

(19)日本国特許庁 ( J P )

(12) **公表特許公報** ( A ) (11)特許出願公表番号

**特表2003 - 529325**

(P2003 - 529325A)

(43)公表日 平成15年10月7日(2003.10.7)

(51) Int.Cl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 6 1 K 45/00	2 G 0 4 5
A 6 1 K 38/00		A 6 1 P 1/00	4 B 0 2 4
45/00		1/04	4 B 0 6 3
A 6 1 P 1/00		1/16	4 B 0 6 4
1/04		3/00	4 B 0 6 5

審査請求 未請求 予備審査請求 (全210数) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 505695(P2001 - 505695)

(86)(22)出願日 平成12年6月16日(2000.6.16)

(85)翻訳文提出日 平成13年12月17日(2001.12.17)

(86)国際出願番号 PCT/US00/16668

(87)国際公開番号 W000/078953

(87)国際公開日 平成12年12月28日(2000.12.28)

(31)優先権主張番号 60/139,923

(32)優先日 平成11年6月17日(1999.6.17)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/148,177

(32)優先日 平成11年8月10日(1999.8.10)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 インサイト・ゲノミックス・インコーポレイテッド

アメリカ合衆国カリフォルニア州94304・パロアルト・ポータードライブ 3160

(72)発明者 ラル、ブリーティ

アメリカ合衆国カリフォルニア州95054・サンタクララ・ラスドライブ 2382

(72)発明者 ヤング、ジュンミング

アメリカ合衆国カリフォルニア州95129・サンノゼ・パークレーン 7125

(74)代理人 弁理士 大島 陽一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヒト輸送タンパク質

(57)【要約】

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

**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】** 単離されたポリペプチドであって、

(a) SEQ ID NO:1乃至4及びSEQ ID NO:6乃至10、SEQ ID NO:12乃至36、SEQ ID NO:38乃至39、SEQ ID NO:41乃至43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、

(b) SEQ ID NO:1乃至4及びSEQ ID NO:6乃至10、SEQ ID NO:12乃至36、SEQ ID NO:38乃至39、SEQ ID NO:41乃至43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、

(c) SEQ ID NO:1乃至4及びSEQ ID NO:6乃至10、SEQ ID NO:12乃至36、SEQ ID NO:38乃至39、SEQ ID NO:41乃至43からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、

d) SEQ ID NO:1乃至4及びSEQ ID NO:6乃至10、SEQ ID NO:12乃至36、SEQ ID NO:38乃至39、SEQ ID NO:41乃至43からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むことを特徴とする単離されたポリペプチド。

**【請求項2】** SEQ ID NO:1乃至4及びSEQ ID NO:6乃至10、SEQ ID NO:12乃至36、SEQ ID NO:38乃至39、SEQ ID NO:41乃至43からなる一群から選択された請求項1の単離されたポリペプチド。

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

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

**【請求項5】** SEQ ID NO:44乃至47及びSEQ ID NO:49乃至53、SEQ ID NO:55乃至79、SEQ ID NO:81乃至82、SEQ ID NO:84乃至86からなる一群から選択された請求項4の単離されたポリヌクレオチド。

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

**【請求項7】** 請求項6の組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞。

【請求項8】 請求項6の組換えポリヌクレオチドを含む遺伝子組換え生物。

【請求項9】 請求項1のポリペプチドを生産する方法であって、

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

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

【請求項10】 請求項1のポリペプチドに特異的に結合する単離された抗体。

【請求項11】 単離されたポリヌクレオチドであって、

(a) SEQ ID NO:44乃至47及びSEQ ID NO:49乃至53、SEQ ID NO:55乃至79、SEQ ID NO:81乃至82、SEQ ID NO:84乃至86からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、

(b) SEQ ID NO:44乃至47及びSEQ ID NO:49乃至53、SEQ ID NO:55乃至79、SEQ ID NO:81乃至82、SEQ ID NO:84乃至86からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と少なくとも70%の配列同一性を有する天然のポリヌクレオチド配列と、

(c) 前記(a)に相補的なポリヌクレオチド配列と、

(d) 前記(b)に相補的なポリヌクレオチド配列と、

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

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

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

(a) 前記サンプル内の前記標的ポリヌクレオチドと相補的な配列を構成する少なくとも20個の連続するヌクレオチドを含むプローブで前記サンプルをハイブリダイズするステップであって、前記プローブと前記標的ポリヌクレオチドま

たはその断片とのハイブリダイゼーション複合体が形成される条件下で、前記プローブが前記標的ポリヌクレオチドと特異的にハイブリダイズする、該ステップと、

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

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

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

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

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

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

【請求項17】 前記ポリペプチドが、SEQ ID NO:1乃至4及びSEQ ID NO:6乃至10、SEQ ID NO:12乃至36、SEQ ID NO:38乃至39、SEQ ID NO:41乃至43からなる一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドであることを特徴とする請求項16の医薬組成物。

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

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

(a) 請求項1のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと

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

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

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

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

(a) 請求項1のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【請求項28】 SEQ ID NO:83のポリヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチド。

【請求項29】 請求項28のポリヌクレオチドに機能的に結合されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチド。

【請求項30】 請求項29の組換えポリヌクレオチドで形質転換した細胞。

【請求項31】 請求項29の組換えポリヌクレオチドを含む遺伝子組換え生物。

【請求項32】 SEQ ID NO:40のアミノ酸配列を含むポリペプチドを生産する方法であって、

(a) 前記ポリペプチドの発現に好適な条件下で請求項30の細胞を培養するステップと、

(b) そのように発現した前記ポリペプチドを回収するステップとを含むことを特徴とするポリペプチド生産法方。

【請求項33】 請求項28の配列を含む標的ポリヌクレオチドの発現を

変化させるのに効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、

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

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

**【発明の詳細な説明】****【0001】****(発明の技術分野)**

本発明は、ヒト輸送タンパク質の核酸配列及びアミノ酸配列、並びに輸送、代謝、神経、心血管、生殖及び免疫の異常や、癌を含めた細胞増殖異常の診断、治療及び予防におけるこれらの配列の利用法に関するものである。

**【0002】****(発明の背景)**

真核生物の細胞は、疎水性の脂質二重層膜によって囲まれ、機能的に異なるオルガネラに細分される。これらの膜は多くの分子に対するバリアとして機能し、サイトゾル、細胞外環境及び各細胞内のオルガネラの内容物の間の本質的な差異を保持する。オルガネラ間における脂質膜を横切る必須の栄養素、所定の金属イオン、代謝性廃棄物、細胞シグナル分子、巨大分子及びタンパク質の輸送は、種々の輸送分子によって媒介されなければならない。細胞質と細胞外環境との間及び細胞質と細胞オルガネラの小胞体スペース(luminal spaces)との間の輸送は、特異的な輸送タンパク質を必要とする。各輸送タンパク質は、イオン、糖又はアミノ酸のような分子の特定のクラスを輸送し、また多くの場合にはそのクラスの所定の分子種に対して特異的である。

**【0003】**

細胞及びオルガネラは、輸送タンパク質が種々の代謝性廃棄物のみならず必須の栄養素並びに $K^+$ 、 $NH_4^+$ 、 $Pi$ 、 $SO_4^{2-}$ を含めた金属イオン、糖及びビタミンを搬入及び搬出することを必要とする。また、輸送タンパク質は、抗生物質抵抗性、毒素分泌、イオンバランス、シナプス神経伝達、腎機能、腸管吸収、腫瘍成長及び他の多様な細胞機能において作用する(Griffith, J. and C. Sansom (1998) The Transporter Facts Book, Academic Press, San Diego CA, pp. 3-29)。輸送は、受動的な濃度依存的メカニズムによって起こり得るか、或いはATP加水分解若しくはイオン勾配等のエネルギー源に関連し得る。輸送において機能するタンパク質には、特異的な溶質と結合し、立体配置的变化を受けてその結合した溶質を膜を横切り移動させる担体タンパク質と、親水性の細孔から特異的な溶質を膜

を通して電気化学的溶質勾配の下方に拡散させ得るチャンネルタンパク質とが含まれる。

#### 【0004】

輸送タンパク質は多くの場合にはマルチパス(multi-pass)膜貫通タンパク質であり、それらは能動的に膜を横切り分子を輸送するか、或いは受動的に分子を横断させ得る。能動輸送には、通常は電気化学的勾配に反して膜を横切る、溶質の指向性ポンピング(directional pumping)が含まれる。能動輸送は、ATP加水分解や電気化学的に有利なイオン勾配等の代謝的エネルギーの源と密接に関連する。受動輸送には、電気化学的勾配の下方への溶質の移動が含まれる。輸送タンパク質は、更に担体タンパク質又はチャンネルタンパク質の何れかに分類され得る。担体タンパク質は、能動輸送若しくは受動輸送において機能し得るものであり、輸送される特異的な溶質と結合し、立体配置的变化を受けてその結合した溶質を膜を横切り移動させる。チャンネルタンパク質は、受動輸送のみで機能し、膜を横切る親水性の細孔に基づくものである。細孔が開くと、無機イオン等の特異的な溶質が膜を通過して溶質の電気化学的勾配を下る。例としては、イオン勾配によって駆動される促進輸送体、二次的な能動的共輸送体及び対向輸送体や、MHCクラスI分子に対する抗原性ペプチドのターゲティング及び多剤耐性に関与する活性ATP結合カセット輸送体が挙げられる。輸送される基質は、栄養素及びイオンから多種多様な薬物、ペプチド類及びタンパク質にわたる。

#### 【0005】

小胞体膜貫通タンパク質、ARL-6 (ADPリボシル化様因子)の作用の情報については、Greenfield, J. J. and S. High (1999; J. Cell Sci. 112: 14771486)を参照されたい。還元型の葉酸の担体輸送体タンパク質の情報については、Dixon, K. H. et al. (1994; J. Biol. Chem. 269: 17-20) 及び Moscow, J. A. et al. (1995; Cancer Res. 55: 5983-5987)を参照されたい。

#### 【0006】

単一の溶質を膜の一方から他方へ輸送する担体タンパク質は、単輸送体と称される。逆に、共役輸送体は、同じ方向(共輸送)又は逆方向(対向輸送)の何れかにおいて、同時の1つの溶質の輸送又は第2の溶質の経時的な輸送に関与する

。例えば、腸及び腎臓上皮には、細胞膜を横切るナトリウム勾配によって駆動される種々の共輸送体系が含まれる。ナトリウムは、電気化学的な勾配の下方の細胞内に移動すると共に、溶質を細胞内へ運ぶ。溶質の取込みのための駆動力を提供するナトリウム勾配は、遍在性の $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPアーゼによって維持される。ナトリウム共役輸送体には、哺乳動物のグルコース輸送体 (SGLT1)、ヨウ化物輸送体 (NIS)、及びマルチビタミン輸送体 (SMVT) が含まれる。全ての3種の輸送体は、12の推定上の膜貫通セグメント、細胞外グリコシル化部位、並びに細胞質指向(cytoplasmically-oriented)のN末端及びC末端を有する。

#### 【0007】

ミトコンドリアの担体タンパク質は、膜貫通タンパク質であり、細胞質ゾルとミトコンドリア基質の間でイオン及び荷電代謝産物を輸送する。例としては、ADP、ATP担体タンパク質；2-オキソグルタル酸/リンゴ酸担体；水素イオンを細胞質ゾルから基質へと輸送する褐色脂肪脱共役タンパク質；ピルビン酸担体；リンゴ酸、コハク酸、フマル酸、及びリン酸を輸送するジカルボン酸担体；クエン酸及びリンゴ酸を輸送するトリカルボン酸担体；並びにグレーブス病担体タンパク質、甲状腺機能亢進症に帰着する自己免疫疾患及び活性なグレーブス病を患う患者においてIgGによって認識されるタンパク質が挙げられる (Stryer, L. (1995) Biochemistry, W. H. Freeman and Company, New York NY, p. 551; PROSITE PDOC00189 Mitochondrial energy transfer proteins signature; Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) \*275000 Graves Disease)。

#### 【0008】

また、この輸送体のクラスには、内側のミトコンドリアの膜を横切る水素イオンの漏出を引き起こし、従ってATP合成から脱共役酸化的リン酸化(uncoupling oxidative phosphorylation)を引き起こすATPミトコンドリアの脱共役タンパク質が含まれる。結果として、熱の形態でのエネルギー散逸をもたらす。ミトコンドリアの脱共役タンパク質は、温度調節及び代謝率のモジュレータとして関連づけられており、肥満症等の代謝病に対する薬剤の潜在的な標的として提案されている (Ricquier, D. et al. (1999) *J. Int. Med.* 245: 637-642)。

#### 【0009】

鉄、亜鉛、銅、コバルト、マンガン、モリブデン、セレン、ニッケル、及びクロム等の多くの金属イオンは、幾つかの酵素に対するコファクターとして重要である。例えば、亜鉛は細胞外基質メタロプロテイナーゼ等の酵素の作用に必要とされ、亜鉛イオンは、ジンクフィンガー、ジンククラスター、及びLIMドメインを含めた転写制御因子において通常見られる幾つかのモチーフを安定化する。亜鉛及び他の金属イオンは、食事制限において必ず与えられるものであり、胃腸管において輸送体によって吸収される。血漿タンパク質は、金属イオンを肝臓及び他の標的器官へ輸送し、ここでは、特異的な輸送体が必要に応じてイオンを細胞及び細胞オルガネラに移動させる。金属イオン代謝の不均衡は、多くの症状と関連づけられている (Danks, D. M. (1986) J. Med. Genet. 23: 99-106)。

#### 【0010】

最も大きく最も多様な既知の輸送タンパク質のファミリーは、ATP結合カセット (ABC) 輸送体である。ファミリーとしてABC輸送体が輸送可能な物質は、化学的構造が著しく異なり、その大きさはイオン、糖、アミノ酸、ペプチド、及びリン脂質糖の小さな分子から、リポペプチド、大きなタンパク質、及び合成の疎水性薬剤にまで及ぶ。ABCタンパク質は4つの分子、即ちATPを加水分解して輸送体に必要なエネルギーを供給する2つのヌクレオチド結合ドメイン (NBD) と、各々が6つの推定上の膜貫通セグメントを含む2つの膜貫通ドメイン (MSD) からなる。これらの4つのモジュールは、嚢胞性線維症の膜貫通レギュレータの場合のように単一の遺伝子によってコードされるか、或いは別々の遺伝子によってコードされる。別々の遺伝子によってコードされる場合、各遺伝子産物には単一のNBD又はMSDが含まれる。これらの「半分の分子(half-molecules)」は、Tap1及びTap2等のホモ及びヘテロダイマー、小胞体に基づく主要組織適合性 (MHC) ペプチド輸送系を形成する。幾つかの遺伝病は、次に示す疾病及びそれらに対応するタンパク質のように、ABC輸送体の欠陥に起因する。それらは、嚢胞性線維症 (CFTR、イオンチャネル)、副腎白質萎縮症 (副腎白質萎縮症タンパク質、ALDP)、ツェルヴェーガー症候群 (ペルオキシソーム膜タンパク質-70、PMP70)、及び高インシュリン性低血糖症 (スルホニル尿素受容体、SUR) である。ヒト癌細胞における多剤耐性 (MDR) タンパク質及び他のABC輸送体の過剰発現によ

って、化学療法に用いられる種々の細胞毒性の薬物に対する細胞の耐性がもたらされる (Taglicht, D. and S. Michaelis (1998) *Methods Enzymol.* 292: 131-163)。

#### 【0011】

核膜孔複合体 (NPC) は、核と細胞質の間のタンパク質及びRNA分子の輸送を媒介して遺伝子発現の調節に寄与する核膜にまたがる大きな多タンパク質複合体である。NPCは、イオン、小分子、及び約60kD未満の巨大分子の受容拡散を許容し、一方でより大きな巨大分子は促進的でエネルギー依存性の経路によって輸送される。塩基性残基に濃縮されたアミノ酸の短い伸展よりなる核局在化シグナル (NLS) は、糖質コルチコイド受容体のように核に対する標的とされるタンパク質において見られる。NLSはNLS受容体importinによって認識され、そこで単量体のGTP結合タンパク質と相互作用する。このNLSタンパク質 / 受容体 / Ran複合体は、ホモ二量体のタンパク質核輸送因子2 (NTF2) に補助され核膜孔を移動する (Nakielny, S. and G. Dreyfuss (1997) *Curr. Opin. Cell Biol.* 9: 420-429; Gorlich, D. (1997) *Curr. Opin. Cell Biol.* 9: 412-419)。4つのO連鎖の糖タンパク質p62、p58、p54、及びp45は、NPCの核質及び細胞質の表面の双方に局在化する環を形成する安定な「p62複合体」として存在する。p62、p58、及びp54タンパク質は、細胞質ゾルの輸送因子p97及びNTF2と全て直接的に相互作用し、このことはp62複合体がNPCの中央のゲートチャンネル付近の重要なリガンド結合部位であることを示唆している (Hu, T. et al. (1996) *J. Cell Biol.* 134: 589-601)。

#### 【0012】

また、輸送は、例えばショウジョウバエからヒトまでにわたる種属のオス及びメスの生殖系列における姉妹細胞の細胞質を結ぶ細胞間橋によって起こり得る。これらの橋は、発達において細胞間での細胞質物質の通過を可能とする。また、細胞間橋は体細胞を結合することも分かっている。4ラウンドの有糸分裂によって単一の前駆細胞から得られたショウジョウバエの卵室のナース細胞及び卵母細胞は、環状管と称される細胞間橋によって互いに結びつけられる。その細胞は有糸分裂の後に完全には分離せず、有糸分裂の分裂溝は、細胞間のトンネルを裏打

ちするアクチン細胞骨格の付加によって環状管に形質転換される。ショウジョウバエのkelchタンパク質は、環状管におけるアクチンの組織化において機能する。kelchにおける変異は、ショウジョウバエにおいてメスの生殖不能を引き起こす。kelchには、4つのタンパク質ドメイン、即ちN末端におけるNTRドメイン、BTB或いはPOZドメイン、IVR或いは介在性の領域、及び6つの50個のアミノ酸kelch反復を含むkelch反復ドメインが含まれる。BTB或いはPOZドメイン、転写制御因子を含む幾つかのジンクフィンガーにおいて見られる120のアミノ酸モチーフは、kelchの二量体化において重要であり得る。kelch反復は、同様に他のタンパク質においても見られ、アクチン結合にとって重要であり得る (Robinson, D. N. and L. Cooley (1997) J. Cell Biol. 138: 799-810; Cooley, L. (1998) Cell 93: 913-915)。

### 【0013】

#### イオンチャネル

細胞の電位は、細胞膜を横切るイオンの移動を調節することによって生じ、また維持される。イオンの移動には、膜においてイオン選択性の細孔を形成するイオンチャネルを必要とする。イオンチャネルは、共通の構造的及び機能的テーマを共有する。そのチャネルは、4つ若しくは5つのサブユニット或いはタンパク質モノマーからなり、それは細胞膜において円筒状に配置されている。各サブユニットは、通常は6つの潜在的な膜貫通セグメントからなる (S1、S2、S3、S4、S5及びS6)。円筒の中央は、ヘリックス又はストランドに沿って並ぶ細孔を形成する。ヘリックス及びストランドを含むアミノ酸残基の側鎖は、チャネルの電荷 (カチオン又はアニオン) 選択性を確立する。選択性の度合、或いはどのような特異的なイオンがチャネルの通過を許容されるかは、細孔の最も狭い部分の直径に左右される。イオンチャネルには、基本的な2つのタイプ、イオン輸送体及び開閉型イオンチャネル (gated ion channels) が存在する。イオン輸送体は、ATP加水分解から得られたエネルギーを利用し、イオン濃度勾配に反してイオンを能動的に輸送する。開閉型イオンチャネルは、制限された条件下で、イオンの電気化学的勾配の下方へのイオンの受動的な流れを可能とする。これらのイオンチャネルのタイプは共に (1) 神経細胞の軸索に沿った電気インパルス伝導、

(2) 細胞における濃度勾配に反する分子の輸送、(3) 筋収縮の開始、及び(4) 内分泌細胞の分泌において利用される電気化学的勾配を生じさせ、維持し、また利用する。

#### 【0014】

膜貫通ATPアーゼは3つのファミリーに分類される。リン酸化(P)クラスイオン輸送体には、リン酸化によって活性化される $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPアーゼ、 $\text{Ca}^{2+}$  ATPアーゼ、 $\text{H}^+$  ATPアーゼ、及び $\text{Cu}^{++}$ ATPアーゼが含まれる。Pクラスイオン輸送体は、細胞質ゾルの $\text{Na}^+$ 及び $\text{Ca}^{2+}$ の濃度を低く、細胞質ゾルの $\text{K}^+$ の濃度を高くするような静止電位分布の保持を担う。イオン輸送体の空胞性(V)クラスには、リソソーム及びゴルジ等の細胞内オルガネラにおけるプロトンポンプが含まれる。Vクラスイオン輸送体は、機能に必要なこれらのオルガネラのルーメンにおいて低いpHを生じさせることを担う。共役因子(F)クラスは、ミトコンドリアにおけるプロトンポンプからなる。Fクラスイオン輸送体は、水素イオン勾配を利用し、ADP及び無機リン酸塩からATPを生成する。

#### 【0015】

$\text{Cu}^{++}$ ATPアーゼは、細胞から銅を搬出する(PROSITE PDOC00139 E1-E2 ATPases phosphorylation site)。或る $\text{Cu}^{++}$ ATPアーゼにおける変異はウィルソン病を引き起こし、そこでは幾つかの器官(特に肝臓及び脳)において有毒な量の銅が蓄積する(Tanzi, R. E. et al. (1993) Nat. Genet. 5: 344-350)。別の $\text{Cu}^{++}$ ATPアーゼにおける変異はメンケス病及び後角症候群を引き起こす。メンケス病の変異は、胃腸管からの銅の搬出を遮断し、骨格異常、重度の精神遅滞、神経性の変性症、及び早期の幼児期の死亡を引き起こす(Harrison, M. D. and C. T. Dameron (1999) J. Biochem. Mol. Toxicol. 13: 93-106)。後角症候群の変異は、結合組織欠陥を引き起こす(Harrison, supra; Levinson, B. et al. (1996) Hum. Mol. Genet. 5: 1737-1742)。

イオン輸送体の共役因子(F)クラスは、ミトコンドリア、葉緑体、及び細菌におけるプロトンポンプからなる。例えば $\text{F}_0\text{F}_1$  ATPアーゼは、内側のミトコンドリア膜を横切る水素イオン勾配を利用し、ADP及び無機リン酸塩( $\text{P}_i$ )からATPを生成する。 $\text{F}_0\text{F}_1$  ATPアーゼは、水素イオンが流れる膜貫通チャネルである $\text{F}_0$ 複合

体と、ATP合成活性が存在する $F_1$ 複合体とからなる。 $F_0$ は3つのサブユニット、A（プロテイン6として知られる）、B、及びCを有する（Lodish, H. et al. (1995) Molecular Cell Biology. Scientific American Books, New York NY, pp. 752-756; PROSITE PDOC00420 ATP synthase a subunit signature）。

電位開閉型 $Ca^{2+}$ チャネルは、シナプス前神経伝達物質の放出、及び心筋及び骨格筋収縮に関与している。骨格筋の電位開閉型 $Ca^{2+}$ チャネル（L型チャネル）及び脳（N型チャネル）の電位開閉型 $Ca^{2+}$ チャネルが精製されており、両者はその機能は全く異なっているが、類似のサブユニット組成を有している。チャネルは3つのサブユニットからなる。 $\alpha_1$ サブユニットは、膜細孔及び電位センサを形成し、 $\alpha_2$ 及び $\alpha_3$ サブユニットは、電位依存性、ゲート開閉特性、及びチャネルの流れの振幅を変調する。これらのサブユニットは、少なくとも6個の $\alpha_1$ 、1個の $\alpha_2$ 、及び4個の $\alpha_3$ 遺伝子によってコードされる。第4のサブユニット

は、平滑筋において同定されている（Walker, D. et al. (1998) J. Biol. Chem. 273: 2361-2367; and Jay, S. D. et al. (1990) Science 248: 490-492）。ヒト $\alpha_4$ サブユニットは、マウス癩癩遺伝子lethargicのホモログであり、失調症及び欠神てんかんを含めた神経性の障害に関与するものの候補である（Escayg, A. et al. (1998) Genomics 50: 14-22）。

#### 【0016】

リガンド開閉型チャネルは、細胞内外のメディエータがそのチャネルに結合したときにその細孔を開く。神経伝達物質開閉型チャネルは、神経伝達物質がそれらの細胞外ドメインに結合したときに開くチャネルである。これらのチャネルは、神経又は筋肉細胞のシナプス後の膜に存在する。神経伝達物質開閉型チャネルには2種類が存在する。ナトリウムチャネルは、アセチルコリン、グルタミン酸塩、及びセロトニンのような興奮性神経伝達物質に応答して開く。これが開くことにより $Na^+$ の流入が生じ、電位開閉型チャネルを活性化し、活動電位を開始させる初めの局所的な脱分極が生じる。塩素イオンチャネルは、アミノ酪酸（GABA）及びグリシンのような抑制性神経伝達物質に応答して開き、これにより膜の過分極が生じ、その後活動電位が生成される。

#### 【0017】

イオンチャネルは、幾つかの組織において発現され、そこで種々のプロセスに  
関与する。CNGチャネルは、光受容体及び嗅覚細胞において大量に発現される一  
方で、肝臓、肺、松果体、網膜の神経節細胞、精巣、大動脈、及び脳においても  
見られる。カルシウム活性化 $K^+$ チャネルは、腎臓におけるブラジキニンの血管拡  
張性の効果並びに血中の脳の毛細管内皮細胞から過剰な $K^+$ を血中に流すことを担  
う。また、それらはアゴニスト刺激の脱分極後の顆粒球の再分極に関連づけられ  
る (Ishi, T. M. et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 11651-11656  
)。他の膜貫通タンパク質、leukotrine B<sub>4</sub>受容体 (BLT) は、感染症に対する宿  
主細胞の防御及び炎症反応に関与していると考えられる。また、BLTはHIV補助受  
容体として機能する (Izumi, T. et al. (1997) Nature 387: 620-624; Martin,  
V. et al. (1999) J. Biol. Chem. 274: 8597-8603)。

#### 【0018】

イオンチャネルは薬物治療の標的とされてきた。神経伝達物質開閉型チャネル  
は、不眠症、不安、うつ病、及び精神分裂病の処置ための治療における標的とさ  
れてきた。電位開閉型チャネルは、不整脈、虚血性発作、頭部外傷、神経変性の  
障害のための治療における標的とされてきた (Taylor, C. P. and L. S. Narasi  
mhan (1997) Adv. Pharmacol. 39: 47-98)。

#### 【0019】

$K^+$ チャネルは全ての種類の細胞に存在し、電圧、ATP濃度、 $Ca^{++}$ 及びcAMPのよ  
うな2次メッセンジャーによって調節され得る。非興奮性の組織では、 $K^+$ チャ  
ネルは、タンパク質合成、内分泌の調節、及び膜の内外での浸透圧平衡の維持に  
関与する。神経や他の興奮性の細胞では、活動電位の調節及び膜の再分極に加え  
て、 $K^+$ チャネルは、静止膜電位を設定する役目も担う。サイトゾルは非拡散性の  
陰イオンを含み、この正味の負の電荷との平衡をとるために、そのような細胞は  
 $Na^+$ 、 $K^+$ 、及び $Cl^-$ の再分配をもたらすイオンチャネル及び $Na^+-K^+$ ポンプを有する  
。このポンプは、 $Na^+$ を細胞外に、 $K^+$ を細胞内に3:2の比率で能動輸送する。細胞  
膜におけるイオンチャネルにより、 $K^+$ 及び $Cl^-$ が受動的な拡散によって流れ得る  
ことになる。サイトゾル内の高い負の電荷のために、 $Cl^-$ は細胞外に流出する。  
 $K^+$ の流動は、 $K^+$ を細胞内に押し込む起電力、 $K^+$ を細胞から押し出す $K^+$ の濃度勾配

によって平衡がとられる。従って、静止膜電位は、主として $K^+$ の流動によって調節される (Salkoff, L. and T. Jegla (1995) Neuron 15: 489-492)。NY-REN-45、 $K^+$ チャネル内在性膜たん白質についての情報は、Scanlan, M. J. et al. (1998; Int. J. Cancer 76: 652-658) を参照されたい。emopamil結合タンパク質 (EBP) は、原核生物及び真核生物の双方の薬物輸送タンパク質と構造的特徴を共有する。 $Na^+$ チャネル、膜貫通タンパク質ミエリン蛋白ゼロ (MPZ) は、デジェリーヌ ソッタ病 (Dejerine-Scottas disease) (遺伝性の運動及び感覚性の神経障害 III型) の幾つかの散発性の症例の原因であり得る (Hayasaka, K. et al. (1993) Nat. Genet. 5: 266-268)。

#### 【0020】

$K^+$ 細孔形成サブユニットは通常6個の膜貫通ドメインを有し、5番目と6番目の膜貫通領域の間に膜電位を検知する短い領域を有し、そのアミノ末端及びカルボキシ末端は細胞内に位置している。哺乳動物の心臓では、心室の活動電位にある時間が $K^+$ の流動によって制御される。従って $K^+$ チャネルは、心臓の鼓動の速度及び律動の調節の要となる。 $K^+$ チャネルの機能障害は、高血圧症、低カリウム血症、及び関連するバーター症候群及びゲテルマン (Getelman) 症候群等の様々な腎疾患との関連を有するとともに、てんかんを含む神経疾患等との関連を有する。老人斑の主要な成分、即ち アミロイド又はA $\beta$  が、海馬のニューロンにおける電位開閉型カルシウムチャネルをブロックするという観察結果から、アルツハイマー病にも関連づけられている (Antes, L. M. et al. (1998) Seminar Nephrol. 18: 31-45; Stoffel, M. and L. Y. Jan (1998) Nat. Genet. 18: 6-8; Madeja, M. et al. (1997) Eur. J. Neurosci. 9: 390-395; Good, T. A. et al. (1996) Biophys. J. 70: 296-304)。

#### 【0021】

開閉型イオンチャネルは、細孔の開閉を調節することによってイオンの流れを制御する。これらのチャネルはゲート開閉機能の調節方法に従って分類される。力学的開閉型イオンチャネルは、機械的なストレスに応答して細孔を開き、電位開閉型のチャネルは、膜電位の変化に応答して細孔を開き、リガンド開閉型チャネルは、特異的なイオン、ヌクレオチド及び神経伝達物質の存在下において細孔

を開く。

#### 【0022】

電位開閉型のNa<sup>+</sup>チャネルは、神経細胞、骨格筋、心臓、及び神経内分泌組織の電気的な興奮性の原因である。例えば、電位開閉型のNa<sup>+</sup>チャネルの逐次の開閉は、神経細胞の軸索への活動電位の伝播に帰着する。ラットの脳組織から単離されたNa<sup>+</sup>チャネルは、2つのより小さい補助的なサブユニット 1及び 2に関連するサブユニットを形成する260kDaの細孔からなるヘテロトリマー複合体である。2サブユニットは、内在性膜糖タンパク質であって、細胞外のIgドメインを含み、それと 及び 1サブユニットとの連合は、チャネルの機能の上昇、チャネルのゲート開閉特性の変化、及び細胞全体のキャパシタンスの増大と相関する (Isom, L. L. et al. (1995) Cell 83: 433-442)。

#### 【0023】

##### 内在性膜タンパク質

既知の内在性膜タンパク質の殆どは、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内ドメインによって特徴付けられる膜貫通タンパク質(TM)である。TMドメインは通常、ヘリックス状の高次構造を有すると推定される15個から20個の疎水性のアミノ酸からなる。TMタンパク質は、バイトピック(bitopic)(I型及びII型)及びポリトピック(polytopic)(III型及びIV型)に分類される。(Singer, S.J. (1990) Annu. Rev. Cell Biol. 6:247-96)。バイトピックタンパク質は膜に一回貫通し、ポリトピックタンパク質は多数の膜貫通セグメントを含む。シグナル伝達に關与する細胞表面受容体タンパク質として機能するTMタンパク質には、ショウジョウバエpecanexやfrizzledタンパク質LIV-1タンパク質、NF2タンパク質、及びGNS1/SUR4真核生物内在性膜タンパク質等の成長因子受容体及び分化因子受容体及び受容体相互作用タンパク質が含まれる。TMタンパク質はまた、ギャップ結合チャネル(コネクシン)やイオンチャネルなどのイオン或いは代謝産物の輸送体、及びレクチンやインテグリン、フィブロネクチンなどの接着タンパク質として働く。TMタンパク質はまた、calveolinなどの小胞オルガネラ形成分子、或いは分化抗原(CD)及び糖タンパク質、ムチンなどの細胞認識分子に見られる。コネクシンについての情報は、Kanter, H. L. et al. (1994; J. Mol.

Cell. Cardiol. 26: 861-868) を参照されたい。

#### 【0024】

多くの膜タンパク質 (MP) は、特定の細胞下部位に対してこれらのタンパク質を標的とするアミノ酸配列モチーフを含む。このようなモチーフの例には、例えば、PDZドメイン、KDEL、RGD、NGR及びGSL配列モチーフ、フォンウィルブランド因子A(vWFA)ドメイン、EGF様ドメインがある。RGD及びNGR、GSLモチーフ含有ペプチドは、腫瘍脈管構造の標的癌治療において薬物送達剤として利用されてきた (Arap, W. et al. (1998) Science, 279: 377-380)。更にMPIは、細胞外分子或いは細胞内分子との相互作用を媒介するC型レクチンドメインとして知られる糖質認識ドメイン(CRD)などのするアミノ酸配列モチーフも含み得る。

#### 【0025】

Gタンパク質共役受容体 (GPCR) は、細胞外のシグナルを伝達する内在性膜タンパク質のスーパーファミリーである。GPCRには、成体アミンの受容体、炎症の脂質メディエータの受容体、ペプチドホルモン及び感覚シグナルのメディエータの受容体が含まれる。これらの高度に保存された受容体の構造は、7つの疎水性の膜貫通領域、細胞外のN末端、細胞質のC末端からなる。3つの細胞外ループが3つの細胞内ループと互い違いとなって7つの膜貫通領域を結びつける。これらのタンパク質の最も保存された部分は、膜貫通領域及び最初の2つの細胞質ループである。システインのジスルフィド架橋が第2及び第3の細胞外ループを結ぶ。第2の細胞質ループに存在する保存された酸性-Arg-芳香族残基トリプレットは、Gタンパク質と相互作用し得る。GPCRコンセンサスパターンは、このスーパーファミリーに属する殆どのタンパク質の特徴である (ExPASy PROSITE document PS00237; and Watson, S. and S. Arkininstall (1994) The G-protein Linked Receptor Facts Book, Academic Press, San Diego CA, pp 2-6)。GPCRをコードする遺伝子の転写活性における変異及び変化は、精神分裂病、パーキンソン病、アルツハイマー病、薬物嗜癖、及び摂食障害等の神経性の障害と関連づけられている。

#### 【0026】

チトクロームは、ヘム補欠分子族、強固に結合した鉄原子を含むポルフィリン

環を含む電子伝達タンパク質である。チトクロームは、呼吸、光合成、脂肪酸代謝、及び神経伝達物質の生合成等の多種多様な細胞プロセスにおいて酸化還元酵素として作用する。ヘム鉄原子は、電子を受取るときに第二鉄から第一鉄の酸化状態に変化することによって実際の電子伝達体として役立つ。チトクロームは、NADH或いはアスコルビン酸等の基質から電子を受取り、他のチトクローム、ユビキノン、又はセミデヒドロアスコルビン酸(semidehydroascorbic)等の他の電子伝達体に供与する (Lodish, H. et al. (1995) *Molecular Cell Biology*, Scientific American Books, New York NY, pp. 759-770, 786-797; Sperling, P. et al. (1995) *Eur. J. Biochem.* 232: 798-805; and Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) \*600019 Cytochrome b561, CYB561)。

#### 【0027】

チトクロームb5は、脂質及び薬物代謝に関与する膜結合酸化還元酵素における電子供与体である。チトクロームb5は、ゴルジ、血漿、外側のミトコンドリア、小胞体及び微小体膜において発見されている。チトクロームb5における保存されたアミノ酸には、W34、H51、P52、G53、O54、G63、F70及びH74における8つの不変のアミノ酸、並びにL24、I35、S36、V41、Y42、N43、T45、W47、A48、L58、D65、T67、L85、T87及びG88における15の保存されたアミノ酸が含まれる(番号付けはthe sunflower cytochrome b5/delta-6 desaturase fusion protein; GI 1040729, Sperling, supraに基づく)。不変の残基H51PGGは、ヘム結合に関与する。チトクロームb5様ドメインは、他の酵素に関連して発見されている。例えば、チトクロームb5様ドメインは、酵母菌及び*Histoplasma capsulatum*における-9脂肪酸デサチュラーゼ、硝酸還元酵素、亜硫酸レダクターゼ、フラボシトクロームb2、*Arabidopsis thaliana*アシルリピドデサチュラーゼ、*Borago officinalis*\_(ルリヂサ)、並びに*Helianthus annuus*(ヒマワリ)-6サチュラーゼの一部である(Sperling, supra; Sayanova, O. et al (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:4211-4216; and Mitchell, A.G. and C.E. Martin (1997) *J. Biol. Chem.* 272:28281-28288)。

#### 【0028】

シグナルペプチドは、小胞体(ER)に輸送されるタンパク質に見られる。シグ

ナルペプチドは、疎水性塩基が多いアミノ酸の短い配列からなる。通常、シグナルペプチドは、タンパク質のN末端の端部に見られ、サイトゾルシグナル認識ペプチド (SRP) によって認識される。このSRPはシグナルペプチドに結合し、ERの内在性膜タンパク質であるSRP受容体と結合する。SRP受容体と結合すると、シグナルペプチドを含む新規に産生されたタンパク質は、ER膜を通過して輸送される。シグナルペプチドを含むタンパク質は、脂質二重層の中に導入され、細胞小器官の管腔に輸送されるか、或いは細胞外に分泌される。

#### 【0029】

##### 疾病との相関

多数のヒトの疾患や異常症の病因は、膜を横切る分子の輸送における障害に起因する。膜結合受容体やイオンチャネルの輸送における欠陥は、例えば、嚢胞性線維症、グルコース ガラクトース吸収不全症候群、高コレステロール血症、ギールケ病、所定の型の糖尿病等の幾つかの障害に関連する。膜を横切る小さな分子を輸送を不能にする単一の遺伝子欠陥の障害には、例えば、シスチン尿症、イミノグリシン尿症、Hartup病、及びファンコー二病が含まれる (van't Hoff, W. G. (1996) *Exp. Nephrol.* 4: 253-262; Talente, G. M. et al. (1994) *Ann. Intern. Med.* 120: 218-226; and Chillon, M. et al. (1995) *New Engl. J. Med.* 332: 1475-1480)。

#### 【0030】

シスチン尿症は、システインのジスルフィド結合ダイマー、システインの輸送不能、血中の尿に起因するシステイン遺伝病である。尿中のシステインの蓄積は、腎臓におけるシスチン結石の形成をもたらす。

#### 【0031】

ヒトの血漿に存在するトランスチレチン (TTR) は、甲状腺ホルモンチロキシンに結合し、そして輸送する。TTRにおける変異は、TTRからアミロイド、不溶性の原繊維構造への転換をもたらす。結果として生じるアミロイドプラークは、家族性のアミロイド多発神経障害及び老人性の全身性アミロイド症の発生における原因因子であることが示されている (Miroy, G. J. et al. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 15051-15056)。

## 【0032】

31kDaの赤血球の内在性膜タンパク質、Stomatinは、遺伝性貧血ストマトサイト増多症に関連づけられている。この貧血は、stomatinが欠乏し、Na<sup>+</sup>及びK<sup>+</sup>を漏出させる赤血球によって特徴づけられる。従って、stomatinはイオン輸送の調節において所定の役割を果たしていると推定される。赤血球のイオン輸送欠陥は、高血圧症のような他の障害に関連づけられる(Stewart, G. W. (1997) Int. J. Biochem. Cell Biol. 29: 271-274)。

## 【0033】

新規なヒト輸送タンパク質及びそれらをコードするポリヌクレオチドの開示は、輸送、代謝、神経、心血管、生殖及び免疫の異常や、癌を含めた細胞増殖異常の診断、予防及び治療に役立つ新たな組成物を提供して当業者の要求を満たすものである。

## 【0034】

## (発明の要約)

本発明は、総称して「TPPT」、個別にはそれぞれ「TPPT-1」及び「TPPT-2」、「TPPT-3」、「TPPT-4」、「TPPT-5」、「TPPT-6」、「TPPT-7」、「TPPT-8」、「TPPT-9」、「TPPT-10」、「TPPT-11」、「TPPT-12」、「TPPT-13」、「TPPT-14」、「TPPT-15」、「TPPT-16」、「TPPT-17」、「TPPT-18」、「TPPT-19」、「TPPT-20」、「TPPT-21」、「TPPT-22」、「TPPT-23」、「TPPT-24」、「TPPT-25」、「TPPT-26」、「TPPT-27」、「TPPT-28」、「TPPT-29」、「TPPT-30」、「TPPT-31」、「TPPT-32」、「TPPT-33」、「TPPT-34」、「TPPT-35」、「TPPT-36」、「TPPT-37」、「TPPT-38」、「TPPT-39」、「TPPT-40」、「TPPT-41」、「TPPT-42」、「TPPT-43」と呼ぶヒト輸送タンパク質である精製されたポリペプチドを提供する。本発明の一実施態様では、(a) SEQ ID NO:1乃至43 (SEQ ID NO:1 - 43) からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 43 からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 43 からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1 - 43 とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配

列を含む単離されたポリペプチドを提供する。別法では、SEQ ID NO:1 - 43のアミノ酸配列を含む単離されたポリペプチドを提供する。

【0035】

更に本発明は、(a) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチドを提供する。別法では、このポリヌクレオチドは、SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたポリペプチドをコードする。別法では、このポリヌクレオチドは、SEQ ID NO:44 - 86からなる一群から選択される。

【0036】

更に、本発明は、(a) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと機能的に結合されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチドを提供する。別法では、本発明は、この組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞を提供する。更なる別法では、本発明は、この組換えポリヌクレオチドを含む遺伝子組換え生物を提供する。

【0037】

また、本発明は、(a) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1 - 43とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成さ

れる一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドの生産方法を提供する。この方法は、(a)このポリペプチドの発現に好適な条件下で、このポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと機能的に結合されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞を培養するステップと、(b)このように発現したポリペプチドを回収するステップとを含む。

#### 【0038】

更に、本発明は、(a)SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b)SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c)SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d)SEQ ID NO:1 - 43とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドに特異的に結合する単離された抗体を提供する。

#### 【0039】

更に、本発明は、(a)SEQ ID NO:44 - 86からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、(b)SEQ ID NO:44 - 86からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と70%以上の配列同一性を有する天然のポリヌクレオチド配列と、(c)前記(a)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(d)前記(b)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(e)前記(a)乃至(d)のRNA等化物とで構成される一群から選択されたポリヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチドを提供する。別法では、このポリヌクレオチドは、少なくとも60個の連続するヌクレオチドを含む。

#### 【0040】

更に本発明は、(a)SEQ ID NO:44 - 86からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、(b)SEQ ID NO:44 - 86からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と70%以上の配列同一性を有する天然のポリヌクレオチド配列と、(c)前記(a)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(d)前記(b)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(e)前記(a)乃至(d)のRNA等化物とで構成される一群から選択されたポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を有す

る標的ポリヌクレオチドをサンプルにおいて検出する方法を提供する。この方法は、(a)前記サンプル内の標的ポリヌクレオチドと相補的な配列を構成する少なくとも20個の連続するヌクレオチドを含むプローブと前記サンプルをハイブリダイズさせるステップであって、前記プローブと前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片とでハイブリダイゼーション複合体が形成される条件下で、前記プローブが前記標的ポリヌクレオチドに特異的にハイブリダイズする、該ステップと、(b)前記ハイブリダイゼーション複合体の存在するか否かを検出し、存在する場合には随意選択でその収量を測定するステップとを含む。別法では、前記プローブは、少なくとも60個の連続するヌクレオチドを含む。

#### 【0041】

更に本発明は、(a)SEQ ID NO:44-86からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、(b)SEQ ID NO:44-86からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と70%以上の配列同一性を有する天然のポリヌクレオチド配列と、(c)前記(a)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(d)前記(b)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(e)前記(a)乃至(d)のRNA等化物とで構成される一群から選択されたポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を有する標的ポリヌクレオチドをサンプルにおいて検出する方法を提供する。この方法は、(a)ポリメラーゼ連鎖反応増幅を用いて、前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片を増幅するステップと、(b)増幅された前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片が存在するか否かを検出し、存在する場合には随意選択でその収量を測定するステップとを含む。

#### 【0042】

更に本発明は、(a)SEQ ID NO:1-43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b)SEQ ID NO:1-43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c)SEQ ID NO:1-43からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d)SEQ ID NO:1-43とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含む効果的な量のポリペプチド及び好適な医薬用賦形剤を含む医薬組成物を提供する。一実施例では、SEQ ID NO:1-43か

らなる一群から選択されたアミノ酸配列を含む医薬組成物を提供する。更に、本発明は、患者にこの医薬組成物を投与することを含む、機能的TPPTの発現の低下に関連した疾患やその症状の治療方法を提供する。

#### 【0043】

更に本発明は、(a) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1 - 43とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドのアゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法を提供する。この方法は、(a)このポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、(b)このサンプルのアゴニスト活性を検出するステップとを含む。別法では、本発明は、この方法によって同定されたアゴニスト化合物と好適な医薬用賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。更なる別法では、本発明は、この医薬組成物の患者への投与を含む、機能的TPPTの発現の低下に関連した疾患やその症状の治療方法を提供する。

