

| (51)Int.Cl <sup>7</sup>       | 識別記号 | F I           | テ-マコード*（参考） |
|-------------------------------|------|---------------|-------------|
| C 1 2 N 15/09                 | ZNA  | A 6 1 K 45/00 | 2 G 0 4 5   |
| A 6 1 K 38/00                 |      | 48/00         | 4 B 0 2 4   |
| 45/00                         |      | A 6 1 P 1/00  | 4 B 0 6 3   |
| 48/00                         |      | 1/04          | 4 B 0 6 4   |
| A 6 1 P 1/00                  |      | 1/16          | 4 B 0 6 5   |
| 審査請求 未請求 予備審査請求（全167数） 最終頁に続く |      |               |             |

|             |                                 |         |                                                                                                                                      |
|-------------|---------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21)出願番号    | 特願2000 - 606750(P2000 - 606750) | (71)出願人 | インサイト・ファーマスーティカルズ・インコーポレイテッド<br>I N C Y T E P H A R M A C E U T I<br>C A L S I N C .<br>アメリカ合衆国カリフォルニア州94304・パ<br>ロアルト・ポータードライブ 3160 |
| (86)(22)出願日 | 平成12年3月22日(2000.3.22)           | (72)発明者 | ユエ、ヘンリー<br>アメリカ合衆国カリフォルニア州94087・サ<br>ニーベイル・ルイスアベニュー 826                                                                              |
| (85)翻訳文提出日  | 平成13年9月18日(2001.9.18)           | (72)発明者 | ラル、ブリーティ<br>アメリカ合衆国カリフォルニア州95054・サ<br>ンタクララ・ラスドライブ 2382                                                                              |
| (86)国際出願番号  | PCT/US00/07817                  | (74)代理人 | 弁理士 大島 陽一                                                                                                                            |
| (87)国際公開番号  | W000/056891                     |         | 最終頁に続く                                                                                                                               |
| (87)国際公開日   | 平成12年9月28日(2000.9.28)           |         |                                                                                                                                      |
| (31)優先権主張番号 | 60/125,537                      |         |                                                                                                                                      |
| (32)優先日     | 平成11年3月22日(1999.3.22)           |         |                                                                                                                                      |
| (33)優先権主張国  | 米国(US)                          |         |                                                                                                                                      |
| (31)優先権主張番号 | 60/139,565                      |         |                                                                                                                                      |
| (32)優先日     | 平成11年6月16日(1999.6.16)           |         |                                                                                                                                      |
| (33)優先権主張国  | 米国(US)                          |         |                                                                                                                                      |

(54)【発明の名称】 ヒト膜貫通タンパク質

(57)【要約】

本発明は、ヒト膜貫通タンパク質（HTMP）と、HTMP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、HTMPの発現に関連する疾患の診断または治療方法、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SEQ ID NO:23及びSEQ ID NO:25乃至SEQ ID NO:29 (SEQ ID NO:1 - 23、25 - 29) 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 - 23、25 - 29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自然発生のアミノ酸配列と、

c) SEQ ID NO:1 - 23、25 - 29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 - 23、25 - 29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、からな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 - 23、25 - 29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】** SEQ ID NO:30 - 52、54 - 58からなる一群から選択された請求項3の単離されたポリヌクレオチド。

**【請求項5】** 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6】** 請求項5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7】** 請求項5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8】** 請求項1のポリペプチドを作製する方法であって、

a) 前記ポリペプチドの発現に好適な条件の下で、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のポリペプチドの作製方法。

【請求項9】 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10】 単離されたポリヌクレオチドであって、

a) SEQ ID NO:30 - 52、54 - 58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:30 - 52、54 - 58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90%の配列同一性を有する自然発生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) - d)のRNA等価物と、からな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11】 請求項10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12】 請求項10のポリヌクレオチド配列を有するサンプル内の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を含む少なくとも16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と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とによってハイブリダイゼーション複合体が形成される条件の下で、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の存在の有無を検出し、存在する場合には随意選択でその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13】 前記プローブが少なくとも30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12に記載の方法。

【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12に記載の方法。

【請求項15】 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品組成物。

【請求項16】 機能的HTMP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15の医薬品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17】 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18】 請求項17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品組成物。

【請求項19】 機能的HTMP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18の医薬品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20】 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) 前記サンプルの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21】 請求項20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品組成物。

【請求項22】 機能的HTMP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21の医薬品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23】 請求項4の配列を含む標的ポリヌクレオチドの発現を効果的に変える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】****(発明の技術分野)**

本発明は、ヒト膜貫通タンパク質の核酸配列及びアミノ酸配列、並びにこれらの配列を用いた細胞増殖異常症及び免疫異常症、生殖障害、平滑筋異常症、神経疾患の診断及び治療、予防に関連する。

**【0002】****(発明の背景)**

真核生物は、細胞内小器官や小胞などの多数の膜結合区画を有するという点で原核生物とは異なる。真核生物と原核生物とを生化学的に区別する代謝反応の多くは、これらの区画内で起こる。特に、多くの細胞機能には極めて厳格な反応条件が必要であり、細胞内小器官及び小胞によって、サイトゾルの代謝プロセスを乱す反応が区画化されて隔離される。細胞内小器官には、ミトコンドリア及び滑面小胞体、粗面小胞体、筋小胞体、ゴルジ体が含まれる。小胞には、ファゴソーム及びライソソーム、エンドソーム、ペルオキシソーム、分泌小胞が含まれる。細胞内小器官及び小胞は、一重の膜或いは二重の膜によって囲まれている。

**【0003】**

生体膜が、細胞内小器官、小胞、及び細胞自体を覆っている。生体膜は、高度に選択的透過性の障壁である。この脂質二重層のシートは、ホスホグリセリド及び脂肪酸、コレステロール、リン脂質、糖脂質、プロテオグリカン、タンパク質からなる。膜には、外部の刺激に対して膜を透過して生化学的な信号を伝達するイオンポンプ及びゲート、特定の受容体が含まれる。これらの膜には、ポンプ及びチャネル、受容体と相互作用してこれらの信号の増幅及び調節をするセカンドメッセンジャーも含まれる。

**【0004】****細胞膜タンパク質**

細胞膜タンパク質(MP)は、タンパク質が膜から取出される方法によって2つのグループに分類される。外部或いは周囲の膜タンパク質は、極度のイオン強度やpH、尿素、またはタンパク質相互作用の別のディスラプター(disruptor

)を用いて遊離させることができる。内部或いは内在性の膜タンパク質を単離する唯一の方法は、界面活性剤で膜の脂質二重層を溶解させることである。

#### 【0005】

既知の内在性膜タンパク質の殆どは、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメインによって特徴付けられる膜貫通タンパク質(TM)である。TMドメインは通常、 $\alpha$ ヘリックス状の高次構造を有すると推定される15個から20個の疎水性のアミノ酸からなる。TMタンパク質は、バイトピック(bitopic)(I型及びII型)及びポリトピック(polytopic)(III型及びIV型)に分類される。(Singer, S.J. (1990) Annu. Rev. Cell Biol. 6:247-96.)。バイトピックタンパク質は膜に一回貫通し、ポリトピックタンパク質は多数の膜貫通セグメントを含む。TMタンパク質は、シグナル伝達に関与する細胞表面受容体として作用し、様々な重要な細胞機能を果たす。これらの機能には、成長因子受容体及び分化因子受容体、ショウジョウバエpecanexやfrizzledタンパク質などの受容体相互作用タンパク質、LIV-1タンパク質、NF2タンパク質、GNS1/SUR4真核生物内在性膜タンパク質によって表される。TMタンパク質はまた、ギャップ結合チャネル(コネキシン)やイオンチャネルなどのイオン或いは代謝産物の輸送体、及びレクチンやインテグリン、フィブロネクチンなどの接着タンパク質として働く。TMタンパク質はまた、calveolinなどの小胞オルガネラ形成分子、或いは分化抗原(CD)及び糖タンパク質、ムチンなどの細胞認識分子に見られる。

#### 【0006】

多くの膜タンパク質(MP)は、特定の細胞下部位にタンパク質を局在させるアミノ酸配列モチーフを含む。このようなモチーフの例には、例えば、PDZドメイン、KDEL、RGD、NGR及びGSL配列モチーフ、フォンウィルブランド因子A(vWFA)ドメイン、EGF様ドメインがある。RGD及びNGR、GSLモチーフ含有ペプチドは、腫瘍脈管構造の標的癌治療において薬物送達剤として利用されてきた(Arap, W. 他 (1998) Science, 279:377-380.)。膜タンパク質はまた、糖質認識ドメイン(CRD)などの細胞外分子或いは細胞内分子と相互作用するアミノ酸配列モチーフを含み得る。

#### 【0007】

アミノ酸残基の側鎖の化学修飾により、MPのリン脂質膜などの他の分子との相互作用の仕方が変化する。アミノ酸残基側鎖の化学修飾の例には、グリコサミノグリカン、少糖類、リン脂質、アセチル基及びパルミトイル部分、ADPリボース、リン酸基及び硫酸基との共有結合がある。

#### 【0008】

膜タンパク質をコードするRNAは、同じ遺伝子によってコードされても異なったmRNAをもつ異なったアミノ酸配列のタンパク質を産生しうる択一的スプライシング（選択的スプライシング）部位を有することもある。スプライスバリエント膜タンパク質は、別のリガンド及びタンパク質のアイソフォームと相互作用し得る。

#### 【0009】

##### Gタンパク質結合受容体

Gタンパク質結合受容体(GPCR)は、細胞外のシグナルを伝達する内在性膜タンパク質のスーパーファミリーである。GPCRには、生体アミン、炎症の脂質メディエータ、ペプチドホルモン、及び感覚シグナルのメディエータの受容体が含まれる。高度に保存されたこれらの受容体の構造は、7つの疎水性膜貫通(蛇皮状の)領域と、第2ループと第3の細胞外ループ間のシステインジスルフィド架橋と、細胞外N末端と、細胞質C末端とからなる。3つの細胞外ループと3つの細胞内ループとが交互になって7つの膜貫通領域が結合されている。これらのタンパク質の最も保存された部分は、膜貫通領域と初めの2つの細胞内ループである。第2の細胞質ループにある保存された酸性Arg芳香族残基トリプレットが、Gタンパク質と相互作用し得る。GPCRのコンセンサスパターンが、このスーパーファミリーに属する殆どのタンパク質の特徴である。(ExpASY PROSITE 文献 PS00237、Watson, S. 及び S. Arkinstall (1994) The G-protein Linked. Receptor Facts Book, Academic Press, San Diego, CA, pp 2-6.)。GPCRをコードする遺伝子の転写活性の変異及び変化は、分裂病及びパーキンソン病、アルツハイマー病、薬物嗜癖、摂食障害などの神経疾患に関係する。

#### 【0010】

##### スカベンジャー受容体

幅広いリガンド特異性をもつマクロファージスカベンジャー受容体は、低密度リポ蛋白質(LDL)と外来抗原との結合に関与し得る。I型及びII型スカベンジャー受容体は、それぞれのサブユニットが小さなN末端細胞内ドメイン及び膜貫通ドメイン、大きな細胞外ドメイン、C末端高システインドメインをもつ三量体膜タンパク質である。細胞外ドメインは、短いスペーサードメイン及び $\alpha$ ヘリックスコイルドコイルドメイン、三重らせん膠原性ドメインを含む。これらの受容体は、化学修飾されたりポタンパク質及びアルブミン、ポリリボヌクレオチド(polyribonucleotides)、多糖類、リン脂質、アスベストを含む範囲のリガンドに結合することがわかっている。(Matsumoto, A. 他 (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. 87:9133-9137; 及び Elomaa, O. 他 (1995) Cell 80:603-609.)。このスカベンジャー受容体は、変性LDLの動脈壁への取り込みを仲介することで、粥腫発生に大きな役割を果たしていると考えられている。また、菌体内毒素、細菌、及び原虫と結合することで、宿主防御に大きな役割を果たしているとも考えられている。

#### 【0011】

##### 4回膜貫通(tetraspan)ファミリータンパク質

4回膜貫通スーパーファミリー(TM4SF)或いはテトラスパンファミリーは、III型内在性膜タンパク質をコードする多重遺伝子ファミリーである。(Wright, M.D. 及び Tomlinson, M.G. (1994) Immunol. Today 15:588.)。このTM4SFは、細胞膜を4回貫通する膜タンパク質からなる。TM4SFのメンバーには、血小板及び内皮細胞膜タンパク質、黒色腫関連抗原、白血球表面糖タンパク質、結腸癌抗原、腫瘍関連抗原、住血吸虫の表面タンパク質が含まれる(Jankowski, S.A. (1994) Oncogene 9:1205-1211.)。このTM4SFの各メンバー間のアミノ酸配列同一性は約25~30%である。多数のTMS4Fのメンバーは、シグナル伝達、細胞接着の調節、発達及び発癌を含む細胞の成長及び増殖の調節、腫瘍細胞の転移を含む細胞運動に関係する。TMS4Fタンパク質の発現は様々な腫瘍に関連し、細胞が増殖或いは活性化されると、その発現レベルが変化する。

#### 【0012】

##### 腫瘍抗原

腫瘍抗原は、正常細胞に比べ腫瘍細胞に差次的に発現する表面分子である。腫瘍抗原によって正常な細胞と腫瘍細胞とを免疫学的に区別できるため、ヒトの癌の診断及び治療に用いられる。(Takagi, S. 他 (1995) Int. J. Cancer 61: 706-715; Liu, E. 他. (1992) Oncogene 7: 1027-1032.)。

#### 【0013】

##### イオンチャネル

イオンチャネルは、実質的に体内の細胞のすべての細胞膜に存在する。例えば、塩素イオンチャネルによって、膜電位の調節及び上皮膜を通過するイオンの吸収や分泌を含む様々な細胞機能が仲介される。また、塩素イオンチャネルがゴルジ体及び飲食作用胞の細胞内の膜に存在すると、細胞小器官のpHを調節する(例えば、Greger, R. (1988) Annu. Rev. Physiol. 50:111-122を参照)。修飾物質に対する感度及びイオンコンダクタンス、電流と電圧の関係を含む塩素イオンチャネルの電気生理学的及び薬理学的な特性から、筋肉及び神経、線維芽細胞、表皮細胞、リンパ球に様々な塩素イオンチャネルが存在することがわかった。多くのチャネルは、1種以上のプロテインキナーゼによってリン酸化する部位を有する。そのプロテインキナーゼの中には、それぞれが細胞のイオンチャネルの活性を調節するプロテインキナーゼA及びプロテインキナーゼC、チロシンキナーゼIIが含まれる。細胞におけるタンパク質の不適切なリン酸化は、細胞周期の進行及び分化の変化につながる。細胞周期の変化は、アポトーシスや癌の誘発につながる。また、細胞分化の変化は、生殖系及び免疫系、骨格筋の疾患や異常につながる。

#### 【0014】

##### プロトンポンプ

プロトンATPアーゼは、ATP加水分解のエネルギーを使って膜の両側に電気化学的プロトン勾配を発生させる膜タンパク質の大きなクラスである。得られる勾配を用いて、膜上でイオン( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , または  $\text{Cl}^-$ )を輸送したり、細胞内小器官のpHを維持したりする。更に、プロトンATPアーゼは、ミトコンドリアF-ATPアーゼ及び細胞膜ATPアーゼ、液胞性ATPアーゼに細分される。液胞性ATPアーゼは、エンドサイトーシス及びエキソサイトーシスのプロセスに関与する様々な小胞内の酸

性pHを確立して維持する(Mellman, I. 他. (1986) Ann. Rev. Biochem. 55:663-700.)。

#### 【0015】

PEPT1及びPEPT2などのプロトンが結合した12回膜貫通ドメイン輸送体は、推進力として電気化学的 $H^+$ 勾配を用いた胃腸でのペプチドの吸収及び腎臓での再吸収に関係する。TAP1及びTAP2からなるヘテロ二量体である別のタイプのペプチド輸送体は、抗原プロセッシングに関係する。ペプチド抗原がTAPによって小胞体の膜を通過して輸送され、MHC分子と結合して細胞の表面に提示され得る。各TAPタンパク質は、多数の疎水性膜貫通セグメント及び高度に保存されたATP結合カセットからなる(Boll, M. 他 (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:284-289.)。単純ヘルペスウイルスなどの病原微生物は、免疫監視を回避するためにTAP媒介性ペプチド輸送体の阻害剤をコードし得る。(Marusina, K. 及び Manaco, J.J. (1996) Curt. Opin. Hematol. 3:19-26.)。

#### 【0016】

##### ABC輸送体

「輸送性ATPアーゼ」とも呼ばれるATP結合カセット(ABC)輸送体は、原核細胞及び真核細胞における輸送とチャネル機能を仲介する膜タンパク質のスーパーファミリーを構成する。(Higgins, C.F. (1992) Annu. Rev. Cell Biol. 8:671-79.)。ABCタンパク質はそれぞれ互いに全体の構造が類似し、配列同一性が極めて高い。全てのABCタンパク質は、1つ或いは複数のヌクレオチド結合ドメインを有する概ね200個のアミノ酸残基からなる保存されたドメインを含む。ABC輸送体遺伝子の変異は、II型ビリルビン過剰血症/Dubin-Johnson症候群、劣性シュタルガルト病、X染色体性副腎性白質ジストロフィー(X-linked adrenoleukodystrophy)、多剤耐性、小児脂肪便症、嚢胞性線維症などの様々な疾患に関連する。

#### 【0017】

##### 細胞内伝達に関する膜タンパク質

細胞内伝達は、多細胞生物の発達及び生存にとって必須である。細胞は、シグナル伝達分子タンパク質の分泌及び取り込みによって互いに伝達しあう。細胞内

へのタンパク質の取り込みはエンドサイトーシス（飲食作用）による。エンドサイトーシスとは、シグナル分子と細胞膜表面との相互作用（大抵は特定の受容体との結合）により、細胞膜から小胞を形成して分子を取り囲んでサイトゾル内に輸送することである。細胞からのタンパク質の分泌はエキソサイトーシスによる。エキソサイトーシスとは、細胞内の分子がトランスゴルジネットワーク(TGN)由来の膜結合輸送小胞の中にパッケージ化されることである。これらの小胞は細胞膜と融合し、その内容物を細胞の外に放出する。エンドサイトーシスとエキソサイトーシスによって、細胞膜成分の除去及び付加が行われるが、これらの成分の再利用は、細胞膜及び内部膜結合区画のそれぞれにおいて、完全性及びアイデンティティー、機能の維持に必須である。

#### 【0018】

リソソームは、自食作用中の細胞内物質の分解部位であり、またエンドサイトーシス後の細胞外分子の分解部位でもある。リソソーム酵素は、トランスゴルジネットワークから生じた小胞の中にパッケージ化されている。これらの小胞はエンドソームと融合して、飲食作用された物質が加水分解される成熟リソソームを形成する。リソソームはオートファゴソームと融合して、細胞内相器官や他の細胞内成分が分解される独特な区画を形成しうる。

#### 【0019】

エンドソームなどの輸送小胞によるタンパク質の選別によって、細胞表面の成長及び異なった細胞内小器官の発生、エンドサイトーシス、ホルモンや神経伝達物質の分泌調節を含む様々な生理的なプロセスの重要な結果を導く(Rothman, J. E. and Wieland, F.T. (1996) Science 272:227-234.)。特に、神経変性疾患及びその他の神経疾患は、エンドソームによるタンパク質の選別中、或いはエンドソームによる生物発生中の生化学的な欠陥に関係する(Mayer R.J. 他 (1996) Adv. Exp. Med. Biol. 389:261-269.)。

#### 【0020】

ペルオキシソームは分泌経路から独立した細胞内小器官である。ペルオキシソームは、細胞内の多くの過酸化物生成酸化反応部位である。また生物及び細胞の種類、代謝の必要性によって、大きさや個数、酵素量が変わるという点で、真核

生物細胞小器官の中では独特である。ペルオキシソーム関連タンパク質の大部分は膜結合であり、ペルオキシソーム膜のサイトゾル側若しくは管腔側の近位に見られる(Waterham, H.R. 及びCregg, J.M. (1997) BioEssays 19:57-66)。ペルオキシソーム欠損を引き起こすペルオキシソームの遺伝子欠陥は、多くのヒトの疾患に関連する。その疾患の中には、ツェルヴェーガー症候群、肢根型点状骨端異形成、X染色体副腎性白質ジストロフィー(X-linked adrenoleukodystrophy)、アシル-CoA酸化酵素欠損(acyl-CoA oxidase deficiency)、二元酵素機能酵素欠損(bifunctional enzyme deficiency)、古典的レフサム病、DHAPアルキルトランスフェラーゼ欠損、無カタラーゼ血症が含まれる。(Moser, H.W. 及び Moser, A.B. (1996) Ann. NY Acad. Sci. 804:427-441.)。更に、Gartner, J他(1991; Pediatr. Res. 29:141-146)によって、低密度ペルオキシソーム様細胞内分画に関連する22 kDaの内在性膜タンパク質がツェルヴェーガー症候群の患者から発見された。

#### 【0021】

正常な胚発達及び生殖細胞の成熟の調節は、それらに対応する膜結合受容体と相互作用する多数の分泌タンパク質によって行われる。胚発達中の細胞運命は、例えば、アクチビン/TGF- $\beta$ スーパーファミリー及びカドヘリン、IGF-2、他のモルフォゲンのメンバーによって決定される。更に、生殖細胞及び生殖組織の増殖、成熟、再分化は、例えば、IGF-2及びインヒビン、アクチビン、フォリスタチン(follistatin)によって調節される(Petraglia, F. (1997) Placenta 18:3-8; and Mather, J.P. 他 (1997) Proc. Soc. Exp. Biol.Med. 215:209-222)。

#### 【0022】

##### 小胞体膜タンパク質

真核細胞が正常に機能するためには、新しく合成されたタンパク質すべてを正しく折り畳み、修飾して、特定の細胞内部位や細胞外部位へ輸送することが必要である。新しく合成された膜タンパク質及び分泌タンパク質は、合成中(同時翻訳)或いはその直後(翻訳後)に細胞内の選別及び分布ネットワークの段階に入り、細胞の内部或いは外側の特定の位置に輸送される。このプロセスの最初の区画は小胞体(ER)であり、そこでタンパク質は、グリコシル化やジスフィルド結

合の形成、及びオリゴマー構築などの修飾を受ける。次に、この修飾されたタンパク質は、様々なゴルジ体のシステルナ（槽）を含む一連の膜結合区画を介して輸送され、そこで更に糖質修飾を受ける。この区画間の輸送は、輸送されるタンパク質の種類によって発生し融合する小胞によって行われる。一度分泌経路に入れば、タンパク質は細胞表面に到達するために膜を通過する必要がない。

#### 【0023】

小胞体によってプロセシングされたタンパク質の大多数は小胞体の外に運ばれるが、内部に残るものもある。哺乳類細胞において、小胞体内へ残るというシグナルは、タンパク質のC末端に位置するテトラペプチド配列KDELからなる(Munro, S. (1986) Cell 46:291-300.)。この配列を含むタンパク質は小胞体を離れるが、直ちに初めのゴルジ体システルナから回収されて小胞体に戻される。一方、この配列を含まないタンパク質は、分布経路中を流れ続ける。

#### 【0024】

細胞の分泌経路の破壊は幾つかのヒトの疾患に関係する。家族性高コレステロール血症では、低密度リポ蛋白質受容体が細胞表面に輸送されずに小胞体に留まる(Pathak, R.K. (1988) J. Cell Biol.106:1831-1841.)。β - アミロイド前駆体タンパク質 (β APP) の変更された輸送やプロセシングは、推定小胞輸送タンパク質プレセニリンを伴い、早期発症型のアルツハイマー病にある役割を果たすと考えられる(Levy-Lahad, E. 他 (1995) Science 269:973-977)。小胞体由来カルシウム恒常性の変化は、心筋症や心肥大、筋緊張性ジストロフィー、プロディ病(Brody disease)、スミスマッコート異形成(Smith-McCort dyspasia)、糖尿病などの疾患に関連する。

#### 【0025】

##### ミトコンドリア膜タンパク質

ミトコンドリアの電子伝達鎖（呼吸鎖）は、ミトコンドリア膜の一連の3種の酵素複合体である。これらの酵素複合体は、NADHの酸化過程で生じた電子を輸送し、この酸化作用をアデノシン3リン酸（ATP）の合成（酸化的リン酸化）につなげる。このATPが、エネルギーを必要とする多くの細胞の反応の主なエネルギー源となる。

## 【0026】

ミトコンドリア呼吸鎖の殆どのタンパク質成分は、一部がミトコンドリアに移入された核の遺伝子の産物であり、残りのタンパク質はミトコンドリア遺伝子の産物である。呼吸鎖における酵素の欠損及び発現の変化は、例えば、神経変性疾患及び筋障害、癌などを含むヒトの様々な病状に関連する。

## 【0027】

リンパ球膜タンパク質及び白血球膜タンパク質

受容体を介して調節される抗原に対するB細胞の応答は、正常な免疫系に必須の要素である。成熟B細胞は、膜に結合しているB細胞受容体(BCR)を介して外来抗原を認識して、その外来抗原に結合する特異的な抗体を産生する。この抗原と受容体の複合体は取り込まれて、抗原がタンパク分解性プロセッシングを受ける。複合体抗原に対する効率的な反応を発生させるためには、BCR及びBCR関連タンパク質、T細胞応答が必要である。抗原のタンパク分解断片が、B細胞表面上のクラスII MHC (主要組織適合複合体II) 分子と複合体を形成し、その複合体がT細胞によって認識されうる。対称的に、マクロファージや他のリンパ球は、クラスI MHC分子に結合して抗原をT細胞に提示する。T細胞が抗原を認識し、細胞膜にあるT細胞表面多量体タンパク質であるT細胞受容体 / CD 3 複合体と相互作用してクラスI MHC抗原複合体によって活性化される。抗原提示によって活性化されたT細胞は、B細胞の成熟及びT細胞の増殖を誘導する様々なリンフォカインを分泌し、標的細胞を殺すマクロファージを活性化させる。

## 【0028】

白血球は炎症反応及び免疫応答において基本的な役割を果たし、白血球には、単球 / マクロファージ、肥満細胞、多形核白血球、ナチュラルキラー細胞、好中球、好酸球、好塩基球、骨髄前駆体が含まれる。白血球膜タンパク質には、CD抗原及びN-CAM、I-CAM、ヒト白血球抗原(HLA)クラスI及びHLAクラスII遺伝子産物、免疫グロブリン、免疫グロブリン受容体、補体、補体受容体、インターフェロン、インターフェロン受容体、インターロイキン受容体、ケモカイン受容体の各メンバーが含まれる。

## 【0029】

異常なリンパ球及び白血球の活性は、AIDS及び免疫過敏症、白血病、白血球減少、全身狼瘡(systemic lupus)、肉芽腫性疾患、好酸球増加症などの急性疾患と関連する。

#### 【0030】

##### アポトーシス

種々のリガンド及び受容体、酵素、癌抑制因子、ウィルス遺伝子産物、薬物、無機イオンは、細胞のアポトーシス破壊の調節及び実行において、正及び負の重要な役割を果たす。アポトーシス経路の幾つかの特定の成分が同定され特徴付けられたが、関与するタンパク質間の多くの相互作用は不明であり、経路の主な点が不明のままである。

#### 【0031】

カルシウムがアポトーシスに必要なことは、DNAの切断及びFas仲介性細胞死においてカルシウムのレベルが関与することを示した研究によって既に報告されている(Hewish, D.R. 及び L.A. Burgoyne (1973) Biochem. Biophys. Res. Comm. 52:504-510; Vignaux, F. 他. (1995) J. Exp. Med. 181:781-786; Oshimi, Y. 及び S. Miyazaki (1995) J. Immunol. 154:599-609.)。別の研究によって、T細胞受容体の架橋結合或いは糖質コルチコイドの何れかによって胸腺細胞でアポトーシスがトリガされると、細胞内のカルシウム濃度が増加し、このカルシウム濃度の増加を阻止することによって細胞の死を回避することが可能であることが示された(McConkey, D.J. 他(1989) J. Immunol. 143:1801-1806; 及びMcConkey, D.J. 他 (1989) Arch. Biochem. Biophys. 269:365-370.)。従って、カルシウムチャンネルなどの膜タンパク質はアポトーシス反応に重要である。

#### 【0032】

新規のヒト膜貫通タンパク質及びそれらをコードするポリヌクレオチドの発見により、細胞増殖異常症及び免疫異常症、生殖障害、平滑筋異常症、神経疾患の診断及び治療、予防に有用な新規の組成物を提供することで当分野のニーズに答えることができる。

#### 【0033】

(発明の要約)

本発明は、総称して「HTMP」、個別にはそれぞれ「HTMP-1」及び「HTMP-2」、「HTMP-3」、「HTMP-4」、「HTMP-5」、「HTMP-6」、「HTMP-7」、「HTMP-8」、「HTMP-9」、「HTMP-10」、「HTMP-11」、「HTMP-12」、「HTMP-13」、「HTMP-14」、「HTMP-15」、「HTMP-16」、「HTMP-17」、「HTMP-18」、「HTMP-19」、「HTMP-20」、「HTMP-21」、「HTMP-22」、「HTMP-23」、「HTMP-24」、「HTMP-25」、「HTMP-26」、「HTMP-27」、「HTMP-28」、「HTMP-29」と呼ぶヒト膜貫通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 - 29からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 29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自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 29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、またはd) SEQ ID NO:1 - 29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 - 29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。

#### 【0034】

更に本発明は、a) SEQ ID NO:1 - 29からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 29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自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 29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、またはd) SEQ ID NO:1 - 29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:30 - 58からなる一群から選択される。

#### 【0035】

更に、本発明は、a) SEQ ID NO:1 - 29からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 29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自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 29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、またはd) SEQ ID NO:1 - 29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。

【0036】

また、本発明は、a) SEQ ID NO:1 - 29からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 29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自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 29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、またはd) SEQ ID NO:1 - 29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を含むポリペプチドの製造方法を提供する。この方法は、a) このポリペプチドの発現に好適な条件の下で、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。

【0037】

更に、本発明は、a) SEQ ID NO:1 - 29からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 29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自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 29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、またはd) SEQ ID NO:1 - 29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。

【0038】

更に、本発明は、a) SEQ ID NO:30 - 58からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列、b) SEQ ID NO:30 - 58からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と90%以上の配列同一性を有する自然発生のポリヌクレオチド配列、c) 前記a) に相補的なポリヌクレオチド配列、またはd) 前記b) に相補的な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。

【0039】

更に、本発明は、a) SEQ ID NO:30 - 58からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列、b) SEQ ID NO:30 - 58からなる一群から選択されたポリヌクレオチドと90%以上の配列同一性を有する自然発生のポリヌクレオチド配列、c) 前記a) に相補的なポリヌクレオチド配列、またはd) 前記b) に相補的な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サンプル中の標的ポリヌクレオチドを検出する方法を提供する。この方法は、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含む少なくとも16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とでハイブリダイゼーション複合体が形成される条件の下、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の有無を検出し、存在する場合には随意選択でその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30個の連続するヌクレオチドを含む。更なる別法では、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。

