOT13)
26	58	3296650	TLYJINT01	3296650H1 (TLYJINT01), SCCA00414V1, SCCA01718V1, SCCA04789V1, SCCA02483V1
27	59	3687719	HEAANOT01	2581531T6.comp (KIDNFUT13), 2593470F6 (OVARUT02), 2799510F6 (PENCNOT01), 3448159H1 (UTRSNON03), 3687719F6 (HEAANOT01), 3687719H1 (HEAANOT01)

【表4】

表1-4

タンパク質 SEQ ID NO:	ヌクレオチド SEQ ID NO:	クロン ID	ライブラリ	断片
28	60	3774188	BRSTNOT25	1397514F6 (BRAITUT08), 1905085F6 (OVARNOT07), 3557288H1 (LUNGNOT31), 3657636H1 (ENDPNOT02), 3774188H1 (BRSTNOT25)
29	61	4349106	TLYMTXT01	700322X11 (SYNORAT03), 789119H1 (PROSTUT03), 2117586T6 (BRSTTUT02), 3349655H1 (BRAITUT24), 3733533H1 (SMCCNOS01), 4349106H1 (TLYMTXT01)
30	62	4834217	BRAVXT03	237019R6 (SINTNOT02), 943694T1 (ADREN0T03), 997161R2 (KIDNTUT01), 1393882F1 (THYRN0T03), 1506402F1 (BRAITUT07), 1843218R6 (COLNNOT08), 3095559H1 (CERVNOT03), 3360677F6 (PROSTUT16)
31	63	5156094	BRSTTMT02	592855H1 (BRAVUNT02), 791914F1 (PROSTUT03), 2870955T6 (THYRN0T10), 3209867T6 (BLADNOT08), 5156094H1 (BRSTTMT02), SBFA04503F1, SBFA01606F1, SBFA03681F1, SBFA00213F1
32	64	5665139	BRAUNOT01	063469F1 (PLACNOB01), 063469R1 (PLACNOB01), 215814F1 (STOMNOT01), 257941R6 (HNT2RAT01), 415908X20F1 (BRSTNOT01), 678003X11 (CRBLNOT01), 678003X17 (CRBLNOT01), 2731157F6 (OVARTUT04)

【表5】

表2-1

タンパク質 SEQ ID NO;	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション 可能部位	サイン配列、モチーフ、 及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及び データベース
1	192	S35 T45	N14	膜貫通ドメイン: F173-I191 ジンクフィンガー Q3H04 (環状) ドメイン: Q39-K87	RNA1環状ジンク フィンガータンパク質 [シロイヌナズナ] g3164222	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM PROFLESCAN
2	169	S8 S10 T31 S51		ジンクフィンガー-Q2H2 ドメイン: C97-H117	Z10ジンクフィンガー タンパク質 [ヒト] g558599	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS
3	498	S49 S113 S123 T140 S170 S174 T212 S244 T313	N262	ロイシンジッパー: L278-L299 ウィルムス腫瘍 タンパク質ドメイン: T138-P152		MOTIFS BLIMPS-PRINTS
4	615	S13 S63 T126 S220 S414 S508 S86 S186 T406 S602	N124 N273 N546		DNA修復/転写 タンパク質Mms19p [S. cerevisiae] g1737175	BLAST-Genbank MOTIFS
5	120	S9 T18 S94	N40 N101	KRAB ボックスドメイン: Q5-K72	ジンクフィンガー タンパク質 [ヒト] g5738547	BLAST-Genbank MOTIFS BLAST-DOMO

【表6】

表2-2

タンパク質 SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション 可能部位	サイン配列、モチーフ、 ドメイン	ホモログ配列	分析方法及び データベース
6	543	S543 S21 S29 S78 T93 S95 S135 S158 S159 S160 T166 S168 S200 T202 S211 S213 T446 T503 S504 S509 S66 T231 S269 T329 S433 S436 S485 T488	N209	ジンクフィンガー-CCHC ドメイン: I241-L258	細胞核結合 タンパク質 [ニフトリ] g2232217	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM
7	633	T77 S146 S153 S362 T449 T32 S126 T128 T132 S275 S315 S412 S538 S555 S559 S567 S573 S578 S580 S3 T4 T102 S115 S141 S174 S215 T286 S289 S358 S430 S436 T439 S442 T467 S475 S488 S492 S522 S620 S621 S628	N138 N171 N181 N213 N459 N487		ヘリカーゼ II [ヒト] g606833	BLAST-Genbank MOTIFS
8	312	S14 S37 T58 T139 T42 S94 S109 S115 S156 S198 T204 S285 S70 S99	N150 N294	ロインジンジッパー: L248-L269		MOTIFS
9	377	T339 T9 T11 T111 S142 T175 T363 S364 T48 S242 T300 T322 Y330	N288 N316 N361	シグナルペプチド: M1-S32 POZドメイン: V18-W141	BTBドメイン (ジンクフィンガー) タンパク質 [線虫] g3876900	BLAST-Genbank MOTIFS SPSCAN BLAST-DOMO
10	170	S15 T42 S15 S82 S126		ジンクフィンガー- ドメイン: C36-H57 C73-H93 C114-H134 C145-H165	ジンクフィンガー タンパク質 [ツメガエル] g453468	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRINTS

【表7】

表2-3

タンパク質 SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション 可能部位	サイン配列、モチーフ、 及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及び データベース
11	160	T12 S132 T7 S144		ヒストンH3サイン: P17-E135	ヒストンH3.1-1 [ハツカネズミ] g1458132	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS PROFILES-SCAN BLIMPS-PRINTS
12	219	S36 S16 S26 S36 S98 T104 S181 Y45	N93		SNF7, 転写調節因子 [S. cerevisiae] g730759 (P39929)	BLAST- SwissProt MOTIFS
13	142	T4 S24		ジンクフィンガーC2H2 ドメイン: C70-H90		BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS
14	524	T466 T20 S183 T251 T274 T326 T334 S364 S482 S484 T145 T168 T197 S235 T458 S468 T471		ロインジンジッパー: L30-L51	染色体凝縮 タンパク質XCAP-G [ツメガエル] g4191596	BLAST-Genbank MOTIFS

【表8】

表2-4

タンパク質 SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション 可能部位	サイン配列、モチーフ、 及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及び データベース
15	500	T10 S243 T244 T283 T473 S488 S61 T71 T92 T143 S178 S186 S297 T307 T439 S460 S5 T42 S75 T91 T102 T105 S160 S230 S238 S243 S277 S278 T283 S290 S327 S330 S335 S400 T429	N59 N398	ATP/GTP結合部位 (p-ループ) : G257-S264	イースト有糸分裂 カタストロフの 抑圧遺伝子 [ツメガエル] g464003	BLAST-Genbank MOTIFS
16	119	S5 S103 T83	N2	ジンクフィンガー-C2H2 ドメイン : C33-H49	zfp64 (ジンク フィンガータンパク質) [ハツカネズミ] g1842216	BLAST-Genbank MOTIFS BLIMPS-BLOCKS
17	544	S13 S33 S186 S257 S329 S22 S40 S51 S81 S107 T108 S131 S154 S219 S264 S271 S286 S332 T338 T359 T9 T29 S69 T113	N86 N95 N105 N408 N411 N421		Tat-SF1 (HIV-1 Tat による 転写elongation の ための補助因子) [ヒト] g2808420	BLAST-Genbank MOTIFS
18	869	T514 S55 S74 S118 T119 S198 S260 S445 T459 T170 T289 S438 S439 S697 S722 T783 Y185	N405 N418 N806		MHCクラスII トランス活性化因子 GIIA型IV [ハツカネズミ] g3335110	BLAST-Genbank MOTIFS
19	128	T101 T25 S65 S83 T8 T25 T58		ジンクフィンガー ドメイン : F17-V55 KRABボックスドメイン : Q12-Q79	KID2 (ジンクフィンガー) [ハツカネズミ] g6007771	BLAST-Genbank MOTIFS BLAST-PRODOM BLAST-DQMO

【表9】

表2-5

タンパク質 SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション 可能部位	サイン配列、モチーフ、 及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及び データベース
20	301	S179 T209 S25 T36 S53 T100 S115 T287 S288 S167 T225 T247 Y255	N213 N285		BIBドメイン (ジンクフィンガー) タンパク質[線虫] g3876900	BLAST-Genbank MOTIFS
21	402	S101 T269 S311 T348 T24 T315 S364	N58 N117 N130 N152 N228 N309	アンキリン反復ドメイン: G333-S364	BCL-3徳原遺伝子[ヒト] g533381	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM
22	254	S118 T193 T201 T245 S80 S112 S206 S244	N2	ジンクフィンガー-C3HC4 (環状)ドメイン: K22-G91	環状フィンガー プロテイン[ヒト] g3462505	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS PROFILES-SCAN
23	553	S520 S6 S47 S70 S76 T77 T89 S91 S110 T114 S249 S340 S431 S441 S442 S446 S156 S234 T318 S401 S471 S523 S524 S530 T544 S548	N46 N108 N246	シグナルペプチド: M1-A27 リンカーヒストンサイン: P157-P414	クロマチン結合 タンパク質 g1480112	BLAST-Genbank MOTIFS HMM-PFAM BLIMPS-PRINTS SPSCAN
24	461	S190 T15 T24 T58 T83 T89 S125 S98 T153 S166 S194 S237 S275 S303 T404 Y169	N279 N444	ジンクフィンガー-C2H2 ドメイン: C267-H287 C295-H315 C323-H343 C351-H371 C379-H399 C407-H427 KRABボックスドメイン: V14-P85	ジンクフィンガー タンパク質10[ヒト] g3970712	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM BLAST-DBOM

【表10】

表2-6

タンパク質 SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション 可能部位	サイン配列モチーフ、 及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及び データベース
25	159	T18 S33 S38 S43 S44 S74 S101 S123	N121		転写伸長因子A SII ホモログ[ヒト] g4336506	BLAST-Genbank MOTIFS
26	373	S273 T63 T124 S246 S304 S329 S145 S314	N80 N327	ジンクフィンガー-C2H2 ドメイン: C150-H170 C178-H198 C206-H226 C234-H254 C262-H282 C317-H337 C345-H365	ジンクフィンガー- タンパク質zfp47[ヒト] g1613858	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM
27	330	T115 S71 T118 T137 S225 S65 T148 T197 S284	N69 N145	フォークヘッドドメイン サイン: K18-R113 シグナルペプチド: M1-G36	フォークヘッド関連転写 制御因子FREAC-10[ヒト] g2829129	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRINTS SPSCAN
28	396	S153 S6 S128 S138 T152 T314 S363 S377 S179 S85 S91 S94 T104 T238 Y349	N335	フォークヘッド関連 ドメイン: Y281-G361	転写終結因子Rho [ミクロコッカス・ルテウス] g1666540	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM
29	126	T5 S14 S48 T54		KEABボックスドメイン: M1-V71	ジンクフィンガー- プロテイン[ヒト] g498723	BLAST-Genbank MOTIFS BLAST-DOMO

【表11】

表2-7

タンパク質 SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション 可能部位	サイン配列、モチーフ、 及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及び データベース
30	519	T92 T344 S357 S144 S174 T362 S431 T433 T443 S484 S507 T57 T237 T352 S383 T458 S461 S470 Y316 Y393	N272 N346	ジンクフィンガー-C2H2 ドメイン: P69-S82	転写制御因子11063 [ヒト] g5281316	BLAST-Genbank MOTIFS BLIMPS-PRINTS
31	493	S61 S91 S132 S161 S225 S306 T323 T404 T413 S484 S488 S121 T148 T153 S335 T369 S418		シグナルペプチド: M1-C41 dsRNA結合モチーフ: P370-Q434	ヒストンH4[赤痢アメーバ] g642230	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM SPSCAN
32	516	T81 T62 S299 S327 S467 Y499	N48 N160 N441	ジンクフィンガー-C2H2 ドメイン: C123-H143 C151-H171 C179-H199 C207-H227 C235-H255 C263-H283 C291-H311 C319-H339 C347-H367 C375-H395 C403-H423 C431-H451 C459-H479 C487-H507	b3418.1 (Kruppel 関連 ジンクフィンガー- タンパク質184) [ヒト] g3135968	BLAST-Genbank MOTIFS HMMER-PFAM

【表12】

表3-1

ポリヌクレオチド SEQ ID NO:	核酸配列の選択断片	発現組織 (割合)	疾患または症状 (割合)	ベクター
33	205-249	生殖 (0.292) 神経 (0.146) 胃腸 (0.135)	細胞増殖 (0.594) 炎症 (0.333)	PBLUESCRIPT
34	702-746	生殖 (0.294) 胃腸 (0.206) 神経 (0.176)	細胞増殖 (0.765) 炎症 (0.265)	PSPORT1
35	336-380	造血/免疫 (0.320) 生殖 (0.200) 胃腸 (0.160) 神経 (0.160)	細胞増殖 (0.680) 炎症 (0.360)	PSPORT1
36	1514-1558 1946-1990	神経 (0.238) 生殖 (0.214) 造血/免疫 (0.155)	細胞増殖 (0.560) 炎症 (0.405)	pINCY
37	619-663	神経 (0.364) 生殖 (0.273) 造血/免疫 (0.189)	細胞増殖 (0.636) 炎症 (0.364)	pINCY
38	865-909	造血/免疫 (0.200) 胃腸 (0.160) 神経 (0.160) 生殖 (0.160)	細胞増殖 (0.560) 炎症 (0.360)	pINCY
39	541-585	生殖 (0.269) 造血/免疫 (0.212) 神経 (0.212)	細胞増殖 (0.714) 炎症 (0.384)	pINCY
40	488-532	生殖 (0.212) 神経 (0.182) 胃腸 (0.121) 造血/免疫 (0.121)	細胞増殖 (0.636) 炎症 (0.303)	pINCY

【表13】

表3-2

ポリヌクレオチド SEQ ID NO:	核酸配列の選択断片	発現組織 (割合)	疾患または症状 (割合)	ベクター
41	227-271	神経 (0.248) 生殖 (0.239) 胃腸 (0.110)	細胞増殖 (0.651) 炎症 (0.303)	pINCY
42	261-305	神経 (0.222) 生殖 (0.148) 心血管 (0.148) 胃腸 (0.148)	細胞増殖 (0.407) 炎症 (0.481)	pINCY
43	460-504	生殖 (0.667) 造血/免疫 (0.333)	細胞増殖 (0.333) 炎症 (0.667)	pINCY
44	664-708	生殖 (0.270) 神経 (0.184) 心血管 (0.132)	細胞増殖 (0.691) 炎症 (0.289)	PSPORT1
45	139-183	生殖 (0.310) 神経 (0.172) 胃腸 (0.172)	細胞増殖 (0.793) 炎症 (0.241)	PSPORT1
46	272-316	造血/免疫 (0.348) 神経 (0.174) 心血管 (0.087) 胃腸 (0.087) 筋骨格 (0.087) 生殖 (0.087)	細胞増殖 (0.565) 炎症 (0.348)	PBLUESCRIPT
47	163-207 604-648	心血管 (0.200) 生殖 (0.200) 神経 (0.140)	細胞増殖 (0.520) 炎症 (0.380)	PBLUESCRIPT
48	434-488	心血管 (0.200) 内分泌 (0.200) 造血/免疫 (0.200) 神経 (0.200) 生殖 (0.200)	細胞増殖 (0.600) 炎症 (0.200)	PSPORT1

【表14】

表3-3

ポリヌクレオチド SEQ ID NO:	核酸配列の選択断片	発現組織 (割合)	疾患または症状 (割合)	ベクター
49	389-433 1028-1072	神経 (0.235) 生殖 (0.235) 造血/免疫 (0.157)	細胞増殖 (0.491) 炎症 (0.353)	PSORT1
50	650-694 2000-2044	心血管 (0.292) 神経 (0.208) 胃腸 (0.167)	細胞増殖 (0.625) 炎症 (0.292)	pINCY
51	566-610	生殖 (0.500) 胃腸 (0.250) 神経 (0.125) 泌尿器 (0.125)	細胞増殖 (0.250) 炎症 (0.375)	pINCY
52	218-262	生殖 (0.205) 心血管 (0.182) 胃腸 (0.182) 神経 (0.182)	細胞増殖 (0.409) 炎症 (0.318)	pINCY
53	51-95	造血/免疫 (0.242) 生殖 (0.212) 胃腸 (0.182)	細胞増殖 (0.545) 炎症 (0.454)	pINCY
54	1008-1052	心血管 (0.556) 内分泌 (0.111) 胃腸 (0.111) 筋骨格 (0.111) 生殖 (0.111)	細胞増殖 (0.333) 炎症 (0.556)	pINCY
55	302-346	生殖 (0.220) 造血/免疫 (0.200) 神経 (0.200)	細胞増殖 (0.560) 炎症 (0.360)	pINCY
56	801-845	造血/免疫 (0.500) 生殖 (0.333) 心血管 (0.167)	細胞増殖 (0.667) 炎症 (0.500)	pINCY

【表15】

表3-4

ポリヌクレオチド SEQ ID NO:	核酸配列の選択断片	発現組織 (割合)	疾患または症状 (割合)	ベクター
57	619-663	生殖 (0.377) 神経 (0.188) 心血管 (0.116)	細胞増殖 (0.594) 炎症 (0.304)	pINCY
58	121-165	造血/免疫 (0.385) 心血管 (0.154) 皮膚 (0.154) 生殖 (0.154)	細胞増殖 (0.615) 炎症 (0.461)	pINCY
59	444-488 813-857	心血管 (0.357) 生殖 (0.286) 神経 (0.143)	細胞増殖 (0.714) 炎症 (0.143)	pINCY
60	471-515 1146-1190	生殖 (0.357) 造血/免疫 (0.286) 心血管 (0.143) 胃腸 (0.143)	細胞増殖 (0.500) 炎症 (0.429)	pINCY
61	397-443	神経 (0.320) 造血/免疫 (0.200) 心血管 (0.160) 生殖 (0.160)	細胞増殖 (0.560) 炎症 (0.440)	pINCY
62	1703-1747	生殖 (0.238) 神経 (0.168) 造血/免疫 (0.139)	細胞増殖 (0.653) 炎症 (0.208)	pINCY
63	928-972 1297-1341	生殖 (0.259) 胃腸 (0.222) 神経 (0.185)	細胞増殖 (0.519) 炎症 (0.407)	pINCY
64	647-691	生殖 (0.314) 神経 (0.186) 胃腸 (0.127)	細胞増殖 (0.588) 炎症 (0.362)	pINCY

【表16】

表4-1

ポリヌクレオチド配列ID番号	ライブラリ	ライブラリの説明
3 3	HYPON0801	ライブラリは、16～75歳の白人男女ドナー51人の頬床下部から単離したRNA (Clontech社の#6584-2)を用いて作製した。
3 4	LUNGNOT04	ライブラリは、脳無酸素症で死亡した2歳のラテンアメリカ系男児の肺組織より単離したRNAを用いて作製された。
3 5	BRSTTUT03	ライブラリは、年齢58歳の白人女性から片側拡大単純乳房切除の際に採取された乳房腫瘍組織から単離されたRNAを用いて作製した。病変は、多中心性浸潤性グレード4小葉癌を示していた。腫瘍塊は左側乳房の上外側4分の1区に認められ、3つの独立した小節が左側乳房の下外側4分の1区に認められた。患者の既往症には、皮膚癌、リウマチ性心疾患、変形性関節症、及び結核があった。家族歴には、脳血管障害、冠動脈病、乳癌、前立腺癌、アテローム性冠動脈疾患、及び1型糖尿病があった。
3 6	MENITUT03	ライブラリは、35歳白人女性の脳髓膜の病変切除の際に採取した脳髓膜組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、脳の右小脳橋角の良性新生物を示していた。患者の病歴には、甲状腺機能低下症があった。家族歴には、心筋梗塞及び乳癌があった。
3 7	BRSTNOT07	ライブラリは、43歳の白人女性の拡大単純乳房切除の際に採取した病変乳房組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、過形成症、乳頭腫症、管拡張を伴う軽度の増殖性線維上皮の変化を示していた。関連腫瘍組織は、病理学的には、面皰の壊死を伴った浸潤性グレード4、核グレード3の乳癌腫を示していた。家族歴には、癲癇、心血管疾患、及び1型糖尿病があった。
3 8	THYRNOT03	ライブラリは、年齢28歳の白人女性の左甲状腺から完全甲状腺切除術の際に採取された甲状腺組織から単離されたRNAで作製した。病変は、左甲状腺に存在する腺腫状過形成の小結節を示していた。関連腫瘍組織の病変は、左甲状腺によく被包化された腫瘍集塊を形成している優性小胞状腺腫を示していた。

【表17】

表4-2

ポリヌクレオチド配列ID番号	ライブラリ	ライブラリの説明
39	CORPN0T02	ライブラリは、アルツハイマー病で死亡した74歳の白人男性の脳から脳梁を採取し、その脳梁から単離したRNAを用いて作製した。
40	BRAIT0T07	ライブラリは、32歳の白人男性から脳髄膜損傷の切除の際に左前葉腫瘍から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、型が特定出来ない低グレード癒着性ニューロン新生物を示していた。病変は、白質及び皮質強限局性囊胞間連腫瘍を形成する。家族歴には、アテローム硬化性冠動脈疾患が含まれた。
41	BRAIN0T14	ライブラリは、年齢40歳の白人女性の脳髄膜病巣の切除の際に左前葉から採取された脳組織から単離したRNAを用いて作製した。関連腫瘍組織の病変は、グレード4大円形細胞性星状腫瘍を示していた。
42	COLN0T22	ライブラリは、クローン病の年齢56歳の白人女性から小腸部分切除術の際に採取された結腸組織から単離されたRNAを用いて作製した。病理学的には、周辺結腸脂肪へと広がった吻合部位に於けるフィステルを引き起こす、回腸及び回腸-結腸吻合症のクローン病を示していた。回腸粘膜は、直線状及び点状の潰瘍を示していた。家族歴には、過敏性腸症候群があった。
43	LEUK0T02	ライブラリは、血液型O+の45歳の女性の白血球より単離したRNAを用いて作製された。ドナーはサイトメガロウイルス(CMV)に対して陽性であった。
44	BRSTN0T04	ライブラリは、62歳のインド人女性の片側拡大単純乳房切除術の際に採取した乳房組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、腫瘍関連組織はグレード3の浸潤性腺管癌であった。家族歴には、脳血管障害及び心血管障害、高脂血症、肝臓癌が含まれていた。
45	LUNCAST01	ライブラリは、頭部外傷で死亡した17歳の白人男性の肺組織から単離したRNAを用いて作製した。患者の病歴には喘息があった。

表4-3

ポリヌクレオチド配列ID番号	ライブラリ	ライブラリの説明
46	TESTNOT03	ライブラリは、肝不全で死亡した37歳の白人男性から採取した精巣組織から単離されたRNAを用いて作製した。患者の病歴には、肝硬変、黄疸、及び肝不全が含まれた。
47	TESTNOT03	ライブラリは、肝不全で死亡した37歳の白人男性から採取した精巣組織から単離されたRNAを用いて作製した。患者の病歴には、肝硬変、黄疸、及び肝不全が含まれた。
48	BRSTNOT05	ライブラリは、年齢58歳の白人女性から片側拡大単純乳房切断の際に採取された乳房組織から単離されたRNAを用いて作製した。腫瘍組織に関連する病変は、多中心性浸潤性グレード4小葉癌を示していた。患者の既往症には、皮膚癌、リウマチ性心疾患、変形性関節症、及び結核があった。家族歴には、脳血管障害及び心血管疾患、乳癌及び前立腺癌、及び1型糖尿病があった。
49	OVARNOT02	ライブラリは、心筋梗塞で死亡した59歳の白人女性より取り除いた卵巣組織より単離したRNAを用いて作製した。病歴には、心筋症、冠状動脈疾患、前心筋梗塞、)高コレステロール血症、高血圧、及び筋炎があった。
50	LUNGNOT20	ライブラリは、61歳の白人男性から採取した右上葉肺組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、汎細葉性肺気腫を示していた。患者の病歴には、狭心症及び胃潰瘍が含まれる。家族歴には、硬膜下出血、癌、アテローム性冠動脈疾患及び肺炎が含まれた。
51	ISLTNOT01	ライブラリは、採集した隣臓島細胞のプールから単離したRNAを用いて作製した。

【表19】

表4-4

ポリスクレオ チド配列ID 番号	ライブラリ	ライブラリの説明
5 2	OVARTUT02	ライブラリは、51歳白人女性の診査開腹及び腹式全子宮摘出、卵管卵巣摘出、随伴性虫垂切除の際に採取した卵巣腫瘍組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には粘液性嚢胞腺腫であり、左全卵巣を含む多房性腫瘍として示されていた。右卵巣には、濾胞性嚢胞及び出血性黄体が含まれていた。子宮には、増殖性子宮内膜及び壁内平滑筋腫が見られた。腹膜生検によって、卵管腺筋症と一致する腺内封入体が見つかった。家族歴には、アテローム硬化性冠動脈疾患及び良性高血圧、乳癌、子宮癌が含まれていた。
5 3	COLNTUT15	ライブラリは、64歳白人女性の回腸造瘻及び卵管卵巣摘出を伴った左結腸半切除の際に採取した結腸腫瘍組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、グレード3の浸食腺癌を示していた。患者の病歴には、甲状腺低下及び抑うつ、貧血があった。家族歴には、大腸癌及び子宮癌が含まれていた。
5 4	BONTN0T01	ライブラリは、20歳の白人男性から膝上切断を伴う半側下肢切除の際に採取した脛骨骨膜から単離したRNAを用いて作製した。関連腫瘍組織は、病理学的には部分壊死性及び嚢胞性骨芽細胞性グレード3骨肉腫（化学療法後）を示していた。家族歴には、骨形成不全、皮下骨折及びII型糖尿病が含まれる。
5 5	LUNGTUT12	ライブラリは、70歳の白人女性から左上葉の肺葉切除の際に採取した腫瘍性肺組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、グレード（4中の）3の腺癌及び血管の浸食を示していた。患者の病歴には、喫煙の習慣、抑うつ障害、不安状態、及び皮膚癌が含まれる。家族歴には、脳血管障害、うつ病、心不全、大腸癌、抑うつ障害、及び初期肝臓癌が含まれる。
5 6	THYMFET02	ライブラリは、無脳症により妊娠17週で死亡した白人女性胎児より摘出した胸腺組織より単離したRNAを用いて作製された。

