

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003 - 111595

(P2003 - 111595A)

(43)公開日 平成15年4月15日 (2003.4.15)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 6 1 K 31/7088	2 G 0 4 5
A 6 1 K 31/7088		35/76	4 B 0 2 4
35/76		39/00	H 4 B 0 6 3
39/00		39/395	E 4 B 0 6 4
39/395			T 4 B 0 6 5
審査請求 未請求 請求項の数 22 O L (全 98数) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2002 - 183603(P2002 - 183603)	(71)出願人	596094371 伊東 恭悟 佐賀県三養基郡基山町けやき台2 - 25 - 9
(22)出願日	平成14年6月24日 (2002.6.24)	(72)発明者	伊東 恭悟 佐賀県三養基郡基山町けやき台2丁目25番地 9号
(31)優先権主張番号	特願2001 - 191974(P2001 - 191974)	(72)発明者	七條 茂樹 福岡県久留米市東櫛原町47 - 3 アーサー櫛 原リベックス608号
(32)優先日	平成13年6月25日 (2001.6.25)	(74)代理人	100088904 弁理士 庄司 隆
(33)優先権主張国	日本(JP)		
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 腫瘍抗原

(57)【要約】

【課題】 H L A - B 4 6 拘束性に腫瘍特異的細胞傷害性 T 細胞により認識される分子 (腫瘍抗原) を見いだすこと。

【解決手段】 H L A - B 4 6 分子と腫瘍抗原ペプチドとを認識して活性化される H L A - B 4 6 拘束性腫瘍特異的細胞傷害性 T 細胞を用い、この腫瘍特異的細胞傷害性 T 細胞を活性化しうる腫瘍抗原を、遺伝子発現クローニング法を用いて、ヒト大腸癌細胞株 S W 6 2 0 の c D N A ライブラリーから同定し、さらに H L A - B 4 6 拘束性細胞傷害性 T 細胞により認識される、該腫瘍抗原のエピトープを有するペプチドを見い出した。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 配列表の配列番号 1 から 50 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 51 から 99 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなり、HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 T 細胞を誘導するおよび / または HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 T 細胞により認識されるポリペプチド。

【請求項 3】 配列表の配列番号 1 から 50 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドより選ばれる 1 種以上のペプチド、および / または、配列番号 51 から 99 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなり HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 T 細胞を誘導するおよび / または HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 T 細胞により認識されるポリペプチドより選ばれる 1 種以上のポリペプチド、からなる医薬。

【請求項 4】 配列表の配列番号 1 から 50 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドより選ばれる 1 種以上のペプチド、および / または、配列番号 51 から 99 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなり HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 T 細胞を誘導するおよび / または HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 T 細胞により認識されるポリペプチドより選ばれる 1 種以上のポリペプチド、を含有する癌ワクチン。

【請求項 5】 大腸癌、口腔癌、肺癌、前立腺癌、または婦人科癌の治療に用いる請求項 4 に記載の癌ワクチン。

【請求項 6】 配列表の配列番号 1 から 6 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドより選ばれる 1 種以上のペプチド、および / または、配列番号 100 に記載のアミノ酸配列からなり HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 T 細胞を誘導するおよび / または HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 T 細胞により認識されるポリペプチド、からなる癌ワクチンであって、HLA - B 46 を担持し且つ p 53 癌抑制遺伝子の変異が認められる癌の治療に用いる癌ワクチン。

【請求項 7】 配列表の配列番号 1 から 50 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドより選ばれる 1 種以上のペプチド、および / または、配列番号 51 から 99 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなり HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 T 細胞を誘導するおよび / または HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 T 細胞により認識されるポリペプチドより選ばれる 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。

【請求項 8】 配列表の配列番号 1 から 50 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなるペプチドより選ばれる 1 種以上のペプチド、および / または、配列番号 51 から 99 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなり HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 T 細胞を誘導するおよび / または HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 T 細胞によ

り認識されるポリペプチドより選ばれる 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 9】 配列表の配列番号 1 から 50 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、配列番号 51 から 99 のいずれか 1 に記載のアミノ酸配列からなり HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 T 細胞を誘導するおよび / 若しくは HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 T 細胞により認識されるポリペプチド、をコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖。

【請求項 10】 配列表の配列番号 100 から 141 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 HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 T 細胞を誘導するおよび / または HLA - B 46 拘束性に細胞傷害性 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。

【請求項 11】 請求項 9 または 10 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。

【請求項 12】 請求項 9 から 11 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 13】 組換えベクターが発現組換えベクターである請求項 12 に記載の組換えベクター。

【請求項 14】 請求項 12 または 13 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 15】 請求項 13 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、請求項 1 に記載のペプチドまたは請求項 2 に記載のポリペプチドの製造方法。

【請求項 16】 請求項 1 に記載のペプチドまたは請求項 2 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 17】 請求項 1 に記載のペプチド若しくは請求項 2 に記載のポリペプチドおよび / または HLA - B 46 分子と相互作用して少なくとも HLA - B 46 拘束性の細胞傷害性 T 細胞による該ペプチド若しくは該ポリペプチドの認識を増強する化合物、および / または請求項 9 から 11 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、請求項 1 に記載のペプチド、請求項 2 に記載のポリペプチド、請求項 9 から 11 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、請求項 12 若しくは 13 に記載の組換えベクター、請求項 14 に記載の形質転換体、または請求項 16 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 18】 請求項 17 に記載のスクリーニング方法により得られた化合物。

【請求項 19】 請求項 1 に記載のペプチド若しくは請

求項2に記載のポリペプチドの少なくとも1つに対するHLA-B46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、または請求項9から11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20】 請求項1に記載のペプチド、請求項2に記載のポリペプチド、請求項9から11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、請求項12若しくは13に記載の組換えベクター、請求項14に記載の形質転換体、請求項16に記載の抗体、または請求項18若しくは19に記載の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。

【請求項21】 請求項1に記載のペプチド若しくは請求項2に記載のポリペプチドまたは請求項9若しくは10に記載のポリヌクレオチドを定量的あるいは定性的に測定する方法。

【請求項22】 請求項17に記載のスクリーニング方法または請求項21に記載の方法に使用する試薬キットであって、請求項1に記載のペプチド、請求項2に記載のポリペプチド、請求項9から11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、または請求項16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。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】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ペプチドまたはポリペプチド、該ペプチド若しく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、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、該ペプチドまたは該ポリペプチドに対する抗体、該ペプチドまたは該ポリペプチドまた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細胞誘導剤、これらの1種以上を含んでなる医薬組成物、並びに該ペプチドまたは該ポリペプチドの製造方法、該ペプチドまたは該ポリペプチドまたは該ポリヌクレオチドと相互作用を有する化合物のスクリーニング方法、該ペプチドまたは該ポリペプチドを用いる細胞傷害性T細胞の誘導方法、該ペプチドまたは該ポリペプチドまたは該ポリペプチドをコードしてい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。

【0002】

【従来の技術】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(Cytotoxic T Lymphocyte)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[Arch. Surg. (1990) 126:200~2050

5]。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個乃至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(HLA)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細胞はこのHLA分子と腫瘍抗原ペプチドとの複合体を認識して腫瘍細胞を傷害する。すなわち、細胞傷害性T細胞はHLA拘束性に腫瘍細胞を認識する。

【0003】HLA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。HLA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HLAはクラスI抗原である。HLAクラスI抗原はさらにHLA-A、B、C等に分類され、ヒトでは有核細胞がそれぞれ異なった量のHLA-A、B、C抗原を有する。また、その遺伝子は多型性に富むことが報告されている。例えば、HLA-AにはA1、A2、およびA24等の、HLA-BにはB8、B27、およびB46等の、HLA-CにはCw3やCw6等の多型が存在する。そのため、それぞれの個体が有するHLAの型は必ずしも同一ではない。また、HLAの型によって結合し得るペプチドが異なるため、細胞傷害性T細胞を誘導および/または活性化するためには、各型のHLAに結合し得るペプチドを選択する必要がある。

【0004】近年、腫瘍拒絶抗原遺伝子およびT細胞抗原受容体(T cell receptor)等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[Science(1991)254:1643-1647; J. Exp. Med. (1996) 183:1185-1192; J. Immunol. (1999) 163:4994-5004; Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1995) 92:432-436; Science(1995)269:1281-1284; J. Exp. Med. (1997) 186:785-793]。

【0005】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gp100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%の患者で腫瘍の縮小が認められている[Nature Medicine(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。

【0006】しかしながら、同定されている腫瘍抗原遺伝子はHLA-A拘束性のものが多く、HLA-BやHLA-C拘束性の腫瘍抗原遺伝子の報告は少ない。上記のようにHLA遺伝子に多型が存在するためにHLA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。このことから、HLAの各型ごとに特異的細胞傷害性T細胞を誘導および/または活性化し得る腫瘍抗原ペプチドを同定することが重要である。

【0007】さらに、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。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、癌の治療において抗原特異的な細胞傷害性T細胞を惹起し、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、HLA拘束性および癌の多様性に応じた数多くの新たな腫瘍抗原を発見し利用することが必要である。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明が解決しようとする課題は、新規な腫瘍抗原を見出し提供することである。具体的には少なくともHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞により認識される腫瘍抗原を提供することである。さらに詳しくはHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞によって認識されるペプチドまたはポリペプチド、該ペプチド若しくは該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、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、該ペプチドまたは該ポリペプチドに対する抗体、該ペプチドまたは該ポリペプチドまた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細胞誘導剤、これらの1種以上を含んでなる医薬組成物、並びに該ペプチドまたは該ポリペプチドの製造方法、該ペプチドまたは該ポリペプチドまたは該ポリヌクレオチドと相互作用を有する化合物のスクリーニング方法、該ペプチドまたは該ポリペプチドを用いる細胞傷害性T細胞の誘導方法、該ペプチドまたは該ポリペプチドまたは該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を提供することである。

【0009】

【課題解決のための手段】本発明者らは、大腸癌患者由来の腫瘍浸潤リンパ球からHLA-B46と腫瘍抗原ペプチドとを認識して活性化されるHLA-B46拘束性の腫瘍特異的細胞傷害性T細胞OK-CTL-d55を樹立し、HLA-B46拘束性にOK-CTL-d55を活性化し得る腫瘍抗原を、遺伝子発現クローニング法

を用いて、ヒト大腸癌細胞株SW620のcDNAライブラリーから単離・同定し、さらにHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞により認識される該腫瘍抗原のエピトープを有するポリペプチドまたはペプチドを見い出して本発明を完成した。

【0010】すなわち本発明は、(1)配列表の配列番号1から50のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド、(2)配列表の配列番号51から99のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなり、HLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞を誘導するおよび/またはHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞により認識されるポリペプチド、(3)配列表の配列番号1から50のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドより選ばれる1種以上のペプチド、および/または、配列番号51から99のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなりHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞を誘導するおよび/またはHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞により認識されるポリペプチドより選ばれる1種以上のポリペプチド、からなる医薬、(4)配列表の配列番号1から50のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドより選ばれる1種以上のペプチド、および/または、配列番号51から99のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなりHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞を誘導するおよび/またはHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞により認識されるポリペプチドより選ばれる1種以上のポリペプチド、を含有する癌ワクチン、(5)大腸癌、口腔癌、肺癌、前立腺癌、または婦人科癌の治療に用いる前記4の癌ワクチン、(6)配列表の配列番号1から6のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドより選ばれる1種以上のペプチド、および/または、配列番号100に記載のアミノ酸配列からなりHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞を誘導するおよび/またはHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞により認識されるポリペプチド、からなる癌ワクチンであって、HLA-B46を担持し且つp53癌抑制遺伝子の変異が認められる癌の治療に用いる癌ワクチン、(7)配列表の配列番号1から50のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドより選ばれる1種以上のペプチド、および/または、配列番号51から99のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなりHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞を誘導するおよび/またはHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞により認識されるポリペプチドより選ばれる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、(8)配列表の配列番号1から50のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドより選ばれる1種以上のペプチド、および/または、配列番号51から99のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなりHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞を誘導するおよび/またはHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞により認識さ

れるポリペプチドより選ばれる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、(9)配列表の配列番号1から50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配列番号51から99のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなりHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞を誘導するおよび/若しくはHLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞により認識されるポリペプチド、をコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖、(10)配列表の配列番号100から141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HLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞を誘導するおよび/またはHLA-B46拘束性に細胞傷害性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、(11)前記(9)または(10)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、(12)前記(9)から(11)のいずれか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、(13)組換えベクターが発現組換えベクターである前記(12)の組換えベクター、(14)前記(12)または(13)の組換えベクターにより形質転換された形質転換体、(15)前記(13)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、前記(1)のペプチドまたは前記(2)のポリペプチドの製造方法、(16)前記(1)のペプチドまたは前記(2)のポリペプチドを免疫学的に認識する抗体、(17)前記(1)のペプチド若しくは前記(2)のポリペプチドおよび/またはHLA-B46分子と相互作用して少なくともHLA-B46拘束性の細胞傷害性T細胞による該ペプチド若しく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(9)から(11)のいずれか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、前記(1)のペプチド、前記(2)のポリペプチド、前記(9)から(11)のいずれかのポリヌクレオチド若しくはその相補鎖、前記(12)若しくは(13)の組換えベクター、前記(14)の形質転換体、または前記(16)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、(18)前記(17)のスクリーニング方法により得られた化合物、(19)前記(1)のペプチド若しくは前記(2)のポリペプチドの少なくとも1つに対するHLA-B46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、または前記(9)から(11)のいずれか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、(20)前記(1)のペプチド、前記(2)のポリペプチド、前記(9)から(11)のいずれかのポリヌクレオチド若しくはその相補鎖、前記(12)若しくは(1

3)の組換えベクター、前記(14)の形質転換体、前記(16)の抗体、または前記(18)若しくは(19)の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、(21)前記(1)のペプチド若しくは前記(2)のポリペプチドまたは前記(9)若しくは(10)のポリヌクレオチドを定量的あるいは定性的に測定する方法、(22)前記(17)のスクリーニング方法または前記(21)の方法に使用する試薬キットであって、前記(1)のペプチド、前記(2)のポリペプチド、前記(9)から(11)のいずれかのポリヌクレオチド若しくはその相補鎖、または前記(16)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、である。

【0011】

【発明の実施の形態】(腫瘍抗原遺伝子の同定)本発明者らは、まずHLA-B46と腫瘍抗原ペプチドとを認識して活性化されるHLA-B46拘束性の腫瘍特異的細胞傷害性T細胞OK-CTL-d55を、既報〔J. Immunol. (1999) 163: 4994~5004〕に記載の方法に従って、大腸癌患者(HLA-A0207/3101、HLA-B46/51、HLA-Cw1)の腫瘍浸潤リンパ球(Tumour-Infiltrating Lymphocyte)(以下、TILと略称することもある)から樹立した。OK-CTL-d55の細胞表面マーカーは、80%以上がCD3⁺CD4⁺CD8⁺であった。

【0012】得られたOK-CTL-d55に認識される腫瘍抗原を、ヒト大腸癌細胞株SW620のcDNAライブラリーから、遺伝子発現クローニング法を用いて単離・同定した。すなわち、ヒト大腸癌細胞株SW620のcDNAとHLA-B4601のcDNAとをサル腎細胞株COS-7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OK-CTL-d55からのインターフェロン-γ(以下、IFN-γと略称する)産生を促進するものを選択することにより、HLA-B46拘束性に細胞傷害性T細胞(以下、CTLと略称することもある)に認識される腫瘍抗原をコードする遺伝子を同定した。その結果、5個のcDNAクローンを得た。具体的な方法は、後述する実施例に示す。また、同様の方法で既に単離・同定した、HLA-A2拘束性にCTLにより認識される腫瘍抗原をコードする遺伝子について、HLA-B46拘束性にCTLにより認識されるか検討を行った。その結果、HLA-A2拘束性にCTLにより認識される腫瘍抗原をコードする遺伝子の中から、OK-CTL-d55によりHLA-B46拘束性に認識される遺伝子産物を発現する37個のcDNAクローンが得られた。

【0013】これらcDNAクローンの塩基配列をダイデオキシヌクレオチドシーケンシング法により決定し、その塩基配列を配列表の配列番号100~141に

記載した。このうち配列表の配列番号100～104のいずれか1に記載した塩基配列からなるcDNAが腫瘍抗原をコードするものであることは今まで報告されていない。配列表の配列番号105～141のいずれか1に記載した塩基配列からなるcDNAは、HLA-A2拘束性にCTLに認識されるおよび/またはHLA-A2拘束性にCTLを誘導する腫瘍抗原をコードしていることが、既に本発明者らにより開示されている。しかし、これらcDNAがHLA-B46拘束性にCTLに認識されるおよび/またはHLA-B46拘束性にCTLを誘導する腫瘍抗原をコードしていることは、本発明において初めて明らかになった。

【0014】本発明において得られた遺伝子はHLA-B46拘束性の腫瘍特異的CTLにより認識される腫瘍抗原をコードする遺伝子であり、上記のように細胞で発現させると、HLA-B46拘束性にCTLに認識され、CTLを誘導および/または活性化し得る。これら遺伝子がコードするアミノ酸配列を、配列表の配列番号51～99に記載した(表1～3参照)。

【0015】上記cDNAクローンの塩基配列についてGenBank等の既存のデータベースを用いて相溶性検索を行ったところ、42個の遺伝子のうち、39個のクローンには相溶性の高いヒト由来の遺伝子が見い出された。しかし、クローン11Aおよびクローン58については相溶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溶性の高いものがあったが、ヒト由来の遺伝子で相溶性の高いものはなかった。これらの結果を下記の表1～3に示す。表中、相溶性の高い遺伝子が見い出されなかった場合は「-」で示した。上記相溶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あるいはCTLに認識されるおよび/またはCTLを誘導するという報告はなく、2001年11月7日に閲覧したNCBI(National Center for Biotechnology Information)公開データベースにおいても開示されていなかった。

【0016】また、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(配列番号97および98)は、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ID163およびID116がコードするものとそれぞれ同一であることが分かった。クローン82およびクローン86の塩基配列(配列番号136および139)は、ID1197およびID163のものとそれぞれ同一であった。さらに、クローン32、クローン41、およびクローン74が、それぞれID1072、ID1233、およびID979と部分的相溶性を有することが判明した。SEREXデータベースはSEREX(Serological analysis of recombinant cDNA expression libraries)法で検出された遺伝子が登録されたデータベースである。SEREX法[Sahin, U. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1995) 92:11810-11813]では、患者血清中に出現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。

【0017】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免疫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CTLを誘導および/または活性化するとは限らない。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が、CTLを誘導および/または活性化する腫瘍抗原をコードしていることは当該データベースには開示されていない。

【0018】

【表1】

クローン (塩基長 bp) [DDBJ アクセッション 番号]	配 列 番 号	遺伝子が コードする 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]
7F (2451) [AB082923]	100	PP 7F (393)	51	tumor suppressor protein P53 [AF136271] [AF307851]
3H (2233)	101	PP 3H (646)	52	heat shock 70kD protein 8 (HSP70) [BC009338]
7G (1356)	102	PP 7G (377)	53	CDA14 [AF216751] [BC000887]
9E (1890)	103	PP 9E (417)	54	Calreticulin [BC002500] [BC007911]
11A (1997)	104	PP 11A (114)	55	-
2 (825) [AB062123]	105	PP 2 (249)	56	ribosomal protein S6 [NM_001010] FLJ23534 fis [AK027187]
3 (2765) [AB062124]	106	PP 3 (248)	57	Human SF2p33 [M69040] splicing factor, arginine/serine-rich 2 (SC-35) [BC006181]
4 (887) [AB062435]	107	PP 4 (67)	58	[AL365207]
5 (1588) [AB062125]	108	PP 5 (92)	59	tropomyosin 4 [BC000771] [X04588]
6 (1623) [AB064669]	109	PP 6-F1 (46) PP 6-F2 (36)	60 61	DKFZp762E1112 [AL162047]
8 (895) [AB062126]	110	PP 8 (162)	62	transcription factor BTF 3. [X74070]
9 (1059) [AB062127]	111	PP 9 (194)	63	putative oncogene [XM_016246] inosine triphosphate pyrophosphatase [AF219116]
10 (1831) [AB062436]	112	PP 10 (453)	64	FLJ12118 [NM_024537]
11 (1978) [AB062128]	113	PP 11 (184)	65	member of Ras oncogene family (RAP1B) [BC000176]
14 (905) [AB062484]	114	PP 14 (66)	66	caldesmon, 3' UTR [AJ223812] [AC090497]