#### 【0040】

更に、本発明は、a) SEQ ID NO:1 - 29からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 29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自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 29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、またはd) SEQ ID NO:1 - 29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を含むポリペプチド有効量と好適な医薬用賦形剤とを含む医薬品組成物を提供する。更に、本発明は、患者にこの医薬品組成物を投与することを含む、機能的HTMP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。

#### 【0041】

更に、本発明は、a) SEQ ID NO:1 - 29からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 29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自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 29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、またはd) SEQ ID NO:1

- 29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) 前記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。別法では、本発明は、前記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品組成物を提供する。更なる別法では、本発明は、この医薬品組成物の患者への投与を含む、機能的HTMP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。

#### 【0042】

更に、本発明は、a) SEQ ID NO:1 - 29からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 29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自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 29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、またはd) SEQ ID NO:1 - 29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) 前記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、前記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品組成物を提供する。更なる別法では、本発明は、この医薬品組成物の患者への投与を含む、機能的HTMP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。

#### 【0043】

更に本発明は、SEQ ID NO:30 - 58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え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、該スクリーニング方法を提供する。

#### 【0044】

(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。

#### 【0045】

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。

#### 【0046】

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。従来の発明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。

#### 【0047】

（定義）

用語「HTMP」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HTMPのアミノ酸配列を指す。

#### 【0048】

用語「アゴニスト」は、HTMP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、HTMPに直接相互作用するか、或いはHTMPが関与する生物学的経路の成分と作用して、HTMP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。

【0049】

用語「アレル変異配列」は、HTMP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、自然発生型のアレル変異配列が存在しないものの、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。

【0050】

HTMP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、HTMPと同じポリペプチド或いはHTMP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、HTMP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当或いは予期しないハイブリダイゼーション、並びにHTMP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HTMP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HTMP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。

【0051】

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」が自然発生のタンパク質分子である場合、「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。

【0052】

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。

【0053】

用語「アンタゴニスト」は、HTMP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、HTMPに直接相互作用するか、或いはHTMPが関与する生物学的経路の成分と作用して、HTMP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。

【0054】

用語「抗体」は、抗原決定基と結合可能なFab及びF(ab')<sub>2</sub>、及びそれらの断片、Fv断片などの無傷の分子を指す。HTMP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。

【0055】

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。

## 【0056】

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）などの変更された背骨連結（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変更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などの変更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製することができる。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自然発生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。

## 【0057】

用語「生物学的に活性」は、自然発生分子の構造的、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」は、天然或いは組換え体のHTMP、合成のHTMP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。

## 【0058】

用語「相補的」及び「相補性」は、ポリヌクレオチド同士が自然に結合して塩基対を形成することを指す。例えば、配列「5' A - G - T 3'」が相補的な配列「3' T - C - A 5'」と結合する。2つの一本鎖分子間の相補性は、幾つかの核酸のみが結合する部分的な場合、或いは一本鎖間に完全な相補性が存在して完全な相補性となる場合もあり得る。核酸鎖間の相補性の程度は、核酸鎖間のハイブリダイゼーションの効率及び強度に大きな影響を与える。このことは、核酸鎖間の結合に左右される増幅反応、並びにペプチド核酸（PNA）分子の設計若しくは使用において特に重要である。

## 【0059】

「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。HTMP若しくはHTMP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。

#### 【0060】

「コンセンサス配列」は、不要な塩基を分離するためにシーケンシングされた核酸配列であって、XL-PCR™（Perkin Elmer, Norwalk, CT）を用いて5'及び/または3'の方向に伸長されてシーケンシングされた核酸配列、或いはGELVIEW断片構築システム（GCG, Madison, WI）などのフラグメントの構築のため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インサイト社クローン、及び場合によっては、1つ以上のパブリックのドメインESTの重複によって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。

#### 【0061】

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、 $\beta$ シートや $\alpha$ 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。

#### 【0062】

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。

#### 【0063】

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。

## 【0064】

用語「断片」は、HTMPまたはHTMP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。

## 【0065】

SEQ ID NO:30 - 58のある断片は、例えば、同じゲノム内の他の配列とは異なる、SEQ ID NO:30 - 58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:30 - 58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:30 - 58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:30 - 58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。

## 【0066】

SEQ ID NO:1 - 29のある断片は、SEQ ID NO:30 - 58のある断片によってコードされる。SEQ ID NO:1 - 29のある断片は、特異的にSEQ ID NO:1 - 29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 - 29のある断片は、特異的にSEQ ID NO:1 - 29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 - 29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。

## 【0067】

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とがある。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の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。

## 【0068】

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。

## 【0069】

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 W

1) 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の対の「類似性のパーセント」としてCLUSTAL Vによって報告される。

#### 【0070】

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。

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。

#### 【0071】

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。

#### 【0072】

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。

#### 【0073】

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

すが、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。

#### 【0074】

別法では、NCBI BLASTソフトウェア一式が用いられる。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 (April-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。

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。

#### 【0075】

「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配列を含み得り、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要素を含む直鎖状の小染色体である。

#### 【0076】

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。

## 【0077】

「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の下で、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同一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の下で、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。

## 【0078】

一般に、ハイブリダイゼーションのストリンジェントは、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, Plainview NY; 特に2巻の9章に記載されている。

## 【0079】

本発明のポリヌクレオチド間の高いストリンジェントな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、

遮断剤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。このような遮断剤には、例えば、約100～200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の変性したサケ精子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。

#### 【0080】

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、 $C_0t$ または $R_0t$ 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。

#### 【0081】

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。

#### 【0082】

「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。

#### 【0083】

用語「マイクロアレイ」は、基板上に配列されたそれぞれ異なったポリヌクレオチドの配列を指す。

#### 【0084】

マイクロアレイの文脈に用いられる用語「要素」或いは「アレイ要素」は、基板の表面に配列されたハイブリダイズ可能なポリヌクレオチドを指す。

## 【0085】

用語「変調」は、HTMPの活性の変化を指す。例えば、変調によって、HTMP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。

## 【0086】

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す。また、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様物質を指す。

## 【0087】

「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。

## 【0088】

「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。

## 【0089】

「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、HTMP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。

#### 【0090】

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。

#### 【0091】

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。

#### 【0092】

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、マイクロアレイ要素、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。

### 【0093】

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。

【0094】

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、ワクシニア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。

【0095】

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。

【0096】

用語「サンプル」は、その最も広い意味で用いられている。HTMPをコードする核酸若しくはその断片、HTMP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。

【0097】

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。

【0098】

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%以上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。

【0099】

「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。

【0100】

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、毛細管が含まれる。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。

【0101】

「形質転換」とは、外来DNAが入り込み受容体細胞を変化させ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の下で起こり得り、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、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。

【0102】

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。

#### 【0103】

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 (population)、病態、病態の特徴を表し得る。

#### 【0104】

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%、7

0%、80%、85%、90%、95%、98%、或いはそれ以上の同一性を示し得る。

【0105】

(発明)

本発明は、新規のヒト膜貫通タンパク質 (HTMP) 及びHTMPをコードするポリヌクレオチドの発見に基づいた、細胞増殖異常症及び免疫異常症、生殖障害、平滑筋異常症、神経疾患の診断、治療、及び予防におけるそれらの組成物の使用に関する。

【0106】

表1は、HTMP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HTMP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のインサイト社クローンは、各HTMP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。

【0107】

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各ポリペプチドの識別及び相同配列を示す。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。

【0108】

表3の列は、HTMP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:30 - 58を同定し、SEQ ID NO:30 - 58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。SEQ ID NO:30 - 58の特定の断片によってコードされるポリヌクレオチドは、例えば、免疫原性ペプチドとして有用である。列3は、HTMPを発現する組織名、及びHTMPを発現する全組織におけるその割合を示す。列4は、HTMP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HTMP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。特に、SEQ ID NO:41を発現する21のcDNAライブラリの内15 (71%) が神経組織に関連することに注目されたい。

#### 【0109】

表4の各列は、HTMP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。

#### 【0110】

SEQ ID NO:45は、第3染色体の49.50から55.40センチモルガンの区間内にマップされる。この区間内には、細胞増殖異常症に関連する遺伝子も含まれる。SEQ ID NO:47は、第7染色体の74.30から76.40センチモルガンの区間内にマップされる。この区間内には、細胞増殖に関連するESTも含まれる。SEQ ID NO:50は、第2染色体の111.5から115.3センチモルガンの区間内にマップされる。この区間内には、免疫応答に関連する遺伝子も含まれる。SEQ ID NO:51は、第11染色体の84.2から87.1センチモルガンの区間内にマップされる。この区間内には、免疫応答に関連する遺伝子も含まれる。SEQ ID NO:53は、第13染色体の77.10から86.90センチモルガンの区間内にマップされる。この区間内には、免疫応答に関連する遺伝子も含まれる。SEQ ID NO:55は、第1染色体の74.80から78.30センチモルガンの区間内にマップされる。この区間内には、免疫応答に関連する遺伝子も含まれる。SEQ ID NO:58は、第15染色体のp末端から25.30センチモルガンの区

間内にマップされる。この区間内には、細胞増殖に関連する遺伝子も含まれる。

【0111】

本発明はまた、HTMPの変異体も含む。好適なHTMPの変異体は、HTMP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HTMP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。

【0112】

本発明はまた、HTMP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、HTMPをコードするSEQ ID NO:30 - 58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:30 - 58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RNA配列等価物を含む。

【0113】

本発明はまた、HTMP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、HTMP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%も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:30 - 58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:30 - 58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、HTMP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。

【0114】

遺伝暗号の縮重により作り出され得るHTMP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、自然発生のHTMP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。

#### 【0115】

HTMP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の下で、自然発生のHTMPのヌクレオチド配列とハイブリダイズ可能であるが、非自然発生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HTMP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、HTMP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、自然発生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。

#### 【0116】

本発明はまた、HTMP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、HTMP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。

#### 【0117】

更に本発明には、種々のストリンジェント条件の下で、請求項に記載されたポリヌクレオチド配列、特に、SEQ ID NO:30-58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。

#### 【0118】

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 (Perkin Elmer)、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 (Perkin-Elmer) 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 (Perkin-Elmer)、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)。

#### 【0119】

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、HTMPをコードする核酸配列を伸長し、プロモーターや調節要素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ネスト化プライマーを用いてクローニングベクター内のゲノムDNAから未知の配列を増幅する (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

- 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含有率が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。

#### 【0120】

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。

#### 【0121】

市販のキャピラリー電気泳動システムを用いて、シークエンシングまたは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、キャピラリーシークエンシングには、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、Perkin-Elmer)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の小片のシークエンシングに特に適している。

#### 【0122】

本発明の別の実施例では、HTMP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HTMP、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HTMPのクローン化及び発現に利用可能である。

#### 【0123】

種々の目的でHTMP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、コドン優先の変更、スプライスバリエーションの作製等が可能である。

#### 【0124】

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てシャフリングして、HTMP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HTMP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、多数の自然発生遺伝子の遺伝子多様性を最大にすることができる。

#### 【0125】

別の実施例によれば、HTMP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. Acid s Res. Symp. Ser.225-232を参照）。別法として、化学的方法を用いてHTMP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、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（Perkin Elmer）を用いて達成し得る。更にHTMP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、変異体ポリペプチドを作ることが可能である。

#### 【0126】

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, T. (1983) Proteins, Structures and Molecular Properties, WH Freeman, New York, NYを参照)

。

#### 【0127】

生物学的に活性なHTMPを発現させるために、HTMP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要素を含む。これらの要素には、ベクター及びHTMP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。このような要素は、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、HTMP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。HTMP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)。

#### 【0128】

当業者に周知の方法を用いて、HTMPをコードする配列、好適な転写及び翻訳調節要素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)。

#### 【0129】

種々の発現ベクター/宿主系を利用して、HTMP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 3 2 2 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。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。

## 【0130】

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、HTMP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、HTMP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HTMP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HTMPが必要な場合は、HTMP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。

## 【0131】

HTMPの発現に酵母の発現系の使用が可能である。 $\alpha$ 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HTMPの発現に使用可能である。HTMP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 (Takamatsu, N.等 (1987) EMBO J 6:307-311) 由来のオメガリーダー配列と組み合わせて促進される。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)。

#### 【0132】

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HTMP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HTMP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。

#### 【0133】

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)。

#### 【0134】

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HTMP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、HTMP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うまく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。

。

## 【0135】

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 (cHTMPsulfuron)、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)。アミノシアニン、緑色蛍光タンパク質 (GFP; Clontech)、 $\beta$  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)。

## 【0136】

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、HTMP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、HTMP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HTMP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。

#### 【0137】

一般に、HTMPをコードする核酸配列を含み、HTMP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。

#### 【0138】

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HTMPの発現の検出及び計測のための免疫学的方法は、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。HTMP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)。

#### 【0139】

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。HTMP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、HTMP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プロープ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。

#### 【0140】

HTMP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、細胞培地でこのタンパク質の発現及び回収に好適な条件の下で培養される。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。HTMP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HTMP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。

#### 【0141】

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「prepro」または「pro」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。

#### 【0142】

本発明の別の実施例では、HTMP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HTMPタンパク質が、HTMP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、HTMP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、HTMP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。

#### 【0143】

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HTMP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、<sup>35</sup>S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。

#### 【0144】

HTMPの断片は、組換え生成物だけでなく固相技術を用いて直接的なペプチド合成によって作製され得る (例えば、前出のCreighton, pp. 55-60. を参照)。タンパク質の合成は、手動或いは自動で行われ得る。自動合成は、例えばABI 431Aペ

ブチドシンセサイザ (Perkin Elmer) を用いて行うことが可能である。HTMPの種々の断片は別々に合成して、次ぎに結合させて完全長分子を作製する。

#### 【0145】

##### (治療)

HTMPのある領域とヒト膜貫通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、HTMPの発現は、細胞増殖及び免疫応答に密接に関連し、また心血管及び胃腸組織、生殖組織神経組織にも密接に関連する。従って、HTMPは、細胞増殖異常症及び免疫異常症、生殖障害、平滑筋異常症、神経疾患においてある役割を果たすと考えられる。HTMP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、HTMPの発現または活性を低下させることが望ましい。また、HTMP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、HTMPの発現または活性を増大させることが望ましい。

#### 【0146】

従って、一実施例において、HTMP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HTMP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、細胞増殖異常症が含まれ、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、唾液腺、皮膚、脾臓、精巣、胸腺、子宮の癌などが含まれ、また、免疫異常症も含まれ、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、骨関節炎、骨粗しょう症、膝炎、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、生殖障害が含まれ、その中には、プロラクチン産生異常と、卵管病、排卵異常、及び子宮内膜症、発情期異常、月経周期異常、多嚢胞卵巢症候群、卵巢過剰刺激症候群、子宮内膜癌及び卵巢癌、子宮筋腫、自己免疫異常、異所性妊娠、及び奇形発生を含む不妊症と、乳癌、線維嚢胞性乳腺症、及び乳漏症と、精子形成異常、生理学上の精子異常、精巣癌、前立腺癌、良性の前立腺過形成、前立腺炎、ペーロニー病、インポテンス、男性乳房癌及び女性化乳房とが含まれ、また、平滑筋異常症も含まれ、その中には、口峽炎、アナフィラキシー、不整脈、喘息、心血管ショック、クッシング症候群、高血圧、低血糖症、心筋梗塞、片頭痛、及び褐色細胞腫と、心筋症、脳症、癲癇、カーンズ-セイヤ症候群、乳酸アシドーシス、筋クローヌス性障害、及び眼筋麻痺などを含む筋障害が含まれ、また、神経疾患が含まれ、その中には、癲癇、虚血性脳血管障害、脳卒中、大脳新生物、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン病、痴呆、パーキンソン病及びその他の錐体外路障害、筋萎縮性側索硬化及びその他の運動ニューロン障害、進行性神経性筋萎縮症、色素性網膜炎、遺伝性運動失調、多発性硬化症及び他の脱髄疾患、細菌性及びウイルス性髄膜炎、脳膿瘍、硬膜下蓄膿症、硬膜外膿瘍、化膿性頭蓋内血栓性静脈炎、脊髄炎及び神経根炎、ウイルス性中枢神経系疾患と、クールー及びクロイツフェルト-ヤコブ病、ゲルストマン症候群、Gerstmann-Straussler-Scheinker症候群を含むプリオン病と、致死性家族性不眠症、神経系性栄養病及び代謝病、神経線維腫症、結節硬化症、小脳網膜血管芽腫 (cerebellar retinal hemangioblastomatosis)、脳3叉神経血管症候群、中枢神経系性精神薄弱及び他の発生障害、脳性麻痺、神経骨格異常症、自律神経系障害、末梢神経疾患、皮膚筋炎及び多発性筋炎と、遺伝性、代謝性、内分泌性、及び中毒性ミオ

パシーと、重症筋無力症、周期性四肢麻痺と、気分性及び不安性の障害、分裂病性疾患を含む精神病と、季節性障害（SAD）と、静座不能、健忘症、緊張病、糖尿病性ニューロパシー、錐体外路性終末欠陥症候群、ジストニー、分裂病性精神障害、帯状疱疹後神経痛、及びトゥーレット病と、進行性核上麻痺、皮質基部変性（corticobasal degeneration）及び家族性の前頭側頭性健忘症とが含まれる。

#### 【0147】

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HTMP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、HTMP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。

#### 【0148】

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HTMP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HTMPを含む医薬品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。

#### 【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HTMP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、HTMP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。

#### 【0150】

更なる実施例では、HTMP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HTMP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症及び免疫異常症、生殖障害、平滑筋異常症、神経疾患が含まれる。一実施態様では、HTMP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HTMP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。

#### 【0151】

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HTMP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、HTMP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。

#### 【0152】

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。

#### 【0153】

HTMP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HTMP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HTMPと特異的に結合するものを同定が可能である。HTMP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。

#### 【0154】

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、HTMP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。

【0155】

HTMP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く、小さな自然発生の分子の全アミノ酸配列も含む。HTMP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。

【0156】

HTMP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）。

【0157】

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、HTMP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ィオタイプの組成の抗体は、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）。

【0158】

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）。

#### 【0159】

HTMP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）。

#### 【0160】

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、HTMP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HTMP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)。

#### 【0161】

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、HTMP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HTMP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HTMP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、HTMP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HTMP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。Ka値が $10^9 \sim 10^{12} \text{ L/mol}$ の高親和性抗体医薬は、HTMP抗体複合体が激しい操作に耐えなければならないイムノアッセイに用いるのが好ましい。Ka値が $10^6 \sim 10^7 \text{ L/mol}$ の低親和性抗体医薬は、HTMP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 1: 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)。

#### 【0162】

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 $1 \sim 2 \text{ mg/ml}$ の特異的な抗体、好ましくは $5 \sim 10 \text{ mg/ml}$ 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、HTMP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)。

#### 【0163】

本発明の別の実施例では、HTMPをコードするポリヌクレオチド、またはその任意の断片または相補配列が、治療目的で 사용할 ことができる。ある実施形態では、HTMPをコードするポリヌクレオチドの相補配列がmRNAの転写を阻止するのに好適である場合、これを使用することができる。特に細胞は、HTMPをコードするポリヌクレオチドと相補的な配列で形質転換することもできる。したがって、相補的分子または断片は、HTMPの活性の調節、または遺伝子機能の調節のために使用することができる。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、HTMP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。

#### 【0164】

レトロウイルス、アデノウイルス、ヘルペス又はワクシニア、又は様々な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の器官、組

織又は細胞集団に運ぶこともできる。当業者に周知の方法を用いてHTMPをコードポリヌクレオチドと相補的な核酸配列を発現するベクターを作製することができる(例えば、前出のSambrook 他、及び前出のAusubel 他によるものを参照)。

#### 【0165】

HTMPをコードする遺伝子は、HTMPをコードするポリヌクレオチド又はその断片を高いレベルで発現する発現ベクターで、細胞又は組織を形質転換することによって止めることができる。このような作製物を用いて翻訳できないセンス又はアンチセンス配列を細胞の中に導入することができる。DNAの中に組み入れられない場合でも、このようなベクターは内在性のヌクレアーゼによって機能が損なわれるまでmRNA分子を転写し続ける。非複製ベクターでも一過性の発現を一ヶ月以上に亘って続け、好適な複製要素がベクター系の一部である場合はさらに長く持続し得る。

#### 【0166】

上記した通り、遺伝子の発現は、HTMPをコードする遺伝子の制御5'または調節領域に対する相補的な配列またはアンチセンス分子(DNA或いはRNA、PNA)を設計することによって調節することができる。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ることが可能である。同様に、「三重らせん」と塩基対合法を用いて阻止することができる。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 Immunological 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。

#### 【0167】

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、HTMP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。

【0168】

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。

【0169】

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HTMP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。

【0170】

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)、及びワイプトシン (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。

#### 【0171】

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、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）。

#### 【0172】

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。

#### 【0173】

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。このような医薬品組成物は、HTMP、HTMPの抗体、擬態、アゴニスト、アンタゴニスト、又はHTMP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。

#### 【0174】

本発明に用いられる医薬品組成物は、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、骨髓内、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。

#### 【0175】

活性処方成分に加えて、これらの医薬品組成物には、活性化合物を医薬的に使

用可能な薬剤にするのを容易にする、医薬品添加物及び補助剤を含む好適な薬学的に認められる担体が含まれ得る。製剤及び投与についての詳しい技術については、最新版のRemington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing, PA)に記載されている。

#### 【0176】

経口投与用の医薬品組成物が、経口投与に好適な投与量において当分野で周知の薬学的に許容される担体を用いて、製剤することができる。このような担体により、医薬品組成物が患者が摂取するために、錠剤、丸薬、糖衣剤、カプセル、液体、ゲル状、シロップ剤、泥状物、懸濁液として製剤される。

#### 【0177】

経口用に用いられる医薬品は、活性化合物と固体の薬品添加物とを混合し、得られた顆粒の混合物を処理して、( 所望に応じてすりつぶした後 ) タブレット或いは糖衣錠コア ( dragee cores ) にする。好適な医薬品添加物とは、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトールを含む糖類、トウモロコシ、小麦、米、ジャガイモ、又はその他の植物からのでんぷん、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース、アラビアゴム及びトラガカントゴムを含むゴム、ゼラチン及びコラーゲンなどのタンパク質などの炭水化物又はタンパク質賦形剤である。必要に応じて、例えば、架橋結合したポリビニルピロリドン、かんてん、アルギン酸、またはその塩であるアルギン酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤が加えられる。

#### 【0178】

糖衣錠コアは、濃縮糖溶剤などの好適なコーティングと共に用いられる。このような濃縮糖溶剤には、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポルゲル ( carbopol gel )、ポリエチレングリコール、及び/または二酸化チタン、ラッカー溶剤、及び好適な有機溶媒または混合溶剤などが含まれ得る。染料または色素が、製品の識別又は活性化合物の量、即ち薬用量を示すため、錠剤または糖衣錠に加えられる。

#### 【0179】

経口用に用いられる医薬品製剤には、ゼラチンから作られたプッシュ・フィット型のカプセル、グリセロールまたはソルビトールなどのコーティングとゼラチンからなる封入されたカプセルが含まれる。プッシュ・フィット型のカプセルには、ラクトース又はスターチなどの賦形剤や結合材、タルク又はステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、所望に応じて安定剤と混合された活性処方成分が含まれる。ソフトカプセルでは、活性化合物が、安定剤と共に或いは安定剤なしで、脂肪油、溶液、またはポリエチレングリコール溶液などの好適な溶液に溶解或いは懸濁され得る。

#### 【0180】

非経口投与用に好適な医薬品剤が、水溶液で製剤されるが、ハンクス液、リンガー液、生理緩衝食塩水などの生理学的に適合性のある緩衝剤が好ましい。水性懸濁注射液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストランなどの懸濁液の粘性を高める物質を含み得る。更に、活性化合物の懸濁液は、好適な油性注入懸濁液として製剤され得る。好適な親水性溶液または媒体には、ごま油などの脂肪油、オレイン酸エチル、トリグリセリド又はリボソームなどの合成脂肪酸が含まれる。非脂質ポリカチオンアミノポリマーが、運搬目的で使用される。随意選択により、懸濁液は高濃度の溶液が可能となるよう化合物の溶解性を高める好適な安定剤または薬剤を含み得る。

#### 【0181】

局部または鼻腔投与のために、特定の障壁に浸透する好適な浸透剤が製剤に用いられる。このような浸透剤は当業者には周知である。

#### 【0182】

本発明の医薬品組成物は、当分野で周知の方法、例えば従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣化、溶離 (levigating)、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥処理を用いて製造され得る。

#### 【0183】

医薬品組成物は塩類として製剤され、限定されないが、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸等の多くの酸と共に形成可能である。塩分は対応する遊離塩基系よりも、水溶剤または他のプロトン溶剤に溶けやすい。別の薬

剤の形態には、1 mM ~ 50 mMヒスチジン、0 . 1 % ~ 2 %スクロース、及び2 % ~ 7 %マンニトールの幾つか或いは全てを含み、p Hの範囲が4 . 5 ~ 5 . 5 であり、使用前に緩衝剤と結合する凍結乾燥粉末を用いることができる。

#### 【0184】

医薬品組成物が調合された後、それらは適当な箱に詰められ、指定した症状の薬としてラベルが貼られる。HTMPの投与のため、このようなラベルには、量、頻度、及び投与の方法が含まれるであろう。

#### 【0185】

本発明に用いる好適な医薬品組成物には、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、自身の能力で十分に効果的な服用量を決めることができる。

#### 【0186】

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、又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。

#### 【0187】

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HTMP又はその断片、HTMPの抗体、HTMP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、ED<sub>50</sub>（服用に対して集団の50%に医薬的效果がある）またはLD<sub>50</sub>（服用に対して集団の50%に致命的である）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<sub>50</sub> / ED<sub>50</sub>と示すことができる。高い治療指数を示す医薬品組成物が望ましい。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<sub>50</sub>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。

#### 【0188】

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品組成物は、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。

#### 【0189】

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ド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。

#### 【0190】

##### (診断)

別の実施例では、HTMPに特異的に結合する抗体が、HTMPの発現によって特徴付けられる疾患の診断、またはHTMPやHTMP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。HTMP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HTMP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。

## 【0191】

HTMP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HTMP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HTMP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HTMP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HTMP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。

## 【0192】

別の実施例によれば、HTMP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HTMP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、HTMPの存在の有無、更に過剰な発現を調べ、治療中のHTMP値の調節を監視する。

## 【0193】

ある実施形態では、HTMP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、HTMP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HTMP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。

## 【0194】

プローブはまた、関連する配列の検出に利用され、HTMP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:30 - 58の配列

、或いはHTMP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。

【0195】

HTMP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、HTMP及びHTMP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<sup>32</sup>P或いは<sup>35</sup>S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。

【0196】

HTMPをコードするポリヌクレオチド配列を用いて、HTMP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、細胞増殖異常症が含まれ、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、唾液腺、皮膚、脾臓、精巣、胸腺、子宮の癌などが含まれ、また、免疫異常症も含まれ、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、生殖障害が含まれ、その中には、プロラクチン産生異常と、卵管病、排卵異常、及び子宮内膜症、発情期異常、月経周期異常、多嚢胞卵巣症候群、卵巣過剰刺激症候群、子宮内膜癌及び卵巣癌、子宮筋腫、自己免疫異常、異所性妊娠、及び奇形発生を含む不妊症と、乳癌、線維嚢胞性乳腺症、及び乳漏症と、精子形成異常、生理学上の精子異常、精巣癌、前立腺癌、良性の前立腺過形成、前立腺炎、ペーロニー病、インポテンス、男性乳房癌及び女性化乳房とが含まれ、また、平滑筋異常症も含まれ、その中には、口峡炎、アナフィラキシー、不整脈、喘息、心血管ショック、クッシング症候群、高血圧、低血糖症、心筋梗塞、片頭痛、及び褐色細胞腫と、心筋症、脳症、癲癇、カーンズ-セイヤ症候群、乳酸アシドーシス、筋クローヌス性障害、及び眼筋麻痺などを含む筋障害が含まれ、また、神経疾患が含まれ、その中には、癲癇、虚血性脳血管障害、脳卒中、大脳新生物、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン病、痴呆、パーキンソン病及びその他の錐体外路障害、筋萎縮性側索硬化及びその他の運動ニューロン障害、進行性神経性筋萎縮症、色素性網膜炎、遺伝性運動失調、多発性硬化症及び他の脱髄疾患、細菌性及びウイルス性髄膜炎、脳膿瘍、硬膜下蓄膿症、硬膜外膿瘍、化膿性頭蓋内血栓性静脈炎、脊髄炎及び神経根炎、ウイルス性中枢神経系疾患と、クールー及びクロイツフェルト-ヤコブ病、ゲルストマン症候群、Gerstmann-Straussler-Scheinker症候群を含むプリオン病と、致死性家族性不眠症、神経系性栄養病及び代謝病、神経線維腫症、結節硬化症、小脳網膜血管芽腫(cerebelloretinal hemangioblastomatosis)、脳3叉神経血管症候群、中枢神経系性精神薄弱及び他の発生障害、脳性麻痺、神経骨格異常症、自律神経系障害、末梢神経疾患、皮膚筋炎及び多発性筋炎と、遺伝性、代謝性、内分泌性、及び中毒性ミオパシーと、重症筋無力症、周期性四肢麻痺と、気分性及び不安性の障害、分裂病性疾患を含む精神病と、季節性障害(SAD)と、静座不能、

健忘症、緊張病、糖尿病性ニューロパシー、錐体外路性終末欠陥症候群、ジストニー、分裂病性精神障害、帯状疱疹後神経痛、及びトゥレット病と、進行性核上麻痺、皮質基部変性 (corticobasal degeneration) 及び家族性の前頭側頭性健忘症とが含まれる。HTMPをコードするポリヌクレオチド配列は、サザーン法やノーザン法、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HTMP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。

#### 【0197】

ある実施態様では、HTMP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。HTMP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、制御サンプルと比べて著しく変わっている場合は、サンプル内のHTMP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。

#### 【0198】

HTMP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、HTMP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。

【0199】

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。

【0200】

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。

【0201】

HTMP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HTMPをコードするポリヌクレオチドの断片、或いはHTMP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。

【0202】

HTMP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プット型のアッセ

イを用いることで加速された。

#### 【0203】

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由来のオリゴヌクレオチドまたはそれより長い断片を、マイクロアレイにおける標的として用いる。マイクロアレイを用いて、同時に極めて多くの遺伝子の発現レベルを監視し、遺伝子の変異、突然変異及び多形性を識別する。この情報は、遺伝子機能の決定、疾患の遺伝的根拠の解釈、疾患の診断、及び治療薬剤の活性の監視及び開発に有用である。

#### 【0204】

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W095/251116; 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)

本発明の別の実施例ではまた、HTMPをコードする核酸配列を用いて、自然発生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生成することが可能である。この配列は、以下のものに対してマッピングされる。特定の染色体、染色体の特定領域または人工生成の染色体、例えば、ヒト人工染色体(HAC)、酵母人工染色体(YAC)、細菌人工染色体(BAC)、細菌P1生成物或いは単一染色体cDNAライブラリである。(例えば、Harrington, 1.3. 他 (1997) *Nat Genet.* 15:345-355; Price, C.M. (1993) *Blood Rev.* 5 - 87-134, 及び Trask, B.J. (1991) *Trends Genet.* 7:149-154を参照)

in situ 蛍光ハイブリダイゼーション(FISH)は、他の物理的染色体マッピング技術及び遺伝マップデータと相関するであろう(例えば、Heinz-Ulrich, 他による(1995) in Meyers, 前出, pp. 965-968.を参照)。遺伝子マップデータの例は、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。物理的な染色体マップ上のHTMP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係するDNAの領域を決定するのに役立つ。本発明のヌクレオチド配列を用いて、正常者と、保有者、及び感染した者との遺伝子配列における違いを検出することもある。