#### 【0044】

更に、本発明は、(a) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1 - 43とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドのアンタゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法を提供する。この方法は、(a)このポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、(b)このサンプルのアンタゴニスト活性を検出するステップとを含む。別法では、本発明は、この方法によって同定されたアンタゴニスト化合物と好適な医薬用賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。更なる別法では、本発明は、この医薬組成物の患者への投与を含む、機能的TPPTの過剰な発現に関連した疾患やその症状の治療方法を

提供する。

【0045】

更に本発明は、(a) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1 - 43とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドに特異的に結合する化合物をスクリーニングする方法を提供する。この方法は、(a)このポリペプチドを好適な条件下で少なくとも1つの化合物と結合させるステップと、(b)このポリペプチドとこの検査化合物との結合を検出して、このポリペプチドと特異的に結合する化合物を同定するステップとを含む。

【0046】

更に本発明は、(a) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1 - 43からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1 - 43とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドの活性を調節する化合物をスクリーニングする方法を提供する。このスクリーニング方法は、(a)このポリペプチドを、その活性が許容される条件下で少なくとも1つの化合物と結合させるステップと、(b)この検査化合物の存在下でのこのポリペプチドの活性を評価するステップと、(c)この検査化合物の存在下でのこのポリペプチドの活性と、この検査化合物の不在下でのこのポリペプチドの活性とを比較するステップとを含み、この検査化合物の存在下でのこのポリペプチドの活性の変化が、このポリペプチドの活性を調節する化合物の存在を示唆するという特徴を有する。

【0047】

更に本発明は、SEQ ID NO:44 - 86からなる一群から選択された配列を含む標的ポリヌクレオチドの発現を変化させるのに効果的な化合物をスクリーニングする

方法であって、(a)この標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、(b)この標的ポリヌクレオチドの発現の変化を検出するステップとを含む、該スクリーニング方法を提供する。

#### 【0048】

(本発明の記載について)

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

#### 【0049】

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

#### 【0050】

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

#### 【0051】

(定義)

用語「TPPT」は、天然、合成、半合成或いは組換え体など全ての種(特にウシ、ヒツジ、ブタ、マウス、ウマ及びヒトを含む哺乳動物)から得られる実質的に

精製されたTPPTのアミノ酸配列を指す。

【0052】

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

【0053】

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

【0054】

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

得る。類似の親水性の値をもち非荷電側鎖を有するアミノ酸には、ロイシン、イソロイシン、バリン、グリシン、アラニン、フェニルアラニン及びチロシンが含まれ得る。

【0055】

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

【0056】

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

【0057】

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

【0058】

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

【0059】

用語「抗原決定基」は、特定の抗体と接触する分子の領域（即ちエピトープ）

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

#### 【0060】

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

#### 【0061】

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

#### 【0062】

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

## 【0063】

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

## 【0064】

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

## 【0065】

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

元の残基	保存的な置換
Ala	Gly, Set
Arg	His, Lys
Asn	Asp, Gln, His
Asp	Asn, Glu
Cys	Ala, Ser

Gln	Asn, Glu, His
Glu	Asp, Gln, His
Gly	Ala
His	Asn, Arg, Gln, Glu
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	His, Met, Leu, Trp, Tyr
Ser	Cys, Thr
Thr	Ser, Val
Trp	Phe, Tyr
Tyr	His, Phe, Trp
Val	Ile, Leu, Thr

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

【0066】

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

【0067】

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

## 【0068】

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

## 【0069】

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

## 【0070】

SEQ ID NO:44 - 86の断片は、例えば、この断片を得たゲノム内の他の配列とは異なる、SEQ ID NO:44 - 86を明確に同定する固有のポリヌクレオチド配列の領域を含む。SEQ ID NO:44 - 86のある断片は、例えば、ハイブリダイゼーションや増幅技術、またはSEQ ID NO:44 - 86を関連ポリヌクレオチド配列から区別する類似の方法に有用である。ある断片と一致するSEQ ID NO:44 - 86の正確な断片の長さや領域は、その断片の目的に基づいて当分野で一般的な技術によって日常的に測定できる。

## 【0071】

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

プチド配列をコードする。

【0072】

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

【0073】

SEQ ID NO:1 - 43のある断片は、SEQ ID NO:44 - 86のある断片によってコードされる。SEQ ID NO:1 - 43のある断片は、特異的にSEQ ID NO:1 - 43を同定する固有のアミノ酸配列の領域を含む。例えば、SEQ ID NO:1 - 43のある断片は、特異的にSEQ ID NO:1 - 43を認識する抗体の作製用の免疫原性ペプチドとして有用である。ある断片と一致するSEQ ID NO:1 - 43の正確な断片の長さや領域は、その断片の目的に基づいて当分野で一般的な技術によって日常的に測定できる。

【0074】

用語「類似性」は相補性の程度を表す。これには、部分的類似性と完全な類似性とがある。用語「同一性」を「類似性」とも言える。同一の配列と標的の核酸とのハイブリダイゼーションが少なくとも部分的に阻止される部分的に相補的な配列は、「実質的に類似」と呼ばれる。完全に相補的な配列と標的の配列とのハイブリダイゼーションの阻止は、緩いストリンジェントな条件の下、ハイブリダイゼーションアッセイ（サザンブロットニング或いはノーザンブロットニング法、溶液ハイブリダイゼーション等）を用いて検査される。実質的に類似の配列或いはハイブリダイゼーションプローブは、緩いストリンジェントな条件の下、完全に類似（同一）の配列と標的の配列との結合に対して競合して抑制する。これは、緩いストリンジェントな条件下では非特異的な結合が許容されるということではなく、緩いストリンジェントな条件では、2つの配列の互いへの結合が特異的（即ち、選択的）に相互作用しなければならない。部分的な相補性ともいえない（例えば、30%未満の類似性或いは同一性）第2の標的配列を用いて、非特異的な結合が存在しないことの検査が可能である。非特異的な結合が存在しない場合は、実質的に類似配列或いはプローブが第2の非相補的な標的配列とハイブリダイズしない。

## 【0075】

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

## 【0076】

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

## 【0077】

別法では、一般に用いられ、無料で入手可能な配列比較アルゴリズム一式が、NCBI、Bethesda、MD、及びインターネット (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) などから入手できるNational Center for Biotechnology Information (NCBI) Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) (Altschul, S.F. 他 (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410)によって得られる。このBLASTソフトウェア一式には、既知のポリヌクレオチド配列と様々なデータベースの別のポリヌクレオチド配列とのアラインメントに用いられる「blastn」を含む、様々な配列分析プログラムが含まれる。「BLAST 2 Sequences」と呼ばれるツールが入手可能であり、2つのヌクレオチド配列の対を直接比較するために用いられる。「BLAST 2 Sequen

ces」は、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gorf/b12.html>にアクセスして、対話形式で利用できる。「BLAST 2 Sequences」ツールは、blastn 及び blastp (以下に記載)の両方に用いることができる。BLASTプログラムは、一般的には、デフォルトを設定するギャップ及び他のパラメーターと共に用いられる。例えば、2つのヌクレオチド配列を比較する場合、ある者は、デフォルトパラメータに設定された「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.12 (April-21-2000)でblastnを使用するであろう。そのようなデフォルトパラメータは、例えば、以下のようになる。

【0078】

Matrix: BLOSUM62

Reward for match: 1

Penalty for mismatch: -2

Open Gap: 5 及び Extension Gap: 2 penalties

Gap x drop-off: 50

Expect: 10

Word Size: 11

Filter: on

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

【0079】

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

【0080】

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

#### 【0081】

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

#### 【0082】

別法では、NCBI BLASTソフトウェア一式が用いられる。例えば、2つのポリペプチド配列を対で比較をする場合、ある者は、デフォルトパラメータで設定された「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.12 (Apr-21-2000)でblastpを使用するであろう。そのようなデフォルトパラメータは、例えば、以下のようにする。

#### 【0083】

Matrix: BLOSUM62

Open Gap: 11 及び Extension Gap: 1 penalties

Gap x drop-off: 50

Expect: 10

Word Size: 3

Filter: on

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

【0084】

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

【0085】

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

【0086】

「ハイブリダイゼーション」とは、所定のハイブリダイゼーション条件下で、ある一本鎖ポリヌクレオチドがある相補的な一本鎖と塩基対を形成するアニーリングのプロセスである。特異的なハイブリダイゼーションとは、2つの核酸配列が高い相同性を有することを意味する。アニーリングが許容される条件下で、特異的なハイブリダイゼーション複合体が形成され、洗浄過程の後もハイブリダイズしたままである。洗浄過程は、ハイブリダイゼーションプロセスの厳密性即ちストリンジェント (stringency) の決定において特に重要であり、よりストリンジェントな条件では、非特異的な結合、即ち完全には一致しない核酸鎖間の対の結合が減少する。核酸配列間のアニーリングが許容される条件は、当業者によって日常的に決定され、ハイブリダイゼーションの間は一定であるが、洗浄過程は、目的のストリンジェントにするためにその最中に条件の変更が可能であり、ハイブリダイゼーション特異性が得られる。アニーリングが許容される条件は、例えば、温度が68 で、約6 × SSC、約1% (w/v) のSDS、並びに約100 µg / mlのせん断して変性したサケ精子DNAが含まれる。

## 【0087】

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

## 【0088】

本発明のポリヌクレオチド間の高いストリンジェンシーのハイブリダイゼーションでは、約0.2x SSC及び約1%のSDSの存在の下、約68℃で1時間の洗浄過程を含む。別法では、65℃、60℃、55℃、42℃の温度で行う。SSCの濃度は、約0.1%のSDSが存在の下、約0.1~2x SSCの範囲である。通常は、ブロッキング試薬を用いて非特異的なハイブリダイゼーションを阻止する。このようなブロッキング試薬には、例えば、約100~200 µg/mlの切断され変性したサケ精子DNAが含まれる。約35~50%v/vの濃度のホルムアミドなどの有機溶剤が、例えば、RNAとDNAのハイブリダイゼーションなどの特定の場合に用いることができる。これらの洗浄条件の有用な改変は、当業者には周知である。特に高いストリンジェントな条件でのハイブリダイゼーションは、ヌクレオチド間の進化における類似性を示唆し得る。このような類似性は、それらのヌクレオチド及びコードされたポリペプチドが類似の役割を果たしていることを強く示唆する。

## 【0089】

用語「ハイブリダイゼーション複合体」は、相補的な塩基間の水素結合によって、形成された2つの核酸配列の複合体を指す。ハイブリダイゼーション複合体は溶液中(例えば、 $C_0t$ または $R_0t$ 分析)で形成されるか、或いは溶液中の1つの核酸配列と固体の支持物(例えば、紙、膜、フィルター、チップ、ピン、或いはスライドガラス、または細胞及びその核酸を固定する任意の適当な基板)

に固定されたもう一つの核酸配列とで形成され得る。

【0090】

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

【0091】

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

【0092】

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

【0093】

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

【0094】

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

【0095】

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

【0096】

「機能的に結合した」は、第1の核酸配列と第2の核酸配列が機能的な関係にある状態を指す。例えば、プロモーターがコード配列の転写または発現に影響を与える場合、そのプロモーターはそのコード配列に機能的に結合している。一般

に、機能的に結合したDNA配列は、同じ読み枠内で2つのタンパク質をコードする領域が結合する必要がある場合は、非常に近接或いは連続する。

【0097】

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

【0098】

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

【0099】

「プローブ」とは、同一配列或いはアレル核酸配列、関連する核酸配列の検出に用いる、TPPTやそれらの相補配列、またはそれらの断片をコードする核酸配列のことである。プローブは、検出可能な標識またはレポーター分子が結合され単離されたオリゴヌクレオチドやポリヌクレオチドである。典型的な標識には、放射性アイソトープ及びリガンド、化学発光試薬、酵素がある。「プライマー」とは、相補的な塩基対を形成して標的のポリヌクレオチドにアニーリング可能な、通常はDNAオリゴヌクレオチドである短い核酸である。プライマーがポリヌクレオチドにアニーリングした後、あるDNAポリメラーゼ酵素によって、標的のDNA一本鎖に沿って伸長される。プライマーの組は、例えば、PCR法における核酸配列の増幅(及び同定)に用いることができる。

【0100】

本発明に用いられるプローブ及びプライマーは、既知の配列の少なくとも15の連続するヌクレオチドを含む。特異性を高めるために、より長いプローブ及びプライマーが用いることも可能である。例えば、開示した核酸配列の連続する少

なくとも20または25、30、40、50、60、70、80、90、100、150のヌクレオチドを含む。プローブ及びプライマーは、上記した例より相当長いものも用いることができ、本明細書の表及び図面、配列表に示された任意の長さのヌクレオチドも用いることができることを理解されたい。

#### 【0101】

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

#### 【0102】

プライマーとして用いるオリゴヌクレオチドは、当分野で周知のプライマー選択用のコンピュータプログラムで選択される。例えば、OLIGO 4.06ソフトウェアは、それぞれが最大100ヌクレオチドまでのPCR用のプライマーの対の選択、及び32,000塩基までの入力ポリヌクレオチド配列から最大5,000ヌクレオチドまでの大きなポリヌクレオチド及びオリゴヌクレオチドの分析に有用である。類似のプライマー選択用プログラムには、能力を拡大する追加の機能が含まれている。例えば、PrimOUプライマー選択プログラム(Genome Center at University of Texas South West Medical Center, Dallas TXより入手可能)は、メガベース配列から特定のプライマーを選択できるため、ゲノムワイドスコープ(genome-wide scope)におけるプライマーの設計に有用である。Primer3プライマー選択プログラム(Whitehead Institute/MIT Center for Genome Research, Cambridge MAより入手可能)によって、ユーザーは、プライマー結合部位として避けたい配列を指定できる「非プライミングライブラリ(mispriming library

)」を入力できる。また、Primer3は、特にマイクロアレイのオリゴヌクレオチドの選択に有用である(後の方の2つのプライマー選択プログラムのソースコードは、それぞれのソースから得ることができ、ユーザーのニーズを満たすように変更することもできる)。PrimerGenプログラム(UK Human Genome Mapping Project Resource Centre, Cambridge UK より入手可能)は、多数の配列アラインメントに基づいてプライマーを設計するため、アラインメントされた核酸配列の最も保存された領域或いは最も保存されていない領域のどちらかとハイブリダイズするプライマーを選択することができる。従って、このプログラムは、固有及び保存されたオリゴヌクレオチドやポリヌクレオチドの断片の同定に有用である。上記した任意の選択方法で同定されたオリゴヌクレオチドやポリヌクレオチドの断片は、例えば、PCR法やシーケンシングプライマー、マイクロアレイエレメント、或いはサンプルの核酸の完全或いは部分的に相補的なポリヌクレオチドを同定する特定のプローブなどの、ハイブリダイゼーション技術に有用である。オリゴヌクレオチドの選択方法は、上記した方法に制限されるものではない。

#### 【0103】

本明細書における「組換え核酸」は天然の配列ではなく、2つ以上の配列の離れたセグメントを人工的に組み合わせた配列である。この人工の組み合わせは、化学合成によって作られる場合も多いが、前出のSambrook に記載されたような遺伝子工学の技術を用いて核酸の離れたセグメントを人工的に操作する方がより一般的である。この「組換え核酸」には、単に核酸の一部の追加または置換、欠失によって変更された核酸も含む。組換え核酸は、あるプロモーター配列に機能的に結合した核酸配列を含む場合もある。このような組換え核酸は、例えば、ある細胞を形質転換するのに用いられるベクターの一部であり得る。

#### 【0104】

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

#### 【0105】

「調節エレメント」は、通常は遺伝子の非翻訳領域に由来する核酸配列であり

、エンハンサー、プロモーター、イントロン及び5'及び3'の非翻訳領域(UTR)を含む。調節エレメントは、転写や翻訳、またはRNAの安定性を調節する宿主またはウイルスタンパク質と相互作用する。

【0106】

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

【0107】

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

【0108】

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

【0109】

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

【0110】

用語「実質的に精製された」は、自然の環境から取り除かれてから、単離或い

は分離された核酸配列或いはアミノ酸配列であって、自然に結合している組成物が少なくとも約60%除去されたものであり、好ましくは約75%以上の除去、最も好ましいは90%以上除去されたものを指す。

【0111】

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

【0112】

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

【0113】

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

【0114】

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

【0115】

本明細書における「遺伝子組換え生物」とは、当分野で周知の遺伝子組換え技

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

#### 【0116】

特定の核酸配列の「変異配列」とは、デフォルトパラメーター設定の「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.9 (May-07-1999)を用いるblastnによって、ある核酸配列のある長さに対する該特定の核酸配列の同一性が、少なくとも40%と決定された核酸配列のことである。このような核酸の対は、ある長さにおいて、例えば、少なくとも50%または60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%、或いはそれ以上の同一性を示し得る。ある変異配列は、例えば、「アレル」変異配列(上述)または「スプライス」変異配列、「種」変異配列、「多型」変異配列と表すことができる。スプライス変異配列は基準分子と同一性が極めて高い可能性があるが、mRNAプロセッシング中のエキソンの択一的スプライシングによってポリヌクレオチドの数が多くなったり、少なくなったりする。対応するポリペプチドは、基準分子に存在する追加の機能ドメインを有したり、基準分子に存在するドメインが欠落したりし得る。種変異配列は、種によって異なるポリヌクレオチド配列である。得られるポリペプチドは、互いに高いアミノ酸同一性を有する。多型変異配列は、所定の種と種における特定の遺伝子のポリヌクレオチド配列が異なる。多型変異配列はまた、ポリヌクレオチド配列の1つのヌクレオチドが異なる「1ヌクレオチド多型」(SNP)も含み得る。SNPの存在は、例えば、或る集団、病態、病態の性向を示唆し得る。

#### 【0117】

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

#### 【0118】

(発明)

本発明は、新規のヒト輸送タンパク質(TPPT)及びTPPTをコードするポリヌクレオチドの発見に基づいた、輸送及び代謝、神経、心血管、生殖、免疫の疾患、並びに癌を含む細胞増殖異常の診断、治療、及び予防におけるそれらの組成物の使用に関する。

#### 【0119】

表1は、TPPTをコードする完全長のヌクレオチド配列の構築に用いたインサイト社クローンを示す。列1及び列2はそれぞれ、ポリペプチド配列及びヌクレオチド配列の配列番号(SEQ ID NO)を示す。列3は、各TPPTをコードする核酸が同定されたIncyteクローンのクローンIDを示し、列4は、それらのクローンが単離されたcDNAライブラリを示す。列5は、Incyteクローン及びそれらに対応するcDNAライブラリを示す。cDNAライブラリが示されていないインサイト社クローンは、プールされたcDNAライブラリに由来する。Genbank配列識別子も、列5の該当箇所に記載する。列5に示されているインサイト社クローン及びGenbank cDNAは、各TPPTのコンセンサスヌクレオチド配列の構築に用いられ、ハイブリダイゼーション技術における断片として有用である。

#### 【0120】

表2の各列は、本発明の各ポリペプチドの様々な特性を示す。列1は配列番号(SEQ ID NO)、列2は各ポリペプチドにおけるアミノ酸残基の数、列3は潜在的なリン酸化部位、列4は潜在的なグリコシル化部位、列5はシグネチャ(signature)配列及びモチーフを有するアミノ酸残基、列6は、BLAST分析によって同

定された相同配列、及び相当する引用を示す。また、引用することを持って本明細書のの一部とする。列7は、分析方法、場合によってはその分析方法が適用できる検索可能なデータベースを示す。列7の分析方法は、配列相同性及びタンパク質モチーフによって各ポリペプチドを特長つけるために用いられた。

#### 【0121】

表3の列は、TPPTをコードするヌクレオチド配列に関連した組織特異性及び疾患、異常症、症状を示している。表3の列1は、ヌクレオチドの配列番号 (SEQ ID NO) を示している。列2は、列1のヌクレオチド配列の断片を示している。これらの断片は、例えば、SEQ ID NO:44 - 86を同定し、SEQ ID NO:44 - 86と関連するポリヌクレオチド配列とを区別する、ハイブリダイゼーション若しくは増幅の技術において有用である。これらの断片によってコードされるポリペプチドは、例えば、免疫原性ペプチドとして有用である。列3は、TPPTを発現する組織名、及びTPPTを発現する全組織におけるその割合を示す。列4は、TPPTを発現する組織に関連する疾患若しくは異常症、症状、並びにTPPTを発現する全組織におけるそれらの割合を示す。列5は、各cDNAライブラリのサブクローニングに用いたベクターを示す。

#### 【0122】

注目すべきは、SEQ ID NO:50が心血管組織においてのみ発現し、SEQ ID NO:56が神経及び胃腸組織に発現し、SEQ ID NO:57が胃腸組織に発現し、SEQ ID NO:66が神経系組織に発現することである。また、SEQ ID NO:75が組織特異的に発現することにも注目されたい。SEQ ID NO:75を発現するcDNAライブラリは、71%を超える割合が肺組織に由来する。

#### 【0123】

表4の各列は、TPPTをコードするcDNAのクローンが単離されたcDNAライブラリの作製に用いられた組織についての説明である。列1は、ヌクレオチドのSEQ ID NOを示し、列2はそれらのクローンが単離されたcDNAライブラリを示し、列3は列2のcDNAライブラリに関連する組織の由来及び詳細を示す。

#### 【0124】

SEQ ID NO:44は、第7染色体の38.80~42.10センチモルガンの範囲内にマッピ

ングされる。SEQ ID NO:48は、第10染色体の107.90~122.80センチモルガンの範囲内にマッピングされる。SEQ ID NO:60は、第2染色体の157.0~167.0センチモルガンの範囲内にマッピングされる。SEQ ID NO:65は、第2染色体の17.4~40.7センチモルガン及び第5染色体の61.1~69.6センチモルガンの範囲内にマッピングされる。この第5染色体の61.1~69.6センチモルガンの範囲内にはコケーン症候群に関連する遺伝子もマッピングされる。SEQ ID NO:69は、第3染色体の157.40~162.00センチモルガンの範囲内にマッピングされる。SEQ ID NO:70は、第3染色体の176.40~179.80センチモルガンの範囲内にマッピングされる。SEQ ID NO:71は、第18染色体の短腕(p)末端から52.30センチモルガンの範囲内にマッピングされる。SEQ ID NO:73は、第17染色体の75.70~84.20センチモルガン及び第2染色体の204.70~209.30センチモルガンの範囲内にマッピングされる。SEQ ID NO:76は、第20染色体の79.00~94.40センチモルガンの範囲内にマッピングされる。SEQ ID NO:80は、第18染色体の1.60~6.20センチモルガン及び第11染色体の117.90~126.00センチモルガンの範囲内にマッピングされる。SEQ ID NO:83は、第17染色体の67.60~69.30センチモルガン及び83.8センチモルガンから長腕(q)末端まで、並びに第7染色体の105.20~114.50センチモルガンの範囲内にマッピングされる。

#### 【0125】

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

#### 【0126】

本発明はまた、TPPTをコードするポリヌクレオチドを提供する。特定の実施例において、本発明は、TPPTをコードするSEQ ID NO:44-86からなる一群から選択された配列を含むポリヌクレオチド配列を提供する。配列表に示したSEQ ID NO:44-86のポリヌクレオチド配列は、窒素系塩基のチミンがウラシルに置換され、糖鎖の背骨がデオキシリボースではなくリボースからなる等価RNA配列を含む。

#### 【0127】

本発明はまた、TPPTをコードするポリヌクレオチド配列の変異配列を含む。詳細には、このようなポリヌクレオチド配列の変異配列は、TPPTをコードするポリヌクレオチド配列と少なくとも70%のポリヌクレオチド配列同一性、或いは少なくとも85%のポリヌクレオチド配列同一性、更には少なくとも95%ものポリヌクレオチド配列同一性を有する。本発明の特定の実施形態は、SEQ ID NO:44-86からなる一群から選択された核酸配列と少なくとも70%のポリヌクレオチド配列同一性、或いは少なくとも85%のポリヌクレオチド配列同一性、更には少なくとも95%ものポリヌクレオチド配列同一性を有するSEQ ID NO:44-86からなる一群から選択された配列を含むポリヌクレオチド配列の変異配列を提供する。上記したポリヌクレオチド変異配列は何れも、TPPTの機能的或いは構造的特徴の少なくとも1つを有するアミノ酸配列をコードする。

#### 【0128】

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

#### 【0129】

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

物を作ることにある。

【0130】

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

【0131】

更に本発明には、種々のストリンジェントな条件下で、請求項に記載されたポリヌクレオチド配列、特に、SEQ ID NO:44 - 86及びそれらの断片とハイブリダイズ可能なポリヌクレオチド配列が含まれる(例えば、Wahl, G.M.及びS.L. Berger (1987) *Methods Enzymol.* 152:399-407; and Kimmel, A.R. (1987) *Methods Enzymol.* 152:507-511.を参照)。アニーリング及び洗浄条件を含むハイブリダイゼーションの条件は、「定義」に記載されている。

【0132】

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

ew York NY, unit 7.7; Meyers, R.A. (1995) *Molecular Biology and Biotechnology*, Wiley VCH, New York NY, pp. 856-853.を参照)。

### 【0133】

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

### 【0134】

完全長のcDNAをスクリーニングする場合は、大きなcDNAを含むようにサイズが選択されたライブラリを用いるのが好ましい。更に、オリゴd(T)ライブラリが完

全な長さのcDNAを産生できない場合は、遺伝子の5'領域を有する配列を含むものが多いたンダムに初回抗原刺激を受けたライブラリが有用である。ゲノムライブラリは、5'非転写調節領域への配列の伸長に有用であろう。

#### 【0135】

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

#### 【0136】

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

#### 【0137】

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

る。

#### 【0138】

本発明のヌクレオチドを、MOLECULARBREEDING (Maxygen Inc., Santa Clara CA; 米国特許第5,837,458号; Chang, C.-C. 他 (1999) Nat. Biotechnol. 17:793-797; Christians, F.C. 他 (1999) Nat. Biotechnol. 17:259-264; Cramer, A. 他 (1996) Nat. Biotechnol. 14:315-319)などのDNAシャフリング技術を用いてシャフリングして、TPPTの生物学的または酵素的な活性、或いは他の分子や化合物と結合する能力などのTPPTの生物学的特性を変更或いは改良することができる。DNAシャフリングは、PCR法による遺伝子断片の組換えで遺伝子変異体のライブラリを作製するプロセスである。次に、このライブラリを、目的の特性を有する遺伝子変異体を同定するために選択或いはスクリーニングする。これらの好ましい変異体をプールし、DNAシャフリング及び選択/スクリーニングを繰り返す。従って、人工的な育種及び急速な分子の進化によって多様な遺伝子が作られる。例えば、ランダムな位置に変異がある1つの遺伝子の断片を、目的の特性が最適化するまで、組換え及びスクリーニング、シャフリングを実施することもできる。別法では、所定の遺伝子の断片を、同じ或いは異なった種の同じ遺伝子ファミリーの相同な遺伝子の断片で組換え、それによってプロトコルに従った調節可能な方法で、多数の天然遺伝子の遺伝子多様性を最大にすることができる。

#### 【0139】

別の実施例によれば、TPPTをコードする配列は、当分野で周知の化学的方法を用いて、全体或いは一部が合成可能である(例えば、Caruthers, M.H.等(1980) Nucl. Acids Res. Symp. Ser 7:215-223; 及びHorn, T.他(1980) Nucl. Acids Res. Symp. Ser.225-232を参照)。別法として、化学的方法を用いてTPPT自体またはその断片を合成することが可能である。例えば、ペプチド合成は種々の固相技術を用いて実行可能である(例えば、Creighton, T. (1984) Proteins. Structures and Molecular Properties, WH Freeman, New York NY, pp. 55-60; Roberge, J.Y.等(1995) Science 269:202-204を参照)。また、合成の自動化は例えばABI 431Aペプチドシンセサイザー(PE Biosystems)を用いて達成し得る。更にTPPTのアミノ酸配列または任意のその一部は、直接的な合成の際の変更、及

び/または化学的方法を用いた他のタンパク質または任意のその一部からの配列との組み合わせにより、天然のポリペプチド配列を有するポリペプチドまたは変異体ポリペプチドを作製することが可能である。

#### 【0140】

このペプチドは、分離用高速液体クロマトグラフィー(例えば、Chiez, R.M. 及び F.Z. Regnier (1990)Methods Enzymol. 182:392-421を参照)を用いて実質的に精製可能である。合成されたペプチドの組成は、アミノ酸分析或いはシークエンシングにより確認することができる(例えば、Creighton、前出、pp28-53を参照)。

#### 【0141】

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

。

#### 【0142】

当業者に周知の方法を用いて、TPPTをコードする配列、好適な転写及び翻訳調節エレメントを含む発現ベクターを作製することが可能である。これらの方法には、in vitro組換えDNA技術、合成技術、及びin vivo遺伝子組換え技術が含まれる。(例えば、Sambrook, J. 他. (1989) Molecular Cloning. A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview NY, 4章及び8章, 及び16-17章; 及び Ausubel, F.M. 他. (1995) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York NY, ch. 9章及び13章1-4章を参照)。

### 【0143】

種々の発現ベクター/宿主系を利用して、TPPTをコードする配列の保持及び発現が可能である。これらには、限定するものではないが、組換えバクテリオファージ、プラスミド、またはコスミドDNA発現ベクターで形質転換された細菌などの微生物や、酵母菌発現ベクターで形質転換された酵母菌や、ウイルス発現ベクター(例えば、バキュロウイルス)に感染した昆虫細胞系や、ウイルス発現ベクター(例えば、カリフラワーモザイクウイルス、CaMV; タバコモザイクウイルス、TMV)または細菌発現ベクター(例えば、TiまたはpBR322プラスミド)で形質転換された植物細胞系や、動物細胞系などが含まれる(前出のSambrook、前出のAusubel、Van Heeke, G. and S.M. Schuster (1989) *J. Biol. Chem.* 264:5503-5509、Bitter, G.A.他 (1987) *Methods Enzymol.* 153:516-544; Scorer, C.A.ら (1994) *Bio/Technology* 12:18 1-184; Engelhard, E.K. 他 (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:3224-3227、Sandig, V. 他 (1996) *Hum. Gene Ther.* 7:1937-1945、タカマツ, N. (1987) *EMBOJ.* 6:307-311、Coruzzi, G. 他 (1984) *EMBOJ.* 3:1671-1680、Broglie, R. 他 (1984) *Science* 224:838-843、Winter, J. 他 (1991) *Results Probl. Cell Differ.* 17:85-105、『マグローヒル科学技術年鑑』(The McGraw Hill Yearbook of Science and Technology) (1992) McGraw Hill New York NY, pp.191-196、Logan, J. and T. Shenk (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:3655-3659、Harrington, J.J. 他 (1997) *Nat. Genet.* 15:345-355等を参照)。レトロウイルス、アデノウイルス、ヘルペスウイルスまたはワクシニアウイルス由来の発現ベクター、または種々の細菌性プラスミド由来の発現ベクターを用いて、ヌクレオチド配列を標的器官、組織または細胞集団

へ輸送することができる (Di Nicola, M. 他 (1998) *Cancer Gen. Ther.* 5(6):350-356、Yu, M. 他(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90(13):6340-6344、Buller, R.M. 他(1985) *Nature* 317(6040):813-815; McGregor, D.P. 他(1994) *Mol. Immunol.* 31(3):219-226、Verma, I.M. and N. Somia (1997) *Nature* 389:239-242等を参照)。本発明は使用される宿主細胞によって限定されるものではない。

#### 【0144】

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

#### 【0145】

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

を参照)

植物系もTPPTの発現に使用可能である。TPPTをコードする配列の転写は、例えば、CaMV由来の35S及び19Sプロモーターなどのウイルスプロモーターが単独で、或いはTMV(例えば、Coruzzi, 前出、Broglie, 前出、Winter, 前出を参照)由来のオメガリーダー配列と組み合わせて促進される。これらの作製物は、直接のDNA形質転換或いは病原体を介したトランスフェクションによって、植物細胞の中に導入可能である。(例えば、The McGraw Hill Yearbook of Science and Technology (1992) McGraw Hill NY, pp.191-196を参照)。

【0146】

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

【0147】

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

【0148】

哺乳動物系の組換えタンパク質の長期にわたる産生のためには、株化細胞におけるTPPTの安定した発現が望ましい。例えば、発現ベクターを用いて、TPPTをコードする配列を株化細胞に形質転換することが可能である。このような発現ベク

ターは、ウイルス起源の複製及び/または内在性の発現要素や、同じ或いは別のベクターの上の選択マーカー遺伝子を含む。ベクターの導入の後、細胞を選択培地に移す前に、強化培地で約1～2日の間増殖させる。選択マーカーの目的は選択的な媒介物に対する抵抗性を与えるとともに、その存在により導入された配列を確実に発現する細胞の増殖及び回収が可能となる。安定的に形質転換された細胞の耐性クローンは、その細胞型に好適な組織培養技術を用いて増殖可能である。

#### 【0149】

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

## 【0150】

マーカー遺伝子の発現の存在 / 不在によって目的の遺伝子の存在が示されても、その遺伝子の存在及び発現の確認が必要な場合もある。例えば、TPPTをコードする配列がマーカー遺伝子配列の中に挿入された場合、TPPTをコードする配列を含む形質転換された細胞は、マーカー遺伝子機能の欠落により特定可能である。または、1つのプロモーターの制御下でマーカー遺伝子がTPPTをコードする配列と一列に配置することも可能である。誘導または選択に応答したマーカー遺伝子の発現は、通常タンデム遺伝子の発現も示す。

## 【0151】

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

## 【0152】

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

## 【0153】

種々の標識技術及び結合技術が当業者には周知であり、様々な核酸アッセイおよびアミノ酸アッセイに用いられ得る。TPPTをコードするポリヌクレオチドに関連する配列を検出するための、標識されたハイブリダイゼーションプローブ或いはPCRプローブを生成する方法には、オリゴ標識化、ニックトランスレーション、末端標識化、または標識されたヌクレオチドを用いるPCR増幅が含まれる。別法として、TPPTをコードする配列、またはその任意の断片をmRNAプローブを生成するためのベクターにクローニングすることも可能である。当分野では周知であり市販されているこのようなベクターを、T7, T3, またはSP6などの好適なRNAポリメラーゼ及び標識されたヌクレオチドの追加によって、*in vitro*でのRNAプローブの合成に用いることができる。これらの方法は、例えば、Amersham Pharmacia Biotech及びPromega (Madison WI)、U.S. Biochemical Corp (Cleveland OH) が市販する種々のキットを用いて行うことができる。容易な検出のために用い得る好適なレポーター分子或いは標識には、基質、コファクター、インヒビター、磁気粒子、及び放射性核種、酵素、蛍光剤、化学発光剤、色素産生剤などが含まれる。

#### 【0154】

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

#### 【0155】

更に、挿入した配列の発現調節能力または発現したタンパク質を所望の形にプロセッシングする能力によって宿主細胞株が選択される。このようなポリペプチドの修飾には、アセチル化、カルボキシル化、グリコシル化、リン酸化、脂質化 (lipidation)、及びアシル化が含まれるが、これらに限定されるものではない。タンパク質の「プレプロ」または「プロ」形を切断する翻訳後のプロセッシングを利用して、標的タンパク質、折りたたみ及び/または活性を特定することが可能

である。翻訳後の活性のための特定の細胞装置及び特徴のある機構をもつ種類の宿主細胞（例えば、CHO、HeLa、MDCK、MEK293、WI38）がAmerican Type Culture Collection（ATCC；Bethesda，MD）より入手可能であり、外来のタンパク質の正しい修飾及びプロセッシングを確実にするために選択される。

#### 【0156】

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

#### 【0157】

本発明の別の実施例では、TNTウサギ網状赤血球可溶化液またはコムギ胚芽抽出系(Promega)を用いてin vitroで放射能標識したTPPTの合成が可能である。これらの系は、T7またはT3、SP6プロモーターと機能的に結合したタンパク質をコ

ードする配列の転写と翻訳をつなげる。翻訳は、例えば、<sup>35</sup>Sメチオニンである放射能標識されたアミノ酸前駆体の存在の下で起こる。

#### 【0158】

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

#### 【0159】

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

#### 【0160】

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

いて実施することができ、検査化合物は、溶液中で遊離させるか固体支持体に固定させる。

#### 【0161】

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

#### 【0162】

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

形質を決め、これを交配させてヘテロ接合性系またはホモ接合性系を作製する。このようにして作製した遺伝子組換え動物は、潜在的な治療薬や毒性薬剤で検査することができる。

#### 【0163】

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

#### 【0164】

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

#### 【0165】

##### (治療)

TPPTのある領域とヒト輸送タンパク質のある領域との間に、例えば配列及びモチーフの文脈における化学的及び構造的類似性が存在する。更に、TPPTの発現は、神経、心血管、生殖、胃腸、造血/免疫の組織、及び炎症、細胞増殖、癌に密接に関連する。従って、TPPTは、輸送、代謝、神経、心血管、生殖及び免疫の疾患、並びに癌を含む細胞増殖異常においてある役割を果たすと考えられる。TPPTの発現若しくは活性の増大に関連する疾患の治療においては、TPPTの発現または活性を低下させることが望ましい。また、TPPTの発現または活性の低下に関連する疾患の治療においては、TPPTの発現または活性を増大させることが望ましい。

## 【0166】

従って、一実施例において、TPPTの発現または活性の低下に関連した疾患の治療または予防のために、患者にTPPTまたはその断片や誘導体を投与することが可能である。限定するものではないが、このような疾患の例には輸送障害含まれ、その中には運動不能症、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調、ベッカー筋ジストロフィー、顔面麻痺、シャルコー マリー ツース病、糖尿病、尿崩症、糖尿病性ニューロパシー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、高カリウム血性周期性四肢麻痺、正常カリウム血性周期性四肢麻痺、パーキンソン病、悪性高熱、多剤耐性、重症筋無力症、筋緊張性異栄養症、緊張病、錐体外路性終末欠陥症候群、ジストニー、末梢神経疾患、脳性腫瘍、前立腺癌と、口峡炎、徐脈型不整脈、頻拍性型不整脈、高血圧症、遺伝性QT延長症候群、心筋炎、心筋症、ネマリニンミオパシーラネマリニン筋障害、中心核ミオパシー、脂質ミオパシー、ミトコンドリアミオパシー、甲状腺中毒性ミオパシー、エタノールミオパシー、皮膚筋炎、封入体筋炎、感染性節炎、及び多発性筋炎などの輸送に関連した心臓病と、アルツハイマー病、健忘症、双極性障害、痴呆、うつ病、てんかん、トゥレット病、妄想性精神病、及び分裂病などの輸送に関連した神経障害と、神経線維腫症、帯状疱疹後神経痛、3叉神経ニューロパシー、サルコイドーシス、鎌状赤血球性貧血、ウィルソン病、白内障、不妊症、肺動脈狭窄症、常染色体性感音性難聴、高/低血糖症、グレーブス病、甲状腺腫、クッシング病と、副腎機能不全、グルコース ガラクトース吸収不全症候群、高コレステロール血症、副腎性白質ジストロフィー、ツェルヴェーガー症候群、メンケス病、後角症候群、フォンギルケ症候群、シスチン尿症、イミノグリシン尿症、Hartup病、ファンコニ病、また代謝異常も含まれ、その中には副腎機能不全、脳髄黄色腫症、副腎皮質過形成、クマリン耐性、嚢胞性線維症、糖尿病、脂肪性肝硬変、果糖-1,6-ジホスファターゼ欠損症、ガラクトース血症、甲状腺腫、グルカゴノーマ、糖原病、遺伝性果糖不耐症、アドレナリン過剰症、腎臓不全症、上皮小体亢進症、副甲状腺低下症、高コレステロール血症、甲状腺亢進症、低血糖症、甲状腺低下症、高脂血症、脂質ミオパシー (lipid myopathies)、脂肪異栄養症、リソソーム蓄積症、マンノシドーシス、ノイラミニダーゼ欠損症、肥満症、ペントース - フェニルケト

ン尿症、ブソイドビタミンD欠損症、また神経の疾患が含まれ、その中には、癲癇、虚血性脳血管障害、脳卒中、大脳新生物、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン病、痴呆、パーキンソン病及びその他の錐体外路障害、筋萎縮性側索硬化及びその他の運動ニューロン障害、進行性神経性筋萎縮症、色素性網膜炎、遺伝性運動失調、多発性硬化症及び他の脱髄疾患、細菌性及びウイルス性髄膜炎、脳膿瘍、硬膜下蓄膿症、硬膜外膿瘍、化膿性頭蓋内血栓性静脈炎、脊髄炎及び神経根炎、ウイルス性中枢神経系疾患と、クールー及びクロイツフェルト ヤコブ病、ゲルストマン症候群、Gerstmann-Straussler-Scheinker症候群を含むプリオン病と、致死性家族性不眠症、神経系性栄養病及び代謝病、神経線維腫症、結節硬化症、小脳網膜血管芽腫 (cerebelloretinal hemangioblastomatosis)、脳3叉神経血管症候群、中枢神経系性精神薄弱及び他の発生障害、脳性麻痺、神経骨格異常症、自律神経系障害、末梢神経疾患、皮膚筋炎及び多発性筋炎と、遺伝性、代謝性、内分泌性、及び中毒性ミオパシーと、重症筋無力症、周期性四肢麻痺と、気分性及び不安性の障害、分裂病性疾患を含む精神病と、季節性障害 (SAD) と、静座不能、健忘症、緊張病、糖尿病性ニューロパシー、錐体外路性終末欠陥症候群、ジストニー、分裂病性精神障害、帯状疱疹後神経痛、及びトゥレット病と、進行性核上麻痺、皮質基部変性 (corticobasal degeneration) 及び家族性の前頭側頭性健忘症とが含まれ、また心血管疾患が含まれ、その中には、動静脈瘤、アテローム硬化、高血圧、脈管炎、レイノー病、静脈奇形、動脈解離、静脈瘤、血栓静脈炎及び静脈血栓、血管の腫瘍、血栓崩壊の合併症、バルーン血管形成術 (balloon angioplasty)、血管置換術、大動脈冠動脈バイパス術移植手術 (coronary artery bypass graft surgery) や、うっ血性心不全、虚血性心疾患、狭心症、心筋梗塞、高血圧性心疾患、変性弁膜性心疾患、石灰化大動脈弁狭窄症、先天性2尖大動脈弁、僧帽弁輪状石灰化 (mitral annular calcification)、僧帽弁脱出、リウマチ熱、リウマチ性心疾患、感染性心内膜炎、非細菌性血栓性心内膜炎、全身性エリテマトーデスの心内膜炎、カルチノイド心疾患、心筋症、心筋炎、心膜炎、腫瘍性心疾患、先天性心臓疾患、及び心臓移植の合併症や、先天性肺異常 (congenital lung anomalies)、肺拡張不全、肺うっ血及び肺水腫、肺動脈塞栓症、肺出血、肺梗塞、肺高血圧症、血管硬化症、閉塞性肺疾

患、拘束性肺疾患 (restrictive pulmonary disease)、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、慢性気管支炎、気管支喘息、細気管支拡張症、細菌性肺炎、ウイルス性肺炎及びマイコプラズマ肺炎、肺膿瘍、肺結核、びまん性間質性疾患 (diffuse interstitial diseases)、塵肺症、サルコイド症、特発性肺繊維症 (idiopathic pulmonary fibrosis)、剥離性間質性肺炎、過敏症肺炎 (hypersensitivity pneumonitis)、肺好酸球増加閉塞性細気管支炎 器質性肺炎 (pulmonary eosinophilia bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia)、びまん性肺出血症候群 (diffuse pulmonary hemorrhage syndromes)、グッドパスチャー症候群、特発性肺血鉄症、肺併発膠原血管病 (pulmonary involvement in collagen-vascular disorders)、肺胞たんぱく症、肺腫瘍、炎症性及び非炎症性胸水 (inflammatory and noninflammatory pleural effusions)、気胸症、胸膜腫瘍、薬物性肺病 (drug-induced lung disease)、放射線肺病 (radiation-induced lung disease) 及び肺移植の合併症が含まれ、また生殖障害が含まれ、その中には、プロラクチン産生異常と、卵管病、排卵異常、及び子宮内膜症、発情期異常、月経周期異常、多嚢胞卵巣症候群、卵巣過剰刺激症候群、子宮内膜癌及び卵巣癌、子宮筋腫、自己免疫異常、異所性妊娠、及び奇形発生を含む不妊症と、乳癌、線維嚢胞性乳腺症、及び乳漏症と、精子形成異常、生理学上の精子異常、精巣癌、前立腺癌、良性の前立腺過形成、前立腺炎、ペーロニー病、インポテンス、男性乳房癌及び女性化乳房とが含まれ、また、免疫異常も含まれ、その中には炎症及び日光性角化症、後天性免疫不全症候群 (AIDS) 及び副腎機能不全、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー、強直性脊椎炎、アミロイド症、貧血、動脈硬化、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性多腺性内分泌カンジダ性外胚葉ジストロフィ (APECED)、気管支炎、滑液包炎、胆嚢炎、硬変、接触皮膚炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、肺気腫、リンパ球毒素性一時性リンパ球減少症、赤芽球症、結節性紅斑、萎縮性胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、痛風、グレーブス病、橋本甲状腺炎、発作性夜間血色素尿症、肝炎、過好酸球増加症、過敏性大腸症候群、混合型結合織病 (MCTD)、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋又は心膜炎症、骨髄線維症、骨関節炎、骨粗しょう症、腓炎、真性多血症、多発性筋炎、乾癬、ライタ