クローン (塩基長 bp) [DDBJ アクセッション 番号]	配 列 番 号	遺伝子が コードする 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]
16 (1015) [AB064665]	115	PP 16 (134)	67	Human mitochondrion [NC_001807]
18 (1317) [AB062485]	116	PP 18-F1 (61) PP 18-F2 (73) PP 18-F3 (43)	68 69 70	methylthioadenosine phosphorylase [XM_011800]
19 (696) [AB062437]	117	PP 19 (136)	71	protein kinase Njmu-R1 [XM_015338]
20 (2519) [AB062284]	118	PP 20 (568)	72	natural resistance-associated macrophage protein 2 [AF064484]
24 (1067) [AB062434]	119	PP 24 (87)	73	prolyl 4-hydroxylase beta-subunit and disulfide isomerase [M22806]
29 (1567) [AB062290]	120	PP 29 (313)	74	thymidylate synthetase [NM_001071] [XM_008753]
30 (1665) [AB062438]	121	PP 30 (354)	75	8days embryo of MUS musculus [AK019987]
32 (1281) [AB062291]	122	PP 32 (403)	76	ribosomal protein L3 [NM_000967]
33 (1102) [AB062486]	123	PP 33 (86)	77	splicing factor, arginine/serine-rich 11 [XM_001835]
35 (2224) [AB062292]	124	PP 35 (511)	78	catenin beta 1 (CTNNB1) [NM_001904] [XM_003222]
37 (1047)	125	PP 37 (34)	79	Intron of UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase gene [AF317635]
38 (1306)	126	PP 38-F1 (168) PP 38-F3 (158)	80 81	3'UTR of tumor protein P53 (Li-Fraumeni syndrome) [BC003596]
40 (2978) [AB062293]	127	PP 40 (599)	82	ATP-binding cassette, sub-family E(OABP), member1 (ABCE1) [XM_003555]
41 (2731) [AB062477]	128	PP 41-F1 (49) PP 41-F3 (109)	83 84	FLJ20489 [AK000496]

クローン (塩基長 bp) [DDBJ アクセッション 番号]	配 列 番 号	遺伝子が コードする 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) [AB064667]	129	PP 58-F2 (46) PP 58-F3 (56)	85 86	-
67 (2033) [AB062395]	130	PP 67 (166)	87	NOF1 [U39400] chromosome 11 open reading frame 4 [BC004378]
68 (519) [AB062487]	131	PP 68 (54)	88	glutaminyl-peptide cyclotransferase [NM_012413]
69 (1824) [AB062396]	132	PP 69 (49)	89	tumor protein D52-like 2 [XM_009688]
73 (1027) [AB062397]	133	PP 73 (222)	90	ubiquitin carrier protein (E2-EPF) [NM_014501] [BC004236]
74 (4912) [AB062478]	134	PP 74 (509)	91	KIAA0795 [AB018338]
76 (1358) [AB062398]	135	PP 76 (180)	92	HSPC031 [XM_007837]
82 (463) [AB062400]	136	PP 82 (130)	93	ribosomal protein S15a [X84407] [BC001697]
84 (938) [AB062402]	137	PP 84 (183)	94	ferritin heavy polypeptide 1 [M11146] [BC000857]
85 (2283) [AB062481]	138	PP 85-F2 (303) PP 85-F3 (264)	95 96	KIAA0036 [NM_014642] [BC005806]
86 (1937) [AB062403]	139	PP 86 (592)	97	5-aminoimidazole-4-carboxamide- 1-beta-D-ribonucleotide transformylase/inosinicase [D82348]
100 (2335) [AB062430]	140	PP 100 (672)	98	FLJ10669 [XM_009301] [BC006358]
110 (2338) [AB062432]	141	PP 110 (417)	99	phosphoglycerate kinase 1 (PGK1) [XM_010102]

【0021】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。

【0022】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。

【0023】(腫瘍抗原ペプチドの調製とCTL活性) 腫瘍抗原をコードする上記遺伝子から腫瘍抗原ペプチドを得るために、まずこれらの遺伝子について、既報[J. Exp. Med. (1996) 184: 735~740]に記載の方法により9merのペプチドを設計し合成した。HLA-B4601を発現させたCOS-7細胞に合成した各ペプチドをパルスした後、OK-CTL-d55と共に培養し、OK-CTL-d55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、HLA-B46拘束性に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、50個のペプチド(配列表の配列番号1~50)が、OK-CTL-d55により認識され、OK-CTL-d55からのIFN- γ 産生をペプチド用量依存的に促進した。かくして、HLA-B46拘束性にCTLにより認識され、当該CTLを活性化し得る50個の腫瘍抗原ペプチドを得た。これらのペプチドのうち、HLA-A2拘束性にCTLを活性化できる腫瘍抗原をコードする遺伝子の中から選択されたHLA-B46拘束性にCTLを活性化できる腫瘍抗原をもコードする遺伝子に由来するものは、該遺伝子由来のHLA-A2拘束性腫瘍抗原ペプチドとは全く異なる領域にコードされるペプチドであった。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。

【0024】(癌患者由来末梢血単核細胞におけるペプチドによるCTL誘導) 本発明に係る遺伝子のうち、クローン7Fはp53癌抑制遺伝子と相溶性の高い遺伝子である。p53遺伝子の変異がヒトの癌の約50%で認められること、またOK-CTL-d55がp53変異を有する大腸癌に浸潤しているTリンパ球から樹立されたことから、クローン7F由来のペプチドに着目し、癌患者由来の末梢血単核細胞(Peripheral Blood Mononuclear Cells)(以下、PBMCと略称することもある)における当該ペプチドによるCTL誘導を検討した。

【0025】ペプチド7F・P2(配列番号2)または7F・P6(配列番号3)で予め刺激した癌患者(前立腺癌、肺癌、外陰癌、または大腸癌)由来のPBMCは、HLA-B46遺伝子を導入して刺激に用いたペプチドと同じペプチドをパルスしたCOS-7細胞を認識し、有意なレベルのIFN- γ を産生した。さらに、7F・P2で刺激したPBMC(前立腺癌例または大腸癌例由来)はOSC細胞(口腔癌細胞: HLA-B46⁺であり、p53の変異を有し、核中にp53変異体の蓄積が認められる)を認識して細胞傷害活性を示した。しかし、HLA-B46⁺であるがp53の変異のない腫瘍細胞やPHA芽球化T細胞に対しては反応しなかった。さらに、OSC細胞に予め7F・P2をパルスすると、上記PBMCによるOSC細胞に対する細胞傷害活性が増強された。

【0026】これらから、クローン7F由来のペプチドおよびクローン7Fがコードするポリペプチドは、これらの患者においてHLA-B46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ことが判明した。従って、クローン7F由来のペプチドおよびクローン7Fがコードするポリペプチドは、癌の治療、例えば、p53癌抑制遺伝子の変異が認められ且つHLA-B46を担持する癌に対する治療において有効であると考えられる。

【0027】さらに、クローン7F以外の本発明に係る腫瘍抗原およびそれに由来するペプチドについても、癌患者のPBMCにおいて、HLA-B46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と推察されるため、HLA-B46⁺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。

【0028】(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。

【0029】本発明に係るポリペプチドは、ヒト大腸癌細胞株SW620より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51~99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。本発明に係るポリペプチドは、CTL、例えばHLA-B46拘束性のCTLにより認識されるおよび/またはHLA-B46拘束性のCTLを誘導する腫瘍抗原として使用できる。また、該ポリペプチドは、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用いることもできる。

【0030】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CTLに認識されるおよび/またはCTLを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HLA-B46拘束性のCTL、例えばOK-CTL-d55等、とを共に培養して、活性化された当該CTLから産生されるIFN- γ を測定し、これを指標として選択する方法等を例示できる。該腫瘍抗原ペプチドは、HLA-B46と結合して細胞表面上に提示され、かつCTLにより認識される腫瘍抗原エペ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、さらに好ましくは9個乃至10個のアミノ酸残基からなるペプチドである。好ましくは配列表の配列番号1~50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、HLA-B46拘束性の腫瘍特異的なCTLにより認識されるため、当該CTL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。

【0031】上記ポリペプチドまたはペプチドは、CTL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使用してもよい。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ことから、好ましくは、これらを2つ以上組み合わせ用いることが推奨される。

【0032】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HLA-B46拘束性のCTLによる認識および/またはHLA-B46拘束性のCTLの誘導を指標にして、1個乃至数個のアミノ酸の欠失、置換、付加、および/または挿入等の変異を有するペプチドまたはポリ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、挿入等の変異を導入する手段は自体公知であり、例えばウルマーの技術〔Science(1983)219:666〕を利用できる。このような変異の導入において、当該ペプチドの基本的な性質(物性、活性、または免疫学的活性等)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、陽性荷電アミノ酸、陰性荷電アミノ酸、芳香族アミノ酸等)の間での相互置換は容易に想定される。さらに、これら利用できるペプチドは、その構成アミノ基若しくはカルボキシル基等を修飾する等、機能の著しい変更を伴わない程度に改変が可能である。

【0033】(ポリヌクレオチド)本発明に係るポリヌクレオチドは、ヒト大腸癌細胞株SW620より得られた上記遺伝子であり、好ましくは配列表の配列番号100~141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。また、該ポリヌクレオチドは、配列表の配列番号1~50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51~99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それぞれコードするものまたはその相補鎖であってもよい。さらに、上記ポリヌクレオチドは、本発明に係るポリペプチドのアミノ酸配列中で腫瘍抗原エペトープ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個乃至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CTL誘導能および/またはCTL活性化能の確認を行うことにより可能である。

【0034】さらに、上記ポリヌクレオチドにストリンジ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、HLA-B46拘束性にCTLにより認識されるおよび/またはHLA-B46拘束性にCTL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分子にストリンジントな条件下でハイブリダイズするDNA分子」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)等に記載の方法によって得ることができる。ここで、「ストリンジントな条件下でハイブリダイズする」とは、例えば、 $6\times\text{SSC}$ 、 $0.5\%\text{SDS}$ および $50\%\text{ホルムアミド}$ の溶液中で42にて加温した後、 $0.1\times\text{SSC}$ 、 $0.5\%\text{SDS}$ 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HLA-B46拘束性にCTLにより認識されるおよび/またはHLA-B46拘束性にCTL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CTLによる認識および/またはCTL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をHLA-B46拘束性のCTL、例えばOK-CTL-d55等、とを共に培養して、活性化された当該CTLから産生されるIFN- γ を測定し、これを指標として選択する方法等を例示できる。

【0035】上記ポリヌクレオチドは、HLA-B46を有する細胞で発現させたときに、HLA-B46拘束性にCTLにより認識されるため、CTLを誘導および/または活性化できる。

【0036】また、該ポリヌクレオチドは、その3'末端にポリ(A)構造を有しているが、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く、該ポリヌクレオチドの有するポリ(A)の数は特に限定されるものではない。

【0037】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。

【0038】(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、エピソード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、酵母エピソード由来、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等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等が例示できる。また、目的により発現ベクターやクローニングベクター等を用いることができる。

【0039】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、エンハンサー等、とを構成要素とし、これらを自体公知の方法により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、処理してDNAを特定部位で切断し、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。

【0040】(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、または動物細胞等を自体公知の方法で形質転換することにより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D

NA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)等に記載されている標準的な方法により実施できる。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、スクレープ負荷(scrape loading)、バリスティック導入(ballistic introduction)および感染等を例示できる。

【0041】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、自体公知の各々の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、例えば少なくともCTLを誘導および/または活性化作用、あるいは宿主中または宿主外に産生された該ペプチドまたはペプチド量を指標にして行ってもよいが、培地中の形質転換体量を指標にして継代培養またはパッチ培養を行ってもよい。

【0042】(化学合成) 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等の成書に記載の方法が例示されるが、無論公知の方法が広く利用可能である。

【0043】(ポリペプチドまたはペプチドの精製および回収) 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物理的性質や生理活性、例えばCTL誘導能および/またはCTL活性化能を指標にして、ゲルろ過、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等を組み合わせるか、溶解度差に基づく硫酸、アルコール等の分画手段によっても精製回収できる。より好ましくは、これらのアミノ酸配列の情報に基づき、該アミノ酸配列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。

【0044】(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 個乃至 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。

【0045】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/または細胞性応答等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) 等が例示される。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、ウマ等が好適に用いられる。

【0046】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により得られる。

【0047】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、P3/X63-Ag8 株等のミエローマ株) 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。

【0048】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等として利用できる。

【0049】(スクリーニング) 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、該ポリヌクレオチドを含有するベクター、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、実施例に示したように、腫瘍抗原ペプチドをパルスした抗原提示細胞による CTL の活性化を CTL からの IFN- γ 産生量により測定する実験系を用いて、ここに被検物質を加えることにより、CTL を誘導および/または活性化する物質、並びに誘導および/または活性化を増強する物質等を選別できる。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。

【0050】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、本発明に係るポリペプチド若しくはペプチドおよび/または HLA-B46 分子と相互作用して HLA-B46 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-B46 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等であり得る。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。

【0051】(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。

【0052】また、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、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。

【0053】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、アルブミン等が例示される。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*)、鉱物油等が例示される。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。

【0054】または、上記ポリペプチドまた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、培養時間等は、簡単な実験により決定できる。培養時、インターロイキン-2(IL-2)等のリンパ球増殖能を有する物質を添加してもよい。

【0055】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) 7:3950-3

962; 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。

【0056】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できる。これらポリヌクレオチドをベクターに担持させ、直接体内に導入する方法またはヒトから細胞を採取したのち体外で導入する方法があるが、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等が知られているが、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、一般的には本発明に係る腫瘍抗原ペプチドをコードするDNA含量として0.1μg~100mg/日/成人ヒト、好ましくは1μg~50mg/日/成人ヒトである。これを数日乃至数月に1回投与する。

【0057】上記医薬、医薬組成物、CTLの誘導剤、およびCTLの誘導方法は癌の治療、例えば大腸癌、口腔癌、肺癌、前立腺癌、または婦人科癌(子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、外陰癌、乳癌等)等の治療において有用である。また、上記医薬、医薬組成物、CTLの誘導剤、およびCTLの誘導方法のうち、その有効成分が配列表の配列番号1から6のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド並びに配列番号100に記載のアミノ酸配列からなるポリペプチドからなる群より選ばれた1種以上のペプチドおよび/またはポリペプチドであるものは、p53癌抑制遺伝子の変異が認められ且つHLA-B46を担持する癌に対する治療効果が期待できる。

【0058】(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等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/または防腐剤等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、または抗体等それぞれに応じた製剤化手段を導入すればよい。

【0059】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、あるい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等が例示できる。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。

【0060】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等があげられる。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。

【0061】上記測定で本発明に係るポリペプチドおよび該ポリペプチドをコードするDNAの変異、減少、増加を検出することにより、当該ポリペプチドが関連する疾患、例えば、上皮性の癌や腺癌等の診断が可能となる。

【0062】

【実施例】以下に実施例を挙げ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】(細胞傷害性T細胞株の樹立) 腫瘍特異的細胞傷害性T細胞を、大腸癌患者(HLA-A0207/3101、HLA-B46/51、HLA-Cw1)の腫瘍浸潤リンパ球(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. (1999) 163:4997~5004]。まず、大腸癌患者から得たTILを100U/mlの組織換えヒト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産生の測定および癌細胞からの⁵¹Cr遊離実験によって、そのCTL活性を検定した[J. Immunol. (1999) 163:4997~5004]。IFN-γの測定は、酵素免疫固相法(ELISA)により行った。培養58日目に、HLA-A2拘束性に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⁻)。

【0063】OK-CTLはクローン化された細胞株ではないため、HLA拘束性が異なる複数種類のCTLが含まれていると考えられる。OK-CTLが由来した大腸癌患者のHLAの型はHLA-A2/A31およびHLA-B46/51であることから、これらの型のHLAを認識するCTLが含まれている可能性があった。OK-CTLのサブラインの1つであるOK-CTL-d55は、HLA-B46拘束性に腫瘍細胞を認識した。

【0064】OK-CTL-d55はHLA-B46を担持する(HLA-B46⁺)癌細胞、例えば、QG56(HLA-B46⁺/A2⁻)やCa9-22(HLA-B46⁺/A2⁺)等、を認識してIFN-γを産生したが、HLA-B46⁻癌細胞、例えば、KWS(HLA-B46⁻/A2⁺)、COLO320、およびCOS-7は認識しなかった。また、HLA-B46⁺癌細胞、例えばQG56、Ca9-22、およびOSC20(HLA-B46⁺/A2⁺)に対して細胞傷害活性を示したが、HLA-B46⁻癌細胞、例えば、Kuma-1、COLO320、およびSW620は溶解(lysis)しなかった。すなわち、OK-CTL-d55はHLA-A2拘束性ではなくHLA-B46拘束性に腫瘍細胞を傷害するCTLであることが明らかになった。

【0065】

【実施例2】(腫瘍抗原をコードするcDNAクローンの同定) 実施例1で得たOK-CTL-d55によって認識される腫瘍抗原をコードする遺伝子を、ヒト大腸癌細胞株SW620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、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-B4601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。

【0066】SW620細胞cDNAライブラリーは100クローンずつプールし、各ウエルにプールしたcDNA200ngとHLA-B4601cDNA200ngとを、100μl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50μlをCOS-7細胞(1×10⁴)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、OK-CTL-d5

5 (2×10^5) を各ウエルに添加した。さらに18時間インキュベーションした後、上清の100 μ l を採り、産生されたIFN- γ をELISAにより測定し、cDNAライブラリーのプールをスクリーニングした。【0067】OK-CTL-d55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-CTL活性化における用量依存性を確認し、最終的に、クローン7F、クローン3H、クローン7G、クローン9E、およびクローン11Aの5個のクローンを得た。これらのcDNAクローンはHLA-B46拘束性かつ用量依存的にOK-CTL-d55を活性化し、IFN- γ 産生を促進した。一方、発現ベクターpCMV-SPORT-2のみをHLA-B4601と共に共遺伝子導入させたCOS-7細胞では、OK-CTLからのIFN- γ 産生は促進されなかった。また、同様の方法で既に単離・同定した、HLA-A2拘束性にCTLを活性化し得る腫瘍抗原をコードする遺伝子について、HLA-B46拘束性にCTLを活性化し得るか、上記同様の共遺伝子導入方法によりIFN- γ 産生を指標にして検討した。その結果、HLA-A2拘束性にCTLを活性化し得る腫瘍抗原をコードする遺伝子の中から、OK-CTL-d55によりHLA-B46拘束性に認識される遺伝子産物を発現する37個のcDNAクローンが得られた。代表例としてクローン3、クローン9、およびクローン10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。

【0068】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 PRISMTM377 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により行った。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により推定した(上記表1~3を参照)。

【0069】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1~3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86およびクローン100にコードされるアミノ酸配列(配列表の配列番号97および98)がSEREX法で同定されてSEREXデータベースで公開された公知の遺伝子ID163およびID116と同一

であることが判明した。また、クローン82およびクローン86の塩基配列は、ID1197およびID163とそれぞれ同一であり、クローン32、クローン41、およびクローン74は、それぞれID1072、ID1233、およびID979と部分的相同性を有することが明らかになった。

【0070】

【実施例3】(ペプチドの調製) 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、クローン7F、クローン3H、クローン7G、クローン9E、クローン11A、クローン3、クローン9、およびクローン10の遺伝子について、既報〔J. Exp. Med. (1996) 184:735~740〕に記載の方法によりそれぞれ異なる複数の9merのペプチドを設計し合成した。

【0071】(ペプチドのCTL活性化試験) HLA-B4601を発現させたCOS-7細胞に、合成された各ペプチドをパルスした後、実施例1で得たOK-CTL-d55と共に培養し、OK-CTL-d55から産生されるIFN- γ を指標として測定することにより、HLA-B46拘束性にCTLを活性化し得るペプチドを選択した。まず、COS-7細胞にHLA-B4601遺伝子を導入して発現させた後、上記合成された各ペプチド(終濃度10 μ M)と共に、5%CO₂-95%Airの条件下で37℃にて2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-B46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COS-7細胞を標的細胞(T)として用いた。また、OK-CTL-d55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)、18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100 μ l を回収してELISAによりIFN- γ を測定した。クローン7F由来のペプチドを検討するときは、ネガティブコントロールとしてHLA-B46のかわりにHLA-B52を上記同様に発現させたCOS-7細胞を用いた。クローン3H由来のペプチドを検討するときは、ネガティブコントロールとしてHLA-B46のかわりにペプチドが結合していない状態のHLA-A2を発現しているT2細胞を用いた。また、その他のクローン由来のペプチドについて検討するときは、ネガティブコントロールとして該ペプチドのかわりにHIV(Human Immunodeficiency Virus)由来のペプチドを用いた。その結果、配列表の配列番号1~50に記載した50個のペプチドがOK-CTL-d55により認識され、該OK-CTL-d55からのIFN- γ 産生を促進した。得られた50個のペプチドは、クローン7F由来の7F-P1、7F-P2、7F-P6、7F-P7、7F-P8、7F-P9、および7F-P10(配列表の配列番号1~7)、クローン3H由