#### 【0205】

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、遺伝子マップ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での遺伝子の配置により、たとえ特定のヒト染色体の数或いはアーム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ことが多い。新規の配列を、物理的なマッピングによって、染色体アームに割り付けることもできる。このことは、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、価値ある情報である。疾患或いは症候群の位置が、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。

#### 【0206】

本発明の別の実施例では、HTMP、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。HTMP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。

#### 【0207】

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 WO84/03564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、HTMP、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HTMPが、当分野で周知の方法で検出される。精製されたHTMP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。

#### 【0208】

別の実施例では、HTMPと結合可能な中和抗体がHTMP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、HTMP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。

#### 【0209】

別の実施例では、発展途上の分子生物学技術にHTMP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。

#### 【0210】

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。

#### 【0211】

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60/125,537及び60/139,565に言及することをもって本明細書の一部とする。

#### 【0212】

(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単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また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。

#### 【0213】

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。

#### 【0214】

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DH

10B、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。

#### 【0215】

#### 2 cDNAクローンの単離

UNIZAPベクターシステム(Stratagene)或いは細胞溶解を利用して、in vivo切除によって宿主細胞からプラスミドを回収した。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、0.1ml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。

#### 【0216】

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。

#### 【0217】

#### 3 シークエンシング及び分析

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 (Perkin-Elmer) thermal cyclerまたはPTC-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(Perkin-Elmer)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 37

3または377シーケンシングシステム(Perkin-Elmer)、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。

#### 【0218】

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。

#### 【0219】

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）。

#### 【0220】

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:30 - 58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。

#### 【0221】

#### 4 ノーザン分析

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)。

#### 【0222】

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 ) のようなヌクレオチド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、

$$(\% \text{配列同一性} \times \% \text{最大BLASTスコア}) / 100$$

として定義される積スコアである。積スコアは、2つの配列間の類似度及び配列一致の長さの両方を考慮する。例えば、積スコア40の場合、その一致は1～2%誤差の範囲内で正確であり、70ではその一致は正確であろう。類似分子は通常、15～40の範囲の積スコアを示す分子を選択することにより同定されるが、それより低いスコアでも関連した分子が同定される場合もある。

#### 【0223】

ノーザン分析の結果は、HTMP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、貯留(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。

#### 【0224】

#### 5 HTMP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:30 - 58を構築するために用いたcDNA配列を、BLAST及びSmith-Watermanアルゴリズムのインプリテーションを使って、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:30 - 58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 (SHGC)、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）をそのマップ位置に割り当てた。

#### 【0225】

SEQ ID NO:45及びSEQ ID NO:47、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:58の遺伝子マップ位置は、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。センチモルガンで示したマップ位置の範囲は、染色体のp腕（p-arm）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。前述した区間内に位置する公共及びインサイト社の配列に関連する疾患も、該当するものは本明細書の（発明）の部分に記載した。

#### 【0226】

##### 6 HTMPをコードするポリヌクレオチドの伸長

SEQ ID NO:30 - 58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50%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。

#### 【0227】

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。

#### 【0228】

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 $\beta$ -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。

#### 【0229】

各ウェルのDNA濃度は、1X TE及び0.5  $\mu$ lの希釈していないPCR産物に溶解した100  $\mu$ l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  $\mu$ l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。

#### 【0230】

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、CviJI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 B

iolabs, 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。

#### 【0231】

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(Perkin-Elmer)を用いてシーケンシングした。

#### 【0232】

同様に上述の手順で、SEQ ID NO:30 - 58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遺伝子ライブラリを用いて5'調節配列を得た。

#### 【0233】

##### 7 個々のハイブリダイゼーションプローブの標識及び使用

SEQ ID NO:30 - 58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  $\mu$ Ciの[ $\gamma$ - $^{32}$ 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<sup>7</sup>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。

#### 【0234】

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。

#### 【0235】

### 8 マイクロアレイ

化学結合方法及びインクジェット装置を用いて、基板の表面上でアレイ要素を合成することが可能である (例えば、上記Baldeschweilerを参照)。ドットプロット法またはスロットプロット法に類似したアレイを利用し、要素を熱、UV、機械的または化学的結合方法を用いて基板の表面に配置し結合させる。典型的なアレイは、手作業または利用可能な方法や機械を用いて作製することができ、任意の適正な数の要素を含み得る。ハイブリダイゼーションの後、ハイブリダイズしていないプローブを取り除き、スキャナーを用いて蛍光のレベル及びパターンを決定する。スキャンした画像を分析して、マイクロアレイ上で要素にハイブリ

ダイズする各プローブの相補性の程度及び相対的な量 / 発現レベルを調べることが可能である。

#### 【0236】

完全長のcDNA、発現遺伝子配列断片 (EST)、或いはそれらの断片が、マイクロアレイの要素となり得る。ハイブリダイゼーションに好適な断片を、LASERGEN E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。本発明の核酸配列の1つに対応する完全長のcDNA、EST、或いはそれらの断片、或いは本発明に関連するcDNAライブラリから任意に選択されたcDNAを、ガラススライドなどの好適な基板に整列する。cDNAは、例えばUV交差結合 (UV cross-linking) を利用してスライドに固定してから、熱処理及び化学処理を施し、最後に乾燥させる (例えば、Schena, M. 他. (1995) Science 270:467-470; 及び Shalon, D. 他. (1996) Genome Res. 6:639-645を参照)。蛍光プローブを準備して、基板上の要素にハイブリダイゼーションするために用いる。上記した方法でこの基板を分析する。

#### 【0237】

##### 9 相補的ポリヌクレオチド

HTMP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、自然発生のHTMP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。Oligo4.06ソフトウェア (National Biosciences) 及びHTMP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HTMPをコードする転写物に結合するのを阻害する。

#### 【0238】

##### 1.0 HTMPの発現

HTMP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HTMP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オペレーター調節要素に関連する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HTMPを発現する。真核細胞でのHTMP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、HTMP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)。

#### 【0239】

殆どの発現系では、HTMP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HTMP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HTMPを直接用いて以下のアッセイを行うことができる。

#### 【0240】

##### 1.1 HTMPの活性の実証

HTMPの活性を調べるアッセイでは、細胞表面上のHTMPの発現量を測定する。HTMPをコードするcDNAを好適な哺乳動物発現ベクターにトランスフェクトする。上記したように細胞表面タンパク質をビオチンで標識する(de la Fuente, M. A. 他(1997) Blood 90:2398-2405)。HTMPに特異的な抗体を用いて免疫沈降を行い、免疫沈降したサンプルをSDS - PAGE及び免疫ブロッティング技術を用いて分析する。標識されていない免疫沈降物に対する標識された免疫沈降物の比率が、細胞表面上で発現したHTMPの量に比例する。

#### 【0241】

HTMPの活性を調べる別のアッセイは、リガンド/受容体媒介による細胞増殖の調節の基本型アッセイに基づく。このアッセイでは、HTMPを発現するSwissマウス3T3細胞で新規に合成されるDNAの量を測定する。当分野で周知のトランスフェクション法を用いて、HTMPをコードするcDNAを含む好適な哺乳動物発現ベクターを静止状態の3T3培養細胞に加える。トランスフェクトした細胞を、 $[^3\text{H}]$ チミジン及び様々な量のHTMPリガンドの存在の下でインキュベートする。酸沈降可能なDNA (acid precipitable DNA) に取り込まれた $[^3\text{H}]$ チミジンを、トリチウムラジオアイソトープカウンタを用いて好適な時間間隔で測定する。その取り込まれた量が、新規に合成されたDNAの量に正比例する。少なくとも100倍のHTMPリガンドの濃度範囲に対する直線の用量反応曲線が受容体の活性を示す。1ml当たりの活性の1単位は、50%の反応レベルとなるHTMPの濃度と定義され、100%は、酸沈降可能なDNAに最大量の $[^3\text{H}]$ チミジン取り込まれたことを表す(McKay, I. and Leigh, I., eds. (1993) Growth Factors: A Practical Approach, Oxford University Press, New York, NY, p. 73)。

#### 【0242】

HTMPの活性を調べる別のアッセイでは、細胞成長の調節におけるHTMPの発現の

効果を測定する。HTMPの発現レベルの上昇が細胞運動の低下及び細胞増殖の増加と関連することを実証するために、HTMPをコードする発現ベクターを、U-937 (ATCC CRL 1593)及びHEL 92.1.7 (ATCC TIB 180)、MAC 10などの高運動性の細胞株に電気穿孔し、電気穿孔した細胞とコントロール細胞との運動性を比較する。選択された好適な哺乳動物細胞株でHTMPを発現可能な発現ベクターの設計及び作製は、当分野で周知である。培地で細胞の運動性を調べるアッセイは、当分野で周知である(Miyake, M. et al. (1991) J. Exp. Med. 174:1347-1354 and Ikeyama, S. et al. (1993) J. Exp. Med. 177:1231-1237)。HTMP発現ベクターでトランスフェクトして高運動性細胞株におけるHTMPのレベルを上昇させて、これらの細胞株の運動性を阻害或いは低下させる。この阻害の程度がこのアッセイにおけるHTMPの活性に比例する。

#### 【0243】

#### 1.2 機能的アッセイ

HTMP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HTMP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<sup>TM</sup> (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  $\mu$ g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  $\mu$ g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

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。

#### 【0244】

遺伝子発現におけるHTMPの影響は、HTMP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。HTMP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。

#### 【0245】

##### 1.3 HTMPに特異的な抗体の作製

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HTMP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。

#### 【0246】

別法では、HTMP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産生させる。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)。

## 【0247】

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 (Perkin-Elmer) 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HTMP活性を検査するには、ペプチドまたはHTMPを基板に結合し、1%BSAを用いてブロックし、ウサギ抗血清と反応させて洗浄し、さらに放射性ヨウ素標識されたヤギ抗ウサギIgGと反応させる。

## 【0248】

1.4 特異的抗体を用いる自然発生HTMPの精製

自然発生HTMP或いは組換えHTMPを、HTMP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ー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HTMP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、ブロックし洗浄する。

## 【0249】

HTMPを含む培養液をイムノアフィニティークラムに通し、HTMP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HTMPとの結合を切るような条件で(例えば、pH2~3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、HTMPを回収する。

## 【0250】

1.5 HTMPと相互作用する分子の同定

HTMP又は生物学的に活性なその断片を、<sup>125</sup>I 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HTMPと共にインキュベートし、洗浄して、標識したHTMP複合体を有する全てのウェル

をアッセイする。様々なHTMP濃度で得られたデータを用いて、候補分子と結合したHTMPの数量及び親和性、会合についての値を計算する。

#### 【0251】

別法では、HTMP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。

#### 【0252】

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に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。

#### 【0253】

(表の簡単な説明)

表1は、HTMP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。

#### 【0254】

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HTMP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。

#### 【0255】

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。

#### 【0256】

表4は、HTMP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。

## 【0257】

表5は、HTMP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、閾値パラメータを示す。

## 【表1】

表1-1

| ポリペプチド<br>SEQ ID NO: | スクレオチド<br>SEQ ID NO: | クローン ID | ライブラリ     | 断片                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|----------------------|---------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                    | 30                   | 1316927 | BLADTUT02 | 452732R1 (TLYNOT02), 1316927H1 (BLADTUT02), 1333144F6 (PANOT07), 1428681F1 (SINTBST01), 2671590F6 (ESOGTUT02)                                                                                                                                                                          |
| 2                    | 31                   | 1354891 | LUNGNOT09 | 1354891H1 (LUNGNOT09), 2847485F6 (DRGLNOT01), 3290718F6 (BONRFET01)                                                                                                                                                                                                                    |
| 3                    | 32                   | 1415487 | BRAINOT12 | 667705R6 (SCORNOT01), 1415487H1 (BRAINOT12), 2350869H1 (COLSUCT01), 2380229F6 (ISLTNOT01), 2764913H1 (BRSTNOT12), 2805580H1 (BLADTUT08), 2921276H1 (SININOT04), 2997732H1 (OVARUT07), 3110058F6 (BRSTTUT15), 3689409F6 (HEAANOT01), SBAA02719F1, SBAA05351F1, SBAA01910F1, SBAA01637F1 |
| 4                    | 33                   | 1693184 | COLNNOT23 | 723435R1 (SYNOOAT01), 1227091T6 (COLNNOT01), 1260955R1 (SYNORAT05) 1801610H1 (COLNNOT27), 3221682H1 (COLNNOT03), 3272150H1 (BRAINOT20)                                                                                                                                                 |
| 5                    | 34                   | 1695049 | COLNNOT23 | 941876H1 (ADRENOT03), 1695049F6 and 1695049H1 (COLNNOT23), 1864817F6 (PROSNOT19), 1867837H1 (SKINBIT01), 2659996F6 (LUNGNOT09), 3561726F6 (SKINNOT05), 3647351H1 (ENDINOT01)                                                                                                           |
| 6                    | 35                   | 1802448 | COLNNOT27 | 1510235F1 (LUNGNOT14), 1562316F1 (SPLNNOT04), 1671093F6 (BMARNOT03), 1694276F6 (COLNNOT23), 1802448H1 and 1802448T6 (COLNNOT27), 2149391F6 (BRAINOT09), 2705476F6 (PONSATZT01), 2804539F6 (BLADTUT08), 4792839H1 (EPIBUNT01), 5397728H1 (LIVRTUT13)                                    |
| 7                    | 36                   | 2057214 | BEPINOT01 | 1271518F6 (TESTTUT02), 1365446R1 and 1365446T1 (SCORNON02), 1967159R6 (BRSTNOT04), 2057214H1 (BEPINOT01), 2173927F6 and 2173927T6 (ENDCNOT03), 2556249F6 (THYMNOT03), SBDA02536F1                                                                                                      |
| 8                    | 37                   | 2448177 | THPINOT03 | 1718148F6 (UCMCNOT02), 2448177H1 (THPINOT03), 2520263H1 (BRAITUT21), SCBA02093V1, SCBA01393V1, SCBA01143V1                                                                                                                                                                             |
| 9                    | 38                   | 2741701 | BRSTTUT14 | 1648954F6 (PROSTUT09), 3418901H1 (UCMCNOT04), 2741701F6 (BRSTTUT14), 3247835H1 (SEWVNOT03), 3869680F6 (BMARNOT03), 1809373F6 (PROSTUT12), 992617R6 (COLNNOT11), SBFA01145F1                                                                                                            |
| 10                   | 39                   | 3487228 | EPIGNOT01 | 3408591F6 (PROSTUS08), 3487228F6 (EPIGNOT01), 3487228H1 (EPIGNOT01)                                                                                                                                                                                                                    |
| 11                   | 40                   | 3671426 | KIDNTUT16 | 3671426H1 and 3671426T6 (KIDNTUT16), SASB01034F1, SASB01530F1, SASB00221F1, SASB01242F1                                                                                                                                                                                                |

【表2】

表1-2

| ポリペプチド<br>SEQ ID NO: | ヌクレオチド<br>SEQ ID NO: | クローン ID | ライブラリ     | 断片                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------|----------------------|---------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12                   | 41                   | 4020882 | BRAXNOT02 | 2413217R6 (BSTMN02), 4020882H1 (BRAXNOT02), SBXA03463D1, SBXA01344D1, SBXA02823D1, SBXA03612D1, SBXA01807D1                                                                                                   |
| 13                   | 42                   | 4069777 | KIDNNOT26 | 4069777F6 and 4069777H1 (KIDNNOT26), 4560189F6 (KERATXT01), 4576433H1 (LUNLTUT02), SBGA05674F1                                                                                                                |
| 14                   | 43                   | 5309830 | MONOTXT02 | 1274762F6 (TESTTUT02), 1348268T6 (PROSN011), 2110201X13F1 and 2110201X17F1 (BRAITUT03), 5309830H1 (MONOTXT02), SAGA02951F1, SAGA02413F1                                                                       |
| 15                   | 44                   | 306263  | HEARNOT01 | 04615V1 (HMC1NOT01), 167880R6 (LIVRN01), 306263H1 (HEARNOT01), 306263R6 (HEARNOT01), 307430T6 (HEARNOT01), 1391023F6 (EOSINOT01), 2074431H1 (ISLTN01), 4938418H1 (EPIMN04), 5513730H1 (BRADDI01), SCHA04615V1 |
| 16                   | 45                   | 483751  | HNT2RAT01 | 037180H1 (HUVENOB01), 143478R1 (TYMNOR01), 378814H1 (NEUTFMT01), 483751H1 (HNT2RAT01), 483751R6 (HNT2RAT01), 776822R1 (COLNNOT05), 962802R2 (BRSTTUT03), 1353469F1 (LATRTUT02)                                |
| 17                   | 46                   | 727332  | SYNOOAT01 | 727332H1 (SYNOOAT01), 1484843T1 (CORPNOT02), 2349284T6 (COLSUCT01), 2705135H1 (PONSATZ01), 4172701F6 (SINTN021), SBYA04629U1, SBYA05701U1, SBYA06282U1, SBYA05724U1                                           |
| 18                   | 47                   | 778800  | MYOMNOT01 | 071616F1 (PLACNOB01), 438858T6 (THYRN01), 778800F1 (MYOMNOT01), 778800H1 (MYOMNOT01), 778935R1 (MYOMNOT01), 2638524F6 (BONTN01), 4989972H1 (LIVRTUT11), 4996486H1 (MYEPTXT02), 5609965H1 (MONOTXS05)          |
| 19                   | 48                   | 1396995 | BRAITUT08 | 1396995H1 (BRAITUT08), 1396995X318U1 (BRAITUT08), 1400161T6 (BRAITUT08), 3519719R6 (LUNGNON03), 3519719T6 (LUNGNON03)                                                                                         |
| 20                   | 49                   | 1597730 | BRAINOT14 | 1597730H1 (BRAINOT14), 2756450T6 (THPLAZS08), 2898729T6 (THYMNON02)                                                                                                                                           |
| 21                   | 50                   | 1629304 | COLNPOT01 | 898259H1 (BRSTN05), 1000577R6 (BRSTN03), 1629304F6 (COLNPOT01), 1629304H1 (COLNPOT01), 1807094F6 (SINTN013), 2628947H1 (PROSTUT12), 3142908H1 (HNT2AZS07), 3217195H1 (TESTN07)                                |

【表3】

表1-3

| ポリペプチド<br>SEQ ID NO: | スクレオチド<br>SEQ ID NO: | クローン ID | ライブラリ     | 断片                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|----------------------|---------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22                   | 51                   | 1989585 | CORPNOT02 | 470971T6 (MMLRIDT01), 871981R7 (LUNCAST01), 1602687F6 (BLADNOT03), 1989585H1 (CORPNOT02), 1989585T6 (CORPNOT02), 2250984X312D1 (OVRTUT01), 2293025R6 (BRAINON01), 4143919H1 (BRSTTWT01), 4855964H1 (BRSTTUT22) |
| 23                   | 52                   | 2134729 | ENDCNOT01 | 1734329F6 (COLNNOT22), 2134729H1 (ENDCNOT01), 2857991H1 (CONNNOT02), 2884112H1 (SINJNOT02), 2970301F6 (HEAONOT02), 3437438F6 (PENCNOT05), 4061613H1 (BRAINOT21), 4239422H1 (SYNWDIT01), 4896767H1 (LIVRTUT12)  |
| 24                   | 53                   | 2299506 | BRSTNOT05 | 1226895T1 (COLNNOT01), 1469923F1 (PANCTUT02), 2299506H1 (BRSTNOT05), 2299506R6 (BRSTNOT05), 2748977F6 (LUNGUTUT11)                                                                                             |
| 25                   | 54                   | 2506558 | CONUTUT01 | 838594H1 (PROSTUT05), 1851144F6 (LUNGFET03), 2506558F6 (CONUTUT01), 2506558H1 (CONUTUT01), 3046030H1 (HEAANOT01), 3475919T6 (LUNGNOT27), 4776339H1 (BRAQNOT01)                                                 |
| 26                   | 55                   | 2546025 | UTRSNOT11 | 000451H1 (U937NOT01), 820914T1 (KERANOT02), 1441359F1 (THYRNOT03), 1441359R1 (THYRNOT03), 2546025H1 (UTRSNOT11), 3602668H1 (DRGTNOT01)                                                                         |
| 27                   | 56                   | 3145660 | ENDCNOT04 | 3069110F6 (UTRSNOR01), 3145660F6 (ENDCNOT04), 3145660H1 (ENDCNOT04)                                                                                                                                            |
| 28                   | 57                   | 4901066 | OVARDIT01 | 1752794F6 (LIVRTUT01), 3221661R6 (COLNNON03), 4901066H1 (OVARDIT01), SBQA03652D1, SBQA04510D1                                                                                                                  |
| 29                   | 58                   | 5031174 | BRSTTWT02 | 033456F1 (THP1NOB01), 082616R6 (HUVESTB01), 1442589T6 (THYRNOT03), 1506778F6 (BRAITUT07), 1643902F6 (HEARFET01), 1901162H1 (BLADTUT06), 2526581H1 (BRAITUT21), 5031174H1 (BRSTTWT02), 5470948H1 (MCLRUNT01)    |

【表4】

表2-1

| SEQ ID NO: | アミノ酸<br>残基 | リン酸化可能部位                                                                 | グリコシレーション<br>可能部位        | サイン (signature) 配列、<br>モチーフ、及びドメイン                                                                                                                                                                   | 同定/ホモログ配列                           | 分析方法及び<br>データベース                                                    |
|------------|------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 1          | 417        | T19 T48 S53<br>T248 T402 T52<br>T142 S196 T238<br>T261 T300 T329<br>S395 | N9 N17 N190<br>N236 N239 | V163-L178<br>(アルドノケトリダクターゼ)<br>L374-A392 (膜内外)                                                                                                                                                       | 膜糖タンパク質<br>g2114323                 | MOTIFS<br>BLAST<br>HMM                                              |
| 2          | 316        | S70 S108 T123<br>S73                                                     | N139 N143                | M1-P39 (シグナルペプチド)                                                                                                                                                                                    | DP2<br>(転写要素)<br>g1698896           | MOTIFS<br>BLAST<br>SPSCAN                                           |
| 3          | 273        | S76 T63 T152<br>S239 S16 T17<br>S101 S137 S156<br>T193                   | N99                      | I2-C28 (膜内外)<br>M1-G38 (シグナルペプチド)                                                                                                                                                                    | 電圧ゲートNa+<br>チャネル特殊型II<br>g3075512   | MOTIFS<br>BLAST<br>HMM<br>SPSCAN                                    |
| 4          | 222        | S9 T48 T215                                                              |                          | I62-I79, S155-C177<br>(膜内外)<br>M1-A35 (シグナルペプチド)                                                                                                                                                     | CAC-1<br>(ペーカゼイン様たんぱく質)<br>g6482350 | MOTIFS<br>HMM<br>SPSCAN<br>BLAST                                    |
| 5          | 329        | T285 T325                                                                | N51 N171 N269            | Y19-W41, W65-G84, L92-<br>V116, N234-Q257<br>(膜内外)<br>K18-I263 (テトラスパン)<br>Y19-A42, G60-F115, V237-<br>I263 (テトラスパン)<br>C15-A33, L66-F104, A149-<br>G160, N234-I263<br>(テトラスパン)<br>L58-L113 (テトラスパン) | 膜たんぱく質<br>g3152703                  | MOTIFS<br>BLAST<br>HMM<br>PFAM<br>PRINTS<br>BLOCKS<br>PROFILES SCAN |

【表5】

表2-2

| 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 (signature) 配列、モチーフ、及びドメイン                                                                                            | 同定ノホモログ配列                            | 分析方法及びデータベース                     |
|------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| 6          | 351    | T335 S340 S54<br>S93 T203 T288<br>S344                                         | N284          | C161-W183 (膜内外)                                                                                                           | バナデート抵抗たんぱく質<br>膜内外領域類似物<br>g3875131 | MOTIFS<br>BLAST<br>HMM           |
| 7          | 489    | S291 S10 T51<br>T52 T135 S185<br>S244 T416 S143<br>T224 T252 T279<br>S379 S483 | N105 N121     | L263-L284, L399-L420<br>(ロイシンジッパー)<br>C23-L41, L65-L82, G111-F134,<br>Y152-W170, L306-L324,<br>F345-M364, W429-F455 (膜内外) | 膜内外たんぱく質                             | MOTIFS<br>HMM                    |
| 8          | 291    | T212 T280 T178<br>S283                                                         | N10           | A37-F57, I215-L232, W255-F273<br>(膜内外)<br>M1-P55 (シグナルペプチド)                                                               | 七膜内外たんぱく質<br>g1314162                | MOTIFS<br>HMM<br>SPSCAN<br>BLAST |
| 9          | 172    | T88                                                                            |               | M64-F82 (膜内外)<br>M1-C42 (シグナルペプチド)                                                                                        | 膜内外たんぱく質                             | MOTIFS<br>HMM<br>SPSCAN          |
| 10         | 155    | T92 S94 S114<br>S136                                                           |               | V19-W42, L46-E65<br>(芳香族アミノ酸バーミアーズ)<br>G41-F57 (膜内外)                                                                      | 膜内外たんぱく質                             | MOTIFS<br>PRINTS<br>HMM          |
| 11         | 578    | T133 S516 S59<br>S263 T273 T38<br>T75 T169 T273<br>S461 S518 Y387              |               | V185-W204, M327-C350<br>(膜内外)<br>M1-A18 (シグナルペプチド)                                                                        | 膜内外たんぱく質<br>g1070391                 | MOTIFS<br>BLAST<br>HMM<br>SPSCAN |

【表6】

表2-3

| 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 (signature) 配列、モチーフ、及びドメイン                                                               | 同定/ホモログ配列             | 分析方法及びデータベース                                                   |
|------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------|
| 12         | 313    | S65 S101 T114<br>S137 S165 T167<br>T258 S289 S50<br>S64 T207 S222<br>S223 S254 T277 |               | L182-F201 (膜内外)                                                                              | 膜内外たんぱく質              | MOTIFS<br>HMM                                                  |
| 13         | 205    | S108 S147 T158<br>T37 T92 T169<br>S173 T197                                         |               | M1-S18 (シグナルペプチド)<br>M71-A90 (膜内外)                                                           | 膜内外たんぱく質              | MOTIFS<br>SPSCAN<br>HMM                                        |
| 14         | 371    | S78 S165 T245<br>S354 S24 T290<br>S297                                              | N110 N269     | M1-N21 (シグナルペプチド)                                                                            | 膜内外たんぱく質              | MOTIFS<br>SPSCAN                                               |
| 15         | 374    | S10 S57 T59 T74<br>S312 S130 T193<br>S322 Y33                                       | N320          | L49-L70 (ロイシンジッパー<br>遺伝子調節性パターン)<br>L345-Y367<br>(膜内外モチーフ)<br>Q222-L333 (カルボニン系<br>リピートモチーフ) | g499184<br>神経単位のたんぱく質 | MOTIFS<br>HMMER<br>BLAST-DMO<br>BLIMPS-BLOCKS<br>BLAST-GenBank |
| 16         | 183    | T10 T11 S126<br>T131 T172 T99<br>T171                                               | N170          | G67-Y89, S104-T127, I138-Y157 (膜内外モチーフ)                                                      |                       | MOTIFS<br>HMMER                                                |
| 17         | 190    | T14 S20 S70 S59<br>S102 Y66                                                         | N13 N62 N131  | S188-I190 (ミクロボディー<br>C末端ターゲットシグナル)<br>L169-F187 (膜内外モチーフ)<br>R31-W154 (膜内外たんぱく質)            |                       | MOTIFS<br>HMMER<br>BLAST-PRODOM                                |

【表7】

表2-4

| SEQ ID NO: | アミノ酸残基 | リン酸化可能部位                                             | グリコシル化可能部位   | サイン (signature) 配列、モチーフ、及びドメイン                                                      | 同定/ホモログ配列                                   | 分析方法及びデータベース                                     |
|------------|--------|------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 18         | 361    | S120 S30 S315                                        | N319         | L36-L57 (ロイシンジッパー<br>遺伝子調節性パターン)<br>L28-V48 (膜内外モチーフ)                               |                                             | MOTIFS<br>HMMER                                  |
| 19         | 97     | T25                                                  | N20          | S63-F80 (膜内外モチーフ)                                                                   |                                             | MOTIFS<br>HMMER                                  |
| 20         | 232    | S49 S68 T103<br>S104 T39 T92<br>S181 S216 Y191       | N37          | L20-F35 (クリスタリンペー<br>及びガンマ構造)<br>M50-Y76, Y131-L158<br>(膜内外モチーフ)                    | タンパククロシン<br>ホスファターゼ様<br>たんぱく質PTPLB g6851256 | MOTIFS<br>HMMER<br>BLAST                         |
| 21         | 271    | S39 T59                                              | N37 N41 N111 | M1-T21 (シグナルペプチド)<br>R178-F196, I218-T244<br>(膜内外モチーフ)                              | TM6P1<br>(6膜内外ドメインたんぱく質)<br>g6013381        | MOTIFS<br>HMMER<br>BLAST                         |
| 22         | 267    | S16 S54 T83<br>S198 Y63                              | N24          | L121-Y136, Q146-W166,<br>T177-F195<br>(膜内外モチーフ)<br>P3-Y168, Y119-V258<br>(膜内外たんぱく質) |                                             | MOTIFS<br>HMMER<br>BLAST-PRODOM<br>BLAST-DOMO    |
| 23         | 406    | S4 T99 S113<br>S125 S136 S365<br>S59 T87 S94<br>Y281 | N31 N112     | I288-Y313<br>(膜内外モチーフ)<br>P9-N406<br>(膜内外たんぱく質)                                     | g2358019<br>人T細胞レセプタ<br>アルファデルタ遺伝子座         | MOTIFS<br>HMMER<br>BLAST-PRODOM<br>BLAST-GenBank |