表4-5

ポリヌクレオチド配列ID番号	ライブラリ	ライブラリの説明
57	CERVNT03	ライブラリは、40歳の白人女性の両側の卵巣卵巣摘出及び子宮内膜掻爬を伴う腫式子宮摘出術の際に採取された子宮頸部組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、分泌期の子宮内膜を示していた。
58	TLYJINT01	ライブラリは、ある男性のT細胞由来のJurkat細胞株から単離したRNAを用いて作製した。この細胞は、50ng/mlのホルボールエステル及び1μmのカルシウムイオノホアで18時間処理した。患者の病歴には、T細胞性白血病があった。
59	HEAANT01	ライブラリは、64歳の白人男性の心臓移植の際に取り出された心臓から採取した右冠状動脈及び右冠状動脈回旋枝の組織から単離したRNAを用いて作製した。既往症には、左前方下行冠状動脈の全閉塞による心筋梗塞及びアテローム硬化性冠状動脈疾患、高脂血症、心筋虚血症、拡張型心筋症、左心室不全、過度の喫煙があった。また過去に、心臓へのカテーテル導入術を受けていた。家族歴には、アテローム硬化性冠状動脈疾患があった。
60	BRSTNT25	ライブラリは、両側乳房縮小術の際に35歳の白人女性より取り除いた乳房組織から単離したRNAを用いて作製された。家族歴には、子宮癌、高脂血症、急性心筋梗塞症、脳血管障害、アテローム性冠状動脈疾患、II型糖尿病等を含む。
61	TLYMTXT01	ライブラリは、成人(40-50歳)白人男性より取り除いた活性化異質遺伝子のT-リンパ球より単離したRNAを用いて作製された。細胞は、OKT3 mAb (1マイクログラム/ml)、抗CD28 mAb (1ug/ml)、及び5%ヒト血清の存在下で6時間培養された。患者はアレルギーを持っていなかった。
62	BRAVXT03	ライブラリは、妊娠22週で死亡した女性胎児の脳より取り除いた治療状態細胞より単離したRNAを用いて作製された。細胞は細胞壊死ファクター(TNF)アルファ及びインターロイキン(IL-1)、各々10ng/ml、24時間で処理した。

【表21】

表4-6

ポリヌクレオチド配列ID番号	ライブラリ	ライブラリの説明
63	BRSTMT02	ライブラリは、片側拡張単純乳房切除術及び開乳房生検の際に46歳の白人女性より取り除いた病変右乳房組織より単離したRNAを用いて作製された。病理学的には、導管内管拡張症、乳頭腫形成物、及び管過形成症を含む、弱い増殖性線維性嚢胞変化を示した。関連腫瘍組織の病理学的には、comedo及び非comedo型双方の広範囲内石灰化を伴う核グレード2のin situ多病巣性腺管癌を示した。病歴には、欠乏性貧血、正常分娩、慢性副鼻腔炎、外因性喘息、及び腎臓感染症が有った。家族歴には、II型糖尿病、良性高血圧、脳血管障害、皮膚癌、高脂血症が含まれた。
64	BRAUN0T01	ライブラリは、心不全で死亡した35歳の白人男性の脳より取り除いた尾状/被殻/側坐核組織から単離したRNAを用いて作製された。病理学的には、中程度の軟膜線維症及び大脳新皮質の多発性微梗塞形成を示した。微視的には、大脳半球は限局性石灰化を伴う軟膜の中度線維症を示した。大脳半球を貫通する、収縮及びわずかに好酸性の錐体ニューロンの証拠が存在した。加えて、大脳皮質を通して開始されるので、周辺グリオーシスを伴うキャピテーションの多発性で小さな微視的エリアが存在した。病歴には、拡張心筋症、うっ血性心不全、心臓肥大症、及び脾腫、肥大肝臓があった。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> INCYTE GENOMICS, INC.
 LAL, Preeti
 YUE, Henry
 TANG, Y. Tom
 BAUGHN, Mariah R.
 AZIMZAI, Yalda
 TRAN, Bao

<120> HUMAN TRANSCRIPTIONAL REGULATOR PROTEINS

<130> PF-0713 PCT

<140> To Be Assigned
 <141> Herewith

<150> 60/140,109
 <151> 1999-06-18

<160> 64
 <170> PERL Program

<210> 1
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 091502CD1

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

<210> 2
 <211> 169
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 763816CD1

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

<210> 3
 <211> 498
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 961184CD1

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

```

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

```

```

<210> 4
<211> 615
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1255525CD1

```

```

<400> 4
Met Leu Leu Gly Phe Leu Lys Leu Gln Gln Lys Trp Ser Tyr Glu
1 5 10 15
Asp Lys Asp Gln Arg Pro Leu Asn Gly Phe Lys Asp Gln Leu Cys
20 25 30
Ser Leu Val Phe Met Ala Leu Thr Asp Pro Ser Thr Gln Leu Gln
35 40 45
Leu Val Gly Ile Arg Thr Leu Thr Val Leu Gly Ala Gln Pro Asp
50 55 60
Leu Leu Ser Tyr Glu Asp Leu Glu Leu Ala Val Gly His Leu Tyr
65 70 75
Arg Leu Ser Phe Leu Lys Glu Asp Ser Gln Ser Cys Arg Val Ala
80 85 90
Ala Leu Glu Ala Ser Gly Thr Leu Ala Ala Leu Tyr Pro Val Ala
95 100 105
Phe Ser Ser His Leu Val Pro Lys Leu Ala Glu Glu Leu Arg Val
110 115 120
Gly Glu Ser Asn Leu Thr Asn Gly Asp Glu Pro Thr Gln Cys Ser

```

	125		130		135
Arg His Leu Cys	Cys Leu Gln Ala Leu	Ser Ala Val Ser Thr	His		
	140		145		150
Pro Ser Ile Val	Lys Glu Thr Leu Pro	Leu Leu Gln His	Leu		
	155		160		165
Trp Gln Val Asn	Arg Gly Asn Met Val	Ala Gln Ser Ser Asp	Val		
	170		175		180
Ile Ala Val Cys	Gln Ser Leu Arg Gln	Met Ala Glu Lys Cys	Gln		
	185		190		195
Gln Asp Pro Glu	Ser Cys Trp Tyr Phe	His Gln Thr Ala Ile	Pro		
	200		205		210
Cys Leu Leu Ala	Leu Ala Val Gln Ala	Ser Met Pro Glu Lys	Glu		
	215		220		225
Pro Ser Val Leu	Arg Lys Val Leu Leu	Glu Asp Glu Val Leu	Ala		
	230		235		240
Ala Met Val Ser	Val Ile Gly Thr Ala	Thr Thr His Leu Ser	Pro		
	245		250		255
Glu Leu Ala Ala	Gln Ser Val Thr His	Ile Val Pro Leu Phe	Leu		
	260		265		270
Asp Gly Asn Val	Ser Phe Leu Pro Glu	Asn Ser Phe Pro Ser	Arg		
	275		280		285
Phe Gln Pro Phe	Gln Asp Gly Ser Ser	Gly Gln Arg Arg Leu	Ile		
	290		295		300
Ala Leu Leu Met	Ala Phe Val Cys Ser	Leu Pro Arg Asn Val	Glu		
	305		310		315
Ile Pro Gln Leu	Asn Gln Leu Met Arg	Glu Leu Leu Glu Leu	Ser		
	320		325		330
Cys Cys His Ser	Cys Pro Phe Ser Ser	Thr Ala Ala Ala Lys	Cys		
	335		340		345
Phe Ala Gly Leu	Leu Asn Lys His Pro	Ala Gly Gln Gln Leu	Asp		
	350		355		360
Glu Phe Leu Gln	Leu Ala Val Asp Lys	Val Glu Ala Gly Leu	Gly		
	365		370		375
Ser Gly Pro Cys	Arg Ser Gln Ala Phe	Thr Leu Leu Leu Trp	Val		
	380		385		390
Thr Lys Ala Leu	Val Leu Arg Tyr His	Pro Leu Ser Ser Cys	Leu		
	395		400		405
Thr Ala Arg Leu	Met Gly Leu Leu Ser	Asp Pro Glu Leu Gly	Pro		
	410		415		420
Ala Ala Ala Asp	Gly Phe Ser Leu Leu	Met Ser Asp Cys Thr	Asp		
	425		430		435
Val Leu Thr Arg	Ala Gly His Ala Glu	Val Arg Ile Met Phe	Arg		
	440		445		450
Gln Arg Phe Phe	Thr Asp Asn Val Pro	Ala Leu Val Gln Gly	Phe		
	455		460		465
His Ala Ala Pro	Gln Asp Val Lys Pro	Asn Tyr Leu Lys Gly	Leu		
	470		475		480
Ser His Val Leu	Asn Arg Leu Pro Lys	Pro Val Leu Leu Pro	Glu		
	485		490		495
Leu Pro Thr Leu	Leu Ser Leu Leu Leu	Glu Ala Leu Ser Cys	Pro		
	500		505		510
Asp Cys Val Val	Gln Leu Ser Thr Leu	Ser Cys Leu Gln Pro	Leu		
	515		520		525
Leu Leu Glu Ala	Pro Gln Val Met Ser	Leu His Val Asp Thr	Leu		
	530		535		540
Val Thr Lys Phe	Leu Asn Leu Ser Ser	Ser Pro Ser Met Ala	Val		
	545		550		555
Arg Ile Ala Ala	Leu Gln Cys Met His	Ala Leu Thr Arg Leu	Pro		
	560		565		570
Thr Pro Val Leu	Leu Pro Tyr Lys Pro	Gln Val Ile Arg Ala	Leu		
	575		580		585
Ala Lys Pro Leu	Asp Asp Lys Lys Arg	Leu Val Arg Lys Glu	Ala		
	590		595		600
Val Ser Ala Arg	Gly Glu Trp Phe Leu	Leu Gly Ser Pro Gly	Ser		
	605		610		615

<210> 5

<211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1297447CD1

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

<210> 6
 <211> 543
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1441094CD1

<400> 6
 Met Met Phe Gly Gly Tyr Glu Thr Ile Glu Ala Tyr Glu Asp Asp
 1 5 10 15
 Leu Tyr Arg Asp Glu Ser Ser Ser Glu Leu Ser Val Asp Ser Glu
 20 25 30
 Val Glu Phe Gln Leu Tyr Ser Gln Ile His Tyr Ala Gln Asp Leu
 35 40 45
 Asp Asp Val Ile Arg Glu Glu Glu His Glu Glu Lys Asn Ser Gly
 50 55 60
 Asn Ser Glu Ser Ser Ser Ser Lys Pro Asn Gln Lys Lys Leu Ile
 65 70 75
 Val Leu Ser Asp Ser Glu Val Ile Gln Leu Ser Asp Gly Ser Glu
 80 85 90
 Val Ile Thr Leu Ser Asp Glu Asp Ser Ile Tyr Arg Cys Lys Gly
 95 100 105
 Lys Asn Val Arg Val Gln Ala Gln Glu Asn Ala His Gly Leu Ser
 110 115 120
 Ser Ser Leu Gln Ser Asn Glu Leu Val Asp Lys Lys Cys Lys Ser
 125 130 135
 Asp Ile Glu Lys Pro Lys Ser Glu Glu Arg Ser Gly Val Ile Arg
 140 145 150
 Glu Val Met Ile Ile Glu Val Ser Ser Ser Glu Glu Glu Glu Ser
 155 160 165
 Thr Ile Ser Glu Gly Asp Asn Val Glu Ser Trp Met Leu Leu Gly
 170 175 180
 Cys Glu Val Asp Asp Lys Asp Asp Asp Ile Leu Leu Asn Leu Val
 185 190 195
 Gly Cys Glu Asn Ser Val Thr Glu Gly Glu Asp Gly Ile Asn Trp
 200 205 210
 Ser Ile Ser Asp Lys Asp Ile Glu Ala Gln Ile Ala Asn Asn Arg
 215 220 225
 Thr Pro Gly Arg Trp Thr Gln Arg Tyr Tyr Ser Ala Asn Lys Asn

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

<210> 7

<211> 633

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1479382CD1

<400> 7

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

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

```

        605          610          615
Asp Ile Asp Ile Ser Ser Arg Arg Arg Glu Asp Gln Ser Leu Arg
        620          625          630
Leu Asn Ala

```

```

<210> 8
<211> 312
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1503131CD1

```

```

<400> 8
Met Ser Ala Phe Ser Glu Ala Ala Leu Glu Lys Lys Leu Ser Glu
  1          5          10          15
Leu Ser Asn Ser Gln Gln Ser Val Gln Thr Leu Ser Leu Trp Leu
          20          25          30
Ile His His Arg Lys His Ser Arg Pro Ile Val Thr Val Trp Glu
          35          40          45
Arg Glu Leu Arg Lys Ala Lys Pro Asn Arg Lys Leu Thr Phe Leu
          50          55          60
Tyr Leu Ala Asn Asp Val Ile Gln Asn Ser Lys Arg Lys Gly Pro
          65          70          75
Glu Phe Thr Lys Asp Phe Ala Pro Val Ile Val Glu Ala Phe Lys
          80          85          90
His Val Ser Ser Glu Thr Asp Glu Ser Cys Lys Lys His Leu Gly
          95          100          105
Arg Val Leu Ser Ile Trp Glu Glu Arg Ser Val Tyr Glu Asn Asp
          110          115          120
Val Leu Glu Gln Leu Lys Gln Ala Leu Tyr Gly Asp Lys Lys Pro
          125          130          135
Arg Lys Arg Thr Tyr Glu Gln Ile Lys Val Asp Glu Asn Glu Asn
          140          145          150
Cys Ser Ser Leu Gly Ser Pro Ser Glu Pro Pro Gln Thr Leu Asp
          155          160          165
Leu Val Arg Ala Leu Gln Asp Leu Glu Asn Ala Ala Ser Gly Asp
          170          175          180
Ala Ala Val His Gln Arg Ile Ala Ser Leu Pro Val Glu Val Gln
          185          190          195
Glu Val Ser Leu Leu Asp Lys Ile Thr Asp Lys Glu Ser Gly Glu
          200          205          210
Arg Leu Ser Lys Met Val Glu Asp Ala Cys Met Leu Leu Ala Asp
          215          220          225
Tyr Asn Gly Arg Leu Ala Ala Glu Ile Asp Asp Arg Lys Gln Leu
          230          235          240
Thr Arg Met Leu Ala Asp Phe Leu Arg Cys Gln Lys Glu Ala Leu
          245          250          255
Ala Glu Lys Glu His Lys Leu Glu Glu Tyr Lys Arg Lys Leu Ala
          260          265          270
Arg Val Ser Leu Val Arg Lys Glu Leu Arg Ser Arg Ile Gln Ser
          275          280          285
Leu Pro Asp Leu Ser Arg Leu Pro Asn Val Thr Gly Ser His Met
          290          295          300
His Leu Pro Phe Ala Gly Asp Ile Tyr Ser Glu Asp
          305          310

```

```

<210> 9
<211> 377
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1594803CD1

```

```

<400> 9
Met Phe Asn Gly Gly Met Ala Thr Thr Ser Thr Glu Ile Glu Leu
  1      5      10      15
Pro Asp Val Glu Pro Ala Ala Phe Leu Ala Leu Leu Lys Phe Leu
  20      25      30
Tyr Ser Asp Glu Val Gln Ile Gly Pro Glu Thr Val Met Thr Thr
  35      40      45
Leu Tyr Thr Ala Lys Lys Tyr Ala Val Pro Ala Leu Glu Ala His
  50      55      60
Cys Val Glu Phe Leu Lys Lys Asn Leu Arg Ala Asp Asn Ala Phe
  65      70      75
Met Leu Leu Thr Gln Ala Arg Leu Phe Asp Glu Pro Gln Leu Ala
  80      85      90
Ser Leu Cys Leu Glu Asn Ile Asp Lys Asn Thr Ala Asp Ala Ile
  95      100     105
Thr Ala Glu Gly Phe Thr Asp Ile Asp Leu Asp Thr Leu Val Ala
  110     115     120
Val Leu Glu Arg Asp Thr Leu Gly Ile Arg Glu Val Arg Leu Phe
  125     130     135
Asn Ala Val Val Arg Trp Ser Glu Ala Glu Cys Gln Arg Gln Gln
  140     145     150
Leu Gln Val Thr Pro Glu Asn Arg Arg Lys Val Leu Gly Lys Ala
  155     160     165
Leu Gly Leu Ile Arg Phe Pro Leu Met Thr Ile Glu Glu Phe Ala
  170     175     180
Ala Gly Pro Ala Gln Ser Gly Ile Leu Val Asp Arg Glu Val Val
  185     190     195
Ser Leu Phe Leu His Phe Thr Val Asn Pro Lys Pro Arg Val Glu
  200     205     210
Phe Ile Asp Arg Pro Arg Cys Cys Leu Arg Gly Lys Glu Cys Ser
  215     220     225
Ile Asn Arg Phe Gln Gln Val Glu Ser Arg Trp Gly Tyr Ser Gly
  230     235     240
Thr Ser Asp Arg Ile Arg Phe Ser Val Asn Lys Arg Ile Phe Val
  245     250     255
Val Gly Phe Gly Leu Tyr Gly Ser Ile His Gly Pro Thr Asp Tyr
  260     265     270
Gln Val Asn Ile Gln Ile Ile His Thr Asp Ser Asn Thr Val Leu
  275     280     285
Gly Gln Asn Asp Thr Gly Phe Ser Cys Asp Gly Ser Ala Ser Thr
  290     295     300
Phe Arg Val Met Phe Lys Glu Pro Val Glu Val Leu Pro Asn Val
  305     310     315
Asn Tyr Thr Ala Cys Ala Thr Leu Lys Gly Pro Asp Ser His Tyr
  320     325     330
Gly Thr Lys Gly Leu Arg Lys Val Thr His Glu Ser Pro Thr Thr
  335     340     345
Gly Ala Lys Thr Cys Phe Thr Phe Cys Tyr Ala Ala Gly Asn Asn
  350     355     360
Asn Gly Thr Ser Val Glu Asp Gly Gln Ile Pro Glu Val Ile Phe
  365     370     375
Tyr Thr

```

<210> 10

<211> 170

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1736129CD1

<400> 10

```

Met Glu Asp Pro Asn Pro Glu Glu Asn Met Lys Gln Gln Asp Ser
  1      5      10      15
Pro Lys Glu Arg Ser Pro Gln Ser Pro Gly Gly Asn Ile Cys His
  20      25      30

```

```

Leu Gly Ala Pro Lys Cys Thr Arg Cys Leu Ile Thr Phe Ala Asp
      35      40      45
Ser Lys Phe Gln Glu Arg His Met Lys Arg Glu His Pro Ala Asp
      50      55      60
Phe Val Ala Gln Lys Leu Gln Gly Val Leu Phe Ile Cys Phe Thr
      65      70      75
Cys Ala Arg Ser Phe Pro Ser Ser Lys Ala Leu Ile Thr His Gln
      80      85      90
Arg Ser His Gly Pro Ala Ala Lys Pro Thr Leu Pro Val Ala Thr
      95     100     105
Thr Thr Ala Gln Pro Thr Phe Pro Cys Pro Asp Cys Gly Lys Thr
     110     115     120
Phe Gly Gln Ala Val Ser Leu Arg Arg His Arg Gln Met His Glu
     125     130     135
Val Arg Ala Pro Pro Gly Thr Phe Ala Cys Thr Glu Cys Gly Gln
     140     145     150
Asp Phe Ala Gln Glu Ala Gly Leu His Gln His Tyr Ile Arg His
     155     160     165
Ala Arg Gly Glu Leu
      170

```

```

<210> 11
<211> 160
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1874312CD1

```

```

<400> 11
Met Ala Arg Thr Lys Gln Thr Ala Arg Lys Ser Thr Gly Gly Lys
  1      5      10      15
Ala Pro Arg Lys Gln Leu Ala Thr Lys Ala Ala Arg Lys Ser Ala
  20      25      30
Pro Ala Thr Gly Gly Val Lys Lys Pro His Arg Tyr Arg Pro Gly
  35      40      45
Thr Val Ala Leu Arg Glu Ile Arg Arg Tyr Gln Lys Ser Thr Glu
  50      55      60
Leu Leu Ile Arg Lys Leu Pro Phe Gln Arg Leu Val Arg Glu Ile
  65      70      75
Ala Gln Asp Phe Lys Thr Asp Leu Arg Phe Gln Ser Ser Ala Val
  80      85      90
Met Ala Leu Gln Glu Ala Cys Glu Ala Tyr Leu Val Gly Leu Phe
  95     100     105
Glu Asp Thr Asn Leu Cys Gly Ile Gln Arg Gln Ala Arg His Tyr
 110     115     120
His Ala Gln Gly His Pro Thr His Pro Pro Ala Ser Ala Glu Glu
 125     130     135
Arg Ala Val Ile Thr Val Gly Leu Ser Cys Arg Ser Lys Gln Arg
 140     145     150
Val Phe Phe Arg Ala Thr Thr Phe Ser Lys
 155     160

```

```

<210> 12
<211> 219
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1969301CD1

```

```

<400> 12
Met Asn Arg Leu Phe Gly Lys Ala Lys Pro Lys Ala Pro Pro Pro
  1      5      10      15
Ser Leu Thr Asp Cys Ile Gly Thr Val Asp Ser Arg Ala Glu Ser

```

```

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

```

```

<210> 13
<211> 142
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1986873CD1

```

```

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

```

```

<210> 14
<211> 524
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2010820CD1

```

<400> 14

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

Lys	Met	Arg	Leu	Pro	Arg	Arg	Ala	Lys	Thr	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys
				500					505					510
Ser	Lys	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Phe	Leu	Asn	Glu	Asp	Leu	Ser	
				515					520					

<210> 15
 <211> 500
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2013818CD1

<400> 15

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

Ala	Leu	Arg	Ser	Arg	Gln	Lys	Asn	Thr	Ser	Asn	Lys	Asn	Lys	Leu
				395					400					405
Glu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asp	Asp	Ala	Gln	Ser	Val	Glu	Thr	Leu	Gly
				410					415					420
Lys	Pro	Lys	Ala	Lys	Arg	Ile	Arg	Thr	Ser	Lys	Thr	Lys	Gln	Ala
				425					430					435
Ser	Lys	Asn	Thr	Glu	Lys	Glu	Ser	Ala	Trp	Ser	Pro	Pro	Pro	Ile
				440					445					450
Glu	Ile	Arg	Leu	Ile	Ser	Pro	Leu	Ala	Ser	Pro	Ala	Asp	Gly	Val
				455					460					465
Lys	Ser	Lys	Pro	Arg	Lys	Thr	Thr	Glu	Val	Thr	Gly	Thr	Gly	Leu
				470					475					480
Gly	Arg	Asn	Arg	Lys	Lys	Leu	Ser	Ser	Tyr	Pro	Lys	Gln	Ile	Leu
				485					490					495
Arg	Arg	Lys	Met	Leu										
				500										

<210> 16
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2302032CD1

<400> 16
Met Asn Ala Ser Ser Glu Gly Glu Ser Phe Ala Gly Ser Val Gln
1 5 10 15
Ile Pro Gly Gly Thr Thr Val Leu Val Glu Leu Thr Pro Asp Ile
20 25 30
His Ile Cys Gly Ile Cys Lys Gln Gln Phe Asn Asn Leu Asp Ala
35 40 45
Phe Val Ala His Lys Gln Ser Gly Cys Gln Leu Thr Gly Thr Ser
50 55 60
Ala Ala Ala Pro Ser Thr Val Gln Phe Val Ser Glu Glu Thr Val
65 70 75
Pro Ala Thr Gln Thr Gln Thr Thr Thr Arg Thr Ile Thr Ser Glu
80 85 90
Thr Gln Thr Ile Thr Gly Thr Ala Gly Ala Trp Gly Ser Arg Pro
95 100 105
Glu Leu Ala Trp Leu Cys Leu Lys His Val His Gly Thr Cys
110 115

<210> 17
 <211> 544
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2326109CD1