一症候群、リウマチ様関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性アナフィラキシー、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、原発性血小板血症、血小板減少症、潰瘍性大腸炎、ウェルナー症候群、癌合併症、血液透析、体外循環、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、原虫感染症、蠕虫感染症、外傷と、リンパ腫及び白血病、骨髄腫を含む造血性の癌が含まれ、また細胞増殖異常が含まれ、その中には日光性角化症及びアテローム性動脈硬化、滑液包炎、硬変、肝炎、混合型結合組織病(MCTD)、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性多血症、乾癬、原発性血小板血症、並びに腺癌及び白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、肉腫、及び奇形癌、具体的には、副腎、膀胱、骨、骨髄、脳、乳房、頸部、胆嚢、神経節、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、副甲状腺、陰茎、前立腺含まれる。

【0167】

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

【0168】

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

【0169】

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

【0170】

更なる実施例では、TPPTの発現または活性の増大に関連した疾患の治療または予防のために、患者にTPPTのアンタゴニストを投与することが可能である。限定するものではないが、このような疾患の例には、上記した輸送、代謝、神経、心血管、生殖及び免疫の疾患、並びに癌を含む細胞増殖異常が含まれる。一実施態

様では、TPPTと特異的に結合する抗体が直接アンタゴニストとして、或いはTPPTを発現する細胞または組織に薬剤を運ぶターゲティング或いは運搬機構として間接的に用いられ得る。

#### 【0171】

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

#### 【0172】

別の実施例では、本発明の任意のタンパク質、アンタゴニスト、抗体、アゴニスト、相補的な配列、ベクターを別の好適な治療薬と組み合わせて投与することもできる。当業者は、従来の医薬原理にしたがって併用療法で用いる好適な治療薬を選択可能である。治療薬との組み合わせにより、上に列記した種々の疾患の治療または予防に相乗効果をもたらし得る。この方法を用いて少ない量の各薬剤で医薬効果をあげることが可能であり、広範囲な副作用の可能性を低減し得る。

#### 【0173】

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

#### 【0174】

抗体の産生のためには、ヤギ、ウサギ、ラット、マウス、ヒト及びその他のものを含む種々の宿主が、TPPTまたは任意の断片、または免疫原性の特性を備えるそのオリゴペプチドの注入によって免疫化され得る。宿主の種に応じて、種々のアジュバントを用いて免疫応答を高めることもできる。このようなアジュバント

にはフロイントアジュバント、水酸化アルミニウムなどのミネラルゲルアジュバント、リゾレシチン、プルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド、油性乳剤、キーホールリンペットヘモシニアン、及びジニトロフェノールなどの界面活性剤が含まれるが、これらに限定されるものではない。ヒトに用いられるアジュバントの中では、BCG (bacilli Calmette-Guerin) 及びCorynebacterium parvum が特に好ましい。

#### 【0175】

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

#### 【0176】

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

#### 【0177】

更に、「キメラ抗体」作製のために発達したヒト抗体遺伝子にマウス抗体遺伝子をスプライシングするなどの技術が、好適な抗原特異性及び生物学的活性を備える分子を得るために用いられる(例えば、Morrison, S.L.他. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. 81 - 4851 - 4855; Neuberger, M.S.他. (1984) Nature 312:604-608; Takeda, S.等. (1985) Nature 314:452,454を参照)。別法では、当分野で周知の方法を用いて、一本鎖抗体の産生のための記載された技術を適用して、TPPT特異性一本鎖抗体を生成する。関連する特異性を備えるが別のイディオタイ

プの組成の抗体は、ランダムな組み合わせの免疫グロブリンライブラリから鎖混合によって生成することもできる（例えば、Burton D.R. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. 88:11120-3を参照）。

【0178】

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

【0179】

TPPTに対する特異的な結合部位を含む抗体も産生することができる。例えば、このような断片には、抗体分子のペプシン消化によって生成されるF(ab')に断片と、F(ab')に断片のジスルフィド架橋を減じることによって生成されるFab断片が含まれるが、これらに限定されるものではない。別法では、Fab発現ライブラリを作製することによって、所望の特異性とモノクローナルFab断片の迅速且つ容易な同定が可能となる（例えば、Huse, W.D. 等. (1989) Science 254:1275-1281を参照）。

【0180】

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

【0181】

ラジオイムノアッセイ技術と共にScatchard分析などの様々な方法を用いて、TPPTに対する抗体の親和性を評価する。親和性を結合定数Kaで表すが、このKaは

、平衡状態の下でTPPT抗体複合体のモル濃度を遊離抗体と遊離抗原のモル濃度で除して得られる値である。多数のTPPTエピトープに対して親和性が不均一なポリクローナル抗体医薬の $K_a$ は、TPPTに対する抗体の平均親和性または結合活性を表す。特定のTPPTエピトープに単一特異的なモノクローナル抗体医薬の $K_a$ は、親和性の真の測定値を表す。 $K_a$ 値が $10^9 \sim 10^{12} \text{ L/mol}$ の高親和性抗体医薬は、TPPT抗体複合体が激しい操作に耐えなければならないイムノアッセイに用いるのが好ましい。 $K_a$ 値が $10^6 \sim 10^7 \text{ L/mol}$ の低親和性抗体医薬は、TPPTが抗体から最終的に活性化状態で解離する必要がある免疫精製 (immunopurification) 及び類似の処理に用いるのが好ましい。(Catty, D. (1988) *Antibodies, Volume 1: A Practical Approach*. IRL Press, Washington, DC; Liddell, J. E. and Cryer, A. (1991) *A Practical Guide to Monoclonal Antibodies*, John Wiley & Sons, New York NY)。

#### 【0182】

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

#### 【0183】

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

#### 【0184】

治療に用いる場合、アンチセンス配列を好適な標的細胞に導入するのに好適な任意の遺伝子送達系を用いることができる。アンチセンス配列は、転写時に標的タンパク質をコードする細胞配列の少なくとも一部に相補的な配列を発現する発現プラスミドの形で細胞内に送達することができる(例えば、Slater, J.E. 他 (1998) *J. Allergy Clin. Immunol.* 102(3):469-475; and Scanlon, K.J. 他 (1995)9(13):1288-1296.を参照)。また、アンチセンス配列は、例えばレトロウイルスやアデノ関連ウイルスベクター等のウイルスベクターを用いて細胞内に導入することもできる(例えば、Miller, A.D. (1990) *Blood* 76:271; Ausubel, 前出; Uckert, W. and W. Walther (1994) *Pharmacol. Ther.* 63(3):323-347を参照)。その他の遺伝送達機構には、リポソーム系、人工的なウイルスエンベロープ、及び当分野で周知のその他の系が含まれる(Rossi, J.J. (1995) *Br. Med. Bull.* 51(1):217-225; Boado, R.J.他 (1998) *J. Pharm. Sci.* 87(11):1308-1315; and Morris, M.C. 他 (1997) *Nucleic Acids Res.* 25(14):2730-2736.を参照)。

#### 【0185】

本発明の別の実施例では、TPPTをコードするポリヌクレオチドを、体細胞若しくは生殖細胞の遺伝子治療に用いることが可能である。遺伝子治療は、(i) 遺伝子欠損症(例えば、X染色体連鎖遺伝(Cavazzana-Calvo, M. 他 (2000) *Science* 288:669-672)によって特徴づけられる重度の複合型免疫欠損(SCID)-X1)、遺伝性アデノシン-デアミナーゼ(ADA)欠損症(Blaese, R.M. 他 (1995) *Science* 270:475-480; Bordignon, C. 他 (1995) *Science* 270:470-475)に関連する重度の複合型免疫欠損、嚢胞性繊維症(Zabner, J. 他 (1993) *Cell* 75:207-216; Crystal, R.G. 他 (1995) *Hum. Gene Therapy* 6:643-666; Crystal, R.G. 他 (1995) *Hum. Gene Therapy* 6:667-703)、サラセミア(thalassamia)、家族性高コレステロール血症、第VIII因子若しくは第IX因子欠損による血友病(Crystal, R.G. (1995) *Science* 270:404-410; Verma, I.M. and Somia, N. (1997) *Nature* 389:239-242)を治療したり、(ii) 条件的致死性遺伝子産物(例えば、細胞増殖の制御不能による癌の場合)を発現させたり、及び(iii) 細胞内の寄生虫(例えば、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)(Baltimore, D. (1988) *Natu*

re 335:395-396; Poeschla, E. 他 (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93:11395-11399) や、B型若しくはC型肝炎ウイルス (HBV、HCV)、Candida albicans 及びParacoccidioides brasiliensis等の真菌寄生虫、Plasmodium falciparum及びTrypanosoma cruzi等の原虫寄生体) に対する防御機能を有するタンパク質を発現させて行うことができる。TPPTの発現若しくは調節に必要な遺伝子の欠損が疾患を引き起こす場合、導入した細胞の好適な集団からTPPTを発現させて、遺伝子欠損によって起こる症状の発現を緩和することが可能である。

#### 【0186】

本発明の更なる実施例では、TPPTの欠損による疾患や異常症は、TPPTをコードする哺乳動物発現ベクターを作製して、これらのベクターを機械的手段によってTPPT欠損細胞に導入することによって治療する。in vivo或いはex vitroの細胞に用いる機械的な導入技術には、(i) 個々の細胞内へのDNAのマイクロインジェクション、(ii) 金粒子の打ち込み、(iii) リポソーム仲介性トランスフェクション、(iv) 受容体仲介性遺伝子導入、及び(v) DNAトランスポソン (Morgan, R.A. and W.F. Anderson (1993) Annu. Rev. Biochem. 62:191-217; Ivics, Z. (1997) Cell 91:501-510; Boulay, J-L. and H. Recipon (1998) Curr. Opin. Biotechnol. 9:445-450) の使用が含まれる。

#### 【0187】

TPPTの発現に影響を及ぼし得る発現ベクターには、限定するものではないが、PCDNA 3.1、EPITAG、PRCCMV2、PREP、PVAXベクター (Invitrogen, Carlsbad CA)、PCMV-SCRIPT、PCMV-TAG、PEGSH/PERV (Stratagene, La Jolla CA)、PTET-OFF、PTET-ON、PTRE2、PTRE2-LUC、PTK-HYG (Clontech, Palo Alto CA) が含まれる。TPPTを発現させるために、(i) 恒常的に活性化プロモーター (例えば、サイトメガロウイルス (CMV)、ラウス肉腫ウイルス (RSV)、SV40ウイルス、チミジンキナーゼ (TK)、若しくは - アクチン遺伝子等)、(ii) 誘導性プロモーター (例えば、市販されているT-REXプラスミド (Invitrogen) に含まれている、テトラサイクリン調節性プロモーター (Gossen, M. and H. Bujard (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:5547-5551; Gossen, M. 他 (1995) Science 268:1766-1769; Rossi, F.M.V. and H.M. Blau (1998) Curr. Opin. Biotechnol. 9:4

51-456) )、エクジソン誘導性プロモーター（市販されているプラスミドPVGRXR及びPINDに含まれている：Invitrogen）、FK506/ラパマイシン誘導性プロモーター、またはRU486/ミフェプリストーン誘導性プロモーター（Rossi, F.M.V. and H.M. Blau, 前出）、または(iii)正常な個体に由来するTPPTをコードする内在性遺伝子の天然のプロモーター若しくは組織特異的プロモーターを用いることが可能である。

【0188】

市販のリポソーム形質転換キット（例えば、Invitrogenが販売しているPERFECT LIPID及びTRANSFECTION KIT）を用いれば、当業者は経験にそれほど頼らないでもポリヌクレオチドを培養中の標的細胞に導入することが可能である。別法では、リン酸カルシウム法（Graham, F.L. and A.J. Eb (1973) *Virology* 52:456-467）若しくは電気穿孔法（Neumann, B. 他 (1982) *EMBO J.* 1:841-845）を用いて形質転換を行う。初代細胞にDNAを導入するためには、これらの標準的な哺乳動物トランスフェクションプロトコルを変更する必要がある。

【0189】

本発明の別の実施例では、TPPTの発現に関連する遺伝子欠損によって起こる疾患や異常症は、(i)レトロウイルス末端反復配列(LTR)プロモーター若しくは独立したプロモーターのコントロール下でTPPTをコードするポリヌクレオチドと、(ii)好適なRNAパッケージングシグナルと、(iii)追加のレトロウイルス・シス作用性RNA配列及び効率的なベクターの増殖に必要なコーディング配列を伴うRev応答性エレメント(RRE)とからなるレトロウイルスベクターを作製して治療することができる。レトロウイルスベクター（例えば、PFB及びPFBNE0）はStratagene社から入手可能であり、公表データ（Riviere, I. 他. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92:6733-6737）に基づいている。上記データを引用することをもって本明細書の一部とする。このベクターは、VSVg（Armentano, D. 他 (1987) *J. Virol.* 61:1647-1650; Bender, M.A. 他 (1987) *J. Virol.* 61:1639-1646; Adam, M.A. and A.D. Miller (1988) *J. Virol.* 62:3802-3806; Dull, T. 他 (1998) *J. Virol.* 72:8463-8471; Zufferey, R. 他 (1998) *J. Virol.* 72:9873-9880）等の乱交雑エンベロープタンパク質若しくは標的細胞上の受容体に

対する親和性を有するエンベロープ遺伝子を発現する好適なベクター産生細胞系 (VPCL) において増殖される。RIGGに付与された米国特許第5,910,434号 (「Method for obtaining retrovirus packaging cell lines producing high transducing efficiency retroviral supernatant」) において、レトロウイルスパッケージング細胞系を得るための方法が開示されており、引用することをもって本明細書の一部とする。レトロウイルスベクターの増殖、ある細胞集団 (例えば、CD4<sup>+</sup>T細胞) の形質導入、並びに形質導入した細胞を患者に戻す方法は、遺伝子治療の分野では周知であり、多数の文献に記載されている (Ranga, U. 他. (1997) J. Virol. 71:7020-7029; Bauer, G. 他 (1997) Blood 89:2259-2267; Bonyhadi, M.L. (1997) J. Virol. 71:4707-4716; Ranga, U. 他 (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95:1201-1206; Su, L. (1997) Blood 89:2283-2290)。

#### 【0190】

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

#### 【0191】

別法では、ヘルペス系遺伝子治療の送達系を用いて、TPPTの発現に関連する1或いは複数の遺伝子異常を有する標的細胞にTPPTをコードするポリヌクレオチドを送達する。単純疱疹ウイルス (HSV) 系のベクターは、HSV親和性の中枢神経細胞にTPPTを導入する際に特に重要である。ヘルペス系ベクターの作製及びパッケ

ージングは当分野では周知である。複製適格性の単純疱疹ウイルス(HSV) I型系のベクターは、霊長類の眼にレポーター遺伝子を送達するために用いられてきた(Liu, X. 他(1999) *Exp. Eye Res.* 169:385-395)。HSV-1ウイルスベクターの作製は、DeLucaに付与された米国特許第5,804,413号(Herpes simplex virus swains for gene transfer)に記載されており、引用することをもって本明細書の一部とする。米国特許第5,804,413号には、ヒト遺伝子治療を含む目的のために、好適なプロモーターのコントロールの下で、細胞に導入される少なくとも1つの内在性遺伝子を含むゲノムからなる組換えHSV d92についての記載がある。また上記特許には、ICP4、ICP27及びICP22のために除去される組換えHSV株の作製及び使用方法が開示されている。HSVベクターについては、Goins, W.F. 他(1999) *J. Virol.* 73:519-532 and Xu, H. 他(1994) *Dev. Biol.* 163:152-161を参照し、引用することをもって本明細書の一部とする。クローニングされたヘルペスウイルス配列の操作や、巨大ヘルペスウイルスのゲノムの異なった部分を含む多数のプラスミドをトランスフェクトした後の組換えウイルスの継代、ヘルペスウイルスの成長及び増殖、並びにヘルペスウイルスの細胞への感染は当分野で周知の技術である。

#### 【0192】

別法では、ウイルス(正の一本鎖RNAウイルス)ベクターを用いてTPPTをコードするポリヌクレオチドを標的細胞に送達する。プロトタイプのウイルスであるセムリキ森林熱ウイルス(Semliki Forest Virus, SFV)の生物学的な研究が広範に行われ、遺伝子伝達ベクター(gene transfer vector)がSFVゲノムに基づいていることが分かった(Garoff, H. and K.-J. Li (1998) *Cun. Opin. Biotech.* 9:464-469)。ウイルスRNAの複製中に、通常はウイルスカプシドタンパク質をコードするサブゲノムRNAが作り出される。このサブゲノムRNAが完全長のゲノムRNAより高いレベルで複製されるため、酵素活性(例えばプロテアーゼ及びポリメラーゼ)を有するウイルスタンパク質に対してカプシドタンパク質が過剰に産生される。同様に、TPPTをコードする配列をウイルスゲノムのカプシドをコードする領域に導入することによって、ベクター導入細胞において多数のTPPTをコードするRNAが産生され、高いレベルでTPPTが合成される。通常はウ

ウイルス感染は2～3日以内の細胞溶解に関係するが、シンドビスウイルス(SIN)の変異体を有するハムスターの正常な腎細胞(BHK-21)の持続的な感染を確立する能力は、ウイルスの溶解性の複製が遺伝子治療に適用できるように好適に変更することが可能であることを示唆している(Dryga, S.A. 他. (1997) *Virology* 228 :74-83)。様々な宿主にウイルスを導入できることから、様々なタイプの細胞にTPPTを導入することができる。ある集団における細胞のサブセットの特定の形質導入には、形質導入する前に細胞のソーティングを必要とする場合がある。ウイルスの感染性cDNAクローンの操作、ウイルスcDNA及びRNAのトランスフェクション、並びにウイルスの感染方法は当分野で周知である。

#### 【0193】

例えば開始部位から約 - 10 から約 + 10 までの転写開始部位に由来するオリゴヌクレオチドを用いて、遺伝子の発現を阻害することが可能である。同様に、三重らせん塩基対合法を用いて阻害することができる。三重らせん構造は、二重らせんがポリメラーゼ、転写因子、または調節分子の結合のために十分に広がるのを阻止するため有用である。三重式DNAを用いる最近の治療の進歩は文献に記載されている(例えば、Gee, J.E. 等. (1994) In: Huber, B.E. 及び B.I. Carr, *Molecular and Immunology TPPT approaches*, Futura Publishing Co., Mt. Kisco, NYを参照)。相補的な配列またはアンチセンス分子もまた、転写物がリボソームに結合するのを阻止することによってmRNAの翻訳を阻止するように設計できる。

#### 【0194】

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

#### 【0195】

任意の潜在的RNA標的内の特異的なリボザイム切断部位が、後続の配列GUA、GUU、及びGUCを含むリボザイム切断部位に対して、標的分子をスキャニ

ングすることによって初めに同定される。一度同定されると、切断部位を含む標的遺伝子の領域に対応する15個から20個のリボヌクレオチドの短いRNA配列を、オリゴヌクレオチドの機能を不全にする二次的な構造の特徴について評価することが可能である。候補標的の適合性も、リボヌクレアーゼ保護アッセイを用いて、相補的なオリゴヌクレオチドとのハイブリダイゼーションの容易性をテストすることによって評価することが可能である。

#### 【0196】

本発明の相補的なリボ核酸分子及びリボザイムは、当分野で周知の方法を用いて、核酸分子の合成のために作製することができる。これらの方法には、固相ホスホラミダイト化合物などのオリゴヌクレオチドを化学的に合成する方法が含まれる。別法では、RNA分子がin vitro及びin vivoでTPPTをコードするDNA配列の転写によって生成され得る、このようなDNA配列はT7またはSP6等の好適なRNAポリメラーゼプロモータを用いて、種々のベクターの中に組み入れることが可能である。別法では、相補的なRNAを構成的または誘導的に合成するこれらのcDNA作製物は、細胞株、細胞、または組織の中に導入することができる。

#### 【0197】

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

#### 【0198】

本発明の更なる実施例は、TPPTをコードするポリヌクレオチドの発現の変化に有効な化合物をスクリーニングする方法を含む。特定のポリヌクレオチドの発現

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

#### 【0199】

特定のポリヌクレオチドの発現の変化の有効性を調べるために、少なくとも1個から複数個の検査化合物をスクリーニングすることができる。検査化合物は、有効な化合物の化学修飾を含む当分野で周知の任意の方法で得ることができる。このような方法は、ポリヌクレオチドの発現を変化させる場合、一般に市販されている或いは専売の天然または非天然の化合物ライブラリから選択する場合、標的ポリヌクレオチドの化学的及び/または構造的特性に基づいて化合物を合理的にデザインする場合、更に組合せ的にまたは無作為に生成した化合物のライブラリから選択する場合に有効である。TPPTをコードするポリヌクレオチドを含むサンプルは、少なくとも1つの検査化合物に曝露して得る。サンプルには、例えば無傷細胞、透過化処理した細胞、*in vitro*細胞遊離系または再構成生化学系が含まれ得る。TPPTをコードするポリヌクレオチドの発現における変化は、当分野で周知の任意の方法でアッセイする。通常、TPPTをコードするポリヌクレオチドの配列に相補的なヌクレオチド配列を有するプローブを用いたハイブリダイゼーションにより、特定のヌクレオチドの発現を検出する。ハイブリダイゼーションの収量を定量し、その値が1或いは複数の検査化合物に曝露される及び曝露されないポリヌクレオチドの発現の比較における基準となり得る。検査化合物に曝露されるポリヌクレオチドの発現の変化が検出される場合は、ポリヌクレオチドの発現の変化に検査化合物が有効であることを示している。特定のポリヌクレオチド

の発現の変化に有効な化合物を調べるために、例えばSchizosaccharomyces pombe遺伝子発現系 (Atkins, D. 他 (1999) 米国特許第5,932,435号、Arndt, G.M. 他 (2000) Nucleic Acids Res. 28:E15) またはHeLa細胞等のヒト細胞株 (Clarke, M.L. 他 (2000) Biochem. Biophys. Res. Commun. 268:8-13) を用いてスクリーニングする。本発明の特定の実施例は、特異的ポリヌクレオチド配列に対するアンチセンス活性を調べるための、各オリゴヌクレオチド (デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、ペプチド核酸、及び修飾オリゴヌクレオチド) の組み合わせライブラリのスクリーニングを含む (Bruice, T.W. 他 (1997) 米国特許第5,686,242号、Bruice, T.W. 他 (2000) 米国特許第6,022,691号)。

#### 【0200】

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

#### 【0201】

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

#### 【0202】

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

## 【0203】

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

## 【0204】

肺投与用の医薬組成物は、液状または乾燥粉末状に調製することができる。このような医薬組成物は通常、患者が吸入する直前にエアロゾル化する。小分子（例えば、従来の低分子量有機薬剤）の場合には、速効製剤のエアロゾル輸送が当分野で周知である。高分子（例えばより大きなペプチドやタンパク質）の場合には、肺の肺胞領域を介する肺輸送の技術が近年向上したため、インスリン等の薬剤を実際に血中に輸送することが可能となった（Patton, J.S. 他, 米国特許第5,997,848号等を参照）。肺輸送は、針注射を用いなくて投与できるという点で優れており、潜在的に有毒な浸透エンハンサーが必要でなくなる。

## 【0205】

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

## 【0206】

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

## 【0207】

どのような組成物であっても、治療に効果的な薬用量は、初めは、例えば腫瘍細胞の腫瘍細胞アッセイで、或いは動物モデルのどちらかで推定することができる。

る。通常、動物モデルには、マウス、ウサギ、イヌ、サル、またはブタなどが用いられる。動物モデルはまた、好適な濃縮範囲及び投与の経路を決めるのに用いることができる。このような治療をもとに、ヒトへの有益な薬用量及び投与経路を決定することができる。

#### 【0208】

医学的に効果的な薬用量は、症状や容態を回復させる、たとえばTPPT又はその断片、TPPTの抗体、TPPTのアゴニストまたはアンタゴニスト、インヒビターなどの活性処方成分の量に関連する。薬用有効度及び毒性は、たとえば、 $ED_{50}$ （服用に対して集団の50%に医薬的效果がある用量）または $LD_{50}$ （服用に対して集団の50%に致命的である用量）統計を計算するなど、細胞培養または動物実験における標準的な薬剤手法によって決定することができる。毒性効果と治療効果との薬用量比は治療指数であり、 $LD_{50} / ED_{50}$ と示すことができる。高い治療指数を示す医薬組成物が望ましい。細胞培養アッセイ及び動物実験から得られたデータが、ヒトへの適用のために、薬用量の範囲を調剤するのに用いられる。このような組成物が含まれる薬用量は、毒性を殆ど或いは全く含まず、 $ED_{50}$ を含む血中濃度の範囲であることが望ましい。薬用量は、用いられる投与形態及び患者の感受性、投与の経路によって、この範囲内で様々である。

#### 【0209】

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

#### 【0210】

通常の薬用量は投与の経路によって異なるが、約0.1~100,000  $\mu\text{g}$ までの最大約1グラムまでである。特定の薬用量及び運搬の方法に関するガイダンスは文献

に記載されており、一般に当分野の実務者はそれを利用することができる。当業者は、タンパク質またはインヒビターとは異なったヌクレオチドの製剤を利用するであろう。同様に、ポリヌクレオチド又はポリペプチドの運搬は、特定の細胞、状態、位置などに対して特異的であろう。

#### 【0211】

##### (診断)

別の実施例では、TPPTに特異的に結合する抗体が、TPPTの発現によって特徴付けられる疾患の診断、またはTPPTやTPPTのアゴニストまたはアンタゴニスト、インヒビターで治療を受けている患者をモニターするためのアッセイに用いられる。診断に有用な抗体は、治療のところで記載した方法と同じ方法で製剤される。TPPTの診断アッセイには、抗体及び標識を用いてヒトの体液或いは細胞や組織から採取されたものからTPPTを検出する方法が含まれる。これらの抗体は、修飾をして或いはしないで使用され、レポーター分子の共有結合性或いは非共有結合性の接着によって標識化され得る。当分野で周知の種々のレポーター分子が用いられるが、その内の幾つかは上記した。

#### 【0212】

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

#### 【0213】

別の実施例によれば、TPPTをコードするポリヌクレオチドを診断のために用いることもできる。用いられるポリヌクレオチドには、オリゴヌクレオチド配列、相補的なRNA及びDNA分子、及びPNAが含まれる。このポリヌクレオチドを用いて、疾患と相関し得るTPPTを発現する生検組織における遺伝子の発現を検出し定量

する。この診断アッセイを用いて、TPPTの存在の有無、更に過剰な発現を調べ、治療中のTPPT値の調節を監視する。

#### 【0214】

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

#### 【0215】

プローブはまた、関連する配列の検出に利用され、TPPTをコードする任意の配列と少なくとも50%の配列同一性を有し得る。目的の本発明のハイブリダイゼーションプローブには、DNAあるいはRNAが可能であり、SEQ ID NO:44-86の配列、或いはTPPT遺伝子のプロモーター、エンハンサー、イントロンを含むゲノム配列に由来し得る。

#### 【0216】

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

#### 【0217】

TPPTをコードするポリヌクレオチド配列を用いて、TPPTの発現に関連する疾患

を診断することが可能である。限定するものではないが、このような疾患の例には輸送障害含まれ、その中には運動不能症、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調、ベッカー筋ジストロフィー、顔面麻痺、シャルコー マリー ツース病、糖尿病、尿崩症、糖尿病性ニューロパシー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、高カリウム血性周期性四肢麻痺、正常カリウム血性周期性四肢麻痺、パーキンソン病、悪性高熱、多剤耐性、重症筋無力症、筋緊張性異栄養症、緊張病、錐体外路性終末欠陥症候群、ジストニー、末梢神経疾患、脳性腫瘍、前立腺癌と、口峡炎、徐脈型不整脈、頻拍性型不整脈、高血圧症、遺伝性QT延長症候群、心筋炎、心筋症、ネマリンミオパシーラネマリン筋障害、中心核ミオパシー、脂質ミオパシー、ミトコンドリアミオパシー、甲状腺中毒性ミオパシー、エタノールミオパシー、皮膚筋炎、封入体筋炎、感染性節炎、及び多発性筋炎などの輸送に関連した心臓病と、アルツハイマー病、健忘症、双極性障害、痴呆、うつ病、てんかん、トゥレット病、妄想性精神病、及び分裂病などの輸送に関連した神経障害と、神経線維腫症、帯状疱疹後神経痛、3叉神経ニューロパシー、サルコイドーシス、鎌状赤血球性貧血、ウィルソン病、白内障、不妊症、肺動脈狭窄症、常染色体性感音性難聴、高/低血糖症、グレイブス病、甲状腺腫、クッシング病と、副腎機能不全、グルコース ガラクトース吸収不全症候群、高コレステロール血症、副腎性白質ジストロフィー、ツェルヴェーガー症候群、メンケス病、後角症候群、フォンギルケ症候群、シスチン尿症、イミノグリシン尿症、Hartup病、ファンコニ病、また代謝異常も含まれ、その中には副腎機能不全、脳髄黄色腫症、副腎皮質過形成、クマリン耐性、嚢胞性線維症、糖尿病、脂肪性肝硬変、果糖-1,6-ジホスファターゼ欠損症、ガラクトース血症、甲状腺腫、グルカゴノーマ、糖原病、遺伝性果糖不耐症、アドレナリン過剰症、腎臓不全症、上皮小体亢進症、副甲状腺低下症、高コレステロール血症、甲状腺亢進症、低血糖症、甲状腺低下症、高脂血症、脂質ミオパシー (lipid myopathies)、脂肪異栄養症、リソソーム蓄積症、マンノシドーシス、ノイラミニダーゼ欠損症、肥満症、ペントース-フェニルケトン尿症、プソイドビタミンD欠損症、また神経の疾患が含まれ、その中には、癲癇、虚血性脳血管障害、脳卒中、大脳新生物、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン病、痴呆、パーキンソン病及びその他の錐体外路障

害、筋萎縮性側索硬化及びその他の運動ニューロン障害、進行性神経性筋萎縮症、色素性網膜炎、遺伝性運動失調、多発性硬化症及び他の脱髄疾患、細菌性及びウイルス性髄膜炎、脳膿瘍、硬膜下蓄膿症、硬膜外膿瘍、化膿性頭蓋内血栓性静脈炎、脊髄炎及び神経根炎、ウイルス性中枢神経系疾患と、クールー及びクローイツフェルト ヤコブ病、ゲルストマン症候群、Gerstmann-Straussler-Scheinker症候群を含むプリオン病と、致死性家族性不眠症、神経系性栄養病及び代謝病、神経線維腫症、結節硬化症、小脳網膜血管芽腫 (cerebelloretinal hemangioblastomatosis)、脳3叉神経血管症候群、中枢神経系性精神薄弱及び他の発生障害、脳性麻痺、神経骨格異常症、自律神経系障害、末梢神経疾患、皮膚筋炎及び多発性筋炎と、遺伝性、代謝性、内分泌性、及び中毒性ミオパシーと、重症筋無力症、周期性四肢麻痺と、気分性及び不安性の障害、分裂病性疾患を含む精神病と、季節性障害 (SAD) と、静座不能、健忘症、緊張病、糖尿病性ニューロパシー、錐体外路性終末欠陥症候群、ジストニー、分裂病性精神障害、帯状疱疹後神経痛、及びトゥーレット病と、進行性核上麻痺、皮質基部変性 (corticobasal degeneration) 及び家族性の前頭側頭性健忘症とが含まれ、また心血管疾患が含まれ、その中には、動静脈瘤、アテローム硬化、高血圧、脈管炎、レイノー病、静脈奇形、動脈解離、静脈瘤、血栓静脈炎及び静脈血栓、血管の腫瘍、血栓崩壊の合併症、バルーン血管形成術 (balloon angioplasty)、血管置換術、大動脈冠動脈バイパス術移植手術 (coronary artery bypass graft surgery) や、うっ血性心不全、虚血性心疾患、狭心症、心筋梗塞、高血圧性心疾患、変性弁膜性心疾患、石灰化大動脈弁狭窄症、先天性2尖大動脈弁、僧帽弁輪状石灰化 (mitral annular calcification)、僧帽弁脱出、リウマチ熱、リウマチ性心疾患、感染性心内膜炎、非細菌性血栓性心内膜炎、全身性エリテマトーデスの心内膜炎、カルチノイド心疾患、心筋症、心筋炎、心膜炎、腫瘍性心疾患、先天性心臓疾患、及び心臓移植の合併症や、先天性肺異常 (congenital lung anomalies)、肺拡張不全、肺うっ血及び肺水腫、肺動脈塞栓症、肺出血、肺梗塞、肺高血圧症、血管硬化症、閉塞性肺疾患、拘束性肺疾患 (restrictive pulmonary disease)、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、慢性気管支炎、気管支喘息、細気管支拡張症、細菌性肺炎、ウイルス性肺炎及びマイコプラズマ肺炎、肺膿瘍、肺結核、びまん性間質

性疾患 (diffuse interstitial diseases)、塵肺症、サルコイド症、特発性肺  
纖維症 (idiopathic pulmonary fibrosis)、剥離性間質性肺炎、過敏症肺炎 (h  
ypersensitivity pneumonitis)、肺好酸球増加閉塞性細気管支炎 器質性肺炎  
(pulmonary eosinophilia bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia)  
、びまん性肺出血症候群 (diffuse pulmonary hemorrhage syndromes)、グッド  
パスチャー症候群、特発性肺血鉄症、肺併発膠原血管病 (pulmonary involvem  
ent in collagen-vascular disorders)、肺胞たんぱく症、肺腫瘍、炎症性及び非  
炎症性胸水 (inflammatory and noninflammatory pleural effusions)、気胸症  
、胸膜腫瘍、薬物性肺病 (drug-induced lung disease)、放射線肺病 (radiati  
on-induced lung disease) 及び肺移植の合併症が含まれ、また生殖障害が含ま  
れ、その中には、プロラクチン産生異常と、卵管病、排卵異常、及び子宮内膜症  
、発情期異常、月経周期異常、多嚢胞卵巣症候群、卵巣過剰刺激症候群、子宮内  
膜癌及び卵巣癌、子宮筋腫、自己免疫異常、異所性妊娠、及び奇形発生を含む不  
妊症と、乳癌、線維嚢胞性乳腺症、及び乳漏症と、精子形成異常、生理学上の精  
子異常、精巣癌、前立腺癌、良性の前立腺過形成、前立腺炎、ペーロニー病、イ  
ンポテンス、男性乳房癌及び女性化乳房とが含まれ、また、免疫異常も含まれ、  
その中には炎症及び日光性角化症、後天性免疫不全症候群 (AIDS) 及び副腎機能  
不全、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー、強直性脊椎炎、アミロイド症、貧血、  
動脈硬化、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性  
甲状腺炎、自己免疫性多腺性内分泌カンジダ性外胚葉ジストロフィ (APECED)、  
気管支炎、滑液包炎、胆嚢炎、硬変、接触皮膚炎、クローン病、アトピー性皮膚  
炎、皮膚筋炎、糖尿病、肺気腫、リンパ球毒素性一時性リンパ球減少症、赤芽球  
症、結節性紅斑、萎縮性胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、痛風、グ  
レーブス病、橋本甲状腺炎、発作性夜間血色素尿症、肝炎、過好酸球増加症、過  
敏性大腸症候群、混合型結合織病 (MCTD)、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋  
又は心膜炎症、骨髓線維症、骨関節炎、骨粗しょう症、腓炎、真性多血症、多発  
性筋炎、乾癬、ライター症候群、リウマチ様関節炎、強皮症、シェーグレン症候  
群、全身性アナフィラキシー、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、原発性  
血小板血症、血小板減少症、潰瘍性大腸炎、ウェルナー症候群、癌合併症、血液

透析、体外循環、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、原虫感染症、蠕虫感染症、外傷と、リンパ腫及び白血病、骨髄腫を含む造血性の癌が含まれ、また細胞増殖異常が含まれ、その中には日光性角化症及びアテローム性動脈硬化、滑液包炎、硬変、肝炎、混合型結合組織病（MCTD）、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性多血症、乾癬、原発性血小板血症、並びに腺癌及び白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、肉腫、及び奇形癌、具体的には、副腎、膀胱、骨、骨髄、脳、乳房、頸部、胆嚢、神経節、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、副甲状腺、陰茎、前立腺含まれる。TPPTをコードするポリヌクレオチド配列は、サザーン法やノーザン法、ドットプロット法、或いはその他の膜系の技術、PCR法、ディップスティック（dipstick）、ピン（pin）、ELISA式アッセイ、及び変異TPPTの発現を検出するために患者から採取した体液或いは組織を利用するマイクロアレイに使用することが可能である。このような質的或いは量的方法は、当分野では周知である。

#### 【0218】

ある実施態様では、TPPTをコードするヌクレオチド配列は、関連する疾患、特に上記した疾患を検出するアッセイにおいて有用であろう。TPPTをコードするヌクレオチド配列は、標準的な方法で標識化され、ハイブリダイゼーション複合体の形成に好適な条件の下、患者から採取した体液或いは組織のサンプルに加えることができるであろう。好適な培養期間の後、サンプルを洗浄し、シグナルを定量して基準値と比較する。患者のサンプルのシグナルの量が、制御サンプルと比べて著しく変わっている場合は、サンプル内のTPPTをコードするヌクレオチド配列の変異レベルにより、関連する疾患の存在が明らかになる。このようなアッセイを用いて、動物実験、臨床試験、或いは個人の患者の治療を監視における、特定の治療効果を推定することが可能である。

#### 【0219】

TPPTの発現に関連する疾患の診断の基準となるものを提供するために、正常あるいは標準的な発現の概要が確立される。これは、ハイブリダイゼーション或いは増幅に好適な条件の下、動物或いはヒトの何れかの正常な被験者から抽出された体液或いは細胞と、TPPTをコードする配列或いはその断片とを結合させること

により達成され得る。標準的なハイブリダイゼーションは、正常な被験者から得た値と周知の量の実質的に精製されたポリヌクレオチドが用いられる実験からの値とを比較することによって定量可能である。正常なサンプルから得た標準的な値を、疾患の症状を示す被験者から得た値と比較可能である。基準値と被験者の値との偏差を用いて罹患しているかどうかを決定する。

#### 【0220】

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

#### 【0221】

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

#### 【0222】

TPPTをコードする配列から設計されたオリゴヌクレオチドのさらなる診断への利用には、PCRの利用が含まれ得る。このようなオリゴマーは、化学的な合成、酵素を用いた生成、或いは *in vitro* で生成され得る。オリゴマーは、好ましくは TPPTをコードするポリヌクレオチドの断片、或いは TPPTをコードするポリヌクレオチドと相補的なポリヌクレオチドの断片を含み、最適な条件の下、特定の遺伝子や条件を識別するために利用される。また、オリゴマーは、やや緩いストリンジェントな条件の下、近縁のDNA或いはRNA配列の検出及び/または定量のため用いることが可能である。

#### 【0223】

或る実施態様において、TPPTをコードするポリヌクレオチド配列由来のオリゴヌクレオチドプライマーを用いて、一塩基多型 (SNP) を検出し得る。SNPは、ヒ

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

#### 【0224】

TPPTの発現を定量するために用いられ得る方法には、ヌクレオチドの放射標識或いはビオチン標識、調節核酸の相互増幅 (coamplification)、及び標準的な曲線に結果が加えられたものが含まれる (例えば、Melby, P.C.等(1993) J. Immunol. Methods, 159:235-44 ; Duplaa, C.等(1993) Anal. Biochem. 229-236を参照)。多数のサンプルの定量速度は、目的のオリゴマーやポリヌクレオチドが種々の希釈液に含まれ、分光光度法或いは非色応答によって定量が迅速なハイスループット型のアッセイを用いることで加速された。

#### 【0225】

更に別の実施例では、本明細書に記載した任意のポリヌクレオチド配列に由来するオリゴヌクレオチドまたはより長い断片を、マイクロアレイにおける標的として用いることができる。マイクロアレイを転写イメージング技術に用いて、多

数の遺伝子の相対発現レベルを同時にモニタリングすることができる。これについては、Seilhamer, J.J.他に付与された米国特許第5,840,484号(名称「Comparative Gene Transcript Analysis」)に記載されており、この引用を以って本明細書の一部とする。マイクロアレイはまた、遺伝子変異、突然変異及び多型の同定に用いることができる。この情報を用いて、遺伝子機能を決定し、疾患の遺伝的根拠を解明し、疾患を診断し、遺伝子発現に関連する疾病の進行/後退をモニタリングし、疾患の治療における治療薬の開発や活性のモニタリングを行うことができる。特に、患者にとって最適かつ有効な治療法を選択するために、この情報を用いて患者の薬理ゲノムプロファイルを作成することができる。例えば、患者の薬理ゲノムプロファイルに基づいて、患者に対して極めて効果的でありながら副作用を殆ど示さない治療薬を選択することができる。

#### 【0226】

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

#### 【0227】

当分野で周知の方法でマイクロアレイを準備して使用し、分析する。(例えば、Brennan, T.M. 他(1995)米国特許第5,474,796号;Schena, M. 他(1996) Proc. Natl. Acad. Sci. 93:10614-10619; Baldeschweiler 他(1995) PCT出願番号W095/251116; Shalon, D.他(1995) PCT出願番号W095/35505; Heller, R.A. 他(1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94:2150-2155; 及び Heller, M.J. 他(1997) 米国特許第5,605,662号を参照)。様々なタイプのマイクロアレイが周知であり、詳細については、DNA Microarrays: A Practical Approach, M. Schena, ed. (1999) Oxford University Press, Londonに記載されている。また、この文献を引用することを以って本明細書の一部とする。

#### 【0228】

本発明の別の実施例ではまた、TPPTをコードする核酸配列を用いて、天然のゲノム配列をマッピングするのに有用なハイブリダイゼーションプローブを作製す

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

#### 【0229】

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

#### 【0230】

染色体標本のin situハイブリダイゼーション、及び確定した染色体マーカーを用いた結合分析などの物理的マッピング技術を用いて、遺伝子地図を拡張することもできる。マウスなどの別の哺乳動物の染色体上に遺伝子を配置させることにより、たとえ正確なヒト染色体の位置が分かっていなくても、関連するマーカーが明らかになる場合が多い。この情報は、位置クローニング或いは別の遺伝子発見技術を用いて遺伝的疾患の研究をしている研究者にとって価値がある。疾患や

症候群に關与する1つ或いは複数の遺伝子の位置が、例えば血管拡張性失調症の11q22-23などの特定の遺伝子領域に遺伝子結合によって大まかに決定されると、その領域に対するどの配列マッピングも、さらなる調査のための關連する遺伝子或いは調節遺伝子を表す(例えば、Gatti, R.A.他による(1988) Nature 336:577-580を参照)。また、目的の本発明のヌクレオチド配列を用いて、正常者、保有者、即ち感染者の間の、転位置、反転などによる染色体位置の違いを検出することもある。

#### 【0231】

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

#### 【0232】

薬剤スクリーニングに用いる別の方法は、目的のタンパク質に対して、好適な結合親和性を有する化合物のスクリーニング処理能力を高めるために用いられる(例えば、Geysen,他による(1984) PCT出願番号 W084/03564を参照)。この方法では、相当な数の異なる小さな試験用化合物が、プラスチックピン或いは他の基板の上に合成される。試験用化合物は、TPPT、或いはその断片と反応してから洗浄される。次に、結合されたTPPTが、当分野で周知の方法で検出される。精製されたTPPTはまた、前記した薬剤をスクリーニングする技術に用いられるプレート上で直接被覆することもできる。別法では、非中和抗体を用いて、ペプチドを捕らえ、固体支持物に固定することもできる。

#### 【0233】

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

## 【0234】

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

## 【0235】

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

## 【0236】

前述した及び以下に記載した全ての特許出願、特許、刊行物、特に米国特許出願通し番号60/139,923及び60/148,177、60/149,357、60/162,287に言及することをもって本明細書の一部とする。

## 【0237】

(実施例)

1 cDNAライブラリの作製

RNAは、Clontech社から購入、或いは表4に列記した組織から単離した。まず、この組織の一部をホモジナイズしてグアニジニウムイソチオシアネート溶液に溶解する一方、この組織の別の一部をホモジナイズしてフェノールに溶解するか、或いはTRIZOL (Life Technologies)、グアニジニウムイソチオシアネート及びフェノールの単相溶液などの好適な変性剤の混合液に溶解した。この溶解物を塩化セシウムにおいて遠心分離またはクロロホルムで抽出した。イソプロパノール或いは酢酸ナトリウムのどちらかとエタノール、或いは別の方法でこの溶解物からRNAを沈殿させた。

## 【0238】

RNAの純度を高めるためにRNAのフェノールによる抽出及び沈殿を必要な回数繰り返した。場合によっては、DNA分解酵素でRNAを処理する。殆どのライブラリでは、オリゴd(T)連結常磁性粒子(Promega)またはOLIGOTEXラテックス粒子(QIAGEN, Valencia CA)、OLIGOTEX mRNA精製キット(QIAGEN)を用いてポリ(A+) RNAを

単離した。別法では、POLY(A)PURE mRNA精製キット(Ambion, Austin TX)などの別のRNA単離キットを用いて組織溶解物から直接単離した。

#### 【0239】

ある場合には、Stratagene社にRNAを提供し、Stratagene社が対応するcDNAライブラリを作製した。そうでない場合は、UNIZAPベクターシステム(Stratagene)またはSUPERSCRIPT プラスミドシステム(Life Technologies)を用いて当分野で周知の推奨方法または類似の方法でcDNAを合成してcDNAライブラリを作製した。(例えば、Ausubel, 1997, 前出, ユニット5.1-6.6を参照)。逆転写は、オリゴd(T)またはランダムプライマーを用いて開始した。合成オリゴヌクレオチドアダプターを二本鎖cDNAに結合させてから、好適な1つの制限酵素或いは複数の制限酵素でcDNAを消化した。殆どのライブラリでは、SEPHACRYL S 1000または SEPHAROSE CL2B、SEPHAROSE CL4Bカラムクロマトグラフィー(Amersham Pharmacia Biotech)、アガロースゲル電気泳動法によってcDNAの大きさ(300~1000bp)を選択した。PBLUESCRIPTプラスミド(Stratagene)またはpSPORT1プラスミド(Life Technologies)、pcDNA2.1プラスミド(Invitrogen Carlsbad CA)、pINCYプラスミド(Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto CA)などの好適なプラスミドのポリリンカーの適合性制限酵素部位にcDNAを結合させた。この組換えプラスミドを、Stratagene社のXL1-Blue, XL1-BlueMRF、SOLR、またはLife Technologies社のDH5 またはDH10B、ELECTROMAX DH 10Bを含むコンピテント大腸菌細胞に導入し組み込んだ。