来の3H・P4、3H・P5、および3H・P6（配列表の配列番号8～10）、クローン3由来の3・P1、3・P3、3・P5、3・P6、3・P8、3・P9、3・P10、3・P11、3・P12、3・P13、3・P16、3・P18、3・P19、3・P21、および3・P22（配列表の配列番号11～25）、クローン9由来の9・P23、9・P24、9・P25、9・P26、および9・P37（配列表の配列番号26～30）、並びにクローン10由来の10・P40、10・P42、10・P43、10・P44、10・P45、10・P46、10・P47、10・P50、10・P51、10・P53、10・P54、10・P55、10・P56、10・P58、10・P59、10・P60、10・P62、10・P63、10・P64、および10・P65（配列表の配列番号31～50）である。代表例としてクローン7F由来のペプチド7F・P6および3H・P4によるOK-CTL-d55からの用量依存的なIFN- γ 産生をそれぞれ図4および図5に示した。ネガティブコントロールを使用したときには、ほとんどIFN- γ の産生は見られなかった。また、クローン3、クローン9、およびクローン10由来のペプチドは、HLA-A2拘束性並びにHLA-B46拘束性にCTLを活性化できる腫瘍抗原をコードする遺伝子に由来するものであるが、該遺伝子由来のHLA-A2拘束性腫瘍抗原ペプチドとは全く異なる領域にコードされるペプチドであった。

【0072】

【実施例4】（クローン7F由来のペプチドによる癌患者PBMCにおけるCTL誘導）実施例3で合成されたクローン7F由来のペプチドのなかで7F・P2（配列表の配列番号2）および7F・P6（配列表の配列番号3）について、癌患者の末梢血から調製した単核細胞からのCTL誘導を検討した。

【0073】クローン7Fはミスセンス点変異を有する癌抑制遺伝子p53である。SW620が変異p53を発現していることは既に報告されているが、7F・P1、7F・P2、7F・P6、7F・P7、7F・P8、7F・P9、および7F・P10は、いずれも変異アミノ酸を含んでいない。p53の変異および機能しないp53変異体蛋白質の蓄積がヒト癌の約50%で認められていること、さらにOK-CTL-d55がp53変異を有する大腸癌に浸潤しているT細胞から樹立されたものであることから、得られた腫瘍抗原をコードする遺伝子のなかでクローン7Fに着目した。クローン7Fは、HLA-B4601とともにCOS-7細胞に共遺伝子導入したとき、OK-CTL-d55に認識され、OK-CTL-d55からのIFN- γ 産生を促進した（図6）。また、本実施例において検討に用いた7F・P2および7F・P6は、HLA-B46を発現させた

COS-7細胞にパルスしたときに、OK-CTL-d55に認識され、OK-CTL-d55からのIFN- γ 産生を促進した（それぞれ図7および図4）。

【0074】ペプチド7F・P2または7F・P6によるPBMCにおけるCTLの誘導は、HLA-B46を担持する6人の癌患者（前立腺癌2例、肺腺癌、外陰癌、および大腸癌2例）について検討した。また、HLA-B46を担持する3人の健康人由来のPBMCについても同様に検討した。これらPBMCのHLAクラスIの血清型は文献に記載の方法で検定した〔Ito, M. et al., Cancer Res. (2001) 61:2038-2046〕。幾つかのHLA-B46分子についてその遺伝子型を検査したところ、すべてHLA-B4601であった。HLA-B46の場合、その遺伝子型は主に(>95%)HLA-B4601である〔Nakajima, F. et al., MHC (2001) 8:1-32〕。

【0075】癌患者または健康人の末梢血からPBMCを公知の方法で調製し、各PBMC (1×10^5) を100 μ Mの各ペプチドと共に、IL-2を含む培養培地200 μ l中で培養した〔Suzuki, N. et al., Int. J. Cancer (2002) 98:45-50〕。培養4日目および7日目に、培地の半分を、対応するペプチドを含む新鮮培地と交換した。10日目に細胞を回収して洗浄し、HLA-B4601を形質導入して対応するペプチドをパルスしたCOS-7細胞に対するIFN- γ 産生能を調べた。

【0076】7F・P2または7F・P6で刺激したPBMCのなかで、6人の癌患者のうちそれぞれ3人および4人から得たPBMCが、HLA-B46を遺伝子導入して対応するペプチドをパルスしたCOS-7細胞を認識することにより有意なレベルのIFN- γ を産生した（表4）。しかし、HLA-B46を遺伝子導入したに対応しないコントロールのペプチド（7F・P10）をパルスしたCOS-7細胞には反応しなかった。これらのなかで、患者例1および2由来のPBMCは、7F・P2で刺激したとき、OSC20細胞（p53の変異を有するHLA-B46⁺口腔癌）に反応して有意なレベルのIFN- γ を産生したが、Kuma-1細胞（p53変異を有するHLA-B46⁺頭頸部癌）やCOL0320細胞（p53変異を有するHLA-B46⁺大腸癌）には反応しなかった（表4）。一方、患者例1および2由来のPBMCは、7F・P6で刺激したときには、腫瘍細胞に対するHLA-B46拘束性の反応性は示さなかった。また、健康人由来のPBMCはいずれのペプチドで刺激したときも、腫瘍細胞に対する反応性を示さなかった（表4）。

【0077】

【表4】

PBMC 供与者	癌 (ステージ)	ペプチド	各細胞に対する反応における IFN- γ 産生 (pg/ml)			
			HLA-B46を導入した		OSC20	Kuma-1
			COS7細胞		HLA-B46	HLA-B15/44
			対応する ペプチド	無関係な ペプチド (7F・P10)		
患者例 1	前立腺癌 (IV)	なし	0	0	0	0
		7F・P2	624	0	277	0
		7F・P6	205	0	218	133
患者例 2	肺腺癌 (II)	なし	0	0	0	0
		7F・P2	402	0	196	0
		7F・P6	109	0	229	340
患者例 3	外陰癌 (IV)	なし	0	0	0	0
		7F・P2	0	0	0	0
		7F・P6	0	0	0	0
患者例 4	大腸癌 (IV)	なし	0	0	0	0
		7F・P2	149	0	0	0
		7F・P6	25	0	0	0
患者例 5	大腸癌 (IV)	なし	0	0	0	0
		7F・P2	0	0	0	0
		7F・P6	126	0	171	143
患者例 6	前立腺癌 (IV)	なし	0	0	0	0
		7F・P2	0	0	0	0
		7F・P6	264	0	0	0
健常人例 1		なし	0	0	0	0
		7F・P2	0	0	0	0
		7F・P6	0	0	0	0
健常人例 2		なし	0	0	0	0
		7F・P2	0	0	0	0
		7F・P6	0	0	0	0
健常人例 3		なし	0	0	0	0
		7F・P2	0	0	0	0
		7F・P6	0	0	0	0

【0078】このようにペプチドで刺激したPBMCをさらに10日間以上インキュベーションした後、標準的な6時間の ^{51}Cr -遊離試験を行ってそれらの細胞傷害活性を試験した〔Ito, M. et al., Cancer Res. (2001) 61:2038-2046〕。標的細胞としては、OSC20 (p53変異を有するHLA-B46 $^{+}$ 口腔癌)、QG56 (p53変異を有するHLA-B46 $^{+}$ 肺扁平上皮癌)、Ca9-22 (HLA-B46 $^{+}$ 、p53変異を有する口腔癌)、MKN45 (p53変異のないHLA-B46 $^{+}$ 胃

6 $^{+}$ 頭頸部癌)、SW620 (p53変異を有するHLA-B46 $^{+}$ 大腸癌)、COLO320 (p53変異を有するHLA-B46 $^{+}$ 大腸癌)、KWS (p53変異を有するHLA-B46 $^{+}$ 胃癌)、およびCOS-7 (HLA-B46 $^{+}$ 線維芽細胞)を ^{51}Cr で標識して用いた。また、PBMCから調製したPHA芽球化T細胞 (PHA-blastoid T cells) も標的細胞として用いた。また、PBMCによる標的細胞の溶解が、標的細胞の ^{51}Cr 標識化による人為現象でないことを、コールドターゲットインヒビションアッセイにより確認した。当該アッセイは、非標識のHLA-B4

6⁺PHA芽球化T細胞をペプチドと共に2時間インキュベーション後に洗浄して非標識標的細胞として用い、非標識標的細胞と標識化標的細胞との比が10:1となるように⁵¹Cr標識した標的細胞に加えて行った。

【0079】患者例1(前立腺癌)および2(肺腺癌)由来のPBMCは7F・P2で刺激したとき、OSC20細胞(HLA-B46⁺であり、p53の変異を有し、核中にp53変異体の蓄積が認められる)に対して有意なレベルの細胞傷害活性を示したが、Kuma-1細胞やMKN45細胞(HLA-B46⁺であり、p53の変異がない)およびPHA芽球化T細胞を溶解しなかった(図8A)。ペプチドで刺激していないPBMCはかかる細胞傷害活性を示さなかった。ここで見られた細胞傷害活性は抗CD8抗体または抗HLA-BC抗体で阻害された(図8B)。これらから、PBMCにおいて細胞傷害活性を示す細胞がHLA-B46拘束性のCD8陽性細胞であると考えられた。また、7F・P2で刺激したPBMCの細胞傷害活性は、標的細胞として過剰量の7F・P2を予めパルスしたOSC20細胞を用いたときに、何もパルスしていないOSC細胞用いたときと比べ、有意に高かった(図8C)。PBMCの刺激に用いなかった別のペプチド7F・P10を予めパルスしたOSC20細胞を標的細胞として用いたときには、このような細胞傷害活性の増強は認められなかった。さらに、コールドターゲットインヒビションアッセイにおいて、非標識細胞として7F・P2をパルスしたPHA芽球(PHA-blast)を用いたときに、7F・P2で刺激したPBMCのOSC20細胞に対する細胞傷害活性が有意に阻害された(図8C)。しかし、非標識細胞として7F・P10をパルスしたPHA芽球(PH 30 A-blast)を用いたときには7F・P2で刺激したPBMCのOSC20細胞に対する細胞傷害活性に変化はなかった(図8C)。

【0080】これらの結果から、ペプチド7F・P2で刺激されたPBMCは、OSC20細胞上に存在するHLA-B46分子の溝構造(groove)上の7F・P2をペプチド特異的に認識し、OSC20細胞に対して細胞傷害活性を示すことが判明した。また、7F・P2でインピトロにおいて刺激することにより、様々な種類の腫瘍を担持した癌患者のPBMCから、p53変異 40 を有する腫瘍細胞に対して反応するHLA-B46拘束性の抗原特異的なCTLを誘導し得ることが明らかになった。

【0081】

【発明の効果】本発明により、HLA-B46拘束性の細胞傷害性T細胞を誘導および/または活性化せしめることができ、癌等の特異的免疫療法が可能となる。従って、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、T細胞による腫瘍の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。 50

【0082】

【配列表フリーテキスト】配列表の配列番号1:HLA-B46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:HLA-B46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:HLA-B46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4:HLA-B46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:HLA-B46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:HLA-B46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:HLA-B46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:HLA-B46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9:HLA-B46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:HLA-B46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:HLA-B46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:HLA-B46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:HLA-B46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14:HLA-B46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:HLA-B46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:HLA-B46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:HLA-B46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:HLA-B46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19:HLA-B46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:HLA-B46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:HLA-B46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:HLA-B46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:HLA-B46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24:HLA-B46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 5 : H L A - B 4 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 2 6 : H L A - B 4 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 2 7 : H L A - B 4 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 2 8 : H L A - B 4 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 2 9 : H L A - B 4 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 3 0 : H L A - B 4 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 3 1 : H L A - B 4 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 3 2 : H L A - B 4 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 3 3 : H L A - B 4 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 3 4 : H L A - B 4 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 3 5 : H L A - B 4 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 3 6 : H L A - B 4 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 3 7 : H L A - B 4 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 3 8 : H L A - B 4 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 3 9 : H L A - B 4 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 4 0 : H L A - B 4 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 4 1 : H L A - B 4 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 4 2 : H L A - B 4 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。
 10 配列表の配列番号 4 3 : H L A - B 4 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 4 4 : H L A - B 4 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 4 5 : H L A - B 4 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 4 6 : H L A - B 4 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 4 7 : H L A - B 4 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。
 20 配列表の配列番号 4 8 : H L A - B 4 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 4 9 : H L A - B 4 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 5 0 : H L A - B 4 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。
 【 0 0 8 3 】
 【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> ITOH, Kyogo
 <120> Tumor Antigen
 <130> NP02-1057
 <140>
 <141>
 <150> 2001-191974
 <151> 2001-06-25
 <160> 141
 <170> PatentIn Ver. 2.1
 <210> 1
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial
 Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-B46 rest
 ricted cytotoxic
 T lymphocytes
 <400> 1
 Glu Pro Pro Leu Ser Gln Glu Thr Phe

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial
 Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-B46 rest
 ricted cytotoxic
 T lymphocytes
 <400> 2
 Ser Gln Lys Thr Tyr Gln Gly Ser Tyr

1 5
 <210> 3
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial
 Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-B46 rest
 ricted cytotoxic
 T lymphocytes
 <400> 3
 Leu Gln Ile Arg Gly Arg Glu Arg Phe

1 5
 <210> 4
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial
 Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-B46 rest
 ricted cytotoxic
 T lymphocytes
 <400> 4
 Arg Gly Arg Glu Arg Phe Glu Met Phe

1 5
 <210> 5
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial
 Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-B46 rest
 ricted cytotoxic
 T lymphocytes
 <400> 5
 Thr Ser Arg His Lys Lys Leu Met Phe

T lymphocytes

<400> 6

Ser Pro Asp Asp Ile Glu Gln Trp Phe

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-B46 restricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 7

Glu Tyr Leu Asp Asp Arg Asn Thr Phe

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-B46 restricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 8

Glu Tyr Lys Gly Glu Thr Lys Ser Phe

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-B46 restricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 9

Lys Met Lys Glu Ile Ala Glu Ala Tyr

1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest
ricted cytotoxic
T lymphocytes
<400> 11
Ala Gly Asn Asn Asp Cys Arg Ile Tyr

1 5
<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest
ricted cytotoxic
T lymphocytes
<400> 12
Thr Lys Asp Ile Glu Asp Val Phe Tyr

1 5
<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest
ricted cytotoxic
T lymphocytes
<400> 13
Lys Asn Arg Arg Gly Gly Pro Pro Phe

1 5
<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest
ricted cytotoxic
T lymphocytes
<400> 14

peptide recognized by HLA-B46 restricted cytotoxic
T lymphocytes
<400> 15
Pro Arg Asp Ala Glu Asp Ala Val Tyr

1 5
<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 restricted cytotoxic
T lymphocytes
<400> 16
Asp Ala Val Tyr Gly Arg Asp Gly Tyr

1 5
<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 restricted cytotoxic
T lymphocytes
<400> 17
Val Tyr Gly Arg Asp Gly Tyr Asp Tyr

1 5
<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 restricted cytotoxic
T lymphocytes
<400> 18
Arg Asp Gly Tyr Asp Tyr Asp Gly Tyr

1 5
<210> 19
<211> 9
<212> PRT

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest
stricted cytotoxic
T lymphocytes
<400> 20
Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Arg Tyr

1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest
stricted cytotoxic
T lymphocytes
<400> 21
Arg Asp Gly Thr Gly Val Val Glu Phe

1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest
stricted cytotoxic
T lymphocytes
<400> 22
Val Arg Lys Leu Asp Asn Thr Lys Phe

1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest
stricted cytotoxic
T lymphocytes

<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest
ricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 24
Arg Ser Asn Ser Arg Ser Arg Ser Tyr

1 5
<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest
ricted cytotoxic
T lymphocytes
<400> 25
Arg Arg Ser Arg Gly Ser Pro Arg Tyr

1 5
<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest
ricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 26
Ser Leu Val Gly Lys Lys Ile Val Phe

1 5
<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest
ricted cytotoxic
T lymphocytes

<400> 27
Val Val Gln Ile Leu Gly Asp Lys Phe

1 5
<210> 28

Ala Gln Lys Ile Asp Leu Pro Glu Tyr

1 5
<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest
ricted cytotoxic
T lymphocytes
<400> 29
Leu Val Glu Asp Thr Cys Leu Cys Phe

1 5
<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest
ricted cytotoxic
T lymphocytes
<400> 30
Glu Lys Asn Ala Val Ser His Arg Phe

1 5
<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest
ricted cytotoxic
T lymphocytes
<400> 31
Ser Pro Ala Ser Leu Ala Ser Leu Tyr

1 5
<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide recognized by HLA-B46 rest

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-B46 restricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 33

Glu Asn Ile Pro Gln Ile Ile Ser Phe

1

5

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-B46 restricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 34

Ile Ile Ala Ser Trp Glu Arg Leu Phe

1

5

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-B46 restricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 35

Ser Glu Ser Leu Glu Glu Thr Lys Tyr

1

5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-B46 restricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 36

Leu Thr Ser Arg His Ala Asn Asp Phe

1

5

Lys Ala Ala Lys Pro Gln Glu Val Phe

1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-B46 rest
stricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 38

Asn Glu Ile Ala Gln Cys Glu Val Phe

1 5

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-B46 rest
stricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 39

His Gln Cys Glu Gln Trp Gly Asn Tyr

1 5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-B46 rest
stricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 40

Lys Met Ser Lys Ser Leu Lys Asn Tyr

1 5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial
 Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-B46 rest
 ricted cytotoxic
 T lymphocytes
 <400> 42
 Thr Ile Lys Asp Phe Leu Lys Thr Phe

1 5
 <210> 43
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial
 Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-B46 rest
 ricted cytotoxic
 T lymphocytes
 <400> 43
 Leu Lys Thr Phe Ser Pro Asp Val Phe

1 5
 <210> 44
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial
 Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-B46 rest
 ricted cytotoxic
 T lymphocytes
 <400> 44
 Phe Ser Pro Asp Val Phe Arg Phe Phe

1 5
 <210> 45
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial
 Sequence:Designed
 peptide recognized by HLA-B46 rest
 ricted cytotoxic
 T lymphocytes
 <400> 45
 Arg Phe Phe Cys Leu Arg Ser Ser Tyr

Ser Ser Tyr Arg Ser Ala Ile Asp Tyr

1 5

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-B46 rest
ricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 47

Ser Phe Leu Glu Asp Ala Arg Ala Tyr

1 5

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-B46 rest
ricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 48

Val Lys Ala Ala Leu Ala Asp Asp Phe

1 5

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide recognized by HLA-B46 rest
ricted cytotoxic

T lymphocytes

<400> 49

Glu Gly Pro Arg Ser Pro Ala Val Phe

1 5

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Met Glu Glu Pro Gln Ser Asp Pro Ser Val
Glu Pro Pro Leu Ser Gln

1 5 10 15

Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu
Pro Glu Asn Asn Val Leu

20 25 30

Ser Pro Leu Pro Ser Gln Ala Met Asp Asp
Leu Met Leu Ser Pro Asp

35 40 45

Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr Glu Asp Pro
Gly Pro Asp Glu Ala Pro

50 55 60

Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro Arg Val Ala
Pro Ala Pro Ala Ala Pro

65 70 75 80

Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ser
Trp Pro Leu Ser Ser Ser

85 90 95

Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr Gln Gly Ser
Tyr Gly Phe Arg Leu Gly

100 105 110

Phe Leu His Ser Gly Thr Ala Lys Ser Val
Thr Cys Thr Tyr Ser Pro

115 120 125

Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys Gln Leu Ala
Lys Thr Cys Pro Val Gln

130 135 140

Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro Pro Pro Gly
Thr Arg Val Arg Ala Met

145 150 155 1

Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr
Glu Val Val Arg Arg Cys

165 170 175

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

180 185 190

His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Leu Arg
Val Glu Tyr Leu Asp Asp

195 200 205

Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val
Pro Tyr Glu Pro Pro Glu

Leu Lys Ser Lys Lys Gly Gln Ser Thr Ser
Arg His Lys Lys Leu Met

370 375 380

Phe Lys Thr Glu Gly Pro Asp Ser Asp

385 390

<210> 52

<211> 646

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Met Ser Lys Gly Pro Ala Val Gly Ile Asp
Leu Gly Thr Thr Tyr Ser

