

(19) 日本国特許庁(JP)

再 公 表 特 許(A1)

(11) 国際公開番号

W02003/008450

発行日 平成16年11月11日 (2004.11.11)

(43) 国際公開日 平成15年1月30日 (2003.1.30)

(51) Int.Cl.⁷

F I

C 1 2 N 15/09
A 6 1 K 31/7088
A 6 1 K 35/12
A 6 1 K 35/76
A 6 1 K 38/00

C 1 2 N 15/00 Z N A A
A 6 1 K 31/7088
A 6 1 K 35/12
A 6 1 K 35/76
A 6 1 K 39/00 H

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 277 頁) 最終頁に続く

出願番号	特願2003-514008 (P2003-514008)	(71) 出願人	596094371
(21) 国際出願番号	PCT/JP2002/005799		伊東 恭悟
(22) 国際出願日	平成14年6月11日 (2002.6.11)		佐賀県三養基郡基山町けやき台2-25-9
(31) 優先権主張番号	特願2001-177058 (P2001-177058)	(74) 代理人	100088904
(32) 優先日	平成13年6月12日 (2001.6.12)		弁理士 庄司 隆
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	伊東 恭悟
(31) 優先権主張番号	特願2001-250728 (P2001-250728)		佐賀県三養基郡基山町けやき台2丁目25番地9号
(32) 優先日	平成13年8月21日 (2001.8.21)	(72) 発明者	七條 茂樹
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		福岡県久留米市東櫛原町47-3-608
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 腫瘍抗原

(57) 【要約】

H L A - A 2 拘束性に細胞傷害性 T 細胞 (C T L) により認識されるおよび／または C T L を誘導しうる腫瘍抗原をコードする遺伝子をヒト大腸癌細胞株及びヒト食道癌細胞株から同定し、さらに上記腫瘍抗原のエピトープを有するペプチドを見出した。

さらに、上記遺伝子によりコードされるポリペプチドまたは上記ペプチド、これらの1つをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖、組み換えベクター、形質転換体等を提供した。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列表の配列番号 1 から配列番号 2 1 3、配列番号 3 5 8 から配列番号 3 8 1、および配列番号 3 8 8 から配列番号 4 0 8 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチド。

【請求項 2】

配列表の配列番号 2 1 5 から配列番号 2 8 8（配列番号 2 2 8、配列番号 2 3 6、配列番号 2 6 1、および配列番号 2 6 9 を除く）、配列番号 3 5 6、配列番号 3 5 7、配列番号 3 8 5、および配列番号 3 8 6 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるポリペプチド。

【請求項 3】

配列表の配列番号 1 から配列番号 2 1 3、配列番号 3 5 8 から配列番号 3 8 1、および配列番号 3 8 8 から配列番号 4 0 8 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドであって、細胞傷害性 T 細胞に認識される、および／または、細胞傷害性 T 細胞を誘導するペプチド。

【請求項 4】

前記細胞傷害性 T 細胞に認識されるおよび／または細胞傷害性 T 細胞を誘導することが、H L A－A 2 拘束性または H L A－A 2 6 拘束性に細胞傷害性 T 細胞に認識されること、および／または、H L A－A 2 拘束性または H L A－A 2 6 拘束性に細胞傷害性 T 細胞を誘導することである請求の範囲第 3 項に記載のペプチド。

【請求項 5】

配列表の配列番号 2 1 4 から配列番号 2 8 8、配列番号 3 5 6、配列番号 3 5 7、および配列番号 3 8 5 から配列番号 3 8 7 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるポリペプチドであって、細胞傷害性 T 細胞に認識される、および／または、細胞傷害性 T 細胞を誘導するポリペプチド。

【請求項 6】

前記細胞傷害性 T 細胞に認識されるおよび／または細胞傷害性 T 細胞を誘導することが、H L A－A 2 拘束性または H L A－A 2 6 拘束性に細胞傷害性 T 細胞に認識されること、および／または、H L A－A 2 拘束性または H L A－A 2 6 拘束性に細胞傷害性 T 細胞を誘導することである請求の範囲第 5 項に記載のポリペプチド。

【請求項 7】

配列表の配列番号 1 から配列番号 2 1 3、配列番号 3 5 8 から配列番号 3 8 1、および配列番号 3 8 8 から配列番号 4 0 8 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列から選ばれる 1 種以上のペプチド、および／または、配列表の配列番号 2 1 4 から配列番号 2 8 8、配列番号 3 5 6、配列番号 3 5 7、および配列番号 3 8 5 から配列番号 3 8 7 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列から選ばれる 1 種以上のポリペプチドからなる医薬。

【請求項 8】

配列表の配列番号 1 から配列番号 2 1 3、配列番号 3 5 8 から配列番号 3 8 1、および配列番号 3 8 8 から配列番号 4 0 8 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列から選ばれる 1 種以上のペプチド、および／または、配列表の配列番号 2 1 4 から配列番号 2 8 8、配列番号 3 5 6、配列番号 3 5 7、および配列番号 3 8 5 から配列番号 3 8 7 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列から選ばれる 1 種以上のポリペプチドを含有する癌ワクチン。

【請求項 9】

大腸癌、食道癌、口腔扁平上皮癌、腎癌、肺癌、婦人科癌、および前立腺癌の少なくともいずれか 1 の治療に用いる請求の範囲第 8 項に記載の癌ワクチン。

【請求項 10】

配列表の配列番号 1 から配列番号 2 1 3、配列番号 3 5 8 から配列番号 3 8 1、および配列番号 3 8 8 から配列番号 4 0 8 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列から選ばれる 1 種以上のペプチド、および／または、配列表の配列番号 2 1 4 から配列番号 2 8 8、配列番号 3 5 6、配列番号 3 5 7、および配列番号 3 8 5 から配列番号 3 8 7 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列から選ばれる 1 種以上のポリペプチドを含有する細胞傷害性 T 細胞の誘導

10

20

30

40

50

剤。

【請求項 1 1】

配列表の配列番号 1 から配列番号 2 1 3、配列番号 3 5 8 から配列番号 3 8 1、および配列番号 3 8 8 から配列番号 4 0 8 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列から選ばれる 1 種以上のペプチド、および／または、配列表の配列番号 2 1 4 から配列番号 2 8 8、配列番号 3 5 6、配列番号 3 5 7、および配列番号 3 8 5 から配列番号 3 8 7 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列から選ばれる 1 種以上のポリペプチドを使用することを特徴とする細胞傷害性 T 細胞の誘導方法。

【請求項 1 2】

配列表の配列番号 1 から配列番号 2 8 8、配列番号 3 5 6 から配列番号 3 8 1、および配列番号 3 8 5 から配列番号 4 0 8 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドまたはポリペプチドをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖。 10

【請求項 1 3】

配列表の配列番号 2 9 0 から配列番号 3 5 5（配列番号 2 9 9 および配列番号 3 3 2 を除く）および配列番号 3 8 2 から配列番号 3 8 4 のいずれか 1 に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドまたはその相補鎖。

【請求項 1 4】

配列表の配列番号 2 8 9 から配列番号 3 5 5 および配列番号 3 8 2 から配列番号 3 8 4 のいずれか 1 に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドであって、該ポリヌクレオチドがコードするポリペプチドが細胞傷害性 T 細胞を誘導する、および／または、細胞傷害性 T 細胞により認識されるものであるポリヌクレオチドまたはその相補鎖。 20

【請求項 1 5】

前記細胞傷害性 T 細胞を誘導するおよび／または細胞傷害性 T 細胞により認識されることが、H L A－A 2 拘束性または H L A－A 2 6 拘束性に細胞傷害性 T 細胞を誘導すること、および／または、H L A－A 2 拘束性または H L A－A 2 6 拘束性に細胞傷害性 T 細胞により認識されることである請求の範囲第 1 4 項に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖。

【請求項 1 6】

請求の範囲第 1 2 項から第 1 5 項のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖とストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションするポリヌクレオチド。 30

【請求項 1 7】

請求の範囲第 1 2 項から 1 6 項のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖を含有する組換えベクター。

【請求項 1 8】

組換えベクターが発現組換えベクターである請求の範囲第 1 7 項に記載の組換えベクター。

【請求項 1 9】

請求の範囲第 1 7 項または第 1 8 項に記載の組換えベクターにより形質転換された形質転換体。

【請求項 2 0】

請求の範囲第 1 8 項に記載の組換えベクターにより形質転換された形質転換体を培養する工程を含む、請求の範囲第 1 項、第 3 項、若しくは第 4 項に記載のペプチドまたは請求の範囲第 2 項、第 5 項、若しくは第 6 項に記載のポリペプチドの製造方法。 40

【請求項 2 1】

請求の範囲第 1 項、第 3 項、若しくは第 4 項に記載のペプチドまたは請求の範囲第 2 項、第 5 項、若しくは第 6 項に記載のポリペプチドを免疫学的に認識する抗体。

【請求項 2 2】

請求の範囲第 4 項に記載のペプチド若しくは請求の範囲第 6 項に記載のポリペプチドおよび／または H L A－A 2 分子若しくは H L A－A 2 6 分子と相互作用して少なくとも H L A－A 2 拘束性または H L A－A 2 6 拘束性の細胞傷害性 T 細胞による該ペプチドまたは 50

該ポリペプチドの認識を増強する化合物、および／または請求の範囲第12項から第15項のいずれか1項に記載のポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用してその発現を増強する化合物の、スクリーニング方法であって、請求の範囲第4項に記載のペプチド、請求の範囲第6項に記載のポリペプチド、請求の範囲第12項から第15項のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖、請求の範囲第17項または第18項に記載の組換えベクター、請求の範囲第19項に記載の形質転換体、または請求の範囲第21項に記載の抗体のうちの少なくとも1つを用いることを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項23】

請求の範囲第22項に記載のスクリーニング方法で得られた化合物。

10

【請求項24】

請求の範囲第4項に記載のペプチド若しくは請求の範囲第6項に記載のポリペプチドの少なくとも1つに対するHLA-A2拘束性若しくはHLA-A26拘束性の細胞傷害性T細胞による認識を増強する化合物、または請求の範囲第12項から第15項のいずれか1項に記載のポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用してその発現を増強する化合物。

【請求項25】

請求の範囲第1項、第3項、若しくは第4項に記載のペプチド、請求の範囲第2項、第5項、若しくは第6項に記載のポリペプチド、請求の範囲第12項から第15項のいずれか1項に記載のポリヌクレオチド若しくはその相補鎖、請求の範囲第17項若しくは第18項に記載の組換えベクター、請求の範囲第19項に記載の形質転換体、請求の範囲第21項に記載の抗体、または請求の範囲第23項若しくは第24項に記載の化合物のうちの少なくとも1つを含有してなる癌治療に用いる医薬組成物。

20

【請求項26】

請求の範囲第1項、第3項、若しくは第4項に記載のペプチド、請求の範囲第2項、第5項、若しくは第6項に記載のポリペプチド、または請求の範囲第12項から第15項のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドの定量的あるいは定性的な測定方法。

【請求項27】

癌疾患検査に用いる請求の範囲第26項に記載の測定方法。

【請求項28】

請求の範囲第22項に記載のスクリーニング方法または請求の範囲第26項に記載の測定方法に使用する試薬キットであって、第1項、第3項、若しくは第4項に記載のペプチド、請求の範囲第2項、第5項、若しくは第6項に記載のポリペプチド、または請求の範囲第12項から第15項のいずれか1項に記載のポリヌクレオチド若しくはその相補鎖、または請求の範囲第21項に記載の抗体のうちの少なくとも1つを含んでなる試薬キット。

30

【請求項29】

癌疾患検査に用いる請求の範囲第28項に記載の試薬キット。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、腫瘍抗原に関し、さらに詳しくは腫瘍特異的細胞傷害性T細胞により認識されるポリペプチドまたはペプチド、該ポリペプチド若しくは該ペプチドをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖、該ポリヌクレオチドを含有する組換えベクター、該組換えベクターを含む形質転換体、該ポリペプチドまたは該ペプチドに対する抗体、該ポリペプチド若しくは該ペプチドおよび／またはHLAあるいは該ポリヌクレオチドと相互作用を有する化合物、該ペプチドおよび／または該ポリペプチドからなる細胞傷害性T細胞の誘導剤、およびこれらの1種以上を含む医薬組成物、並びに該ポリペプチドまたは該ペプチドの製造方法、該化合物のスクリーニング方法、該ポリペプチドおよび／または該ペプチドを用いる細胞傷害性T細胞の誘導方法、該ポリペプチドまたは該ポリペプチドまたはこれらのいずれか1つをコードするポリヌクレオチドの測定方法、および該スクリーニング方法または該測定方法に使用する試薬キットに関する。

40

50

背景技術

生体における癌の排除には免疫系、特に細胞性免疫に係る細胞傷害性T細胞（C y t o t o x i c T L y m p h o c y t e）が重要な役割を果たしている。癌患者の腫瘍局所には腫瘍細胞に対して細胞傷害活性を示す細胞傷害性T細胞の浸潤が認められている〔A r c h . S u r g . （1990）126：200－205〕。この腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞の標的分子（腫瘍抗原）は、メラノーマにおいて初めて発見された。腫瘍細胞内で生成された腫瘍抗原は、細胞内で分解されて8乃至11個のアミノ酸からなるペプチド（腫瘍抗原ペプチド）になり、主要組織適合性抗原（MHC）であるヒト白血球抗原（H L A）分子と結合して腫瘍細胞表面上に提示される。細胞傷害性T細胞はH L A分子と腫瘍抗原ペプチドからなる複合体を認識し、腫瘍細胞を傷害する。すなわち、細胞傷害性T細胞はH L A拘束性に腫瘍細胞を認識する。 10

H L Aは細胞膜抗原であり、ほとんど全ての有核細胞上に発現している。H L AはクラスI抗原とクラスII抗原に大別されるが、細胞傷害性T細胞により抗原ペプチドと共に認識されるH L AはクラスI抗原である。H L AクラスI抗原はさらにH L A－A、H L A－B、H L A－Cなどに分類され、ヒトでは有核細胞がそれぞれ異なった量のH L A－A、H L A－B、H L A－Cを有する。また、その遺伝子は多型に富むことが報告されている。例えば、H L A－AにはA 1、A 2、A 2 4、A 2 6、およびA 3 1などの、H L A－BにはB 8、B 2 7、およびB 4 6などの、H L A－CにはC w 3やC w 6などの多型が存在する。そのため、それぞれの個体が有するH L Aの型は必ずしも同一ではない。その中で、H L A－A 2対立遺伝子は、日本人の約40%、中国人の約53%、北アメリカ 20
コーカサス人の約49%、南アメリカコーカサス人の約38%、アフリカ黒人の約23%にみられる。また、H L A－A 2 6対立遺伝子は、日本人の約22%、韓国人の約16%、北アメリカコーカサス人の約8%で認められている〔I m a n i s h i , T . e t a l . , H L A 1991（1992）1：1065－1220, O x f o r d , O x f o r d S c i e n t i f i c p u b l i c a t i o n s〕。

細胞傷害性T細胞はH L AクラスI抗原と腫瘍抗原ペプチドとの複合体を認識するとき、H L Aの型をも認識する。また、H L A分子と結合する腫瘍抗原ペプチドのアミノ酸配列には、H L Aの型により異なるモチーフ（規則的配列）が存在することが知られている。近年、腫瘍拒絶抗原遺伝子およびT細胞抗原受容体（T c e l l r e c e p t o r）（T C R）などの特異免疫に関与する分子が、メラノーマ、食道癌、およびその他の癌で 30
同定されてきており、進行癌または転移性癌においてペプチドによる特異的免疫療法が検討されている〔S c i e n c e （1991）254：1643－1647〕〔J . E x p . M e d . （1996）183：1185－1192〕〔J . I m m u n o l . （1999）163：4994－5004〕〔P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A （1995）92：432－436〕〔S c i e n c e （1995）269：1281－1284〕〔J . E x p . M e d . （1997）186：785－793〕。

現在欧米では、腫瘍抗原投与により癌患者の体内の細胞傷害性T細胞を活性化させる癌ワクチン療法が開発されつつあり、メラノーマ特異的腫瘍抗原については臨床試験における成果が報告されている。例えば、メラノーマ抗原g p 1 0 0ペプチドをメラノーマ患者に皮下投与し、インターロイキン－2を静脈内投与することにより、42%の患者で腫瘍の 40
縮小が認められている〔N a t u r e M e d i c i n e （1998）4：321〕。このように腫瘍抗原は、癌ワクチンとして利用することにより、有効な癌治療効果を期待できる。

しかしながら、同定されている腫瘍抗原はメラノーマ由来のものが多く、発病頻度の高い上皮性の癌や腺癌由来の腫瘍抗原についての報告は少ない。また、癌の多様性を考えると、全ての癌細胞において同一の腫瘍抗原が同程度発現されているとは考えられない。癌細胞の種類や組織の違いにより、発現している腫瘍抗原の種類や発現量が異なる。さらに、上記のようにH L A遺伝子に多型が存在するためにH L Aの型が各個体で異なり、そのために各個体において機能し得る腫瘍抗原ペプチドの種類が異なると考えられる。勿論、単一の腫瘍抗原を用いて細胞傷害性T細胞を活性化せしめる癌ワクチン療法によっても、該 50

腫瘍抗原を有する癌の治療効果は得られる。しかし、癌の治療において特異的な細胞傷害性T細胞を誘導および／または活性化し、かつ癌の多様性に対応して高い治療効果を得るためには、数多くの新たな腫瘍抗原を発見し利用することが重要である。

発明の開示

本発明の一態様は、配列表の配列番号1から配列番号213、配列番号358から配列番号381、および配列番号388から配列番号408のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドである。

本発明の一態様は、配列表の配列番号215から配列番号288（配列番号228、配列番号236、配列番号261、および配列番号269を除く）、配列番号356、配列番号357、配列番号385、および配列番号386のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるポリペプチドである。

10

本発明の一態様は、配列表の配列番号1から配列番号213、配列番号358から配列番号381、および配列番号388から408のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドであって、細胞傷害性T細胞に認識される、および／または、細胞傷害性T細胞を誘導するペプチドである。

本発明の一態様は、前記細胞傷害性T細胞に認識されるおよび／または細胞傷害性T細胞を誘導することが、HLA-A2拘束性またはHLA-A26拘束性に細胞傷害性T細胞に認識されること、および／または、HLA-A2拘束性またはHLA-A26拘束性に細胞傷害性T細胞を誘導することである前記ペプチドである。

本発明の一態様は、配列表の配列番号214から配列番号288、配列番号356、配列番号357、および配列番号385から配列番号387のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるポリペプチドであって、細胞傷害性T細胞に認識される、および／または、細胞傷害性T細胞を誘導するポリペプチドである。

20

本発明の一態様は、前記細胞傷害性T細胞に認識されるおよび／または細胞傷害性T細胞を誘導することが、HLA-A2拘束性またはHLA-A26拘束性に細胞傷害性T細胞に認識されること、および／または、HLA-A2拘束性またはHLA-A26拘束性に細胞傷害性T細胞を誘導することである前記ポリペプチドである。

本発明の一態様は、配列表の配列番号1から配列番号213、配列番号358から配列番号381、および配列番号388から配列番号408のいずれか1に記載のアミノ酸配列から選ばれる1種以上のペプチド、および／または、配列表の配列番号214から配列番号288、配列番号356、配列番号357、および配列番号385から配列番号387のいずれか1に記載のアミノ酸配列から選ばれる1種以上のポリペプチドからなる医薬である。

30

本発明の一態様は、配列表の配列番号1から配列番号213、配列番号358から配列番号381、および配列番号388から配列番号408のいずれか1に記載のアミノ酸配列から選ばれる1種以上のペプチド、および／または、配列表の配列番号214から配列番号288、配列番号356、配列番号357、および配列番号385から配列番号387のいずれか1に記載のアミノ酸配列から選ばれる1種以上のポリペプチドを含有する癌ワクチンである。

本発明の一態様は、大腸癌、食道癌、口腔扁平上皮癌、腎癌、肺癌、婦人科癌、および前立腺癌の少なくともいずれか1の治療に用いる前記癌ワクチンである。

40

本発明の一態様は、配列表の配列番号1から配列番号213、配列番号358から配列番号381、および配列番号388から配列番号408のいずれか1に記載のアミノ酸配列から選ばれる1種以上のペプチド、および／または、配列表の配列番号214から配列番号288、配列番号356、配列番号357、および配列番号385から配列番号387のいずれか1に記載のアミノ酸配列から選ばれる1種以上のポリペプチドを含有する細胞傷害性T細胞の誘導剤である。

本発明の一態様は、配列表の配列番号1から配列番号213、配列番号358から配列番号381、および配列番号388から配列番号408のいずれか1に記載のアミノ酸配列から選ばれる1種以上のペプチド、および／または、配列表の配列番号214から配列番

50

号288、配列番号356、配列番号357、および配列番号385から配列番号387のいずれか1に記載のアミノ酸配列から選ばれる1種以上のポリペプチドを使用することを特徴とする細胞傷害性T細胞の誘導方法である。

本発明の一態様は、配列表の配列番号1から配列番号288、配列番号356から配列番号381、および配列番号385から配列番号408のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドまたはポリペプチドをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖である。

本発明の一態様は、配列表の配列番号290から配列番号355（配列番号299および配列番号332を除く）および配列番号382から配列番号384のいずれか1に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドまたはその相補鎖である。

本発明の一態様は、配列表の配列番号289から配列番号355および配列番号382から配列番号384のいずれか1に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドであって、該ポリヌクレオチドがコードするポリペプチドが細胞傷害性T細胞を誘導する、および／または、細胞傷害性T細胞により認識されるものであるポリヌクレオチドまたはその相補鎖である。

本発明の一態様は、前記細胞傷害性T細胞を誘導するおよび／または細胞傷害性T細胞により認識されることが、HLA-A2拘束性またはHLA-A26拘束性に細胞傷害性T細胞を誘導すること、および／またはHLA-A2拘束性またはHLA-A26拘束性に細胞傷害性T細胞により認識されることである前記ポリヌクレオチドまたはその相補鎖である。

本発明の一態様は、前記ポリヌクレオチドまたはその相補鎖とストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションするポリヌクレオチドである。

本発明の一態様は、前記ポリヌクレオチドまたはその相補鎖を含有する組換えベクターである。

本発明の一態様は、組換えベクターが発現組換えベクターである前記組換えベクターである。

本発明の一態様は、前記組換えベクターにより形質転換された形質転換体である。

本発明の一態様は、前記組換えベクターにより形質転換された形質転換体を培養する工程を含む、前記ペプチドまたは前記ポリペプチドの製造方法である。

本発明の一態様は、前記ペプチドまたは前記ポリペプチドを免疫学的に認識する抗体である。

本発明の一態様は、前記ペプチド若しくは前記ポリペプチドおよび／またはHLA-A2分子若しくはHLA-A26分子と相互作用して少なくともHLA-A2拘束性またはHLA-A26拘束性細胞傷害性T細胞による該ペプチドまたは該ポリペプチドの認識を増強する化合物、および／または前記ポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用してその発現を増強する化合物の、スクリーニング方法であって、前記ペプチド、前記ポリペプチド、前記ポリヌクレオチドまたはその相補鎖、前記組換えベクター、前記形質転換体、または前記抗体のうちの少なくとも1つを用いることを特徴とするスクリーニング方法である。

本発明の一態様は、前記スクリーニング方法で得られた化合物である。

本発明の一態様は、前記ペプチド若しくは前記ポリペプチドの少なくとも1つに対するHLA-A2拘束性若しくはHLA-A26拘束性細胞傷害性T細胞による認識を増強する化合物、または前記ポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用してその発現を増強する化合物である。

本発明の一態様は、前記ペプチド、前記ポリペプチド、前記ポリヌクレオチド若しくはその相補鎖、前記組換えベクター、前記形質転換体、前記抗体、または前記化合物のうちの少なくとも1つを含んでなる癌治療に用いる医薬組成物である。

本発明の一態様は、前記ペプチド若しくは前記ポリペプチドまたは前記ポリヌクレオチドの定量的あるいは定性的な測定方法である。

本発明の一態様は、癌疾患検査に用いる前記測定方法である。

10

20

30

40

50

本発明の一態様は、前記スクリーニング方法または前記測定方法に使用する試薬キットであって、前記ペプチド、前記ポリペプチド、前記ポリヌクレオチド若しくはその相補鎖、または前記抗体のうちの少なくとも1つを含んでなる試薬キットである。

本発明の一態様は、癌疾患検査に用いる前記試薬キットである。

発明を実施するための最良の形態

(腫瘍抗原遺伝子の単離・同定)

本発明者らは、H L A - A 分子のうち日本人の多数においてみられる型であるH L A - A 2と腫瘍抗原ペプチドとを認識して活性化されるH L A - A 2拘束性の腫瘍特異的細胞傷害性T細胞、O K - C T Lを、既報〔G o m i , S . e t a l . , J . I m m u n o l . (1 9 9 9) 1 6 3 : 4 9 9 4 - 5 0 0 4〕に記載の方法にしたがって、大腸癌患者の腫瘍浸潤リンパ球 (T u m o r I n f i l t r a t i n g L y m p h o c y t e s) (以下、T I Lと略称することもある) から樹立した。得られたO K - C T Lはその80%がC D 3 ⁺ C D 4 ⁻ C D 8 ⁺ の表現型 (残りの細胞はC D 3 ⁺ C D 4 ⁺ C D 8 ⁻ であった) を有するTリンパ球であった。O K - C T Lは、試験した全てのH L A - A 2 ⁺ 腫瘍細胞を認識してインターフェロン-γ (I F N - γ) を産生し、十分な細胞傷害活性を示した。一方、H L A - A 2 ⁻ 腫瘍細胞、エプスタインバーウイルス形質転換自己B細胞 (E B V - B) 、およびフィトヘマグルチニン (P H A) 芽球化自己T細胞 (a u t o l o g o u s P H A - b l a s t o i d T c e l l s) は溶解 (l y s i s) しなかった。O K - C T Lの細胞傷害活性は、H L A クラス I 、C D 8 またはH L A - A 2 に対するモノクローナル抗体 (m A b) によって阻害された。これらから、O K - C T LがH L A クラス I 抗原であるH L A - A 2 拘束性に腫瘍細胞を認識することにより活性化し、細胞傷害活性を示すことが判明した。本発明においては、O K - C T Lのサブラインの1つであるO K - C T L dを用いた。凍結保存しておいたO K - C T L dを100 U / m l のインターロイキン-2 (以下、I L - 2と略称する) と2週間以上培養して実験に供した。

O K - C T L dにより認識され、該O K - C T L dを活性化し得る腫瘍抗原を、ヒト大腸癌細胞株S W 6 2 0 (H L A - A 0 2 0 1 / A 2 4 0 2) のc D N Aライブラリーから、遺伝子発現クローニング法〔S h i c h i j o , S . e t a l . , J . E x p . M e d . (1 9 9 8) 1 8 7 : 2 7 7 - 2 8 8〕を用いて単離・同定した。まず、ヒト大腸癌細胞株S W 6 2 0のc D N AとH L A - A 0 2 0 7のc D N AとをC O S - 7細胞に共遺伝子導入し、該導入遺伝子が発現された細胞のうち、O K - C T L dのI F N - γ産生を促進するものを選択することにより、腫瘍抗原をコードする遺伝子を同定した。具体的な方法は、後述する実施例に示す。その結果、H L A - A 2 拘束性にO K - C T L dにより認識される遺伝子産物をコードする67個のc D N Aクローンが得られた。以下、遺伝子産物というときは、各遺伝子がコードするアミノ酸配列からなるポリペプチドを意味する。得られたc D N Aクロンの塩基配列はダイデオキシヌクレオチドシーケンシング法で決定した。これらの塩基配列を配列表の配列番号289~355に示す。このなかで、クローン76 (配列番号346) とクローン78 (配列番号295) は同一であることが判明した。上記遺伝子は、国立遺伝子研究所・日本D N A データバンク (D D B J) に登録した (表1~7)。

これらについて、既存のデータベースに対して相同性検索を行った結果、上記得られた67個の遺伝子のうち、57個のクローンには相同性の高いヒト由来の遺伝子が見い出された (下記の表1~7を参照)。しかし、クローン4、クローン37、クローン58、クローン71、クローン79、クローン87、クローン89、クローン92、およびクローン97の合計9個の遺伝子については相同性の高いものはなかった。クローン30については、マウス由来の遺伝子で相同性の高いものがあったが、ヒト由来の遺伝子で相同性の高いものは見い出されなかった。本発明に係る遺伝子と相同性の高い遺伝子の塩基配列および推定アミノ酸配列は開示されているが、これらが腫瘍抗原をコードしていることは報告されておらず、2001年11月2日、6日、および7日に閲覧したN C B I (N a t i o n a l C e n t e r f o r B i o t e c h n o l o g y I n f o r m a t i o

n) 公開データベースにおいても開示されていなかった。

これまでにクローニングされたことが報告されているメラノーマなどの癌拒絶抗原遺伝子では、突然変異抗原を含む非定常型蛋白質をコードする遺伝子の割合が比較的高い。しかし、本発明で得られた遺伝子には、各種酵素、並びに転写、翻訳、およびその他に関係する分子と高い相同性を有するものが多い。当該相同性を有する蛋白質の種類は、SEREX (Serological analysis of recombinant cDNA expression libraries) で検出された抗原の種類と類似していた。SEREX法 [Sahin, U. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1995) 92: 11810-11813] では、患者血清中出现する抗体を用いて抗原を検出する。かかる方法では、液性免疫を誘導する抗原が検出されることが多い。当該方法により、既に1, 500種余りの腫瘍抗原が同定されている。 10

本発明で得られた遺伝子のうち5遺伝子(クローン12、クローン65、クローン81、クローン86、およびクローン100)にコードされるアミノ酸配列(配列番号214、228、269、261、および236)は、SEREX法により同定されてSEREXデータベース(<http://www-ludwig.unil.ch/SEREX.html>)で公開された公知の遺伝子ID456、ID629、ID1226、ID163、およびID116のコードするものとそれぞれ同一であった。また、クローン12、クローン82、およびクローン86の塩基配列(配列番号289、299、および332)は、ID456、ID1197、およびID163とそれぞれ同一であった。また、クローン32、クローン41、クローン74、およびクローン87がそれぞれID1072、ID1233、ID979、およびID567と部分的相同性を有することが判明した。 20
SEREX法は腫瘍抗原の検出に使用できる方法であるが、同方法で検出された1, 500種余りの腫瘍抗原のうち細胞性および液性免疫の両方を惹起し得る腫瘍抗原として今までに同定されたものはMAGE-1、チロシナーゼ、およびNY-ESO-1のみである。SEREX法により腫瘍抗原として同定されたものであっても細胞性免疫に関わる細胞傷害性T細胞(以下、CTLと略称することもある)を誘導および/または活性化することには限らない。SEREXデータベースでその塩基配列およびアミノ酸配列が公開された上記遺伝子の遺伝子産物が、CTLにより認識されること、またCTLを誘導および/または活性化することは2002年6月10日に閲覧した当該データベースには開示されていなかった。 30

上記遺伝子(クローン12、クローン65、クローン81、クローン82、クローン86、およびクローン100)を含めて表1から表7に示した遺伝子の遺伝子産物がHLA-A2拘束性にCTLに認識されること、並びにCTLを誘導および/または活性化し得ることは、本発明において初めて見い出された。

本発明において得られた上記遺伝子は腫瘍特異的なCTLによりHLA-A2拘束性に認識される腫瘍抗原をコードする遺伝子であり、細胞で発現させると、HLA-A26拘束性にCTLにより認識され、CTLを誘導および/または活性化し得る。これらの遺伝子がコードするアミノ酸配列を、配列表の配列番号214~288、356、および357に記載した(表1~7参照)。ただし、クローン76とクローン78が同一であったため、両遺伝子がコードするアミノ酸配列(配列番号277および配列番号220)も同一であることが判明した。 40

表 1

cDNAクローン (塩基長 bp)	配 列 番 号	コードされる ポリペプチド (アミノ酸長)	配 列 番 号	相同性の高い遺伝子 [GenBankアクセッション番号]
12 (1280) [AB062273]	289	PP 12 (335)	214	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase [XM_006959]
40 (2978) [AB062293]	290	PP 40 (599)	215	ATP-binding cassette, sub-family E(OABP), member1 (ABCE1) [XM_003555]
43 (1218) [AB062294]	291	PP 43 (101)	216	ubiquitin-homology domain protein PIC1 [U61397] ubiquitin-like1 (sentrin) [BC006462]
2 (825) [AB062123]	292	PP 2 (249)	217	ribosomal protein S6 [NM_001010] FLJ23534 fis [AK027187]
11 (1978) [AB062128]	293	PP 11 (184)	218	member of Ras oncogene family (RAP1B) [BC000176]
8 (895) [AB062126]	294	PP 8 (162)	219	transcription factor BTF 3. [X74070]
78 (1358) [AB062479]	295	PP 78 (180)	220	CGI-37 [AF132971] HSPC031 [XM_007837]
67 (2033) [AB062395]	296	PP 67 (166)	221	NOF1 [U39400] chromosome 11 open reading frame 4 [BC004378]
9 (1059) [AB062127]	297	PP 9 (194)	222	putative oncogene [XM_016246] inosine triphosphate pyrophosphatase [AF219116]
95 (1769) [AB062429]	298	PP 95 (466)	223	Annexin A7 [BC002632]

10

20

30

表 2

cDNAクローン (塩基長 bp)	配 列 番 号	コードされる ポリペプチド (アミノ酸長)	配 列 番 号	相同性の高い遺伝子 [GenBankアクセッション番号]
82 (463) [AB062400]	299	PP 82 (130)	224	ribosomal protein S15a [X84407] [BC001697]
103 (703) [AB062431]	300	PP 103 (192)	225	ribosomal protein L9 [BC004206]
4 (887) [AB062435]	301	PP 4 (67)	226	[AL365207]
14 (905) [AB062484]	302	PP 14 (66)	227	caldesmon, 3'UTR [AJ223812] [AC090497]
65 (1832) [AB062394]	303	PP 65 (145)	228	Gu protein [U41387] DEAD/H box polypeptide 21(DDX21) [NM_004728]
69 (1824) [AB062396]	304	PP 69 (49)	229	tumor protein D52-like 2 [XM_009688]
83 (759) [AB062401]	305	PP 83 (208)	230	ribosomal protein S8 [NM_001012]
84 (938) [AB062402]	306	PP 84 (183)	231	ferritin heavy polypeptide 1 [M11146] [BC000857]
32 (1281) [AB062291]	307	PP 32 (403)	232	ribosomal protein L3 [NM_000967]
21 (1698) [AB062285]	308	PP 21 (480)	233	uridine monophosphate synthetase [NM_000373]
33 (1102) [AB062486]	309	PP 33 (86)	234	splicing factor , arginine/serine-rich 11 [XM_001835]
68 (519) [AB062487]	310	PP 68 (54)	235	glutaminy-peptide cyclotransferase [NM_012413]

10

20

30

表 3

cDNAクローン (塩基長 bp)	配 列 番 号	コードされる ポリペプチド (アミノ酸長)	配 列 番 号	相同性の高い遺伝子 [GenBankアクセッション番号]
100 (2335) [AB062430]	311	PP 100 (672)	236	FLJ10669 [XM_009301] [BC006358]
73 (1027) [AB062397]	312	PP 73 (222)	237	ubiquitin carrier protein (E2-EPF) [NM_014501] [BC004236]
27 (1068) [AB062289]	313	PP 27 (245)	238	integrin beta 4 binding protein [BC001119]
26 (810) [AB062288]	314	PP 26 (117)	239	IMR-90 ribosomal protein S3 [U14992] [BC003577]
56 (2505) [AB062393]	315	PP 56 (444)	240	β -tublin [AF141349] [BC002347]
5 (1588) [AB062125]	316	PP 5 (92)	241	tropomyosin 4 [BC000771] [X04588]
10 (1831) [AB062436]	317	PP 10 (453)	242	FLJ12118 [NM_024537]
22 (3476) [AB062286]	318	PP 22 (209)	243	peroxisomal farnesylated protein [NM_002857]
30 (1665) [AB062438]	319	PP 30 (354)	244	8days embryo of MUS musculus [AK019987]
88 (1571) [AB062428]	320	PP 88 (295)	245	sulfotransferase family, cytosolic1A phenol- preferring member1 [NM_001055]
45 (1549) [AB062391]	321	PP 45 (439)	246	dolichyl-diphosphooligosaccharide-protein glycosyltransferase [BC002594]

10

20

30

表 4

cDNAクローン (塩基長 bp)	配 列 番 号	コードされる ポリペプチド (アミノ酸長)	配 列 番 号	相同性の高い遺伝子 [GenBankアクセッション番号]
58 (2064)	322	PP 58-F3 (56)	247	-
		PP 58-F2 (46)	248	
18 (1317) [AB062485]	323	PP 18-F1 (61)	249	methylthioadenosine phosphorylase [XM_011800]
		PP 18-F2 (73)	250	
		PP 18-F3 (43)	251	
87 (1483)	324	PP 87 (30)	252	-
24 (1067) [AB062434]	325	PP 24 (87)	253	prolyl 4-hydroxylase beta-subunit and disulfide isomerase [M22806]
46 (915) [AB062392]	326	PP 46 (211)	254	ribosomal protein L13 [NM_000977]
110 (2338) [AB062432]	327	PP 110 (417)	255	phosphoglycerate kinase 1 (PGK1) [XM_010102]
20 (2519) [AB062284]	328	PP 20 (568)	256	natural resistance-associated macrophage protein 2 [AF064484]
6 (1623)	329	PP 6-F1 (46)	257	DKFZp762E1112 [AL162047]
		PP 6-F2 (36)	258	
108 (3379) [AB062483]	330	PP 108 (898)	259	DKFZp434G2226 [NM_031217]
23 (964) [AB062287]	331	PP 23 (71)	260	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein F [BC004254] [L28010]

10

20

30

表 5

cDNAクローン (塩基長 bp)	配 列 番 号	コードされる ポリペプチド (アミノ酸長)	配 列 番 号	相同性の高い遺伝子 [GenBankアクセッション番号]
86 (1937) [AB062403]	332	PP 86 (592)	261	5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D- ribonucleotide transformylase/inosinicase [D82348]
89 (2029) [AB062482]	333	PP 89 (62)	262	-
92 (2923) [AB062488]	334	PP 92 (43)	263	-
85 (2283) [AB062481]	335	PP 85-F2 (303) PP 85-F3 (264)	264 265	KIAA0036 [NM_014642] [BC005806]
3 (2765) [AB062124]	336	PP 3 (248)	266	Human SF2p33 [M69040] splicing factor, arginine/serine-rich 2 (SC-35) [BC006181]
29 (1567) [AB062290]	337	PP 29 (313)	267	thymidylate synthetase [NM_001071] [XM_008753]
35 (2224) [AB062292]	338	PP 35 (511)	268	catenin beta 1(CTNNB1) [NM_001904] [XM_003222]
81 (854) [AB062399]	339	PP 81 (128)	269	RAN, member RAS oncogene family [BC004272]
114 (1816) [AB062433]	340	PP 114 (506)	270	FLJ13660, similar to Rattus CDK5 activator- binding protein [AK023722] FLJ20253 [AK000260]
19 (696) [AB062437]	341	PP 19 (136)	271	protein kinase Njmu-R1 [XM_015338]

10

20

30

表 6

cDNAクローン (塩基長 bp)	配 列 番 号	コードされる ポリペプチド (アミノ酸長)	配 列 番 号	相同性の高い遺伝子 [GenBankアクセッション番号]
74 (4912) [AB062478]	342	PP 74 (509)	272	KIAA0795 [AB018338]
41 (2731) [AB062477]	343	PP 41-F1 (49) PP 41-F3 (109)	273 274	FLJ20489 [AK000496]
79 (561) [AB062480]	344	PP 79 (54)	275	[AC008088]
36 (3443)	345	PP 36 (66)	276	FLJ22245 [AK025898] FLJ20489 [AK000496]
76 (1358) [AB062398]	346	PP 76 (180)	277	HSPC031 [XM_007837]
37 (1047)	347	PP 37 (34)	278	Intron of UDP-N-acetylglucosamine 2- epimerase gene [AF317635]
38 (1306)	348	PP 38-F1 (168) PP 38-F3 (158)	279 280	3'UTR of tumor protein P53 (Li-Fraumenisindrome) [BC003596]
70 (341)	349	PP 70 (43)	281	Phosphoglycerate mutase 1 (PGAM1) [XM_017950]
71 (791)	350	PP 71 (61)	282	-
75 (1474)	351	PP 75 (207)	283	eukaryotic translation initiation factor 4 gamma, 2 (E1F4G2) [XM_006326]
97 (2932)	352	PP 97-F1 (105) PP 97-F2 (91) PP 97-F3 (75)	284 285 286	-
53 (1254)	353	PP 53-F1 (83) PP 53-F2 (117)	287 288	synaptogyrin 2 (SYNGR2) [NM_004710]

10

20

30

表 7

cDNAクローン (塩基長 bp)	配 列 番 号	コードされる ポリペプチド (アミノ酸長)	配 列 番 号	相同性の高い遺伝子 [GenBankアクセッション番号]
SW620-cl.48 (1324)	354	SW620-48-PP (361)	356	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; phosphate carrier), member 3 (SLC25A3) [XM_039619]
SW620-cl.121 (2303)	355	SW620-121-PP (640)	357	aminolevulinate, delta-, synthase 1 (ALAS1) [NM_000688]

40

さらに、本発明者らは、HLA-A26と腫瘍抗原ペプチドとを認識して活性化される HLA-A26 拘束性の腫瘍特異的細胞傷害性 T 細胞 KE4-CTL を、食道癌患者 (HL

50

A-A2601/2402) から樹立した [Nakao, M. et al., Cancer Res. (1995) 55: 4248-4252]。そして、KE4-CTLに認識される腫瘍抗原を、ヒト食道癌細胞株 KE4 (HLA-A2601/2402) の cDNAライブラリーから、上記同様に単離・同定した。すなわち、ヒト食道癌細胞株 KE4 の cDNA と HLA-A2601 の cDNA とを VA13 細胞に共遺伝子導入し、該導入遺伝子が発現された細胞のうち KE4-CTL の IFN- γ 産生を促進するものを選択することにより、HLA-A26 拘束性に KE4-CTL に認識される腫瘍抗原をコードする 3 個の cDNA クローンを得た。これらの塩基配列および推定アミノ酸配列を上記同様に決定し、それぞれ配列表の配列番号 382~384 および配列番号 385~387 に記載した。これらの遺伝子は、国立遺伝子研究所・日本 DNA データバンク (DDBJ) に登録した (表 8)。また、表 8 に記載したように、これら遺伝子と相同性の高い遺伝子が相同性検索により見い出された。これらのうち、KE4-cl. 21 の塩基配列はリボソーム蛋白質 L10a のものと第 640 番目に位置する 1 つのヌクレオチドが異なる他は同一であり、推定アミノ酸配列は同一であった。これら相同性の高い遺伝子の塩基配列および推定アミノ酸配列は開示されているが、これらが腫瘍抗原をコードしているという報告はなく、2001 年 11 月 7 日に閲覧した NCBI 公開データベースにおいても開示されていなかった。かくして得られた遺伝子は腫瘍特異的な CTL により HLA-A26 拘束性に認識される腫瘍抗原をコードする遺伝子であり、細胞で発現させると、HLA-A26 拘束性に CTL により認識され、CTL を誘導および/または活性化し得る。

表 8

cDNAクローン (塩基長 bp)	配列 番号	コードされる ポリペプチド (アミノ酸長)	配列 番号	相同性の高い遺伝子 [GenBankアクセッション番号]
KE4-cl.17 (974) [AB082924]	382	KE4-17-PP (142)	385	ribosomal protein L13a [NM_012423] [XM_027885]
KE4-cl.18 (821) [AB082925]	383	KE4-18-PP (233)	386	ribosomal protein S2 [BC001795]
KE4-cl.21 (741) [AB082926]	384	KE4-21-PP (217)	387	ribosomal protein L10a [BC006791] [AAH06791]

本明細書において、腫瘍抗原とは腫瘍特異的な細胞傷害性 T 細胞に認識されるおよび/または細胞傷害性 T 細胞を誘導し得るものであり、腫瘍細胞が有する蛋白質またはペプチドを意味する。また腫瘍抗原ペプチドとは、該腫瘍抗原が腫瘍細胞内で分解されて生じるペプチドであり、HLA 分子と結合して細胞表面上に提示されることにより腫瘍特異的な細胞傷害性 T 細胞に認識されるおよび/または細胞傷害性 T 細胞を誘導し得るペプチドを意味する。さらに、腫瘍抗原が有する腫瘍特異的な細胞傷害性 T 細胞を誘導および/または活性化し得るアミノ酸配列の部位を腫瘍抗原エピトープ (腫瘍抗原決定基) という。ここで、「認識する (recognize)」とは、認識するものが、認識される対象を他のものと見分けて認知し、例えば認知した対象に結合することを意味する。特に、本明細書において、細胞傷害性 T 細胞が腫瘍細胞あるいは腫瘍抗原ペプチドを認識するとは、細胞傷害性 T 細胞が HLA 分子により提示された腫瘍抗原ペプチドに T 細胞抗原受容体 (以下、TCR と略称することもある) を介して結合することを意味する。「活性化する」とは、ある活性若しくは作用を有するものまたは状態を、さらに増強するまたは作動させることを意味する。特に、本明細書において、細胞傷害性 T 細胞が活性化するとは、細胞

傷害性T細胞がHLA分子により提示された抗原を認識することにより、例えばIFN- γ を産生すること、あるいは細胞傷害性T細胞が認識した標的細胞に対し細胞傷害活性を示すことを意味する。「誘導する」とは、ある活性若しくは作用をほとんど持たないものまたは状態から、該活性若しくは該作用を発生させることを意味する。特に、本明細書において、抗原特異的な細胞傷害性T細胞を誘導するとは、インビトロあるいはインビボにおいて、ある抗原を特異的に認識する細胞傷害性T細胞を分化および／または増殖させることを意味する。また、本明細書において細胞傷害性T細胞の誘導剤とは、ある抗原を特異的に認識するCD8陽性T細胞が存在しないあるいは非常に低い割合でしか存在しない状態から、該抗原を認識する細胞傷害性T細胞が非常に多い割合で存在するような状態へと変化させる作用を示す薬剤を意味する。

10

(腫瘍抗原ペプチCTLの同定)

上記遺伝子がコードするアミノ酸配列から腫瘍抗原ペプチドを得るために、まずHLA-A2に結合し得るモチーフ(規則的配列)をバイオインフォマティクス アンド モレキュラー アナリシス セクション(Bioinformatics & Molecular Analysis Section)(BIMAS)のホームページ(http://bimas.dcrt.nih.gov/molbio/hla_bind/)を用いて検索し、上記遺伝子がコードするアミノ酸配列並びに上記遺伝子と高い相同性を有する遺伝子の遺伝子産物のアミノ酸配列について該モチーフに適合するアミノ酸配列を特定した。そして、その結果に基づいて、HLA-A2結合モチーフを持ったそれぞれ異なる複数個の9merまたは10merのペプチドを設計して合成した。

20

HLA-A2を発現しているT2細胞に合成した各ペプチドをそれぞれパルスした後、OK-CTLと共に培養し、該OK-CTLから産生されるIFN- γ を測定した。IFN- γ 産生量を指標にしてOK-CTLにより認識されるペプチドの選択を行った。合成した628個のペプチドのうち、237個のペプチド(配列番号1~213および358~381)が、OK-CTLにより認識され、OK-CTLのIFN- γ 産生をペプチドの用量依存的に促進した。これらのペプチドのうち、クローン78由来のP77(配列番号20)およびP79(配列番号21)は、クローン76由来のP656(配列番号211)およびP658(配列番号212)とそれぞれ同一であった。かくして、HLA-A2拘束性にCTLにより認識され、当該CTLを活性化し得る235種類の腫瘍抗原ペプチドを得た。

30

次いで、HLA-A26拘束性にCTLにより認識される上記腫瘍抗原(配列番号385~387)のアミノ酸配列に基づいて、既報〔J. Exp. Med. (1996) 184: 735~740〕に記載の方法により、HLA-A26に結合し得るそれぞれ異なる複数個の9merまたは10merのペプチドを設計し合成した。遺伝子KE4-cl.17については、該遺伝子と相同性の高い遺伝子がコードするアミノ酸配列に基づいたペプチドも設計し合成した。HLA-A2601を発現させたVA13細胞に、上記合成したペプチドをパルスした後、KE4-CTLと共に培養し、KE4-CTLから産生されるIFN- γ を測定し、これを指標としてHLA-A26拘束性にKE4-CTLにより認識されるペプチドを選択した。合成したペプチドのうち21個のペプチド(配列番号388~408)が、KE4-CTLにより認識され、KE4-CTLからのIFN- γ 産生をペプチドの用量依存的に促進した。かくして、HLA-A26拘束性にCTLにより認識され、該CTLを活性化し得る21種類の腫瘍抗原ペプチドを得た。

40

(ペプチドを認識するTCRの特異性)

CTLはその細胞表面上に発現しているTCRにより、腫瘍抗原ペプチドとHLA分子との複合体を認識する。TCRの多様性は 10^{17} を超えると報告されており、OK-CTLを親株として樹立した480種類のOK-CTLサブラインを用いて検討したところ、サブラインの種類により認識するペプチドが異なることが判明した(表9参照)。また、各ペプチドを認識するこれらOK-CTLサブラインのTCR V β が、それぞれのサブラインで異なっていた(図7b参照)。これらから、異なったTCR V β を持つCTLが各ペプチドに対して異なった特異性を示すことが判明した。これらから、1患者

50

の腫瘍浸潤リンパ球から樹立されたCTLであっても、異なったTCRを有する細胞の集団であること、そのため多種の抗原およびペプチドを認識し得ることが判明した。

(癌患者由来の末梢血単核細胞におけるCTLの誘導および／または活性化)

OK-CTLdによりHLA-A2拘束性に認識される上記遺伝子産物のうち45種について、HLA-A2⁺大腸癌患者由来の末梢血単核細胞(以下、PBMCと略称することもある)により認識されるか検討した。その結果、1人の大腸癌患者(OK-CTLの樹立に用いたTILを提供した大腸癌患者)由来のPBMCは、6つの遺伝子産物(クローン20、クローン43、クローン56、クローン84、クローン86、およびクローン108)を認識し、別の大腸癌患者由来のものは4つの遺伝子産物(クローン20、クローン84、クローン86、およびクローン108)を認識した。一方、転移性メラノーマ患者由来のPBMC、健常人由来のPBMC、または肺癌組織浸潤リンパ球から樹立した細胞傷害性T細胞GK-CTLによっては認識されなかった。

さらに、これら遺伝子産物由来のペプチド、クローン20由来のP430、P431、P434、およびP440(配列番号360、361、144、および146)、クローン43由来のP45(配列番号10)、クローン56由来のP288(配列番号358)およびP289(配列番号359)、クローン84由来のP184(配列番号65)、クローン86由来のP485(配列番号166)およびP486(配列番号363)、クローン108由来のP449(配列番号153)およびP463(配列番号362)が、上記両方または一方の大腸癌患者由来のPBMCに認識されて、当該PBMCのIFN- γ 産生を促進した。PBMCのなかで、上記遺伝子産物あるいは上記ペプチドを認識してIFN- γ を産生する細胞は、HLA-A2拘束性のCD8陽性T細胞であった。

以上、上記腫瘍抗原およびそれに由来するペプチドをHLA-A2拘束性に認識するCTL前駆体が、大腸癌患者のPBMCに存在することが判明した。これら腫瘍抗原およびそれに由来するペプチドはこの患者においてHLA-A2拘束性に腫瘍特異的なCTLを誘導および／または活性化できると考えられる。さらに、これらから、表1から表7に示した腫瘍抗原およびそれに由来するペプチドは、HLA-A2⁺大腸癌患者の特異的免疫療法への使用に適すると考えられる。

また、KE4-CTLによりHLA-A26拘束性に認識される上記ペプチドのうち、KE4-CTLを強く活性化した6つのペプチド、KE4-cl.18由来のペプチドKE4-18・P5(配列番号395)、KE4-18・P22(配列番号399)、およびKE4-18・P25(配列番号400)、並びにKE4-cl.21由来のペプチドKE4-21・P28(配列番号403)、KE4-21・P29(配列番号404)およびKE4-21・P40(配列番号407)について、HLA-A26⁺癌患者(口腔扁平上皮癌4例、腎癌1例、および肺癌1例)由来のPBMCにおけるCTL誘導能を検討した。その結果、上記6種のペプチドは、癌患者由来のPBMCに認識され、当該PBMCのIFN- γ 産生を有意に促進したが、健常人由来のPBMCにおいてはIFN- γ 産生を促進しなかった。さらにKE4-18・P22、KE4-21・P28、またはKE4-21・P29で刺激したPBMCはHLA-A26⁺癌細胞(KE4)に対して強い細胞傷害活性を示したが、HLA-A26⁻癌細胞(KE3)に対する細胞傷害活性は弱く、さらにHLA-A26⁺PHA芽球化細胞には反応しなかった。

これらから、表8に示した腫瘍抗原およびそれに由来するペプチドは、癌患者のPBMCにおいて、HLA-A26拘束性に腫瘍特異的なCTLを誘導および／または活性化することができるため、HLA-A26⁺癌患者の特異的免疫療法に使用するのに適すると考えられる。

(ポリペプチドおよびペプチド)

本明細書において、ペプチド結合または修飾されたペプチド結合により互いに結合している2個またはそれ以上のアミノ酸を含む任意のペプチドのうち長鎖ペプチドをポリペプチドという。例えばタンパク質も本明細書においてはポリペプチドに含まれる。また、オリゴペプチドおよびオリゴマーとも称する短鎖ペプチドを、単にペプチドという。以降、アミノ酸配列を表記する場合、1文字にて表記する場合と3文字にて表記する場合がある。

本発明に係るポリペプチドは、ヒト大腸癌細胞株 S W 6 2 0 またはヒト食道癌細胞株 K E 4 から得られた上記遺伝子がコードするポリペプチドである。好ましくは配列表の配列番号 2 1 4 ~ 2 8 8、3 5 6、3 5 7、および 3 8 5 ~ 3 8 7 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるポリペプチドである。これらポリペプチドのうち、配列番号 2 1 4、2 2 8、2 3 6、2 6 1、および 2 6 9 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるポリペプチドは、既に S E R E X データベースに公開されているポリペプチドと同一であった。また、配列番号 3 8 7 に記載のアミノ酸配列からなるポリペプチドは、G e n B a n k で公開されているポリペプチドと同一であった。

これらのポリペプチドは、C T L を誘導および／または活性化する腫瘍抗原として使用できる。例えば、配列表の配列番号 2 1 4 ~ 2 8 8、3 5 6、および 3 5 7 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるポリペプチドは、H L A - A 2 拘束性の抗原特異的な C T L により認識されるため、当該 C T L を誘導するおよび／または活性化する腫瘍抗原として使用できる。また、配列表の配列番号 3 8 5 ~ 3 8 7 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるポリペプチドは、H L A - A 2 6 拘束性の抗原特異的な C T L により認識されるため、当該 C T L を誘導するおよび／または活性化する腫瘍抗原として使用できる。さらに、これらのポリペプチドは、腫瘍抗原エピトープを特定して腫瘍抗原ペプチドを得るための材料として使用できる。

本発明に係る腫瘍抗原ペプチドは、上記ポリペプチドのアミノ酸配列に基づいて設計されたペプチドから C T L に認識されるおよび／または誘導するものを選択することにより取得できる。当該選択の方法としては、後述する実施例のように、例えば、ペプチドをパルスした抗原提示細胞と H L A - A 2 拘束性または H L A - A 2 6 拘束性の C T L、例えば O K - C T L d または K E 4 - C T L など、とを共に培養して、活性化された当該 C T L から産生される I F N - γ を測定し、これを指標として選択する方法などを例示できる。当該腫瘍抗原ペプチドは、H L A - A 2 または H L A - A 2 6 と結合して細胞表面上に提示され、かつ C T L により認識される腫瘍抗原エピトープとしての性質を有するものであればよく、少なくとも約 5 個以上、好ましくは約 7 個以上、より好ましくは 9 乃至 1 0 個のアミノ酸残基からなるペプチドである。さらに好ましくは、配列表の配列番号 1 ~ 2 1 3、3 5 8 ~ 3 8 1、および 3 8 8 ~ 4 0 8 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドである。これらのペプチドは、C T L を誘導するおよび／または活性化する腫瘍抗原ペプチドとして使用できる。例えば、配列表の配列番号 1 ~ 2 1 3 および 3 5 8 ~ 3 8 1 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、H L A - A 2 拘束性の抗原特異的な C T L に認識されるため、当該 C T L を誘導および／または活性化する腫瘍抗原ペプチドとして使用できる。また配列表の配列番号 3 8 8 ~ 4 0 8 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、H L A - A 2 6 拘束性の抗原特異的な C T L に認識されるため、当該 C T L を誘導および／または活性化する腫瘍抗原ペプチドとして使用できる。

上記ポリペプチドまたはペプチドは、C T L を誘導および／または活性化するために、単独で使用してもよいし、2 つ以上を組み合わせて使用してもよい。C T L はペプチド特異的な C T L の複数種類からなる細胞集団であることから、好ましくは、これらを 2 つ以上組み合わせる用いることが推奨される。

また、このように特定されたポリペプチドまたはペプチドに基づいて、少なくとも H L A - A 2 拘束性または H L A - A 2 6 拘束性の C T L による認識および／または C T L の誘導を指標にして、1 乃至数個のアミノ酸の欠失、置換、付加、および／または挿入などの変異を有するポリペプチドまたはペプチドも提供される。変異を有するペプチドまたはポリペプチドは天然に存在するものであってよく、また変異を導入したものであってもよい。欠失、置換、付加、および／または挿入などの変異を導入する手段は自公知であり、例えばウルマーの技術 [c S c i e n c e (1 9 8 3) 2 1 9 : 6 6 6] を利用できる。このような変異の導入において、当該ポリペプチドまたはペプチドの基本的な性質（物性、活性、または免疫学的活性など）を変化させないという観点から、例えば、同族アミノ酸（極性アミノ酸、非極性アミノ酸、疎水性アミノ酸、親水性アミノ酸、陽性荷電アミノ

10

20

30

40

50

酸、陰性荷電アミノ酸、または芳香族アミノ酸など)の間での相互置換は容易に想定される。さらに、これらポリペプチドまたはペプチドは、その構成アミノ基若しくはカルボキシル基などを修飾するなど、機能の著しい変更を伴わない程度に改変が可能である。

(ポリヌクレオチド)

本発明に係るポリヌクレオチドは、H L A - A 2 拘束性若しくはH L A - A 2 6 拘束性にC T Lにより認識されるおよび／またはC T Lを誘導する上記ポリペプチド若しくはペプチドをコードするものまたはその相補鎖である。好ましくは、配列表の配列番号1～213、358～381、および388～408のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド若しくは配列番号214～288、356、357、および385～387のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるポリペプチドをコードするものまたはその相補鎖である。例えば、配列表の配列番号289～355および382～384のいずれか1に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドまたはその相補鎖である。これらポリヌクレオチドのうち、配列番号289、299、および332のいずれか1に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは、既にS E R E Xデータベースに公開されているポリヌクレオチドと同一であった。

本発明に係るポリヌクレオチドは、上記ポリペプチドのアミノ酸配列中で腫瘍抗原エピートをコードする領域に対応する少なくとも約15個以上、好ましくは約21乃至30個以上の連続するヌクレオチドからなるポリヌクレオチドまたはその相補鎖であってもよい。この有用なポリヌクレオチドの選択および塩基配列の決定は、例えば公知の蛋白質発現系を利用して発現させたペプチドまたはポリペプチドのC T Lの誘導能および／または活性化能の確認を行うことにより可能である。

上記ポリヌクレオチドは、H L A - A 2 またはH L A - A 2 6 を有する細胞で発現させたときに、H L A - A 2 拘束性またはH L A - A 2 6 拘束性にC T Lにより認識されるため、C T Lを誘導および／または活性化できる。例えば、配列表の配列番号289～355のいずれか1に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは、H L A - A 2 を有する細胞で発現させたときに、H L A - A 2 拘束性の抗原特異的なC T Lに認識されることおよび／または当該C T Lを誘導することができる。また、配列表の配列番号382～384のいずれか1に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは、H L A - A 2 6 を有する細胞で発現させたときに、H L A - A 2 6 拘束性の抗原特異的なC T Lに認識されることおよび／または当該C T Lを誘導することができる。

さらに、上記ポリヌクレオチドにストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドも本発明の範囲に包含される。好ましくは、コードするポリペプチドまたはペプチドが、H L A - A 2 拘束性またはH L A - A 2 6 拘束性にC T Lにより認識されるおよび／またはC T Lを誘導するものであるポリヌクレオチドである。ポリヌクレオチド分子としてDNA分子を代表例にとると、「DNA分子にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするDNA分子」は、例えばM o l e c u l a r C l o n i n g : A L a b o r a t o r y M a n u a l (S a m b r o o kら編、コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリー・プレス、コールド・スプリング・ハーバー、ニューヨーク、1989年)などに記載の方法によって取得できる。ここで、「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする」とは、例えば、6×SSC、0.5% SDSおよび50%ホルムアミドの溶液中で42℃にて加温した後、0.1×SSC、0.5% SDSの溶液中で68℃にて洗浄する条件でも依然として陽性のハイブリダイズのシグナルが観察されることを表す。上記ポリヌクレオチドにストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドであって、H L A - A 2 拘束性若しくはH L A - A 2 6 拘束性にC T Lにより認識されるおよび／またはC T Lを誘導するポリペプチド若しくはペプチドをコードするポリヌクレオチドの選択は、例えば公知の蛋白質発現系を利用して発現させた該ポリペプチドまたはペプチドのC T Lによる認識および／またはC T Lの誘導能の確認を行うことにより可能である。後述する実施例のように、例えば、ペプチドをパルスした抗原提示細胞とH L A - A 2 拘束性またはH L A - A 2 6 拘束性のC T L、例えばO K - C T L dまたはK E 4 - C T Lなど、とを共に培養して、活性化された当該C T Lから産生されるI F N

ー γ を測定し、これを指標として選択する方法などを例示できる。

上記ポリヌクレオチドには、その3'末端にポリ(A)構造が存在するが、ポリ(A)の数は腫瘍抗原として作用するアミノ酸のコード部位に影響するものではないため、その数は特に限定されない。

上記ポリヌクレオチドは、いずれも本発明に係るポリペプチドまたはペプチドの製造に有用な遺伝子情報を提供するものであり、あるいは核酸としての試薬・標準品としても利用できる。

(組換えベクター)

上記ポリヌクレオチドを適当なベクターDNAに組み込むことにより、組換えベクターが得られる。用いるベクターDNAは、宿主の種類および使用目的により適宜選択される。ベクターDNAは、天然に存在するものを抽出したもののほか、増殖に必要な部分以外のDNAの部分が一部欠落しているものでもよい。例えば、染色体、エピソームおよびウイルス由来のベクター、例えば細菌プラスミド由来、バクテリオファージ由来、トランスポゾン由来、酵母エピソーム由来、挿入エレメント由来、酵母染色体エレメント由来、例えばバキュロウイルス、パポバウイルス、SV40、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、鶏痘ウイルス、仮性狂犬病ウイルスおよびレトロウイルスなどのウイルス由来のベクター、並びにそれらを組み合わせたベクター、例えばプラスミドおよびバクテリオファージの遺伝学的エレメント由来のベクター、例えばコスミドおよびファージミドなどがあげられる。また、目的により発現ベクターやクローニングベクターなどを用いることができる。組換えベクターは、目的の遺伝子配列と複製そして制御に関する情報を担持した遺伝子配列、例えばプロモーター、リボソーム結合部位、ターミネーター、シグナル配列、エンハンサーなど、とを構成要素とし、これらを自体公知の方法で組み合わせて作製される。前記ベクターDNAに本発明に係るポリヌクレオチドを組み込む方法は、自体公知の方法を適用し得る。例えば、適当な制限酵素を選択し、DNAを処理して特定部位で切断し、次いで同様に処理したベクターとして用いるDNAと混合し、リガーゼによって再結合する方法が用いられる。あるいは、目的ポリヌクレオチドに適当なリンカーをライゲーションし、これを目的に適したベクターのマルチクローニングサイトへ挿入することによっても、所望の組換えベクターが得られる。

(形質転換体)

上記ポリヌクレオチドが組み込まれたベクターDNAにより、自体公知の宿主、例えば大腸菌、酵母、枯草菌、昆虫細胞、または動物細胞などを自体公知の方法を用いて形質転換することで形質転換体を得られる。形質転換を行う場合、より好ましい系としては遺伝子の安定性を考慮するならば染色体内へのインテグレート法があげられるが、簡便には核外遺伝子を利用した自律複製系を用いることができる。ベクターDNAの宿主細胞への導入は、例えば、Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrookら編、コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリー・プレス、コールド・スプリング・ハーバー、ニューヨーク、1989年)などに記載されている標準的な方法で実施できる。具体的には、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE-デキストラン媒介トランスフェクション、マイクロインジェクション、陽イオン脂質媒介トランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、スクレイプ負荷(scrape loading)、バリスティック導入(ballistic introduction)および感染などを例示できる。