#### 【0240】

##### 2 cDNAクローンの単離

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

## 【0241】

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

## 【0242】

### 3 シークエンシング及び分析

実施例2に記載したようにプラスミドにおいて回収したインサイト社cDNAは、以下に示すようにシークエンシングした。cDNAのシークエンシング反応は、標準的な方法で、或いはABI CATALYST 800 (PE Biosystems) thermal cylerまたはPTC-200 thermal cyler (MJ Research)とHYDRAマイクロディスペンサー(Robbins Scientific) またはMICROLAB 2200 (Hamilton) 液体転移システムとの組み合わせなどのハイスループット装置で行った。cDNAのシークエンシング反応の準備には、Amersham Pharmacia Biotech社の試薬、またはABI PRISM BIGDYE Terminator cycle sequencing ready reactionキット(PE Biosystems)などのABIシークエンシングキットに含まれる試薬を用いた。cDNAのシークエンシング反応の電気泳動的な分離及び標識したポリヌクレオチドの検出には、MEGABACE 1000 DNAシークエンシングシステム(Molecular Dynamics)、標準ABIプロトコル及び塩基対呼び出しソフトウェアを用いるABI PRISM 373または377シークエンシングシステム(PE Biosystems)、当分野で周知のその他の配列解析システムを用いた。cDNA配列の読み枠は、標準的な方法(Ausubel, 1997, 前出, unit 7.7)を用いて決定した。cDNA配列の幾つかを選択して、本実施例の6に記載した方法で配列を伸長した。

## 【0243】

cDNAのシークエンシングから得たポリヌクレオチド配列の構築及び解析は、当分野の技術者に周知のアルゴリズムを利用したソフトウェアを組合せて行った。表5は、利用したツール、ソフトウェア、アルゴリズム、それらの説明、引用文

献、閾値パラメーターの概要を示す。表5の列1は用いたツール及びプログラム、アルゴリズム、列2はそれらの簡単な説明、列3は引用することで本明細書の一部とした引用文献、列4の記載部分は2つの配列の一致度の評価に用いたスコア及び確率値、他のパラメータを示す(確率値が高ければ高いほど配列間の相同性が高くなる)。配列の解析には、MACDNASIS PROソフトウェア(Hitachi Software Engineering, S. San Francisco CA)及びLASERGENEソフトウェア(DNASTAR)を用いた。

#### 【0244】

ポリヌクレオチド配列の確証は、BLAST及び動的計画法、ジヌクレオチド最近接分析に基づいたプログラム及びアルゴリズムを用いて、ベクター及びリンカー、ポリA配列を取り除き、あいまいな塩基対をマスクすることで行った。次に、BLAST及びFASTA、BLIMPSに基づいたプログラムを用いて、公共のデータベースであるGenBankの霊長類及びげっ歯類、哺乳類、脊椎動物、真核生物のデータベースやBLOCKS、PRINTS、DOMO、PRODOM及びPFAMなどのデータベースから選択した配列に対してこれらの配列を問合わせて注釈を得た。Phred及びPhrap、Consedに基づいたプログラムを用いて完全長のポリヌクレオチド配列の中にこれらの配列を構築して、BLAST及びFASTA、BLIMPSに基づいたプログラムでオープンリーディングフレームのためにスクリーニングした。完全長のポリヌクレオチド配列を翻訳して対応する完全長のアミノ酸配列を引き出し、GenBankデータベース(上記)及びSwissProt、BLOCKS、PRINTS、DOMO、PRODOM及びPrositeなどのデータベース、またはPFAMなどの隠れマルコフモデル(HMM)に基づいたタンパク質ファミリーデータベースに対して問い合わせてこれらの完全長の配列を分析した。HMMは、確率を利用して遺伝子ファミリーのコンセンサス一次構造を解析する(例えば、Edy, S.R. (1996) *Curr. Opin. Struct. Biol.* 6:361-365を参照)。

#### 【0245】

完全長のポリヌクレオチド配列及びアミノ酸配列の構築及び分析に用いる上記のプログラムは、SEQ ID NO:44 - 86からのポリヌクレオチド配列の断片の同定にも使用できる。約20~4000個までのヌクレオチドの断片はハイブリダイゼーション及び増幅に有用であり、上記の発明で説明した。

## 【0246】

4 ポリヌクレオチド発現の分析

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

## 【0247】

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

## 【0248】

【数1】

$$\frac{(\text{BLAST スコア} \times \text{配列一致率})}{5 \times \text{最小 (長さ(配列1), 長さ(配列2))}}$$


---

## 【0249】

として定義される積スコアである。積スコアは、0 ~ 100の標準化された値であり、以下のように求める。BLASTスコアにヌクレオチド配列の一致率を乗じ、その積を2つの配列の短い方の長さの5倍で除する。高スコアのセグメントの対(HSP)において一致する各塩基に+5のスコアを割り当て、各不適性塩基対に-4を割り当てることにより、BLASTスコアを計算する。2つの配列は、2以上のHSPを共有し得る(ギャップにより離隔される)。2以上のHSPがある場合には、最高BLASTスコアの塩基対を用いて積スコアを計算する。積スコアは、BLASTアラインメントの断片的重複と質とのバランスを表す。例えば積スコア100は、比較した2つの配列の短い方の長さ全体にわたって100%一致する場合にのみ

得られる。積スコア70は、100%の一致で一端が70%重畳しているか、或いは88%一致で他端が100%重畳しているかの何れかの場合である。積スコア50は、100%の一致で一端が50%重畳しているか、或いは79%の一致で他端が100%重畳しているかの何れかの場合である。

#### 【0250】

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

#### 【0251】

##### 5 TPPTをコードするポリヌクレオチドの染色体マッピング

SEQ ID NO:44 - 49及びSEQ ID NO:54 - 86を構築するために用いたcDNA配列を、BLAST及びSmith-Watermanアルゴリズムを用いて、インサイト社LIFESEQデータベース及び公共のドメインデータベースの配列と比較した。SEQ ID NO:44 - 49及びSEQ ID NO:54 - 86と一致するこれらのデータベースの配列を、Phrap(表5)などの構築アルゴリズムを使用して、連続及び重複した配列のクラスターに組み入れた。Stanford Human Genome Center (SHGC)、Whitehead Institute for Genome Research (WIGR)及びGenethonなどの公共の情報源から入手できる放射線ハイブリッド(radiation hybrid)及び遺伝子マッピングのデータを用いて、クラスター化した配列がすでにマッピングされているかを調べる。クラスターにマッピングされた配列が含まれている場合は、そのクラスターの全ての配列(特定のSEQ ID NOを含む)をそのマッピング位置に割り当てた。

#### 【0252】

SEQ ID NO:44及びSEQ ID NO:48、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:80、

SEQ ID NO:83の遺伝子地図の位置は、ヒト染色体の区間即ち範囲として本明細書の発明の部分に記載した。SEQ ID NO:65及びSEQ ID NO:80、SEQ ID NO:83については、2つ以上のマッピング位置が報告された。このことは、SEQ ID NO:65及びSEQ ID NO:80、SEQ ID NO:83に類似しているが完全には一致していない以前にマッピングされた配列がそれぞれのクラスターに組み入れられたことを示唆するものである。センチモルガンで示したマッピング位置の範囲は、染色体の短腕(p)の末端から測定した(センチモルガン(cM)は、同一染色体上の遺伝子間の乗換え率に基づいた距離を表す単位である。平均すると、1cMはヒトの染色体の1メガベースに概ね等しいが、組換え率の高い部分と低い部分があるため、大きく変化し得る)。距離cMは、配列がそれぞれのクラスターに含まれている放射線ハイブリッドマーカーの境界を検出できるGenethonによってマッピングされた遺伝子マーカーに基づいている。示された区間内に位置する公共の配列及びインサイト社の配列に関連する疾患も、本明細書の該当する発明の部分に記載した。ヒトゲノム地図やNCBI「GeneMap'99」World Wide Web site (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genemap/>)などの公衆が入手可能な情報を用いて、既に同定された疾患遺伝子が上記した区間内或いは隣接するかを決定することができる。

#### 【0253】

##### 6 TPPTをコードするポリヌクレオチドの伸長

SEQ ID NO:44 - 86の完全長の核酸配列は、完全長分子の好適な断片から設計したオリゴヌクレオチドプライマーを用いてその完全長分子の好適な断片を伸長して作製した。一方のプライマーは既知の断片の5'の伸長を開始するために合成し、他方のプライマーは既知の断片の3'の伸長を開始するために合成した。開始プライマーは、OLIGO 4.06ソフトウェア(National Biosciences)或いは他の適切なプログラムを用いて、約22個から約30個のヌクレオチドの長さで約50%以上のGC含量を有し、かつ約68~72の温度で標的配列にアニールするように設計した。ヘアピン構造及びプライマー-プライマー二量体が生じないようにヌクレオチドを伸長した。

#### 【0254】

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

#### 【0255】

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

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

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

ステップ1	94	で3分間
ステップ2	94	で15秒
ステップ3	57	で1分間
ステップ4	68	で2分間
ステップ5	ステップ2、3、及び4を20回繰り返す	
ステップ6	68	で5分間
ステップ7	4	で保管。

#### 【0256】

各ウェルのDNA濃度は、1X TE及び0.5 µlの希釈していないPCR産物に溶解した

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

#### 【0257】

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

#### 【0258】

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

- |       |                     |      |
|-------|---------------------|------|
| ステップ1 | 94℃                 | で3分間 |
| ステップ2 | 94℃                 | で15秒 |
| ステップ3 | 60℃                 | で1分間 |
| ステップ4 | 72℃                 | で2分間 |
| ステップ5 | ステップ2、3、及び4を29回繰り返す |      |
| ステップ6 | 72℃                 | で5分間 |
| ステップ7 | 4℃                  | で保管。 |

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

#### 【0259】

同様に上述の手順で、SEQ ID NO:44 - 86のヌクレオチド配列を利用し、この伸長のために設計したオリゴヌクレオチドと好適なゲノムライブラリを用いて5調節配列を得た。

#### 【0260】

##### 7 個々のハイブリダイゼーションプローブの標識化及び使用法

SEQ ID NO:44 - 86から導き出されたハイブリダイゼーションプローブを用いて、cDNA、mRNA、またはゲノムDNAをスクリーニングする。約20塩基対からなるオリゴヌクレオチドの標識について特に記すが、より大きなcDNAフラグメントの場合でも基本的に同じ手順を用いる。オリゴヌクレオチドを、OLIGO4.06ソフトウェア(National Bioscience)のような最新式のソフトウェアを用いてデザインし、50pmolの各オリゴマーと、250µCiの[<sup>32</sup>P]アデノシン三リン酸(Amersham, Chicago, IL)及びT4ポリヌクレオチドキナーゼ(DuPont NEN, Boston MA)とを組み合わせて用いることにより標識する。標識されたオリゴヌクレオチドを、SEPHADEX G-25超精細排除デキストランビードカラム(Amersham Pharmacia Biotech)を用いて実質的に精製する。毎分10<sup>7</sup>カウントの標識されたプローブを含むアリコットを、次のエンドヌクレアーゼ、Ase I、Bgl II、Eco RI、Pst I、XbaI或いはPvu II(DuPont NEN)の1つを用いて切断したヒトゲノムDNAの典型的な膜ベースのハイブリダイゼーション解析において用いる。

#### 【0261】

各切断物からのDNAを、0.7%アガロースゲル上で分画して、ナイロン製メンブラン(Nytran Plus, Schleicher & Schuell, Durham NH)に転写する。ハイブリダイゼーションは40℃で16時間かけて行う。非特異的シグナルを取り除くた

め、例えば、最大0.1×クエン酸ナトリウム食塩水及び0.5%ドデシル硫酸ナトリウムの条件の下、プロットを順次室温にて洗浄する。ハイブリダイゼーションパターンをオートラジオグラフィー或いは別のイメージ化手段で視覚化して比較する。

#### 【0262】

### 8 マイクロアレイ

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

#### 【0263】

完全長cDNA、発現遺伝子配列断片（EST）、或いはそれらの断片やオリゴマーが、マイクロアレイのエレメントとなり得る。ハイブリダイゼーションに好適な断片やオリゴマーを、LASERGENEソフトウェア（DNASTAR）などの当分野で周知のソフトウェアを用いて選択することが可能である。このアレイエレメントを、生体サンプル中のポリヌクレオチドとハイブリダイズさせる。生体サンプル中のポリヌクレオチドは、検出を容易にするために蛍光標識またはその他の分子タグに結合する。ハイブリダイゼーションの後、生体サンプルからハイブリダイズしなかったヌクレオチドを除去し、蛍光スキャナを用いて各アレイエレメントにおけるハイブリダイゼーションを検出する。別法では、レーザー脱離及び質量スペクトロメトリーを用いてもハイブリダイゼーションを検出し得る。マイクロアレイ

上のエレメントにハイブリダイズする各ポリヌクレオチドの相補性の程度及び相対的存在量は、算定することができる。一実施例におけるマイクロアレイの調整及び使用について、以下に詳述する。

#### 【0264】

##### 組織または細胞サンプルの準備

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

#### 【0265】

##### マイクロアレイの準備

本発明の配列を用いて、アレイエレメントを作製する。各アレイエレメントは、クローン化cDNA挿入断片を含むベクターを含有する細菌性細胞から増幅する。PCR増幅は、cDNA挿入断片に隣接するベクター配列に相補的なプライマーを用いる。30サイクルのPCRによって、1~2 ngの初期量から5  $\mu$ gを超える最終量までアレイエレメントを増幅する。増幅されたアレイエレメントは、SEPHACRYL-40

0 (Amersham Pharmacia Biotech) を用いて精製する。

#### 【0266】

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

#### 【0267】

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

#### 【0268】

マイクロアレイには、STRATALINKER UVクロスリンカー (Stratagene) を用いてUV架橋する。マイクロアレイは、室温において0.2%SDSで1回洗浄し、蒸留水で3回洗浄する。非特異的な結合部位は、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) (Tropix, Inc., Bedford MA) における0.2%カゼイン中で60 °Cで30分間マイクロアレイをインキュベートし、その後上述したように0.2%SDS及び蒸留水で洗浄することによってブロックする。

#### 【0269】

##### ハイブリダイゼーション

ハイブリダイゼーション反応液は、5  $\times$  SSC、0.2%SDSハイブリダイゼーション緩衝液にCy3及びCy5標識したcDNA合成産物を各0.2  $\mu$ g含む9  $\mu$ lのサンプル混合体を含めたものである。サンプル混合液を、65 °Cで5分間加熱し、マイクロアレイ表面上に一定量分注してから1.8 cm<sup>2</sup> のカバーガラスで覆う。この

アレイを、顕微鏡スライドより僅かに大きいキャビティを有する防水チャンバーに移す。チャンバーの角に140  $\mu$ lの5  $\times$  SSCを加えて、チャンバー内を湿度100%に保持する。このアレイを含むチャンバーを、60  $^{\circ}$ Cで約6.5時間インキュベートする。アレイは、第1洗浄緩衝液中(1  $\times$  SSC, 0.1% SDS)において45  $^{\circ}$ Cで10分間、第2洗浄緩衝液中(0.1  $\times$  SSC)において45  $^{\circ}$ Cで10分間それぞれ3回洗浄し、その後乾燥させる。

#### 【0270】

##### 検出

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

#### 【0271】

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

#### 【0272】

スキャンの感度は通常、既知濃度のサンプル混合体に添加されるcDNAコントロール種により生成されるシグナル強度を用いて較正する。アレイ上の特定の位置には相補的DNA配列を含め、その位置におけるシグナルの強度がハイブリダイズ

する種の重量比1:100,000に相関するようにする。異なる試料(例えば検査細胞及びコントロール細胞を代表する)からの2つのサンプルを、各々異なる蛍光体で標識し、他と異なって発現する遺伝子を同定するために単一のアレイにハイブリダイズさせる場合には、較正は2つの蛍光体を有する較正するcDNAのサンプルを標識して、ハイブリダイゼーション混合液に各々等量を加えて行う。

#### 【0273】

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

#### 【0274】

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

#### 【0275】

### 9 相補的ポリヌクレオチド

TPPTをコードする配列或いはその任意の一部に対して相補的な配列は、天然のTPPTの発現を低下させるため即ち阻害するために用いられる。約15~約30個の塩基対を含むオリゴヌクレオチドの使用について記すが、より小さな或いはより大きな配列の断片の場合でも本質的に同じ方法を用いることができる。Oligo4.06ソフトウェア(National Biosciences)及びTPPTのコーディング配列を用いて、適切なオリゴヌクレオチドを設計する。転写を阻害するためには、最も独特な5'配列から相補的なオリゴヌクレオチドを設計し、これを用いてプロモーターがコーディング配列に結合するのを阻害する。翻訳を阻害するためには、相補

的なオリゴヌクレオチドを設計して、リボソームがTPPTをコードする転写物に結合するのを阻害する。

### 【0276】

#### 1.0 TPPTの発現

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

### 【0277】

殆どの発現系では、TPPTが、例えばグルタチオンSトランスフェラーゼ(GST)、またはFLAGや6-Hisなどのペプチドエピトープ標識で合成された融合タンパク質となるため、未精製の細胞溶解物からの組換え融合タンパク質の親和性ベースの精製が素早く1回で行うことができる。Schistosoma japonicumからの26キログルトンの酵素GSTによって、タンパク質の活性及び抗原性を維持した状態で

固定されたグルタチオンで融合タンパク質の精製が可能となる(Amersham Pharmacia Biotech)。精製の後、GST部分を特定の操作部位でTPPTからタンパク分解的に切断できる。アミノ酸8個のペプチドであるFLAGで、市販のモノクローナル及びポリクローナル抗FLAG抗体(Eastman Kodak)を用いた免疫親和性の精製が可能となる。6個の連続するヒスチジン残基のストレッチである6-Hisによって、金属キレート樹脂(QIAGEN)で精製が可能となる。タンパク質の発現及び精製の方法は、Ausubel (1995, 前出, ch 10, 16)に記載されている。これらの方法で精製したTPPTを直接用いて以下の実施例11及び12のアッセイを行うことができる。

### 【0278】

#### 1.1 TPPTの活性の実証

TPPTの輸送活性は、Xenopus Laevis卵母細胞の中に取り込まれた標識した基質を測定してアッセイする。ステージ5及び6の卵母細胞にTPPT mRNA (10 ng / 1卵母細胞)を注入し、TPPTの発現が許容される条件下で、OR2培地(82.5mM NaCl, 2.5 mM KCl, 1mM CaCl<sub>2</sub>, 1mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 5 mM HEPES, 3.8 mM NaOH, 50 µg/ml gentamycin, pH 7.8)において18で3日間インキュベートする。次に卵母細胞を標準的な取り込み培地(100mM NaCl, 2 mM KCl, 1mM CaCl<sub>2</sub>, 1mM MgCl<sub>2</sub>, 10mM HEPES/Tris pH 7.5)に移す。標識した基質(例えば、<sup>3</sup>Hでの放射性標識、ローダミンでの蛍光標識等)を卵母細胞に加えて、種々の基質(例えば、アミノ酸や糖、薬物、イオン、神経伝達物質等)の取り込みを開始させる。30分間インキュベートした後、Na<sup>+</sup>を含まない溶液で3回洗浄して取り込みを停止させ、組み込まれた標識を測定し、コントロール(対照)と比較する。TPPTの活性は、取り込まれた標識基質の程度に比例する。

### 【0279】

#### 1.2 機能のアッセイ

TPPTの機能は、哺乳動物細胞培養系において生理学的に高められたレベルでのTPPTをコードする配列の発現によって評価する。cDNAを、cDNAを高いレベルで発現する強いプロモーターを含む哺乳動物発現ベクターにサブクローニングする。このようなベクターには、pCMV SPORT™ (Life Technologies.)及びpCR 3.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA)が含まれ、どちらもサイトメガロウイルスプロモータ

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

#### 【0280】

遺伝子発現におけるTPPTの影響は、TPPTをコードする配列とCD64またはCD64-GFPのどちらかが形質移入された高度に精製された細胞集団を用いて評価することができる。CD64またはCD64-GFPは形質転換された細胞表面で発現し、ヒト免疫グロブリンG(IgG)の保存された領域と結合する。形質転換された細胞と形質転換されない細胞とは、ヒトIgGかCD64に対する抗体のどちらかで被覆された磁気ビードを用いて分離することができる(DYNAL, Lake Success, NY)。mRNAは、当分野で周知の方法で細胞から精製することができる。TPPT及び目的の他の遺伝子をコードするmRNAの発現は、ノーザン分析やマイクロアレイ技術で分析することができる。

#### 【0281】

### 1.3 TPPTに特異的な抗体の産生

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

#### 【0282】

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

#### 【0283】

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

#### 【0284】

### 1.4 特異的抗体を用いる天然TPPTの精製

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

。

## 【0285】

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

## 【0286】

1.5 TPPTと相互作用する分子の同定

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

## 【0287】

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

## 【0288】

TPPTはまた、ハイスループット型の酵母2ハイブリッドシステムを使用するPATHCALLINGプロセス (CuraGen Corp., New Haven CT) に用いて、遺伝子の2つの大きなライブラリによってコードされるタンパク質間の全ての相互作用を決定することができる (Nandabalan, K. 他 (2000) 米国特許第6,057,101号)。

## 【0289】

当業者は、本発明の範囲及び精神から逸脱することなく本発明の記載した方法及びシステムの種々の改変を行うことができるであろう。特定の好適実施例に基づいて本発明を説明したが、本発明の範囲が、そのような特定の実施例に不当に

制限されるべきではないことを理解されたい。実際に、分子生物学或いは関連する分野の専門家には明らかな、本明細書に記載の本発明の実施方法の様々な改変は、特許請求の範囲に含まれる。

【0290】

(表の簡単な説明)

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

【0291】

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

【0292】

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

【0293】

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

【0294】

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

【表1】

表1-1

タンパク質 SEQ ID NO:	ヌクレオチド SEQ ID NO:	クローン ID	ライブラリ	断片
1	44	264114	HNT2AGT01	028972R6 (SPLNFET01), 028972T6 (SPLNFET01), 264114H1 (HNT2AGT01), 452387R6 (TLYMNOT02), 736580R1 (TONSNOT01), 747955R6 (BRAITUT01), 936731R1 (CERVNOT01), 3206282H1 (PENCNOT03), 3344943H1 (SPLNNOT09), 3742964H1 (THYMN0108), 4028320H1 (BRAINOT23), 4726757H1 (GBLADIT01), 5473562H1 (MCLRLNOT01)
2	45	1455669	COLNFET02	1455669H1 (COLNFET02), 2877376F6 (THYRN010), 3536452F6 (KIDNNOT25)
3	46	2084989	PANCNOT04	1281527H1 (COLNNOT16), 1412985H1 (BRAINOT12), 2084989H1 (PANCNOT04), 2084989R6 (PANCNOT04), 2084989T6 (PANCNOT04), 2470481F6 (THPINOT03), 2539015F7 (BONRTUT01), 3109754F6 (BRSTTUT15), 3894831H1 (PANCNOT19), 3700647H1 (SININOT05)
4	47	2501034	ADRETUT05	111466F1 (PITUNOT01), 111466R1 (PITUNOT01), 414042R6 (BRSTNOT01), 687891H1 (UTRSNOT02), 2501034H1 (ADRETUT05)
5	48	2745212	LUNGUTUT11	000802H1 (U937NOT01), 008963H1 (HMCINOT01), 009314H1 (HMCINOT01), 135428F1 (BMARNOT02), 723168X19 (SYNCOAT01), 1000842R1 (BRSTNOT03), 1370189H1 (BSTMN02), 1374329H1 (BSTMN02), 2745212H1 (LUNGUTUT11), 4920466H1 (TESTNOT11), SAIA02182F1
6	49	4833111	BRAVXT03	864776T1 (BRAITUT03), 1911267F6 (CONNTUT01), 4833111H1 (BRAVXT03), SARAO2608F1, SARAO2002F1
7	50	876677	LUNGAST01	876677H1 (LUNGAST01), 876677R6 (LUNGAST01), SCDA08642V1
8	51	2326143	OVARNOT02	867303R1 (BRAITUT03), 963058R2 (BRSTTUT03), 1715155F6 (UCMNOT02), 1727927T6 (PROSNOT14), 2326143H1 (OVARNOT02), 2326143R6 (OVARNOT02), 3360563H1 (PROSTTUT16)
9	52	2786302	BRSTNOT13	2786302H1 (BRSTNOT13), 2958321X303D1 (ADRENOT09), 2958321X305D1 (ADRENOT09), 2958321X308D1 (ADRENOT09)
10	53	3735780	SMCCNOS01	551126H1 (BEPINOT01), 2808373H1 (BLADTUT08), 3735780F6 (SMCCNOS01), 3735780H1 (SMCCNOS01), 3735780T6 (SMCCNOS01), 4760604T6 (BRAMNOT01)
11	54	039026	HUVENOB01	039026H1 (HUVENOB01), 159164F1 (ADENINB01), 159164R1 (ADENINB01)
12	55	260607	HNT2RAF01	063159R6 (PLACNOB01), 260607R6 (HNT2RAF01), 1272850T1 (TESTTUT02), 1273069H1 (TESTTUT02), 2867453F6 (KIDNNOT20), 3082466H1 (BRAIUNT01), 4796739H1 (LIVRTUT09), 4799318F6 (MYEPLUNT01), 51424405

【表 2】

表1-2

タンパク質 SEQ ID NO.	スクレオチド SEQ ID NO.	クローン ID	ライブラリ	断片
13	56	1429651	SINTEBST01	1429651F1 (SINTEBST01), 1429651H1 (SINTEBST01), 1501096F6 (SINTEBST01), 1989621T6 (CORPNOT02), SXLA01343V1, SXLA01183V1, SXLA01559V1, SXLA00812V1
14	57	2069971	ISLINTOT01	2069606F6 (ISLINTOT01), 2069971H1 (ISLINTOT01), 2374634F6 (ISLINTOT01), 2383754F6 (ISLINTOT01), 4171186T6 (SINTNOT21), SXLA01128V1, SXLA01348V1, SXLA01219V1, SXLA00260V1, SXLA00074V1
15	58	2329339	COLNNOT11	658662H1 (BRAINNOT03), 1544110R1 (PROSTUT04), 1657742F6 (URETUTUT01), 1750523F6 (STOMTUT02), 2329339H1 (COLNNOT11), 2329339R6 (COLNNOT11), 3858671H1 (LNCNNOT03), g1494061, g1891451
16	59	2540219	BONRTUT01	2540219H1 (BONRTUT01), 2540219T6 (BONRTUT01), 2554869F6 (THYMNOT03), g869197
17	60	2722462	LUNGTUT10	883601R1 (PANCNOT05), 1525902F6 (UCMCL5T01), 1525902X18C1 (UCMCL5T01), 1525902X311D1 (UCMCL5T01), 1527325T6 (UCMCL5T01), 1554770X311D1 (BLADTUT04), 2417265H1 (HNT3AZT01), 2444786F6 (THPLNOT03), 2722462H1 (LUNGTUT10), 4293114H1 (BRABDIR01), 5070268T6 (PANCNOT23), SANAO1850F1, SAJA01078R1, SANAO2081F1, SAJA01813F1
18	61	2739264	OVARNOT09	000573H1 (U937NOT01), 494409F1 (HNT2NOT01), 494409R1 (HNT2NOT01), 2506506F6 (CONUTUT01), 2681059H1 (SINIUCT01), 2744648F6 (BRSTTUT14), 2805590F6 (BLADTUT08), 3770643H1 (BRSTNOT25), 4204278H1 (BRAITUT29), SAEA02093F1
19	62	2758310	THPLAZS08	487309R7 (HNT2AGT01), 1361439F1 (LUNGNOT12), 2758310H1 (THPLAZS08), SCFA05584V1, SCFA05940V1, SCFA05166V1, SCFA05135V1
20	63	2762348	BRSTNOT12	632097R6 (KIDNNOT05), 632097T6 (KIDNNOT05), 2762348H1 (BRSTNOT12), SCCA02837V1, SCCA05356V1, SCCA01377V1, SCCA05963V1, SCCA05364V1, SCCA02307V1, SCCA04327V1, SCCA02009V1
21	64	3715961	PENCNOT09	961523H1 (BRSTTUT03), 1863723F6 (PROSNOT19), 2265329H1 (UTRSNOT02), 2360619R6 (LUNGFET05), 2360619T6 (LUNGFET05), 2821718H1 (ADRETUT06), 3715961H1 (PENCNOT09), 5016160H1 (BRAXNOT03), 5499583H1 (BRABDIR01)
22	65	5108194	PROSTUS19	1322651X35 (BLADNOT04), 1322651X36 (BLADNOT04), 3494841H1 (ADRETUT07), 4958978F6 (TLYMNOT05), 5108194H1 (PROSTUS19), g1379009, g1527417
23	66	5503122	BRABDIR01	5503122F6 (BRABDIR01), 5503122H1 (BRABDIR01), 5503122R6 (BRABDIR01)

【表 3】

表1-3

タンパク質 SEQ ID NO:	ヌクレオチド SEQ ID NO:	クローム ID	ライブラリ	断片
24	67	5517972	LIVRDIR01	805957R1 (BSTMT01), 953622R1 (SCORN01), 1501680F1 (SINTBST01), 1547381R6 (PROSTUT04), 2081843T6 (UTRSNOT08), 2811524F6 (OVARNOT10), 3212921H1 (BLADNOT08), 3250443H1 (SEMVNOT03), 3269479H1 (BRAINOT20), 3699555F6 (SININOT05), 3700568H1 (SININOT05), 4944050H1 (BRAIFEN05), 5517972H1 (LIVRDIR01)
25	68	5593114	COLCDIT03	2859465F6 (SININOT03), 2859465T6 (SININOT03), 3555656F6 (LUNGNOT31), 3555656T6 (LUNGNOT31), 4345952H1 (TLYMIXT01), 5593114H1 (COLCDIT03), 5874544H1 (COLTDTI04)
26	69	044775	TBLYNOT01	044775H1 (TBLYNOT01), 044775X3 (TBLYNOT01), 455640R1 (KERANOT01), 950702R1 (PANCNOT05), 2418550H1 (HNT3AZT01), 2798917H1 (NPOINOT01), 2844696H1 (DRGLNOT01), 91718929
27	70	116588	KIDNNOT01	699714R6 (SYNORAT03), 831423R1 (PROSTUT04), 978875R1 (BRSTNOT02), 1350569F1 (LATRTUT02), 1447681R1 (PLACNOT02), 3177382F6 (UTRSTUT04), 3688796H1 (HEAANOT01), 3929008H1 (KIDNNOT19), 92106455, 92163092
28	71	875369	LUNGAST01	571573F1 (OVARNOT11), 571573R1 (OVARNOT11), 875369H1 (LUNGAST01), 875369R1 (LUNGAST01), 3569021H1 (HEAPNOT01)
29	72	1325518	LPARNOT02	1325518H1 (LPARNOT02), 1325518T6 (LPARNOT02), 1825553F6 (LSUBNOT03), SBAA02035F1
30	73	2060987	OVARNOT03	1378947T1 (LUNGNOT10), 1453290F1 (PENITUT01), 1459818R1 (COLNFET02), 1967477H1 (BRSTNOT04), 2060987H1 (OVARNOT03), 2455371F6 (ENDANOT01), 2499967F7 (ADRETUT05), 3093056T6 (BRSTNOT19), 3213366H1 (BLAENOT08), 4934158H1 (BRSTTUT20), SYA01942U1
31	74	2172064	ENDCNOT03	2172064CT1 (ENDCNOT03), 2172064H1 (ENDCNOT03), SBLA01269F1
32	75	2219267	LUNGNOT18	2219267F6 (LUNGNOT18), 2219267H1 (LUNGNOT18), 3117478T6 (LUNGTUT13), 3126288T6 (LUNGTUT12), 3558495H1 (LUNGNOT31)
33	76	2308629	NGANNOT01	469862F1 (MMLRIDT01), 469862R1 (MMLRIDT01), 1594203X11C1 (BRAINOT14), 2191933H1 (THYRTUT03)
34	77	2660038	LUNGTUT09	1326594F1 (LPARNOT02), 2256143H1 (OVARTUT01), 2278689R6 (PROSN01), 2528425H1 (GBLANOT02), 2660038H1 (LUNGTUT09), 2660038T6 (LUNGTUT09), 3449964H1 (UTRSNON03), 5099879H1 (PROSTUS20), 91886680, 9783969

【表 4】

表1-4

タンパク質 SEQ ID NO:	スクレオチド SEQ ID NO:	クローン ID	ライブラリ	断片
35	78	2670745	ESOGTUT02	259200X12 (HNT2RAT01), 1266477F1 (BRAINOT09), 2383364F6 (ISLNOT01), 2670745H1 (ESOGTUT02), 3181526H1 (TLYJNOT01)
36	79	2676443	KIDNNOT19	607375R6 (BRSTTUT01), 1728626X15C1 (PROSNOT14), 1751173F6 (LIVRTUT01), 1751994T6 (LIVRTUT01), 1796032X14C1 (PROSTUT05), 2010172H1 (PESTNOT03), 2676443H1 (KIDNNOT19)
37	80	3295764	TLYJINT01	063264H1 (PLACNOT01), 434468T6 (THYRNOT01), 487721H1 (HNT2AGT01), 907796R2 (COLNNOT09), 1212556R7 (BRSTTUT01), 1251889H1 (LUNGFEI03), 1653370F6 (PROSTUT08), 1653370X309D1 (PROSTUT08), 2192762F6 (THYRTUT03), 2226786F6 (SEMVNOT01), 3295764H1 (TLYJINT01), 3384471H1 (ESOGNOT04), SASA01137F1
38	81	3438320	PENCNOT06	3438320H1 (PENCNOT06), 3501438H1 (PROSTUT13), 3745542H1 (THYANOT08), 3751060H1 (UTRSNOT18), 4979750F6 (HELATXT04), SADA00043F1, SADA00087F1
39	82	3986488	UTRSTUT05	1634141F6 (COLNNOT19), 1592115X12C1 (PROSTUT10), 17311310F6 (BRSTTUT08), 2046232H1 (THPI17701), 3557951H1 (LUNGNOT31), 4726788H1 (GBLADIT01)
40	83	4378816	LUNGNOT37	1318962H1 (BLADNOT04), 1520864F1 (BLADTUT04), 1684381F6 (PROSNOT15), 2055747R6 (BEPINOT01), 4378816H1 (LUNGNOT37)
41	84	4797137	LIVRTUT09	4797137F6 (LIVRTUT09), 4797137H1 (LIVRTUT09), 4797137T6 (LIVRTUT09)
42	85	5470806	MCLRUNT01	5470806H1 (MCLRUNT01), 5470806T6 (MCLRUNT01)
43	86	5473242	MCLRUNT01	5473242F6 (MCLRUNT01), 5473242T6 (MCLRUNT01)

【表5】

表2-1

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション可能部位	サイン配列、モチーフ及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及びデータベース
1	623	S521 S2 T3 S16 S99 S138 S144 T193 T264 T404 S448 S589 S151 T229 T337 T457 S562 S568	N97 N333	BTBドメイン: C44-F56 PDZドメイン: N10-Q211 kelchドメイン: E379-G392, T398-V412, L438-M452, T498-A512 環状水垢タンパク質反復: E122-P254	環状水垢タンパク質 [キイロシヨウジョウバエ] g577276	MOTIFS BLIMPS-PFAM BLIMPS-PRINTS BLAST-GenBank BLAST-PRODOM BLAST-DOMO
2	99	T17	N15	シグナルペプチド: M1-G36 膜貫通ドメイン: S25-W45 MRP (2) MRP (1) リポート: C30-V74	多利毒性関連タンパク質 (MRP) 様タンパク質 (MRP-1) [トブホスミ] g32242458	MOTIFS BLAST-GenBank BLAST-PRODOM SPScan HMER
3	374	T334 T33 S137 T146 S291 S311 T346	N103 N127 N135 N138	シグナルペプチド: M1-N52	トリカルボン酸 エステルキャリア [ホズミ種] g545998	MOTIFS BLAST-GenBank SPScan
4	271	S234 T126 T169 Y141		シグナルペプチド: M1-C30 膜貫通ドメイン: L233-F252	ミツバチATPシクターゼA鎖 との類似性が低い [蜂虫] g3878801	MOTIFS BLAST-GenBank SPScan HMER
5	323	S99 S125 S192 T277 S307 S309 T110 Y212		ロインジツパー: L284-L305	Cu <sup>2+</sup> 運搬ATPアーゼ ホモログ [シロイヌナズナ] g2464854	BLAST-GenBank MOTIFS
6	274	S96 T198 S215 T29 S121 S164 S170		ミトコンドリア エネルギー移動ドメイン: G5-L266 シグナルペプチド: M1-G17	Pet8p [サツカロミセス - セラピシエ] g495307	BLAST-GenBank HMER-PFAM MOTIFS ProfileScan BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRINTS BLAST-PRODOM BLAST-DOMO SPScan

【表6】

表2-2

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション可能部位	サイン配列・モチーフ及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及びデータベース
7	291	S6 T113 T173 T147 S230 T258	N226 N261	シグナルペプチド: M1-T42 膜貫通ドメイン: W29-I54 バンド7タンパク質ファミリー: C50-V62, K90-E224 膜stomatin: E14-N283	Stomatin[ヒト] g1161562	MOTIFS BLAST-GenBank SPScan HMMER BLIMPS-BLOCKS BLAST-DOMO BLAST-PRODOM
8	381	S2 S25 T57 S92 T104 S191 S302 S334 S335 S336 T43 T250 T255 T304 S311 S370 Y65	N218 N253 N259		K'チャネル 修飾因子DEBT-91 [ハツカネズミ] g4838557	MOTIFS BLAST-GenBank
9	190	T160 S17 T71 S77 T78 S111 S134 S142	N87	ABC輸送体ファミリー: R79-K177 ATP/GTP結合部位 モチーフA (p-ループ): G102-S109	ABC輸送体 [ハツカネズミ] g495259	MOTIFS BLAST-GenBank BLAST-DOMO
10	297	S17 S114 T136 S16	N287	糸状体キヤリア タンパク質サイン: E117-I297 グレープス病キヤリア タンパク質: P137-T157, L259-S279	ヒトADP/ATP キヤリアタンパク質 に類似[c. elegans] g3879938	MOTIFS BLAST-GenBank HMMER-PFAM BLIMPS-PRINTS
11	89	T37 T47 T60 S64			糸状体移行タンパク質 Timop [サツカロミセス - セレピシエ] g3747026	BLAST-GenBank MOTIFS
12	115	T108 T84		シグナルペプチド: M1-G24 膜貫通ドメイン: G35-F57 ナトリウム神経伝達物質 共輸送体サイン: R7-S61		MOTIFS SPScan HMMER ProfileScan

【表7】

表2-3

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション可能部位	サイン配列、モチーフ及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及びデータベース
13	675	T54 T50 S99 T127 S413 T558 S645 T654 T47 S242 T602 T611 Y501	N243 N247 N301 N601	膜貫通ドメイン： I29-V48, L103-I121, L177-G196, I210-M229, L417-W435, F481-Y501, Y521-W541 ナトリウム共輸送体 ファミリードメイン：Y58-G487 ナトリウム：溶質共輸送体 サイン： Y35-G89, M111-R140, L173-G227, P460-G469 膜貫通ドメイン： I92-L112, I201-K219 亜鉛輸送体サイン： A28-V142, D199-E303 腸イオン輸送体ドメイン： S48-L74 Kelchドメインモチーフ： C299-N349; F350-R399 Y400-G446 BIBドメイン： F50-L117 PQドメイン： Y27-E215 シグナルペプチド： M1-S17 糸状体キヤリア タンパク質ドメイン： C4-I89 糸状体キヤリア タンパク質サイン配列： V6-G19, G19-A33, G63-E83	ナトリウム-グルコース 共輸送体 [カイウサギ] g473969  亜鉛輸送体 Zinc [トブネズミ] g1256378  環状タンパク質 [キイロシヨウジョウハエ] g577276  キヤリアタンパク質 [線虫] g472902	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS ProfileScan BLAST-PRODOM BLAST-DOMO
14	320	T84 S304 T11 S75 S80 S164 Y20	N162 N234	膜貫通ドメイン： I92-L112, I201-K219 亜鉛輸送体サイン： A28-V142, D199-E303 腸イオン輸送体ドメイン： S48-L74 Kelchドメインモチーフ： C299-N349; F350-R399 Y400-G446 BIBドメイン： F50-L117 PQドメイン： Y27-E215 シグナルペプチド： M1-S17 糸状体キヤリア タンパク質ドメイン： C4-I89 糸状体キヤリア タンパク質サイン配列： V6-G19, G19-A33, G63-E83	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER BLIMPS-PRODOM BLAST-PRODOM BLAST-DOMO	
15	462	S111 S145 S183 S233 T26 T185 S202 T243	N24 N279	膜貫通ドメイン： I92-L112, I201-K219 亜鉛輸送体サイン： A28-V142, D199-E303 腸イオン輸送体ドメイン： S48-L74 Kelchドメインモチーフ： C299-N349; F350-R399 Y400-G446 BIBドメイン： F50-L117 PQドメイン： Y27-E215 シグナルペプチド： M1-S17 糸状体キヤリア タンパク質ドメイン： C4-I89 糸状体キヤリア タンパク質サイン配列： V6-G19, G19-A33, G63-E83	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-PRINTS BLAST-DOMO	
16	98	T22 Y37		膜貫通ドメイン： I92-L112, I201-K219 亜鉛輸送体サイン： A28-V142, D199-E303 腸イオン輸送体ドメイン： S48-L74 Kelchドメインモチーフ： C299-N349; F350-R399 Y400-G446 BIBドメイン： F50-L117 PQドメイン： Y27-E215 シグナルペプチド： M1-S17 糸状体キヤリア タンパク質ドメイン： C4-I89 糸状体キヤリア タンパク質サイン配列： V6-G19, G19-A33, G63-E83	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER-PFAM ProfileScan BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRINTS BLAST-DOMO	

【表8】

表2-4

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション可能部位	サイクリン配列、モチーフ及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及びデータベース
17	748	S55 S196 T254 S307 S327 T491 T534 T550 T571 S635 S648 S677 T696 S283 S291 T314 S629 S701 Y556	N531 N543 N548 N627	シグナルペプチド: M1-A61 膜貫通ドメイン: L39-L56, I167-F186, C229-F252, G438-L455, M492-F509, L598-I618 イオン輸送タンパク質サイクリン: F85-V251, L369-I618	電位開口型 カルシウムチャネル [ドブネズミ] g4586963	BLAST-GenBank MOTIFS SPScan HMMER HMMER-PFAM BLIMPS-PRINTS
18	507	T200 S183 T232 T284 T349 T150 T252 S253 S319 S383 Y454	N220 N250 N364 N496	シグナルペプチド: M1-G26	Nucleoporin p54 [ドブネズミ] g1537070	BLAST-GenBank MOTIFS SPScan
19	592	S460 S104 T178 S320 S321 T498 T531 Y365		ABC1前駆物質サイクリン: M153-Q162, F210-A229, G234-I254, V312-G332, T366-V378	ABC輸送体 [Methanobacterium thermo] g2622773	BLAST-GenBank MOTIFS BLIMPS-PRODOM BLAST-PRODOM
20	841	T98 S120 S203 T214 T276 S388 T438 T700 T838 T167 T179 S280 T370 S435 S531 S539 S666 S693 S830	N368 N490 N624	膜貫通ドメイン: Y451-D469, M544-F562, F577-F597, G775-M797 空胞性イオン輸送 サブユニットサイクリン: M10-F831	空胞性H+/ATPase サブユニット [ドブネズミ] g206430	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER BLIMPS-PRODOM BLAST-PRODOM BLAST-DMO
21	253	S50 T139 T152 T177 S202 T143 Y55		糸状体キヤリア タンパク質ドメイン: Y31-S248 糸状体エネルギー輸送 タンパク質サイクリン配列: I62-086, I110-G122	糸状体非結合タンパク質 UCP-4 [ヒト] g4324701	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS ProfileScan BLAST-PRODOM BLAST-DMO