【表8】

表2-5

| SEQ<br>ID<br>NO. | アミノ酸<br>残基 | リン酸化可能部位                                                                                 | グリコシレーション<br>可能部位      | サイン (signature) 配列、<br>モチーフ、及びドメイン                                                                    | 同定/ホモログ配列         | 分析方法及び<br>データベース                 |
|------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------|
| 24               | 318        | S56 S254 L315<br>S66 T172 S193<br>Y180                                                   | N313                   | F8-G26 (膜内外モチーフ)                                                                                      |                   | MOTIFS<br>HMMER                  |
| 25               | 326        | S195 T321 S21<br>S62 S69 S90<br>S186 T282 T305<br>S75 S94 T213<br>S228 S307 Y135<br>Y264 | N290 N294              | L231-I250 (膜内外モチーフ)                                                                                   |                   | MOTIFS<br>HMMER                  |
| 26               | 247        | S27 S235 S12<br>T26 S33 S70 S93<br>S179                                                  |                        | L214-S234 (膜内外モチーフ)                                                                                   | g4128007 ヒペリオン遺伝子 | MOTIFS<br>HMMER<br>BLAST-GenBank |
| 27               | 278        | S259                                                                                     |                        | G276-F278 (ミクロボディー<br>C末端ターゲッティングナル)<br><br>F137-L155, L176-G195,<br>I262-F278 (膜内外モチーフ)              |                   | MOTIFS<br>HMMER                  |
| 28               | 320        | T280 S285 S86<br>T96 T131 Y156                                                           | N84 N109 N121          | L197-L218 (ロイシンジッパー<br>遺伝子調節性パターン)<br>M1-A35 (シグナルペプチド)<br>P23-I45, L208-I227,<br>L254-Y272 (膜内外モチーフ) |                   | MOTIFS<br>HMMER<br>SPSCAN        |
| 29               | 360        | S43 T138 S143<br>S312 S351                                                               | N244 N323<br>N349 N356 | F10-I29, F151-G170,<br>I280-F299 (膜内外モチーフ)                                                            |                   | MOTIFS<br>HMMER                  |

【表9】

表3-1

| ヌクレオチド<br>SEQ ID NO: | 選択断片    | 発現組織<br>(割合)                                      | 疾患又は症状<br>(割合)             | ベクター    |
|----------------------|---------|---------------------------------------------------|----------------------------|---------|
| 30                   | 148-192 | 胃腸(0.280)<br>生殖(0.240)<br>神経(0.180)               | 細胞増殖(0.580)<br>免疫反応(0.340) | pINCY   |
| 31                   | 217-261 | 神経(0.250)<br>胃腸(0.200)<br>生殖(0.200)               | 細胞増殖(0.700)<br>免疫反応(0.300) | pINCY   |
| 32                   | 597-641 | 神経(0.280)<br>生殖(0.220)<br>胃腸(0.140)               | 細胞増殖(0.600)<br>免疫反応(0.360) | pINCY   |
| 33                   | 219-263 | 胃腸(0.354)<br>生殖(0.271)<br>神経(0.083)               | 細胞増殖(0.605)<br>免疫反応(0.375) | pINCY   |
| 34                   | 923-967 | 胃腸(0.182)<br>神経(0.182)<br>心血管(0.159)              | 細胞増殖(0.636)<br>免疫反応(0.409) | pINCY   |
| 35                   | 273-317 | 胃腸(0.231)<br>生殖(0.212)<br>筋骨格(0.135)              | 細胞増殖(0.731)<br>免疫反応(0.288) | pINCY   |
| 36                   | 435-479 | 生殖(0.222)<br>胃腸(0.208)<br>心血管(0.125)<br>神経(0.125) | 細胞増殖(0.653)<br>免疫反応(0.361) | PSPORT1 |
| 37                   | 381-425 | 生殖(0.312)<br>神経(0.281)<br>造血/免疫(0.188)            | 細胞増殖(0.657)<br>免疫反応(0.375) | pINCY   |
| 38                   | 165-209 | 胃腸(0.231)<br>神経(0.154)<br>生殖(0.154)               | 細胞増殖(0.731)<br>免疫反応(0.231) | pINCY   |

【表10】

表3-2

| ヌクレオチド<br>SEQ ID NO: | 選択断片    | 発現組織<br>(割合)                                                    | 疾患又は症状<br>(割合)                       | ベクター        |
|----------------------|---------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------|
| 39                   | 137-181 | 神経(0.333)<br>生殖(0.333)<br>心血管(0.333)                            | 免疫反応(0.333)<br>細胞増殖(0.667)           | pINCY       |
| 40                   | 456-500 | 生殖(0.324)<br>神経(0.206)<br>造血/免疫(0.118)                          | 細胞増殖(0.706)<br>免疫反応(0.353)           | pINCY       |
| 41                   | 354-398 | 神経(0.714)<br>発達(0.095)<br>皮膚(0.048)                             | 細胞増殖(0.619)<br>免疫反応(0.381)           | pINCY       |
| 42                   | 273-317 | 泌尿器(0.333)<br>心血管(0.167)<br>皮膚(0.167)<br>神経(0.167)<br>生殖(0.167) | 細胞増殖(0.834)<br>神経(0.167)             | pINCY       |
| 43                   | 149-193 | 生殖(0.417)<br>泌尿器(0.167)<br>心血管(0.083)                           | 細胞増殖(0.916)<br>免疫反応(0.334)           | pINCY       |
| 44                   | 543-587 | 生殖(0.192)<br>胃腸(0.154)<br>神経(0.154)                             | 癌(0.385)<br>細胞増殖(0.308)<br>炎症(0.077) | PBLUESCRIPT |
| 45                   | 545-589 | 生殖(0.220)<br>心血管(0.171)<br>造血/免疫(0.159)                         | 癌(0.366)<br>細胞増殖(0.354)<br>炎症(0.293) | PBLUESCRIPT |
| 46                   | 165-209 | 神経(0.486)<br>胃腸(0.143)<br>生殖(0.143)                             | 癌(0.343)<br>炎症(0.228)<br>トラウマ(0.200) | PSPORT1     |

【表11】

表3-3

| スクレオチド<br>SEQ ID NO: | 選択断片    | 発現組織<br>(割合)                                         | 疾患又は症状<br>(割合)                       | ペクター    |
|----------------------|---------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------|
| 47                   | 327-371 | 心血管(0.213)<br>生殖(0.213)<br>胃腸(0.128)<br>神経(0.128)    | 癌(0.532)<br>細胞増殖(0.170)<br>炎症(0.106) | PSPORT1 |
| 48                   | 541-585 | 心血管(0.400)<br>造血／免疫(0.200)<br>神経(0.200)<br>生殖(0.200) | 癌(0.800)                             | pINCY   |
| 49                   | 326-370 | 生殖(0.278)<br>造血／免疫(0.167)<br>胃腸(0.167)               | 癌(0.500)<br>炎症(0.222)<br>細胞増殖(0.167) | pINCY   |
| 50                   | 304-351 | 生殖(0.378)<br>胃腸(0.178)<br>造血／免疫(0.089)<br>泌尿器(0.089) | 癌(0.489)<br>炎症(0.222)<br>細胞増殖(0.178) | pINCY   |
| 51                   | 36-80   | 神経(0.273)<br>心血管(0.182)<br>生殖(0.227)                 | 癌(0.591)<br>炎症(0.182)<br>細胞増殖(0.045) | pINCY   |
| 52                   | 236-280 | 胃腸(0.273)<br>神経(0.212)<br>生殖(0.182)                  | 癌(0.364)<br>炎症(0.242)<br>細胞増殖(0.121) | pINCY   |
| 53                   | 435-479 | 生殖(0.303)<br>心血管(0.167)<br>神経(0.152)                 | 癌(0.500)<br>炎症(0.152)<br>トラウマ(0.106) | PSPORT1 |
| 54                   | 326-370 | 生殖(0.276)<br>造血／免疫(0.207)<br>心血管(0.143)              | 癌(0.379)<br>炎症(0.276)<br>細胞増殖(0.138) | pINCY   |

【表12】

表3-4

| ヌクレオチド<br>SEQ ID NO: | 選択断片    | 発現組織<br>(割合)                           | 疾患又は症状<br>(割合)                       | ベクター  |
|----------------------|---------|----------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| 5 5                  | 834-878 | 生殖(0.261)<br>神経(0.188)<br>心血管(0.159)   | 癌(0.333)<br>細胞増殖(0.218)<br>炎症(0.188) | pINCY |
| 5 6                  | 273-317 | 心血管(0.417)<br>神経(0.250)<br>生殖(0.167)   | 炎症(0.333)<br>癌(0.250)<br>細胞増殖(0.167) | pINCY |
| 5 7                  | 327-371 | 胃腸(0.400)<br>生殖(0.200)                 | 癌(0.560)<br>炎症(0.240)<br>細胞増殖(0.120) | pINCY |
| 5 8                  | 444-488 | 神経(0.180)<br>造血／免疫(0.156)<br>生殖(0.156) | 癌(0.426)<br>炎症(0.221)<br>細胞増殖(0.131) | pINCY |

| 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                                                                                                                                                                                                             |
|----------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30             | BLADTUT<br>O2 | このライブラリは、80歳白人女性の根治膀胱切除及びリンパ節切除の際に採取した膀胱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の浸潤性移行上皮癌であった。家族歴には、腎不全及び変形性関節症、アテローム性動脈硬化症が含まれていた。                                                                                        |
| 31             | LUNGNOT<br>O9 | ライブラリは、妊娠23週目に死亡した白人男子胎児の肺組織から単離されたRNAを用いて作製した。病理学的には小児腎嚢胞の超音波による診断にしたがって終結された。                                                                                                                                      |
| 32             | BRAINOT1<br>2 | ライブラリは、半球体切除術 (hemispherectomy) の際に5歳の白人男性の前頭葉より摘出された脳組織を単離したRNAを用いて作成された。病理学的には、広いポリアミロイド小脳回症、及び適度な神経膠症の節制 (軟膜下及び皮膚下に於いて優勢) を表しており、それは、慢性的な発作疾患に矛盾しなかった。家族歴には頸部新生物があった。                                             |
| 33             | COLNNOT<br>23 | ライブラリは、腹部/会陰の切除を伴った総合的結腸切除術中に16歳の白人男性より取り除いた病変結腸組織より単離したRNAを用いて作成された。病理学的には、潰瘍性結腸炎の旧急性段階に矛盾しない胃炎及びpancolinitisを表していた。炎症は、横行結腸に於いてより酷く、粘膜に制限された炎症を伴った。唯一上行及びS字状結腸の緩やかな問題が存在し、盲腸、直腸、末端回腸の問題は存在しない。家族歴には、刺激反応性腸症候群があった。 |
| 34             | COLNNOT<br>23 | ライブラリは、腹部/会陰の切除を伴った総合的結腸切除術中に16歳の白人男性より取り除いた病変結腸組織より単離したRNAを用いて作成された。病理学的には、潰瘍性結腸炎の旧急性段階に矛盾しない胃炎及びpancolinitisを表していた。炎症は、横行結腸に於いてより酷く、粘膜に制限された炎症を伴った。唯一上行及びS字状結腸の緩やかな問題が存在し、盲腸、直腸、末端回腸の問題は存在しない。家族歴には、刺激反応性腸症候群があった。 |

【表14】

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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 35             | COLNNOT27 | COLNNOT27 ライブラリは、31歳の白人男性の全腹腔内結腸切除、虫垂切除術、及び永久的回腸造瘻術の際に採取された病変盲腸組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、盲腸から直腸までの結腸に関わる重症の活性なクロロン病を示していた。介在性の粘膜を残すレーキ様の潰瘍が存在していた。潰瘍は筋層に広がり、また経壁の炎症を呈していた。患者の病歴には、過敏性結腸が含まれる。既往の外科的処置には、結腸鏡検査が含まれる。                                                                                                              |
| 36             | BEPINOT01 | ライブラリは、年齢 54 歳の白人男性に由来する気管支上皮の初代細胞系から単離された RNA を用いて作製した。                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 37             | THP1NOT03 | THP1NOT03 ライブラリは、未処置の THP-1 細胞から単離された RNA を用いて作製された。THP-1 (ATCC TIB 202) は、急性単球白血病を患う 1 歳の白人男児の末梢血から採取されたヒトの前単核細胞株 (promonocyte line) である。                                                                                                                                                                                          |
| 38             | BRSTTUT14 | BRSTTUT14 pINCY ライブラリは、年齢 62 歳の白人女性から片側拡大単純乳房切除術の際に採取された乳癌組織から単離された RNA で作製した。病変は、浸潤性グレード 3 (4 段階中)、核グレード 3 (3 段階中) 腺癌、管型を示していた。上皮内腺管癌、comedo 型、は、腫瘍集塊の 60% を含んでいた。14 の腋窩リンパ節の 1 つにおいて転移性腺癌が同定された。腫瘍細胞は、エストロゲン受容体に強い陽性を示し、プロゲステロン受容体について弱い陽性を示した。患者の既往症には、良性結腸新生物、高脂血症、不整脈、及び肥満症があった。家族歴には、アテローム性冠動脈疾患、心筋梗塞、結腸癌、卵巣癌、肺癌、及び脳血管障害があった。 |
| 39             | EPIGNOT01 | ライブラリは、右甲状腺傍のバイオプシーを伴う喉頭切除術の際に 71 歳の男性より取り除いた喉頭蓋の組織より単離した RNA を用いて作成した。関連腫瘍の病理学的には、再発性のグレード 1 の乳頭状乾燥甲状腺癌腫を示していた。                                                                                                                                                                                                                    |

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                                                                                                                                                                                                          |
|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40             | KIDNTUT1<br>6 | このライブラリは、53歳の白人女性の腎尿管切除術の際に採取した左極腎臓腫瘍組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、グレード2の腎臓細胞癌であった。既往症には、高脂血症及び心律動異常、月経過多、脳血管疾患、アテローム硬化性冠動脈疾患、過度の喫煙があった。家族歴には、脳血管疾患及びアテローム硬化性冠動脈疾患が含まれていた。                                           |
| 41             | BRAXNOT0<br>2 | ライブラリは、64歳の男性より取り出された小脳性組織より単離したRNAを用いて作成された。病歴には左気管支の癌腫があった。                                                                                                                                                     |
| 42             | KIDNNOT2<br>6 | ライブラリは、nephroureterectomyの際に53歳の女性より取り出された左肝臓延髄及び皮質組織より単離したRNAを用いて作成された。関連腫瘍組織の病理学的には、腎臓の下位ポール(pole)を含むグレード2の腎臓細胞癌腫を示していた。病歴には、高脂血症、不整脈、menorrhagia、正常出産、脳血管疾患、及びアテローム硬化性冠動脈疾患があった。家族歴には脳血管疾患及びアテローム硬化性冠動脈疾患があった。 |
| 43             | MONOTXT<br>02 | ライブラリは、42歳の女性より取り出された周辺血液の処理された単核細胞より単離したRNAを用いて作成された。細胞はインターロキン-10(IL10)及びリポ多糖類(LPS)で処理された。IL10は開始時に10ng/ml、LPSは1時間後に5ng/ml加えられた。単核細胞は、可塑性へ粘着性を用いて軟膜より単離された。インキュベーション時間は24時間だった。                                 |
| 44             | HEARNOT<br>01 | ライブラリは、頭蓋内の出血によって死亡した56歳の老人男性の全体心臓組織より単離したRNAを用いて作成された。                                                                                                                                                           |
| 45             | HNT2RAT0<br>1 | ライブラリは、hNT2(傾倒したニューロン先駆物質の特性を示すヒト奇形癌より導入された)細胞線より単離されたストラタジーン(STR937231)に於いて作成された。細胞はレチン酸で24時間処理された。                                                                                                              |

表4-4

| 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             | SYNOOAT01 | ライブラリは変形性関節症の82歳の女性の膝滑膜から単離したRNAを用いて作成された。                                                                                                                                      |
| 47             | MYOMNOT01 | MYOMNOT01 pSPORT1 ライブラリは、年齢43歳の白人女性から臍式子宮摘出術及び卵管及び卵巣の切除の際に採取された子宮筋層組織から単離されたRNAで作製した。家族歴には、肺癌、脳卒中、II型糖尿病、肝障害、慢性肝疾患、高脂血症、先天性心臓奇形、及び僧帽弁脱出があった。                                    |
| 48             | BRAITUT08 | BRAITUT08 ライブラリは、年齢47歳の白人男性の左前葉から脳髄膜組織の切除の際に採取された脳腫瘍組織から単離されたRNAで作製した。病変は、限局性腫瘍性壊死を伴うグレード4原線維性星状細胞腫を示していた。患者の既往症には、脳血管障害、欠乏性貧血、高脂血症、てんかん、及びタバコ使用があった。家族歴には、脳血管障害及び悪性前立腺新生物があった。 |
| 49             | BRAINOT14 | BRAINOT14 ライブラリは、年齢40歳の白人女性から脳髄膜病巣の切除の際に採取された脳組織から単離されたRNAで作製した。関連腫瘍組織の病変は、グレード4大円形細胞性星状膠腫を示していた。                                                                               |
| 50             | COLNPOT01 | COLNPOT01 ライブラリは、40歳白人女性の結腸切除の際に採取した結腸ポリープ組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には炎症性偽ポリープであり、この組織は、グレード2の局所性浸食腺癌及び多発性管状絨毛腺腫 (multiple tubovillous adenoma) に関連したものであった。患者の病歴には、良性腸腫瘍があった。    |
| 51             | CORPNOT02 | CORPNOT02 ライブラリは、アルツハイマー病で死亡した74歳の白人男性の脳から脳梁を採取し、その脳梁から単離したRNAを用いて作製した。                                                                                                         |
| 52             | ENDCNOT01 | ライブラリは58歳のスペイン系女性の冠状動脈から取り除いた内皮細胞より単離したRNAを用いて作成された。                                                                                                                            |

【表17】

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                                                                                                                                                                              |
|----------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 3            | BRSNOT05  | 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 I 型糖尿病があった。 |
| 5 4            | CONUTUT01 | CONUTUT01 ライブラリは、61 歳の女性の局所リンパ節切除を伴う総合的な腹式子宮摘出術及び相互卵管卵巣摘出術の際に採取された S 字型腸間膜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、二つの部位に於ける S 状懸腸膜に存在する転移性グレード 4 の悪性混合ミューラー管腫瘍を示した。                            |
| 5 5            | UTRSNOT11 | UTRSNOT11 ライブラリは、43 歳の女性の陰式子宮摘出及び卵管卵巣摘出の際に採取した子宮筋層組織から単離した RNA を用いて作製した。関連腫瘍組織の病理学的には、子宮筋層が壁内及び粘膜下平滑筋腫を含むことを示していた。家族歴には、良性高血圧、高脂血症、大腸癌、II 型糖尿病、アテローム硬化性冠状動脈疾患が含まれていた。                 |
| 5 6            | ENDCNOT04 | ライブラリは 3 歳の白人女性から取り除いた冠状動脈内皮細胞より単離した RNA を用いて作成された。                                                                                                                                   |

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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 57             | OVARDT01  | ライブラリは、総合的腹式子宮切除、両側卵管卵巣摘除術、拡大及び掻爬術、部分的結腸切除、偶発的虫垂切除術、及び一時的結腸フィステル形成術の際に、39歳の白人女性の冠状動脈から取り除いた病変卵巣組織より単離したRNAを用いて作成された。病理学的には、左右の付属器がエンドメトリオシスで広範囲に含まれることを示した。エンドメトリオシスはまた、子宮及び盲管、懸腸膜、S状結腸の筋層 propria の前後の漿膜表面を含んでいた。関連腫瘍組織の病理学的には、複数（3つ）が壁内、一つが漿膜下の leiomyomata を示していた。家族歴には、高脂質血症、良性高血圧、アテローム性動脈硬化冠状動脈疾患、抑うつ性疾患、及び2型糖尿病が含まれた。 |
| 58             | BRSTTMT02 | ライブラリは、片側性の拡張単純乳房切除術及び開乳房バयोプシーの際に、46歳の白人女性から取り除いた病変右乳房組織より単離したRNAを用いて作成された。病理学的には、導管内の管拡張症、汎発性乳頭腫の構成、腺管増殖を含む緩やかな増殖性線維性嚢胞の変化を示した。関連腫瘍組織の病理学的には、コメド型非コメド型両方、広範囲な導管内石灰化を伴う核グレード2の、in situ な多病巣性腺管癌を示した。病歴には欠乏性貧血、通常の出産、慢性静脈洞炎、外因性ぜん息、及び高脂質血症が有った。家族歴には、2型糖尿病、良性高血圧、脳血管性疾患、皮膚癌、高脂質血症が有った。                                       |

【表19】

表5-1

| プログラム名            | 説明                                                                                                                  | 引用文献                                                                                                                                                                                          | パラメーター 閾値                                                                                                                 |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ABI FACTURA       | 核酸配列においてベクター配列を除去して不明瞭な塩基をマスキングする。                                                                                  | Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA.                                                                                                                                             |                                                                                                                           |
| ABI/PARACEL FDF   | Fast Data Finderは、アミノ酸又は核酸配列の比較や注釈付けに有用である。                                                                         | Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA.                                                                                                                                             | ミスマッチ<50%                                                                                                                 |
| ABI AutoAssembler | 核酸配列を構築するプログラムである。                                                                                                  | Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA.; Paracel inc., Pasadena, CA.                                                                                                                |                                                                                                                           |
| BLAST             | Basic Local Alignment Search Toolは、アミノ酸及び核酸配列の配列類似性検索に有用である。BLASTには、blastp及びblastn、blastx、tblastn、tblastxの5つの機能がある。 | Altschul, S.F.ら(1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Altschul, S.F.ら(1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402.                                                                                      | ESTs: 確率値=1.0E-8以下<br>完全長配列: 確率値=1.0E-10以下                                                                                |
| FASTA             | Pearson及びLipmanアルゴリズムは、問合わせの配列と同種の配列のグループとの類似性を検索する。FASTAは、少なくとも5つの機能fasta、tfasta、fastx、tfastx、及びsssearchからなる。      | Pearson, W.R.及びD.J. Lipman (1988) Proc.Natl. Acad. Sci. 85:2444-2448; Pearson, W.R.(1990) Methods Enzymol. 183: 63-98; Smith, T.F.及びM. S. Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2:482-489.         | ESTs: fasta E 値=1.06E-6<br>Assembled ESTs: fasta 同一性=95%以上<br>一致長=200塩基以上<br>fastx E 値=1.0E-8以下<br>完全長配列: fastx スコア=100以上 |
| BLIMPS            | BLOCKS IMPROVED Searcher は配列を、BLOCKS及びPRINTS データベースにおける配列と一致させて、遺伝子ファミリー及び配列相同性、構造的フィンガープリント領域を検索する。                | Itenikoff, S.及びJ.G. Henikoff, Nucl. Acid Res., 19:6565-72, 1991. J.G. Henikoff 及びS. Henikoff (1996) Methods Enzymol. 266:88-105; Artwood, T.K.ら(1997) J. Chem. Inf. Comput. Sci. 37: 417-424. | スコア=1000以上<br>スコア/強度=0.75以上<br>確率値=1.0E-3以下(適用可能な場合)                                                                      |
| HIMMER            | PFAM等の、タンパク質ファミリーコンセンサス配列のHidden Markov Modelに基づいたデータベースに対する問合せ配列を探すアルゴリズム                                          | Krogh, A.ら(1994) J. Mol. Biol., 235:1501-1531; Sonnhammer, E.L.L.ら(1988) Nucleic Acids Res. 26:320-322.                                                                                       | 個々のタンパク質ファミリーによって、スコア=(PFAM ヒットに) 10-50ビット                                                                                |

【表20】

【配列表】

表5-2

| プログラム名      | 説明                                                                                                                      | 引用文献                                                                                                                                                                                 | パラメーター・閾値                                                         |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| ProfileScan | Prositc で定義された配列パターンと一致するタンパク質配列における構造的及び配列モチーフを検索するアルゴリズムである。                                                          | Gribskov, M.ら(1988) CABIOS 4:61-66;<br>Gribskov ら(1989) Methods Enzymol. 183:146-159; Bairoch, A.ら(1997) Nucleic Acids Res. 25:217-221.                                              | 標準化された質のスコアを特定の Prositc モチーフのための GCG 指定された「高い」値<br>通常、スコア=1.4-2.1 |
| Phred       | 高い感度及び確率で自動の配列のトレースを検査する塩基呼び出しアルゴリズムである。                                                                                | Ewing, B.ら(1998) Genome Res. 8:175-185; Ewing, B.及び P. Green (1998) Genome Res. 8:186-194.                                                                                           |                                                                   |
| Phrap       | Smith-Waterman アルゴリズムを効率的に利用したプログラムである SWAT や CrossMatch を含む Phils Revised Assembly プログラムは、配列の相同性の検索及び DNA 配列の構築に有用である。 | Smith, T.F.及び M. S. Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2:482-489; Smith, T.F. 及び M.S. Waterman (1981) J. Mol. Biol. 147:195-197; 並びに Green, P., University of Washington, Seattle, WA. | スコア=120 以上<br>一致長さ=56 以上                                          |
| Consed      | Phrap assemblies の編集及び観察用のグラフィックツールである。                                                                                 | Gordon, D.ら(1998) Genome Res. 8:195-202.                                                                                                                                             |                                                                   |
| SPScan      | 分泌シグナルペプチドの存在するかどうかタンパク質配列をスキャンするウエイトマトリックス分析プログラムである。                                                                  | Nielson, H.ら(1997) Protein Engineering 10: 1-6; Claverie J.M. 及び S. Audic (1997) CABIOS 12: 431-439.                                                                                 | スコア=3.5 以上                                                        |
| Motifs      | Prositc で定義された配列と一致するパターンをアミノ酸配列に対して検索するプログラムである。                                                                       | Bairoch ら、前出; Wisconsin Package Program Manual, version 9, page M51-59, Genetics Computer Group, Madison, WI.                                                                        |                                                                   |

PF-0681 PCT

## Sequence Listing

&lt;110&gt; INCYTE PHARMACEUTICALS, INC.

YUE, Henry  
 LAL, Preeti  
 TANG, Y. Tom  
 HILLMAN, Jennifer L.  
 REDDY, Roopa  
 BANDMAN, Olga  
 BAUGHN, Mariah R.  
 Lu, Dyung Aina L.  
 AZIMZAI, Yalda  
 YANG, Junming

&lt;120&gt; HUMAN TRANSMEMBRANE PROTEINS

&lt;130&gt; PF-0681 PCT

&lt;140&gt; To Be Assigned

&lt;141&gt; Herewith

&lt;150&gt; 60/125,537; 60 139,565

&lt;151&gt; 1999-03-22; 1999-06-16

&lt;160&gt; 58

&lt;170&gt; PERL Program

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 417

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1316927CD1

&lt;400&gt; 1

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

PF-0681 PCT

```

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

```

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 316

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1354891CD1

&lt;400&gt; 2

```

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

```

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     |     |     |     | 125 |     |     |     |     | 130 |     |     |     | 135 |     |
| Ser | Gly | Gly | Asn | Ser | Thr | Ser | Asn | Leu | Thr | His | Thr | Met | Thr | His |
|     |     |     |     | 140 |     |     |     |     | 145 |     |     |     |     | 150 |
| Leu | Gly | Ile | Ser | Arg | Gly | Met | Gly | Leu | Gly | Pro | Gly | Tyr | Asp | Ala |
|     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |     |     |     |     | 165 |
| Pro | Gly | Leu | His | Ser | Pro | Leu | Ser | His | Pro | Ser | Leu | Gln | Ser | Ser |
|     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |     |     | 180 |
| Leu | Ser | Asn | Pro | Asn | Leu | Gln | Ala | Ser | Leu | Ser | Ser | Pro | Gln | Pro |
|     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |     | 195 |
| Gln | Leu | Gln | Gly | Ser | His | Ser | His | Pro | Ser | Leu | Pro | Ala | Ser | Ser |
|     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     | 210 |
| Leu | Ala | Arg | His | Val | Leu | Pro | Thr | Thr | Ser | Leu | Gly | His | Pro | Ser |
|     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     | 225 |
| Leu | Ser | Ala | Pro | Ala | Leu | Ser | Ser | Ser | Ser | Ser | Ser | Ser | Ser | Thr |
|     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Ser | Ser | Pro | Val | Leu | Gly | Ala | Pro | Ser | Tyr | Pro | Ala | Ser | Thr | Pro |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |
| Gly | Ala | Ser | Pro | His | His | Arg | Arg | Val | Pro | Leu | Ser | Pro | Leu | Ser |
|     |     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |
| Leu | Leu | Ala | Gly | Pro | Ala | Asp | Ala | Arg | Arg | Ser | Gln | Gln | Gln | Leu |
|     |     |     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |
| Pro | Lys | Gln | Phe | Ser | Pro | Thr | Met | Ser | Pro | Thr | Leu | Ser | Ser | Ile |
|     |     |     |     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |
| Thr | Gln | Gly | Val | Pro | Trp | Ile | Pro | Val | Asn | Cys | Pro | Leu | Thr | Ser |
|     |     |     |     | 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |

```
<210> 3
<211> 273
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<220>  
<221> misc_feature  
<223> Incyte ID No: 1415487CD1
```

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

PF-0681 PCT

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Ser | Gln | Trp | Ser | Leu | Gly | Asn | Gly | Thr | Pro | Val | Thr | Ser | Lys |
|     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |     | 195 |
| Gly | Gly | Asp | Tyr | Phe | Val | Phe | Tyr | Ser | His | Gly | Leu | Gln | Ala | Ser |
|     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     | 210 |
| Ala | Trp | Gln | Phe | Trp | Ile | Glu | Val | Gln | Val | Ser | Glu | Glu | His | Pro |
|     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     | 225 |
| Glu | Gly | Met | Val | Thr | Val | Ala | Ile | Ala | Ala | His | Tyr | Leu | Ser | Gly |
|     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Glu | Asp | Lys | Arg | Ser | Pro | Gln | Leu | Asp | Ala | Leu | Lys | Glu | Lys | Phe |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |
| Pro | Asp | Trp | Thr | Phe | Pro | Ser | Ala | Trp | Val | Cys | Thr | Tyr | Asp | Leu |
|     |     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |
| Phe | Val | Phe |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 4  
 <211> 222  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 1693184CD1

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

<210> 5  
 <211> 329  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature

PF-0681 PCT

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1695049CD1

&lt;400&gt; 5

```

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

```

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 351

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1802448CD1

&lt;400&gt; 6

```

Met Ala Leu Thr Gly Ala Ser Asp Pro Ser Ala Glu Ala Glu Ala
  1      5      10      15
Asn Gly Glu Lys Pro Phe Leu Leu Arg Ala Leu Gln Ile Ala Leu
  20      25      30

```

PF-0681 PCT

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

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 489

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2057214CD1

&lt;400&gt; 7

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

PF-0681 PCT

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

<210> 8  
<211> 291

PF-0681 PCT

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2448177CD1

&lt;400&gt; 8

```

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

```

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 172

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2741701CD1

&lt;400&gt; 9

```

Met Ser Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ala Ser Ala Ser Ser Ala
  1          5          10          15
Pro Pro Ala Gln Glu Glu Gly Met Thr Trp Trp Tyr Arg Trp Leu

```

PF-0681 PCT

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

<210> 10  
 <211> 155  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 3487228CD1

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

<210> 11  
 <211> 578  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 3671426CD1