1 5 10 15

Cys Val Gly Val Phe Gln His Gly Lys Val
Glu Ile Ile Ala Asn Asp

20 25 30

Gln Gly Asn Arg Thr Thr Pro Ser Tyr Val
Ala Phe Thr Asp Thr Glu

35 40 45

Arg Leu Ile Gly Asp Ala Ala Lys Asn Gln
Val Ala Met Asn Pro Thr

50 55 60

Asn Thr Val Phe Asp Ala Lys Arg Leu Ile
Gly Arg Arg Phe Asp Asp

65 70 75 80

Ala Val Val Gln Ser Asp Met Lys His Trp
Pro Phe Met Val Val Asn

85 90 95

Asp Ala Gly Arg Pro Lys Val Gln Val Glu
Tyr Lys Gly Glu Thr Lys

100 105 110

Ser Phe Tyr Pro Glu Glu Val Ser Ser Met
Val Leu Thr Lys Met Lys

115 120 125

Glu Ile Ala Glu Ala Tyr Leu Gly Lys Thr
Val Thr Asn Ala Val Val

130 135 140

Thr Val Pro Ala Tyr Phe Asn Asp Ser Gln
Arg Gln Ala Thr Lys Asp

145 150 155 1

60

Ala Gly Thr Ile Ala Gly Leu Asn Val Leu
Arg Ile Ile Asn Glu Pro

165 170 175

Thr Ala Ala Ala Ile Ala Tyr Gly Leu Asp

Leu Arg Asp Ala Lys Leu Asp Lys Ser Gln
 Ile His Asp Ile Val Leu
 325 330 335

Val Gly Gly Ser Thr Arg Ile Pro Lys Ile
 Gln Lys Leu Leu Gln Asp
 340 345 350

Phe Phe Asn Gly Lys Glu Leu Asn Lys Ser
 Ile Asn Pro Asp Glu Ala
 355 360 365

Val Ala Tyr Gly Ala Ala Val Gln Ala Ala
 Ile Leu Ser Gly Asp Lys
 370 375 380

Ser Glu Asn Val Gln Asp Leu Leu Leu Leu
 Asp Val Thr Pro Leu Ser
 385 390 395 400

Leu Gly Ile Glu Thr Ala Gly Gly Val Met
 Thr Val Leu Ile Lys Arg
 405 410 415

Asn Thr Thr Ile Pro Thr Lys Gln Thr Gln
 Thr Phe Thr Thr Tyr Ser
 420 425 430

Asp Asn Gln Pro Gly Val Leu Ile Gln Val
 Tyr Glu Gly Glu Arg Ala
 435 440 445

Met Thr Lys Asp Asn Asn Leu Leu Gly Lys
 Phe Glu Leu Thr Gly Ile
 450 455 460

Pro Pro Ala Pro Arg Gly Val Pro Gln Ile
 Glu Val Thr Phe Asp Ile
 465 470 475 480

Asp Ala Asn Gly Ile Leu Asn Val Ser Ala
 Val Asp Lys Ser Thr Gly
 485 490 495

Lys Glu Asn Lys Ile Thr Ile Thr Asn Asp
 Lys Gly Arg Leu Ser Lys
 500 505 510

Glu Asp Ile Glu Arg Met Val Gln Glu Ala
 Glu Lys Tyr Lys Ala Glu
 515 520 525

Arg Ile Tyr Val Gly Asn Leu Pro Pro Asp			
Ile Arg Thr Lys Asp Ile			
20	25	30	
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
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	
Gly Asp Val Cys Tyr Ala Asp Val Tyr Arg			
Asp Gly Thr Gly Val Val			
145	150	155	1
60			
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	
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	2
40			

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 1
60

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> 55

<211> 453

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

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

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

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		
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
20		3
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
Lys Val Arg Gln Phe Ala Leu Ala Met Pro		
Glu Ala Thr Gly Asp Ala		
385	390	395
00		4
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
Ser Ser Thr Thr Ser Thr Trp Glu Leu Leu		
Asp Gln Arg Thr Lys Asp		
435	440	445
Gln Lys Ser Ala Gly		

130	135	140	
Phe Lys Ser Ala Phe Lys Ser Thr Ser Thr			
Ala Leu Pro Pro Arg Glu			
145	150	155	1
60			
Asp Asp Ser Ser Gln Ser Pro Asn Ala Cys			
Arg Ile His Gly His Leu			
165	170	175	
Tyr Val Asn Lys Val Ala Gly Asn Phe His			
Ile Thr Val Gly Lys Ala			
180	185	190	
Ile Pro His Pro Arg Gly His Ala His Leu			
Ala Ala Leu Val Asn His			
195	200	205	
Glu Ser Tyr Asn Phe Ser His Arg Ile Asp			
His Leu Ser Phe Gly Glu			
210	215	220	
Leu Val Pro Ala Ile Ile Asn Pro Leu Asp			
Gly Thr Gly Lys Ile Ala			
225	230	235	2
40			
Ile Asp His Asn Gln Met Phe Gln Tyr Phe			
Ile Thr Val Val Pro Thr			
245	250	255	
Lys Leu His Thr Tyr Lys Ile Ser Ala Asp			
Thr His Gln Phe Ser Val			
260	265	270	
Thr Glu Arg Glu Arg Ile Ile Asn His Ala			
Ala Gly Ser His Gly Val			
275	280	285	
Ser Gly Ile Phe Met Lys Tyr Asp Leu Ser			
Ser Leu Met Val Thr Val			
290	295	300	
Thr Glu Glu His Met Pro Phe Trp Gln Phe			
Phe Val Arg Leu Cys Gly			
305	310	315	3
20			
Ile Val Gly Gly Ile Phe Ser Thr Thr Gly			
Met Leu His Gly Ile Gly			
325	330	335	
Lys Phe Ile Val Glu Ile Ile Cys Cys Arg			
Phe Arg Leu Gly Ser Tyr			
340	345	350	

Phe Pro Asn Ser Leu Asp Gln Thr Asp Met
 His Gly Asp Ser Glu Tyr
 115 120 125

Asn Ile Met Phe Gly Pro Asp Ile Cys Gly
 Pro Gly Thr Lys Lys Val
 130 135 140

His Val Ile Phe Asn Tyr Lys Gly Lys Asn
 Val Leu Ile Asn Lys Asp
 145 150 155 1
 60

Ile Arg Cys Lys Asp Asp Glu Phe Thr His
 Leu Tyr Thr Leu Ile Val
 165 170 175

Arg Pro Asp Asn Thr Tyr Glu Val Lys Ile
 Asp Asn Ser Gln Val Glu
 180 185 190

Ser Gly Ser Leu Glu Asp Asp Trp Asp Phe
 Leu Pro Pro Lys Lys Ile
 195 200 205

Lys Asp Pro Asp Ala Ser Lys Pro Glu Asp
 Trp Asp Glu Arg Ala Lys
 210 215 220

Ile Asp Asp Pro Thr Asp Ser Lys Pro Glu
 Asp Trp Asp Lys Pro Glu
 225 230 235 2
 40

His Ile Pro Asp Pro Asp Ala Lys Lys Pro
 Glu Asp Trp Asp Glu Glu
 245 250 255

Met Asp Gly Glu Trp Glu Pro Pro Val Ile
 Gln Asn Pro Glu Tyr Lys
 260 265 270

Gly Glu Trp Lys Pro Arg Gln Ile Asp Asn
 Pro Asp Tyr Lys Gly Thr
 275 280 285

Trp Ile His Pro Glu Ile Asp Asn Pro Glu
 Tyr Ser Pro Asp Pro Ser
 290 295 300

Ile Tyr Ala Tyr Asp Asn Phe Gly Val Leu
 Gly Leu Asp Leu Trp Gln
 305 310 315 3
 20

Val Lys Ser Gly Thr Ile Phe Asp Asn Phe

Ala Pro Ala Asn Leu Tyr Phe Pro Thr Ser
 Thr Gly Pro Leu His His
 35 40 45
 Pro Ile Val Phe Leu Gly Ser His Ser Ser
 Gln Ser Ser Phe Cys Asn
 50 55 60
 Cys Cys His Phe Pro Gln Val Leu Phe Phe
 Tyr Ile Pro Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Leu Ser Lys Asp Ile Ser Phe Phe Phe Thr
 Glu Asn Met Glu Ser Ile
 85 90 95
 Leu Phe Pro Thr Phe Ser Phe Pro Ala Val
 Ser Ala Ser Pro Ser Ile
 100 105 110

Ser Gln

<210> 59

<211> 249

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

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
 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

<211> 67

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Met Leu Leu Tyr Ile Asn Arg Ala Arg Pro

Glu Gly Gly Arg Gly Ala

1

5

10

15

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

<210> 61

<211> 92

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

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

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

<210> 62

<211> 54

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

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

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

 <210> 64
 <211> 162
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 64
 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
 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
 65 70 75 80

 Ala Ser Leu Ala Ala Asn Thr Phe Thr Ile
 Thr Gly His Ala Glu Thr
 85 90 95
 Lys Gln Leu Thr Glu Met Leu Pro Ser Ile
 Leu Asn Gln Leu Gly Ala
 100 105 110

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

 Ser Val Asp Gly Lys Ala Pro Leu Ala Thr
 Gly Glu Asp Asp Asp Asp
 130 135 140

 Glu Val Pro Asp Leu Val Glu Asn Phe Asp
 Glu Ala Ser Lys Asn Glu
 145 150 155 1
 60
 Ala Asn

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

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 1
60

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> 66

<211> 66

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Met His Phe His Asn Ile Cys Leu Leu Glu
Arg Ser Ile Ile Ser Glu

1 5 10 15

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

Ser Leu

65

<210> 67

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

115

120

125

Asn His Leu Ser Ser Pro

130

<210> 68

<211> 61

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

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

Glu Gly Cys Leu Ile Met Ile Val Ile Ile

Ile Asn Asn

50

55

60

<210> 69

<211> 73

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

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

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> 70

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

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

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
 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> 72
 <211> 568
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 72
 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
 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
 Ser Ile Ala Tyr Leu Asp Pro Gly Asn Ile
 Glu Ser Asp Leu Gln Ser

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 2

40

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

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 3

20

Ala Phe Phe Gly Lys Thr Asn Glu Gln Val
Val Glu Val Cys Thr Asn

325 330 335

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

385 390 395 4

00

Phe Leu Asn Leu Lys Trp Ser Arg Phe Ala
Arg Val Val Leu Thr Arg

405 410 415

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

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

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> 74

<211> 313

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

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

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

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

225 230 235 2
 40
 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

 Pro Thr Ile Lys Met Glu Met Ala Val

 305 310
 <210> 75
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 75
 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
 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
 115 120 125

Asp Arg Ser Leu His Asp Ser His Lys Ala
Ser Lys Thr Pro Leu Lys

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 3

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> 76

<211> 403

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Met Ser His Arg Lys Phe Ser Ala Pro Arg
His Gly Ser Leu Gly Phe

1 5 10 15

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

(50)

特開2003-111595

260	265	270
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
20		3
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
00		4
Glu Gly Ala		

<210> 77

<211> 86

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

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	
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			

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 1
 60

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 2
 40

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

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

500 505 510

<210> 79

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

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

<210> 80

<211> 168

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Met Leu Arg Val Asn Phe Phe Phe Phe
Phe Phe Phe Phe Ser Phe

1 5 10 15

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

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

<213> Homo sapiens

<400> 81

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 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

Pro Phe Tyr Ile Pro Phe Leu Tyr Arg Ser

Leu Ile Leu Gln

145 150 155

<210> 82

<211> 599

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Met Ala Asp Lys Leu Thr Arg Ile Ala Ile

Val Asn His Asp Lys Cys

1 5 10 15

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

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			
210	215	220	
Phe Ala Cys Ala Val Val Cys Ile Gln Lys			
Ala Asp Ile Phe Met Phe			
225	230	235	2
40			
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			
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	3
20			
Asn Leu Arg Phe Arg Asp Ala Ser Leu Val			
Phe Lys Val Ala Glu Thr			
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	
Phe Thr Asp Ser Glu Ile Met Val Met Leu			
Gly Glu Asn Gly Thr Gly			
370	375	380	
Lys Thr Thr Phe Ile Arg Met Leu Ala Gly			

565	570	575
Ile Asn Lys Leu Asn Ser Ile Lys Asp Val		
Glu Gln Lys Lys Ser Gly		
580	585	590
Asn Tyr Phe Phe Leu Asp Asp		
595		
<210> 83		
<211> 49		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 83		
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
Leu Thr Leu Ile Val Lys Ile Leu Phe Lys		
Thr Trp His Leu Ile Phe		
35 40		45
Leu		
<210> 84		
<211> 109		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 84		
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
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> 85		

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

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

<210> 87

<211> 46

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

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

Leu Phe His Lys Pro Pro Arg Leu Leu Arg

Leu Gly Arg Tyr

35 40 45

<210> 88

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

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> 89

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Met Ala Ala Thr Met Phe Arg Ala Thr Leu

Arg Gly Trp Arg Thr Gly

1 5 10 15

(57)

特開2003-111595

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
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	1
60			
Leu Leu Glu Lys Gly Phe			
	165		
<210> 90			
<211> 222			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 90			
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			

<213> Homo sapiens

<400> 91

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 1

60

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

210 215 220

370	375	380	
Tyr Asn His His Thr Ala Thr Trp His Pro			
Ala Ala Gly Met Leu Asn			
385	390	395	4
00			
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	4
80			
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> 92			
<211> 180			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 92			
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			

<213> Homo sapiens

<400> 93

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

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

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

<210> 94

<211> 183

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

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

180
 <210> 95
 <211> 303
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 95
 Met Lys Pro Thr Gly Thr Asp Pro Arg Ile
 Leu Ser Ile Ala Ala Glu
 1 5 10 15
 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
 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 1
 60
 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

<400> 96

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

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

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 1

60

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

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

65	70	75	80
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	
Val Cys Glu Pro Glu Asp Tyr Val Val Val			
Ser Thr Glu Met Gln Ser			
145	150	155	1
60			
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	2
40			
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	

Trp Trp Leu Arg His His Pro Gln Val Leu
 Ser Met Lys Phe Lys Thr
 465 470 475 4
 80

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

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 5
 60

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

<210> 98

<211> 672

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

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

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

210	215	220	
Glu Leu Gly Pro Ile Pro Ala Gly Glu Glu			
Lys Ala Leu Glu Leu Pro			
225	230	235	2
40			
Leu Ala Ala Ser Ser Ile Pro Arg Pro Arg			
Thr Pro Ser Pro Glu Ser			
	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			
290	295	300	
Thr Glu Val Asp Glu Ser Leu Ser Val Ser			
Phe Glu Gln Val Leu Pro			
305	310	315	3
20			
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			
385	390	395	4
00			
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			

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 6
40

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> 99

<211> 417

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

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 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 3
20

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 4
00

Glu Leu Leu Glu Gly Lys Val Leu Pro Gly
Val Asp Ala Leu Ser Asn

405 410 415

Ile

<210> 100

<211> 2451

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 100

cgtagctttcc acgacggtga cacgcttccc tgga

ttggcc agactgcctt ccgggtcact 60

gccatggagg agccgcagtc agatcctagc gtcg

agcccc ctctgagtca ggaaacattt 120

tcagacctat ggaaactact tcctgaaaac aacg

ttctgt ccccttgcc gtcccaagca 180

atggatgatt tgatgctgtc cccggacgat attg

aacaat gggtcactga agaccagggt 240

ccagatgaag ctcccagaat gccagaggct gctc

cccgcg tggcccctgc accagcagct 300

cctacaccgg cgcccctgc accagcccc tcct

ggcccc tgtcatcttc gtcccttcc 360

cagaaaacct accagggcag ctacggtttc cgtc

gcccacttca ccgtactaac caggggaagct gtcc
 ctccact gttgaatttt ctctaacttc 1620
 aaggcccata tctgtgaaat gctggcattt gcac
 ctacct cacagagtgc attgtgaggg 1680
 ttaatgaaat aatgtacatc tggccttgaa acca
 cctttt attacatggg gtctagaact 1740
 tgacccccctt gagggtgctt gttccctctc cctg
 ttggtc ggtgggttgg tagtttctac 1800
 agttgggcag ctggttaggt agaggaggt gtca
 agtctc tgctggcca gccaaaccct 1860
 gtctgacaac ctcttggta accttagtac ctaa
 aaggaa atctacccc atcccacacc 1920
 ctggaggatt tcattctctg tatatgatga tctg
 gatcca ccaagacttg ttttatgctc 1980
 aggtcaatt tctttttct tttttttt tttt
 ttcttt ttctttgaga ctgggtctcg 2040
 ctttgttgcc caggctggag tggagtggcg tgat
 ctggc ttactgcagc cttgcctcc 2100
 ccggctcgag cagtcctgcc tcagcctccg gagt
 agctgg gaccacaggt tcatgccacc 2160
 atggccagcc aacttttgca tgtttgtag agat
 ggggtc tcacagtgtt gcccaggctg 2220
 gtctcaaact cctgggtca ggcgatccac ctgt
 ctccagc ctcccagagt gctgggatta 2280
 caattgtgag ccaccacgtc cagctggaag ggtc
 aacatc ttttacattc tgcaagcaca 2340
 tctgcatitt caccacccc ttccctctc tctc
 cctttt tatatcccat ttttatatcg 2400
 atctcttatt ttacaataaa actttgctgc caaa
 aaaaa aaaaaaaaa a 2451

<210> 101

<211> 2233

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 101

ggcttccttc gttattggag ccaggcctac accc
 cagcaa ccatgtcaa gggacctgca 60
 gttggtattg atcttggcac cacctactct tgtg
 tgggtg tttccagca cgaaaagtc 120
 gagataattg ccaatgatca gggaaaccga acca
 ctccaa gctatgtcgc ctttacggac 180
 actgaacggt tgatcgggtga tgccgcaaag aatc
 aagttg caatgaacc caccaacaca 240
 gtttttgatg ccaaactgtc gattggacgc agat
 ttgatg atgctgttgt ccagtctgat 300
 atgaaacatt ggccctttat ggtggtgaat gatg
 ctggca ggccaaggt ccaagtagaa 360
 tacaaggag agacaaaag ctctatcca gagg
 aggtgt cttctatggt tctgacaaag 420
 atgaaggaaa ttgcagaagc ctaccttggg aaga
 ctgtta ccaatgctgt ggtcacagt 480
 ccagcttact ttaatgactc tcagcgtcag gcta
 ccaaag atgctggaac tattgctggt 540

gctgagaagg aagaatttga acatcaacag aaag
agctgg agaaagtttg caaccccatc 1860
atcaccaagc tgtaccagag tgcaggaggc atgc
caggag gaatgcctgg gggatttcct 1920
ggtggtggag ctctccctc tgggtgtgct tcct
cagggc ccaccattga agaggttgat 1980
taagccaacc aagtgtagat gtagcattgt tcca
cacatt taaaacattt gaaggaccta 2040
aattcgtagc aaattctgtg gcagttttaa aaag
ttaagc tgctatagta agttactggg 2100
cattctcaat acttgaatat ggaacatatg caca
ggggaa ggaaataaca ttgcacttta 2160
taaacactgt attgtaagt gaaaatgcaa tgtc
ttaaataaaaactattt aaaattggaa 2220
aaaaaaaaaaa aaa

2233

<210> 102

<211> 2765

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 102

gggagacgtg gtgccgctgc gggctcgtc tgcc
gtgcgc taggcttggg gggaaggcct 60
gttctcgagt ccgcgctttt cgtaccgcc atgt
cgggag gtggtgtgat tcgtggcccc 120
gcagggaaca acgattgccg catctacgtg ggta
acttac ctccagacat ccgaaccaag 180
gacattgagg acgtgttcta caaatacggc gcta
tccgcg acatcgacct caagaatcgc 240
cgcgggggac cgcccttcgc cttcgttgag ttcg
aggacc cgcgagacgc ggaagacgcg 300
gtgtatggc gcgacggcta tgattacgat gggg
accgtc tgcgggtgga gtttcctcga 360
agcggccgtg gaacaggccg aggcggcggc gggg
gtggag gtggccggag ctccccgagg 420
tcgctatggc ccccatccag gcggtctgaa aaca
gagtgg ttgtctctgg actgcctcca 480
agtgaagt ggcaggattt aaaggatcac atgc
gtgaag caggatgat atgttatgct 540
gatgtttacc gagatggcac tgggtcgtg gagt
ttgtac ggaaagaaga tatgacctat 600
gcagttcgaa aactggataa cactaagttt agat
ctcatg agggagaaac tgcctacatc 660
cgggttaaag ttgatgggcc cagaagtcca agtt
atggaa gatctcgatc tcgaagccgt 720
agtcgtagca gaagccgtag cagaagcaac agca
ggagtc gcagttactc cccaaggaga 780
agcagaggat caccacgcta ttctcccgt cata
gcagat ctgcctctcg tacataagat 840
gatttgtgac actttttgta gaacccatgt tgta
tacagt tttcctttat tcagtacaat 900
cttttcattt ttttaattcaa actgttttgt tcag
aatggg ctaaagtgtt gaattgcatt 960

ttggttttgc tggttataaa ggtttggatt ggag
agggct cactggatcc caatccttg 2280
agctggatca ttggattcaa atcataatgt ggat
aggata gggaggatga attaccagg 2340
attcatggag cgggatcaga ttaccaggaa cata
ggagtg gattcctgcc ccaaccaaac 2400
cgcattcgtg tggatTTTT tattcaactt aatt
ggctat tcaaagatt tttttttcc 2460
tatttttgac gattggagcc cttaagatgc acga
tggaat tgtgttttgc gtttttgg 2520
aaaaggagca aagcgaggac ctggagataa acgc
tggagc aatctccttg gaaggattca 2580
gcacgagtag atggtaaaca ttaaagggg aaag
gggggg tttgttttaa atagtaaattc 2640
agtaagtcac ttctaaattt aaagaaaaca aaat
tggagt tgaagaataa gtaggtttcc 2700
aattggctat tgccgttttc ttgaaaaa taaa
catitt ttaaaaaact aaaaaaaaaa 2760
aaaaa