【表9】

表2-5

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション可能部位	サイロ配列、モチーフ及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及びデータベース
22	229	S69 S26 S109 T162 S178 S25 S64 S65 T210 S219		シグナルペプチド: M1-A47 糸状体キヤリアタンパク質 サイロ: Q32-G220 糸状体キヤリアタンパク質 サイロ配列: S36-T49, T49-V63, G92-E112, T144-T162, Y187-F205	グレープス菌 キヤリアタンパク質 [ウシ] g387	BLAST-GenBank MOTIFS SPScan HMME-PFAM BLIMPS-BLOCKS ProfileScan BLIMPS-PRINTS BLAST-PRODOM BLAST-DOMO
23	170	S26 S31 S149 S164 T22 T157	N66 N145	ジヒドロ酸化 ピリジン-感受性型 カルシウムチャネルサイロ: Y2-A47, I49-V77, A83-N100, R106-E131 SH3ドメイン: V59-R122	電位依存性 カルシウムチャネル ペータ-4サブユニット [ヒト] g2058727	BLAST-GenBank MOTIFS HMME-PFAM BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRINTS BLIMPS-PFAM BLAST-PRODOM BLAST-DOMO
24	655	T194 S195 S232 T362 S655 S4 S88 T135 T153 S187 T214 S322 T345 S353 S443 T609 S261 S381 S384	N338 N418 N557 N596	膜貫通ドメイン: I396-K417, Y494-S522, T538-V556 ABC輸送体ドメイン: P73-G262 ABC輸送体ファミリー サイロ配列: I78-L89, V186-D217	乳がん耐性タンパク質 (多量輸送体) [ヒト] g4038352	BLAST-GenBank MOTIFS HMME HMME-PFAM BLIMPS-BLOCKS ProfileScan BLAST-PRODOM BLAST-DOMO
25	184	T51 S29 T100 S138 S151 Y78	N27		カチオン輸送タンパク質 [E. coli] g495778	BLAST-GenBank MOTIFS
26	154	S54 S42 S62 T78 Y104		糸状体エネルギー輸送 タンパク質サイロ: P89-L97, M1-E41, M73-L152 糸状体キヤリア タンパク質ドメイン: G2-L152	キヤリアタンパク質C2 に類似 [c. elegans] g3879669	MOTIFS HMME-PFAM BLAST-PRODOM BLAST-DOMO BLAST-GenBank

【表10】

表2-6

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシル化可能部位	サイン配列、モチーフ及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及びデータベース
27	438	S170 T5 T51 T265 T300 S425	N50 N423	膜貫通ドメイン: C91-L111, L237-I257, I305-M332, M332-L354, L391-V408, I186-A204 核融合タンパク質E-5.1ドメイン: S6-K128	多刺流出輸送体 g2635104	MOTIFS HMMER BLAST-GenBank
28	237	S10 S47 T72 S28 S96 S148 T173 T222 S6 S21 T32 T61 T192	N35	核融合タンパク質E-5.1ドメイン: S6-K128	ARL-6相互作用タンパク質-4 [ハツカネズミ] g4927204	MOTIFS BLAST-DOMO BLAST-GenBank
29	219	T66 S194 T200		シングルペプチド: M1-R19 or M1-K15 カゼインアルファノペペターゼイン: M1-N39	表面抗原 [クルーストリパノソーマ] g161956	MOTIFS HMMER SPScan ProfileScan BLAST-GenBank
30	707	S31 T6 T55 T263 T328 T546 T580 T594 S662 S673 T32 S50 S231 T244 T306 T385 S439 S476 S533 S553 S624	N343 N570 N638 N703	カリウムチャンネルサイン: A62-T81 カリウムチャンネル 完全(integral)膜 タンパク質ドメイン: S13-D117	NY-REN-45抗体 (カリウム チャンネルタンパク質に類似) [ヒト] g5360115	MOTIFS BLIMPS-PRINTS BLAST-DOMO BLAST-GenBank
31	279	T18 T245 T206	N181	シグナル分解: M1-G45 コネクシンドメイン: M1-V99, V20-Y44 コネクシンサイン: L33-V86, L152-F205, F51-P73, S76-L96 L133-Y159, C169-T189, I190-L218 ギャップ結合タンパク質 コネクシン膜貫通領域: F5-Y97, L133-K223, M1-S130	ギャップ結合タンパク質 (コネクシンに類似) [ヒト] g3006230	MOTIFS SPScan HMMER BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRINTS BLAST-PFAM ProfileScan BLAST-PRODOM BLAST-DOMO BLAST-GenBank

【表11】

表2-7

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシル化可能部位	サイロ配列、モチーフ及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及びデータベース
32	154	S114		シグナルペプチド: M1-A35 or M1-A14 膜貫通ドメイン: F83-L102	mBOCT (効力のある 有機カチオン輸送体) [ハツカホスミ] g4589468	MOTIFS HMMER SPScan BLAST-GenBank
33	289	T83 T205 S269 T279	N60	糸状体エネルギー輸送 タンパク質サイイン: M1-G147, P17, P115, N185-K280, A101-Q181, Y184-I278 糸状体キャリア タンパク質ドメイン: M1-E176, N185-K280 糸状体膜貫通輸送 タンパク質領域: P17-R182, P180-I278	糸状体溶質キャリア [回遊糸状虫] g1518458	MOTIFS HMMER-PFAM BLAST-DOMO BLAST-PRODOM ProfileScan BLAST-GenBank
34	300	S189 S195 S204 T257		糸状体エネルギー輸送 タンパク質サイイン: P19-M27, D2-I53, L209-I295 糸状体キャリアタンパク質ドメイン: D2-Y295 輸送タンパク質領域: P122-Y295	YKL522-糸状体1ADP/ATP キャリアタンパク質 ホモログ[サツカロミセス -モレヒシエ] g254449	MOTIFS HMMER-PFAM ProfileScan BLAST-PRODOM BLAST-DOMO BLAST-GenBank
35	382	S34 S207 T221 S312 T40 S53 T112 T117 T277 S337	N96 N372	Kelch モチーフ: H191-G249, E250-D301	ヒト宿主細胞因子 C1に類似[ヒト] g3875291	MOTIFS HMMER BLAST-PFAM BLAST-GenBank

【表12】

表2-8

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシル化可能部位	サイン配列、モチーフ及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及びデータベース
36	287	T36 T118 S180 S230 T84 S168 T244		糸状体エネルギー輸送タンパク質サイン: P26-L34, P219-L227, L97-G193, W10-V89, D197-F281, P96-Y194 糸状体キャリア タンパク質ドメイン: A5-F281 糸状体褐色脂肪領域: Y82-Q94, Y151-S168, Y194-C212	糸状体ジカルボン酸輸送体 [トブネズミ] g36646426	MOTIFS HMMER-PFAM BLIMPS-PRINTS BLAST-DOMO BLAST-GenBank
37	497	T65 T135 S147 T360 S8 T22 S45 S291	N63 N314 N414	膜貫通ドメイン: M114-T137, M364-M380, Y390-A413, A421-D444, F456-V478 葉酸輸送体ドメイン: W30-H218, I253-K484	軽減された葉酸輸送体[ヒト] g1041934	MOTIFS HMMER BLAST-PRODOM BLAST-DOMO SPScan BLAST-GenBank
38	228	T21 S124 T145 S158 T190 T95 S132 S137 T177		チトクロームb5中の ヘム結合ドメイン: Y19-G98 チトクロームb5 フラミリドドメイン: H28-P75	チトクロームb5含有融合 タンパク質 g1040729 P=1.2e-07	MOTIFS HMMER-PFAM BLAST-GenBank ProfileScan
39	273	T63 S158 T48	N214	膜貫通ドメイン: L85-N105, F180-Y200 膜間腔ドメイン: F30-F251	Sqv-7様タンパク質 (スクレオチド-糖輸送体) [ヒト] g4008517	MOTIFS HMMER BLAST-DOMO BLAST-GenBank

【表13】

表2-9

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション可能部位	サイン配列、モチーフ及びドメイン	ホモログ配列	分析方法及びデータベース
40	206	S187 S201	N158	シグナルペプチド: M1-G29 or M1-A27 Emopamil結合タンパク質: G37-S187, L15-K203 膜貫通ドメイン: Y164-L183	C-8.7スチロール インメラゼ-gs11 [シロイヌズナ] g2772934	MOTIFS HMMER ProfileScan BLAST-DOMO BLAST-GenBank
41	235	S192 S200 S56 T95 T146 S199 T207 S229 T53 T61 T69 T119 T148 Y70	N123	膜貫通ドメイン: F15-I34, M155-V174 チャネルミエリンタンパク質: L18-M181 ナトリウムチャネルペクター-2 サブユニット断片: F15-E210 免疫グロブリンドメイン: I34-V136	ミエリンタンパク質ゼロ (MPZ) [ヒト] g2160399	MOTIFS HMMER BLIMPS-PRINTS BLAST-PRODOM BLAST-DOMO BLAST-GenBank
42	147	T79 T116 S3 S66 Y89 Y98	N118	シグナルペプチド: M1-G23 or M1-A20 トランスチレチンサイン: S28-S132 トランスチレチンドメイン: G21-Q146	トランスチレチン断片 [イノジ] g1009702	MOTIFS HMMER ProfileScan BLAST-PRODOM BLAST-DOMO BLAST-GenBank BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRINTS
43	147	T5 S88 T39		グロビンドメイン: V2-H147 ヘム酸素輸送タンパク質ドメイン: L32-H147	IIIペクター3グロビン [ドブネズミ] g395943	MOTIFS HMMER-PFAM BLAST-PRODOM BLAST-DOMO BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRINTS

【表14】

表3-1

スクレオチド SEQ ID NO:	選択断片	発現組織 (割合)	疾患または症状 (割合)	ペクター
44	1567-1611 2107-2151	胃腸 (0.203) 造血/免疫 (0.188) 神経 (0.156)	細胞増殖及び癌 (0.547) 炎症 (0.422)	PELUESCRIPT
45	1-92 351-434	内分泌 (0.333) 発達 (0.167) 胃腸 (0.167) 筋骨格 (0.167) 生殖 (0.167)	細胞増殖及び癌 (0.833) 炎症 (0.167)	PINCY
46	920-964 1352-1396	生殖 (0.304) 胃腸 (0.174) 心血管 (0.130) 造血/免疫 (0.130) 神経 (0.130)	細胞増殖及び癌 (0.478) 炎症 (0.391)	PSPORT1
47	1-80 768-848	神経 (0.273) 生殖 (0.273) 胃腸 (0.127) 造血/免疫 (0.127)	細胞増殖及び癌 (0.564) 炎症 (0.400)	PINCY
48	111-194 687-758	生殖 (0.221) 神経 (0.185) 胃腸 (0.124)	細胞増殖及び癌 (0.552) 炎症 (0.343)	PINCY
49	1-97	神経 (0.234) 造血/免疫 (0.191) 胃腸 (0.149)	細胞増殖及び癌 (0.617) 炎症 (0.340)	PINCY
50	218-262	心血管 (1.000)	癌 (0.333) 炎症/トラウマ (0.333) 細胞増殖 (0.333)	PSPORT1
51	811-855	造血/免疫 (0.180) 胃腸 (0.146) 生殖 (0.281)	癌 (0.393) 炎症/トラウマ (0.515) 細胞増殖 (0.146)	PSPORT1
52	595-639	胃腸 (0.286) 生殖 (0.714)	癌 (0.429) 炎症/トラウマ (0.429)	PINCY
53	96-140	心血管 (0.167) 造血/免疫 (0.167) 神経 (0.250) 生殖 (0.167)	癌 (0.250) 炎症/トラウマ (0.167) 細胞増殖 (0.167)	PINCY

【表15】

表3-2

スクレオチド SEQ ID NO:	選択断片	発現組織 (割合)	疾患または症状 (割合)	ベクター
54	507-551	生殖 (0.323) 胃腸 (0.154) 神経 (0.123)	癌 (0.446) 炎症/トラウマ (0.308) 細胞増殖 (0.185)	PBLUESCRIPT
55	455-499	泌尿器 (0.333) 神経 (0.222) 生殖 (0.222)	癌 (0.667) 細胞増殖 (0.333)	PBLUESCRIPT
56	1835-1879	神経 (0.625) 胃腸 (0.375)	炎症/トラウマ (0.375) 癌 (0.250) 神経 (0.250)	pINCY
57	811-855	胃腸 (1.000)	炎症/トラウマ (0.667)	pINCY
58	390-434	生殖 (0.320) 神経 (0.240) 泌尿器 (0.120)	癌 (0.520) 炎症/トラウマ (0.240) 細胞増殖 (0.160)	PSPORT1
59	413-457	胃腸 (0.333) 筋骨格 (0.333) 神経 (0.333)	癌 (0.333) 神経 (0.333)	pINCY
60	2021-2084	神経 (0.197) 胃腸 (0.184) 生殖 (0.184)	癌 (0.461) 炎症/トラウマ (0.316) 細胞増殖 (0.118)	pINCY
61	65-109	神経 (0.226) 生殖 (0.208) 心血管 (0.113) 胃腸 (0.113)	癌 (0.528) 炎症/トラウマ (0.301) 細胞増殖 (0.208)	pINCY
62	379-423 1867-1911	生殖 (0.282) 胃腸 (0.205) 神経 (0.154)	癌 (0.538) 炎症/トラウマ (0.282) 細胞増殖 (0.103)	PSPORT1
63	362-406 1193-1237	泌尿器 (0.500) 生殖 (0.333) 心血管 (0.167)	癌 (0.667) 炎症/トラウマ (0.333)	pINCY
64	394-438	神経 (0.294) 生殖 (0.265) 心血管 (0.118)	癌 (0.382) 炎症/トラウマ (0.235) 細胞増殖 (0.118)	pINCY

【表16】

表3-3

ヌクレオチド SEQ ID NO:	選択断片	発現組織 (割合)	疾患または症状 (割合)	ペクター
65	768-812	生殖 (0.300) 内分泌 (0.200) 胃腸 (0.200) 造血/免疫 (0.200)	炎症/トラウマ (0.500) 癌 (0.400)	pINCY
66	77-121	神経 (1.000)	神経 (1.000)	pINCY
67	1999-2043	生殖 (0.324) 神経 (0.265) 胃腸 (0.235)	癌 (0.500) 炎症/トラウマ (0.294) 細胞増殖 (0.118)	pINCY
68	561-605	造血/免疫 (0.455) 胃腸 (0.182) 神経 (0.182)	炎症/トラウマ (0.546) 細胞増殖 (0.182)	pINCY
69	679-729	神経 (0.292) 胃腸 (0.208) 造血/免疫 (0.125)	癌 (0.250) 細胞増殖 (0.375) 炎症/トラウマ (0.416)	PBLUESCRIPT
70	95-366 1078-1185	生殖 (0.206) 造血/免疫 (0.186) 心血管 (0.127)	癌 (0.373) 炎症/トラウマ (0.382) 細胞増殖 (0.176)	PBLUESCRIPT
71	33-152	生殖 (0.275) 神経 (0.163) 胃腸 (0.137)	癌 (0.438) 炎症/トラウマ (0.314) 細胞増殖 (0.176)	PSPORT1
72	81-779	胃腸 (1.000)	癌 (1.000)	pINCY
73	719-817 1202-1414	生殖 (0.311) 造血/免疫 (0.203) 胃腸 (0.122)	癌 (0.459) 炎症/トラウマ (0.379) 細胞増殖 (0.203)	PSPORT1
74	1-848	神経 (0.750) 皮膚 (0.250)	癌 (0.250) 細胞増殖 (0.250) 炎症/トラウマ (0.500)	pINCY
75	1-478	心血管 (0.714) 発達 (0.143) 造血/免疫 (0.143)	癌 (0.571) 細胞増殖 (0.286) 炎症 (0.143)	pINCY
76	1-134	生殖 (0.253) 神経 (0.241) 胃腸 (0.127) 造血 (0.127)	癌 (0.494) 炎症 (0.215) 細胞増殖 (0.127)	PSPORT1

【表17】

表3-4

ヌクレオチド SEQ ID NO:	選択断片	発現組織 (割合)	疾患または症状 (割合)	ベクター
77	510-719 960-1100	生癌 (0.467) 心血管 (0.133) 胃腸 (0.133)	癌 (0.467) 炎症/トラウマ (0.467)	PINCY
78	180-293	生癌 (0.230) 神経 (0.225) 胃腸 (0.124)	癌 (0.478) 炎症/トラウマ (0.292) 細胞増殖 (0.191)	PINCY
79	192-653 795-935	生癌 (0.417) 胃腸 (0.292) 泌尿器 (0.125)	癌 (0.750) 細胞増殖 (0.125) 炎症/トラウマ (0.167)	PINCY
80	139-1044	生癌 (0.245) 神経 (0.143) 発達 (0.122)	癌 (0.490) 炎症/トラウマ (0.286) 細胞増殖 (0.224)	PINCY
81	233-916	生癌 (0.667) 心血管 (0.167) 神経 (0.167)	癌 (0.500) 細胞増殖 (0.333) 炎症 (0.167)	PINCY
82	1-153 760-816	胃腸 (0.282) 造血/免疫 (0.205) 生癌 (0.205)	炎症/トラウマ (0.461) 癌 (0.308) 細胞増殖 (0.205)	PINCY
83	57-299	神経 (0.179) 生癌 (0.179) 胃腸 (0.128)	癌 (0.564) 細胞増殖 (0.256) 炎症/トラウマ (0.180)	PINCY
84	1-707	胃腸 (0.500) 造血/免疫 (0.500)	癌 (0.500) 炎症 (0.500)	PINCY
85	451-594	造血/免疫 (1.000)	細胞増殖 (1.000)	PINCY
86	8-124 161-187 407-472	発達 (1.000)	細胞増殖 (1.000)	PINCY

【表18】

表4-1

配列ID番号	ライブラリ	ライブラリの説明
4 4	HNT2AGT01	ライブラリは、抗原感作神経細胞前駆体の特性を示すヒト奇形癌を由来とするhNT2細胞株より単離したRNAを用いて、Stratagene社で作製された (STR937233)。細胞は5週間レチノイン酸で処理され、2週間有糸分裂阻害剤で処理され、調整培地中で更に4週間成熟することが許された。
4 5	COLNFET02	ライブラリは、妊娠期間20週間で死亡した白人の女胎児の結腸組織から単離したRNAを用いて作製した。
4 6	PANCN0T04	ライブラリは、自動車事故で死亡した5歳の白人男性の膵臓組織より単離したRNAを用いて作製された。血清学的には、サイトメガロウイルス(CMV)に対して陽性だった。
4 7	ADRETUT05	ライブラリは、52歳白人女性の片側副腎摘出術中に副腎腫瘍組織を採取し、その副腎腫瘍組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には褐色細胞腫である。
4 8	LUNG TUT11	ライブラリは、57歳の白人男性の右下葉より分節性肺切除術の際に取り除いた肺腫瘍組織より単離したRNAを用いて作製された。病理学的には、浸潤性グレード4扁平上皮癌を示した。多発性肺内気管支周囲リンパ節は、転移扁平上皮癌を示した。病歴には、良性の脳新生物及び喫煙の乱用があった。家族歴には、脊髄癌、2型糖尿病、脳血管障害、及び悪性前立腺新生物があった。
4 9	BRAVXT03	ライブラリは、妊娠22週で死亡した女性胎児の脳より取り除いた治療星状細胞より単離したRNAを用いて作製された。細胞は細胞壊死ファクター (TNF) アルファ及びびインターロイキン(IL-1)、各々10ng/ml、24時間で処理した。
5 0	LUNGAST01	ライブラリは、頭部外傷で死亡した17歳の白人男性の肺組織から単離したRNAを用いて作製した。患者の病歴には喘息があった。
5 1	OVARN0T02	ライブラリは、心筋梗塞で死亡した59歳の白人女性より取り除いた卵巣組織より単離したRNAを用いて作製した。病歴には、心筋症、冠状動脈疾患、前心筋梗塞、高コレステロール血症、高血圧、及び節炎があった。
5 2	BRSTM0T13	ライブラリは両側単純乳房切除術及び総合的乳房再構築 (total breast reconstruction) の際に36歳の白人女性の左内側側方乳房より摘出した乳房組織より単離したRNAを用いて作製された。病理学的には、良性の乳房組織を示した。病歴には、乳房新生物、抑うつ障害、高脂血症、慢性胃潰瘍、及び子宮外妊娠があった。家族歴には、心筋梗塞、脳血管障害、アテローム冠動脈疾患、高脂血症、皮膚癌、乳癌、抑うつ障害、食道癌、骨癌、ホジキンリンパ腫、膀胱癌、心臓異常があった。

【表19】

表4-2

配列ID番号	ライブラリ	ライブラリの説明
5 3	SMCNO0S01	この差引き冠状動脈平滑筋細胞ライブラリは、処置した冠状動脈平滑筋細胞ライブラリからの7.56×10 <sup>6</sup> 個のクローンを用いて作製し、未処置の冠状動脈平滑筋細胞ライブラリからの6.12×10 <sup>6</sup> 個のクローンで5.8時間差引きハイブリダイゼーションを2回行った。差引きハイブリダイゼーションのための開始ライブラリは、3歳の白人男児から採取した冠状動脈平滑筋細胞から単離したRNAを用いて作製した。この細胞を、それぞれ10 ng/mlのTNF α及びIL-1 βで20時間処置した。差引き用のハイブリダイゼーションプロトコルは、同じドナーからの未処置の冠状動脈平滑筋細胞から単離したRNAで作製した類似のライブラリに由来する。
5 4	HUVEN0B01	ライブラリはHUV-EG-C (ATCC CRL 1730)細胞より単離されたRNAを用いて作製された。
5 5	HNT2RAT01	ライブラリは、抗原感作神経細胞前駆体の特性を示すヒト奇形瘤を由来とするhNT2細胞株より単離したRNAを用いて、Stratagene社で作製された (STR937231)。細胞は24時間レチノイン酸で処理された。
5 6	SINTBST01	ライブラリは、18歳の白人女性の腸吻合術の際に回腸組織を採取し、その回腸組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、1.5cmの小腸を含む回腸のクロローン病である。家族歴には、脳血管疾患及びアテローム硬化性冠状動脈疾患が含まれる。
5 7	ISLINO101	ライブラリは、脾島細胞のプールされた採取源から単離したRNAを用いて作製した。
5 8	COLNNO111	COLNNO111ライブラリは、60歳の白人男性の左結腸半切除中に結腸組織を採取し、その結腸組織から単離したRNAを用いて作製した。
5 9	BONRTUT01	ライブラリは、16歳の白人男性の肋骨切除及び肺楔状切除術の際に採取した肋骨腫瘍組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、グレード3 (4の3)の転移性の骨肉腫であって、胸壁を含む腫瘤を形成していた。
6 0	LUNGTUT10	LUNGTUT10ライブラリは、65歳の白人女性の肺区域切除中に左上葉から肺腫瘍組織採取し、その肺腫瘍組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、グレード2の転移性粘液性脂肪肉腫及びグレード4の転移性脂肪肉腫である。患者の病歴には、軟組織癌、乳癌、続発性肺癌がある。
6 1	OVARNO109	このライブラリは、28歳白人女性の腔式子宮摘出術及びアロピーパー管と卵巣の除去の際に採取した卵巣組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、左右の卵巣の0.4~1.5cmの濾胞性嚢胞、慢性子宮頸管炎及び子宮頸の扁平化生を示していた。子宮内膜は弱い増殖期であった。家族歴には、良性高血圧及び高脂血症、アテローム硬化性冠状動脈疾患があった。

表4-3

配列ID番号	ライブラリ	ライブラリの説明
6 2	THP1AZS08	ライブラリは、5-aza-2'-デオキシシチジン(AZ)処理THP-1前単核細胞株ライブラリよりの5.76×10 <sup>6</sup> 個のクローンを用いて作製された。開始RNAは、0.8μMのAZで3日間処理したTHP-1前単核細胞からなった。AZ処理THP-1細胞ライブラリからの5.76×10 <sup>6</sup> 個のクローンは、次に未処理のTHP-1細胞ライブラリよりの5.0×10 <sup>6</sup> 個のクローンで、2ラウンドの差し引きハイブリダイゼーションにかけられた。差し引きハイブリダイゼーションの条件はSwaroopら(1991)のNucleic Acids Res. 19:1954、及びBonaldoら(1996)のGenome Research 6:791の方法論を基にした。THP-1(ATCC TIB 202)は、急性単球白血物の1歳男児の末梢血液に由来するヒト前単核細胞株である(Int. J. Cancer (1980) 26:171を参照)。
6 3	BRSTN0T12	このライブラリは、32歳白人女性の両側乳房縮小術の際に採取した病変乳房組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、非増殖性線維嚢胞症を示していた。家族歴には、良性高血圧及びアテローム硬化性冠動脈疾患があった。
6 4	PENCN0T09	ライブラリは、陰茎右cavernosa体組織より単離したRNAを用いて作製された。
6 5	PROSTUS19	ライブラリは、ある前立腺腫瘍ライブラリからの236万のクローンを用いて作製し、通常の前立腺ライブラリからの236万のクローンで差し引きハイブリダイゼーションを2回行った。差し引きのための開始ライブラリは、59歳白人男性のリンパ節を含む根治前立腺切除の際に採取した前立腺腫瘍組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、英膿の浸潤を周辺に伴う前立腺に閉する腺癌(Gleasonグレード3+3)があった。既往症には、結腸憩室炎及び石綿症、血栓静脈炎があった。家族歴には、良性高血圧、多発性骨髄腫及びびりウマチ様関節炎が含まれていた。差引のためハイブリダイゼーションプロローブは、1-anchored(dT)プライマーが用いられない事を除き、同様に構成されたライブラリに由来した。差し引きハイブリダイゼーションの条件は、Swaroop他 NAR (1991) 19:1954及びBonaldo他 Genome Research (1996) 6:791の方法に従った。
6 6	BRABD IR01	ライブラリは、脳血管発作で死亡した57歳白人男性の脳から採取した病変脳血管組織から単離したRNAを用いて作製した。患者の病歴には、ハンチントン病、気腫、長期にわたる喫煙があった。
6 7	LIVRD IR01	このライブラリは、63歳の白人女性の肝臓移植の際に採取した病変肝臓組織から単離したRNAを用いて作製した。患者の病歴には、胆汁性肝硬変があった。血清学的には、抗ミトコンドリア抗体に対して陽性だった。

【表21】

表4-4

配列ID番号	ライブラリ	ライブラリの説明
6 8	COLCDIT03	ライブラリは67歳の女性の盲腸より取り除いた病変結腸ポリープ組織より単離したRNAを用いて作製された。病理学的には、良性の盲腸ポリープがあった。関連腫瘍組織の病理学的には、盲腸内にて菌状 (fungating) 腫瘍を形成する乳頭状腺腫中に生じる侵襲性グレード3腺癌があった。
6 9	TBLYN0T01	このライブラリは、白血球化細胞からの T-B リンパ芽球のハイブリッドから単離した RNA を用いて、Stratagene 社で作製された (STR937214)。
7 0	KIDN0T01	ライブラリは、頭蓋内出血で死亡した64歳の白人女性の腎臓組織より単離したRNAを用いて作製された。病歴にはリウマチ様関節炎及び喫煙があった。
7 1	LUNGAST01	ライブラリは、頭部外傷で死亡した年齢17歳の白人男性の肺組織から単離した RNA で作製した。患者の既往症には喘息があった。
7 2	LPARN0T02	ライブラリは、耳下腺癌を持つ70歳の男性の左側耳下 (唾液) 腺より採取した組織より単離したRNAを用いて作製された。
7 3	OVARN0T03	ライブラリは、43歳白人女性の両側卵管卵巣摘出術の際に採取した卵巣組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、関連腫瘍組織はグレード2の粘液性嚢胞腺癌を示していた。家族歴には、アテローム硬化性冠動脈疾患及び痔瘻癌、ストローク、脳血管障害、乳癌、子宮癌が含まれていた。
7 4	ENDCN0T03	このライブラリは、ある白人新生児 (男児) から採取した皮膚微小血管内皮細胞から単離した RNA を用いて作製した。
7 5	LUNGN0T18	ライブラリは、66歳の白人女性から採取された左上肺葉組織から単離した RNA を用いて作製した。関連する腫瘍組織は、病理学的にはグレード2の腺癌を示していた。患者の病歴には、脳血管障害及びアテローム性冠動脈疾患が含まれる。家族歴には、心筋梗塞及びアテローム性冠動脈疾患が含まれる。
7 6	NGANN0T01	ライブラリは、9歳白人男児の胸壁軟組織の切除の際に採取した神経節腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、節細胞腫を示していた。家族歴には喘息が含まれる。
7 7	LUNGTUT09	ライブラリは分節性の肺切除の際に68歳の白人男性より摘出された肺腫瘍組織より単離したRNAを用いて作製された。病理学的には侵入性グレード3扁平上皮癌及び転移性腫瘍を示した。病歴には2型糖尿病、甲状腺障害、抑うつ障害、高脂血症、食道潰瘍、及び喫煙があった。

【表22】

表4-5

配列ID番号	ライブラリ	ライブラリの説明
78	ES0GTUT02	ライブラリは、部分的食道切除術、噴門切除術、幽門筋層切開術、及び所属リンパ節切除術の際に、61歳の白人男性より得た食道腫瘍組織より単離したRNAを用いて作製された。病理学的には、食堂中の侵襲性グレート3の腺癌を示していた。家族歴には、アテローム性冠動脈疾患、2型糖尿病、慢性肝疾患、原発性心筋症、良性高血圧、及び脳血管障害があった。
79	KIDNNOT19	ライブラリは、65歳白人男性の診査開腹術及び尿管切除術の際に腎臓組織を採取し、その腎臓組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、関連腫瘍組織は左腎臓の左極内のグレート1の腎細胞癌である。患者の病歴には、腹部皮膚の悪性黒色腫及び結腸の良性腫瘍、脳血管障害、腎ヘルニアがある。家族歴には、心血管及び脳血管障害及び前立腺癌が含まれる。
80	TLYJINT01	このライブラリは、ある男性のT細胞由来のJurkat細胞株から単離したRNAを用いて作製した。患者の病歴には、T細胞性白血病があった。これは同ドナーよりの非誘導Jurkat細胞株ライブラリである。
81	PENCNOT06	ライブラリは、3歳の白人男性より取り除いた陰茎cavernosa体組織より単離したRNAを用いて作製された。関連組織の病理学的には、陰茎海绵体を浸潤し両睾丸を包む軟組織陰嚢腫瘍を形成する侵襲性グレート4尿路上皮癌があった。右鼠径リンパ節は、結節外浸潤を伴う転移グレート4尿路上皮癌を示した。
82	UTRSTUT05	ライブラリは、年齢41歳の白人女性から腔式子宮摘出及び子宮内容除去の際に採取された子宮の腫瘍組織から単離されたRNAを用いて作製した。病変は、子宮平滑筋腫を示していた。子宮内膜は分泌性で、子宮内膜ポリープの断片を含んでいた。良性子宮頸管内粘膜及び子宮頸部粘膜が子宮頸管内で認められた。患者の既往症には腹壁ヘルニア及び良性卵巣新生物があった。
83	LUNGN0T37	ライブラリは非開放性頭部損傷で死亡した15歳の白人男性より取り除いた肺組織より単離したポリRNAを用いて作製された。血清学的にはサイトメガロウイルスに対して陽性であった。
84	LIVRTUT09	ライブラリは、HepG2の誘導体である未処理のC3A肝細胞株より単離されたRNAを用いて作製された。細胞株は15歳の白人男性より取り除いた肝芽細胞腫を由来としていた。
85	MCLRUNT01	ライブラリは、60歳の男性より取り除いた軟膜より得た未処理末梢血単核細胞組織より単離したRNAを用いて作製された。
86	MCLRUNT01	ライブラリは、60歳の男性より取り除いた軟膜より得た未処理末梢血単核細胞組織より単離したRNAを用いて作製された。

【表23】

表5-1

プログラム名	説明	引用文献	パラメーター閾値
ABI FACTURA	核酸配列においてベクター配列を除去して不定の塩基をマスクするプログラム。	P-E Biosystems, Foster City, CA.	
ABI/PARACEL FDF	Fast Data Finderは、アミノ酸または核酸配列の比較及び注釈付け (annotation) に有用である。	P-E Biosystems, Foster City, CA; Paracel Inc., Pasadena, CA.	不一致<50%
ABI AutoAssembler	核酸配列を構築するプログラム。	P-E Biosystems, Foster City, CA.	
BLAST	Basic Local Alignment Search Tool は、アミノ酸及び核酸配列の配列類似性検索に有用であり、blastp及びblastn、blastx、tblastn、tblastxの5つのファンクションがある。	Altschul, S.F.他 (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Altschul, S.F. 他 (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402.	ESTs: 確率値=1.0E-8 以下 完全長配列: 確率値=1.0E-10 以下
FASTA	Pearson及びLipmanアルゴリズムは、問合わせの配列と同種の配列群との類似性を検索する。FASTAは、fasta及びtfasta、fastx、tfastx、ssearchの少なくとも5つのファンクションを含む。	Pearson, W.R. and D.J. Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:2444-2448; Pearson, W.R. (1990) Methods Enzymol. 183: 63-98; Smith, T.F. and M. S. Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2:482-489.	ESTs: fasta E値=1.06E-6 構築されたESTs: fasta 同一性=95%以上、一致長さ=200 塩基以上、fastx E値=1.0E-8 以下 完全長配列: fastx スコア=100 以上
BLIMPS	BLOCKS IMPROVED Searcherは、BLOCKS及びPRINTS、DOMO、PRODOM、PFAM データベースにおける配列に対して、ある配列の一致性を調べ、遺伝子ファミリー及び配列相同性、構造的フィンガープリント領域を探索する。	Henikoff, S and J.G. Henikoff, Nucl. Acid Res., 19:6565-72, 1991. J.C.; Henikoff and S. Henikoff (1996) Methods Enzymol. 266:88-105; Artwood, T.K. 他 (1997) J. Chem. Inf. Comput. Sci. 37: 417-424.	スコア=1000 以上 スコア/強度=0.75 以上 該当する場合、確率値=1.0E-3 以下
HMMER	PFAMなどのタンパク質ファミリーコンセンサス配列の隠れマルコフモデル(HMM)に基づいたデータベースに対して問合せ配列を検索するアルゴリズム。	Krogh, A. 他 (1994) J. Mol. Biol., 235:1501-1531; Sonnhammer, E.L.L. 他 (1988) Nucleic Acids Res. 26:320-322.	スコア=10-50 ビット、各タンパク質ファミリーによって異なる。

【表 2 4】

表5-2

プログラム名	説明	引用文献	パラメータ-閾値
ProfileScan	Prosite で定義された配列パターンと一致するタンパク質配列における構造及び配列のモチーフを検索するアルゴリズム。	Gribskov, M. 他 (1988) CABIOS 4:61-66; Gribskov, 他 (1989) Methods Enzymol. 183:146-159; Bairoch, A. 他 (1997) Nucleic Acids Res. 25:217-221	ノーマライズされた質のスコア≧特定の Prositeモチーフに対する GCG 指定"HIGH"値 通常、スコア=1.4-2.1
Phred	高い感度及び確率で自動配列決定機のトレースを調べる塩基読出しアルゴリズムである。	Ewing, B. 他 (1998) Genome Res. 8:175-185; Ewing, B. and P. Green (1998) Genome Res. 8:186-194.	
Phrap	Smith-Waterman アルゴリズムの効率的なインプリメンテーションに基づく SWAT や CrossMatch を含む Phrap's Revised Assembly プログラムであって、配列相同性の検索及び DNA 配列の構築に有用である。	Smith, T.F. and M. S. Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2:482-489; Smith, T.F. and M.S. Waterman (1981) J. Mol. Biol. 147:195-197; Green, P., University of Washington, Seattle, WA.	スコア=120 以上 一致長さ=56 以上
Consed	Phrap で構築したものの表示及び編集をするためのグラフィックツールである。	Gordon, D. 他 (1998) Genome Res. 8:195-202.	
SPScan	タンパク質配列をスキヤンして分泌シグナルペプチドの存在を調べる重み付けマトリクス解析プログラムである。	Nielson, H. 他 (1997) Protein Engineering 10: 1-6; Claverie, J.M. and S. Audic (1997) CABIOS 12: 431-439.	スコア=3.5 以上
Motifs	Prosite で定義された配列と一致したパターンについてアミノ酸配列を検索するプログラムである。	Bairoch 他 (1997) Nucleic Acids Res. 25:217-221 前出; Wisconsin Package Program Manual, version 9, page M51-59, Genetics Computer Group, Madison, WI.	

【配列表】

## SEQUENCE LISTING

<110> INCYTE GENOMICS, INC.  
 LAL, Preeti  
 YANG, Junming  
 YUE, Henry  
 HILLMAN, Jennifer L.  
 TANG, Y. Tom  
 BANDMAN, Olga  
 BURFORD, Neil  
 BAUGHN, Mariah R.  
 AZIMZAI, Yalda  
 LU, Dyung Aina M.  
 AU-YOUNG, Janice  
 PATTERSON, Chandra

<120> HUMAN TRANSPORT PROTEINS

<130> PF-0709 PCT

<140> To Be Assigned  
 <141> Herewith

<150> 60/139,923; 60/148,177; 60/149,357; 60/162,287  
 <151> 1999-06-17; 1999-08-10; 1999-08-18; 1999-10-28

<160> 86  
 <170> PERL Program

<210> 1  
 <211> 623  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 264114CD1

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

```

200
Gln Tyr Leu Ser Ser Val Leu Ser Gln Ile Arg Ile Asp Ala Leu 210
215
Ser Glu Val Thr Gln Arg Ala Trp Phe Gln Gly Leu Pro Pro Asn 225
230
Asp Lys Ser Val Val Val Gln Gly Leu Tyr Lys Ser Met Pro Lys 240
245
Phe Phe Lys Pro Arg Leu Gly Met Thr Lys Glu Glu Met Met Ile 255
260
Phe Ile Glu Ala Ser Ser Glu Asn Pro Cys Ser Leu Tyr Ser Ser 270
275
Val Cys Tyr Ser Pro Gln Ala Glu Lys Val Tyr Lys Leu Cys Ser 285
290
Pro Pro Ala Asp Leu His Lys Val Gly Thr Val Val Thr Pro Asp 300
305
Asn Asp Ile Tyr Ile Ala Gly Gly Gln Val Pro Leu Lys Asn Thr 315
320
Lys Thr Asn His Ser Lys Thr Ser Lys Leu Gln Thr Ala Phe Arg 330
335
Thr Val Asn Cys Phe Tyr Trp Phe Asp Ala Gln Gln Asn Thr Trp 345
350
Phe Pro Lys Thr Pro Met Leu Phe Val Arg Ile Lys Pro Ser Leu 360
365
Val Cys Cys Glu Gly Tyr Ile Tyr Ala Ile Gly Gly Asp Ser Val 375
380
Gly Gly Glu Leu Asn Arg Arg Thr Val Glu Arg Tyr Asp Thr Glu 390
395
Lys Asp Glu Trp Thr Met Val Ser Pro Leu Pro Cys Ala Trp Gln 405
410
Trp Ser Ala Ala Val Val Val His Asp Cys Ile Tyr Val Met Thr 420
425
Leu Asn Leu Met Tyr Cys Tyr Phe Pro Arg Ser Asp Ser Trp Val 435
440
Glu Met Ala Met Arg Gln Thr Ser Arg Ser Phe Ala Ser Ala Ala 450
455
Ala Phe Gly Asp Lys Ile Phe Tyr Ile Gly Gly Leu His Ile Ala 465
470
Thr Asn Ser Gly Ile Arg Leu Pro Ser Gly Thr Val Asp Gly Ser 480
485
Ser Val Thr Val Glu Ile Tyr Asp Val Asn Lys Asn Glu Trp Lys 495
500
Met Ala Ala Asn Ile Pro Ala Lys Arg Tyr Ser Asp Pro Cys Val 510
515
Arg Ala Val Val Ile Ser Asn Ser Leu Cys Val Phe Met Arg Glu 525
530
Thr His Leu Asn Glu Arg Ala Lys Tyr Val Thr Tyr Gln Tyr Asp 540
545
Leu Glu Leu Asp Arg Trp Ser Leu Arg Gln His Ile Ser Glu Arg 555
560
Val Leu Trp Asp Leu Gly Arg Asp Phe Arg Cys Thr Val Gly Lys 570
575
Leu Tyr Pro Ser Cys Leu Glu Glu Ser Pro Trp Lys Pro Pro Thr 585
590
Tyr Leu Phe Ser Thr Asp Gly Thr Glu Glu Phe Glu Leu Asp Gly 600
605
Glu Met Val Ala Leu Pro Pro Val 610
620
<210> 2
<211> 99
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1455669CD1

<400> 2
Met Ala Ala Pro Ala Glu Pro Cys Ala Gly Gln Gly Val Trp Asn

```

```

1          5          10          15
Gln Thr Glu Pro Glu Pro Ala Ala Thr Ser Leu Leu Ser Leu Cys
      20          25          30
Phe Leu Arg Thr Ala Gly Val Trp Val Pro Pro Met Tyr Leu Trp
      35          40          45
Val Leu Gly Pro Ile Tyr Leu Leu Phe Ile His His His Gly Arg
      50          55          60
Gly Tyr Leu Arg Met Ser Pro Leu Phe Lys Ala Lys Met Val Ala
      65          70          75
Ala Ile Pro Gly Ser Leu Glu Pro Gly Asn Val Arg Gly Arg Gln
      80          85          90
Gly Thr Gly Trp Asn Leu Val Lys Ser
      95
<210> 3
<211> 374
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2084989CD1

<400> 3
Met Glu Ser Lys Met Gly Glu Leu Pro Leu Asp Ile Asn Ile Gln
1          5          10          15
Glu Pro Arg Trp Asp Gln Ser Thr Phe Leu Gly Arg Ala Arg His
      20          25          30
Phe Phe Thr Val Thr Asp Pro Arg Asn Leu Leu Leu Ser Gly Ala
      35          40          45
Gln Leu Glu Ala Ser Arg Asn Ile Val Gln Asn Tyr Arg Ala Gly
      50          55          60
Val Val Thr Pro Gly Ile Thr Glu Asp Gln Leu Trp Arg Ala Lys
      65          70          75
Tyr Val Tyr Asp Ser Ala Phe His Pro Asp Thr Gly Glu Lys Val
      80          85          90
Val Leu Ile Gly Arg Met Ser Ala Gln Val Pro Met Asn Met Thr
      95          100          105          110
Ile Thr Gly Cys Met Leu Thr Phe Tyr Arg Lys Thr Pro Thr Val
      115          120          125          130
Val Phe Trp Gln Trp Val Asn Gln Ser Phe Asn Ala Ile Val Asn
      135          140          145          150
Tyr Ser Asn Arg Ser Gly Asp Thr Pro Ile Thr Val Arg Gln Leu
      155          160          165          170
Gly Thr Ala Tyr Val Ser Ala Thr Thr Gly Ala Val Ala Thr Ala
      175          180          185          190
Leu Gly Leu Lys Ser Leu Thr Lys His Leu Pro Pro Leu Val Gly
      195          200          205          210
Arg Phe Val Pro Phe Ala Ala Val Ala Ala Ala Asn Cys Ile Asn
      215          220          225          230
Ile Pro Leu Met Arg Gln Arg Glu Leu Gln Val Gly Ile Pro Val
      235          240          245          250
Ala Asp Glu Ala Gly Gln Arg Leu Gly Tyr Ser Val Thr Ala Ala
      255          260          265          270
Lys Gln Gly Ile Phe Gln Val Val Ile Ser Arg Ile Cys Met Ala
      275          280          285          290
Ile Pro Ala Met Ala Ile Pro Pro Leu Ile Met Asp Thr Leu Glu
      295          300          305          310
Lys Lys Asp Phe Leu Lys Val Gly Asp Cys Thr Ser Leu Val Leu
      315          320          325          330
Glu Trp Ala Met Ala Gly Arg Ser Asp Gln Ala Pro Thr Leu Ser
      335          340          345          350
Pro Ala Ser Pro Asp Ser Leu Arg Leu Ala Ser Pro Ser Pro Asp
      355          360          365          370
Pro Cys Thr Ala Ser Ser Thr Phe Val His Ser Ala Arg Met Asn
      375          380          385          390
Trp Ala Gly Val Lys Glu Leu Cys Arg Gly Arg Arg Arg Gly Gln
      395          400          405          410
Arg Lys Glu Thr Asn Phe Ile Ser Val Thr Pro Val Ala Ser Asp

```

```

          335          340          345
Thr Gln Lys Gly Thr Val Ile Val Met Leu Asp Leu Met Leu Ile
          350          355          360
Leu Leu Pro Pro Ser Ala Ser Ile Leu Arg Gly Thr His Gly
          365          370

```

```

<210> 4
<211> 271
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2501034CD1

```

```

<400> 4
Met Gly Asn Gly Gly Arg Ser Gly Leu Gln Gln Gly Lys Gly Asn
 1          5          10          15
Val Asp Gly Val Ala Ala Thr Pro Thr Ala Ala Ser Ala Ser Cys
          20          25          30
Gln Tyr Arg Cys Ile Glu Cys Asn Gln Glu Ala Lys Glu Leu Tyr
          35          40          45
Arg Asp Tyr Asn His Gly Val Leu Lys Ile Thr Ile Cys Lys Ser
          50          55          60
Cys Gln Lys Pro Val Asp Lys Tyr Ile Glu Tyr Asp Pro Val Ile
          65          70          75
Ile Leu Ile Asn Ala Ile Leu Cys Lys Ala Gln Ala Tyr Arg His
          80          85          90
Ile Leu Phe Asn Thr Gln Ile Asn Ile His Gly Lys Leu Cys Ile
          95          100          105
Phe Cys Leu Leu Cys Glu Ala Tyr Leu Arg Trp Trp Gln Leu Gln
          110          115          120
Asp Ser Asn Gln Asn Thr Ala Pro Asp Asp Leu Ile Arg Tyr Ala
          125          130          135
Lys Glu Trp Asp Phe Tyr Arg Met Phe Ala Ile Ala Ala Leu Glu
          140          145          150
Gln Thr Ala Tyr Phe Ile Gly Ile Phe Thr Phe Leu Trp Val Glu
          155          160          165
Arg Pro Met Thr Ala Lys Lys Lys Pro Asn Phe Ile Leu Leu Leu
          170          175          180
Lys Ala Leu Leu Leu Ser Ser Tyr Gly Lys Leu Leu Leu Ile Pro
          185          190          195
Ala Val Ile Trp Glu His Asp Tyr Thr Ser Val Cys Leu Lys Leu
          200          205          210
Ile Lys Val Phe Val Leu Thr Ser Asn Phe Gln Ala Ile Arg Val
          215          220          225
Thr Leu Asn Ile Asn Arg Lys Leu Ser Phe Leu Ala Val Leu Ser
          230          235          240
Gly Leu Leu Leu Glu Ser Ile Met Val Tyr Phe Phe Gln Ser Met
          245          250          255
Glu Trp Asp Val Gly Ser Asp Tyr Ala Ile Phe Lys Ser Gln Asp
          260          265          270
Phe