また、形質転換体に導入するベクターDNAとして発現ベクターを使用すれば、本発明に係るポリペプチドまたはペプチドを提供可能である。上記ポリヌクレオチドが組み込まれた発現ベクターDNAを導入した形質転換体は、各宿主の培養条件に最適な条件を選択して培養される。培養は、形質転換体により発現される本発明に係るポリペプチドまたはペプチドの作用、特に少なくともCTLを誘導および／または活性化する作用あるいは宿主中または宿主外に産生された該ポリペプチドまたは該ペプチド量を指標にして行ってもよいし、培地中の形質転換体量を指標にして継代培養またはバッチ培養を行ってもよい。

(ポリペプチドまたはペプチドの製造)

本発明に係るポリペプチドまたはペプチドは、上記ベクターまたは形質転換体を利用して、上記のように遺伝子工学的技術で製造可能である。また、通常のペプチド化学において知られる方法でも製造できる。例えば、ペプチド合成（丸善）1975年やPeptide Synthesis, Interscience, New York, 1996が例示されるが、無論公知の方法が広く利用可能である。

本発明に係るポリペプチドまたはペプチドの精製および回収は、該ポリペプチドまたは該ペプチドのCTL誘導能および／または活性化能を指標にして、分子篩、イオンカラムクロマトグラフィー、アフィニティクロマトグラフィーなどを組み合わせるか、溶解度差に基づく硫酸、アルコールなどの分画手段によって実施できる。より好ましくは、これらのアミノ酸配列の情報に基づき、ポリペプチドまたはペプチドに対する抗体を作製し、得られたポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体によって、特異的に吸着回収する方法を用いる。 10

（抗体）

本発明に係る抗体は、上記ポリペプチドまたはペプチドを抗原として用いて作製する。抗原は上記ポリペプチド若しくはペプチド自体でもまたはその断片でもよく、少なくとも5個、より好ましくは少なくとも8乃至10個のアミノ酸で構成される。上記ポリペプチドまたはペプチドに特異的な抗体を作製するためには、該ポリペプチドまたはペプチドに固有なアミノ酸配列からなる領域を用いることが好ましい。このアミノ酸配列は、必ずしも該ポリペプチドまたはペプチドのアミノ酸配列と相同である必要はなく、該ポリペプチドまたはペプチドの立体構造上の外部への露出部位が好ましく、露出部位のアミノ酸配列が一次構造上で不連続であっても、該露出部位について連続的なアミノ酸配列であればよい。抗体は、免疫学的に該ポリペプチドまたはペプチドを結合または認識する限り特に限定されない。この結合または認識の有無は、公知の抗原抗体結合反応によって決定される。抗体を産生するためには、自体公知の抗体作製法を利用できる。例えば、本発明に係るポリペプチドまたはペプチドを、アジュバントの存在下または非存在下に、単独でまたは担体に結合して動物に投与し、体液性応答および／または細胞性応答などの免疫誘導を行うことにより得られる。担体は、それ自体が宿主に対して有害な作用を及ぼさずかつ抗原性を増強せしめるものであれば特に限定されず、例えばセルロース、重合アミノ酸、アルブミン、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）などが例示される。アジュバントとしては、フロイント完全アジュバント（FCA）、フロイント不完全アジュバント（FIA）、Ribi（MPL）、Ribi（TDM）、Ribi（MPL+TDM）、百日咳ワクチン（Bordetella pertussis vaccine）、ムラミルジペプチド（MDP）、アルミニウムアジュバント（ALUM）、およびこれらの組み合わせが例示される。免疫される動物は、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ウマなどが好適に用いられる。 20 30

ポリクローナル抗体は、上記免疫手段を施された動物の血清から自体公知の抗体回収法によって取得される。好ましい手段として免疫アフィニティクロマトグラフィー法で得られる。

モノクローナル抗体を生産するためには、上記の免疫手段が施された動物から抗体産生細胞（例えば、脾臓またはリンパ節由来のリンパ球）を回収し、自体公知の永久増殖性細胞（例えば、P3X63Ag8株などのミエローマ株）への形質転換手段を導入することによって行われる。例えば、抗体産生細胞と永久増殖性細胞とを自体公知の方法で融合させてハイブリドーマを作成してこれをクローン化し、上記ポリペプチドまたはペプチドを特異的に認識する抗体を産生するハイブリドーマを選別し、該ハイブリドーマの培養液から抗体を回収する。 40

かくして得られた、上記ポリペプチドまたはペプチドを認識し結合し得るポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体は、該ポリペプチドまたはペプチドの精製用抗体、試薬、または標識マーカーなどとして利用できる。

（化合物のスクリーニング方法）

上記ポリペプチド若しくはペプチド、該ポリペプチド若しくはペプチドをコードするポリ 50

ヌクレオチドまたはその相補鎖、これらのアミノ酸配列および塩基配列の情報に基づき形質転換させた細胞、またはこれらを免疫学的に認識する抗体は、単独でまたは複数を組み合わせて用いることにより、CTLによる該ポリペプチド若しくは該ペプチドの認識を増強し得る物質のスクリーニングに有効な手段を提供する。スクリーニング方法は、自体公知の医薬品スクリーニングシステムを利用して構築可能である。例えば、HLA-A2拘束性CTL（OK-CTLなど）と、腫瘍抗原ペプチドをパルスした抗原提示細胞とを共に培養し、CTLから産生されるIFN- γ 量を指標にして該CTLによるペプチドの認識を測定する実験系を用いて、ここに被検物質を加えることで、HLA-A2拘束性CTLによる上記ポリペプチド若しくはペプチドの認識を増強する物質を選別できる。HLA-A2拘束性CTLの代わりにHLA-A26拘束性CTL（KE4-CTLなど）を用いて同様にHLA-A26拘束性CTLによる上記ポリペプチドまたはペプチドの認識を増強する物質を選別できる。この実験系はスクリーニング方法の1つを説明するものであり、本発明に係るスクリーニング方法はこれに限定されるものではない。

上記スクリーニング方法によって得られた化合物は、本発明の範囲に包含される。該化合物は、HLA-A2拘束性にCTLにより認識される上記ポリペプチドまたはペプチド、例えば配列表の配列番号1～213および358～381のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド若しくは配列番号214～288、356、および357のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるポリペプチドおよび／またはHLA-A2分子と相互作用して、HLA-A2拘束性CTLによる当該ポリペプチドまたはペプチドの認識を増強する化合物であり得る。または、HLA-A2拘束性にCTLにより認識される上記ポリペプチドまたはペプチドをコードするポリヌクレオチドと相互作用してその発現を増強する化合物などであり得る。

また、HLA-A26拘束性にCTLにより認識される上記ポリペプチドまたはペプチド、例えば配列表の配列番号385～387のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるポリペプチド若しくは配列番号388～408のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドおよび／またはHLA-A26と相互作用してHLA-A26拘束性CTLによる当該ポリペプチドまたはペプチドの認識を増強する化合物を提供できる。さらにHLA-A26拘束性にCTLにより認識される上記ポリペプチドまたはペプチドをコードするポリヌクレオチドの発現を増強する化合物を提供できる。

かくして選別された化合物は、生物学的有用性と毒性のバランスを考慮してさらに選別することによって、医薬組成物として調製可能である。

（医薬組成物）

本発明において提供されるポリペプチドまたはペプチドは、腫瘍抗原または腫瘍抗原ペプチドとして、腫瘍特異的なCTLを誘導および／または活性化するために使用できる。すなわち、上記ポリペプチドおよびペプチドから選ばれた1種以上からなる医薬、上記ポリペプチドおよびペプチドから選ばれた1種以上を使用することを特徴とするCTLの誘導方法、並びに上記ポリペプチドおよびペプチドから選ばれた1種以上を含有するCTLの誘導剤も、本発明の範囲に包含される。

また、上記ポリペプチド若しくはペプチド、該ポリペプチド若しくはペプチドをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖、これらのアミノ酸配列および塩基配列の情報に基づき作製した組換えベクター、該組換えベクターにより形質転換させた細胞、該ポリペプチドまたはペプチドを免疫学的に認識する抗体、該ポリペプチドまたはペプチドと相互作用してCTLによる認識を増強する化合物、または該ポリヌクレオチドと相互作用してその発現を増強する化合物を、単独でまたは複数を組み合わせて利用することによって、これらのうちの少なくとも1つを含んでなる医薬組成物を提供できる。該医薬組成物は癌の治療において有用である。SW620大腸癌細胞株から得られた上記ポリペプチドまたはペプチドは、例えば大腸癌の治療において有用である。また、KE4食道癌細胞株から得られた上記ポリペプチドまたはペプチドは、例えば食道癌、口腔扁平上皮癌、および腎癌などの治療において有用である。これらの癌以外にも、婦人科癌（乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌など）や前立腺癌など、各種の癌に適用が可能である。HLA-A2対立遺伝

子は、日本人の約40%、中国人の約53%、北アメリカコーカサス人の約49%、南アメリカコーカサス人の約38%、アフリカ黒人の約23%においてみられ、またHLA-A26対立遺伝子は、日本人の約22%、韓国人の約16%、北アメリカコーカサス人の約8%で認められている〔Imanishi, T. et al., HLA 1991 (1992) 1:1065-1220, Oxford, Oxford Scientific publications〕。したがって、上記医薬および医薬組成物は多数の患者においてその効果を期待できる。

具体的には、例えば上記ポリペプチドおよびペプチドから選ばれた1種以上からなる医薬、さらに上記ポリペプチドおよびペプチドから選ばれた1種以上を含有する医薬組成物は、いわゆる癌ワクチンとして使用できる。ここでいう癌ワクチンとは、癌細胞に対する特異的免疫応答を誘導および／または増強することにより、癌細胞を選択的に傷害し得る薬物を意味する。その投与量は、CTLによる該ポリペプチドまたは該ペプチドの認識の程度により適宜変更を加えて決定できるが、一般的には活性本体として0.01mg~100mg/日/成人ヒト、好ましくは0.1mg~10mg/日/成人ヒトである。投与方法は、公知の医療用ペプチドの投与方法に準じて行えばよく、好適には皮下、静脈内、あるいは筋肉内投与にて行われる。投与に際して、免疫応答を誘導および／または増強するために、本発明に係るポリペプチドおよび／またはペプチドは適当なアジュバントの存在下または非存在下に、単独でまたは担体に結合して用いてもよい。担体は、それ自体が人体に対して有害な作用を及ぼさずかつ抗原性を増強せしめるものであれば特に限定されず、例えばセルロース、重合アミノ酸、アルブミンなどが例示される。アジュバントは、通常のペプチドワクチン接種に用いられるものであればよく、フロイント不完全アジュバント(FIA)、アルミニウムアジュバント(ALUM)、百日咳ワクチン(Bordetella pertussis vaccine)、鉱物油などが例示される。また、剤形は自体公知のペプチドを製剤化する手段を応用して適宜選択できる。

または、上記ポリペプチド若しくはペプチドを用いて、患者の末梢血から採取した単核細胞画分においてCTLを誘導および／または活性化した後、当該画分を患者の血液中に戻すことによって、有効な癌ワクチン効果が得られる。培養の条件、例えば単核細胞濃度、本発明に係るポリペプチドまたはペプチドの濃度、培養時間などは、簡単な実験により決定できる。培養時にIL-2などのリンパ球増殖能を有する物質を添加してもよい。

癌ワクチンとして上記ポリペプチドまたはペプチドを使用する場合、1種類のポリペプチドまたはペプチドのみでも癌ワクチンとして有効であるが、複数種類の上記ポリペプチドまたはペプチドを組み合わせて使用することもできる。最近、複数ペプチドに基づく免疫治療(multi-peptide based immunotherapy)が有効であることが報告されている〔Miyagi, Y. et al., Clin. Cancer Res. (2001) 7:3950-3962〕〔Lee, P. et al., J. Clin. Oncol. (2001) 19:3836-3847〕〔Nestle, F. O. et al., Nat. Med. (1998) 4:328-332〕。癌患者のCTLはペプチド特異的なCTLの複数種類からなる細胞集団であるため、1種類のポリペプチドまたはペプチドを癌ワクチンとして使用するより複数を組み合わせて癌ワクチンとして使用する方が、より高い効果が得られるときがある。特に、HLA-A26とHLA-A2とを両方有する癌患者においては、HLA-A26拘束性CTLに認識されるポリペプチドまたはペプチドと、HLA-A2拘束性CTLに認識されるポリペプチドまたはペプチドとを組み合わせると、高い効果が得られるときがある。

上記ポリペプチド若しくはペプチド、好ましくはペプチド、をコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖は、癌の遺伝子治療に利用可能である。これらポリヌクレオチドをベクターに担持させ、直接体内に導入して発現させる方法またはヒトから細胞を採取した後、体外で細胞内に導入して発現させる方法があるが、いずれも利用できる。ベクターとしては、レトロウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルスなどが知られているが、レトロウイルス系が推奨される。これらウイルスは複製欠陥性のものを用いる。投与量は、CTLによる該ポリペプチドまたはペプチドの認識の程度により変化するが、一般的には

10

20

30

40

50

本発明に係るポリペプチドまたはペプチドをコードするDNA含量として0.1 μ g ~ 100 mg / 日 / 成人ヒト、好ましくは1 μ g ~ 50 mg / 日 / 成人ヒトである。これを数日乃至数月に1回投与する。

(測定方法および試薬)

上記ポリペプチドまたはペプチド、該ポリペプチド若しくはペプチドをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖、並びに該ポリペプチドまたは該ペプチドを免疫学的に認識する抗体は、それ自体を単独で、診断マーカーや試薬などとして使用可能である。これらは試薬であるとき、緩衝液、塩、安定化剤、および／または防腐剤などの物質を含んであってもよい。また本発明は、これらのうちの1種またはそれ以上を充填した、1個またはそれ以上の容器を含んでなる試薬キットも提供する。なお、製剤化にあたっては、自体公知のペプチドまたはポリペプチド、ポリヌクレオチド、または抗体などそれぞれに応じた製剤化手段を導入すればよい。

これら試薬および試薬キットは、上記本発明に係るスクリーニング方法に使用できる。または本発明に係るポリペプチド若しくはペプチド、これらのいずれか1つをコードするポリヌクレオチドの定量的若しくは定性的測定に使用できる。当該測定をするための方法は、当業者に周知の方法を利用して構築できる。利用できる方法としては、ラジオイムノアッセイ、競争結合アッセイ、ウェスタンブロット分析およびELISAなどが例示できる。また、核酸は、例えば増幅、PCR、RT-PCR、RNAアーゼ保護、ノーザンブロットティングおよびその他のハイブリダイゼーション法を用いてRNAレベルでの検出および定量が可能である。

測定される試料としては、個体由来の細胞、血液、尿、唾液、髄液、組織生検または剖検材料などがあげられる。また、測定される核酸は、上記各試料から自体公知の核酸調製法で得られる。核酸は、ゲノムDNAを検出に直接使用してもよく、あるいは分析前にPCR若しくはその他の増幅法を用いて酵素的に増幅してもよい。RNAまたはcDNAを同様に用いてもよい。

上記増幅生成物のサイズ変化を測定することにより、正常遺伝子型との比較において、遺伝子の欠失および挿入を検出できる。また、標識した上記ポリペプチドをコードするDNAに、増幅生成物をハイブリダイゼーションさせることにより点突然変異を同定できる。大腸癌細胞株SW620から得られた上記遺伝子の約87%は、正常大腸組織と比べて大腸癌において高発現しており、その差は約2倍である。例えば、クローン10、クローン30、およびクローン108は大腸癌細胞において選択的に発現していることが判明した(実施例6参照)。

食道癌細胞株KE4から得られたKE4-cl.18のmRNAは、試験した全ての癌細胞および非悪性腫瘍細胞株(PHA芽球化T細胞およびVA13)で発現していたが、精巢、筋肉、および末梢血単核細胞以外の正常組織では発現していなかった。また、KE4-cl.21のmRNAは、試験した全ての癌細胞および非悪性腫瘍細胞株並びに正常組織で発現していたが、正常組織での発現レベルは低かった。これらのmRNAは、特に頭部および頸部の癌細胞並びに非悪性増殖細胞で過剰発現していることが判明した。

したがって、上記測定方法で本発明に係るポリペプチド若しくはペプチドまたはこれらのいずれか1つをコードするDNAの変異、減少、増加を検出することにより、当該ポリペプチド若しくはペプチドまたはDNAが関連する疾患、例えば上皮性の癌や腺癌などの診断が可能になる。

実施例

以下に実施例を用いて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1

(HLA-A2拘束性CTLの樹立)

HLA-A2拘束性の腫瘍特異的なCTLは、大腸癌患者(HLA-A0207/3101、-B46/51、-Cw1)のTILから、文献に記載の方法に準じて樹立した〔Int. J. Cancer (1999) 81:459-466〕〔J. Immunol. (

10

20

30

40

50

1999) 163:4997-5004]。まず、大腸癌患者から得たTILを100U/mlの組換えヒトIL-2を添加して50日以上長期培養した。培養7日毎にこれらIL-2活性化TILの一部を採取し、種々の腫瘍細胞または正常細胞と共に培養して、IFN- γ 産生の測定および腫瘍細胞からの⁵¹Cr遊離実験を行い、それによりCTL活性を検定した[Gomi, S. et al., J. Immunol. (1999) 163:4997-5004]。IFN- γ の測定は、酵素免疫固相法(ELISA)で行った。培養58日目に、HLA-A2拘束性かつ腫瘍特異的な細胞傷害活性を示すCTL(OK-CTLと呼ぶ)が得られた。OK-CTLは、その80%がCD3⁺CD4⁻CD8⁺の表現型をもつことが判明した(残り20%はCD3⁺CD4⁺CD8⁻)。樹立した上記CTLは、それぞれ少量ずつ分別して凍結し、使用直前まで保存した。

OK-CTLは、HLA-A0201⁺Panc-1膵臓腺癌、HLA-A0201⁺SW620大腸腺癌細胞、HLA-A0206⁺KE3扁平上皮癌(SCC)細胞、およびHLA-A0207⁺CA9-22口部SCC細胞を認識してIFN- γ を産生し、かつ十分な細胞傷害活性を示した。しかし、HLA-A2⁻腫瘍細胞、エプスタインバーウイルス形質転換自己B細胞(EBV-B)およびフィトヘマグルチニン(PHA)芽球化自己T細胞に対しては細胞傷害活性を示さなかった。また、OK-CTLは試験した全てのHLA-A2⁺腫瘍細胞(HLA-A0201⁺R27乳腺癌、HAK-2原発性肝細胞癌、SK-MEL-5メラノーマ、SF126星状細胞腫、HLA-A0206⁺PC9肺腺癌、HLA-A0207⁺1-87肺腺癌、およびOMC-4頸部SCC細胞)を溶解した。その活性は、抗HLAクラスI、抗CD8または抗HLA-A2モノクローナル抗体(以下、モノクローナル抗体をmAbと略称することもある)によって阻害されたが、他のmAbでは阻害されなかった。このことから、OK-CTLが、HLA-A2拘束性CTLであることが確認された。

なお、上記腫瘍細胞のHLAクラスI対立遺伝子の遺伝子型は既に報告されている[Gomi, S. et al., J. Immunol. (1999) 163:4997-5004]。また上記患者のHLAクラスIの抗原型は、末梢血単核細胞(PBMC)を用いて従来の方法で決定した。さらに、HLA-A2サブタイプは、配列特異的オリゴヌクレオチドプローブ法と直接DNA配列決定法(direct DNA sequencing)によって決定した。OK-CTLの表面表現型は、フルオレセインイソチオシアネート(FITC)で標識した抗CD3、抗CD4、若しくは抗CD8mAb(ニチレイ)、または抗TCR $\alpha\beta$ mAb(WT31、Becton Dickinson)による直接免疫蛍光法によって分析した。また、OK-CTLのHLA拘束性および特異性を検定するために用いた抗体は、抗HLAクラスI(W6/32、IgG2a)、抗HLA-A2(BB7.2、IgG2b)、抗CD8(Nu-Ts/c、IgG2a)、抗HLAクラスII(H-DR-1、IgG2a)、および抗CD4(Nu-Th/i、IgG1)mAbである。抗CD13(MCS-2、IgG1)および抗CD14(JML-H14、IgG2a)mAbは、アイソタイプ適合コントロールmAbとして使用した。

実施例2

(HLA-A2拘束性腫瘍抗原をコードするcDNAクローンの同定)

OK-CTLのサブラインの1つであるOK-CTLdによって認識される腫瘍抗原をコードする遺伝子は、ヒト大腸癌細胞株SW620のcDNAライブラリーから、既知の方法[Shichijo, S. et al., J. Exp. Med. (1998) 187:277-288]に準拠して単離・同定した。凍結保存されたOK-CTLdを100U/mlのIL-2と共に2週間以上培養して実験に用いた。

まず、SW620細胞のpoly(A)⁺RNAをcDNAに転換してSalIアダプターにライゲーションし、発現ベクターpCMV-SPORT-2(Invitrogen社製)に挿入した。また、HLA-A0207のcDNAを、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)によって得、真核細胞発現ベクターpCR3(Invitrogen社製)にクローン化した。

SW620細胞cDNAライブラリーは100クローンずつプールし、各ウエルにプール

10

20

30

40

50

したcDNA 200 ngと、HLA-A 0207 cDNA 200 ngとを、100 μ lのlipofectamine (Invitrogen社製) / Opti-MEM (Invitrogen社製) 1:200混液中で30分間混合した。この混合物の50 μ lをサル腎細胞株COS-7 (1×10^4)に加え、6時間インキュベーションして共遺伝子導入した。次いで10% FCSを含むRPMI-1640培地を加えて2日間培養した後、OK-CTLd (2×10^5)を各ウェルに添加した。さらに18時間インキュベーション後、上清の100 μ lを採り、産生されたIFN- γ をELISAで測定した。このとき、ネガティブコントロールとして遺伝子を導入していないCOS-7細胞を標的細胞としてOK-CTLdによるIFN- γ 産生を検討し、産生されたIFN- γ の値をバックグラウンドとして各測定値から減算した。

10

OK-CTLdからのIFN- γ 産生を促進するcDNAをCTL活性化能が陽性であると判定し、この判定基準によりcDNAライブラリーのプールをスクリーニングした。CTL活性化能が認められたプールについて再現性を確認後、CTL活性化能が陽性のプールから個別にクローンを取り出してさらにスクリーニングし、独立プール由来のCTL活性化能陽性クローンを選別した。得られたクローンのOK-CTLd活性化における用量依存性を確認し、最終的に65個のクローンを得た。一方、発現ベクターpCMV-SPORT-2のみをHLA-A 0207と共に共遺伝子導入したCOS-7細胞では、OK-CTLdのIFN- γ 産生は促進されなかった。代表例としてクローン2、クローン29、およびクローン40についての結果をそれぞれ図1、図2、および図3に示した。他のクローンについても同様の結果が得られた。

20

得られたcDNAクローンの塩基配列の決定は、DNAシーケンシングキット (Perkin-Elmer社製) を用い、ABI PRISMTM 377 DNA Sequencer (Perkin-Elmer社製) を使用して、ダイデオキシヌクレオチドシーケンシング法で行った。さらに、cDNAクローンがコードするアミノ酸配列を塩基配列から推定した (上記表1~6を参照)。得られた遺伝子のうち、クローン76 (配列番号346) とクローン78 (配列番号295) は同一であることが判明した。

得られた各遺伝子について、GenBank / DDBJに対して相同性検索を行い、その結果を上記表1~6に記載した。また、SEREXデータベース (<http://www-ludwig.unil.ch/SEREX.html>) に対する相同性検索により、クローン12、クローン65、クローン81、クローン86、およびクローン100がコードするアミノ酸配列は、SEREXデータベースで公開された公知の遺伝子ID456、ID629、ID1226、ID163、およびID116のコードするものとそれぞれ同一であることが判明した。また、クローン12、クローン82、およびクローン86の塩基配列は、ID456、ID1197、およびID163と同一であった。さらに、クローン32、クローン41、クローン74、およびクローン87が、それぞれID1072、ID1233、ID979、およびID567と部分的相同性を有することが明らかになった。

30

実施例 3

(HLA-A 2拘束性腫瘍抗原ペプチドの同定)

実施例2で得た遺伝子がコードする腫瘍抗原から腫瘍抗原ペプチドを得るために、HLA-A 2に結合し得るモチーフ (規則的配列) をバイオインフォマティクス アンド モレキュラー アナリシス セクション (Bioinformatics & Molecular Analysis Section) (BIMAS) のホームページ (http://bimas.dcrt.nih.gov/molbio/hla_bind/) を用いて、該遺伝子がコードするアミノ酸配列について検索した。OK-CTLdのHLA-Aの型がHLA-A 0207であるため、HLA-A 0207分子に結合し得るペプチドのモチーフ検索を行った。HLA-A 0207分子はHLA-A 0201分子とそのアミノ酸配列において第123番目のアミノ酸残基のみが相違し、それぞれYおよびCである。このアミノ酸残基は、ペプチド結合に関与する α -ヘリックスまたは β -シートではなく、第2構造のコイル領域に配置しているため、この相違はペプチド結合に影響しない。

40

50

このことから、HLA-A0201結合モチーフ〔Rammensee, H. - G. et al., Immunogenetics (1995) 41:178-228〕に適合するペプチドはHLA-A0207と結合すると考えられる。そこで、HLA-A0201結合モチーフの検索を行って得られた結果に基づいて、HLA-A0207分子に結合し得るペプチドを設計し、それぞれ異なる複数個の9merまたは10merのペプチド(70%以上の純度)を自体公知の方法で合成した。さらにクローン5、クローン23、クローン26、クローン35、クローン65、クローン81、およびクローン100については、それぞれの遺伝子と相同性の高い遺伝子がコードするアミノ酸配列に基づいてペプチドを設計して合成した。

C TLによる上記ペプチドの認識を試験するために抗原提示細胞としてT2細胞を用いた。T2細胞は、TAP (Transporters associated with antigen processing) 欠損のため、HLA-A2分子がペプチドと結合しない形で細胞表面に発現している〔Cancer Res. (1994) 54:1071-1076〕。まず、T2細胞を上記合成された各ペプチド(10 μ M)と共に、5% CO₂ / 95% Airの下で37℃にて3時間インキュベーションし、細胞表面上に発現しているHLA-A2にペプチドを結合させた。このようにペプチドをパルスしたT2細胞を標的細胞(T)として用いた。また、実施例1で得たOK-C TLdをエフェクター細胞(E)として用いた。標的細胞1 $\times$ 10⁴ とエフェクター細胞2 $\times$ 10⁴ とを混合し(E/T比=2)、18時間インキュベーション後、上清100 μ lを回収してELISAでIFN- γ を測定した。このとき、ペプチドをパルスしていないT2細胞に対するOK-C TLdのIFN- γ 産生量をバックグラウンドとして各測定値から減算した。その結果、配列表の配列番号1~213のいずれか1に記載したアミノ酸配列からなる213個のペプチドがOK-C TLdにより認識され、OK-C TLdのIFN- γ 産生をペプチドの用量依存的に促進した。得られた213個ペプチドは、クローン12由来のP1~P4(配列番号1~4)、クローン40由来のP26、P28、P34、P38、P39(配列番号5~9)、クローン43由来のP45(配列番号10)、クローン2由来のP46、P48、P53、P54(配列番号11~14)、クローン11由来のP57、P64(配列番号15、16)、クローン8由来のP71、P73、P75(配列番号17~19)、クローン78由来のP77、P79、P80、P81(配列番号20~23)、クローン67由来のP85、P86、P88(配列番号24~26)、クローン9由来のP90~P93、P95(配列番号27~31)、クローン95由来のP98、P100、P102、P103、P104(配列番号32~36)、クローン82由来のP110~P112(配列番号37~39)、クローン103由来のP118、P120、P121(配列番号40~42)、クローン4由来のP122、P131(配列番号43、44)、クローン14由来のP132、P133(配列番号45、46)、クローン65由来のP138~P141、P144、P146、P149、P150、P152(配列番号47~55)、クローン69由来のP153(配列番号56)、クローン83由来のP175~P177、P179、P180(配列番号57~61)、クローン84由来のP181~P184(配列番号62~65)、クローン32由来のP193~P195、P197(配列番号66~69)、クローン21由来のP201、P214、P217、P226(配列番号70~73)、クローン33由来のP229、P230、P236(配列番号74~76)、クローン68由来のP242、P243(配列番号77、78)、クローン100由来のP247、P249、P251、P255、P259(配列番号79~83)、クローン73由来のP260、P262~P265(配列番号84~88)、クローン27由来のP268、P272、P273(配列番号89~91)、クローン26由来のP277~P280、P282(配列番号92~96)、クローン56由来のP294、P295、P297(配列番号97~99)、クローン5由来のP300、P302、P303(配列番号100~102)、クローン10由来のP312、P317、P319(配列番号103~105)、クローン22由来のP321~P323、P330(配列番号106~109)、クローン30由来のP333、P340、P342、

P 3 4 4、P 3 4 7、P 3 4 8（配列番号 1 1 0～1 1 5）、クローン 8 8 由来の P 3 5 4、P 3 5 8、P 3 6 0（配列番号 1 1 6～1 1 8）、クローン 4 5 由来の P 3 6 2、P 3 6 3、P 3 6 7、P 3 6 9、P 3 7 9、P 3 8 0（配列番号 1 1 9～1 2 4）、クローン 5 8 由来の P 3 8 4、P 3 8 5（配列番号 1 2 5、1 2 6）、クローン 1 8 由来の P 3 8 8、P 3 8 9（配列番号 1 2 7、1 2 8）、クローン 8 7 由来の P 3 9 0、P 3 9 1（配列番号 1 2 9、1 3 0）、クローン 2 4 由来の P 3 9 3、P 3 9 4（配列番号 1 3 1、1 3 2）、クローン 4 6 由来の P 4 0 0、4 0 1（配列番号 1 3 3、1 3 4）、クローン 1 1 0 由来の P 4 0 6、P 4 0 9、P 4 1 0、P 4 1 2、P 4 1 8、P 4 2 1、P 4 2 4（配列番号 1 3 5～1 4 1）、クローン 2 0 由来の P 4 2 6、P 4 2 9、P 4 3 4、P 4 3 6、P 4 4 0、P 4 4 1（配列番号 1 4 2～1 4 7）、クローン 6 由来の P 4 4 3、P 4 4 5～P 4 4 7（配列番号 1 4 8～1 5 1）、クローン 1 0 8 由来の P 4 4 8～P 4 5 0、P 4 5 3、P 4 5 5～P 4 5 7、P 4 6 1（配列番号 1 5 2～1 5 9）、クローン 2 3 由来の P 4 7 0（配列番号 1 6 0）、クローン 8 6 由来の P 4 7 9、P 4 8 0、P 4 8 2～P 4 8 5、P 4 8 9、P 4 9 2、P 4 9 5（配列番号 1 6 1～1 6 9）、クローン 8 9 由来の P 4 9 7（配列番号 1 7 0）、クローン 9 2 由来の P 5 1 1（配列番号 1 7 1）、クローン 8 5 由来の P 5 1 5、P 5 2 2～P 5 2 4、P 5 2 8、P 5 2 9、P 5 3 2、P 5 3 3、P 5 3 6、P 5 2 5、P 5 2 6（配列番号 1 7 2～1 8 2）、クローン 3 由来の P 5 3 8、P 5 3 9（配列番号 1 8 3、1 8 4）、クローン 2 9 由来の P 5 4 2、P 5 4 3、P 5 4 6、P 5 4 8（配列番号 1 8 5～1 8 8）、クローン 3 5 由来の P 5 5 0、P 5 5 5、P 5 5 6（配列番号 1 8 9～1 9 1）、クローン 8 1 由来の P 5 7 0、P 5 7 9（配列番号 1 9 2、1 9 3）、クローン 1 1 4 由来の P 5 8 3、P 5 8 7、P 5 8 9、P 5 9 0、P 5 9 6、P 5 9 7（配列番号 1 9 4～1 9 9）、クローン 1 9 由来の P 6 0 3（配列番号 2 0 0）、クローン 7 4 由来の P 6 1 4、P 6 1 6、P 6 1 7、P 6 2 3（配列番号 2 0 1～2 0 4）、クローン 4 1 由来の P 6 3 4、P 6 3 6（配列番号 2 0 5、2 0 6）、クローン 7 9 由来の P 6 4 2、P 6 4 4（配列番号 2 0 7、2 0 8）、クローン 3 6 由来の P 6 4 9、P 6 5 4（配列番号 2 0 9、2 1 0）、クローン 7 6 由来の P 6 5 6、P 6 5 8、P 6 6 1（配列番号 2 1 1～2 1 3）である。これらのうち、クローン 7 8 由来の P 7 7（配列番号 2 0）および P 7 9（配列番号 2 1）は、クローン 7 6 由来の P 6 5 6（配列番号 2 1 1）および P 6 5 8（配列番号 2 1 2）とそれぞれ同一であった。

代表例としてクローン 2、クローン 2 9、およびクローン 4 0 由来のペプチドについての結果をそれぞれ図 4、図 5、および図 6 に示した。図中、OK-CTLd に認識され、OK-CTLd を活性化し得るペプチドと判定されたものは太線で示した。また、HLA-A 2 結合モチーフに適合する HIV (Human Immunodeficiency Virus) 由来のペプチド (SLYNTVATL) (ネガティブコントロール) は、OK-CTLd により認識されなかった。

実施例 4

（ペプチドを認識する TCR の特異性）

実施例 3 で得た腫瘍抗原ペプチドは、HLA-A 2 によって細胞表面に提示されており、ペプチド特異的 OK-CTLd クローン上に発現されている T 細胞受容体 (TCR) により HLA 分子と共に認識される。TCR の多様性は 10^{17} を超えると報告されており、認識される HLA 分子の型およびペプチドの種類は TCR の種類により異なる。

そこで、OK-CTLd を親株として樹立した 4 8 0 種類のサブライン（以下、OK-CTLd サブラインとよぶ）を用いて、腫瘍細胞および上記ペプチドの認識における各サブラインの特異性を検討した。OK-CTLd サブラインは、親株である OK-CTLd から、これを 1, 0 0 0 細胞／ウエルの濃度で既報 [Ito, M. et al., Cancer Res. (2001) 61: 2038-2046] に記載の方法でインキュベーションすることにより樹立した。OK-CTLd サブラインによる腫瘍細胞 (SW 6 2 0 およびネガティブコントロールである COS-7) および上記ペプチドをパルスした T 2 細胞の認識は、当該サブラインによる IFN- γ 産生を指標にして、実施例 3 と同様に行っ

た。

その結果、101種類のOK-C T L dサブライン(21%)がSW620に反応して、COS-7に対する反応で生産される量より、有意に高いレベルのIFN- γ を産生した。これらのうち、良好な生育を示した27種類のサブラインについての結果を表9に示す。表9において“－”は、IFN- γ 産生量が20 pg/ml以下であることを意味する。これらのサブラインは少なくとも1つのペプチドと(8種類のサブライン)、最多で8種類のペプチドと(サブライン#70)反応し、反応するペプチドの平均数は2.6種類であった。表9に示す15種類のペプチドは少なくとも1種類のサブラインにより(3種類のペプチド)、最多で(クローン20由来P440)(配列番号146)21種類のサブラインにより認識され、応答するサブラインの平均数は4.7種類であった。また、こ

10

これらのサブラインは、ペプチドをパルスしていないT2細胞(表9中、NCと表示)あるいはHLA-A2結合モチーフに適合するHIV由来のペプチドをパルスしたT2細胞(表9中、HIVと表示)を認識しなかった。

表 9

		OK-CTLd-9サブラインによるIFN- γ 産生 (pg/ml)																											
クローン	CTLサブライン	cDNA																											
		9	13	24	28	32	33	34	38	39	40	43	46	48	49	51	54	56	61	65	66	68	70	72	81	89	91	96	
P1	#012	-	-	-	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	122	-	-	-	-	-	-	-	
P46	#002	-	-	-	-	-	-	174	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
P77	#076	-	-	-	-	-	-	-	216	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	116	-	-	-	-	-		
P102	#095	-	-	-	-	-	-	156	-	-	148	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	134	-	-	-	-		
P180	#083	-	-	-	-	-	-	-	276	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	146	-	-	-	-	105		
P264	#073	392	-	-	242	-	-	340	850	162	-	-	238	-	-	310	-	-	-	-	112	-	354	-	-	-	-		
P295	#056	108	-	-	-	-	-	-	-	-	128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	106	-	280	104	-	170	-		
P319	#010	-	-	-	-	-	-	194	-	-	-	116	-	-	-	-	-	-	-	-	-	340	-	-	112	-	-		
P424	#110	-	-	-	-	-	-	166	104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	130			
P440	#020	122	102	224	536	-	118	498	492	650	202	-	150	156	-	-	180	162	180	132	192	306	198	-	130	123	196		
P449	#108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	120	-	-	-	-		
P480	#086	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	134	-	-	-	-	-		
P533	#085	-	-	386	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	110	-	344	-	-	102	-	-		
P546	#029	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	156	-	-	230	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
P590	#114	636	153	328	360	106	-	-	-	220	-	270	-	-	-	-	-	-	106	-	-	-	-	-	-	-	-		
HIV		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
NC		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
COS-7		-	-	-	394	-	-	172	402	272	294	-	296	188	306	552	-	364	336	-	234	246	216	-	134	-	354	-	
SW620		100	168	154	554	184	294	334	568	314	360	284	404	324	432	782	180	482	434	280	368	420	308	198	230	152	420	248	

OK-CTLdサブラインをプールしてエフェクター細胞として用い、標的細胞に対する細胞傷害活性を⁵¹Cr遊離試験で検討した。標的細胞として、クローン12由来のP1（配列番号1）、クローン110由来のP424（配列番号141）、クローン20由来のP440（配列番号146）、クローン108由来のP449（配列番号153）、ま

10

20

30

40

50

たはクローン 114 由来の P590 (配列番号 197) をパルスして ^{51}Cr 標識した T2 細胞を用いた。エフェクター細胞と標的細胞とを 10、20、および 40 の比率 (E/T 比) で混合して 6 時間培養し、培養上清中に遊離される ^{51}Cr の放射活性を測定した。その結果、図 7a に示すように、OK-CTL サブラインはペプチドをパルスした標的細胞に対して有意なレベルの細胞傷害活性を示した。しかし、HLA-A2 結合モチーフに適合する HIV 由来のペプチド (ネガティブコントロール) をパルスした標的細胞に対しては細胞傷害活性を示さなかった。

また、各ペプチドを認識するこれら OK-CTL サブラインの TCR $\text{V}\beta$ を分析したところ、その型がそれぞれのサブラインで異なっていることが判明した (図 7b)。TCR $\text{V}\beta$ 使用 (TCR $\text{V}\beta$ usages) の分析方法は、既報 [Itô, M. et al., Cancer Res. (2001) 61: 2038-2046] に準じて行った。

これらの結果から、異なった TCR $\text{V}\beta$ を持つ CTL が各ペプチドに対して異なった特異性を示すことが判明した。一方、試験した全ての TCR $\text{V}\beta$ は、OK-PBMC (OK-CTL の樹立に用いた TIL を提供した大腸癌患者の PBMC) または健常人の PBMC で同等に発現していた。

このように 1 患者の腫瘍浸潤リンパ球から樹立された CTL であっても均一ではなく、ペプチド特異的な CTL の複数種類からなる細胞集団であり、上記のように多種の抗原およびペプチドを認識することが判明した。

実施例 5

(癌患者の PBMC における HLA-A2 拘束性 CTL の解析)

3 人の HLA-A2⁺ 癌患者 (OK-CTL の樹立に用いた TIL を提供した大腸癌患者 <OK>、別の大腸癌患者 <TT>、および転移性メラノーマ患者) の末梢血から単核細胞画分を調製し、IL-2 存在下で 30 日間培養した。その後、実施例 2 で得た腫瘍抗原をコードする cDNA クローンに対する反応性を、実施例 2 と同様の方法で検討した。さらに当該 cDNA クローンがコードするペプチドに対する反応性を、実施例 3 と同様の方法で検討した。このとき、肺癌組織の腫瘍浸潤リンパ球から樹立した GK-CTL [Gomi, S. et al., J. Immunol. (1999) 163: 4994-5004] についても同様の方法で解析を行った。

大腸癌患者 OK 由来の PBMC (以下、OK-PBMC と呼ぶ) により 6 つの遺伝子 (クローン 20、クローン 43、クローン 56、クローン 84、クローン 86、およびクローン 108) 産物が認識され (図 8a)、大腸癌患者 TT 由来の活性化せしめた PBMC (以下、TT-PBMC と呼ぶ) により 4 つの遺伝子 (クローン 20、クローン 84、クローン 86、およびクローン 108) 産物が認識され、その結果それぞれの PBMC の IFN- γ 産生が促進された。

また、これら 6 つの遺伝子産物由来の HLA-A2 結合ペプチド、すなわちクローン 20、クローン 43、クローン 56、クローン 84、クローン 86、およびクローン 108 にコードされるそれぞれ 3、1、2、1、1、および 1 つのペプチドが、OK-PBMC の IFN- γ 産生をペプチドの用量依存的に促進した (図 8b)。これらのペプチドは、クローン 20 由来の P430、P434、および P440 (配列番号 360、144、および 146)、クローン 43 由来の P45 (配列番号 10)、クローン 56 由来の P288 (配列番号 358) および P289 (配列番号 359)、クローン 84 由来の P184 (配列番号 65)、クローン 86 由来の P485 (配列番号 166)、並びにクローン 108 由来の P449 (配列番号 153) である。OK-PBMC は、クローン 56 由来の P289 (配列番号 359)、クローン 108 由来の P449 (配列番号 153)、およびクローン 86 由来の P485 (配列番号 166) に対して強く反応し、他の 6 つのペプチドに対する反応と比較して多くの IFN- γ を産生した。

さらに、当該 IFN- γ 産生が HLA クラス I 抗原、CD8、または HLA-A2 に対するモノクローナル抗体により阻害され、抗 HLA クラス I I 抗原 mAb、抗 CD4 mAb、またはアイソタイプが合致したコントロール抗体として用いた抗 CD14 mAb では阻

10

20

30

40

50

害されなかった。このことから、上記活性化されたP B M Cによるこれらのペプチドの認識は、H L A－クラスI 抗原であるH L A－A 2拘束性であること、また当該ペプチドを認識して活性化されたP B M CはC D 8陽性のC T Lであることが判明した。

T T－P B M Cは、クローン20由来のP 4 3 1（配列番号3 6 1）、クローン8 4由来のP 1 8 4（配列番号6 5）、クローン8 6由来のP 4 8 6（配列番号3 6 3）、およびクローン1 0 8由来のP 4 6 3（配列番号3 6 2）を認識した。

上記ペプチドのうち、クローン5 6由来のP 2 8 8（配列番号3 5 8）およびP 2 8 9（配列番号3 5 9）、クローン20由来のP 4 3 0（配列番号3 6 0）およびP 4 3 1（配列番号3 6 1）、クローン1 0 8由来のP 4 6 3（配列番号3 6 2）、並びにクローン8 6由来のP 4 8 6（配列番号3 6 3）は、実施例3の検討において、O K－C T L dのI F N－ γ 産生を強く促進しなかった。しかし、上記のように、大腸癌患者のP B M CによりH L A－2拘束性に認識され、それらのI F N－ γ 産生を強く促進した。 10

このように、少なくとも上記の遺伝子（クローン20、クローン4 3、クローン5 6、クローン8 4、クローン8 6、およびクローン1 0 8）産物および該遺伝子産物由来のペプチド、具体的には上記1 2種のペプチド、が大腸癌患者のP B M Cにより認識され、H L A－2拘束性にC T Lを活性化し得ることが判明した。一方、上記遺伝子産物は、転移性メラノーマ患者由来の活性化せしめたP B M CまたはG K－C T Lにより認識されなかった。また、健常人由来のP B M Cによっても認識されなかった。

これらから、上記腫瘍抗原およびそれに由来するペプチドをH L A－A 2拘束性に認識するC T L前駆体が、大腸癌患者のP B M Cに存在することが判明した。したがって、これら腫瘍抗原およびそれに由来するペプチドはこの患者においてH L A－A 2拘束性に腫瘍特異的なC T Lを誘導および／または活性化できると考えられる。 20

実施例 6

（遺伝子の発現レベル）

実施例2で得られた遺伝子について、大腸癌（4つの大腸癌細胞株および2つの原発腫瘍）および正常な大腸組織（2つの大腸上皮組織）における発現レベルを、S A G E分析〔V e l c u l e s c u, V. E., e t a l., S c i e n c e (1995) 270: 484-487〕で検討した。c D N Aの発現レベルを大腸癌と正常大腸組織とで比較すると、上記遺伝子はその約8 7%が正常大腸組織と比べて大腸癌において高発現しており、その差は約2倍であることが判明した。一方、クローン1 1、クローン3 5、クローン8 4、クローン9 5、およびクローン1 1 0の発現は、反対に正常大腸組織における発現が高かった。 30

さらに、ノザンブロット分析により、各種細胞におけるクローン1 0、クローン3 0、クローン4 1、およびクローン1 0 8の発現を確認した。ノザンブロット分析は、健常人由来のP B M C若しくはP H A芽球化細胞、S W 6 2 0（大腸癌細胞株）、またはP a n c -1（膵臓癌細胞株）から抽出した総R N A（1 0 μ g／レーン）を用いて、既報〔N i s h i z a k a, S. e t a l., C a n c e r R e s. (2000) 60: 4830-4837〕に記載の方法に準じて行った。プローブc D N Aは、^{3 2}P標識した以下のものを用いた；A c c Iで消化したクローン1 0の第2, 0 2 8～2, 6 2 0番目の5 9 3 b p断片c D N A；D r a IおよびH i n c I Iで消化したクローン3 0の第8 8 5～1, 9 0 4番目の1, 0 2 0 b p断片c D N A；A c c Iで消化したクローン4 1の第2, 7 0 9～3, 5 2 0番目の8 1 2 b p断片c D N A；A v a I Iで消化したクローン1 0 8の第2, 1 4 6～3, 2 5 4番目の1, 1 0 9 b p断片c D N A。また、 β -アクトチンm R N Aを発現程度のコントロールとして同様に検出した。その結果、クローン1 0、クローン3 0、およびクローン1 0 8が大腸癌細胞において選択的に発現していることが判明した（図9）。 40

実施例 7

（H L A－A 2腫瘍抗原をコードするc D N Aクローンの単離・同定）

実施例2と同様に、S W 6 2 0のc D N Aライブラリーのプールをスクリーニングして、O K－C T L dにより認識される新たな2個のc D N Aクローン、S W 6 2 0－c 1. 4 50

8 (配列番号 354) および SW620-cl. 121 (配列番号 355) を得た。図 10 の a および b に示すように、これらの cDNA クローンは、それぞれ HLA-A2 拘束性かつプラスミドの用量依存的に OK-CTLd により認識され、OK-CTLd の IFN- γ 産生を促進した。一方、発現ベクター pCMV-SPORT-2 のみを HLA-A0207 と共に共遺伝子導入した COS-7 細胞を用いたときには、OK-CTLd の IFN- γ 産生は促進されなかった。かくして、CTL により HLA-A2 拘束性に認識され、CTL を活性化し得る腫瘍抗原をコードする 2 つの cDNA クローンを得た。得られた cDNA クローンの塩基配列の決定は実施例 2 と同様の方法で行い、各 cDNA クローンがコードするアミノ酸配列をそれぞれの塩基配列から推定した。また、得られた各クローンの塩基配列について、GenBank に対して相同性検索を行った。その結果を上記表 7 に示した。

10

実施例 8

(HLA-A2 拘束性腫瘍抗原ペプチドの同定)

実施例 7 で得た遺伝子 SW620-cl. 48 および遺伝子 SW620-cl. 121 がコードするアミノ酸配列に基づいて、実施例 3 と同様に、HLA-A0207 に結合し得るモチーフ (規則的配列) に適合するそれぞれ異なる複数個の 9mer または 10mer のペプチドを設計して自体公知の方法で合成し、70% 以上の純度を有するペプチドを得た。

上記合成した各ペプチド (1.22 ng/ml ~ 20 μ g/ml) のうち、OK-CTLd により HLA-A2 拘束性に認識されるペプチドを、実施例 3 と同様の方法で選択した。その結果、配列表の配列番号 364 ~ 381 に記載した 18 個のペプチドが用量依存的に OK-CTLd に認識され、OK-CTLd の IFN- γ 産生を促進した。一方、ネガティブコントロールとして該ペプチドの代わりに HIV 由来のペプチド (SLYNTVATL) を用いたときは、CTL による IFN- γ 産生は促進されなかった。得られた 18 個のペプチドは、SW620-cl. 48 由来の SW620-48-P162、SW620-48-P163、SW620-48-P165、SW620-48-P166、SW620-48-P173、および SW620-48-P174 (配列番号 364 ~ 369)、並びに SW620-cl. 121 由来の SW620-121-P665、SW620-121-P666、SW620-121-P667、SW620-121-P668、SW620-121-P669、SW620-121-P676、SW620-121-P677、SW620-121-P678、SW620-121-P679、SW620-121-P685、SW620-121-P686、および SW620-121-P688 (配列番号 370 ~ 381) である。代表例として、SW620-cl. 48 由来の 6 個のペプチドが用量依存的に OK-CTLd に認識されて、該 OK-CTLd による IFN- γ 産生を促進した結果を図 11 に示した。

20

30

実施例 9

(HLA-A26 拘束性 CTL の樹立)

HLA-A26 拘束性の腫瘍特異的な CTL を、食道癌患者 (HLA-A2601/2402) から、文献に記載の方法に準じて樹立した [Nakao, M., Cancer Res. (1995) 55: 4248-4252]。その結果、HLA-A26 拘束性に腫瘍特異的細胞傷害活性を示す細胞株が得られた (KE4-CTL と呼ぶ)。樹立した CTL は、それぞれ少量ずつ分別して凍結し、使用直前まで保存した。

40

実施例 10

(HLA-A26 拘束性腫瘍抗原をコードする cDNA クローンの単離・同定)

KE4-CTL によって認識される腫瘍抗原をコードする遺伝子を、ヒト食道癌細胞株 KE4 から、既知の方法 [J. Exp. Med. (1998) 187: 277-288] に準拠して単離・同定した。まず、KE4 細胞の poly(A)⁺ RNA を cDNA に転換して SalI アダプターにライゲーションし、発現ベクター pSV-SPORT-1 (Invitrogen 社製) に挿入した。また、HLA-A2601 の cDNA を、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) によって得、真核細胞発現ベクター pCR3 (I

50

n v i t r o g e n 社製) にクローン化した。

K E 4 細胞 c D N A ライブラリーは 1 0 0 クローンずつプールし、各ウエルにプールした c D N A 2 0 0 n g と H L A - A 2 6 0 1 c D N A 2 0 0 n g とを、1 0 0 μ l の l i p o f e c t o a m i n e (I n v i t r o g e n 社製) / O p t i - M E M (I n v i t r o g e n 社製) 1 : 2 0 0 混液中で 3 0 分間混合した。この混合物の 5 0 μ l を V A 1 3 細胞 (1×10^4) に加え、6 時間インキュベーションして共遺伝子導入した。次いで 1 0 % F C S を含む R P M I - 1 6 4 0 培地を加えて 2 日間培養し、K E 4 - C T L (2×10^5) を各ウエルに添加した。1 8 時間インキュベーションした後、上清の 1 0 0 μ l を採り、産生された I F N - γ を E L I S A により測定した。

K E 4 - C T L から I F N - γ 産生を促進する c D N A を C T L 活性化能が陽性であると判定し、この判定基準により c D N A ライブラリーのプールをスクリーニングした。C T L 活性化能が認められたプールについて再現性を確認後、C T L 活性化能が陽性のプールから個別にクローンを取り出してさらにスクリーニングし、独立プール由来の C T L 活性化能陽性クローンを選別した。得られたクローンの用量依存性を同様に確認し、最終的に、K E 4 - c l . 1 7、K E 4 - c l . 1 8、および K E 4 - c l . 2 1 の 3 個の c D N A クローンを得た。これらの c D N A クローンは、H L A - A 2 6 拘束性かつプラスミドの用量依存的に K E 4 - C T L により認識され、K E 4 - C T L の I F N - γ 産生を促進した (図 1 2)。一方、発現ベクター p S V - S P O R T - 1 のみを H L A - A 2 6 0 1 と共に共遺伝子導入した V A 1 3 細胞を用いたときには、K E 4 - C T L の I F N - γ 産生の促進は観察されなかった。

得られた c D N A クローンの塩基配列の決定は実施例 2 と同様の方法で行い、各 c D N A クローンがコードするアミノ酸配列をそれぞれの塩基配列から推定した。また、得られた各クローンの塩基配列について、G e n B a n k に対して相同性検索を行った。その結果を上記表 8 に示した。

実施例 1 1

(H L A - A 2 6 拘束性腫瘍抗原ペプチドの同定)

腫瘍抗原をコードする遺伝子 K E 4 - 1 7、遺伝子 K E 4 - 1 8、および遺伝子 K E 4 - 2 1 から腫瘍抗原ペプチドを得るために、当該各遺伝子がコードするアミノ酸配列に基づき、既報 (J . E x p . M e d . 1 8 4 : 7 3 5 ~ 7 4 0 , 1 9 9 6) に記載の方法で、それぞれ異なる複数個の 9 m e r または 1 0 m e r のペプチドを設計して合成し、7 0 % 以上の純度を有するペプチドを得た。遺伝子 K E 4 - 1 7 については、該遺伝子と相同性の高い遺伝子がコードするアミノ酸配列に基づいたペプチドも設計し合成した。

H L A - A 2 6 0 1 を発現させた V A 1 3 細胞に上記合成したペプチドをパルスした後、K E 4 - C T L と共に培養し、K E 4 - C T L から産生される I F N - γ を測定し、これを指標として H L A - A 2 6 拘束性に C T L に認識されるペプチドを選択した。まず、V A 1 3 細胞に、H L A - A 2 6 0 1 プラスミドを 1 0 0 n g / ウエル加え、2 日間培養して遺伝子導入した後に、上記合成された各ペプチド (1 . 2 2 n g / m l ~ 2 0 μ g / m l) と共に、5 % C O ₂ - 9 5 % A i r の下で 3 7 $^{\circ}$ C にて 4 時間インキュベーションし、細胞表面上に発現している H L A - A 2 6 にペプチドを結合させた。該ペプチドをパルスした V A 1 3 細胞を標的細胞 (T) として用い、K E 4 - C T L をエフェクター細胞 (E) として用いた。標的細胞 1×10^4 とエフェクター細胞 2×10^4 とを混合し (E / T 比 = 2)、1 8 時間インキュベーションした。インキュベーション後の上清 1 0 0 μ l を回収して E L I S A により I F N - γ を測定した。この時、ペプチドをパルスしていない V A 1 3 細胞に対する C T L の I F N - γ 産生をバックグラウンドとして、各測定値から減算した。この検討は各ペプチドについて 2 回ずつ行った。2 回の実験それぞれにおいて、K E 4 - C T L は凍結保存しておいたものを融解後にフィーダー細胞を用いて培養してから使用した。すなわち、2 回の実験で使用した K E 4 - C T L のロットは異なる。

その結果、配列表の配列番号 3 8 8 ~ 4 0 8 に記載した 2 1 個のペプチドが K E 4 - C T L により認識され、該 K E 4 - C T L の I F N - γ 産生を促進した。得られた 2 1 個のペプチドは、K E 4 - 1 7 由来の K E 4 - 1 7 . P 1 2 および K E 4 - 1 7 . P 1 9 (配列

番号393および394)、KE4-17と相同性の高い遺伝子由来のKE4-17・P1、KE4-17・P3、KE4-17・P5、KE4-17・P7、およびKE4-17・P11(配列番号388~392)、KE4-18由来のKE4-18・P5、KE4-18・P9、KE4-18・P15、KE4-18・P16、KE4-18・P22、KE4-18・P25、KE4-18・P26、およびKE4-18・P27(配列番号395~402)、並びにKE4-21由来のKE4-21・P28、KE4-21・P29、KE4-21・P38、KE4-21・P39、KE4-21・P40、およびKE4-21・P47(配列表の配列番号403~408)である。このうち、KE4-17・P3(配列番号389)、KE4-17・P12(配列番号393)、KE4-18・P15(配列番号397)、KE4-18・P27(配列番号402)、KE4-21・P28(配列番号403)、およびKE4-21・P40(配列番号407)は、2回行った両方の実験においてKE4-CTLにより認識され、該KE4-CTLのIFN- γ 産生を促進した。残り15個のペプチドは、2回行った実験のうち一方でのみKE4-CTLにより認識されて該KE4-CTLのIFN- γ 産生を促進した。2回の実験において結果が異なるのは、CTLがペプチド特異的なCTLの複数種類からなる細胞集団であることから、例えば上記のように凍結状態から融解した後の培養時に使用するフィーダー細胞が異なった場合、ペプチドに対する反応性が異なるCTLが得られることが十分有り得るためであると推察される。

代表例としてKE4-21由来のペプチドによりKE4-CTLからのIFN- γ 産生がペプチド用量依存的に促進されたことを図13に示した。図13のaおよびbは、2回行った実験の各結果を示す。

実施例12

(PBMCにおけるHLA-A26拘束性CTL誘導)

HLA-A26⁺癌患者(口腔扁平上皮癌4例、腎癌1例、および肺癌1例)または健常人5例から得たPBMC(1×10⁵)を10 μ Mのペプチド(純度>90%)と共に、100U/mlのIL-2存在下でインキュベーションした。培養3、6、および9日目に、培地の半分を対応するペプチド(20 μ M)を含む新鮮培地と交換した。3回刺激した後に、HLA-A2601を導入して対応するペプチドをパルスしたVA13細胞を添加して18時間インキュベーションし、培養上清中のIFN- γ 濃度を測定した。両側スチューデントT検定(Two-tailed student's T-test)を用いて統計分析を行った。

検討には、KE4-cl.18由来のペプチド、KE4-18・P5(配列番号395)、KE4-18・P22(配列番号399)、およびKE4-18・P25(配列番号400)、並びにKE4-cl.21由来のペプチド、KE4-21・P28(配列番号403)、KE4-21・P29(配列番号404)およびKE4-21・P40(配列番号407)を用いた。その結果、3例の癌患者(Pt.1、Pt.2、およびPt.4)のPBMCにより上記6種のペプチドのうちそれぞれ4種、1種および4種が認識され、当該PBMCのIFN- γ 産生を有意に促進した(図14a)。KE4-18・P22およびKE4-21・P28は、それぞれ癌患者5例のうち3例および患者6例のうち2例のPBMCにより認識され、当該PBMCのIFN- γ 産生を促進した。一方、これらのペプチドは残りの癌患者3例または健常人5例のPBMCのIFN- γ 産生を促進しなかった。これらの細胞応答は、抗HLAクラスIおよび抗CD8mAbにより阻害されたが、試験に用いた他の抗体によっては阻害されなかった。このことから、PBMCのなかで、上記ペプチドを認識してIFN- γ を産生する細胞は、HLAクラスI拘束性のCD8陽性T細胞であることが判明した。

これらペプチドで刺激されたPBMCを用い、HLA-A26⁺またはA26⁻癌細胞に対する細胞傷害活性を、3つの異なったE/T比で6時間の⁵¹Cr遊離試験を行うことにより測定した。KE4-18・P22、KE4-21・P28、またはKE4-21・P29で刺激したPBMCは、HLA-A26⁺癌細胞(KE4)に対して強い細胞傷害活性を示したが、HLA-A26⁻癌細胞(KE3)の対する細胞傷害活性は弱く、さら

にHLA-A26⁺ PHA芽球化細胞には反応しなかった(図14b)。KE4細胞に対する細胞傷害活性とKE3細胞に対する細胞傷害活性には有意差が認められた。

これらから、本発明に係るHLA-A26拘束性腫瘍抗原およびそれに由来するペプチドは、癌患者のPBMCにおいて、HLA-A26拘束性に腫瘍特異的なCTLを誘導および/または活性化し得ることが判明した。

実施例13

実施例10で得られた遺伝子KE4-cl.18およびKE4-cl.21について、そのmRNAの組織および各種癌細胞における発現をノザンブロットィング分析により検討した。ノザンブロットィング分析は実施例6に記載した方法と同様の方法で行った。プローブcDNAとして、KE4-cl.18およびKE4-cl.21と相同性の高いリボソーム蛋白質S2およびL10a cDNAを³²P標識したものをを用いた。同様に、β-アクチンmRNAを発現程度のコントロールとして測定した〔Shichijo, S. et al., J. Exp. Med. (1998) 187:277-288〕。

得られた結果を基に、下記式1〔Shichijo, S. et al., J. Exp. Med. (1998) 187:277-288〕により相対的発現レベルを算出し、表10に示した。

式1

インデックス = (試料のS2またはL10a濃度 / 試料のβ-アクチン濃度) × (KE4細胞のβ-アクチン濃度 / KE4細胞のS2またはL10a濃度)

KE4-cl.18は試験した全ての癌細胞(KE4、KE3、Kuma-1、Kuma-3, HSC-2、HSC-3、HSC-4、OSC-20、Ca9-22、QG56、Sq-1、LC99A、LK79、11-18、LK87、およびPC-9)並びに非悪性腫瘍細胞株(PHA芽球化T細胞およびVA13)で発現していた。しかし、精巣、筋肉、並びに末梢血単核細胞以外の正常組織、脳、大腸、心臓、腎臓、肝臓、肺、胎盤、小腸、脾臓、および胃では発現していなかった。

KE4-cl.21は試験した全ての癌細胞および非悪性腫瘍細胞株並びに正常組織で発現していたが、正常組織での発現レベルは低かった。

特に、KE4-cl.18およびKE4-cl.21のmRNAは、頭部および頸部の癌細胞並びに非悪性増殖細胞で過剰発現していることが認められた。

【表10】

10

20

30

細胞株および組織	相対的インデックス	
	S2 mRNA	L10a
食道扁平上皮癌		
KE4 (コントロール)	1.0	1.0
KE3	1.6	0.6
頭部および頸部扁平上皮癌		
Kuma-1	1.6	1.2
Kuma-3	1.5	1.2
口腔扁平上皮癌		
HSC-2	1.1	1.2
HSC-3	1.3	1.3
HSC-4	1.0	1.1
OSC-20	1.0	1.2
Ca9-22	1.5	1.1
肺扁平上皮癌		
QG56	1.0	1.0
Sq-1	1.6	1.0
肺大細胞癌		
LC99A	1.2	2.0
肺小細胞癌		
LK79	0.9	0.6
肺腺癌		
11-18	1.2	0.9
LK87	0.8	1.2
PC-9	1.2	1.5
非悪性増殖性細胞		
PHA-芽球化T細胞	1.5	1.1
VA13	1.2	0.8
正常組織		
脳	<0.2	1.0
大腸	<0.2	<0.2
心臓	<0.2	<0.2
腎臓	<0.2	0.5
肝臓	<0.2	0.5
肺	<0.2	0.7
筋肉	0.4	1.0
胎盤	<0.2	<0.2
小腸	<0.2	0.3
脾臓	<0.2	0.3
胃	<0.2	<0.2
精巣	0.6	0.6
末梢血単核細胞		
	0.6	0.8

産業上の利用可能性

本発明により、HLA-A2拘束性若しくはHLA-A26拘束性にCTLを誘導および／または活性化せしめることができ、上皮性癌および腺癌などの、例えば大腸癌、食道癌、口腔癌、腎癌、肺癌、婦人科癌、および前立腺癌などの特異的免疫療法が可能となる。現在、アメリカ合衆国では年間160,000人の患者が新たに大腸癌と診断されている。また、大腸癌により年間およそ58,000人が死亡しており（癌による死亡の約18%）、大腸癌は癌による死因の第3位を占める。HLA-A2対立遺伝子は、日本人の約40%、中国人の約53%、北アメリカコーカサス人約49%、南アメリカコーカサス人の約38%、アフリカ黒人の約23%においてみられる。また、HLA-A26対立遺伝

子は、日本人の約 22%、韓国人の約 16%、北アメリカコーカサス人の約 8% で認められている。したがって、本発明は、癌治療において多大な貢献を期待し得る。また、本発明は、上皮性癌および腺癌などの、T 細胞による認識に関する分子の基礎的研究にも多大に寄与するものである。

配列表フリーテキスト

配列表の配列番号 1 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 2 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 3 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド 10

配列表の配列番号 4 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 5 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 6 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 7 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 8 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド 20

配列表の配列番号 9 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 10 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 11 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 12 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 13 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド 30

配列表の配列番号 14 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 15 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 16 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 17 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 18 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド 40

配列表の配列番号 19 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 20 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 21 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 22 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 23 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計され 50

配列表の配列番号 73 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計され 50

配列表の配列番号 98 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計され 50

配列表の配列番号 1 2 3 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計さ 50

配列表の配列番号 173 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計さ 50

配列表の配列番号 198 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計さ 50

れたペプチド

配列表の配列番号 199 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 200 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 201 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 202 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 203 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド 10