2765

<210> 103

<211> 1059

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 103

gttttctgtc actggacgcc aaggagtitt cggt
ggctca gctgggtaac cggggatcac 60
catggcggcc tcattggtgg ggaagaagat cgtg
tttga acggggaacg ccaagaagct 120
ggaggaggtc gttcagattc taggagataa gttt
ccatgc actttggtgg cacagaaaat 180
tgacctgccg gagtaccaag gggagccgga tgag
atttcc atacagaaat gtcaggaggc 240
agttcgccag gtacaggggc ccgtgctggt tgag
gacact tgtctgtgct tcaatgccct 300
tggagggtc cccggcccct acataaagt gttt
ctggag aagttaaagc ctgaaggct 360
ccaccagctc ctggccgggt tcgaggacaa gtca
gcctat gcgctctgca cgtttgact 420
cagcaccggg gaccaagcc agcccgctgc cctg
ttcagg ggccggacct cgggccggat 480
cgtggcacc agaggctgcc aggactttg ctgg
gacccc tgctttcagc ctgatggata 540
tgagcagacg tacgcagaga tgcctaaggc ggag
aagaac gctgtctccc atcgcttccg 600
ggccctgctg gagctgcagg aatactttg cagt
ttggca gcttgacttc tgcagctgga 660
ggaggcccct caggccgggg atctggggag ggct
agccca aaacctcccg catcgggcag 720
gcacccctg aagtacttcc ttcagggttt cccc
tttgtg aggtgtcga gtagcctcac 780
cggcctgtct ggaggagcag ctggctctgc tctg
agaaac tctggcaagt ggacgccatt 840

ggtgttctgg gcctctccct ggggacccgg gagg
ccgggc tggcacatcg agtgctctgc 780
catcgctagt atggtatttg gaagtcaact ggat
atccat tcaggtagga tagatttagc 840
ttttccacat catgagaacg aaattgcaca gtgc
gaagtc tttcatcagt gcgagcagtg 900
gggaaattat tttctgcatt ctgggcattt gcac
gccaaa ggcaaagaag aaaaaatgtc 960
caaataatta aagaactaca ttactattaa ggac
tttctg aagacctttt ccccgatgt 1020
cttccggttc tttgcctgc ggagcagcta ccgc
tcagcc atcgactaca gtgacagcgc 1080
catgctccaa gctcagcagc tgcctctggg gctg
ggctct ttcctggagg acgcacgtgc 1140
ctacatgaag gggcagctgg cctgcggctc cgtc
agggaa gcgatgctgt gggagaggct 1200
ctccagcacc aagagggccg tgaaggcggc ctg
gcagat gattttgaca caccagggt 1260
ggttgatgcc atcctgggcc ttgcacacca cggg
aatgga cagctcaggg cgtccctgaa 1320
ggaacctgaa gggccgagaa gtcctgctgt gttt
ggtgcc atcatctctt actttgaaca 1380
gttttttgaa actgttggaa tttctctggc aaat
caacag tacgtttcag gagacggcag 1440
cgaggctacc ttgcatggtg tggtaggaca gctg
gtgcgg ttccggcaga aggtccggca 1500
gtttgcgctg gccatgcccg aggccacggg ggac
gcccgg cggcagcagc tcctagaaag 1560
gcagcccctg ctggaagcat gcgacaccct gcgc
cggggc ctgactgccc acggcatcaa 1620
catcaaggac agaagcagta caacatccac gtgg
gaactg ctggatcaaa ggacaaaaga 1680
ccaaaaatca gctggctgag gatggagcac agcc
atgaac ctgctcacga caagacgcac 1740
ccatgcttct cagggtaag gctttatgtt aaag
cttcct gtcggggctg ctaggtcagc 1800
attaaagtaa ggcaaccaa aaaaaaaaaa a

1831

<210> 105

<211> 1356

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 105

ccccggcttc tgtgaaacat ggcggtaggc tggg
accata acacaagcat gactatatga 60
aggaagagga aggttttcct gaagatgagg cgac
tgaatc ggaaaaaac tttaagtttg 120
gtaaaagagt tggatgcctt tccgaagggt cctg
agagct atgtagagac tttagccagt 180
ggaggtagag tttctctaag agcatttaca acta
tggctt tattaacat aatggaattc 240
tcagtatatc aagatacatg gatgaagtat gaat
acgaag tagacaagga tttttctagc 300

<213> Homo sapiens

<400> 106

cagagccgct gccggagggt cgttttaag ggcc
cgcgcg ttgccgcccc ctgccccgc 60
catgctgcta tccgtgccgc tgctgctcgg cctc
ctcggc ctggccgtcg ccgagcctgc 120
cgtctacttc aaggagcagt ttctggacgg agac
gggtgg acttcccgtt ggatcgaatc 180
caaacacaag tcagattttg gcaaattcgt tctc
agttcc ggcaagttct acggtgacga 240
ggagaaagat aaaggtttgc agacaagcca ggat
gcacgc ttttatgctc tgtcggccag 300
tttcgagcct ttcagcaaca aaggccagac gctg
gtgggtg cagttcacgg tgaacatga 360
gcagaacatc gactgtgggg gcggctatgt gaag
ctgttt cctaatagtt tggaccagac 420
agacatgcac ggagactcag aatacaacat catg
tttggc cccgacatct gtggccctgg 480
caccaagaag gttcatgtca tcttcaacta caag
ggcaag aacgtgctga tcaacaagga 540
catccgttgc aaggatgatg agtttacaca cctg
tacaca ctgattgtgc ggccagacaa 600
cacctatgag gtgaagattg acaacagcca ggtg
gagtcc ggctccttgg aagacgattg 660
ggacttcctg ccaccaaga agataaagga tcct
gatgct tcaaaaccgg aagactggga 720
tgagcggggc aagatcgatg atccacaga ctcc
aagcct gaggactggg acaagcccga 780
gcatatccct gaccctgatg ctaagaagcc cgag
gactgg gatgaagaga tggacggaga 840
gtgggaaccc ccagtgattc agaaccctga gtac
aagggc gagtggaaac cccggcagat 900
cgacaacca gattacaagg gcacttggat ccac
ccagaa attgacaacc ccgagtattc 960
tcccgatccc agtatctatg cctatgataa cttt
ggcgtg ctgggcctgg acctctggca 1020
ggtcaagtct ggcaccatct ttgacaactt cctc
atcacc aacgatgagg catacgtga 1080
ggagtttggc aacgagacgt ggggcgtaac aaag
gcagca gagaacaaa tgaaggacaa 1140
acaggacgag gagcagaggc ttaaggagga ggaa
gaagac aagaaacgca aagaggagga 1200
ggaggcagag gacaaggagg atgatgagga caaa
gatgag gatgaggagg atgaggagga 1260
caaggaggaa gatgaggagg aagatgtccc cggc
caggcc aaggacgagc thtagagagg 1320
cctgcctcca gggctggact gaggcctgag cgct
cctgcc gcagagctgg ccgcccacaa 1380
taatgtctct gtgagactcg agaactttca tttt
tttcca ggctggttcg gatttgggg 1440
ggattttggc tttgttcccc tctccactc tccc
ccacc cctccccgcc ctttttttt 1500
ttttttttaa actggtattt tatctttgat tctc

tagacaaagt tgtctacact cactgtttat gttt
 cctggg actgacaatt gctgggttcc 720
 aaatcattca caaatTTTTA ttattccaaa tgct
 agtacg attgggaggc ctatttatit 780
 atttattgtg agaaatataa ttcaagaaga atgg
 aatgtt tgcataata tgatccattt 840
 attctggaga caaagtgtag catattgtit aagc
 ttgtag actatgtatt tagaactgag 900
 tagctcacta ttatgtgat cttaggcaag ttaa
 ttaca tgtctgagcc ccagtattit 960
 tatacgaata aaataggtaa gcaataatgc ctac
 ttata ggggtgtttt gaagatcaaa 1020
 ttgatgcagg caaacccaaa aattggggct ctig
 gcttca ggtaggaagg aaagaattca 1080
 aggggtgtga cagagtaaag taaaagcaaa gcaa
 gtttat tagcacacca gagaacagga 1140
 aaatggctgc tccatagaca gagcagggct accc
 cattgg cagagtagca ctcatggatt 1200
 gctgactaac aatatttata gctaatacctt aatt
 atatgc taaataaggg gtgggttatt 1260
 cacaaatit ctatgaaagg gatggggagt tcct
 agaacc aagggttcct ccccttttaa 1320
 accatatgag ggacacattt ttaagcagta aagt
 gctcaa aatgtaaaag aagacaatgc 1380
 ccctgagaaa tgggtcagaa ctgagaggct gact
 catatc caataaggac tcaatatgt 1440
 tacctgctat gtaaagggtt accagaagct cctc
 tgtgga gatagtaagg tgtccagtgg 1500
 gagctgtggg ggatctcagg ccccatgagt cctc
 tgttct ctgggtatt atgggtttgg 1560
 ttgacccct cagagcctgg ggcagccctt ttcc
 agtggc cctcttgctt acagagggca 1620
 cactgacttt ggctcagggg ccactaagtc aggc
 tctcat ttatgcatcc cagatgcaa 1680
 tctcatggca ctccctcaag atgtgtaact ctga
 ggtggg agggggctca aggcagccac 1740
 caggaaactgt gtgttttgac tatttctttg gttt
 tatctg cctcctntgc cctgttccta 1800
 ctgttgtaaa ctccaaaggc catgtttaag agtt
 ggccctg gccagggtgtg gtggcttaca 1860
 cctgtaatcc cagctntttg ggaggccgaa gcag
 gctgac ctctgtattc gccgcctcg 1920
 gcctcccaaa gtgatgggat tacaggcgtg agcc
 accgcg tccggtcatt ttattagtct 1980
 ttaaaaaaaaa aaaaaaa

1997

<210> 108

<211> 825

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 108

cgccctcgag gcgttcagct gcttcaagat gaag
 ctgaac atctccttcc cagccactgg 60

agcccttcaa cgacagtatt gagtggtcag gtta
caataa accggagaga aaaggtccgc 240
ttgcactttt tttagttttc ttatttttag acac
ccctcc cctccaggtt gatctttaaa 300
aaagcaaaac aaaaaacacg acttttccag ccgc
tcagcc gttttttcct ttcgtccgaa 360
gccgttttct gatttgactt ttctcgccgg ccgg
tctcag gccgcacaga cgttccagag 420
gaggaggggtg acatttttac tccctttttg gggc
taacca tttatgcttt tgtacatcaa 480
ccgtgcgcgg ccggaggggg gcaggggggc gggg
gccgag gggcgttcca atcaaatttc 540
taactttctg ttaattatta atcccctttt tact
gcggtt tctgttgtca tttttaaaat 600
ttttttaatt tttttttttt ttttactttt actt
tttacc tcttgtgtat atgtaggga 660
tttataggga aatatgtact ttatggaata aatt
ttaaga actaaaatat attttatttt 720
aaataaagta atggaccttt aatcttacgc agct
aaatta ctgattatat atttgctgag 780
ctgatttaag ggttaaaaaa attgtatcaa gagt
tttatt ttttgacttc aaagccttgt 840
taataaagcc tcttttatac atgtgaaaaa aaaa
aaaaaa aaaaaaa 887

<210> 110

<211> 1588

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 110

gttgccgaga gatgatgag cagattagac tgat
ggacca gaacctgaag tgtctgagt 60
ctgctgaaga aaagtactct caaaaagaag ataa
atatga ggaagaaatc aagattctta 120
ctgataaact caaggaggca gagaccctgt ctga
gtttgc tgagagatcg gtagccaagc 180
tggaagagac aattgatgac ctggaagata aact
gaaatg caccaaagag gagcacctct 240
gtacacaaag gatgctggac cagaccctgc ttga
cctgaa tgagatgtag aacgccccag 300
tcccaccctg ctgctgtcc tccctctgac ccag
actccg cctgaggcca gcctgcggga 360
agctgacctt taactgaggg ctgatcttta actg
gaaggc tgctttctcc ttaccacc 420
ccctccttcc ctgtgtcttt ttcgccaac tgtc
tctgcc tcttcccga gaatccagct 480
gggctagagg ctgagcacct ttggaacaa catt
taaggg aatgtgagca caatgcataa 540
tgtctttaaa aagcatgttg tgatgtacac attt
tgtaat tacctttttt gttgttttgt 600
agcaaccatt tgtaaacat tcaaataat tcca
cagtcc tgaagcagca atcgaatccc 660
tttctcactt ttggaagtg acttttcacc ttaa
tgcata ttcccctctc catagaggag 720

gttgataaag agaagtgggt atatcgaact cctc
tacaga tgtgaaggaa tggacaagag 120
ttgagcagcc tttctgctga ttatcacaca tcat
gagctg agtgactgca gcttgccaaa 180
tctttgtgtt tctgggtctg accaattagc ttag
ttcttc tcctgcctaa ttttgaacta 240
gtaaagcaaa gtgagtcac agattatgag ttac
tgttta aaagaaaaat gctgtttatt 300
catgctgagg tgattcagtt ccttccttct taca
gaagta ttttaattca cccacacta 360
gaaatgcagc atctttgtgg acgtcttttt caca
agcctc caaggctcct tagattgggt 420
cgttactaaa agtacattaa aacactcttg ttta
tcgaag tatattgatg tattctaaag 480
ctagtaaaact tccctaacgt ttaattgccc taca
gatgct tctcttgctg tgggttttct 540
tttgtagtg gtctgaaata attattttcc tggt
ctatta atacatagtg tatittgcac 600
aaaaaaatta acctgggtcaa tagtgattac caaa
atatat attaataatc ttggcaattt 660
ttgacattaa ttatgaaaca ttttagccca cggt
agttct acattattct tcacttaaac 720
tcagctactg caaattttgt ctttctgtaa atgt
tattaa aatatccagt gagctcttta 780
gaaggactca gtattatttc aagactatit ttga
ggtaat tctagccttt taaaatattc 840
tacagaccta cggggcctta aagaacccca gtac
cgacta agcaaatagg caaaagacat 900
gttggaatg tagtatagta ctgaaacag tcac
tatcat agggataatt ggtgcatcct 960
gtgtaaatgg aagctgagct tgacacctgg tgct
tttaag tagggataaa gtcacctct 1020
cactgcaagc acagcatacc tgtacctcca aaag
tgacgt tttagtgaac aggccgttt 1080
caacacttgt gccttgggtt gttcattgaa gctt
tgtgaa aactactgat gttttctcag 1140
tctccttaaa gttacgtcca tgctttaaaa tgtc
tgtgta ggagagaagt ggggtttata 1200
atgttttctc taagatatct ttgctgcttt ccag
actttg aaactattaa gcttcttaac 1260
tgccctctac cggaataact tctggggaaa ctic
atgggc ccaaattgct atgccatac 1320
agcttcacta gagttctttg aaccacagct gaaa
agagct ttgtattatt ttttaattcc 1380
ctccccagat atcathtag agtattatat aaag
gtggtg ggcaaaaaca atgtaaggag 1440
cctttccagt tatcttgagt tgcagctctg tagt
ttcttg aggccaaaca cactgtattt 1500
tacaagtcaa aatataattt acattaatca ctat
gttaat gagtatgtaa aacattcttt 1560
tgcatatgat aattttgtat ctgcttccat taaa
agcata acagccataa aaaaaaaaaa 1620
aaa

<213> Homo sapiens

<400> 113

ggccggagcg gcgcggcagc ggcaggaccg ccgt
ggcgcc tagagtagcg acccgggggg 60
agcgcggggc gacgctggct gcagggaccc ggtg
acagcg tgagaggtag taggttttga 120
caagcttgca tcatgcgtga gtataagcta gtcg
ttcttg gctcaggagg cggtggaaag 180
tctgctttga ctgtacaatt tgttcaagga attt
ttgtag aaaaatacga tcctacgata 240
gaagattctt atagaaagca agtgaagta gatg
cacaac agtgtatgct tgaaatcttg 300
gatactgcag gaacggagca atttacagca atga
gggatt tatacatgaa aatggacaa 360
ggatttgcac tagtttattc catcacagca cagt
ccacat ttaacgattt acaagacctg 420
agagaacaga ttcttcgagt taaagacact gatg
atgttc caatgattct tgttggtaat 480
aagtgtgact tggaagatga aagagttgta ggga
aggaac aagggtcaaaa tctagcaaga 540
caatggaaca actgtgcatt cttagaatct tctg
caaat caaaaataaa tgtaaatgag 600
atcttttatg acctagtgcg gcaaattaac agaa
aaactc cagtgcctgg gaaggctcgc 660
aaaaagtcac catgtcagct gctttaatat acta
aatgca ttgtagctct gagccaggtc 720
tgaagaactg ttgcccaatt caacagtgcc agca
ttccaa ctttggttaa cctaccaaca 780
tcttaaatgg actttcctgt ggtggtaccc tttt
agaggc ggatgaaagc tactatatca 840
gtttgcacac tctaatcact ttccagtatc acaa
gagaga tttttactta tataatagtc 900
ctagagtttg cagctggtaa aaccagaggc taca
tccagt attactgcta agagacattc 960
ttcatccacc aatgtgtac atgtatgaaa atgg
tgtact gtatacttta acatgcccc 1020
tactttgtat tggagagtac aataatgtaa atcc
taaaag caccactatt ttagcataat 1080
aaaagaaagt ccaaagagct cctatataga ctac
tccaga taacttcgct tctttgatac 1140
ttgtagctta ttgtaatttt ttttaagaaa ttca
aggtca ttattattgt acaaaataag 1200
cgctttgatt aacacagcta tatagttttt ttaa
ttttta aaaaacctgt ggagacggtg 1260
atcttgcctt taaaacatga tagtcctttc agta
taatgt cttagattaa agacgttgcc 1320
tttaatatct gttggaagg aatgtccag actt
ttcaaa tctcttatta tatgtttcct 1380
ttttttgttt acatagggaa caatgtttat agtc
gtgtgt acagtggggg tctacaacaa 1440
gaagtgtata ttttcaaaca attttttaat gatt
taacaa tttttgtaa tcattttcag 1500
gcttctgcag ctgtagattc tctactgtga tccc

taagtttttag ggtagaattt tgttcagttt ggat
ttaatc ttttgaaaag taaattcctt 660
gtttactggg ttgactataa ttctctgtta tctt
tacgag gtaaaactgc aagctgacta 720
gcatgttctg tgaatctgcc attcctaaaa attt
tataaa cacttgatac ttttactga 780
taatggatcg ctccaataaa catatattgt gaaa
atgcat ccacaataaa tggaaattcct 840
tcctgcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa
aaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaa

905

<210> 115

<211> 1015

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 115

ctcatgcacc taattggaag cgccacccta gcaa
tatcaa ccattaacct tccctctaca 60
cttatcatct tcacaattct aattctactg acta
tcctag aaatcgctgt cgccttaatc 120
caagcctacg ttttcacact tctagtaagc ctct
acctgc acgacaacac ataatgaccc 180
accaatcaca tgcctatcat atagtaaac ccag
cccatg acccctaaca ggggccctct 240
cagccctcct aatgacctcc ggcctagcca tgtg
atttca cttccactcc ataacgctcc 300
tcatactagg cctactaacc aacacactaa ccat
atacca atgatggcgc gatgtaacac 360
gagaaagcac ataccaaggc caccacacac cacc
tgtcca aaaaggcctt cgatacggga 420
taatcctatt tattacctca gaagtttttt tctt
cgcagg atttttctga gccttttacc 480
actccagcct agcccctacc cccaattag gagg
gcactg gcccckaaca ggcatacccc 540
cgctaaatcc cctagaagtc ccactcctaa acac
atccgt attactcgca tcaggagtat 600
caatcacctg agctcacat agtctaatag aaaa
caaccg aaaccaaata attcaagcac 660
tgcttattac aattttactg ggtctctatt ttac
cctcct acgagtactt cgagtctccc 720
ttcaccatit cggacggcat ctacggctca acat
tttttg tagccacagg cttccacgga 780
cttcacgtca ttattggctc aactttcctc acta
tctgct tcacccgcca actaatattt 840
cactttacat ccaaacatca ctttggcttc gaag
ccgccg cctgatactg gcattttgta 900
gatgtgggtt gactatttct gtatgtctcc atct
attgat gagggtttta aaaaaaaaaa 960
aaaaaaaaaa taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa
aaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 1015