```

```

<210> 5
<211> 323
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2745212CD1

```

```

<400> 5
Met Ala Pro Lys Gln Asp Pro Lys Pro Lys Phe Gln Glu Gly Glu
 1          5          10          15
Arg Val Leu Cys Phe His Gly Pro Leu Leu Tyr Glu Ala Lys Cys
          20          25          30
Val Lys Val Ala Ile Lys Asp Lys Gln Val Lys Tyr Phe Ile His

```

```

35 40 45
Tyr Ser Gly Trp Asn Lys Asn Trp Asp Glu Trp Val Pro Glu Ser
50 55 60
Arg Val Leu Lys Tyr Val Asp Thr Asn Leu Gln Lys Gln Arg Glu
65 70 75
Leu Gln Lys Ala Asn Gln Glu Gln Tyr Ala Glu Gly Lys Met Arg
80 85 90
Gly Ala Ala Pro Gly Lys Lys Thr Ser Gly Leu Gln Gln Lys Asn
95 100 105
Val Glu Val Lys Thr Lys Lys Asn Lys Gln Lys Thr Pro Gly Asn
110 115 120
Gly Asp Gly Gly Ser Thr Ser Glu Thr Pro Gln Pro Pro Arg Lys
125 130 135
Lys Arg Ala Arg Val Asp Pro Thr Val Glu Asn Glu Glu Thr Phe
140 145 150
Met Asn Arg Val Glu Val Lys Val Lys Ile Pro Glu Glu Leu Lys
155 160 165
Pro Trp Leu Val Asp Asp Trp Asp Leu Ile Thr Arg Gln Lys Gln
170 175 180
Leu Phe Tyr Leu Pro Ala Lys Lys Asn Val Asp Ser Ile Leu Glu
185 190 195
Asp Tyr Ala Asn Tyr Lys Lys Ser Arg Gly Asn Thr Asp Asn Lys
200 205 210
Glu Tyr Ala Val Asn Glu Val Val Ala Gly Ile Lys Glu Tyr Phe
215 220 225
Asn Val Met Leu Gly Thr Gln Leu Leu Tyr Lys Phe Glu Arg Pro
230 235 240
Gln Tyr Ala Glu Ile Leu Ala Asp His Pro Asp Ala Pro Met Ser
245 250 255
Gln Val Tyr Gly Ala Pro His Leu Leu Arg Leu Phe Val Arg Ile
260 265 270
Gly Ala Met Leu Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Glu Lys Ser Leu Ala
275 280 285
Leu Leu Leu Asn Tyr Leu His Asp Phe Leu Lys Tyr Leu Ala Lys
290 295 300
Asn Ser Ala Thr Leu Phe Ser Ala Ser Asp Tyr Glu Val Ala Pro
305 310 315
Pro Glu Tyr His Arg Lys Ala Val
320
<210> 6
<211> 274
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4833111CD1

<400> 6
Met Asp Arg Pro Gly Phe Val Ala Ala Leu Val Ala Gly Gly Val
1 5 10 15
Ala Gly Val Ser Val Asp Leu Ile Leu Phe Pro Leu Asp Thr Ile
20 25 30
Lys Thr Arg Leu Gln Ser Pro Gln Gly Phe Ser Lys Ala Gly Gly
35 40 45
Phe His Gly Ile Tyr Ala Gly Val Pro Ser Ala Ala Ile Gly Ser
50 55 60
Phe Pro Asn Ala Ala Ala Phe Phe Ile Thr Tyr Glu Tyr Val Lys
65 70 75
Trp Phe Leu His Ala Asp Ser Ser Ser Tyr Leu Thr Pro Met Lys
80 85 90
His Met Leu Ala Ala Ser Ala Gly Glu Val Val Ala Cys Leu Ile
95 100 105
Arg Val Pro Ser Glu Val Val Lys Gln Arg Ala Gln Val Ser Ala
110 115 120
Ser Thr Arg Thr Phe Gln Ile Phe Ser Asn Ile Leu Tyr Glu Glu
125 130 135
Gly Ile Gln Gly Leu Tyr Arg Gly Tyr Lys Ser Thr Val Leu Arg

```

Glu Ile Pro Phe Ser 140 Leu Val Gln Phe 145 Pro Leu Trp Glu Ser 150  
 155 160 165  
 Lys Ala Leu Trp Ser Trp Arg Gln Asp His Val Val Asp Ser Trp  
 170 175 180  
 Gln Ser Ala Val Cys Gly Ala Phe Ala Gly Gly Phe Ala Ala Ala  
 185 190 195  
 Val Thr Thr Pro Leu Asp Val Ala Lys Thr Arg Ile Thr Leu Ala  
 200 205 210  
 Lys Ala Gly Ser Ser Thr Ala Asp Gly Asn Val Leu Ser Val Leu  
 215 220 225  
 His Gly Val Trp Arg Ser Gln Gly Leu Ala Gly Leu Phe Ala Gly  
 230 235 240  
 Val Phe Pro Arg Met Ala Ala Ile Ser Leu Gly Gly Phe Ile Phe  
 245 250 255  
 Leu Gly Ala Tyr Asp Arg Thr His Ser Leu Leu Leu Glu Val Gly  
 260 265 270  
 Arg Lys Ser Pro

<210> 7  
 <211> 291  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 876677CD1

<400> 7  
 Met Asp Ser Arg Val Ser Ser Pro Glu Lys Gln Asp Lys Glu Asn  
 1 5 10 15  
 Phe Val Gly Val Asn Asn Lys Arg Leu Gly Val Cys Gly Trp Ile  
 20 25 30  
 Leu Phe Ser Leu Ser Phe Leu Leu Val Ile Ile Thr Phe Pro Ile  
 35 40 45  
 Ser Ile Trp Met Cys Leu Lys Ile Ile Lys Glu Tyr Glu Arg Ala  
 50 55 60  
 Val Val Phe Arg Leu Gly Arg Ile Gln Ala Asp Lys Ala Lys Gly  
 65 70 75  
 Pro Gly Leu Ile Leu Val Leu Pro Cys Ile Asp Val Phe Val Lys  
 80 85 90  
 Val Asp Leu Arg Thr Val Thr Cys Asn Ile Pro Pro Gln Glu Ile  
 95 100 105  
 Leu Thr Arg Asp Ser Val Thr Thr Gln Val Asp Gly Val Val Tyr  
 110 115 120  
 Tyr Arg Ile Tyr Ser Ala Val Ser Ala Val Ala Asn Val Asn Asp  
 125 130 135  
 Val His Gln Ala Thr Phe Leu Leu Ala Gln Thr Thr Leu Arg Asn  
 140 145 150  
 Val Leu Gly Thr Gln Thr Leu Ser Gln Ile Leu Ala Gly Arg Glu  
 155 160 165  
 Glu Ile Ala His Ser Ile Gln Thr Leu Leu Asp Asp Ala Thr Glu  
 170 175 180  
 Leu Trp Gly Ile Arg Val Ala Arg Val Glu Ile Lys Asp Val Arg  
 185 190 195  
 Ile Pro Val Gln Leu Gln Arg Ser Met Ala Ala Glu Ala Glu Ala  
 200 205 210  
 Thr Arg Glu Ala Arg Ala Lys Val Leu Ala Ala Glu Gly Glu Met  
 215 220 225  
 Asn Ala Ser Lys Ser Leu Lys Ser Ala Ser Met Val Leu Ala Glu  
 230 235 240  
 Ser Pro Ile Ala Leu Gln Leu Arg Tyr Leu Gln Thr Leu Ser Thr  
 245 250 255  
 Val Ala Thr Glu Lys Asn Ser Thr Ile Val Phe Pro Leu Pro Met  
 260 265 270  
 Asn Ile Leu Glu Gly Ile Gly Gly Val Ser Tyr Asp Asn His Lys  
 275 280 285  
 Lys Leu Pro Asn Lys Ala

290

```

<210> 8
<211> 381
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2326143CD1

<400> 8
Met Ser Arg His Glu Gly Val Ser Cys Asp Ala Cys Leu Lys Gly
 1      5      10      15
Asn Phe Arg Gly Arg Arg Tyr Lys Cys Leu Ile Cys Tyr Asp Tyr
 20      25      30
Asp Leu Cys Ala Ser Cys Tyr Glu Ser Gly Ala Thr Thr Thr Arg
 35      40      45
His Thr Thr Asp His Pro Met Gln Cys Ile Leu Thr Arg Val Asp
 50      55      60
Phe Asp Leu Tyr Tyr Gly Gly Glu Ala Phe Ser Val Glu Gln Pro
 65      70      75
Gln Ser Phe Thr Cys Pro Tyr Cys Gly Lys Met Gly Tyr Thr Glu
 80      85      90
Thr Ser Leu Gln Glu His Val Thr Ser Glu His Ala Glu Thr Ser
 95     100     105
Thr Glu Val Ile Cys Pro Ile Cys Ala Ala Leu Pro Gly Gly Asp
110     115     120
Pro Asn His Val Thr Asp Asp Phe Ala Ala His Leu Thr Leu Glu
125     130     135
His Arg Ala Pro Arg Asp Leu Asp Glu Ser Ser Gly Val Arg His
140     145     150
Val Arg Arg Met Phe His Pro Gly Arg Gly Leu Gly Gly Pro Arg
155     160     165
Ala Arg Arg Ser Asn Met His Phe Thr Ser Ser Ser Thr Gly Gly
170     175     180
Leu Ser Ser Ser Gln Ser Ser Tyr Ser Pro Ser Asn Arg Glu Ala
185     190     195
Met Asp Pro Ile Ala Glu Leu Leu Ser Gln Leu Ser Gly Val Arg
200     205     210
Arg Ser Ala Gly Gly Gln Leu Asn Ser Ser Gly Pro Ser Ala Ser
215     220     225
Gln Leu Gln Gln Leu Gln Met Gln Leu Gln Leu Glu Arg Gln His
230     235     240
Ala Gln Ala Ala Arg Gln Gln Leu Glu Thr Ala Arg Asn Ala Thr
245     250     255
Arg Arg Thr Asn Thr Ser Ser Val Thr Thr Thr Ile Thr Gln Ser
260     265     270
Thr Ala Thr Thr Asn Ile Ala Asn Thr Glu Ser Ser Gln Gln Thr
275     280     285
Leu Gln Asn Ser Gln Phe Leu Leu Thr Arg Leu Asn Asp Pro Lys
290     295     300
Met Ser Glu Thr Glu Arg Gln Ser Met Glu Ser Glu Arg Ala Asp
305     310     315
Arg Ser Leu Phe Val Gln Glu Leu Leu Leu Ser Thr Leu Val Arg
320     325     330
Glu Glu Ser Ser Ser Ser Asp Glu Asp Asp Arg Gly Glu Met Ala
335     340     345
Asp Phe Gly Ala Met Gly Cys Val Asp Ile Met Pro Leu Asp Val
350     355     360
Ala Leu Glu Asn Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asn Lys Gly Asn Glu
365     370     375
Pro Pro Pro Pro Pro Leu
380

<210> 9
<211> 190
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2786302CD1

<400> 9
Met Lys Tyr Gly Asn Glu Ile Met Asn Lys Asp Pro Val Phe Arg
 1          5          10
Ile Ser Pro Arg Ser Arg Glu Thr His Pro Asn Pro Glu Glu Pro
 20          25          30
Glu Glu Glu Asp Glu Asp Val Gln Ala Glu Arg Val Gln Ala Ala
 35          40          45
Asn Ala Leu Thr Ala Pro Asn Leu Glu Glu Glu Pro Val Ile Thr
 50          55          60
Ala Ser Cys Leu His Lys Glu Tyr Tyr Glu Thr Lys Lys Ser Cys
 65          70          75
Phe Ser Thr Arg Lys Lys Lys Ile Ala Ile Arg Asn Val Ser Phe
 80          85          90
Cys Val Lys Lys Gly Glu Val Leu Gly Leu Leu Gly His Asn Gly
 95          100         105
Ala Gly Lys Ser Thr Ser Ile Lys Met Ile Thr Gly Cys Thr Lys
 110         115         120
Pro Thr Ala Gly Val Val Val Leu Gln Gly Ser Arg Ala Ser Val
 125         130         135
Arg Gln Gln His Asp Asn Ser Leu Lys Phe Leu Gly Tyr Cys Pro
 140         145         150
Gln Glu Asn Ser Leu Trp Pro Lys Leu Thr Met Lys Glu His Leu
 155         160         165
Glu Leu Tyr Ala Ala Val Glu Arg Leu Gly Gln Lys Arg Cys Cys
 170         175         180
Ser Gln Tyr Phe Thr Ile Gly Gly Arg Ser
 185         190
<210> 10
<211> 297
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3735780CD1

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

```

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

<210> 11  
 <211> 89  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 039026CD1

<400> 11  
 Met Ala Ala Gln Ile Pro Glu Ser Asp Gln Ile Lys Gln Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Glu Phe Leu Gly Thr Tyr Asn Lys Leu Thr Glu Thr Cys Phe Leu  
 20 25 30  
 Asp Cys Val Lys Asp Phe Thr Thr Arg Glu Val Lys Pro Glu Glu  
 35 40 45  
 Thr Thr Cys Ser Glu His Cys Leu Gln Lys Tyr Leu Lys Met Thr  
 50 55 60  
 Gln Arg Ile Ser Met Arg Phe Gln Glu Tyr His Ile Gln Gln Asn  
 65 70 75  
 Glu Ala Leu Ala Ala Lys Ala Gly Leu Leu Gly Gln Pro Arg  
 80 85

<210> 12  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 260607CD1

<400> 12  
 Met Ala Leu Ile Pro Ser Arg Val Trp Leu Pro Phe Ala Val Trp  
 1 5 10 15  
 Val Val Asp Ser Ala Pro Val Arg Gly Leu Val Arg Arg Glu Pro  
 20 25 30  
 Phe Leu Arg Thr Gly Ser Phe Ile Ala Leu Phe Tyr Phe Pro Pro  
 35 40 45  
 Leu Leu Pro Val Leu Ile Asn Leu Phe Ser Phe Phe Leu Thr Pro  
 50 55 60  
 Ser Phe Trp Arg Gln Leu Gly Ala Ile Leu Val Tyr Ala Ser Leu  
 65 70 75  
 Leu Ala Glu Lys Thr Pro Phe Lys Thr Gln Arg Thr Leu Glu Gly  
 80 85 90  
 Asp Ala Leu Val Gly Ser Val Ser Ile Phe Leu Cys Ala Lys Asp  
 95 100 105  
 Arg Gln Thr Glu Ala Glu Arg Gly Cys Ser  
 110 115

<210> 13  
 <211> 675  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 1429651CD1

&lt;400&gt; 13

```

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

```

Val	Leu	Asp	Phe	485	Ile	Tyr	Val	Gln	Pro	490	Arg	Cys	Asp	Gln	Pro	495
				500	Leu	Val	Lys	Ser	Ile	505	His	Tyr	Leu	Tyr	Phe	510
Glu	Arg	Pro	Val	515	Leu	Val	Lys	Ser	Ile	520	His	Tyr	Leu	Tyr	Phe	525
Met	Ile	Leu	Ser	530	Thr	Val	Thr	Leu	Ile	535	Thr	Val	Ser	Thr	Val	540
Trp	Phe	Thr	Glu	545	Pro	Pro	Ser	Lys	Glu	550	Met	Val	Ser	His	Leu	555
Trp	Phe	Thr	Arg	560	His	Asp	Pro	Val	Val	565	Gln	Lys	Glu	Gln	Ala	570
Pro	Ala	Ala	Pro	575	Leu	Ser	Leu	Thr	Leu	580	Ser	Gln	Asn	Gly	Met	585
Glu	Ala	Ser	Ser	590	Ser	Ser	Ser	Val	Gln	595	Phe	Glu	Met	Val	Gln	600
Asn	Thr	Ser	Lys	605	Thr	His	Ser	Cys	Asp	610	Met	Thr	Pro	Lys	Gln	615
Lys	Val	Val	Lys	620	Ala	Ile	Leu	Trp	Leu	625	Cys	Gly	Ile	Gln	Glu	630
Gly	Lys	Glu	Glu	635	Leu	Pro	Ala	Arg	Ala	640	Glu	Ala	Ile	Ile	Val	645
Leu	Glu	Glu	Asn	650	Pro	Leu	Val	Lys	Thr	655	Leu	Leu	Asp	Val	Asn	660
Ile	Phe	Cys	Val	665	Ser	Cys	Ala	Ile	Phe	670	Ile	Trp	Gly	Tyr	Phe	675

<210> 14  
 <211> 320  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2069971CD1

<400> 14

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

```

Leu Ile Leu Ala Val Asp Gly Val Leu Ser Val His Ser Leu His
      245      250      255
Ile Trp Ser Leu Thr Met Asn Gln Val Ile Leu Ser Ala His Val
      260      265      270
Ala Thr Ala Ala Ser Arg Asp Ser Gln Val Val Arg Arg Glu Ile
      275      280      285
Ala Lys Ala Leu Ser Lys Ser Phe Thr Met His Ser Leu Thr Ile
      290      295      300
Gln Met Glu Ser Pro Val Asp Gln Asp Pro Asp Cys Leu Phe Cys
      305      310      315
Glu Asp Pro Cys Asp
      320
<210> 15
<211> 462
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2329339CD1

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

```

```

Val Leu Asn Asn Phe Val Tyr Leu Ile Gly Gly Asp Asn Asn Val
      350      355
Gln Gly Phe Arg Ala Glu Ser Arg Cys Trp Arg Tyr Asp Pro Arg
      365      370
His Asn Arg Trp Phe Gln Ile Gln Ser Leu Gln Gln Glu His Ala
      380      385
Asp Leu Ser Val Cys Val Val Gly Arg Tyr Ile Tyr Ala Val Ala
      395      400
Gly Arg Asp Tyr His Asn Asp Leu Asn Ala Val Glu Arg Tyr Asp
      410      415
Pro Ala Thr Asn Ser Trp Ala Tyr Val Ala Pro Leu Lys Arg Glu
      425      430
Val Tyr Ala His Ala Gly Ala Thr Leu Glu Gly Lys Met Tyr Ile
      440      445
Thr Cys Gly Arg Lys Leu Ile Pro Phe Ser Glu Gly
      455      460
<210> 16
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2540219CD1

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

<210> 17
<211> 748
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2722462CD1

<400> 17
Met Asn Tyr Gln Glu Ala Ala Ile Tyr Leu Gln Glu Gly Glu Asn
  1      5      10      15
Asn Asp Lys Phe Phe Thr His Pro Lys Asp Ala Lys Ala Leu Ala
      20      25      30
Ala Tyr Leu Phe Ala His Asn His Leu Phe Tyr Leu Met Glu Leu
      35      40      45
Ala Thr Ala Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu Cys Glu Ala Pro
      50      55      60
Ala Val Pro Ala Leu Arg Leu Gly Ile Tyr Val His Ala Thr Leu
      65      70      75
Glu Leu Phe Ala Leu Met Val Val Val Phe Glu Leu Cys Met Lys
      80      85      90
Leu Arg Trp Leu Gly Leu His Thr Phe Ile Arg His Lys Arg Thr
      95      100      105
Met Val Lys Thr Ser Val Leu Val Val Gln Phe Val Glu Ala Ile
      110      115      120
Val Val Leu Val Arg Gln Met Ser His Val Arg Val Thr Arg Ala
      125      130      135

```

Leu	Arg	Cys	Ile	Phe	Leu	Val	Asp	Cys	Arg	Tyr	Cys	Gly	Gly	Val
				140					145					150
Arg	Arg	Asn	Leu	Arg	Gln	Ile	Phe	Gln	Ser	Leu	Pro	Pro	Phe	Met
				155					160					165
Asp	Ile	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Phe	Phe	Met	Ile	Ile	Phe	Ala	Ile
				170					175					180
Leu	Gly	Phe	Tyr	Leu	Phe	Ser	Pro	Asn	Pro	Ser	Asp	Pro	Tyr	Phe
				185					190					195
Ser	Thr	Leu	Glu	Asn	Ser	Ile	Val	Ser	Leu	Phe	Val	Leu	Leu	Thr
				200					205					210
Thr	Ala	Asn	Phe	Pro	Asp	Val	Met	Met	Pro	Ser	Tyr	Ser	Arg	Asn
				215					220					225
Pro	Trp	Ser	Cys	Val	Phe	Phe	Ile	Val	Tyr	Leu	Ser	Ile	Glu	Leu
				230					235					240
Tyr	Phe	Ile	Met	Asn	Leu	Leu	Leu	Ala	Val	Val	Phe	Asp	Thr	Phe
				245					250					255
Asn	Asp	Ile	Glu	Lys	Arg	Lys	Phe	Lys	Ser	Leu	Leu	Leu	His	Lys
				260					265					270
Arg	Thr	Ala	Ile	Gln	His	Ala	Tyr	Arg	Leu	Leu	Ile	Ser	Gln	Arg
				275					280					285
Arg	Pro	Ala	Gly	Ile	Ser	Tyr	Arg	Gln	Phe	Glu	Gly	Leu	Met	Arg
				290					295					300
Phe	Tyr	Lys	Pro	Arg	Met	Ser	Ala	Arg	Glu	Arg	Tyr	Leu	Thr	Phe
				305					310					315
Lys	Ala	Leu	Asn	Gln	Asn	Asn	Thr	Pro	Leu	Leu	Ser	Leu	Lys	Asp
				320					325					330
Phe	Tyr	Asp	Ile	Tyr	Glu	Val	Ala	Ala	Leu	Lys	Trp	Lys	Ala	Lys
				335					340					345
Lys	Asn	Arg	Glu	His	Trp	Phe	Asp	Glu	Leu	Pro	Arg	Thr	Ala	Leu
				350					355					360
Leu	Ile	Phe	Lys	Gly	Ile	Asn	Ile	Leu	Val	Lys	Ser	Lys	Ala	Phe
				365					370					375
Gln	Tyr	Phe	Met	Tyr	Leu	Val	Val	Ala	Val	Asn	Gly	Val	Trp	Ile
				380					385					390
Leu	Val	Glu	Thr	Phe	Met	Leu	Lys	Gly	Gly	Asn	Phe	Phe	Ser	Lys
				395					400					405
His	Val	Pro	Trp	Ser	Tyr	Leu	Val	Phe	Leu	Thr	Ile	Tyr	Gly	Val
				410					415					420
Glu	Leu	Phe	Leu	Lys	Val	Ala	Gly	Leu	Gly	Pro	Val	Glu	Tyr	Leu
				425					430					435
Ser	Ser	Gly	Trp	Asn	Leu	Phe	Asp	Phe	Ser	Val	Thr	Val	Phe	Ala
				440					445					450
Phe	Leu	Gly	Leu	Leu	Ala	Leu	Ala	Leu	Asn	Met	Glu	Pro	Phe	Tyr
				455					460					465
Phe	Ile	Val	Val	Leu	Arg	Pro	Leu	Gln	Leu	Leu	Arg	Leu	Phe	Lys
				470					475					480
Leu	Lys	Glu	Arg	Tyr	Arg	Asn	Val	Leu	Asp	Thr	Met	Phe	Glu	Leu
				485					490					495
Leu	Pro	Arg	Met	Ala	Ser	Leu	Gly	Leu	Thr	Leu	Leu	Ile	Phe	Tyr
				500					505					510
Tyr	Ser	Phe	Ala	Ile	Val	Gly	Met	Glu	Phe	Phe	Cys	Gly	Ile	Val
				515					520					525
Phe	Pro	Asn	Cys	Cys	Asn	Thr	Ser	Thr	Val	Ala	Asp	Ala	Tyr	Arg
				530					535					540
Trp	Arg	Asn	His	Thr	Val	Gly	Asn	Arg	Thr	Val	Val	Glu	Glu	Gly
				545					550					555
Tyr	Tyr	Tyr	Leu	Asn	Asn	Phe	Asp	Asn	Ile	Leu	Asn	Ser	Phe	Val
				560					565					570
Thr	Leu	Phe	Glu	Leu	Thr	Val	Val	Asn	Asn	Trp	Tyr	Ile	Ile	Met
				575					580					585
Glu	Gly	Val	Thr	Ser	Gln	Thr	Ser	His	Trp	Ser	Arg	Leu	Tyr	Phe
				590					595					600
Met	Thr	Phe	Tyr	Ile	Val	Thr	Met	Val	Val	Met	Thr	Ile	Ile	Val
				605					610					615
Ala	Phe	Ile	Leu	Glu	Ala	Phe	Val	Phe	Arg	Met	Asn	Tyr	Ser	Arg
				620					625					630
Lys	Asn	Gln	Asp	Ser	Glu	Val	Asp	Gly	Gly	Ile	Thr	Leu	Glu	Lys
				635					640					645

Glu Ile Ser Lys Glu Glu Leu Val Ala Val Leu Glu Leu Tyr Arg  
 650 655 660  
 Glu Ala Arg Gly Ala Ser Ser Asp Val Thr Arg Leu Leu Glu Thr  
 665 670 675  
 Leu Ser Gln Met Glu Arg Tyr Gln Gln His Ser Met Val Phe Leu  
 680 685 690  
 Gly Arg Arg Ser Arg Thr Lys Ser Asp Leu Ser Leu Lys Met Tyr  
 695 700 705  
 Gln Glu Glu Ile Gln Glu Trp Tyr Glu Glu His Ala Arg Glu Gln  
 710 715 720  
 Glu Gln Gln Arg Gln Leu Ser Ser Ser Ala Ala Pro Ala Ala Gln  
 725 730 735  
 Gln Pro Pro Gly Ser Arg Gln Arg Ser Gln Thr Val Thr  
 740 745  
 <210> 18  
 <211> 507  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2739264CD1  
  
 <400> 18  
 Met Ala Phe Asn Phe Gly Ala Pro Ser Gly Thr Ser Gly Thr Ala  
 1 5 10 15  
 Ala Ala Thr Ala Ala Pro Ala Gly Gly Phe Gly Gly Phe Gly Thr  
 20 25 30  
 Thr Ser Thr Thr Ala Gly Ser Ala Phe Ser Phe Ser Ala Pro Thr  
 35 40 45  
 Asn Thr Gly Thr Thr Gly Leu Phe Gly Gly Thr Gln Asn Lys Gly  
 50 55 60  
 Phe Gly Phe Gly Thr Gly Phe Gly Thr Thr Thr Gly Thr Ser Thr  
 65 70 75  
 Gly Leu Gly Thr Gly Leu Gly Thr Gly Leu Gly Phe Gly Gly Phe  
 80 85 90  
 Asn Thr Gln Gln Gln Gln Gln Thr Thr Leu Gly Gly Leu Phe Ser  
 95 100 105  
 Gln Pro Thr Gln Ala Pro Thr Gln Ser Asn Gln Leu Ile Asn Thr  
 110 115 120  
 Ala Ser Ala Leu Ser Ala Pro Thr Leu Leu Gly Asp Glu Arg Asp  
 125 130 135  
 Ala Ile Leu Ala Lys Trp Asn Gln Leu Gln Ala Phe Trp Gly Thr  
 140 145 150  
 Gly Lys Gly Tyr Phe Asn Asn Asn Ile Pro Pro Val Glu Phe Thr  
 155 160 165  
 Gln Glu Asn Pro Phe Cys Arg Phe Lys Ala Val Gly Tyr Ser Cys  
 170 175 180  
 Met Pro Ser Asn Lys Asp Glu Asp Gly Leu Val Val Leu Val Phe  
 185 190 195  
 Asn Lys Lys Glu Thr Glu Ile Arg Ser Gln Gln Gln Gln Leu Val  
 200 205 210  
 Glu Ser Leu His Lys Val Leu Gly Gly Asn Gln Thr Leu Thr Val  
 215 220 225  
 Asn Val Glu Gly Thr Lys Thr Leu Pro Asp Asp Gln Thr Glu Val  
 230 235 240  
 Val Ile Tyr Val Val Glu Arg Ser Pro Asn Gly Thr Ser Arg Arg  
 245 250 255  
 Val Pro Ala Thr Thr Leu Tyr Ala His Phe Glu Gln Ala Asn Ile  
 260 265 270  
 Lys Thr Gln Leu Gln Gln Leu Gly Val Thr Leu Ser Met Thr Arg  
 275 280 285  
 Thr Glu Leu Ser Pro Ala Gln Ile Lys Gln Leu Leu Gln Asn Pro  
 290 295 300  
 Pro Ala Gly Val Asp Pro Ile Ile Trp Glu Gln Ala Lys Val Asp  
 305 310 315  
 Asn Pro Asp Ser Glu Lys Leu Ile Pro Val Pro Met Val Gly Phe  
 320 325 330

Lys Glu Leu Leu Arg Arg Leu Lys Val Gln Asp Gln Met Thr Lys  
 335 340  
 Gln His Gln Thr Arg Leu Asp Ile Ile Ser Glu Asp Ile Ser Glu  
 350 355  
 Leu Gln Lys Asn Gln Thr Thr Ser Val Ala Lys Ile Ala Gln Tyr  
 365 370  
 Lys Arg Lys Leu Met Asp Leu Ser His Arg Thr Leu Gln Val Leu  
 380 385  
 Ile Lys Gln Glu Ile Gln Arg Lys Ser Gly Tyr Ala Ile Gln Ala  
 395 400  
 Asp Glu Glu Gln Leu Arg Val Gln Leu Asp Thr Ile Gln Gly Glu  
 410 415  
 Leu Asn Ala Pro Thr Gln Phe Lys Gly Arg Leu Asn Glu Leu Met  
 425 430  
 Ser Gln Ile Arg Met Gln Asn His Phe Gly Ala Val Arg Ser Glu  
 440 445  
 Glu Arg Tyr Tyr Ile Asp Ala Asp Leu Leu Arg Glu Ile Lys Gln  
 455 460  
 His Leu Lys Gln Gln Gln Glu Gly Leu Ser His Leu Ile Ser Ile  
 470 475  
 Ile Lys Asp Asp Leu Glu Asp Ile Lys Leu Val Glu His Gly Leu  
 485 490  
 Asn Glu Thr Ile His Ile Arg Gly Gly Val Phe Ser  
 500 505

<210> 19  
 <211> 592  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2758310CD1

<400> 19  
 Met Trp Phe Cys Gly Gln Ser Thr Pro Phe Gly Cys Glu Leu His  
 1 5 10  
 Asp Thr Cys Val Gln Leu Cys His Phe His Ser Ala Leu Leu His  
 20 25 30  
 Arg Arg Gln Lys Pro Trp Pro Ser Pro Ala Val Phe Phe Arg Arg  
 35 40 45  
 Asn Val Arg Gly Leu Pro Pro Arg Phe Ser Ser Pro Thr Pro Leu  
 50 55 60  
 Trp Arg Lys Val Leu Ser Thr Ala Val Val Gly Ala Pro Leu Leu  
 65 70 75  
 Leu Gly Ala Arg Tyr Val Met Ala Glu Ala Arg Glu Lys Arg Arg  
 80 85 90  
 Met Arg Leu Val Val Asp Gly Met Gly Arg Phe Gly Arg Ser Leu  
 95 100 105  
 Lys Val Gly Leu Gln Ile Ser Leu Asp Tyr Trp Trp Cys Thr Asn  
 110 115 120  
 Val Val Leu Arg Gly Trp Lys Ser Pro Gly Tyr Leu Glu Val Met  
 125 130 135  
 Ser Ala Cys His Gln Arg Ala Ala Asp Ala Leu Val Ala Gly Ala  
 140 145 150  
 Ile Ser Asn Gly Gly Leu Tyr Val Lys Leu Gly Gln Gly Leu Cys  
 155 160 165  
 Ser Phe Asn His Leu Leu Pro Pro Glu Tyr Thr Arg Thr Leu Arg  
 170 175 180  
 Val Leu Glu Asp Arg Ala Leu Lys Arg Gly Phe Gln Glu Val Asp  
 185 190 195  
 Glu Leu Phe Leu Glu Asp Phe Gln Ala Leu Pro His Glu Leu Phe  
 200 205 210  
 Gln Glu Phe Asp Tyr Gln Pro Ile Ala Ala Ala Ser Leu Ala Gln  
 215 220 225  
 Val His Arg Ala Lys Leu His Asp Gly Thr Ser Val Ala Val Lys  
 230 235 240  
 Val Gln Tyr Ile Asp Leu Arg Asp Arg Phe Asp Gly Asp Ile His  
 245 250 255

Thr Leu Glu Leu Leu Leu Arg Leu Val Glu Val Met His Pro Ser  
 260 265 270  
 Phe Gly Phe Ser Trp Val Leu Gln Asp Leu Lys Gly Thr Leu Ala  
 275 280 285  
 Gln Glu Leu Asp Phe Glu Asn Glu Gly Arg Asn Ala Glu Arg Cys  
 290 295 300  
 Ala Arg Glu Leu Ala His Phe Pro Tyr Val Val Pro Arg Val  
 305 310 315  
 His Trp Asp Lys Ser Ser Lys Arg Val Leu Thr Ala Asp Phe Cys  
 320 325 330  
 Ala Gly Cys Lys Val Asn Asp Val Glu Ala Ile Arg Ser Gln Gly  
 335 340 345  
 Leu Ala Val His Asp Ile Ala Glu Lys Leu Ile Lys Ala Phe Ala  
 350 355 360  
 Glu Gln Ile Phe Tyr Thr Gly Phe Ile His Ser Asp Pro His Pro  
 365 370 375  
 Gly Asn Val Leu Val Arg Lys Gly Pro Asp Gly Lys Ala Glu Leu  
 380 385 390  
 Val Leu Leu Asp His Gly Leu Tyr Gln Phe Leu Glu Glu Lys Asp  
 395 400 405  
 Arg Ala Ala Leu Cys Gln Leu Trp Arg Ala Ile Ile Leu Arg Asp  
 410 415 420  
 Asp Ala Ala Met Arg Ala His Ala Ala Ala Leu Gly Val Gln Asp  
 425 430 435  
 Tyr Leu Leu Phe Ala Glu Met Leu Met Gln Arg Pro Val Arg Leu  
 440 445 450  
 Gly Gln Leu Trp Gly Ser His Leu Leu Ser Arg Glu Glu Ala Ala  
 455 460 465  
 Tyr Met Val Asp Met Ala Arg Glu Arg Phe Glu Ala Val Met Ala  
 470 475 480  
 Val Leu Arg Glu Leu Pro Arg Pro Met Leu Leu Val Leu Arg Asn  
 485 490 495  
 Ile Asn Thr Val Arg Ala Ile Asn Val Ala Leu Gly Ala Pro Val  
 500 505 510  
 Asp Arg Tyr Phe Leu Met Ala Lys Arg Ala Val Arg Gly Trp Ser  
 515 520 525  
 Arg Leu Ala Gly Ala Thr Tyr Arg Gly Val Tyr Gly Thr Ser Leu  
 530 535 540  
 Leu Arg His Ala Lys Val Val Trp Glu Met Leu Lys Phe Glu Val  
 545 550 555  
 Ala Leu Arg Leu Glu Thr Leu Ala Met Arg Leu Thr Ala Leu Leu  
 560 565 570  
 Ala Arg Ala Leu Val His Leu Ser Leu Val Pro Pro Ala Glu Glu  
 575 580 585  
 Leu Tyr Gln Tyr Leu Glu Thr  
 590  
 <210> 20  
 <211> 841  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2762348CD1  
 <400> 20  
 Met Ala Ser Val Phe Arg Ser Glu Glu Met Cys Leu Ser Gln Leu  
 1 5 10 15  
 Phe Leu Gln Val Glu Ala Ala Tyr Cys Cys Val Ala Glu Leu Gly  
 20 25 30  
 Glu Leu Gly Leu Val Gln Phe Lys Asp Leu Asn Met Asn Val Asn  
 35 40 45  
 Ser Phe Gln Arg Lys Phe Val Asn Glu Val Arg Arg Cys Glu Ser  
 50 55 60  
 Leu Glu Arg Ile Leu Arg Phe Leu Glu Asp Glu Met Gln Asn Glu  
 65 70 75  
 Ile Val Val Gln Leu Leu Glu Lys Ser Pro Leu Thr Pro Leu Pro  
 80 85 90

Arg	Glu	Met	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Leu	Glu	Lys	Leu	Glu	Gly
				95					100					105
Glu	Leu	Gln	Glu	Ala	Asn	Gln	Asn	Gln	Gln	Ala	Leu	Lys	Gln	Ser
				110					115					120
Phe	Leu	Glu	Leu	Thr	Glu	Leu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Lys	Lys	Thr	Gln
				125					130					135
Asp	Phe	Phe	Glu	Thr	Glu	Thr	Asn	Leu	Ala	Asp	Asp	Phe	Phe	Thr
				140					145					150
Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Leu	Leu	Glu	Leu	Lys	Ala	Val	Pro	Ala	Tyr
				155					160					165
Met	Thr	Gly	Lys	Leu	Gly	Phe	Ile	Ala	Gly	Cys	Asp	Pro	Thr	Gly
				170					175					180
Lys	Arg	Met	Ala	Ser	Phe	Glu	Arg	Leu	Leu	Trp	Arg	Val	Cys	Arg
				185					190					195
Gly	Asn	Val	Tyr	Leu	Lys	Phe	Ser	Glu	Met	Asp	Ala	Pro	Leu	Glu
				200					205					210
Asp	Pro	Val	Thr	Lys	Glu	Glu	Ile	Gln	Lys	His	Ile	Phe	Ile	Ile
				215					220					225
Phe	Tyr	Gln	Gly	Glu	Gln	Leu	Arg	Gln	Lys	Ile	Lys	Lys	Ile	Cys
				230					235					240
Asp	Gly	Phe	Arg	Ala	Thr	Val	Tyr	Pro	Cys	Pro	Glu	Pro	Ala	Val
				245					250					255
Glu	Arg	Arg	Glu	Met	Leu	Glu	Ser	Val	Asn	Val	Arg	Leu	Glu	Asp
				260					265					270
Leu	Ile	Thr	Val	Ile	Thr	Gln	Thr	Glu	Ser	His	Arg	Gln	Arg	Leu
				275					280					285
Leu	Gln	Glu	Ala	Ala	Ala	Asn	Trp	His	Ser	Trp	Leu	Ile	Lys	Val
				290					295					300
Gln	Lys	Met	Lys	Ala	Val	Tyr	His	Ile	Leu	Asn	Met	Cys	Asn	Ile
				305					310					315
Asp	Val	Thr	Gln	Gln	Cys	Val	Ile	Ala	Glu	Ile	Trp	Phe	Pro	Val
				320					325					330
Ala	Asp	Ala	Thr	Arg	Ile	Lys	Arg	Ala	Leu	Glu	Gln	Gly	Met	Glu
				335					340					345
Leu	Ser	Gly	Ser	Ser	Met	Ala	Pro	Ile	Met	Thr	Thr	Val	Gln	Ser
				350					355					360
Lys	Thr	Ala	Pro	Pro	Thr	Phe	Asn	Arg	Thr	Asn	Lys	Phe	Thr	Ala
				365					370					375
Gly	Phe	Gln	Asn	Ile	Val	Asp	Ala	Tyr	Gly	Val	Gly	Ser	Tyr	Arg
				380					385					390
Glu	Ile	Asn	Pro	Ala	Pro	Tyr	Thr	Ile	Ile	Thr	Phe	Pro	Phe	Leu
				395					400					405
Phe	Ala	Val	Met	Phe	Gly	Asp	Cys	Gly	His	Gly	Thr	Val	Met	Leu
				410					415					420
Leu	Ala	Ala	Leu	Trp	Met	Ile	Leu	Asn	Glu	Arg	Arg	Leu	Leu	Ser
				425					430					435
Gln	Lys	Thr	Asp	Asn	Glu	Ile	Trp	Asn	Thr	Phe	Phe	His	Gly	Arg
				440					445					450
Tyr	Leu	Ile	Leu	Leu	Met	Gly	Ile	Phe	Ser	Ile	Tyr	Thr	Gly	Leu
				455					460					465
Ile	Tyr	Asn	Asp	Cys	Phe	Ser	Lys	Ser	Leu	Asn	Ile	Phe	Gly	Ser
				470					475					480
Ser	Trp	Ser	Val	Gln	Pro	Met	Phe	Arg	Asn	Gly	Thr	Trp	Asn	Thr
				485					490					495
His	Val	Met	Glu	Glu	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile
				500					505					510
Pro	Gly	Val	Tyr	Phe	Gly	Asn	Pro	Tyr	Pro	Phe	Gly	Ile	Asp	Pro
				515					520					525
Ile	Trp	Asn	Leu	Ala	Ser	Asn	Lys	Leu	Thr	Phe	Leu	Asn	Ser	Tyr
				530					535					540
Lys	Met	Lys	Met	Ser	Val	Ile	Leu	Gly	Ile	Val	Gln	Met	Val	Phe
				545					550					555
Gly	Val	Ile	Leu	Ser	Leu	Phe	Asn	His	Ile	Tyr	Phe	Arg	Arg	Thr
				560					565					570
Leu	Asn	Ile	Ile	Leu	Gln	Phe	Ile	Pro	Glu	Met	Ile	Phe	Ile	Leu
				575					580					585
Cys	Leu	Phe	Gly	Tyr	Leu	Val	Phe	Met	Ile	Ile	Phe	Lys	Trp	Cys
				590					595					600

Cys Phe Asp Val His Val Ser Gln His Ala Pro Ser Ile Leu Ile  
 605 610 615  
 His Phe Ile Asn Met Phe Leu Phe Asn Tyr Ser Asp Ser Ser Asn  
 620 625 630  
 Ala Pro Leu Tyr Lys His Gln Gln Glu Val Gln Ser Phe Phe Val  
 635 640 645  
 Val Met Ala Leu Ile Ser Val Pro Trp Met Leu Leu Ile Lys Pro  
 650 655 660  
 Phe Ile Leu Arg Ala Ser His Arg Lys Ser Gln Leu Gln Ala Ser  
 665 670 675  
 Arg Ile Gln Glu Asp Ala Thr Glu Asn Ile Glu Gly Asp Ser Ser  
 680 685 690  
 Ser Pro Ser Ser Arg Ser Gly Gln Arg Thr Ser Ala Asp Thr His  
 695 700 705  
 Gly Ala Leu Asp Asp His Gly Glu Glu Phe Asn Phe Gly Asp Val  
 710 715 720  
 Phe Val His Gln Ala Ile His Thr Ile Glu Tyr Cys Leu Gly Cys  
 725 730 735  
 Ile Ser Asn Thr Ala Ser Tyr Leu Arg Leu Trp Ala Leu Ser Leu  
 740 745 750  
 Ala His Ala Gln Leu Ser Glu Val Leu Trp Thr Met Val Met Asn  
 755 760 765  
 Ser Gly Leu Gln Thr Arg Gly Trp Gly Gly Ile Val Gly Val Phe  
 770 775 780  
 Ile Ile Phe Ala Val Phe Ala Val Leu Thr Val Ala Ile Leu Leu  
 785 790 795  
 Ile Met Glu Gly Leu Ser Ala Phe Leu His Ala Leu Arg Leu His  
 800 805 810  
 Trp Val Glu Phe Gln Asn Lys Phe Tyr Val Gly Asp Gly Tyr Lys  
 815 820 825  
 Phe Ser Pro Phe Ser Phe Lys His Ile Leu Asp Gly Thr Ala Glu  
 830 835 840  
 Glu

<210> 21  
 <211> 253  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 3715961CD1

<400> 21  
 Met Ser Glu Cys Pro Leu Ile Leu Tyr Ile His Lys His Ile Asp  
 1 5 10 15  
 Thr Tyr Ser Gln Ser Tyr Leu Phe Asn Asp Leu Phe Tyr Pro Val  
 20 25 30  
 Tyr Ser Gly Gly Arg Met Val Thr Tyr Glu His Leu Arg Glu Val  
 35 40 45  
 Val Phe Gly Lys Ser Glu Asp Glu His Tyr Pro Leu Trp Lys Ser  
 50 55 60  
 Val Ile Gly Gly Met Met Ala Gly Val Ile Gly Gln Phe Leu Ala  
 65 70 75  
 Asn Pro Thr Asp Leu Val Lys Val Gln Met Gln Met Glu Gly Lys  
 80 85 90  
 Arg Lys Leu Glu Gly Lys Pro Leu Arg Phe Arg Gly Val His His  
 95 100 105  
 Ala Phe Ala Lys Ile Leu Ala Glu Gly Gly Ile Arg Gly Leu Trp  
 110 115 120  
 Ala Gly Trp Val Pro Asn Ile Gln Arg Ala Ala Leu Val Asn Met  
 125 130 135  
 Gly Asp Leu Thr Thr Tyr Asp Thr Val Lys His Tyr Leu Val Leu  
 140 145 150  
 Asn Thr Pro Leu Glu Asp Asn Ile Met Thr His Gly Leu Ser Ser  
 155 160 165  
 Leu Cys Ser Gly Leu Val Ala Ser Ile Leu Gly Thr Pro Ala Asp  
 170 175 180

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

<210> 22  
 <211> 229  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 5108194CD1

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

<210> 23  
 <211> 170  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 5503122CD1

<400> 23  
 Met Tyr Asp Asn Leu Tyr Leu His Gly Ile Glu Asp Ser Glu Ala  
 1 5 10 15  
 Gly Ser Ala Asp Ser Tyr Thr Ser Arg Pro Ser Asp Ser Asp Val  
 20 25 30  
 Ser Leu Glu Glu Asp Arg Glu Ala Ile Arg Gln Glu Arg Glu Gln  
 35 40 45