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

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

<210> 18

<211> 869

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2354751CD1

```

<400> 18
Met Arg Trp Gly His His Leu Pro Arg Ala Ser Trp Gly Ser Gly
1      5      10      15
Phe Arg Arg Ala Leu Gln Arg Pro Asp Asp Arg Ile Pro Phe Leu
20     25     30
Ile His Trp Ser Trp Pro Leu Gln Gly Glu Arg Pro Phe Gly Pro
35     40     45
Pro Arg Ala Phe Ile Arg His His Gly Ser Ser Val Asp Ser Ala
50     55     60
Pro Pro Pro Gly Arg His Gly Arg Leu Phe Pro Ser Ala Ser Ala
65     70     75
Thr Glu Ala Ile Gln Arg His Arg Arg Asn Leu Ala Glu Trp Phe
80     85     90
Ser Arg Leu Pro Arg Glu Glu Arg Gln Phe Gly Pro Thr Phe Ala
95     100    105
Leu Asp Thr Val His Val Asp Pro Val Ile Arg Glu Ser Thr Pro
110    115    120
Asp Glu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Glu Leu Ala Leu Glu His Gln
125    130    135
Pro Pro Gln Ala Gly Leu Pro Pro Leu Ala Leu Ser Gln Leu Phe
140    145    150
Asn Pro Asp Ala Cys Gly Arg Arg Val Gln Thr Val Val Leu Tyr
155    160    165
Gly Thr Val Gly Thr Gly Lys Ser Thr Leu Val Arg Lys Met Val
170    175    180
Leu Asp Trp Cys Tyr Gly Arg Leu Pro Ala Phe Glu Leu Leu Ile
185    190    195
Pro Phe Ser Cys Glu Asp Leu Ser Ser Leu Gly Pro Ala Pro Ala
200    205    210
Ser Leu Cys Gln Leu Val Ala Gln Arg Tyr Thr Pro Leu Lys Glu
215    220    225
Val Leu Pro Leu Met Ala Ala Ala Gly Ser His Leu Leu Phe Val
230    235    240
Leu His Gly Leu Glu His Leu Asn Leu Asp Phe Arg Leu Ala Gly
245    250    255
Thr Gly Leu Cys Ser Asp Pro Glu Glu Pro Gln Glu Pro Ala Ala
260    265    270
Ile Ile Val Asn Leu Leu Arg Lys Tyr Met Leu Pro Gln Ala Ser
275    280    285
Ile Leu Val Thr Thr Arg Pro Ser Ala Ile Gly Arg Ile Pro Ser
290    295    300
Lys Tyr Val Gly Arg Tyr Gly Glu Ile Cys Gly Phe Ser Asp Thr
305    310    315
Asn Leu Gln Lys Leu Tyr Phe Gln Leu Arg Leu Asn Gln Pro Tyr
320    325    330
Cys Gly Tyr Ala Val Gly Gly Ser Gly Val Ser Ala Thr Pro Ala
335    340    345
Gln Arg Asp His Leu Val Gln Met Leu Ser Arg Asn Leu Glu Gly
350    355    360
His His Gln Ile Ala Ala Ala Cys Phe Leu Pro Ser Tyr Cys Trp
365    370    375
Leu Val Cys Ala Thr Leu His Phe Leu His Ala Pro Thr Pro Ala
380    385    390
Gly Gln Thr Leu Thr Ser Ile Tyr Thr Ser Phe Leu Arg Leu Asn
395    400    405
Phe Ser Gly Glu Thr Leu Asp Ser Thr Asp Pro Ser Asn Leu Ser
410    415    420
Leu Met Ala Tyr Ala Ala Arg Thr Met Gly Lys Leu Ala Tyr Glu
425    430    435
Gly Val Ser Ser Arg Lys Thr Tyr Phe Ser Glu Glu Asp Val Cys
440    445    450
Gly Cys Leu Glu Ala Gly Ile Arg Thr Glu Glu Phe Gln Leu
455    460    465
Leu His Ile Phe Arg Arg Asp Ala Leu Arg Phe Phe Leu Ala Pro

```

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

<210> 19
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2378058CD1

<400> 19
 Met Met Thr Ala Val Ser Leu Thr Thr Arg Pro Gln Glu Ser Val
 1 5 10 15
 Ala Phe Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Thr Thr Lys Glu Trp Ala

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

<210> 20
 <211> 301
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2595747CD1

<400> 20

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

Thr

<210> 21
 <211> 402
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2634391CD1

<400> 21
 Met Ile Asp Gln Ala Ser Leu Tyr Gln Tyr Ser Pro Gln Asn Gln
 1 5 10 15
 His Val Glu Gln Gln Pro His Tyr Thr His Lys Pro Thr Leu Glu
 20 25 30
 Tyr Ser Pro Phe Pro Ile Pro Pro Gln Ser Pro Ala Tyr Glu Pro
 35 40 45
 Asn Leu Phe Asp Gly Pro Glu Ser Gln Phe Cys Pro Asn Gln Ser
 50 55 60
 Leu Val Ser Leu Leu Gly Asp Gln Arg Glu Ser Glu Asn Ile Ala
 65 70 75
 Asn Pro Met Gln Thr Ser Ser Ser Val Gln Gln Gln Asn Asp Ala
 80 85 90
 His Leu His Ser Phe Ser Met Met Pro Ser Ser Ala Cys Glu Ala
 95 100 105
 Met Val Gly His Glu Met Ala Ser Asp Ser Ser Asn Thr Ser Leu
 110 115 120
 Pro Phe Ser Asn Met Gly Asn Pro Met Asn Thr Thr Gln Leu Gly
 125 130 135
 Lys Ser Leu Phe Gln Trp Gln Val Glu Gln Glu Glu Ser Lys Leu
 140 145 150
 Ala Asn Ile Ser Gln Asp Gln Phe Leu Ser Lys Asp Ala Asp Gly
 155 160 165
 Asp Thr Phe Leu His Ile Ala Val Ala Gln Gly Arg Arg Ala Leu
 170 175 180
 Ser Tyr Val Leu Ala Arg Lys Met Asn Ala Leu His Met Leu Asp
 185 190 195
 Ile Lys Glu His Asn Gly Gln Ser Ala Phe Gln Val Ala Val Ala
 200 205 210
 Ala Asn Gln His Leu Ile Val Gln Asp Leu Val Asn Ile Gly Ala
 215 220 225
 Gln Val Asn Thr Thr Asp Cys Trp Gly Arg Thr Pro Leu His Val
 230 235 240
 Cys Ala Glu Lys Gly His Ser Gln Val Leu Gln Ala Ile Gln Lys
 245 250 255
 Gly Ala Val Gly Ser Asn Gln Phe Val Asp Leu Glu Ala Thr Asn
 260 265 270
 Tyr Asp Gly Leu Thr Pro Leu His Cys Ala Val Ile Ala His Asn
 275 280 285
 Ala Val Val His Glu Leu Gln Arg Asn Gln Gln Pro His Ser Pro
 290 295 300
 Glu Val Gln Glu Leu Leu Leu Lys Asn Lys Ser Leu Val Asp Thr
 305 310 315
 Ile Lys Cys Leu Ile Gln Met Gly Ala Ala Val Glu Ala Lys Ala
 320 325 330
 Tyr Asn Gly Asn Thr Ala Leu His Val Ala Ala Ser Leu Gln Tyr
 335 340 345
 Arg Leu Thr Gln Leu Asp Ala Val Arg Leu Leu Met Arg Lys Gly
 350 355 360
 Ala Asp Pro Ser Thr Arg Asn Leu Glu Asn Glu Gln Pro Val His
 365 370 375
 Leu Val Pro Asp Gly Pro Val Gly Glu Gln Ile Arg Arg Ile Leu
 380 385 390
 Lys Gly Lys Ser Ile Gln Gln Arg Ala Pro Pro Tyr
 395 400

<210> 22
 <211> 254

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2637522CD1

<400> 22
Met Asn Phe Thr Val Gly Phe Lys Pro Leu Leu Gly Asp Ala His
 1      5      10      15
Ser Met Asp Asn Leu Glu Lys Gln Leu Ile Cys Pro Ile Cys Leu
 20      25      30
Glu Met Phe Ser Lys Pro Val Val Ile Leu Pro Cys Gln His Asn
 35      40      45
Leu Cys Arg Lys Cys Ala Asn Asp Val Phe Gln Ala Ser Asn Pro
 50      55      60
Leu Trp Gln Ser Arg Gly Ser Thr Thr Val Ser Ser Gly Gly Arg
 65      70      75
Phe Arg Cys Pro Ser Cys Arg His Glu Val Val Leu Asp Arg His
 80      85      90
Gly Val Tyr Gly Leu Gln Arg Asn Leu Leu Val Glu Asn Ile Ile
 95     100     105
Asp Ile Tyr Lys Gln Glu Ser Ser Arg Pro Leu His Ser Lys Ala
110     115     120
Glu Gln His Leu Met Cys Glu Glu His Glu Glu Glu Lys Ile Asn
125     130     135
Ile Tyr Cys Leu Ser Cys Glu Val Pro Thr Cys Ser Leu Cys Lys
140     145     150
Val Phe Gly Ala His Lys Asp Cys Glu Val Ala Pro Leu Pro Thr
155     160     165
Ile Tyr Lys Arg Gln Lys Ser Glu Leu Ser Asp Gly Ile Ala Met
170     175     180
Leu Val Ala Gly Asn Asp Arg Val Gln Ala Val Ile Thr Gln Met
185     190     195
Glu Glu Val Cys Gln Thr Ile Glu Asp Asn Ser Arg Arg Gln Lys
200     205     210
Gln Leu Leu Asn Gln Arg Phe Glu Ser Leu Cys Ala Val Leu Glu
215     220     225
Glu Arg Asn Gly Glu Leu Leu Gln Ala Leu Ala Arg Glu Gln Ala
230     235     240
Gly Gln Ala Ser Thr Arg Ser Asp Gly Thr His Ser Gly Gln
245     250

<210> 23
<211> 553
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2650980CD1

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

```

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

<210> 24

<211> 461

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 2939607CD1

<400> 24

```

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

```

<210> 25
 <211> 159
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 3098421CD1

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

<210> 26
 <211> 373
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> unsure
 <222> 368
 <223> unknown, or other

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 3296650CD1

<400> 26
 Met Lys Ala Leu Phe Lys His Glu Ser Leu Gly Ser Gln Pro Leu
 1 5 10 15
 His Asp Arg Val Leu Gln Val Pro Gly Leu Ala Gln Gly Gly Cys
 20 25 30
 Cys Arg Glu Asp Ala Met Val Ala Ser Arg Leu Thr Pro Gly Ser
 35 40 45
 Gln Gly Leu Leu Lys Met Glu Asp Val Ala Leu Thr Leu Thr Pro
 50 55 60
 Gly Trp Thr Gln Leu Asp Ser Ser Gln Val Asn Leu Tyr Arg Asp
 65 70 75
 Glu Lys Gln Glu Asn His Ser Ser Leu Val Ser Leu Gly Gly Glu
 80 85 90
 Ile Gln Thr Lys Ser Arg Asp Leu Pro Pro Val Lys Lys Leu Pro
 95 100 105
 Glu Lys Glu His Gly Lys Ile Cys His Leu Arg Glu Asp Ile Ala
 110 115 120
 Gln Ile Pro Thr His Ala Glu Ala Gly Glu Gln Glu Gly Arg Leu
 125 130 135
 Gln Arg Lys Gln Lys Asn Ala Ile Gly Ser Arg Arg His Tyr Cys

```

His Glu Cys Gly Lys Ser Phe Ala Gln Ser Ser Gly Leu Thr Lys 140
155
His Arg Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Glu Cys Glu Asp 145
160
Cys Gly Lys Thr Phe Ile Gly Ser Ser Ala Leu Val Ile His Gln 150
170
Arg Val His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Glu Cys Glu Glu Cys Gly 165
185
Lys Val Phe Ser His Ser Ser Asn Leu Ile Lys His Gln Arg Thr 175
200
His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Glu Cys Asp Asp Cys Gly Lys Thr 180
215
Phe Ser Gln Ser Cys Ser Leu Leu Glu His His Lys Ile His Thr 195
230
Gly Glu Lys Pro Tyr Gln Cys Asn Met Cys Gly Lys Ala Phe Arg 205
245
Arg Asn Ser His Leu Leu Arg His Gln Arg Ile His Gly Asp Lys 210
260
Asn Val Gln Asn Pro Glu His Gly Glu Ser Trp Glu Ser Gln Gly 220
275
Arg Thr Glu Ser Gln Trp Glu Asn Thr Glu Ala Pro Val Ser Tyr 225
305
Lys Cys Asn Glu Cys Glu Arg Ser Phe Thr Arg Asn Arg Ser Leu 235
320
Ile Glu His Gln Lys Ile His Thr Gly Asp Lys Pro Tyr Gln Cys 240
335
Asp Thr Cys Gly Lys Gly Phe Thr Arg Thr Ser Tyr Leu Val Gln 250
350
His Gln Arg Ser His Val Gly Xaa Lys Thr Leu Ser Gln 255
365

```

<210> 27

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 3687719CD1

<400> 27

```

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

```

Ser Thr Pro Lys	185	Pro Ala Cys Pro Gly	190	Glu Leu Pro Val Ala	195
	200		205		210
Ser Ser Ser Ser	215	Cys Pro Ala Phe Gly	220	Phe Pro Ala Gly Phe	225
Glu Ala Glu Ser	230	Phe Asn Lys Ala Pro	235	Thr Pro Val Leu Ser	240
Glu Ser Gly Ile	245	Gly Ser Ser Tyr Gln	250	Cys Arg Leu Gln Ala	255
Asn Phe Cys Met	260	Gly Ala Asp Pro Gly	265	Leu Glu His Leu Leu	270
Ser Ala Ala Pro	275	Ser Pro Ala Pro Pro	280	Thr Pro Pro Gly Ser	285
Arg Ala Pro Leu	290	Pro Leu Pro Thr Asp	295	His Lys Glu Pro Trp	300
Ala Gly Gly Phe	305	Pro Val Gln Gly Gly	310	Ser Gly Tyr Pro Leu	315
Leu Thr Pro Cys	320	Leu Tyr Arg Thr Pro	325	Gly Met Phe Phe Phe	330

<210> 28

<211> 396

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 3774188CD1

<400> 28

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

	275		280		285
His Arg Arg Ile	Ala Asp Ile Pro Ile	Asp His Pro Ser Cys	Ser		
	290		295		300
Lys Gln His Ala	Val Phe Gln Tyr Arg	Leu Val Glu Tyr Thr	Arg		
	305		310		315
Ala Asp Gly Thr	Val Gly Arg Arg Val	Lys Pro Tyr Ile Ile	Asp		
	320		325		330
Leu Gly Ser Gly	Asn Gly Thr Phe Leu	Asn Asn Lys Arg Ile	Glu		
	335		340		345
Pro Gln Arg Tyr	Tyr Glu Leu Lys Glu	Lys Asp Val Leu Lys	Phe		
	350		355		360
Gly Phe Ser Ser	Arg Glu Tyr Val Leu	Leu His Glu Ser Ser	Asp		
	365		370		375
Thr Ser Glu Ile	Asp Arg Lys Asp Asp	Glu Asp Glu Glu Glu	Glu		
	380		385		390
Glu Glu Val Ser	Asp Ser				
	395				

<210> 29
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 4349106CD1

<400> 29	
Met Gly Leu Leu Thr	Phe Arg Asp Val Ala Ile Glu Phe Ser Arg
1	5 10 15
Glu Glu Trp Glu His	Leu Asp Ser Asp Gln Lys Leu Leu Tyr Gly
	20 25 30
Asp Val Met Leu Glu	Asn Tyr Gly Asn Leu Val Ser Leu Gly Leu
	35 40 45
Ala Val Ser Lys Pro	Asp Leu Ile Thr Phe Leu Glu Gln Arg Lys
	50 55 60
Glu Pro Trp Asn Val	Lys Ser Ala Glu Thr Val Ala Ile Gln Pro
	65 70 75
Asp Ile Phe Ser His	Asp Thr Gln Gly Leu Leu Arg Lys Lys Leu
	80 85 90
Ile Glu Ala Ser Phe	Gln Lys Val Ile Leu Asp Gly Tyr Gly Ser
	95 100 105
Cys Gly Pro Gln Asn	Leu Asn Leu Arg Lys Glu Trp Glu Ser Glu
	110 115 120
Gly Lys Ile Ile Leu	Trp
	125

<210> 30
 <211> 519
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 4834217CD1

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

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

<210> 31
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 5156094CD1

<400> 31

```

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

```

470 475 480
 Ala Leu Gly Ser Gly Glu Glu Ser Pro Leu Glu Gly Trp
 485 490

 <210> 32
 <211> 516
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 5665139CD1

 <400> 32
 Met His Gly Arg Lys Asp Asp Ala Gln Lys Gln Pro Val Lys Asn
 1 5 10 15
 Gln Leu Gly Leu Asn Pro Gln Ser His Leu Pro Glu Leu Gln Leu
 20 25 30
 Phe Gln Ala Glu Gly Lys Ile Tyr Lys Tyr Asp His Met Glu Lys
 35 40 45
 Ser Val Asn Ser Ser Ser Leu Val Ser Pro Gln Arg Ile Ser
 50 55 60
 Ser Thr Val Lys Thr His Ile Ser His Thr Tyr Glu Cys Asn Phe
 65 70 75
 Val Asp Ser Leu Phe Thr Gln Lys Glu Lys Ala Asn Ile Gly Thr
 80 85 90
 Glu His Tyr Lys Cys Asn Glu Arg Gly Lys Ala Phe His Gln Gly
 95 100 105
 Leu His Phe Thr Ile His Gln Ile Ile His Thr Lys Glu Thr Gln
 110 115 120
 Phe Lys Cys Asp Ile Cys Gly Lys Ile Phe Asn Lys Lys Ser Asn
 125 130 135
 Leu Ala Ser His Gln Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Lys
 140 145 150
 Cys Asn Glu Cys Gly Lys Val Phe His Asn Met Ser His Leu Ala
 155 160 165
 Gln His Arg Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Lys Cys Asn
 170 175 180
 Glu Cys Gly Lys Val Phe Asn Gln Ile Ser His Leu Ala Gln His
 185 190 195
 Gln Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Lys Cys Asn Glu Cys
 200 205 210
 Gly Lys Val Phe His Gln Ile Ser His Leu Ala Gln His Arg Thr
 215 220 225
 Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Glu Cys Asn Lys Cys Gly Lys
 230 235 240
 Val Phe Ser Arg Asn Ser Tyr Leu Val Gln His Leu Ile Ile His
 245 250 255
 Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Arg Cys Asn Val Cys Gly Lys Val Phe
 260 265 270
 His His Ile Ser His Leu Ala Gln His Gln Arg Ile His Thr Gly
 275 280 285
 Glu Lys Pro Tyr Lys Cys Asn Glu Cys Gly Lys Val Phe Ser His
 290 295 300
 Lys Ser Ser Leu Val Asn His Trp Arg Ile His Thr Gly Glu Lys
 305 310 315
 Pro Tyr Lys Cys Asn Glu Cys Gly Lys Val Phe Ser His Lys Ser
 320 325 330
 Ser Leu Val Asn His Trp Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr
 335 340 345
 Lys Cys Asn Glu Cys Gly Lys Val Phe Ser Arg Asn Ser Tyr Leu
 350 355 360
 Ala Gln His Leu Ile Ile His Ala Gly Glu Lys Pro Tyr Lys Cys
 365 370 375
 Asp Glu Cys Asp Lys Ala Phe Ser Gln Asn Ser His Leu Val Gln
 380 385 390
 His His Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Lys Cys Asp Glu

```

395
Cys Gly Lys Val Phe Ser Gln Asn Ser Tyr Leu Ala Tyr His Trp
410
Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Ala Tyr Lys Cys Asn Glu Cys Gly
425
Lys Val Phe Gly Leu Asn Ser Ser Leu Ala His His Arg Lys Ile
440
His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Asn Glu Cys Gly Lys Ala
455
Phe Ser Met Arg Ser Ser Leu Thr Asn His His Ala Ile His Thr
470
Gly Glu Lys His Phe Lys Cys Asn Glu Cys Gly Lys Leu Phe Arg
485
Asp Asn Ser Tyr Leu Val Arg His Gln Arg Phe His Ala Gly Lys
500
Lys Ser Asn Thr Cys Asn
515

```

```

<210> 33
<211> 3163
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 091502CB1

```

```

<400> 33
gtcggagggtc ttaccaaca gattgacgcg gcgttagtat tggccgtgta cccgaaaaac 60
tgattgactg ggctggcggtt aactgtgctg aggcaggatt tccctgggga aagtcttcac 120
tcagagcttc gctgacagcc aaggatggca agcaaggggc cctcgccctc tgcattctct 180
gagaactcca gtgcagggggg gccagtgagg agcagcaatg gcgctggcga gagcggaggg 240
caggacagca ctttcgagtg caacatctgc ttggacacag ccaaggatgc cgtcatcagc 300
ctgtgtggcc acctcttctg ttggccgtgt ttacatcagt gggtggagac cagacctaac 360
agacaggtgt gtctgttttg caaagctggc atcagccgag acaaggatcat cccctcttat 420
ggaaggggca gcaactgggca acaggaccac agagagaaga cccctcctcg tcctcaagga 480
cagaggccag agccggagaa tagaggggga tttcaaggat ttggatttgg agatgggtgc 540
ttccagatgt cttttggaat tggggcattt ccttttggga tatttgccac agcatttaat 600
ataaatgatg ggccgctctc tccagctgtc cctgggacac cccagtatgt ggacgagcag 660
ttcctgtcac gcctcttctc atttgtggcc ctggtgatca tgttctggct cctgattgcc 720
taatgtgtgg cctctgccta catccgtggc agggctctgg actggtgacg tggcaccaca 780
actcctgggt tttgcttccc tggctaactc tgactcctgg aatcagtgag atcagtaaca 840
catcaaggag tcttgtttct tcatcagagc tttggaactc gagaccagtt ggcatgacc 900
cctgaatata gccaccgtg taacactctc ataacttcag gccttggcat tgagtcactc 960
ctcatgggtg acaccatgaa atcttgttct agccagttct gcaggtcctg actctgcaga 1020
gggaagaggg agaaagagag aaactgtcag agtataattt cactgagtt taatattaca 1080
gaaacaaagg gatgcaccaa atgggtattc tggaaatttt catgtcttta aatacccttt 1140
ggtaagttgc ttctgaagcc agtgggggct cctcagatag agaggttccc ctttcaaatc 1200
ccagtgccgc tctgttctct ttccttcccc tcccactccc cctcttcttc ctctgtagag 1260
atgcaagaaa ttgctgtccc ataaaaatca taattgcagt agctaaagct ggggtcactt 1320
cgtgaattca ccagagactc aaagatcttt tattggctct gggctgtgct cagtgtcttt 1380
ggcctcagag aacaacttga atgacttctc ggtttcctgg cataaattat tcctgggtgag 1440
acatgtggct taactcacag gtttcccatc agctttcttc ctaaaaactat gttcatctgc 1500
ctctctctgc cagagaacat acagccgaga atactgccga agctgagact gactactgtg 1560
cattaggaag gacctggagt caggactttg gtgggatttg gagctccgag gcagtaataa 1620
ctgaacaagc agccctgtcc cctaggctgc agaagcttga atgcacctc tcccagaacc 1680
tgccacagga aactgggggc tttgtcaggt cagcccaact gcatgcaaaa gaccaccatc 1740
ctcagaagcc aagtgtgtct ttatgaagag gcaaggaaag gggaaacca catgtgacct 1800
tgattttggt atggcttgat agagtccctt gaaaactcct tgtatgtgtg ctaaaaccag 1860
ggaagcatgt gactgccaag caggcaacc ctgatgattt gtaaagccag gtggcagggc 1920
cttggggagc cccagcacia tgatattgtg tggcttctcc tcctgtggaa tcgaggggaa 1980
attattcttc ccaatacctt gatattgatt tcagtttcat aagcttcttc ctctgaatct 2040
tattgaggga ctatggtacc aagcaggtag gactgttcac ctggtggaac agttcttgct 2100
ctgccttcta ggcttcatcc cagaaatcca gcctcttct ggagaccaca aagctggagg 2160
gagatgggct ttccctctgg cctctctctc actttgccat ccacactgct cctggctaac 2220
cccagcaata accaacaat ggttaggaag cccatctatt gctttttctc aattatgact 2280
gcatagttta tggaaacaaa gatcttgagg aagatgaggg aagccctccc ctcttcacag 2340

```

```

tccccatctc ttctcctttg tacctgtcaa caccagagtt cagtgtttaa acagacaaaa 2400
tataaagtat tgagtaggtg gttcatatgc cgaatccact tggtaggaag aaaccaccag 2460
cttttatagtg tgccctgatag attttaaaaca ttccctgggca cccactcaag agtgctcttt 2520
ttatcacctt ctggaaatcc gcaaagttgc aggggacctct ggagtgtctc ttctctagag 2580
agaattgggtg ggacccccct cagtgcagtg gcccacacta gtggagggag agaggactta 2640
agtcagatgg actcaacaga aatgggtttc cagaagaata atgaaaagtt gtgggttagga 2700
aaatgaatca tttggactct tcaatgaaat ggagtgaagc caggagagct cagccaacag 2760
aggcactctg ggaacctgtt agtaaaagcca ggctggccaa atgccatttg attttgaacc 2820
tcgtaggtcc ccactcacc cctgccagga gctaagtaag gcaggagagc tgacttggga 2880
ctcctggctc ggccccaaca gggagccccc ttcccaccat ccctcggcaa gctcaccacc 2940
tcctccttct gccaaaggcag ctttcctttc ttttgtgtgt tttctgtgtt cttagcctcc 3000
accctcctcc tgccaccctt gtggactagg accaggtcct gacccagctc agaaaatgat 3060
gatatgtaca gtggcacacc ttaaccagtc actaattttc actgttgtga aagtgatattg 3120
atttagaatt aaacaaatgg ttttacatta ctatgaaaaa aaa 3163

```

```

<210> 34
<211> 2185
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 763816CB1

```