配列表の配列番号 204 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 205 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 206 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 207 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 208 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド 20

配列表の配列番号 209 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 210 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 211 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 212 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 213 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド 30

配列表の配列番号 284 : " X a a " は、" A s p " または " G l u " でありうる。

配列表の配列番号 352 : " n " は、" a "、" c "、" g " または " t " でありうる。

配列表の配列番号 358 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 359 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 360 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 361 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド 40

配列表の配列番号 362 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 363 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 364 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 365 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計されたペプチド

配列表の配列番号 366 : H L A - A 2 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計さ 50

配列表の配列番号 397: HLA-A26 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計 50

されたペプチド

配列表の配列番号 398 : H L A - A 2 6 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計
されたペプチド

配列表の配列番号 399 : H L A - A 2 6 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計
されたペプチド

配列表の配列番号 400 : H L A - A 2 6 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計
されたペプチド

配列表の配列番号 401 : H L A - A 2 6 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計
されたペプチド

配列表の配列番号 402 : H L A - A 2 6 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計 10
されたペプチド

配列表の配列番号 403 : H L A - A 2 6 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計
されたペプチド

配列表の配列番号 404 : H L A - A 2 6 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計
されたペプチド

配列表の配列番号 405 : H L A - A 2 6 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計
されたペプチド

配列表の配列番号 406 : H L A - A 2 6 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計
されたペプチド

配列表の配列番号 407 : H L A - A 2 6 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計 20
されたペプチド

配列表の配列番号 408 : H L A - A 2 6 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される設計
されたペプチド

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> ITOH, Kyogo

<120> Tumor antigen

<130> GP02-1004PCT

<140>

<141>

10

<150> JP P2001-177058

<151> 2001-06-12

<150> JP P2001-250728

<151> 2001-08-21

20

<160> 408

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 1

Lys Leu Thr Gly Met Ala Phe Arg Val

40

1

5

1 5 10

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

10

<400> 3

Ile Leu Gly Tyr Thr Glu His Gln Val

1 5

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 4

Gly Ile Val Glu Gly Leu Met Thr Thr Val

1 5 10

30

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

40

<400> 5

Thr Leu Leu Ala Gly Met Asn Lys Phe Leu

1 5 10

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

10

<400> 6
Thr Leu Ser Gly Gly Glu Leu Gln Arg Val
1 5 10

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

20

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 7
Ile Val Val Glu His Asp Leu Ser Val
1 5

30

<210> 8
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

40

<400> 8
Ile Leu Thr Tyr Phe Arg Gly Ser Glu Leu
1 5 10

<210> 9
<211> 10
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 9

Ile Leu Ala Gly Lys Gln Lys Pro Asn Leu
1 5 10

10

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 10

Lys Glu Gly Glu Tyr Ile Lys Leu Lys Val
1 5 10

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 11

Ala Leu Gly Glu Glu Trp Lys Gly Tyr Val
1 5 10

40

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 12

Asn Leu Ser Val Leu Asn Leu Val Ile Val
1 5 10

<210> 13

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 13

20

Val Leu Thr His Gly Arg Val Arg Leu
1 5

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

30

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 14

Lys Ile Gln Arg Leu Val Thr Pro Arg Val
1 5 10

<210> 15

40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 15
Val Gln Phe Val Gln Gly Ile Phe Val
1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 16
Lys Ser Ala Leu Thr Val Gln Phe Val
1 5

20

<210> 17
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 17
Ile Met Asn Gln Glu Lys Leu Ala Lys Leu
1 5 10

<210> 18
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

40

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 18
Leu Gln Phe Ser Leu Lys Lys Leu Gly Val

1 5 10

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

10

<400> 19

Asn Met Phe Thr Asn Gln Gly Thr Val

1 5

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 20

Arg Leu His Asn Asp Arg Val Tyr Tyr Val

1 5 10

30

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

40

<400> 21

Tyr Ile Gly Glu Asn Leu Gln Leu Leu Val

1 5 10

<210> 22
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

10

<400> 22
Ser Leu Gly Thr Cys Phe Gly Lys Phe Thr
1 5 10

<210> 23
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

20

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 23
Arg Leu His Val Thr Ala Leu Asp Tyr Leu
1 5 10

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 24
Leu Leu Gly Lys Thr Pro Val Thr Gln Val
1 5 10

40

<210> 25
<211> 10
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 25

Ala Leu Gln Lys Asp Val Glu Asp Phe Leu
1 5 10

10

<210> 26

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 26

Val Glu Ser Val Asp Glu Tyr Gln Phe Val
1 5 10

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 27

Ile Leu Gly Asp Lys Phe Pro Cys Thr Leu
1 5 10

40

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
 T lymphocytes

<400> 28

Ala Leu Gly Gly Leu Pro Gly Pro Tyr Ile
 1 5 10

<210> 29

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
 T lymphocytes

<400> 29

20

Val Leu Val Glu Asp Thr Cys Leu Cys
 1 5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

30

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
 T lymphocytes

<400> 30

Ala Leu Cys Thr Phe Ala Leu Ser Thr
 1 5

<210> 31

40

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
 T lymphocytes

<400> 31

Tyr Gln Gly Glu Pro Asp Glu Ile Ser Ile

1

5

10

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 32

Ile Leu Ala Leu Phe Met Pro Pro Thr

1

5

20

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 33

Val Leu Ile Glu Ile Leu Cys Thr Arg Thr

1

5

10

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 34

Arg Leu Tyr Tyr Ala Met Lys Gly Ala

1 5

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed 10
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 35
Gly Val Pro Pro Gly Gln Gly Phe Gly Val
1 5 10

<210> 36
<211> 9 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 36
Tyr Gln Ser Glu Phe Gly Arg Asp Leu 30
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed 40
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 37
Gly Val Ile Ser Pro Arg Phe Asp Val
1 5

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 38
Thr Leu Met Met Lys His Gly Tyr Ile
1 5

10

<210> 39
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 39
Leu Leu Pro Ser Arg Gln Phe Gly Phe Ile
1 5 10

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 40
Ser Val Tyr Ala His Phe Pro Ile Asn Val
1 5 10

40

<210> 41
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 41

Val Ile Gln Glu Asn Gly Ser Leu Val

1

5

10

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 42

Ile Leu Ser Asn Gln Thr Val Asp Ile

1

5

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 43

Lys Ile Phe Leu Ile Phe Phe Phe Phe Leu

1

5

10

40

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 44

Val Val Ile Phe Lys Ile Phe Leu Ile
1 5

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 45

Gly Met Ala Asp Ser Gln Asn Met Leu Val
1 5 10

20

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 46

Ile Ile Ser Glu Lys Tyr Gln Val Phe Ile
1 5 10

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 47
Lys Leu Ile Glu Glu Lys Gly Ala Val
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 48
Phe Leu Phe Pro Ile Gln Ala Lys Thr
1 5

<210> 49
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

20

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 49
Ser Leu Ile Asn Ser Asn Val Gly Phe Val
1 5 10

30

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

40

<400> 50
Lys Leu Gly Val Cys Phe Asp Val Pro Thr

1 5 10

<210> 51
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed 10
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 51
Tyr Gln His Lys Glu Glu Tyr Gln Leu Val
1 5 10

<210> 52
<211> 10 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 52
Met Val Phe Leu Lys Gly Lys Leu Gly Val 30
1 5 10

<210> 53
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed 40
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 53
Ala Leu Ala Ala Ala Leu Ala His Ile
1 5

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 54
Ile Gln Ala Lys Thr Phe His His Val
1 5

10

<210> 55
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 55
Lys Val Val Ser Ser Lys Thr Lys Lys Val
1 5 10

<210> 56
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 56
Ala Thr Phe Lys Ser Phe Glu Asp Arg Val
1 5 10

40

<210> 57
<211> 10
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 57

Lys Ile Gly Pro Arg Arg Ile His Thr Val
1 5 10

10

<210> 58

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 58

Thr Leu Val Lys Asn Cys Ile Val Leu Ile
1 5 10

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 59

Arg Gln Trp Tyr Glu Ser His Tyr Ala
1 5

40

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 60

Lys Leu Thr Pro Glu Glu Glu Glu Ile
1 5

<210> 61

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 61

Ile Leu Asn Lys Lys Arg Ser Lys Lys Ile
1 5 10

20

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 62

Tyr Leu Asn Glu Gln Val Lys Ala Ile
1 5

<210> 63

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 63
Ser Leu Leu Glu Leu His Lys Leu Ala Thr
1 5 10

<210> 64
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 64
Phe Leu Gln Asp Ile Lys Lys Pro Asp Cys
1 5 10

20

<210> 65
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 65
Ile Asn Leu Glu Leu Tyr Ala Ser Tyr Val
1 5 10

<210> 66
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

40

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 66
Lys Ile Tyr Lys Ile Gly Gln Gly Tyr Leu

1 5 10

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

10

<400> 67

Lys Leu Ile Lys Asn Asn Ala Ser Thr

1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 68

Gly Met Thr His Ile Val Arg Glu Val

1 5

30

<210> 69

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

40

<400> 69

Arg Leu Leu Pro Leu Arg Gln Lys Lys Ala

1 5 10

<210> 70
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 70
Phe Leu Ile Phe Glu Asp Arg Lys Phe Ala
1 5 10

10

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 71
Ala Leu Gly Pro Ser Ile Cys Met Leu
1 5

<210> 72
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 72
Gln Leu Ala Asp Ala Leu Gly Pro Ser Ile
1 5 10

40

<210> 73
<211> 10
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 73

Gly Leu Pro Leu His Arg Gly Cys Leu Leu
1 5 10

10

<210> 74

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 74

Tyr Leu Tyr Leu Ile Ser Ser Cys Ile
1 5

<210> 75

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 75

Tyr Leu Ile Ser Ser Cys Ile Lys Pro Ile
1 5 10

40

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 76

Val Ile Ser Cys Tyr Ile Cys Lys Val
1 5

<210> 77

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 77

Trp Leu Ser Asp Gln Leu Gln Asn Asn Cys
1 5 10

20

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 78

Met Leu Cys Gly Asn Ile Tyr Pro Ile
1 5

<210> 79

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 79

Tyr Leu Pro Ser Gly Ser Ser Ala His Leu
1 5 10

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 80

Ser Met Gln Asp Asp Ala Phe Pro Ala
1 5

20

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 81

Thr Leu Ile Pro Thr Phe Asp Ser Val
1 5

<210> 82

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 82

Phe Gln Arg Val Arg Ala Leu Cys Tyr Val

1	5	10	
<210> 83			
<211> 10			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Description of Artificial Sequence:Designed			10
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic			
T lymphocytes			
<400> 83			
Val Leu Gly Ser Asn Gly Met Val Ser Met			
1 5 10			
<210> 84			
<211> 10			20
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Description of Artificial Sequence:Designed			
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic			
T lymphocytes			
<400> 84			
Phe Leu Thr Lys Ile Phe His Pro Asn Val			30
1 5 10			
<210> 85			
<211> 10			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Description of Artificial Sequence:Designed			40
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic			
T lymphocytes			
<400> 85			
Leu Leu Leu Glu Asn Tyr Glu Glu Tyr Ala			
1 5 10			

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 86
Val Leu Leu Thr Ile Lys Cys Leu Leu
1 5

10

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 87
Gly Leu Phe Arg Met Lys Leu Leu Leu
1 5

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 88
Asn Leu Pro Pro His Ile Ile Arg Leu
1 5

40

<210> 89
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 89

Lys Leu Thr Asn Thr Tyr Cys Leu Val
1 5

10

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 90

Gly Leu Leu Val Pro Asn Asn Thr Thr
1 5

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 91

Gly Met Val Val Asn Asp Trp Cys Ala
1 5

40

<210> 92

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 92

Val Leu Leu Arg Gln Gly Val Leu Gly Ile
1 5 10

<210> 93

10

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 93

20

Gly Leu Met Ile His Ser Gly Asp Pro Val
1 5 10

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

30

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 94

Ile Leu Ala Thr Arg Thr Gln Asn Val
1 5

<210> 95

40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 95

Phe Val Ala Asp Gly Ile Phe Lys Ala

1 5

<210> 96

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 96

Phe Ile Met Glu Ser Gly Ala Lys Gly Cys

1 5 10

20

<210> 97

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 97

Trp Ile Pro Asn Asn Val Lys Thr Ala Val

1 5 10

<210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 98

Arg Ile Met Asn Thr Phe Ser Val Val

1 5

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

10

<400> 99

Leu Val Ser Ala Thr Met Ser Gly Val

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 100

Ser Leu Asn Arg Arg Ile Gln Leu Val

1 5

30

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

40

<400> 101

Arg Leu Ala Thr Ala Leu Gln Lys Leu

1 5

<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 102
Gln Leu Val Glu Glu Glu Leu Asp Arg Ala
1 5 10

10

<210> 103
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 103
Gly Ile Ser Leu Ala Asn Gln Gln Tyr Val
1 5 10

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 104
Phe Leu His Ser Gly His Leu His Ala
1 5

40

<210> 105
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 105

Glu Leu Val Arg Phe Arg Gln Lys Val
1 5

10

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 106

Lys Leu Ser Glu Ala Ala Gly Arg Val
1 5

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 107

Met Val Leu Asp Leu Met Gln Gln Leu
1 5

40

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 108

Ile Met Gln Asn Leu Leu Ser Lys Asp Val
1 5 10

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 109

Glu Leu Ala Glu Glu Glu Pro His Leu Val
1 5 10

20

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 110

Gly Leu Ala Asp Ser Gly Trp Phe Leu
1 5

<210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 111

Lys Gln Tyr Arg His Thr Asp Cys Val

1

5

<210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 112

Val Gln Trp Leu Phe Asp Glu Ala Gln Leu

1

5

10

20

<210> 113

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 113

Ile Ile Ile Arg Ser His Trp Thr Asp Val

1

5

10

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 114

Asn Leu Gly Arg Glu Leu Arg His Thr Leu

1 5 10

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

10

<400> 115

Leu Leu Gly Arg Gly Leu Ser Gly Ala

1 5

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 116

Val Leu Tyr Leu Phe Tyr Glu Asp Met

1 5

30

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

40

<400> 117

Tyr Val Ala Arg Asn Ala Lys Asp Val

1 5

<210> 118
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

10

<400> 118
Leu Ile Gln Asp Thr Ser Arg Pro Pro Leu
1 5 10

<210> 119
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

20

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 119
Gly Leu Phe Ile Phe Ser Ile Val Phe Leu
1 5 10

<210> 120
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 120
Trp Leu Leu Leu Pro Leu Leu Gly Ala Val
1 5 10

40

<210> 121
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 121

Ile Leu Phe Arg Gly Val Gly Met Val
1 5

10

<210> 122

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 122

Gly Leu Gln Ala Arg Asn Asn Ala Arg Val
1 5 10

<210> 123

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 123

Asp Val Tyr Gly Val Phe Gln Phe Lys Val
1 5 10

40

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 124

Ser Leu Asn Pro Ile Leu Phe Arg Gly Val
1 5 10

<210> 125

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 125

20

Thr Leu His Thr Trp Gly Ser Lys Val
1 5

<210> 126

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

30

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 126

Cys Leu Pro Ser Gly Phe Pro Gly Leu
1 5

<210> 127

40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 127

Asn Leu Val Lys Cys Ile Lys Arg Leu

1

5

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 128

Thr Val Phe Leu Glu Gly Asn Leu Val

1

5

20

<210> 129

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 129

Phe Leu Leu Leu Leu Phe Glu Thr

1

5

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 130

Tyr Ile Phe Phe Cys Val Leu Phe Leu

1 5

<210> 131

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

10

<400> 131

Phe Leu Leu Leu Phe Gly Phe Trp Lys

1 5

<210> 132

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 132

Ser Val His Pro Arg Leu Phe Leu Leu

1 5

30

<210> 133

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

40

<400> 133

Ile Leu Phe Pro Arg Lys Pro Ser Ala

1 5

<210> 134
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

10

<400> 134
Lys Val Ala Arg Thr Ile Gly Ile Ser Val
1 5 10

<210> 135
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

20

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 135
Phe Leu Ala Ile Leu Gly Gly Ala Lys Val
1 5 10

30

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

40

<400> 136
Val Val Met Arg Val Asp Phe Asn Val
1 5

<210> 137
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 137

Lys Ile Thr Leu Pro Val Asp Phe Val
1 5

10

<210> 138

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 138

Ser Leu Phe Asp Glu Glu Gly Ala Lys Ile
1 5 10

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 139

Gln Leu Ile Asn Asn Met Leu Asp Lys Val
1 5 10

40

<210> 140

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 140

Phe Cys Leu Asp Asn Gly Ala Lys Ser Val
1 5 10

<210> 141

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 141

20

Ile Ile Gly Gly Gly Met Ala Phe Thr
1 5

<210> 142

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

30

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 142

Ala Leu Phe Val Ser Phe Ile Ile Asn Val
1 5 10

<210> 143

40

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 143

Val Leu Ile Thr Ile Ala Asp Thr Phe Val

1

5

10

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 144

Phe Leu Phe Leu Asp Lys Tyr Gly Leu

1

5

20

<210> 145

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 145

Ala Leu Thr Phe Gly Tyr Glu Tyr Val

1

5

<210> 146

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 146

Tyr Leu Gly Trp Gln Cys Leu Ile Ala Leu

1 5 10

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

10

<400> 147

Lys Leu Leu Trp Ile Leu Leu Leu Ala Thr

1 5 10

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 148

Met Leu Phe Ile His Ala Glu Val Ile

1 5

30

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

40

<400> 149

Lys Leu Ile Lys Arg Ser Gly Tyr Ile

1 5

<210> 150
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 150
Ser Leu Pro Val Cys Ser Leu Lys Leu Ile
1 5 10

10

<210> 151
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 151
Phe Val Ile Ser Leu Pro Val Cys Ser Leu
1 5 10

20

<210> 152
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 152
Lys Gln Phe Asp Glu Asn Thr Asn Trp Leu
1 5 10

30

40

<210> 153
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 153

Phe Leu Asn Gly Tyr Asn Cys Thr Val
1 5

10

<210> 154

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 154

Ala Met Leu Lys Thr Arg Arg Ser Tyr Leu
1 5 10

<210> 155

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 155

Thr Leu Met Lys Pro Ser Ser Phe Thr Thr
1 5 10

40

<210> 156

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 156

Leu Leu Val Asn Ser Gly Pro Leu Ala Val
1 5 10

<210> 157

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 157

Met Leu Gly Ser Ala Asp Glu Pro Gly Val
1 5 10

20

<210> 158

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 158

Lys Gln Asn Asp Leu Pro Gly Ile Ser Val
1 5 10

<210> 159

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 159

Tyr Leu Thr Met Leu His Leu Tyr Lys Cys
1 5 10

<210> 160

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 160

Ile Thr Gly Glu Ala Phe Val Gln Phe Ala
1 5 10

20

<210> 161

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 161

Val Val Ala Cys Asn Leu Tyr Pro Phe Val
1 5 10

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 162

Met Leu Gly Gly Arg Val Lys Thr Leu

1 5

<210> 163

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

10

<400> 163

Gln Leu Tyr Thr Leu Gln Pro Lys Leu

1 5

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 164

Gly Leu Val Glu Phe Ala Arg Asn Leu

1 5

30

<210> 165

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

40

<400> 165

Phe Val Ala Leu Ser Asp Val Cys Asp Val

1 5 10

<210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 166
Arg Leu Asp Phe Asn Leu Ile Arg Val
1 5

10

<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 167
Ile Leu Ala His Thr Asn Leu Arg Leu
1 5

20

<210> 168
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 168
Cys Met Val Tyr Asp Leu Tyr Lys Thr Leu
1 5 10

30

40

<210> 169
<211> 10
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 169

Trp Gln Leu Val Lys Glu Leu Lys Glu Ala
1 5 10

10

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 170

Leu Leu Leu Thr Ala Pro Asn Leu Leu
1 5

<210> 171

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 171

Ala Leu Phe Pro Gly Leu Ala Pro Glu Thr
1 5 10

40

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 172

Trp Leu Leu Gly Gly His Val Glu Leu
1 5

<210> 173

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 173

Phe Leu His Leu Leu Gln Ala Asp Asn Val
1 5 10

20

<210> 174

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 174

Leu Gln Ser Asp His Phe Leu His Leu Leu
1 5 10

<210> 175

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 175

Met Met Met Leu Gln Asn Ile Leu Gln Ile
1 5 10

<210> 176

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 176

Gln Leu Val Gly Leu Leu Ser Pro Met Val
1 5 10

20

<210> 177

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 177

Leu Leu Met Ala Glu Ser His Gln Glu Ile
1 5 10

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 178

Lys Leu His Gln Ala Ala Cys Leu Ile

1 5

<210> 179

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

10

<400> 179

Ile Leu Ser His Cys Cys Val Gly Leu

1 5

<210> 180

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 180

Ser Leu Phe Trp Leu Leu Gly Gly His Val

1 5 10

30

<210> 181

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

40

<400> 181

Lys Leu Phe Ala Pro Trp Arg Gly Leu

1 5

<210> 182
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 182
Lys Leu Gly Glu Glu Ser Gly Asp Glu Ile
1 5 10

10

<210> 183
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 183
Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr Arg Leu Arg Val
1 5 10

20

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 184
Arg Gly Gly Pro Pro Phe Ala Phe Val
1 5

30

40

<210> 185
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 185

Thr Leu Gly Asp Ala His Ile Tyr Leu
1 5

10

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 186

Tyr Met Ile Ala His Ile Thr Gly Leu
1 5

<210> 187

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 187

Tyr Leu Asn His Ile Glu Pro Leu Lys Ile
1 5 10

40

<210> 188

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 188

Leu Met Ala Leu Pro Pro Cys His Ala Leu
1 5 10

<210> 189

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 189

Lys Leu Leu Trp Thr Thr Ser Arg Val
1 5

20

<210> 190

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 190

Arg Leu Val Gln Asn Cys Leu Trp Thr Leu
1 5 10

<210> 191

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 191

Val Leu Phe Tyr Ala Ile Thr Thr Leu

1 5

<210> 192

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 192

Ile Met Phe Asp Val Thr Ser Arg Val

1 5

20

<210> 193

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 193

Leu Thr Gly Glu Phe Glu Lys Lys Tyr Val

1 5 10

<210> 194

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 194

Ala Leu Tyr Glu Lys Asp Asn Thr Tyr Leu

1 5 10

<210> 195

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic

T lymphocytes

10

<400> 195

Phe Met Ile Leu Ala Ser Pro Arg Tyr Val

1 5 10

<210> 196

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

20

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 196

Lys Leu Thr Ser Leu Gln Leu Gln His Leu

1 5 10

30

<210> 197

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic

T lymphocytes

40

<400> 197

Ser Leu Gln Leu Gln His Leu Phe Met Ile

1 5 10

<210> 198
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 198
Gln Val Leu Pro Met Leu Arg Phe Val
1 5

10

<210> 199
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 199
Lys Met Val Thr Met Val Ser Val Leu
1 5

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 200
Ala Leu Phe Lys Cys Tyr Met Phe Leu
1 5

40

<210> 201
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 201

Phe Leu Ala Leu Pro Leu Glu Asp Val

1

5

10

<210> 202

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 202

Arg Leu Pro Leu Cys Arg Pro Gln Phe Leu

1

5

10

<210> 203

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 203

Leu Met Pro Glu Arg Arg Pro His Leu

1

5

40

<210> 204

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
 T lymphocytes

<400> 204

Phe Leu Gln Leu Gln Ser Ile Lys Asp Ala
 1 5 10

<210> 205

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
 T lymphocytes

<400> 205

20

Lys Ile Leu Phe Lys Thr Trp His Leu
 1 5

<210> 206

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

30

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
 T lymphocytes

<400> 206

Ile Leu Phe Lys Thr Trp His Leu Ile
 1 5

<210> 207

40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
 T lymphocytes

<400> 207
Phe Leu Pro Pro Phe Ser Leu Ser Leu
1 5

<210> 208
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

10

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 208
Ser Leu Pro Leu Phe Leu Pro Pro Phe Leu
1 5 10

20

<210> 209
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 209
Gly Leu Tyr Phe Leu Tyr Ser Met Pro Val
1 5 10

<210> 210
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

40

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 210
Phe Val Gly Gly His Val Gly Trp Pro Thr

1	5	10	
<210> 211			
<211> 10			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Description of Artificial Sequence:Designed			10
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic			
T lymphocytes			
<400> 211			
Arg Leu His Asn Asp Arg Val Tyr Tyr Val			
1	5	10	
<210> 212			
<211> 10			20
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Description of Artificial Sequence:Designed			
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic			
T lymphocytes			
<400> 212			
Tyr Ile Gly Glu Asn Leu Gln Leu Leu Val			
1	5	10	30
<210> 213			
<211> 9			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> Description of Artificial Sequence:Designed			40
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic			
T lymphocytes			
<400> 213			
Tyr Val Ser Glu Lys Ile Met Lys Leu			
1	5		

<210> 214
 <211> 335
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 214

Met Gly Lys Val Lys Val Gly Val Asn Gly Phe Gly Arg Ile Gly Arg
 1 5 10 15

Leu Val Thr Arg Ala Ala Phe Asn Ser Gly Lys Val Asp Ile Val Ala
 20 25 30

10

Ile Asn Asp Pro Phe Ile Asp Leu Asn Tyr Met Val Tyr Met Phe Gln
 35 40 45

Tyr Asp Ser Thr His Gly Lys Phe His Gly Thr Val Lys Ala Glu Asn
 50 55 60

Gly Lys Leu Val Ile Asn Gly Asn Pro Ile Thr Ile Phe Gln Glu Arg
 65 70 75 80

20

Asp Pro Ser Lys Ile Lys Trp Gly Asp Ala Gly Ala Glu Tyr Val Val
 85 90 95

Glu Ser Thr Gly Val Phe Thr Thr Met Glu Lys Ala Gly Ala His Leu
 100 105 110

Gln Gly Gly Ala Lys Arg Val Ile Ile Ser Ala Pro Ser Ala Asp Ala
 115 120 125

Pro Met Phe Val Met Gly Val Asn His Glu Lys Tyr Asp Asn Ser Leu
 130 135 140

30

Lys Ile Ile Ser Asn Ala Ser Cys Thr Thr Asn Cys Leu Ala Pro Leu
 145 150 155 160

Ala Lys Val Ile His Asp Asn Phe Gly Ile Val Glu Gly Leu Met Thr
 165 170 175

Thr Val His Ala Ile Thr Ala Thr Gln Lys Thr Val Asp Gly Pro Ser
 180 185 190

40

Gly Lys Leu Trp Arg Asp Gly Arg Gly Ala Leu Gln Asn Ile Ile Pro
 195 200 205

Ala Ser Thr Gly Ala Ala Lys Ala Val Gly Lys Val Ile Pro Glu Leu
 210 215 220

Asn Gly Lys Leu Thr Gly Met Ala Phe Arg Val Pro Thr Ala Asn Val
 225 230 235 240

Ser Val Val Asp Leu Thr Cys Arg Leu Glu Lys Pro Ala Lys Tyr Asp
 245 250 255

Asp Ile Lys Lys Val Val Lys Gln Ala Ser Glu Gly Pro Leu Lys Gly
 260 265 270

Ile Leu Gly Tyr Thr Glu His Gln Val Val Ser Ser Asp Phe Asn Ser
 275 280 285

10

Asp Thr His Ser Ser Thr Phe Asp Ala Gly Ala Gly Ile Ala Leu Asn
 290 295 300

Asp His Phe Val Lys Leu Ile Ser Trp Tyr Asp Asn Glu Phe Gly Tyr
 305 310 315 320

Ser Asn Arg Val Val Asp Leu Met Ala His Met Ala Ser Lys Glu
 325 330 335

20

<210> 215

<211> 599

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Met Ala Asp Lys Leu Thr Arg Ile Ala Ile Val Asn His Asp Lys Cys
 1 5 10 15

30

Lys Pro Lys Lys Cys Arg Gln Glu Cys Lys Lys Ser Cys Pro Val Val
 20 25 30

Arg Met Gly Lys Leu Cys Ile Glu Val Thr Pro Gln Ser Lys Ile Ala
 35 40 45

Trp Ile Ser Glu Thr Leu Cys Ile Gly Cys Gly Ile Cys Ile Lys Lys
 50 55 60

Cys Pro Phe Gly Ala Leu Ser Ile Val Asn Leu Pro Ser Asn Leu Glu
 65 70 75 80

40

Lys Glu Thr Thr His Arg Tyr Cys Ala Asn Ala Phe Lys Leu His Arg
 85 90 95

Leu Pro Ile Pro Arg Pro Gly Glu Val Leu Gly Leu Val Gly Thr Asn
 100 105 110

Gly Ile Gly Lys Ser Thr Ala Leu Lys Ile Leu Ala Gly Lys Gln Lys	
115 120 125	
Pro Asn Leu Gly Lys Tyr Asp Asp Pro Pro Asp Trp Gln Glu Ile Leu	
130 135 140	
Thr Tyr Phe Arg Gly Ser Glu Leu Gln Asn Tyr Phe Thr Lys Ile Leu	
145 150 155 160	
Glu Asp Asp Leu Lys Ala Ile Ile Lys Pro Gln Tyr Val Asp Gln Ile	10
165 170 175	
Pro Lys Ala Ala Lys Gly Thr Val Gly Ser Ile Leu Asp Arg Lys Asp	
180 185 190	
Glu Thr Lys Thr Gln Ala Ile Val Cys Gln Gln Leu Asp Leu Thr His	
195 200 205	
Leu Lys Glu Arg Asn Val Glu Asp Leu Ser Gly Gly Glu Leu Gln Arg	20
210 215 220	
Phe Ala Cys Ala Val Val Cys Ile Gln Lys Ala Asp Ile Phe Met Phe	
225 230 235 240	
Asp Glu Pro Ser Ser Tyr Leu Asp Val Lys Gln Arg Leu Lys Ala Ala	
245 250 255	
Ile Thr Ile Arg Ser Leu Ile Asn Pro Asp Arg Tyr Ile Ile Val Val	
260 265 270	
Glu His Asp Leu Ser Val Leu Asp Tyr Leu Ser Asp Phe Ile Cys Cys	30
275 280 285	
Leu Tyr Gly Val Pro Ser Ala Tyr Gly Val Val Thr Met Pro Phe Ser	
290 295 300	
Val Arg Glu Gly Ile Asn Ile Phe Leu Asp Gly Tyr Val Pro Thr Glu	
305 310 315 320	
Asn Leu Arg Phe Arg Asp Ala Ser Leu Val Phe Lys Val Ala Glu Thr	40
325 330 335	
Ala Asn Glu Glu Glu Val Lys Lys Met Cys Met Tyr Lys Tyr Pro Gly	
340 345 350	
Met Lys Lys Lys Met Gly Glu Phe Glu Leu Ala Ile Val Ala Gly Glu	
355 360 365	

<210> 216

<211> 101
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 216

Met Ser Asp Gln Glu Ala Lys Pro Ser Thr Glu Asp Leu Gly Asp Lys
 1 5 10 15

Lys Glu Gly Glu Tyr Ile Lys Leu Lys Val Ile Gly Gln Asp Ser Ser
 20 25 30

10

Glu Ile His Phe Lys Val Lys Met Thr Thr His Leu Lys Lys Leu Lys
 35 40 45

Glu Ser Tyr Cys Gln Arg Gln Gly Val Pro Met Asn Ser Leu Arg Phe
 50 55 60

Leu Phe Glu Gly Gln Arg Ile Ala Asp Asn His Thr Pro Lys Glu Leu
 65 70 75 80

20

Gly Met Glu Glu Glu Asp Val Ile Glu Val Tyr Gln Glu Gln Thr Gly
 85 90 95

Gly His Ser Thr Val
 100

<210> 217

<211> 249

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 217

Met Lys Leu Asn Ile Ser Phe Pro Ala Thr Gly Cys Gln Lys Leu Ile
 1 5 10 15

Glu Val Asp Asp Glu Arg Lys Leu Arg Thr Phe Tyr Glu Lys Arg Met
 20 25 30

Ala Thr Glu Val Ala Ala Asp Ala Leu Gly Glu Glu Trp Lys Gly Tyr
 35 40 45

40

Val Val Arg Ile Ser Gly Gly Asn Asp Lys Gln Gly Phe Pro Met Lys
 50 55 60

Gln Gly Val Leu Thr His Gly Arg Val Arg Leu Leu Leu Ser Lys Gly
 65 70 75 80

His Ser Cys Tyr Arg Pro Arg Arg Thr Gly Glu Arg Lys Arg Lys Ser	
85 90 95	
Val Arg Gly Cys Ile Val Asp Ala Asn Leu Ser Val Leu Asn Leu Val	
100 105 110	
Ile Val Lys Lys Gly Glu Lys Asp Ile Pro Gly Leu Thr Asp Thr Thr	
115 120 125	
Val Pro Arg Arg Leu Gly Pro Lys Arg Ala Ser Arg Ile Arg Lys Leu	10
130 135 140	
Phe Asn Leu Ser Lys Glu Asp Asp Val Arg Gln Tyr Val Val Arg Lys	
145 150 155 160	
Pro Leu Asn Lys Glu Gly Lys Lys Pro Arg Thr Lys Ala Pro Lys Ile	
165 170 175	
Gln Arg Leu Val Thr Pro Arg Val Leu Gln His Lys Arg Arg Arg Ile	20
180 185 190	
Ala Leu Lys Lys Gln Arg Thr Lys Lys Asn Lys Glu Glu Ala Ala Glu	
195 200 205	
Tyr Ala Lys Leu Leu Ala Lys Arg Met Lys Glu Ala Lys Glu Lys Arg	
210 215 220	
Gln Glu Gln Ile Ala Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser Leu Arg Ala Ser	
225 230 235 240	
Thr Ser Lys Ser Glu Ser Ser Gln Lys	30
245	
<210> 218	
<211> 184	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 218	40
Met Arg Glu Tyr Lys Leu Val Val Leu Gly Ser Gly Gly Val Gly Lys	
1 5 10 15	
Ser Ala Leu Thr Val Gln Phe Val Gln Gly Ile Phe Val Glu Lys Tyr	
20 25 30	
Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Glu Val Asp Ala	
35 40 45	

Gln Gln Cys Met Leu Glu Ile Leu Asp Thr Ala Gly Thr Glu Gln Phe
 50 55 60

Thr Ala Met Arg Asp Leu Tyr Met Lys Asn Gly Gln Gly Phe Ala Leu
 65 70 75 80

Val Tyr Ser Ile Thr Ala Gln Ser Thr Phe Asn Asp Leu Gln Asp Leu
 85 90 95

Arg Glu Gln Ile Leu Arg Val Lys Asp Thr Asp Asp Val Pro Met Ile
 100 105 110

10

Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Glu Asp Glu Arg Val Val Gly Lys
 115 120 125

Glu Gln Gly Gln Asn Leu Ala Arg Gln Trp Asn Asn Cys Ala Phe Leu
 130 135 140

Glu Ser Ser Ala Lys Ser Lys Ile Asn Val Asn Glu Ile Phe Tyr Asp
 145 150 155 160

20

Leu Val Arg Gln Ile Asn Arg Lys Thr Pro Val Pro Gly Lys Ala Arg
 165 170 175

Lys Lys Ser Ser Cys Gln Leu Leu
 180

<210> 219

<211> 162

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 219

Met Lys Glu Thr Ile Met Asn Gln Glu Lys Leu Ala Lys Leu Gln Ala
 1 5 10 15

Gln Val Arg Ile Gly Gly Lys Gly Thr Ala Arg Arg Lys Lys Lys Val
 20 25 30

Val His Arg Thr Ala Thr Ala Asp Asp Lys Lys Leu Gln Phe Ser Leu
 35 40 45

40

Lys Lys Leu Gly Val Asn Asn Ile Ser Gly Ile Glu Glu Val Asn Met
 50 55 60

Phe Thr Asn Gln Gly Thr Val Ile His Phe Asn Asn Pro Lys Val Gln

10

20

30

40

Val Leu Lys Ser Gly Leu Gly Arg Ile Thr Glu Asn Thr Ser Gln Tyr
 115 120 125

Gln Gly Val Val Val Tyr Ser Met Ala Asp Ile Pro Leu Gly Phe Gly
 130 135 140

Val Ala Ala Lys Ser Thr Gln Asp Cys Arg Lys Val Asp Pro Met Ala
 145 150 155 160

Ile Val Val Phe His Gln Ala Asp Ile Gly Glu Tyr Val Arg His Glu
 165 170 175

10

Glu Thr Leu Thr
 180

<210> 221

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 221

Met Ala Ala Thr Met Phe Arg Ala Thr Leu Arg Gly Trp Arg Thr Gly
 1 5 10 15

Val Gln Arg Gly Cys Gly Leu Arg Leu Leu Ser Gln Thr Gln Gly Pro
 20 25 30

Pro Asp Tyr Pro Arg Phe Val Glu Ser Val Asp Glu Tyr Gln Phe Val
 35 40 45

30

Glu Arg Leu Leu Pro Ala Thr Arg Ile Pro Asp Pro Pro Lys His Glu
 50 55 60

His Tyr Pro Thr Pro Ser Gly Trp Gln Pro Pro Arg Asp Pro Pro Pro
 65 70 75 80

Asn Leu Pro Tyr Phe Val Arg Arg Ser Arg Met His Asn Ile Pro Val
 85 90 95

Tyr Lys Asp Ile Thr His Gly Asn Arg Gln Met Thr Val Ile Arg Lys
 100 105 110

40

Val Glu Gly Asp Ile Trp Ala Leu Gln Lys Asp Val Glu Asp Phe Leu
 115 120 125

Ser Pro Leu Leu Gly Lys Thr Pro Val Thr Gln Val Asn Glu Val Thr
 130 135 140

Gly Thr Leu Arg Ile Lys Gly Tyr Phe Asp Gln Glu Leu Lys Ala Trp
 145 150 155 160

Leu Leu Glu Lys Gly Phe
 165

<210> 222

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 222

Met Ala Ala Ser Leu Val Gly Lys Lys Ile Val Phe Val Thr Gly Asn
 1 5 10 15

Ala Lys Lys Leu Glu Glu Val Val Gln Ile Leu Gly Asp Lys Phe Pro
 20 25 30

Cys Thr Leu Val Ala Gln Lys Ile Asp Leu Pro Glu Tyr Gln Gly Glu
 35 40 45

20

Pro Asp Glu Ile Ser Ile Gln Lys Cys Gln Glu Ala Val Arg Gln Val
 50 55 60

Gln Gly Pro Val Leu Val Glu Asp Thr Cys Leu Cys Phe Asn Ala Leu
 65 70 75 80

Gly Gly Leu Pro Gly Pro Tyr Ile Lys Trp Phe Leu Glu Lys Leu Lys
 85 90 95

30

Pro Glu Gly Leu His Gln Leu Leu Ala Gly Phe Glu Asp Lys Ser Ala
 100 105 110

Tyr Ala Leu Cys Thr Phe Ala Leu Ser Thr Gly Asp Pro Ser Gln Pro
 115 120 125

Val Arg Leu Phe Arg Gly Arg Thr Ser Gly Arg Ile Val Ala Pro Arg
 130 135 140

Gly Cys Gln Asp Phe Gly Trp Asp Pro Cys Phe Gln Pro Asp Gly Tyr
 145 150 155 160

40

Glu Gln Thr Tyr Ala Glu Met Pro Lys Ala Glu Lys Asn Ala Val Ser
 165 170 175

His Arg Phe Arg Ala Leu Leu Glu Leu Gln Glu Tyr Phe Gly Ser Leu

180

185

190

Ala Ala

<210> 223

<211> 466

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 223

Met Ser Tyr Pro Gly Tyr Pro Pro Thr Gly Tyr Pro Pro Phe Pro Gly
 1 5 10 15

Tyr Pro Pro Ala Gly Gln Glu Ser Ser Phe Pro Pro Ser Gly Gln Tyr
 20 25 30

Pro Tyr Pro Ser Gly Phe Pro Pro Met Gly Gly Gly Ala Tyr Pro Gln
 35 40 45

20

Val Pro Ser Ser Gly Tyr Pro Gly Ala Gly Gly Tyr Pro Ala Pro Gly
 50 55 60

Gly Tyr Pro Ala Pro Gly Gly Tyr Pro Gly Ala Pro Gln Pro Gly Gly
 65 70 75 80

Ala Pro Ser Tyr Pro Gly Val Pro Pro Gly Gln Gly Phe Gly Val Pro
 85 90 95

Pro Gly Gly Ala Gly Phe Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Pro Ser Gln Ser
 100 105 110

30

Tyr Gly Gly Gly Pro Ala Gln Val Pro Leu Pro Gly Gly Phe Pro Gly
 115 120 125

Gly Gln Met Pro Ser Gln Tyr Pro Gly Gly Gln Pro Thr Tyr Pro Ser
 130 135 140

Gln Pro Ala Thr Val Thr Gln Val Thr Gln Gly Thr Ile Arg Pro Ala
 145 150 155 160

40

Ala Asn Phe Asp Ala Ile Arg Asp Ala Glu Ile Leu Arg Lys Ala Met
 165 170 175

Lys Gly Phe Gly Thr Asp Glu Gln Ala Ile Val Asp Val Val Ala Asn
 180 185 190

Arg Ser Asn Asp Gln Arg Gln Lys Ile Lys Ala Ala Phe Lys Thr Ser	
195	200 205
Tyr Gly Lys Asp Leu Ile Lys Asp Leu Lys Ser Glu Leu Ser Gly Asn	
210	215 220
Met Glu Glu Leu Ile Leu Ala Leu Phe Met Pro Pro Thr Tyr Tyr Asp	
225	230 235 240
Ala Trp Ser Leu Arg Lys Ala Met Gln Gly Ala Gly Thr Gln Glu Arg	10
245	250 255
Val Leu Ile Glu Ile Leu Cys Thr Arg Thr Asn Gln Glu Ile Arg Glu	
260	265 270
Ile Val Arg Cys Tyr Gln Ser Glu Phe Gly Arg Asp Leu Glu Lys Asp	
275	280 285
Ile Arg Ser Asp Thr Ser Gly His Phe Glu Arg Leu Leu Val Ser Met	
290	295 300
Cys Gln Gly Asn Arg Asp Glu Asn Gln Ser Ile Asn His Gln Met Ala	
305	310 315 320
Gln Glu Asp Ala Gln Arg Leu Tyr Gln Ala Gly Glu Gly Arg Leu Gly	
325	330 335
Thr Asp Glu Ser Cys Phe Asn Met Ile Leu Ala Thr Arg Ser Phe Pro	
340	345 350
Gln Leu Arg Ala Thr Met Glu Ala Tyr Ser Arg Met Ala Asn Arg Asp	30
355	360 365
Leu Leu Ser Ser Val Ser Arg Glu Phe Ser Gly Tyr Val Glu Ser Gly	
370	375 380
Leu Lys Thr Ile Leu Gln Cys Ala Leu Asn Arg Pro Ala Phe Phe Ala	
385	390 395 400
Glu Arg Leu Tyr Tyr Ala Met Lys Gly Ala Gly Thr Asp Asp Ser Thr	
405	410 415
Leu Val Arg Ile Val Val Thr Arg Ser Glu Ile Asp Leu Val Gln Ile	
420	425 430
Lys Gln Met Phe Ala Gln Met Tyr Gln Lys Thr Leu Gly Thr Met Ile	
435	440 445

Ala Gly Asp Thr Ser Gly Asp Tyr Arg Arg Leu Leu Leu Ala Ile Val
 450 455 460

Gly Gln
 465

<210> 224

<211> 130

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 224

Met Val Arg Met Asn Val Leu Ala Asp Ala Leu Lys Ser Ile Asn Asn
 1 5 10 15

Ala Glu Lys Arg Gly Lys Arg Gln Val Leu Ile Arg Pro Cys Ser Lys
 20 25 30

Val Ile Val Arg Phe Leu Thr Val Met Met Lys His Gly Tyr Ile Gly
 35 40 45

20

Glu Phe Glu Ile Ile Asp Asp His Arg Ala Gly Lys Ile Val Val Asn
 50 55 60

Leu Thr Gly Arg Leu Asn Lys Cys Gly Val Ile Ser Pro Arg Phe Asp
 65 70 75 80

Val Gln Leu Lys Asp Leu Glu Lys Trp Gln Asn Asn Leu Leu Pro Ser
 85 90 95

30

Arg Gln Phe Gly Phe Ile Val Leu Thr Thr Ser Ala Gly Ile Met Asp
 100 105 110

His Glu Glu Ala Arg Arg Lys His Thr Gly Gly Lys Ile Leu Gly Phe
 115 120 125

Phe Phe
 130

40

<210> 225

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 225

Met Lys Thr Ile Leu Ser Asn Gln Thr Val Asp Ile Pro Glu Asn Val

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

<210> 226

<211> 67

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 226

Met Leu Leu Tyr Ile Asn Arg Ala Arg Pro Glu Gly Gly Arg Gly Ala			
1	5	10	15

10

20

30

40

Gly Ala Glu Gly Arg Ser Asn Gln Ile Ser Asn Phe Leu Leu Ile Ile
 20 25 30

Asn Pro Leu Phe Thr Ala Val Ser Val Val Ile Phe Lys Ile Phe Leu
 35 40 45

Ile Phe Phe Phe Phe Leu Leu Leu Leu Phe Thr Ser Cys Val Tyr Val
 50 55 60

Gly Asn Leu
 65

10

<210> 227

<211> 66

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 227

Met His Phe His Asn Ile Cys Leu Leu Glu Arg Ser Ile Ile Ser Glu
 1 5 10 15

20

Lys Tyr Gln Val Phe Ile Lys Phe Leu Gly Met Ala Asp Ser Gln Asn
 20 25 30

Met Leu Val Ser Leu Gln Tyr Ser Ser Arg Arg Ala Asn Gln Gly Arg
 35 40 45

Ala Gly Met Arg Ser Asp Ile Cys Val Thr Lys Ser Ile Phe Leu Ile
 50 55 60

30

Ser Leu
 65

<210> 228

<211> 145

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

40

Met Ile Leu Gln Cys Ser Ile Glu Met Pro Asn Ile Ser Tyr Ala Trp
 1 5 10 15

Lys Glu Leu Lys Glu Gln Leu Gly Glu Glu Ile Asp Ser Lys Val Lys
 20 25 30

Gly Met Val Phe Leu Lys Gly Lys Leu Gly Val Cys Phe Asp Val Pro

35

40

45

Thr Ala Ser Val Thr Glu Ile Gln Glu Lys Trp His Asp Ser Arg Arg
 50 55 60

Trp Gln Leu Ser Val Ala Thr Glu Gln Pro Glu Leu Glu Gly Pro Arg
 65 70 75 80

Glu Gly Tyr Gly Gly Phe Arg Gly Gln Arg Glu Gly Ser Arg Gly Phe
 85 90 95

10

Arg Gly Gln Arg Asp Gly Asn Arg Arg Phe Arg Gly Gln Arg Glu Gly
 100 105 110

Ser Arg Gly Pro Arg Gly Gln Arg Ser Gly Gly Gly Asn Lys Ser Asn
 115 120 125

Arg Ser Gln Asn Lys Gly Gln Lys Arg Ser Phe Ser Lys Ala Phe Gly
 130 135 140

Gln
 145

20

<210> 229

<211> 49

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 229

30

Met Arg Asn Ser Ala Thr Phe Lys Ser Phe Glu Asp Arg Val Gly Thr
 1 5 10 15

Ile Lys Ser Lys Val Val Gly Asp Arg Glu Asn Gly Ser Asp Asn Leu
 20 25 30

Pro Ser Ser Ala Gly Ser Gly Asp Lys Pro Leu Ser Asp Pro Ala Pro
 35 40 45

Phe

40

<210> 230

<211> 208

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 230

Met Gly Ile Ser Arg Asp Asn Trp His Lys Arg Arg Lys Thr Gly Gly
 1 5 10 15

Lys Arg Lys Pro Tyr His Lys Lys Arg Lys Tyr Glu Leu Gly Arg Pro
 20 25 30

Ala Ala Asn Thr Lys Ile Gly Pro Arg Arg Ile His Thr Val Arg Val
 35 40 45

Arg Gly Gly Asn Lys Lys Tyr Arg Ala Leu Arg Leu Asp Val Gly Asn
 50 55 60

Phe Ser Trp Gly Ser Glu Cys Cys Thr Arg Lys Thr Arg Ile Ile Asp
 65 70 75 80

Val Val Tyr Asn Ala Ser Asn Asn Glu Leu Val Arg Thr Lys Thr Leu
 85 90 95

Val Lys Asn Cys Ile Val Leu Ile Asp Ser Thr Pro Tyr Arg Gln Trp
 100 105 110

Tyr Glu Ser His Tyr Ala Leu Pro Leu Gly Arg Lys Lys Gly Ala Lys
 115 120 125

Leu Thr Pro Glu Glu Glu Glu Ile Leu Asn Lys Lys Arg Ser Lys Lys
 130 135 140

Ile Gln Lys Lys Tyr Asp Glu Arg Lys Lys Asn Ala Lys Ile Ser Ser
 145 150 155 160

Leu Leu Glu Glu Gln Phe Gln Gln Gly Lys Leu Leu Ala Cys Ile Ala
 165 170 175

Ser Arg Pro Gly Gln Cys Gly Arg Ala Asp Gly Tyr Val Leu Glu Gly
 180 185 190

Lys Glu Leu Glu Phe Tyr Leu Arg Lys Ile Lys Ala Arg Lys Gly Lys
 195 200 205

<210> 231

<211> 183

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

20

30

40

<400> 231

Met Thr Thr Ala Ser Thr Ser Gln Val Arg Gln Asn Tyr His Gln Asp
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Ala Ile Asn Arg Gln Ile Asn Leu Glu Leu Tyr Ala Ser
 20 25 30

Tyr Val Tyr Leu Ser Met Ser Tyr Tyr Phe Asp Arg Asp Asp Val Ala
 35 40 45

Leu Lys Asn Phe Ala Lys Tyr Phe Leu His Gln Ser His Glu Glu Arg
 50 55 60

Glu His Ala Glu Lys Leu Met Lys Leu Gln Asn Gln Arg Gly Gly Arg
 65 70 75 80

Ile Phe Leu Gln Asp Ile Lys Lys Pro Asp Cys Asp Asp Trp Glu Ser
 85 90 95

Gly Leu Asn Ala Met Glu Cys Ala Leu His Leu Glu Lys Asn Val Asn
 100 105 110

Gln Ser Leu Leu Glu Leu His Lys Leu Ala Thr Asp Lys Asn Asp Pro
 115 120 125

His Leu Cys Asp Phe Ile Glu Thr His Tyr Leu Asn Glu Gln Val Lys
 130 135 140

Ala Ile Lys Glu Leu Gly Asp His Val Thr Asn Leu Arg Lys Met Gly
 145 150 155 160

Ala Pro Glu Ser Gly Leu Ala Glu Tyr Leu Phe Asp Lys His Thr Leu
 165 170 175

Gly Asp Ser Asp Asn Glu Ser
 180

<210> 232

<211> 403

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 232

Met Ser His Arg Lys Phe Ser Ala Pro Arg His Gly Ser Leu Gly Phe
 1 5 10 15

10

20

30

40

Leu Pro Arg Lys Arg Ser Ser Arg His Arg Gly Lys Val Lys Ser Phe
 20 25 30

Pro Lys Asp Asp Pro Ser Lys Pro Val His Leu Thr Ala Phe Leu Gly
 35 40 45

Tyr Lys Ala Gly Met Thr His Ile Val Arg Glu Val Asp Arg Pro Gly
 50 55 60

Ser Lys Val Asn Lys Lys Glu Val Val Glu Ala Val Thr Ile Val Glu
 65 70 75 80

Thr Pro Pro Met Val Val Val Gly Ile Val Gly Tyr Val Glu Thr Pro
 85 90 95

Arg Gly Leu Arg Thr Phe Lys Thr Val Phe Ala Glu His Ile Ser Asp
 100 105 110

Glu Cys Lys Arg Arg Phe Tyr Lys Asn Trp His Lys Ser Lys Lys Lys
 115 120 125

Ala Phe Thr Lys Tyr Cys Lys Lys Trp Gln Asp Glu Asp Gly Lys Lys
 130 135 140

Gln Leu Glu Lys Asp Phe Ser Ser Met Lys Lys Tyr Cys Gln Val Ile
 145 150 155 160

Arg Val Ile Ala His Thr Gln Met Arg Leu Leu Pro Leu Arg Gln Lys
 165 170 175

Lys Ala His Leu Met Glu Ile Gln Val Asn Gly Gly Thr Val Ala Glu
 180 185 190

Lys Leu Asp Trp Ala Arg Glu Arg Leu Glu Gln Gln Val Pro Val Asn
 195 200 205

Gln Val Phe Gly Gln Asp Glu Met Ile Asp Val Ile Gly Val Thr Lys
 210 215 220

Gly Lys Gly Tyr Lys Gly Val Thr Ser Arg Trp His Thr Lys Lys Leu
 225 230 235 240

Pro Arg Lys Thr His Arg Gly Leu Arg Lys Val Ala Cys Ile Gly Ala
 245 250 255

Trp His Pro Ala Arg Val Ala Phe Ser Val Ala Arg Ala Gly Gln Lys
 260 265 270

10

20

30

40

Gly Tyr His His Arg Thr Glu Ile Asn Lys Lys Ile Tyr Lys Ile Gly
 275 280 285
 Gln Gly Tyr Leu Ile Lys Asp Gly Lys Leu Ile Lys Asn Asn Ala Ser
 290 295 300
 Thr Asp Tyr Asp Leu Ser Asp Lys Ser Ile Asn Pro Leu Gly Gly Phe
 305 310 315 320
 Val His Tyr Gly Glu Val Thr Asn Asp Phe Val Met Leu Lys Gly Cys
 325 330 335
 Val Val Gly Thr Lys Lys Arg Val Leu Thr Leu Arg Lys Ser Leu Leu
 340 345 350
 Val Gln Thr Lys Arg Arg Ala Leu Glu Lys Ile Asp Leu Lys Phe Ile
 355 360 365
 Asp Thr Thr Ser Lys Phe Gly His Gly Arg Phe Gln Thr Met Glu Glu
 370 375 380
 Lys Lys Ala Phe Met Gly Pro Leu Lys Lys Asp Arg Ile Ala Lys Glu
 385 390 395 400
 Glu Gly Ala

10

20

<210> 233
 <211> 480
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30

<400> 233
 Met Ala Val Ala Arg Ala Ala Leu Gly Pro Leu Val Thr Gly Leu Tyr
 1 5 10 15
 Asp Val Gln Ala Phe Lys Phe Gly Asp Phe Val Leu Lys Ser Gly Leu
 20 25 30
 Ser Ser Pro Ile Tyr Ile Asp Leu Arg Gly Ile Val Ser Arg Pro Arg
 35 40 45
 Leu Leu Ser Gln Val Ala Asp Ile Leu Phe Gln Thr Ala Gln Asn Ala
 50 55 60
 Gly Ile Ser Phe Asp Thr Val Cys Gly Val Pro Tyr Thr Ala Leu Pro
 65 70 75 80

40

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

Ala Asp Leu Val Asn Ala His Val Val Pro Gly Ser Gly Val Val Lys
 340 345 350

Gly Leu Gln Glu Val Gly Leu Pro Leu His Arg Gly Cys Leu Leu Ile
 355 360 365

Ala Glu Met Ser Ser Thr Gly Ser Leu Ala Thr Gly Asp Tyr Thr Arg
 370 375 380

Ala Ala Val Arg Met Ala Glu Glu His Ser Glu Phe Val Val Gly Phe
 385 390 395 400

10

Ile Ser Gly Ser Arg Val Ser Met Lys Pro Glu Phe Leu His Leu Thr
 405 410 415

Pro Gly Val Gln Leu Glu Ala Gly Gly Asp Asn Leu Gly Gln Gln Tyr
 420 425 430

Asn Ser Pro Gln Glu Val Ile Gly Lys Arg Gly Ser Asp Ile Ile Ile
 435 440 445

20

Val Gly Arg Gly Ile Ile Ser Ala Ala Asp Arg Leu Glu Ala Ala Glu
 450 455 460

Met Tyr Arg Lys Ala Ala Trp Glu Ala Tyr Leu Ser Arg Leu Gly Val
 465 470 475 480

30

<210> 234

<211> 86

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 234

Met Tyr Leu Tyr Leu Ile Ser Ser Cys Ile Lys Pro Ile Asn Leu Cys
 1 5 10 15

Tyr Cys Ser Ser Asn Leu Met His Thr Val Ile Ser Cys Tyr Ile Cys
 20 25 30

40

Lys Val Gly Asn Cys Phe Leu Ser Tyr Arg Ser Phe Lys Leu His Phe
 35 40 45

Cys Ala Val Glu Thr Lys Val Gly Tyr Ser Leu Cys His Val Asp Val

50

55

60

Gln Phe Leu Lys Leu Phe Tyr Lys Thr Leu Ile Ile Lys Pro Leu Asn
 65 70 75 80

Leu Lys Lys Lys Lys Lys
 85

<210> 235

10

<211> 54

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 235

Met Leu Cys Gly Asn Ile Tyr Pro Ile Asp His Pro Ile Leu Met Cys
 1 5 10 15

Leu Trp Leu Ser Asp Gln Leu Gln Asn Asn Cys Val Val Ile Leu Cys
 20 25 30

20

Pro Lys Leu Leu Ile Asn Phe Tyr Leu Gln Ile Glu Lys Glu Gly Pro
 35 40 45

Cys Lys Glu Asn Gly Lys
 50

<210> 236

<211> 672

30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 236

Met Gly Val Gly Arg Leu Asp Met Tyr Val Leu His Pro Pro Ser Ala
 1 5 10 15

Gly Ala Glu Arg Thr Leu Ala Ser Val Cys Ala Leu Leu Val Trp His
 20 25 30

Pro Ala Gly Pro Gly Glu Lys Val Val Arg Val Leu Phe Pro Gly Cys
 35 40 45

40

Thr Pro Pro Ala Cys Leu Leu Asp Gly Leu Val Arg Leu Gln His Leu
 50 55 60

Arg Phe Leu Arg Glu Pro Val Val Thr Pro Gln Asp Leu Glu Gly Pro
 65 70 75 80

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

Pro Arg Ala Arg Arg Ser Ala Ser Pro His Asp Val Asp Leu Cys Leu	
340 345 350	
Val Ser Pro Cys Glu Phe Glu His Arg Lys Ala Val Pro Met Ala Pro	
355 360 365	
Ala Pro Ala Ser Pro Gly Ser Ser Asn Asp Ser Ser Ala Arg Ser Gln	
370 375 380	
Glu Arg Ala Gly Gly Leu Gly Ala Glu Glu Thr Pro Pro Thr Ser Val	10
385 390 395 400	
Ser Glu Ser Leu Pro Thr Leu Ser Asp Ser Asp Pro Val Pro Leu Ala	
405 410 415	
Pro Gly Ala Ala Asp Ser Asp Glu Asp Thr Glu Gly Phe Gly Val Pro	
420 425 430	
Arg His Asp Pro Leu Pro Asp Pro Leu Lys Val Pro Pro Pro Leu Pro	20
435 440 445	
Asp Pro Ser Ser Ile Cys Met Val Asp Pro Glu Met Leu Pro Pro Lys	
450 455 460	
Thr Ala Arg Gln Thr Glu Asn Val Ser Arg Thr Arg Lys Pro Leu Ala	
465 470 475 480	
Arg Pro Asn Ser Arg Ala Ala Ala Pro Lys Ala Thr Pro Val Ala Ala	
485 490 495	
Ala Lys Thr Lys Gly Leu Ala Gly Gly Asp Arg Ala Ser Arg Pro Leu	30
500 505 510	
Ser Ala Arg Ser Glu Pro Ser Glu Lys Gly Gly Arg Ala Pro Leu Ser	
515 520 525	
Arg Lys Ser Ser Thr Pro Lys Thr Ala Thr Arg Gly Pro Ser Gly Ser	
530 535 540	
Ala Ser Ser Arg Pro Gly Val Ser Ala Thr Pro Pro Lys Ser Pro Val	40
545 550 555 560	
Tyr Leu Asp Leu Ala Tyr Leu Pro Ser Gly Ser Ser Ala His Leu Val	
565 570 575	
Asp Glu Glu Phe Phe Gln Arg Val Arg Ala Leu Cys Tyr Val Ile Ser	
580 585 590	

Gly Gln Asp Gln Arg Lys Glu Glu Gly Met Arg Ala Val Leu Asp Ala
 595 600 605

Leu Leu Ala Ser Lys Gln His Trp Asp Arg Asp Leu Gln Val Thr Leu
 610 615 620

Ile Pro Thr Phe Asp Ser Val Ala Met His Thr Trp Tyr Ala Glu Thr
 625 630 635 640

His Ala Arg His Gln Ala Leu Gly Ile Thr Val Leu Gly Ser Asn Ser
 645 650 655

Met Val Ser Met Gln Asp Asp Ala Phe Pro Ala Cys Lys Val Glu Phe
 660 665 670

<210> 237
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 237
 Met Asn Ser Asn Val Glu Asn Leu Pro Pro His Ile Ile Arg Leu Val
 1 5 10 15

Tyr Lys Glu Val Thr Thr Leu Thr Ala Asp Pro Pro Asp Gly Ile Lys
 20 25 30

Val Phe Pro Asn Glu Glu Asp Leu Thr Asp Leu Gln Val Thr Ile Glu
 35 40 45

Gly Pro Glu Gly Thr Pro Tyr Ala Gly Gly Leu Phe Arg Met Lys Leu
 50 55 60

Leu Leu Gly Lys Asp Phe Pro Ala Ser Pro Pro Lys Gly Tyr Phe Leu
 65 70 75 80

Thr Lys Ile Phe His Pro Asn Val Gly Ala Asn Gly Glu Ile Cys Val
 85 90 95

Asn Val Leu Lys Arg Asp Trp Thr Ala Glu Leu Gly Ile Arg His Val
 100 105 110

Leu Leu Thr Ile Lys Cys Leu Leu Ile His Pro Asn Pro Glu Ser Ala

10

20

30

40

115	120	125	
Leu Asn Glu Glu Ala Gly Arg Leu Leu Leu Glu Asn Tyr Glu Glu Tyr			
130	135	140	
Ala Ala Arg Ala Arg Leu Leu Thr Glu Ile His Gly Gly Ala Gly Gly			
145	150	155	160
Pro Ser Gly Arg Ala Glu Ala Gly Arg Ala Leu Ala Ser Gly Thr Glu			
	165	170	175
Ala Ser Ser Thr Asp Pro Gly Ala Pro Gly Gly Pro Gly Gly Ala Glu			
	180	185	190
Gly Thr Met Ala Lys Lys His Ala Gly Glu Arg Asp Lys Lys Leu Ala			
195	200	205	
Ala Lys Lys Lys Thr Asp Lys Lys Arg Ala Leu Arg Arg Leu			
210	215	220	
10			
<210> 238			
<211> 245			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 238			
Met Ala Val Arg Ala Ser Phe Glu Asn Asn Cys Glu Ile Gly Cys Phe			
1	5	10	15
Ala Lys Leu Thr Asn Thr Tyr Cys Leu Val Ala Ile Gly Gly Ser Glu			
	20	25	30
Asn Phe Tyr Ser Val Phe Glu Gly Glu Leu Ser Asp Thr Ile Pro Val			
	35	40	45
Val His Ala Ser Ile Ala Gly Cys Arg Ile Ile Gly Arg Met Cys Val			
	50	55	60
Gly Asn Arg His Gly Leu Leu Val Pro Asn Asn Thr Thr Asp Gln Glu			
65	70	75	80
Leu Gln His Ile Arg Asn Ser Leu Pro Asp Thr Val Gln Ile Arg Arg			
	85	90	95
Val Glu Glu Arg Leu Ser Ala Leu Gly Asn Val Thr Thr Cys Asn Asp			
	100	105	110
40			