<210> 116

tttaactctt tttttattgt tattttatag aaat
gctttt tgttggccgg gcacagttgc 1020
tcatccatgt aatcccagca ctgtgggagg ccga
gacggg tggatcaca ggtcaggaga 1080
tcgagacat cctggctaata gcgttgaaac tccg
tctctg ctaagaatac aaaaaattag 1140
ctgggcgtgg tgggtggcac ctgtagtccc agct
actcag gaggctgagg caggagaatg 1200
gtgtgaacct gggagggtga gcttcagtg agca
gagctt gcagtgaagac gagcttctgc 1260
cactgcactc cagcctgggc aacagagtaa gact
cagtct caaaaaaaaa aaaaaa 1317

<210> 117

<211> 696

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 117

gaaaaaaca agagagacat taacaggttt ctga
gtgtgg ccagtcttca aggacttatt 60
catgaaggca ccatgacttc tttgtcatg gcca
tgacag aggagcagca taagtctgtg 120
gtcatcgatt gcagcagctc ccagcctcag ttct
gcaatg caggaagtaa ccggttttgt 180
gaggattgga tgcaagcttt tttaaatggt gcca
aaggag gtaacccttt tcttttccga 240
caagtactgg agaactttta actaaaggcc atac
aagaca caaacaattt gaagagattt 300
atccgacagg cagaaatgaa tcattatgct ttgt
ttaaat gttacatgtt cctaaagaac 360
tgtggtagtg gagatatact tttgaagatt gtta
aagtgg aacatgaaga aatgcctgaa 420
gccaaaaatg tgatagctgt ccttgaagaa ttca
tgaaag aagctcttga ccaaagtttt 480
tgatcatatg ttttgagata attgtatgat caag
ttgtat atttaagtct tagtgtttga 540
aattgcagtt ataattgttc ataggattgc tatt
taagat gatttgaac tcaatccaga 600
ttttcttttt gtattttacc aatttaactt aaat
aaaaat ctgaagaaca aaaaaaaaaa 660
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa
aa 696

<210> 118

<211> 2519

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 118

gcgtgtcagg tggttgcgga gctgaatcat attc
taagaa ctacgccact caggatcca 60
ccatggtgct gggtcctgaa cagaagatgt caga
tgacag tgtttctgga gatcatgggg 120
agtctgccag tcttggtaac atcaaccctg ccta
tagtaa tccctctctt tcacagtccc 180
ctggggactc agaggagtac ttcgccactt actt

tcatccccac tctgcttggt gctgtcttcc aaga
tgtaga gcatctaaca gggatgaatg 1380
actttctgaa tgttctacag agcttacagc ttcc
ctttgc tctcataccc atcctcacat 1440
ttacgagcgt gcggccagta atgagtgact ttgc
caatgg actaggctgg cggattgcag 1500
gaggaatctt ggtccttata atctgttcca tcaa
tatgta cttttagtagt gtttatgtcc 1560
gggacctagg gcatgtggca ttatatgtgg tggc
tgctgt ggtcagcgtg gcttatctgg 1620
gctttgtgtt ctacttgggt tggcaatgtt tgat
tgcact gggcatgtcc ttcctggact 1680
gtgggcatac gtgccatctg ggattgacag ctca
gcctga actctatctt ctgaacacca 1740
tggacgtga ctacttgtg tctagatgac tgac
agcctg agagactcta taagaacatg 1800
tttttctaag cctttttgt gccagggtgc ccgt
taacgt ctctgttagt tcaaaggtag 1860
gtttgttca gacgttttga acaaaggca aaga
tttcct catgggaagg gtgttcaaaa 1920
ctgacagcta taaatgtagg tcagagaccc accc
acctca taacagtcat aactcccag 1980
agttaaacga ttggcctctg atggccacac accc
ctatgg gcttgtgtct tggactctgg 2040
gattttaaag atatatatgt atatataatt atgt
aaacct gagcatctca gtttgggtag 2100
agttttaagg ttatatgaaa ctgatagaac tttt
gtattt tttttttaa tattgttttg 2160
atatacaga tattgtttt gtctggatca caag
tgagaa agaaaagaga ataatgctct 2220
ttttcacaat gaactgttca aattgactat ctig
taaagt gatactttac tatgtcagt 2280
aaatttcagt ttgattttag tcaaccagat tata
tccttt gtatctactg atattaacac 2340
atcatattaa cacatcattt cttaaaaaa catt
tcttct gtttggcaat cataattaac 2400
tctggttata agcctatttt gtaattattg tctt
tgtcgt cacttttctt gaattgtttt 2460
ctagtcatta aacagatatg aaggcaaaaa aaaa
aaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2519
<210> 119
<211> 1067
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 119
gacggtcatc gattacaacg gggaaacgac gctg
gatggg ttttaagaaat tcctggagag 60
cgggtggccag gatggggcag gggatgatga cgat
ctcgag gacctggaag aagcagagga 120
gccagacatg gaggaagacg atgacagaa agct
tgaaa gatgaactgt aatacgcaaa 180
gccagaccg ggcgtgccg agaccctcg gggg
ctgcac acccagcagc agcgacgcc 240

ccgtcccccg cccgccgcgc catgcctgtg gccg
 gctcgg agctgccgcg ccggcccttg 120
 cccccgcgcg cacaggagcg ggacgccgag ccgc
 gtccgc cgcacgggga gctgcagtac 180
 ctggggcaga tccaacacat cctccgctgc ggcg
 tcagga aggacgaccg cacgggcacc 240
 ggcaccctgt cggatttcgg catgcaggcg cgct
 acagcc tgagagatga attccctctg 300
 ctgacaacca aacgtgtgtt ctggaagggt gttt
 tggagg agttgctgtg gtttatcaag 360
 ggatccacaa atgctaaaga gctgtcttcc aagg
 gagtga aaatctggga tgccaatgga 420
 tcccagagact ttttgacag cctgggattc tcca
 ccagag aagaagggga ctggggccca 480
 gtttatggct tccagtggag gcattttggg gcag
 aataca gagatatgga atcagattat 540
 tcaggacagg gagttgacca actgcaaaga gtga
 ttgaca ccatcaaaac caaccctgac 600
 gacagaagaa tcatcatgtg cgcttggaat ccaa
 gagatc ttcctctgat ggcgctgcct 660
 ccatgccatg ccctctgcca gttctatgtg gtga
 acagtg agctgtcctg ccagctgtac 720
 cagagatcgg gagacatggg cctcgggtgtg cctt
 tcaaca tcgccagcta cgccctgctc 780
 acgtacatga ttgcgcacat cacgggcctg aagc
 cagggtg actttataca cactttggga 840
 gatgcacata ttacctgaa tcacatcgag ccac
 tgaaaa ttcagcttca gcgagaaccc 900
 agacctttcc caaagctcag gattcttcga aaag
 ttgaga aaattgatga cttaaaagct 960
 gaagactttc agattgaagg gtacaatccg catc
 caacta ttaaaatgga aatggctgtt 1020
 taggggtgctt tcaaaggagc tcgaaggata ttgt
 cagtct ttaggggttg ggctggatgc 1080
 cgaggtaaaa gttctttttg ctctaaaaga aaaa
 ggaact aggtcaaaaa tctgtccgtg 1140
 acctatcagt tattaatttt taaggatgtt gccg
 ctggca aatgtaactg tgccagttct 1200
 ttccataata aaaggctttg agttaactcc ctga
 ggggtat ctgacaatgc tgaggttatg 1260
 aacaaagtga ggagaatgaa atgtatgtgc tctt
 agcaaa aacatgtatg tgcatttcaa 1320
 tcccacgtac ttataaagaa ggttggtgaa ttic
 ccaagc tatttttgga atatttttag 1380
 aatattttaa gaatttcca agctattccc tcaa
 atttga gggagctgag taaccccatc 1440
 gatcatgatg tagagtgtgg ttatgaactt taaa
 gttata gttgttttat atgttgctat 1500
 aataaagaag tgttttgcat tcgtcaaaaa aaaa
 aaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560
 aaaaaa

gggactggag ccagtgagc tgctggggat gctg
agcaac ggaagctagg cagactgtct 1200
ggaggaggag ccggcactga ggggccaga cacc
cgctgc ccagtgcca cctaccccc 1260
caccagcagg cctcccgtc tctcgggac aggg
ccccag ccgtcccccc tgtctgggtc 1320
tgccactgc cctcctgccc cggtttccc tgcc
cctctc ccacagcca gccagagaca 1380
agggacctgc tgtcatcccc atctgtggcc tggg
ggtcct tcctgacaac gaggggtag 1440
ccagaagaga agcactggat tcctcagtc acca
gctcag acagcaccca ccggcccccac 1500
ccatcaagcc cttttatatt attttataaa gtga
cttttt tattacttta atttttataa 1560
aaaaggaaaa taagaatata tgatgaatga tatt
gttttg taacttttta aaaatgattt 1620
taaagagaca aaaaagaaaa aaaaaaaaaa aaaa
aaaaaa aaaaa 1665

<210> 122

<211> 1281

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 122

gcgtgatgtc tcacagaaag ttctccgctc ccag
acatgg gtccctcggc ttctgcctc 60
ggaagcgag cagcaggcat cgtgggaagg tgaa
gagctt ccctaaggat gacccatcca 120
agccggtcca cctcacagcc ttctgggat acaa
ggctgg catgactcac atcgtgcggg 180
aagtcgacag gccgggatcc aaggtaaca agaa
ggaggt ggtggaggct gtgaccattg 240
tagagacacc acccatggtg gttgtgggca ttgt
gggcta cgtggaaacc cctcagggcc 300
tccggacctt caagactgtc ttgtctgagc acat
cagtga tgaatgcaag aggcgtttct 360
ataagaattg gcataaatct aagaagaagg cctt
taccaa gtactgcaag aaatggcagg 420
atgaggatgg caagaagcag ctggagaagg actt
cagcag catgaagaag tactgccaag 480
tcacccgtgt cattgccac acccagatgc gcct
gcttcc tctgcgccag aagaaggccc 540
acctgatgga gatccagggt aacggaggca ctgt
ggccga gaagctggac tgggcccgcg 600
agaggcttga gcagcaggta cctgtgaacc aagt
gtttgg gcaggatgag atgatcgacg 660
tcacgggggt gaccaagggc aaaggctaca aagg
ggtcac cagtcgttgg cacaccaaga 720
agctgccccg caagaccac cgaggcctgc gcaa
ggtggc ctgtattggg gcatggcatc 780
ctgctcgtgt agccttctct gtggcacgcg ctgg
gcagaa aggtaccat caccgactg 840
agatcaacaa gaagatttat aagattggcc aggg
ctacct tatcaaggac ggcaagctga 900

aataaaactg tctttggcag tgagtaaata gcat
atittg aagtagagt gtatactttt 600
tcataagatg tttgggaatt tttttcctga agta
ataatt tattccacat ctacatcagt 660
gaaagctatc tacctatcct gagtctatct taaa
ggaaaa aaagaaaaaa accttatctc 720
ttgcccttat tttgaatttt ccactcttct atta
atttgt ttttaagctcc gtgttggaag 780
aaaggggtag tgcattttta attgaccttc atac
gctttt aaaataagac aaatctactt 840
gataatgtac ctttatttga tctcaagttg tata
aaacca ataaatttgt gttactgcag 900
tagtaatctt atgcacacgg tgatttcatg ttat
atatgc aaagtaggca actgttttct 960
tagttacaga agtttcaagc ttcacttttg tgca
gtagaa acaaaagtag gctacagtct 1020
gtgccatgtt gatgtacagt ttctgaaatt gttt
tacaag actttgataa taaaaccctt 1080
aaacttaaaa aaaaaaaaaa aa

1102

<210> 124

<211> 2224

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 124

caactctcca caacctttta ttacatcaag aagg
agctaa aatggcagtg cgttttagctg 60
gtgggctgca gaaaatgggt gccttgctca acaa
aacaaa tgttaaattc ttggctattt 120
cgacagactg ccttcaaatt ttagcttatg gcaa
ccaaga aagcaagctc atcatactgg 180
ctagtggtag accccaagct ttagtaaata taat
gaggac ctatacttac gaaaaactac 240
tgtggaccac aagcagagtg ctgaagggtc tatc
tgtctg ctctagtaat aagccggcta 300
ttgtagaagc tgggtgaatg caagctttag gact
tcacct gacagatcca agtcaacgtc 360
ttgttcagaa ctgtcttttg actctcagga atct
ttcaga tgctgcaact aacaggaag 420
ggatggaagg tctccttggg actcttggtc agct
tctggg ttcagatgat ataaatgtgg 480
tcacctgtgc agctggaatt ctttctaacc tcac
ttgcaa taattataag aacaagatga 540
tgggtctgcca agtgggtggt atagaggctc ttgt
gcgtac tgtccttcgg gctgggtgaca 600
gggaagacat cactgagcct gccatctgtg ctct
tcgtca tctgaccagc cgacaccaag 660
aagcagagat ggcccagaat gcagttcgcc ttca
ctatgg actaccagtt gtggttaagc 720
tcttacaccc accatccac tgccctctga taaa
ggctac tgttggaattg attcgaaatc 780
ttgccctttg tcccgcaaat catgcacctt tgcg
tgagca ggggtgccatt ccacgactag 840

aagaatggat cacaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa
aaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa
aaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2220
aaaa
2224

<210> 125

<211> 1047

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 125

ctggatacca tttgttgaaa gatgttatta ctct
agctga acttacaaga gacttttagac 60
cagggatcta aattacagtgc ccttagtgga cctt
gtcctt atcttcttag gacagctgag 120
aagccactgg gacttagagc ctttaaagg agat
taactg tcccaaaagg atctttgcta 180
ctgaccagca gacacttctt ccttcagtag cctt
tcatac tgtgttgagt aacaccctag 240
gggtgtccatt aaagtittga gttttaccta gggc
ccagag ccatgaatca ggattctgtc 300
tacatgattc gtgttttcat tgggtgcaaa atac
aaaagc caaagtctg gctatgaatt 360
gttaacttgg aagaataact aactgccacc actt
attaag tgcctactgt gtgccaggct 420
ctgaactagg tgcttcatat acattatcct aaat
tatctc aacatatgag gtaggtgttt 480
taatttttat tttatagaac ttggtgtgtt tgac
tggttaa gctatggggc tagagagagg 540
gtttgatccc aggtccctct gtgcttttgc tgct
gagcca cacaacctct catttcaaaa 600
acactttcaa aatgctaaca tattctaatt cact
ctaggc caccaaaaac ttaatacta 660
atatctgatt tgtaaatgac ttaatgtatc ctig
acccta tcagctgaat ttaatgaaat 720
attcctctct gctgtgaaat ttaccagta tagt
atttgg tctagtgaac gagcgagact 780
ccgtctacac acacacacac acacacacac acat
ccttcc tcctctaacc ccaaactaag 840
atcacagaag gtgatccagt cagagaacag aggg
aatct taccaggaag ggcttaagta 900
cacttttttt taaaacagct ttattgtttt taaa
gcctac aatttgataa gccttgacat 960
atgtatacct gtgaaagcat caccacaatc aaga
cactgg acatatctat cacaccccat 1020
cctaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa

1047

<210> 126

<211> 1306

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 126

gtctcagcct cccagagtgc tgggattaca attg
tgagcc accacgtcca gctggaagg 1140
tcaacatctt ttacattctg caagcacatc tgca
ttttca cccaccctt cccctccttc 1200
tcccttttta tatcccatit ttatatcgat ctct
tatttt acaataaaac ttgctgcca 1260
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa
aaaaaa aaaaaa 1306

<210> 127

<211> 2978

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 127

gccgtgagaa cacgctgtgt ggctgaaaag tgaa
ggcaag agctgatttg gcctctgtgc 60
tcccctccgc aaggggatcg ttttctccag aaga
gctgga tattctttcg cccagttatg 120
gcagacaagt taacgagaat tgctattgtc aacc
atgaca aatgtaaacc taagaaatgt 180
cgacaggaat gcaaaaagag ttgtcctgta gttc
gaatgg gaaaattatg catagagggt 240
acaccccaga gcaaaatagc atggatttcc gaaa
ctcttt gtattggttg tggatatctgt 300
attaagaaat gcccttttgg cgccttatca attg
tcaatc taccaagcaa ctggaaaaa 360
gaaaccacac atcgatattg tgccaatgcc ttca
aacttc acaggttgcc tatccctcgt 420
ccagggtgaag ttttgggatt agttggaact aatg
gtattg gaaagtcaac tgctttaaaa 480
atttttagcag gaaaacaaaa gccaaacctt ggaa
agtacg atgacctcc tgactggcag 540
gagattttga cttatttccg tggatctgaa ttac
aaaatt actttacaaa gattctagaa 600
gatgacctaa aagccatcat caaacctcaa tatg
tagacc agattcctaa ggctgcaaag 660
gggacagtgg gatctatitt ggaccgaaa gatg
aaacaa agacacaggc aattgtatgt 720
cagcagcttg atttaacca cctaaaagaa cgaa
atgttg aagatctttc aggaggagag 780
ttgcagagat ttgcttgtgc tgcgtttgc atac
agaaag ctgatatttt catgtttgat 840
gagccttcta gttacctaga tgtcaagcag cggt
taaagg ctgctattac tatacgtatc 900
ctaataaatc cagatagata tatcattgtg gtgg
aacatg atctaagtgt attagactat 960
ctctccgact tcactgtctg ttatatgggt gtac
caagcg cctatggagt tgtcactatg 1020
ccttttagtg taagagaagg cataaacatt tttt
tggatg gctatgttcc aacagaaaac 1080
ttgagattca gagatgcac acttgttttt aaag
tggctg agacagcaaa tgaagaagaa 1140
gttaaaaaga tgtgtatgta taaatatcca ggaa
tgaaga aaaaaatggg agaatttgag 1200

aaacaccact gttggaaaaa taggtatttt taaa
 ttgttt ttaatctttt ttggtgcttt 2520
 taaacatggt tagcaaaaac caattcagtt ccat
 tccccg caaaaaaccc ctaactttac 2580
 tctgaacttt tttgttttt gcattccatg aggt
 tctgta ttcagtcatt ctctaggtaa 2640
 tgtcattttt gtacacatat atttatataa tcac
 tgattg agatttagga aaaagcattt 2700
 ctaaagaata ttgcttccc ttagaactac agac
 tcgaaa tctttaaaga tggcgcctaa 2760
 gcatctatgt atttttttta agtccacag attt
 ttctgt tggcgagcca aggattataa 2820
 accacttccc taaaggcaac attaatgcaa aagc
 cccac cccatggcct ccatcttttg 2880
 catcaccacc actcctgaac cccatttct gatt
 tgtcag aatttttttt taacaaaact 2940
 aaaaatgaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa
 aaaa 2978