PF-0681 PCT

&lt;400&gt; 11

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

PF-0681 PCT

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ala | Arg | Glu | His | Pro | Thr | Val | Val | Pro | Ser | His | Lys | Ser | Pro |
|     |     |     |     | 455 |     |     |     |     | 460 |     |     |     |     | 465 |
| Val | Leu | Asp | Thr | Lys | Pro | Lys | Glu | Thr | Gly | Gly | Ile | Leu | Gly | Lys |
|     |     |     |     | 470 |     |     |     |     | 475 |     |     |     |     | 480 |
| Ala | His | Arg | Lys | Lys | Ala | Val | Leu | Lys | Ala | Ala | Ser | Arg | Pro | Ser |
|     |     |     |     | 485 |     |     |     |     | 490 |     |     |     |     | 495 |
| Leu | Ser | Leu | Ala | Lys | Thr | His | Gln | Gly | Ile | Gln | Lys | Val | His | Pro |
|     |     |     |     | 500 |     |     |     |     | 505 |     |     |     |     | 510 |
| Gln | Arg | Lys | Arg | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Lys | Pro | Gln | Ala | Ala | Gln |
|     |     |     |     | 515 |     |     |     |     | 520 |     |     |     |     | 525 |
| Thr | Lys | Ala | Ala | His | Thr | Ala | Pro | Gln | Glu | Val | Trp | Leu | Asp | His |
|     |     |     |     | 530 |     |     |     |     | 535 |     |     |     |     | 540 |
| Val | Asp | Arg | Ile | Arg | Ser | Ala | Ala | Pro | Val | Ala | Arg | Gly | Thr | Pro |
|     |     |     |     | 545 |     |     |     |     | 550 |     |     |     |     | 555 |
| Ala | Gln | Thr | Thr | Ala | Ser | Ser | Leu | Leu | Arg | Ala | Leu | Tyr | Pro | Phe |
|     |     |     |     | 560 |     |     |     |     | 565 |     |     |     |     | 570 |
| Gly | Asp | Glu | Val | Tyr | Phe | Asp | Ser |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 575 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 313

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 4020882CD1

&lt;400&gt; 12

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

PF-0681 PCT

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |
| Arg | Thr | Thr | Thr | Cys | Glu | Leu | Pro | Ala | Asn | Gly | Gly | Gly | Ala | Pro |
|     |     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |
| Gly | Ala | Arg | Ser | Val | Trp | Thr | Trp | Arg | Lys | Gln | Ala | Tyr | Arg | Met |
|     |     |     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |
| Met | Leu | Tyr | Ser | Thr | Asn | Asp | Cys | Gln | Met | Met | Pro | Arg | Ser | Pro |
|     |     |     |     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |
| Gly | Ile | Ser | Tyr | Pro | Trp | Ile | Tyr | Phe | Val | Phe | Ile | Leu |     |     |
|     |     |     |     | 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     |     |

&lt;210&gt; 13

&lt;211&gt; 205

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 4069777CD1

&lt;400&gt; 13

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

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 371

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 5309830CD1

&lt;400&gt; 14

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Ala | Trp | Thr | Lys | Tyr | Gln | Leu | Phe | Leu | Ala | Gly | Leu | Met | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |
| Val | Thr | Gly | Ser | Ile | Asn | Thr | Leu | Ser | Ala | Lys | Trp | Ala | Asp | Asn |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |

PF-0681 PCT

```

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

```

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 374

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 306263CD1

&lt;400&gt; 15

```

Met Ala Tyr Ile Glu Gln Arg Arg Ile Ser His Glu Gly Ser Pro
  1      5      10      15
Val Lys Pro Val Ala Ile Arg Glu Phe Gln Lys Thr Glu Asp Met
      20      25      30
Arg Arg Tyr Leu His Gln Asn Arg Val Pro Ala Glu Pro Ser Ser

```

PF-0681 PCT

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

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 183

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 483751CD1

&lt;400&gt; 16

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Glu | Asn | Gly | Ala | Val | Tyr | Ser | Pro | Thr | Thr | Glu | Glu | Asp | Pro |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |
| Gly | Pro | Ala | Arg | Gly | Pro | Arg | Ser | Gly | Leu | Ala | Ala | Tyr | Phe | Phe |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |
| Met | Gly | Arg | Leu | Pro | Leu | Leu | Arg | Arg | Val | Leu | Lys | Gly | Leu | Gln |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |

PF-0681 PCT

```

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

```

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 190

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 727332CD1

&lt;400&gt; 17

```

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

```

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 361

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

PF-0681 PCT

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 778800CD1

&lt;400&gt; 18

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

Asn

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 97

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

PF-0681 PCT

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1396995CD1

&lt;400&gt; 19

```

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

```

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 232

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1597730CD1

&lt;400&gt; 20

```

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

```

&lt;210&gt; 21

PF-0681 PCT

&lt;211&gt; 271

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1629304CD1

&lt;400&gt; 21

```

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

```

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 267

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1989585CD1

&lt;400&gt; 22

```

Met Ala Pro Ala Ala Asp Arg Glu Gly Tyr Trp Gly Pro Thr Thr
 1          5          10          15
Ser Thr Leu Asp Trp Cys Glu Glu Asn Tyr Ser Val Thr Trp Tyr
 20          25          30

```

PF-0681 PCT

```

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

```

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 406

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2134729CD1

&lt;400&gt; 23

```

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

```

PF-0681 PCT

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Asp | Gln | Ala | Gln | Ser | His | Gln | Phe | Pro | Tyr | Val | Met | Gln | Gly | 140 | 145 | 150 |
| Asn | Val | Asp | Asn | Gln | Phe | Pro | Gly | Gln | Ala | Ala | Pro | Pro | Gly | Phe | 155 | 160 | 165 |
| Pro | Val | Tyr | Pro | Ala | Phe | Ser | Pro | Leu | Gln | Met | Leu | Trp | Trp | Gln | 170 | 175 | 180 |
| Gln | Met | Tyr | Ala | His | Gln | Tyr | Tyr | Met | Gln | Tyr | Gln | Ala | Ala | Val | 185 | 190 | 195 |
| Ser | Ala | Gln | Ala | Thr | Ser | Asn | Val | Asn | Pro | Thr | Gln | Pro | Thr | Thr | 200 | 205 | 210 |
| Ser | Gln | Pro | Leu | Asn | Leu | Ala | His | Val | Pro | Gly | Glu | Glu | Pro | Pro | 215 | 220 | 225 |
| Pro | Ala | Pro | Asn | Leu | Val | Ala | Gln | Glu | Asn | Arg | Pro | Met | Asn | Glu | 230 | 235 | 240 |
| Asn | Val | Gln | Met | Asn | Ala | Gln | Gly | Gly | Pro | Val | Leu | Asn | Glu | Glu | 245 | 250 | 255 |
| Asp | Phe | Asn | Arg | Asp | Trp | Leu | Asp | Trp | Met | Tyr | Thr | Phe | Ser | Arg | 260 | 265 | 270 |
| Ala | Ala | Ile | Leu | Leu | Ser | Ile | Val | Tyr | Phe | Tyr | Ser | Ser | Phe | Ser | 275 | 280 | 285 |
| Arg | Phe | Ile | Met | Val | Met | Gly | Ala | Met | Leu | Leu | Val | Tyr | Leu | His | 290 | 295 | 300 |
| Gln | Ala | Gly | Trp | Phe | Pro | Phe | Arg | Gln | Glu | Gly | Gly | His | Gln | Gln | 305 | 310 | 315 |
| Ala | Pro | Asn | Asn | Asn | Ala | Glu | Val | Asn | Asn | Asp | Gly | Gln | Asn | Ala | 320 | 325 | 330 |
| Asn | Asn | Leu | Glu | Leu | Glu | Glu | Met | Glu | Arg | Leu | Met | Asp | Asp | Gly | 335 | 340 | 345 |
| Leu | Glu | Asp | Glu | Ser | Gly | Glu | Asp | Gly | Gly | Glu | Asp | Ala | Ser | Ala | 350 | 355 | 360 |
| Ile | Gln | Arg | Pro | Gly | Leu | Met | Ala | Ser | Ala | Trp | Ser | Phe | Ile | Thr | 365 | 370 | 375 |
| Thr | Phe | Phe | Thr | Ser | Leu | Ile | Pro | Glu | Gly | Pro | Pro | Gln | Val | Ala | 380 | 385 | 390 |
| Asn |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 395 | 400 | 405 |

Asn

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 318

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2299506CD1

&lt;400&gt; 24

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

PF-0681 PCT

```

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

```

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 326

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2506558CD1

&lt;400&gt; 25

```

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

```

PF-0681 PCT

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     | 165 |     |     |
| Thr | Pro | Val | Pro | Thr | Leu | Phe | Cys | Pro | Arg | Ile | Val | Leu | Glu | Val |
|     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |     |     | 180 |
| Leu | Val | Val | Leu | Arg | Ser | Ile | Gly | Glu | Gln | Cys | Arg | Arg | Val | Ser |
|     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |     | 195 |
| Ser | Gln | Val | Thr | Val | Ala | Ser | Glu | Leu | Arg | His | Arg | Gln | Trp | Val |
|     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     | 210 |
| Glu | Arg | Thr | Leu | Arg | Ser | Arg | Gln | Arg | Gln | Asn | Tyr | Leu | Arg | Met |
|     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     | 225 |
| Trp | Ser | Ser | Ile | Arg | Leu | Leu | Ser | Pro | Val | Leu | Ser | Leu | Ile | Leu |
|     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Leu | Leu | Ile | Ala | Leu | Glu | Leu | Val | Asn | Ile | His | Ala | Val | Cys | Gly |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |
| Lys | Asn | Ala | His | Glu | Tyr | Gln | Gln | Tyr | Leu | Lys | Phe | Val | Lys | Ser |
|     |     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |
| Ile | Leu | Gln | Tyr | Thr | Glu | Asn | Leu | Val | Ala | Tyr | Thr | Ser | Tyr | Glu |
|     |     |     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |
| Lys | Asn | Lys | Trp | Asn | Glu | Thr | Ile | Asn | Leu | Thr | His | Thr | Ala | Leu |
|     |     |     |     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |
| Leu | Lys | Met | Trp | Thr | Phe | Ser | Glu | Lys | Lys | Gln | Met | Leu | Ile | His |
|     |     |     |     | 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |
| Leu | Ala | Lys | Lys | Ser | Thr | Ser | Lys | Val | Leu | Leu |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 320 |     |     |     |     | 325 |     |     |     |     |     |

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 247

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2546025CD1

&lt;400&gt; 26

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

PF-0681 PCT

Phe Lys Ala Leu Arg Ile Val Val Thr Leu Leu Ala Thr Phe Ser  
 215 220 225  
 Phe Ile Ile Thr Leu Val Val Lys Ser Ser Phe Pro Glu Lys Gly  
 230 235 240  
 His Lys Arg Pro Gly Gln Val  
 245

<210> 27  
 <211> 278  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 3145660CD1

<400> 27  
 Met Ala Tyr Phe Tyr Met Cys Asp Arg Ala Asn Leu Phe Met Lys  
 1 5 10 15  
 Glu Asn Lys Phe Tyr Thr His Ser Ser Phe Phe Ile Pro Ile Ile  
 20 25 30  
 Tyr Ile Leu Val Leu Gly Val Phe Tyr Asn Glu Asn Thr Lys Glu  
 35 40 45  
 Thr Lys Val Leu Asn Arg Glu Gln Thr Asp Glu Trp Lys Gly Trp  
 50 55 60  
 Met Gln Leu Val Ile Leu Ile Tyr His Ile Ser Gly Ala Ser Thr  
 65 70 75  
 Phe Leu Pro Val Tyr Met His Ile Arg Val Leu Val Ala Ala Tyr  
 80 85 90  
 Leu Phe Gln Thr Gly Tyr Gly His Phe Ser Tyr Phe Trp Ile Lys  
 95 100 105  
 Gly Asp Phe Gly Ile Tyr Arg Val Cys Gln Val Leu Phe Arg Leu  
 110 115 120  
 Asn Phe Leu Val Val Leu Cys Ile Val Met Asp Arg Pro Tyr  
 125 130 135  
 Gln Phe Tyr Tyr Phe Val Pro Leu Val Thr Val Trp Phe Met Val  
 140 145 150  
 Ile Tyr Val Thr Leu Ala Leu Trp Pro Gln Ile Ile Gln Lys Lys  
 155 160 165  
 Ala Asn Gly Asn Cys Phe Trp His Phe Gly Leu Leu Leu Lys Leu  
 170 175 180  
 Gly Phe Leu Leu Leu Phe Ile Cys Phe Leu Ala Tyr Ser Gln Gly  
 185 190 195  
 Ala Phe Glu Lys Ile Phe Ser Leu Trp Pro Leu Ser Lys Cys Phe  
 200 205 210  
 Glu Leu Lys Gly Asn Val Tyr Glu Trp Trp Phe Arg Trp Arg Leu  
 215 220 225  
 Asp Arg Tyr Val Val Phe His Gly Met Leu Phe Ala Phe Ile Tyr  
 230 235 240  
 Leu Ala Leu Gln Lys Arg Gln Ile Leu Ser Glu Gly Lys Gly Glu  
 245 250 255  
 Pro Leu Phe Ser Asn Lys Ile Ser Asn Phe Leu Leu Val Ile Ser  
 260 265 270  
 Val Val Ser Phe Leu Gly Lys Phe  
 275

<210> 28  
 <211> 320  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature

PF-0681 PCT

&lt;223&gt; Incyte ID No: 4901066CD1

&lt;400&gt; 28

```

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

```

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 360

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 5031174CD1

&lt;400&gt; 29

```

Met Ser Gln Gly Arg Gly Lys Tyr Asp Phe Tyr Ile Gly Leu Gly
 1          5          10          15
Leu Ala Met Ser Ser Ser Ile Phe Ile Gly Gly Ser Phe Ile Leu
          20          25          30

```

PF-0681 PCT

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

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 1716

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1316927CB1

&lt;400&gt; 30

ccccgactct ggctgggctg aggagggggc cccacaggcc tgggtggaag cccgatccctg 60  
 agcaatcccc ctgtgcagga ttgaacatga ttgtctctct tttctcctt tttctgactt 120  
 taaggcaact ttgtccctaa caaatgtgg aagggattag tcaagaggaa tgcattctgtg 180  
 gaaacagttg ataataaaaac gtctgaggat gtaacatgg cagcagcttc tcctgtcaca 240  
 ttgaccaaag ggacttcggc agcccacctc aactctatgg aagtcacaac agaggacaca 300  
 agcaggacag atgtgagtga accagcaact tcaggaggtg cagctgatgg tgtgacctcc 360

PF-0681 PCT

```

attgctccca cggctgtggc ctccagtaag actgcggcct ccattacgac tggggcctcc 420
agtatgactg tggcctccag tgctcccaag actgcagcct ccagtacaac tgtggcctcc 480
attgctccca cgactgcagc ctccagtatg actgcggcct ccagcactcc catgacactt 540
gcactccccc cgcccacgtc cacttccaca gggcgggacc cgtccactac cgccactggg 600
catccatctc tcagcacagc cctcgacaaa gtgccaaga gcagcgcggt gccagaaca 660
gcaaccctgg ccacattggc cacacgtgct cagactgtag cgaccacagc aaacacaagc 720
agcccatga gcaactgtcc aagtccttcc aagcacatgc ccagtgcac cgcggaagc 780
cctgtacccc ctatgcgtcc ccaagcaca ggtcccatta gccagggtgc agtggaccag 840
cctgtgggta acacaacaaa taaatccaca cccatgccct caaacacaac cccagagccc 900
gccccacccc ccacagtggg gaccaccacc aaggcacaag ccaggggagc aactgccagc 960
ccagtggcag tacctcacac cagcccaatc cctgagatgg aggccatgtc cccacgcaca 1020
cagccaagcc ccagtcata tacccagagg gccgctgggc caggcacatc ccaggcaccg 1080
gagcaggtag agactgaagc cacaccaggt actgattcca ctgggccaac acccaggagc 1140
tcagggggca ctaagatgcc agccacggac tctgtccagc ccagcaccca aggccagtac 1200
atgggtggta ccaactgagc cctcaccag gccgtggtag acaaaactct ccttctgggtg 1260
agctgtttac tgggggtgac ccttttcata acagtcttgg ttttgtttgc cctgcaggcc 1320
tatgagagct acaagaagaa ggactacacc caggtggact acttaatcaa cgggatgtat 1380
gcggactcag aaatgtgagg gggggggggg cctggcggga ggccctggcc cttccctgtc 1440
ctttcccttt gcctttgaga ccaaaccaag tcttccaaa ttcttttggg gcaattgagg 1500
agatatgcca gatgcttaaa cacatttaat tctgttcaga ttaattccat gatcactaaa 1560
gagttgctgc tttttcata tttatttttg taaatgattc tgtgcccagg agcagctggg 1620
ggttccacct caggggtggg cgggcaggac cccgtctccc caggtgtcgg agcctgacct 1680
gaattaaagt actgactgct cgccaaaaaa aaaaaa 1716

```

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 1133

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; unsure

&lt;222&gt; 1094

&lt;223&gt; a or g or c or t, unknown, or other

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1354891CB1

&lt;400&gt; 31

```

caggtaggca agtgagcact gcagccaatg ccactgtatc ccttgaggtt attctggatg 60
gtgaaatgga ccccaaaggt atgtgttcct cactgctgtg ggtactgaat gccaaagaat 120
ttctgggctg gtgttgggat tgtgtgcagg ttccaggagc aggactcctt cccacctgct 180
tctgtcttct gtcttgcctt actggctctt tctccaactc tcccatcacc agtctttctc 240
tttcaagtac ctgctattga ggagaacttg ctagatgaca agcatttgcct gaagccatgg 300
gatgctaaga agctatcctc atcctcttcc cgacctcggt cctgtgaagt ccctggaatt 360
aacatctttc catctcctga ccagcctgcc aatgtgcctg tctctccacc tggcatgaac 420
acgggggggt cctacactga cctcaccac ctgcactttc ccccaaccac gccaccccc 480
ctggaccctg aagagacagc ctaccctagc ctgagtgagg gcaacagtag ctccaatttg 540
accacaccca tgactcacct gggcatcagc aggggcatgg gcctgggccc aggetatgat 600
gcaccaggac ttcatcacc tctcagccac ccacccctgc agtctcctt aagcaatccc 660
aacctccagg cttccctgag cagtctcag cccagcttc agggctccca cagccacccc 720
tctctgcctg cctcctcctt gggcggccat gtactgcca ccacctcctt gggccacccc 780
tactcagtg ctcgggtctt cctctctctc tcttctctc cctccacttc atctcctgtt 840
ttgggcgccc cctcttaacc tgcctctacc cctggggcct cccccacca ccgctgtgtg 900
ccctcagccc cctgagttt gctcgcgggc ccagccgagc ccagaagggt ccaacagcag 960
ctgccccaac agttttcgcc aacaatgtca cccacctgt cttccatcac tcagggcgct 1020
ccctggatac cagtaaaactg tccactgacc agcgggttaac ccataacca tacagctccc 1080
caagtctggt tctngctacc caggcccaaa ccccaaagtc tctacagcag cca 1133

```

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 3324

PF-0681 PCT

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1415487CB1

&lt;400&gt; 32

```

tagatgacaa tagtgtattt atgctgtacc ttttctatgt ttagatgtgt gtagatgcac 60
aaatactttg cgtgggtgta agattgcctg cagtattcac accataacat gcactgcagg 120
cttgtagect aggagcagtc gactctagcg tccatcctgg gtgtgtattg ggctgtacca 180
tctgggttgg tctaagtcca cgctacaatg ttcctatggg cataaaatca cctaacgaca 240
cattttctaac gacacgtccc tgcgttaag caatgcataa ctgtactaac ctctcctgca 300
gttgctcaga tggggcgagc ctactgtttg tgctagggcc ctggctgcta ggctggaagc 360
tcatacgtct cagtgcattc tcacctccca ggtcatgggt atgcccacat acgtttggct 420
ggagcacccct gaagtctctg ctaccatcca agctggtttg gagacgtgaa ccagaccaat 480
gaagggtctg ctgtacaatg attctctctg cctattttat taacttcato taccttgcca 540
agagcacaaa aaaaaccatg ctaactttaa ctttggatgt tgcaattaca ttcctccttg 600
tttgcagtgg aacatttttt ccatatagct ccaatcctgc taatccgaag ccaaagagag 660
tgtttcttca gcatatgact agaaccattcc atgacttgga aggaaatgca gttaaacggg 720
actctggaat atggatcaat gggtttgatt atactggaat ttctcacata acccctcaca 780
ttcctgagat caatgatagt atccgagctc actgtgagga gaatgcacct ctttgtgggt 840
ttccttggta tttccagtg cactttctga tcaggaaaaa ctggtatctt cctgccccag 900
aagtttctcc aagaaatcct cctcatttcc gactcatatc caaagaacag acaccttggg 960
attctataaaa attgactttt gaagcaacag gaccaagcca tatgtccttc tatgttcgag 1020
cccacaaagg gtcaacactt tctcagtggt ctcttggcaa tggcacccca gtcacaagta 1080
aaggaggaga ctactttgtc ttttaactcc atggactcca ggctctgca tggcagttct 1140
ggatagaagt gcagggttca gaagaacatc ctgaaggaaat ggtcacccgt gccattgctg 1200
cccactatct gtctggggaa gacaagagat cccctcaact ggatgctctg aaggaaaaat 1260
tcccagattg gacatttccc tctgcctggg tgtgcaacta cgatctcttt gtattttaat 1320
cttgtggata agctctaagt acatgcccag tggatactcc atgtgacatg gtttctcct 1380
atgttaacgtg gatgtttgta acgtaagtca atgaatttta atgatcatat gttcaaagag 1440
ctttctgggt taacgctttt cagggccaaag cactataagg gtttagctgt ggcgcagtga 1500
tgcattggcct gttgacactt gaaaatgcca gtcttttggc acttcagcac atgtgggtac 1560
tgccactaca cacacgtcat tttatatgac cttaaggaca aagccaacaa tccacttcaa 1620
tagctgcccc tttaggatca agaaagatgt acactgtcag agcattgtta atgagacaaa 1680
agttgtttcc aatttaagcc ccaaaaccat ttgttgtatt agtggatggg gggtaaaata 1740
tcattcactg aggtaatgat tccccttgag aatataactc tgtgtaggtc actggaaagt 1800
gattggcata aggctgggag agaagcattg cactcttgag gctgtagcct gtgtcaagct 1860
gtttcttcag gcagcctctc aaatgtgctt tgtctctctg tgcctaggcc tggaccctgt 1920
gctgagctgg tgactcactg tccctgacaag tggacacaca gatgcactgc tgtgtgctt 1980
tccctgagggt gttttctatg cctgttttcc tctgaaacat gtctgttacc cctctccatc 2040
ttaccaagtt gaaaagggga atatttggcc acataccccc ctgggttttct taggttcttt 2100
tgggttcagaa battgtttgt gccagtacat gaccttaact tecttctcca gagcactgag 2160
ctgccatctg ggctattctg gggtagaagg aaggctggga gtgggtggga ttttataaat 2220
atttattctc ttttctttgt ttcataggag tcttgtgta tacaaggtta gtccttcatg 2280
gtataatctt actgatgcac tgggcctatc tttttgtttt ccagccagtt gaatagatta 2340
gtttttctca gtaacttact atccagcaga ctggctttcc tgagacttga ggttgtggct 2400
tatactggaa tgagaccact gtacgtgtag gtggttcaga tccctgcgta tggcagcatg 2460
aggacttaaa aggtgggttt catthttgaag atggctatgt agcttgttaag gtgtatcaca 2520
gcagtaacct tcatggcttt ttggttccag cagtgagggc attggtgaga tcaatggtaa 2580
actgtgcaag ctttcttttt atcattagga aatgtgaaac gttggacaaa ttttgagttt 2640
taacaaggac aaaaagttga aagaaaaggc acagttaaca aaaaagggtg gctagattta 2700
tcttgggtga tggaggaaat gagagaggaa tgctcttgaa aggtggctct tggatctgtc 2760
tgaatagaaa gagcacagta agtatgcatt gccggagaaa acgtccttga agctgcttgt 2820
ctcatgtgta tgatgtgctt tttaaatcat gccctcgtt gcctgcctaa tctgtgactc 2880
cctaaaaact aactgggccc atgtagatgg ggctgcaacc agagctgaat aacatgttag 2940
gctcacacat gcacagcac tgcacactgg aatcattgct cttcctggac tttgtagaaa 3000
tcagttctca gtgcttcaag agtctggctc ctgctacttt tatctgtcag tagcacata 3060
aggtttgcag gttttatatt ttgtatagaa tcacagttgt ggagaaaaag taataatttc 3120
tcaatgaatt ttaaaaatgg gcctattttc tatecccgct gttcatctga tataatttag 3180

```

PF-0681 PCT

```

gttccctgtg aattcccccc ctctatggga aggatgcctt tactctttat cagtaataaa 3240
ttatgactgt ttccatatgt ccttaggggtt atttccccgg gtgaaaccat tggcttttgt 3300
gttgggttcc cttagcataa gaag                                     3324

```

```

<210> 33
<211> 1023
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1693184CB1

```

```

<400> 33
tggcgaggag tggcgagcgc cgacgggtgcg gggcgcgccg ggcacggggc agcggggatgg 60
gagcaggggc ccccgccggc ccgcagcctc gggagcccggt ctgaagccgg gggcgggacc 120
agcgcgaggc cgacatgtgt ctgcgcctcg gaggcctgag tgtgggcgac ttccgggaagg 180
tgctgatgaa gacaggcctg gtgctgggtgg tgctgggcca tgtgagcttc atcacagctg 240
ccctgttcca tggcacagtgc ctgcgctacg tgggcacccc tcaagatgcg gtggctctgc 300
agtactgcgt ggtcaacatc ctctctgtca cttccgccat cgtggtcac acctcaggca 360
tcgcagccat cgtgttgtca cgtacacctc ctagcacccc cctgcgctgg acagtgttta 420
gctcagagcgt ggcctgtgct ctccctttctc tgacctgtgc cctcggcctc ttggcctcca 480
tcgccatgac ctttgccacc cagggcaagg cactgctggc tgcctgcact ttggggagct 540
ctgaactact ggcctcgcga cctgactgtc ccttcgaccc cacacgcatt tatagctcca 600
gcctgtgcct ctggggcacc gccctagtgc tctgcgtggc ggagaacgtg ttgctgtac 660
gctgtgtcga gctcaccac cagctgctgg agctgaggcc ctgggtggggg aaaagcagcc 720
accacatgat gcgggagAAC ccagagctgg tggagggccg tgacctgctg agctgcacca 780
gctctgagcc tctgaccctc tgagagatga tgtcctgccc agggccgatg gccactagga 840
ccctgcaagc aactctgtct tgtgaccagg ccaggattcc tggagctggc ctgagagggc 900
tcaatggacc ctcggggacc caagtggggc tttcaaccct ctcgccacc acccagccca 960
ctgactgaa atgagacttt attctgaaat tattaaaaag aacagagatg ctcaaaaaaa 1020
aaa                                     1023

```

```

<210> 34
<211> 2091
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1695049CB1

```

```

<400> 34
tgaagccgca gccgcccggc taggccccgg ggggctctag cccagggcgg cccgcccggc 60
gctgggcctg gctcccggct ccggtttccg gggcgccggg tggccgctca ccatgcccgg 120
caagcaccag catttccagg aacctgaggt cggctgctgc gggaaatact tctgtttgg 180
cttcaacatt gtcttctggg tgctgggagc cctgttctct gctatcggcc tctgggcctg 240
gggtgagaag ggcgttctct cgaacatctc agcgtgaca gatctggag gccctgacct 300
cgtgtggctg tttgtggtag ttggaggcgt catgtcgggt ctgggctttg ctggctgcat 360
tggggccctc cgggagaaca ccttctgct caagtttttc tccgtgttcc tgggtctcat 420
cttcttctct gagctggcaa cagggatcct ggcctttgtc ttcaaggact ggattcgaga 480
ccagctcaac ctcttcatca acaacaacgt caaggcctac cgggacgaca ttgacctcca 540
gaacctcatt gactttgtct aggaatactg gtcttgctgc ggagcccag gccccaatga 600
ctggaacctc aatatctact tcaactgcac tgacttgaac ccagccggg agcgtgcgg 660
gggtgccctt tctgctgctg tcagggacct tgcggaggat gtcctcaaca cccagtgtgg 720
ctacgacgtc cggctcaaac tggagctgga gcagcagggc ttcattccaca ccaaaggctg 780
cgtgggcccag tttgagaagt ggcctgcagga caacctgatt gtggtggcgg gagtcttcat 840
gggcatcgcc ctctccaga tctttggcat ctgcctggcc cagaacctcg tgagtacat 900
caaggcagtg aaagccaact ggagcaaatg gaatgatgac tttgaaaacc actggcttac 960
gccaccatt tccgaggtcc tgtccacggc ggggcctcag cagaactctc tgactggggc 1020
ccctggcccg gcccaccca gccgacatgt tttctttggc ctgggtgggt tatacctga 1080

```

PF-0681 PCT

```

gccaacctttt aaaaattggt agatttcaca taaaagtcca gatccacagc ttctcttgaa 1140
gaatgaccac ctggctacgc cggctcttcg gtggcaacac tacctgggac actgcctccc 1200
cagtcaccaa gggccccagc tggcccgttc tactaaccta agtgcccctt gagccttgta 1260
cactaggagc tggcctccca cctctgcagg gttatttcct gcacctcgag gccgctgcgg 1320
gccaatctgg agtgaacac ggggacctga aggatggaga ggctggaccc cgctttgaag 1380
aggggtgcagc ctgggaaggg cggccttgct ggggactgag gtgggagtag agtgcccagg 1440
agagggtctg aggggtggga tgggggtcag gacaattttg caaaagaagt agctggaagc 1500
catgggactg gcgggagcct gtttggggga tctggatggt tgactcctag gactcaagtt 1560
cagcatcttc gccgtggctg cagagctgcc tgatgggcac tagagggcac gccagccca 1620
cactccctgg gtctggcttc ctcccgaac ctactctag tagagcctgt gcctgcctac 1680
tagcgtctcg ggttcggag agtttgggaa tttctcagag ccaactggct caggcctggg 1740
aaggctggct gctgcctcca gctccgcctc atcagctatg tgaagggtg tgtgtggagt 1800
gatcctgccg cccctccctc gggctggctc agagatctca aactccgatg cctcggggc 1860
cacgtatgtt gtgtaaattg atgaacagg cccttgagtt gggagcctgc ttcactttga 1920
ctttcccaat gttgctggag acaagacat cgtgatgaga gaaagtgcg acaatctagt 1980
cggtaacagc cactttcctt gagaccaaga gagtgcgggt gggatggggg ggagagcagg 2040
gtcccgctcg acaatggcgg ctgccataat ccagtgtagc taatggctct g 2091