Tyr Val Ala Leu Val His Pro Asp Leu Asp Arg Glu Thr Glu Glu Ile
 115 120 125

Leu Ala Asp Val Leu Lys Val Glu Val Phe Arg Gln Thr Val Ala Asp
 130 135 140

Gln Val Leu Val Gly Ser Tyr Cys Val Phe Ser Asn Gln Gly Gly Leu
 145 150 155 160

Val His Pro Lys Thr Ser Ile Glu Asp Gln Asp Glu Leu Ser Ser Leu
 165 170 175

10

Leu Gln Val Pro Leu Val Ala Gly Thr Val Asn Arg Gly Ser Glu Val
 180 185 190

Ile Ala Ala Gly Met Val Val Asn Asp Trp Cys Ala Phe Cys Gly Leu
 195 200 205

Asp Thr Thr Ser Thr Glu Leu Ser Val Val Glu Ser Val Phe Lys Leu
 210 215 220

20

Asn Glu Ala Gln Pro Ser Thr Ile Ala Thr Ser Met Arg Asp Ser Leu
 225 230 235 240

Ile Asp Ser Leu Thr
 245

<210> 239

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 239

Met Glu Ser Gly Ala Lys Gly Cys Glu Val Val Val Ser Gly Lys Leu
 1 5 10 15

Arg Gly Gln Arg Ala Lys Ser Met Lys Phe Val Asp Gly Leu Met Ile
 20 25 30

His Ser Gly Asp Pro Val Asn Tyr Tyr Val Asp Thr Ala Val Arg His
 35 40 45

40

Val Leu Leu Arg Gln Gly Val Leu Gly Ile Lys Val Lys Ile Met Leu
 50 55 60

Pro Trp Asp Pro Thr Gly Lys Ile Gly Pro Lys Lys Pro Leu Pro Asp
 65 70 75 80

His Val Ser Ile Val Glu Pro Lys Asp Glu Ile Leu Pro Thr Thr Pro
 85 90 95

Ile Ser Glu Gln Lys Gly Gly Lys Pro Glu Pro Pro Ala Met Pro Gln
 100 105 110

Pro Val Pro Thr Ala
 115

<210> 240

<211> 444

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 240

Met Arg Glu Ile Val His Ile Gln Ala Gly Gln Cys Gly Asn Gln Ile
 1 5 10 15

Gly Ala Lys Phe Trp Glu Val Ile Ser Asp Glu His Gly Ile Asp Pro
 20 25 30

Thr Gly Thr Tyr His Gly Asp Ser Asp Leu Gln Leu Asp Arg Ile Ser
 35 40 45

Val Tyr Tyr Asn Glu Ala Thr Gly Gly Lys Tyr Val Pro Arg Ala Ile
 50 55 60

Leu Val Asp Leu Glu Pro Gly Thr Met Asp Ser Val Arg Ser Gly Pro
 65 70 75 80

Phe Gly Gln Ile Phe Arg Pro Asp Asn Phe Val Phe Gly Gln Ser Gly
 85 90 95

Ala Gly Asn Asn Trp Ala Lys Gly His Tyr Thr Glu Gly Ala Glu Leu
 100 105 110

Val Asp Ser Val Leu Asp Val Val Arg Lys Glu Ala Glu Ser Cys Asp
 115 120 125

Cys Leu Gln Gly Phe Gln Leu Thr His Ser Leu Gly Gly Gly Thr Gly
 130 135 140

Ser Gly Met Gly Thr Leu Leu Ile Ser Lys Ile Arg Glu Glu Tyr Pro
 145 150 155 160

Asp Arg Ile Met Asn Thr Phe Ser Val Val Pro Ser Pro Lys Val Ser

10

20

30

40

165	170	175
Asp Thr Val Val Glu Pro Tyr Asn Ala Thr Leu Ser Val His Gln Leu		
180	185	190
Val Glu Asn Thr Asp Glu Thr Tyr Cys Ile Asp Asn Glu Ala Leu Tyr		
195	200	205
Asp Ile Cys Phe Arg Thr Leu Lys Leu Thr Thr Pro Thr Tyr Gly Asp		
210	215	220
Leu Asn His Leu Val Ser Ala Thr Met Ser Gly Val Thr Thr Cys Leu		
225	230	235
Arg Phe Pro Gly Gln Leu Asn Ala Asp Leu Arg Lys Leu Ala Val Asn		
245	250	255
Met Val Pro Phe Pro Arg Leu His Phe Phe Met Pro Gly Phe Ala Pro		
260	265	270
Leu Thr Ser Arg Gly Ser Gln Gln Tyr Arg Ala Leu Thr Val Pro Glu		
275	280	285
Leu Thr Gln Gln Val Phe Asp Ala Lys Asn Met Met Ala Ala Cys Asp		
290	295	300
Pro Arg His Gly Arg Tyr Leu Thr Val Ala Ala Val Phe Arg Gly Arg		
305	310	315
Met Ser Met Lys Glu Val Asp Glu Gln Met Leu Asn Val Gln Asn Lys		
325	330	335
Asn Ser Ser Tyr Phe Val Glu Trp Ile Pro Asn Asn Val Lys Thr Ala		
340	345	350
Val Cys Asp Ile Pro Pro Arg Gly Leu Lys Met Ala Val Thr Phe Ile		
355	360	365
Gly Asn Ser Thr Ala Ile Gln Glu Leu Phe Lys Arg Ile Ser Glu Gln		
370	375	380
Phe Thr Ala Met Phe Arg Arg Lys Ala Phe Leu His Trp Tyr Thr Gly		
385	390	395
Glu Gly Met Asp Glu Met Glu Phe Thr Glu Ala Glu Ser Asn Met Asn		
405	410	415
Asp Leu Val Ser Glu Tyr Gln Gln Tyr Gln Asp Ala Thr Ala Glu Glu		

10

20

30

40

420

425

430

Glu Glu Asp Phe Gly Glu Glu Ala Glu Glu Glu Ala

435

440

<210> 241

<211> 92

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 241

Met Asp Glu Gln Ile Arg Leu Met Asp Gln Asn Leu Lys Cys Leu Ser

1

5

10

15

Ala Ala Glu Glu Lys Tyr Ser Gln Lys Glu Asp Lys Tyr Glu Glu Glu

20

25

30

Ile Lys Ile Leu Thr Asp Lys Leu Lys Glu Ala Glu Thr Arg Ala Glu

35

40

45

20

Phe Ala Glu Arg Ser Val Ala Lys Leu Glu Lys Thr Ile Asp Asp Leu

50

55

60

Glu Asp Lys Leu Lys Cys Thr Lys Glu Glu His Leu Cys Thr Gln Arg

65

70

75

80

Met Leu Asp Gln Thr Leu Leu Asp Leu Asn Glu Met

85

90

30

<210> 242

<211> 453

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

Met Val Met Gly Ile Thr Asp Val Asp Asp Lys Ile Ile Lys Arg Ala

1

5

10

15

Asn Glu Met Asn Ile Ser Pro Ala Ser Leu Ala Ser Leu Tyr Glu Glu

20

25

30

40

Asp Phe Lys Gln Asp Met Ala Ala Leu Lys Val Leu Pro Pro Thr Val

35

40

45

Tyr Leu Arg Val Thr Glu Asn Ile Pro Gln Ile Ile Ser Phe Ile Glu

50

55

60

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

Gly Gln Leu Arg Ala Ser Leu Lys Glu Pro Glu Gly Pro Arg Ser Pro
 325 330 335

Ala Val Phe Gly Ala Ile Ile Ser Tyr Phe Glu Gln Phe Phe Glu Thr
 340 345 350

Val Gly Ile Ser Leu Ala Asn Gln Gln Tyr Val Ser Gly Asp Gly Ser
 355 360 365

Glu Ala Thr Leu His Gly Val Val Asp Glu Leu Val Arg Phe Arg Gln
 370 375 380

10

Lys Val Arg Gln Phe Ala Leu Ala Met Pro Glu Ala Thr Gly Asp Ala
 385 390 395 400

Arg Arg Gln Gln Leu Leu Glu Arg Gln Pro Leu Leu Glu Ala Cys Asp
 405 410 415

Thr Leu Arg Arg Gly Leu Thr Ala His Gly Ile Asn Ile Lys Asp Arg
 420 425 430

20

Ser Ser Thr Thr Ser Thr Trp Glu Leu Leu Asp Gln Arg Thr Lys Asp
 435 440 445

Gln Lys Ser Ala Gly
 450

<210> 243

<211> 209

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 243

Met Lys Glu Leu Ala Glu Glu Glu Pro His Leu Val Glu Gln Phe Gln
 1 5 10 15

Lys Leu Ser Glu Ala Ala Gly Arg Val Gly Ser Asp Met Thr Ser Gln
 20 25 30

Gln Glu Phe Thr Ser Cys Leu Lys Glu Thr Leu Ser Gly Leu Ala Lys
 35 40 45

40

Asn Ala Thr Asp Leu Gln Asn Ser Ser Met Ser Glu Glu Glu Leu Thr
 50 55 60

Lys Ala Met Glu Gly Leu Gly Met Asp Glu Gly Asp Gly Glu Gly Asn

65	70	75	80	
Ile Leu Pro Ile Met Gln Ser Ile Met Gln Asn Leu Leu Ser Lys Asp				
85	90	95		
Val Leu Tyr Pro Ser Leu Lys Glu Ile Thr Glu Lys Tyr Pro Glu Trp				
100	105	110		
Leu Gln Ser His Arg Glu Ser Leu Pro Pro Glu Gln Phe Glu Lys Tyr				
115	120	125		10
Gln Glu Gln His Ser Val Met Cys Lys Ile Cys Glu Gln Phe Glu Ala				
130	135	140		
Glu Thr Pro Thr Asp Ser Glu Thr Thr Gln Lys Ala Arg Phe Glu Met				
145	150	155	160	
Val Leu Asp Leu Met Gln Gln Leu Gln Asp Leu Gly His Pro Pro Lys				
165	170	175		
Glu Leu Ala Gly Glu Met Pro Pro Gly Leu Asn Phe Asp Leu Asp Ala				20
180	185	190		
Leu Asn Leu Ser Gly Pro Pro Gly Ala Ser Gly Glu Gln Cys Leu Ile				
195	200	205		
Met				
<210> 244				30
<211> 354				
<212> PRT				
<213> Homo sapiens				
<400> 244				
Met Arg Arg Leu Met Ser Ser Arg Asp Trp Pro Arg Thr Arg Thr Gly				
1	5	10	15	
Thr Gly Ile Leu Ser Ser Gln Pro Glu Glu Asn Pro Tyr Trp Trp Asn				40
20	25	30		
Ala Asn Met Val Phe Ile Pro Tyr Cys Ser Ser Asp Val Trp Ser Gly				
35	40	45		
Ala Ser Ser Lys Ser Glu Lys Asn Glu Tyr Ala Phe Met Gly Ala Leu				
50	55	60		

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

Val Ala Gln Phe Leu Met His Met Gly Phe Asp Met Gln Thr Val Ala
 325 330 335

Gln Pro Gln Gly Leu Glu Pro Ser Glu Leu Leu Gly Met Leu Ser Asn
 340 345 350

Gly Ser

<210> 245

<211> 295

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 245

Met Glu Leu Ile Gln Asp Thr Ser Arg Pro Pro Leu Glu Tyr Val Lys
 1 5 10 15

Gly Val Pro Leu Ile Lys Tyr Phe Ala Glu Ala Leu Gly Pro Leu Gln
 20 25 30

Ser Phe Gln Ala Arg Pro Asp Asp Leu Leu Ile Ser Thr Tyr Pro Lys
 35 40 45

Ser Gly Thr Thr Trp Val Ser Gln Ile Leu Asp Met Ile Tyr Gln Gly
 50 55 60

Gly Asp Leu Glu Lys Cys His Arg Ala Pro Ile Phe Met Arg Val Pro
 65 70 75 80

Phe Leu Glu Phe Lys Ala Pro Gly Ile Pro Ser Gly Met Glu Thr Leu
 85 90 95

Lys Asp Thr Pro Ala Pro Arg Leu Leu Lys Thr His Leu Pro Leu Ala
 100 105 110

Leu Leu Pro Gln Thr Leu Leu Asp Gln Lys Val Lys Val Val Tyr Val
 115 120 125

Ala Arg Asn Ala Lys Asp Val Ala Val Ser Tyr Tyr His Phe Tyr His
 130 135 140

Met Ala Lys Val His Pro Glu Pro Gly Thr Trp Asp Ser Phe Leu Glu
 145 150 155 160

Lys Phe Met Val Gly Glu Val Ser Tyr Gly Ser Trp Tyr Gln His Val
 165 170 175

10

20

30

40

Gln Glu Trp Trp Glu Leu Ser Arg Thr His Pro Val Leu Tyr Leu Phe
 180 185 190

Tyr Glu Asp Met Lys Glu Asn Pro Lys Arg Glu Ile Gln Lys Ile Leu
 195 200 205

Glu Phe Val Gly His Ser Leu Pro Glu Glu Thr Val Asp Phe Met Val
 210 215 220

Gln His Thr Ser Phe Lys Glu Met Lys Lys Asn Pro Met Thr Asn Tyr
 225 230 235 240

10

Thr Thr Val Pro Gln Glu Phe Met Asp His Ser Ile Ser Pro Phe Met
 245 250 255

Arg Lys Gly Met Ala Gly Asp Trp Lys Thr Thr Phe Thr Val Ala Gln
 260 265 270

Asn Glu Arg Phe Asp Ala Asp Tyr Ala Glu Lys Met Ala Gly Cys Ser
 275 280 285

20

Leu Ser Phe Arg Ser Glu Leu
 290 295

<210> 246

<211> 439

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 246

30

Met Glu Pro Ser Thr Ala Ala Arg Ala Trp Ala Leu Phe Trp Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Pro Leu Leu Gly Ala Val Cys Ala Ser Gly Pro Arg Thr Leu Val
 20 25 30

Leu Leu Asp Asn Leu Asn Val Arg Glu Thr His Ser Leu Phe Phe Arg
 35 40 45

Ser Leu Lys Asp Arg Gly Phe Glu Leu Thr Phe Lys Thr Ala Asp Asp
 50 55 60

40

Pro Ser Leu Ser Leu Ile Lys Tyr Gly Glu Phe Leu Tyr Asp Asn Leu
 65 70 75 80

Ile Ile Phe Ser Pro Ser Val Glu Asp Phe Gly Gly Asn Ile Asn Val

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

340 345 350
 Lys Lys Gly Gly Lys Tyr Ser Val Gln Phe Lys Leu Pro Asp Val Tyr
 355 360 365
 Gly Val Phe Gln Phe Lys Val Asp Tyr Asn Arg Leu Gly Tyr Thr His
 370 375 380
 Leu Tyr Ser Ser Thr Gln Val Ser Val Arg Pro Leu Gln His Thr Gln
 385 390 395 400
 Tyr Glu Arg Phe Ile Pro Ser Ala Tyr Pro Tyr Tyr Ala Ser Ala Phe
 405 410 415
 Ser Met Met Leu Gly Leu Phe Ile Phe Ser Ile Val Phe Leu His Met
 420 425 430
 Lys Glu Lys Glu Lys Ser Asp
 435

10

<210> 247
 <211> 56
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 247
 Met Glu Thr Leu His Thr Trp Gly Ser Lys Val Leu Gly Tyr Ser Trp
 1 5 10 15
 Ile Phe Arg Thr Ser Ala Tyr Pro Gln Val Ser Gln Ala Ser Gly Gly
 20 25 30
 Glu Ala Ser Asp Pro Trp Pro Thr Cys Tyr Pro Pro Gln Gly Leu Asp
 35 40 45
 Leu Ser Ser Arg Glu Gly Thr Glu
 50 55

30

<210> 248
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40

<400> 248
 Met Gly Phe Lys Gly Pro Gly Val Phe Leu Asp Leu Gln Asp Ile Cys
 1 5 10 15

Leu Pro Ser Gly Phe Pro Gly Leu Gly Trp Gly Gly Ile Arg Ser Leu
 20 25 30

Ala Asn Leu Leu Ser Thr Pro Gly Phe Arg Pro Leu Phe Pro
 35 40 45

<210> 249

<211> 61

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 249

Ile Gly Thr Val Phe Leu Glu Gly Asn Leu Val Lys Cys Ile Lys Arg
 1 5 10 15

Leu Lys Asn Thr Asp Val Leu Cys Ala Gly Asn Ser Thr Ser Ser Asn
 20 25 30

Phe Ser Leu Lys Pro Tyr Gln Arg Cys Ile Gln Arg Ile Ile Tyr Lys
 35 40 45

20

Glu Gly Cys Leu Ile Met Ile Val Ile Ile Ile Asn Asn
 50 55 60

<210> 250

<211> 73

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 250

Met Phe Asp Ser Pro Phe Tyr Glu Leu Asn Tyr Phe Ile Arg Val Gly
 1 5 10 15

Asn Phe Cys Phe Leu Ile Lys Trp Lys Leu Ala Phe Leu Thr Leu Phe
 20 25 30

Leu Leu Leu Phe Tyr Arg Asn Ala Phe Cys Trp Pro Gly Thr Val Ala
 35 40 45

40

His Pro Cys Asn Pro Ser Thr Val Gly Gly Arg Asp Gly Trp Ile Thr
 50 55 60

Arg Ser Gly Asp Arg Asp His Pro Gly
 65 70

<210> 251
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 251
 Met Leu Phe Val Gly Arg Ala Gln Leu Leu Ile His Val Ile Pro Ala
 1 5 10 15
 Leu Trp Glu Ala Glu Thr Gly Gly Ser Gln Gly Gln Glu Ile Glu Thr
 20 25 30
 Ile Leu Ala Asn Ala Leu Lys Leu Arg Leu Cys
 35 40

10

<210> 252
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 252
 Met Tyr Ile Phe Phe Cys Val Leu Phe Leu Leu Leu Leu Leu Phe Glu
 1 5 10 15
 Thr Gly Ser Cys Ser Val Ala Gln Ala Gly Val Gln Trp His
 20 25 30

<210> 253
 <211> 87
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30

<400> 253
 Met Asn Cys Asn Thr Gln Ser Gln Thr Arg Ala Leu Pro Arg Pro Leu
 1 5 10 15
 Gly Gly Cys Thr Pro Ser Ser Ser Ala Arg Leu Arg Ser Leu Arg Pro
 20 25 30
 Arg Leu Lys Glu Gly Val Ala Gly Asn Pro Gly Asn Leu Ser Glu Val
 35 40 45
 Thr Pro His Pro Tyr Thr Pro Ser Val His Pro Arg Leu Phe Leu Leu
 50 55 60

40

Leu Phe Gly Phe Trp Lys Gly Ile His Leu Gln Ala Ala His Pro Gly
 65 70 75 80

Gly Ala Cys Phe Leu Lys Pro
 85

<210> 254

<211> 211

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 254

Met Ala Pro Ser Arg Asn Gly Met Val Leu Lys Pro His Phe His Lys
 1 5 10 15

Asp Trp Gln Arg Arg Val Ala Thr Trp Phe Asn Gln Pro Ala Arg Lys
 20 25 30

Ile Arg Arg Arg Lys Ala Arg Gln Ala Lys Ala Arg Arg Ile Ala Pro
 35 40 45

20

Arg Pro Ala Ser Gly Pro Ile Arg Pro Ile Val Arg Cys Pro Thr Val
 50 55 60

Arg Tyr His Thr Lys Val Arg Ala Gly Arg Gly Phe Ser Leu Glu Glu
 65 70 75 80

Leu Arg Val Ala Gly Ile His Lys Lys Val Ala Arg Thr Ile Gly Ile
 85 90 95

30

Ser Val Asp Pro Arg Arg Arg Asn Lys Ser Thr Glu Ser Leu Gln Ala
 100 105 110

Asn Val Gln Arg Leu Lys Glu Tyr Arg Ser Lys Leu Ile Leu Phe Pro
 115 120 125

Arg Lys Pro Ser Ala Pro Lys Lys Gly Asp Ser Ser Ala Glu Glu Leu
 130 135 140

Lys Leu Ala Thr Gln Leu Thr Gly Pro Val Met Pro Val Arg Asn Val
 145 150 155 160

40

Tyr Lys Lys Glu Lys Ala Arg Val Ile Thr Glu Glu Glu Lys Asn Phe
 165 170 175

Lys Ala Phe Ala Ser Leu Arg Met Ala Arg Ala Asn Ala Arg Leu Phe
 180 185 190

Gly Ile Arg Ala Lys Arg Ala Lys Glu Ala Ala Glu Gln Asp Val Glu
 195 200 205

Lys Lys Lys
 210

<210> 255
 <211> 417
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 255
 Met Ser Leu Ser Asn Lys Leu Thr Leu Asp Lys Leu Asp Val Lys Gly
 1 5 10 15
 Lys Arg Val Val Met Arg Val Asp Phe Asn Val Pro Met Lys Asn Asn
 20 25 30
 Gln Ile Thr Asn Asn Gln Arg Ile Lys Ala Ala Val Pro Ser Ile Lys
 35 40 45
 Phe Cys Leu Asp Asn Gly Ala Lys Ser Val Val Leu Met Ser His Leu
 50 55 60
 Gly Arg Pro Asp Gly Val Pro Met Pro Asp Lys Tyr Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Val Ala Val Glu Leu Lys Ser Leu Leu Gly Lys Asp Val Leu Phe Leu
 85 90 95
 Lys Asp Cys Val Gly Pro Glu Val Glu Lys Ala Cys Ala Asn Pro Ala
 100 105 110
 Ala Gly Ser Val Ile Leu Leu Glu Asn Leu Arg Phe His Val Glu Glu
 115 120 125
 Glu Gly Lys Gly Lys Asp Ala Ser Gly Asn Lys Val Lys Ala Glu Pro
 130 135 140
 Ala Lys Ile Glu Ala Phe Arg Ala Ser Leu Ser Lys Leu Gly Asp Val
 145 150 155 160
 Tyr Val Asn Asp Ala Phe Gly Thr Ala His Arg Ala His Ser Ser Met
 165 170 175
 Val Gly Val Asn Leu Pro Gln Lys Ala Gly Gly Phe Leu Met Lys Lys

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

10

20

30

40

<210> 256
 <211> 568
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 256

Met Val Leu Gly Pro Glu Gln Lys Met Ser Asp Asp Ser Val Ser Gly
 1 5 10 15

Asp His Gly Glu Ser Ala Ser Leu Gly Asn Ile Asn Pro Ala Tyr Ser
 20 25 30

10

Asn Pro Ser Leu Ser Gln Ser Pro Gly Asp Ser Glu Glu Tyr Phe Ala
 35 40 45

Thr Tyr Phe Asn Glu Lys Ile Ser Ile Pro Glu Glu Glu Tyr Ser Cys
 50 55 60

Phe Ser Phe Arg Lys Leu Trp Ala Phe Thr Gly Pro Gly Phe Leu Met
 65 70 75 80

20

Ser Ile Ala Tyr Leu Asp Pro Gly Asn Ile Glu Ser Asp Leu Gln Ser
 85 90 95

Gly Ala Val Ala Gly Phe Lys Leu Leu Trp Ile Leu Leu Leu Ala Thr
 100 105 110

Leu Val Gly Leu Leu Leu Gln Arg Leu Ala Ala Arg Leu Gly Val Val
 115 120 125

Thr Gly Leu His Leu Ala Glu Val Cys His Arg Gln Tyr Pro Lys Val
 130 135 140

30

Pro Arg Val Ile Leu Trp Leu Met Val Glu Leu Ala Ile Ile Gly Ser
 145 150 155 160

Asp Met Gln Glu Val Ile Gly Ser Ala Ile Ala Ile Asn Leu Leu Ser
 165 170 175

Val Gly Arg Ile Pro Leu Trp Gly Gly Val Leu Ile Thr Ile Ala Asp
 180 185 190

40

Thr Phe Val Phe Leu Phe Leu Asp Lys Tyr Gly Leu Arg Lys Leu Glu
 195 200 205

Ala Phe Phe Gly Phe Leu Ile Thr Ile Met Ala Leu Thr Phe Gly Tyr
 210 215 220

Glu Tyr Val Thr Val Lys Pro Ser Gln Ser Gln Val Leu Lys Gly Met	
225	230 235 240
Phe Val Pro Ser Cys Ser Gly Cys Arg Thr Pro Gln Ile Glu Gln Ala	
	245 250 255
Val Gly Ile Val Gly Ala Val Ile Met Pro His Asn Met Tyr Leu His	
	260 265 270
Ser Ala Leu Val Lys Ser Arg Gln Val Asn Arg Asn Asn Lys Gln Glu	10
	275 280 285
Val Arg Glu Ala Asn Lys Tyr Phe Phe Ile Glu Ser Cys Ile Ala Leu	
	290 295 300
Phe Val Ser Phe Ile Ile Asn Val Phe Val Val Ser Val Phe Ala Glu	
305	310 315 320
Ala Phe Phe Gly Lys Thr Asn Glu Gln Val Val Glu Val Cys Thr Asn	
	325 330 335
	20
Thr Ser Ser Pro His Ala Gly Leu Phe Pro Lys Asp Asn Ser Thr Leu	
	340 345 350
Ala Val Asp Ile Tyr Lys Gly Gly Val Val Leu Gly Cys Tyr Phe Gly	
	355 360 365
Pro Ala Ala Leu Tyr Ile Trp Ala Val Gly Ile Leu Ala Ala Gly Gln	
	370 375 380
Ser Ser Thr Met Thr Gly Thr Tyr Ser Gly Gln Phe Val Met Glu Gly	30
385	390 395 400
Phe Leu Asn Leu Lys Trp Ser Arg Phe Ala Arg Val Val Leu Thr Arg	
	405 410 415
Ser Ile Ala Ile Ile Pro Thr Leu Leu Val Ala Val Phe Gln Asp Val	
	420 425 430
Glu His Leu Thr Gly Met Asn Asp Phe Leu Asn Val Leu Gln Ser Leu	40
	435 440 445
Gln Leu Pro Phe Ala Leu Ile Pro Ile Leu Thr Phe Thr Ser Leu Arg	
	450 455 460
Pro Val Met Ser Asp Phe Ala Asn Gly Leu Gly Trp Arg Ile Ala Gly	
465	470 475 480

Gly Ile Leu Val Leu Ile Ile Cys Ser Ile Asn Met Tyr Phe Val Val
 485 490 495

Val Tyr Val Arg Asp Leu Gly His Val Ala Leu Tyr Val Val Ala Ala
 500 505 510

Val Val Ser Val Ala Tyr Leu Gly Phe Val Phe Tyr Leu Gly Trp Gln
 515 520 525

Cys Leu Ile Ala Leu Gly Met Ser Phe Leu Asp Cys Gly His Thr Cys
 530 535 540

10

His Leu Gly Leu Thr Ala Gln Pro Glu Leu Tyr Leu Leu Asn Thr Met
 545 550 555 560

Asp Ala Asp Ser Leu Val Ser Arg
 565

<210> 257

20

<211> 46

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 257

Met Leu Phe Ile His Ala Glu Val Ile Gln Phe Pro Pro Ser Tyr Arg
 1 5 10 15

Ser Ile Leu Ile His Pro Thr Leu Glu Met Gln His Leu Cys Gly Arg
 20 25 30

30

Leu Phe His Lys Pro Pro Arg Leu Leu Arg Leu Gly Arg Tyr
 35 40 45

<210> 258

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 258

40

Met Ala Ser Leu Gln Phe Val Ile Ser Leu Pro Val Cys Ser Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Ile Lys Arg Ser Gly Tyr Ile Glu Leu Leu Tyr Arg Cys Glu Gly
 20 25 30

Met Asp Lys Ser

35

<210> 259

<211> 898

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

Met Ser Val Thr Glu Glu Asp Leu Cys His His Met Lys Val Val Val
 1 5 10 15

10

Arg Val Arg Pro Glu Asn Thr Lys Glu Lys Ala Ala Gly Phe His Lys
 20 25 30

Val Val His Val Val Asp Lys His Ile Leu Val Phe Asp Pro Lys Gln
 35 40 45

Glu Glu Val Ser Phe Phe His Gly Lys Lys Thr Thr Asn Gln Asn Val
 50 55 60

20

Ile Lys Lys Gln Asn Lys Asp Leu Lys Phe Val Phe Asp Ala Val Phe
 65 70 75 80

Asp Glu Thr Ser Thr Gln Ser Glu Val Phe Glu His Thr Thr Lys Pro
 85 90 95

Ile Leu Arg Ser Phe Leu Asn Gly Tyr Asn Cys Thr Val Leu Ala Tyr
 100 105 110

Gly Ala Thr Gly Ala Gly Lys Thr His Thr Met Leu Gly Ser Ala Asp
 115 120 125

30

Glu Pro Gly Val Met Tyr Leu Thr Met Leu His Leu Tyr Lys Cys Met
 130 135 140

Asp Glu Ile Lys Glu Glu Lys Ile Cys Ser Thr Ala Val Ser Tyr Leu
 145 150 155 160

Glu Val Tyr Asn Glu Gln Ile Arg Asp Leu Leu Val Asn Ser Gly Pro
 165 170 175

40

Leu Ala Val Arg Glu Asp Thr Gln Lys Gly Val Val Val His Gly Leu
 180 185 190

Thr Leu His Gln Pro Lys Ser Ser Glu Glu Ile Leu His Leu Leu Asp
 195 200 205

Asn Gly Asn Lys Asn Arg Thr Gln His Pro Thr Asp Met Asn Ala Thr	
210	215 220
Ser Ser Arg Ser His Ala Val Phe Gln Ile Tyr Leu Arg Gln Gln Asp	
225	230 235 240
Lys Thr Ala Ser Ile Asn Gln Asn Val Arg Ile Ala Lys Met Ser Leu	
245	250 255
Ile Asp Leu Ala Gly Ser Glu Arg Ala Ser Thr Ser Gly Ala Lys Gly	10
260	265 270
Thr Arg Phe Val Glu Gly Thr Asn Ile Asn Arg Ser Leu Leu Ala Leu	
275	280 285
Gly Asn Val Ile Asn Ala Leu Ala Asp Ser Lys Arg Lys Asn Gln His	
290	295 300
Ile Pro Tyr Arg Asn Ser Lys Leu Thr Arg Leu Leu Lys Asp Ser Leu	20
305	310 315 320
Gly Gly Asn Cys Gln Thr Ile Met Ile Ala Ala Val Ser Pro Ser Ser	
325	330 335
Val Phe Tyr Asp Asp Thr Tyr Asn Thr Leu Lys Tyr Ala Asn Arg Ala	
340	345 350
Lys Asp Ile Lys Ser Ser Leu Lys Ser Asn Val Leu Asn Val Asn Asn	
355	360 365
His Ile Thr Gln Tyr Val Lys Ile Cys Asn Glu Gln Lys Ala Glu Ile	30
370	375 380
Leu Leu Leu Lys Glu Lys Leu Lys Ala Tyr Glu Glu Gln Lys Ala Phe	
385	390 395 400
Thr Asn Glu Asn Asp Gln Ala Lys Leu Met Ile Ser Asn Pro Gln Glu	
405	410 415
Lys Glu Ile Glu Arg Phe Gln Glu Ile Leu Asn Cys Leu Phe Gln Asn	40
420	425 430
Arg Glu Glu Ile Arg Gln Glu Tyr Leu Lys Leu Glu Met Leu Leu Lys	
435	440 445
Glu Asn Glu Leu Lys Ser Phe Tyr Gln Gln Gln Cys His Lys Gln Ile	
450	455 460

Glu Met Met Cys Ser Glu Asp Lys Val Glu Lys Ala Thr Gly Lys Arg		
465	470	480
Asp His Arg Leu Ala Met Leu Lys Thr Arg Arg Ser Tyr Leu Glu Lys		
	485	495
Arg Arg Glu Glu Glu Leu Lys Gln Phe Asp Glu Asn Thr Asn Trp Leu		
	500	510
His Arg Val Glu Lys Glu Met Gly Leu Leu Ser Gln Asn Gly His Ile		10
	515	525
Pro Lys Glu Leu Lys Lys Asp Leu His Cys His His Leu His Leu Gln		
	530	540
Asn Lys Asp Leu Lys Ala Gln Ile Arg His Met Met Asp Leu Ala Cys		
545	550	560
Leu Gln Glu Gln Gln His Arg Gln Thr Glu Ala Val Leu Asn Ala Leu		20
	565	575
Leu Pro Thr Leu Arg Lys Gln Tyr Cys Thr Leu Lys Glu Ala Gly Leu		
	580	590
Ser Asn Ala Ala Phe Glu Ser Asp Phe Lys Glu Ile Glu His Leu Val		
	595	605
Glu Arg Lys Lys Val Val Val Trp Ala Asp Gln Thr Gly Glu Gln Pro		
610	615	620
Lys Gln Asn Asp Leu Pro Gly Ile Ser Val Leu Met Thr Phe Ser Gln		30
625	630	640
Leu Gly Pro Val Gln Pro Ile Pro Cys Cys Ser Ser Ser Gly Gly Thr		
	645	655
Asn Leu Val Lys Ile Pro Thr Glu Lys Arg Thr Arg Arg Lys Leu Met		
	660	670
Pro Ser Pro Leu Lys Gly Gln His Thr Leu Lys Ser Pro Pro Ser Gln		40
	675	685
Ser Val Gln Leu Asn Asp Ser Leu Ser Lys Glu Leu Gln Pro Ile Val		
690	695	700
Tyr Thr Pro Glu Asp Cys Arg Lys Ala Phe Gln Asn Pro Ser Thr Val		
705	710	720

Thr Leu Met Lys Pro Ser Ser Phe Thr Thr Ser Phe Gln Ala Ile Ser
 725 730 735
 Ser Asn Ile Asn Ser Asp Asn Cys Leu Lys Met Leu Cys Glu Val Ala
 740 745 750
 Ile Pro His Asn Arg Arg Lys Glu Cys Gly Gln Glu Asp Leu Asp Ser
 755 760 765
 Thr Phe Thr Ile Cys Glu Asp Ile Lys Ser Ser Lys Cys Lys Leu Pro
 770 775 780 10
 Glu Gln Glu Ser Leu Pro Asn Asp Asn Lys Asp Ile Leu Gln Arg Leu
 785 790 795 800
 Asp Pro Ser Ser Phe Ser Thr Lys His Ser Met Pro Val Pro Ser Met
 805 810 815
 Val Pro Ser Tyr Met Ala Met Thr Thr Ala Ala Lys Arg Lys Arg Lys
 820 825 830 20
 Leu Thr Ser Ser Thr Ser Asn Ser Ser Leu Thr Ala Asp Val Asn Ser
 835 840 845
 Gly Phe Ala Lys Arg Val Arg Gln Asp Asn Ser Ser Glu Lys His Leu
 850 855 860
 Gln Glu Asn Lys Pro Thr Met Glu His Lys Arg Asn Ile Cys Lys Ile
 865 870 875 880
 Asn Pro Ser Met Val Arg Lys Phe Gly Arg Asn Ile Ser Lys Gly Asn
 885 890 895 30
 Leu Arg
 <210> 260
 <211> 71
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens 40
 <400> 260
 Met Ser Lys Asp Arg Ala Asn Met Gln His Arg Tyr Ile Glu Leu Phe
 1 5 10 15
 Leu Asn Ser Thr Thr Gly Ala Ser Asn Gly Ala Tyr Ser Ser Gln Val
 20 25 30

Met Gln Gly Met Gly Val Ser Ala Ala Gln Ala Thr Tyr Ser Gly Leu
 35 40 45

Glu Ser Gln Ser Val Ser Gly Cys Tyr Gly Ala Gly Tyr Ser Gly Gln
 50 55 60

Asn Ser Met Gly Gly Tyr Asp
 65 70

<210> 261
 <211> 592
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 261
 Met Ala Pro Gly Gln Leu Ala Leu Phe Ser Val Ser Asp Lys Thr Gly
 1 5 10 15

Leu Val Glu Phe Ala Arg Asn Leu Thr Ala Leu Gly Leu Asn Leu Val
 20 25 30

20

Ala Ser Gly Gly Thr Ala Lys Ala Leu Arg Asp Ala Gly Leu Ala Val
 35 40 45

Arg Asp Val Ser Glu Leu Thr Gly Phe Pro Glu Met Leu Gly Gly Arg
 50 55 60

Val Lys Thr Leu His Pro Ala Val His Ala Gly Ile Leu Ala Arg Asn
 65 70 75 80

30

Ile Pro Glu Asp Asn Ala Asp Met Ala Arg Leu Asp Phe Asn Leu Ile
 85 90 95

Arg Val Val Ala Cys Asn Leu Tyr Pro Phe Val Lys Thr Val Ala Ser
 100 105 110

Pro Gly Val Thr Val Glu Glu Ala Val Glu Gln Ile Asp Ile Gly Gly
 115 120 125

Val Thr Leu Leu Arg Ala Ala Ala Lys Asn His Ala Arg Val Thr Val
 130 135 140

40

Val Cys Glu Pro Glu Asp Tyr Val Val Val Ser Thr Glu Met Gln Ser
 145 150 155 160

Ser Glu Ser Lys Asp Thr Ser Leu Glu Thr Arg Arg Gln Leu Ala Leu

165	170	175
Lys Ala Phe Thr His Thr Ala Gln Tyr Asp Glu Ala Ile Ser Asp Tyr		
180	185	190
Phe Arg Lys Gln Tyr Ser Lys Gly Val Ser Gln Met Pro Leu Arg Tyr		
195	200	205
Gly Met Asn Pro His Gln Thr Pro Ala Gln Leu Tyr Thr Leu Gln Pro		
210	215	220
Lys Leu Pro Ile Thr Val Leu Asn Gly Ala Pro Gly Phe Ile Asn Leu		
225	230	235
Cys Asp Ala Leu Asn Ala Trp Gln Leu Val Lys Glu Leu Lys Glu Ala		
245	250	255
Leu Gly Ile Pro Ala Ala Ala Ser Phe Lys His Val Ser Pro Ala Gly		
260	265	270
Ala Ala Val Gly Ile Pro Leu Ser Glu Asp Glu Ala Lys Val Cys Met		
275	280	285
Val Tyr Asp Leu Tyr Lys Thr Leu Thr Pro Ile Ser Ala Ala Tyr Ala		
290	295	300
Arg Ala Arg Gly Ala Asp Arg Met Ser Ser Phe Gly Asp Phe Val Ala		
305	310	315
Leu Ser Asp Val Cys Asp Val Pro Thr Ala Lys Ile Ile Ser Arg Glu		
325	330	335
Val Ser Asp Gly Ile Ile Ala Pro Gly Tyr Glu Glu Glu Ala Leu Thr		
340	345	350
Ile Leu Ser Lys Lys Lys Asn Gly Asn Tyr Cys Val Leu Gln Met Asp		
355	360	365
Gln Ser Tyr Lys Pro Asp Glu Asn Glu Val Arg Thr Leu Phe Gly Leu		
370	375	380
His Leu Ser Gln Lys Arg Asn Asn Gly Val Val Asp Lys Ser Leu Phe		
385	390	395
Ser Asn Val Val Thr Lys Asn Lys Asp Leu Pro Glu Ser Ala Leu Arg		
405	410	415
Asp Leu Ile Val Ala Thr Ile Ala Val Lys Tyr Thr Gln Ser Asn Ser		

10

20

30

40

420	425	430	
Val Cys Tyr Ala Lys Asn Gly Gln Val Ile Gly Ile Gly Ala Gly Gln			
435	440	445	
Gln Ser Arg Ile His Cys Thr Arg Leu Ala Gly Asp Lys Ala Asn Tyr			
450	455	460	
Trp Trp Leu Arg His His Pro Gln Val Leu Ser Met Lys Phe Lys Thr			
465	470	475	480
			10
Gly Val Lys Arg Ala Glu Ile Ser Asn Ala Ile Asp Gln Tyr Val Thr			
485	490	495	
Gly Thr Ile Gly Glu Asp Glu Asp Leu Ile Lys Trp Lys Ala Leu Phe			
500	505	510	
Glu Glu Val Pro Glu Leu Leu Thr Glu Ala Glu Lys Lys Glu Trp Val			
515	520	525	
			20
Glu Lys Leu Thr Glu Val Ser Ile Ser Ser Asp Ala Phe Phe Pro Phe			
530	535	540	
Arg Asp Asn Val Asp Arg Ala Lys Arg Ser Gly Val Ala Tyr Ile Ala			
545	550	555	560
Ala Pro Ser Gly Ser Ala Ala Asp Lys Val Val Ile Glu Ala Cys Asp			
565	570	575	
Glu Leu Gly Ile Ile Leu Ala His Thr Asn Leu Arg Leu Phe His His			
580	585	590	30
<210> 262			
<211> 62			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
			40
<400> 262			
Met Phe Glu Leu Leu Pro Asn Cys Met Leu Phe Ile Leu Asn Ser Pro			
1	5	10	15
Ser Asp Arg Ile Pro Arg Pro Arg Glu Val Lys Lys Thr Ser Pro Arg			
20	25	30	

Ser Ile Thr Leu Leu Leu Thr Ala Pro Asn Leu Leu Asp Ser Lys Ser
 35 40 45

Asn Gly Phe Pro Gly Thr Met Met Leu Val Asp Leu Lys Lys
 50 55 60

<210> 263

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 263

Met Thr Ala Leu Phe Pro Gly Leu Ala Pro Glu Thr Glu Gln Pro Asp
 1 5 10 15

Ile His Thr Pro Arg Arg Gln Leu Glu Val Pro Pro Gly Asn Gln Asn
 20 25 30

His Pro Gln Arg Arg Pro Pro Asp Thr Asp Ile
 35 40

20

<210> 264

<211> 303

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 264

Met Lys Pro Thr Gly Thr Asp Pro Arg Ile Leu Ser Ile Ala Ala Glu
 1 5 10 15

30

Val Ala Lys Ser Pro Glu Gln Asn Val Pro Val Ile Leu Leu Lys Leu
 20 25 30

Lys Glu Ile Ile Asn Ile Thr Pro Leu Gly Ser Ser Glu Leu Lys Lys
 35 40 45

Ile Lys Gln Asp Ile Tyr Cys Tyr Asp Leu Ile Gln Tyr Cys Leu Leu
 50 55 60

40

Val Leu Ser Gln Asp Tyr Ser Arg Ile Gln Gly Gly Trp Thr Thr Ile
 65 70 75 80

Ser Gln Leu Thr Gln Ile Leu Ser His Cys Cys Val Gly Leu Glu Pro
 85 90 95

Gly Glu Asp Ala Glu Glu Phe Tyr Asn Glu Leu Leu Pro Ser Ala Ala

100	105	110	
Glu Asn Phe Leu Val Leu Gly Arg Gln Leu Gln Thr Cys Phe Ile Asn			
115	120	125	
Ala Ala Lys Ala Glu Glu Lys Asp Glu Leu Leu His Phe Phe Gln Ile			
130	135	140	
Val Thr Asp Ser Leu Phe Trp Leu Leu Gly Gly His Val Glu Leu Ile			
145	150	155	160
			10
Gln Asn Val Leu Gln Ser Asp His Phe Leu His Leu Leu Gln Ala Asp			
165	170	175	
Asn Val Gln Ile Gly Ser Ala Val Met Met Met Leu Gln Asn Ile Leu			
180	185	190	
Gln Ile Asn Ser Gly Asp Leu Leu Arg Ile Gly Arg Lys Ala Leu Tyr			
195	200	205	
			20
Ser Ile Leu Asp Glu Val Ile Phe Lys Leu Phe Ser Thr Pro Ser Pro			
210	215	220	
Val Ile Arg Ser Thr Ala Thr Lys Leu Leu Leu Leu Met Ala Glu Ser			
225	230	235	240
His Gln Glu Ile Leu Ile Leu Leu Arg Gln Ser Thr Cys Tyr Lys Gly			
245	250	255	
Leu Arg Arg Leu Leu Ser Lys Gln Glu Thr Gly Thr Glu Phe Ser Gln			
260	265	270	30
Glu Leu Arg Gln Leu Val Gly Leu Leu Ser Pro Met Val Tyr Gln Glu			
275	280	285	
Val Glu Glu Gln Ile Gln Thr Ile Lys Asp Val Ala Gly Asp Lys			
290	295	300	
<210> 265			
<211> 264			40
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 265			
Met Leu Leu Glu Ile Asn Arg Gln Lys Glu Glu Glu Asp Leu Lys Leu			
1	5	10	15

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

<210> 266
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 266

Met Ser Gly Gly Gly Val Ile Arg Gly Pro Ala Gly Asn Asn Asp Cys
 1 5 10 15

Arg Ile Tyr Val Gly Asn Leu Pro Pro Asp Ile Arg Thr Lys Asp Ile
 20 25 30

10

Glu Asp Val Phe Tyr Lys Tyr Gly Ala Ile Arg Asp Ile Asp Leu Lys
 35 40 45

Asn Arg Arg Gly Gly Pro Pro Phe Ala Phe Val Glu Phe Glu Asp Pro
 50 55 60

Arg Asp Ala Glu Asp Ala Val Tyr Gly Arg Asp Gly Tyr Asp Tyr Asp
 65 70 75 80

20

Gly Tyr Arg Leu Arg Val Glu Phe Pro Arg Ser Gly Arg Gly Thr Gly
 85 90 95

Arg Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Arg Tyr
 100 105 110

Gly Pro Pro Ser Arg Arg Ser Glu Asn Arg Val Val Val Ser Gly Leu
 115 120 125

Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gln Asp Leu Lys Asp His Met Arg Glu Ala
 130 135 140

30

Gly Asp Val Cys Tyr Ala Asp Val Tyr Arg Asp Gly Thr Gly Val Val
 145 150 155 160

Glu Phe Val Arg Lys Glu Asp Met Thr Tyr Ala Val Arg Lys Leu Asp
 165 170 175

Asn Thr Lys Phe Arg Ser His Glu Gly Glu Thr Ala Tyr Ile Arg Val
 180 185 190

40

Lys Val Asp Gly Pro Arg Ser Pro Ser Tyr Gly Arg Ser Arg Ser Arg
 195 200 205

Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Asn Ser Arg Ser Arg
 210 215 220

Ser Tyr Ser Pro Arg Arg Ser Arg Gly Ser Pro Arg Tyr Ser Pro Arg
 225 230 235 240

His Ser Arg Ser Arg Ser Arg Thr
 245

<210> 267

<211> 313

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 267

Met Pro Val Ala Gly Ser Glu Leu Pro Arg Arg Pro Leu Pro Pro Ala
 1 5 10 15

Ala Gln Glu Arg Asp Ala Glu Pro Arg Pro Pro His Gly Glu Leu Gln
 20 25 30

Tyr Leu Gly Gln Ile Gln His Ile Leu Arg Cys Gly Val Arg Lys Asp
 35 40 45

20

Asp Arg Thr Gly Thr Gly Thr Leu Ser Val Phe Gly Met Gln Ala Arg
 50 55 60

Tyr Ser Leu Arg Asp Glu Phe Pro Leu Leu Thr Thr Lys Arg Val Phe
 65 70 75 80

Trp Lys Gly Val Leu Glu Glu Leu Leu Trp Phe Ile Lys Gly Ser Thr
 85 90 95

30

Asn Ala Lys Glu Leu Ser Ser Lys Gly Val Lys Ile Trp Asp Ala Asn
 100 105 110

Gly Ser Arg Asp Phe Leu Asp Ser Leu Gly Phe Ser Thr Arg Glu Glu
 115 120 125

Gly Asp Leu Gly Pro Val Tyr Gly Phe Gln Trp Arg His Phe Gly Ala
 130 135 140

Glu Tyr Arg Asp Met Glu Ser Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Val Asp Gln
 145 150 155 160

40

Leu Gln Arg Val Ile Asp Thr Ile Lys Thr Asn Pro Asp Asp Arg Arg
 165 170 175

Ile Ile Met Cys Ala Trp Asn Pro Arg Asp Leu Pro Leu Met Ala Leu

180	185	190	
Pro Pro Cys His Ala Leu Cys Gln Phe Tyr Val Val Asn Ser Glu Leu			
195	200	205	
Ser Cys Gln Leu Tyr Gln Arg Ser Gly Asp Met Gly Leu Gly Val Pro			
210	215	220	
Phe Asn Ile Ala Ser Tyr Ala Leu Leu Thr Tyr Met Ile Ala His Ile			
225	230	235	240
			10
Thr Gly Leu Lys Pro Gly Asp Phe Ile His Thr Leu Gly Asp Ala His			
245	250	255	
Ile Tyr Leu Asn His Ile Glu Pro Leu Lys Ile Gln Leu Gln Arg Glu			
260	265	270	
Pro Arg Pro Phe Pro Lys Leu Arg Ile Leu Arg Lys Val Glu Lys Ile			
275	280	285	
Asp Asp Phe Lys Ala Glu Asp Phe Gln Ile Glu Gly Tyr Asn Pro His			
290	295	300	20
Pro Thr Ile Lys Met Glu Met Ala Val			
305	310		
<210> 268			
<211> 511			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			30
<400> 268			
Met Ala Val Arg Leu Ala Gly Gly Leu Gln Lys Met Val Ala Leu Leu			
1	5	10	15
Asn Lys Thr Asn Val Lys Phe Leu Ala Ile Thr Thr Asp Cys Leu Gln			
20	25	30	
Ile Leu Ala Tyr Gly Asn Gln Glu Ser Lys Leu Ile Ile Leu Ala Ser			
35	40	45	40
Gly Gly Pro Gln Ala Leu Val Asn Ile Met Arg Thr Tyr Thr Tyr Glu			
50	55	60	
Lys Leu Leu Trp Thr Thr Ser Arg Val Leu Lys Val Leu Ser Val Cys			
65	70	75	80

Ser Ser Asn Lys Pro Ala Ile Val Glu Ala Gly Gly Met Gln Ala Leu
 85 90 95

Gly Leu His Leu Thr Asp Pro Ser Gln Arg Leu Val Gln Asn Cys Leu
 100 105 110

Trp Thr Leu Arg Asn Leu Ser Asp Ala Ala Thr Lys Gln Glu Gly Met
 115 120 125

Glu Gly Leu Leu Gly Thr Leu Val Gln Leu Leu Gly Ser Asp Asp Ile
 130 135 140

Asn Val Val Thr Cys Ala Ala Gly Ile Leu Ser Asn Leu Thr Cys Asn
 145 150 155 160

Asn Tyr Lys Asn Lys Met Met Val Cys Gln Val Gly Gly Ile Glu Ala
 165 170 175

Leu Val Arg Thr Val Leu Arg Ala Gly Asp Arg Glu Asp Ile Thr Glu
 180 185 190

Pro Ala Ile Cys Ala Leu Arg His Leu Thr Ser Arg His Gln Glu Ala
 195 200 205

Glu Met Ala Gln Asn Ala Val Arg Leu His Tyr Gly Leu Pro Val Val
 210 215 220

Val Lys Leu Leu His Pro Pro Ser His Trp Pro Leu Ile Lys Ala Thr
 225 230 235 240

Val Gly Leu Ile Arg Asn Leu Ala Leu Cys Pro Ala Asn His Ala Pro
 245 250 255

Leu Arg Glu Gln Gly Ala Ile Pro Arg Leu Val Gln Leu Leu Val Arg
 260 265 270

Ala His Gln Asp Thr Gln Arg Arg Thr Ser Met Gly Gly Thr Gln Gln
 275 280 285

Gln Phe Val Glu Gly Val Arg Met Glu Glu Ile Val Glu Gly Cys Thr
 290 295 300

Gly Ala Leu His Ile Leu Ala Arg Asp Val His Asn Arg Ile Val Ile
 305 310 315 320

Arg Gly Leu Asn Thr Ile Pro Leu Phe Val Gln Leu Leu Tyr Ser Pro
 325 330 335

10

20

30

40

Ile Glu Asn Ile Gln Arg Val Ala Ala Gly Val Leu Cys Glu Leu Ala	
340 345 350	
Gln Asp Lys Glu Ala Ala Glu Ala Ile Glu Ala Glu Gly Ala Thr Ala	
355 360 365	
Pro Leu Thr Glu Leu Leu His Ser Arg Asn Glu Gly Val Ala Thr Tyr	
370 375 380	
Ala Ala Ala Val Leu Phe Arg Met Ser Glu Asp Lys Pro Gln Asp Tyr	10
385 390 395 400	
Lys Lys Arg Leu Ser Val Glu Leu Thr Ser Ser Leu Phe Arg Thr Glu	
405 410 415	
Pro Met Ala Trp Asn Glu Thr Ala Asp Leu Gly Leu Asp Ile Gly Ala	
420 425 430	
Gln Gly Glu Pro Leu Gly Tyr Arg Gln Asp Asp Pro Ser Tyr Arg Ser	20
435 440 445	
Phe His Ser Gly Gly Tyr Gly Gln Asp Ala Leu Gly Met Asp Pro Met	
450 455 460	
Met Glu His Glu Met Gly Gly His His Pro Gly Ala Asp Tyr Pro Val	
465 470 475 480	
Asp Gly Leu Pro Asp Leu Gly His Ala Gln Asp Leu Met Asp Gly Leu	
485 490 495	
Pro Pro Gly Asp Ser Asn Gln Leu Ala Trp Phe Asp Thr Asp Leu	30
500 505 510	
<210> 269	
<211> 128	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 269	40
Met Phe Asp Val Thr Ser Arg Val Thr Tyr Lys Asn Val Pro Asn Trp	
1 5 10 15	
His Arg Asp Leu Val Arg Val Cys Glu Asn Ile Pro Ile Val Leu Cys	
20 25 30	
Gly Asn Lys Val Asp Ile Lys Asp Arg Lys Val Lys Ala Lys Ser Ile	
35 40 45	

Val Phe His Arg Lys Lys Asn Leu Gln Tyr Tyr Asp Ile Ser Ala Lys	
50 55 60	
Ser Asn Tyr Asn Phe Glu Lys Pro Phe Leu Trp Leu Ala Arg Lys Leu	
65 70 75 80	
Ile Gly Asp Pro Asn Leu Glu Phe Val Ala Met Pro Ala Leu Ala Pro	
85 90 95	
Pro Glu Val Val Met Asp Pro Ala Leu Ala Ala Gln Tyr Glu His Asp	10
100 105 110	
Leu Glu Val Ala Gln Thr Thr Ala Leu Pro Asp Glu Asp Asp Asp Leu	
115 120 125	
<210> 270	20
<211> 506	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 270	
Met Glu Asp His Gln His Val Pro Ile Asp Ile Gln Thr Ser Lys Leu	
1 5 10 15	
Leu Asp Trp Leu Val Asp Arg Arg His Cys Ser Leu Lys Trp Gln Ser	30
20 25 30	
Leu Val Leu Thr Ile Arg Glu Lys Ile Asn Ala Ala Ile Gln Asp Met	
35 40 45	
Pro Glu Ser Glu Glu Ile Ala Gln Leu Leu Ser Gly Ser Tyr Ile His	
50 55 60	
Tyr Phe His Cys Leu Arg Ile Leu Asp Leu Leu Lys Gly Thr Glu Ala	
65 70 75 80	
Ser Thr Lys Asn Ile Phe Gly Arg Tyr Ser Ser Gln Arg Met Lys Asp	40
85 90 95	
Trp Gln Glu Ile Ile Ala Leu Tyr Glu Lys Asp Asn Thr Tyr Leu Val	
100 105 110	
Glu Leu Ser Ser Leu Leu Val Arg Asn Val Asn Tyr Glu Ile Pro Ser	

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

10

20

30

40

370	375	380	
Leu Ala Pro Ala Ile Leu Gln Gly Gln Thr Lys Glu Lys Met Val Thr			
385	390	395	400
Met Val Ser Val Leu Glu Asp Leu Ile Gly Lys Leu Thr Ser Leu Gln			
	405	410	415
Leu Gln His Leu Phe Met Ile Leu Ala Ser Pro Arg Tyr Val Asp Arg			
	420	425	430
Val Thr Glu Phe Leu Gln Gln Lys Leu Lys Gln Ser Gln Leu Leu Ala			
	435	440	445
Leu Lys Lys Glu Leu Met Val Gln Lys Gln Gln Glu Ala Leu Glu Glu			
	450	455	460
Gln Ala Ala Leu Glu Pro Lys Leu Asp Leu Leu Leu Glu Lys Thr Lys			
465	470	475	480
Glu Leu Gln Lys Leu Ile Glu Ala Asp Ile Ser Lys Arg Tyr Ser Gly			
	485	490	495
Arg Pro Val Asn Leu Met Gly Thr Ser Leu			
	500	505	
<210> 271			
<211> 136			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 271			
Met Thr Ser Leu Cys Met Ala Met Thr Glu Glu Gln His Lys Ser Val			
1	5	10	15
Val Ile Asp Cys Ser Ser Ser Gln Pro Gln Phe Cys Asn Ala Gly Ser			
	20	25	30
Asn Arg Phe Cys Glu Asp Trp Met Gln Ala Phe Leu Asn Gly Ala Lys			
	35	40	45
Gly Gly Asn Pro Phe Leu Phe Arg Gln Val Leu Glu Asn Phe Lys Leu			
	50	55	60
Lys Ala Ile Gln Asp Thr Asn Asn Leu Lys Arg Phe Ile Arg Gln Ala			
	65	70	75
			80

10

20

30

40

Glu Met Asn His Tyr Ala Leu Phe Lys Cys Tyr Met Phe Leu Lys Asn
 85 90 95

Cys Gly Ser Gly Asp Ile Leu Leu Lys Ile Val Lys Val Glu His Glu
 100 105 110

Glu Met Pro Glu Ala Lys Asn Val Ile Ala Val Leu Glu Glu Phe Met
 115 120 125

Lys Glu Ala Leu Asp Gln Ser Phe
 130 135

<210> 272
 <211> 509
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 272

Met Phe Thr Asn Asp Met Met Glu Cys Lys Gln Asp Glu Ile Val Met
 1 5 10 15

Gln Gly Met Asp Pro Ser Ala Leu Glu Ala Leu Ile Asn Phe Ala Tyr
 20 25 30

Asn Gly Asn Leu Ala Ile Asp Gln Gln Asn Val Gln Ser Leu Leu Met
 35 40 45

Gly Ala Ser Phe Leu Gln Leu Gln Ser Ile Lys Asp Ala Cys Cys Thr
 50 55 60

Phe Leu Arg Glu Arg Leu His Pro Lys Asn Cys Leu Gly Val Arg Gln
 65 70 75 80

Phe Ala Glu Thr Met Met Cys Ala Val Leu Tyr Asp Ala Ala Asn Ser
 85 90 95

Phe Ile His Gln His Phe Val Glu Val Ser Met Ser Glu Glu Phe Leu
 100 105 110

Ala Leu Pro Leu Glu Asp Val Leu Glu Leu Val Ser Arg Asp Glu Leu
 115 120 125

Asn Val Lys Ser Glu Glu Gln Val Phe Glu Ala Ala Leu Ala Trp Val
 130 135 140

Arg Tyr Asp Arg Glu Gln Arg Gly Pro Tyr Leu Pro Glu Leu Leu Ser
 145 150 155 160

10

20

30

40

Asn Ile Arg Leu Pro Leu Cys Arg Pro Gln Phe Leu Ser Asp Arg Val	
165 170 175	
Gln Gln Asp Asp Leu Val Arg Cys Cys His Lys Cys Arg Asp Leu Val	
180 185 190	
Asp Glu Ala Lys Asp Tyr His Leu Met Pro Glu Arg Arg Pro His Leu	
195 200 205	
Pro Ala Phe Arg Thr Arg Pro Arg Cys Cys Thr Ser Ile Ala Gly Leu	10
210 215 220	
Ile Tyr Ala Val Gly Gly Leu Asn Ser Ala Gly Asp Ser Leu Asn Val	
225 230 235 240	
Val Glu Val Phe Asp Pro Ile Ala Asn Cys Trp Glu Arg Cys Arg Pro	
245 250 255	
Met Thr Thr Ala Arg Ser Arg Val Gly Val Ala Val Val Asn Gly Leu	20
260 265 270	
Leu Tyr Ala Ile Gly Gly Tyr Asp Gly Gln Leu Arg Leu Ser Thr Val	
275 280 285	
Glu Ala Tyr Asn Pro Glu Thr Asp Thr Trp Thr Arg Val Gly Ser Met	
290 295 300	
Asn Ser Lys Arg Ser Ala Met Gly Thr Val Val Leu Asp Gly Gln Ile	
305 310 315 320	
Tyr Val Cys Gly Gly Tyr Asp Gly Asn Ser Ser Leu Ser Ser Val Glu	30
325 330 335	
Thr Tyr Ser Pro Glu Thr Asp Lys Trp Thr Val Val Thr Ser Met Ser	
340 345 350	
Ser Asn Arg Ser Ala Ala Gly Val Thr Val Phe Glu Gly Arg Ile Tyr	
355 360 365	
Val Ser Gly Gly His Asp Gly Leu Gln Ile Phe Ser Ser Val Glu His	40
370 375 380	
Tyr Asn His His Thr Ala Thr Trp His Pro Ala Ala Gly Met Leu Asn	
385 390 395 400	
Lys Arg Cys Arg His Gly Ala Ala Ser Leu Gly Ser Lys Met Phe Val	
405 410 415	

Cys Gly Gly Tyr Asp Gly Ser Gly Phe Leu Ser Ile Ala Glu Met Tyr
 420 425 430

Ser Ser Val Ala Asp Gln Trp Cys Leu Ile Val Pro Met His Thr Arg
 435 440 445

Arg Ser Arg Val Ser Leu Val Ala Ser Cys Gly Arg Leu Tyr Ala Val
 450 455 460

Gly Gly Tyr Asp Gly Gln Ser Asn Leu Ser Ser Val Glu Met Tyr Asp
 465 470 475 480

10

Pro Glu Thr Asp Cys Trp Thr Phe Met Ala Pro Met Ala Cys His Glu
 485 490 495

Gly Gly Val Gly Val Gly Cys Ile Pro Leu Leu Thr Ile
 500 505

<210> 273

20

<211> 49

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

Met Ser Phe Ser Ala Ile Leu Ser Pro Phe Ser Ser Leu Ser Val Asn
 1 5 10 15

Val Arg Asn Leu Arg Gln Arg Gly Lys Gly Arg Gln Asn Ser Arg Ile
 20 25 30

30

Leu Thr Leu Ile Val Lys Ile Leu Phe Lys Thr Trp His Leu Ile Phe
 35 40 45

Leu

<210> 274

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 274

Met Glu Ser His Ser Val Thr Gln Ala Gly Val Gln Trp His Asp Leu
 1 5 10 15

Gly Ser Leu His Ser Pro Leu Leu Gly Ser Ser Asp Ser Pro Thr Ser
 20 25 30

Ala Ser Arg Val Ala Gly Ile Thr Gly Met Gln His His Thr Gln Leu
 35 40 45

Ile Phe Leu Phe Leu Val Glu Met Gly Phe His His Val Gly Gln Ala
 50 55 60

Gly Leu Lys Leu Leu Thr Ser Gly Asp Pro Pro Ala Ser Ala Ser Gln
 65 70 75 80

10

Ser Ala Gly Ile Thr Gly Val Gly His His Thr Trp Pro Ile Met Glu
 85 90 95

Asp Phe Leu Met Val Met Phe Glu Leu Gly Phe Gly Glu
 100 105

<210> 275

20

<211> 54

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

Met Glu Ser Asn Ile Ile Tyr Thr Pro Ser Leu Pro Leu Phe Leu Pro
 1 5 10 15

Pro Phe Leu Pro Pro Ser Leu Pro Pro Phe Leu Pro Pro Phe Ser Leu
 20 25 30

30

Ser Leu Ser Leu Pro Ala Ser Leu Pro Phe Phe Leu Leu Cys Leu Leu
 35 40 45

Pro Cys Asp Trp Gly Lys
 50

<210> 276

<211> 66

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 276

Met Leu Leu Tyr Arg Leu Ala Gln Leu Gly Leu Tyr Phe Leu Tyr Ser
 1 5 10 15

Met Pro Val Glu His Gln Met Leu Asn Thr Ser Thr Cys Cys Asp Phe

20 25 30
 Ala Ile Pro Ala His Ile Thr His Leu Ile Ser Phe Val Gly Gly His
 35 40 45
 Val Gly Trp Pro Thr His Trp Gln Val Asn Ser Leu Ile Trp Thr Met
 50 55 60
 Ser His
 65
 <210> 277
 <211> 180
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 277
 Met Arg Pro Leu Thr Glu Glu Glu Thr Arg Val Met Phe Glu Lys Ile
 1 5 10 15
 Ala Lys Tyr Ile Gly Glu Asn Leu Gln Leu Leu Val Asp Arg Pro Asp
 20 25 30
 Gly Thr Tyr Cys Phe Arg Leu His Asn Asp Arg Val Tyr Tyr Val Ser
 35 40 45
 Glu Lys Ile Met Lys Leu Ala Ala Asn Ile Ser Gly Asp Lys Leu Val
 50 55 60
 Ser Leu Gly Thr Cys Phe Gly Lys Phe Thr Lys Thr His Lys Phe Arg
 65 70 75 80
 Leu His Val Thr Ala Leu Asp Tyr Leu Ala Pro Tyr Ala Lys Tyr Lys
 85 90 95
 Val Trp Ile Lys Pro Gly Ala Glu Gln Ser Phe Leu Tyr Gly Asn His
 100 105 110
 Val Leu Lys Ser Gly Leu Gly Arg Ile Thr Glu Asn Thr Ser Gln Tyr
 115 120 125
 Gln Gly Val Val Val Tyr Ser Met Ala Asp Ile Pro Leu Gly Phe Gly
 130 135 140
 Val Ala Ala Lys Ser Thr Gln Asp Cys Arg Lys Val Asp Pro Met Ala
 145 150 155 160

10

20

30

40

Ile Val Val Phe His Gln Ala Asp Ile Gly Glu Tyr Val Arg His Glu
 165 170 175

Glu Thr Leu Thr
 180

<210> 278

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 278

Met Gly Leu Glu Arg Gly Phe Asp Pro Arg Ser Leu Cys Ala Phe Ala
 1 5 10 15

Ala Glu Pro His Asn Leu Ser Phe Gln Lys His Phe Gln Asn Ala Asn
 20 25 30

Ile Phe

20

<210> 279

<211> 168

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 279

Met Leu Arg Val Asn Phe Phe Phe Phe Phe Phe Phe Ser Phe
 1 5 10 15

30

Ser Leu Arg Leu Gly Leu Ala Leu Leu Pro Arg Leu Glu Trp Ser Gly
 20 25 30

Val Ile Leu Ala Tyr Cys Ser Leu Cys Leu Pro Gly Ser Ser Ser Pro
 35 40 45

Ala Ser Ala Ser Gly Val Ala Gly Thr Thr Gly Ser Cys His His Gly
 50 55 60

40

Gln Pro Thr Phe Ala Cys Phe Val Lys Met Gly Ser His Ser Val Ala
 65 70 75 80

Gln Ala Gly Leu Lys Leu Leu Gly Ser Gly Asp Pro Pro Val Ser Ala
 85 90 95

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

100 105 110
 Gly Ser Thr Ser Phe Thr Phe Cys Lys His Ile Cys Ile Phe Thr Pro
 115 120 125
 Pro Phe Pro Ser Phe Ser Leu Phe Ile Ser His Phe Tyr Ile Asp Leu
 130 135 140
 Leu Phe Tyr Asn Lys Thr Leu Leu Pro Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 145 150 155 160
 Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 165

10

<210> 280
 <211> 158
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 280
 Met Met Ile Trp Ile His Gln Asp Leu Phe Tyr Ala Gln Gly Gln Phe
 1 5 10 15
 Leu Phe Phe Phe Phe Phe Phe Phe Phe Phe Phe Phe Glu Thr Gly Ser
 20 25 30
 Arg Phe Val Ala Gln Ala Gly Val Glu Trp Arg Asp Leu Gly Leu Leu
 35 40 45
 Gln Pro Leu Pro Pro Arg Leu Glu Gln Ser Cys Leu Ser Leu Arg Ser
 50 55 60
 Ser Trp Asp His Arg Phe Met Pro Pro Trp Pro Ala Asn Phe Cys Met
 65 70 75 80
 Phe Cys Lys Asp Gly Val Ser Gln Cys Cys Pro Gly Trp Ser Gln Thr
 85 90 95
 Pro Gly Leu Arg Arg Ser Thr Cys Leu Ser Leu Pro Glu Cys Trp Asp
 100 105 110
 Tyr Asn Cys Glu Pro Pro Arg Pro Ala Gly Arg Val Asn Ile Phe Tyr
 115 120 125
 Ile Leu Gln Ala His Leu His Phe His Pro Thr Leu Pro Leu Leu Leu
 130 135 140

30

40

Pro Phe Tyr Ile Pro Phe Leu Tyr Arg Ser Leu Ile Leu Gln
 145 150 155

<210> 281
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 281
 Met Pro Leu Gly Pro Val Gln Val Tyr Leu Ser Leu Ile Ser Glu Ser
 1 5 10 15

10

Cys Ser Ser Cys Leu Thr Leu Pro His Gly Ser Ser Val His Leu Ser
 20 25 30

Ile Thr Val Leu Asn Pro Phe Ser Ile Ser Val
 35 40

<210> 282
 <211> 61
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 282
 Met Lys Lys Leu Thr Leu Pro Met Gly Leu Pro Pro Phe Leu Pro Leu
 1 5 10 15

Phe Ser Leu Trp Tyr Pro Ser Arg Val Phe Pro Ser Pro Leu Gln Ser
 20 25 30

30

Pro Ile Ser His Leu Phe Phe Phe Ser Pro Ser Ser Phe Ser Tyr Cys
 35 40 45

Val Leu Pro Ala Thr Ser His Arg Leu Val Val Tyr Lys
 50 55 60

<210> 283
 <211> 207
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40

<400> 283
 Met Gln Lys Met Leu Pro Glu Ile Asp Gln Asn Lys Asp Arg Met Leu
 1 5 10 15

Glu Ile Leu Glu Gly Lys Gly Leu Ser Phe Leu Phe Pro Leu Leu Lys
 20 25 30

 Leu Glu Lys Glu Leu Leu Lys Gln Ile Lys Leu Asp Pro Ser Pro Gln
 35 40 45

 Thr Ile Tyr Lys Trp Ile Lys Asp Asn Ile Ser Pro Lys Leu His Val
 50 55 60

 Asp Lys Gly Phe Val Asn Ile Leu Met Thr Ser Phe Leu Gln Tyr Ile
 65 70 75 80

 Ser Ser Glu Val Asn Pro Pro Ser Asp Glu Thr Asp Ser Ser Ser Ala
 85 90 95

 Pro Ser Lys Glu Gln Leu Glu Gln Glu Lys Gln Leu Leu Leu Ser Phe
 100 105 110

 Lys Pro Val Met Gln Lys Phe Leu His Asp His Val Asp Leu Gln Val
 115 120 125

 Ser Ala Leu Tyr Ala Leu Gln Val His Cys Tyr Asn Ser Asn Phe Pro
 130 135 140

 Lys Gly Met Leu Leu Arg Phe Phe Val His Phe Tyr Asp Met Glu Ile
 145 150 155 160

 Ile Glu Glu Glu Ala Phe Leu Ala Trp Lys Glu Asp Ile Thr Gln Glu
 165 170 175

 Phe Pro Gly Lys Gly Lys Ala Leu Phe Gln Val Asn Gln Trp Leu Thr
 180 185 190

 Trp Leu Glu Thr Ala Glu Glu Glu Glu Ser Glu Glu Glu Ala Asp
 195 200 205

10

20

30

40

<210> 284

<211> 105

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> UNSURE

<222> (80)

<223> "Xaa" may be "Asp" or "Glu".