```

<400> 34
ggatctccag agctcagaaa accctcaggg tcaccagatc tttggaagct ttctcctgat 60
cagcggaaaa cttctcctgc ttcacttgat ttccctgagt cccagaaaag ttccctgtgg 120
ggttctcctg atctctggaa gtcttccttt ttatttgagc ctcagaaaacc tgtctctcct 180
gagagccgaa aaccatgtcc ttatgggcca tctgaggccc caaaagcagc ctcagatata 240
tggaagctgt tctctctatc gatactgagc ctagaaaacc tgccctgttt cccgagcctg 300
ccaaaacagc ccctcctgct tctccagaag cagcacaacg tgcccttttt ccagagcccc 360
ggaagcatgc ccttttcctt gaactcccca aatctgctct attctcagaa tcacagaagg 420
ctgttgagct tgggtgatga ctacaaatag atgccataga tgatcaaaaa tgtgatattt 480
tggttcagga gaaacttcta gcttcaacta agaaactctt agaagatact ttatttctct 540
cctcaaagaa gctcaagaaa gacaaccaag agagctcaga cgctgagctt agtagtagtg 600
agtacataaa aacagatttg gatgcgatgg atattaaggg ccagggaatca agcagtgatc 660
aagagcaggt tgatgtggaa tccattgatt tttagcaaga gaacaaaatg gacatgacta 720
gtccagagca gtctagaaat gtgctacagt ttactgaaga aaaagaagct tttatctctg 780
aagaggagat tgcaaaatag atgaagcgtg gaaaaggaaa gtattattgc aaaatttggt 840
gctgtcgtgc tatgaaaaaa ggtgctgttt tgcattcttt tttggaatct ctccttaaaa 900
atagccctta caaatgcaca atctgtggaa aggcctttct tttggaatct ctccttaaaa 960
atcatgtagc agcccatggg caaagtttac ttaaattgtc acgttgtaat tttgaatcaa 1020
atttcccaag aggttttaag aaacatttaa ctcattgtca aagccggcat aatgaagagg 1080
caaaaataaa gctaatggaa gctcttgaac cgccactgga ggagcagcaa atttgataac 1140
acagtgtgaa tatttgttct acaaagggtg ttggttggaac cattctttgt aagtatagct 1200
tatcagatag catagttgga tcagtatagc acatgtatgg tgtaccgtgt ttactgtctt 1260
cagttgtgtt actaagaatg agcatttgat catttttttc tggctctctg ctatgtgact 1320
atcttgtaag tcaataaatt tctgtatagt ccagatggat taaacttctc atttctttta 1380
aatatgtatg aataataata caaggaaagt ggcattccat ttaataatca agagcaagtt 1440
gtactcaaaag cattcagtta aagtgtatct gtgtgtggaa ctaatttcag acaatagaaa 1500
atattagttg aaatgtttta gaattaggca tgaaaaataa atttgagaaa ttttgtttcc 1560
ttacatgtat ttttaaatca taagagttat ttctatctcg atgtaaaatt agtttataaa 1620
tcttaatcag cttctagatg tttattagct tttatgtcat gaaatgttgg agtctcaggg 1680
ttgctgattt tctgctaaty ggaaaaatgg actaagtctt taaaatagtt tgcagccttc 1740
tcccacagga gacaagtgaag agataagtgat gatttttagat ctttcttgtc catagtgtgt 1800
ttcagtgagc ccttccattc tgtatcttac cctaagatct ggttcttccc tcccattccc 1860
caccocccac ccaccgctg ccagctcaca ctaatagatg attcttaatt gccaaatgtg 1920
ttagagtttg tatatctac tctgggcctc tacatgtcgc ctgttggggc ttaagaccag 1980
gttgataagt aggaactgaa agtcttcocag attcacagta gaaaaattta tagacatttc 2040
tgttaaaagaa atatatcgat tttatgtttt tcaattatgt tactgtaaat accctgtacc 2100
tgttcatgga ttattttatt ctaaaatatt ttgtcaaatg tgtatcaacc aaattaaaaa 2160
gaaaggtttt catgtcaaaa aaaaa 2185

```

```

<210> 35
<211> 2408
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

<220>
 <221> unsure
 <222> 2243
 <223> a or g or c or t, unknown, or other

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 961184CB1

<400> 35
 ggagcatccg gacgctccag tccaatctgg gctgcctccc accatcctcg gctttgccct 60
 ctgggaccag gagcctccca cgcctcattg acggtgtttc ggactggagc caaggggtgct 120
 ccttgcgatc cactggcagc cctgcctccc tggccagcaa cttggaaatc agccagctcc 180
 ctaccatgcc cttcctcagc ctgcaccgca gccacatgg gccagcaag cttgtgacg 240
 acccccaggg cagcttggtg cccgagcctg tccccgggtg ctgccaggag cctgaggaga 300
 tgagctggcc gccatcgggg gagattgcca gccaccaga gctgccaagc agcccacctc 360
 ctgggcttcc cgaagtggcc ccagatgcaa cctccactgg cctccctgat acccccgcag 420
 ctccagaaac cagcaccaac taccagtggt agtgaccgga ggggtctgca ggccccagt 480
 ctctccctct gcctattctg gagccggtca aaaacccctg ctctgtcaaa gaccagagcg 540
 cactccaact ttctgtagaa gataccacct ctccaaatac caagccgtgc ccacctactc 600
 ccaccacccc agaaacatcc cctcctcctc ctccctcctc tcttctcatc actccttgtt 660
 cagctcacct gacccctccc tccctgttcc cttcctcctc ggaatcatca tcggaacaga 720
 aattctataa ctttgtgatc ctccacgcca gggcagacga acacatcgcc ctgctgggtt 780
 gggagaagct ggagccctt ggcggtgccg acggggccac cttctgcgag gatttccagg 840
 tgcgggggcy cggggagctg agctgcctgc aggacgcat agaccactca gctttcatca 900
 tctactttct cactcccaac ttcgactgtc gctgagcct gcaccagggtg aaccaagcca 960
 tgatgagcaa cctcacgcca caggggtcgc cagactgtgt catcccttc ctgcccctgg 1020
 agagctcccc ggcccagctc agctccgaca cggccagcct gctctccggg ctgggtgctg 1080
 tggacgaaca ctcccagatc ttccgagga aggtggccaa caccttcaag cccacagcg 1140
 ttcaggcccg aaaggccatg tggaggaagg aacaggacac ccgagccctg cgggaacaga 1200
 gccaacacct ggacggtgag cggatgcagg cggcggaact gaacgcagcc tactcagcct 1260
 acctccagag ctactgttcc taccaggcac agatggagca gctccagggtg gcttttggga 1320
 gccacatgtc atttgggact gggggcgcct atggggctcg aatgcccttt gggggccagg 1380
 tgcccctggg agcccgcga ccttttccca cttggccggg gtgcccgcag ccgccacccc 1440
 tgacgcgatg gcagctggc acccccccac cgccctccc acagccagca gcctttccac 1500
 agtcaactgc cttcccgag tcccagcct tccctacggc ctcacccgca cccctcaga 1560
 gccagggct gcaacccctc attatccacc acgcacagat ggtacagctg gggctgaaca 1620
 accacatgtg gaaccagaga ggggtcccagg cgcccagga caagacgcag gaggcagaat 1680
 gaccgcgtgt ccttgccatga ccacctgggg aacacccctg gacccaggca tcggccagga 1740
 ccccatagag caccgggtc tgccctgtgc cctgtggaca gtggaagatg aggtcatctg 1800
 cccctttcag gacattgttc gggagccctt catttaggac aaaacgggcy cgatgatgcc 1860
 ctggctttca ggggtgtcag aactggatc ggtgtttaca attccaatct ctctatttct 1920
 ggggtgaagg tcttgggtgt gggggtattg ctacggtctt ttaattataa taaatattta 1980
 ttgaatgcta aaccatatca aacacttccc aaaatttaca agcaagagag agttaaaatt 2040
 aggaatatata tctgtgtaaa taacaatctg cctatacatt gtcttataaa ttaatttctc 2100
 ttacacatagt tttgagtatt attttaagat tgcattttt ccagtgttcc ttttgtcaaa 2160
 aaatgttttc atgaggaagg agaattgtgt gtgtttacag agccaatgta tattaattg 2220
 agagaaactg atggggaagg ggnatcgact ttataggcag taaagtattt acaaacctatg 2280
 actgcctatt ttaaaaccgt aagccaaatt tgtattgtag ttaatccaaa ttgggtcctgt 2340
 taagtgaat tggttagaat ctgggtttta aaacttttta attttataaa ataaccaggg 2400
 aggtattt 2408

<210> 36
 <211> 2564
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1255525CB1

<400> 36
 ccaacctcat tttttctctg ttgccacagg accctttgtg gaggagtgtg ttgaagtgc 60
 atctgttat ttcctatcg attttacccc tccacctaat gatcccatg gtatccagag 120
 agaagacctc atctgagtc ttccgctgt gctggcttct acaccacgat ttgctgagtt 180
 tctgctgcc ctgttgattg agaaagtga ttctgaggt ctgagtgcga agttggattc 240
 tctacagact ctgaatgctt gctgtgctgt gtatggacag aaggaactga aggacttct 300

```

ccccagcctt tgggcttcta tccgcagaga gagcagccag cggcggacaa tccttgaaat 360
gctcctgggt ttcttgaagc tgcagcagaa atggagctat gaagacaaag atcaagggcc 420
tctgaatggc ttcaaggacc agctgtgtct actggtatct atggctctaa cagaccccg 480
caccagcctt cagcttgttg gcatccgtac actgacagtc ttgggtgccc agccagatct 540
cctatcttat gaggacttgg agctggcagt gggtcacctg tacagactga gcttctgaa 600
ggaggattcc cagagttgca ggggtggcagc actggaagca tcaggaaccc ttgctgtct 660
ctaccctgtg gccttcagca gccacctcgt acccaagctc gctgaggagc tgcgtgtagg 720
ggagtcaaat ttgactaacg gagatgagcc cacccaatgc tcccgccatc tgtgtgtct 780
gcaagccttg tcagctgtat caacacatcc cagcatcgtc aaggagacac tgctctgtct 840
gctgcagcat ctctggcaag tgaacagagg gaatatgggt gcacaatcca gtgacgttat 900
tctgtctgtg cagagcctca gacagatggc agaaaaatgt cagcaggacc ctgagagttg 960
ctgggtatttc caccagacag ctataccttg cctgcttgcc ttggctgtgc aggcctctat 1020
gccagagaag gagccctcag ttctgagaaa agtactattg gaggatgagg tgttggctgc 1080
catggtgtct gtcatgtgga ctgctacaac ccacctgagc cctgagttag ctgcccagag 1140
tgtgacacac attgtgcccc tcttcttggg tggcaacgtg tcctttctgc ctgaaaaacg 1200
cttcccgagc agattccagc cattccagga tggctcctca gggcagaggg ggctgattgc 1260
actgcttatg gcctttgtct gctccctgcc tcgaaatgtg gaaatccctc agctgaacca 1320
actcatggcg gagcttttgg aactgagctg ctgccacagc tgcccccttt ctccaccgc 1380
tgctgccaag tgttttgag gactcctcaa caagcaccct gcagggcagc agctggatga 1440
attcctacag ctagctgtgg acaaagtggg ggctggcctg ggctctgggc cctgtcgtag 1500
tcaggccttc actcttcttc tctgggtaac aaaggcccta gtgtcagat accatctct 1560
cagctcctgc cttacagccc ggctcatggg cctcctgagt gaccagaat taggtccagc 1620
agcagctgat ggcttctctc tgcctcatgtc tgactgcact gatgtgctga ctctgtctgg 1680
ccatgccgaa gtgcggatca tgttcgcgca gcggttcttc acagataatg tgcctgcttt 1740
gtgccagggc ttccatgctg ctccccaaga tgtgaagcca aactacttga aggtcttttc 1800
tcattactct aacaggctgc ccaagcctgt actcttgcca gagctgcca cgcttctttc 1860
cttgcctgct gaggccctgt cctgccctga ctgtgtgggt cagctctcca cctcagctg 1920
ccttcagcct ctctactgg aagcacccca agtcatgagt ctacacgtgg acaccctcgt 1980
caccagtttt ctgaacctca gctctagccc ttccatggct gtccggatcg ccgactgca 2040
gtgcatgcat gctctcactc gcttgcacac ccctgtgctg ctgccgtaca aaccacaggt 2100
gattcggggc ttagccaaac ccctggatga caagaagaga ctgggtgcga aggaagcagt 2160
gtcagccaga ggggagtggt ttctgttggg gagccctggc agctgagccc tcagtctctg 2220
cctagactgt tctgacaatc taacctggga ttactaactg ttgagccatc ttcccaaaag 2280
cagggaacac actggtctct gactgccttt cccacagaca cagcacaat gctaggcctc 2340
tgttgcattg ctgtacaaag aacataagag tccatatctc tagtggattt gtaaaaataag 2400
tgtgtgtgag acacttgcgt ttgaagaaag atctagggtc ctgggtctct tgcatttata 2460
tgtcagaaaa ggggcgatat gctgctgagg ggtgagtga tatgagtgtg gccctgagga 2520
ccagggtctg cagatgttgt ctacctgctg aagaataaag atcg 2564

```

<210> 37
 <211> 957
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1297447CB1

```

<400> 37
ccttctgggc atgtctgcca tatggctcca ggtttgtttt tctccccggc actctgacgg 60
ggagggtccc cggcatctcc tggcgtccgg gtagaggacg cggaggatgc tgagctgctg 120
gcgcactgca gcacaactag agatgtacgg atgcccccat ctlgatctta cagaatcaga 180
ggtacagccg cgagaaagag tcaagaacag acagagtcgc ttgaggactc agggaggtgt 240
ttgctgcgtt gacaacagac tacacctca cagtttgctc tgetcttcca acaccagtg 300
aagatgatca catcccaggg atcagtgtcg tttagggatg tgactgtggg cttcactcaa 360
gaggagtggc agcatctgga ccctgctcag aggaccctgt acagggatgt gatgtcggag 420
aactacagcc accctgtctc agtaggggat tgcattccta aaccagaagt gattctcagg 480
ttggagaaag gcgaggagcc atggatatga gaggaataat ttccaagcca gattcatctg 540
ggtgagttag tatgtgccag atggaattta aaggaaggta gatcacaag ggtaagtttg 600
gataataaga ccattgaaat gttcttttag aatcatgttt tagaggctcc agaccttttg 660
aagtaacatg ttgacgtgac ccaaatatgc agtgactctg aatcaccag catctcccag 720
tatcactttc atacacacat cttgttgggt tttttaaatt gtgatataaa ctatatagtt 780
tagccagaga ttaataaaat ttatatata tatgtaacac tcatgtaccc atcattgaga 840
tgaatatata aagtgatttt tcaacacccc cagaaagctc cctggtgtac tcttcccagt 900
aaagagcatc cctccttttg taaaattaaa tatatttttc tataaaaaaa aaaaaa 957

```

<210> 38

<211> 2701
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1441094CB1

```

<400> 38
gcggcagtgta gtatgtgtgt gacggacccc cgccgcccgc ggctcgggac ccctgcctac 60
cctccttctt gcccgccggg ctgtggaact agcgcgctgcc ccctcgccgg cctcgacgtc 120
tcccgccgcg ccctcactcg tggcagggcg cagctcctgc ttcaagggtta ctgacttttt 180
atgatgtttg gtggctatga gactatagaa gcatacgaag atgatcttta tctgagatgag 240
tcacttagtg aactgagtggt tgatagtgag gtggaatttc aactctatag ccaaattcat 300
tatgcccgaag atcttgatga tgtcatcagg gaggaagagc atgaagaaaa gaactctggg 360
aatccggaat ctctgagtag taaaccaaat cagaagaagc taatcgctct ttcagatagt 420
gaggtcatcc agctgtcaga tgggtcagag gtcatcactt tgtctgatga agacagtatt 480
tatagatgta aaggaaaaga tgttagagtt caagcacaag aaaatgcccc tggctcttct 540
tcttctcttc aatctaata gctggttgat aagaaatgca agagtgatat tgagaagcct 600
aaatctgaag agagatcagg tctaataccga gaggtcatga ttatagaggt cagtccaagt 660
gaagaggaag agagcaccat ttcagaaggt gataatgtgg aaagctggat gctactggga 720
tgtgaagtga atgataaaga tgatgatata ctctcaacc ttgtgggatg tgaaaactct 780
gttactgaag gagaagatgg tataaactgg tccatcagtg acaaaagacat tgaggcccag 840
atagctaata accgaacacc tgggaagatgg acccagcggt actattcagc caacaaaaaa 900
attatctgta gaaattgtga caaacgtggg catttatcaa aaaactgcc cttaccacga 960
aaagtctgtc gctgcttctt gtgctccagg agaggacatc tctgtatttc ctgtccagcc 1020
cccctttgtg aatactgtcc tgtgcctaag atgttgagac actcatgtct ttccagacat 1080
tcctgggata aacagtgtag cccatgtcat atgctaggcc actatacaga tgcctgcaca 1140
gaaatctgga ggcagtatca cctaaccgac aaacctggac caccacaaaa gccgaagacc 1200
ccttcaagac catcagcctt agcatattgc tatcactgag cgcaaaaaag ccattatgga 1260
cacgaatgtc cagaaagaga agtgtatgac ccgtctccag tatctccatt catctgctac 1320
tatgatgaca aatatgaaat tcaggagaga gaaaagagac taaaacaaaa aataaaagta 1380
ctcaagaaaa atgggggttat cccagagcca tccaagctac cttatataaa agcagcaaat 1440
gagaaccccc accatgatat aaggaaagggc cgtgcctcat ggaaaagcaa caggtggcct 1500
caagaaaaata aagaaacaca aaaagaaatg aagaacaga atagaaactg ggagaagcac 1560
aggaaggctg acagacatcg tgaagtggat gaggattttc ccaggggccc caaaacctac 1620
tcttctcttg gcagttttta aaccagaag ccttctaagc cctttcaccc ttcatcacat 1680
taccacacgt caagagaaga caagtctccc aaggaaggca agaggggcaa gcagaagaaa 1740
aaggagaggt gctgggaaga tgatgacaat gataacttat ttcttattaa gcagagaaaa 1800
aaaaagtctt aagcgtcag gcagcctctg atgtggcttt tcattgttca tttggccttt 1860
gtgtctataa ccttctgga ctgtgtttat tatctatgat taaataaagt gattttttgg 1920
ttttgttttt ttaatttcag ccattcctag agttactgaa tatccatgga gatctcaatt 1980
ctctgtgtcc aacaggatat taggtaagaa agtacaaaga taaacctgga cttctcctat 2040
tccaatatgt catctttact cagaatccta gggataggta gaagaattca tcttttcaag 2100
aaagtgtttt aaaaatactt tgggaaaaaa actgcatcaa aggtaattta tcttcaaat 2160
aaatccttgc aggaagagaa attaacacta agaaaaagtc atcaatattt ttcaactttt 2220
tttttttttt tttttacttt ggaaaggaca ataactataa acctatatcc agattttctt 2280
tctgctgaag ctgtgtgtag aatcttctt tggacaaaac atcactagct gactataaaa 2340
acaaaagtgt catcattgaa gccctgaaga ggcagggaat tgagcttcag caaaatacag 2400
gaaaagaact atccagtata aatgtcagaa gacagatttc ctaaacaagt aaaagagaca 2460
tcaaaaattt taacataatc acaatgaaat cattttttac cacttttaca gcggtgtttc 2520
aagcggactg tcaactcagat ctgcagagat gaattattac caaaaaattt tttgtttctc 2580
ttgcattttt ttcaactacc gcaaagctat acagattttt ttgtacttgt ggatcttttt 2640
tacttctcat aacctaatgt cagactaaga aaaataaaat atctgagagt aaaaaaaaaa 2700
a 2701

```

<210> 39
 <211> 2517
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1479382CB1

```

<400> 39
ggagaaaacg acttcagtgt catgtactcc acaaggaaaa actgtgctca actctggctg 60

```

```

ggctcctgctg cgtttataaaa ccatgattgc agacctaat gtaagtttgt gtcaactgggt 120
cgagatacag catgtgtgaa ggctctaaga gacattgaac ctggagaaga aattttcttgt 180
tattatggag atgggttctt tggagaaaaa aatgagttct gcgagtggtta cacttgcgaa 240
agacggggca ctggtgcttt taaatccaga gtgggactgc ctgcgcctgc tctgtttatc 300
aatagcaaat atggactcag agaaacagat aaacgtttaa ataggcttaa aaagttagggt 360
gacagcagca aaaattcaga cagtcaatct gtccagctcta acactgatgc agataccact 420
caggaaaaaa acaatgcaac ttctaaccga aaatcttcag ttggcgtaaa aaagaatagc 480
aagagcagaa cgttaacgag gcaatctatg tcaagaattc cagcttcttc caactctacc 540
tcatctaacg taactcatat aaataattcc aggggtacca agaaactgaa gaagcctgca 600
aagcctttac tttaaagat aaaattgaga aatcatttga agcggctgga gcaaaagaat 660
gcttcaagaa aactcgaaat gggaaactta gtactgaaag agcctaaagt agttctgtat 720
aaaaatttgc ccattaaaaa agataaggag ccagagggac cagcccaagc cgcagttgcc 780
agcgggtgct tgactagaca cgcggcgaga gaacacagac agaatecctgt gagaggtgct 840
cattcgagg gggagagctc gccctgcacc tacataactc ggcggtcagt gaggacaaga 900
acaaatctga agggagcctc tgacatcaag cttgaaccaa atacgttgaa tggctataaa 960
agcagtgtag cggaaacttg ccccgacagt ggtgaacagc tgcagccagc tcctgtgctg 1020
caggaggaa aactggctca tgagactgca caaaaagggg aggcaaaagt tcataagagt 1080
gacacagca tgtccaaaaa gaagtcacga caaggaaaac ttgtgaaaca gtttgcaaaa 1140
atagaggaa ctactccagt gcacgattct cctggaaaag acgacgcggt accagatttg 1200
atgggtcccc attctgacca gggtagcac agtggcactg tgggcgtgcc tgtgagctac 1260
acagactgtg ctctctcacc cgctcggtgt tcagttgtga catcagatag cttcaaaaca 1320
aaagacagct ttagaactgc aaaaagttaa aagaagaggc gaatcacaag gtatgatgca 1380
cagttaatcc tagaaaaata ctctgggatt cccaaattga ctcttcgtag gcgtcatgat 1440
agcagcagca aaacaaatga ccaagagaat gatggaatga actcttccaa aataagcatc 1500
aagttaagca aagaccatga caacgataac aatctctatg tagcaaagct taataatgga 1560
tttaactcag gatcaggcag tagttctaca aaattaaaaa tccagctaaa acgagatgag 1620
gaaaataggg ggtcttatac catgaaaatg ggtgtgctg cagtgtacct 1680
ctttctctct tggagtctcg aatggaggtg gatgactata gtcagtatga ggaagaaagt 1740
acagatgatt cctcctcttc tgagggcgat gaagaggagg atgactatga tgatgacttt 1800
gaagacgatt ttattctctc tctccagct aagcgttga ggttaatagt tggaaaagac 1860
tctatagata ttgacatttc ttcaaggaga agagaagatc agtctttaag gcttaatgcc 1920
taagctcttg gtcttaactt gacctgggat aactacttta aagaataaaa aaattccagt 1980
caattattcc tcaactgaaa gtttagtggt agcacttcta ttgtcccttc acttatcagc 2040
atactattgt agaaagtgt cagcactact actcaattct taagtctgat ttgtgcaaat 2100
ttttatcgta ctttttaaat agccttctta cgtgcaattc tgagttagag gtaagccct 2160
gttgtaaaat aaaggctcaa gcaaaattgt acagtgatag caactttcca cacagagcgt 2220
tgaaaacagg aatgtggcta cacagttttt ttaactgtaa gagcatcagc tggctcttta 2280
atatatgact aaacaataat ttaaaacaaa tcatagtagc agcatattaa gggtttctag 2340
tatgtcaata tccacagcaa tgatcttttg ctttttgatt tatttgctag atgtttcccc 2400
cttggagttt tgtcagtttc acactgtttg ctggccaggt tgtactgttt gtggcctttg 2460
ttaatatcgc aaaccattgg ttgggagtca gattgttttc ttaaaaaaaa aaaaaaa 2517

```

<210> 40

<211> 1698

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1503131CB1

<400> 40

```

gactacgctt gctgggtttgc ggccgggtctt ggatgaagcg gcggccgtgg tgagagcggtg 60
gggaaggggtg gggtaggggg gcgagggcgc agctagggcg gcgaaactct cctccccctcg 120
gccccacgcg gtgggacggc gtgaacgttg tgtcggaggg atgtcagcct tctctgagggc 180
ggcgctggag aagaagctgt cggagttagc caactcgagc cagagcgtgc agacctgtgc 240
cctgtggctc attcaccacc gtaaacactc gcggcccatc gtcaccgtgt gggagcgggga 300
gctgcggaaa gccaaaccaa acagggaagct tacttttctc tacttagcca atgatgtcat 360
acagaacagc aagaggaagg ggcagagatt taaaaaagat ttgcaaccag ttatagtgga 420
ggcttttaag catgtttcaa gtgaaactga tgaaagtgtg aagaagcacc ttggaagagt 480
gttatctatt tgggaagaaa ggtctgttta tgaaaatgat gtattagaac aacttaacaa 540
agctctgtat ggtgataaga agcctaggaa gcgaacttat gaacagataa aggtggatga 600
aaatgaaaac tgttctcttc tgggatctcc aagtgaacca ccacagactc tagatctcgt 660
tagagcatta caagatctgg aaaatgcagc ctcagggtgat gcagcagttc atcagaggat 720
agcttcttta cctgttgaag tccaagaagt atctctatta gataaaaata cagataaaga 780
atctggagaa aggcctttcca aaatggtaga ggtgcgtgtg atgttgctgg cagattacaa 840
tggcagattg gcggcagaaa tagatgatag aaagcaactc actcgaatgt tagcagattt 900