```

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 2888

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1802448CB1

&lt;400&gt; 35

```

ccggaggagg tgagggccag gtgccttcg cggcccgggg acacaggcag ggacggggga 60
gctgatgcgg ctggaccggc cggggaaaca gtattttctg gaagggggcc cctctgaagc 120
ggtccaggat cctgcacatg gcgctgaccg gggcctcaga cccctctgca gaggcagagg 180
ccaacgggga gaagcccttt ctgctgcggg cattgcagat cgcgctggtg gtctccctct 240
actgggtcac ctccatctcc atggtgttcc ttaataagta cctgctggac agccctccc 300
tgcggctgga ccccccatc ttctgcacct tctaccagtg cctggtgacc acgctgctgt 360
gcaaaggcct cagcgtctcg gccgctgct gccctggtgc cgtggacttc cccagcttgc 420
gcctggacct caggggtggc cgcagcgtcc tgcccctgtc ggtggtcttc atcggcatga 480
tcaccttcaa taacctctgc ctcaagtacg tgggtgtggc cttctacaat gtgggcccgt 540
cactcaccac cgtcttcaac gtgctgctct cctacctgct gctcaagcag accacctcct 600
tctatgccct gctcacttgc ggtatcatca tggggggctt ctggcttggg gtggaccagg 660
agggggcaga aggcacctg tctggtgctg gcacctctt cggcgtgctg gctagcctct 720
gtgtctcgct caacgccatc tacaccacga aggtgctccc ggcggtggac ggcagcatct 780
ggcgccctgac tttctacaac aacgtcaacg cctgcacctt ctctctgccc ctgctcctgc 840
tgctcgggga gcttcaggcc ctgctgact ttgccagct gggcagtgc cactctggg 900
ggatgatgac gctggggcgg ctgtttggct ttgccatcgg ctacgtgaca ggactgcaga 960
tcaagttcac cagtccgctg acccacaatg tgtcgggcac ggccaaggcc tgtgccaga 1020
cagtgtcggc cgtgctctac tacgaggaga ccaagagctt cctctggtgg acgagcaaca 1080
tgatggtgct gggcggtctc tccgcctaca cctgggtcag gggctgggag atgaagaaga 1140
ctccggagga gccagccccc aaagacagcg agaagagcgc catgggggtg tgagcaccac 1200
agggcaccctg gatggcccg ccccggggccc cgtacacagg caggggccagc acagtagtga 1260
agggcgtctc ctggacccca gaagcgtgct gtggtgtgga ctgggtgcta cttatagacc 1320
caatcagaat acggtggttg agaaggaacc agtgtttaca agtaatatca gaaagttaa 1380
ggaaccagtg tttacaagta ataccagaaa gttgccaaac ccttctctat cctctcgtat 1440
ttctgagttt ttgtccttcc cgaggagca ccctagttag agttgaaccc cttccttctg 1500
cctccagggc ctgtctgctt ccacatcact ctgaggacag ggacaggcaa caaccttga 1560
gggacagcaa tggcaaagcc ccaaaaggctt cactgtactc aggggagatg gccctaccac 1620
agccacctgg agagggttgg gaagccttcc gtctgcgggtg ggcaggcagc ctacacctgg 1680
gcccacagac cggccttccct ttggaggaaa gtgtggcctg gactgaggga ggaaatgagc 1740
gagttccctc tgacaccagc agatccccag gggctgctgg gcagtggcct ggggaatggg 1800
tggattgtga gaaagtgtc accatctata caccctgtat gtccagcttt tgaacacaag 1860
ggaaccatgc ttctcttaga ggttaagcag ggtcattaac atcctcccc agtccctaac 1920
atcacattgt cctgogtggc tcctctggcc ctgagtggca cctgtccctc tggctctcca 1980

```

PF-0681 PCT

```

gcacctggcc caggtaacag ccttctgaaa gcagagccaa ggagctgctt ctctcttctc 2040
ccagttctac ctcccagaa gccttctctc ccaggtgggg ctgatggagc aagggtccag 2100
actaggagcc ttccacccca gctgtgtctg gcgccctag atctctgcaa gggaggtggt 2160
acagctgggt ctgagcgctc tgccttgtga tggtaagaca ccaaccttta cattcttccc 2220
tgaggttgtg gctgacagag cctgcttggc ccactgtta gtccagttag ctctatatc 2280
aaaatgccgt agcgcggtg gcttacaac aacagaaacg tattgtcac agtcctggg 2340
ggctgggacg tccaagatca agaggccagc agattcggac tccgctgagg gctgtttccc 2400
gatccataga tgggtgcttc tccgtgtatc ctcaatggta gaagcacaac caagcaagct 2460
ccttctgccc tcttttataa ggactccaac cctgttcatg agggctctgc ccccatgacc 2520
caatcagctc caaaggcccc acctcctaact tgggggtgag aattccaatg 2580
tgaatttgca gggggagtg gggacacaca caaatttcgg gccatacca ccttcacca 2640
caccctctcg cgctcagggg ggcttgcagt ccttggccct tctgggtggc atttggtag 2700
tcctttctct tgggggtgatt tctgatgttt ttactctata tagtgaaaag ctaggagag 2760
cgggtctctt cccctctccc tctccagctc cctcacaaat ccagatgggt tctaagcag 2820
ctgctggggc ctgatgcctt gagttgtttg tgattcaata aagaatccat aagaaaaaaa 2880
aaaaaaa

```

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 2323

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2057214CB1

&lt;400&gt; 36

```

cctcagcgg cgcttctctg tagcgagcct agtggcgggt gtttgcattg aaacgtgagc 60
gcgacccgac cttaaagagt ggggagcaaa gggaggacag agccctttaa aacgagggcg 120
gtggtgectg cccctttaaag ggcgggcggt ccggacgact gtatctgagc ccagactgac 180
cccgagtttc tgcgcagggc tgcgaggaaa ggcccctagg ctgggtcttg gtgcttggcg 240
ggggcggtt cctccccgct cgctctcccc gggcccagag gcacctcggc ttcagtcag 300
ctgagcagag tctggaagca cctgactacg aagtgtatc cgtgcgagaa cagctattcc 360
acgagaggat ccgagagtgt attatatcaa cacttctgtt tgcaacactg tacatctct 420
gccacatctt cctgacccgc ttcaagaagc ctgctgagtt caccacagtg gatgatgaag 480
atgccaccgt caacaagatt gcgctcgagc tgtgcacctt taccctggca attgcccctg 540
gtgctgtcct gctcctgccc ttctccatca tcagcaatga ggtgctgctc tccctgcttc 600
ggaactacta catccagtgg ctcaacggct cctcatcca tggcctctgg aacctgttt 660
ttctcttctc caacctgtcc ctcatcttcc tcatgccctt tgcattttc ttcactgagt 720
ctgagggctt tgctggctcc agaaagggtg tcttgggccc ggtctatgag acagtgggtg 780
tggtgatgct cctcactctg ctggtgctag gtatggtgtg ggtggcatca gccattgttg 840
acaagaacaa ggccaacaga gagtcactct atgacttttg ggagtactat ctcccctacc 900
tctactcatg catctccttc cttgggggtc tgcctgctct ggtgtgtact ccaactgggtc 960
tcgcccgcac gttctcctgc actgggaagc tgctagtcaa gcccggctg ctggaagacc 1020
tggaggagca gctgtactgc tcagcctttg agggaggcag cctgacccgc aggatctgta 1080
atcctacttc ctgctggctg ccttttagaca tggagctgct acacagacag gtcctggctc 1140
tgcagacaca gagggtcctg ctggagaaga ggcggaaggc ttcagcctgg caacggaacc 1200
tgggctaccc cctggctatg ctgtgcttgc tgggtgctgac gggcctgtct ggtctcattg 1260
tggccatcca catcctggag ctgctcatcg atgaggctgc catgccccga ggcattgcagg 1320
gtacctctct agggcaggtc tcttctccca agctgggctc ctttgggtgc gtcattcagg 1380
ttgtactcat cttttacctt atggtgtcct cagttgtggg cttctatagc tctccactct 1440
tccggagcct gcggcccaga tggcacgaca ctgccatgac gcagataatt gggaactgtg 1500
tctgtctcct ggtcttaagc tcagcacttc ctgtcttctc tcgaacctg gggctcactc 1560
gctttgacct gctgggtgac tttggacgct tcaactggct gggcaatttc tacattgtgt 1620
tctctacaaa cgcagccttt gcaggcctca ccacactctg tctggtgaag acctcactg 1680
cagctgtgag ggcagagctg atccggcctt ttgggctgga cagactgccg ctgcccgtct 1740
ccggtttccc ccaggcatct aggaagaccc agcaccagtg acctccagct ggggggtggga 1800
aggaaaaaac tggacactgc catctgtctg ctaggcctgg agggaagccc aaggctactt 1860
ggacctcagg acctggaatc tgagaggggt ggtggcagag gggagcagag ccatctgcac 1920
tattgcataa tctgagccag agtttgggac caggacctcc tgcttttcca tacttaactg 1980
tggcctcagc atggggtagg gctgggtgac tgggtctagc cctgatccc aaatctgttt 2040

```

PF-0681 PCT

```

acacatcaat ctgcctcact gctgttcttg gccatcccca tagccatggt tacatgattt 2100
gatgtgcaat aggggtgggg aggggcaggg aaaggactgg gccagggcag gctcgggaga 2160
tagattgtct cctttgcctc tggcccagca gagcctaagc actgtgctat cctggagggg 2220
cttttgacca cctgaaagac caaggggata gggaggagga ggcttcagcc atcagcaata 2280
aagttgatcc cagggtttgc tttgtttttt taaaaaaaaa aaa 2323

```

<210> 37  
 <211> 1721  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2448177CB1

```

<400> 37
cccagaagct gggccctggc ggcggatctg gacgtggcgg cccgcgcccg gctgagtcac 60
caggagggag ctgtggccga ggacgccgag gcctggagtg ggtggtagcc ccgagctggg 120
acgctccctc ctccacaatc tccccaggtc tgcagggaac gagggcctac actgcctcct 180
cccacgccgt gcttaggaac ccttgcctgg ctccagaacac cagcgccctc cctccgggtg 240
agccctgcct ggcggggggc cctcctccca cagccatggt ctggaagaaa ctgggctccc 300
gcaactcttc cagctgcccc agtggctcca tccagtggat atgggatgtg ttgggtgaat 360
gtgccccagg cgctggggac gaggccagcg tgggcctggg ctgatctcc attctctgct 420
ttgctgcata taccttcccc cagttcatca aagcctacaa gacgggcaac atggaccagg 480
cgctgtccct gtggttccct ctgggctgga ttggcggaga ctctgcaac ctcatcggct 540
ccttcccttg tgaccagctg cccctgcaga cctacacggc tgtgtattat gtcttggcag 600
acctggtgat gctgacgctg tacttttact acaagttcag gacgcgcccc tctctgttgt 660
ctgcccccat caactccgtg ctgttggttc tcatggggat ggcgtgcgcc acaccgctgc 720
tgagtgtctg tgggccctg gctgccccta gggaaagcct ccggggggcg gcgctcctgt 780
ccgtggagtc gggcagcaag ccttcacccc ggcaggaagt cattggcttc gtcacggct 840
ccatctccag ctgtttgtac ctgcttcccc ggctgcctca gatccgcacc aacttctcc 900
ggaagtccac ccaggggatc tctactctc tgttcgcgct ggtgatgctg gggaaacacg 960
tgtatgggct gagcgtgctg ctcaaaaacc ccgaggaggg ccagagcgag ggcagctacc 1020
tgctgcacca cctgccttgg cttgtgggca gcctgggctg gctgctgctc gacaccatca 1080
tctccatcca gttcctgggtg tacaggcgca gcaccgcgc ctggagctt gagccccctc 1140
tccccagctg accagaacca ggctgagcgc aggaggacag gcaccaccgg atgccacacc 1200
aggcaggagg aggtgtggac agtgatggta cggcgccctt gcatcagcct gcgggtggcc 1260
tctggatcct ccgtggacgg aaccgtcccc ccaggaaacac accttcaggt agaccccgaa 1320
gcctcaaggc cggggctgga ggcgagaccc cagggcctct caggagacag tgaggctgcc 1380
cctcctacca cctacctcat tctgcctact caccacaggg gccacagcca cagcctgctg 1440
gactcaggac tgtcctgtca actccagaca actgataaac aggcgggta cagtggctcg 1500
cacctgtaat cctagcaact tgggagggcg aagcgggtgg accacttgac gtcctgagt 1560
cgagaccagc ctggccaaca tgggtgaaacc ccattctctac taaaaataca aaaattagcc 1620
aggtgtggtg gcacacatct gtagtcccag ctacgggctg caggatttcg atatcaggct 1680
tattcgatac gtcgaacctc aagccggggc ccggtaccca a 1721

```

<210> 38  
 <211> 2282  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2741701CB1

```

<400> 38
cggctcgagg ccttttgtga ggcgtgtgag ctgcgcctga cgggtggcacc atgagcagct 60
caggtggggc gccgggggcg tcccagct ctgcgccgcc cgccaggaag gagggcagta 120
cgtgggtgta ccgctggctg tctgcctgt ctggggtgct gggggcagtc tcttgccgca 180
tctctggcct ctccaactgc atcaccatcc accctctgaa catcgcggcc ggcgtgtgga 240
tgatcatgaa tgccctcctc ttgtgtgctg gtgaggcgcc cttctgctgc cagttcatcg 300

```

PF-0681 PCT

```

agtttgc aaa cacagtggcg gagaagggtgg accggctgcg ctccctggcag aaggctgtct 360
tctactg cgg gatggcggtc gtteccatcg tcatcagcct gacctgacc acgtgtctgg 420
gcaacgccaat cgcctttgct acgggggtgc tgtacggact ctctgctctg ggcaaaaagg 480
gcgatgcgat ctccatgccc aggatccagc agcagaggca gcaggcggat gaggagaagc 540
tcggcgagac cctggagggg gagctgtgaa gggctggcg cccctccctc cctgtccctc 600
ttctggctct gtgtgggtcc aagtggggcc tggactgtcc acgctgagge acagcctgga 660
gaggggccct tgcacgtgtc cctacacctg gactcctctg ctcccttctc cagactggct 720
taagccagga gccactggct gctggtgtga gggctctggg tgctggactt gaggcagagc 780
ctgcagcagc tgtgtggaca ctaccagcc ctactcctct gctgggtggg tctgcagatc 840
tcacaccaca gacagggtcg cctgtgacct gctgtgacct gggagcagct tccctggag 900
atgctggtcc tggcttgagg ggaggggcaa gtgggacct gccacctggg cactgagcag 960
agggacctcc cccagctctc ttagcagggt gagccccagg gcctgggaca gctgcccgt 1020
gccagcaacc tcccactgct gcctagggtg cagcgccac tgtcacctg ccttctgaag 1080
aagccacag ggctcctaag gtgcaccccg gtacctggaa ctgcagcctt ggcagtgaat 1140
ggcagctcgg ctccctgctg gccctgggaa ccttggacag gccacctcaa 1200
ggccccctcg ctgccccctc tccttggggc tgttggggcc cctaggttct gccatcacc 1260
ccccgcccc ctggtgcttg gtgctaagga agtggggaga gcaggctctc cctggcaccg 1320
aggggtgccc cctctccctt ggtgtggccc cgtcaacatc agccacagcc cagccccatt 1380
agtgggttag tgggtctgac ctacgcccc ctacaggtgct cctgtggcc tgcccaagcc 1440
ctgcccctcag ggagcttctg ccttttaaga actgggcaga ggcacagtc acctccccac 1500
acagagctgt ccccactgct ctgggtgcca ggctgtccgg agccaggcct acccaggag 1560
gatgcagaga gctggtgccc aggatgtgca ccccatatt cctctgccc tgtggcctca 1620
gcccgttggc ctctctgacc gtgaggctgg ctctcagcca tcgggcagggt gctggtcgg 1680
gcctggctta gccaggttgg ggcttggcag aagcggcgcg gctgtggaaga tattccatct 1740
ggggccaacc ccaggctggg cctgcgctga gcttctggag cgcaggtaact gggctcttgc 1800
aagtgaactg tttcccagga acacctctcg ggcccatctg cgtetgaggc tgggagtggc 1860
atctgaggcc gggagtggca tctgaggcca ggagtggcag gctggtgggc tgggcgtggg 1920
gttttctggg cctgcccag tactgcccgt gggacttggg gggctcctgg gtcagcagca 1980
tcccaccctt gggagtctgg ccagctgagc cccagggtgg caggggcatt atagcctggt 2040
ggacatgtgc cttcagggtt cctccggggc cacttctctc aggccagtgc tgggttcaaa 2100
gggctgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtatgta tatgtgtgtg ggtgcacaca 2160
tctgtcccat gtatgcagtg agacctgtct acctcccaca aggagcaagg gctctgcccg 2220
ccctctgctc attcctaccc aggtagtggg accccggggc cccttctgcc tggcttgect 2280
gc

```

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 967

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 3487228CB1

&lt;400&gt; 39

```

ggacagctgg cgcgggcagc agcgggaccgg cgggagacgg cggcttgcca gctggctgtg 60
ctgcaggagc tgcggcagcc gccgtccttg cacctaaagg acctctgctg ccagcccttc 120
ctcacttttg gaaatggcgg gtgaaattac agagaccggg gaactctact ctccctacgt 180
tgggctgggt tacatgttta acctcatcgt gggcacgggc gcactacca tgcccaagge 240
attcgcact gccgggtggc ttgtcagcct cgtcctgctg gtgttctctg gcttcatgag 300
cttcattgacc accacctttg tgatagaggc catggctgca gccaacgcgc agctccactg 360
gaagaggatg gagaacctca aggaggagga agatgacgac tctccacag cctcagacag 420
cgatgttctc atccgggaca actacgagcg ggcagagaag cggcccatcc tgtctgtgcg 480
taagtcttgg ggttctcgcg ggcccgaact tccctccggg ccacagggtt cctttcttc 540
atggagaggg ccttggagag gctccccgca gattctggca tttcctgccc ctgggttctg 600
aggcaggccc tgtggttagac tcaaaaagac acagggttct agtccctggc acagtccctg 660
ccccgtctgg cttggccact actcagatct gcagcttggg aagttccttg acctgtgcac 720
ctcagtttcc cccatacccc cttcctgtta ctgagatgat taaatgcctg gttcccttgc 780
tggtgacccc tggaaagctc agtagatgtc gttctgtggc atctcttctt cctcctgect 840
tgtgccctca tgttcataca tgcccctgcc ttgctgtctc ctccctggtc ggtgggtta 900
ggctctgacg cctgtctctc ctttcacccc agcaggagca tctctgaatt ccttataaaa 960

```

PF-0681 PCT

aaaaaaa

967

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 2221

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 3671426CB1

&lt;400&gt; 40

```

agctgtgcga cctcttctgc ggccggcctg ggcaggtgtc ttctctcgaga ggcaggcagg 60
ggatcccgga cgtgatcgtg cagttggcct tatacaggat gctgtgttct ttgctccttt 120
gtgaatgtct gttgctggta gctggttatg ctcatgatga tgactggatt gacccacag 180
acatgcttta ctatgatgct gcttcaggaa caatgagaaa atctcaggca aaatatggta 240
tttcaggggga aaaggatgtc agtctgact tgcctatgtc tgatgaaata tcagaatggt 300
atcacaaact tgattcttta acttataaga ttgatgagtg tgaagaaaaa aagagggaag 360
actatgaaag tcaagcaat cctgttttta ggagatactt aaataagatt ttaattgaag 420
ctggaaagct tggacttctt gatgaaaaca aaggcgatat gcattatgat gctgagatta 480
tccttaaaag agaaactttt ttagaaatac agaagtttct caatggagaa gactggaaac 540
cagggtgcctt ggatgatgca ctaagtata ttttaattaa ttttaagttt catgattttg 600
aaacatggaa gtggcgattc gaagattcct ttggagtggg tccatataat gtgttaattg 660
tacttctttg tctgctctgc atcgtgggtt tagtggctac tgagctgtgg acatatgtac 720
gttggtacac tcagttaga cgtgttttaa tcatcagctt tctgttcagt ttgggagtgga 780
attggatgta tttatataag cttagctttt cacagcatca ggctgaagtc gccaaagatg 840
agccattaaa caatgtgtgt gccaaaaaga tggactggac tggaaagtat tgggaatggt 900
ttagaagttc atggacctat aaggatgacc catgccaaaa atactatgag ctcttactag 960
tcaaccctat ttggttgggc ccaccaacaa aggcacttgc agttacattc accacatttg 1020
taacggagcc attgaagcat attggaaaag gaactgggga atttattaaa gcactcatga 1080
aggaaattcc agcgtgctt catcttcag tgctgataat tatggcatta gccatcttga 1140
gtttctgcta tgggtgctgga aaatcagttc atgtgctgag acatataggc ggtcctgaga 1200
gagaacctcc ccaggcactt tggccacggg atagaagacg gcaggaggaa attgattata 1260
gacctgatgg tggagcaggt gatgccgatt tccattatag gggccaaatg ggccctctg 1320
agcaaggccc ttatgccaaa acgtatgagg gtagaagaga gattttgaga gagagagatg 1380
ttgacttgag atttcagact ggcaacaaga gcctgaagt gctccgggca tttgatgtac 1440
cagacgcaga ggcacgagag catcccacgg tggtaaccag tcataaatca cctgttttgg 1500
atacaaagcc caaggagaca ggtggaatcc tggggaaggc acaccgaaag aaagcagtac 1560
tgaaagcagc cagtcggcca agcctgtctc tggccaagac acatcaggga atacagaagg 1620
ttcacccgca gcggaagagg ccagctcaa gtctgaagcc gcaggcagcc cagaccaagg 1680
cagcacatac agccccgcaa gaggtgtggc tggaccagt ggacaggatc cggtcagcag 1740
cccctgtggc tagaggaaca ccagcaciaa cgacagctc aagtctcctt cgagctttat 1800
atccatttgg ggatgaagtc tactttgaca gctagcaagg cgacatgcaa ctgttgttga 1860
atgatgacag caattcagga aagacttaaa tatgaaagca aattgaacac atcgggtgtt 1920
tgttatcaga aaagagatga gatgagataa gacttgttta ttgactagcc aatatgtcat 1980
taaaattaag gtttatattg tgaagctttt ttgaaatttt actttttttt gagagtcttg 2040
ctctgtcacc caggctggag tgaggtggta caatctcggc tcaactgcaac ctccacctcc 2100
caggttcaag agattctect gcctcagtc cccgagtagc taggattaca gatgtgcac 2160
accatgcctg gctaattttt gtatttttta gtagagatgg ggtttcacca tgttggtcag 2220
g 2221

```

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 2001

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 4020882CB1

&lt;400&gt; 41

PF-0681 PCT

```

ctcactagtc ggcggcgcgt tgggcgcact tgccgggtca ccttgctccg gaggagaaat 60
ggcttccctg aggcgaagtgt aacctacatt cccagccac cagcctgacg cccagccagg 120
gagagagtac catggatggc atcattgaac agaagagcat gctgggtcac agtaaaatca 180
gtgatgctgg caagaggaat ggtttaatta acaccagaaa cttgatggcc gagagcagag 240
atggctcggg gtctgtttac ccagcgcccc agtaccagag ccaccgggtg ggggccagca 300
cagtgcgggc cagcctggac agcagcagga gtgagccgat gcagcagctg ctggaccca 360
acacctgca gcagtcagtg gagtccccgt accggcccaa catcatcctc tattcagagg 420
gcgtgctggc ctccctggggg gacgggtgtgg ccgcccactg ctgcgagacc accttcacg 480
aggaccggtc gcccaccaa gacagcctcg agtaccggga tgggaagttc attgacctct 540
cagctgatga cataaaaaatc cacaccctgt cctacgatgt ggaggaggag gaggagtctc 600
aggagctgga gagcgactac tcaagcgaca cagagagtga ggacaatttc ctcatgatgc 660
cccccgggga caccttggc ctacgtgtct tctccatgct ctgctgcttc tggcctctgg 720
gcatcgagc cttctacttg tcccatgaga ccaacaaagc cgtggccaag ggggacttgc 780
accaggccag caccagctcc cggcggggccc tattcctggc agtgctgtcc atcaccattg 840
ggactggcgt ctatgtgggc gtggcgtggc cgtggccctc atcgctacc tctccaagaa 900
caaccacctg tgagcttctt gcgaatggag ggggagcacc cggggccagg tctgtgtgga 960
cgtggaggaa gcaggcatac cgcagtatgc tgtacagtac aaatgattgc caaatgatgc 1020
cacgaagccc tgggatttcc taccatgga tttattttgt tttatcctt taatttcatg 1080
ttcacagcac tgtgtagagc accagacaga cgggcaactg taatccttc aaaggaaagc 1140
tccaaagatc ccagcccgca agcctgtctc tggatggatt ctggtggatg aatggcaacg 1200
cggctctctg cagcctgcca gtgcccagag tggcaccgca ttagcaatat acaaacagtc 1260
caaaaaagtg tttatttttt atggaatacg gtgcaatagg cagaggacaa gggacacatc 1320
actcttctgt ctgtggccct gctggagtc tttgtgcccc ccggagtcca cagccttcc 1380
ctgcaagatc agaatggggc tgggaagaaa gaggcaacac caggcctggc agggagcccg 1440
ctgcaactgt ctgcagaccc attggcctga ccctgagaag cagagccagc aaagcccggg 1500
acctgcccct ctttctttcc cttcacacca cccagcctc aggatgtcaa gccacctccg 1560
gaacgtgtct acactccaca gctaccctgc agcaatacgc actcttggga cctcgtgat 1620
ctaggatggg gggcagggc accgcccctc ccaagactcc tcaagaaaga gcccgcggg 1680
tgctccggaa actcagggca ctgcagctat gggcactgcc tcagcctaaa gacacagggg 1740
cgccctccaa taccgcgct ggcgatgct caccctgca taagcagaaa ctagtgatcc 1800
tggaaatgag atgggcctta ctctgtcgac taaatgaata gctattttct tgcattttt 1860
taaagtgcac ctcttgcttc atgctgctta agttaccaga tgaatgctga gaaataagta 1920
atcacagaca ttttaatacc atttcattgc tgttttacga gtgttcatta cttacaaaaa 1980
aattatcttt taaaaaaaaa a 2001

```

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 1170

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 4069777CB1

&lt;400&gt; 42

```

gctcagcatc ggggtctgtg tccgagtggg gatggctctg ggggctgcgg atactgtgca 60
ggccaagcgc tcggccgtct cgggcgtgct cagcatagtt ggcatttccc tggctctggg 120
cagcctgata agcatccttg aacatcagct ggggcatatt tttaccaatg atgagtagag 180
atgtcattgc cctgggtgagc caggctcttg cggtttatag tgtctttcac gtgtttgagg 240
ccatctgttg tgtctatggc ggagttctga gaggaactgg gaagcaggcc tttgggtgcc 300
ctgtgaatgc catcacatat tacatcatcg gcctaccact gggcatcctt ctgacctttg 360
tggtcagaat gagaatcatg ggcctctggc tgggcatgct ggcctgtgtc ttctggcaa 420
ctgctgcctt tgttgcttat actgcccggc tggactggaa gcttgcgtga gaggaggcta 480
agaaacattc aggcggcgag cagcagcaga gagcagagag cactgcaacc agacctggc 540
ctgagaaagc agtccctatc tcatgggcta caggcagttc ccctggcatt accttgacaa 600
cgtattcaag gtctgagtgc cacgtggact tcttcaggac tccagaggag gccacgccc 660
tttcagctcc taccagcaga ctatcagtga aacagctggg catccgcccgt ggggctgtct 720
tggggggcgg gtcagccaca ctgatgggtg ggctcacggc caggatccta gccaccagg 780
actagcaaag aagcttggaa atagaaagcc agggagtggc gtccccagta tgcaaacaca 840
ccacggtctg ccttgcaaaa acaccaatgg ggtctagtgc aggtggacac tttgaaccac 900
tcctcaaaaa aaagaacttt ggctgattcc ttgtgggtgac actcagaggg gtctgaacag 960

```

PF-0681 PCT

```

acttgacaat tctgttctgg tcaagctgga gttttcttct gtgacttggg ctgctctaca 1020
gaagacatca gccaaactgca cgagtcagag tccagggatt gtcactatta ttaataatgt 1080
aaatggcttc aaatgggaca ctgcagataa aatcacaaaa accactgtta tattaaagat 1140
tacacatttc ctgggcaaaa aaaaaaaaaa 1170

```

<210> 43  
 <211> 1912  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 5309830CB1

```

<400> 43
gaccccggtt gacggggccc ggcccgctta actggagcga accccagcgt ccgccgacat 60
ggcctgggacc aagtaccagc tgttcttggc cgggctcatg cttgttaccg gctccatcaa 120
cacgctctcg gcaaaaatggg cggacaattt catggccgag ggctgtggag ggagcaagga 180
gcacagcttc cagcatccct tcttccaggc agtgggcatg ttcttgggag aattcttctg 240
cctggctgcc ttctacctcc tccgatgcag agctgcaggg caatcagact ccagcgtaga 300
ccccagcagc cctttcaacc ctcttcttct cctgccccca gcgctctgtg acatgacagg 360
gaccagcctc atgtatgtgg ctctgaacat gaccagtgcc tccagcttcc agatgctgag 420
gggtgcagtg atcatattca ctggcctgtt ctgggtggcc ttcttgggag ggaggctggg 480
gctgagccag tggctgggca tctagccac catcgccggg ctgggtggtcg tgggcttggc 540
tgacctctcg agcaagcacg acagtcagca caagctcagc gaagtgatca caggggacct 600
gttgcctcct atggcccaga tcatcgttgc catccagatg gtgctagagg agaagttcgt 660
ctacaaacac aatgtgcacc cactgcgggc agttggcact gagggcctct ttggctttgt 720
gatectctcc ctgctgctgg tgcccatgta ctacatcccc gccggctcct tcagcggaaa 780
ccctcgtggg acactggagg atgcattgga cgccttctgc caggtggggc agcagccgct 840
cattgccgtg gcactgctgg gcaacatcag cagcattgcc ttcttcaact tcgcaggcat 900
cagcgtcacc aaggaaactga gcgccaccac ccgcatgggt ttggacagct tgcgcaccgt 960
tgtcatctgg gcactgagcc tggcactggg ctggggaggcc ttccatgcac tgcagatcct 1020
tggtcttctc atactcctta taggcactgc cctctacaat gggctacacc gtccgctgct 1080
gggcccgcctg tccagggggc ggcccctggc agaggagagc gagcaggaga gactgctggg 1140
tgccaccgcg actcccatca atgatgccag ctgaggttcc ctggaggctt ctagtccac 1200
ccgggtgctc cttctccctg agactgaggc cacacaggct ggtgggcccc gaatgcccta 1260
tcccccaagg ctcacccctg cccctccctg cagaaccccc agggcagctg ctgccacaga 1320
agataaacaac acccaagtcc tctttttctc actaccacct gcagggtggt gttaccacag 1380
ccccacaagc ctgagtgcag tggcagacct cagctctctg gaccctcct acagcactag 1440
agctaaatca tgaagtga ttagtagaat ttaccaccgt agtgtatctg aatcataaac 1500
tagattatca tagttatcta gtttatgagt cataagctag atttgattct tcaaagaaga 1560
aaagtcatgt agcaaattha aaccagaact ccagcctggg caacagagca agactccatc 1620
tcaaaaaaga aaaaaaaaaa ttaaaagggt tggactggat gcagtggctt atgcttga 1680
tcccagcact ttggggaggc gaggcaggcg gattgcttga gccaggagt ttgagaccag 1740
cctgggcaac atagtgcagc tccgtctcta aaaaaattta taaaatgac cgggtgtggc 1800
ggctcacacc tgtaatccca gcactatggg aggccaggc aggtggatca cctgaggtaa 1860
ggagttcctc cctcctcagc ctcccaaatc actgggacta cctctgtgag cc 1912

```

<210> 44  
 <211> 2022  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 306263CB1

```

<400> 44
agattactaa agaacaaaga ctacgaagag aaagccagta ccaagagAAC cgccgcagtt 60
tggtagtaac aaacggcgga gtggaacatg atctggatca gattgactac atagacagct 120
gcaccgcaga ggaagaggag gccgagggtg gacagcccaa gggaccagac ccagacagcc 180