Gln Ala Ala Ile Gln Leu Glu Arg Ala Lys Ser Lys Pro Val Ala  
 50 55 60  
 Phe Ala Val Lys Thr Asn Val Ser Tyr Cys Gly Ala Leu Asp Glu  
 65 70 75  
 Asp Val Pro Val Pro Ser Thr Ala Ile Ser Phe Asp Ala Lys Asp  
 80 85 90  
 Phe Leu His Ile Lys Glu Lys Tyr Asn Asn Asp Trp Trp Ile Gly  
 95 100 105  
 Arg Leu Val Lys Glu Gly Cys Glu Ile Gly Phe Ile Pro Ser Pro  
 110 115 120  
 Leu Arg Leu Glu Asn Ile Arg Ile Gln Gln Glu Gln Lys Arg Gly  
 125 130 135  
 Arg Phe His Gly Gly Lys Ser Ser Gly Asn Ser Ser Ser Ser Leu  
 140 145 150  
 Gly Glu Met Val Ser Gly Thr Phe Arg Ala Thr Pro Thr Ser Thr  
 155 160 165  
 Gly Glu Gly Cys Ser  
 170  
 <210> 24  
 <211> 655  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 5517972CD1  
  
 <400> 24  
 Met Ser Ser Ser Asn Val Glu Val Phe Ile Pro Val Ser Gln Gly  
 1 5 10 15  
 Asn Thr Asn Gly Phe Pro Ala Thr Ala Ser Asn Asp Leu Lys Ala  
 20 25 30  
 Phe Thr Glu Gly Ala Val Leu Ser Phe His Asn Ile Cys Tyr Arg  
 35 40 45  
 Val Lys Leu Lys Ser Gly Phe Leu Pro Cys Arg Lys Pro Val Glu  
 50 55 60  
 Lys Glu Ile Leu Ser Asn Ile Asn Gly Ile Met Lys Pro Gly Leu  
 65 70 75  
 Asn Ala Ile Leu Gly Pro Thr Gly Gly Lys Ser Ser Leu Leu  
 80 85 90  
 Asp Val Leu Ala Ala Arg Lys Asp Pro Ser Gly Leu Ser Gly Asp  
 95 100 105  
 Val Leu Ile Asn Gly Ala Pro Arg Pro Ala Asn Phe Lys Cys Asn  
 110 115 120  
 Ser Gly Tyr Val Val Gln Asp Asp Val Val Met Gly Thr Leu Thr  
 125 130 135  
 Val Arg Glu Asn Leu Gln Phe Ser Ala Ala Leu Arg Leu Ala Thr  
 140 145 150  
 Thr Met Thr Asn His Glu Lys Asn Glu Arg Ile Asn Arg Val Ile  
 155 160 165  
 Gln Glu Leu Gly Leu Asp Lys Val Ala Asp Ser Lys Val Gly Thr  
 170 175 180  
 Gln Phe Ile Arg Gly Val Ser Gly Gly Glu Arg Lys Arg Thr Ser  
 185 190 195  
 Ile Gly Met Glu Leu Ile Thr Asp Pro Ser Ile Leu Phe Leu Asp  
 200 205 210  
 Glu Pro Thr Thr Gly Leu Asp Ser Ser Thr Ala Asn Ala Val Leu  
 215 220 225  
 Leu Leu Leu Lys Arg Met Ser Lys Gln Gly Arg Thr Ile Ile Phe  
 230 235 240  
 Ser Ile His Gln Pro Arg Tyr Ser Ile Phe Lys Leu Phe Asp Ser  
 245 250 255  
 Leu Thr Leu Leu Ala Ser Gly Arg Leu Met Phe His Gly Pro Ala  
 260 265 270  
 Gln Glu Ala Leu Gly Tyr Phe Glu Ser Ala Gly Tyr His Cys Glu  
 275 280 285  
 Ala Tyr Asn Asn Pro Ala Asp Phe Phe Leu Asp Ile Ile Asn Gly  
 290 295 300

```

Asp Ser Thr Ala Val Ala Leu Asn Arg Glu Glu Asp Phe Lys Ala
305 310
Thr Glu Ile Ile Glu Pro Ser Lys Gln Asp Lys Pro Leu Ile Glu
320 325
Lys Leu Ala Glu Ile Tyr Val Asn Ser Ser Phe Tyr Lys Glu Thr
335 340
Lys Ala Glu Leu His Gln Leu Ser Gly Gly Glu Lys Lys Lys Lys
350 355
Ile Thr Val Phe Lys Glu Ile Ser Tyr Thr Thr Ser Phe Cys His
365 370
Gln Leu Arg Trp Val Ser Lys Arg Ser Phe Lys Asn Leu Leu Gly
380 385
Asn Pro Gln Ala Ser Ile Ala Gln Ile Ile Val Thr Val Val Leu
395 400
Gly Leu Val Ile Gly Ala Ile Tyr Phe Gly Leu Lys Asn Asp Ser
410 415
Thr Gly Ile Gln Asn Arg Ala Gly Val Leu Phe Phe Leu Thr Thr
425 430
Asn Gln Cys Phe Ser Ser Val Ser Ala Val Glu Leu Phe Val Val
440 445
Glu Lys Lys Leu Phe Ile His Glu Tyr Ile Ser Gly Tyr Tyr Arg
455 460
Val Ser Ser Tyr Phe Leu Gly Lys Leu Leu Ser Asp Leu Leu Pro
470 475
Met Arg Met Leu Pro Ser Ile Ile Phe Thr Cys Ile Val Tyr Phe
485 490
Met Leu Gly Leu Lys Pro Lys Ala Asp Ala Phe Phe Val Met Met
500 505
Phe Thr Leu Met Met Val Ala Tyr Ser Ala Ser Ser Met Ala Leu
515 520
Ala Ile Ala Ala Gly Gln Ser Val Val Ser Val Ala Thr Leu Leu
530 535
Met Thr Ile Cys Phe Val Phe Met Met Ile Phe Ser Gly Leu Leu
545 550
Val Asn Leu Thr Thr Ile Ala Ser Trp Leu Ser Trp Leu Gln Tyr
560 565
Phe Ser Ile Pro Arg Tyr Gly Phe Thr Ala Leu Gln His Asn Glu
575 580
Phe Leu Gly Gln Asn Phe Cys Pro Gly Leu Asn Ala Thr Gly Asn
590 595
Asn Pro Cys Asn Tyr Ala Thr Cys Thr Gly Glu Glu Tyr Leu Val
605 610
Lys Gln Gly Ile Asp Leu Ser Pro Trp Gly Leu Trp Lys Asn His
620 625
Val Ala Leu Ala Cys Met Ile Val Ile Phe Leu Thr Ile Ala Tyr
635 640
Leu Lys Leu Leu Phe Leu Lys Lys Tyr Ser
650 655
<210> 25
<211> 184
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5593114CD1

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

```

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

<210> 26  
 <211> 154  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 044775CD1

<400> 26  
 Met Gly Ala Phe Glu Cys Val Arg Lys Val Tyr Gln Thr Asp Gly  
 1 5 10 15  
 Leu Lys Gly Phe Tyr Arg Gly Met Ser Ala Ser Tyr Ala Gly Ile  
 20 25 30  
 Ser Glu Thr Val Ile His Phe Val Ile Tyr Glu Ser Ile Lys Gln  
 35 40 45  
 Lys Leu Leu Glu Tyr Lys Thr Ala Ser Thr Met Glu Asn Asp Glu  
 50 55 60  
 Glu Ser Val Lys Glu Ala Ser Asp Phe Val Gly Met Met Leu Ala  
 65 70 75  
 Ala Ala Thr Ser Lys Thr Cys Ala Thr Thr Ile Ala Tyr Pro His  
 80 85 90  
 Glu Val Val Arg Thr Arg Leu Arg Glu Glu Gly Thr Lys Tyr Arg  
 95 100 105  
 Ser Phe Phe Gln Thr Leu Ser Leu Leu Val Gln Glu Glu Gly Tyr  
 110 115 120  
 Gly Ser Leu Tyr Arg Gly Leu Thr Thr His Leu Val Arg Gln Ile  
 125 130 135  
 Pro Asn Thr Ala Ile Met Met Ala Thr Tyr Glu Leu Val Val Tyr  
 140 145 150  
 Leu Leu Asn Gly

<210> 27  
 <211> 438  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 116588CD1

<400> 27  
 Met Leu Leu Val Thr Pro Arg Pro Glu Arg Gly Gly Arg Gly Thr  
 1 5 10 15  
 Glu Leu Gly Glu Phe Cys Gly Thr Pro Leu Leu Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Phe Cys Tyr Asp Asn Pro Ala Ala Leu Gln Thr Gln Val Lys Arg  
 35 40 45  
 Asp Met Gln Val Asn Thr Thr Lys Phe Met Leu Leu Tyr Ala Trp  
 50 55 60  
 Tyr Ser Trp Pro Asn Val Val Leu Cys Phe Phe Gly Gly Phe Leu  
 65 70 75

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

<210> 28  
 <211> 237  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 875369CD1

<400> 28  
 Met Ala His Val Gly Ser Arg Lys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Arg Gly Arg Gly Ser Glu Lys Arg Lys Lys Lys Ser Arg Lys  
 20 25 30  
 Asp Thr Ser Arg Asn Cys Ser Ala Ser Thr Ser Gln Gly Arg Lys  
 35 40 45  
 Ala Ser Thr Ala Pro Gly Ala Glu Ala Ser Pro Ser Pro Cys Ile  
 50 55 60

```

Thr Glu Arg Ser Lys Gln Lys Ala Arg Arg Arg Thr Arg Ser Ser
      65          70          75
Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser
      80          85          90
Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Asp Gly Arg Lys Lys Arg Gly
      95          100         105
Lys Tyr Lys Asp Lys Arg Arg Lys Lys Lys Lys Lys Arg Lys Lys
      110         115         120
Leu Lys Lys Lys Gly Lys Glu Lys Ala Glu Ala Gln Gln Val Glu
      125         130         135
Ala Leu Pro Gly Pro Ser Leu Asp Gln Trp His Arg Ser Ala Gly
      140         145         150
Glu Glu Glu Asp Gly Pro Val Leu Thr Asp Glu Gln Lys Ser Arg
      155         160         165
Ile Gln Ala Met Lys Pro Met Thr Lys Glu Glu Trp Asp Ala Arg
      170         175         180
Gln Ser Ile Ile Arg Lys Val Val Asp Pro Glu Thr Gly Arg Thr
      185         190         195
Arg Leu Ile Lys Gly Asp Gly Glu Val Leu Glu Glu Ile Val Thr
      200         205         210
Lys Glu Arg His Arg Glu Ile Asn Lys Gln Ala Thr Arg Gly Asp
      215         220         225
Cys Leu Ala Phe Gln Met Arg Ala Gly Leu Leu Pro
      230         235
<210> 29
<211> 219
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1325518CD1

<400> 29
Met Lys Leu Leu Leu Trp Ala Cys Ile Val Cys Val Ala Phe Ala
  1      5      10      15
Arg Lys Arg Arg Phe Pro Phe Ile Gly Glu Asp Asp Asn Asp Asp
  20     25     30     35     40     45
Gly His Pro Leu His Pro Ser Leu Asn Ile Pro Tyr Gly Ile Arg
  50     55     60     65     70     75
Asn Leu Pro Pro Pro Leu Tyr Tyr Arg Pro Val Asn Thr Val Pro
  80     85     90     95     100    105
Ser Tyr Pro Gly Asn Thr Tyr Thr Asp Thr Gly Leu Pro Ser Tyr
  110    115    120    125    130    135
Pro Trp Ile Leu Thr Ser Pro Gly Phe Pro Tyr Val Tyr His Ile
  140    145    150    155    160    165
Arg Gly Phe Pro Leu Ala Thr Gln Leu Asn Val Pro Pro Leu Pro
  170    175    180    185    190    195
Pro Arg Gly Phe Pro Phe Val Pro Pro Ser Arg Phe Phe Ser Ala
  200    205    210    215    220    225
Ala Ala Ala Pro Ala Ala Pro Pro Ile Ala Ala Glu Pro Ala Ala
  230    235    240    245    250    255
Ala Ala Pro Leu Thr Ala Thr Pro Val Ala Ala Glu Pro Ala Ala
  260    265    270    275    280    285
Gly Ala Pro Val Ala Ala Glu Pro Ala Ala Glu Ala Pro Val Gly
  290    295    300    305    310    315
Ala Glu Pro Ala Ala Glu Ala Pro Val Ala Ala Glu Pro Ala Ala
  320    325    330    335    340    345
Glu Ala Pro Val Gly Val Glu Pro Ala Ala Glu Glu Pro Ser Pro
  350    355    360    365    370    375
Ala Glu Pro Ala Thr Ala Lys Pro Ala Ala Pro Glu Pro His Pro
  380    385    390    395    400    405
Ser Pro Ser Leu Glu Gln Ala Asn Gln
  410    415
<210> 30
<211> 707
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2060987CD1  
 <400> 30  
 Met Ala Ala Ala Ala Thr Ala Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Gly  
 1 5 10 15  
 Pro Pro Gly Glu Val Ile His Leu Asn Val Gly Gly Lys Arg Phe  
 20 25 30  
 Ser Thr Ser Arg Gln Thr Leu Thr Trp Ile Pro Asp Ser Phe Phe  
 35 40 45  
 Ser Ser Leu Leu Ser Gly Arg Ile Ser Thr Leu Lys Asp Glu Thr  
 50 55 60  
 Gly Ala Ile Phe Ile Asp Arg Asp Pro Thr Val Phe Ala Pro Ile  
 65 70 75  
 Leu Asn Phe Leu Arg Thr Lys Glu Leu Asp Pro Arg Gly Val His  
 80 85 90  
 Gly Ser Ser Leu Leu His Glu Ala Gln Phe Tyr Gly Leu Thr Pro  
 95 100 105  
 Leu Val Arg Arg Leu Gln Leu Arg Glu Glu Leu Asp Arg Ser Ser  
 110 115 120  
 Cys Gly Asn Val Leu Phe Asn Gly Tyr Leu Pro Pro Pro Val Phe  
 125 130 135  
 Pro Val Lys Arg Arg Asn Arg His Ser Leu Val Gly Pro Gln Gln  
 140 145 150  
 Leu Gly Gly Arg Pro Ala Pro Val Arg Arg Ser Asn Thr Met Pro  
 155 160 165  
 Pro Asn Leu Gly Asn Ala Gly Leu Leu Gly Arg Met Leu Asp Glu  
 170 175 180  
 Lys Thr Pro Pro Ser Pro Ser Gly Gln Pro Glu Glu Pro Gly Met  
 185 190 195  
 Val Arg Leu Val Cys Gly His His Asn Trp Ile Ala Val Ala Tyr  
 200 205 210  
 Thr Gln Phe Leu Val Cys Tyr Arg Leu Lys Glu Ala Ser Gly Trp  
 215 220 225  
 Gln Leu Val Phe Ser Ser Pro Arg Leu Asp Trp Pro Ile Glu Arg  
 230 235 240  
 Leu Ala Leu Thr Ala Arg Val His Gly Gly Ala Leu Gly Glu His  
 245 250 255  
 Asp Lys Met Val Ala Ala Ala Thr Gly Ser Glu Ile Leu Leu Trp  
 260 265 270  
 Ala Leu Gln Ala Glu Gly Gly Gly Ser Glu Ile Gly Val Phe His  
 275 280 285  
 Leu Gly Val Pro Val Glu Ala Leu Phe Phe Val Gly Asn Gln Leu  
 290 295 300  
 Ile Ala Thr Ser His Thr Gly Arg Ile Gly Val Trp Asn Ala Val  
 305 310 315  
 Thr Lys His Trp Gln Val Gln Glu Val Gln Pro Ile Thr Ser Tyr  
 320 325 330  
 Asp Ala Ala Gly Ser Phe Leu Leu Leu Gly Cys Asn Asn Gly Ser  
 335 340 345  
 Ile Tyr Tyr Val Asp Val Gln Lys Phe Pro Leu Arg Met Lys Asp  
 350 355 360  
 Asn Asp Leu Leu Val Ser Glu Leu Tyr Arg Asp Pro Ala Glu Asp  
 365 370 375  
 Gly Val Thr Ala Leu Ser Val Tyr Leu Thr Pro Lys Thr Ser Asp  
 380 385 390  
 Ser Gly Asn Trp Ile Glu Ile Ala Tyr Gly Thr Ser Ser Gly Gly  
 395 400 405  
 Val Arg Val Ile Val Gln His Pro Glu Thr Val Gly Ser Gly Pro  
 410 415 420  
 Gln Leu Phe Gln Thr Phe Thr Val His Arg Ser Pro Val Thr Lys  
 425 430 435  
 Ile Met Leu Ser Glu Lys His Leu Ile Ser Val Cys Ala Asp Asn  
 440 445 450  
 Asn His Val Arg Thr Trp Ser Val Thr Arg Phe Arg Gly Met Ile  
 455 460 465  
 Ser Thr Gln Pro Gly Ser Thr Pro Leu Ala Ser Phe Lys Ile Leu

Ala Leu Glu Ser 470  
 485  
 Asp Ile Gly Pro Tyr Gly Glu Arg Asp 475  
 490  
 500  
 505  
 Gln Lys Val Val Pro Ser Ala Ser Gln Leu Phe Val Arg Leu Ser 480  
 515  
 520  
 Ser Thr Gly Gln Arg Val Cys Ser Val Arg Ser Val Asp Gly Ser 495  
 530  
 535  
 Pro Thr Thr Ala Phe Thr Val Leu Glu Cys Glu Gly Ser Arg Arg 510  
 545  
 550  
 Leu Gly Ser Arg Pro Arg Arg Tyr Leu Leu Thr Gly Gln Ala Asn 525  
 560  
 565  
 Gly Ser Leu Ala Met Trp Asp Leu Thr Thr Ala Met Asp Gly Leu 540  
 575  
 580  
 Gly Gln Ala Pro Ala Gly Gly Leu Thr Glu Gln Glu Leu Met Glu 555  
 590  
 595  
 Gln Leu Glu His Cys Glu Leu Ala Pro Pro Ala Pro Ser Ala Pro 570  
 605  
 610  
 Ser Trp Gly Cys Leu Pro Ser Pro Ser Pro Arg Ile Ser Leu Thr 585  
 620  
 625  
 Ser Leu His Ser Ala Ser Ser Asn Thr Ser Leu Ser Gly His Arg 600  
 635  
 640  
 Gly Ser Pro Ser Pro Pro Gln Ala Glu Ala Arg Arg Arg Gly Gly 615  
 650  
 655  
 Gly Ser Phe Val Glu Arg Cys Gln Glu Leu Val Arg Ser Gly Pro 630  
 665  
 670  
 Asp Leu Arg Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Trp Pro Ser Ser Gly 645  
 680  
 685  
 Leu Gly Thr Pro Leu Thr Pro Pro Lys Met Lys Leu Asn Glu Thr 660  
 695  
 700  
 705  
 Ser Phe

<210> 31

<211> 279

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<223> Incyte ID No: 2172064CD1

<400> 31

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

185  
 Phe Gly Val Ser Gly Phe Cys Leu Leu Phe Thr Phe Leu Glu Leu 190  
 200  
 Val Leu Leu Gly Leu Gly Arg Trp Trp Arg Thr Trp Lys His Lys 205  
 215  
 Ser Ser Ser Ser Lys Tyr Phe Leu Thr Ser Glu Ser Thr Arg Arg 220  
 230  
 His Lys Lys Ala Thr Asp Ser Leu Pro Val Val Glu Thr Lys Glu 235  
 245  
 Gln Phe Gln Glu Ala Val Pro Gly Arg Ser Leu Ala Gln Glu Lys 240  
 260  
 Gln Arg Pro Val Gly Pro Arg Asp Ala 250  
 275  
 265  
 270

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 154

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2219267CD1

&lt;400&gt; 32

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

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 289

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2308629CD1

&lt;400&gt; 33

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

```

          95          100          105
Thr Leu Leu His Asp Ala Ala Met Asn Pro Ala Glu Val Val Lys
          110          115          120
Gln Arg Met Gln Met Tyr Asn Ser Pro Tyr His Arg Val Thr Asp
          125          130          135
Cys Val Arg Ala Val Trp Gln Asn Glu Gly Ala Gly Ala Phe Tyr
          140          145          150
Arg Ser Tyr Thr Thr Gln Leu Thr Met Asn Val Pro Phe Gln Ala
          155          160          165
Ile His Phe Met Thr Tyr Glu Phe Leu Gln Glu His Phe Asn Pro
          170          175          180
Gln Arg Arg Tyr Asn Pro Ser Ser His Val Leu Ser Gly Ala Cys
          185          190          195
Ala Gly Ala Val Ala Ala Ala Ala Thr Thr Pro Leu Asp Val Cys
          200          205          210
Lys Thr Leu Leu Asn Thr Gln Glu Ser Leu Ala Leu Asn Ser His
          215          220          225
Ile Thr Gly His Ile Thr Gly Met Ala Ser Ala Phe Arg Thr Val
          230          235          240
Tyr Gln Val Gly Gly Val Thr Ala Tyr Phe Arg Gly Val Gln Ala
          245          250          255
Arg Val Ile Tyr Gln Ile Pro Ser Thr Ala Ile Ala Trp Ser Val
          260          265          270
Tyr Glu Phe Phe Lys Tyr Leu Ile Thr Lys Arg Gln Glu Glu Trp
          275          280          285
Arg Ala Gly Lys

<210> 34
<211> 300
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2660038CD1

<400> 34
Met Asp Phe Leu Met Ser Gly Leu Ala Ala Cys Gly Ala Cys Val
  1          5          10          15
Phe Thr Asn Pro Leu Glu Val Val Lys Thr Arg Met Gln Leu Gln
  20          25          30
Gly Glu Leu Gln Ala Pro Gly Thr Tyr Gln Arg His Tyr Arg Asn
  35          40          45
Val Phe His Ala Phe Ile Thr Ile Gly Lys Val Asp Gly Leu Ala
  50          55          60
Ala Leu Gln Lys Gly Leu Ala Pro Ala Leu Leu Tyr Gln Phe Leu
  65          70          75
Met Asn Gly Ile Arg Leu Gly Thr Tyr Gly Leu Ala Glu Ala Gly
  80          85          90
Gly Tyr Leu His Thr Ala Glu Ala Thr His Ser Pro Ala Arg Ser
  95          100          105
Ala Ala Ala Gly Ala Met Ala Gly Val Met Gly Ala Tyr Leu Gly
  110          115          120
Ser Pro Ile Tyr Met Val Lys Thr His Leu Gln Ala Gln Ala Ala
  125          130          135
Ser Glu Ile Ala Val Gly His Gln Tyr Lys His Gln Gly Met Phe
  140          145          150
Gln Ala Leu Thr Glu Ile Gly Gln Lys His Gly Leu Val Gly Leu
  155          160          165
Trp Arg Gly Ala Leu Gly Gly Leu Pro Arg Val Ile Val Gly Ser
  170          175          180
Ser Thr Gln Leu Cys Thr Phe Ser Ser Thr Lys Asp Leu Leu Ser
  185          190          195
Gln Trp Glu Ile Phe Pro Pro Gln Ser Trp Lys Leu Ala Leu Val
  200          205          210
Ala Ala Met Met Ser Gly Ile Ala Val Val Leu Ala Met Ala Pro
  215          220          225
Phe Asp Val Ala Cys Thr Arg Leu Tyr Asn Gln Pro Thr Asp Ala

```

				230						235						240
Gln	Gly	Lys	Gly	Leu	Met	Tyr	Arg	Gly	Ile	Leu	Asp	Ala	Leu	Leu		
				245						250						255
Gln	Thr	Ala	Arg	Thr	Glu	Gly	Ile	Phe	Gly	Met	Tyr	Lys	Gly	Ile		
				260						265						270
Gly	Ala	Ser	Tyr	Phe	Arg	Leu	Gly	Pro	His	Thr	Ile	Leu	Ser	Leu		
				275						280						285
Phe	Phe	Trp	Asp	Gln	Leu	Arg	Ser	Leu	Tyr	Tyr	Thr	Asp	Thr	Lys		
				290						295						300

<210> 35  
 <211> 382  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2670745CD1

<400> 35

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

Arg Trp Glu Leu Asn Ala Met Thr Thr Asn Ser Asn Ile Ser Arg  
 365 370 375  
 Pro Ile Val Ser Ser His Gly  
 380

<210> 36  
 <211> 287  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2676443CD1

<400> 36  
 Met Ala Ala Glu Ala Arg Val Ser Arg Trp Tyr Phe Gly Gly Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Ser Cys Gly Ala Ala Cys Cys Thr His Pro Leu Asp Leu Leu  
 20 25 30  
 Lys Val His Leu Gln Thr Gln Gln Glu Val Lys Leu Arg Met Thr  
 35 40 45  
 Gly Met Ala Leu Arg Val Val Arg Thr Asp Gly Ile Leu Ala Leu  
 50 55 60  
 Tyr Ser Gly Leu Ser Ala Ser Leu Cys Arg Gln Met Thr Tyr Ser  
 65 70 75  
 Leu Thr Arg Phe Ala Ile Tyr Glu Thr Val Arg Asp Arg Val Ala  
 80 85 90  
 Lys Gly Ser Gln Gly Pro Leu Pro Phe His Glu Lys Val Leu Leu  
 95 100 105  
 Gly Ser Val Ser Gly Leu Ala Gly Gly Phe Val Gly Thr Pro Ala  
 110 115 120  
 Asp Leu Val Asn Val Arg Met Gln Asn Asp Val Lys Leu Pro Gln  
 125 130 135  
 Gly Gln Arg Arg Asn Tyr Ala His Ala Leu Asp Gly Leu Tyr Arg  
 140 145 150  
 Val Ala Arg Glu Gly Leu Arg Arg Leu Phe Ser Gly Ala Thr  
 155 160 165  
 Met Ala Ser Ser Arg Gly Ala Leu Val Thr Val Gly Gln Leu Ser  
 170 175 180  
 Cys Tyr Asp Gln Ala Lys Gln Leu Val Leu Ser Thr Gly Tyr Leu  
 185 190 195  
 Ser Asp Asn Ile Phe Thr His Phe Val Ala Ser Phe Ile Ala Gly  
 200 205 210  
 Gly Cys Ala Thr Phe Leu Cys Gln Pro Leu Asp Val Leu Lys Thr  
 215 220 225  
 Arg Leu Met Asn Ser Lys Gly Glu Tyr Gln Gly Val Phe His Cys  
 230 235 240  
 Ala Val Glu Thr Ala Lys Leu Gly Pro Leu Ala Phe Tyr Lys Gly  
 245 250 255  
 Leu Val Pro Ala Gly Ile Arg Leu Ile Pro His Thr Val Leu Thr  
 260 265 270  
 Phe Val Phe Leu Glu Gln Leu Arg Lys Asn Phe Gly Ile Lys Val  
 275 280 285  
 Pro Ser

<210> 37  
 <211> 497  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 3295764CD1

<400> 37  
 Met Asp Val Pro Gly Pro Val Ser Arg Arg Ala Ala Ala Ala Ala  
 1 5 10 15  
 Ala Thr Val Leu Leu Arg Thr Ala Arg Val Arg Arg Glu Cys Trp  
 20 25 30



<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 3438320CD1

<400> 38  
 Met Pro Arg Arg Gly Leu Val Ala Gly Pro Asp Leu Glu Tyr Phe  
 1 5 10 15  
 Gln Arg Arg Tyr Phe Thr Pro Ala Glu Val Ala Gln His Asn Arg  
 20 25 30  
 Pro Glu Asp Leu Trp Val Ser Tyr Leu Gly Arg Val Tyr Asp Leu  
 35 40 45  
 Thr Ser Leu Ala Gln Glu Tyr Lys Gly Asn Leu Leu Leu Lys Pro  
 50 55 60  
 Ile Val Glu Val Ala Gly Gln Asp Ile Ser His Trp Phe Asp Pro  
 65 70 75  
 Lys Thr Arg Asp Ile Arg Lys His Ile Asp Pro Leu Thr Gly Cys  
 80 85 90  
 Leu Arg Tyr Cys Thr Pro Arg Gly Arg Phe Val His Val Pro Pro  
 95 100 105  
 Gln Leu Pro Cys Ser Asp Trp Ala Asn Asp Phe Gly Lys Pro Trp  
 110 115 120  
 Trp Gln Gly Ser Tyr Tyr Glu Val Gly Arg Leu Ser Ala Lys Thr  
 125 130 135  
 Arg Ser Ile Arg Ile Ile Asn Thr Leu Thr Ser Gln Glu His Thr  
 140 145 150  
 Leu Glu Val Gly Val Leu Glu Ser Ile Trp Glu Ile Leu His Arg  
 155 160 165  
 Tyr Leu Pro Tyr Asn Ser His Ala Ala Ser Tyr Thr Trp Lys Tyr  
 170 175 180  
 Glu Gly Lys Asn Leu Asn Met Asp Phe Thr Leu Glu Glu Asn Gly  
 185 190 195  
 Ile Arg Asp Glu Glu Glu Glu Phe Asp Tyr Leu Ser Met Asp Gly  
 200 205 210  
 Thr Leu His Thr Pro Ala Ile Leu Leu Tyr Phe Asn Asp Asp Leu  
 215 220 225  
 Thr Glu Leu

<210> 39  
 <211> 273  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 3986488CD1

<400> 39  
 Met Ala Ala Thr Ile Met Ile Leu Tyr Val Ser Lys Leu Asn Lys  
 1 5 10 15  
 Ile Ile His Phe Pro Asp Phe Asp Lys Lys Ile Pro Val Lys Leu  
 20 25 30  
 Phe Pro Leu Pro Leu Leu Tyr Val Gly Asn His Ile Ser Gly Leu  
 35 40 45  
 Ser Ser Thr Ser Lys Leu Ser Leu Pro Met Phe Thr Val Leu Arg  
 50 55 60  
 Lys Phe Thr Ile Pro Leu Thr Leu Leu Leu Glu Thr Ile Ile Leu  
 65 70 75  
 Gly Lys Gln Tyr Ser Leu Asn Ile Ile Leu Ser Val Phe Ala Ile  
 80 85 90  
 Ile Leu Gly Ala Phe Ile Ala Ala Gly Ser Asp Leu Ala Phe Asn  
 95 100 105  
 Leu Glu Gly Tyr Ile Phe Val Phe Leu Asn Asp Ile Phe Thr Ala  
 110 115 120  
 Ala Asn Gly Val Tyr Thr Lys Gln Lys Met Asp Pro Lys Glu Leu  
 125 130 135  
 Gly Lys Tyr Gly Val Leu Phe Tyr Asn Ala Cys Phe Met Ile Ile  
 140 145 150  
 Pro Thr Leu Ile Ile Ser Val Ser Thr Gly Asp Leu Gln Gln Ala

Thr Glu Phe Asn Gln Trp Lys Asn Val Val Phe Ile Leu Gln Phe 155 160 165  
 170 175 180  
 Leu Leu Ser Cys Phe Leu Gly Phe Leu Leu Met Tyr Ser Thr Val 185 190 195  
 Leu Cys Ser Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Thr Thr Ala Val Val Gly 200 205 210  
 Ala Ile Lys Asn Val Ser Val Ala Tyr Ile Gly Ile Leu Ile Gly 215 220 225  
 Gly Asp Tyr Ile Phe Ser Leu Leu Asn Phe Val Gly Leu Asn Ile 230 235 240  
 Cys Met Ala Gly Gly Leu Arg Tyr Ser Phe Leu Thr Leu Ser Ser 245 250 255  
 Gln Leu Lys Pro Lys Pro Val Gly Glu Glu Asn Ile Cys Leu Asp 260 265 270  
 Leu Lys Ser

<210> 40  
 <211> 206  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 4378816CD1

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

<210> 41  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 4797137CD1

<400> 41  
 Met Gln Gln Arg Gly Ala Ala Gly Ser Arg Gly Cys Ala Leu Phe 1  
 5 10 15  
 Pro Leu Leu Gly Val Leu Phe Phe Gln Gly Val Tyr Ile Val Phe

```

                20                25                30
Ser Leu Glu Ile Arg Ala Asp Ala His Val Arg Gly Tyr Val Gly
                35                40                45
Glu Lys Ile Lys Leu Lys Cys Thr Phe Lys Ser Thr Ser Asp Val
                50                55                60
Thr Asp Lys Leu Thr Ile Asp Trp Thr Tyr Arg Pro Pro Ser Ser
                65                70                75
Ser His Thr Val Ser Ile Phe His Tyr Gln Ser Phe Gln Tyr Pro
                80                85                90
Thr Thr Ala Gly Thr Phe Arg Asp Arg Ile Ser Trp Val Gly Asn
                95                100               105
Val Tyr Lys Gly Asp Ala Ser Ile Ser Ile Ser Asn Pro Thr Ile
                110               115               120
Lys Asp Asn Gly Thr Phe Ser Cys Ala Val Lys Asn Pro Pro Asp
                125               130               135
Val His His Asn Ile Pro Met Thr Glu Leu Thr Val Thr Glu Arg
                140               145               150
Gly Phe Gly Thr Met Leu Ser Ser Val Ala Leu Leu Ser Ile Leu
                155               160               165
Val Phe Val Pro Ser Ala Val Val Val Ala Leu Leu Leu Val Arg
                170               175               180
Met Gly Arg Lys Ala Ala Gly Leu Lys Lys Arg Ser Arg Ser Gly
                185               190               195
Tyr Lys Lys Ser Ser Ile Glu Val Ser Asp Asp Thr Asp Gln Glu
                200               205               210
Glu Glu Glu Ala Cys Met Ala Arg Leu Cys Val Arg Cys Ala Glu
                215               220               225
Cys Leu Asp Ser Asp Tyr Glu Glu Thr Tyr
                230                235
<210> 42
<211> 147
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5470806CD1

<400> 42
Met Ala Ser Leu Arg Leu Phe Leu Leu Cys Leu Ala Val Leu Ile
 1                5                10                15
Phe Ala Ser Glu Ala Gly Pro Gly Gly Ala Gly Glu Ser Lys Cys
                20                25                30
Pro Leu Met Val Lys Val Leu Asp Ala Val Arg Gly Ser Pro Ala
                35                40                45
Val Asp Val Ala Val Lys Val Phe Lys Lys Thr Ala Asp Gly Ser
                50                55                60
Trp Glu Pro Phe Ala Ser Gly Lys Thr Ala Glu Ser Gly Glu Leu
                65                70                75
His Gly Leu Thr Thr Asp Glu Lys Phe Thr Glu Gly Val Tyr Arg
                80                85                90
Val Glu Leu Asp Thr Lys Ser Tyr Trp Lys Ala Leu Gly Ile Ser
                95                100               105
Pro Phe His Glu Tyr Ala Glu Val Val Phe Thr Ala Asn Asp Ser
                110               115               120
Gly His Arg His Tyr Thr Ile Ala Ala Leu Leu Ser Pro Tyr Ser
                125               130               135
Tyr Ser Thr Thr Ala Val Val Ser Asn Pro Gln Asn
                140                145
<210> 43
<211> 147
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5473242CD1

```

<400> 43  
 Met Val His Leu Thr Asp Ala Glu Lys Ala Thr Val Asn Gly Leu  
 1 5 10 15  
 Trp Gly Lys Val Asn Pro Val Glu Ile Gly Ala Glu Ser Leu Ala  
 20 25 30  
 Ser Leu Leu Ile Val Tyr Pro Trp Thr Gln Arg Tyr Phe Ser Lys  
 35 40 45  
 Phe Gly Asp Leu Ser Ser Val Ser Ala Ile Met Gly Asn Pro Gln  
 50 55 60  
 Val Lys Ala His Gly Glu Lys Val Ile Asn Ala Phe Asp Asp Gly  
 65 70 75  
 Leu Lys His Leu Asp Asn Leu Lys Gly Thr Phe Ala Ser Leu Ser  
 80 85 90  
 Glu Leu His Cys Asp Lys Leu His Val Asp Pro Glu Asn Phe Arg  
 95 100 105  
 Leu Leu Gly Asn Met Ile Val Ile Met Met Gly His His Leu Gly  
 110 115 120  
 Lys Glu Phe Thr Pro Ser Ala Gln Ala Ala Phe Gln Lys Val Val  
 125 130 135  
 Ala Gly Val Ala Ser Ala Leu Ala His Lys Tyr His  
 140 145

<210> 44  
 <211> 2701  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 264114CB1

<400> 44  
 gggcgggcgc cagcttcctc ggccggaggg gaggcgagac cccagggcag gcccgggcgg 60  
 gagggccacg cccccgacgc cgcgcgggag gggcccagtg tggacggggc caccggctgg 120  
 agcggatccc acacctccgg accgagggac gcgggttactc cacaggatcc gctgaacata 180  
 ggatggtgcc acaaaatcta cctcgtgtat tttctccttt cactcatgag ctgcacaatt 240  
 gcagatttga gcacaatgbc tgcagactgt gttgaaaaac tctgaagaac ctaattaaca 300  
 caggatgacc taggagtgat tctaagtctg tgtaacaaga tattactcat tagtgaatgt 360  
 gtcagtcttg gtactgaatg ctgcagataa cagcaagtag gttctccttt atttctgaag 420  
 tattcacttg accttccatc agtaagacgg acttttctaa tctgttcctg gagatattaa 480  
 tggataacag tcatgtccac tcaagacgag aggcagatca atactgaata tgcctgtgtca 540  
 ttgttgggac agttgaaact gttttatgaa cagcagttgt ttactgacat agtggttaatt 600  
 gttgagggca ctgaattccc ttgtcataag atggttcttg caacatgtag ctcttatttc 660  
 agggccatgt ttatgagtgg actaagtgaa agcaaacaaa cccatgtaca cctgaggaat 720  
 gtcgatgctg ccaccttaca gataataata acttatgcat acacgggtaa ctgggcaatg 780  
 aatgacagca ctgtagaaca gctttatgaa acagcttgct tcctacaggt agaagatgtg 840  
 ttacaacggt tctgagaata ttttaattaaa aaaataaatg cagagaattg tgtacgattg 900  
 ttgagttttg ctgatctcct cagttgtgag gaattaaaac agagtgctaa aagaatggtg 960  
 gagcacaagt tcaactgctg gtatcatcag gacgcgttca tgcagctgtc acatgaccta 1020  
 ctgatagata ttctcagtag tgacaattta aatgtagaaa aggaagaaac cgttcgagaa 1080  
 gctgctatgc tgtggctaga gtataacaca gaatcacgat cccagtatct gtcttctgtt 1140  
 cttagccaaa tcagaattga tgcactttca gaagtaacac agagagcttg gtttcaaggt 1200  
 ctgccacca atgataagtc agtggtggtt caaggtctgt ataagtccat gcccaagttt 1260  
 ttcaaaccaa gacttgggat gactaaagag gaaatgatga ttttcattga agcatcttca 1320  
 gaaaatcctt gtagtcttta ctcttctgtc tgttacagcc cccaagcaga aaaagtttac 1380  
 aagttatgta gccaccagc tgatttgcac aagggttggga ccggttgaac toctgataat 1440  
 gatattctaca tagcaggggg tcaagttcct ctgaaaaaca caaaaacaaa tcacagtaaa 1500  
 acaagcaaac ttcagactgc ctccagaact gtgaattgct tttattgggt tgatgcacag 1560  
 caaaatacct ggtttccaaa gacccaatg ctttttgtcc gcataaagcc atctttggtt 1620  
 tgctgtgaag gctatatcta tgcaattgga ggagatagcg taggtggaga acttaatcgg 1680  
 aggaccgtag aaagatacga cactgagaaa gatgagtggg cgatggtaag ccctttacct 1740  
 tgtgcttggc aatggagtgc agcagttgtg gttcatgact gcatttatgt gatgacactg 1800  
 aacctcatgt actgttattt tccaaggctt gactcatggg tagaaatggc catgagacag 1860  
 actagtaggt cctttgcttc agctgcagct tttgggtgata aaattttcta tattggaggg 1920  
 ttgcataatt ctaccaattc cggcataaga ctcccctctg gcactgtaga tgggtcttca 1980  
 gtaactgtgg aaatttatga tgtgaataaaa aatgagtggg aaatggcagc caacatccct 2040  
 gctaagaggt actctgacct ctgtgttaga gctgtgtgta tctcaaatc tctatgtgtg 2100  
 tttatgcgag aaaccactt aaatgagcga gctaaatagc tcacctacca atatgacctg 2160  
 gaacttgacc ggtggtctct gcggcagcat atatctgaac gtgtactgtg ggacttgggg 2220

```

agagattttc gatgcactgt ggggaaactc tatccatcct gccttgaaga gtctccatgg 2280
aaaccaccaa cttatctttt ttcaacggat gggacagaag agtttgaact ggatggagaa 2340
atggttgcac taccacctgt atagtgggga agttcagggg gtgcacgcct gagttatgtg 2400
ctttgtcatt ttctttgcta aacaaaagag gctatgaaag aactaaatat gagtacataa 2460
aattctatct ttgataaatt ttatttttat gccctactta atatttgcat cagtataata 2520
tatatcagtg agtcttacag aaagatatgc ttccataata tgaaatagat tattcaataa 2580
ttgagaaact ttatgtgtaa tcatgagagt ataagaatct ggattatcta acattgttag 2640
ccctgtgtat gtacagttca aaaagttcat ttataaaagt agtttctctg tcctagttga 2700
t

```

```

<210> 45
<211> 736
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1455669CB1

```

```

<400> 45
gagacttagc gacagacaga cgctgggacc cacgacgaca gaaggcgccg atggccgcgc 60
ctgctgagcc ctgcgcgggg caggggggtct ggaaccagac agagcctgaa cctgcccgca 120
ccagcctgct gagcctgtgc ttccctgagaa cagcaggggt ctgggtaccc cccatgtacc 180
tctgggtcct tggtoctatc tacctcctct tcatccacca ccatggccgg ggctacctcc 240
ggatgtcccc actcttcaaa gccaaagatgg tagctgccat ccctgggagc ctggaaccag 300
gcaatgttcg ggggagggcag gggacaggct ggaacctggt gaagtcttaa agtagactcc 360
tcctatcggg gtgtagaagg gaatctgtta atcaaacaga gcaatattag aaaggctaca 420
gaggtcaact cagtggaaaca cggttctccc aaacagatgt tgtaattccg aaaatccacg 480
catgcgcaaa catacgcata cactcccctg ttccctggaca gtttatagct accataacct 540
ggcattttcc aaaacatacc atgtagactc ttggatacac aaggtaattt tagagccaca 600
ttaggatgaa ccttttaaaa agttatgcat ttatttttat gttccccccac tggctgtatt 660
ataggacaat ttttatatgt gatatgtatt taccttagtg tgtaaataa acactggcat 720
tccaagtgtg aaaaaa

```

```

<210> 46
<211> 1826
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2084989CB1

```

```

<400> 46
ccttagggcg cagggacagc cgagcgttac ctgggtccgg gcagcggagt tctttacca 60
cccagttct ggttctgacg ccctagctca ttcccgaat ttagggcttg ggtctggctt 120
gttcccctcc ggctcgaacc acctcttctc tgagccgagc cagctaccgg ggctcctgga 180
attgccacc ctcctggggc acccttgagg cctccgtgga gggacgtcac ggggcagagc 240
gggacgtgag cctgagtttg ctgacggcgt gctctgtgtg gtggctgggt tctgccaatc 300
cccgtgccc cgggtggggc gcgccgggga agctcctgcc cctccctgct ggtcggcgctc 360
acgctgacg tcccgcgtga tggctgggag ggcccggcgg cgacagcggg ggcagagagg 420
aaggcgggtc tgagagcttc agagagcgat ggaaagcaaa atgggtgaa tgcttttaga 480
catcaacatc caggaacctc gctgggacca aagtaacttc ctgggcagag cccggcactt 540
tttcaactgt actgatcctc gaaatctgct gctgtccggg gcacagctgg aagcttctcg 600
gaacatcgtg cagaactaca gggccggcgt ggtgacccca gggatcaccg aggaccagct 660
gtggagggcc aagtatgtgt atgactccgc ctcccatccg gacacagggg agaaggtggt 720
cctgattggc cgcatgtcag cccaggtgcc catgaaatag accatcactg ctgcatgct 780
cacattctac aggaagacc caaccgtggt gttctggcag tgggtgaaat agtccttcaa 840
tgccattgtt aactactcca accgcagtgg tgacactccc atcactgtga ggcagctggg 900
gacagcctat gtgagtgcca ccaactggagc tgtggccacg gccctgggac tcaaatccct 960
caccaagcac ctgccccctc tggctggcag atttgtgccc tttgcagcag tggcagctgc 1020
caactgcac aacatcccc tgatgaggca gagagagctg caggtgggca tcccgggtggc 1080
tgaatgaggca ggtcagaggc ttggctactc ggtgactgca gccaaagcagg gaatcttcca 1140
ggtggtgatt tcaagaatct gcatggcgat tcctgcatg gccatcccac cactgatcat 1200
ggacactctg gagaagaaa acttctctgaa ggtaggcggc tgtaacctct ttgtcctgga 1260
atgggcgat gctgggagaa gtgaccaggc cccaactctc tctccagcct cgctgatctc 1320
tctaagactt gccagccctt ctctgaccc ctgcaccgcc tctccacctc tegtctattc 1380
agcaagaatg aactgggctg ggggtgaagga actctgcagg ggcaggagga gaggacaaa 1440

```