<400> 284

Phe Ser Cys Leu Ser Phe Leu Ser Ser Trp Asp Tyr Arg His Ala Pro
 1 5 10 15

Pro Cys Leu Ala Asn Phe Ala Phe Leu Val Glu Thr Gly Phe His His
 20 25 30

Val Gly Gln Ala Gly Leu Lys Leu Pro Thr Ser Gly Asp Leu Pro Thr
 35 40 45

Ser Ala Ser Gln Ser Ala Gly Ile Thr Gly Met Ser Tyr Arg Ala Trp
 50 55 60

10

Pro Val Tyr Phe Trp Arg Gln Ser Leu Ala Leu Leu Pro Arg Leu Xaa
 65 70 75 80

Gly Ser Gly Ala Thr Leu Asn Ser Ala Ser Arg Val Gln Ala Ile Leu
 85 90 95

Val Arg His Leu Pro Ser Ser Trp Gly
 100 105

20

<210> 285

<211> 91

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 285

Leu Thr Ala Val Phe Phe Ser Phe Ile His Phe Ala Phe Phe Leu Tyr
 1 5 10 15

30

Phe Arg Phe Asn Ser Thr Phe Lys Lys Ser Tyr Leu Tyr Ile Cys Ile
 20 25 30

Phe Ile Phe Ile Phe Gln Asp Leu Ile Cys Leu Phe Phe Ile Met Gly
 35 40 45

Tyr Tyr Cys Ser Met Val Gln Asn Leu Leu Phe Phe Pro Lys Leu Leu
 50 55 60

Val Ile Phe Lys Ile Phe Val Asn Phe Leu Pro Leu Ala Ser Ser Gln
 65 70 75 80

40

Val Pro Ala Phe Ser Gln Ser Ala Gly Phe Pro
 85 90

<210> 286

<211> 75
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 286

Pro Lys Ser Leu Pro Gly His Pro Leu Ala Tyr Ser Leu Thr Gly His
 1 5 10 15

Ala Pro Ala Val His Thr Gly Ser Tyr Gln Ser Ser Ser Trp Ala Pro
 20 25 30

10

Phe Gln Thr Ser Glu Glu Ser Phe Gln His Glu Glu Gly Val Gln Asn
 35 40 45

Lys Gln Arg Glu Arg Glu Arg Glu Arg Glu Arg Glu Arg Glu
 50 55 60

Lys Arg Asn Ile Asn Asn Ala Gly Ser Lys Arg
 65 70 75

20

<210> 287
 <211> 83
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 287

Met Tyr Cys Val Phe Asn Arg Asn Glu Asp Ala Cys Arg Tyr Gly Ser
 1 5 10 15

Ala Ile Gly Val Leu Ala Ser Leu Ala Tyr Gln Arg Tyr Lys Ala Gly
 20 25 30

30

Val Asp Asp Phe Ile Gln Asn Tyr Val Asp Pro Thr Pro Asp Pro Asn
 35 40 45

Thr Ala Tyr Ala Ser Tyr Pro Gly Ala Ser Val Asp Asn Tyr Gln Gln
 50 55 60

Pro Pro Phe Thr Gln Asn Ala Glu Thr Thr Glu Gly Tyr Gln Pro Pro
 65 70 75 80

40

Pro Val Tyr

<210> 288
 <211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 288

Met Val Arg Ala Thr Ala Met Pro Thr Ser Leu Ser Arg Cys Thr Ala
 1 5 10 15

Cys Ser Thr Ala Thr Arg Met Pro Ala Ala Met Ala Val Pro Ser Gly
 20 25 30

Cys Trp Pro Pro Trp Pro Thr Ser Ala Thr Arg Leu Ala Trp Thr Thr
 35 40 45

Ser Ser Arg Ile Thr Leu Thr Pro Leu Arg Thr Pro Thr Leu Pro Thr
 50 55 60

Pro Pro Thr Gln Val His Leu Trp Thr Thr Thr Asn Ser His Pro Ser
 65 70 75 80

Pro Arg Thr Arg Arg Pro Pro Arg Ala Thr Ser Arg Pro Leu Cys Thr
 85 90 95

Glu Arg Arg Leu Ala Trp Glu Gly Gly Gln Arg Gly Pro Ser Pro Leu
 100 105 110

Pro Trp Thr Phe Pro
 115

<210> 289

<211> 1280

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 289

gtcagccgca tcttcttttg cgtcgccagc cgagccacat cgtcagaca ccatggggaa 60
 ggtgaaggtc ggagtcaacg gatttggtcg tattgggcgc ctggtcacca gggctgcttt 120
 taactctggt aaagtggata ttgttgccat caatgacccc ttcattgacc tcaactacat 180
 ggtttacatg ttccaatatg attccaccca tggcaaattc catggcaccg tcaaggctga 240
 gaacgggaag ctgtgcatca atggaaatcc catcaccatc ttccaggagc gagatccctc 300
 caaaatcaag tggggcgatg ctggcgctga gtacgtcgtg gagtccactg gcgtcttcac 360
 caccatggag aaggtgagg ctcatgttga ggggggagcc aaaagggtca tcatctctgc 420
 cccctctgct gatgccccca tgttcgtcat ggggtgtgaac catgagaagt atgacaacag 480
 cctcaagatc atcagcaatg cctcctgcac caccaactgc ttagcaccac tggccaaggt 540
 catccatgac aacttttgta tcgtggaagg actcatgacc acagtccatg ccatcactgc 600
 caccagaag actgtgatg gccctccg gaaactgtgg cgtgatggcc gcggggctct 660
 ccagaacatc atccctgcct ctactggcgc tgccaaggct gtgggcaagg tcacccctga 720
 gotgaacggg aagctcactg gcatggcctt ccgtgtcccc actgccaacg tgcagtgtgt 780

```

ggacctgacc tgccgtctag aaaaacctgc caaatatgat gacatcaaga aggtggtgaa 840
gcaggcgctcg gagggccccc tcaaggcat cctgggctac actgagcacc aggtggtctc 900
ctctgacttc aacagcgaca cccactctc cacctttgac gctggggctg gcattgcect 960
caacgaccac tttgtcaagc tcatctctg gtatgacaac gaatttggct acagcaacag 1020
ggtggtggac ctcatggccc acatggcctc caaggagtaa gaccctgga ccaccagccc 1080
cagcaagagc acaaggaggaa gagagagacc ctactgctg gggagtccct gccacactca 1140
gtccccacc acactgaatc tcccctctc acagttgcca tgtagacccc ttgaagaggg 1200
gaggggccta gggagccgca cttgtcatg taccatcaat aaagtaccct gtgctcaacc 1260
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa                                     1280

```

10

<210> 290

<211> 2978

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 290

```

gccgtgagaa cacgtgtgt ggctgaaaag tgaaggcaag agctgatttg gcctctgtgc 60
tcccctccgc aaggggatcg tttctccag aagagctgga tattctttcg cccagttatg 120
gcagacaagt taacgagaat tgcattgtc aacctgaca aatgtaaacc taagaaatgt 180
cgacaggaat gcaaaaagag ttgtcctgta gttcgaatgg gaaaattatg catagaggtt 240
acaccccaga gcaaaatagc atggatttcc gaaactctt gtattggttg tggatatctg 300
attaagaaat gccctttgg cgcttatca attgtcaatc taccaagcaa ctggaaaaa 360
gaaaccacac atcgatattg tgccaatgcc ttcaaacttc acaggttgcc tatccctcgt 420
ccagggtgaag ttttgggatt agttggaact aatggtattg gaaagtcaac tgctttaaaa 480
attttagcag gaaaacaaaa gccaaacctt ggaaagtacg atgactctcc tgactggcag 540
gagattttga cttatttccg tggatctgaa ttacaaaatt actttacaaa gattctagaa 600
gatgacctaa aagccatcat caaacctcaa tatgtagacc agattcctaa ggctgcaaag 660
gggacagtgg gatctatttt ggaccgaaaa gatgaaacaa agacacaggc aattgtatgt 720
cagcagcttg atttaacca cctaaaagaa cgaaatgttg aagatcttcc aggaggagag 780
ttgcagagat ttgcttgtgc tgtcgttgc atacagaaag ctgatatttt catgtttgat 840
gagccttcta gttacctaga tgtcaagcag cgtttaaagg ctgctattac tatacgatct 900
ctaataaatc cagatagata tatcattgtg gtggaacatg atctaagtgt attagactat 960
ctctccgact tcactgtctg tttatatggt gtaccaagcg cctatggagt tgcactatg 1020
ccttttagtg taagagaagg cataaacatt tttttggatg gctatgttcc aacagaaaac 1080
ttgagattca gagatgcac acttgttttt aaagtggctg agacagcaaa tgaagaagaa 1140
gttaaaaaga tgtgtatgta taaatatcca ggaatgaaga aaaaaatggg agaatttgag 1200
ctagcaattg tagctggaga gtttacagat tctgaaatta tggatgatgt gggggaaaat 1260
ggaacgggta aaacgacatt tatcagaatg cttgctggaa gacttaaacc tgatgaagga 1320
ggagaagtac cagttctaaa tgtcagttat aagccacaga aaattagtcc caaatcaact 1380
ggaagtgttc gccagtact acatgaaaag ataagagatg cttatactca ccacaattt 1440
gtgaccgatg taatgaagcc tctgcaaat gaaaacatca ttgatcaaga ggtgcagaca 1500
ttatctggtg gtgaactaca gcgagtagct ttagcccttt gcttgggcaa acctgctgat 1560
gtctatttaa ttgatgaacc atctgcata ttggattctg agcaaagact gatggcagct 1620
cgagttgtca aacgtttcat actccatgca aaaaagacag cctttgttgt ggaacatgac 1680
ttcatcatgg ccacctatct agcggatcgc gtcactgtt ttgatggtgt tccatctaag 1740
aacacagttg caaacagtcc tcaaaccctt ttggctggca tgaataaatt tttgtctcag 1800
cttgaaatta cattcagaag agatccaaac aactataggc cacgaataaa caaacttaat 1860

```

20

30

40

tcaattaagg atgtagaaca aaagaagagt ggaaactact ttttcttgga tgattagact 1920
 gactctgaga atattgataa gccatttatt aaaaggagta tttactagaa ttttttgtca 1980
 tataaaactt gaatcaggat tttatgcccc acatactctg gaacttgaag tataatatac 2040
 ttaatataac ataaaaagcc agttgggttc taaattgtag ttgaaacaca gaaaatgcca 2100
 cttttctgtt cctgaagagg ctcttttgtg cataatattc taaaatgaag acatttcaag 2160
 ctatacaaat tacttccaag ttttcatgat gtatgggaag attttcagta ggtgtattat 2220
 attcacggta ccaaatgctg accagtgttg ctccattttt taaatcttga aaagggtttc 2280
 tgtacttacc tggtttgcca agtatgccag tgtaatgaaa ctgcccttat tttaaaagcc 2340
 agtcaaagat tccactgatt gacatttgat aaataaacat caggattatg tttattgttt 2400
 gttttcagtc ttgcaactat attaccagta tatggtttcc gaggaagatt atctactgca 2460
 aaacaccact gttggaaaaa taggtatttt taaattgttt ttaatctttt ttggtgcttt 2520
 taaacatgtt tagcaaaaac caattcagtt ccattccccg caaaaaaccc ctaactttac 2580
 tctgaacttt ttttgttttt gcattccatg aggttctgta ttcagtcatt ctctaggtaa 2640
 tgtcattttt gtacacatat atttatataa tcaactgatt agatttagga aaaagcattt 2700
 ctaaagaata ttgtcttccc ttagaactac agactcgaaa tctttaaaga tggtcgctaa 2760
 gcactatgtt atttttttta agttccacag atttttctgt tgggcagcca aggattataa 2820
 accacttccc taaaggcaac attaatgcaa aagccccac cccatggctt ccatcttttg 2880
 catcaccacc actcctgaac cccatttctt gatttgcag aatttttttt taacaaaact 2940
 aaaaatgaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa 2978

10

20

<210> 291

<211> 1218

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 291

gaagttactg cageccgggt gttgtgctgt ggggaaggga gaaggatttg taaaccccg 60
 agcgagggtc tgcttaccgg aggcgcgtgc tgtcgggaga ccccgggtg aagccaccgt 120
 catcatgtct gaccaggagg caaaaccttc aactgaggac ttgggggata agaagggaag 180
 tgaatatatt aaactcaaag tcattggaca ggatagcagt gagattcact tcaaagtga 240
 aatgacaaca catctcaaga aactcaaaga atcatactgt caaagacagg gtgttccaat 300
 gaattcactc aggtttctct ttgagggtca gagaatigct gataatcata ctccaaaaga 360
 actgggaatg gaggaagaag atgtgattga agtttatcag gaacaaacgg ggggtcattc 420
 aacagtttag atattctttt tttttttttt ctttccctc aatccttttt tatttttaa 480
 aatagttctt ttgtaatgtg gtgttcaaaa cggaattgaa aactggcacc ccatctcttt 540
 gaaacatctg gtaatttgaa ttctagtgtt cattattcat tattgtttgt tttcattgtg 600
 ctgatttttg gtgatcaagc ctccagtcctt ttcattttac cctctccttt ttaaaaatta 660
 cgtgtgcaca gagaggtcac ctttttcagg acattgcatt ttcaggcttg tggatgataa 720
 taagatcgac caatgcaagt gttcataatg actttccaat tggccctgat gttctagcat 780
 gtgattactt cactcctgga ctgtgacttt cagtgggaga tggaagtitt tcagagaact 840
 gaactgtgga aaaatgacct ttctttaact tgaagctact tttaaaattt gagggctctg 900
 accaaaagaa gaggaatatc aggttgaagt caagatgaca gataaggatg gagtaatgac 960
 taactccaaa gatggcttca ctgaagaaaa ggcattttta gattttttta aaatcttctc 1020
 agaagatccc agaaaagttc taattttcat tagcaattaa taaagctata catgcagaaa 1080
 tgaatacaac agaacactgc tctttttgat tttatttgta ctttttggcc tgggatattg 1140
 gtttttaaat gacattgtct gtaccagctt catlaaaata aacaatattt gtaaaaatca 1200
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1218

30

40

<210> 292
 <211> 825
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 292

```
cgccctcggag gcgttcagct gcttcaagat gaagctgaac atctccttcc cagccactgg 60
ctgccagaaa ctcatagaag tggacgatga acgcaaactt cgtactttct atgagaagcg 120
tatggccaca gaagttgctg ctgacgctct gggatgaaga tggagggtt atgtggtccg 180
aatcagtggt gggaacgaca aacaagggtt ccccatgaag cagggtgtct tgacctatgg 240
ccgtgtccgc ctgctactga gtaaggggca ttctgtttac agaccaagga gaactggaga 300
aagaaagaga aaatcagttc gtggttgcac tgtggatgca aatctgagcg ttctcaactt 360
ggttattgta aaaaaaggag agaaggatat tcctggactg actgatacta cagtgcctcg 420
ccgcctgggc cccaaaagag ctgacagaat ccgcaaactt ttcaatctct ctaaagaaga 480
tgatgtccgc cagtatgttg taagaaagcc cttaaataaa gaaggaaga aacctaggac 540
caaagcacc cagattcagc gtcttggtac tccacgtgtc ctgcagcaca aacggcggcg 600
tattgtctctg aagaagcagc gtaccaagaa aaataaagaa gaggtgcag aatatgctaa 660
acttttggcc aagagaatga aggaggctaa ggagaagcgc caggaacaaa ttgcgaagag 720
acgcagactt tcctctctgc gagcttctac ttctaagtct gaatccagtc agaaataaga 780
ttttttgagt aacaaataaa taagatcaga ctctgaaaaa aaaaaa 825
```

10

20

<210> 293
 <211> 1978
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 293

```
ggccgggagcg gcgcggcagc ggcaggaccg ccgtggcgcc tagagtagcg acccgggggg 60
agcgcggggc gacgctggct gcaggaccgc ggtgacagcg tgagaggtag taggttttga 120
caagcttgca tcatgcgtga gtataagcta gtcgttcttg gctcaggagg cgttggaag 180
tctgctttga ctgtacaatt tttcaagga atttttgtag aaaaatacga tcctacgata 240
gaagattctt atagaaagca agttgaagta gatgcacaac agtgtatgct tgaatcttg 300
gatactgcag gaacggagca atttacagca atgagggtatt tatacatgaa aatggacaa 360
ggatttgcat tagtttattc catcacagca cagtccacat ttaacgattt acaagacctg 420
agagaacaga ttcttcgagt taaagacact gatgatgttc caatgattct tgttggtaat 480
aagtgtgact tggaagatga aagagttgta gggaaggaa aaggtcaaaa tctagcaaga 540
caatggaaca actgtgcatt cttagaatct tctgcaaaat caaaaataaa tgtaaatgag 600
atctttttatg acctagtgcg gcaaattaac agaaaaactc cagtgccttg gaaggctcgc 660
aaaaagtcac catgtcagct gctttaatat actaaatgca ttgtagctct gagccaggtc 720
tgaagaactg ttgccaatt caacagtgc agcattccaa ctttgtaaa cctaccaaca 780
tcttaaatgg actttcctgt ggtggtaccc ttttaaggagc ggatgaaagc tactatatca 840
gtttgcacat tctaactact ttccagtatc acaagagaga tttttactta tataatagtc 900
ctagagtttg cagctggtaa aaccagaggc tacatccagt attactgcta agagacattc 960
ttcatccacc aatgtgttac atgtatgaaa atggtgtact gtatacttta acatgcccc 1020
tactttgtat tggagagtac aataatgtaa atcctaaaag caccactatt ttagcataat 1080
```

30

40

aaaagaaagt ccaaagagct cctatataga ctactccaga taacttcgct tctttgatac 1140
 ttgtagctta ttgtaatttt ttttaagaaa ttcaaggtea ttattattgt acaaaataag 1200
 cgctttgatt aacacagcta tatagttttt ttaattttta aaaaacctgt ggagacgggtg 1260
 atcttgcctt taaaacatga tagtcctttc agtataatgt cttagattaa agacgttgcc 1320
 tttaatatct gttaggaagg aaatgtccag acttttcaaa tctcttatta tatgtttcct 1380
 ttttttggtt acatagggaa caatgtttat agtcgtgtgt acagtggggg tctacaacaa 1440
 gaagtgtata ttttcaacaa attttttaat gatttaacaa tttttgtaaa tcattttcag 1500
 gcttctgcag ctgtagattc tcaactgtgaa tcccttgctt gctcatgcat aagtgtattt 1560
 gcaataccaa atatacaggt ttagtatttt tgcctgttag tgattgtttc acatgtgiaa 1620
 cgttttggtt gagatgttaa atgggtggaag agtactgtgg atgtgaatgt ggggaagtaat 1680
 tttaatcata tgtaattggt cacaaggcct aatttgcagt aactattigt gttttattta 1740
 acaatgccit gttgctttgt atgcattaat gtttgatgt aaagattgtg tgtctatcca 1800
 acaggagacc acagtattta aattgaccaa cctaattgta caactacttt gaggtggcca 1860
 aatgtaaaact aaaagcctta attaaagtgg tgcaattttg tataacttag catcagtagt 1920
 tcaataaatt tggattgcca tgcaagggtc tgccttataa aaaaaaaaaa aaaaaaaa 1978

10

<210> 294

<211> 895

<212> DNA

<213> Homo sapiens

20

<400> 294

gccatcttgc gtccccgcgt gtgtgcgcct aatctcaggt ggtccaccgc agaccccttg 60
 agcaccaace ctagtccccc ggcgggcccc ttattcgcct cgacaagatg aaagaaacaa 120
 tcatgaacca ggaaaaactc gccaaactgc aggcacaagt gcgcattggt gggaaaggaa 180
 ctgctcgcag aaagaagaag gtggttcata gaacagccac agcagatgac aaaaaacttc 240
 agttctcctt aaagaagtta ggggtaaaaca atatctctgg tattgaagag gtgaatatgt 300
 ttacaaacca aggaacagtg atccacttta acaaccctaa agttcaggca tctctggcag 360
 cgaacacttt caccattaca ggccatgctg agacaaagca gctgacagaa atgctaccca 420
 gcatcttaaa ccagcttggt gcggatagtc tgactagttt aaggagactg gccgaagctc 480
 tgcccaacaa atctgtggat ggaaaagcac cacttgctac tggagaggat gatgatgatg 540
 aagttccaga tcttgtggag aattttgatg aggccttcaa gaatgaggca aactgaattg 600
 agtcaacttc tgaagataaa acctgaagaa gttactggga gctgctattt tatattatga 660
 ctgcttttta agaaattttt gtttatggat ctgataaaat ctatctctct aatattttta 720
 agcccaagcc ccttgacac tgcagctctt ttcagttttt gcttatacac aattcattct 780
 ttgcagctaa ttaagccgaa gaagcctggg aatcaagttt gaaacaaaga ttaataaagt 840
 tctttgccta gtaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaataaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 895

30

<210> 295

<211> 1358

<212> DNA

<213> Homo sapiens

40

<400> 295

gttccaaccc aggggggaaaa atgcggcctt tgactgaaga ggagaccctg gtcattgttg 60
 agaagatagc gaaatacatt ggggagaatc ttcaactgct ggtggaccgg cccgatggca 120

cctactgttt ccgtctgcac aacgaccggg tgtactatgt gactgagaag attatgaagc 180
 tggccgcca tatttccggg gacaagctgg tgcgctggg gacctgcttt ggaaaattca 240
 ctaaaaccca caagtttcgg ttgcacgtca cagctctgga ttaccttgca ccttatgcca 300
 agtataaagt ttggataaag cctggtgcag agcagtcctt cctgtatggg aacctatgtg 360
 tgaaatctgg tctgggtcga atcactgaaa atacttctca gtaccagggc gtggtggtgt 420
 actccatggc agacatccct ttgggttttg ggggtggcagc caaatctaca caagactgca 480
 gaaaagtaga ccccatggcg attgtggtat ttcataagc agacattggg gaatatgtgc 540
 ggcatgaaga gacgttgaat taaaacgaag ccattccaag gacagacggc tgtatggaaa 600
 ggccgagctt tgtttctgtt gtttgtgtgg actccacat catgttgaat tttgtcaaca 660
 ctctggcctc ttcagggact tcttatttac tgtactctct atcactgaca aatgcaggct 720
 ggattcttat tatatacaga gatggctcaa aaatgggggt tcagatcttt gtgacgaaat 780
 agaatactgt ttcataattg aatcagaggg ctctctgttc tgagaaatag gttcaaaatc 840
 attggaacca ggaacaagaa tagcttattg ttatctgtga taacactgtt ttctaaacac 900
 aaggattttc ttttttatta atatgcaaca tagacattgc cataacagaa taataaacca 960
 catgtggggg tttaaaaatg aaatttggct aataggagca attcagctat tttctatac 1020
 agtaattggt gtgtgttata gaagaaaaac gggttcaaac cccacttctg ccacctacca 1080
 gctatatggc ctggaatgag tcattcagct ttaataaggt tcattttctt ctgtttaaaa 1140
 agacacaaaa ctgaaaaatc agctttggcc atctacctga gaattagaaa gtctgatttt 1200
 tggaattaga aatcatgatt gtaggctggg cacagtggct cgcgcctgta atcccagcac 1260
 tttgggaggc caagcgggac ggatcacttg aggttaggag tttgagacca gcctggccaa 1320
 catggtgaaa ccccatctct actaaaaaaa aaaaaaaa 1358

10

20

<210> 296

<211> 2033

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 296

ggtaaatgat gcagctacca tgttccgggc tacgtgcgg ggatggagaa ccggtgtcca 60
 gcggggctgc gggctacggc tgttgagcca gaccagggc cctccagatt accccaggtt 120
 tgtggagtct gtggatgaat atcagtttgt ggagcgctg ttaccggcta ccaggatccc 180
 agatccccc aagcatgaac attatcctac ccctagtggc tggcagcctc ccagagacct 240
 cccacccaac ctgccttact ttgtacgac ctctcggatg cacaacatcc ccgtctacaa 300
 ggacatcacg catggcaacc ggcagatgac tgtgatccgg aaagtggag gggacatctg 360
 ggccctgcag aaagacgtgg aagattttct gagcccgctg ctggggaaga cacctgtcac 420
 ccaggtcaat gaggtgacag gtaccctacg gatcaagggc tactttgacc aggagcttaa 480
 agcctggctc ttggagaaag gcttctgagg cccagccga gcagcctgct tgtcagcatg 540
 cctgtggat caagtctagg gggcctcagg aggagggagg tgggtgttgg agccctgag 600
 acaggggata cagaaactag ggctaaagga ctttggggtc aggccttgct tgcataaagg 660
 agaaaacaac tctatgtaca tgcctgggga gactgcctaa tgtgggagac caaataggga 720
 tcaccaggct aatggggggc gtcagcagct ttctctccct cctatcttgg cctgttcttt 780
 tttgttttt gagacggagt ctactctgt tgcacagggt ggagtgcagt ggcatgatct 840
 tggtcactg caacttcac ctctgggac aagggttct cctgcctcag cctcttgagt 900
 agctgggatt acaggcgccc accaccacag cctgctaatt ttgtatttt tagtagagat 960
 ggggtttcac catgttggc aggtgtgtct caaactcctg actcgaagt atccgccac 1020
 ctggcctcc caaagcgtt ggattatagg catgagccat gtgcctggtc caccttggcc 1080
 tgtttgttt ttctttctt gggctcagca attcaaatc tagttgttat ttggtggaag 1140

30

40

cagtagccca accccagttt aggggaaggt agcacagggc agagccactg ggcactttgt 1200
 ttctttggcc ctccgaagct cactgttgca aataccccca agcctttgct ctaggccaga 1260
 tcttgtttgg tgcaggtgat ggagaacaca gatgactcgg gcatgggtct tggagatctt 1320
 ctgttcaaag tacagtgtcg gcaactgggc acagagtgcc cacgttagcc ccgggctctg 1380
 atagagaggt aggaggcacg ttcttgggtca ctgttccatt gcagaccaga cttgctggcc 1440
 tgaccacaag ggagtggctg ggaactcaca gccagcatag ggacatcccc ctgcagcctt 1500
 ctgacctgca atcaaggctg gggaggggtt tgcaggcagg aatatgctga cctttcacc 1560
 tgccatccca tcccaacccc agctcactag ccttcataata tgccttatac ttggagtcac 1620
 aggggcaaaa ggcttgagac cccaccctgc ccccaactg gctaagacag ctttcagttc 1680
 ctgactcccc aacttgggtct ctgccctgaa gcagggcact gaactctggg ctgcttctct 1740
 gtgtgtaaaa tgggcacatc ttctaatct gttaattggtc agtgggtgcc ccaaggatag 1800
 tgctggcttc catgaaacc ctactcctg gagattccat tccattttca agtgtacagc 1860
 cacagcaagg agcccgacac tgatttgatc gattctgtga cacaaccccc accaattgtt 1920
 aatgcaagtt tttatttggc tgtatataca atttaagcta ttaaaatttg tacaatat 1980
 acaaatataa taatcatctg aaactgtcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 2033

10

<210> 297

<211> 1059

<212> DNA

<213> Homo sapiens

20

<400> 297

gttttctgtc actggacgcc aaggagtttt cgggtggctca gctgggtaac cggggatcac 60
 catggcggcc tcattgggtg ggaagaagat cgtgtttgta acggggaacg ccaagaagct 120
 ggaggaggtc gtacagattc taggagataa gtttccatgc actttgggtg cacagaaaat 180
 tgacctgccg gactaccaag gggagccgga tgagatttcc atacagaaat gtcaggagcg 240
 agttccccag gtacaggggc ccgtgctggt tgaggacact tgtctgtgct tcaatgccct 300
 tggagggtc cccggccct acataaagtg gtttctggag aagttaaagc ctgaaggctc 360
 ccaccagctc ctggccgggt tcgaggacaa gtcagcctat gcgctctgca cgtttgcact 420
 cagcaccggg gacccaagcc agcccgctgc cctgttcagg ggccggacct cgggccggat 480
 cgtggcacc agaggctgcc aggactttgg ctgggacccc tgccttcagc ctgatggata 540
 tgagcagacg tacgcagaga tgcctaaggc ggagaagaac gctgtctccc atcgcttccg 600
 ggccctgctg gagctgcagg aatactttgg cagtttgca gcttgacttc tgcagctgga 660
 ggaggccct caggccggg atctggggag ggctagccca aaacctccc catcgggcag 720
 gcacccctg aagtacttc ttccagggtt cccctttgtg aggggtgtcg gtagcctcac 780
 cggcctgtct ggaggagcag ctggctctgc tctgagaaac tctggcaagt ggacgccatt 840
 ctcttgccct taggattcac tgcctctctc tacagccgc aggcctgggg tctgaaagg 900
 accttgggtg gtaaagctgt acttgggtgg agtgaggcg tggggaggaa ccatgcaaat 960
 cgccttccat ggtttttaa tgcagtaaat aacatttctg gatgagactt gtttccaaa 1020
 taaaccagct atatctgtt tgaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1059

30

40

<210> 298

<211> 1769

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 298

```

gggttgggct gtgacgtgc tgctggggtc agaatgtcat acccaggcta tcccccaaca 60
ggctaccacac ctttcctcctg atatacctcct gcaggtcagg agtcatcttt tcccccttct 120
ggtcagtatc cttatcctag tggctttcct ccaatgggag gaggtgccta cccacaagtg 180
ccaagtagtg gctaccacagg agctggaggc taccttgccg ctggagggtta tccagccccct 240
ggaggctatc ctggtgcccc acagccaggg ggagctccat cctatcccgg agttcctcca 300
ggccaaggat ttggagtccc accaggtgga gcaggctttt ctgggtatcc acagccacct 360
tcacagtctt atggaggtgg tccagcacag gttccactac ctggtggett tcttgaggga 420
cagatgcctt ctcagtatcc tggaggacaa cctacttacc ctagtcagcc tgccacagtg 480
actcaggtca ctcaaggaac tatccgacca gctgccaaact tcgatgctat aagagatgca 540
gaaattcttc gtaaggcaat gaagggtttt gggacagatg agcaggcaat tgtggatgtg 600
gtggccaacc gttccaatga tcagaggcaa aaaattaaag cagcatttaa gacctctat 660
ggcaaggatt taatcaaaga tctcaaatca gagttaagtg gaaatatgga agaactgac 720
ctggccctct tcatgcctcc tacgtattac gatgcctgga gcttacgga agcaatgcag 780
ggagcaggaa ctcaggaacg tgtattgatt gagattttgt gcacaagaac aaatcaggaa 840
atccgagaaa ttgtcagatg ttatcagtca gaatttggac gagaccttga aaaggacatt 900
aggtcagata catcaggaca ttttgaacgt ttacttgtgt ccatgtgccg gggaaatcgt 960
gatgagaacc agagtataaa ccaccaaatg gctcaggaag atgctcagcg tctctatcaa 1020
gctggtgagg ggagactagg gaccgatgaa tcttgcttta acatgacct tgccacaaga 1080
agctttcctc agctgagagc taccatggag gcattattcta ggatggctaa tcgagacttg 1140
ttaagcagtg tgagccgtga gttttccgga tatgtagaaa gtggtttgaa gaccatcttg 1200
cagtgtgccc tgaaccgccc tgcttctttt gctgagaggc tctactatgc tatgaaaggt 1260
gctggcacag atgactccac cctggtccgg attgtgtca ctcgaagtga gattgacctt 1320
gtacaaataa aacagatgtt cgctcagatg tatcagaaga ctctgggcac aatgattgca 1380
ggtgacacga gtggagatta ccgaagactt cttctggcta ttgtgggcca gtaggaggga 1440
tttttttttt ttaaatgaaa aaaaaatttc tattcatagc ttatecttca gagcaatgac 1500
ctgcatgcag caatatcaaa catcagctaa ccgaaagagc tttctgtcaa ggaccgtatc 1560
agggtaatgt gcttggtttg cacatgttgt tattgcctta attctaattt tattttgttc 1620
tctacataca atcaatgtaa agccatatca caatgataca gtaatatgac aatgtttgta 1680
aaccttcatt ctactagtgt tcattctaata caagatgtca aattgaataa aaatcacagc 1740
aatctttgaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa

```

10

20

30

<210> 299

<211> 463

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 299

```

cgcgccgcca caatggtgcg catgaatgtc ctggcagatg ctctcaagag tatcaacaat 60
gccgaaaaga gaggcaaacg ccagggtgctt attaggccgt gctccaaagt catcgtccgg 120
tttctcactg tgatgatgaa gcatggttac attggcgaat ttgaaatcat tgatgaccac 180
agagctggga aaattgttgt gaacctcaca ggcaggctaa acaagtgtgg ggtgatcagc 240
cccagatttg acgtgcaact caaagacctg gaaaaatggc agaataatct gcttccatcc 300
cgccagtttg gtttcattgt actgacaacc tcagctggca tcatggacca tgaagaagca 360
agacgaaaac acacaggagg gaaaatcctg ggattctttt tctagggatg taatacatat 420
atttacaat aaaaatgcctc atggacaaaa aaaaaaaaaa aaa

```

40

<210> 300
 <211> 703
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 300
 gcgagaatga agactattct cagcaatcag actgtcgaca ttccagaaaa tgtcgacatt 60
 actctgaagg gacgcacagt tatcgtgaag ggccccagag gaaccctgcg gagggacttc 120
 aatcacatca atgtagaact cagccttctt ggaaagaaaa aaaagaggct ccgggttgac 180
 aaatgggtggg gtaacagaaa ggaactggct accgttcgga ctattttag tagtatgacag 240
 aacatgatca aggggtgttac actgggcttc cgttacaaga tgaggctctgt gtatgctcac 300
 ttccccatca acgttggtat ccaggagaat gggctctctg ttgaaatccg aaatttcttg 360
 ggtgaaaaat acatccgcag ggttcggatg agaccagggtg ttgcttgctc agtatctcaa 420
 gccagaaaag atgaattaat ccttgaagga aatgacattg agcttgcttc aaattcagcg 480
 gctttgattc agcaagccac aacagttaaa aacaaggata tcaggaaatt tttggatggt 540
 atctatgtct ctgaaaaagg aactgttcag caggctgatg aataagatct aagagttacc 600
 tggctacaga aagaagatgc cagatgacac ttaagacctt cttgtgatat ttaaatgatg 660
 caataaaaaga cctattgatt tgggaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 703

10

<210> 301
 <211> 887
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20

<400> 301
 gcggggggcca ggggtgggag cgggagacgg ggcggtaccc ggggtgggag agggacgggg 60
 agggggcgag gggcgaggag cgagggggca gggggggtgg gcggcgggcca gtgtttacag 120
 atgagcttta actgccgcct caggcgtgga gacggagacc ccgcagcccg gcggcgccctc 180
 agcccttcaa cgacagtatt gagtgttcag gttacaataa accggagaga aaaggtccgc 240
 ttgcactttt tttagttttc ttatttttag acacccctcc cctccagggt gatctttaa 300
 aaagcaaaac aaaaaacacg acttttcag ccgtcagcc gttttttcct ttcgtccgaa 360
 gccgttttct gatttgactt ttctcgccgg ccggtctcag gccgcacaga cgttccagag 420
 gaggagggtg acatttttac tccctttttg gggctaacca tttatgcttt tgtacatcaa 480
 ccgtgcgcgg ccggaggggg gcaggggggc gggggccgag gggcggtcca atcaaatitc 540
 taactttctg ttaattatta atccctttt tactgcggtt tctgttgtca tttttaaat 600
 ttttttaatt tttttttttt ttttactttt actttttacc tcttgtgtat atgtagggaa 660
 tttataggga aatatgtact ttatggaata aattttaaga actaaaatat attttatitt 720
 aaataaagta atggacctt aatcttacgc agctaaatta ctgattatat atttgctgag 780
 ctgatttaag ggttaaaaaa attgtatcaa gagttttatt ttttgacttc aaagccttgt 840
 taataaagcc tctttttatc atgtgaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 887

30

40

<210> 302
 <211> 905
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 302

gttctagatc gcgagtgcc gccctttttt ttttttttt tgcaggaagg aattccattt 60
 attgtggatg cattttcaca atatatgttt attggagcga tccattatca gtgaaaagta 120
 tcaagtgttt ataaaatttt taggaatggc agattcacag aacatgctag tcagcctgca 180
 gtattcctcc agaagagcta accagggcag ggctggcatg agaagtgaca tctgcgttac 240
 aaagtctatc ttctcctataa gtctgttaaag agcaattgaa tcttctagct ttagcaaac 300
 taagccaaag gaaggaaagc cacgaagaat gcagaagtca aacctcatg acaaagtagg 360
 cacaagtcta caataagcta aatcagaatt tacaaataca agtgtcccag gtagcattga 420
 ctcccgtcat tggagtgaag tggatcaaag ttgtgaattaa ggcctatggt aaggtaacat 480
 tgctttgttg tacttttgaa caagagctcc tcttgatcac tattacatat ttttctagaa 540
 aatctaaagt tcagaagaga atgtatcact gctgactttt attccaatat ttggatggag 600
 taagttttag ggtagaattt tgttcagttt ggatttaatc ttttgaaaag taaatttcct 660
 gtttactggt ttgactataa ttctctgtta tctttacgag gtaaaactgc aagctgacta 720
 gcatgttctg tgaatctgcc attcctaaaa attttataaa cacttgatac ttttactga 780
 taatggatcg ctccaataaa catatattgt gaaaatgcac ccacaataaa tggaattcct 840
 tcttgcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900
 aaaaaa 905

10

<210> 303

<211> 1832

<212> DNA

<213> Homo sapiens

20

<400> 303

tcagcaaagg gaaatcaccc tgaagggtt tagaaatggt agttttggag ttttggtggc 60
 aaccaatgtt gctgcacgtg ggtagacat cctgaggtt gatttggtta tacaagctc 120
 tccaccaaag gatgtagagt cctacattca tcgatccggg cggacaggca gagctggaag 180
 gacgggggtg tgcactctgt tttatcagca caaggaagaa tatcagttag tacaagtga 240
 gcaaaaagcg ggaattaagt tcaaacgaat aggtgttctt tctgcaacag aaataataaa 300
 agcttccagc aaagatgcca tcaggctttt ggattccgtg cctcccactg ccattagtca 360
 cttcaaaaa tcagctgaga agctgataga ggagaaggga gctgtggaag ctctggcagc 420
 agcactggcc catatttcag gtgccacgtc cgtagaccag cgtccttga tcaactcaaa 480
 tgtgggtttt gtgaccatga tcttgacgtg ctcaattgaa atgccaaata ttagttatgc 540
 ttggaaagaa cttaaagagc agctgggcga ggagattgat tccaaagtga agggaatggt 600
 ttttctcaaa ggaaagctgg gtgtttgctt tgatgtacct accgcatcag taacagaaat 660
 acaggagaaa tggcatgatt cacgacgtg gcagctctct gtggccacag agcaaccaga 720
 actggaagga ccacgggaag gatattggagg cttcagggga cagcgggaag gcagtcgagg 780
 cttcagggga cagcgggacg gaaacagaag attcagagga cagcgggaag gcagtagagg 840
 cccgagagga cagcgtatcag gaggtggcaa caaaagtaac agatcccaaa acaaaggcca 900
 gaagcggagt ttcagtaaag cttttgttca ataattagaa atagaagatt tatatagcaa 960
 aaagagaatg atgtttggca atatagaact gaacattatt ttcatgcaa agttaaaagc 1020
 acattgtgcc tccttttgac cacttgccaa gtccctgtct ctttcagaca cagacaagct 1080
 tcatttaaatt tatttcactt gatcattatc atttataact ttattgttac ttcactagtt 1140
 tttccttttg aaaggtgtat gaattcatta ctttttatt ctaatgtatt atctgtagat 1200
 tagaagataa aatcaagcat gtatctgcct atactttgtg agttcacctg tctttatact 1260
 caaaaggtgc ccttaatagt gtccttccct gaaataaata cctaaggag tgtaacagtc 1320

30

40

```

tctggaggac cactttgagc ctttggaagt taaggtttcc tcagccacct gccgaacagt 1380
ttctcatgtg gtcttattat ttgtctactg agacttaata ctgagcaatg ttttgaaaca 1440
agatttcaaa ctaatctggg ttgtaataca gtttatacca gtgtatgctc tagacttgga 1500
agatgtagta tgtttgatgt ggattaccta tacttatgtt cgttttgata catttttagc 1560
ttctcattat aagggtgattc atgcttttagt gaattcttca tagatagtat atataaaaagt 1620
acattttaat agaaagccag ggttttaagg aatttcacat gtataagggtg gctccatagc 1680
tttatttgta agtaggctgg ataaatgggt cttaaaggt aatgtactcc acttcttcc 1740
attggaagat taacattatt taccaagaag gacttaaggg agtaaggggc gcagattagc 1800
attgctcaag agtatgtaaa aaaaaaaaaa aa 1832

```

10

<210> 304

<211> 1824

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 304

```

ggcaggacag aagacttcag ctgccctgtc cacagtgggc tctgccatca gcaggaagct 60
tggagacatg aggaactctg cgaccttcaa gtcgtttgag gaccgagttg ggaccataaa 120
gtctaagggt gtgggtgaca gagagaacgg cagtgacaac ctcccttcc 180
tggtgacaag ccctgtcgg atcccgacc tttctaagcc tgtggttgc 240
cagagcacac gcaaccagc ctccagcatc cagccgcagc tctgttcagc ggagcagcca 300
gccaggggcg atgagcagag ccggccctga ggacagtcct gcccatccac gcggagatgt 360
ggctgccgcg ttgcatgaa ttggagaaa acaggcttgt acacagatgt ttactactca 420
cgtttgtaga tgaacagat cactgtgctg tccttccatg ggggtgcagga agtggacagg 480
gcggagggtt tgaagaata ttgagccaaa gccaggctc cctttgggaa tcatgttagc 540
ccatcagaat gttgaaggat tgaagagttc taagcgtaaa ataagtggca ttttctgact 600
tcttccctcc cctccctccc tgactcacag aaggaatgca atcaccagc aagtcctacc 660
tgttacgcaa ttttttatct caaatgccg aacgagaaaa ctgtccattt tctgagaccc 720
ccagaaagga aactgacct cagcagctgc ctgattgtta cgcgaatcta gctttaacgg 780
aagcaaattc attatTTTTT aaatgcagtg gacttttcaa aaagttaaa ttaggcaaag 840
cagcttagc ctcatagaat attatttctt tggactcaag ctgaaataca agccttacat 900
tgecttatgc tttatttctt tctaattttt atatgtatat agatgagggt tccttaatgg 960
ttgtgagcat tgtgtggaat ttacacctg gcctgcgtgg cagcctcttc cagttgaggt 1020
gttttatgtc acgcacactc caccagtg tacaaaacct gcttctcttc tcaaccgtgg 1080
cagctccgcg tggtcctat gccctgcct aaagggtctt tgagcctctg ggaatgggag 1140
gggccaagag aaggaaaacc ctgtctttag caccctttaa aagaactgtg ccccttct 1200
cagtgtgcc tttcatggg cctggcccg ctcacattcg tcagtgactc caaccctcct 1260
gcttgctgta cttgggatga aacgaccca caggtcaagt ggagggtgg gcgtgggcat 1320
cagccaggat tgccgttaca gtcttttct caggagctac aaagatctct tctgttact 1380
aaatggtcgc acccagcag cctctctgc acaccgggc cctgcatgtc agatggcgtg 1440
gtctgcagg ggagctctgt gccttagtg ctcttggcag gacctgagg gcctgcctgt 1500
gggtgtcccg gctctgccac tccggggagg ggaagggtct ctcagctcaa ggtgtcctgt 1560
tcgtagagc aagtgtctc tgacagcgt gtcccgagc agttcagaca cccttgggga 1620
tggcactcca cacacgacag agatgcagg gccagggaag ccagcgcctc ggtgcccttc 1680
gtccagggtt aaaatcgcc tgtgggtgt ggtgagaagg caggttgtgc ggtgttgac 1740
cgatgtatct tttccttaaa gttattataa taatgggtaa tttgtcaata aagcattcct 1800
ttgggggaaa aaaaaaaaaa aaaa 1824

```

20

30

40

<210> 305
 <211> 759
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 305
 cgatgggcat ctctcgggac aactggcaca agcgccgcaa aaccgggggc aagagaaagc 60
 cctaccacaa gaagcggaag tatgagttgg ggcgcccagc tgccaacacc aagattggcc 120
 cccgccgcat ccacacagtc cgtgtgcggg gaggtaacaa gaaataccgt gccctgaggt 180
 tggacgtggg gaatttctcc tggggctcag agtgttgtag tcgtaaaaca aggatcatcg 240
 atgtttgtcta caatgcatct aataacgagc tggttcgtac caagaccctg gtgaagaatt 300
 gcatcgtgct catcgacagc acaccgtacc gacagtggta cgagtccac tatgcgctgc 360
 cccctgggccc caagaaggga gccaaagtga ctccctgagga agaagagatt ttaaacaaaa 420
 aacgatctaa aaaaattcag aagaaatatg atgaaaggaa aaagaatgcc aaaatcagca 480
 gtctcctgga ggagcagttc cagcagggca agcttcttgc gtgcacgct tcaaggccgg 540
 gacagtgtgg ccgagcagat ggctatgtgc tagagggcaa agagttaggag ttctatctta 600
 ggaaaatcaa ggcccgcataa ggcaataaaa tccttgtttt gtcttcaccc atgtaataaa 660
 ggtgtttatt gttttgttcc caaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 759

10

20

<210> 306
 <211> 938
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 306
 gtgctcgggg ttctctgctt caacagtgtc tggacggaac ccggcgctcg ttccccaccc 60
 cggccggccg cccatagcca gccctccgtc acctcttcac cgcaccctcg gactgcccc 120
 agggcccccgc cgcgctcca gcgcggcgca gccaccgccg ccggcgccgc ctctccttag 180
 tcgcccgcct gacgaccgag tccacctcgc aggtgcgcca gaactaccac caggactcag 240
 agggccgcct caaccgccag atcaacctgg agctctacgc ctctacgtt tacctgtcca 300
 tgtcttacta ctttgaccgc gatgatgtgg ctttgaagaa ctttgccaaa tactttcttc 360
 accaatctca tgaggagagg gaacatgtc agaaactgat gaagctgcag aaccaacgag 420
 gtggccgaat ctttcttcag gatataaga aaccagactg tgatgactgg gagagcgggc 480
 tgaatgcaat ggagtggtca ttacatttgg aaaaaaatgt gaatcagtca ctactggaac 540
 tgcacaaact ggccactgac aaaaatgacc cccatttgtg tgacttcatt gagacacatt 600
 acctgaatga gcaggtgaaa gccatcaaag aattgggtga ccacgtgacc aacttgcgca 660
 agatgggagc gcccgaaatc ggcttggcgg aatatctctt tgacaagcac accctgggag 720
 acagtataaa tgaaagctaa gcctcgggct aatttcccca tagccgtggg gtgacttccc 780
 tggtcaccaa ggcagtgcct gcatgttggg gtttcttcta cttttctat aagttgtacc 840
 aaaacatcca cttaagttct ttgatttcta ccattccttc aaataaagaa atttggtaaa 900
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 938

30

40

<210> 307

<211> 1281

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 307

```

gcgtgatgtc tcacagaaag ttctccgctc ccagacatgg gtcctcggc ttctgcctc 60
ggaagcgag cagcaggcat cgtgggaagg tgaagagctt ccctaaggat gaccatcca 120
agccgggtcca cctcacagcc ttctgggat acaaggctgg catgactcac atcgtgcggg 180
aagtcgacag gccgggatcc aagtggaaca agaaggaggt ggtggaggct gtgaccattg 240
tagagacacc acccatggtg gttgtgggca ttgtgggcta cgtggaaacc cctcgaggcc 300
tccggacctt caagactgtc ttgtctgagc acatcagtga tgaatgcaag aggcgtttct 360
ataagaattg gcataaatct aagaagaagg cctttaccaa gtactgcaag aaatggcagg 420
atgaggatgg caagaagcag ctggagaagg acttcagcag catgaagaag tactgccaag 480
tcatccgtgt cattgcccac acccagatgc gcctgcttc tctgcgccag aagaaggccc 540
acctgatgga gatccagggtg aacggaggca ctgtggccga gaagctggac tggccccgcg 600
agaggcttga gcagcaggta cctgtgaacc aagtgtttgg gcaggatgag atgatcgacg 660
tcatcggggt gaccaagggc aaaggctaca aaggggtcac cagtcgttgg cacaccaaga 720
agctgccccg caagaccac cgaggcctgc gcaagggtggc ctgtattggg gcatggcatc 780
ctgctcgtgt agccttctct gtggcacgag ctgggcagaa aggcaccat caccgcactg 840
agatcaacaa gaagatttat aagattggcc agggctacct tatcaaggac ggcaagctga 900
tcaagaacaa tgctccact gactatgacc tatctgaca gagcatcaac cctctgggtg 960
gctttgtcca ctatgggtga gtgaccaatg actttgtcat gctgaaaggc tgtgtggtg 1020
gaaccaagaa gcgggtgtc accctccgca agtccttct ggtgcagacg aagcggcggg 1080
ctctggagaa gattgacctt aagttcattg acaccacct caagtttggc catggccgct 1140
tccagaccat ggaggagaag aaagcattca tgggaccact gaagaagac cgaattgcaa 1200
aggaagaagg agcttaatgc caggaacaga ttttgcagtt ggtgggtct caataaaatt 1260
attttccact gaaaaaaaaa a 1281

```

10

20

<210> 308

<211> 1698

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 308

```

gtttgaagca aacaggcagc gcgcgacaat ggcggtcgt cgtgcagctt tggggccatt 60
ggtgacgggt ctgtacgacg tgcaggcttt caagtttggg gacttcgtgc tgaagagcgg 120
gctttcctcc cccatctaca tcgatctgcg gggcatcgtg tctcgaccgc gtcttctgag 180
tcaggttgca gatattttat tccaaactgc ccaaaatgca ggcatcagtt ttgacaccgt 240
gtgtggagtg cttatacag ctttgccatt ggctacagtt atctgttcaa ccaatcaaatt 300
tccaatgctt attagaagga aagaaacaaa ggattatgga actaagcgtc ttgtagaagg 360
aactattaat ccaggagaaa cctgtttaat cattgaagat gttgtacca gtggatctag 420
tgttttggaa actgttgagg ttcttcagaa ggaggccttg aaggctcactg atgccatagt 480
gctgttgac agagagcagg gaggcaagga caagttgcag gcgcacggga tccgcctcca 540
ctcagtgtgt acatgtcca aaatgtgga gattctcgag cagcagaaaa aagttgatgc 600
tgagacagtt gggagagtga agagtttat tcaggagaat gtctttgttg cagcgaatca 660
taatggttct cccctttcta taaaggaage acccaaagaa ctcagcttcg gtgcacgtgc 720
agagctgcc aggatccacc cagttgcac gaagcttctc aggttatgc aaaagaagga 780

```

30

40

gaccaatctg tgtctatctg ctgatgtttc actggccaga gagctgttgc agctagcaga 840
 tgcttttagga cctagtatct gcatgctgaa gactcatgta gatattttga atgattttac 900
 tctggatgtg atgaaggagt tgataactct ggcaaaatgc catgagttct tgatatattga 960
 agaccggaag ttgacagata taggaaacac agtgaaaaag cagtatgaag gaggtatctt 1020
 taaaatagct tcttgggcag atctagtaaa tgctcacgtg gtgccaggct caggagtgtg 1080
 gaaaggcctg caagaagtgg gcctgccttt gcatcggggg tgcctcctta ttgcggaaat 1140
 gagctccacc ggctccctgg ccactgggga ctacactaga gcagcggta gaatggctga 1200
 ggagcactct gaatttgttg ttggttttat ttctggctcc cgagtaagca tgaaccaga 1260
 atttcttcac ttgactccag gagttcagtt ggaagcagga ggagataatc ttggccaaca 1320
 gtacaatagc ccacaagaag ttattggcaa acgaggttcc gatatcatca ttgtaggctg 1380
 tggcataatc tcagcagctg atcgtctgga agcagcagag atgtacagaa aagctgcttg 1440
 ggaagcgtat ttgagtagac ttggtgtttg agtgcttcag atacattttt cagatacaat 1500
 gtgaagacat tgaagatatg tggctccctg aaagtcactg gctggaaata atccaattat 1560
 tcttgcttgg attcttccac agggcctgtg taagaatggg ttctggagtt ctcatggtct 1620
 ttaggaaata ttgagtaatt tgtaatcacc gcattgatac tataataagt tcattcttaa 1680
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1698

10

<210> 309

<211> 1102

<212> DNA

<213> Homo sapiens

20

<400> 309

gttataaatg gttataaagc tctgttact catattagtt atttacatca aaaagctttt 60
 agaaaaatggt acgaggtaac caattcttgt catggtgaaa tctgattgag taaccaagca 120
 gttttactat tctgggtgtg cttcataaca aaaatgaaaa gctgcatgca tctacagcag 180
 gcatggattg tttatgtcgt atgatatcct ttattaagta agttcactta tagtatttct 240
 ataatttgat tcattgccgt aatagagcca tgtaggaaat gcactgattg catgttattg 300
 tggcaagaat atcctaaatg tcattaaaaa cctccaacat gatggatcta cttatggctt 360
 tgtttgttga catgacaaat taacattctt atagttacat ctggaaatga gcatttgaaa 420
 tagataatcc tttaagcctt gtggcaaaaat ttttgtggct ttgttttaac ttigaaaggt 480
 tattatgcac taaccttttt tgggtggctaa ttaggggtta aatacagaaa caagatttca 540
 aataaaactg tctttggcag tgagtaaata gcatattttg aagtagagtt gtatactttt 600
 tcataagatg ttgggaattt tttttcctga agtaataatt tattccacat ctacatcagt 660
 gaaagctatc tacctatcct gagtctatct taaaggaaaa aaagaaaaaa accttatctc 720
 ttgcccttat ttggaatttt ccactctttc attaatgtt tttaagctcc gtgttggaaa 780
 aaaggggtag tgcattttta attgaccttc atacgctttt aaaataagac aaatctactt 840
 gataatgtac ctttatttga tctcaagttg tataaaacca ataaatttgt gttactgcag 900
 tagtaatctt atgcacaagg tgatttcatg ttatatatgc aaagtaggca actgttttct 960
 tagttacaga agtttcaagc ttacttttg tgcagtagaa acaaaagtag gctacagtct 1020
 gtgcatgtt gatgtacagt ttctgaaatt gttttacaag actttgataa taaaacctt 1080
 aaacttaaaa aaaaaaaaaa aa 1102

30

40

<210> 310

<211> 519

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 310

tcaaaagtca aggcattcatt taaaataatc tgatttcaga caaatgctgt gtggaaacat 60
 ctatcctata gatcattccta ttcttatgtg tcttttggtta tcagatcaat tacagaataa 120
 ttgtgttggtg atattgtgtc ctaaattgct cattaatttt tatttacaga ttgaaaaaga 180
 gggaccgtgt aaagaaaatg gaaaataaat atctttcaaa gactctttta gataaacacg 240
 atgaggcaaaa atcaggttca ttcatccaac gatagtttct aaacagtact taaatagcgg 300
 ttggaaaacg tagccttcat tttatgattt tttcatatgt ggaaatctat tacatgtaat 360
 acaaaaacaaa catgtagttt gaaggcggtc agatttcttt gagaaatctt tgtagagtta 420
 attttatgga aattaaaatc agaattaaat gctaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480
 taaaaaaaaa aaaaaataaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 519

10

<210> 311

<211> 2335

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 311

ccgagggtggc tgctgggtggg ggctcctggg acgacaggct gcgcaggctc atctccccc 60
 acctgggggt cgtgttcttc aacgcctgog aggccgcgtc gcggctggcg cgcggcgagg 120
 atgaggcgga gctggcgctg agcctcctgg cgcagctggg catcacgcct ctgccactca 180
 gccgcggccc cgtgccagcc aaaccacccg tgcctcttga gaagatgggc gtgggcccgc 240
 tggacatgta tgtgctgcac ccgccctccg ccggcgccga gcgcacgtg gcctctgtgt 300
 gcgccctgct ggtgtggcac ccgcgccggc ccggcgagaa ggtggtgcgc gtgctgttcc 360
 ccggttgca cccgcccgcc tgcctcctgg acggcctggt ccgcctgcag cacttgaggt 420
 tctgcgaga gcccggtggt acgccccagg acctggaggg gccggggcga gccgagagca 480
 aagagagcgt gggtcccg gacagctcga agagagaggg cctcctggcc acccacccta 540
 gacctggcca ggagcgccct ggggtggccc gcaaggagcc agcacgggct gaggccccac 600
 gcaagactga gaaagaagcc aaggccccc gggagtga gaaagacccc aaaccgagtg 660
 tctcccgga ccagcccggg gaggtgcgcc gggcagcctc ttctgtgccc aacctcaaga 720
 agacgaatgc ccaggcgga cccaagcccc gcaaagcgcc cagcacgtcc cactctggct 780
 tcccgccggt ggcaaatgga ccccgagcc cggccagcct ccgatgtgga gaagccagcc 840
 cccccagtgc agcctgcggc tctccggcct ccagctggt ggccacgccc agcctggagc 900
 tggggccgat ccagccggg gaggagaagg cactggagct gcctttggcc gccagctcaa 960
 tccaaggcc acgcacacc tccctgagt ccaccggag ccccgagag ggcagcgagc 1020
 ggctgtcgt gagccactg cggggcgggg aggccgggcc agacgcctca cccacagtga 1080
 ccacaccac ggtgaccacg cctcactac ccgcagaggt gggtccccc cactcgaccg 1140
 aggtggacga gtccctgtcg gtgtcctttg agcaggtgt gccgccatcc gccccacca 1200
 gtgaggctgg gctgagcctc ccgtgcgtg gccccgggc gcggcgctcg gcttccccac 1260
 acgatgtgga cctgtgcctg gtgtaccct gtgaattga gcatcgcaag ggggtgcaa 1320
 tggcaccggc acctgcgtcc ccggcagct cgaatgacag cagtgcggg tcacaggaa 1380
 gggcaggtgg gctgggggccc gaggagacgc caccacatc ggtcagcgag tccctgcca 1440
 ccctgtctga ctgggattcc gtgcccctgg ccccggtgc ggccagactca gacgaagaca 1500
 cagagggctt tggagtccct cggcacgacc ctttgctga cccctcaag gtccccccac 1560
 cactgcctga cccatccagc atctgcatgg tggaccccgga gatgtgccc cccaagacag 1620
 cacggcaaac ggagaacgtc agccgcaccc ggaagccct ggcccgccc aactcacgcg 1680

20

30

40

ctgccgcccc caaagccact ccagtggctg ctgccaaaac caaggggctt gctggtgggg 1740
accgtgccag ccgaccactc agtggccgga gtgagcccag tgagaaggga ggccgggcac 1800
ccctgtccag aaagtcctca accccaaga ctgccactcg aggcccgctg gggtcagcca 1860
gcagccggcc cggggtgtca gccacccac ccaagtcccc ggtctacctg gacctggcct 1920
acctgccag cgggagcagc gccacactgg tggatgagga gttcttcag cgcgtgcgcg 1980
cgctctgcta cgtcatcagt ggccaggacc agcgcaagga ggaaggcatg cgggccgtcc 2040
tggaacgcgt actggccagc aagcagcatt gggaccgtga cctgcagggt accctgatcc 2100
ccactttcga ctcggtggcc atgcatacgt ggtacgcaga gacgcacgcc cggcaccagg 2160
cgctgggcat caccgtgttg ggcagcaaca gcatggtgtc catgcaggat gacgccttcc 2220
cggcctgcaa ggtggagtgc tagccccatc gccgacacgc cccccactca gccagccccg 2280
cctgtcccta gattcagcca catcagaaat aaactgtgac ttccaaaaaa aaaaa 2335