```

PF-0681 PCT

```

ttagttcaca gtttatggcg tatattgaac agcggcgaat ctctcatgag ggttcaccag 240
taaagccagt agccattagg gaggtttcaaa aaacagaaga tatgagaaga tatttacatc 300
aaaacagggt tccagctgag ccattctccc tctgttcact atcagcaagt cacaatcagc 360
tgtcacacac agacctggaa ctcatcaga gaaggagca gttagtagag cgcactcgga 420
gagaggctca gcttgctgac ctgcagtag aggaggagaa aataaggacc aagcagatcc 480
agagagatgc tgtcctggac tttgtcaaac aaaagcacc acaaagtcca caaaaacagc 540
acccgctcct agatggcgta gatggtagt gcccttccc atccagaagg tctcagcaga 600
ctgatgatag tgccttgtag atgagtgatg acagacctaa tgctctatta agttcacctg 660
caacagaaac agttcatcat tcccctgcat attcttttcc tgctgctatc cagagaaatc 720
agcctcagcg ccctgaaagc ttccttttcc gagcagggtg cagggcagaa accaacaagg 780
gtcatgcttc accccttccc ccattctgctg caccctaccac tgattctaca gattccataa 840
caggacagaa ttcaagacag agagaagaag agctggaatt aatagacca ctgcgtaaac 900
atattgagta ccggttgaaa gtgtctctac cttgtgatct cggagcagct ctaactgacg 960
gtgtgtgtct ttgccatttg gccaatcatg tgcgacctcg atctgtccca agcattcatg 1020
ttcctcacc acccttccc aaattaacaa tggcgaaatg caggcgaaat gtggaaaatt 1080
tctagaagc ttgcagaaaa attggtgtac ctccaggaca tctttgttcc ccttccgaca 1140
tccctcagct aaacctcage gttaaaagaa ctgttgaaac gctcctttct cttggggcac 1200
actcagaaga atccagtttt gtctgtctct ctctgcagct tctgggtttt gtggcatttt 1260
actgtacttc gatgttaact ctctgtgtgc tttattactg gctcttccc gctcgtgaa 1320
agattgcact ccggtgactt tctgctcat tctgtgctt ggtaaggag gagcaattat 1380
gtttgcctct ccacatttta gaagagaaag gtttgagcca ggttgacgtg acggtccagg 1440
ctctcctgga acttgcacca cccaagcaac agcagcaca gttatctgct gtttgaggat 1500
cccaggacg gtgggcactg gctggccaa aacaaggaa aggcacccgt gattgctgct 1560
gccagctatc tgcttaaaaca aagctcttgt gtgttctcag aagggaccgt tcccatgatt 1620
cctaacagga atattttgct tcatttctcc attttagggg aggttatttc catttccatt 1680
gaattttttt acgaagacac cattggtttt ctcatatgaa acttctctta ctgaaaaccc 1740
agcacctaac ttggctgtgt tttcctggag agcaggcgtg tttcacgtgc cagaaagcac 1800
atctctctgt ttaggacaaa gcatgctgtg ccattgtttt tacctggtct caagacaact 1860
ggctctgctg tttctaaact tgggtgttca ttagactctc ctggagtatt tgttaaaata 1920
cagattcaca ttcagtagag ctggggtaag gcttaggaat ctgcattttc aacaaccact 1980
gcactccagc actggcaaca gacaggatcg gagggcgga ac 2022

```

&lt;210&gt; 45

&lt;211&gt; 1877

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 483751CB1

&lt;400&gt; 45

```

tgacggccgc ctcccggcta ccggggactt ctggagtcgg agaagtcaac ggcgcgggtg 60
ctgcggccgc cgcgctcccc ggcccaggcg gatggagaac ggagcgggtg acagccccc 120
tacggaggag gacccgggac ccccgaggc gccctcgtct cctacttttt 180
catgggcccgc ctcccattgc tccggcgctg tctcaaggcg ttgcagctgt tgcgtctct 240
gctggccttc atctgtgaag aagttgtatc acaatgtact ttatgtggag gactttattt 300
ttttgagttt gtaagctgca gtgcctttct tctgagcttc cttatactga ttgtgtattg 360
cactccattt tatgagagag ttgataccac aaaagtaaaa tcatcggatt tttatattac 420
tttgggaaca ggatgtgtgt ttttgttggc atccatcatt tttgtttcca cacatgacag 480
gacttcagct gagattgctg caattgtgtt tggatttata gcaagtttta tgttctact 540
tgactttatc actatgctgt atgaaaaacg acaggagtcc cagctgagaa aacctgaaaa 600
taccactagg gctgaagccc tcactgagcc acttaatgcc taaagactct ggggagcaga 660
tgttaacctaa ggtagtgaac ctgcattgtg gtgcctgagc cctggcagaa gctcttgtaa 720
aatttgttaa ttgtttaaac cacttctttt ggagagcaag gggagggtca agaaggcagt 780
tttatcaata ttgtgtcagt caccacaaag taggccagat aagttaaaaa aaattttttt 840
ttaaataata attgaaactt atctcaaatg gagatttttg tgggaggagg agaaaacaat 900
tgtttttaaa tcacacagct caacggttga taaatgatcc tgtcattctg ttacagggtca 960
ttcttttact aggccttagc tccaaattat gctttatagc tgtataaaca tctgtattat 1020
attcatctac tttagaaattg ttttattttt aaattaattt gcttagctgt ttgttttgat 1080
gcttagatta tgttctgtta atgggaattt aacatattta agaaaccaat atttaaaatg 1140

```

PF-0681 PCT

```

ttgggtctagg ttttttttct taacatatat taccaggctt tactgtattt cactcagcct 1200
taaatgttat aatatttttg gataacgggtt attaatcttt tgagaccttc gtatagccta 1260
taaaatgtat gggagatggt ggtattttat gtgtataaaa gcaacaatat cagcaacttc 1320
gtgtttatac tgcaccttgg ttgttgatgt caagtaaaaa aaagattgtt ttgtaacaca 1380
taaaaaaatg gaagaaactg ataccacacc taaggaccaa agataagaaa gactttttgc 1440
ccaagacagt gaaagtaatt ataaaaacaa gctttgacca cttaccaagt atctgaagag 1500
atgagttcat actatgattt agaaagtggg tcaattcccc tgttggcata tgattatatt 1560
tactaaaatt aatacagctc tgtgggtctt ccttagtggt ttctttgaag ccaatctgtt 1620
tttttttagga caccagcctt tggtttttca tctgttcgag atgcctcttc tctgtctctt 1680
tatcagatag aaatggagtc atgtgctgct gcttcaccta gcagaggttg gcctctggct 1740
ctgacacttt ttgtcagttg tcttttaggtg gtcctgaatc ttggggccctt ttgattgtga 1800
atactgtgta gcaggatctt gagagtcctt gttcttacat aggcattgct ctagtttgtc 1860
tttggcaaaa aaaaaaa 1877

```

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 2382

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 727332CB1

&lt;400&gt; 46

```

tatcagcagt aagtgccttc atatttttgt tcatcaaaag tgaaatacca aataacacgt 60
gttccatgga taccactcca ttaataacag agcatgtgat caacacaacc caagacccct 120
gttctctgggt ggataaactt tctacagtac accaccgcat agtgggctgc agtcttgacg 180
tgatatctgg agtactctat ggatctacat ttgtgccaat catctacatc aaggaccaca 240
gcaaaagaaa tgatagtata tatgcagggg caagccaata tgatttagac tatgtgtttg 300
cgcacttcag tggcatcttt cttacaagta ctgtctactt tctggcctac tgcataagca 360
tgaaaaaatag tcttaaaacta tatcctgaag cagtccctacc aggattcctg tcaggagtag 420
tttgggctat agctacctgc tgttgggtca tagcaaatca ctctctgagt gctgtgggtc 480
gttttccaat aatcactgct ggtccaggat ttatagctgc aatgtggggt atcttcatgt 540
ttaaggaaat aaaggggtcta caaaactacc tattaatgat acttgcatth tgcatactct 600
tgactggagc cttatgcact gctttttcta aaatctaaca atgacaaaac cagcagggtg 660
cagcagtagt taagagaacg cgtctatcgg acagcggaga gatcatgctg agaaaagagt 720
gcattttcat atagcaaatg gatctcagcc actgttggag tgggtaaatg atttttttcc 780
ccaaaaatgt gagaatgaag gaagattgag ttctattcaa gtataaaaat gaaaatttct 840
tctgatgaac tgtttatgaa ggtagtactt tactgggtga ctaaaatgtc tacattatta 900
tagcattaca tacgaggatg ctctttttac cacagtatgt acctagtgtt gcataatcta 960
gaacacagta tagagtccat atacaaagaa gttacagtcc atattttctca cctattaccc 1020
cagtgaagtg aggcagaaat accttgggcg aggagggaga gccttacctt ctaatggaat 1080
tagattccaa agatatttgg atcctttgtt tcataaagta aatgcatagt tggtaactaa 1140
atgttataaaa ggccatttta ttattgttag ccaaaaacttc tgtttatttc aagttaatat 1200
cgccccactc tacatcatct acccatttta gctcataatg cttttgatta tgcgcagata 1260
aagtccattc tcagagaaca aaaatttttc atcattgaga aaatgtgcat aacataatac 1320
atacatacac aagtatatct acgtacataa atacacacag atatgttgct aaagttagat 1380
tgtaggttat cagtaacaat ttaaaggaaa caaccactct tttgaatgta caactttttt 1440
ttctgaaata cactttttcta aaacctctct aactggaggt ttctgtttt cttctgtttt 1500
taactgggtg tttccagtag gcaaaataaa atgacaggca tgctagtttt tttttttttt 1560
tttttttttt aagaaaactg aaatttaagc aggcagggtg gcgcactact ataattccag 1620
ctgctggggc ggctgaagta ggagggtcac ttagcccaag agtgcaaatc tgccagccta 1680
ggcaacatag caaggtccca tctctaaaaa agaaaattta tttaaatttg taagaaaaaa 1740
gaaaactgaa acagaactgc cagtacaatg tttgttgcaa ttgtttccaa aacttttga 1800
taacgaaacc cctattcaaa tgtaaaattt acccattccc acctgatagt actgtttatt 1860
actttgctat gcaggagaaa caaaacagct ttttatttgt gtgtatactc tgaagtcaat 1920
gtgcatgggt taaatcccac ctctgttcca ttttatttgt gtggcttttg acaagttcct 1980
aagccctctg tgtcaggccc ctcattaaca aaatggagtt tatgatggca tctacctcac 2040
atgggtattg tgtgggtgaa attagttcaa atctgtaaag tatgttgatg agtatctgg 2100
acttggcaaa cactatataa ttgttagctt tattattatg tgttgtttga agggaaaaaa 2160
agtttttgta gattggagaa caccatgtaa gagctactaa gctcaccacc tccccatcca 2220

```

PF-0681 PCT

```

aacaattatt actcctctaa atgaatacta cttaaaagtg atggagcttc tgtttgttta 2280
ttgaattgct aatacaaaata aatatttgac tataacttct tatactcatt ttaattttta 2340
cctgaaatgt cattaaatta tgctgataaa ctttgaataa at 2382

```

```

<210> 47
<211> 2383
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 778800CB1

```

```

<400> 47
cttacaatca tectgcttct tgtacatcac tgaattttca tctcattgat tatcatctgg 60
cagcattcat cacagtgatg cttgogagga ggcttgatg ggctctcacc tcagaggcta 120
ctaaggcagg tgcagcatca atgattcact acatgggtct gatatacagct cgcttgggtac 180
tactcacttt gtgtggatgg gtactttgtt ggaccctcgt caatctcttt cgaagccatt 240
cagtcctcaa tctccttttc cttggctacc cgtttgggtg ttatgttctt ctttgcctgt 300
ttcatcaaga tagtagagca catcttcttc tcacagacta caactatgtg gttcagcacg 360
aggcagtaga ggaaagtgcc tgcactgtgg gaggttggc caaatccaaa gactttctct 420
ccttggtgct ggagtcgcta aaagaacagt ttaataatgc cacacccatc cccaccaca 480
gttgtccctt atctccagac ctcattogca atgaagtaga atgtctgaaa gcagatttca 540
accacagaat caaggagggt cttctcaact cctctctcag tgcctactat gttgcatttc 600
tccccctgtg ttttgtgaag agtaccacgt actatgacat gcgctggtca tgtgagcacc 660
tcattatggt gtgatcaat gcttttgtca tgctcaccac gcaactgttg ccatccaaat 720
actgtgattt gctacataaa tcagctgctc acctgggcaa gtggcagaag ttggaacatg 780
ggctctacag caatgctcca cagcacatct ggctcagaaa tacaatatgg cctcaagggg 840
tgctgggtcg gcacagcaga tgtttatata gagccatggg gccttacaaac gtggcagtcg 900
cttcagatgt atctcatgcc cgcttttatt tcttatttca tgcaccatta aggctgttaa 960
actgtctcat ccttattgag ggcagtgtcg tcttctatca gctctattcc ttgctgcggt 1020
cggagaagtg gaaccacaca ctttccatgg ctctcatcct cttctgcaac tactatgttt 1080
tattttaaact tctccgggac agaatagtat taggcagggc atactcctac ccactcaaca 1140
gttatgaact caagacaaac taagctgcct ctcaacaatg aggggagaact cagataaaaa 1200
tattttcata cgttctatct ttttcttgtg atttttataa atatttaaga tattttatat 1260
tttgtatact attatgtttt gaaagtcggg aagagtaagg gatattaaat gtatccgtaa 1320
acaagggtgat gtgatctttc atgtgttagt atattcgaat aatatacata tgagaggtat 1380
gcctgtccag taaagagatt gatttgtttg tatggctctg gaataactca ttcgtttatg 1440
aacacatctc atgtattact tgacacagta cctttggtat gtctgctttt ctttcaatcc 1500
tcattatctt tagccctcag ctggccagta cttattgcta aagaaaggga gatcaatgga 1560
gttgccctacc agcaccatt ctcttttagt tcagctggct aatagtattg gaatacattg 1620
ggaaaagagt gggttaaagt cctaggtggg gttctctttg ttgcctacca ggagaaagca 1680
gtaggcttcc tttctaagat acggactcag ctggctctatt ttaccctgtg acattttaat 1740
atacttttga ataagctact atcctgagggc tgagggtttt gctgccactt ttctgtgttt 1800
tccactttct cttccaaaga ttttctctct agttgtttga aataatactt tgccagacag 1860
gaagtcttta gactgcccac attcatgaag aagatgatgt gtggctggat cagtaggaga 1920
agctgagtcg aaatgccatg tgggctagag tatgggaagg ttgaaaattc caagtaactg 1980
ggagagtggt caagtcctca gctgaacaa cttggatgta gtctagcagc aaccaccta 2040
caatggcggt atgtttggag ttatgagggg aagtgaagaa taagaattac ctacagcttt 2100
gtactcagat aatttatatc caaaatttgt gttttaaatt tcatactcca gaactttcat 2160
gtttatgagt attagccttt taagttatgg gaggtgatat acttagtcca ttgatgttgt 2220
cacttgtcat ctaaaccttat gagaccttgt cttagagaat ctaaaatata ttgtcatatg 2280
ttttctgtgc tgagtttggg ttgttacact gtgaagcttt tggtgaaaca aaataagact 2340
tatgaagtaa aaagaccaat cgtgtcgttg aaaaaaaaaa aaa 2382

```

```

<210> 48
<211> 1344
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>

```

PF-0681 PCT

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1396995CB1

&lt;400&gt; 48

```

cacgcgctccg cccacgcgctc cggcagcatg tatgtgtcca gtcttcatta tcaactatat 60
gacccaaaga aagtaccaca tagtggtagt aaatattgat ttcagccacc aacagactca 120
tgtattcttc tagatgtcaa agggaaaattt tgtgaggacc actgtatatt acagcactct 180
aacccgtaag caaattggga attttaaatt atcaaaaatt tttttttcc tggatttgta 240
gcctgggatg gtcttgggt cttggattga acaaatgttc actaaacaaa catgcattaa 300
ttatcttcta ctgtgttgaa atggtattat tataggagtt tgtttggcaa gaatgagtat 360
tccagtgcct ggccactctg aacacataaa tttgattact gcaacatcca aatggaggac 420
cacatcatca gctgctactt gaagtggcca gtctgtgccc aactactgaa ctgttcagag 480
cccacagaaa gggctacggt agagacatgt atggtatctc gtatacacag gcatgcctta 540
tttctttgtc ttctacccca gtgctaccta cctaaagacc tctgggtactc ttccctttcc 600
tgggaaaaga attcaatctt gttttctctt ttattattgt attctctatt ctacagttat 660
gcccacaatg tagccaaagg aaaaaggggg aagatgatag ttgactaaa caaataccag 720
ttcatacatt cttgttccaa taggagttat gggaggaaaa attattccaa gcaatcacac 780
aggatcaact tttctctcct gtagaatatg tgtcatcaca ttggcagaat ctcatccagt 840
tcttcaaagt ggaaaaacaa ttaaaagcat tctctatcag atcagtacca actgtagcac 900
acttcagaac aaggctctctg ggaattttaa gcgggtatgt tctgttaatt ctgtgattat 960
ctacttacat cctctatatt catggtaatg acagatccaa tgaactttag aatccagtag 1020
catatgctta gcatacttct ctacgagttt gaggtgctaa ttttaggtat actttcacct 1080
aaagaaaattc tcagctcccc caaattaggt atctcaggag gtgtagtatc tgttatatta 1140
gggtctgtgc tactatccct ataatgccca ggatggagga gggggaaggc aggcctttga 1200
aaggagaact ctaatagcaa tataacaaga tattttgtcc cttctagtgt tattaaacta 1260
gtatgtcgag ttctgtaaaa tttagggtgac taactcttct ttaccatata tttccacatg 1320
taaattaaac agaaaaaaa ttgc 1344

```

&lt;210&gt; 49

&lt;211&gt; 800

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1597730CB1

&lt;400&gt; 49

```

gcgctggaag ccctggcggc ggcggcccat ggggcccttg gcgctgcccg cctggctgca 60
gccaggtat aggaagaatg cgtatctttt catctattac ttaatccagt tctgtggcca 120
ctcttgata ttacaaata tgacagtcag attcttttca tttggaaaag attcaatggt 180
tgacactttt tabgtattg gacttgtgat gcgactttgc caatccgtat ctctcctgga 240
actgctgcac atatatgttg gcattgagtc aaaccatctt ctcccaagggt ttttgcagct 300
cacagaaaaga ataatcatcc tttttgtggt gatcaccagt caagagggaag tccaagagaa 360
atatgtggtg tgtgttttat tctctttttg gaatctattg gatatgggta ggtacactta 420
tagcatgta tcagtcatag gaatcccta tgcgtctctg acatggctca gtcaaacact 480
atggatgcca atttatcctt tgtgtgttct tgcgtgaagca tttgccatct atcaatcgct 540
gccttatttt gaatcatttg gcaacttattc caccaagctg ccctttgact tatccatcta 600
tttcccatat gtgctgaaaa tatactctcat gatgctcttt ataggtatgt attttaccta 660
cagtcactta tactcagaaa gaagagacat cctcggaatc tttcccatata aaaaaagaa 720
gatgtgaagt acagcattcc agtgtgacac gagaaaagac aggctgtgga ttcagtgcag 780
taaataaaac acgaggaagg 800

```

&lt;210&gt; 50

&lt;211&gt; 1505

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1629304CB1

PF-0681 PCT

&lt;400&gt; 50

```

ggcggcgggg cgctccgggg aggccaggac agctgatggg tgtggcagaa acatctcaag 60
gtagctgggtc cgccccact tccccatcta cctcttgtcc tcccccaac accaccacca 120
ccctggctcc cctccctcat gaccgcctgg atcctcctgc ctgtcagcct gtcagcggtc 180
tccatcactg gcatatggac tgtgtatgcc atggctgtga tgaaccacca tgtatgccct 240
gtggagaact ggctctacaa cgagtcctgc cctcctgacc ctgctgagca aggggggtccc 300
aagacctgct gcacctgga cgatgtcccc ctcatcagca agtgtggctc ctatcccca 360
gaaagctgcc tcttcagcct cattggcaac atgggtgctt tcatgggtggc cctgatctgc 420
ctcctgcgct acgggcagct cctggagcag agtgggcaact cttgggttaa caccacggca 480
ctcatcacag gctgcaccaa cgctgcgggc ctcttgtgtg ttggcaactt tcaggtggat 540
catgccaggt cctcgacta cgttggagct ggctgtggct tccctgcggg gctgctcttt 600
gtttgcctgc actgtgctct ctctaccaa gggggccacg ccccgctgga cctggctgtg 660
gcctatctgc gaagtgtgct ggctgtcatc gcctttatca cctggctcct cagtggagtc 720
ttctttgtcc atgagagtcc tcagctgcaa catggggcag cctgtgtga gtgggtgtgt 780
gtcatcgata tctctatttt ctatggcacc ttcatctacg agtttggggc agtctcctca 840
gacacactgg ttggtgcact gcagcctacc cctggccggg cctgcaagtc ctccgggagc 900
agcagcacct ccaccacact caactgtgcc cccgagagca togtatgat ctaaggtctg 960
gggaggggtg ctggcccggc ctccacagca cccaccccca tatcttcttt ccatttattt 1020
cgtaccaaaa acaattttga gaaagtattc tgttgggata tgggcttctt cacttctgga 1080
gaagtggcca tcccatgccc acctgtgcca tggaggagtg ggccctgcca gctgccacag 1140
ctgcatagac tgcttcccca ccccacggtg tcgttttgtt tttaaaggtc acctgtcttc 1200
actcacccag ccagcccttc aggtgccttc tactcccagt gccaaagcca gaccactggg 1260
gtttcctgct gcaggaattg ggggctggga acagcagagg ggatagaagt ctgggtggag 1320
tggagtgggc acgccttagc ctacggaaag gccatttctt gggccactg agctgcaact 1380
ggattcttca ctctgccctt cacttctctt agggcaataa acacagcaga accacgtggg 1440
tatttttagta ctttttttta taaaaaaga attctaattt gcaaaaaaaa gaaaaaaa 1500
aaaaa 1505

```

&lt;210&gt; 51

&lt;211&gt; 2744

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1989585CB1

&lt;400&gt; 51

```

gcacagttag cggacgcctg ggcggcgggc ggcggcggt gatggctccg gccggcgacc 60
gagagggcta ctggggcccc acgacctcca cgctggactg gtgcgaggag aactactccg 120
tgacctggta catcgccgag ttctggaata cagttagtaa cctgatcatg attatacctc 180
caatgttcgg tgcaattcag agtggttagag acggtctgga aaaacggtag attgcttctt 240
atttagcact cacagtggta ggaatgggat cctgggtgctt ccacatgact ctgaaatatg 300
aaatgcagct attggatgaa ctccaatga tatacagctg ttgcatattt gtgtactgca 360
tgtttgaatg tttcaagatc aagaactcag taaactacca tctgcttttt accttagtcc 420
tattcagttt aatagtaacc acagtttacc ttaaggtaaa agagccaata tttcatcagg 480
tcatgtatgg aatgttggtc ttacatttag tacttcgata tatttatatt gttacatggg 540
tttatccatg gcttagagga ctgggttata catcatggg tatattttta ttgggatttt 600
tattttggaa tatagataac atattttgtg agtcactgag gaactttcga aagaaggtac 660
cacctatcat aggtattacc acacaatttc atgcatgggt gcataattta actggccttg 720
gttccctatc tcacatcctt ttcatgttgt atacaagaac actttacctg agatataggc 780
caaaagtga gtttctcttt ggaatctggc cagtatcctt gtttgagcct ctccaggagg 840
attgatgaat cattccacca agaaaacaaa caagcaccta ccatagacct ggcagaataa 900
ataaggaaat ccttaaagat ctacaagtcc aaatatgtca tgaccatcac agcagaggag 960
tgactttctg actaatgctg ccaccacac agagaataag gagtagggcc tgctgggtgt 1020
ttagctcatg gctttatctt atttgtcccc ctctcctctt cactctccag ttataaaga 1080
aacagagatg atgtgtgtgt atgcctcaaa tgcagaaaca gttgggcttt tcttaacagg 1140
ttaacagttt gtgctgggta taagaaatta acctctttt ctttttgcca agggttgcat 1200
gtgaattata cttttcttaa tatttgatta aataatgcag tcagctaaga gccacaataa 1260
ccccatatcc agatagttag ctgtgagcca gcactcagct gtgtcagatt tgattaatat 1320
tgtattaatc tcatggatgg ttctcaagg taaaaaaga gagagaaaga gagagagcta 1380

```

PF-0681 PCT

```

gctgtgggat tctgtgtagt tcttactat ctgttccagg gctagtcgga ggatcataag 1440
caagctcaga cctgccccca gttcagtaact tgaccacatc ccaggattta tgggtgtctgt 1500
ctatggccac agccaaccag aatgagtggg tcactttata acctttctga agctccatga 1560
ggacatgtat agaatgctgc accttcagcc agctctgctc tgatctttgc agatctttaa 1620
gttgctactg tttctacggc tagacaaata tgactgggtg tctagactac ccatagtcca 1680
tcctcctcac ataacttatt tgaagtgtgc agggaaatgtc attacactct gattttttaa 1740
attatgcagt attttccagt tctcagagag gtcatgggtg tgcccaggga agtgtgttgc 1800
attaaactaaa gctaaaatta tcagaatcct atttacataa agcatattaa aatatctgct 1860
ccttaatttt ctgaaggaaa tagatgtaag tttctgctac ttgaaaccta cagaaccgac 1920
aaaaattagg gtgctaaaaa aatgacagtg aaatctcatc gtaaggcagc tagttctaata 1980
ttgcatttga atgtataaca aattgcatca cttttcacaa acttaacacc tgcctggagt 2040
aaaaatctga tttgacccct ctgctcatgt ttcacatata ttgtagctct gcatcattta 2100
gcatttttat gacttttttt gctttatata aattattgta aaatccagat tgtttttacc 2160
acatgatgac gtgactcagg attaaatcct gagctacagt ttcaaaagga aaatcatttt 2220
ttctttatgc aaagatggta aaacactgtt gtcatttttt ccagtattca ataagtagcc 2280
tttgtacaaa tttaaaacca aaaactatct tgttgttttt cttcacctac tagccttagt 2340
ttttaaccaa gtatccaagg atgtcaactt gacatccttc ccttagcatg ccaacaagcc 2400
attagactga ttcttccacc tacttttatg aacctccagg aagaaaaaca cttgccaata 2460
cattaagaga actttgattc tgccttaaga gggatataaaa ctaaacattt tgaaggcaca 2520
gcccataaga ctatacttga ttttggcccc aaggattctg acttctggct acatttcacc 2580
tgacgttacc tgggctatcg ggcgtgatac attttttaat tcattttgtt ttccaccatt 2640
ataatttaat acttttcagt tagatatacc tctgcattaa gaggtttata cagtgttaag 2700
ttaaggcgta tcggacatgg ccattgcccgtt aaacatggga agac 2744

```

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 1679

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2134729CB1

&lt;400&gt; 52

```

tgacttttggg ggcaccatgg accaaagtgg gatggagatt cctgtgacct tcattcattaa 60
agcaccgaat cagaaatata gtgaccagac tattagctgc ttcttgaact ggaccgtggg 120
gaaactaaaa acgcatctat ctaacgttta ccctagcaaa ccattgacga aggatcagag 180
attggtgtat tcgggcagac tgcttccgga tcactctgag ctgaaagaca ttctcagaaa 240
acaagatgag tatcatatgg ttcatctagt atgtactctt cggactcctc ccagtctctc 300
aaaatccagc accaatagag aaagtcatga agcattggca tccagcagca attctagttc 360
agatcattca ggatcaacaa ctccatcatc tggtaagaaa accttgtctt tagctgtggg 420
ttcttccctc gaaggattga ggcagcgtac ccttccacaa gcacaaactg accaagcaca 480
gagtcaccag ttcccatatg taatgcaagg aaatgtagac aaccaatttc ctgggcaagc 540
tgctccacct ggattcccag tgtatcccgc gtttagccca ctgcagatgc tatgttggca 600
acagatgtat gctcatcagt atttatatgca gtatcaagct gcagtttcag ctccaggccac 660
atcaaagtgc aacccaaccc agcctactac ttcacagcct ctaaatttgg cacatgttcc 720
tgagagaagaa cccccaccag ctccaaacct agtggcccaa gaaaatcgac ccatgaatga 780
gaatgttcaa atgaatgcac agggagggtc agtactaaat gaagaagact tcaatcgaga 840
ctggctagac tggatgtaca cgttctcacg agctgcgatt ctcttagca ttgtatactt 900
ctattcttct tttagtgggt ttatcatggg aatgggagcc atgctactgg tttattttaca 960
ccaagctgga tggtttccct tttaggcaaga aggaggtcat cagcaggctc ccaacaataa 1020
tgccgaagtt aacaatgatg ggcaaaatgc aaacaacttg gaacttgaag aaatggagcg 1080
tcttatggat gatgggcttg aagatgagag tggagaagat ggaggtgaag atgccagtgc 1140
aattcaaaagg cctggattaa tggcttcagc ttggctcttc atcaccacct tctttacttc 1200
actaatacca gaggggcctc cccaggttgc caattgacct gaaaaactgt gccagctaca 1260
aggagggtct gacttcagga aagtgtttaa aataacagtg caatttcaaa aaaatttata 1320
actttctttt gatcatcatg tacagagggt ttttttttct ttaggcttct catgcatatg 1380
aatattttta gcacgaatgg actactaaat atctgagttt tttttttttt ttttttaaga 1440
tcctaacaga acatagcgta acaatatttg tcttcagggt gttactcatt tcaattatgt 1500
gtagtatacc aggacagacc tattttcatg tcttatttct ttaaagagct gcttcatttg 1560
ccgggcgcca tggctcacgt ctgtaatccc agcactttgg taggctgagg tgggtagatc 1620