<210> 128

<211> 2731

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 128

gacacaagac caagtttgaa acagatgcaa ataa
 actaaa atacagctct aatgtctttt 60
 tctgctattc tgtctccctt ttctctttg tctg
 taaatg taaggaattt gagacaaaga 120
 ggaaaaggga gacagaatag cagaatcttg actt
 tgatag tcaagatctt gttcaagact 180
 tggcacttga tctttttgta aacctagtat tatg
 ttatgg tcaagtggga agcatgaatt 240
 taaatgtagt atttaaaaga ttacttggtc ttgg
 ctttcc aatctgtggg agtgtttggg 300
 tcattttata cacacacaca cacacacaca caca
 cacaca cacctttttt tttttttgat 360
 atgaggtctt accctgtcac ccagactaga gtgc
 agtggc gcaatcttag ctactgcaa 420
 cctctgccta cctggctcaa gggatcctcc cacc
 tcagcc tccagagtag ctgggactac 480
 aggcacatgc caccaagccc agctaatttt tcat
 attttt ggtagagatg gggtttact 540
 ctgttgccca ggctggtctc aaactcctga gctc
 aagtga tccaccacc ttggccttcc 600
 aaagtgctgg gattacaggt gtgagctact gcac
 ctggta cattattata atttaataat 660
 agtgacagga aaaggtaaaa attgcaagca acaa
 taataa ccaataatgc agaaatacat 720
 ataaaatggt aactgtaaag gcagatatig ttgc
 ctatat cagccaatgt agatcttctg 780
 gttttatact tactgggtata ctataaatga aatt
 tagtga cagcactact tataccaaac 840
 tagagtttac ccattggtat ttcttattta gatt

caggatgatcc acctgcctca gcctcccaaa gtgc
 tgggat tacagggtgtg ggccaccaca 2160
 cctggcccat catggaagac tttctgatgg tgat
 gtttga attgggtttt ggagagtga 2220
 ttagaatggt ttgaactaat acagtaaagg acag
 tagaaa gaaggaacaa catggacaga 2280
 gaccttaagg catgaaatgt cattctgtat tcag
 ttagac gtttagtctt gatagaagga 2340
 ttttttcctt agaacagatt acacctatat gata
 agattt tattttgttt ttatttaata 2400
 atagttcagt taaaatataa gcccaaaatt gctc
 cataaa atttggcagc agttatgcta 2460
 ttgacagcat ataaaaagca ctcaatcgag ctag
 gtgcag tggctcatgg ctgtaattcc 2520
 agcactttgg gaggccccag caaaaggatc actt
 gattca aggaatttga gaccagtntg 2580
 ggcaacatgg caagactcta tctgtatgaa aaaa
 aaaatt ttttaattag ctgggaatag 2640
 tgatgtgtgc ccttgcagtg agctgtgatt tgct
 ctactg cactccacct tgagtagcag 2700
 agtgaaactg tctttgaaaa aaaaaaaaaa a
 2731

<210> 129

<211> 2064

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 129

ctttgcctccc ctgccgcctt ctagtgggcc gcct
 ggtggt ggacttgtcc tgtgggatgg 60
 agaccctcca tacatgggggt tcaaaggatc tggg
 gtattc ctggatcttc aggacatctg 120
 cctaccctca ggtttccag gcctcgggtg ggga
 ggcac agatccctgg ccaacctgct 180
 atccacccca gggtttagac ctctcttccc gtga
 gggaac agagtagtag cttcatttgt 240
 ggcagattat ctgccttgtg ataaacttta gtgg
 cctccc tttctgtttt gccataatct 300
 gcctcctccc ccactcccat acccatctac aaag
 cagcct tgaataaac caccctgtg 360
 gttcagtgtg ggtcatgac tgtcaatcca ggct
 tagtac atttccaaat ggaattacca 420
 gaaggatggg catcaaactg ggaaatgat ttgg
 tggctt gctagccgtg ttcctttttc 480
 tcccaaggca ttcgttcaga tgtgcagtgt tggc
 agaccc aggggatgcc atttacctgg 540
 cccactggtc gagatttgggt catcccagga actt
 gggctt cagaaaagat gtttctgggc 600
 ttggaccag attctggctg gtctgtgggt tgcc
 cctcct gccacacca gtggctttca 660
 ttgggctttt ttcctctagt tattgtcagg aaca
 gtgggg aatggcaggt attgcatttg 720
 gtgaacacac tggataactg gaatcagagc cgtg
 tgactg agggaagagg ccttcacagc 780

tgtctcaaaa aaaaaaaaaa aaaa

2064

<210> 130

<211> 2033

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 130

ggtaaagatg gcagctacca tgttccgggc tacg
ctgcgg ggatggagaa ccggtgtcca 60
gcggggctgc gggctacggc tgttgagcca gacc
cagggc cctccagatt accccagggt 120
tgtggagtct gtggatgaat atcagtttgt ggag
cgcttg ttaccggcta ccaggatccc 180
agatcccca aagcatgaac attatcctac ccct
agtggc tggcagcctc ccagagaccc 240
cccaccaac ctgccttact ttgtacgacg ctct
cggatg cacaacatcc ccgtctacaa 300
ggacatcacg catggcaacc ggcagatgac tgtg
atccgg aaagtggaag gggacatctg 360
ggccctgcag aaagacgtgg aagattttct gagg
ccgctg ctggggaaga cacctgtcac 420
ccaggtaaat gaggtgacag gtaccctacg gatc
aagggc tactttgacc aggagcttaa 480
agcctggctc ttggagaaag gcttctgagg ccca
gcccga gcagcctgct tgtcagcatg 540
ccctgtggat caagtctagg gggcctcagg agga
gggagg tgggtgttgg agcccctgag 600
acaggggata cagaaactag ggctaaagga cttt
ggggtc aggccttgct tgcataaagg 660
agaaaacaac tctatgtaca tgctggggga gagt
gcctaa tgtgggagac caaataggga 720
tcaccaggct aatggggggc gtcagcagct ttct
ctccct cctatcttgg cctgttcttt 780
tttgttttt gagacggagt ctactctgt tgcc
cagggg ggagtgcagt ggcagatct 840
tggctcactg caacttcac ctctgggacg aagg
gattct cctgcctcag cctcttgagt 900
agctgggatt acaggcgccc accaccacag cctg
ctaatt tttgtattt tagtagagat 960
ggggtttcac catgttgcc aggctgtct caaa
ctcctg actcgaagt atccgccac 1020
cttggcctcc caaagcgttg ggattatagg catg
agccat gtgcctggtc caccttgcc 1080
tgttttgttt ttctttcctt gggctcagca attc
aaattc tagttgttat ttggtggaag 1140
cagtagccca accccagttt aggggaagg agca
cagggc agagccactg ggcactttgt 1200
ttccttgcc ctccgaagct cactgttgca aata
cccca agcctttgct ctaggccaga 1260
tcttgtttgg tgcaggatgat ggagaacaca gatg
actcg gcatgggtct tggagatctt 1320
ctgttcaaag tacagtgtg gactggggc acag
agtgcc cacgttagcc ccgggctctg 1380

ttggaaaacg tagccttcat tttatgattt ttic
atatgt ggaaatctat tacatgtaat 360
acaaaacaaa catgtagttt gaaggcggtc agat
ttcttt gagaaatctt ttagagtta 420
attttatgga aattaaaatc agaattaaat gcta
aaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 480
taaaaaaaaa aaaaaataaa aaaaaaaaaa aaaa
aaaaa 519

<210> 132

<211> 1824

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 132

ggcaggacag aagacttcag ctgccctgtc caca
gtgggc tctgcatca gcaggaagct 60
tggagacatg aggaactctg cgaccttcaa gtcg
tttgag gaccgagttg ggaccataaa 120
gtctaagggt gtgggtgaca gagagaacgg cagt
gacaac ctcccttcct cagcggggag 180
tggtgacaag cccctgtcgg atcccgacc ttic
taagcc tgtggttgct tcacccgtg 240
cagagcacac gcaaccagc ctgagcatca cagc
cgcagc tctgttcagc ggagcagcca 300
gccagggcgg atgagcagag ccggccctga ggac
agtcct gcccatccac gcggagatgt 360
ggctgccgcg tttgcatgaa ttggagaaa acag
gcttgt acacagatgt ttactactca 420
cgttttaga tgaacagat cactgtgctg tcct
tcctag ggggtgcagga agtgagcagg 480
gcggaggggt tgaagaata ttgagccaaa gccc
aggctc ctttgggaa tcatgttagc 540
ccatcagaat gttgaaggat tgaagagtic taag
cgtaaa ataagtggca ttttctgact 600
tcttcctcct cctccttccc tgactcacag aagg
aatgca atcaccagc aagtcctacc 660
tgttacgcaa tttttatct caaatgccg aacg
agaaaa ctgtccattt tctgagaccc 720
ccagaaagga aactgaccct cagcagctgc ctga
ttgtta cgcaaatcta gctttaacgg 780
aagcaaattc attatTTTTT aaatgcagtg gact
tttcaa aaagtTTTaa ttaggcaaag 840
cagcttagc ctcatagaat attatttctt tgga
ctcaag ctgaaataca agccttacat 900
tgcccttatgc tttatttctt tctaattttt atat
gtatat agatgagggt tccttaatgg 960
ttgtgagcat tgtgtggaat ttacacctg gcct
gcgtgg cagcctcttc cagttgaggt 1020
gttttatgtc acgcacactc catcccagtg taca
aaacct gcttctcttc tcaaccgtgg 1080
cagctccgcg tggctcctat gccctgccct aaag
ggctct tgagcctctg ggaatgggag 1140
gggccaagag aaggaaaacc ctgtctttag cacc
ctttaa agaactgtg ccccccttct 1200

cgacctccag gtcaccatcg agggccctga gggg
acccca tatgctggag gtctgttccg 360
catgaaactc ctgctgggga aggacttccc tgcc
tcccca cccaagggct acttcctgac 420
caagatcttc caccgaacg tggcgccaa tggc
gagatc tgcgtcaacg tgctcaagag 480
ggactggacg gctgagctgg gcatccgaca cgta
ctgctg accatcaagt gcctgctgat 540
ccaccctaac cccgagtctg cactcaacga ggag
gcgggc cgcctgctct tggagaacta 600
cgaggagtat gcagctcggg cccgtctgct caca
gagatc cacgggggcg ccggcgggccc 660
cagcggcagg gccgaagccg gtcgggccc tggc
agtggc actgaagctt cctccaccga 720
ccctggggcc ccagggggcc cgggaggggc tgag
ggtacc atggccaaga agcatgctgg 780
cgagcgcgat aagaagctgg cgccaagaa aaag
acggac aagaagcggg cgctgcggcg 840
gctgtagtgg gctctcttcc tccttcacc gtga
cccaa cctctcctgt cccctccctc 900
caactctgtc tctaagttat ttaaattatg gctg
gggtcg gggaggggtac agggggcact 960
gggacctgga tttgttttcc taaataaagt tgga
aaagca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020
aaaaaaa

1027

<210> 134

<211> 4912

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 134

cttttttggt tttgagactc catcccaggc agga
gtgcag tggcacgacg ttggctcact 60
gcagcctctg cctcccaggc tcaagcgact ctcc
tgcccc agtgacccaa gtagctggga 120
ttacaggcat gcgcccacta atttttgtat ttat
tgtaga gacaggggtt catcatgttg 180
cccaggctgc tctcaaaact ctgatccacc ctca
agcaat ccaccttcct tggcctccca 240
aagtgtctggg attacaggca tgagccaccc tgcg
tccggc ccaaaattta gtgacttaaa 300
acaagtatgt attatctcac agtttctgct ggcc
aggagt tcagaagcag cttagacatt 360
tctcacaag ttgctgtcat ctgaaggctt ggct
ggagct ggaggatgct ctccaagct 420
cactcagatt ggggaccaca aattcagtgc ccac
cggatt gtcttagcag cctcgatccc 480
gtatttccat gctatgttta caaatgacat gatg
gagtgc aagcaggatg agattgtaat 540
gcaaggaatg gacccaagt ccctggaggc tctg
atcaac tttgcctaca acggcaacct 600
tgccattgac cagcaaaatg tccagtcatt gctg
atgggg gcgagcttcc tgcagctgca 660

ggagatgtat gacctagaga cagactgctg gaca
ttcatg gcccccatgg cgtgcatga 1980
gggaggggtc ggtgtgggct gcatccctct cctc
accatc taaggcagag gatgggatgt 2040
ggtggggcag ggatctggta cagacatagg cgct
tccttc caggaacagt ccctcaggag 2100
aggcagtga ccagaagaga tggcgaaacg tgag
ctcgcc ggaggtacag tttttccagg 2160
tgcttaagcc ctcccaact gtgccaccct tgtg
accttc aggcttgggt catcaagatg 2220
cacagcatgg aacacaagct cctctggatc ctgc
agctgg tgacatggaa ctgttttctg 2280
gtccacatga acacaggctc catccaggcc cagc
tcctac ccaccgcctc tctgtgggcc 2340
agctgttcac agaaggcctt ccatctgatg ctcc
ccatcg cctgcttgct ctccagccga 2400
gtctggccaa tttgccatgg ggaggctgca gtgt
ccaagc ctgctggaaa ctgggatgta 2460
gctggggacg aaaggacaga cccaagcgtt ctcc
ctgcct gagatggtgt ggccacagca 2520
gtggaaggct gcacacaggc acattccttc ttcc
acagtg gggcaccaag gattctgtcc 2580
tcattgctgg gtaagcaggg agaagagaag tttt
cccat gtctaatttt gggatttcag 2640
tgaggccttt tccatctgtc caggagaaca gaag
ggaaaa aaagatactt gaaagaaact 2700
gaaggaaatt taaacaaaga aacacttgaa agaa
actgga aagaaaaata atttttttat 2760
gtgaacaaat tttgcaagaa gaaaaaagca taaa
agacac taacggcaaa tctatgttta 2820
aatgaaaaat cgtctaactg gagaagggcg gtat
ccacc caccctcgga tcccagggtc 2880
ctgaggcctc gcattgagct gggggttccc tctg
agcccc agtgtgtgtg gaatcagtc 2940
actcttgact gggcctgtag taagggtgctc atgg
ggtttg tcttctcacc caccatcaga 3000
ggacttttaa aatcataggc gtagagagtt agct
atctgc tgaattactg ccactcttct 3060
tggtgggggc tcctagctgt ggctgggggc tcca
ggcgcc cctgtgatta cctcctactg 3120
ccacatggc gctcattcag attccccact ctca
ctaaca ttgcttcctt ttttgaccag 3180
caggaaacag caggctcggc cagattctca ctg
cccatc aatctcgttc ttggatgatt 3240
tcctcattg tgatgcttct ggggcacggt gacc
atatgc acctctagaa cctaaccagg 3300
gcttccttct accagctgtg ggcgggcttg gtct
ggtaac cttgtctgct ctgccattcc 3360
actgctcctc catccactcg ccaatccaa gagt
ctggcc tccctccagc cctgggcaga 3420
ctgaccagca aggtggacct ttacattcaa gcac
agctgg cttttatgac ataaagaact 3480
aaaggccgaa agaattctctt gctgctgcaa agaa

<210> 135
<211> 1358
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 135
gttccaaccc agggggaaaa atgcggcctt tgac
tgaaga ggagaccctg gtcattgttg 60
agaagatagc gaaatacatt ggggagaatc ttca
actgct ggtggaccgg cccgatggca 120
cctactgttt ccgtctgcac aacgaccggg tgta
ctatgt gaggagaag attatgaagc 180
tggccgcaa tatttccggg gacaagctgg tgtc
gctggg gacctgcttt ggaaaattca 240
ctaaaacca caagtctcg ttgcacgtca cagc
tctgga ttaccttgca ccttatgcca 300
agtataaagt ttggataaag cctggtgcag agca
gtcctt cctgtatggg aaccatgtgt 360
tgaaatctgg tctgggtcga atcactgaaa atac
ttctca gtaccagggc gtggtggtgt 420
actccatggc agacatccct ttgggttttg gggg
ggcagc caaatctaca caagactgca 480
gaaaagtaga ccccatggcg attgtgtat ttca
tcaagc agacattggg gaatatgtgc 540
ggcatgaaga gacgttgact taaaacgaag ccat
tccaag gacagacggc tgtatgaaa 600
ggccgagctt tgtttcctgt gtttgtgtgg actc
caccat catgttgaat ttgttcaaca 660
ctctggcctc ttcagggact tcttatttac tgta
ctctct atcactgaca aatgcaggct 720
ggattcttat tataacaga gatggctcaa aaat
ggggtt tcagatcttt gtgacgaaat 780
agaatactgt ttcatatttg aatcagaggg cttc
ttgttc tgagaaatag gttcaaaatc 840
attggaacca ggaacaagaa tagcttattg ttat
ctgtga taacactgtt ttctaacac 900
aaggattttc tttttatta atatgaaca taga
cattgc cataacagaa taataacca 960
catgtggggg tttaaaaatg aaatttggct aata
ggagca attcagctat tttctatac 1020
agtaattggg gtgtggtata gaagaaaac gggg
tcaaac cccacttctg ccacctacca 1080
gctatatggc cttgaatgag tcattcagct ttaa
taaggc tcattttctt ctgttataa 1140
agacacaaaa cttgaaaatc agctttggcc atct
acctga gaattagaaa gcttgatttt 1200
tggaattaga aatcatgatt gtaggctggg caca
gtggct cgcgcctgta atcccagcac 1260
tttgggaggc caaggcggac ggatcacttg aggt
taggag tttgagacca gcctggccaa 1320
catggtgaaa ccccatctct actaaaaaaaa aaaa
aaaa 1358
<210> 136
<211> 463

aggccgccat caaccgccag atcaacctgg agct
ctacgc ctctacgtt tacctgtcca 300
tgtcttacta ctttgaccgc gatgatgtgg cttt
gaagaa ctttgccaaa tactttcttc 360
accaatctca tgaggagagg gaacatgctg agaa
actgat gaagctgcag aaccaacgag 420
gtggccgaat ctttcttcag gatatcaaga aacc
agactg tgatgactgg gagagcgggc 480
tgaatgcaat ggagtgtgca ttacatttgg aaaa
aatgt gaatcagtca ctactggaac 540
tgcacaaact ggccactgac aaaaatgacc ccca
tttgtg tgacttcatt gagacacatt 600
acctgaatga gcaggtgaaa gccatcaaag aatt
gggtga ccacgtgacc aacttgcgca 660
agatgggagc gcccgaaatct ggcttggcgg aata
tctctt tgacaagcac accctgggag 720
acagtataa tgaaagctaa gcctcgggct aatt
tcccca tagccgtggg gtgacttccc 780
tggtcaccaa ggcagtgcac gcatgttggg gttt
ccttta ccttttctat aagttgtacc 840
aaaacatcca ctttaagttct ttgatttga ccat
tccttc aaataaagaa atttggtaaa 900
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa
aaaa 938