```

```

tcttcgttgt caaaaggaag cccttgacga gaaagagcat aaattggaag agtacagcg 960
caagctagcc agagtttccc tgggtgcgcaa agaactcagg tcccggtacc agagcctgcc 1020
agacttatct cgattgcccc atgtcactgg cagccacatg cactgcccct ttgctggaga 1080
catctacagt gaagattgat ggaccagcct ctttccaggt cccaggactt tgcaagagat 1140
ggagacaggt taggtggata gtctgttagt gttatttttg tataattgtg agaaagaaac 1200
actaacaataa ggaacaacga gtaatttata aaattgttta aaatgttggt ttgtttacta 1260
ttttatttgtt aaattaacat gacttaattt gaacaaagt atgattttgt tgtatttaata 1320
agctcacaaa tagtgattat tttcaaaaaga tctttttgta aatttttttt ttgtatccaa 1380
ggccttgtga gaaatctctt gtttgtatct cttcaggtat tttcaattgt ttttctttat 1440
tttcttcagc atttaatcac tgtatactat gtaattcctg aaggggaaga actaattagg 1500
agttgattga gactttatta tggatatagt aggacttgat tgtagaaggg actaatgttt 1560
ccaacataat ctttaccctt ctcccaaac ttctgtgtct ctacatgcct 1620
ttgattcctt agaggtcggg aatttaacat aaaacaggga tgtcactttg aggggcagat 1680
gaaagtctag agacctgt 1698

```

```

<210> 41
<211> 2250
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1594803CB1

```

```

<400> 41
gctcgcagcg catccccgcg cacaggttgc tgcctggcgt gggcagcgcg tctttgatgc 60
catgttcaac gggggaatgg ccacaacatc cagggagatt gagctgcccg acgtggaacc 120
cgctgccttc ctgcactgc tcaagtttct ctactcggac gaggtgcaga ttggcccgga 180
gacggtgatg accacgctat acaccgcaa gaagtacgcg gtgccagcgc tcgaggccca 240
ttgcgtggag ttccctgaaga agaacctgcg agccgacaac gccttcacgc tgcacacga 300
ggcgcgactc ttgatgaac cgcagctggc cagcctgtgc ctggagaaca tcgacaaaaa 360
cactgcagac gccatcaccc cggagggtct caccgacatt gacctggaca cgtggtggc 420
tgtctcggag cgcgacacac tgggcatccg tgaggtgctg ctgttcaatg ccgttgctcg 480
ctggctccag gccaggtgtc agcggcagca gctgcaggtg acgcccagga acaggcgga 540
ggttctgggc aaggccctgg gcctcattcg ctcccgcctc atgaccatcg aggagttcgc 600
tgcaggtccc gcacagtcgg gcacccctgt ggaccgcgag gtggtcagcc tcttctctga 660
cttcaccgtc aacccccagc cacaggtgga gttcattgac cggccccgct gctgcctgcg 720
tgggaaggag tgcagcatca accgcttcca gcaggtggag agtcgctggg gctacagcgg 780
gaccagtgac cgcacaggt tctcagtcac caagcgcatc ttctgtgtgg gatttgggct 840
gtatggatcc atccacgggc ccaccgacta ccaagtgaac atccagatta ttacacccga 900
tagcaacacg gtcttgggac agaacgacac gggcctcagc tgcgacggct cagccagcac 960
cttccgcgtc atgttcaagg agcgggtgga ggtgctgccc aacgtcaact acacggcctg 1020
tgcccagctc aaggggccag actcccacta cggcaccaaa ggccctgcgca aggtgacaca 1080
cgagtgcgcc accacgggcg ccaagacctg cttcaccttt tgctacgctg ccgggaacaa 1140
caatggcaca tccgtggagg acggccagat ccccaggtgc atcttctaca cctaggctgc 1200
ccgacaccga caccgcccct cctccgtggg gatagccgca gcccagggc atcatctgct 1260
gctggggccc ccccaccacg cgtgcccagg ccagtgctcc cccaggccgt ctgtccactc 1320
catgccacct ttctcagcat caggacgggg ttgccctgtg ttaccacga gtgtggctgc 1380
tggatcaggg cagccgggga ggtggccagg ccagtgccca ggccctgtgg agacaatccc 1440
tcaggactag ggacagggct gtgcccgcct gggccagggc ccacggaccc gcagctcagg 1500
gcgctgccc acgtcgtctg ccggcgggtg gccgcgggag tccctcgctg ctcttcaact 1560
cacattgcaa tgcatttgcg attccattt ctctgctagg agccagcctg ggtggcgtg 1620
ctccagagc cgtgggtccc agaccttgcg ttccctttgt tccctgtcgt ttatcaggac 1680
acggggccca cctgtcacgt gcccgaggcc acccaagccc agcctgcggg gcgttcccac 1740
tgcttgatg ccggcttgag ttctgcgcac gcaggattca gtgtggggac ggccccctgc 1800
ggataggcct agccctggcc cagggtgtga gcggtttgca gtgtccgttc tcatccacct 1860
gatgggccc gataaaggcc ccgctgttcc agcctccctg gacggccctc gcggtccctg 1920
cagcccaaga tgggactcag accctgtgcc ccagagctcc cctgccgag aatggggccc 1980
cagccggccc cgaccgggtc caggagcact gctcgcctgt acatactgtt gccctagccc 2040
acctggtgcc gtgggagcca ccccaggtg ctgggggcac agccccctcc cactccggcc 2100
acgcccccac ccaccccgcg tgtttctgcc ctgtgactcc tggaaacctg gtccctccca 2160
aagccatggg aggggtgtcc tctcagacc atgccccag atgatttttt taaataaaga 2220
aacaatgca cctgcaaaaa aaaaaaaaaa 2250

```

```

<210> 42
<211> 1082
<212> DNA

```

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1736129CB1

<400> 42

```

ggcaaatccg ggatctcggc tccgagaggg tcactctggca aaagggcgcg gaaaccacgg 60
gggcccctgag actgagtggt cccatcccc cttctctctg gggcgggcgct gtagccagcg 120
gctgacaggg gcacgaatag gcagccctct gctgtaagga ggaaaactga ggccctgggag 180
caggaaacctg taggcagcgc ttgagggtag cgggatagca gctgcaagcg cgcgtgggag 240
gggggggctc tggggggaac aaaaatcaca ggatgtcaga ggatgtttcc cgggaagaac 300
tgggataaag gaagggtccc agcaccatgg aggacccgaa ccctgaagag aacatgaagc 360
agcaggattc acccaaggag agaagtcccc agagcccagg aggcaacatc tgccacctgg 420
gggccccgaa gtgcacccgc tgcctcatca ccttcgcaga ttccaagttc caggagcgtc 480
acatgaagcg ggagcaccca gcggacttcg tggcccagaa gctgcagggg gtccctctca 540
tctgtctcac ctgcgccgc tcttccccct cctccaaagc cctaataacc caccagcgca 600
ggcaccgttc agcccaag cccaccctgc cggttgcaac cactactgcc cagcccacct 660
tcccttgctc tgaactgtggc aagacctttg gcagggtgt ttctctgagg cggcaccgcc 720
agatgcatga ggtcgtgccc cctcctggca ccttcgcctg cacagagtgc ggtcaggact 780
ttgctcagga agcagggctg catcaacact acattcggca tgcccggggg gagctctgag 840
tgacgttaa gcctctccac ggtgacgggt ggctctgtgg ctggtaggac taccatga 900
tatgggggtc aggaactctg ggggccctga aggatttgc tccctccccct gggaaggcag 960
agggctctta ataaagagga ccagaagat tcttatttag agcttcagtc ttggagcac 1020
acagggcctt cgtgagacag tgaaatcaga taataatgag atcttttgtt aaaaaaaaaa 1080
aa 1082

```

<210> 43

<211> 570

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1874312CB1

<400> 43

```

gttccgctgt gctgtttttc cgtcatggct cgcactaagc aaactgctcg gaagtctact 60
ggtggcaagg cgccacgcaa acagttggcc actaaggcag ccgcgaaaag cgctccggcc 120
accggcggcg tgaaaaagcc ccaccgctac cggcgggcca ccgtggctct gcgcgagatc 180
cgccgttata agaagtccac tgaactgctt attcgtaaac tacctttcca gcgcctggtg 240
cgcgagattg cgcaggactt taaaacagac ctgcgtttcc agagctccgc tgtgatggct 300
ctgcaggagg cgtgcgaggg ctacttggtg gggtatttg aggacactaa cctgtgcggc 360
atccaacgcc aagcgcgtca ctatcatgcc caaggacatc ccactcacc gccagcatcc 420
gcggaagaga gggcgggtgat tactgtgggt ctctcttgcc ggtccaagca aagggtcttt 480
ttcagggcca ccaccttttc caaataaagt tgctgtaaga aaacccattt atggcccaaa 540
agggattcct ttggggggca tttttctttt

```

<210> 44

<211> 1007

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1969301CB1

<400> 44

```

cccacgcgtc cgcccacgcg tccggtttgg gtttcttcgc ggctgctcaa gatgaaccga 60
ctcttcggga aagcgaacc caaggctccg ccgcccagcc tgactgactg cattggcacg 120
gtggacagta gacgagaatc cattgacaag aagattttctc gattggatgc tgagctagtg 180
aagtataagg atcagatcaa gaagatgaga gagggtcctg caaagaatat ggtcaagcag 240
aaagccttgc gattttttaa gcaaaagagg atgtatgagc agcagcggga caatcttgcc 300
caacagtcac tcaacatgga acaagccaat tataccatcc agtctttgaa ggacaccaag 360
accacggttg atgctatgaa actgggagta aaggaaatga agaaggcata caagcaagt 420
aagatcgacc agattgagga tttaacaagc cagctagagg atatgatgga agatgcaaat 480
gaaatccaag aagcactgag tcgcagttat ggcaccccag aactggatga agatgattta 540

```

```

gaagcagagt tggatgcact aggtgatgag cttctggctg atgaagacag ttcctatttg 600
gatgaggcag catctgcacc tgcaattcca gaagggtgtc ccactgatac aaaaaacaag 660
gatggagttc tggatgatga atttggattg ccacagatcc ctgcttcata gatttgcac 720
attcaagcat atcttgtaaa acaaacacat attatgggac taggaaatat ttatctttcc 780
aaatttgcca taacagattt aggtttcttt cttttctttg aaggaaagt taattacatt 840
gctcttttat tttttccatt aagagactca ttgcttggga aatgctttct tcgtactaaa 900
atttgattcc tttttttctt atgaaaaacg aactcagttt aaaagtattt ttagctcgta 960
tgacttgttt tcattcatta ataataattt gagataacca agggaat 1007

```

<210> 45

<211> 1622

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1986873CB1

<400> 45

```

ttaaccacaa gatgcaaaac agcacctttt ttcatagcac gacagcaaca aattttgcaa 60
taattactgt ccttgtccac gcttcatgta ttttgcaatc tcctcttcgg agataaaagc 120
ttctttttct tcagtaaaat ggacatgact agtccagagc agtctagaaa tgtgctacag 180
tttactgaag aaaaagaagc tttttctctt gaagaggaga ttgcaaaata catgaagcgt 240
ggaaaaggaa agtattattg caaaatttgt tgctgtcgtg ctatgaaaaa aggtgctgtt 300
ttgcatcatt tggttaataa gcataatgtt catagccctt acaaatgcac aatctgtgga 360
aaggcttttc ttttggaatc tctccttaaa aatcatgtag cagcccatgg gcaaagttta 420
cttaaatgtc cactgtgtta ttttgaatca aattttccaa gaggttttaa gaaacattta 480
actcattgtc aaagccggca taatgaagag gcaaataaaa agctaattga agctcttgaa 540
ccgccactgg aggagcagca aatttgataa cacagtgtga atatttgttc tacaagggtg 600
tttgttgga ccatctcttg taagtatagc ttatcagata gcatagttgg atcagtagat 660
gacatgtatg gtgtaccgtg tttcactgtc tcagtttgtt tactaagaat gagcatttga 720
tcattttttt ctggtctctg tctatgtgac tatcttgtaa gtcaataaat ttctgtatag 780
tccagatgga ttaaaactct catttctttt aaatatgtat gaataataat acaaggaagt 840
aggcattcca ttaataatc aagagcaagt tgtactcaaa gcattcagtt aaagtgtatc 900
tgtgtgtgga actaatttca gacaatagaa aatattagtt gaaatgttta agaattagtc 960
atgaaaaata aatttgagaa attttgtttc cttacatgta tttttaaatc ataagagtta 1020
ttttctatct gatgtaaaat tagtttataa atcttaatca gcttctagat gtttattagc 1080
ttttatgtca tgaaatgttg gagtctcagg gttgctgatt ttctgctaag gggaaaaatt 1140
gactaagtct ttaaaatagt ttgcagcctt ctcccacagg agacaagtga aagataagtg 1200
tgattttaga tctttcttgt ccatagttgt tttcagtgga gtcttccatt ctgtatctta 1260
ccctaagatc tggttcttcc ctccccatcc ccacccccc cccacgcct gccagctcac 1320
actaatagat gattcttaat tgccaaatgt gttagagttt gtatatccta ctctggggcc 1380
ttacatgtcg cctgttgggg cttaagacca ggttgataag taggaaactga aagctctcca 1440
gattcacagt agaaaatttt atagacattt ctgttaaaga aatatatcga ttttatgttt 1500
ttcaattatg ttactgtaaa taccttgtac ctgttcatgg attattttat tctaaaaaat 1560
tttgtcaaat gtgtatcaac caaattaaaa agaaagggtt tcatgtcaaa aaaaaaaaaa 1620
aa 1622

```

<210> 46

<211> 2047

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 2010820CB1

<400> 46

```

tgttgaaaga ctactccaca tcattataga tgataataag agaacacaaa ttgttacaga 60
aattatctca gagattcggg cgcccattgt tactgttggg gtaataaacg atccagctga 120
tgtaagatag aaagaactca agatggctga aataaaagtt aagcttatcg aagccaaaga 180
agctttggaa aattgcatta ccttacagga ttttaatcgg gcacagaat taaaagaaga 240
aataaaagca ttagaagatg ccagaataaa ccttttgaaa gagacagagc aacttgaaat 300
taaagaagtc cacatagaga agaattgatc tgaaacattg cagaaatgtc ttattttatg 360
ctatgaactg ttgaagcaga tgtccatttc aacaggctta agtgcaacca tgaatggaat 420
catcgaatct ttgattcttc ctggaataat aagtattcat cctgttgtaa gaaacctggc 480
tgttttatgc ttgggatgct gtggactaca gaatcaggat tttgcaagga aacacttcgt 540

```

```

attactattg cagggttttgc aaattgatga tgtcacacaata aaaataagtg ctttaaaaggc 600
aatctttgac caactgatga cgttcgggat tgaaccattt aaaactaaaa aaatcaaaac 660
acttcattgt gaaggtacag aaataaacag tgatgatgag caagaatcaa aagaagttag 720
agagactgct acagctaaga atgttctgaa actcctttct gatttcttag atagtgggt 780
atctgaactt aggactggag ctgcagaagg actagccaag ctgatgttct ctgggctttt 840
ggtcagcagc aggattcttt ctctgtcttat ttgtttatgg tacaatcctg tgactgaaga 900
ggatgttcaa cttcgacatt gcctaggcgt gttcttcccc gtgtttgctt atgcaagcag 960
gactaatcag gaatgctttg aagaagcttt tcttccaacc ctgcaaacac tggccaatgc 1020
ccctgcatct tctccttttag ctgaaattga tatcacaat gttgctgagt tactttaga 1080
tttgacaaga ccaagtggat taaatcctca ggccaagact tcccaagatt atcaggcctt 1140
aacagtcacat gacaatttgg ctatgaaaaat ttgcaatgag atcttaacaa gtccgtgctc 1200
gccagaaaatt cgagtctata caaaagcctt gagttcttta gaactcagta gccatcttgc 1260
aaaagatctt ctggttctat tgaatgagat tctggagcaa gtaaaagata ggacatgtct 1320
gagagctttg gagaaaaatca agattcagtt agaaaaagga aataaagaat ttgtgacca 1380
agctgaagca gcacaggatg ccaccttgac tacaactact ttccaaaatg aagatgaaaa 1440
gaataaagaa gtatatatga ctccactcag ggggtgtaaaa gcaacccaag catcaaatgc 1500
tactcagcta aagactaaca gaggcagagc aaaagtgaac gtttcagcta ggacgaacag 1560
gaggtgtcag actgctgaag ccgactctga aagtgatcat gaagttccag aaccagaatc 1620
agaaatgaag atgagactac caagacgagc caaaaccgca gcactagaaa aaagttaact 1680
taaccttgcc caatttctca atgaagatct aagttaggaa agacgatgga ggtggaatcc 1740
tttaagatta tgtccagtta ttgtctttaa taaagaagaa gttacccttg tcaaaatcag 1800
aacaacactg atgtctttct gaagattttc tgctgtgcgc ttccacgtta ctttgccctg 1860
tattaaagca gtagagcagc atcagttatt atagtccaga aaaagtgtgc atcagtcagt 1920
cacacgattt tatcccaatc tgaaggtggg ctaggaaatct catttttaaa tagtctctcc 1980
aagtgatcc tatggactct ttaagtttaa atcatgtcct tatggaaaac ttacagtgtt 2040
actagct
2047

```

<210> 47

<211> 1817

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 2013818CB1

<400> 47

```

caacaggaag catcagcaga tgttgctact cctaagatgc cagggcagtc agtcaggaag 60
aaaactagga aggcataaaga aatttctgaa gcttctgaaa acatctattc tgatgtcaga 120
ggactatctc agaaccagca aatacctcaa aattctgtta cgctaggag aggaaggaga 180
aagaaagaag ttaatcagga catactagaa aacaccagtt ctgtggaaca agaattacag 240
atcactacag gtagggaaatc aaaaagatta aaatcatctc agctgttggg accagcagtt 300
gaagaaacta ctaaaaaaga agttaagggtt tcatctgtta caaaaaggac tcctagaaga 360
attaaaagat ctgtagaaaa tcaggaaagt gttgaaatta taaatgatct aaaagttagt 420
acggtaacaa gtcctagcag aatgatcaga aaattgagaa gtactaattt agatgcttct 480
gaaaatacag gaaataagca agatgataaa tccagtgaac agcagctgcg tattaaacat 540
gttagaaggg tcagagggag agaagttagt ccactcagatg tgagagaaga ctccaacctt 600
gagtcacatc agttgactgt tcaagcagaa tttgatattg ctgccatacc tagaaaacgt 660
ggtagaccaa gaaaaatcaa tccatctgaa gatgtaggat ctaaggctgt taaggaagag 720
agaagcccca agaagaaaga agctcccagc attagaagga gatctacaag aaatacccca 780
gctaaaagtg aaaaatgttg tttggaaaa ccagcttttag gaaaatccat tttagtgcga 840
aacgaggaac tttcgatggt gatgagctct aagaaaaaac ttacaaaaaa gactgaaagt 900
caaagccaaa aacgttcatt gcactcagta tcagaagaac gcacagatga aatgacacat 960
aaagaaacaa atgagcagga agaaagattg ctgccacag cttccttcac taaatcatcc 1020
cgcagcagca ggactcggtc tagcaaggcc atcttgttgc cggacctttc tgaacaaaac 1080
aatgagcctt tattttctcc agcgtcagaa gttccaagga aagcaaaagc taaaaaata 1140
gaggttctct cacagctgaa agaattagtt tcggatttat cttctcagtt tgtcatctca 1200
cctcctgctt taaggagcag acaaaaaaac acatccaata agaacaagct tgaagatgaa 1260
ctgaaagatg atgcacaatc agtagaaact ctgggaaagc caaaagcgaa acgaatcagg 1320
acgtcaaaaa caaaacaagc aagcaaaaac acagaaaaag aaagtgcctg gtcacctcct 1380
cccatagaaa ttccgctgat ttcccccttg gctagcccag ctgacggagt caagagcaaa 1440
ccaagaaaaa ctacagaagt gacaggaaca ggtcttgtaa ggaacagaaa gaaactgtct 1500
tcctatccaa agcaaatttt acgcagaaaa atgctgtaat ttcttgggaa gattttaatg 1560
tacacctatt tgtaaagtca tcagaatagt gtggattatt aaatatctag tttggaagaa 1620
aataatttat ataaatttat gtaaattttt atgtaaacag aaggtcttca ataagtaag 1680
taactccata tggagtgatt gtttcagtc aggcaatttt tctattttat attaagactt 1740
catacattta tatatgtaaa tatggcttat taatggaatg ttaaaataaa tgtatacttc 1800

```

acagtcaaaa aaaaaaa

1817

<210> 48

<211> 700

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 2302032CB1

<400> 48

```

ccgcctcgc agagttggga gaaggcaggg tggggggtgt ggaaaaataa aaggaaaagt 60
ccttgacca ttagatcag cgtcccccac tttggcatcc cggccggccg gggacctccc 120
agtctgcggc catgaacgcg agcagcgagg gcgagagctt cgcgggctcg gtgcaaatcc 180
caggtggcac aacggtgctg gtggagctga ctcccgacat ccatatctgc ggcattctga 240
agcagcagtt taacaacctg gatgcctttg tagctcacia gcaaagtggc tgccagctga 300
caggcacatc cgcagcagcc cccagcacgg tccagtttgt atcggaggaa acagtgcctg 360
ccaccagac tcagaccacc accagaacca tcacctcgga gaccagaca atcacaggta 420
cagctggagc atgggggagt cggccagaat tggcctggct gtgtctcaaa cagctccatg 480
gaactttgta aaaatataga ttcccagagc ccacccccta gggttgctga ttcattatct 540
ttaacaagct ccaccaggaa gccagctgcc cagccaggtt tgggagctgc taggttaaaa 600
cattaactgt tagcagttat aaatgtgtgc acgttacaaa aaaaacagac aaaaagaga 660
tttctgaac aaaaatctat atactatagg aaaaaaaaaa 700

```

<210> 49

<211> 2704

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 2326109CB1

<400> 49

```

cggggcggag gcgaggcag aggtggaggg gctttgaaag ccgtcattgt gtggcactgg 60
cgggggaatc aagagacccg gtttctaata cctgctctgt cactaacaag ctgcgtgata 120
ttcggaaaaa agtaatcctc ttggaaagct ggaaacatag tccgaagctt aagtgaatat 180
gatcatgttt agaagacatg aaacaaggag aaattctaag agtcacgtgc ctgagcagaa 240
atctcgagtt gattggaggg gaactaaaag aagtagtata tcacaattac ttgatagtga 300
tgaagagctt gatagtgaag aatttgatag tgatgaagag cttgatagtg atgaaagttt 360
tgaaaatgat gaagagcttg atagtaacaa gggacctgat tgtaataaaa caccagggaag 420
tgaaagagag ctcaacttaa gtaaaattca aagtgaagga aatgacagta agtgtctcat 480
taactctggc aacggttcaa catatgaaga agaaacgaac aaaatcaaac ataggaatat 540
tgacttacaa gatcaggaaa aacatttaag tcaagaggat aatgatctca acaaacaaac 600
tggacaaata atagaggatg atcaggaaaa acatttaagt caagaggata atgatctcaa 660
caaacaaact ggacaaataa tagaggatga tttagaagaa gaagacatca agcaggagaa 720
aagaaaaagg ctatcctctg tgatgtgtga cagtgatgag agtgatgaca gcgatatcct 780
agttagaaaa gtaggtgtta aacgtccccg tagagtgggt gaagatgaag gttcttcagt 840
ggaaatggag caaaagactc ctgaaaaaac attagctgca caaaagcgag aaaaacttca 900
gaagctcaaa gaactctcaa aacaaagatc tcgtcagaga cgcagtagtg gtagagattt 960
tgaggactct gaaaaggaat cttgcccaag cagtgatgaa gttgatgagg aggaagaaga 1020
ggataattat gaactctgat aagatggaga tgattatatt atcgatgact ttgtagtga 1080
agatgaggag ggtgatgaag agaataaaaa ccaacaagga gaaaaattga ctacatcaca 1140
actgaaatta gtaaaacgga attctcttta ttcttttagt gaccactata ctcatcttga 1200
aagagttgtg aaggctcttc tgatcaacgc ttttagatgaa tcttttctgg gaacattata 1260
tgatggcaca aggcaaaaat catatgcaaa agatatgcta acatctcttc attatttggg 1320
taaccgcttt gttcagcctc gtctagagag cttgggtatc agaagtcgtt ggaaagagca 1380
atataaggag cgagttagaaa attattctaa tgtaagtatt catttgaaga atcctgaaaa 1440
ctgttccctg caggcttgtg gactgcatcg ctactgtaaa tattcagtgat atttatcagg 1500
agagttgtat aacaccagga ccatgcaaat agataatttc atgtcacatg ataaacaggt 1560
gttcactgtt ggcagaattt gtgccagccg taccagaatt tatcataaac tgaaacattt 1620
taaattcaaa ctataccagg aatgttgcaac cattgcaatg acagaagaag ttgaagatga 1680
acaagttaaa gaaacagtg aaagaatttt caggcggtca aaagaaaatg gctggattaa 1740
ggagaaatat ggtcaacttg aagaatatct caatttttgc gattactttc aagaagagaa 1800
gtttgagttg taacacattt ccatcagaga agatttttta aattcctgta aatgtgaaga 1860
tcagattctt tgtttttctg tatcatgtga catgtttgta cattttatct atatcttcat 1920