10

<210> 312

<211> 1027

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 312

ggggcggcgg gttggtctac gctgtgcgcg gcggacgtcg gaggcagcgg ggagcgggagc 60
ggggccgcgg gggcctctcc agggccgcag cggcagcagt tgggcccccc gccccggccg 120
gcggaccgaa gaacgcagga agggggccgg ggggacccgc ccccgcccg ccgcagccat 180
gaactccaac gtggagaacc taccgccgca catcatccgc ctggtgtaca aggaggtgac 240
gacactgacc gcagaccac ccgatggcat caaggtcttt cccaacgagg aggacctcac 300
cgacctccag gtcaccatcg agggccctga ggggacccca tatgctggag gtctgttccg 360
catgaaactc ctgctgggga aggacttccc tgcctcccca cccaagggt acttccctgac 420
caagatcttc caccogaacg tgggcgccaa tggcgagatc tgcgtcaacg tgctcaagag 480
ggactggacg gctgagctgg gcatccgaca cgtactgctg accatcaagt gcctgctgat 540
ccacctaac cccgagtctg cactcaacga ggagcgggc cgcctgctct tggagaacta 600
cgaggagtat gcagctcggg ccgctctgct cacagagatc caccggggcg ccggcggggc 660
cagcggcagg gccgaagccg gtcgggccct ggccagtggc actgaagctt cctccaccga 720
ccctggggcc ccagggggcc cgggaggggc tgagggtacc atggccaaga agcatgctgg 780
cgagcgcgat aagaagctgg cggccaagaa aaagacggac aagaagcggg cgctgcggcg 840
gctgtagtgg gctctcttcc tcttccacc gtgacccaa cctctctgt cccctccctc 900
caactctgtc tctaagttat ttaaattatg gctggggtcg gggagggtac agggggcact 960
gggacctgga ttgtttttc taaataaagt tggaaaagca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020
aaaaaaaaa 1027

20

30

<210> 313

<211> 1068

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 313

gcggagcttg ttactgggta cttggcctca tggcgggtccg agcttcgttc gagaacaact 60
gtgagatcgg ctgctttgcc aagctcacca acacctactg totggtagcg atcgagggt 120
cagagaactt ctacagtgtg ttcgagggcg agctctccga taccatcccc gtggtgcacg 180

40

cgtctatcgc cggctgccgc atcatcgggc gcatgtgtgt ggggaacagg cacggtctcc 240
 tggtagccaa caataccacc gaccaggagc tgcaacacat tcgcaacagc ctcccagaca 300
 cagtgcagat taggcgggtg gaggagcggc tctcagcctt gggcaatgtc accacctgca 360
 atgactacgt ggccttggtc caccagact tggacaggga gacagaagaa attctggcag 420
 atgtgctcaa ggtggaagtc ttcagacaga cagtggccga ccaggtgcta gtaggaagct 480
 actgtgtctt cagcaatcag ggagggtctg tgcatccaa gacttcaatt gaagaccagg 540
 atgagctgtc ctctcttctt caagtcccc ttgtggcggg gactgtgaac cgaggcagtg 600
 aggtgattgc tgctgggatg gtggtgaatg actggtgtgc cttctgtggc ctggacacaa 660
 ccagcacaga gctgtcagtg gtggagagtg tcttcaagct gaatgaagcc cagcctagca 720
 ccattgccac cagcatgcgg gattccctca ttgacagcct cactgagtc accttccaag 780
 ttgttccatg ggctcctggc tctggactgt ggccaacctt ctccacattc cgcccaatct 840
 gtaccggatg ctggcaggga ggtggcagag agctcactgg gactgagggg ctgggcaccc 900
 aaccttttc cacctgtgct tatcgctgg atctatcatt actgcaaaaa cctgctctgt 960
 tgtgtgtgct ggcaggccct gtggctgctg gctgagggtt ctgctgtcct gtgccacccc 1020
 attaaagtgc agttccctcc ggaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa 1068

10

<210> 314

<211> 810

<212> DNA

<213> Homo sapiens

20

<400> 314

tgcaaatatc caagaagagg aagtttgtcg ctgatggcat cttcaaagct gaactgaatg 60
 agtttcttac tcgggagctg gctgaagatg gctactctgg agttgagggt cgagttacac 120
 caaccaggac agaaatcatt atcttagcca ccagaacaca gaatgttctt ggtgagaagg 180
 gccggcggat tcgggaactg actgctgtag ttcagaagag gtttggcttt ccagagggca 240
 gtgtagagct ttatgtgaa aaggtggcca ctagaggctt gtgtgccatt gccaggcag 300
 agtctctgcg ttacaaactc ctaggagggc ttgctgtgcg gagggcctgc tatggtgtgc 360
 tgcggttcat catggagagt ggggccaag gctgcgaggt tgtggtgtct gggaaactcc 420
 gaggacagag ggctaaatcc atgaagtgtg tggatggcct gatgatccac agcggagacc 480
 ctgttaacta ctacgttgac actgctgtgc gccacgtgtt gctcagacag ggtgtgtctg 540
 gcatcaaggt gaagatcatg ctgccctggg acccaactgg taagattggc cctaagaagc 600
 ccctgcctga ccacgtgagc attgtggaac ccaaagatga gatactgcc accaccccca 660
 tctcagaaca gaagggtggg aagccagagc cgcctgcat gcccagcca gtccccacag 720
 cataacaggg tctccttggc agctgtattc tggagtcttg atgttctct ctaaagacct 780
 ttaataaaat ttgtacaaa gaaaaaaaaa 810

30

<210> 315

<211> 2505

<212> DNA

<213> Homo sapiens

40

<400> 315

cgtttgcacc tcgtgtctcc agcctctggg gcgcattcca accttccagc ctgcgacctg 60
 cggagaaaaa aaaattactt attttcttgc ccatacata ctttgaggcg agcaaaaaat 120
 taaattttaa ccatgaggga aatcgtgcac atccaggctg gtcagtgtgg caaccagatc 180

ggtgccaaagt tctgggaggt gatcagtgat gaacatggca tgcacccac cggcacctac 240
 caccggggaca gcgacctgca gctggaccgc atctctgtgt actacaatga agccacaggt 300
 ggcaaataatg ttctctgtgc catcctggtg gatctagaac ctgggacat ggactctgtt 360
 cgctcaggtc cttttggcca gatctttaga ccagacaact ttgtatttgg tcagtctggg 420
 gcaggtaaca actgggccaaggccactac acagaggcg cggagctggt tgattctgtc 480
 ctggatgtgg tacggaagga ggcagagagc tgtgactgcc tgcagggcct ccagctgacc 540
 cactcactgg gcggggggcac aggcctctgga atgggcactc tccttatcag caagatccga 600
 gaagaatacc ctgatcgcat catgaatacc ttcagtgtgg tgccttcacc caaagtgtct 660
 gacaccgtgg tcgagcccta caatgccacc ctctccgtcc atcagttggt agagaatact 720
 gatgagacct attgcatgga caagaggcc ctctatgata tctgctccg cactctgaag 780
 ctgaccacac caacctacgg ggatctgaac caccctgtct cagccacat gagtggtgtc 840
 accacctgcc tccgtttccc tggccagctc aatgctgacc tccgcaagtt ggcagtcaac 900
 atggtccct tcccacgtct ccatttcttt atgcctggct ttgccccct caccagccgt 960
 ggaagccagc agtatcgagc tctcacagt cgggaactca cccagcaggt ctctgatgcc 1020
 aagaacatga tggctgcctg tgacccccgc caccggccgat acctacccgt ggctgctgtc 1080
 ttccgtggtc ggatgtccat gaaggaggtc gatgagcaga tgcttaacgt gcagaacaag 1140
 aacagcagct actttgtgga atggatcccc aacaatgtca agacagccgt ctgtgacatc 1200
 ccacctctgt gcctcaagat ggcagtcacc ttcatggca atagcacagc catocaggag 1260
 ctcttcaagc gcctctcgga gcagttcact gccatgttcc gccggaaggc ctctctccac 1320
 tggtagacag gcgaggccat ggacgagatg gagttcaccg aggcctgagag caacatgaac 1380
 gacctctgt ctgagtatca gcagtaccag gatgccaccg cagaagagga ggaggatttc 1440
 ggtgaggagg ccgaagagga ggcctaaggc agagcccca tcacctcagg ctctctcagtt 1500
 cccctagccg tcttactcaa ctgccccctt cctctccctc agaatttgtg ttgtctgcct 1560
 ctatcttggt tttgttttt tcttctgggg ggggggtcta gaacagtgc tgccacatag 1620
 taggcgtca ataaatactt gtttgttgaa tgtctcctct ctctttccac tctgggaaac 1680
 ctaggtttct gccattctgg gtgacctgt atttctttct ggtgccatt ccatttgtcc 1740
 agttaatact tctctttaa aatctccaag aagctgggtc tccagatccc atttagaacc 1800
 aaccaggtgc tgaaaacaca ttagataat ggccatcatc ctaagcccaa agtagaaaat 1860
 ggtagaaggt agtgggtaga agtcactata taaggaagg gatgggattt tccattctaa 1920
 aagttttgga gagggaatc caggctatta aagtcactaa atttctaagt atgtccattt 1980
 cccatctcag cttaaggga ggtgtcagca gtattatct cactttcaat ctccctcaa 2040
 gctctactct ggaggagtct gtccactct gtcaagtgga atccttccct tccaactct 2100
 acctccctca ctcagctcct ttccctgat cagagaaagg gatcaagggg gttgggaggg 2160
 gggaaagaga ccagccttg tccctaagcc tccagaaacg tcttctaat cccaccttt 2220
 tcttactccc aaaaaagaat gaacacctt gactctggag tgggtgatac tgccacatca 2280
 gtgtttgagt cagtcgccag aggagagggg aacctctct catcttttt gcaacatctc 2340
 atttcttct tttgtgttg ctccccctt cacacacttg gttttgttct atctacatt 2400
 tgagatttct attttatgtt gaacttgctg cttttttca tattgaaaag atgacatcgc 2460
 cccaagagcc aaaaataaat gggaattgaa aaaaaaaaaa aaaaa 2505

10

20

30

40

<210> 316

<211> 1588

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 316

gttgccgaga gatggatgag cagattagac tgatggacca gaacctgaag tgtctgagtg 60

ctgctgaaga aaagtactct caaaaagaag ataaatatga ggaagaaatc aagattctta 120
 ctgataaact caaggaggca gagaccctg ctgagtttgc tgagagatcg gtagccaagc 180
 tggaaaagac aattgatgac ctggaagata aactgaaatg caccaaagag gaggacctct 240
 gtacacaaag gatgctggac cagaccctgc ttgacctgaa tgagatgtag aacgccccag 300
 tcccaccctg ctgctgctcc tccctctgac ccagactccg cctgaggcca gcctgcggga 360
 agctgacctt taactgaggg ctgatcttta actggaaggc tgctttctcc ttaccacc 420
 cctctcttcc ctgtgtcttt ttgccaaaac tgtctctgcc tcttccogga gaatccagct 480
 gggctagagg ctgagcacct ttggaacaa catttaaggg aatgtgagca caatgcataa 540
 tgtctttaaa aagcatgttg tgatgtacac attttgtaat tacctttttt gttgttttgt 600
 agcaaccatt tgtaaaacat tccaaataat tccacagtc tgaagcagca atcgaatccc 660
 tttctcactt ttggaagggt acttttcacc ttaatgcata ttcccctctc catagaggag 720
 agggaaaggt gtaggcctgc ctaccgaga gccaaacaga gcccaggag actccgctgt 780
 gggaaacctc attgttctgt acaaagtact agctaaacca gaaaggtgat tccaggagga 840
 gttagccaaa caacaacaaa acaaaaaaat gtgctgttca agttttcagc titaagatat 900
 ctttggataa tgttatttct attttttatt tttttcatia gaagttacca aattaagatg 960
 gtaagacctc tgagacccaa attttgtccc atctctaccc cctcacaact gcttacagaa 1020
 tggatcatgt ccccttaag ttgaggtgac cacttaattg ctttccctgc tccgtgaaag 1080
 aaagaaagaa agaagactgt gtttttgcca ctgatttagc catgtgaaac tcatctcacc 1140
 acccttttct gggttgaag ctgctgtctc tagaagtgcc atctcaattg tgctttgtat 1200
 cagtcagtgc tggagaaatc ttgaatagct tatgtacaaa actttitaaa ttttatatta 1260
 ttttgaaact ttgctttggg ttgtggcac cctggccacc ccatctggct gtgacagcct 1320
 ctgcagtcog tgggctggca gttgttgat cttttaagtt tccctcccta cccagtcacc 1380
 atttcttggt aaggtttcta ggaggtctgt taggtgtaca tccgtcagct tatttgctta 1440
 aaatgtactc tcttttatg tggctctttt ggggccgatt gggagaaaga gaaatcaata 1500
 gtgcaactgt ttgatactg aatattgaca agtgtctttt tgaaataaag aaccagtcct 1560
 tccaacctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1588

10

20

<210> 317

<211> 1831

<212> DNA

<213> Homo sapiens

30

<400> 317

gttgaggact acgcgcggcc caggcctggg cccccgctg ctccaggccg cgtgggcct 60
 tgggcgggct gggtggcact ggctgcggg cggggcggcg agcggggggc gcgggcgggc 120
 ctggctgcag cccacgggcc gggagacggg tgtgcagggt tacaacagcc tcaccgggag 180
 gaaggaaccc ctaatcgtgg cgcacgccga agccgcctcc tggatatagct gtggaccaac 240
 tgtatatgat catgcgcacc ttggccatgc ttgctcatat gttagatttg atatcattcg 300
 aaggatccta accaaggttt ttgatgcag catagtcatg gtgatgggta ttacagatgt 360
 agatgataaa atcatcaaaa gagccaatga gatgaatatt tccccgctt cctcgcag 420
 tctttatgag gaagacttca agcaggacat ggcagccctg aaggttctcc caccacgggt 480
 gtacctgagg gtaaccgaaa atattcctca gataatttct ttcattgaag gaatcattgc 540
 ttctgtggga cgttattca acggcaaaag gcaatgtcta ctccgatctg aaagtctaga 600
 ggagacaaag tatggcaaaa ttggtcggcg tggctccctg tccagtcagg agaccagcgg 660
 acttctgaca agccgtcatg ccaatgactt cgccctgtgg aaggcggcca aacccagga 720
 ggtgttctgg gcctctccct ggggaccggg gaggcggggc tggcacatcg agtgcctgc 780
 catcgctagt atggtatttg gaagtcaact ggatatccat tcagggtggga tagatttagc 840

40

tttccacat catgagaacg aaattgcaca gtgcgaagtc tticcatcagt gcgagcagtg 900
 gggaaattat tttctgcatt ctgggcattt gcacgccaaa ggcaaagaag aaaaaatgtc 960
 caaatcatta aagaactaca ttactattaa ggactttctg aagacctttt ccccgatgt 1020
 ctccgggttc ttctgcctgc ggagcagcta ccgctcagcc atcgactaca gtgacagcgc 1080
 catgctccaa gctcagcagc tgcctctggg gctgggctct ttccctggagg acgcacgtgc 1140
 ctacatgaag gggcagctgg cctgcggctc cgtcagggaa gcgatgctgt gggagaggct 1200
 ctccagcacc aagagggcgc tgaaggcggc ctgggcagat gattttgaca caccaggggt 1260
 ggttgatgcc atcctgggcc ttgcacacca cgggaatgga cagctcaggg cgtccctgaa 1320
 ggaacctgaa gggccgagaa gtcctgctgt gtttggtgcc atcatctctt actttgaaca 1380
 gttttttgaa actgtttgaa tttctctggc aaatcaacag tacgtttcag gagacggcag 1440
 cgaggctacc ttgcatggtg tggtaggaca gctgggtgcg ttccggcaga aggtccggca 1500
 gtttgctgt gccatgccg agggccaggg ggacgccgg cggcagcagc tccagaaag 1560
 gcagccctgt ctggaagcat gcgacacct cgcggggggc ctgactgcc acggcatcaa 1620
 catcaaggac agaagcagta caacatccac gtgggaactg ctggatcaaa ggacaaaaga 1680
 caaaaaatca gcgggctgag gatggagcac agccatgaac ctgctcacga caagacgcac 1740
 ccatgcttct cagggtcaag gctttaigt aaagcttct gtcggggctg ctaggtcagc 1800
 attaaagtaa ggcaacccaa aaaaaaaaaa a 1831

10

<210> 318

<211> 3476

<212> DNA

<213> Homo sapiens

20

<400> 318

gccgccgtg aggaaggctg tagtgtcggg gccgaagcgg acaggggaatt ggaggagctt 60
 ctggaaagat gccctcttcg ctcccaaga gaagtitttc caggaaactat tcgacagtga 120
 actggcttcc caagccactg cggagtcca gaaggcaatg aaggagttag ctgaggaaga 180
 accccacctg gtggagcagt tccaaaagct ctgagaggct gcagggagag tgggcagtga 240
 tatgacctcc caacaagaat tcacttcttg cctaaaggaa acactaagt gattagccaa 300
 aaatgccact gaccttcaga actccagcat gtcggaagaa gagctgacca aggccatgga 360
 ggggctaggg atggacgaag gggatgggga agggaacatc ctcccatca tgcagagtat 420
 tatgcagaac ctactctcca aggatgtgct gtacccatca ctgaaggaga tcacagaaaa 480
 gtatccagaa tggttgcaga gtcctcggga atctctacct ccagagcagt ttgaaaaata 540
 tcaggagcag cacagcgtca tgtgcaaat atgtgagcag tttaggcag agacccccac 600
 agacagtga accactcaaa aggctcgttt tgagatgggt ctggatctta tgcagcagct 660
 acaagattta ggccatctc caaaagagct ggctggagag atgcctctg gcctcaactt 720
 tgacctggat gccctcaatc ttccggccc accagggtgc agtggtgaac agtgtctgat 780
 catgtgaaac acaacacgtt ttctctctg agtcccagct atggggaaca tctggagtca 840
 gcagaacat tgggacctga ggcaggagt tcacctgcgg gagaagtct cccgctgcc 900
 tetgtcatcc cattcaagat tgtgccatc cagctgaggt ttttctctg tctctctagg 960
 aatagggtct gtttcacagg ccatttctgt gaacctact ccattgttgt ttctgccact 1020
 atcaagttc cagctacctg caaggigaag gaaggcatcc cttttggggc atgcacttc 1080
 ttccctttct caaaataatg ttatatgtg ccacactgat gttcacctt acgtccaggg 1140
 tctttgtgcc ttgtctctac tccctctctt ggatctggg aggaggggca gagacctggg 1200
 actctgtatt tctatagttc tccctggcaga gcccttgaga atggggagaa acagcctggg 1260
 ctggggctac aggtctgtca ctatgctct ttgccttcag acagaccatt ctgaattctc 1320
 taaagggaag gggcttttgc atctaatac aatagagttg aaagagaggc ctaggattc 1380

30

40

tectctctct aggtgctgag ccttcacctc cctgttccag gctgagaact caaatgggta 1440
 ccttcttctt tctacaatg ctgtgtgata tgggtgaacc cagccctga ccttctctta 1500
 tccctgccc atctccctt ttacctctc tcttttttaa acacctgttt atcccaacct 1560
 ttttgagctc aagctgtgat aaagaagggc ccatcctatt tccctcctc tagtccattt 1620
 acgattctca ctgactcccc gtcttcttg cagacacaaa taaacccagt gtcaggctta 1680
 ggaaattaat ggctattctt cccagatac attctggctt atttgagata catgattctc 1740
 ttagaatcct gtcccttggt tcaggaaagt agcttggaag aggagtaggg gtatagcttg 1800
 ggctcccttt cctgcaaggc cccatggggc agaataaat aaatattctg agtgaggagt 1860
 gtggctcttt tctgatcttc ctgacttcc gtaagttgca gaggaggta tattaggaga 1920
 ctagtctac acaatattgt aatgctgggt tccatcaaca cccaccttcc acaactcagt 1980
 ctgcacctca gttggcaaag gagactggat ggccatcttt cctcatgttc ccttgagtat 2040
 ttcaatgtag aaagcccttc aagtgttatt atattttaac cttttacatt attgttatta 2100
 atgttagtaa tatattgta tgttttctaa attatttttc ttaagctga cgtggctttt 2160
 tttctgtggc tcccagtggt tctacggacc ttggctgaca tatgttggtta ggtactctgg 2220
 tcagctcagc tggctgtcct ggttcaactca gaagataagt ctctccaaag caaattcaca 2280
 tgcattatga gtgcctttga gcttctgaca tgtcacttgc cccgagggta aaacttttca 2340
 ccccttgaag accttacctg ttttatggta ttggtgagga aggaaatgtt ctcaaggtct 2400
 caggtatatt gggaatttc aactcctata ccttaccaga gcatggaaga gccagatct 2460
 gaatgtaaaa cgtctctgtt ctgccagaga tggaaaaaat acaggatata ttgtgatata 2520
 gtcatggggc ttcagtgtca ctattttctc cttaaagctc cagccaaaaa ctggacaagg 2580
 atagagagga ggaggaaga acaaaagagc ccttctctat gaaccttggt ccttctgtcc 2640
 taccagtttt cttttacaga ttctcacttc tgctagccta gccagggtt actccaggaa 2700
 tctaaataga tgccttagtc cactttatct ttgttcccaa ggcactcatt ttatttttga 2760
 ttttgattga atgtgagcag gttgacctca ggtcacactt tgttccaaa acttttgaa 2820
 ttattccagg acttggtgtg gagttatggt actctagggc agtctttctc aaactatgta 2880
 tggtaaagga ccaggttttt tgttttccag tcttcaactt atcaatatgc attcctattg 2940
 ccgatgacag gtaaggagtt cacactgtgt gctgccgacc cggcaagttt gacagcacc 3000
 aaactggcca gactgttctg taggttaagt ccattgatea tgtacttggga tatcacagca 3060
 acattgaaat gctaaaaagt ttttaaacac tctcaatttc taattcacca tgtcacagac 3120
 tggtagaaaa aaaaaaagg ttttcaactga ccagcacaag tctgcagatc atctttgagt 3180
 agcactgttt tggggccctc ggtctctctg aagaccctag cagaactgat acctacctgt 3240
 atctctgtt ctctcttatt tgagtttcac ttccagagaa ctgtttcttc agcaagaatg 3300
 tgtcactagt aaggacatct ctagcatttc tctagccttc cttttctgct gctcaaaaat 3360
 aatcggtaca aagcttaggt ttaagctgta tatgaaatat ttatgcgact ctcaacttt 3420
 aaaggagtig ctctttgtt ccaaaattaa atgtgttaga taacaaaaaa aaaaaa 3476

10

20

30

<210> 319

<211> 1665

<212> DNA

<213> Homo sapiens

40

<400> 319

caacgacggc agccccgccg gctactacct gaaggagtc aggggcagcc ggcggtggct 60
 cctcttctct gaaggcggtt ggtactgctt caaccgcgag aactgcgact ccagatacga 120
 caccatgcgg cgcctcatga gctccgggga ctggccgcgc actgcacag gcacagggat 180
 cctgtcctca cagccggagg agaacccta ctggtggaac gcaaacatgg tcttcatccc 240
 ctactgctcc agtgatgttt ggagcggggc ttcaccaag tctgagaaga acgagtacgc 300

cttcatgggc gccctcatca tccaggaggt ggtgcgggag cttctgggca gagggctgag 360
 cggggccaag gtgctgctgc tggccgggag cagcgcgggg ggcaccgggg tgctcctgaa 420
 tgtggaccgt gtggctgagc agctggagaa gctgggctac ccagccatcc aggtgcgagg 480
 cctggctgac tccggctggt tcctggacaa caagcagtat cgccacacag actgcgtcga 540
 cagcatcacg tgcgcgccc cggaggccat ccgccgtggc atcagggtact ggaacgggg 600
 ggtcccggag cgctgcgac gccagttcca ggaggggcag gaggtggaact gcttcttttg 660
 ctacaaggtc taccgaccc tgcgtgccc tgtgttcgtg gtgcagtggc tgittgacga 720
 ggcacagctg acggtggaca acgtgcacct gacggggcag ccggtgcagg agggcctgcg 780
 gctgtacatc cagaacctcg gccgcgagct gcgccacaca ctcaaggacg tgccggccag 840
 ctttgccccc gcctgcctct cccatgagat catcatccgg agccactgga cggatgtcca 900
 ggtgaagggg acgtcgtgc cccgagcact gcactgctgg gacaggagcc tccatgacag 960
 ccacaaggcc agcaagacce cctcaagggt ctgcccgtc cacctggtgg acagctgccc 1020
 ctggcccccac tgcaaccct catgcccac cgtccgagac cagttcacgg ggaagagat 1080
 gaacgtggcc cagtctctca tgcacatggg cttcgacatg cagacggtgg cccagccga 1140
 gggactggag cccagtgagc tgctggggat gctgagcaac ggaagctagg cagactgtct 1200
 ggaggaggag ccggcactga gggggccaga caccgctgc ccagtgcca cctcacccc 1260
 caccagcagg cctcccgtc tcttcgggac agggcccag ccgtccccc tgtctgggtc 1320
 tgcccactgc cctcctgcc cggctttccc tgcccctctc ccacagccca gccagagaca 1380
 agggacctgc tgcatcccc atctgtggcc tgggggtcct tcctgacaac gagggggtag 1440
 ccagaagaga agcactggat tcctcagtc accagctcag acagcaccca ccggccccc 1500
 ccatcaagcc cttttatatt attttataaa gtgacttttt tattacttta atttttttaa 1560
 aaaaggaaaa taagaatata tgatgaatga tattgttttg taacttttta aaaatgattt 1620
 taaagagaca aaaaagaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1665

10

20

<210> 320

<211> 1571

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 320

30

tgctgttgat atggtggtta gggaacgggc ctggctctgg cccctgacgc aggaacatgg 60
 agctgatcca ggacacctcc cgcccgcac tggagtacgt gaaggggggc ccgctcatca 120
 agtactttgc agaggcactg gggcccctgc agagcttcca gggccggcct gatgacctgc 180
 tcatcagcac ctaccccaag tccggcacca cctgggtgag ccagattctg gacatgatct 240
 accagggtgg tgacctggag aagtgtcacc gagctccat cttcatgcgg gtgcccttcc 300
 ttgagttcaa agcccagggt attcctcag ggatggagac tctgaaagac acaccggccc 360
 cagactcct gaagacacac ctgcccctgg ctctgctccc ccagactctg ttggatcaga 420
 aggtcaagggt ggtctatgtt gccgcacacg caaaggatgt ggcagtttcc tactaccact 480
 tctaccacat ggccaagggt caccctgagc ctgggacctg ggacagcttc ctggagaagt 540
 tcatggtcgg agaagtgtcc tacggatcct ggtaccagca cgtgcaggag tggtgggagc 600
 tgagccgcac ccacctgtt ctctacctct tctatgaaga catgaaggag aaccccaaaa 660
 gggagattca aaagatcctg gagtttgtgg ggcactccct gccagaggag accgtggact 720
 tcatggttca gcacacgtcg ttcaaggaga tgaagaagaa ccctatgacc aactacacca 780
 ccgtccccc ggagttcatg gaccacagca tctcccctt catgaggaaa ggcattggctg 840
 gggactggaa gaccaccttc accgtggcgc agaattagcg cttcgatgcg gactatgcgg 900
 agaagatggc aggtgcagc ctcagcttcc gctctgagct gtgagagggg ctccctgggtg 960
 cactgcagag ggagtgtgcg aatcaaacct gaccaagcgg ctcaagaata aaatatgaat 1020

40

tgagggcctg ggacggtagg tcatgtctgt aatcccagca atttgagggc tgaggtggga 1080
 ggatcatttg agcccaggag ttcgagacca acctgggcaa catagtgaga ttctgtttaa 1140
 aaaataaaat aaaataaaac caatttttta aaagagaata aaatatgatt gtgggccagg 1200
 cagagtggct catgcctgta atcccagcaa tttagaagt tgaggctaga ggatcactgg 1260
 aggacaggag ttggggacca gccgtttcaa cattacaaga catcatccct acaaaaattt 1320
 gagaaaatta tctgtacgtg atggtgggca cctgtagtc caactacttg acaagtgaag 1380
 gcaggaggat cgcctgagcc agggagggtta tggctgcagt tggctgactg ggctaataca 1440
 ctcaagcctg agggacagag caaatcttgc ttgagaaata aataaaatac aatttactta 1500
 acataaatta tgattcagga ccagctctggc caacatgggtg aaaccccgct tctactaaaa 1560
 aaaaaaaaaa a 1571

10

<210> 321

<211> 1549

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 321

gctgggtcct tcggcaggag gaggaagatg gagcccagca ccgcggcccc ggcttgggcc 60
 ctcttttggg tgctgtctgc cttgcttggc gcggtttgcg ccagcggacc ccgcacctta 120
 gtgctgtctg acaacctcaa cgtgcgggag actcattcgc tttcttccg gagcctgaag 180
 gaccggggct ttgagctcac attcaagacc gctgatgacc ccagcctgtc tctcataaag 240
 tatggggaat tcctctatga caatctcatc atttctccc cticggtaga agattttgga 300
 ggcaacatca acgtggagac catcagtgc cttattgacg gcggaggcag tgtgctggtg 360
 gctgccagct ccgacattgg tgaccctctt cgagagctgg gcagtgaagt cgggattgag 420
 tttgacgagg agaaaacggc tgtcattgac catcacaact atgacatctc agaccttggc 480
 cagcatacgc tcctcgtggc tgacactgag aacctgctga agggcccaac catcgttggg 540
 aaatcatctc taaatcccat cctctttcga ggtgttggga tgggtggcca tcctgataac 600
 cctttgggtg tggacatcct gacgggctct tccacctctt actccttctt ccoggacaag 660
 cctatcaccc agtatccaca tgoggtgggg aagaacaccc tcctcattgc tgggctccag 720
 gccaggaaca atgccgcgt catcttcagc ggctccctcg acttcttcag cgactccttc 780
 ttcaactcag cagtgcagaa ggcgggccc ggctccaga ggtattccca gacaggcaac 840
 tatgaactag ctgtggccct ctcccgtgg gtgttcaagg aggagggtgt cctccgtgtg 900
 gggcctgtgt cccatcatcg ggtgggcgag acagcccaac ccaatgccta cactgtcact 960
 gacctagtgg agtatagcat cgtgatccag cagctctcaa atggcaaatg ggtcccttt 1020
 gatggcgatg acattcagct ggagtttgc cgcattgate cttttgtgag gaccttctg 1080
 aagaagaaag gtggcaaata cagtgttcag ttcaagtgc ccgacgtgta tgggtgattc 1140
 cagtttaaag tggattacaa ccggctaggc tacacacacc tgtactcttc cactcaggta 1200
 tccgtgggc cactccagca cacgcagtat gagcgttca tcccctcggc ctaccctac 1260
 tacgccagcg cctctccat gatgtctggg ctcttcactc tcagcatcgt cttcttgcac 1320
 atgaaggaga aggagaagtc cgactgagg gctagagccc tctccgcaca gcgtggagac 1380
 ggggcaggga ggggggttat taggattggg ggttttgtt tgccttgttt aaagccgtgg 1440
 gaaaatggca caactttacc tctgtgggag atgcaacact gagagccaag ggggtgggagt 1500
 tgggataatt ttatataaaa agaagttttt ccactttgaa ttgctaaaa 1549

20

30

40

<210> 322

<211> 2064

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 322

```

ctttgctccc ctgccgcctt ctagtgggcc gccgtggtgt ggacttgtcc tgtgggatgg 60
agaccctcca tacatggggt tcaaagggtc tggggtattc ctggatcttc aggacatctg 120
cctaccctca ggtttccag gccctgggtg gggaggcatc agatccctgg ccaacctgct 180
atccacccca gggtttagac ctctcttccc gtgagggaac agagtagtag cttcatttgt 240
ggcagattat ctgccttgtg ataaacttta gtggcctccc tttctgtttt gccataatct 300
gcctctctcc cactcccat accatctac aaagcagcct tgaataaac caccctgtg 360
gttcagtgtg ggtcatgac tgtcaatcca ggcttagtac atttccaaat ggaattacca 420
gaaggatggg catcaaactg ggaaaatgat ttggtggtt gctagccgtg ttctttttt 480
tccaaggca ttcttcaga tgtgcagtgt tggcagacc aggggatgcc atttacctg 540
cccactggtc gagatttgt catcccagga acttgggctt cagaaaagat gtttctgggc 600
tttgaccag attctggctg gtctgtgtt tgcctctct gccacacca gtggctttca 660
ttgggctttt ttctctagt tattgtcagg aacagtgggg aatggcaggt attgcatttg 720
gtgaacacac tggataactg gaatcagagc cgtgtgactg agggagagg ccttcacagc 780
ttcaatgcag aatgggatga ttatctgcc tgaacgaag gatgcttctt tgaggggagt 840
tgggaccaat actgggaaca gcaccgtcc tggcttctct gctttgtct ctctctgaag 900
taatttagac ttctgaacc ttacatactg gctccatctg tataattgga gagcctgtcc 960
ctctcagcct cacagtagtg aagttaggaa gcatggagtc cacagtgttc ttgaaagaa 1020
tcaaggcacc aagtcacatg atttacattt ctctcttgag atcagtcctt ttgttagcag 1080
cctgcaattc tgaccacggc aaccaaaaat ttctgacctt ggcaaccaa aatcaagcgc 1140
gaggaaacct gggggtttat ttggaggtgg gagaggatgt cccttctctt ggtaggacta 1200
tgtctggcta cattgtcttt ccattttttt ctgattgtcc ccttgcccc ctcccttttc 1260
tgggggcaca gagggcatgg caattttgtt tcttagcttt ccatattcct actgcagtgc 1320
tttcttcaga atactgttc agatcggatt ctggctgtg agggcaacca gctgctttcc 1380
tgtttcttta aaagtggatc ccacactgcc gtgtcctgca cagttagtgc tgcgtttag 1440
aaaccatcta gcagtggatg ctcaggaggt ggcctctgct cggtatgggg cctctgcaac 1500
atgaggttat ggggtctcta cgctgtgggg tcaaaggaga catcatgac cctactggca 1560
gaaagagcag agccccagag tgggttccac ttacggggtc agtgtctttt ctgagatatt 1620
cctcggaacc acatttaaat tctttttcat attgtttgca taataattgc cttctagtgc 1680
ctactttata ggactgagag gatttaaatg agataatcca tgttatggat ttaacacagc 1740
ctctggcaca agtctaaatg ttgcatgtaa gtgttaacta ttatactgga aagaaggctc 1800
agttccttga ttaggtgtg ggagaaaaat atatatatat ttgagacca gccctggcca 1860
acatgtgtaa actcatgtct acgaaaaata caaaagttag cctggtgttg gtggcgcagc 1920
cctatagttg cagctactcg ggaggctgag acacaggaat cacttgaacc cgggaggcgg 1980
aggttgacag gagccgagat cacaccactg cactccagcc tgggtaacag agtgagatac 2040
tgtctcaaaa aaaaaaaaaa aaaa
2064

```

10

20

30

40

<210> 323

<211> 1317

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 323

```

gggtaatctc tactttccta tactgcaaaa gaatgtgagg aagaaatggg actcttttgt 60

```

tattttattga tgcgactgta aatttggtaca gtatttctgg agggcaattt ggtaaaatgc 120
 atcaaaagac ttaaaaatac ggacgtactt tgtgctggga actctacatc tagcaatttc 180
 tctttaaaac catacagag atgcatacaa agaattatat ataaagaagg gtgtttaata 240
 atgatagtta taataataaa taattgaaac aatctgaatc ccttgcaatt ggaggtaaat 300
 tatgtcttag ttataattag attgtgaatc agccaactga aaatcctttt tgcataattc 360
 aatgtcctaa aaagacacgg ttgtcttata tatgaagtga aaaaaggata tggtagcatt 420
 ttatagtaact agttttgctt taaaatgcta tgtaaatata caaaaaaact agaaagaaat 480
 atatataacc ttgttattgt atttggggga gggatactgg gataattttt attttctttg 540
 aatctttctg tgtcttcaca tttttctaca gtgaatttaa tcaaatagta aagtgtttgt 600
 aaaaataaaa gtggatttag aaagatccag ttcttgaaaa cactgtttct ggtaatgaag 660
 cagaatttaa gtggtaata ttaagggtgaa tgtcatttaa gggagttaca tctttattct 720
 gctaaagaag aggatcattg atttctgtac agtcagaaca gtacttgggt ttgcaacagc 780
 tttctgagaa aagctagggt tttaatagtt taactgaaag ttaactatt taaaagacta 840
 aatgcacatt ttatggatc tgatatttta aaaagtaatg tttgattctc ctttttatga 900
 gttaaattat ttatacagag ttggtaattt ttgcttttta ataaagtga agcttgcttt 960
 tttactctt tttttattgt tattttatag aaatgctttt tgttggccgg gcacagttgc 1020
 tcatccatgt aatcccagca ctgtgggagg ccgagacggg tggatcacia ggtcaggaga 1080
 tcgagaccat cctggctaata gcgttgaaac tccgtctctg ctaagaatac aaaaaattag 1140
 ctgggcgtgg tgggtggcac ctgtagtccc agctactcag gaggtgagg caggagaatg 1200
 gtgtgaacct gggagggtga gcttgacgtg agcagagctt gcagtgcagc gagcttgtgc 1260
 cactgcactc cagcctgggc aacagagtaa gactcagtct caaaaaaaaa aaaaaaa 1317

10

20

<210> 324

<211> 1483

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 324

ttttcaatct ttttgatctc acgaccactt tttaaaaaat gtatatcttt ttttgtgtgt 60
 tgttcttgtt gtgtgtgtt tttgagacag ggtcttgctc tgtcgccag gctggagtgc 120
 agtggcacta acgtggctca tgcgcctca acctcctaga ctcaagtgc cctccctcct 180
 cagcctccca agtatctggg atcaaagggt tgaaccacca ggccctggcta attttttttt 240
 attttttga gagatgacat ttctccatgt tgcacaggct ggtttcaaac tcttgggctc 300
 aagcaagcct caccctccca aagtgggtgg attacaagta tgagccacca cacctggcca 360
 ggaccactgg acactcttaa aaatgatgaa agacttcatg gagaagcttg tattcatgtg 420
 gattatagct atcaattgtt actgtattag acatttaaaa gaaaatagaa atgaggaaaa 480
 tgaatttatt taaaaatagt aaacccaaat acatgtgaac ataaatcaca tttttatgaa 540
 aagatcacta ttttccacaa ttaaaaattg aggtttatgt agtttttgag atctctttaa 600
 tgtctggcat aatagaatac agctggatc tcatgtatgc ttctgcacaa tcttttgtga 660
 ttttttttc ttttttttg agacggagtc ttgtctgtgc acccaggctg gagtgcagtg 720
 gtgccatctc agctcagtc aacctccact gccgggggtc aagcgattat cctgcctccc 780
 gcatgaaatg gggttttgcc atgttgcca ggcctgtctc gaactcctga cctcagggtga 840
 gccactgtgt ccggccctgt tgtggtatgt tgaagtatat aaagaaaatc caggttcaca 900
 cggatacata tttttaaatg gagaaatatt ggaatagcct ttccagataa ttatggatat 960
 tcttctttga tactgtacaa aatttggcaa gtgatagttc cttcaaagat agctgcagtg 1020
 tggaatctga aatcctatca aggaagttt tgtactctgt taaactaaaa atccactgat 1080
 ccgttttaca ctttatttat gtgaagagtg gtaactttta cccatgcatg attttgaat 1140

30

40

atcctgtatt ggtcatttgg aaaatactgg ttactgaat tatgcagttc ttccaaatat 1200
 tgacacattt ctttatataa atatcaagtc acatttgita atateacaac tgatatcaga 1260
 aaagtcocat ggtaaaatga aatttcacaa aattctaattg ttcccttgga atcttgaatt 1320
 ttatcattgg caacaaatac agttttcctt gaaatgacag cctcactttt ttttaattttt 1380
 gagtgagaag atacctgcc aatattcaag tctgaatggc gattgcttac cagtcatctt 1440
 ttcattgtta aatggtcttc ctccatttaa aaaaaaaaaa aaa 1483

<210> 325

<211> 1067

<212> DNA

<213> Homo sapiens

10

<400> 325

gacggtcatc gattacaacg gggaacgcac gctggatggt ttttaagaaat tcctggagag 60
 cgggtggccag gatggggcag gggatgatga cgatctcgag gacctggaag aagcagagga 120
 gccagacatg gaggaagacg atgacagaa agctgtgaaa gatgaactgt aatacgcaaa 180
 gccagaccgg ggcgctgccg agaccctcg ggggctgcac acccagcagc agcgacggcc 240
 tccgaagcct gcggcctcgc ttgaaggagg gcgtcgccgg aaaccaggg aacctctctg 300
 aagtgcacac tcaccctac acaccgtccg ttcaccccg tctcttctt ctgcttttcg 360
 gtttttgaa agggatccat ctccaggcag cccaccctgg tggggcttgt ttctgaaac 420
 catgatgtac ttttcatac atgagtctgt ccagagtgt tgctaccgtg ttggagtct 480
 cgctgcctcc ctcccgggg aggtttctcc tcttttgaa aattccgtct gtgggatttt 540
 tagacatttt tcgacatcag ggtatttgtt ccaccttggc caggcctcct cggagaagct 600
 tgtcccccgt gtgggaggga cggagccgga ctggacatgg tcaactcagta ccgcctgcag 660
 tgtcgccatg actgatcatg gctcttgcat ttttgggtaa atggagactt ccgcatcctg 720
 tcagggtgtc ccccatgcct ggaagaggag ctggtggctg ccagccctgg gtcccgccac 780
 aggcctgggc ctccccctc cctcaagcca gggctcctcc tctgtcgtg ggctcattgt 840
 gaccactggc ctctctacag cacggcctgt ggcctgttca aggcagaacc acgaccctg 900
 actcccggtt ggggagggtg ccaaggatgc tggagctgaa tcagacgtg acagtctctc 960
 aggcatttct atttcacaa cgaattgaac acattggcca aataaagttg aaattttccc 1020
 ccccaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 1067

20

30

<210> 326

<211> 915

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 326

aggagccgca gggccgtagg cagccatggc gccagccgg aatggcatgg tcttgaagcc 60
 ccaattccac aaggactggc agcggcgcgt ggccacgttg ttcaaccagc cggcccgtaa 120
 gatccgcaga cgtaaggccc ggcaagccaa ggcgcgcgcg atcgccccgc gccccgcgtc 180
 ggggtcccatc cggcccatcg tgcgtgccc cagggttcgg taccacacga aggtgcgcgc 240
 cggccgcggc ttcagcctgg aggagctcag ggtggcggc attcacaaga aggtggcccc 300
 gaccatcggc atttctgtgg atccgaggag gcggaacaag tccacggagt ccctgcaggc 360
 caacgtgcag cggctgaagg agtaccgctc caaactcatc ctcttcccca ggaagccctc 420
 ggcccccaag aaggagagca gttctgctga agaactgaaa ctggccacco agctgaccgg 480

40

accggtcacg ccgcctcggg acgtctataa gaaggagaaa gctcagatca tcaactgagga 540
 agagaagaat ttcaaagcct tcgctagtct ccgtatggcc cgtgccaaag cccggctctt 600
 cggcatacgg gcaaaaagag ccaaggaagc cgcagaacag gatgttgaaa agaaaaaata 660
 aagccctcct ggggacttgg aatcagtcgg cagtcacgtt gggctctccac gtgggtgtgt 720
 tcgtgggaac aactgggcct gggatggggc ttcaactgtg tgacttcttc ctgccagggg 780
 atttggggct ttcttgaaag acagtcacag ccttgataa tgctttactt tctgtgttga 840
 agcactgttg gttgttttgt tagtgactga tgtaaaacgg ttttcttgtg gggaaaaaaa 900
 aaaaaaaaaa aaaaa 915

<210> 327

<211> 2338

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 327

agcgacacgc ggcagtcggc tccctcgttg accgaatcac cgacctctct cccagctgt 60
 atttccaaaa tgcgccttcc taacaagctg acgctggaca agctggacgt taaagggaag 120
 cgggtcgtta tgagagtcga cttcaatggt cctatgaaga acaaccagat aacaaacaac 180
 cagaggatta aggcctgctg cccaagcctc aaattctgct tggacaatgg agccaagtcg 240
 gtagtcctta tgagccacct aggcgggcct gatgggtgtg ccatgcctga caagtactcc 300
 ttagagccag ttgctgtaga actcaaatct ctgctgggca aggatgttct gttcttgaag 360
 gactgtgtag gccagaaagt ggagaaagcc tgtgccaaac cagctgctgg gtctgtcatc 420
 ctgctggaga acctccgctt tcatgtggag gaagaaggga agggaaaaga tgcttctggg 480
 aacaaggtta aagccagacc agccaaaata gaagctttcc gagcttccact ttccaagcta 540
 ggggatgtct atgtcaatga tgcttttggc actgctcaca gagcccacag ctccatggta 600
 ggagtcaatc tgccacagaa ggctgggtgg tttttgatga agaaggagct gaactacttt 660
 gcaaaaggcct tggagagccc agagcgaccc ttcctggcca tcctgggcgg agctaaagtt 720
 gcagacaaga tccagctcat caataatatg ctggacaaag tcaatgagat gattatttgt 780
 ggtggaatgg cttttacctt ctttaagggt ctcaacaaca tggagatttg cacttctctg 840
 tttgatgaag agggagccaa gattgtcaaa gacctaatgt ccaaagctga gaagaatggt 900
 gtgaagatta ctttgctgtg tgactttgtc actgctgaca agtttgatga gaatgccaa 960
 actggccaag ccactgtggc ttctggcata cctgctggct ggatgggctt ggactgttgt 1020
 cctgaaagca gcaagaagta tgcctaggct gtcactcggg ctaagcagat tgtgtggaat 1080
 ggtcctgttg gggatattga atgggaagct tttggccggg gaaccaaagc tctcatggat 1140
 gaggtgttga aagccacttc taggggctgc atccatcca taggtgtgtg agacactgcc 1200
 acttgctgtg ccaaatggaa cacggaggat aaagtcagcc atgtgagcac tgggggttgt 1260
 gccagtttgg agctcctgga aggtaaagtc cttcctgggg tggatgctct cagcaatatt 1320
 tagtacttcc ctgcctttta gttcctgtgc acagccccta agtcaactta gcattttctg 1380
 catctccact tggcattagc taaaaccttc catgtcaaga ttcagctagt ggccaagaga 1440
 tgcagtcca ggaaccttca aacagttgca cagcatctca gctcatcttc actgcacct 1500
 ggatttgcac acattcttca agatccatt tgaatttttt agtgactaaa ccatttgtga 1560
 ttctagagtg catatattta tattttgcct gttaaaaaga aagtgagcag tgttagctta 1620
 gttctctttt gatgtagggt attatgatta gctttgtcac tgtttcacta ctcagcatgg 1680
 aaacaagatg aaattccatt ttaggtagt gagacaaaat tgatgatcca ttaagtaaac 1740
 aataaaagtg tccattgaaa ccgtgatttt ttttttttct ctgtcatact ttgttaggaa 1800
 gggtgagaat agaacttga ggaacggatc agatgtctat attgtgaat gcaagaagtg 1860
 gggcagcagc agtggagaga tgggacaatt agataaatgt ccattcttta tcaagggcct 1920

10

20

30

40

actttatggc agacattgtg ctagtgcttt tattctaact tttattttta tcagttacac 1980
 atgatcataa tttaaaaagt caaggcttat aacaaaaaag cccagccca ttcttcccat 2040
 tcaagattcc cactccccag aggtgaccac ttcaactct tgagtttttc aggtatatac 2100
 ctccatgttt ctaagtaata tgcttatatt gtccacttc tttttttta ttttttaaag 2160
 aaatctattt cataccatgg aggaaggctc tgttccacat atatttccac ttcttcattc 2220
 tctcggtata gttttgtcac aattatagat tagatcaaaa gtctacataa ctaatacagc 2280
 tgagctatgt agtatgctat gattaaattt aottatgtaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa 2338

<210> 328

<211> 2519

<212> DNA

<213> Homo sapiens

10

<400> 328

gcgtgtcagg tgggtgogga gctgaatcat attctaagaa ctcagccact caggtatcca 60
 ccatggtgct gggccctgaa cagaagatgt cagatgacag tgtttctgga gatcatgggg 120
 agtctgccag tcttggtaac atcaaccctg octatagtaa tccctctctt tcacagtccc 180
 ctggggactc agaggagtac ttgccactt actttaatga gaagatctcc attcctgagg 240
 aggagtactc ttgttttagc ttctgtaaac tctgggcttt caccggacca ggttttctta 300
 tgagcattgc ctacctggat ccaggaaata ttgaatccga tttgcagtct ggagcagtgg 360
 ctggatttaa gttgctctgg atccttctgt tggccaccct tgtggggctg ctgctccagc 420
 ggcttgacgc tagactggga gtggttactg ggctgcatct tgcitgaagta tgtcaccgtc 480
 agtatcccaa ggtccacga gtcactctgt ggctgatggg ggagttggct atcatcggtc 540
 cagacatgca agaagtcatt ggctcagcca ttgctatcaa tcttctgtct gtaggaagaa 600
 ttctctgttg ggggtggcgtt ctcatcacca ttgcagatac ttttgtattt ctcttcttgg 660
 acaaatatgg ctgcggaag ctagaagcat tttttgctt tctcatcact attatggccc 720
 tcacatttgg atatgagtat gttacagtga aaccagcca gagccaggta ctcaagggca 780
 tgttctgacc atcctgttca ggctgtcga ctccacagat tgaacaggct gtgggcatcg 840
 tgggagctgt catcatgcca cacaacatgt acctgcattc tgccttagtc aagtctagac 900
 aggtaaaccg gaacaataag caggaagttc gagaagccaa taagtacttt ttcatggaat 960
 cctgcattgc actctttgtt tcttcatca tcaatgtctt tgttgtctca gtctttgtcg 1020
 aagcattttt tgggaaaacc aacgagcagg tgggtgaagt ctgtacaaat accagcagtc 1080
 ctcatgctgg cctctttcct aaagataact cgacactggc tgtggacatc taaaaagggg 1140
 gtgttgtctt gggatgttac tttgggctg ctgcaactca catttgggca gtggggatcc 1200
 tggctgcagg acagagctcc accatgacag gaacctattc tggccagttt gtcattggagg 1260
 gattcctgaa cctaaagtgg tcacgtttg ccgagtggt tctgactcgc tctattgcca 1320
 tcatccccac tctgcttggt gctgtcttcc aagatgtaga gcatctaaca gggatgaatg 1380
 actttctgaa tgttctacag agcttacagc ttccctttgc tctcataccc atcctcacat 1440
 ttacgagctt gcggccagta atgagtgaat ttgccaatgg actaggctgg cggattgcag 1500
 gaggaatctt ggtccttacc atctgttcca tcaatatgta cttttagtagt gtttatgtcc 1560
 gggacctagg gcatgtggca ttatatgtgg tggtgctgtt ggtcagcgtg gcttatctgg 1620
 gctttgtgtt ctacttgggt tggcaatgtt tgattgcaat gggcatgtcc ttctgggact 1680
 gtgggcatac gtgccaatctg ggattgacag ctacagctga actctatctt ctgaacacca 1740
 tggacgtgta ctacttgtg tctagatgac tgacagcctg agagactcta taagaacatg 1800
 tttttctaag ccttttttgt gccagggtgc ccgttaacgt ctctgttagt tcaaagggtg 1860
 gttttgttca gacgttttga acaaaaggca aagatttctt catgggaagg gtgttcaaaa 1920
 ctgacagcta taaatgtagg tcagagaccc acccacctca taacagtcac aactcccag 1980

20

30

40

agttaaacga ttggcctctg atggccacac acccctatgg gcttgtgtct tggactctgg 2040
 gatttaaaag atatatatgt atatatatit atgtaaacct gagcatctca gtttgggtag 2100
 agttttaagg ttatatgaaa ctgatagaac ttttgtatit tttttttaaa tattgttttg 2160
 atatatacaga tatttgTTTT gtctggatca caagtgagaa agaaaagaga ataatgctct 2220
 ttttcacaat gaactgggtca aattgactat cttgtaaagt gatactttac tatgtcagtg 2280
 aaatttcagt ttgatttttag tcaaccagat tatatccttt gtatctactg atattaacac 2340
 atcatattaa cacatcattt cttaaaaaaa cttttcttct gtttggcaat cataattaac 2400
 tctggttatc agcctatitg gtaattattg tctttgtcgt cacttttctt gaattgtttt 2460
 ctagtcatta aacagatatg aaggcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2519

10

<210> 329

<211> 1623

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 329

cccccagacc attatggcct cctgcagtt tgtgatctct ttgcctgtat gcagcttaaa 60
 gttgataaag agaagtgggt atatcgaaact cctctacaga tgtgaaggaa tggacaagag 120
 ttgagcagcc tttctgctga ttatcacaca tcatgagctg agtgactgca gcttgccaaa 180
 tctttgtgtt tctgggtctg accaattage ttagttcttc tctgcctaa ttttgaacta 240
 gtaaagcaaa gtgagtcac agattatgag ttaactgtta aaagaaaaat gctgtttatt 300
 catgctgagg tgattcagtt cctccttct tacagaagta ttttaattca cccacacta 360
 gaaatgcagc atctttgttg acgtcttttt cacaagcctc caaggetcct tagattgggt 420
 cgttactaaa agtacattaa aacactcttg tttatcgaag tatattgatg tattctaaag 480
 ctagtaaaact tccctaactg ttaattgccc tacagatgct tctcttgctg tgggttttct 540
 tttgttagtg gtctgaaata attattttcc tgttctatta atacatagtg tattttgcac 600
 aaaaaaatta acctggtcaa tagtgattac caaaatatai attaataatc ttggcaattt 660
 ttgacattaa ttatgaaaca ttttagccca cgttagttct acattattct tcaattaaac 720
 tcagctactg caaaitttgt ctttctgtaa atgttattaa aatatccagt gagctcttta 780
 gaaggactca gtattatttc aagactattt ttgaggtaat tctagccttt taaaatattc 840
 tacagaccta cggggcctaa aagaacccca gtaccgacta agcaaatagg caaaagacat 900
 gttggaaatg tagtatagta cttgaaacag tcactatcat agggataatt ggtgcatcct 960
 gtglaaatgg aagctgagct tgacacctgg tgccttlaag tagggataaa gtcctcctct 1020
 cactgcaagc acagcatacc tgtacctcca aaagtacgt tttagtgaac aggccgtttt 1080
 caacacttgt gccttgggggt gttcattgaa gctttgtgaa aactactgat gttttctcag 1140
 tctccttaaa gttacgtcca tgccttataa tgtctgtgta ggagagaagt ggggtttata 1200
 atgttttctc taagatatct ttgctgcttt ccagactttg aaactattaa gcttcttaac 1260
 tgcctcttac cggaaatact tctggggaaa cttcatggtc ccaaaatgtc attgccatac 1320
 agcttacta gagttctttg aaccacagct gaaaagagct ttgtattatt ttttaattcc 1380
 ctccccagat atcatitagg agtattatat aaaggtgggt ggcaaaaaca atgtaaggag 1440
 cctttccagt tatcttgagt tgcagctctg tagtttcttg aggccaaaca cactgtattt 1500
 tacaagtc aaatataatt acattaatca ctatgttaat gagtatgtaa aacattcttt 1560
 tgcattgatg aattttgtat ctgcttccat taaaagcata acagccataa aaaaaaaaaa 1620
 aaa 1623

20

30

40

<210> 330

<211> 3379

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 330

ctggcctggg cctgaagtga gtgagaggca catgaagaga agtattcaag tatttataca 60
 gataggaatc aagataatca acaatgtctg tcaactgagga agacctgtgc caccatatga 120
 aagtagtagt tctgtgtacgt ccggaataca cttaaagaaa agcagctgga ttccataaag 180
 tggttcatgt tgtggataaa catatcctag tttttgatcc caaacaagaa gaagtcagtt 240
 ttttccatgg aaagaaaact acaaatcaaa atgtttataaa gaaacaaaat aaggatctta 300
 aatttgtatt tgatgtctgt tttgatgaaa cgtcaactca gtcagaagtt tttgaacaca 360
 ctactaagcc aattcttctg agttttttga atggatataa ttgcacagta cttgcctatg 420
 gtgccactgg tgctgggaag acccacacta tgctaggatc agctgatgaa cctggagtga 480
 tgtatctaac aatgtttacac ctttacaat gcattggatga gattaaagaa gagaaaatat 540
 gtagtactgc agtttcatat ctggaggtat ataatgaaca gattcgtgat ctcttagtaa 600
 attcagggcc acttgcctgtc cgggaagata cccaaaaagg ggtggtcgtt catggactta 660
 ctttacacca gcccaaatcc tcagaagaaa ttttacattt attggataat ggaaacaaaa 720
 acaggacaca acatcccact gatatgaatg ccacatcttc tctttctcat gctgttttcc 780
 aaatttactt gcgacaacaa gacaaaacag caagtatcaa tcaaaatgtc cgtattgcc 840
 agatgtcact cattgacctg gcaggatctg agcagagcaag tacttccggt gctaagggga 900
 cccgatttgt agaaggcaca aatattaata gatcactttt agctcttggg aatgtcatca 960
 atgccttagc agattcaaag agaaagaatc agcatatccc ttacagaaat agtaagctta 1020
 ctgccttgtt aaaggattct cttggaggaa actgtcaaac tataatgata gctgctgtta 1080
 gtcttctctc tgtattctac gatgacacat ataacactct taagtatgct aaccgggcaa 1140
 aggacattaa atcttctttg aagagcaatg ttcttaatgt caataatcat ataactcaat 1200
 atgtaaagat ctglaatgag cagaaggcag agattttatt gttaaagaa aaactaaaag 1260
 cctatgaaga acagaaagcc ttcactaatg aaaatgacca agcaaagtta atgatttcaa 1320
 accctcagga aaaagaaatc gaaaggtttc aagaaatcct gaactgcttg ttccagaatc 1380
 gagaagaaat tagacaagaa tatctgaagt tggaaatgtt acttaaagaa aatgaactta 1440
 aatcattcta ccaacaacag tgccataaac aaatagaaat gatgtgttct gaagacaaag 1500
 tagaaaaggc cactggaaaa cgagatcata gacttgcaat gttgaaaact cgtcgtctct 1560
 acctggagaa aaggagggag gaggaattga agcaatttga tgagaatact aattggctcc 1620
 atcgtgtcga aaaagaaatg ggactcttaa gtcaaaacgg tcattattcca aaggaactca 1680
 agaaagatct tcattgtcac catttgcacc tccagaacaa agatttgaaa gcacaaatta 1740
 gacatatgat ggatctagct tgtcttcagg aacagcaaca caggcagact gaagcagtat 1800
 tgaatgcttt acttccaacc ctaagaaaac aatattgcac attaaaagaa gccggcctgt 1860
 caaatgctgc ttttgaatct gacttcaaag agatcgaaca tttggtagag agggaaaaag 1920
 tggtagtttg ggctgaccaa actggcgaac aaccaagca aaacgatcta cccgggattt 1980
 ctgttcttat gaccttttca caacttggac cagttcagcc tattccttgt tgcctatctt 2040
 caggtggaac taatctgggt aagattccta cagaaaaag aactcggaga aaactaatgc 2100
 catctccctt gaaaggacag catactctaa agtctccacc atctcaaagt gtgcagctca 2160
 atgattctct tagcaaagaa cticagccta ttgtatatac accagaagac ttagagaaaag 2220
 cttttcaaaa tccgtctaca gtaaccttaa tgaaaccatc atcatttact acaagttttc 2280
 aggctatcag ctcaaacata aacagtgata attgtctgaa aatgttgtgt gaagtagcta 2340
 tccctcataa tagaagaaaa gaatgtggac aggaggactt ggactctaca ttactatat 2400
 gtgaagacat caagagctcg aagtgtaaat taccgaaca agaactacta ccaaatgata 2460
 acaagacat tttaaacagg ctgatcctt cttcattctc aactaagcat tctatgcctg 2520
 taccaagcat ggtgccatcc tacatggcaa tgactactgc tgccaaaagg aaacggaaat 2580

10

20

30

40

taacaagttc tacatcaaac agttcgtaa ctgcagacgt aaattctgga ttgccaaac 2640
 gtgttcgaca agataattca agtgagaagc acttacaaga aaacaaacca acaatggaac 2700
 ataaaagaaa catctgtaaa ataaatccaa gcatggtagt aaaatttgga agaaatattt 2760
 caaaaggaaa tctaagataa atcacttcaa aaccaagcaa aatgaagttg atcaaacttg 2820
 cttttcaaaag tttatccaat accctttcaa aaatatattt aaaatccttg aaagaagacc 2880
 catcttaaag ctaagtttac ccaagtactt tcagcaagca gaaaaatgaa actctttgtt 2940
 ttcttctttt gtgttctaaa aaaataaaat ttcaaaagaa aaggttgtct ttttaagttt 3000
 ttaaataattt gttgccctttt aaaatccctg agtgtaagtt accatggtagg cagcttagtt 3060
 ttactatgcc acaacaagtt gactaggaca ttttagtaaa tggtagtgag ttaaattatc 3120
 tttattattt tttaaaaata agaatttaga agtggtaaaa ttatggccca agatgtattt 3180
 ggttctctat tatgttttga tacattattt taatcatata tatgactttc cttttcaaaa 3240
 atacittaat gtacaagttg aaatatatgt gccataaaa tcattgtaaa tattatttag 3300
 tcatcacaaa taaaatattg tcccttgcta ctgatatat taaagatgta gattttaaag 3360
 tgaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3379

10

<210> 331

<211> 964

<212> DNA

<213> Homo sapiens

20

<400> 331

tctcaaccct gtgagagtcc atattgagat tggcccagat ggaagagtga cgggtgaagc 60
 agatgttgag ttgctactc atgaagaagc tgtggcagct atgtccaaag acagggccaa 120
 tatgcagcac agatatatag aactcttctt gaattcaaca acaggggccca gcaatggggc 180
 gtatagcagc cagggtgatgc aaggcatggg ggtgtctgct gccaggcca cttacagtgg 240
 cctggagagc cagtcagtga gtggctgtta cggggccggc tacagtgggc agaacagcat 300
 ggggtggctat gactagtittt gttaggaaca tttaggttac ttcaatcatt ttcacaggca 360
 gccacaagc aattaagagc agttataata gaggaagctg ggggacccat ttgcaccat 420
 gagtttgta aaaatctgga ttaaaaaatt acctcttcag tgttttctca tgcaaaattt 480
 tcttctagca tgtgataatg agtaactaa aactattttc agcttttctc aattaacatt 540
 ttggtagtat acttcagagt gatgttatct aagttaaagt agtttaagta tgttaaatgt 600
 ggatctttta caccacatca cagtgaacac actggggaga cgtgcttttt tggaaaactc 660
 aaaggtgcta gctccctgat tcaaagaaat attctcatg ttgtttcatt ctagtattata 720
 ttttcattta aaatccttta ggtaagttt aagcttttta aaagttagtt ttgagaattg 780
 agacacaata ctaatactgt aggaattggt gaggccttga cttaaaactt tctttgtact 840
 gtgatttctt tttgggtgta ttttgctaag tgaaacttgt taaatttttt gttaactaaa 900
 ttttttctt aaaataaaga ctttttcaca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960
 aaaa 964