<210> 138

<211> 2283

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 138

cgccctcagg ccccttcccg cgccgcgacg cacg
ctgccc cggaaggccg cggcgctgta 60
gtgcggcgcc ccaggttctt tagtgaaga acgc
gaagcg aggatgagtg atccgtggag 120
gcagtaacag gcgcggcgag ggagaagtga ttcc
cgaaga atcaaggctg ggccggaccc 180
ggtggcctgg caacaggtaa taagagaaat gaag
ccaaca ggtacagacc caaggatctt 240
atctatagct gctgaagttg caaaaagccc tgag
cagaat gtccctgtta tactgttgaa 300
gttaaaagaa ataataaaca tcacaccttt agga
agctca gatttgaaga aatcaaca 360
agatatatat tgttatgac tcattcaata ttgc
ctcttg gtcctcagtc aagattattc 420
tcgaatccag ggtggttggc ctacaatttc ccag
cttaca cagatattaa gccattgctg 480
tgtgggcttg gagccaggag aagatgcaga ggaa
ttttac aatgaattac ttccatcagc 540
tgcagaaaat tttctagttt tggggagaca atta
caaaca tgttttatca atgcagctaa 600
ggctgaagaa aaagatgaat tactacactt ttic
caaatt gtgactgatt ctctcttctg 660
gcttttggga ggccatgttg aacttattca gaat
gtacta caaagtgatc atttcttaca 720

tcctaactta ttattttcca gaggttctcc tcca
gacaag acctgcagta agcaaagagt 2040
tatattctac ctctctctca attttctttt tctt
ttctct gtatcctcat ccttagccac 2100
acacagattt gtgtggcttt tattgtagaa ctaa
acttag catagtgttc tgttgtttac 2160
atgaagtgtg tttttctttg gtttctctg tttt
ccaact aaatattttt ttctaaataa 2220
atattttcaa caattgattt gaaaaaaaaa aaaa
aaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280

aaa

2

283

<210> 139

<211> 1937

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 139

gcctcccgt cgccctgaac ccagtgcctg cagc
catggc tcccgccag ctgccttat 60
ttagtgtctc tgacaaaacc ggccttggtg aatt
tgcaag aaacctgacc gctcttggtt 120
tgaatctggt cgcttccgga gggactgcaa aagc
tctcag ggatgctggt ctggcagtca 180
gagatgtctc tgagttagc ggatttcctg aaat
gttggg gggacgtgtg aaaactttgc 240
atcctgcagt ccatgctgga atcctagctc gtaa
tattcc agaagataat gctgacatgg 300
ccagacttga tttcaatctt ataagagttg ttgc
ctgcaa tctctatccc ttgtaaaga 360
cagtggcttc tccagggtga actgttgagg aggc
tgtgga gcaaattgac attggtggag 420
taaccttact gagagctgca gccaaaaacc acgc
tcgagt gacagtgggtg tgtgaaccag 480
aggactatgt ggtggtgtcc acggagatgc agag
ctccga gagtaaggac acctccttgg 540
agactagacg ccagttagcc ttgaaggcat tcac
tcatac ggcacaatat gatgaagcaa 600
tttcagatta tttcaggaaa cagtacagca aagg
cgtatc tcagatgccc ttgagatatg 660
gaatgaaccc acatcagacc cctgcccagc tgta
cacact gcagcccaag ctcccacatca 720
cagttctaaa tggagcccct ggatttataa actt
gtgcga tgctttgaac gcctggcagc 780
tgggtgaagga actcaaggag gctttaggtt ttcc
agccgc tgcctctttc aaacatgtca 840
gcccagcagg tgctgctgtt ggaattccac tcag
tgaaga tgaggccaaa gtctgcatgg 900
tttatgatct ctataaaacc ctcacacca tctc
agcggc atatgcaaga gcaagagggg 960
ctgataggat gtcttcattt ggtgattttg ttgc
attgtc cgatgtttgt gatgtacca 1020
ctgcaaaaat tatttcaga gaagtatctg atgg
tataat tgccccagga tatgaagaag 1080

acctgggggt cgtgttcttc aacgcctgcg aggc
cgcgtc gcggctggcg cgcggcgagg 120
atgaggcgga gctggcgctg agcctcctgg cgca
gctggg catcacgcct ctgccactca 180
gccgcggccc cgtgccagcc aaacccaccg tgct
cttcga gaagatgggc gtgggccggc 240
tggacatgta tgtgctgcac ccgccctccg ccgg
cgccga gcgcacgctg gcctctgtgt 300
gcgccctgct ggtgtggcac ccgcccggcc ccgg
cgagaa ggtggtgcgc gtgctgttcc 360
ccggttgca cccgcccgc tgctcctgg acgg
cctggt ccgcctgcag cacttgaggt 420
tcctgcgaga gccctgtgtg acgccccagg acct
ggaggg gccggggcga gccgagagca 480
aagagagcgt gggctcccgg gacagctcga agag
agaggg cctcctggcc acccacccta 540
gacctggcca ggagcgccct ggggtggccc gcaa
ggagcc agcacgggct gaggccccac 600
gcaagactga gaaagaagcc aaggccccc ggga
gttga gaaagacccc aaaccgagt 660
tctcccggac ccagccggg gaggtgcgcc gggc
agcctc ttctgtgccc aacctcaaga 720
agacgaatgc ccaggcggca cccaagcccc gcaa
agcgcc cagcacgtcc cactctggct 780
tcccgcgggt ggcaaatgga cccgcagcc cgcc
cagcct ccgatgtgga gaagccagcc 840
ccccagtg cagcctgggc tctccggcct ccca
gctggt ggccacgccc agcctggagc 900
tggggccgat ccagccggg gaggagaagg cact
ggagct gcctttggcc gccagctcaa 960
tccaaggcc acgcacacc tcccctgagt ccca
ccggag cccgcagag ggcagcgagc 1020
ggctgtcgct gagccactg cggggcgggg aggc
cgggc agacgcctca cccacagtga 1080
ccacaccac ggtgaccag ccctactac ccgc
agaggt gggctcccc cactcgaccg 1140
aggtggacga gtcctgtcg gtgtccttg agca
ggtgct gccgcatcc gccccacca 1200
gtgaggctgg gctgagcctc ccgtgcgtg gccc
ccgggc gcggcgctcg gcttccccac 1260
acgatgtgga cctgtgcctg gtgtaccct gtga
atttga gcatcgcaag gcggtgcaa 1320
tggaccggc acctgcgtcc ccggcagct cgaa
tgacag cagtggccgg tcacaggaac 1380
gggcaggtgg gctgggggccc gaggagacgc cacc
cacatc ggtcagcgag tccctgccc 1440
ccctgtctga ctcgatccc gtgcccctgg cccc
cgggtg ggcagactca gacgaagaca 1500
cagagggctt tggagtccct cgccagacc cttt
gcctga cccctcaag gtccccccac 1560
cactgcctga cccatccagc atctgcatgg tgga
ccccga gatgctgcc cccaagacag 1620
cacggcaaac ggagaacgtc agccgacccc ggaa

ctgctggaga acctccgctt tcatgtggag gaag
 aaggga agggaaaaga tgcttctggg 480
 aacaaggtta aagccgagcc agccaaaata gaag
 ctttcc gagcttact ttccaagcta 540
 ggggatgtct atgtcaatga tgcttttggc actg
 ctca gagccacag ctccatgga 600
 ggagtcaatc tgccacagaa ggctggtggg tttt
 tgatga agaaggagct gaactacttt 660
 gcaaaggcct tggagagccc agagcgaccc ttcc
 tggcca tcctgggagg agctaaagt 720
 gcagacaaga tccagctcat caataatg ctgg
 acaaag tcaatgagat gattattggt 780
 ggtggaatgg cttttacttt ccttaagggt ctca
 acaaca tggagattgg cactttcttg 840
 ttgatgaag agggagccaa gattgtcaa gacc
 taatgt ccaaagctga gaagaatggt 900
 gtgaagatta ccttgctgtg tgactttgtc actg
 ctgaca agtttgatga gaatgccaag 960
 actggccaag ccactgtggc ttctggcata cctg
 ctggct ggatgggctt ggactgtggt 1020
 cctgaaagca gcaagaagta tgcagggt gtca
 ctgggg ctaagcagat tgtgtggaat 1080
 ggtcctgtgg ggtatttga atgggaagct ttg
 cccggg gaaccaaagc tctcatggat 1140
 gaggtggtga aagccacttc taggggctgc atca
 ccatca taggtggtgg agacactgcc 1200
 acttgctgtg ccaaatggaa cacggaggat aaag
 tcagcc atgtgagcac tgggggtggt 1260
 gccagtttg agtccttga aggtaaagtc ctic
 ctgggg tggatgctct cagcaatatt 1320
 tagtactttc ctgcctttta gttcctgtgc acag
 ccccta agtcaactta gcattttctg 1380

40

【図面の簡単な説明】
 【図1】 cDNAクローン7FがHLA-B46拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTL-d55に認識され、OK-CTL-d55のIFN-γ産生を促進したことを示す。

【図2】 cDNAクローン7FがHLA-B46拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTL-d55に認識され、OK-CTL-d55のIFN-γ産生を促進したことを示す。

【図3】 cDNAクローン7FがHLA-B46拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTL-d55に認識され、OK-CTL-d55のIFN-γ産生を促進したことを示す。

【図4】 cDNAクローン7FがHLA-B46拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTL-d55に認識され、OK-CTL-d55のIFN-γ産生を促進したことを示す。

【図5】 cDNAクローン7FがHLA-B46拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTL-d55に認識され、OK-CTL-d55のIFN-γ産生を促進したことを示す。

【図6】 cDNAクローン7FがHLA-B46拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTL-d55に認識され、OK-CTL-d55のIFN-γ産生を促進したことを示す。

【図7】 cDNAクローン7F由来のペプチド7F・P2がHLA-B46拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTL-d55に認識され、OK-CTL-d55のIFN-γ産生を促進したことを示す。

【図8】 cDNAクローン7F由来のペプチド7F・P2により、癌患者由来の末梢血単核細胞（PBMC）がHLA-B46拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTL-d55に認識され、OK-CTL-d55のIFN-γ産生を促進したことを示す。

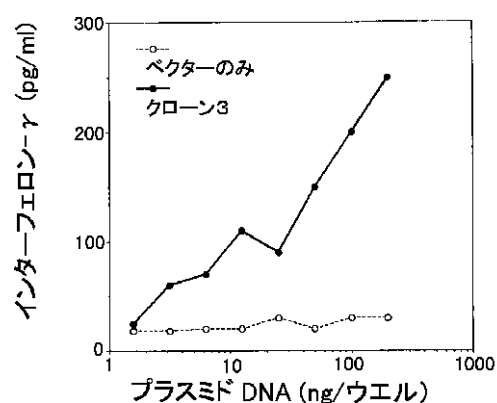
【図9】 cDNAクローン7F由来のペプチド7F・P2により、癌患者由来の末梢血単核細胞（PBMC）がHLA-B46拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTL-d55に認識され、OK-CTL-d55のIFN-γ産生を促進したことを示す。

【図10】 cDNAクローン7F由来のペプチド7F・P2により、癌患者由来の末梢血単核細胞（PBMC）がHLA-B46拘束性細胞傷害性T細胞OK-CTL-d55に認識され、OK-CTL-d55のIFN-γ産生を促進したことを示す。

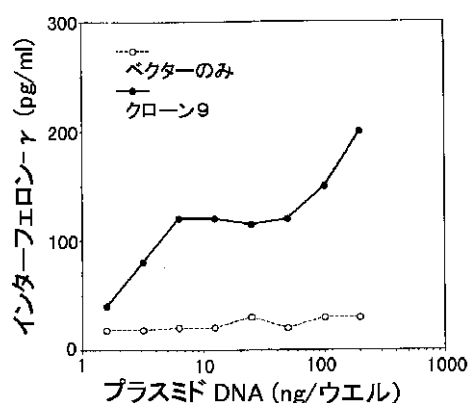
41

・P2で予め刺激されたPBMCのOSC20細胞に対する反応による当該PBMCからのIFN- γ 産生が、抗HLA-B/C抗体または抗CD8抗体により阻害されたことを示す。図8Cは、 ^{51}Cr 遊離試験において、過剰量の7F・P2をOSC20細胞に予めパルスすると、7F・P2で予め刺激されたPBMCのOSC20細胞に対する細胞傷害活性が増強されるが、7F・P10をOSC20細胞にパルスしたときはこの現象は見ら*

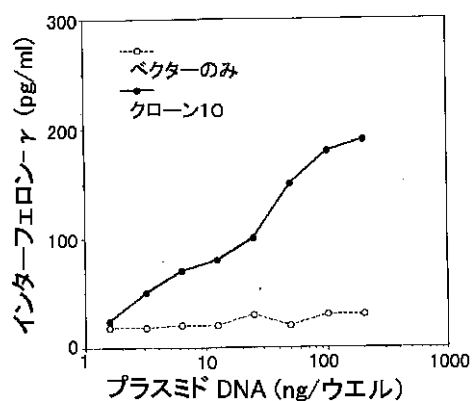
【図1】



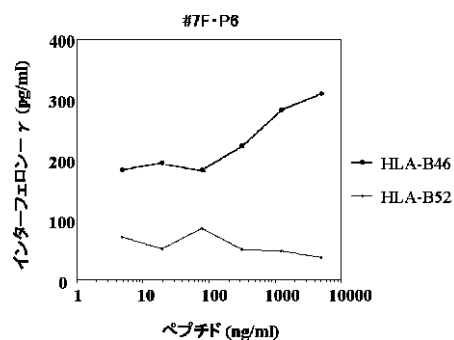
【図2】



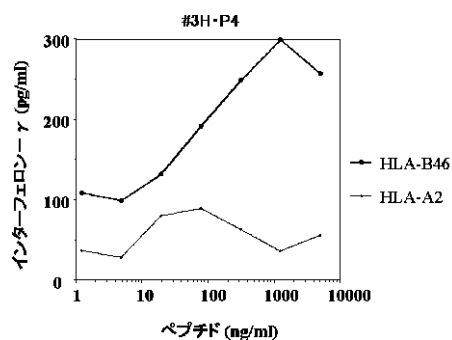
【図3】



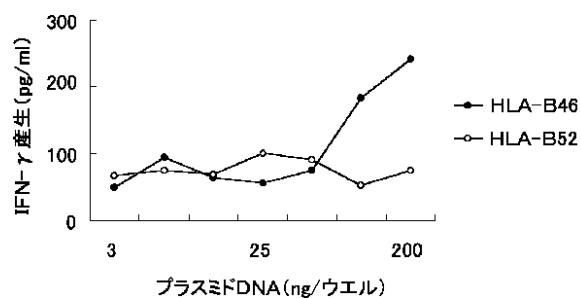
【図4】



【図5】

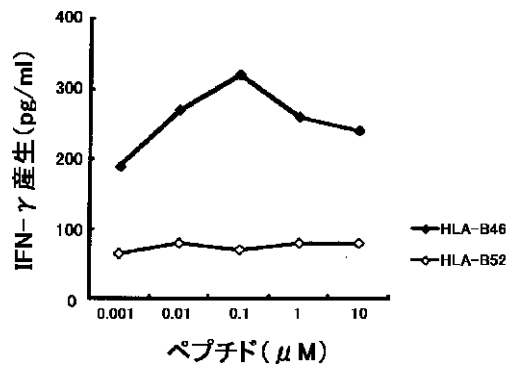


【図6】

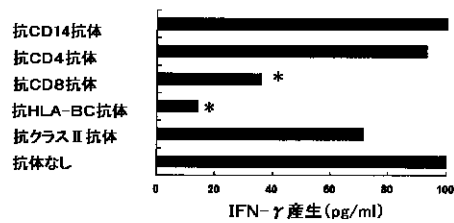


*れないこと、また7F・P2をパルスした標識していないPHA芽球(PHA-blast)をOSC20細胞に混合するとOSC20細胞に対する細胞傷害活性が阻害されるが、7F・P10をパルスした標識していないPHA芽球(PHA-blast)ではこの現象は見られなかったことを示す。図中、*はスチューデントT検定により有意差($P < 0.05$)があると認められたものを示す。

【図7】

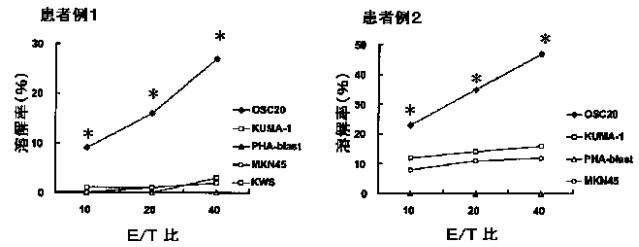


B

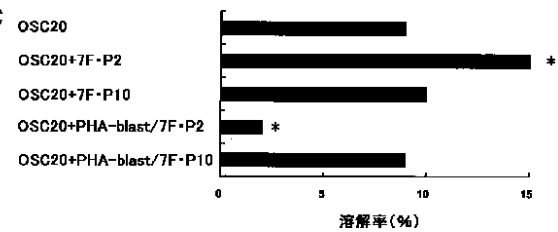


【図8】

A



C



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード⁷ (参考)

A 6 1 K 39/395
45/00
48/00
A 6 1 P 35/00
C 0 7 K 14/725
14/82
16/30
C 1 2 N 1/15
1/19
1/21
5/06
5/10
C 1 2 P 21/02
C 1 2 Q 1/02
1/68
G 0 1 N 33/15
33/50
33/53
33/566

A 6 1 K 45/00
48/00
A 6 1 P 35/00
C 0 7 K 14/725
14/82
16/30
C 1 2 N 1/15
1/19
1/21
C 1 2 P 21/02
C 1 2 Q 1/02
1/68
G 0 1 N 33/15
33/50
33/53
33/566
C 1 2 N 15/00
5/00

4 C 0 8 4
4 C 0 8 5
4 C 0 8 6
4 C 0 8 7
4 H 0 4 5
C
A
Z
Z
D
M
Z N A A
E
A

F ターム(参考) 2G045 AA34 AA35 CB01 DA13 DA36
FB02 FB03
4B024 AA01 BA36 CA04 CA09 DA02
EA04 GA11 GA18 GA19 HA03
HA12
4B063 QA01 QA18 QQ20 QQ42 QQ79
QR32 QR38 QR48 QR55 QR69
QR77 QR80 QR82 QS12 QS25
QS34 QS36 QX01
4B064 AG20 CA10 CA19 CC24 DA05
DA20
4B065 AA90X AA93Y AB01 AC14
BA01 CA24 CA44 CA60
4C084 AA13 AA17 NA14 ZB262
4C085 AA13 AA14 AA19 BB31 CC04
CC22 DD86 EE06 FF02 FF03
FF20
4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 MA01
MA04 NA14 ZB26
4C087 AA01 AA02 BC83 CA12 NA14
ZB26
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10
CA41 DA50 DA75 DA86 EA28
EA31 FA71 FA74

专利名称(译)	肿瘤抗原		
公开(公告)号	JP2003111595A	公开(公告)日	2003-04-15
申请号	JP2002183603	申请日	2002-06-24
[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	G01N33/50 A61K31/7088 A61K35/12 A61K35/76 A61K39/00 A61K39/395 A61K45/00 A61K48/00 A61P35/00 C07K14/725 C07K14/82 C07K16/30 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/07 C12N5/0783 C12N5/09 C12N5/10 C12N15/09 C12P21/02 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/566 C12N5/06		
FI分类号	A61K31/7088 A61K35/76 A61K39/00.H A61K39/395.E A61K39/395.T A61K45/00 A61K48/00 A61P35/00 C07K14/725 C07K14/82 C07K16/30 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/566 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.E C12N5/00.A A61K35/12 C12N15/00.A C12N15/00.AZN.A C12N5/00.101 C12N5/00.202.L C12N5/00.202.U C12N5/0783 C12N5/09 C12N5/10		
F-TERM分类号	2G045/AA34 2G045/AA35 2G045/CB01 2G045/DA13 2G045/DA36 2G045/FB02 2G045/FB03 4B024/AA01 4B024/BA36 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/DA02 4B024/EA04 4B024/GA11 4B024/GA18 4B024/GA19 4B024/HA03 4B024/HA12 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QQ20 4B063/QQ42 4B063/QQ79 4B063/QR32 4B063/QR38 4B063/QR48 4B063/QR55 4B063/QR69 4B063/QR77 4B063/QR80 4B063/QR82 4B063/QS12 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX01 4B064/AG20 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA05 4B064/DA20 4B065/AA90X 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA01 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065/CA60 4C084/AA13 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZB262 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA19 4C085/BB31 4C085/CC04 4C085/CC22 4C085/DD86 4C085/EE06 4C085/FF02 4C085/FF03 4C085/FF20 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/AA03 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZB26 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BC83 4C087/CA12 4C087/NA14 4C087/ZB26 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA41 4H045/DA50 4H045/DA75 4H045/DA86 4H045/EA28 4H045/EA31 4H045/FA71 4H045/FA74		
代理人(译)	庄司隆		
优先权	2001191974 2001-06-25 JP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

解决的问题：寻找一种以HLA-B46限制性方式被肿瘤特异性细胞毒性T细胞识别的分子（肿瘤抗原）。通过识别HLA-B46分子和肿瘤抗原肽而被激活的HLA-B46限制性肿瘤特异性细胞毒性T细胞可用于激活肿瘤特异性细胞毒性T细胞。使用基因表达克隆方法从人大肠癌细胞系SW620的cDNA文库中鉴定出肿瘤抗原，并且进一步被HLA-B46限制性细胞毒性T细胞识别具有肿瘤抗原表位的肽。发现了。

クローニン (塩基長 bp) [DDBJ アクセッション 番号]	配 列 番 号	遺伝子が コードする 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]
7F (2451) [AB052923]	100	PP 7F (393)	51	tumor suppressor protein P53 [AF136271] [AF307851]
3H (2233) (1356)	101	PP 3H (640)	52	heat shock 70kD protein 8 (HSP70) [BC006338]
7G (1356)	102	PP 7G (377)	53	CD44 [AF216751] [BC008887]
9E (1890)	103	PP 9E (417)	54	Calreticulin [BC062500] [BC007911]
11A (1997)	104	PP 11A (114)	55	-
2 (825) [AB062123]	105	PP 2 (249)	56	ribosomal protein S6 [NM_001010] FLJ23554 rls [AK057187]
3 (2765) [AB062124]	106	PP 3 (248)	57	Human SF2p23 [M69040] splicing factor, arginine/serine-rich 2 (SC-35) [BC006131]
4 (887) [AB062435]	107	PP 4 (67)	58	[AL365207]
5 (1588) [AB062125]	108	PP 5 (92)	59	tyromyosin 4 [BC000771] [X94558]
6 (1623) [AB064669]	109	PP 6-F1 (46) PP 6-F2 (36)	60	DRP7p7C3E1112 [AL162047]
8 (895) [AB062126]	110	PP 8 (162)	62	transcription factor BTF 3. [X74070]
9 (1059) [AB062127]	111	PP 9 (194)	63	putative oncogene [XM_016246] inosine triphosphate pyrophosphatase [AF215116]
10 (1831) [AB062436]	112	PP 10 (463)	64	PL-12118 [NM_024537]
11 (1978) [AB062128]	113	PP 11 (164)	65	member of Ras oncogene family (RAP1B) [BC000176]
14 (905) [AB062484]	114	PP 14 (66)	66	caldesmon, 3' UTR [A3223812] [AC090497]