```

```

ggcaaaatat tttgttttaa acatgattat ctttaattcct gtgaagtggc actctacact 1980
ctaattaaac ttttatctga tgtacataaa agcattatct taatttttaa gtctgtaa 2040
atatttttaa gttatataat aatggcttta taacagatga ctgtcaagt atagagctgt 2100
tgatatcctg tcagtttagt caaaatatat tgtatcttaa aaatgtattt agactaacgt 2160
ctacatgtat ttttacggaa ttctgtcca gatctgttta ttcttttaca gtattaaatg 2220
attttacta atataatttt tactgctatc atctaaatca gtgggccatg gaagaaacct 2280
catatatcat tcagttcaat cccattgctt cagaatcaga tcatagcata tctattctaa 2340
gtagaggaa gcttttttcc ttttcttgaa agtttctctt tcaaalagat ttcaggcctc 2400
tagagtcttt caaccctcac attcaggaat aattttatgt aaattttcat gctttataat 2460
gttcttactt ttttctatct aattttgtct atatatgtat gattaagatg tattttattt 2520
atttttatcc atagcttttt ccataataag atgtatctta gggtcagaac tgctgaaaga 2580
gacaaactca gccaaaaaca cttggaaagc atattttggg atctgcattg ctttgcata 2640
ctaaattttc ccataaagta ataaagtaaa atggttgcat agtgaacaaa aaaaaaaaaa 2700
aagg

```

```

<210> 50
<211> 3086
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2354751CB1

```

```

<400> 50
cgccgagcgc cgccagcgcg acccctctgg gccgcgccgc acggctcccg gaactgggca 60
gccgcgggac agaagtcggt cctaggcccc ccaggctctg accttctttc ccaggatgag 120
gtggggccac catttgccca gggcctcttg gggctctggg tttagaagag cactccagcg 180
accagatgat cgtatccctt tccctgatcca ctggagtggg ccccttcaag gggagcgctc 240
ctttgggccc cctaggccct ttatacgcca ccacggaagc tcggtagata gcgctcccc 300
accggggagg catggacggc tgttccccag cgctctgca actgaagcta tacagcgcca 360
ccgcccgaac ctggctgagt ggttcagccg gctgcccagg gaggagcgcc agtttggccc 420
aacctttgcc ctagacacgg tccacgttga cctgtgatc cgcgagagta cccctgatga 480
gctacttcgc ccacccgcgg agctggccct ggagcatcag ccaccccagg ccgggctccc 540
cccactggcc ttgtctcagc tctttaacct ggatgcctgt gggcgccggg tgcagacagt 600
gggtgctgat gggacagtgg gcacaggcaa gagcacgctg gtgcgcaaga tgggtctgga 660
ctgggtttat gggcggtgc cggccttcga gctgctcctc ccttctcct gtgaggacct 720
gtcatccctg ggccttgccc cagcctccct gtgccaactt gtggccagc gctacacgcc 780
cctgaaggag gttctgcccc tgatggctgc tgcctgggtc cactcctctt ttgtgtcca 840
tggccttaga cactccaacc tcgacttccg gctggcagge acgggaactt gtatgaccc 900
ggaggaaccg caggaaccag ctgctatcat cgtcaacctg ctgcgcaaat acatgctgcc 960
tcaggccagc attctggtga cactcggccc ctctgccatt ggccttatcc ccagcaagta 1020
cgtggccgc tatggtgaga tctgcgggtt ctctgatacc aacctgcaga agctctactt 1080
ccagctccgc ctcaaccagc cgtactgcgg gtatgcccgt ggcgggttcag gtgtctctgc 1140
cacaccagct cagcgtgacc acctggtgca gatgctctcc cggaaacctg aggggcacca 1200
ccagatagcc gctgcctgct tccctgccgc ctattgtctg ctctgtttgt ccaccttgca 1260
cttctctgat gccccacgc ctgctgggca gaccttaca agcatctata ccagcttccc 1320
gcccctcaac ttcagcgggg aaaccttgga cagcactgac cctccaatt tgtcctgat 1380
ggcctatgca gcccgaacca tgggcaagtt ggcctatgag ggggtgtcct ccgcaagac 1440
ctacttctct gaagaggatg tctgtggctg cctggaggct ggcacagga cggaggagga 1500
gtttcagctg ctgcacatct tccgtcggga tgcctgagg ttttctctgg cccatgtgt 1560
ggagccaggg cgtgcaggca ccttcgtgtt caccgtgccc gccatgcagg aatacctggc 1620
tggcctctac attgtgctgg gtttgcgcaa gacgacctg caaaagggtg gcaagggaagt 1680
ggctgagctc ttggggcgtg ttggggagga cgtcagcctg gtactgggca tcatggccaa 1740
gctgtgcctc ctgcgggctc tgcctctgct ctccaacctg atcaagggtg ttccacgagt 1800
gtttgggcgc atgggtgggt aagccggga ggcgtggct caggccatgg tgctggagat 1860
gtttcgagag gaggactact acaacgatga tgttctggac cagatgggag ccagtatcct 1920
gggctgtgag gggccccggc gccaccaga tgagccccct gaggatgaag tcttcgagct 1980
cttccccatg ttcatggggg ggccttctct tgcacacaa cgagctgtgc tagctcagct 2040
tggctgtccc atcaagaacc tggatgccct ggagaatgcc caggccatca agaagaagct 2100
gggcaagctg ggcgggagg tgcctgcccc atcagagctc cttgaccacc tcttcttcca 2160
ctatgagttc cagaaccagc gcttctccgc tgagggtgct agctccctgc gtcagctcaa 2220
cctggcaggt gtgcgcatga caccagtcaa gtgcacagtg gtggcagctg tgctgggag 2280
cggaaggcat gccctggatg aggtgaactt ggcctcctgc cagctagatc ctgctgggct 2340
gcgcacactc ctgcctgtct tccctgcgtg ccggaagctg ggccttgcaac tcaacagcct 2400
gggcccctag cctgtcaagg acctccgaga cctgttgcct catgaccagt gccaaattac 2460
cacactgcgg ctgtccaaca acccgtgac ggaggcaggt gttgccgtgc taatggaggg 2520

```

```

gctggcagga aacacctcag tgacgcacct gtccctgctg cacacgggccc ttggggacga 2580
aggcctggag ctgctggctg cccagctgga ccgcaaccgg cagctgcagg agctgaacgt 2640
ggcgctacaac ggtgctgggtg acacagcggc cctggccctg gccagagctg cccgggagca 2700
cccttccctg gaactgctac agtgagtcct gtccctggtc ccattgcccc cagcccttca 2760
gactacttcc ctctctcaac tgtgctctc caatectagg gagtgttctt gggcctgggc 2820
ctgggtgctg tcctttattc ctggtttctg actgagcctt gtcaacctag ctctgagcca 2880
gcccaccccc tctgtgactg gcgcttaaac tgcaccaatt ccctaccacc atttctccta 2940
aagccctact gtctctggtc ccactgaatt ctagtatcag ggtcggctgt ggtggctcac 3000
gtctgtaate ccagcacttc ggggggccc aaaggggcaca tcacctgagg tcaggagttc 3060
aagaccagtc tggccaacat ggtgaa 3086

```

<210> 51

<211> 676

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 2378058CB1

<400> 51

```

ttcggttttg tcgcgcgagg ttttggtttg tgaggatcgg cgagtggcgc ccaccatctc 60
tgcttctgta aaagctgcag aggcggccag gagcccacgc acctgagact tttaccttta 120
cccagaaagg aataaaagag gtcagatgat gacagctgtg tccttaacaa ccaggcccca 180
ggaatcagtg gcttttgagg acgtggctgt gtacttctact acgaaggaaat gggccatcat 240
ggtgctgccc gagagggcct tgtacagggg tgtgatgctg gagaactatg aggctgtggc 300
ctttgtagtg ccacccactt ccaaaccagc tttggtctct catctggagc aagggaaaga 360
gtcctgtttc acccagccac agggagtcct aagcaggaat gactggagag caggctggat 420
aggtaacttg gaactaagaa gatatactta cttagctaaa gcagtgttac gtagaatagt 480
atcaaaaatt ttctgaaatc gtcaatgctg ggaagacagg agaaaagctt aattcttgac 540
atctaaatcag cagttttcca agtaaggagt tgatgtaaga gccaccttaa acgatgtcaa 600
atacacattt tctttttctg tagactggta gatttaatgt ttttcattca ttaaaataac 660
tcattttgat gtacaa 676

```

<210> 52

<211> 2135

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> 1913

<223> a or g or c or t, unknown, or other

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 2595747CB1

<400> 52

```

agtcccagcc ttggaagcac actgtgtaga atttctcacc aaacatctta gggcagataa 60
tgcccttatg ttacttactc aggcctcgatt atttgatgaa cctcagcttg ctagtctttg 120
tctagatata atagacaaaa gcacaatgga tgcaataagt gcagaagggt ttactgatat 180
tgatatagat acactctgtg cagttttaga gagagacaca ctacgtattc gagaaagtcg 240
actttttgga gctgttgtag gctgggcaga agcagaatgt cagagacaaac aattacctgt 300
gacttttggg aataaacaaa aagttctagg aaaagcactt tccttaatcc ggttcccact 360
gatgacaatt gaggaatttg cagcaggctc tgctcaatct ggaattttgt cagatcgtga 420
agtggtaaac ctctttcttc attttactgt caaccctaaa ccccgagttg aatacattga 480
ccgaccaaga tgctgtctca ggggaaagga atgctgcac aatagattcc agcaagtaga 540
aagccgctgg ggttacagtg ggacgagtg tcaatcaga ttcacagtta atagaaggat 600
ctctatagtt ggatttggct tgtatggatc tattcatggc cctacagatt atcaagtga 660
tatacagatc attgaatatg agaaaaagca aaccctggga cagaatgata ccggcttttag 720
ttgtgatggg acagctaaca cattcagggt catgttcaag gaacccatag agatcctgcc 780
caatgtgtgc tacacagcat gtgcaacact caaagggtcca gattcccact atggcacaaa 840
aggattgaag aaagtagtgc atgagacacc tgctgcaagc aagactgttt ttttcttttt 900
tagttccctt ggcaataata atggcacttc aatagaagat ggacaaattc cagaaatcat 960
attttatata taatttagca ttataatata tcttggctaa ataataccat acaatctagt 1020
gtcaaaaaca taaatggcca caaaaaagta gtttgagtgt tatgaatatt taaaattgta 1080

```

```

agataagaaa cagtttctta gagcagatag aaaaatgctt atttaaactt ttgcatgatt 1140
taaaaacaga ttttccattt tcttacaact ttaagagaaa agaactgggt ttaatggttt 1200
aaaaaaaaagc acagcttttt cacccttcac ttgtataatt tcatagattg gctgacttag 1260
ggctctttcaa tagtttgga attgaaagat tcttggtata tatagctagt ttgggtttgt 1320
ttttgtttta actattttga aggttaggtg agatgggcaa ataggcttaa ctattttgaa 1380
ggttggtatga aaagagatgg gtcagtattc ctacagaatt cttattaaact caaataacta 1440
aatctcagaa aattaagaag ctgactttat atttggtggt ttgaagtatc ttgttgttag 1500
catttgtaat aatgctaaaa aaggcctaataaaaatgcca agaaaatatt cagtgcattt 1560
atagagaagg atatttttga gtagtatagt aatgtgttat gtagtacagt tttaaagcta 1620
taaaggaat tttgtgtaaa ttacacaaaa tgtgatataa acaggatcta agactggatt 1680
ccctgtcact aaactgcaca actatacctg tctctctgtg tgggggacac tgctgatgat 1740
tcccaagatt taggatgatg aacggtgatg aacgcttggg tgaacagcca tcaactttaa 1800
acattgggga ttaatccttt caacaggcaa ggagaacaag gatttaaaat tgactaacac 1860
aattttcttaa acaaaccattg cttcatgacc aaatttgata agggaggatt canaacaggg 1920
tagttaaatt ccgggcttgg aaaagataaa cgagttttca tgaccaacca ttttctgagg 1980
gggggggaac acggttaaca caatttcgac cattttggag ggggcccgtt tacaatttaa 2040
atggccggtg ggtttaaaac gcggtgactg gggaaccatg ggggtaccaa cattggattt 2100
tttgaggaaa tccccctttt gcaagggggg tgatt 2135

```

<210> 53
 <211> 1385
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2634391CB1

```

<400> 53
gccaaccatt ccaagtcagg ggctcccaac aatgataga ccaggcttcc ctgtaccagt 60
attotccaca gaaccagcat gtagagcagc agccacacta caccacaaaa ccaactctgg 120
aatacagtcc ttttcccata cctcccaggt ccccgcctta tgaaccaaac ctctttgatg 180
gtccagaatc acagttttgc ccaaaccaaa gcttagtttc ccttcttggg gatcaaaggg 240
aatctgagaa tattgctaatt cccatgcaga ctctccag tgttcagcag caaaatgatg 300
ctcacttgca cagcttcagc atgatgcccc gcagcgccctg tgaggccatg gtggggcacg 360
agatggcctc tgactcttca aacacttcac tgccattctc aaacatggga aatccaatga 420
acaccacaca gttagggaaa tcactttttc agtggcagggt ggagcaggaa gaaagcaaat 480
tggcaaatat ttcccaagac cagtttcttt caaaggatgc agatgggtgac acgttccttc 540
atattgctgt tgcccaaggg agaaggcac tttcctatgt tcttgcaaga aagatgaatg 600
cacttcacat gctggatatt aaagagcaca atggacagag tgcccttcag gtggcagtgg 660
ctgccaatca gcatctcatt gtgcaggatc tggatgaacat cggggcacag gtgaacacca 720
cagactgctg ggggaagaaca cctctgcatg tgtgtgctga gaagggccac tcccagggtg 780
ttcaggcgat tcagaaggga gcagtgggaa gtaatcagtt tgtggatctt gaggcaacta 840
actatgatgg cctgactccc ctctactgtg cagtcatagc ccacaatgct gtgggtccatg 900
aactccagag aaatcaacag cctcattcac ctgaagtcca ggagctttta ctgaagaata 960
agagtctggt tgataccatt aagtgcctaa ttcaaaggg agcagcgggt gaagcgaagg 1020
cttacaatgg caacactgcc ctccatgttg ctgccagctt gcagtatcgg ttgacacaat 1080
tagatgctgt ccgcctgttg atgagggaagg gagcagaccc aagtactcgg aacttggaga 1140
acgaacagcc agtgcatatt gtctccgatg gccctgtggg agaacagatc cgacgtatcc 1200
tgaagggaat gtccattcag cagagagctc caccgtatta gctccattag cttggagcct 1260
ggctagcaac actcactgtc agtttaggcag tcttgatgta tctgtacata gaccatttgc 1320
cttatattgg caaatctaag ttgtttctat gacacaaaaa tatttagttc actattatat 1380
acagt 1385

```

<210> 54
 <211> 1500
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2637522CB1

```

<400> 54
cacagagtga acaagagaga gtcatttggg aaacaaaagg agaattttac agagagagag 60
ggatagctaa aactacgtga gcctggcgag ggtgcagagc agaaagtaga gactgtccga 120
agactgctat ctgggacgag acaagttggt aaaggacag gagagaaagc agagctattt 180

```

```

caagagttag ccacagaagg gaatccagag gccatctaag cgaggaaggg tctacaggca 240
gtgagtgaag gccaggagca gggcccaggg caggcacgac caccgagggg atgaacttca 300
cagtggtgtt caagccgctg ctaggggatg cacacagcat ggacaacctg gagaagcagc 360
tcatctgccc catctgcttg gagatgttct ccaaaccagt ggtgatcctg ccctgccaac 420
acaacctgtg ccgcaaatgt gccaacgacg tcttccaggg ctggaatcct ctatggcagt 480
cccggggctc caccactgtg tcttcaggag gccgtttccg ctgcccatcg tgcaggcatg 540
agggtgtcct ggacagacac ggtgtctacg gcctgcagcg aaacctgcta gtggagaaca 600
ttatcgacat ttacaagcag gagtcatcca ggccgctgca ctccaaggct gagcagcacc 660
tcatgtgcga ggagcatgaa gaagagaaga tcaatattta ctgctgagc tgtgaggtgc 720
ccacctgtct tctctgcaag gtcttcggtg ccacaaagga ctgtgaggtg gccccactgc 780
ccaccattta caaacgccag aagagttagc tcagcgatgg catcgcatg ctggtggcag 840
gcaatgaccg cgtgcaagca gtgacacac agatggagga ggtgtgccag actatcgagg 900
acaatagccg gaggcagaag cagtgtgtta accagaggtt tgagagcctg tgcgcagtgc 960
tggaggagcg caacgggtgag ctgctgcagg cgctggcccg ggaacaagca ggacaagctt 1020
caacgcgata cgacgggact cattccggtc agtaatgggc gaagcaactt gggaaggccc 1080
tccctgccta aaagcctggt ttggagggtc actgtccaaa tcccaagttt ccacatttgg 1140
atataccaga gcccaacaga aaatgtgtgt cggacactta gtaaaatgcc cgtccaagag 1200
gccaagggtg ccaccaatg ggggagaacc tttgtacact ccacaggttt aaaaaagttg 1260
tccccctcta ggggccccac tatttttttc ccacataagc gagttgtggg aaaaaaactt 1320
tttgtgtcca cagagggggc cctcgggacc cccctgggga aaagtccac agaggcgctc 1380
ttaattttgt aatagaaggg gtccaaattt gtgcgaaaag ctccaaaaag tttcccaaac 1440
acccgggggt tataataccg aggggctttc gggggaaaag gggccacccc cccttttttg 1500

```

<210> 55

<211> 2051

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 2650980CB1

<400> 55

```

gcggacgccc aggtctcgct tccgcgcgtg cttccgtcgc cggggcgggc gccgcggtgt 60
ccctgccgag cgtgaccccg aactgtcacc gcgcgcgagc ccagcctcat ccgtcggtgt 120
ccgcggttga ttcttcacca cactgaaacc attaggaata atccttgttg ttaacagcag 180
aggcttcaga gtgtaacctg tactcgggccc tagaaattat ttaaaatggc gactgatacg 240
tctcaagggt aactcgtcca tcctaaggca cteccactta tagtaggagc tcagctgata 300
cacgcggaca agttaggtga gaaggtagaa gatagcacca tgcgattcgc tcgaactgtg 360
aattctaccc gggaaactcc tcccaaaagc aagcttgcgt aaggggagga agaaaagcca 420
gaaccagaca taagtccaga ggaatctgtc tccactgtag aagaacaaga gaatgaaact 480
ccacctgcta ctctgagtga ggcagagcag ccaaaggggg aacctgagaa tgaagagaag 540
gaagaaaata agtcttctga ggaacccaaa aaggatgaga aagatcagtc taagaaaaag 600
gagaagaaag tgaaaaaaac aattccttcc tgggctaccc tttctgccag ccagctagcc 660
agggcccaga aacaaacacc gatggcttct tccccacgtc ccaagatgga tgcaatctta 720
actgaggcca ttaaggcatg cttccagaag agtgggtcat cagtggttgc tattcgaaaa 780
tacatcatcc ataagtatcc ttctctggag ctggagagaa ggggttatct ccttaacaaa 840
gcactgaaaa gagaattaaa tagaggagtc atcaaacagg ttaaaggaaa aggtgcttct 900
ggaagttttg ttgtggttca gaaatcaaga aaaacacctc agaaatccag aaacagaaag 960
aataggagct ctgcagtgga tcagaacca caagtaaaat tggaggatgt cctcccactg 1020
gcctttactc gcctttgtga acctaaagaa gcttcctaca gtctcatcag gaaatatgtg 1080
tctcagtatt atcctaagct tagagtggac atcaggcctc agctgttgaa gaacgctctg 1140
cagagagcag tagagagggg ccagttagaa cagataactg gcaaagggtg ttcggggaca 1200
ttccagctga agaaatcagg ggagaaaccc ctgcttggtg gaagcctgat ggaatatgca 1260
atcttctctg ccattgtctg catgaatgag ccgaagacct gctctaccac tgctctgaag 1320
aagtatgtcc tagagaatca cccaggaacc aattctaaat atcaaatgca tttgctgaaa 1380
aaaaccctgc agaaatgcga aaagaatggg tggatggaaac agatctctgg gaaagggttc 1440
agtggcacct tccagctctg ttttccctat tatcccagcc caggagtctt gtttccgaag 1500
aaagagccag atgattctag agatgaggat gaagatgaag atgagtcata agaagaagac 1560
tctgaggatg aagagccgct acctaaagaa aggttcacaa ctgcacctaa agtctcagct 1620
ccaggggaag ccgcatctgt gaagcagaga ggggtccaaac ctgcacctaa agtctcagct 1680
gccagcggg ggaaagctag gcccttgctc aagaaagcac ctccaaagcc caaaacgcct 1740
gccaagaaga ccagacccctc atccacagtc atcaagaaac ctagtgggtg ctctccaaag 1800
aagcctgcaa ccagtgcag aaagggaagta aaattgccgg gcaagggcaa atccaccatg 1860
aagaagtctt tcagagtga aaagtaaat ttataggaaa aaagggatc atgatgaaat 1920
tcaaaatctt attttctaag gtcagtgtgc atttgttag ttttgatgct tttcaaat 1980
cattatttcc ctccccatg aacattgtgg ggaggagctc taaataaacc agtttaggca 2040

```

aaaaaaaaa a

2051

<210> 56
 <211> 1694
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> unsure
 <222> 239
 <223> a or g or c or t, unknown, or other

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2939607CB1

<400> 56
 gaattttgtg tttgcatcgt catcatgcgc gtgttgagcc ctttagtaat gtttttgtgt 60
 attagcttct tatttctagg tagacggtaa tttcgtcaat gaaaaaat t aacgggtgatc 120
 gtcacccctt gccctcagtc ctttctgtcc ctccgcgggc cccgggggttc accgcggacg 180
 ttccctgttct gtggagaata acggctgcac ctgtatattg acgcataatt gccggcggng 240
 gtgctttgtc tcctcagcac tctgctgtca ctcaagggaag tatcatcaag aacaaggagg 300
 gcatggatgc taagtacta actgcctggt cccggacact ggtgaccttc aaggatgtat 360
 ttgtggactt caccaggag gagtggaagc tgctggacac tgctcagcag atcgtgtaca 420
 gaaatgtgat gctggagaac tataagaacc tgggttccct gggttatcag cttactaagc 480
 cagatgtgat ctcccggttg gagaaggagg aagagccctg gctgggtggag agagaaattc 540
 accaagagac ccatcctgat tcagagactg catttgaaat caaatcatca gtttccagca 600
 ggagcatttt taaagataag caatcctgtg acattaaaaat ggaagggaatg gcaagggaatg 660
 atctctggta ttgttcatta gaagaagtct ggaaatgtag agaccagtta gacaagtatc 720
 aggaaaaccc agagagacat ttgaggcaag tggcattcac ccaaaagaaa gtacttactc 780
 aggagagagt ctctgaaagt ggtaaatatg ggggaaactg tcttcttctt gctcagctag 840
 tactgagaga gtatttccat aaacgtgact cacatactaa aagtttataa catgatattg 900
 ttcttaattg tcatcaggac agttgtgcaa gtaacagtaa tgaatgtggt caaactttct 960
 gtcaaaacat tcaccttatt cagtttgcaa gaactcacac aggtgataaa tcttacaatt 1020
 gccctgataa tgacaactct cttactcatg gttcatctct tgggtatatca aagggcatac 1080
 atagagagaa accctatgaa tgtaaggaaat gtggaaaatt cttcagctgg cgtcttaatt 1140
 ttactaggca tcagcttatt catactggag aaaaaacctg tgagtgtaaa gaatgtggaa 1200
 agtcttacag ccagagatct caccttgttg tgcacatag aattcacact ggactaaaac 1260
 cttttgagtg taaggattgt ggaatattgt ttagtcgaag ctctcacctt tattcacatc 1320
 aaagaaccca cactggagag aaacatattg agtgtcatga ttgtggaaaa tctttcagcc 1380
 agagtctctg ccttattgtg catcagagga tacacactgg agagaaaacca tatgaatgct 1440
 gtcagtgtgg gaaagccttc atccggaaga atgacctcat taagcaccag agaattcatg 1500
 ttggagaaga gacctataaa tgtaatcaat gtggcattat cttcagccag aactctccat 1560
 ttatagttca tcaaatagct cacactggag agcagttctt aacatgcaat caatgtggga 1620
 cagcgttgt taatactctt aaccttattg gataccagac aatatcatatt agagaaaaag 1680
 cttactaata aata 1694

<210> 57
 <211> 1177
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 3098421CB1