30

40

<210> 332

<211> 1937

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 332

gcctcccgt cggcctgaac ccagtgctg cagccatggc tcccgccag ctgccttat 60

ttagtgtctc tgacaaaacc ggcccttggtg aatttgcaag aaacctgacc gctcttggtt 120
 tgaatctggt cgcttccgga gggactgcaa aagctctcag ggatgctggt ctggcagtc 180
 gagatgtctc tgagttgacg ggatttcctg aaatgttggg gggacgtgtg aaaactttgc 240
 atcctgcagt ccatgctgga atcctagctc gtaatatcc agaagataat gctgacatgg 300
 ccagacttga tttcaatctt ataagagttg ttgcctgcaa tctctatccc ttgttaaaga 360
 cagtggcttc tccaggtgta actgttgagg aggctgtgga gcaaatggac attggtggag 420
 taaccttact gagagctgca gccaaaaacc acgctcgagt gacagtgggtg tgtgaaccag 480
 aggactatgt ggtggtgtcc acggagatgc agagctccga gagtaaggac acctccttgg 540
 agactagaag ccagttagcc ttgaaggcat tcaactatac ggcacaatat gatgaagcaa 600
 tttcagatta tttcaggaaa cagtacagca aaggcgtatc tcagatgccc ttgagatatg 660
 gaatgaaccc acatcagacc cctgcccagc tgtacacact gcagcccaag cttcccatca 720
 cagttctaaa tggagcccct ggatttataa acttgtgcga tgccttgaac gcctggcagc 780
 tgggtgaagga actcaaggag gcttttaggtt ttccagccgc tgcctctttc aaacatgtca 840
 gccagcagg tgcgtctgtt ggaattccac tcagtgaaga tgaggccaaa gtctgcatgg 900
 tttatgatct ctataaaacc ctacaccca tctcagcggc atatgcaaga gcaagagggg 960
 ctgataggat gtcttcattt ggtgattttg ttgcattgtc cgatgtttgt gatgtiacca 1020
 ctgcaaaaat tatttcaga gaagtatctg atggtataat tgccccagga tatgaagaag 1080
 aagccttgac aatactttcc aaaaagaaaa atggaaacta ttgtgtcctt cagatggacc 1140
 aatcttacaa accagatgaa aatgaagtc gaactctctt tggcttctat ttaagccaga 1200
 agagaaataa tgggtgctgc gacaagtcac tatttagcaa tgttgttacc aaaaataaag 1260
 atttgccaga gtctgccctc cgagacctca tcgtagccac cattgctgtc aagtacactc 1320
 agtctaactc tgtgtgctac gccagaacg ggcaggttat cggcattgga gcaggacagc 1380
 agtctcgtat aactgcact cgccttgacg gagataaggc aaactattgg tggcttagac 1440
 accatccaca agtgccttcg atgaagtta aaacaggagt gaagagagca gaaatctcca 1500
 atgccatcga tcaatatgtg actggaacca ttggcgagga tgaagatttg ataaagtgga 1560
 aggcactgtt tgaggaagtc cctgagttac tcaactgaggc agagaagaag gaatgggttg 1620
 agaaactgac tgaagtttct atcagctctg atgccttctt ccttttcga gataacgtag 1680
 acagagctaa aaggagtggg gtggcgtaac ttggcgctcc ctccggttct gctgctgaca 1740
 aagtttgat tgaggcctgc gacgaactgg gaatcatcct cgctcatagc aaccttcggc 1800
 tcttcacca ctgattttac cacacactgt tttttggctt gcttatgtgt aggtgaacag 1860
 tcacgcctga aactttgagg ataactttt aaaaaataa aacagtatct cttaatcact 1920
 ggaaaaaaaa aaaaaaa 1937

10

20

30

<210> 333

<211> 2029

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 333

cggacgcgtg ggctgaagtg tattgaacaa aaatgattat ttcataatgt ttgaattgct 60
 tccaaactgc atgttattta ttctaaactc tccctctgat aggataccga gacctagaga 120
 agttaagaaa acaagcccca gatcaatcac attgtcctg acagcaccta accttctaga 180
 ttccaagtcc aatggttttc ctggtactat gatgctagta gatcttaaaa aataataatc 240
 tagatctaca ctatccaata tggtagccac tggccacatg tgattttagc tcttgatatg 300
 tgtttaattc gaatttagat gtgccgtaag tgtaaaatgc aactgaatt tcaaagactt 360
 agtatgaaaa aaaaagtat ctcaattttt attacatgaa gtgataacct agaaacactg 420
 gacgaagtaa atattataaa aattaatttt acatatitcc ttttatttaa tgtggctact 480

40

agaaacttat gtatggctca catatttcta ctgaacagca ctgatataatt tggcaatata 540
 cagggtatac attatatata tatatatata ttctatgtaa atagttcatt aaataattcc 600
 tatagtaaaa tatgagaaac aggaaactca tatccaactt ggaaaagttt caaatataat 660
 acttattaag aaatacaggt tctattcttc aggtactctt acctagaatg aattaaggat 720
 atgtagaaac tcttatgtta cttataaaat aataaagaga tactgttagt ctctacagag 780
 atgctggagt gtccctatag taccctataga gtatagtata gagatactat aggatctctt 840
 tactatatag atatatggta tagactatag aggtatctct agactatata ttatttatac 900
 tctactatcc tatatagtat ctctatatag agagataata tatatactcc atatagtata 960
 ctctagagat gctataagtt tctgtagtat ctttatagta gagataatag ggagggataa 1020
 tagtataggg acgtactata taccctatagt atctctataa gtacacaagt tccccatta 1080
 atcatctggt ttacgttgtt aaccaaataa ggtattatgc aggctcatct ttttatataa 1140
 gaagaaaaga ctgaatgctc cctatgactt catittctcc ctgttccac taccatgtcc 1200
 ccaacatac tgacacacaa agaaaatata aataccctg attcttttag ccttaaacctt 1260
 agggcctcat cctaaacatc ttaagctcag catctattcc aaaggaaactc tttaatgata 1320
 acgtttcttt gtaaagagac gaatatcatc tggggtttcc tctgaaatgt agatgaacct 1380
 cacttcagtt ctttgtgtac taaaagacc cacccttctc acccatgtgg ctttgtctt 1440
 tccttgtgtt atgtaataag tgatggggtg gaaggatggg ggggtggagga agctacatca 1500
 tggagagagg aggtagaaga cagctgtgga aaatttggat ggtggaagac tagaatctac 1560
 taccatttac atgctaataa aaaccagaaa tggctctttt tccccgttt gatctgattt 1620
 gaaagtittgt gacttttgtc tagtatgtca ttttaccctc tgtgttttcc tcattgttgt 1680
 tagctataaa aactctttga aattctcaaa ataaaggag gtttctttca ggaataggag 1740
 ggctgaggtc aagctgtgaa actgcattct tcatagtggg tctattgggg tggaaaacct 1800
 gcctttgaag taatagaagg tagaagcccg gaaggaaaca ggtctggccc tggatccagg 1860
 aaaataaaga aagaataat tggagatgta gcttagtact tagaattatc ccagaagtga 1920
 acaacatcag taaggtctgg gcttccccct aacgtaacct cttatgaggg ttccaacctc 1980
 acatccatat atctttttaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2029

10

20

<210> 334

<211> 2923

<212> DNA

<213> Homo sapiens

30

<400> 334

ccagcctgga cgacagagca gactccatct caaaaaaaaaa aaaaaaatgg tcaccccttt 60
 tgctcctaaa tcacccctcaa agtaaaagag aacaagaaac agaagcagaa atccataatt 120
 agtgaataaa gacaacacct gtagctccaa acctgtagaa gcagatccca gagaaaagca 180
 ggccagttct ctcttggaat ccagaaagt ccaggaatt ggaggcttca gtgctgcagt 240
 agggagggga ctaaaaacaa agtcigtata tggagcagta agacctccgg gtctcatcc 300
 cccatcctgt gtgctctcgg gtgactagcc ctctccctct ccaggtttag ctcttgaga 360
 aattaaatca aagaggctct agaactgggg atggcaggca ttgagtgcag ggagtgaatt 420
 gccagaggct gagagcagag agatttagtg gcagtgggca gagcaaacag caaatgact 480
 gccctcttcc ctggccttgc tccagaaact gagcagccag acatacacac tccagaagg 540
 cagtiggagg tccccccggg caatcagaac caccacaga gaagacctcc agatactgac 600
 atttagaagc ctctgaccaa agagctgcct ggccaccac tggcttactc gctgacaggc 660
 catgctcctg ccgtacacac cgatcctatc agtcctctc atgggctcct ttccagactt 720
 ctgaggaaag cttccaacat gaagaggag ttcaaaacaa acagagagag agagagagag 780
 agagagagag agagagagag agagagaaaa gaaatataaa caatgcaggg agcaaaagat 840

40

aacttcaaat aaactcaaaa tatttcttctg ggagagatga gacaatattg catacataaa 900
acaagaagag gatgctatca ctaaatittta aaaaaaagta acagaaagta agaaagacct 960
ctaagaaatg tttctgaaat gaggtataat tttttttttt ttgaggggga gtcttgctct 1020
gtcaccacagg ctggagcgca gtggcgtgat ctgggtcac tgcaacctcc gtctcccggg 1080
ttcaagtgat tctcctgcct cagcttcctg agtagctggg attacaggca tgcgccacca 1140
tgcttggtta attttgcat ttttagtagag acggggtttc accatgttgg ccaggctggg 1200
ctgaaactcc cgacctcagg tgatctgccc acctcagcct cccaaagtgc tgggattaca 1260
ggcatgagct accgtgcctg gcctgtgtat ttttgagac agagtcttgc tctgttgccc 1320
aggctggagg gcagtgggtg aaactctgcc tcccgggttc aagcgattct cgtgcgtcac 1380
ctcccaagta gctgggggta gaggcatgtg ccacctgtc tggttacttt ttatataaac 1440
cttcagttta atcttttagc ttactgctgt gtttttcagc tttattcaact ttgctttttt 1500
tctatatttt cgtttcaact caacttttaa aaaatcatac ttgtatattt gtatattiat 1560
atttattttc caagacctca tttgcctctt ttccataatg ggctattatt gctccatggt 1620
acagaatctt ctgttcttcc ctaactattt agttattttt aaaatatttg ttaactttct 1680
cccccttget agttctcagg tacccgcttt ctcccagagt gctggcttcc cttaattatt 1740
tgctgacttg tgctgggtg taaccttca tacttaggta tttctatttg tctgactgct 1800
gatttgattc caatccagtg tttctctga ttcgtggaga agagacgaca acgctgtgag 1860
gctctgggtt tgggtgcttg tctgggtgtg ggagctcctt gtcacatgg gatttttagc 1920
tccctgggtc gccatccac atggccactc tccgtccgat gctgcccgt actcagcagg 1980
aggggaagtc gagaccacct ccttaacctt acagacattg attgtgagct tggagcacct 2040
tccgtgactg gaccacccat gcagtgggtc tttgctttt gcatttttaa ctgcaatttt 2100
ccccaagagt cttccctaatt acagtctctt aggaattgac ggtgggatta aacaaggcat 2160
gtttctgcac tgaatatggt ctatgggttg ccacttgca acctcagctt taaggcttat 2220
ttctcccag gaaactgatg ttaacttttt aagttaaaaa tgtgtatata agtaatacat 2280
gtttattttg gaaattagaa aatacaggcc aggtgtggtg gctcatgcct gtaatcccag 2340
cattttggga ggttagggcg ggaggattgc ctgggcccgg gatttgaga ccagcctggg 2400
caacataggg aaattccatc tctacaaaaa aattaaacat tggctgggtg tgggtgggtc 2460
cacctgtggt cacagctact cgggagactg aggtgggagg atagcttggg caggggagg 2520
tgaggtaca gtgagccacg atcacacca tgtgacacag tgagacctg totcaaaaaa 2580
aaaaaaaaag aaagaaaata taggtaaaca caaagacaaa aaagcaggcg atggtggctc 2640
acacctgtaa ttctagcacc ttgggaggct gaggcaggag gatcacttga ggtcagggaac 2700
tcgagacgag accaggctgg gcagcatggc aggacccat ctctataaaa agtacaaaaa 2760
ttagcagggc acggtgggtg gcacctgtgg tctgctact tgggaagtgt aggtgggagg 2820
atcacctgag ccttgagggt tgagggtgct gtgagccatg atggcaccac tccactccag 2880
tccagtgaa agagccagat cctgtctcaa aaaaaaaaaa aaa 2923

10

20

30

<210> 335

<211> 2283

<212> DNA

<213> Homo sapiens

40

<400> 335

cgctccagg ccccttcccg cgccggagcg cagctgccc cggaaggccg cggcgctgta 60
gtggcgccc ccaggttctt tagtggaaga acggaagcg aggatgagt atccgtggag 120
gcagtaacag gcggcgcgag ggagaagtga ttcccgaaga atcaaggctg ggccggacce 180
ggtggcctgg caacaggtaa taagagaaat gaagccaaca ggtacagacc caaggatctt 240
atctatagct gctgaagttg caaaaagccc tgagcagaat gtccctgtta tactgttgaa 300

gttaaaagaa ataataaaca tcacaccttt aggaagctca gagttgaaga aaatcaaaca 360
 agatatatat tgttatgate tcattcaata ttgcctcttg gtcctcagtc aagattattc 420
 tcgaatccag ggtgggttga ctacaatttc ccagcttaca cagatattaa gccattgctg 480
 tgtgggcttg gagccaggag aagatgcaga ggaattttac aatgaattac ttccatcagc 540
 tgcagaaaaa tttctagttt tggggagaca attacaaaca tgttttatca atgcagctaa 600
 ggctgaagaa aaagatgaat tactacactt tttccaaatt gtgactgatt ctctcttctg 660
 gcttttggga ggccatgttg aacttattca gaatgtacta caaagtgatc atttcttaca 720
 tttactgcaa gctgacaatg tccaaatagg atctgcagtc atgatgatgc tacagaatat 780
 attacagatc aacagtgggtg atttactcag aataggaaga aaagccctgt attcaatttt 840
 agatgaagtt attttcaagc tttttcaac tcctagtcca gttataagaa gtactgctac 900
 aaaactccta ctgttgatgg ctgaatccca tcaggaaatt ttgattttac tgagacaaag 960
 tacctgctac aaaggactca gacgtctact aagtaaacag gaaactggga ctgaattcag 1020
 tcaagaactt agacagcttg ttggcctttt aagcccaatg gtctatcagg aagtagaaga 1080
 gcagatccaa acgatcaaag atgttgctgg agataaatag gcagaaggaa gaagaggacc 1140
 tcaaatatac attgcaactt caaagacaga gagccatgag actttccga gaattgcagc 1200
 tgagtatgct cgaaatagtt catccaggtc aggtggagaa acactatcgg gaaatggaag 1260
 agaaatcagc actgattatc cagaaacatt ggagagggtg cagggaaagg aaaaattttc 1320
 accaacagag gcagtctctc atagagtata aagcagctgt cacacttcaa agagcagcgc 1380
 ttaaattcct agcgaagtac cgtaagaaaa agaaactatt tgctccttgg cgaggactcc 1440
 aagaactcac tgatgcacgc cgagttgaac tgaagaaacg agtggatgac tatgtcagaa 1500
 gacatttggg ctctccaatg tcagatgtgg tcagtaggga gctccatgcc caagctcaag 1560
 aacgactgca acactacttt atgggcaggg ccctagaaga gcgagcccag cagcacagag 1620
 aagctctgat agcacagatc agcaccaacg ttgaacagct aatgaaggca ccaagtctga 1680
 aggaggcaga agggaaagaa cctgagctct tcctaagtag atccaggcct gtggcagcca 1740
 aggccaagca ggccatctc acaacctga agcacatata agcaccctgg tggaagaagc 1800
 tiggagaaga atctggagat gagattgatg ttccaaagga tgagcttagt atagaattag 1860
 aaaatttatt cattgggtga accaaaccac cttagttagt aaccttaaga attgacacaa 1920
 atctcatatt ttaggagatt atattggttc tgctctggtc atgctggtag actagggcca 1980
 tctaactta ttattttcca gaggttctcc tcagacaag acctgcagta agcaaagagt 2040
 tatattctac ctctctctca attttctttt tctttctct gtatcctcat ccttagccac 2100
 acacagattt gtgtggcttt tattgtagaa ctaaacttag catagtgttc tgttgtttac 2160
 atgaagtgtg tttttctttg gtttctctg ttttccaact aaatattttt ttctaaataa 2220
 atattttcaa caattgattt gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280
 aaa 2283

10

20

30

<210> 336

<211> 2765

<212> DNA

<213> Homo sapiens

40

<400> 336

gggagacgtg gtgccgtgc gggctcgtc tgccgtgcgc taggcttggg gggaaggcct 60
 gttctcagat ccgcctttt cgtcacgcc atgtcgggag gtgggtgat tcgtggcccc 120
 gcagggaaca acgattgccg catctacgtg ggtaacttac ctccagacat ccgaaccaag 180
 gacattgagg acgtgttcta caaatacggc gctatccgcg acatcgacct caagaatcgc 240
 cgcggggggac cgccttctgc ctctgttagg ttccaggacc cgcgagacgc ggaagacgcg 300
 gtgtatggtc gcgacggcta tgattacgat gggtagcgtc tgcgggtgga gtttctctga 360

agcggccgtg gaacaggccg aggcggcggc gggggtggag gtggccggag ctccccgagg 420
 tcgctatggc ccccatccag gcggtctgaa aacagagtgg ttgtctctgg actgcctcca 480
 agtggaaagt ggcaggattt aaaggatcac atgcgtgaag caggatgatgt atgttatgct 540
 gatgtttacc gagatggcac tgggtctgtg gattttgtac ggaaagaaga tatgacctat 600
 gcagttcgaa aactggataa cactaagttt agatctcatg agggagaaac tgcctacatc 660
 cgggttaaag ttgatgggcc cagaagcca agttatggaa gatctcgatc tcgaagccgt 720
 agtcgtagca gaagccgtag cagaagcaac agcaggagtc gcagttactc cccaaggaga 780
 agcagaggat caccacgcta ttctccccgt catagcagat ctgcctctcg tacataagat 840
 gattgggtgac acttttttga gaacccatgt tgtatacagt ttctctttat tcagtacaa 900
 cttttcattt tttaattcaa actgttttgt tcagaatggg cttaaagtgtt gaattgcatt 960
 ctgttaatat ccccttgctc ctaacatcta cattcccttc gtgtctttga taaattgtat 1020
 tttaagtgat gtcatagaca ggattgttta aatttagtta actccatact cttcagactg 1080
 tgatattgtg taaatgtcta tctgccctgg ttgtgtgaa ctgggatgtt gggggtgttt 1140
 gtggttatct tacctgggga agttcttatg ttatcttgc ttttcattgt tctttctgta 1200
 gacatatctg aagagatgga ttaagaatgc ttgggattaa ggattgtgga gcacatttca 1260
 atcatttttag gattgtcaaa aggaggattg aggaggatca gatcaataat ggaggcaatg 1320
 gtatgactcc aagtgtctat gtcacagatg aaattggcag tattgacctt atactaaaag 1380
 gcaggggtta aaaatgatta tatacatttt ccttaaaaca cttgcaaaca ttttattcag 1440
 ttgtcttttag ctacaattgc ttgtcttttt aaaccttggc aattgttgca aaattatatt 1500
 gccattttg tagcaactta tttgtctccc ttcccccat tttgtttta atagggacta 1560
 atgtgggaag aactggctaa ttgtcacag tgcttagtta caactgttaa tgtgtgacct 1620
 gctgtttggt tacatgtggg tacagggtgt ttttaaacc aacaagatag agtataatat 1680
 caatactgct aaatctgcat gtctctgtg tgactgatag agcgttgcta tttcattttt 1740
 ttaagacaaa atgaaagcaa aatatagagt tccaatgtat tgggttagat aatctagttg 1800
 ggaatacttt taagtctcac ctccccctt aaactaatat tcataattgg ttcatatgtt 1860
 taaaagactt taatttaca attaaattgc aaatgggagc attagattta gttttagact 1920
 taggtgggta gcaatgccag taaacttaaa ttacgtact tcttgcaacc acgaaacctg 1980
 taatacgtg tacagtaaca agtgttgcca ttatcagttg aactgtaat acaaaatgct 2040
 tcttccaatt agtctctatg atgattaagt ttctaaaatt tatctgaaca ccattcagaa 2100
 acttgitttg gggaatttga tagttattga tgtgcatctg ttaaaactgat gacagacata 2160
 actcatcatt cccagaaac cttttttgat tacagtatct aacattttgc ctctctttt 2220
 ttggttttgc tggttataaa ggtttggatt ggagagggt cactggatcc caatccttg 2280
 agctggatca ttggattcaa atcataatgt ggataggata gggaggatga attaccagg 2340
 attcatggag cgggatcaga ttaccaggaa cataggagtg gattcctgcc ccaaccaa 2400
 cgcattctg tggattttt tattcaactt aattggctat tccaaagatt tttttttcc 2460
 tatttttgac gattggagcc cttaagatgc acgatggaat tgtgttttgc gttttttggt 2520
 aaaaggagca aagcaggac ctggagataa acgtggagc aatctcctg gaaggattca 2580
 gcacgagtag atggtaaaca tttaaagggg aaagggggg tttgttttaa atagtaaatc 2640
 agtaagtcac ttctaaattt aaagaaaaca aaattggagt tgaagaataa gtaggtttcc 2700
 aattggctat tgccgtttt tttgaaaaa taaacatttt ttaaaaaact aaaaaaaaa 2760
 aaaaa 2765

10

20

30

40

<210> 337

<211> 1567

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 337

```

ggggctcctgc caccgcgcca cttggcctgc ctccgtcccg ccgcgccact tcgcctgcct 60
ccgtcccccgc cccgccgcgc catgcctgtg gccggctcgg agctgccgcg ccggcccttg 120
ccccccgcgc cacaggagcg ggacgccgag ccgcgtccgc cgcacgggga gctgcagtac 180
ctggggcaga tccaacacat cctccgtcgc ggctcagga aggacgaccg cacgggcacc 240
ggcaccctgt cggatattcgg catgcaggcg cgctacagcc tgagagatga attccctctg 300
ctgacaacca aacgtgtgtt ctggaagggt gttttggagg agttgctgtg gtttatcaag 360
ggatccacaa atgctaaaga gctgtcttcc aaggagtgga aaatctggga tgccaatgga 420
tcccagagact ttttgacag cctgggattc tccaccagag aagaagggga cttgggcccc 480
gtttatggct tccagtggag gcattttggg gcagaatata gagatatgga atcagattat 540
tcaggacagg gagttgacca actgcaaaga gtgattgaca ccatcaaac caaccctgac 600
gacagaagaa tcatcatgtg cgcttggaat ccaagagatc ttcctctgat ggctgtgcct 660
ccatgccatg ccctctgcca gttctatgtg gtgaacagtg agctgtcctg ccagctgtac 720
cagagatcgg gagacatggg cctcgggtgt cctttcaaca tcgccagcta cgcctgtctc 780
acgtacatga ttgcgcacat caccggcctg aagccagggt actttataca cactttggga 840
gatgcacata tttacctgaa tcacatcgag ccactgaaaa ttcagcttca gcgagaaccc 900
agacctttcc caaagctcag gattcttcca aaagttgaga aaattgatga cttcaaagct 960
gaagactttc agattgaagg gtacaatccg catccaacta ttaaaatgga aatggctgtt 1020
tagggtgctt tcaaaggagc tcgaaggata ttgtcagtct ttaggggttg ggctggatgc 1080
cgaggtaaaa gttctttttg ctctaaaaga aaaaggaact aggtcaaaaa tctgtccgtg 1140
acctatcagt tattaatttt taaggatgtt gccactggca aatgtaactg tgccagttct 1200
ttccataata aaaggctttg agttaactcc ctgagggtat ctgacaatgc tgaggttatg 1260
aacaaagtga ggagaatgaa atgtatgtgc tcttagcaaa aacatgtatg tgcatttcaa 1320
tcccacgtac ttataaagaa gtttggtgaa tttccaagc tatttttgga atatttttag 1380
aatattttta gaatttccca agctattccc tcaaatttga gggagctgag taaccccatc 1440
gatcatgatg tagagtggtg ttatgaactt taaagttata gttgttttat atgttgctat 1500
aataaagaag tgttttgcac tcgtcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560
aaaaaaaaa                                     1567

```

10

20

<210> 338

<211> 2224

<212> DNA

<213> Homo sapiens

30

<400> 338

```

caactctcca caacctttta ttacatcaag aaggagctaa aatggcagtg cgttttagctg 60
gtgggctgca gaaaatggtt gccttgctca acaaaacaaa tgtaaattc ttggctatta 120
cgacagactg ccttcaaatt ttagcttatg gcaaccaaga aagcaagctc atcactactg 180
ctagtgggtg accccaagct ttagtaata taatgaggac ctatacttac gaaaaactac 240
tgtggaccac aagcagagtg ctgaagggtc tatctgtctg ctctagtaat aagccggcta 300
ttgtagaagc tgggtggaatg caagctttag gacttcacct gacagatcca agtcaacgtc 360
ttgttcagaa ctgtcttttg actctcagga atctttcaga tgcctgcaact aaacaggaag 420
ggatggaagg tctccttggg actcttgttc agctcttggg ttcagatgat ataaatgtgg 480
tcacctgtgc agctggaatt ctttctaacc tcaacttgca taattataag aacaagatga 540
tggtctgcca agtgggtggt atagaggctc ttgtcgttac tgtccttcgg gctggtgaca 600
gggaagacat cactgagcct gccatctgtg ctctcgtca tctgaccagc cgacaccaag 660
aagcagagat ggcccagaat gcagttcgcc ttcactatgg actaccagtt gtggttaagc 720

```

40

tcttacaccc accatccac tggcctctga taaaggctac tgttggattg attcgaaatc 780
 ttgccctttg tcccgcaaat catgcacctt tgcgtgagca ggggtgccatt ccacgactag 840
 ttcagttgct tgttcgtgca catcaggata cccagcgccg tacgtccatg ggtgggacac 900
 agcagcaatt tgtggagggg gtccgcatgg aagaaatagt tgaaggttgt accggagccc 960
 ttcacatcct agctcgggat gttcacaacc gaattgttat cagaggacta aataccattc 1020
 cattgtttgt gcagctgctt tattctccca ttgaaaacat ccaaagagta gctgcagggg 1080
 tctctgtga acttgctcag gacaaggaag ctgcagaagc tattgaagct gagggagcca 1140
 cagctcctct gacagagtta cttcactcta ggaatgaagg tgtggcgaca tatgcagctg 1200
 ctgttttgtt ccgaatgtct gaggacaagc cacaagatta caagaaacgg ctttcagttg 1260
 agctgaccag ctctctcttc agaacagagc caatggcttg gaatgagact gctgatcttg 1320
 gacttgatat tgggtcccag ggagaacccc ttggatatcg ccaggatgat cctagctatc 1380
 gttcttttca ctctgggtga tatggccagg atgccttggg tatggacccc atgatggaac 1440
 atgagatggg tggccaccac cctgggtgctg actatccagt tgatgggctg ccagatctgg 1500
 ggcattgcca ggacctcatg gatgggctgc ctccaggatg cagcaatcag ctggcctggt 1560
 ttgatactga cctgtaaatc atccttttagg taagaagttt taaaaagcca gtttgggtaa 1620
 aatactttta ctctgcctac agaacaaga cttgggttggg aggggtgggag tggtttaggc 1680
 tatitgtaaa tctgccacaa aaacaggtat atactttgaa aggagatgtc ttggaacatt 1740
 ggaatgttct cagatitctg gttgttatgt gatcatgtgt ggaagtattt aactttaatg 1800
 ttttttgcca cagcttttgc aacttaatac tcaaatgagt aacatttgct gttttaaaca 1860
 ttaatagcag cttttctctc ttatatacagc tgtattgtct gaacttgcac tgtgattggc 1920
 ctgtagagtt gctgagaggg ctcgaggggt gggctggtat ctcaaaaagt gctgacaca 1980
 ctaaccaagc tgagtttctt atgggaacaa ttgaagtaaa ctttttggc ttgtcccttt 2040
 tggctgagga gtaacaatac aaatggattt tgggagtgac tcaagaagtg aagaatgcac 2100
 aagaatggat cacaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2220
 aaaa 2224

10

20

<210> 339

<211> 854

<212> DNA

<213> Homo sapiens

30

<400> 339

gggacacagc cggccaggag aaattcggtg gactgagaga tggctattat atccaagccc 60
 agtgtgcat cataatgitt gatgtaacat cgagagttac ttacaagaat gtgcctaact 120
 ggcatagaga tctggtacga gtgtgtgaaa acatcccat tgtgttgtgt ggcaacaaag 180
 tggatattaa ggacaggaaa gtgaaggcga aatccattgt ctccaccga aagaagaatc 240
 ttcagtacta cgacatttct gccaaaagta actacaactt tgaaaagccc ttctctggc 300
 ttgctaggaa gctcattgga gaccctaact tgggaattgt tgccatgcct gctctcgccc 360
 caccagaagt tgtcatggac ccagcttttg cagcacagta tgagcacgac ttagagggtg 420
 ctgagacaac tgctctcccg gatgaggatg atgacctgtg agaatgaagc tggagcccag 480
 cgtcagaagt ctagtittat aggcagctgt cctgtgatgt cagcggtgca gcgtgtgtgc 540
 cacctcatta ttatctagct aagcggaaca tgtgcttcat ctgtgggatg ctgaaggaga 600
 tgagtgggct ttccggagtga atgtggcagt taaaaaata acttcattgt ttggacctgc 660
 atatttagct gttttggaac gcagttgatt ccttgagttt catatataag actgctgcag 720
 tcacatccca atattcagtg gtgaaatctt gtttgttact gtcattccca ttcttttctg 780
 tttagaatca gaataaagtt gtatttcaaa tatttaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840

40

aaaaaaaaaa aaaa

854

<210> 340

<211> 1816

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 340

gaaagatgga ggaccatcag cacgtgocca tcgacatcca gaccagcaag ctgctcgatt	60	10
ggctgggtgga cagaaggcac tgcagcctga aatggcagag tctgggtgctg acgatccg	120	
agaagatcaa tgcagccatc caggacatgc cagagagcga agagatcgcc cagctgctgt	180	
ctgggtcccta cattcactac tttcactgcc taagaatcct ggaccttctc aaaggcacag	240	
aggcctccac gaagaatatt tttggccgat actcttcaca gcgatgaag gattggcagg	300	
agattatagc tctgtatgag aaggacaaca cctacttagt ggaactctct agcctcctgg	360	
ttcggaatgt caactatgag atccctcac tgaagaagca gattgccaaag tgccagcagc	420	
tgcagcaaga atacagccgc aaggaggagg agtgccaggc aggggctgcc gagatcggg	480	
agcagttcta ccactcctgc aagcagtatg gcatcacggg cgaatatgtc cgaggagaac	540	
tgttgccctt ggtgaaggac ctgccagtc agctggctga gattggggca gcggtcagc	600	
agtcctggg ggaagccatt gacgtgtacc aggcgtctgt ggggtttgtg tgtgagagcc	660	20
ccacagagca ggtgttgcca atgtgcggt tcgtgcagaa gcggggaaac tcaacggtgt	720	
acgagtggag gacagggaca gagccctctg tgggtgaacg acccacctc gaggagcttc	780	
ctgagcaggt ggcagaagat gcgattgact ggggcgactt tggggtagag gcagtgtctg	840	
aggggactga ctctggcatc tctgccagg ctgctggaat cgactggggc atcttcccg	900	
aatcagattc aaaggatcct ggaggatgat ggatagactg gggagacgat gctgttgctt	960	
tgcagatcac agtgcctgaa gcaggaaccc aggcctcaga aggtgttgcc agggggccag	1020	
atgccctgac actgcttgaa tacactgaga cccggaatca gttccttgat gagctcatgg	1080	
agcttgagat cttcttagcc cagagagcag tggagttgag tgaggaggca gatgtcctgt	1140	
ctgtgagcca gttccagctg gctccagcca tctgcaggg ccagaccaa gagaagatgg	1200	
ttaccatggt gtcagtctg gaggatctga ttggcaagct taccagtctt cagctgcaac	1260	30
acctgtttat gatcctggcc tcaccaaggt atgtggaccg agtgactgaa ttcctccagc	1320	
aaaagctgaa gcagtcocag ctgctggctt tgaagaaaga gctgatggtg cagaagcagc	1380	
aggaggcact tgaggagcag gcggctctgg agcctaagct ggacctgcta ctggagaaga	1440	
ccaaggagct gcagaagctg attgaagctg acatctccaa gaggtacagc gggcgccctg	1500	
tgaacctgat gggaacctct ctgtgacacc ctccgtgttc ttgcctgcc atcttctccg	1560	
cttttgggat gaagatgata gccagggtg ttgttttggg gcccttcaag gcaaaagacc	1620	
aggctgactg gaagatggaa agccacagga aggaagcggc acctgatggt gatcttgga	1680	
ctctccatgt tctctacaag aagctgtggt gattggccct gtggtctatc aggcgaaaac	1740	
cacagattct cttctagtt agtatagcgg acttaataaa agaggaaaaa actcttgctt	1800	
caaaaaaaaa aaaaaa	1816	40

<210> 341

<211> 696

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 341

gaaaaaaca agagagacat taacagggtt ctgagtgtgg ccagtcttca aggacttatt 60
 catgaaggca ccatgacttc tttgtgcatg gccatgacag aggagcagca taagtctgtg 120
 gtcacgatt gcagcagctc ccagcctcag ttctgcaatg caggaagtaa ccggttttgt 180
 gaggattgga tgcaagcttt tttaaattgt gccaaaggag gtaacccttt tcttttccga 240
 caagtactgg agaactttta actaaaggcc atacaagaca caaacaattt gaagagattt 300
 atccgacagg cagaaatgaa tcattatgct ttgtttaaat gttacatgtt cctaaagaac 360
 tgtggtagtg gagatatact ttgaagatt gttaaagtgg aacatgaaga aatgcctgaa 420
 gccaaaaatg tgatagctgt ccttgaagaa ttcatgaaag aagctcttga ccaaagtttt 480
 tgatcatatg ttttgagata attgtatgat caagtgtat atttaagtct tagtgtttga 540
 aattgcagtt ataattgttc ataggattgc tattaagat gatttgaaac tcaatccaga 600
 tttctttttt gtattttacc aatttaactt aaataaaaat ctgaagaaca aaaaaaaaaa 660
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 696

10

<210> 342

<211> 4912

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 342

cttttttgtt tttgagactc catcccaggc aggagtgcag tggcacgate ttggctcact 60
 gcagcctctg cctcccaggc tcaagcgact ctctgcccc agtgacccaa gtagctggga 120
 ttacaggcat gcgcccacta atttttgtat ttattgtaga gacagggttt catcatgttg 180
 cccaggctgc tctcaaacct ctgatccacc ctcaagcaat ccaccttctt tgccctccca 240
 aagtgtctgg attacaggca tgagccaccc tgcgtccggc ccaaaattta gtgacttaaa 300
 acaagtattt attatctcac agtttctgct ggccaggagt tcagaagcag cttagacatt 360
 tctcacaag ttgctgtcat ctgaaggctt ggctggagct ggaggatgct cttccaagct 420
 cactcagatt ggggaccaca aattcagtgc ccaccggatt gtcttagcag cctcgatccc 480
 gtatttccat gctatgttta caaatgacat gatggagtgc aagcaggatg agattgtaat 540
 gcaaggaatg gacccaagtg cctggaggc tctgatcaac tttgcctaca acggcaacct 600
 tgccattgac cagcaaaatg tccagtcatt gctgatgggg gcgagcttcc tgcagctgca 660
 gagcatcaaa gacgcctgtc gcacattcct togagaacgg cttcacccaa aaaactgcct 720
 ggggtgtgcg cagtttctgt agacaatgat gtgtgtgtgt ctgtacgacg ctgccaacag 780
 cttcatccac cagcactttg tggagggtgc catgtcagaa gagttcctgg cctgcccctt 840
 ggaagacgtg cttgagctgg tgtctcggga tgagctgaat gtcaaatctg aggagcaggt 900
 ctttgaagct gcattggcct gggtcagata cgaccgggag cagaggggtc cctacctgcc 960
 tgagctgctg tccaatatcc gcctgcccct ctgtcggccc cagttccttt cagacagagt 1020
 acagcaggat gacctgggtg gttgtgtcca caaatgcagg gacctgtag acgaagcaaa 1080
 ggactaccac ctcatgccag agcgccggcc ccacctgcca gctttcagaa cccggccacg 1140
 ctgtgcaca tccatcgtg gacttatcta cgctgtaggg ggccctcaact cagcaggtga 1200
 ttccctgaat gtggtggaag tgttcgacct cattgccaat tgctgggaga gatgccgtcc 1260
 catgacaaca gccgcagcc gcgttggcgt ggctgtgtgt aacgggcttc tctatgcat 1320
 cggaggatat gacggccagc tacggctgag cactgtggag gcctacaacc cggagacaga 1380
 cacatggacc agagtgggga gcatgaatag caagagaagt gccatgggga cagtcgtgct 1440
 ggatgggcag atctacgtct gtgggggcta cgatggcaac tcttccctca gctccgtgga 1500
 gacctactca cctgagacgg acaaatggac agtggtgacc tcgatgagct cgaatgcag 1560
 tgctgtctgg gttacagtct ttgagggcag gatatatgtg tcaggcgccc atgatggtt 1620
 gcagatcttc agcagtgtgg aacactacaa ccaccacaca gccacctggc accctgcagc 1680

20

30

40

tggcatgctc aacaagcgtc gccggcacgg agccgcctcc ctggggagca agatgtttgt 1740
 ctgcgggggc tacgatggct ctggcttcct cagcattgcc gagatgtaca gctctgtggc 1800
 agaccagtgg tgcctgattg tccccatgca caccgcaggg agccgggtct ccctgggtggc 1860
 cagctgtggg cgcctctacg ctgttggggg ctacgacgga cagtcaaacc taagctcagt 1920
 ggagatgtat gacccagaga cagactgctg gacattcatg gcccccatgg cgtgccatga 1980
 gggagggggtc ggtgtggggt gcatccctct cctcaccatc taaggcagag gatgggatgt 2040
 ggtggggcag ggatctggta cagacatagg cgcttccttc caggaacagt ccctcaggag 2100
 aggcatggga ccagaagaga tggcgaaacg tgagctcgcc ggaggtacag tttttccagg 2160
 tgcttaagcc ctccccact gtgccaccct tgtgacctc aggcttgggt catcaagatg 2220
 cacagcatgg aacacaagct cctctggatc ctgcagctgg tgacatggaa ctgttttctg 2280
 gtccacatga acacaggctc catccaggcc cagctcctac ccaccgcctc tctgtgggcc 2340
 agctgttcac agaaggcctt ccactcgtat ctcccatcg cctgcttget ctccagccga 2400
 gtctggccaa tttgccatgg ggaggctgca gtgtccaagc ctgctggaaa ctgggatgta 2460
 gctggggacg aaaggacaga cccaagcgtt ctccctgcct gagatgggtg ggccacagca 2520
 gtggaaggct gcacacaggg acattccttc ttccacagtg gggcaccaag gattctgtcc 2580
 tcattgctgg gtaagcaggg agaagagaag ttttcccat gtctaatttt gggatttcag 2640
 tgaggccttt tccatctgtc caggagaaca gaagggaaaa aaagatactt gaaagaaact 2700
 gaaggaaatt taacaaaga aacacttgaa agaaactgga aagaaaaata atttttttat 2760
 gtgaacaaat ttgcaagaa gaaaaagca taaaagacac taacggcaaa tctatgttta 2820
 aatggaaaat cgtctaaact gagaagggcg gtatccacc cacttcgga tcccagggtc 2880
 ctgaggcctc gcattgagct ggggggtccc tctgagcccc agtgtgtgtg gaatcagtgc 2940
 actcttgact gggcctgtag taagggtgctc atggggtttg tcttctcacc caccatcaga 3000
 ggacttttaa aatcataggc gtagagagtt agctatctgc tgaattactg ccactcttct 3060
 tgggtggggc tccatgctgt ggctgggggc tccaggcgcc cctgtgatta cctcctactg 3120
 ccaccatggc gctcattcag attccccact ctactaaca ttgcttcctt ttttgaccag 3180
 caggaaacag caggctctggc cagattctca ctgcccac aatctcgttc ttggatgatt 3240
 tccctcattg tgatgcttct ggggcacgtt gaccatatgc acctctagaa cctaaccagg 3300
 gcttccttct accagctgtg ggcgggcttg gtctggtaac ctgtctgtct ctgccattcc 3360
 actgtcctc catccactcg ccaatcccaa gagcttgccc tccctccagc cctgggcaga 3420
 ctgaccagca aggtggacct ttacattcaa gcacagctgg cttttatgac ataaagaact 3480
 aaaggccgaa agaattctct gctgctgcaa agaacagatt ttatatctct tccctaatc 3540
 ttggcaaatg acctttacct tttggaaga ttctatattg ctctcctc cctggatagg 3600
 acctaatgta gcacagcggg actcaaagag gaggacattt tctcttgcca gtgcactggg 3660
 cagtggggct gtccttcaac tgctgctgcc aaaattggtt ttctaaaatt ctccagtag 3720
 agactaaaag aagattcaat tctgttaacc caagactgag tcttagggct ccagctcca 3780
 cctgcttgggt ttcctatcct ttgctgcctg cctgggggtg cctggaagcc tgttcagaaa 3840
 ggcacaatgt ggagcctggg gtgtctcccc caccacagga ccgtcaggtt taccagtgtg 3900
 tgcaatcgcc atgtattcag agggaagtac ctttgttacc tacaacttag gagctaggcc 3960
 tctgtacaa gcacttgaaa atgatatttt tatttttaac gtctcaacaa tctgatctg 4020
 gatgtcgttt aacctgggct cgtggtaggg ctccagcatt tctccctcct tcttggtttg 4080
 cctgtagggg tagactcgga agtggggtgg ggtgtgcatt tctgttagg agtgtatcag 4140
 tgcttgtctt attataagcc ctttctttt gtgaatttga agtagacca acaagcctgg 4200
 attgtgaagg tattaagaat cggctctgtg gctactgagt gggctccttag gatactggcc 4260
 cagattttgc cactgggtat ggcagatcat ttctaccat ggctgctgc tcttgtagtg 4320
 gacttctga gtccaatccc acctcctggt gtagaattta cactgctgca cctgaggtcg 4380
 atgtttcaaa gtaagatcaa gccagtgttt tgatctgggc tctgagcaca agtcaggaaa 4440
 caccaacata ttcaactct cccagtaggt tctcagtc gatggtgat ggcatttcgt 4500
 aatggctgg tctggctctt tgggtttgga gcctttccaa tagcccatg aaaagaagca 4560

10

20

30

40

tcacccaagg atattgtaaa aaggatgtaa caaggagata gggtagacat tgtactcagt 4620
 gggccttggg gcctagccca gctctgagca gaggactgtg gcattcactg tccttgagtg 4680
 ttccaccctt ttggataaca caccggcctt ctctcttgga ttccatcaga gattacagcc 4740
 agatgggggc tgaagaccat cctcttgacc acagagggtg gactgtggga attcctccca 4800
 atttatggtt tcccagaaaa tcttagttcc ttttatttat agaatgcag tcttttgtgt 4860
 taagaaacca aagagaaata aagagaacac tcctaataaa aaaaaaaaaa aa 4912

<210> 343

<211> 2731

<212> DNA

<213> Homo sapiens

10

<400> 343

gacacaagac caagtttgaa acagatgcaa ataaactaaa atacagctct aatgtctttt 60
 tctgctattc tgtctccctt ttctcttttg tctgtaaatg taaggaattt gagacaaaaga 120
 ggaaaaggga gacagaatag cagaatcttg actttgatag tcaagatctt gtccaagact 180
 tggcacttga tctttttgta aacctagtat tatgttatgg tcaagtggga agcatgaatt 240
 taaatgtagt atttaaaaga ttacttggtc ttggctttcc aatctgtggg agtgtttgga 300
 tcattttata cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacctttttt tttttttgat 360
 atgaggtctt acctgtcac ccagactaga gtgcagtggc gcaatcctag ctcaactgcaa 420
 cctctgccta cctggctcaa gggatcctcc cacctcagcc tccagagtag ctgggactac 480
 aggcacatgc caccaagccc agctaatttt tcatattttt ggtagagatg gggtttact 540
 ctgttgccca ggtgtgtctc aaactcctga gctcaagtga tccaccacc ttggccttcc 600
 aaagtgtctg gattacaggt gtgagctact gcacctggta cattattata atttaataat 660
 agtgacagga aaaggtaaaa attgcaagca acaataataa ccaataatgc agaaatacat 720
 ataaaatgtt aactgtaaag gcagatatig ttgcctatat cagccaatgt agatctcttg 780
 gttttatact tactggtata ctataaatga aatttagtga cagcactactg tataccaaac 840
 tagagtttac ccattgttat ttcttattta gatttttaga tacattgtct ttgattcta 900
 acattggcat tatcttaatt taatctctgt atatttttct tctttttgga aatatgcgtt 960
 tgtaaaagct taccttataa gctactatgg tgaccttggc ctatcagatg ggtgttctct 1020
 taaaccgttt tatactgctt tataccagac tcaaaattgc caacatagtt atctgtaatt 1080
 tctcaataac ttaaagccac attatttttg ctagagtaat tagtactaca ttgtttat 1140
 ctagatgcac tttaatatc atgtcaccag agtaatttag ttttactgtt ttattaatct 1200
 gattgattaa gtctatccca atatgtctct gcagttgggt gaccaatat gtctctgcag 1260
 ttgggtgacc caatatgtct ctgcagttgg gtgactacag aaataattca tgcagattac 1320
 ctctctat 1380
 taatggaatc ttgtagtta caaaattaag attgtcttta aagtaaatca ttattccttt 1440
 aatttactcc tctcatgacc cctgtaactg tttttcactt cagtccaaca tacatttatg 1500
 ccttgccctc tgtataccag ccagtaggtg ctgggggttc aaaataacta agatcaacco 1560
 atacatgctg gaagctctca atctagtagg agaggataga caccgaaagct cataatttgg 1620
 ttggtttggg ttgagacag ggcagctctc gtccagct ggaggcagcg gcatgatctc 1680
 agctcactgc agcttgacc tcccaggctg aagtgacct ttcacctcag taccctaaag 1740
 tagctggaat tacaggtgcc cacctgccag aaaactcagt ttactttaa ttattttatt 1800
 tcaacgtgta gctcatgaag atactaacit taaatggcag ggagtagatt gagaatcact 1860
 atggaagacc ttttttttt tttcttgaga tggagtctca ctccgtcacc caagctggag 1920
 tgcaatggca tgatcttggc tcaactgcatt ctccacttct gggttcaagt gattctccta 1980
 cctcagcctc ccgagtagct gggattacag gcatgcagca ccacaccag ctaatttttt 2040

20

30

40

tatttttagt agagatgggg ttccaccatg ttggccaggc tggctctaaa ctcctgacct 2100
 cagggtgatcc acctgcctca gcctcccaaa gtgctgggat tacagggtgtg ggccaccaca 2160
 cctggcccat catggaagac tttctgatgg tgatgtttga attgggtttt ggagagtga 2220
 ttagaatgtt tgaactaat acagtaaagg acagtagaaa gaaggaacaa catggacaga 2280
 gaccttaagg catgaaatgt cattctgtat tcagtttagac gtttagtctt gatagaagga 2340
 ttttttcctt agaacagatt acacctatat gataagattt tattttgttt ttatttaata 2400
 atagttcagt taaaatataa gcccaaaatt gctccataaa atttggcagc agttatgcta 2460
 ttgacagcat ataaaaagca ctcaatcgag ctagggtgcag tggctcatgg ctgtaattcc 2520
 agcacttttg gaggccccag caaaaggatc acttgattca aggaatttga gaccagtntg 2580
 ggcaacatgg caagactcta tctgtatgaa aaaaaaaatt ttttaattag ctgggaatag 2640
 tgatgtgtgc ccttgcatg agctgtgatt tgctctactg cactccacct tgagtagcag 2700
 agtgaaactg tctttgaaaa aaaaaaaaaa a 2731

10

<210> 344

<211> 561

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 344

gcttaaacct cagatacca agctgttcat aaattagtga ctacataaga tagttctggt 60
 tttagacta tagtgtgaca ctggttgagt cagtcagctt ctctgggctt catctgtaaa 120
 aggaatgga gagcaacatt atctatactc cctccctccc tctatttctc cctcccttcc 180
 ttctccttc cctccctccc tttcttctc ccttctccct ttctctctcc cctccctgct 240
 cctccctttt cttccttctc tgcctccttc cctgtgattg gggaaaataa tagctcaagt 300
 aattttaaaa aaattcaatt tagttatttc ttttagcatat tactaaagac ttagactcct 360
 aagactttcc gtaagggaag ctatgtgtgc tttgtagtgc agtccataatt tttaaaattt 420
 aaggagccca ggcatggtgg ctacgccta tagtctcaga actttggatg gctcaggcgg 480
 aaggattgct tgagcccagg aatttgagac cagcctgggc aacatagcaa aacctcatct 540
 ttacaaaaaa aaaaaaaaaa a 561

20

30

<210> 345

<211> 3443

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 345

cttttttttt ttttttttac caaaaaagg gggaaaaagg atattagttt tgttatcttc 60
 ctcaattaca aaatgectgt tttttactct ctgtcacaca aacctgata aacatgcttc 120
 tttatcgatt agcacagtgt ggcttatact tttgtacag tatgccagtga gaacatcaga 180
 tgctgaacac tagcacatgc tgtgattttg caatccctgc ccacatcaca cacttgatat 240
 catttgtggg aggtcatgtg ggttggccta cacactggca agtaaaactca ttgatttggga 300
 caatgagtca ctgacaatga ggatgttatt ttatttttagc aggtttgtgc caacgtcatt 360
 gcagaggcaa gaagaagaag ggatatgaat gatacactga cagataccaa ctttaataaat 420
 aaaaagcttg ccaatcttga aaaaaaggga acatggactt aacaccttgc aaagatttta 480
 agtatttttac atattctacc aagcatgtta tatagccaaa gctgttaatc tctttctggc 540
 attaatctgg ctttttaaaa aaattctgtt ttgtttttgt tttattaaaa tcatggcctc 600

40

tggaaattcat tatcagtttc tctccactta aaccaagaga gtactgctgg ttgcaaaagg 660
 atgttagaaa tcatccccc ttgtgctgtt ttctctaata atttgaagaa ggggtgttatt 720
 tgctatgtgt atacactgtc tccaaaatac attaactcct tgtaaaggcc tgacgccagt 780
 tgtattagtc tgttttcaca ttgttataaa gaaatacctg agattgggta atttataaga 840
 aaagagggtt aattgtctca cgggtctgca ggttgtacag gaagcatggc agcatctgct 900
 tctggggagg cctggggaaa cttacaatca tggcagaagg caaaagtggg gacaggcaca 960
 ccacatggcc agagcaggag caagagagag agacggaggg gaggtaccac acgcttaaat 1020
 aactacatct taggagaact cattcactgt catgaggaca gtaccatggg gatgggtctg 1080
 aaccattcat aagaacctac ccctgtgatc taaccacctc cctgcaggcc ccacctcaa 1140
 cactggggat tatatttcaa catgcgattt tgagcaggag gacacatcca aactgtatca 1200
 ccagtattcc tccaagttgc tgcctctgca atagagtgtc ttttcccaga tacttaaagg 1260
 taaaggggcc aaagtatccc acccacaata tctgtctca gtatcccctg catctcatg 1320
 cttcagagtc actcttattt ctcaggtgaa atgagcaggt acgtatgact gtgatgtcac 1380
 ttaaatacaa aaaaatacaa aaaaaaatt caaacaaaaa taaataagaa atgagcaggt 1440
 acggctgcct gggcaccaca ccagagaagc tcagaggcaa ggtccaccca cccaggagg 1500
 aaacgctgag gatcaaacctg gtgaagagca ggccacattg cactttctc ttgctcttgt 1560
 tcacaagctg ttctcagaa atcacaggag atgtaaaggc ctactgggtt gctccctgag 1620
 ggacctctg gaaacttcat gggcctctag gcaatcaaaa ggtcttctt ttaccagcc 1680
 ccaatctttg gaggaacag agctttgagg aagaaaaagc agaaaaacca ggcacctggt 1740
 ctagaaaagt cagtgaaggg ggtccacagt ggagctttcc accatactat tctgaggctg 1800
 cttcacaag accaaagctc ctgcctaaag gttttgctg ctcccaggc atccagacat 1860
 cactggcttt ttctactcc aaccaagaa aaggattctg tctaatacaca agtccaattg 1920
 gctgtctctc ttgtctgacc aaaatcctgt tctcgccaaa cagaagcact gctatctact 1980
 tccatctccc cagcctactg tgtacaaagc atgccttgcc acctgcccc ctcatctttt 2040
 tgttcatgtg agaatgcatg ggtcccagga gcttcggtga gaggacagag aaaaatggga 2100
 aattccatta ccaaacatt ttagagaaag aagaaaaggc aaaggagaat ggaacgattg 2160
 ttgctacttg ctggcagatt aaaagaactg atgaagaact ttctgcttt ctccgggtgc 2220
 actggctcac gcttgcgatc ccacactttg gggggccgag gcaagcagat tgctgagct 2280
 caggagttca agaccagcca gggcaacaca gtgaaacccc atcttacta aaatacaaaa 2340
 aattagccag gcgtggcagc atgcgctgt aatcccagct actcgggagg ctgaggcagg 2400
 agaatcgctt gaacctggga agcaggggtt gcagtgagca gagactgggt cactgcactc 2460
 tagcctgggt gacagagcaa gactctaact ccaaaaaaca aaaaaaaaaat ctttctgct 2520
 ttctctgct atatactaag taatccacat gagatagtc catgattata aacactgcct 2580
 aaagaaggat ttaaaaataa acagacattt aaaattttta tagagaactt ttacaatca 2640
 agatgaccag gcactgttaa gaaaatgaaa agagctttgt tatataactt atacctctcc 2700
 caaaattcta aactatttat cctacttga aaatatctca tataatctac ctgctagtct 2760
 ggtccagttt tctaactatt ttttgctaac aagaagtgtt ttcttatata caatataatt 2820
 cttttatttc catthaagcc aatctttttg ttccatctct taagaatttg agaaaatgtg 2880
 ggtttgctc ctctttccaa cttagttaac caacttaata tgagtcaccc cttgggtttt 2940
 ctctaaattc agtaatcagc cttcacagat ctcacttaac agattcacag atctcttaac 3000
 catttttcag gcttcagaat ttctctttg ccaccttaaa tatgaacagt taacctgggt 3060
 ttatctacgc ttttacatca aatccaaact gctttgttt tagggcctcc agaaccctaa 3120
 ctgtcttcc cacaacctta tttctatgtt ttgtccctc tataaactaa atatactccc 3180
 attgctaatt aagctattcc ctcatccctc cagtttagac agtcttctca ctttatttaa 3240
 tcccaatcca tctccacatg gccgcttcaa caccagtata tccacaaaa aacatttgcc 3300
 aatgtcccc atccagaatg atctccttc atattgcagg cagaaaccag ggtgagtggt 3360
 tcagtcatgg ctgtgtggtt gaatgtgctg gttctgttag cactgcagca tcttttagg 3420
 ttctgactag ttctagatcg cga 3443

10

20

30

40

<210> 346
 <211> 1358
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 346
 gtccaaccc aggggaaaa atggggcctt tgactgaaga ggagaccgt gtcattgttg 60
 agaagatagc gaaatacatt ggggagaatc ttcaactgct ggtggaccgg cccgatggca 120
 cctactgttt ccgtctgcac aacgaccggg tgtactatgt gaggagaag attatgaagc 180
 tggccgcca ttttccggg gacaagctgg tctcgtggg gacctgttt ggaaaattca 240
 ctaaaacca caagtttcgg ttgacgtca cagctctgga ttaccttgca cttatgcca 300
 agtataaagt ttggataaag cctgggtgcag agcagtcctt cctgtatggg aacctgtgt 360
 tgaaatctgg tctgggtcga atcactgaaa atacttctca gtaccagggc gtggtggtgt 420
 actccatggc agacatccct ttgggttttg ggggtgcagc caaatctaca caagactgca 480
 gaaaagtaga ccccatggcg atgtgtgtat ttcatcaagc agacattggg gaatatgtgc 540
 ggcatgaaga gacgttgact taaaacgaag ccattccaag gacagacggc tgtatggaaa 600
 ggccgagctt tgttctctgt gtttgtgtgg actccaccat catgttgaat ttgtcaaca 660
 ctctggcctc ttcagggaact tcttatttac tgtactctct atcactgaca aatgcaggct 720
 ggattcttat tatatacaga gatggtcaa aaatggggtt tcagatcttt gtgacgaaat 780
 agaatactgt tcatattttg aatcagaggg ctcttcttgc tgagaaatag gtcaaaaatc 840
 attggaacca ggaacaagaa tagcttattg ttatctgtga taacactgtt ttctaaacac 900
 aaggattttc ttttttatta atatgcaaca tagacattgc cataacagaa taataaacca 960
 catgtggggt tttaaaaatg aaatttggct aataggagca attcagctat tttctatac 1020
 agtaattggt gtgtgtgata gaagaaaaac ggggttcaaac cccacttctg ccacctacca 1080
 gctatatggc ctgaaatgag tcattcagct ttaataaggt tcattttctt ctgtttaaaa 1140
 agacacaaaa ctgaaaatc agctttggcc atctacctga gaattagaaa gtctgatttt 1200
 tggaattaga aatcatgatt gtaggtggg cacagtggct cgcgcctgta atcccagcac 1260
 tttgggaggc caaggcggac ggatcacttg aggttaggag tttagacca gcctggccaa 1320
 catggtgaaa ccccatctct actaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1358

10

20

30

<210> 347
 <211> 1047
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 347
 ctggatacca tttgttgaaa gatgttatta ctctagctga acttacaaga gacttttagac 60
 cagggatcta aattacagtg gccttagtga ccttgcctt atcttcttag gacagctgag 120
 aagccactgg gacttagagc ctttaaaagg agattaactg tcccaaaagg atctttgcta 180
 ctgaccagca gacacttctt ccttcagtag cctttcatac tgtgttgagt aacaccctag 240
 ggtgtccatt aaagttttga gttttacctt gggcccagag ccatgaatca ggattctgtc 300
 tacatgattc gtgttttcat tgggtgtcaa atacaaaagc caaagttctg gctatgaatt 360
 gttaacttgg aagaataact aactgccacc acttattaag tgccactgt gtgccaggct 420
 ctgaactagg tgcctcatat acattatcct aaattatctc aacatatgag gtaggtgttt 480
 taatttttat tttatagaac ttggtgtgtt tgactgttaa gctatggggc tagagagagg 540

40

```

gtttgatccc aggtccctct gtgcttttgc tgcctagcca cacaacctct catttcaaaa 600
acactttcaa aatgctaaca tattctaatt cactctaggc caccaaaaac ttttaatacta 660
atatctgatt tgtaaatgac ttaatgtatc cttagacctc tcagctgaat ttaatgaaat 720
attcctctct gctgtgaaat ttaccagta tagtatttgg tctagtgaac gagcgagact 780
ccgtctacac acacacacac acacacacac acatccttcc tcctctaacc ccaaactaag 840
atcacagaag gtgatccagt cagagaacag agggaaatct taccaggaag ggcttaagta 900
cacttttttt taaaacagct ttattgtttt taaagcctac aatttgataa gccttgacat 960
atgtatacct gtgaaagcat caccacaatc aagacactgg acatatctat cacaccccat 1020
cctaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 1047

```

10

<210> 348

<211> 1306

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 348

```

tccaaaaagg gtcagtctac ctcccgccat aaaaaactca tgttcaagac agaagggcct 60
gactcagact gacattctcc acttcttgtt cccactgac agcctccac ccccatctct 120
ccctccctcg ccattttggg ttttgggtct ttgaaccctt gcttgcaata ggtgtgctgc 180
agaagcacc caggacttcca ttgtcttgtt cccggggctc cactgaacaa gttggcctgc 240
actgggtgtt tgtgtggggg aggaggatgg ggagtaggac ataccagctt agattttaag 300
gtttttactg tgagggatgt ttgggagatg taagaaatgt tcttcagtt aagggttagt 360
ttacaatcag ccacattcta ggtagggggc cacttcaccg tactaaccag ggaagctgtc 420
cctcactgtt gaattttctc taacttcaag gcccatatct gtgaaatgct ggcatttgca 480
cctacctcac agagtgcatt gtgaggggta atgaaataat gtacatctgg ccttgaaacc 540
accitttatt acatgggggc tagaacttga ccccttgag ggtgcttgtt cctctccct 600
gttggctcgt gggttggtag ttctacagt tgggcagctg gttaggtaga gggagtgtgc 660
aagtctctgc tggcccagcc aaacctgtc tgacaacctc ttggtgaacc ttagtaccta 720
aaaggaatc tcaccccatc ccacacctg gaggatttca tctcttgat atgatgatct 780
ggatccacca agacttgttt tatgctcagg gtcaatttct ttttttttt ttttttttt 840
ttttcttttt ctttgagact gggctctcgt ttgttgccca ggctggagtg gagtggcgtg 900
atcttggctt actgcagcct ttgcctcccc ggctcgagca gtctgcctc agcctccgga 960
gtagctggga ccacagggtc atgccaccat ggccagccaa cttttgcatg ttttgtaaag 1020
atggggctct acagtgttgc ccaggctggt ctcaaacctc tgggctcagg cgatccacct 1080
gtctcagcct ccagagtgc tgggattaca attgtgagcc accacgtcca gctggaaggg 1140
tcaacatctt ttacattctg caagcacatc tgcattttca cccaccctt cccctccttc 1200
tcccttttta tatccattt ttatatcgat ctcttatttt acaataaaac tttgctgcca 1260
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 1306

```

20

30

40

<210> 349

<211> 341

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 349

```

agaaaaataag ccatttctca taccaatata ggatcagctc cttgacctct gaggggcagg 60

```

```

agtgccttcc tgggtgtgta ttagaatccc ttccctgcctt gtttcatggc agtgaaatgc 120
ctcttgggtcc tgtccaagtg tatctttcac tgatttctga atcatgttct agttgcttga 180
ccctgccaca tgggtccagt gttcatctga gcataactgt actaaatcct tttccatat 240
cagtataata aaggagtgat gtgcaataaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a                    341

```

<210> 350

<211> 791

<212> DNA

<213> Homo sapiens

10

<400> 350

```

ggcacctgta gtcccagcta ctggggaggc tgaggcagga aaatctcttg aacctgggag 60
gcagagggtg cagtgagccg agattgtgcc actgcactct agcctagctg acagagttag 120
gtcccgctct aaaaaaaaaa aaaagtaaat atctgttgat gaaaaaactg acacttccta 180
tgggtttacc tcctttcctt ccgttgtttt ctcttttgta tccctcacgc gttttccctt 240
ctccgctgca gtcacctatt tcccacttgt tttcttctc tccttcttct tttctttatt 300
gtgtcctccc tgccaccagt cacaggcttg tggctctaca ataatgctgg tttgggttta 360
ttttaaaaca tctaactga gatcagtgcc tgctttttta agaagcatta cattatgtat 420
tagttataca aattattaga caatgtctta tctttatttt attgttttac acatagaaca 480
gagactatth ggagcctttg gaataacatt ccagcgtata aatataaatg aaatagtttg 540
gcaaatattc tctctccagg ggtcatctag aaatatgatt ctgtcatcag atagaaattc 600
tatgtctaga gtccttttag cagcaaatag attttctatg cttgggtgagc aaattcatca 660
caaatttgaa gctagttaca aataaaataa aataaaataa attaattaaa aagaaatttt 720
aaaaatccca acttacagtt taaaaagaag aaaagtggaa aaaaaaaaca atgaacaaaa 780
aaaaaaaaaa a                    791

```

20

<210> 351

<211> 1474

<212> DNA

<213> Homo sapiens

30

<400> 351

```

ttcagcagtt agctaaatta caagatcgag aatggttaac agaacttttt caacaaagca 60
aggtcaatat gcagaaaatg ctcccagaaa ttgatcagaa taaggaccgc atgttgagga 120
ttttggaagg aaagggactg agtttcttat tccactcct caaattggag aaggaactgt 180
tgaagcaaat aaagttggat ccacccctc aaaccatata taaatggatt aaagataaca 240
tctctcccaa acttcatgta gataaaggat tigtgaacat cttaatgact agcttcttac 300
agtacatttc tagtgaagta aaccccccca gcgatgaaac agattcatcc tctgctcctt 360
ccaagaaca gttagagcag gaaaaacaac tactactatc tttcaagcca gtaatgcaga 420
aatcttctta tgatcacgtt gatctacaag tcagtgccct gtatgctctc caggtgcact 480
gctataacag caacttccca aaaggcatgt tacttgcctt ttttgtgcac ttctatgaca 540
tggaatttat tgaagaagaa gctttcttgg cttggaaaga agatataacc caagagtttc 600
cgggaaaagg caaggctttg ttccaggtga atcagtggct aacctggta gaaactgctg 660
aagaagaaga atcagaggaa gaagctgact aaagaaccag ccaaagcctt aaattgtgca 720
aaacatactg ttgctatgat gtaactgcat ttgacctaac cactgcgaaa attcattccg 780

```

40

ctgtaatggtt ttcacaatat ttaaagcaga agcacgtcag ttaggatttc cttctgcata 840
 aggttttttt gtagtgtaat gtcttaatca tagtctacca tcaaatattt taggagtatc 900
 tttaatgttt agatagtata ttagcagcat gcaataatta catcataagt tctcaagcag 960
 aggcagtcta ttgcaaggac cttctttgct gccagttatc ataggctgtt ttaagttaga 1020
 aaactgaata gcaacactga atactgtaga aatgcacttt gctcagtaat acttgagttg 1080
 ttgcaatatt tgattatcca tttgggttgtt acagaaaaat tcttaactgt aattgatggg 1140
 tgttgccgta atagtatatt gcctgtatct ctacctctag taatgggctt tatgtgctag 1200
 attttaatat ccttgagcct gggcaagtgc acaagtcttt ttaaaagaaa catggtttac 1260
 ttgcacaaaa ctgatacagtt ttgagagatc gttaatgccc tgaagtggg ttttggggg 1320
 gtgaaacaaa tggtgagaat ttgaattggg ccctcctatt atagtattga aattaagtct 1380
 acttaattta tcaagtcag ttcatgccct gattttatat acttgatatc atcaataaac 1440
 attgtgatac ttgaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 1474

10

<210> 352

<211> 2932

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (1332)

<223> "n" may be "a", "c", "g", or "t".