```

PF-0681 PCT

acctgaggtc aggagtttga gaccagcctg gccaacgtga tgaaattcca tctctacta 1679

&lt;210&gt; 53

&lt;211&gt; 1625

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2299506CB1

&lt;400&gt; 53

```

gcgctcccca ccttttagcga gaccaacgag agaacaccgc ctgcagctag aacagcctgg 60
tcaggagcgt aacggagtgg tgcgccaacg tgagaggaaa cccgtgcgcg gctgcgcttt 120
cctgtcccca agccgttcta gacgcgggaa aaatgctttc tgaaagcagc tcctttttga 180
aggggtgtgat gcttggaagc attttctgtg ctttgatcac tatgctagga cacattagga 240
ttggtcctgg aaatagaatg caccaccatg agcatcatca cctacaagct cctaacaaag 300
aagatatctt gaaaatttca gaggatgagc gcatggagct cagtaagagc tttcagatgt 360
actgtattat ccttgtaaaa cccaaagatg tgagtctttg ggctgcagta aaggagactt 420
ggaccaaaaa ctgtgacaaa gcagagttct tcagttctga aaatgtttaa gtgtttgagt 480
caattaatat ggacacaaat gacatgtggt taatgatgag aaaagcttac aaatacgctt 540
ttgataagta tagagaccaa tacaactggg tcttccttgc acgccccact acgttttcta 600
tcattgaaaa cctaaagtat tttttgttaa aaaaggatcc atcacagcct ttctatctag 660
gccacactat aaaatctgga gaccttgaat atgtgggtat ggaaggagga attgtcttaa 720
gtgtagaatc aatgaaaaga cctaacagcc ttctcaatat ccagaaaaag tgtcctgaac 780
agggagggat gatttggaag atatctgaag ataaacagct agcagtttgc ctgaaatatg 840
ctggagtatt tgcagaaaaa gcagaagatg ctgatggaaa agatgtattt aataccaaat 900
ctgttgggct ttctattaaa gaggaatga cttatcacc caaccaggta gtagaaggct 960
gttgttcaga tatggctgtt acttttaatg gactgactcc aaatcagatg catgtgatga 1020
tgtatggggt ataccgcctt agggcatttg ggcattttt caatgatgca ttggttttct 1080
tacctccaaa tggttctgac aatgactgag aagtggtaga aaagcgtgaa tatgatcttt 1140
gtataggacg tgtgttgcga ttattttag tagtaactac atatccaata cagctgtatg 1200
tttctttttt ttttctaatt tgggtggcact ggtataacca cacattaaag tcagtagtac 1260
atttttaaat gaggggtggt tttttcttta aaacacatga acattgtaaa tgtgttgtaa 1320
agaagtgttt taagaataat aattttgcaa ataaactatt aataaatatt atatgtgata 1380
aatttcaaat tatgaacatt agaaatctgt ggggcacata tttttgctga ttggttaaaa 1440
aattttaaca ggtcttttagc gttctaagat atgcaaatga tatctctagt tgtgaatttg 1500
tgattaaagt aaaactttta gctgtgtgtt ccctttactt ctaatactga tttatgttct 1560
aagcctcccc aagttccaat ggatttgctt tctcaaatg tacaactaag caactaaaga 1620
taatt
1625

```

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 1212

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2506558CB1

&lt;400&gt; 54

```

actggtcaag ttcaagtcac acaggtttgc tgactgcgcc atattgttgc tgacacaact 60
ggagactgga cttaggaatg tttttgccac acttaacaga tgtccaaaaa gactcctgac 120
tgctgagtca acagctcttt ataccacctt tgatcaaata ttggcaaaac acttgaatga 180
tggtaaaatc aatcagcttc ctcttttctt tggagagcct gctatggaat ttctctggga 240
tttctgaac catcaggagg gtccccgcac aagagatcat ttaagccacg gggagatcaa 300
cttacatgaa ttttcaaaaag aaacaactaa tcagttgctt gcattttctc ttgtactgct 360
actcagattc gttgatgact gtctgctatc agtttttaag gaaaaatcag ccgtagaatt 420
gttgattagt cttgcagaag gctatagttc tcgctgtcat ccggtttttc agcttaaaaa 480
acaggtgctg agctgtgagg agagcatcag ggtttgggct ctgctgcctt tccccgaaga 540
actcactcgg caagccgtca gattagaaga taattctgaa acaaatgcct gccactcttt 600

```

PF-0681 PCT

```

gattacaaaa atgacggatg agctgtatca ccatatgcct gagaatcggt gtgtgttaaa 660
ggacttggat cgtcttctta ctgagacgtg gccccagctt ctccgtgagc tctgcagcac 720
acctgttccc acctgttctt gccccaggat tgtgtctgaa gtgctggttg tgcctcgaag 780
cattggcgaa cagtgcggcc gtgtgtccag ccaggtcacc gttgcctcag agctgagaca 840
caggcagtggt gtggaaagga cgctgcgggtc tcgccagcgg cagaactacc tgcgtatgtg 900
gagtagtata agactactgt cccctgtgct cagcctgata ctgttactca ttgcgctgga 960
gttgggtcaac attcatgctg tttgtgggaa gaatgcgcat gagtatcagc agtacctaaa 1020
gtttgtaaag tcgatcttgc agtacacgga gaacctgggt gcttacacca gttacgaaaa 1080
gaacaagtgg aatgaaacta tcaatcttac acatacagct ttgttgaaaa tgtggacttt 1140
tagtgagaag aaacaaatgt taatacatat agccaagaaa tccacaagta aagtactctt 1200
atgaaaaaaaa aa 1212

```

&lt;210&gt; 55

&lt;211&gt; 1465

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2546025CB1

&lt;400&gt; 55

```

cctttccagt ggacctgggc tgttgttgcc gtgtgtttcc ttctctccgt gcaacgctgg 60
caagtctcaa agtcgccaca gaaacatgcc cctgattcag tgctctgct tagctgtaac 120
atgttaataa gaactacctg gcatcttctt gaacaagact ttcaataggg gccagtatgc 180
ttcgcttcat ccagaagttt tctcaagcat cttcaaagat actgaagtac tctttcccag 240
tgggactaag aaccagcaga acagatatac ttctctctca gatgtctct cagcaaaact 300
tttccccatg tccaaggcct tggttttctt catcatttcc agcgtatatg agcaagacac 360
agtgtatata tcatcccccc tgcagcttta aaaagcagca gaagcaagca cttctagcca 420
gacctcaag caccatcact tacctaactg acagcccaaa gccagcatta tgtgtaactc 480
tggcaggact aatccccctt gttgctccac cactggctcat gctgatgaca aaaacttata 540
ttcccatatt agcttttact cagatggcct atggagccag ttctctatct ttcttgggtg 600
ggatcagatg gggttttgcct ctaccagaag gtagtccagc caaaccagac taccttaatt 660
tagctagcag tgcagctect cttttctttt catgggttgc cttccttatt tctgaaagac 720
ttagtgaagc catagtcaaa gtaataatgg gtatgggagt agcattccac cttgaacttt 780
ttctcttacc acattatccc aactggttta aagccctgag gatagtagtc actttatttg 840
ccacttttct atttataatc acttttagtag ttaaaagtag tttccagaa aaaggacata 900
agagacctgg tcaagtataa aaaatataaa agtctgggaa gtgaggagca cctctgccc 960
gtgctgccc cgtctgggaa gtgaggagcg cctctgcctg gccgcctgac catctgggaa 1020
gtgtgacaag cgcctctgcc cggccgctgt gcaaccttcc acgtgtgaag tgacagcctt 1080
gtgtgtgate tttctgtctt tccccaggtt tgcattttcg acattaaagt ttacttttta 1140
gttaaaagtt ttaaaaatat atatatataa atacactgta gataacattt gtatgccagc 1200
tacacctttt tctacttctg tttggctttt tttccccaca ccaatggtaa tttatcttca 1260
cagattgttc ttcatcttca gaaattgtta cttcatggta attacttgag caaaagcttg 1320
aaaatccctg acaagtactt ttcatctcat agtatattag ttttacttca gtcattttat 1380
gaataatata gttatccact taaacatttc aatattttaa ccatcttgaa aattaaagat 1440
taaaaatccc aaaaaaaaaa aaaaaa 1465

```

&lt;210&gt; 56

&lt;211&gt; 1170

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 3145660CB1

&lt;400&gt; 56

```

ctctcataca gaagctagct gcttgttttt tcactttatc tattatcgga tatttaattt 60
tttacataat tcatcgtaat gctcatcgga agaataagcc gtgtactgat ttggaaagt 120
gagaggaaaa gaaaaatatt atcaataccc ctgtgtcttc attagaaata cttttacaat 180

```

PF-0681 PCT

```

ctttctgcaa acttgccctg attatggcat atttctatat gtgtgaccgt gcaaactctgt 240
tcctgaagga aaacaaatct tatacacatt catctttctt tattccaatt atctacattt 300
tggtttttgg agtatcttat aatgaaaata ctaaagagac taaagtatta aatagagaac 360
aaacagacga atggaaaggg tggatgcaac ttgtgatctt gatttatcac atttctggag 420
caagtacatt tttgcctgta tacatgcaca ttcgagttct ggttgetgca tatttatttc 480
agacagggtg tgggcatttc tcatactttt ggataaaagg agatttttga atctatagag 540
tatgtcaggt tttatttcgt ctcaatttcc tggtagtggg gttatgtata gtaatggatc 600
gaccttatca attctattac tttgtccctt tggcactgt atggttcatg gtcatatatg 660
ttacttttagc actatggcca caaataatcc aaaaaaaagc aaacggaaat tgtttctggc 720
attttggctt actgttgaaa ctaggctttt tgcgtttatt catatgtttt ttggcatatt 780
ctcaggggtc atttgagaag atcttttctc tttggccatt gtccaagtgt tttgaactga 840
aagggaatgt atatgaatgg tgggttcagat ggagggttaga ccgttatgta gttttccacg 900
gaatgctgtt tgcttttatt tatctggctt tgcagaagcg tcaataactt tctgaaggaa 960
aggggtgaacc tcttttttca aacaaaatct caaattttct gttggttatt tcagttagtt 1020
ctttcctggg taagttttga aaacctttcc caaattctaa aatgggtatg ggaatattta 1080
accattttaag ataatggaaa atataaatcc aattattttt taataattaa atcctttttt 1140
tcctccctta tttttccctt ttaataattt 1170

```

&lt;210&gt; 57

&lt;211&gt; 1421

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 4901066CB1

&lt;400&gt; 57

```

gaaccaggaa agtaacggct acagacagtg agaaatagtt tcgctcgccg gctagaaaaa 60
ctctgtcggg accaacccca gagcgttgag agcagccac ctccacgctt ccttaacgga 120
gaggtgcagg actcagactt caccagccca ctccggtcca gccttgtagc caaagagacg 180
ccaaggacgc gctctcccg ctcaggcag cccagcttg ctggtctgcc tgcccgctg 240
cgtgcagcac tcggccggcg tgcagcatga cctgttgaa cggcgtagt cctttttacc 300
ccagccccc gcattccgca ggcttcagcg ttccactgct catcgttatt ctagtgtttt 360
tggctctagc agcaagcttc ctgctcatct tgcgggggat ccgtggccac tcgctgctgt 420
tttggttggg gagagtctct ctacgtctgt tcataggcgc agaaattgtg gctgtgcact 480
tcagtgcaga atggttcgtg ggtacagtga acaccaacac atcctacaaa gccttcagcg 540
cagcgcgcgt tacagcccg gtccgtctgc tcgtgggcct ggagggcatt aatattacac 600
tcacagggac ccagtgcat cagctgaacg agaccattga ctacaacgag cagttcacct 660
ggcgtctgaa agagaattac gccgcggagt acgcgaacgc actggagaag gggctgccgg 720
accagtgct ctacctggcg gagaagtcca caccgagtag ccttgccggc ctgtaccacc 780
agtaccacct ggccgggacac tacgctcgg ccacgctatg ggtggcgctt tgcttctggc 840
tcctctccaa cgtgctgctc tcacagcccg ccccgctcta cggaggcctg gcactgctga 900
ccaccggagc cttcgcgctc ttccgggtct tcgccttgge ctccatctct agcgtgccgc 960
tcgtcccgtc ccgctaggc tcctccgcgc tcaccactca gtacggcgcc gccttctggg 1020
tcacgctggc aaccggcgct ctgtgcctct tcctcggagg ggccgtgggt agtctccagt 1080
atgttcggcc cagcgtctct cgcaccttc tggaccaaa cgcgaaggac tgcagccagg 1140
agagaggggg ctacactctt atcctcggcg accactgca caagcaggcc gctctccag 1200
acttaaaatg tatcaccact aacctgtgag ggggaaccaa tctggactcc tccccgct 1260
tgggacatcg caggccggga agcagtgccc gccaggcctg ggccaggaga gctccaggaa 1320
gggcactgag cgtgctggc gcgaggctc ggacatccgc aggcaccagg gaaagtctcc 1380
tggggcgatc tgtaaataaa cctttttttt ttttgttttt t 1421

```

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 2310

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 5031174CB1

PF-0681 PCT

&lt;400&gt; 58

```

ccggccctag gtcceggcag cgggtggtgac ggccggtgccg gaggttgtcc ttggcaggtt 60
ttcctcggcg cttctccatg gaggaggcgg tgcgaacggc ttcagcccg aatgctcgca 120
tctcccactg gacggcgacg aaggcgggtgg ccgtgcgagc gcaggactgg gcggcctgtg 180
tgggggtgtg agcccggtg cccaaggctg cggcggcgag gggaagccgc gcggccggcc 240
ggccgactag ggtttgaaga ctgcttcatt ctgcctctag taccagcggg ttctctgttc 300
tgtgatcaat gtgattcaca ggaactcctt aagtaacaaa cgaaatgagc caggggctg 360
gaaaatatga cttctatatt ggtctgggat tggctatgag ctccagcatt ttcatggag 420
gaagtttcat tttgaaaaaa aagggcctcc ttcgacttgc caggaaaggc tctatgagag 480
caggtcaagg tggccatgca tatcttaagg aatggttgtg gtgggctgga ctgctgtcaa 540
tgggagctgg tgagggtggc aacttcgctg cgtatgcgtt tgcaccagcc actctagtga 600
ctccactagg agctctcagc gtgctagtaa gtgccattct ttcttcatac tttctcaatg 660
aaagacttaa tcttcatggg aaaattgggt gtttgctaag tattctagga tctacagtta 720
tggtcattca tgctccaagg gaagaggaga ttgagacttt aaatgaaatg tctcacaagc 780
taggtgatcc aggttttgtg gtctttgcaa cccttgttgt catttgtggc ttgatattaa 840
tcttcgttgt gggctctcgc catggacaga caaacattct tgtgtacata acaatctgct 900
ctgtaatcgg ccgcttttca gtctcctgtg tgaagggcct gggcattgct atcaaggagc 960
tgtttgcagg gaagcctgtg ctgcggcctc ccctggcttg gattctgtct ctgagcctca 1020
tcgtctgtgt gagcacacag attaatcacc taaatagggc cctggatata ttcaacactt 1080
ccatttgtgac tccaatatat tatgtattct ttacaacatc agttttaact tgttcagcta 1140
ttctttttaa ggagtggcaa gatatgcctg ttgacgatgt cattggtact ttgagtggct 1200
tctttacaat catttgtggg atattcttgt tgcattgcct taaagacgtc agcttttagt 1260
tagcaagtct gcctgtgtct ttcgaaaag acgagaaaag aatgaatggc aatctctcta 1320
atatgtatga agttcttaat aataatgaag aaagcttaac ctgtggaatc gaacaacaca 1380
ctggtgaaaa tgtctccga agaatggaa atctgacagc tttttaagaa aggtgtaatt 1440
aaaggttaat ctgtgattgt tatgaagtga atttgaatat catcagaatg tgtctgaaaa 1500
aacattgtcc tcaataatg ttctttaaag gcaatctttt taaagatttc actaatttgg 1560
accaagaaat tacttttctt gtattttaa acacaaatgg agctcactaa aatgacctca 1620
gcacatgacg atttctatta acattttatt gttgtagaag tattttacat tttcatccct 1680
tctccaaaag ccgaatgcac taatgacagt ttttaagtcta tgaaaatgct ttatttttct 1740
atttgtgatg aaagtctgaa atgtgcattt gtcaccccca ctccatcaat ccctgaccat 1800
gtaaggcttt tttattttaa aaaaacagag ttatcccaat acattatcct gtgatttacc 1860
ttacctacaa aagtggctcc tgtttgtttg atgatgattg gttttatttt tgaaatattt 1920
attaagggaa aactaagtta ctgaatgaag gaacctcttt cttacaaaaa aaaaaaagg 1980
gcagaaatca cccaaggaa cgatttctca ggttgagatg atcacctga atccggcttc 2040
ctctgagcat togatggcct tagcacctca tcaagccagc acatctgcc tgctgttgca 2100
gcctggctgg gtttattctt cagttacctt aatcccatga tgcttggaa cttgattacc 2160
gttttacatc agctcttgta cttttcagta tattttcata atgagttata ttgtcattta 2220
gactttgaac agctctggga aatagaagac tagggttgtt tcttaaatth agctcatgtt 2280
ataataaaaa gttgcaaat aaaaaaaaaa 2310

```

## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                        | Int. Application No.<br>PCT/US 00/07817            |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                             |              |      |                                                                                                                                                                                                                                                        |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 7 C12N15/12 C07K14/47 C12N5/10 C12P21/00 C07K16/18<br>A61K38/17 C12Q1/68                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                    |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                             |              |      |                                                                                                                                                                                                                                                        |             |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                    |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                             |              |      |                                                                                                                                                                                                                                                        |             |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 C12N C07K C12P A61K C12Q<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                    |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                             |              |      |                                                                                                                                                                                                                                                        |             |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>EP 0 834 563 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP)<br/>8 April 1998 (1998-04-08)<br/>the whole document</td> <td>1-17, 20, 23</td> </tr> <tr> <td>P, X</td> <td>           HAMMOND H.A. ET AL.: "Homo sapiens chromosome 11 clone pac255-m-19 map 11q13, ***sequencing in progress***, 7 ordered pieces"<br/>           EMBL DATABASE SEQUENCE AC024127; ACCESSION NO. AC024127,<br/>           24 February 2000 (2000-02-24), XP002148958<br/>           ---<br/>           -/--         </td> <td>1-5, 10, 11</td> </tr> </tbody> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                    | Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | A | EP 0 834 563 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP)<br>8 April 1998 (1998-04-08)<br>the whole document | 1-17, 20, 23 | P, X | HAMMOND H.A. ET AL.: "Homo sapiens chromosome 11 clone pac255-m-19 map 11q13, ***sequencing in progress***, 7 ordered pieces"<br>EMBL DATABASE SEQUENCE AC024127; ACCESSION NO. AC024127,<br>24 February 2000 (2000-02-24), XP002148958<br>---<br>-/-- | 1-5, 10, 11 |
| Category *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No.                              |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                             |              |      |                                                                                                                                                                                                                                                        |             |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | EP 0 834 563 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP)<br>8 April 1998 (1998-04-08)<br>the whole document                                                                                                                                                            | 1-17, 20, 23                                       |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                             |              |      |                                                                                                                                                                                                                                                        |             |
| P, X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | HAMMOND H.A. ET AL.: "Homo sapiens chromosome 11 clone pac255-m-19 map 11q13, ***sequencing in progress***, 7 ordered pieces"<br>EMBL DATABASE SEQUENCE AC024127; ACCESSION NO. AC024127,<br>24 February 2000 (2000-02-24), XP002148958<br>---<br>-/-- | 1-5, 10, 11                                        |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                             |              |      |                                                                                                                                                                                                                                                        |             |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                    |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                             |              |      |                                                                                                                                                                                                                                                        |             |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                    |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                             |              |      |                                                                                                                                                                                                                                                        |             |
| Date of the actual completion of the international search                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        | Date of mailing of the international search report |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                             |              |      |                                                                                                                                                                                                                                                        |             |
| 9 October 2000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                        | 10. 1. 01                                          |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                             |              |      |                                                                                                                                                                                                                                                        |             |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                        | Authorized officer<br><br>Schönwasser, D           |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                             |              |      |                                                                                                                                                                                                                                                        |             |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PCT/US 00/07817

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Relevant to claim No. |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X          | NCI-CGAP: "National Cancer Institute,<br>Cancer Genome Anatomy Project (CGAP),<br>Tumor Gene Index<br><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ncicgap">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ncicgap</a> ;<br>ot03c01.s1 NCI CGAP GC3 Homo sapiens cDNA<br>clone IMAGE:1613760 3', mRNA sequence"<br>EMBL DATABASE ENTRY A1000010; ACCESSION<br>NO. A1000010, 5 June 1998 (1998-06-05),<br>XP002148959<br>----- | 1-5,10,<br>11         |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.  
PCT/US 00/07817**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 16 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.: 18,19,21,22  
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:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-23 ( 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

## 1. Claims: 1-23 (all partially)

## Invention No.: 1

An isolated polypeptide comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO:1 or homologues or fragments thereof; an isolated polynucleotide encoding said polypeptide; a recombinant polynucleotide comprising a promoter sequence operably linked to said polynucleotide; a cell transformed with said recombinant polynucleotide; a transgenic organism comprising said recombinant polynucleotide; a method for producing said polypeptide; an isolated antibody which specifically binds to said polypeptide; an isolated polynucleotide comprising the polynucleotide sequence of SEQ ID NO:30 or homologues or complements thereof; a method for detecting a target polynucleotide in a sample, wherein said target polynucleotide has a sequence of above polynucleotide; a pharmaceutical composition comprising an effective amount of above polypeptide; a method for treating a disease or condition comprising administering said pharmaceutical composition; a method for screening a compound for effectiveness as an agonist or antagonist of above polypeptide; a method for screening a compound for effectiveness in altering expression of a target polynucleotide, wherein the target polynucleotide comprises above isolated polynucleotide.

## 2. Claims: 1-23 (all partially)

## Inventions Nos.: 2-28

Inventions no. 2-28 relate to subject-matter as defined above for "invention 1", with the exception, that inventions no. 2-28 refer to one of the polypeptide sequences SEQ ID NO:2 to SEQ ID NO: 23 and SEQ ID NO:25 to SEQ ID NO:29 (and the respective polynucleotide sequences SEQ ID NO:31 to SEQ ID NO:52 and SEQ ID NO:54 to SEQ ID NO:58).

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 18,19,21,22

Claims 18 and 19 refer to an agonist compound and its use, wherein said agonist is identified by a method according to claim 17, without giving a true technical characterization of said agonist compound. 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. The above comment also applies to claims 21 and 22, which refer to an antagonist compound and its use.

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.

Information on patent family members

PCT/US 00/07817

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)    | Publication<br>date      |
|-------------------------------------------|---------------------|-------------------------------|--------------------------|
| EP 0834563 A                              | 08-04-1998          | JP 10179178 A<br>US 5824504 A | 07-07-1998<br>20-10-1998 |
| -----                                     |                     |                               |                          |

---

 フロントページの続き

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | 識別記号  | F I     | テマコード <sup>*</sup> (参考) |           |
|--------------------------|-------|---------|-------------------------|-----------|
| A 6 1 P                  | 1/04  | A 6 1 P | 3/10                    | 4 C 0 8 4 |
|                          | 1/16  |         | 7/00                    | 4 H 0 4 5 |
|                          | 3/10  |         | 7/04                    |           |
|                          | 7/00  |         | 7/06                    |           |
|                          | 7/04  |         | 9/00                    |           |
|                          | 7/06  |         | 9/10                    |           |
|                          | 9/00  |         | 9/12                    |           |
|                          | 9/10  |         | 11/06                   |           |
|                          | 9/12  |         | 11/16                   |           |
|                          | 11/06 |         | 13/12                   |           |
|                          | 11/16 |         | 15/00                   |           |
|                          | 13/12 |         | 15/06                   |           |
|                          | 15/00 |         | 15/08                   |           |
|                          | 15/06 |         | 15/10                   |           |
|                          | 15/08 |         | 17/00                   |           |
|                          | 15/10 |         |                         | 1 0 1     |
|                          | 17/00 |         | 19/02                   |           |
|                          | 1 0 1 |         | 19/10                   |           |
|                          | 19/02 |         | 21/04                   |           |
|                          | 19/10 |         | 25/00                   |           |
|                          | 21/04 |         | 25/02                   |           |
|                          | 25/00 |         |                         | 1 0 3     |
|                          | 25/02 |         | 25/14                   |           |
|                          | 1 0 3 |         | 25/16                   |           |
|                          | 25/14 |         | 25/18                   |           |
|                          | 25/16 |         | 25/28                   |           |
|                          | 25/18 |         | 29/00                   | 1 0 1     |
|                          | 25/28 |         | 31/04                   |           |
|                          | 29/00 | 1 0 1   | 31/12                   |           |
|                          | 31/04 |         | 31/18                   |           |
|                          | 31/12 |         | 33/00                   |           |
|                          | 31/18 |         | 33/02                   |           |
|                          | 33/00 |         | 35/00                   |           |
|                          | 33/02 |         | 35/02                   |           |
|                          | 35/00 |         | 37/02                   |           |
|                          | 35/02 |         | 37/06                   |           |
|                          | 37/02 |         | 37/08                   |           |
|                          | 37/06 |         | 43/00                   | 1 0 5     |
|                          | 37/08 |         |                         | 1 1 1     |
|                          | 43/00 | 1 0 5   | C 0 7 K                 | 14/47     |
|                          | 1 1 1 |         |                         | 16/18     |
| C 0 7 K                  | 14/47 | C 1 2 N | 1/15                    |           |
|                          | 16/18 |         | 1/19                    |           |
| C 1 2 N                  | 1/15  |         | 1/21                    |           |
|                          | 1/19  | C 1 2 P | 21/02                   | C         |
|                          | 1/21  | C 1 2 Q | 1/68                    | A         |

5/10  
C 1 2 P 21/02  
C 1 2 Q 1/68  
G 0 1 N 33/15  
33/50  
33/53

37/00 1 0 2

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

- (72)発明者 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 ヒルマン、ジェニファー・エル  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94040・  
マウンテンビュー・#17・モンロードライ  
ブ 230
- (72)発明者 レディ、ルーパ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94086・  
サニーバイル・ウェストマッキンレードラ  
イブ 1233
- (72)発明者 バンドマン、オルガ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94043・  
マウンテンビュー・アンナアベニュー  
366
- (72)発明者 ボーゲン、マライア・アール  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94577・  
サンレアンドロ・サンティアゴロード  
14244
- (72)発明者 リュ、デュング・アイナ・エム  
アメリカ合衆国カリフォルニア州95123・  
サンノゼ・コイドライブ 233

G 0 1 N 33/15 Z  
33/50 Z  
33/53 D  
M  
37/00 1 0 2  
C 1 2 N 15/00 Z N A A  
5/00 A  
A 6 1 K 37/02

(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94552・  
カストロバレー・ボールダーキャニオン  
ドライブ 5518

(72)発明者 ヤング、ジュンミング  
アメリカ合衆国カリフォルニア州95129・  
サンノゼ・パークレーン 7125

F ターム(参考) 2G045 AA25 AA40 BB03 CB01 DA12  
DA13 DA14 DA36 DA77 DA80  
FB02 FB03 FB07

4B024 AA01 AA11 BA44 BA63 BA80  
CA04 CA07 CA09 CA11 DA02  
DA05 DA11 EA02 EA03 EA04  
FA02 GA11 HA01 HA12 HA15

4B063 QA01 QA08 QA18 QA19 QQ01  
QQ42 QQ52 QR08 QR42 QR55  
QR62 QR82 QS25 QS34 QS36  
QX02

4B064 AG01 CA02 CA05 CA10 CA19  
CC24 DA01 DA13

4B065 AA01X AA57X AA90X AA93Y  
AB01 BA02 CA24 CA25 CA44  
CA46

4C084 AA02 AA06 AA07 AA13 AA17  
BA01 BA02 BA08 BA16 BA17  
BA18 BA23 CA18 CA25 CA53  
CA56 DC50 NA14 ZA012  
ZA022 ZA082 ZA152 ZA162  
ZA182 ZA202 ZA242 ZA362  
ZA382 ZA422 ZA452 ZA512  
ZA532 ZA552 ZA592 ZA602  
ZA662 ZA682 ZA752 ZA812  
ZA892 ZA902 ZA942 ZA962  
ZA972 ZB072 ZB082 ZB112  
ZB132 ZB152 ZB212 ZB262  
ZB272 ZB332 ZB352 ZB372  
ZB382 ZC102 ZC112 ZC352  
ZC552

4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10  
BA41 CA40 DA00 DA50 DA76  
EA20 EA50 FA72 FA74

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |         |            |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译)     | 人类跨膜蛋白                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |            |
| 公开(公告)号     | <a href="#">JP2003525025A</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 公开(公告)日 | 2003-08-26 |
| 申请号         | JP2000606750                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 申请日     | 2000-03-22 |
| 申请(专利权)人(译) | 洞察制药公司                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |            |
| [标]发明人      | ユエヘンリー<br>ラルプリーティ<br>タングワイトム<br>ヒルマンジェニファーエル<br>レディルーバ<br>バンドマンオルガ<br>ボーグンマライアアール<br>リュデュングアイナエム<br>アジムザイヤルダ<br>ヤングジュンミング                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |            |
| 发明人         | ユエ、ヘンリー<br>ラル、プリーティ<br>タング、ワイトム<br>ヒルマン、ジェニファー・エル<br>レディ、ルーバ<br>バンドマン、オルガ<br>ボーグン、マライア・アール<br>リュ、デュング・アイナ・エム<br>アジムザイ、ヤルダ<br>ヤング、ジュンミング                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |         |            |
| IPC分类号      | G01N33/50 A61K38/00 A61K45/00 A61K48/00 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P3/10 A61P7/00<br>A61P7/04 A61P7/06 A61P9/00 A61P9/10 A61P9/12 A61P11/06 A61P11/16 A61P13/12 A61P15/00<br>A61P15/06 A61P15/08 A61P15/10 A61P17/00 A61P19/02 A61P19/10 A61P21/04 A61P25/00 A61P25<br>/02 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/28 A61P29/00 A61P31/04 A61P31/12 A61P31/18<br>A61P33/00 A61P33/02 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/02 A61P37/06 A61P37/08 A61P43/00 C07K14<br>/47 C07K14/705 C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12N15/12 C12P21<br>/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/53 G01N37/00                                                                    |         |            |
| CPC分类号      | A01K2217/05 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P11/06 A61P11/16 A61P13/12 A61P15/00 A61P15<br>/06 A61P15/08 A61P15/10 A61P17/00 A61P19/02 A61P19/10 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/02<br>A61P25/14 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/28 A61P29/00 C07K14/705                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         |            |
| FI分类号       | A61K45/00 A61K48/00 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P3/10 A61P7/00 A61P7/04 A61P7/06 A61P9<br>/00 A61P9/10 A61P9/12 A61P11/06 A61P11/16 A61P13/12 A61P15/00 A61P15/06 A61P15/08 A61P15<br>/10 A61P17/00 A61P17/00.101 A61P19/02 A61P19/10 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/02 A61P25/02.<br>103 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/28 A61P29/00.101 A61P31/04 A61P31/12 A61P31/18<br>A61P33/00 A61P33/02 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/02 A61P37/06 A61P37/08 A61P43/00.105<br>A61P43/00.111 C07K14/47 C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12Q1/68.A<br>G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N37/00.102 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.<br>A A61K37/02 |         |            |
| F-TERM分类号   | 2G045/AA25 2G045/AA40 2G045/BB03 2G045/CB01 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045<br>/DA36 2G045/DA77 2G045/DA80 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB07 4B024/AA01 4B024/AA11<br>4B024/BA44 4B024/BA63 4B024/BA80 4B024/CA04 4B024/CA07 4B024/CA09 4B024/CA11 4B024<br>/DA02 4B024/DA05 4B024/DA11 4B024/EA02 4B024/EA03 4B024/EA04 4B024/FA02 4B024/GA11<br>4B024/HA01 4B024/HA12 4B024/HA15 4B063/QA01 4B063/QA08 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063                                                                                                                                                                                                                          |         |            |

优先权 60/125537 1999-03-22 US  
60/139565 1999-06-16 US

摘要(译)

[illegible]