<400> 57
 gacctggccc ccgaatcagg aaaaggcagg tatttgaacc cacggcctgg gtgttagtcc 60
 agccgcttag tattctgact ctattctgcc tttcttgtct cctaagaata actgtgcttg 120
 aagaagaaaa ttcccaacat ggacaaaacca cgcaaaagaa atgaagaaga gccgcagagc 180
 gcgccaaga ccgatgagga gaggcctccg gtggagcact ctcccgaaa gcagtcccc 240
 gaggagcagt cttcggagga gcagtcctcg gaggaggagt tctttcttga ggagctcttg 300
 cctgagctcc tgctgagat gctcctctcg gaggagcgcc ctccgcagga gggctcttcc 360
 aggaaggacc tgtttgaggg gcgcccctcc atggagcagc ctcttctgtg agtaggaaaa 420
 cataagcttg aagaaggag ctttaaagaa aggttggctc gttctcggcc gcaatttaga 480
 ggggacatag atggcagaaa ttttaagcaat gaggagatga tacaggcagc agatgagcta 540
 gaagagatga aaagagtaag aaacaaactg atgataatgc actggaaggc aaaacggagc 600

```

cgctccttate ctattttaatg tgttcggcct ttaattctgt tttgcctgct aatagtattg 660
ccattgcccac ctggactttc tgtttgcatt ttcttaaatgc cttttcccat attctgaatt 720
ttaacttttt gtgaggcttt atttttagatg ttttagcatgt aactcgctta aagttgaggt 780
ttccccctaa aatctacaag ttccctctt tcagtcatga gccctacaca tttgcatgaa 840
agatgtacat tatatattgt gaaacgaaaa aagcaatttt caaatgggtat atattgtatc 900
ccatttttgt aaaaaaatg tatatttata tattaatatg caaagaaaaa gctaaaagta 960
tagacttcaa aggcataaca gtggttggtt ggtaagataa taggtgattt tttaaatttt 1020
tgttttatct gaattttctca ttttttcagg acaaacgttt tacttgtgtt gcaaaaatat 1080
ataatgaaaa aatcacacaa ttttgaagaa aactgtcaat cagcttataa cgacaatgtg 1140
gcacttaata aatacttgtc agaactttaa aaaaaaa 1177

```

<210> 58

<211> 1219

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> 1139

<223> a or g or c or t, unknown, or other

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 3296650CB1

<400> 58

```

gctcgggaatt cggctcgagg tagccagtgc cagccaatga aggctctgtt caagcatgaa 60
tctctgggat cccagccctt acacgataga gttctccagg ttctgggct tgcccaggga 120
gggtgctgga gagaagatgc aatggtagct tccagggtca ctccagggtc ccagggtttg 180
ctgaaaaatgg aagatgtggc cctgaccctc actcctgggt ggacacagct ggattcatct 240
caggtgaacc tctacagaga tgaaaagcag gagaaccata gcagcctggt ctcccttggt 300
ggtgaaatac agactaagag cagggacttg cctccagtca agaagcttcc agaaaaggag 360
catgggaaga tatgccacct gaggggaagac attgcccaga ttctacaca tgcagaagct 420
ggtgaacagg agggcagggtt acaaaagaaag cagaaaaatg ccatagggag taggcgacat 480
tattgccatg aatgtggaag gagttttgct caaagttcag gcctgactaa acacaggaga 540
atccacactg gtgagaaacc ctatgaatgt gaagactgtg gaaagacctt cattgggagc 600
tctgcccttg tcattcatca gagagtccac actggtgaga agccatatga gtgtgaagaa 660
tgtgtgtaagg tcttcagtca cagctcaaac cttatcaaac accagagaac ccacactggg 720
gagaagccct atgagtgtga tgactgtggg aagaccttca gccagagctg cagcctcctt 780
gaacatcaca aaattcatac tggggagaag ccataccagt gcaatatgtg tggcaaagcc 840
tttagcgga atccacatct cctgagacat cagaggattc atggtgataa aaatgttcag 900
aatcctgagc acggggagtc ctgggaaagt cagggttagga cggaaagcca gtgggaaaat 960
actgaggctc ccgtgtctta taaatgtaat gagtgtgaga gaagtttcac acggaataga 1020
agtcttattg aacatcagaa aatccacact ggtgacaaac cctatcagtg tgacacatgt 1080
ggaaaaaggt tcaactgaac ttcatacctt gttcaacatc agagaagcca tgtagggana 1140
aaaactcttt cacagtgaac catggttatc atgccaacat tgggtgctcat ttgtcactga 1200
actgaagcaa cccttggag 1219

```

<210> 59

<211> 1309

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 3687719CB1

<400> 59

```

ctggaagctg agcctgacct agcaggctcc agcagcctgg cagcccggcc agcatgcagc 60
agcagcctct gcccgggcct ggcgccccca caactgagcc aaccaagcct ccctacagct 120
acatcgccct tattgctatg gccatccaga gctcaccggg gcagcgggcc accctcagtg 180
gcactctaccg ctacatcatg ggcgattcgc ccttctaccg ccacaaccgg cccggctggc 240
agaacagcat ccgccacaat ctgtcactca acgagtgttt tgtcaagggt ccccgcatg 300
accgcaagcc aggcaagggc agctactgga cgctggacct tgactgccac gacatgtttg 360
agcacggcag cttcctacgc cgcccgccgc gcttcaccgg gcagacaggt gctgagggca 420
cccgggggccc cgccaaggca cgccgtggac cctcaggggc gaccagccag gaccaggag 480
tccccaacgc cacgaccggc aggcagtgtc cattcccacc agagctgcca gatcccaagg 540

```

```

gcctaagctt tgggggtctg gtgggggcca tgccagccag tatgtgcccc gcaaccactg 600
atggcaggcc tcggccaccc atggagccca aagagatttc cagccccaag cctgcatgcc 660
caggggagct ccccggtggc acctcatctt cctcatgccc agcgtttggc tttcctgccg 720
gcttctcaga ggctgagagt ttttaataagg cccctacgcc cgtcttgtcc ccggaatcag 780
gcatcgggag cagctaccag tgtcggtgc aggcactgaa tttttgcatg ggggctgacc 840
caggccttga gcacctcttg gcctcagcag cccctcccc tgaccacccc acccctccag 900
gctcactccg ggccccactg cccctgcca ctgaccacaa ggaaccctgg gttgcagggtg 960
gcttccctgt ccagggaggg tccggctacc catlgtgggt gacccctgc ctataccgga 1020
cgccaggaat gttcttcttt gagtaaaggc agcctcacct cgggcagtc ctgcagggtcc 1080
ctcaccctcc gggctgagcc tggctctagg acctgaagaa ctctcgaagg acccagccct 1140
gggtgagccaa ggacaaccac acagaaagcc aggtattgaag cgggtgctcag ccaggccct 1200
ggggcctccg gacaaacttg ggggtgaggg gaagcagggc ctcttgggat ttactctgtg 1260
gctctcaggg ccaataaagc catgtgatga tgaaaaaaa aaaaaagg 1309

```

<210> 60
 <211> 1326
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 3774188CB1

```

<400> 60
gaggagctca actgatctgt tttctttcgc ccagccaaaa tcacagaatg aaggcggtga 60
agagcgaaacg ggagcgaggg agccggcgaa gacaccggga cggggacgtg gtgctgccgg 120
cgggggtggt ggtgaagcag gacgtctca gccagaagt cgcacctccc gccaccgcc 180
gtccggacca ctccggtggt agcccgcttc cggcgaccag cgagccggcc cgctcgggcc 240
accgcgggaa ccgagcccca ggagttagcc ggtccccacc caaaaagaaa aacaaggcct 300
caggggagaag aagcaagtct cctcgagta agagaaaccg aagtcctcac cactcaacag 360
tcaaaagtga gacggagcgt gaggatcatc cccggagagg acgggaggat cggcagcaca 420
gggaaccatc agaacaggaa cacaggagag ctaggaaacag tgaccgggac agacaccggg 480
gccattccca ccaaaggaga acgtctaacc agagggcctg gagtgggcag ggtcagggac 540
gggatcgaga cactcagaac ctgcaggctc aggaagaaga gcgggagttt tataatgcca 600
ggcgacggga gcatcgccag aggaatgacg ttggtggtg cggcagtgag tctcaggagt 660
tggtttcctc gctcggtggc aacaacaaag aaaaagaggt gcccgctaaa gaaaaaccaa 720
gctttgaact ttctggggca cttcttgagg acaccaacac tttccggggt gtatcatta 780
aatatagtga gccccagaa gcacgtatcc ccaaaaaacg gtggcgcttc taccatttta 840
aaaatgatga ggtgcttcca gtcattgata tacatcgaca gagtgcgtac ctactgggtc 900
gacaccgcgc cattgcagac attccaattg atcaccgtc ttgttcaaag cagcatgcgg 960
tctttcaata tcggcttgtg gaatataccc gtgctgatgg cacagttggc cgaagagtga 1020
agccctacat cattgacctt ggctcaggca atggaacctt cttaacaac aaacgtattg 1080
agccacagag atactatgaa ctaaaagaaa aggatgtact caaatgtgga ttcagtagca 1140
gagaatacgt cttgtcccat gagtctcggg acacttctga aatagacagg aaagatgacg 1200
aggatgagga ggaggaggaa gaagtgtctg acagctagca aactaagaac ccaactatt 1260
gatacacggt ttcttctctg gaagtctttg attgactcag agagcactat ggtggtgggt 1320
ccagca 1326

```

<210> 61
 <211> 1097
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 4349106CB1

```

<400> 61
gcggcttccg ggatttggcg gtggcctttg ttggctgcag taagagctca gtctcttcac 60
caggggctcc cagtccttcc atctgggagg ccaaggcgcc ttccggttct gagaatagac 120
agaacctctg ttactctgtg accggcaggc accgggagat ccgtagctca gacgccagga 180
catcccgga gctgggaaat gggactgttg acattcaggg atgtggccat agaattctct 240
cgggagaggt ggaacacct ggactcagat cagaagcttt tataatggga tgtgatgta 300
gagaactacg gaaacctggc ctctctgggt ctcgctgtct ctaagccgga cctgatcacc 360
tttttgagc aaaggaaaga gccctggaat gtgaagagt cagagacagt agccatccag 420
ccagatatct tttctcatga tactcaaggc ctcttaagaa agaagcttat agaagcatca 480
ttccaaaaag tgatattgga tggatatggg agctgtggcc ctccagaattt aaacttaagg 540

```

```

aaagagtggg aaagtgaggg caaataaatc ctatggtgaa aaaaaatcaa caagataatc 600
tctgcatgag aaaaaggacc aaagacaagt gaattttctg aggggtgatga aagtgttgct 660
tcgaaaaggg gtgaagttta tatgggtcta tttatttgct taacatgtac agttaagggtt 720
tatgccttgc aatgtatgta catcttcaca aaaaaaatct taaaaaaatt aaatgggtgg 780
gggtagggaa aggggtgaag tatagatgaa gcagaagtgg tacatgatta gtagtgaag 840
ctgggggcag gtctatatat tttattttta tgtctttaat agcatttgta taaatgtaca 900
atattcggtt acaatgttag ctccaggatct tgtttacctt tggacaggga gggagggaga 960
aattttattt ctgggttagga gtaaaagctgg ttctattcct cagttatgta aattatctgt 1020
tataatccaa aaagctttac atgaatgttt ctgtatgtaa tgtggtatat caataaaaaa 1080
ttaaatatta aaaaaaa 1097

```

```

<210> 62
<211> 2404
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4834217CB1

```

```

<400> 62
ctcgctggct agtaggagag actggtgctt gccccgcccc gtggactaac tcgcttaatt 60
ttaaataaaa agtcgaggac acggcggtcg ttttcccgaa gacatgggcc ctcccattgg 120
ccatttgctc cctggaggcc ctgcgctctt gctgagcccc gggagttagg atgacgcgag 180
cgggtgaggga gccccgaacg attccttcgc ggaacaattg aggcgaggcc ttggggagta 240
ctttgtggga cggaccctgg cgggccctgc cagacgcaca gggatggcgg cggagggcggc 300
cgatttgggg ctggggcgcc cgtccccgt ggagctgagg cgggagcgac gcatgggtgtg 360
cgtggagtag cggggagtgg tgcgtgatgt ggctaagatg ctgccgactc tgggcggcga 420
ggaaagcgct tcccggatct acgcagaccc caccagagg ctggagctgt acttcggcc 480
caaggaccca tactgccacc cagtgtgcgc caaccgcttc agtaccagca gcctgctgct 540
ccgcatcagg aagagaacga aggggtgctg ggcactgagg ccactccga 600
ggtcacattt gacatggaga tccttggcat catctccacc atttacaatt ttcaggggat 660
gtctgacttc cagtacttgg ctgtgcatac ggaagcaggc ggcaagcata cgtcaatgta 720
tgacaagggt ctcatgctcc ggccccgaga ggaggccttt ttccaccagg agctgccgct 780
ctacatcccc ccaccatct tctcccggct ggacgccccg gtggactact tctaccgacc 840
agagacccag caccgggaag gctacaacaa tcccccatc tcagggtaga atctgattgg 900
cctgagcaga ccccggcgcc ccacaatgc catctttgtc aactttgagg atgaggaggt 960
gcccagcgag ccactggagg ctgcagccca gacgtggagg agagtctgca ctaacccctg 1020
ggaccggaag gtggaggagg agctgaggaa gctgtttgac atccgtccca tctggtcccc 1080
aatgctgtc aaggccaaca tcagcgctca ccagacaag ctcaaggctc tgcctccctt 1140
cctagcctat tacatgataa caggccccct ggcagccta tggattcgat ttgggtatga 1200
ccccgaaaaa aaccagatg ccaagattta tcaagtcttc gatttccgaa tccgttgttg 1260
aatgaaacac ggttacgccc ccagtgaact gccgtcaaa gcaaagcgca gcacctacaa 1320
ctacagctc ccatcaccg tcaagaagac atccagccag cttgtcacca tgcattgacct 1380
gaagcagggc ctggggccgt cggggacgag tgggtctcgg aaaccagctt ccagcaagta 1440
caagctcaag gactctgtct acatcttccg ggaagggggc ttgccacctt atcggcagat 1500
gttctaccag ttatgcgact tgaatgtgga agagtgcag aagatcatc accgcaatga 1560
cggggcagag aattctctga cagaacggga tgggtggtgc ctccccaa ga ccagcgacga 1620
gctcagggac accatgtccc tcatgatccg gcagaccatc cgctccaaga ggcctgctct 1680
cttttccagc tcagccaagg ctgatggcgg aaaaagagcag ctgacgtacg agtctgggga 1740
agacgaggag gatgaggagg agggaggaaga ggaggaggag gacttcaagc catccgacgg 1800
cagtgaatac gaaatggaga cagagattct ggactacgtg tgacaggggc caaggctggg 1860
cctccctgac cggccagac tgggtgtctg cctaagagg gagccggggc tccccattgc 1920
caccacaggt gccggaatg gccctaggag gccctctgag gagagctaga gtcccagcaa 1980
aggtgacagc tgaccctagc actggctgtg acatgctgct tgggtgctgc tctggtctct 2040
aggggttagg gacatcccca aagggtatac cctggctctg ccacccatga accagcccag 2100
catccagcca gtgagtgggc acccaatgcc tctcaggatg agaccagtaa atgccggagg 2160
tggagctggg cagctgtgga gccccaggcc acaggccagt ctgcttggc tctcatgact 2220
gtggtggtgg agatagcgtg gggagcctcg ccatgggtct cacgtggcaa gaagtgcctt 2280
tagctctgga tcccaaccgt ttggcacagc tttggccaca gccaggcccc tctggaattg 2340
tccttattaa accagtttcc cgagaaaaaa aagaataaaa acagcagaaa aaataaaaaa 2400
aaaa 2404