20

<400> 352

ccagcctgga cgacagagca gactccatct caaaaaaaaa aaaaaaatgg tcaccccttt 60
 tgctcctaaa tcacccctcaa agtaaaagag aacaagaaac agaagcagaa atccatattt 120
 agtgaataaa gacaacacct gtagctccaa acctgtagaa gcagatccca gagaaaagca 180
 ggccagttct ctcttggaat cccagaaagt cccaggaatt ggaggcttca gtgtgcag 240
 agggagggga ctaaaaacaa agtctgtata tggagcagta agacctcgg gtctcatcc 300
 cccatcctgt gtgtctcgg gtgactagcc ctctccctct ccaggtttag cttctggaga 360
 aattaaatca aagaggctct agaactggg atggcaggca ttgagtgcag ggagtgagtt 420
 gccagaggct gagagcagag agatttagtg gcagtgggca gagcaaacag caaatgact 480
 gccctcttcc ctggccttgc tccagaaact gacagccag acatacacac tccagaagg 540
 cagttggagg tcccccgagg caatcagaac caccacaga gaagacctcc agatactgac 600
 atttagaagc cttctgacca aagagcttgc ctggccaccc actggcttac tegtgtacag 660
 gccatgctcc tgccgtacac accggatcct atcagtcac ctcatgggct cttttccaga 720
 cttctgagga aagcttccaa catgaagagg gatttcaaaa caaacagaga gagagagaga 780
 gagagagaga gagagagaga gagagagaga aaagaaatat aaacaatgca gggagcaaaa 840
 gataacttca aataaactca aaatatctt ctgggagaga tgagacaata ttgcatacat 900
 aaacaagaa gaggatgcta tcaactaaatt ttaaaaaaaaa gtaacagaaa gtaagaaaga 960
 cctctaagaa atgtttctga aatgaggtat aattttttt tttttgagg ggagtottgc 1020
 tctgtcacc aggttgagg gcagtggcgt gatctcggct cactgcaacc tccgtctccc 1080
 gggttcaagt gattctctg cctcagctc ctgagtagct gggattacag gcatgcgcca 1140
 ccatgcctgg ctaattttgc atttttagta gagacgggg ttcaccatgt tggccaggct 1200
 ggtctgaaac tcccacctc agtgatctg ccacctcag cctcccaaag tgctgggatt 1260
 acaggcatga gctaccgtgc ctggcctgtg tatttttgga gacagagtct tgctctgttg 1320
 ccaggctgg anggcagtgg tgcaactcta aactctgcct cccgggttca agcattctc 1380

30

40

gtgcgtcacc tcccaagtag ctggggctag aggcattgtc caccatgtct gggtactttt 1440
 tatataaacc ttcagtttaa tcttttagct tactgtgtg tttttcagct ttattcactt 1500
 tgcttttttt ctatatattc gtttcaactc aactttttaa aaatcatact tgtatatttg 1560
 tataattata tttattttcc aagacctcat ttgcctcttt ttcataatgg gctattattg 1620
 ctccatggta cagaatcttc tgttctttcc taaactatta gttattttta aaatatttgt 1680
 taactttctc ccccttgcta gttctcaggt acccgctttc tcccagagtg ctggttttcc 1740
 ttaattattt gctgacttgt gctgggtgtg aacccttcat acttaggtat ttctatttgt 1800
 ctgactgctg atttgattcc aatccagtgt ttcttctgat tcgtggagaa gagacgacaa 1860
 cgctgtgagg ctctggtttt ggtggcttgt ctgggtgtgg gagctccttg tcatcatggg 1920
 attttttagct ccttggttgc ccacccatac tggccactct cctgccgatg ctgcccgtca 1980
 ctccagcagga ggggaagtcg agaccacctc cttaacctta cagacattga ttgtgagctt 2040
 ggagcacctt ccgtgactgg accacccatg cagtggctct ttgctttttg catttttaac 2100
 tgcaattttc cccaagagtc ttccctaata cagtctctta ggaattgacg gtgggattaa 2160
 acaaggcatg tttctgcact gaataatgtc tatgggttgc cactttgcaa cctcagcttt 2220
 aaggcttatt tcttccagg aaactgatgt taacttttta agttaaaaaat gtgtatataa 2280
 gtaatacatg tttatttttg aaattagaaa atacaggcca ggtgtggtgg ctcatgcctg 2340
 taatcccaac attttgggag gttgagcggg gaggattgcc tgggcccggg agtttgagac 2400
 cagcctgggc aacataggga aatccatct ctacaaaaaa attaaacatt ggctgggtgt 2460
 ggtggtgccc acctgtgtgc acagctactc gggagactga ggtgggagga tagcttgggc 2520
 aggggaggtt gaggtacag tgagccacga tcacaccaat gtgacacagt gagaccctgt 2580
 ctcaaaaaaa aaaaaaaga aagaaaatat aggtaaacac aaagacaaaa aagcagggca 2640
 tgggtggtca cactgtaat tctagcacct tgggaggctg aggcaggagg atcacttgag 2700
 gtcaggaaact cgagacgaga ccaggtgtgg cagcatggca ggaccccatc tctataaaaa 2760
 gtacaaaaat tagcagggca cgggtgtgtg cactgtgtgt cctgtactt gggaagttga 2820
 ggtgggagga tcacctgagc cctggaggtt gaggggtctg tgagccatga tggcaccact 2880
 ccactccagt ccaggtgaaa gagccagatc ctgtctcaaa aaaaaaaaaa aa 2932

10

20

<210> 353

<211> 1254

<212> DNA

<213> Homo sapiens

30

<400> 353

gagagcgggg cctacgggcg ggccaaggcg ggcggctcct tcgacctgcg gcgcttctg 60
 acgcagccgc aggtgtgtgc gcgcgccgtg tgcttggtct tcgccttgat cgtgtttctc 120
 tgcacttatg gtgagggcta cagcaatgcc cagagctcta agcagatgta ctgcgtgttc 180
 aaccgcaacg aggatgctg ccgctatggc agtgccatcg ggggtgctggc ctccctggcc 240
 taccagcgct acaaggctgg cgtggacgac ttcattcaga attacgttga cccactccg 300
 gacccaaca ctgcctacgc ctctaccga ggtgcatctg tggacaacta ccaacagcca 360
 cccttcccc agaacgcgga gaccaccgag ggctaccagc cgcacctgt gtactgagcg 420
 gcggttagcg tgggaagggg gacagagagg gccctccct ctgccttga ctttccatg 480
 agcctcctgg aactgccagc cctctctttt cactgttcc atcctgtgca gctgacacac 540
 agctaaggag cctcatagcc tggcgggggc tggcagagcc acacccaag tgctgtgcc 600
 cagagggtt cagtcagccg ctcactctc cagggcactt ttaggaaagg gtttttagct 660
 agtgtttttc ctgcctttta atgacctcag ccccgctgc agtggttaga agccagcagg 720
 tgcccatgtg ctactgacaa gtgcctcagc ttcccccg cccgggtcag gccgtgggag 780
 ccgctattat ctgcgttctc tgccaaagac tcgtgggggc catcacacct gccctgtgca 840

40

gcgagacgg accaggtct tgtgtctca ctcaggtttg ctccccctgt gccactgct 900
 gtatgatctg ggggccacca cctgtgccg gtggcctctg gctgctcc cgtgggtga 960
 gggcggggct ggtgtcatg gcacttctc cttgtccca cccctggcag cagggaagg 1020
 ctttgccga caacaccag ctttatgaa atattctgca gttgttactt aggaagcctg 1080
 gggagggcag gggigccca tggctcccag actctgtctg tggcagagt attataaaat 1140
 cgtgggggag atgcccgcc tgggatgctg tttggagac gaataaatgt tttctcattc 1200
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 1254

<210> 354

<211> 1324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

10

<400> 354

cctttccaag ggagtgggtg tgtgatgcc atcttaggga aaagatgttc tctccgtgg 60
 cgcacctggc gcgggcgaac ccttcaaca cgcacatct gcagctggig cagatggtc 120
 tgggggacct ccgcagcagc tcccagggc ccacgggcca gccccccgc cctcgcaacc 180
 tggcagccgc cgcctggaa gactacagt gtgaatttg ctcgcgaag tattatgcac 240
 tgtgtggctt tgggtgggtc ttaagttgt gtctgacaca cactgctgtg gttcccctgg 300
 atttagtgaa atgccgtatg cagggtggacc ccaaaaagta caagggcata tttaacggat 360
 tctcagttac acttaaagag gatgggtgtc gtggtttggc taaaggatgg gctccgactt 420
 tccttggcta ctcctatgag ggactctgca agtttggctt ttatgaagtc tttaaagtct 480
 tgtatagcaa tatgcttga gaggagaata cttatctctg gcgcacatca ctatatttgg 540
 ctgcctctgc cagtgtgaa ttctttgtg acattgccct ggctcctatg gaagctgcta 600
 aggttcgaat tcaaacccag ccaggttatg ccaacacttt gagggatgca gctcccaaaa 660
 tgtataagga agaaggccta aaagcattct acaaggggtg tgcctctctc tggatgagac 720
 agataccata caccatgatg aagttgcct gctttgaacg tactgttgaa gcactgtaca 780
 agtttgtggt tctaagccc cgcagtgaat gttcaaagcc agagcagctg gttgtaacat 840
 ttgtagcagg ttacatagct ggagtcttt gtgcaattgt ttctaccct gctgattctg 900
 tggatctgt gttgaataaa gaaaaggta gcagtgttc tctggtctc aagagacttg 960
 gatttaaagg tgtatggaag ggactgttg cccgtatcat catgattggt accctgactg 1020
 cactacagtg gttatctat gactccgtga aggtctactt cagacttctc cgcctctc 1080
 caccgagat gccagagtct ctgaagaaga agcttgggtt aactcagtag ttagatcaaa 1140
 gcaaatgttg actgaatctg cttgttgatc agtgttgaag aaagtgcaa aggaactttt 1200
 atatatttga cagtgtagga aattgtctat tctgatata attactgtag tactcttgct 1260
 taaggcaaga gtttcagatt tactgttgaa ataaaccaa ctcttcatga aaaaaaaaaa 1320
 aaaa 1324

20

30

<210> 355

<211> 2303

<212> DNA

<213> Homo sapiens

40

<400> 355

cggacgcgtg ggcggcgtc gcggcctgag gctgctccg gacaaggga acgagcgtt 60
 cgtttggact tctgacttg agtcccgc tccttcgcc ccgcctctgc agtctcagc 120

```

gcagtccttc cacaggagcc agcatacttc ctgaacatgg agagtgttgt tcgccgctgc 180
ccattcttat cccgagtcct ccaggccttt ctgcagaaag caggcaaate tctgttgttc 240
tatgcccaaa actgcccaca gatgatggaa gttggggcca agccagcccc tcgggcattg 300
tccactgcag cagtacacta ccaacagatc aaagaaaccc ctccggccag tgagaaagac 360
aaaactgcta aggccaaggt ccaacagact cctgatggat ccagcagag tccagatggc 420
acacagcttc cgtctggaca ccccttgcct gccacaagcc agggcactgc aagcaaagtc 480
ccittcctgg cagcacagat gaatcagaga ggcagcagtg tcttctgcaa agccagtctt 540
gagcttcagg aggatgtgca ggaaatgaat gccgtgagga aagaggttgc tgaaacctca 600
gcaggcccca gtgtggttag tgtgaaaacc gatggagggg atcccagtg actgctgaag 660
aacttccagg acattatgca aaagcaaaga ccagaaagag tgtctcatct tcttcaagat 720
aacttgccaa aatctgtttc cacttttcag tatgatcgtt tctttgagaa aaaaattgat 780
gagaaaaaga atgaccacac ctatcgagtt tttaaaactg tgaaccggcg agcacacatc 840
ttcccatggc cagatgacta ttcagactcc ctcatcacca aaaagcaagt gtcagtctgg 900
tgcagtaatg actacctagg aatgagtcgc caccacggg tgtgtggggc agttatggac 960
actttgaaac aacatgggtgc tggggcaggt ggtactagaa atatttctgg aactagtaaa 1020
ttccatgtgg acttagagcg ggagctggca gacctccatg ggaaagatgc cgcactcttg 1080
tttctcctgt gctttgtggc caatgactca acctcttca ccctggctaa gatgatgcca 1140
ggctgtgaga ttactctga ttctgggaac catgcctcca tgatccaagg gattcgaaac 1200
agccgagtgc caaagtacat ctccgccac aatgatgtca gccacctcag agaactgtctg 1260
caaagatctg acccctcagt ccccaagatt gtggcatttg aaactgtcca ttcaatggat 1320
ggggcgttgt gccactgga agagcttgtt gatgtggccc atgagtttgg agcaatcacc 1380
ttcgtggatg aggtccacgc agtggggctt tatggggctc gagggaggag gattggggat 1440
cgggatggag tcatgcaaaa aatggacatc atttctggaa cacttggcaa agccttttgt 1500
tgtgttgag ggtagatgc cagcagagt tctctgattg acaccgtacg gtcctatgct 1560
gctggcttca tcttcaccac ctctctgcca cccatgctgc tggctggagc cctggagtct 1620
gtcgggatcc tgaagagcgc tgaggacgg gtgcttcgcc gccagacca gcgcaacgct 1680
aaactcatga gacagatgct aatggatgcc ggctccctg ttgtccactg cccagccac 1740
atcatccctg tgcgggttgc agatgctgct aaaaacacag aagtctgtga tgaactaatg 1800
agcagacata acatctacgt gcaagcaatc aattacccta cgggtccccg gggagaagag 1860
ctcctacgga ttccccccac ccctcaccac acacccaga tgatgaacta cttccttgag 1920
aatctgctag tcacatggaa gcaagtgggg ctggaactga agcctcattc ctcagctgag 1980
tgcaacttct gcaggaggcc actgcatttt gaagtgatga gtgaaagaga gaagtcctat 2040
ttctcaggct tgagcaagtt ggtatctgct caggcctgag catgacctca attatttcac 2100
ttaaccccag gccattatca tatccagatg gtcttcagag ttgtctttat atgtgaatta 2160
agttatatta aattttaatc tatagtaaaa acatagtcct ggaaataaat tcttgcttaa 2220
atggtgaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 2303

```

10

20

30

<210> 356

<211> 361

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 356

Met Phe Ser Ser Val Ala His Leu Ala Arg Ala Asn Pro Phe Asn Thr

1

5

10

15

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

Gly Val Phe Cys Ala Ile Val Ser His Pro Ala Asp Ser Val Val Ser
 275 280 285
 Val Leu Asn Lys Glu Lys Gly Ser Ser Ala Ser Leu Val Leu Lys Arg
 290 295 300
 Leu Gly Phe Lys Gly Val Trp Lys Gly Leu Phe Ala Arg Ile Ile Met
 305 310 315 320
 Ile Gly Thr Leu Thr Ala Leu Gln Trp Phe Ile Tyr Asp Ser Val Lys
 325 330 335
 Val Tyr Phe Arg Leu Pro Arg Pro Pro Pro Glu Met Pro Glu Ser
 340 345 350
 Leu Lys Lys Lys Leu Gly Leu Thr Gln
 355 360
 <210> 357
 <211> 640
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 357
 Met Glu Ser Val Val Arg Arg Cys Pro Phe Leu Ser Arg Val Pro Gln
 1 5 10 15
 Ala Phe Leu Gln Lys Ala Gly Lys Ser Leu Leu Phe Tyr Ala Gln Asn
 20 25 30
 Cys Pro Lys Met Met Glu Val Gly Ala Lys Pro Ala Pro Arg Ala Leu
 35 40 45
 Ser Thr Ala Ala Val His Tyr Gln Gln Ile Lys Glu Thr Pro Pro Ala
 50 55 60
 Ser Glu Lys Asp Lys Thr Ala Lys Ala Lys Val Gln Gln Thr Pro Asp
 65 70 75 80
 Gly Ser Gln Gln Ser Pro Asp Gly Thr Gln Leu Pro Ser Gly His Pro
 85 90 95
 Leu Pro Ala Thr Ser Gln Gly Thr Ala Ser Lys Cys Pro Phe Leu Ala
 100 105 110
 Ala Gln Met Asn Gln Arg Gly Ser Ser Val Phe Cys Lys Ala Ser Leu
 115 120 125

10

20

30

40

Glu Leu Gln Glu Asp Val Gln Glu Met Asn Ala Val Arg Lys Glu Val
 130 135 140
 Ala Glu Thr Ser Ala Gly Pro Ser Val Val Ser Val Lys Thr Asp Gly
 145 150 155 160
 Gly Asp Pro Ser Gly Leu Leu Lys Asn Phe Gln Asp Ile Met Gln Lys
 165 170 175
 Gln Arg Pro Glu Arg Val Ser His Leu Leu Gln Asp Asn Leu Pro Lys
 180 185 190
 Ser Val Ser Thr Phe Gln Tyr Asp Arg Phe Phe Glu Lys Lys Ile Asp
 195 200 205
 Glu Lys Lys Asn Asp His Thr Tyr Arg Val Phe Lys Thr Val Asn Arg
 210 215 220
 Arg Ala His Ile Phe Pro Met Ala Asp Asp Tyr Ser Asp Ser Leu Ile
 225 230 235 240
 Thr Lys Lys Gln Val Ser Val Trp Cys Ser Asn Asp Tyr Leu Gly Met
 245 250 255
 Ser Arg His Pro Arg Val Cys Gly Ala Val Met Asp Thr Leu Lys Gln
 260 265 270
 His Gly Ala Gly Ala Gly Gly Thr Arg Asn Ile Ser Gly Thr Ser Lys
 275 280 285
 Phe His Val Asp Leu Glu Arg Glu Leu Ala Asp Leu His Gly Lys Asp
 290 295 300
 Ala Ala Leu Leu Phe Ser Ser Cys Phe Val Ala Asn Asp Ser Thr Leu
 305 310 315 320
 Phe Thr Leu Ala Lys Met Met Pro Gly Cys Glu Ile Tyr Ser Asp Ser
 325 330 335
 Gly Asn His Ala Ser Met Ile Gln Gly Ile Arg Asn Ser Arg Val Pro
 340 345 350
 Lys Tyr Ile Phe Arg His Asn Asp Val Ser His Leu Arg Glu Leu Leu
 355 360 365
 Gln Arg Ser Asp Pro Ser Val Pro Lys Ile Val Ala Phe Glu Thr Val
 370 375 380

10

20

30

40

His Ser Met Asp Gly Ala Val Cys Pro Leu Glu Glu Leu Cys Asp Val	
385	390 395 400
Ala His Glu Phe Gly Ala Ile Thr Phe Val Asp Glu Val His Ala Val	
	405 410 415
Gly Leu Tyr Gly Ala Arg Gly Gly Gly Ile Gly Asp Arg Asp Gly Val	
	420 425 430
Met Pro Lys Met Asp Ile Ile Ser Gly Thr Leu Gly Lys Ala Phe Gly	10
	435 440 445
Cys Val Gly Gly Tyr Ile Ala Ser Thr Ser Ser Leu Ile Asp Thr Val	
	450 455 460
Arg Ser Tyr Ala Ala Gly Phe Ile Phe Thr Thr Ser Leu Pro Pro Met	
465	470 475 480
Leu Leu Ala Gly Ala Leu Glu Ser Val Arg Ile Leu Lys Ser Ala Glu	20
	485 490 495
Gly Arg Val Leu Arg Arg Gln His Gln Arg Asn Val Lys Leu Met Arg	
	500 505 510
Gln Met Leu Met Asp Ala Gly Leu Pro Val Val His Cys Pro Ser His	
	515 520 525
Ile Ile Pro Val Arg Val Ala Asp Ala Ala Lys Asn Thr Glu Val Cys	
	530 535 540
Asp Glu Leu Met Ser Arg His Asn Ile Tyr Val Gln Ala Ile Asn Tyr	30
545	550 555 560
Pro Thr Val Pro Arg Gly Glu Glu Leu Leu Arg Ile Ala Pro Thr Pro	
	565 570 575
His His Thr Pro Gln Met Met Asn Tyr Phe Leu Glu Asn Leu Leu Val	
	580 585 590
Thr Trp Lys Gln Val Gly Leu Glu Leu Lys Pro His Ser Ser Ala Glu	40
	595 600 605
Cys Asn Phe Cys Arg Arg Pro Leu His Phe Glu Val Met Ser Glu Arg	
	610 615 620
Glu Lys Ser Tyr Phe Ser Gly Leu Ser Lys Leu Val Ser Ala Gln Ala	
625	630 635 640

<210> 358
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 358
Gln Ile Gly Ala Lys Phe Trp Glu Val
1 5

10

<210> 359
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 359
Phe Met Pro Gly Phe Ala Pro Leu Thr
1 5

<210> 360
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 360
Thr Leu Leu Val Ala Val Phe Gln Asp Val
1 5 10

40

<210> 361
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 361
Val Ala Tyr Leu Gly Phe Val Phe Tyr Leu
1 5 10

10

<210> 362
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 362
Leu Leu Pro Thr Leu Arg Lys Gln Tyr Cys
1 5 10

<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 363
Met Val Tyr Asp Leu Tyr Lys Thr Leu
1 5

40

<210> 364

<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 364

Gly Leu Cys Lys Phe Gly Phe Tyr Glu Val
1 5 10

10

<210> 365
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 365

Phe Gly Phe Tyr Glu Val Phe Lys Val
1 5

<210> 366
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 366

Leu Gln Trp Phe Ile Tyr Asp Ser Val
1 5

40

<210> 367
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 367

Ala Leu Ala Pro Met Glu Ala Ala Lys Val

1 5 10

<210> 368

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 368

Arg Thr Val Glu Ala Leu Tyr Lys Phe Val

1 5 10

20

<210> 369

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 369

Val Leu Ser Cys Gly Leu Thr His Thr

1 5

30

<210> 370

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 370

Ala Leu Leu Phe Ser Ser Cys Phe Val
1 5

<210> 371

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 371

Phe Leu Ser Arg Val Pro Gln Ala Phe Leu
1 5 10

20

<210> 372

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 372

Met Leu Leu Ala Gly Ala Leu Glu Ser Val
1 5 10

<210> 373

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 373

Leu Leu Gln Asp Asn Leu Pro Lys Ser Val
1 5 10

<210> 374

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 374

Leu Met Ser Arg His Asn Ile Tyr Val
1 5

20

<210> 375

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 375

Ser Leu Ile Asp Thr Val Arg Ser Tyr Ala
1 5 10

<210> 376

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 376

Phe Leu Gln Lys Ala Gly Lys Ser Leu Leu
1 5 10

<210> 377
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 377
Leu Leu Phe Ser Ser Cys Phe Val Ala
1 5

10

<210> 378
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 378
Gly Leu Leu Lys Asn Phe Gln Asp Ile
1 5

<210> 379
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 379
Ser Val Trp Cys Ser Asn Asp Tyr Leu
1 5

40

<210> 380

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
 T lymphocytes

<400> 380

Leu Leu Val Thr Trp Lys Gln Val Gly Leu
 1 5 10

10

<210> 381

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic
 T lymphocytes

20

<400> 381

Val Ala Asn Asp Ser Thr Leu Phe Thr Leu
 1 5 10

<210> 382

<211> 974

<212> DNA

<213> Homo sapiens

30

<400> 382

gaaacaagtt gaagtacctg gctttcctcc gcaagcggat gaacaccaac ccttcccagag 60
 gccctacca cticcgggcc ccagccgca tcttctggcg gaccgtgcga ggtatgctgc 120
 cccacaaaac caagcgaggc caggccgctc tggaccgtct caaggtgttt gacggcatcc 180
 cacctcccta cgacaagaaa aagcggatgg tggttcctgc tgccctcaag gtcgtgcgtc 240
 tgaagcctac aagaaagttt gcctatctgg ggcgcctggc tcacgaggtt ggctggaagt 300
 accaggcagt gacagccacc ctggaggaga agaggaaaga gaaagccaag atccactacc 360
 ggaagaagaa acagctcatg aggctacgga aacaggccga gaagaacgtg gagaagaaaa 420
 ttgacaaata cacagaggtc ctcaagaccc acggactcct ggtctgagcc caataaagac 480
 tgtaaattcc tcatgcgttg cctgcccttc ctccattgtt gccctggaat gtacgggacc 540
 caggggcagc agcagtcacg gtgccacagg cagccctggg acataggaag ctgggagcaa 600
 ggaaagggtc ttagtcactg cctcccgaag ttgcttgaag gcactcggag aattgtgcag 660
 gtgtcattta tctatgacca ataggaagag caaccagtta ctatgagtga aaggagacca 720
 gaagactgat tggagggccccc tatcttgtga gtggggcatc tgttggaatt cccacctggt 780

40

catatactct gcagctgtta gaatgtgcaa gcacttgggg acagcatgag cttgctgttg 840
 tacacagggt atttctagaa gcagaaatag actgggaaga tgcacaacca aggggttaca 900
 ggcacgccc atgctcctca cctgtatattt gtaatcagaa ataaattgct tttaaagaaa 960
 aaaaaaaaaa aaaa 974

<210> 383

<211> 821

<212> DNA

<213> Homo sapiens

10

<400> 383

ggggccgggg ccgaggccgc ggagctcgcg gaggcaaggc cgaggataag gagtggatgc 60
 ccgtcaccaa gttagggcgc ttggtcaagg acatgaagat caagtccctg gaggagatct 120
 atctcttctc cctgccattt aaggaatcag agatcattga tttcttcctg ggggcctctc 180
 tcaaggatga ggttttgaag attatgccag tgcagaagca gaccctggcc ggccagcgca 240
 ccaggttcaa ggcatttgtt gctatcgggg actacaatgg ccacgtcggt ctgggtgtta 300
 agtgcctcaa ggaggtggcc accgccatcc gtggggccat catcctggcc aagctctcca 360
 tcgtccccgt gcgcagaggc tactggggga acaagatcgg caagcccccac actgtccctt 420
 gcaaggtgac aggcgcctgc ggctctgtgc tggtagcct catccctgca cccaggggca 480
 ctggcatcgt ctccgcacct gtgcctaaga agctgctcat gatggctggt atcgatgact 540
 gctacacctc agccgggggc tgcactgcca ccctgggcaa ctccgccaag gccacctttg 600
 atgccatttc taagacctac agctacctga ccccgacct ctggaaggag actgtattca 660
 ccaagtctcc ctatcaggag ttactgacc acctcgtcaa gacccacacc agagtctccg 720
 tgcagcggac tcaggctcca gctgtggcta caacataggg tttttataca agaaaaataa 780
 agtgaattta gcgtgaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 821

20

<210> 384

<211> 741

<212> DNA

<213> Homo sapiens

30

<400> 384

gcggcgtgag aagccatgag cagcaaagtc tctcgcgaca ccctgtacga ggcggtgcgg 60
 gaagtctgc acgggaacca gcgcaagcgc cgcaagtcc tggagacggt ggagttgcag 120
 atcagcttga agaactatga tcccagaag gacaagcgt tctcgggcac cgtcaggctt 180
 aagtccactc cccgccctaa gttctctgtg tgtgtcctgg gggaccagca gcactgtgac 240
 gaggctaagg ccgtggatat cccccacatg gacatcgagg cgtgaaaaa actcaacaag 300
 aataaaaaac tggtaagaa gctggccaag aagtatgatg cgtttttggc ctccagagtct 360
 ctgatcaagc agattccacg aatcctcggc ccaggtttaa ataaggcagg aaagtccct 420
 tccctgtcga cacacaacga aaacatggtg gccaaagtgg atgaggtgaa gtccacaatc 480
 aagttccaaa tgaagaaggt gttatgtctg gctgtagctg ttggtcacgt gaagatgaca 540
 gacgatgagc ttgtgtataa cattcacctg gctgtcaact tcttggtgtc attgctcaag 600
 aaaaactggc agaattgtcc ggcttatat atcaagagcc ccatgggcaa gcccagcgcc 660
 ctatatataag gccatttga ataaattcta tttccggtt aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 720
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 741

40

<210> 385

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 385

Met Asn Thr Asn Pro Ser Arg Gly Pro Tyr His Phe Arg Ala Pro Ser

1 5 10 15

Arg Ile Phe Trp Arg Thr Val Arg Gly Met Leu Pro His Lys Thr Lys

20 25 30

10

Arg Gly Gln Ala Ala Leu Asp Arg Leu Lys Val Phe Asp Gly Ile Pro

35 40 45

Pro Pro Tyr Asp Lys Lys Lys Arg Met Val Val Pro Ala Ala Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

20

Ala His Glu Val Gly Trp Lys Tyr Gln Ala Val Thr Ala Thr Leu Glu

85 90 95

Glu Lys Arg Lys Glu Lys Ala Lys Ile His Tyr Arg Lys Lys Lys Gln

100 105 110

Leu Met Arg Leu Arg Lys Gln Ala Glu Lys Asn Val Glu Lys Lys Ile

115 120 125

Asp Lys Tyr Thr Glu Val Leu Lys Thr His Gly Leu Leu Val

130 135 140

30

<210> 386

<211> 233

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 386

Met Pro Val Thr Lys Leu Gly Arg Leu Val Lys Asp Met Lys Ile Lys

1 5 10 15

40

Ser Leu Glu Glu Ile Tyr Leu Phe Ser Leu Pro Ile Lys Glu Ser Glu

20 25 30

Ile Ile Asp Phe Phe Leu Gly Ala Ser Leu Lys Asp Glu Val Leu Lys

35	40	45	
Ile Met Pro Val Gln Lys Gln Thr Arg Ala Gly Gln Arg Thr Arg Phe			
50	55	60	
Lys Ala Phe Val Ala Ile Gly Asp Tyr Asn Gly His Val Gly Leu Gly			
65	70	75	80
Val Lys Cys Ser Lys Glu Val Ala Thr Ala Ile Arg Gly Ala Ile Ile			
	85	90	95
Leu Ala Lys Leu Ser Ile Val Pro Val Arg Arg Gly Tyr Trp Gly Asn			
	100	105	110
Lys Ile Gly Lys Pro His Thr Val Pro Cys Lys Val Thr Gly Arg Cys			
	115	120	125
Gly Ser Val Leu Val Arg Leu Ile Pro Ala Pro Arg Gly Thr Gly Ile			
	130	135	140
Val Ser Ala Pro Val Pro Lys Lys Leu Leu Met Met Ala Gly Ile Asp			
	145	150	155
Asp Cys Tyr Thr Ser Ala Arg Gly Cys Thr Ala Thr Leu Gly Asn Phe			
	165	170	175
Ala Lys Ala Thr Phe Asp Ala Ile Ser Lys Thr Tyr Ser Tyr Leu Thr			
	180	185	190
Pro Asp Leu Trp Lys Glu Thr Val Phe Thr Lys Ser Pro Tyr Gln Glu			
	195	200	205
Phe Thr Asp His Leu Val Lys Thr His Thr Arg Val Ser Val Gln Arg			
	210	215	220
Thr Gln Ala Pro Ala Val Ala Thr Thr			
	225	230	
<210> 387			
<211> 217			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 387			
Met Ser Ser Lys Val Ser Arg Asp Thr Leu Tyr Glu Ala Val Arg Glu			
1	5	10	15

10

20

30

40

Val Leu His Gly Asn Gln Arg Lys Arg Arg Lys Phe Leu Glu Thr Val
 20 25 30

Glu Leu Gln Ile Ser Leu Lys Asn Tyr Asp Pro Gln Lys Asp Lys Arg
 35 40 45

Phe Ser Gly Thr Val Arg Leu Lys Ser Thr Pro Arg Pro Lys Phe Ser
 50 55 60

Val Cys Val Leu Gly Asp Gln Gln His Cys Asp Glu Ala Lys Ala Val
 65 70 75 80

Asp Ile Pro His Met Asp Ile Glu Ala Leu Lys Lys Leu Asn Lys Asn
 85 90 95

Lys Lys Leu Val Lys Lys Leu Ala Lys Lys Tyr Asp Ala Phe Leu Ala
 100 105 110

Ser Glu Ser Leu Ile Lys Gln Ile Pro Arg Ile Leu Gly Pro Gly Leu
 115 120 125

Asn Lys Ala Gly Lys Phe Pro Ser Leu Leu Thr His Asn Glu Asn Met
 130 135 140

Val Ala Lys Val Asp Glu Val Lys Ser Thr Ile Lys Phe Gln Met Lys
 145 150 155 160

Lys Val Leu Cys Leu Ala Val Ala Val Gly His Val Lys Met Thr Asp
 165 170 175

Asp Glu Leu Val Tyr Asn Ile His Leu Ala Val Asn Phe Leu Val Ser
 180 185 190

Leu Leu Lys Lys Asn Trp Gln Asn Val Arg Ala Leu Tyr Ile Lys Ser
 195 200 205

Pro Met Gly Lys Pro Gln Arg Leu Tyr
 210 215

<210> 388

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic

10

20

30

40

T lymphocytes

<400> 388

Leu Val Leu Asp Gly Arg Gly His Leu

1 5

<210> 389

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 389

His Leu Leu Gly Arg Leu Ala Ala Ile

1 5

20

<210> 390

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 390

Ala Ile Val Ala Lys Gln Val Leu Leu

1 5

<210> 391

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 391

Val Leu Leu Gly Arg Lys Val Val Val
1 5

<210> 392
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

10

<400> 392
Ala Phe Leu Arg Lys Arg Met Asn Thr
1 5

<210> 393
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

20

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 393
His Phe Arg Ala Pro Ser Arg Ile Phe
1 5

30

<210> 394
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

40

<400> 394
Val Leu Lys Thr His Gly Leu Leu Val
1 5

<210> 395
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 395
Pro Val Thr Lys Leu Gly Arg Leu Val
1 5

10

<210> 396
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 396
Lys Ile Met Pro Val Gln Lys Gln Thr
1 5

<210> 397
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 397
Val Thr Gly Arg Cys Gly Ser Val Leu
1 5

40

<210> 398
<211> 9

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 398
Arg Leu Ile Pro Ala Pro Arg Gly Thr
1 5

10

<210> 399
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

20

<400> 399
Asp Leu Trp Lys Glu Thr Val Phe Thr
1 5

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

30

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 400
His Leu Val Lys Thr His Thr Arg Val
1 5

40

<210> 401
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 401

His Thr Arg Val Ser Val Gln Arg Thr

1 5

<210> 402

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 402

Arg Thr Gln Ala Pro Ala Val Ala Thr

1 5

20

<210> 403

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 403

Thr Leu Tyr Glu Ala Val Arg Glu Val

1 5

30

<210> 404

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 404

Glu Thr Val Glu Leu Gln Ile Ser Leu

1

5

<210> 405

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 405

Lys Val Asp Glu Val Lys Ser Thr Ile

1

5

20

<210> 406

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

30

<400> 406

Thr Ile Lys Phe Gln Met Lys Val Leu

1

5

<210> 407

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 407

Lys Val Leu Cys Leu Ala Val Ala Val
1 5

<210> 408

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-A26 restricted cytotoxic
T lymphocytes

10

<400> 408

Ser Thr Met Gly Lys Pro Gln Arg Leu
1 5

【図面の簡単な説明】

図1は、cDNAクローン2がHLA-A2拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTLdに認識され、OK-CTLdのインターフェロン- γ （以下、IFN- γ と略称する）産生を促進したことを示す。 20

図2は、cDNAクローン29がHLA-A2拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTLdに認識され、OK-CTLdのIFN- γ 産生を促進したことを示す。

図3は、cDNAクローン40がHLA-A2拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTLdに認識され、OK-CTLdのIFN- γ 産生を促進したことを示す。

図4は、cDNAクローン2由来のペプチドがHLA-A2拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTLdに認識され、OK-CTLdのIFN- γ 産生を促進したことを示す。

図5は、cDNAクローン29由来のペプチドがHLA-A2拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTLdに認識され、OK-CTLdのIFN- γ 産生を促進したことを示す。 30

図6は、cDNAクローン40由来のペプチドがHLA-A2拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTLdに認識され、OK-CTLdのIFN- γ 産生を促進したことを示す。

図7は、HLA-A2拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTLdのサブライン（subline）の細胞傷害活性およびT細胞抗原受容体V β の使用（TCR V β usages）を示す図である。図7aは、5種類の各ペプチドまたはネガティブコントロール（n.c.）であるHIV（Human Immunodeficiency Virus）由来のペプチドをパルスしたT2細胞に対するプールしたOK-CTLdサブラインの細胞傷害活性を示す。図中、縦軸はT2細胞から遊離された ^{51}Cr の割合（% of ^{51}Cr -released）、すなわち特異的溶解率を示す。横軸は標的細胞に対するエフェクター細胞の割合（E/T ratio）を示す。図7bは、癌患者OK由来の末梢血単核細胞（OK-PBMC）、OK-CTLd-6、OK-CTLd-9、またはOK-CTLd-9から樹立した各サブラインを図中に示したようにプールしたもののTCR V β 使用を示す図である。図中、non-reactive sublinesとはペプチドに反応性を示さないサブラインを指す。上部に示した数字は、TCR V β の各型を示す。 40

図8は、癌患者由来の末梢血単核細胞（PBMC）が、HLA-A2拘束性に各cDNAクローンまたは各ペプチドを認識したことを示す。図8aは、癌患者由来のPBMC（OK-PBMC）が、各cDNAクローンを担持したプラスミドとHLA-A0207とを共遺伝子導入したCOS-7細胞を認識し、その結果当該PBMCによるIFN- γ 産生が促進されたことを示す。図8bは、癌患者由来のPBMCが、HLA-A0207を遺 50

伝子導入してペプチドをパルスしたC O S-7細胞を認識し、その結果当該P B M CによるI F N- γ 産生が促進されたことを示す。

図9は、クローン10、クローン30、クローン41、およびクローン108の、各種細胞〔P a n c-1細胞、S W 6 2 0細胞、末梢血単核細胞（P B M C）およびP H A芽球化細胞（P H A-b l a s t）〕におけるm R N Aレベルでの発現を示す。

図10は、ヒト大腸癌由来のc D N AクローンであるS W 6 2 0-c l. 4 8（図10 a）およびS W 6 2 0-c l. 1 2 1（図10 b）が、それぞれH L A-A 2拘束性細胞傷害性T細胞O K-C T L dに認識され、O K-C T L dのI F N- γ 産生を促進したことを示す図である。

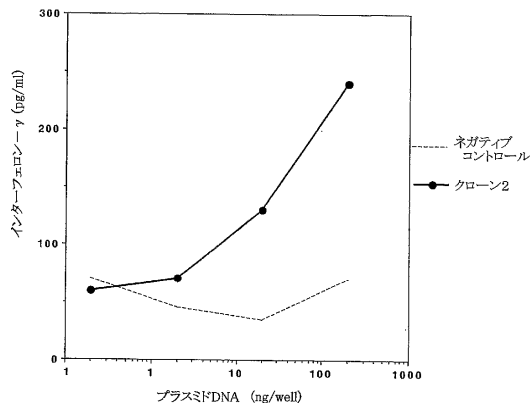
図11は、ヒト大腸癌由来のc D N AクローンであるS W 6 2 0-c l. 4 8由来のペプチドが、H L A-A 2拘束性細胞傷害性T細胞O K-C T L dに認識され、O K-C T L dのI F N- γ 産生を促進したことを示す図である。 10

図12は、ヒト食道癌由来のc D N AクローンであるK E 4-c l. 1 7、K E 4-c l. 1 8、およびK E 4-c l. 2 1が、それぞれH L A-A 2 6拘束性細胞傷害性T細胞K E 4-C T Lに認識され、K E 4-C T LのI F N- γ 産生を促進したことを示す図である。

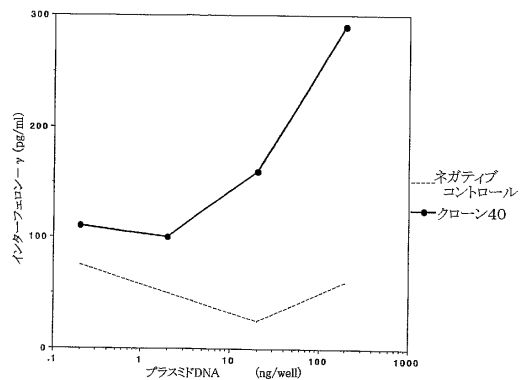
図13は、ヒト食道癌由来のc D N AクローンであるK E 4-c l. 2 1由来のペプチドが、H L A-A 2 6拘束性細胞傷害性T細胞K E 4-C T Lに認識され、K E 4-C T LのI F N- γ 産生を促進したことを示す図である。図13 aおよびbは2回行った実験のそれぞれの結果を示す。図13 aにおいて、-●-はK E 4-2 1・P 2 8を、-▲-は 20 K E 4-2 1・P 2 9を、-■-はK E 4-2 1・P 3 9を、および-○-はK E 4-2 1・P 4 0を示す。図13 bにおいて、-●-はK E 4-2 1・P 2 8を、-▲-はK E 4-2 1・P 3 8を、-○-はK E 4-2 1・P 4 0を、および-■-はK E 4-2 1・P 4 7を示す。

図14は、ヒト食道癌由来のc D N AクローンであるK E 4-c l. 1 8およびK E 4-c l. 2 1由来のペプチドにより、癌患者由来の末梢血単核細胞（P B M C）から、H L A-A 2 6拘束性に細胞傷害性T細胞が誘導および／または活性化されたことを示す。図中、P t. は患者例を意味する。図14 aは、ペプチドで予め刺激されたP B M Cが対応するペプチドを認識し、その結果当該P B M CからのI F N- γ 産生が促進されたことを示す。図14 a中、*は両側スチューデントT検定により有意差（ $P < 0.05$ ）がある 30と認められたものを示す。図14 bは、癌患者由来のP B M Cをペプチドと共に21日間培養後、H L A-A 2 6⁺食道癌（K E 4）、H L A-A 2 6⁻食道癌細胞（K E 3）、およびP H A芽球化細胞（P H A-b l a s t）に対する細胞傷害活性を、6時間の⁵¹C r遊離試験により試験した結果を示す。縦軸は特異的溶解率（%）を示し、横軸は標的細胞に対するエフェクター細胞の比（E / T r a t i o）を示す。図14 b中、*は両側スチューデントT検定によりK E 4腫瘍細胞に対する溶解率とK E 3腫瘍細胞に対する溶解率の間に有意差（ $P < 0.05$ ）があると認められたものを示す。

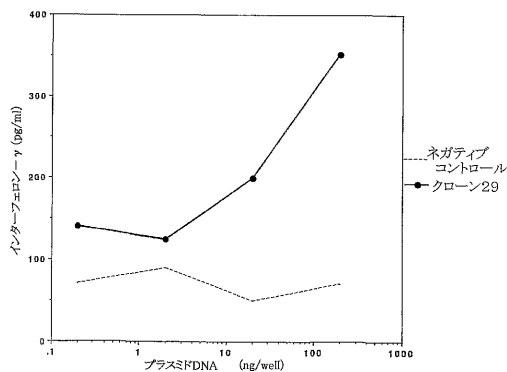
【図 1】



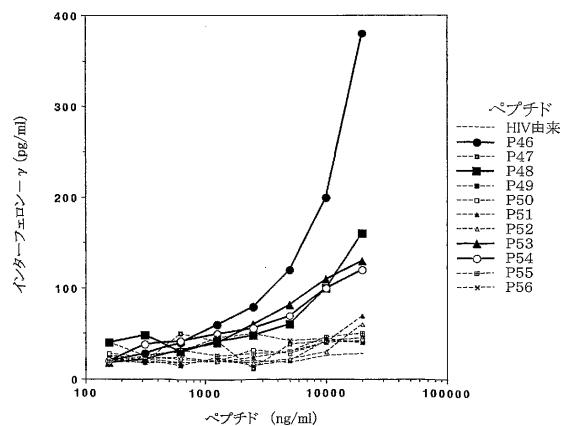
【図 3】



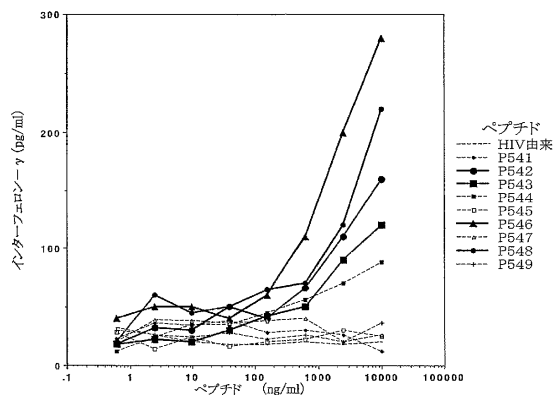
【図 2】



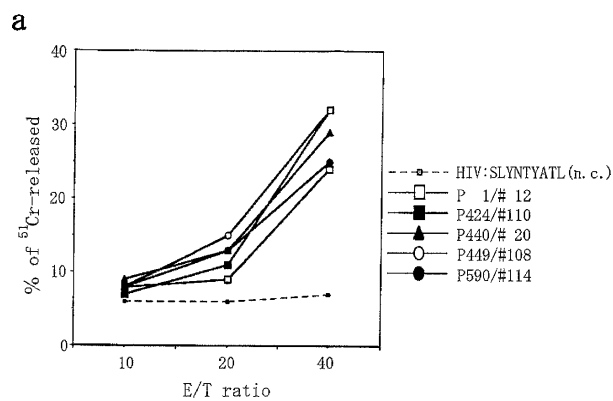
【図 4】



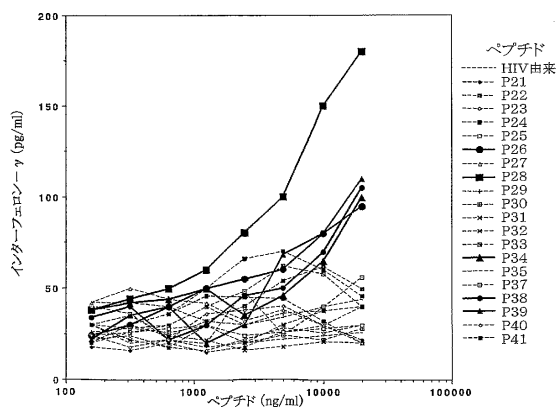
【図 5】



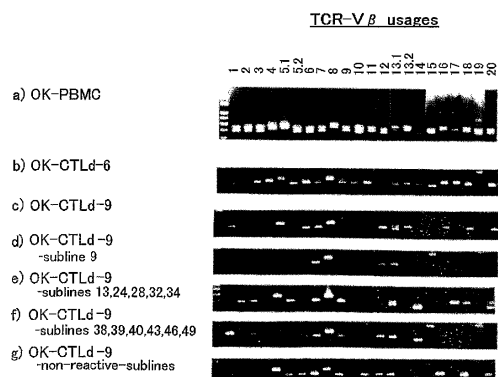
【図 7】



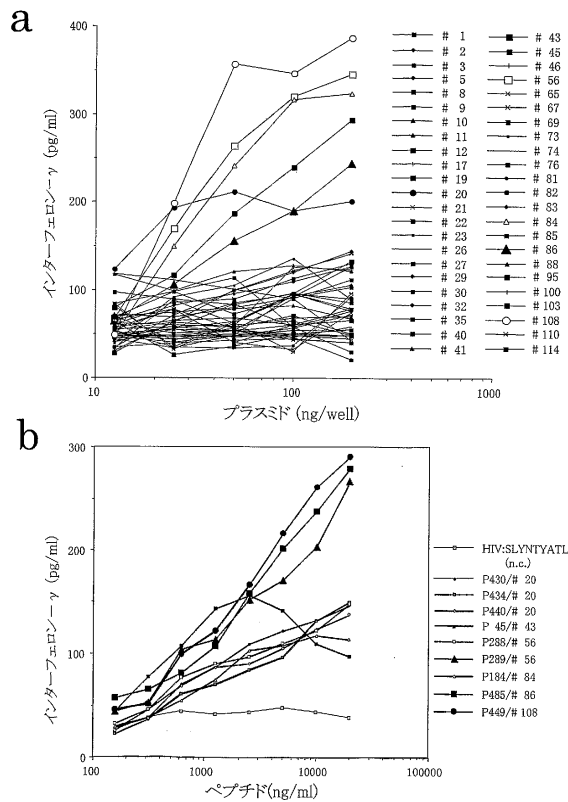
【図 6】



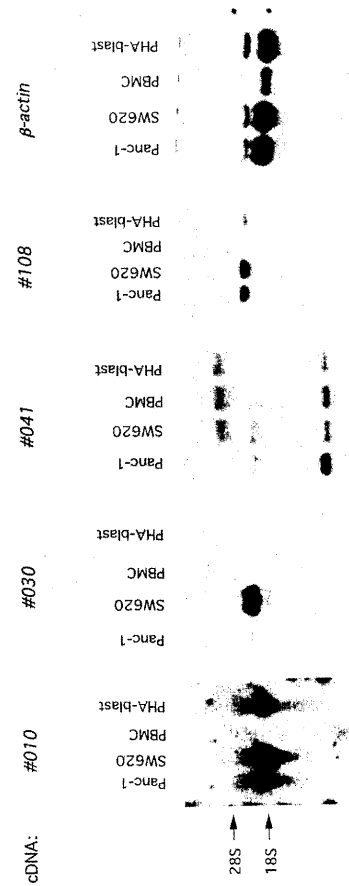
b



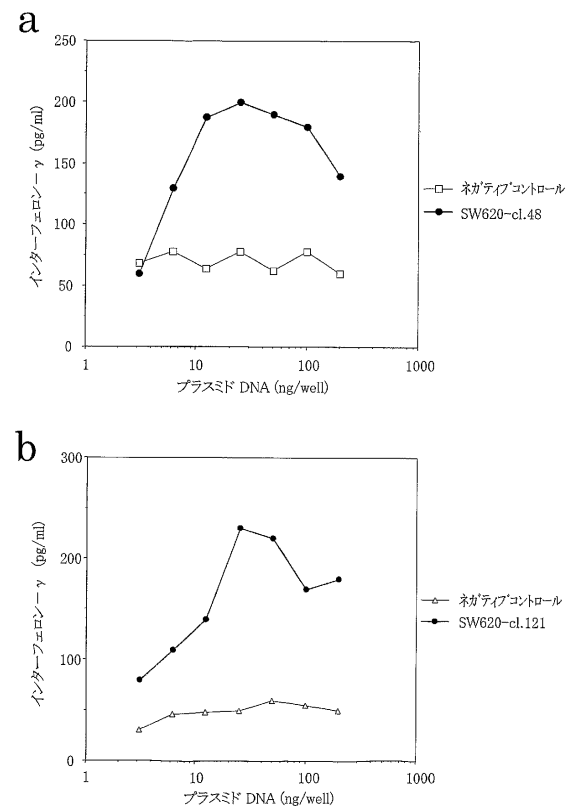
【図 8】



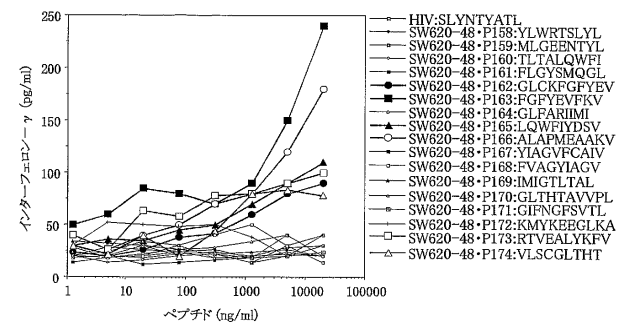
【図 9】



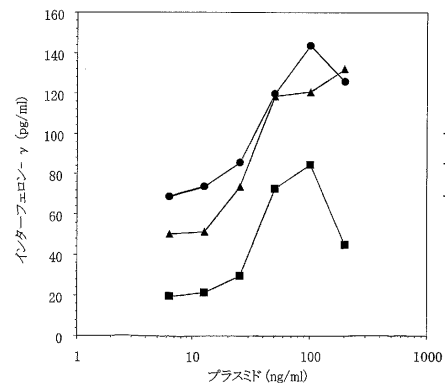
【図 10】



【図 11】

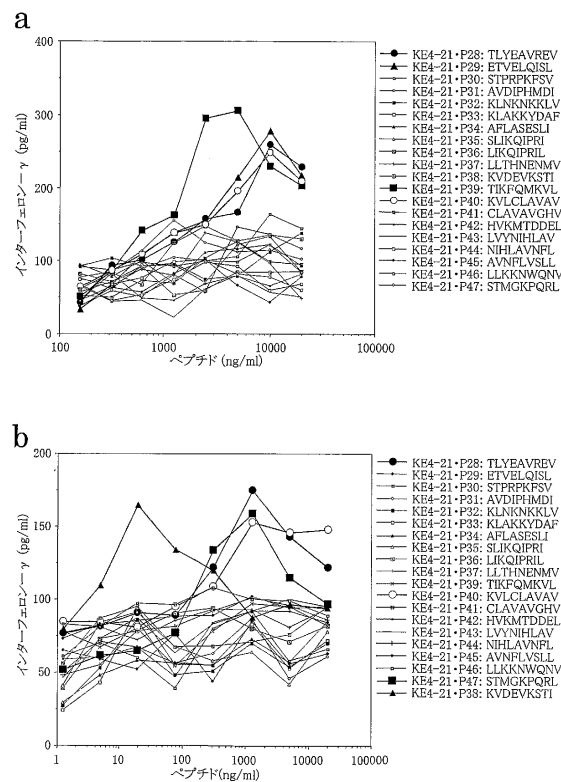


【図 12】



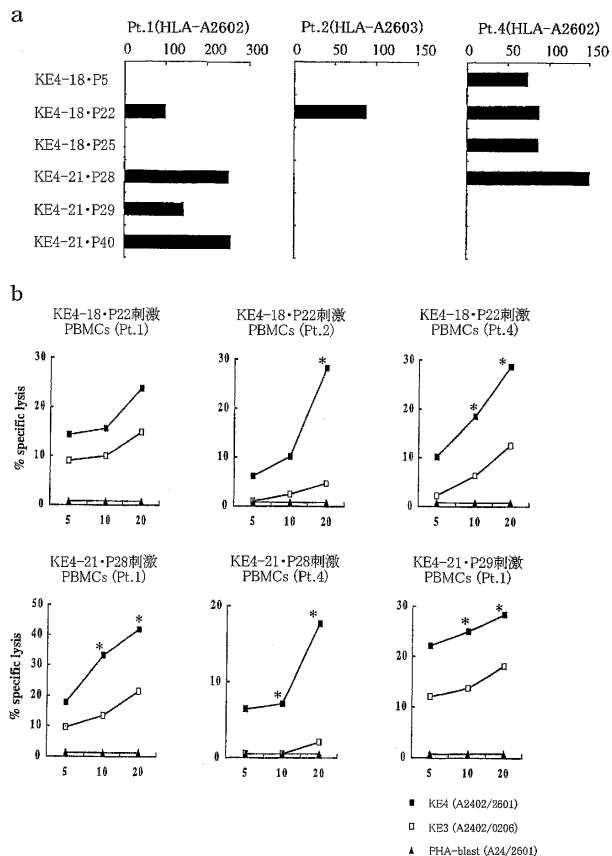
【図 13】

図 13



【図 14】

図 14



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP02/05799
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07K14/705, A61K38/08, C12N15/12, A61K38/17, A61P35/00, C12P21/02, C07K16/30, G01N33/50, G01N33/15, C12Q1/68 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C07K14/705, A61K38/08, C12N15/12, A61K38/17, A61P35/00, C12P21/02, C07K16/30, G01N33/50, G01N33/15, C12Q1/68 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) SwissProt/PIR/GeneSeq, WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Shinya GOMI et al., A Cyclophilin B Gene Encodes Antigenic Epitopes Recognized by HLA-A24-Restricted and Tumor-Specific CTLs*, The Journal of Immunology (1999), Vol.163, pages 4994 to 5004	1, 3, 4, 7-12, 16-22, 25-29
A	Megumi KIKUCHI et al., Identification of a Sart-1-Derived Peptide Capable of Inducing HLA-A24-Restricted and Tumor-Specific Cytotoxic T Lymphocytes., Int. J.Cancer (1999), Vol.81, No.3, pages 459 to 466	1, 3, 4, 7-12, 16-22, 25-29
P, A	WO 01/75067 A2 (Hyseq, Inc.), 11 October, 2001 (11.10.01), (Family: none)	1, 3, 4, 7-12, 16-22, 25-29
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 September, 2002 (18.09.02)		Date of mailing of the international search report 08 October, 2002 (08.10.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05799

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

at the point of the application is taken into consideration, it is completely unknown what specific compounds are involved in the scope thereof and what are not. Thus, these claims are described in an extremely unclear manner. The same applies to the part of claim 25 depending on claims 23 and 24.

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

It is therefore recognized that there are groups of inventions respectively consisting of 338 (poly)peptides represented by SEQ ID NOS:1 to 213, 358 to 381, 388 to 408, 214 to 283, 356, 357 and 385 to 387 and inventions (drugs, vaccines, polynucleotides, etc.) relating to respective (poly)peptides.

Such being the case, the claims have 338 inventions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05799

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 23, 24 and part of 25
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:
Concerning a compound specified by the screening method as set forth in claim 23 and the compound specified exclusively by the function as set forth in claim 24, no specific compound is presented in the description. Even though the common technical knowledge (continued to extra sheet)
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:

As the applicant approves in the description, a peptide recognized by cytotoxic T lymphocytes had been publicly known. Also, a peptide recognized by HLA-A26 or HLA-A2 restricted cytotoxic T lymphocytes had been also known. See, if necessary, J. Immunol., Vol. 163, No. 9, P. 4994-5004 (1999), J. Exp. Med., Vol. 187, P. 277-288 (1998), Cancer Res., Vol. 55, No. 19, P. 4248-4252 (1995), and Int. J. Cancer, Vol. 81, No. 3, P. 459-466 (1999).

Thus, "a peptide recognized by HLA-A2 or HLA-A26 restricted cytotoxic T lymphocytes" cannot be considered as "a special technical feature". Moreover, it cannot be considered that there is a significant homology among the (poly)peptides as set forth in claims 1 to 6. (Continued to extra sheet.)

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

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

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO2/05799
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07K14/705, A61K38/08, C12N15/12, A61K38/17, A61P35/00, C12P21/02, C07K16/30, G01N33/50, G01N33/15, C12Q1/68		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07K14/705, A61K38/08, C12N15/12, A61K38/17, A61P35/00, C12P21/02, C07K16/30, G01N33/50, G01N33/15, C12Q1/68		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) SwissProt/PIR/GeneSeq WPI(DIALOG) BIOSIS(DIALOG)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Shinya GOMI et al., A Cyclophilin B Gene Encodes Antigenic Epitopes Recognized by HLA-A24-Restricted and Tumor-Specific CTLs ⁺ , The Journal of Immunology (1999), Vol.163, p.4994-5004	1, 3, 4, 7-12, 16-22, 25-29
A	Megumi KIKUCHI et al., IDENTIFICATION OF A SART-1-DERIVED PEPTIDE CAPABLE OF INDUCING HLA-A24-RESTRICTED AND TUMOR-SPECIFIC CYTOTOXIC T LYMPHOCYTES, Int. J. Cancer (1999), Vol.81, No.3, p.459-466	1, 3, 4, 7-12, 16-22, 25-29
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に拠る文獻又は他の文獻の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文獻 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文獻 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文獻 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文獻であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文獻であって、当該文獻のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文獻であって、当該文獻と他の1以上の文獻との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文獻		
国際調査を完了した日	18.09.02	国際調査報告の発送日 08.10.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 新見 浩一	4B 9162 電話番号 03-3581-1101 内線 3448

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 02/05799
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P A	WO 01/75067 A2 (HYSEQ, INC.,) 2001. 10. 11 (ファミリーなし)	1, 3, 4, 7-12, 16-22, 25-29

国際調査報告	国際出願番号 PCT/JPO2/05799
第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き) 法第8条第3項 (PCT I 7条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。 1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、 2. ☒ 請求の範囲 23, 24, 及び25の一部 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、 請求の範囲23のスクリーニング方法特定化合物、同24の機能のみにより特定された化合物について、明細書には、上記化合物としての具体的な物が記載されておらず、出願時の技術常識を勘案しても、具体的にどのような物質が包含され、どのような物質が包含されないのかが全く不明であって、同項の記載は著しく不明確である。また、請求の範囲25のうち、同23及び24を引用する部分についても同様である。 3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。	
第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き) 次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。 細菌感受性試験に認められるペプチドは、発明書中で出願人も認めているように公知である。また、RLA-126又はRLA-126変異性細菌感受性試験に認められるペプチドも知られている。必要であれば、明細書中で引用されている J. Immunol., Vol. 163, No. 5, P. 4094-6004 (1999)、J. Exp. Med., Vol. 187, P. 277-288 (1998)、Cancer Res., Vol. 55, No. 19, P. 4249-4252 (1995)、Int. J. Cancer, Vol. 91, No. 3, P. 559-569 (1993) 参照。 よって、RLA-126変異性又はRLA-126変異性細菌感受性試験に認められるペプチドは「特定の技術的効果」であるとはいえない。また、請求の範囲1-5に記載された各配列番号の(ポリ) ペプチド間に有意な相溶性があるとも認められないので、配列番号1-213、356-381、385-408、214-288、356、357、385-387にそれぞれ記載された338種の(ポリ) ペプチド及び各(ポリ) ペプチドに関連する発明 (塩基、ワグテン、ポリスクレオチド等) がそれぞれ一つの発明群を構成するものと認められる。 したがって、請求の範囲には338の発明群が記載されている。 1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。 2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。 3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。 4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。 配列番号1のペプチド及びそれに関する発明 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意 ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。 ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。	

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続表(1)) (1998年7月)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 39/00	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 K 39/395	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 48/00	A 6 1 K 48/00	
A 6 1 P 1/00	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/08	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 K 14/705	C 0 7 K 14/705	
C 0 7 K 16/30	C 0 7 K 16/30	
C 1 2 N 1/15	C 1 2 N 1/15	
C 1 2 N 1/19	C 1 2 N 1/19	
C 1 2 N 1/21	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 N 5/10	C 1 2 P 21/02	C
C 1 2 P 21/02	C 1 2 Q 1/68	A
C 1 2 Q 1/68	G 0 1 N 33/15	Z
G 0 1 N 33/15	G 0 1 N 33/50	Z
G 0 1 N 33/50	G 0 1 N 33/53	D
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/53	M
G 0 1 N 33/566	G 0 1 N 33/566	
G 0 1 N 33/574	G 0 1 N 33/574	A
	C 1 2 N 5/00	A
	A 6 1 K 37/02	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,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,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JPWO2003008450A5	公开(公告)日	2006-01-05
申请号	JP2003514008	申请日	2002-06-11
[标]申请(专利权)人(译)	伊东恭悟		
申请(专利权)人(译)	伊藤KyoSatoru		
[标]发明人	伊東恭悟 七條茂樹		
发明人	伊東 恭悟 七條 茂樹		
IPC分类号	C12N15/09 A61K31/7088 A61K35/12 A61K35/76 A61K39/00 A61K39/395 A61K45/00 A61K48/00 A61P1/00 A61P11/00 A61P13/08 A61P13/12 A61P15/00 A61P17/00 A61P35/00 C07K14/705 C07K16/30 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/566 G01N33/574 C12N5/10 A61K38/00		
CPC分类号	A61K39/00 A61P1/00 A61P11/00 A61P13/08 A61P13/12 A61P15/00 A61P17/00 C07K14/4748 C12N9/0008 G01N33/574		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A A61K31/7088 A61K35/12 A61K35/76 A61K39/00.H A61K39/395.D A61K39/395.N A61K45/00 A61K48/00 A61P1/00 A61P11/00 A61P13/08 A61P13/12 A61P15/00 A61P17/00 A61P35/00 C07K14/705 C07K16/30 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/566 G01N33/574.A C12N5/00.A A61K37/02		
代理人(译)	庄司隆		
优先权	2001177058 2001-06-12 JP 2001250728 2001-08-21 JP		
其他公开文献	JPWO2003008450A1		

摘要(译)

被人白细胞抗原 (HLA) -A2或HLA-A26限制性细胞毒性T细胞 (CTL) 识别和/或能够诱导CTL的肿瘤抗原肽 (I) 是新的。还包括以下方面的独立权利要求： (1) 含有肽 (I) 的药物组合物； (2) 含肽 (I) 的抗癌疫苗； (3) 使用肽 (I) 诱导CTL； (4) 编码肽 (I) 及其互补链的多核苷酸； (5) 含有 (4) 的多核苷酸的表达载体。 (6) 由 (5) 的表达载体转化的宿主； (7) 通过培养 (6) 的转化的宿主制备肽 (I)； (8) 识别肽 (I) 的抗体； (9) 筛选用于改善CTL对肽 (I) 的识别的化合物； (10) 套套件，用于执行 (9) 的方法； (11) 通过 (9) 的方法鉴定的化合物； (12) 含有这些化合物的药物组合物； (13) 肽 (I) 的测定方法； (14) 检测和测定包括mRNA编码肽 (I) 的多核苷酸。 活动：细胞静息。 作用机理：CTL识别癌细胞的诱导。 给出了通过IFN- γ 产生测量的HLA-A2限制性CTL对肽 (I) 的体外识别的数据； 使用 20 Microg / ml (I) 比对照 (HIV来源的非肽) 可获得最多15倍的 γ 干扰素增加。