```

```

<210> 63
<211> 1900
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 5156094CB1

<400> 63
 agctggagca ccgtgaggaa gaagcgaggt tctttttaag agttcagctg cgaggctgta 60
 acagaggagg aaatgatttt gaatagcctc tctctgtgtt accataataa gctaactctg 120
 gccccaatgg ttccggtagg gactcttcca atgaggctgc tggccctgga ttatggagcg 180
 gacattgttt actgtgagga gctgatcgac ctcaagatga ttcagtgcga gagagtgtt 240
 aatgagggtc tcagcacagt ggactttgtc gccctgatg atcgagttgt cttccgcacc 300
 tgtgaaagag agcagaacag ggtggtcttc cagatgggga cttcagacgc agagcgagcc 360
 cttgctgtgg ccaggcttgt agaaaatgat ttgatgtcaa catgggctgt 420
 ccaaaacaat attccacca gggagggaat ggagctgccc tgctgtcaga cctgacaag 480
 attgagaaga tcttcagcac tcttgttaaa gggacacgca gacctgtgac ctgcaagatt 540
 cgcacccctg catcgctaga agataccctg agccttgtga agcggataga gaggactggc 600
 attgctgcca tcgcagttca tgggagggaag cgggaggagc gacctcagca tctgtcagc 660
 tgtgaagtca tcaaagccat tgctgatacc ctctccattc ctgtcatagc caacggagga 720
 tctcatgacc acatccaaca gtattcggac atagaggact ttcgacaagc caggcgacc 780
 tcttccgtga tgggtggccc agcagccatg tggaaacct ctatcttcct caaggagggt 840
 ctgcccggccc tggaggagg catgcagaaa tacatcagat acgcggtgca gtatgacaac 900
 cactacacca acaccaagta ctgcttgtgc cagatgctac gagaacagct ggagtcgccc 960
 caggggaaggt tgctccatgc tgcccagctc tcccgggaaa tttgtgaggt ctttggcctt 1020
 ggtgcctctc atgaggagac cacacaggag ctggatgccc agcaggccag gctctcagcc 1080
 aagacttcag agcagacagg ggagccagct gaagatacct ctggtgtcat taagatgggt 1140
 ggtcaagttg accggagagc ataccagcc cagatcaccc ctaagatgtg cctactagag 1200
 tgggtgccga gggagaagtt ggcacagcct gtgtatgaaa cgggtcaacg cctcttagat 1260
 cgcctgttct cctctattgt caccgttctg gaacaaaagt atcagtcctc cttgtgggac 1320
 aagtcacaaga aactggcgga gcaggctgca gccatcgtct gtctgcccag ccaggccctc 1380
 cctgaggggtc ggctgggtga ggagagccct tccttgcaac agcgaagag ggaggctcct 1440
 gaccaagacc ctggggggccc cagagctcag gagctagcac aacctgggga tctgtcagag 1500
 aagccctttg tggccttggg aagtgtgtaa gaaagccccc tggaaaggctg gtgactctc 1560
 ttcttgcctt agtcacccct ccatgggccc ggtgctaagg tggctgtgga tgccacagca 1620
 tgaaccagat gccgttgaac agtttgcctg tcttgcctgg cagaagttag atgtcctggc 1680
 agggggccatc agcctagagc atggaccagg ggccgcccag ggggtggatc tggccctttt 1740
 ggtggatctg agtgacaggg tcaagttctc tttgaaaaca ggagcttttc aggtggtaac 1800
 tccccaacct gacattggta ctgtgcaata aagacacccc ctaccctcac ccacggctgg 1860
 ctgcttcagc cttgggcac ttcataaaaa aaaaaaaaaa 1900

<210> 64
 <211> 2901
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 5665139CB1

<400> 64
 accacagcgc agtctcactc tgtccttcag gctgtgagtg cagtctcatg atcttggctc 60
 actgcaacct ctgtctcctg ggttcaagtg attcttctgc ctcagccctc caagtagctg 120
 agatacagga ttgacttcta aagactcttg gtacctgagg aagaaaacca gaagagggaag 180
 aggaaagcaa aggagtcggg gatggctctt tctcagggtc tattgacatt caggagcgtg 240
 gccatagaat tctctcagga ggagtggaaa tgccctggacc ctgctcagag gactctatcc 300
 agagacgtga tgctggagaa ttataggaac ctggagctct tggggtctat tgacattcag 360
 ggatgtggcc atagaattct ctcaggagga gtggaaatgc ctggacctg ctcagaggac 420
 tctatacaga gatgtgatgt tggagaatta taggaacctg gtctccctgg gtattttttc 480
 taaatgtgag atcaaggaat taccaccaaa aaaggagagt aatacaggag aaatattcca 540
 gacagtaatg ttggaaagac atgaaagcca cgacatacaa gatttttgct tcagagaaac 600
 ccagaaaaat gtacatgact ctcagtgtct tgggaaacat gattgaagac attataagcg 660
 agtgcgtgtg acctataagg aaagtctcat tggtagaaga gacatgcatg gttagaaagg 720
 tgatgcacaa aagcagcctg ttaaaaatca gcttggatta aaccgcagc ccatctacc 780
 agaactgcag ctatttcaag ctgaagggaa aatatataaa tatgatcaca tggaaaaatc 840
 tgtcaacagt agttccttag tttcccacc ccaacgtatt tcttctactg tcaaaacca 900
 ctttctcat acatatgaat gtaattttgt ggattcatta ttcacacaaa aagagaaagc 960
 aaatattggg acagaacact acaaatgtaa tgagcgtggc aaggcctttc atcaaggctt 1020
 acattttact atacatcaaa taatccatcc taaagagacg caatttaaat gtgatatatg 1080
 tggcaagatc ttcaataaaa aatcaaacct tgcaagtcat caaagaattc atactggaga 1140

gaagccatat	aaatgtaatg	aatgtggcaa	ggtcttccat	aatatgtcac	accttgcaca	1200
gcacgcagg	attcatactg	gagagaaacc	atataaatgt	aatgaatgtg	gcaaggctct	1260
taatcaaatt	tcacaccttg	cacaacatca	aagaattcat	accggagaga	aaccttataa	1320
atgtaatgaa	tgtggaaagg	tcttccatca	aatttcacac	cttgcacaac	atcggacaat	1380
tcatactgga	gaaaaacctt	acgaatgtaa	caaagtgtgg	aaggtgttca	gtcgcaattc	1440
ctaccttgta	caacatctga	tcattcatac	tggagagaaa	ccttacagat	gtaatgtatg	1500
tggaaaggtc	ttccatcata	tttcacacct	tgcacaacat	cagagaatcc	acactggaga	1560
gaaaccttac	aaatgtaatg	agtgtggcaa	ggtcttcagt	cacaagtcac	ccctagtata	1620
tcactggaga	attcatactg	gagagaaacc	ttacaaatgt	aatgagtgtg	gcaaggctct	1680
cagtccaaag	tcacccctag	taaatcacctg	gagaatccac	actggagaga	aaccttataa	1740
atgtaatgaa	tgtggcaagg	tcttcagtcg	caattcatac	cttgcccaac	atctgataat	1800
tcacgcgggt	gagaaacctt	ataagtgtga	tgaatgtgac	aaagcattca	gtcaaaattc	1860
acatcttgta	caacatcaca	gaatccatac	tggagagaaa	ccttataaat	gtgatgaatg	1920
tggcaaaagtc	ttcagtcaaa	attcatacct	tgcataatcat	tggagaattc	atactggaga	1980
aaaagcttat	aaatgtaatg	aatgtgggaa	ggtcttcggt	ctaaactcat	ccctagcaca	2040
tcacgcgaaa	attcacactg	gagagaaacc	tttcaaatgt	aatgaatgtg	gcaaaagctt	2100
tagtatgcgt	tcaagcctca	ctaatacatca	tgcgatccac	actggagaga	aacatttcaa	2160
atgtaatgaa	tgtggcaaac	tcttccgcga	caattcatal	cttgtacgtc	atcagagatt	2220
tcacgcgga	aagaaatcta	acacatgtaa	ttaatgtggc	agagtgttca	gttagcatta	2280
aagccttgta	agacatacaa	taatttatac	tggagaaaaa	ctttgcaagt	ataatgaatg	2340
tagcagagcc	tttagttttt	gttcaaggct	taataaccgt	tagctagacc	atagaggaca	2400
gaaactttac	taatgtactg	aatgtggcaa	ggtcttaagg	taaaatctga	gaccaggatt	2460
tttcaaagaa	ttcttgctgg	tgagaaacct	aacaaatgta	atgaatgtgg	caaggtcttc	2520
tggcacaatt	ctcacattgt	acaatatgtc	aaaaattcat	gcttgagaga	aacaaaaaca	2580
ctgagagtgg	gaaaccatta	tgacttcaaa	cattcatcaa	catcagagaa	tccatactaa	2640
agagcattta	taataattat	atgtgataga	gattttccgc	aggccaaagt	ctcactaggc	2700
atcaaaaact	tttttgatga	aaccatacaa	atgtaacgtg	catgcttaag	cttttaccac	2760
ggcatcaaaa	cgggaacatc	acagggttta	tactggagag	taactacaca	aagataatgt	2820
aataagcctt	tcagtgtaat	attcatgatt	ttgtcgtgag	agatccactc	aataaaaacc	2880
aggcaaatgt	aaaaaaaaaa	a				2901

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成13年10月5日(2001.10.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 単離されたポリペプチドであって、

(a) SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、

(b) SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、

(c) SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、

d) SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むことを特徴とする単離されたポリペプチド。

【請求項2】 SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択された請求項1の単離されたポリペプチド。

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

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

【請求項5】 SEQ ID NO:33乃至64からなる一群から選択された請求項4の単離されたポリヌクレオチド。

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

【請求項7】 請求項6の組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞。

【請求項 8】 請求項 6 の組換えポリヌクレオチドを含む遺伝子組換え生物。

【請求項 9】 請求項 1 のポリペプチドを生産する方法であって、

(a) 前記ポリペプチドの発現に好適な条件下で、請求項 1 のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に結合されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞を培養するステップと、

(b) そのように発現したポリペプチドを回収するステップとを含むことを特徴とする請求項 1 のポリペプチドの生産方法。

【請求項 10】 請求項 1 のポリペプチドに特異的に結合する単離された抗体。

【請求項 11】 単離されたポリヌクレオチドであって、

(a) SEQ ID NO:33乃至64からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、

(b) SEQ ID NO:33乃至64からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と少なくとも70%の配列同一性を有する天然のポリヌクレオチド配列と、

(c) 前記(a)に相補的なポリヌクレオチド配列と、

(d) 前記(b)に相補的なポリヌクレオチド配列と、

(e) 前記(a)乃至(d)のRNA等価物とで構成される一群から選択されたポリヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 12】 請求項 11 のポリヌクレオチドの少なくとも60個の連続するヌクレオチドを含む単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 13】 サンプルにおいて、請求項 11 に記載のポリヌクレオチド配列を有する標的ポリヌクレオチドを検出する方法であって、

(a) 前記サンプル内の前記標的ポリヌクレオチドと相補的な配列からなる少なくとも20個の連続するヌクレオチドを含むプローブで前記サンプルをハイブリダイズするステップであって、前記プローブと前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片とのハイブリダイゼーション複合体が形成される条件下で、前記プローブが前記標的ポリヌクレオチドと特異的にハイブリダイズする、該ステップと、

(b) 前記ハイブリダイゼーション複合体が存在するか否かを検出し、存在する場合には随意選択でその収量を測定するステップとを含むことを特徴とする標的ポリヌクレオチドの検出方法。

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

【請求項15】 サンプルにおいて、請求項11のポリヌクレオチド配列を有する標的ポリヌクレオチドを検出する方法であって、

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

(b) 増幅された前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片が存在するか否かを検出し、存在する場合には随意選択でその収量を測定するステップとを含むことを特徴とする標的ポリヌクレオチドの検出方法。

【請求項16】 有効量の請求項1のポリペプチド及び医薬的に容認できる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項17】 前記ポリペプチドが、SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドであることを特徴とする請求項16の医薬組成物。

【請求項18】 機能的TXREG（転写調節タンパク質である精製されたポリペプチド）の発現の低下に関連する疾患やその症状の治療方法であって、請求項16の医薬組成物をそのような治療が必要な患者に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

【請求項19】 請求項1のポリペプチドのアゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 請求項1のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、

(b) 前記サンプルのアゴニスト活性を検出するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項20】 請求項19のスクリーニング方法によって同定されたアゴニスト化合物及び医薬的に容認できる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項21】 機能的TXREGの発現の低下に関連する疾患やその症状の治療方法であって、請求項20の医薬組成物をそのような治療が必要な患者に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

【請求項22】 請求項1のポリペプチドのアンタゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 請求項1のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、

(b) 前記サンプルにおけるアンタゴニスト活性を検出するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項23】 請求項22のスクリーニング方法によって同定されたアンタゴニスト化合物及び医薬的に容認できる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項24】 機能的TXREGの過剰な発現に関連する疾患やその症状の治療方法であって、請求項23の医薬組成物をそのような治療が必要な患者に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

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

(a) 請求項1のポリペプチドを好適な条件下で少なくとも1つの検査化合物と結合させるステップと、

(b) 請求項1のポリペプチドと前記検査化合物との結合を検出して、請求項1のポリペプチドと特異的に結合する化合物を同定するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

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

(a) 請求項1のポリペプチドを、その活性が許容される条件下で少なくとも1つの検査化合物と結合させるステップと、

(b) 前記検査化合物の存在下での請求項1のポリペプチドの活性を評価するステップと、

(c) 前記検査化合物の存在下での請求項1のポリペプチドの活性と、前記検査化合物の不在下での請求項1のポリペプチドの活性とを比較するステップとを

含み、

前記検査化合物の存在下での請求項1のポリペプチドの活性の変化が、請求項1のポリペプチドの活性を調節する化合物の存在を示唆すること特徴とするスクリーニング方法。

【請求項27】 請求項5の配列を含む標的ポリヌクレオチドの発現を変化させるのに効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 前記標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、

(b) 前記標的ポリヌクレオチドの発現の変化を検出するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項28】 請求項5の配列を含む標的ポリヌクレオチドの発現を変化させるのに効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、

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

(b) 前記標的ポリヌクレオチドの発現の変化を検出するステップと、

(c) 様々な量の前記化合物の存在下での前記標的ポリヌクレオチドの発現と前記化合物の不在下での前記標的ポリヌクレオチドの発現とを比較するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項29】 検査化合物の毒性を評価する方法であって、

(a) 核酸を含む生体サンプルを前記検査化合物で処置するステップと、

(b) 前記処置した生体サンプルの前記核酸と、請求項11のポリヌクレオチドの連続する少なくとも20個のヌクレオチドを含むプローブとをハイブリダイズさせるステップであって、この時の条件が、前記プローブと、請求項11のポリヌクレオチドまたはその断片のポリヌクレオチドを含む前記生体サンプルの標的ポリヌクレオチドとが特異的なハイブリダイゼーション複合体を形成する条件である、該ステップと、

(c) ハイブリダイゼーション複合体の量を定量するステップと、

(d) 前記処置した生体サンプルのハイブリダイゼーション複合体の量と未処置生体サンプルのハイブリダイゼーション複合体の量とを比較するステップとを

含み、

前記処置した生体サンプルのハイブリダイゼーション複合体の量の差異が、検査化合物の毒性を示唆することを特徴とする評価方法。

【請求項 3 0】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:1の配列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:2の配列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:3の配列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 3 3】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:4配列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 3 4】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:5列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 3 5】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:6列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 3 6】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:7列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 3 7】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:8列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 3 8】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:9を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 3 9】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:10列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 4 0】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:11列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:12列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 4 2】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:13配列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 4 3】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:14列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 4 4】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:15列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 4 5】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:16列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 4 6】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:17列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 4 7】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:18を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 4 8】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:19列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 4 9】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:20列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 5 0】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:21列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:22列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 5 2】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:23列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 5 3】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:24列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 5 4】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:25配列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 5 5】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:26列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 5 6】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:27列を有することを特徴とする請求項 9 に記載の方法。

【請求項 5 7】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:28列を有することを特徴

とする請求項9に記載の方法。

【請求項58】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:29列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項59】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:30を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項60】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:31列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項61】 前記ポリペプチドがSEQ ID NO:32列を有することを特徴とする請求項9に記載の方法。

【請求項62】 生体サンプルにおいて、ヒト転写調節タンパク質（TXREG）の発現に関連する疾患や症状の診断検査であって、

（a）ポリペプチドと請求項10の抗体とが結合して抗体とポリペプチドの複合体を形成する条件下で、該生体サンプルと該抗体とを結合させるステップと、

（b）前記複合体を検出するステップとを含み、

前記複合体の存在が前記生体サンプルにおける前記ポリペプチドの存在と関連することを特徴とする診断検査。

【請求項63】 前記抗体が、

（a）キメラ抗体、

（b）一本鎖抗体、

（c）Fab断片、

（d）F（ab'）₂断片、または

（e）ヒト化抗体であることを特徴とする請求項10の抗体。

【請求項64】 請求項10の抗体及び容認できる賦形剤を含む組成物。

【請求項65】 患者に効果的な量の請求項64の組成物を投与することを含む、ヒト転写調節タンパク質（TXREG）の発現に関連する疾患または症状を診断する方法。

【請求項66】 前記抗体が標識されていることを特徴とする請求項64の組成物。

【請求項67】 患者に効果的な量の請求項64の組成物を投与すること

を含む、ヒト転写調節タンパク質 (TXREG) の発現に関連する疾患または症状を診断する方法。

【請求項68】 請求項10の抗体の特異性を有するポリクローナル抗体を準備する方法であって、

(a) 抗体反応を引き出せる条件下で、SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドまたはその免疫原性断片で動物を免疫するステップと、

(b) 前記動物から抗体を単離するステップと、

(c) 前記ポリペプチドを用いて前記単離した抗体をスクリーニングし、SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドに特異的に結合するポリクローナル抗体を同定するステップとを含むことを特徴とするポリクローナル抗体の準備方法。

【請求項69】 請求項68の方法で準備した抗体。

【請求項70】 請求項69の抗体及び好適な担体を含む組成物。

【請求項71】 請求項10の抗体の特異性を有するモノクローナル抗体を生産する方法であって、

(a) 抗体反応を引き出せる条件下で、SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドまたはその免疫原性断片で動物を免疫するステップと、

(b) 前記動物から抗体産生細胞を単離するステップと、

(c) 前記抗体産生細胞と不死化細胞とを融合してモノクローナル抗体産生ハイブリドーマ細胞を作製するステップと、

(d) 前記ハイブリドーマ細胞を培養するステップと、

(e) SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドに特異的に結合するモノクローナル抗体を前記培養細胞から単離するステップとを含むことを特徴とするモノクローナル抗体生産方法。

【請求項72】 請求項71の方法で生産された抗体。

【請求項73】 請求項72の抗体及び好適な担体を含む組成物。

【請求項74】 Fab発現ライブラリをスクリーニングして前記抗体を得

ることを特徴とする請求項10の抗体。

【請求項75】 遺伝子組換え免疫グロブリンライブラリをスクリーニングして前記抗体を得ることを特徴とする請求項10の抗体。

【請求項76】 サンプルにおいて、SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドを検出する方法であって、

(a) 請求項10の抗体と前記ポリペプチドとの特異的な結合が許容される条件下で、該抗体をサンプルとインキュベートするステップと、

(b) 特異的な結合を検出するステップとを含み、

前記特異的な結合が、前記サンプルにおけるSEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドの存在を示唆することを特徴とする検出方法。

【請求項77】 SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドをサンプルから精製する方法であって、

(a) 請求項10の抗体と前記ポリペプチドとの特異的な結合が許容される条件下で、該抗体をサンプルとインキュベートするステップと、

(b) 前記サンプルから前記抗体を分離して、SEQ ID NO:1乃至32からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有する精製されたポリペプチドを得るステップとを含むことを特徴とする精製方法。

【請求項78】 エLEMENTの少なくとも1つが請求項12のポリヌクレオチドであるマイクロアレイ。

【請求項79】 ポリヌクレオチドを含むサンプルの転写イメージを生成する方法であって、

(a) 前記サンプルのポリヌクレオチドを標識するステップと、

(b) ハイブリダイゼーション複合体の形成に好適な条件下で、請求項58のマイクロアレイのエLEMENTと前記サンプルの標識したポリヌクレオチドとを接触させるステップと、

(c) 前記サンプルにおける前記ポリヌクレオチドの発現を定量するステップとを含むことを特徴とする転写イメージ生成方法。

【請求項80】 固体支持物上の物理的に明確な位置に固定された種々の

ヌクレオチド分子を含むアレイであって、

前記ヌクレオチド分子の少なくとも1つが、請求項11の配列を有する標的ポリヌクレオチドの連続する少なくとも30個のヌクレオチドと特異的にハイブリダイズ可能な第1オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド配列を含むことを特徴とするアレイ。

【請求項81】 前記第1オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド配列が、前記標的ポリヌクレオチドの連続する少なくとも30個のヌクレオチドと完全に相補的であることを特徴とする請求項80のアレイ。

【請求項82】 前記第1オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド配列が、前記標的ポリヌクレオチドの連続する少なくとも60個のヌクレオチドと完全に相補的であることを特徴とする請求項80のアレイ。

【請求項83】 前記アレイがマイクロアレイであることを特徴とする請求項80のアレイ。

【請求項84】 前記第1オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドにハイブリダイズする前記標的ポリヌクレオチドを含むことを特徴とする請求項80のアレイ。

【請求項85】 リンカーが前記固体支持物に前記ヌクレオチド分子の少なくとも1つを連結することを特徴とする請求項80のアレイ。

【請求項86】 前記基板上の物理的に明確なそれぞれの位置に、同一の配列を有する多数のヌクレオチド分子が含まれ、前記基板上の別の物理的な位置には前記ヌクレオチド分子の配列とは異なった配列のヌクレオチド分子が含まれることを特徴とする請求項80のアレイ。

【請求項87】 SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。

【請求項88】 SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。

【請求項89】 SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。

【請求項90】 SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項91】 SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項92】 SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項93】 SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項94】 SEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項95】 SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項96】 SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項97】 SEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項98】 SEQ ID NO:12のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項99】 SEQ ID NO:13のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項100】 SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペ

プチド。

【請求項101】 SEQ ID NO:15のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペ

プチド。

【請求項102】 SEQ ID NO:16のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペ

プチド。

【請求項103】 SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペ

プチド。

【請求項104】 SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペ

プチド。

- 【請求項105】 SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項106】 SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項107】 SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項108】 SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項109】 SEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項110】 SEQ ID NO:24のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項111】 SEQ ID NO:25のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項112】 SEQ ID NO:26のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項113】 SEQ ID NO:27のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項114】 SEQ ID NO:28のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項115】 SEQ ID NO:29のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項116】 SEQ ID NO:30のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項117】 SEQ ID NO:31のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項118】 SEQ ID NO:32のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項119】 SEQ ID NO:33のポリヌクレオチド配列を含む請求項1

1 のポリヌクレオチド。

【請求項 1 2 0】 SEQ ID NO:34のポリヌクレオチド配列を含む請求項 1

1 のポリヌクレオチド。

【請求項 1 2 1】 SEQ ID NO:35のポリヌクレオチド配列を含む請求項 1

1 のポリヌクレオチド。

【請求項 1 2 2】 SEQ ID NO:36のポリヌクレオチド配列を含む請求項 1

1 のポリヌクレオチド。

【請求項 1 2 3】 SEQ ID NO:37のポリヌクレオチド配列を含む請求項

1 1 のポリヌクレオチド。

【請求項 1 2 4】 SEQ ID NO:38のポリヌクレオチド配列を含む請求項

1 1 のポリヌクレオチド。

【請求項 1 2 5】 SEQ ID NO:39のポリヌクレオチド配列を含む請求項

1 1 のポリヌクレオチド。

【請求項 1 2 6】 SEQ ID NO:40のポリヌクレオチド配列を含む請求項

1 1 のポリヌクレオチド。

【請求項 1 2 7】 SEQ ID NO:41のポリヌクレオチド配列を含む請求項

1 1 のポリヌクレオチド。

【請求項 1 2 8】 SEQ ID NO:42のポリヌクレオチド配列を含む請求項

1 1 のポリヌクレオチド。

【請求項 1 2 9】 SEQ ID NO:43のポリヌクレオチド配列を含む請求項

1 1 のポリヌクレオチド。

【請求項 1 3 0】 SEQ ID NO:44のポリヌクレオチド配列を含む請求項

1 1 のポリヌクレオチド。

【請求項 1 3 1】 SEQ ID NO:45のポリヌクレオチド配列を含む請求項

1 1 のポリヌクレオチド。

【請求項 1 3 2】 SEQ ID NO:46のポリヌクレオチド配列を含む請求項

1 1 のポリヌクレオチド。

【請求項 1 3 3】 SEQ ID NO:47のポリヌクレオチド配列を含む請求項

1 1 のポリヌクレオチド。

【請求項134】 SEQ ID NO:48のポリヌクレオチド配列を含む請求項11のポリヌクレオチド。

【請求項135】 SEQ ID NO:49のポリヌクレオチド配列を含む請求項11のポリヌクレオチド。

【請求項136】 SEQ ID NO:50のポリヌクレオチド配列を含む請求項11のポリヌクレオチド。

【請求項137】 SEQ ID NO:51のポリヌクレオチド配列を含む請求項11のポリヌクレオチド。

【請求項138】 SEQ ID NO:52のポリヌクレオチド配列を含む請求項11のポリヌクレオチド。

【請求項139】 SEQ ID NO:53のポリヌクレオチド配列を含む請求項11のポリヌクレオチド。

【請求項140】 SEQ ID NO:54のポリヌクレオチド配列を含む請求項11のポリヌクレオチド。

【請求項141】 SEQ ID NO:55のポリヌクレオチド配列を含む請求項11のポリヌクレオチド。

【請求項142】 SEQ ID NO:56のポリヌクレオチド配列を含む請求項11のポリヌクレオチド。

【請求項143】 SEQ ID NO:57のポリヌクレオチド配列を含む請求項11のポリヌクレオチド。

【請求項144】 SEQ ID NO:58のポリヌクレオチド配列を含む請求項11のポリヌクレオチド。

【請求項145】 SEQ ID NO:59のポリヌクレオチド配列を含む請求項11のポリヌクレオチド。

【請求項146】 SEQ ID NO:60のポリヌクレオチド配列を含む請求項11のポリヌクレオチド。

【請求項147】 SEQ ID NO:61のポリヌクレオチド配列を含む請求項11のポリヌクレオチド。

【請求項148】 SEQ ID NO:62のポリヌクレオチド配列を含む請求項

11のポリヌクレオチド。

【請求項149】 SEQ ID NO:63のポリヌクレオチド配列を含む請求項

11のポリヌクレオチド。

【請求項150】 SEQ ID NO:64のポリヌクレオチド配列を含む請求項

11のポリヌクレオチド。

【手続補正書】

【提出日】平成 1 4 年 1 月 1 0 日 (2 0 0 2 . 1 . 1 0)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】発明の名称

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の名称】 ヒト転写調節タンパク質

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 00/16766		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C12N15/12 C07K14/47 C07K16/18 C12Q1/68 G01N33/68 A01K67/027 A61K38/17		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07K C12N C12Q G01N A01K A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, EMBL		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE EMBL [Online] EBI; ACC.NO.: AA023950, 14 August 1996 (1996-08-14) MARRA ET AL.: "The WashU-HHMI Mouse EST project" XP002152509 abstract	1-19,22, 25-27
X	DATABASE EMBL [Online] EBI; ACC.NO.: A1509143, 17 March 1999 (1999-03-17) MARRA ET AL.: "The WashU-NCI mouse EST project" XP002152510 abstract	1-19,22, 25-27
--- -/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.		
☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 November 2000		Date of mailing of the international search report 27.02.01
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 eponl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer van Klompenburg, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 00/16766

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RAZDAN ET AL.: "Molecular cloning of a novel platelet protein showing homology to the angiotensin II receptor C-terminal domain" THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 271, no. 4, 26 January 1996 (1996-01-26), pages 2221-2224, XP002152508 figure 1	5,11-15
X	--- DATABASE EMBL [Online] EBI; ACC.NO.: AA158198, 19 January 1997 (1997-01-19) HILLIER ET AL.: "Generation and analysis of 280,000 human expressed sequence tags" XP002152511 abstract	5,11-15
A	--- US 5 861 495 A (COLEMAN ROGER ET AL) 19 January 1999 (1999-01-19) seq id nos:3,4 column 1, line 11 -column 3, line 11 claims 1-8; examples 1-12	1-19,22, 25-27
A	--- US 5 726 288 A (DARVEAU ANDRE ET AL) 10 March 1998 (1998-03-10) column 2, line 20 -column 3, line 18 column 6, line 14 - line 59 column 22, line 4 - line 40	1-19,22, 25-27
A	--- REUTER S ET AL: "APM-1, A NOVEL HUMAN GENE, IDENTIFIED BY ABERRANT CO-TRANSCRIPTION WITH PAPILLOMAVIRUS ONCOGENES IN A CERVICAL CARCINOMA CELL LINE, ENCODES A BTB/POZ-ZINC FINGER PROTEIN WITH GROWTH INHIBITORY ACTIVITY" EMBO JOURNAL,GB,OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, vol. 17, no. 1, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 215-222, XP000867721 ISSN: 0261-4189 abstract; figure 3	1-19,22, 25-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 00/16766**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 20,21,23,24
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ 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.:
Claims 1-27, all partially.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box 1.2

Claims Nos.: 20,21,23,24

Claims 20,21,23 and 24 refer to an agonist and antagonist of the polypeptide without giving a true technical characterization. Moreover, no such compounds are defined in the application. In consequence, the scope of said claims is ambiguous and vague, and their subject-matter is not sufficiently disclosed and supported (Art. 5 and 6 PCT). No search can be carried out for such purely speculative claims whose wording is, in fact, a mere recitation of the results to be achieved.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. Claims: Invention 1: Claims 1-27, all partially

Polypeptide according to seq.ID.1 or having 90% homology thereto, biologically active and immunogenic fragments thereof, polynucleotide encoding it (e.g. SEQ.ID.NO.33) or fragments thereof comprising at least 60 contiguous nucleotides, vector comprising said polynucleotide, host transformed with said vector and its use for producing said polypeptide, antibody against said polypeptide, method for detecting said polynucleotide through hybridization, method for identifying an (ant)agonist or a compound that alters the expression of said polypeptide, and a pharmaceutical composition of said polypeptide or said (ant)agonist.

2. Claims: Inventions 2 to 32: Claims 1-27, all partially

Subject matter analogous to that defined above, under invention 1, but limited to the respective proteins with SEQ ID NOs: 2-32 and the nucleic acids encoding them, represented by SEQ ID NOs: 34-64.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 00/16765

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 5861495	A	19-01-1999	AU	6035298 A	07-08-1998
			WO	9831805 A	23-07-1998
US 5726288	A	10-03-1998	DE	69033127 D	01-07-1999
			DE	69033127 T	14-10-1999
			EP	0453560 A	30-10-1991
			JP	4503014 T	04-06-1992
			WO	9107509 A	30-05-1991
			US	5350840 A	27-09-1994

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト ⁷ (参考)
A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 43/00	1 0 5 4 C 0 8 4
37/02		C 0 7 K 14/47	4 C 0 8 5
43/00	1 0 5	16/18	4 H 0 4 5
C 0 7 K 14/47		C 1 2 N 1/15	
16/18		1/19	
C 1 2 N 1/15		1/21	
1/19		C 1 2 P 21/02	C
1/21		C 1 2 Q 1/68	A
5/10		G 0 1 N 33/15	Z
C 1 2 P 21/02		33/50	Z
C 1 2 Q 1/68		33/53	M
G 0 1 N 33/15		33/566	
33/50		37/00	1 0 2
33/53		C 1 2 N 15/00	Z N A A
33/566		5/00	A
37/00	1 0 2	A 6 1 K 37/02	

(81)指定国 E P (A T , B E , C H , C Y ,
D E , D K , E S , F I , F R , G B , G R , I E , I
T , L U , M C , N L , P T , S E) , O A (B F , B J
, C F , C G , C I , C M , G A , G N , G W , M L ,
M R , N E , S N , T D , T G) , A P (G H , G M , K
E , L S , M W , M Z , S D , S L , S Z , T Z , U G
, Z W) , E A (A M , A Z , B Y , K G , K Z , M D ,
R U , T J , T M) , A E , A L , A M , A T , A U ,
A Z , B A , B B , B G , B R , B Y , C A , C H , C
N , C U , C Z , D E , D K , E E , E S , F I , G B
, G D , G E , G H , G M , H R , H U , I D , I L ,
I N , I S , J P , K E , K G , K P , K R , K Z , L
C , L K , L R , L S , L T , L U , L V , M D , M G
, M K , M N , M W , M X , N O , N Z , P L , P T ,
R O , R U , S D , S E , S G , S I , S K , S L , T
J , T M , T R , T T , U A , U G , U S , U Z , V N
, Y U , Z A , Z W

(72)発明者 タング、ワイ・トム
アメリカ合衆国カリフォルニア州95118・
サンノゼ・ランウィックコート 4230

(72)発明者 ボーゲン、マライア・アール
アメリカ合衆国カリフォルニア州94577・
サンレアンドロ・サンティアゴロード
14244

(72)発明者 アジムザイ、ヤルダ
アメリカ合衆国カリフォルニア州94545・
ヘイワード・ロックスプリングスドライブ
2045

(72)発明者 トラン、バオ
アメリカ合衆国カリフォルニア州95051・
サンタクララ・サルバークアベニュー
750

F ターム(参考) 2G045 AA25 AA40 CA25 CA26 CB01
CB03 DA12 DA13 DA14 DA36
DA77 FB02 FB03 FB07 HA16
4B024 AA01 AA11 CA04 CA09 GA11
HA03 HA14
4B063 QA01 QA18 QQ79 QR55 QS25
QS34 QX02
4B064 AG01 CA19 CC24 DA01 DA13
4B065 AB01 BA02 CA24 CA44 CA46
4C084 AA02 AA07 AA17 BA01 BA08
BA21 BA22 CA53 NA14 ZA312
ZB072 ZB112 ZB212 ZB262
4C085 AA03 BA99 CC32 DD62 EE03
EE05
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 CA40
DA75 EA23 EA28 EA50 FA74

专利名称(译)	人类转录调节蛋白		
公开(公告)号	JP2003517290A	公开(公告)日	2003-05-27
申请号	JP2001505696	申请日	2000-06-15
[标]申请(专利权)人(译)	洞察Genomics公司		
申请(专利权)人(译)	洞察基因组公司		
[标]发明人	ラルプリーティ ユエヘンリー タングワイトム ボーグンマライアール アジムザイヤルダ トランバオ		
发明人	ラル、プリーティ ユエ、ヘンリー タング、ワイトム ボーグン、マライアール アジムザイ、ヤルダ トラン、バオ		
IPC分类号	G01N33/50 A61K38/00 A61K39/00 A61K45/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/02 A61P43/00 C07K14/47 C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12N15/12 C12P21/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/566 G01N37/00		
CPC分类号	A01K2217/05 A61K38/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/02 A61P43/00 C07K14/4702		
FI分类号	A61K39/00.H A61K45/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/02 A61P43/00.105 C07K14/47 C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.M G01N33/566 G01N37/00.102 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.A A61K37/02		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/AA40 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/CB03 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/DA77 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB07 2G045/HA16 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/GA11 4B024/HA03 4B024/HA14 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QQ79 4B063/QR55 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4B064/AG01 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AB01 4B065/BA02 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA07 4C084/AA17 4C084/BA01 4C084/BA08 4C084/BA21 4C084/BA22 4C084/CA53 4C084/NA14 4C084/ZA312 4C084/ZB072 4C084/ZB112 4C084/ZB212 4C084/ZB262 4C085/AA03 4C085/BA99 4C085/CC32 4C085/DD62 4C085/EE03 4C085/EE05 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA23 4H045/EA28 4H045/EA50 4H045/FA74		
优先权	60/140109 1999-06-18 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了人类转录调节蛋白 (TXREG) 和鉴定并编码TXREG的多核苷酸。 本发明还提供表达载体和宿主细胞，抗体，激动剂，拮抗剂。 此外，本发明提供了一种用于诊断，治疗和预防与TXREG表达有关的疾病的方法。