```

gaaggaacc aacttcatca gtgttactcc agtggcttct gacacacaga aggggactgt 1500
catagtcatg cttgatctca tgctcattct ttaccacctt agtgcctcca tactgagagg 1560
tacacacggg tgaacacgca cacacagaca tgaacaggac acgaaagcaa agcacaggaa 1620
caagctcttg ctcattcaca gaatcattta ttcaaaaatg tattgagtgc catgcaccag 1680
gcatgtttta gggctgagga gatggcactg aacacaatgg ttatggcccc tgctctcatg 1740
aagtttatag tctgatgcag aaaccaataa acaaggaggc acccacataa atacattctt 1800
agaaagtgta aaaataaaaa aaaaaa

```

```

<210> 47
<211> 1325
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2501034CB1

```

```

<400> 47
ccacgggtcc ggttctggac tgcagttgag tggaaatggg caacggcggg cggagcggcc 60
tgcagcaggg gaaggggaac gtggatgggg tggcagcgac tcctactgct gcctcggcct 120
cctgccagta caggtgcatc gaatgcaacc aggaggccaa agagtgtgac cgagactata 180
accacgggtg gctgaagata accatctgta aatcctgcc a gaaacctgta gacaaatata 240
atgacttgat cactgttatc atcttgatta atgctatatt gtgcaaagct caggcctaca 300
gacatattct ttcaactact caaataaata tccatggaaa actctgcata ttttgtttgc 360
tttgtgaagc atacctgagg tggttggcagc ttcaagattc caaccagaat actgcccctg 420
atgacttgat cagatagct aaggaatggg atttctatag aatgtttgcg attgctgctt 480
tagaacaaac tgctattttt attggcattt ttaccttctc gtgggtagaa cggcccatga 540
cggcaaaaaa aaagcccaac ttcatthttg tgctgaaagc attattatta tctagctacg 600
gaaaactctt gctgattcca gctgtcattt gggaaacatga ctacacatct gtgtgcctca 660
aactcattaa agtattttgt cttacatcaa atthttcaggc aattagagtg accctaaaca 720
tcaaccgtaa gctctccttc ttggccgtgt tgagtggcct actgctggaa agcatcatgg 780
tctacttctt ccagagtatg gaatgggatg ttggaagtga ttatgccatc ttaaatctc 840
aggacttctg aagagtttta ttcttcttca ctatctgtgg catgaccagc tgtatctgaa 900
agagaaaaa gactgaaatata aaaccaacct cctcatttct gttgagtaaa atgaagcaaa 960
gattggaaac actttctgaa aaagaaagca atgataatag cgggtgatac ccacccccac 1020
aaatgcaccc aagagacaag ccatttacat acagatattc acagtccacac atagaaacac 1080
ccacatggac acaaggaatg ttgctgcaga gactgaatga catgcaacag gtgaaggttt 1140
atagcttata cacaaggcca ggttaagcgt cataattcac acataataaa acatctaggt 1200
ttcattcctt tgacatgttt atatcttttt aatttaaagt ttgttactgg cttaaaatat 1260
tttgtgttct tacaatagaa acgcttttaa taaagtcttt cagaataaac caaaaaaaaa 1320
aaaaa

```

```

<210> 48
<211> 1832
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2745212CB1

```

```

<400> 48
tgggctgtcg ttggctggag cagcggctgc gcggtcgcg gtgctgtgag gtctgcgggc 60
gctggcaaat ccggcccagg atgtagagct ggcagtgcct gacggcgcgt ctgacgcgga 120
gttgggtggg gtagagagta gggggcggta gtcgggggtg gtgggagaag gaggaggcgg 180
cgaatcactt ataaatggcg ccgaagcagg acccgaagcc taaattccag gagggtgagc 240
gagtgtctgt ctttcattgg cctcttcttt atgaagcaaa gtgtgtaaa gttgccataa 300
aggacaaaac agtgaatac ttcatacatt acagtggttg gaataaaaaat tgggatgaat 360
gggttcggga gagcagagta ctcaaatcag tggacaccaa tttgcagaaa cagcgagaac 420
ttcaaaaagc caatcaggag cagtatgcag aggggaagat gagaggggct gccccaggaa 480
agaagacatc tggctctgaa cagaaaaatg ttgaagtgaa aacgaaaaag aacaaacaga 540
aaacacctgg aaatggagat ggtggcagta ccagtggagc ccctcagcct cctcggaaaga 600
aaagggcccg ggtagatcct actgttgaaa atgaggaaac attcatgaac agagttgaag 660
ttaaagtaaa gattcctgaa gagctaaaac cgtggcttgt tgatgactgg gacttaatta 720
ccaggcaaaa acagctcttt tatcttctct ccaagaagaa tgtggattcc attcttgagg 780
attatgcaaa ttacaagaaa tctcgtggaa acacagataa taaggagtat gcggttaagt 840
aagttgtggc agggataaaa gaatacttca acgtaatggt gggtaaccag ctactctata 900
aatttgagag accacagtat gctgaaattc ttgcagatca tcccgatgca cccatgtccc 960

```

```

aggtgtatgg agcgcacacat ctcctgagat tatttgtacg aattggagca atgttggcct 1020
atacacctct ggatgagaag agccttgctt tattactcaa ttatcttcac gatttccctaa 1080
agtacctggc aaagaattct gcaactttgt tcagtgccag cgattatgaa gtggctcctc 1140
ctgagtacca tcggaaagct gtgtgagagg cactctcact cacttatgtt tggatctcog 1200
taaacacatt tttgttctta gtctatctct tgtacaaacg atgtgctttg aagatgttag 1260
tgtataacaa ttgatgtttg ttttctgttt gatttttaaac agagaaaaaa taaaaggggg 1320
taatatgctc ttttttcttc ttttcttttt tttttcattt caaaattgct gccagtgttt 1380
tcaatgatgg acaacagagg gatatgctgt agagtgtttt attgcctagt tgacaaagct 1440
gcttttgaat gctgggtggt ctattccttt gacactacgc acttttataa tacatgttaa 1500
tgctatatga caaaatgctc tgattcctag tgccaaaggt tcaattcagt gtatataact 1560
gaacacactc atccatttgt gcttttgttt ttttttatgg tgcttaaagt aaagagccca 1620
tcctttgcaa gtcattccatg ttgttactta ggcattttat ctgggctcaa attgttgaag 1680
aatgggtgct tgtttcatgg tttttgtatt tgtgtctaat gcacgtttta acatgataga 1740
cgcaatgcat tgtgtagcta gttttctgga aaagtcaatc ttttaggaat tgtttttcag 1800
atcttcaata aattttttct ttaaatttca aa 1832

```

<210> 49  
<211> 1211  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 4833111CB1

```

<400> 49
gacagaccgg cctcaaacat ggcggcgccc agcggcgag gacgtgatcc gcttctgctc 60
cggcttggat tgtagccttg acgaggtctg agcgaccatg gaccggccgg ggttcgtggc 120
agcgctgggt gctgggtggg tagcaggtgt ttctgttgac ttgatattat ttctctgga 180
taccattaaa accaggctgc agagtccca aggatttagt aaggctgggt gttttcatgg 240
aatatatgct ggcgttctct ctgctgctat tggatccttt cctaattgctg ctgcattttt 300
tatcacctat gaatatgtga agtgggtttt gcatgctgat tcatcttctg atttgacacc 360
tatgaaacat atgttggctg cctctgctgg agaagtgggt gctgcctga ttcgagttcc 420
atctgaagtg gttaagcaga gggcacaggt atctgcttct acaagaacat ttccagatttt 480
ctctaacatg ttatatgaag agggatocca agggttgtat cgaggctata aaagcacagt 540
tttaagagag attccttttt ctttggctca gtttccctta tgggagctct taaaagccct 600
ctggctcctg aggcaggatc atgtgggtgga ttcttggcag tcagcagctc gtggaagcttt 660
tgcaagtgga tttgcccctg cagtcaccac ccctctagac gtggcaaaga caagaattac 720
gctggcaaaag gctggctcca gcactgctga tgggaatgtg ctctctgtcc tgcattgggt 780
ctggcgggtca caggggctgg caggattatt tgcaggtgtc ttccctcgaa tggcagccat 840
cagtcgggga ggtttcatct ttctgggggc ttatgaccga acgcacagct tgctgttggg 900
agttygcaga aagagtcctt gaagcagaga caagcctcac ctccacttct gtcaagagag 960
gggctcgagc tgcaaaccct ctccgctga gcagctgtct gaactatagg ccccagtgct 1020
gaagaccagt tgtgctaaga taccggcatg gagattgtgc catccgtggg ataggctggc 1080
tggtatgaag tcattggcct gtatgccaga gagctaagag aagaaaacgg ggtctgtggc 1140
ggtactctga acaatttctc cagaacctct taataataa gtttggtaat gctgagaaaa 1200
aaaaaaaaa a 1211

```

<210> 50  
<211> 1046  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 876677CB1

```

<400> 50
cccacgctgc cgggaatgtc tttcactctc tcatactttc tcctctcccc tctcccaagc 60
acatctgagt tgctgctgtc tcttcacact tagctccaaa cccatgaaaa attgccaagt 120
ataaaaagctt ctcaagaatg agatggattc taggggtgct tcacctgaga agcaagataa 180
agagaatttc gtgggtgtca acaataaacg gcttgggtga tgtggctgga tcctgttttc 240
cctctctttc ctgttgggtg tcattacctt ccccatctcc atatggatgt gcttgaagat 300
cattaaggag tatgaacgtg ctgttgattt ccgtctggga cgcattccaag ctgacaaagc 360
caaggggcca ggtttgatcc tggctctgcc atgcatagat gtgtttgtca aagttgacct 420
ccgaacagtt acttgcaaca ttctccaca agagatcctc accagagact ccgtaactac 480
tcaggtagat ggagttgtct attacagaat ctatagtgct gtctcagcag tggctaatgt 540
caacgatgtc catcaagcaa cattttctgt ggctcaaacc actctgagaa atgtcttagg 600

```

```

gacacagacc ttgtcccaga tcttagctgg acgagaagag atcgcccata gcatccagac 660
tttacttgat gatgccaccg aactgtgggg gatccgggtg gcccgagtgg aaatcaaaga 720
tgttccgatt cccgtgcagt tgcaagagatc catggcagcc gaggctgagg ccaccggga 780
agcgagagcc aaggtccttg cagctgaagg agaaatgaat gcttccaaat ccctgaagtc 840
agcctccatg gtgctggctg agtctcccat agctctccag ctgctgctacc tgcagacctt 900
gagcacggta gccaccgaga agaattctac gattgtgttt cctctgcccc tgaatatact 960
agagggcatt ggtggcgtca gctatgataa ccacaagaag cttccaaata aagcctgagg 1020
tcctcttgcc gtagtcaact attgca

```

<210> 51  
<211> 1660  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 2326143CB1

```

<400> 51
gctcccctgc ccaccccggc cccgtggccg agccccgggag tccagtgagg gtcggccggc 60
cgccgcgggc agccgtgacc cccgcggggg acactgcagc cggagcccg gaggggccgc 120
gccgccaccg tctgaactag gatgtcccga catgaagggtg tcagctgtga tgcattgtta 180
aaaggaattt ttcgaggctg cagatataag tgtttaattt gctacgatta cgatctttgt 240
gcatcttggt atgaaagtgg tgcaacaaca acaaggcaca caactgacca cccaatgcag 300
tgcattatga caagggtaga ttttgattta tactatgggtg gggagcctt ctctgtagag 360
cagccacagt cttttacttg tcctatttgt ggaaaaatgg gctatacgga gacatctctt 420
caagaacatg ttaattctga acatgcagaa acatcaacag aagtgatttg tccaatatgt 480
gcagcgttac ctggaggcga tcctaatac gtcacggatg actttgcagc tcattctaca 540
cttgaacaca gagcccctag agatttagat gaatcgagtg gtgttcgaca tgtacgtaga 600
atgtttcacc ctggccgggg attaggaggt cctcgtgctc gtagatcaaa catgcaactt 660
actagcagtt ctactgggtg actttctctt tctcagagtt catattctcc aagcaatagg 720
gaagccatgg atcctatagc tgagctttta tctcagttat caggagtgg acgttctgca 780
ggaggacagc ttaattctc tggccttcc gcttctcagt tacaacaact gcagatgcag 840
ctgcagctag aacggcagca tgcccaggca gcacggcaac aactggagac cgcacgcaac 900
gcaacccggc gtactaacac aagcagtgct accactacaa tcacacaatc cacagcaaca 960
accaacatag ctaatacaga aagcagtcag cagactctac agaattccca gttctttta 1020
acaaggttga atgaccta aatgtctgaa acggagcggc agtccatgga aagcagcgt 1080
gcagaccgca gcctgtttgt ccaagagctc cttctgtcca ctttagtgcc tgaagagagc 1140
tcattctcag atgaggatga atggcagatt ttggtgctat gggctgtgta 1200
gatattatgc ctttagatgt tgctttagaa aacctaaatt taaaagagag taataaagga 1260
aatgagcctc caccacctcc tctttgatga catccaatt cgcagacaat gtcctctgtg 1320
ctgtatttgc caatgaaagt ggacaacaac tatcttgggt ttgtttgggt attgtaatt 1380
caggtctgtc actcttgtaa cattgtgtac attcaaaagg aagagagaaa atatatatga 1440
taatcatttc cacttaacta atttttactt cttagcaggta aatgtaggta gcagtgcagg 1500
ggtgatctct gcttctgtta ccttgacatg caaaaggctc tcctaatact ccacattcaa 1560
actgaaagag aaaattgaaa tctctaatag agctgctgtg tgtatttatg aatattaatg 1620
aataaaaaact gcttggatgg tttaccttaa aaaaaaaaaa

```

<210> 52  
<211> 1110  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 2786302CB1

```

<400> 52
cctttattag agaaagagt acctatctac cccttacttg ggaagactc tctgcttcaa 60
cagtttcttc tgccttctgc tcctggacat ggcataaaaa cggagtttg agtatttcaa 120
ggataaagaa taactctagg acaagagttg ctttggggct aaacctatct cctgtattca 180
tttagatttg gctttaaagg ccataactat tttattagct cttctatgct ttttaaagt 240
ttttaaaaaa attaatgtgg gctttttaat tctttctcag tgggagggtg agtttgaata 300
aacctttctt ccacatgaga agtattttac aagttgcttg tcaaattdaa aagaaaatga 360
tcaaatcttc aagaaaatga tcaaatcttc tgtgacaaaa aaatggacaa atattacca 420
ttgagtgatg atgcatggt gatgctaatt ctgattattd tcttttctt tttagccata 480
tttcagagtg ttattttctt ttttgcata aggtgtctgg aaatgaagta tggaaatgaa 540
ataatgaata aagaccagtt tttcagaatc tctccacgga gtagagaaac tcattccaat 600

```

```

ccggaagagc ccgaagaaga agatgaagat gttcaagctg aaagagtcca agcagcaaat 660
gcactcactg ctccaaactt ggaggaggaa ccagtcataa ctgcaagctg tttacacaag 720
gaatattatg agacaaagaa aagtgtgctt tcaacaagaa agaagaaaat agccatcaga 780
aatgtttcct tttgtgttaa aaaaggtgaa gttttgggat tactaggaca caatggagct 840
ggtaaaagta cttccattaa aatgataact ggggtgcacaa agccaactgc aggagtgggt 900
gtgttacaag gcagcagagc atcagtaagg caacagcatg acaacagcct caagttcttg 960
gggtactgcc ctcaggagaa ctctactgtg cccaagctta ccatgaaaaga gcacttggag 1020
ttgtatgcag ctgtggaaag actggggcaa aaaagatgct gctctcagta tttcacgatt 1080
ggtgggaggt cttaagctcc aggaacaact

```

```

<210> 53
<211> 1120
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3735780CB1

```

```

<400> 53
gaaatccagt tatcaaaatt gactcaagaa gagagaacct aacagaacaa taacaatgga 60
agaaattggg aacattatca caaagctatc atcctgccaa actccaggct cagatgtcac 120
aggttaaaaa aagtccctca tgaaaaagaa agatccttaag cagcatgatg gattcagaag 180
ctcatgaaaa gaggccacca atactaacat cttcaaaaca agatataatca cctcatatta 240
caaatgttgg tgagatgaag cactactgtg gtggtgctg tgagccttc aacaatgtcg 300
caatcacatt tccattcag aaggtcctct ttcgacaaca gctgtatggc atcaaaaccc 360
gggatgcaat acttcagtg agaagggatg gatttcgaaa tttgtatcgt ggaatccttc 420
ccccattgat gcagaagaca actacgcttg cacttatggt tggctctgat gaggatttat 480
cctgccttct ccacaagcat gtcagtgtc cagagtttgc aaccagtggc gtggcggcag 540
tgcttgagg gacaacagaa gcaattttca ctccactgga aagagtccag acattgcttc 600
aagaccacaa acatcatgac aaatttacca acacttacca ggctttcaag gcactgaaat 660
gtcatggaat tggagagtat tatcgaggct tggtgccat tctttcccg aatggactca 720
gcaatgtctt gtttttcggc cttcgaggtc ccattaagga gcatctgcct accgcaacga 780
ctcacagtgc tcatctggtc aatgatttta tctgtggagg tctattgggt gccatgttg 840
gattcttgtt ttttccaatt aatgttgtaa aaactcgcac acagtctcag atgtgtggg 900
aatttcagtc tttcccaag gttttccaaa aaatctggct ggaacgggac agaaaactga 960
taaattcttt cagaggtgcc catctgaatt accatcggtc cctcatctct tggggcataa 1020
tcaatgcaac ttatgagttc ttgttaaagg ttatatgaaa aaaccatcag ttaagtgcc 1080
tttatcaact gaatagacct tctaagaaga aaaaaaaaaa

```

```

<210> 54
<211> 886
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 039026CB1

```

```

<400> 54
ggccgcygct cctgtccaga ccctgacct ccctcccaag gctcaaccgt cccccaacaa 60
ccgccagcct tbtactgat tggatgoga gagcctgtgc ttaagtaaga atcaggcctt 120
attggagaca ttcaagcaaa ggttggacaa ctacttttcc agaacagaaa ggaaactcat 180
gcatcagaaa aggtgactaa taaaggtagc agaagaatat ggctgcacaa ataccagaat 240
ctgatcagat aaaacagttt aaggaatttc tggggacct caataaactt acagagacct 300
gctttttgga ctgtgtttaa gacttcacaa caagagaagt aaaacctgaa gagaccacct 360
gttcagaaca ttgcttacag aaatatttaa aaatgacaca aagaatatcc atgagatttc 420
aggaatatca tattcagcag aatgaagccc tggcagccaa agcaggactc cttggccaac 480
cacgatagag aagtcctgat ggatgaactt ttgatgaaag attgccaaca gctgctttat 540
tggaaaatgag gactcatctg atagaatccc ctgaaagcag tagccaccat gttcaacct 600
ctgtcatgac tgtttggcaa atgaaaaccg ctggagaaac aaaattgcta tttaccagga 660
ataatcacia tagaaggtct tattgttcag tgaaataata agatgcaaca tttgttgagg 720
ccttatgatt cagcagcttg gtcacttgat tagaaaaata aaccattggt ctttcaattg 780
tgactgttaa ttttaaagca acctatgtgt tcgatcatgt atgagataga aaaattttta 840
ttactcaag taaaataaat ggaaatatca ctgaaaaaaa aaaaaa 886

```

```

<210> 55
<211> 2336

```

<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 260607CB1

```

<400> 55
taatacgcctc actatagggga atttggccct cgagcagtaa ttcggcacga ggaccatctc 60
tttaggatat atttttaaat tctttgaaac acataaccaa aatggtttga ttcactgact 120
gactttgaaag ctgcatctgc cagttacacc ccaaatggct ttaatccctc ctcggtctcg 180
gttgccctttt gcagtttggg ttgtggactc agctcctgtg aggggtctgg ttaggagaga 240
gccattttta aggacagggga gttttatagc ccttttctac tttcctcccc tcctcccagt 300
ccttatcaat cttttttcct ttttcoctgac cccctccttc tggaggcagt tgggagctat 360
cettgtttat gcctcactat tggcagaaaa gacccattt aaaaccaga gaacactgga 420
gggggatgct ctagtgtggt ctgtgtccat tttcctctgt gccaaagaca gacagacaga 480
ggctgagaga ggctgttcct gaatcaaagc aatagccagc tttcgacaca tacctggctg 540
tctgaggagg aaggcctcct ggaaactggg agctaagggc gaggcccttc ccttcagagg 600
ctcctggggg attagggtgt ggtgtttgcc aagccaaggg gtagggaagc gaaaaattgg 660
tctgtcggct cctggttgca ctttggggaa ggagaggaag tttggggctc caggtagctc 720
cctgttggg gactgctctg tccccctgcc ctactgcaga gatagcactg ccgagtctcc 780
ttcaggcctc gcagacgggc agtgaggagg ggcctcagtt agctctcaag ggtgccttcc 840
cctctcccca acccagacat accctctgcc aaactgggaa ccagcagtgc tagtaactac 900
ctcacagagc cccagagggc ctgcttgagc cttcttgctc cacaggagaa gctggtgctc 960
ctaggcaacc ccttctctcc acctctcctc aggggtgggg gttctcctt ctttccctcg 1020
aagtgtttat ggggagatcc tagtggcttt gccattcaaa ccaactcgact gtttgcctg 1080
ttcttgaaaa ccagtagaag ggaaacagca cagcctgtca cagtaattgc aggaagattg 1140
aagaaaaatc ctcatcaatg ccaggggaca taaaagccat tccccttcca aatactcgac 1200
aatttagatg cagaacattt ctctgtattc agacttagag taacaccagc tgaaaaactg 1260
agtttctttt ctttgggatac ataaggcttc tctatcgggg tacgggacag ggaggaggcc 1320
tcattgtctga agggggattt aggggcgaga gccgcagccc tgacctcgg tcctgtgac 1380
cgcttgggg cagactctga tggcgcttt gctggcgctc tagtatggtt gactccggat 1440
ggacaaaaga aaaaaaattt ttttcttga atgaaatagc aggaagctcc tcgggagcat 1500
gtgttttgat taaccgtagt gatggatgct acgagtataa atggattaac tacctcaatc 1560
cttacagtaa gattggaact aagggcaggg actcatgcat aagggtatga atcccagca 1620
ggacaagtga gttgagcctt gtgccacaaa aggtttgtcc ttggggaaaca ggcaggcctg 1680
ccaggatccc ccccatatcg attgggctgg gagggtctggc cgtgaggtcc ccaacttctg 1740
ccttctctgc ccatgtgca cccctttggc ctccagcttg tccctctctc actttctata 1800
gctttgttgg accagatggt gaggaaagga atggcctctt cccttctaga gggggctggc 1860
tggagtgaga cctggggctt ggcctggaac ccaccacaca gccccaaagt caggaagcct 1920
ggggaaccca gagctgagac ctcttcaaca gggtttctt gagatcctac acctccattg 1980
ggcccttttt cagtcttcaa tggggcccca gttggctcta gaaggagaag aggtgaagca 2040
ggatcctttg ccctggggga gtctgagggc gcggctcttg gactcattca gcccttctt 2100
tctcataga agccccattt cacttttgtt ttacttacct cttagcaaaa caatagataa 2220
attaggtagt ggcagctcca cttgcttagg ttaggggggg aaaaagattt ctttttccaa 2280
aggaaaaaaa tattaccttg agaatacttt ccaaaaaata aaatttaaaa aaaaaa 2336

```

<210> 56  
<211> 2200  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 1429651CB1

```

<400> 56
gagaacttta cgcctggatc tcatctaact gacacagaaa ccctgtaagg atccagaggt 60
ctcgttcagg accatggaga gcggcaccag cagccctcag cctccacagt tagatccct 120
ggatgcgctt cccagaagg gcttggagcc tggggacatc gcggtgctag ttctgtactt 180
cctctttgtc ctggctgttg gactatggtc cacagtgaag accaaaagag acacagtgaa 240
aggctacttc ctggctggag gggacatggg gtggtggcca gtgggtgcat cctgtttgc 300
cagcaatggt ggaagtggac atttcattgg cctggcaggg tcagggtgct ctacgggcat 360
ttctgtatca gcttatgaac ttaatggctt gtttctctg ctgatgttgg cctggatctt 420
cctaccatc tacattgctg gtcaggtcac cagatgcca gaatactac ggaagcgtt 480
cgggtggcatc agaatcccca tcatcctggc tgtactctac ctatttatct acatcttcac 540
caagatctcg gttagacatgt atgcaggtgc catcttcac cagcagctt tgcacctgga 600

```

tctgtacctg	gccatagttg	ggctactggc	catcactgct	gtatacacgg	ttgctgggtg	660
cctggctgct	gtgactaca	cggatgccct	gcagacgctg	atcatgctta	taggagcgtg	720
caccttgatg	ggctacagtt	tgcgcgcggt	tggtgggatg	gaaggactga	aggagaagta	780
cttcttgccc	ctggctagca	accggagtg	gaacagcagc	tgcgggctgc	cccgggaaga	840
tgcttccat	atttccgag	atccgctgac	atctgatctc	cctgggcccg	gggtcctatt	900
tggaatgtcc	atcccattccc	tctggactcg	gtgcacggat	cagggtgattg	tccagcggac	960
tctggctgcc	aagaacctgt	cccatgccaa	aggaggtgct	ctgatggctg	catacctgaa	1020
gggtgtgccc	ctcttataa	tgggtgtccc	tggtatggtc	agccgcattc	tcttcccaga	1080
tcaagtggcc	tgtgcagatc	cagagatctg	ccagaagatc	tcagcaacc	cctcagctg	1140
ttcggacatc	gcgtatccca	aactcgtgct	ggaactcctg	cccacagggc	tccgtgggct	1200
gatgatggct	gtgatggtg	cggtctctat	gtcctcctc	acctccatct	ttaacagtgc	1260
cagcaccatc	ttcaccatgg	aactctggaa	tcacctccgg	cctcgggcat	ctgagaagga	1320
gctcatgatt	gtgggcaggg	tgtttgtgct	gctgctggtc	ctggtctcca	tcctctggat	1380
ccctgtggtc	caggccagcc	agggcggcca	gctcttcac	tatatccagt	ccatcagctc	1440
ctacctgcag	cgcctgtgg	cggtggtctt	catcatggga	tgtttctgga	agaggaccaa	1500
tgaaaagggt	gccttctggg	gcctgatctc	ggcctgctc	ctgggcttgg	ttaggctggg	1560
cctggacttt	atttactgtc	agcctcgatg	cgaccagcca	gatgagcgc	cggtcctggg	1620
gaagagcatt	cactacctct	acttctccat	gatcctgtcc	acggtcacc	tcatacctgt	1680
ctccaccgtg	agctggttca	cagagccacc	ctccaaggag	atggtcagcc	acctgacctg	1740
gtttactcgt	cacgacctcg	tgttccagaa	ggaacaagca	ccaccagcag	ctccttctgc	1800
tcttaccttc	tctcagaacg	ggatgccaga	ggccagcagc	agcagcagcg	tccagttcga	1860
gatggttcaa	gaaaacacgt	ctaaaaccca	cagctgtgac	atgaccccaa	agcagtccaa	1920
agtgggtgaa	gccatcctgt	ggctctgtgg	aatacaggag	aagggcaagg	aagagctccc	1980
ggccagagca	gaagccatca	tagtttccct	ggaagaaaac	cccttgggtg	agacctcct	2040
ggacgtcaac	ctcattttct	gcgtgagctg	cgccatcttt	atctggggct	attttgctta	2100
gtgtgggggt	aaccagggg	tccaaactct	gtttctcttc	agtgtccat	tttttaaatg	2160
aaagaaaaaa	taataaagct	tttgtttacc	aaaaaaaaaa			2200

<210> 57  
 <211> 2823  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2069971CB1

<400> 57						
gaaagacata	cacacttcat	gtaatgctac	ctgcaagtct	ccctagaaaa	gcagtttttg	60
taggtgaaaa	caatgaagcc	aggtaaatatt	gcaaggaggc	tgtaatttta	gcagacctac	120
caacaacact	gatgtaggaa	gctcattatt	ttaattttctg	gagcctttta	attttttctt	180
tagaagtggt	ataaataatt	gcagtgctgc	tttgcttcca	aaactgggca	gtgagttcaa	240
caacaacgac	aacaacagcc	gcagctcacc	ctggcctgca	tggagtttct	tgaaagaacg	300
tatcttctgga	atgataaagc	tgccaagatg	tatgctttca	cactagaaaag	aaggagctgc	360
aatgaacac	ttcatagcaa	tgtggaactc	caacagaaaac	cggtgaataa	agatcagttg	420
cccagagaga	gaccagagga	gctggagtca	ggaggcatgt	accactgcca	cagtggtctc	480
aagcccaacag	aaaagggggg	gaatgagtac	gcctatgcc	agtggaaact	ctgttctgct	540
tcagcaatat	gcttcatttt	catgattgca	gaggtcgtgg	gtgggcacat	tgctgggagt	600
cttgcctgtg	tcacagatgc	tgcccacctc	ttaattgacc	tgaccagttt	cctgtctcagt	660
ctcttctccc	tgtggttctc	atcgaagcct	ccctctaagc	ggctgacatt	tggatggcac	720
cgagcagaga	tccttggctg	cctgctctcc	atcctgtgca	tctgggtggt	gactggcgtg	780
ctagtgtacc	tggcatgtga	gcgcctgctg	tatcctgatt	accagatcca	ggcagctgtg	840
atgatcatcg	ttccagctg	cgagtgggcg	gccaaacttg	tactaactgt	ggttttgcac	900
cagagatgcc	ttggccacaa	tcacaaggaa	gtacaagcca	atgccagcgt	cagagctgct	960
tttgtgcatg	cccttgagaa	tctatttccg	agtatcagtg	tgcaatttag	tgcaatttag	1020
atctacttta	agccagagta	taaaatagcc	gacccaatct	gcacattcat	cttttccatc	1080
ctggtcttgg	ccagcaccat	cactatctta	aaggacttct	ccatcttact	catggaaggt	1140
gtgcccuaaga	gcctgaatta	cagtggtgtg	aaagagctta	tttttagcagt	cgacgggggtg	1200
ctgtctgtgc	acagcctgca	catctggtct	ctaacaatga	atcaagtaat	tctctcagct	1260
catgtttgcta	cagcagccag	ccgggacagc	caagtggttc	ggagagaaaat	tgctaaagcc	1320
cttagcaaaa	gctttagcat	gcaactcactc	accattcaga	tggaaatctcc	agttgaccag	1380
gaccccgact	gccttttctg	tgaagacccc	tgtgactagc	tcagtcacac	cgctcagttc	1440
ccaaatttga	caggccacct	tcaaacatgc	tgctatgcag	tttctgcatc	atagaaaaata	1500
aggaaccaaa	ggaagaaatt	catgtcatgg	tgcaatgcac	attttatcta	tttatttagt	1560
tccattcacc	atgaaggaag	aggcactgag	atccatcaat	caattggatt	atatactgat	1620
cagtagctgt	gttcaattgc	aggaatgtgt	atatagatta	ttcctgagtg	gagccgaagt	1680
aacagctggt	tgtaactatc	ggcaatacca	aattcatctc	ccttccaata	atgcatcttg	1740
agaacacata	ggtaaatttg	aactcaggaa	agcttacta	gaaatcagtg	gaagggacaa	1800

```

atagtcacaa aattttacca aaacattaga sacaaaaaat aaggagagcc aagtcaggaa 1860
taaaaagtac tctgtatgct aacgccacat tagaacttgg ttctctcacc aagctgtaat 1920
gtgatttttt tttctactct gaattggaaa tatgdatgaa tatacagaga agtgcttaca 1980
actaatTTTT atttacttgt cacattttgg caataaatcc ctcttatttc taaattctaa 2040
cttggttatt tcaaaacttt atataatcac tgttcaaaag gaaatatttt cacctaccag 2100
agtgtctaaa cactggcacc agccaaagaa tgtggttgta gagaccocaga agtcttcaag 2160
aacagccgac aaaaacattc gagttgaccc caccaagtgg ttgccacaga taatttagat 2220
atttacctgc aggaaggaat aaagcagatg caaccaattc attcagtcca cgagcatgat 2280
gtgagcactg ctttgtgcta gacattgggc ttagcattga aactataaag aggaatcaga 2340
cgcagcaagt gcttctgtgt tctggtagca actcaacact atctgtggag agtaaaactga 2400
agatgtgcag gccaacattc tggaaatcct atgtcactgg gtttggtttg gaaacctgga 2460
cttctgcatt tttaaaagt acccagagat gcttctaaag atgagccata gtctagaaga 2520
ttgtcaacca caggagtcca ttgagtggga cagctagata catacattgg cagctacaat 2580
agtatcatga attgcaatga tgtagtgggg tataaaaagga aagcgatgga tattgccgga 2640
tgggcatggc cagtgatggt tcacgtcatt gaggtgacag ctctgctgga ctttgaatta 2700
catatggagg ctctccagga agacgaagaa gagaaggaca ttctaggcaa aaagaagact 2760
agccacaagg cacacttatg tttgtctggt agcttttagt tgaaaaagca agatacaggg 2820
tcg

```

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 1491

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2329339CB1

&lt;400&gt; 58

```

cgcctccctc cagctgcgag tgcggcctcg gctggcggcg gcaccaggcc acagtgtgaa 60
gggatcttgt ggctgtcagg atggcagagg agcaggagtt caccagctc tgcaagttgc 120
ctgcacagcc ctccacacca cactgcgtga acaacaccta ccgacagcga cagcactccc 180
aggctctgct cggaggcctg ctggctctcc gggacagcgg aatcctcttc gatgtgtgac 240
tgggtggtgga gggcagacac atcgaggccc atcgatcct gctggctgag tcctgcgatt 300
acttcagagg aatgtttgcct gggggattga aggagatgga acaggaagag gtcctgatcc 360
acgggtgtgc ctacaatgct atgtgcctaa tcctacattt catatacacc tccgagctgg 420
agctcagcct gagcaatgta caagagacac tgggtgctgc ctgccagctt cagatcccag 480
aaattatcca tttctgctgt gatttcctca tgtctgggt ggacgaagag aacattctcg 540
atgtctaccg gctggcagag ctgtttgact tgagccgct gactgagcaa ctggacacct 600
atctctcaa aaactttgtg gccttctctc ggactgacaa gtaccgccag cttccattgg 660
agaaggtcta ctccctctc agcagcaatc gcctggaggt ctccctgcgag accgaggtat 720
atgagggggc ccttctctac cattatagcc tggagcaggt gcaggctgac cagatctcgc 780
tgcacgagcc cccaaagctc cttagacag tgcggttcc gctgatgga gctgaggtcc 840
tgcagcggct gcatgacaag ctggaccoca gccctttgag ggacacagtg gccagcggcc 900
tcattgtacca ccggaacgag agcctacag ccagcctgca gagcccgcaa acggagctgc 960
ggtcggactt ccagtgcgtt gtgggcttcg ggggcattca ctccacgccc tccactgtcc 1020
tcagcgacca ggccaagtat ctaaaccctc tactgggaga gtggaagcac ttcactgcct 1080
ccctggcccc ccgcatgtcc aaccagggca tgcggtgct caacaacttc gtatacttga 1140
ttggagggga caacaatgtc caaggatttc gagcagagtc ccgatgctgg aggtatgacc 1200
cacggcacia ccgctggttc cagatccagt cctcgcagca ggagcacgcc gacctgtccc 1260
tgtgtgttgt aggcaggtac atctacgctg tggcgggccc tgactaccac aatgacctga 1320
atgctgtgga gcgctacgac cctgccacca actcctgggc atactgtggc ccaactcaaga 1380
gggaggtgta tgcacacgca ggcgcgagc tggaggggaa gatgtatata acctgcggac 1440
gcaagcttat tcccttttagt gagggttaat tttagcttgc actggccgctc g 1491

```

&lt;210&gt; 59

&lt;211&gt; 986

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; Incyte ID No: 2540219CB1

&lt;400&gt; 59

```

ggacgccaac ctcggtttga agtccagggc agtggctcct gcggacagcc agcataccag 60
gggcccagtgc actgcattac aaccattgtg aggaatgagg gcctgtgccg tgtggctggc 120
gggcgcatg gcaggagcaa tttcttgggg gacagcgact cctatggatg tcgtgaaaag 180

```

tgcactccaa	gctgatgggg	tttattttaa	caaatataaa	ggtgtcctgg	actgtatctc	240
ccagagttac	cagaaggaag	gtctttaaagt	gtttttcaga	ggcatcactg	tgaacgcggg	300
gccccggcttc	cccattgagtg	cgggccatggt	ccttgggtac	gagctgtcgc	tgcaggctat	360
ccgcgggggac	cacgcagtga	cgagcccata	agcgccagga	ggtgaacaca	ggatgactac	420
agtgttcccc	tgggctcat	ctctgcatgt	gaagccctga	gagctgcaga	tgtttgccct	480
ttggacctcc	aagtggacat	caattagcaa	gogtgggcta	ggatggtgca	gacactgacg	540
tggccctctc	gatgcctggg	atgcctcatg	agtcactgat	tcaagccctc	caaggttctg	600
atccccaatg	cccactctgc	taggctggca	tcaaagagct	ttccaagaaa	tgtttggtcc	660
agctgagaag	tcctgaccat	gagcaccagg	gagccagaaa	ccaccagag	aaacgttgct	720
tcactcctct	gtctgaggat	ggggaggggc	cagtggagtc	tgggctcagc	cactccctcc	780
agtctcaagt	aacacgtccc	cgtgcctcca	gtctcctctc	agcaccgacc	aggtttttcc	840
ccgctcctgc	accctgggat	cctgaggaca	goggtagcgc	cttcctcacc	gcacgctgag	900
tcagtgctg	gctcctcact	gtgcacttat	tagtgtctgt	tgagtgatta	aatcacatcc	960
tcaggctctgc	agcaaataaa	tgaag				986

<210> 60  
 <211> 4023  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 2722462CB1

<400> 60						
gtccggggcg	gcgcgtatgg	cggcactatg	ccatccacga	ctcccaggcc	cccagttctca	60
gctctggggg	tgagagttcc	ccctccagcc	ccgcacacaa	ctgggagatg	aattaccaag	120
aggcagcaat	ctacctccag	gaaggcgaga	acaacgacaa	gttcttcacc	cacccaagg	180
atgccaaagg	ctbggcgcc	taacctcttg	cacacaatca	cctctctac	ctgatggag	240
tggccacggc	cctgctgctg	ctgctgctct	ccctgtgcga	ggccccgcc	gtccccgcac	300
tccggcttgg	catctatgtc	cacgcccacc	tggagctggt	tgccctgatg	gtggtagtg	360
ttgaactctg	catgaagtta	cgctggctgg	gcctccacac	cttcatccgg	cacaagcgga	420
ccatggtcaa	gacctcggtg	ctggtgggtg	agtttgctga	ggccatcgtg	gtgttggtac	480
ggcagatgtc	ccatgtgcgg	gtgaccggag	cactgcgctg	cattttctctg	gtggactgtc	540
ggatattgcg	tggcgtccgg	cgcaacctgc	ggcagatctt	ccagtccctg	ccgcccctca	600
tggacatcct	cctgctgctg	ctgttcttca	tgatcatctt	tgccatcctc	ggtttctact	660
tgttctcccc	taaccttca	gacctctact	tcagcaccct	ggagaacagc	atcgtcagtc	720
tgtttctctc	tctgaccaca	gccaatcttc	cagatgtgat	gatgcctcc	tactcccgga	780
acctctggtc	ctgcgtcttc	ttcatcgtgt	acctctccat	cgagctgtat	ttcatcatga	840
acctgctctc	ggctgtggtg	ttcgacacct	tcaatgacat	tgagaaacgc	aagttcaagt	900
ctttgctact	gcacaagcga	accgctatcc	agcatgccta	ccgcctgctc	atcagccaga	960
ggaggcctgc	cgccatctcc	tacaggcagt	ttgaaggcct	catgcgcttc	tacaagcccc	1020
ggatgagtgc	cagggagcgc	tatcttacct	tcaaggccct	gaatcagaac	aacacacccc	1080
tgctcagcct	aaaggacttt	tacgatatct	acgaagtgc	tgctttgaag	tggaaaggcca	1140
agaaaaacag	agagcactgg	tttgatgagc	ttcccaggac	ggcgctcctc	atcttcaaag	1200
gtattaatat	ccttgtgaag	tccaaggcct	tccagtatct	catgtacttg	gtgggtggcag	1260
tcaacggggg	ctggatcttc	gtggagacat	ttatgctgaa	aggtgggaac	ttcttctcca	1320
agcaacgtgc	ctggagttac	ctcgtctttc	taactatcta	tggggtggag	ctgttctctga	1380
aggttgccgg	cctgggcccct	gtggagtact	tgtcttccgg	atggaaacttg	tttgacttct	1440
ccgtgacagt	gttcgccttc	ctgggactgc	tggcgtggc	cctcaacatg	gagccctctc	1500
atctcatcgt	ggtcctgcgc	ccccccagc	tgctgaggtt	gtttaagttg	aaggagcgtc	1560
accgcaacgt	gctggacacc	atgttcgagc	tgctgccccg	gatggccagc	ctgggctca	1620
ccctgctcat	cttttactac	tccttcgcca	tcgtgggcat	ggagttcttc	tgccggatcg	1680
tcttccccaa	ctgctgcaac	acgagtacag	tggcagatgc	ctaccgctgg	cgcaaccaca	1740
ccgtgggcaa	caggaccgtg	gtggaggaag	gctactatta	tctcaataat	tttgacaaca	1800
tcctcaacag	ctttgtgacc	ctgtttgagc	tcacagtgtg	caacaactgg	tacatcatca	1860
tgggaaggcgt	cacctctcag	acctcccact	ggagccgcct	ctacttcatg	accttttaca	1920
ttgtgaccat	ggtggtgatg	acgatcattg	tcgcctttat	cctcgaggcc	ttcgtcttcc	1980
gaatgaacta	cagccgcaag	aaccaggact	cggaagtgtga	tgggtggcatc	accttgaga	2040
aggaatctc	caaagaagag	ctggttgccg	tcctggagct	ctaccgggag	gcaccggggg	2100
cctcctcggg	tgtcaccagg	ctgctggaga	ccctctccca	gatggagaga	taccagcaac	2160
attccatggt	gtttctggga	cggcgatcaa	ggaccaagag	cgacctgagc	ctgaagatgt	2220
accaggagga	gatccaggag	tggtatgagg	agcatgccag	ggagcaagag	cagcagcagc	2280
aactcagcag	cagtgcagcc	ccccccgcc	agcagccccc	aggcagccgc	cagcgtctcc	2340
agaccgttac	ctagcccagc	gcccgaagag	cgtctctctc	atgcaataac	acaatagtat	2400
tactctactg	cgatgtacgg	aactgcggtg	tgtgtacaca	tactcacgta	tatgcacata	2460
tttatataca	ggaagaaaaa	agacagacaa	gatggggcct	ggtttataac	cacctggccc	2520
tgtcttctct	aactccagaa	gccagtttgg	tgagggttgg	gggtgcggcc	accaggtctg	2580

```

agctcttctt actgtggaag gctccagaag gcccttcaca aggagacccc tcacctggat 2640
ccagtcgact gcggggcttg cccctcatgt gggctggcct ccatcggccca cgtccaaagc 2700
tgtcactgct actgcttcag gctcacatcc ccccgacctg atggcggtgcc cgccccctct 2760
ccctgcgggcc catgccacag gtttctgtgt tttgctttag ggacagaacc acttaggaaa 2820
gaaagaactc ccggtctcca ggggtggtatt tcagtgtctg tgataatgtc acgcaacacc 2880
tcttccgggga ccagtgccca ggatctaatt gaagcggaat tggggcaact gggcccgtgt 2940
ggccagagct cagttagcca gtgcccggcg gccacagatt acaactgacca atctctccc 3000
ttggctctgc aagcctccca cccagccttc tctggcttaa ccctgtttgg cgaaaactct 3060
tccacagtg gctccttggg gacccagaac ccggagggaag gggcatgagg caggaagtgg 3120
ggcagatgtc tgcaaccag accacttctg ggaatgggct cttgaccaa tcccttttt 3180
ttgcatatta cccgttcaag caaaacaacg ttttggttaa ctaaggattg tgcataagcc 3240
gataccaggt ccttcacacg tgtgactag gaacaggagc gaacagcaca gagagacgct 3300
ccctgtggga cgcagcagcc ccgtggcccc ggcccagttc ccagccacc tccttggtc 3360
tgctcacacc agagatttcc atagcaggag cggttggtgc agaagtagg tcatagaa 3420
ctcagttaac gtcccaacc ctctccacc catggtacc tgtaggagcc ctgtatgaca 3480
tctgagcgtg ttggaggtag gaggttgcc agctgcagt accctgccac agagggcagg 3540
tcagtcagga ggtcgctttg gttccgcttc cctgggccac agaacggaac acagcatagg 3600
ttctgcagca ggagccgcag tggcaggatg gaggtgcca agggcaagga gtgactgct 3660
gggattctct ggccagcccc ggccctctgg tgccctgctc ctgtgacttc agaaggcagg 3720
tggacagagc ctccctctgg ccttgctctc tcccagcca cagaacgggc aggtggcac 3780
ccgaccaccg gggagcagta cctggtcccc cccccctcc tcccaccac ctccaaggcc 3840
aagctgggtc ccatagccag caccggcatgg ttctccctt ccccccttc caggtcaggg 3900
gagttggaca agtagcaggt gtttgtttt aaagcacag cctttgggaa agcaacacat 3960
tattgagact cactgtgatt cccccgggag tcagactggc tttgtctct tctctctgga 4020
ggg 4023

```

```

<210> 61
<211> 2345
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2739264CB1

```

```

<400> 61
gaaaggaggg ggaactcggg gatctgactg gcggtttccc ggccggactg agaagggggag 60
cgcgctgctc gtcgcaggag taacctactt ggtctcctgc tttcggogaca tggccttcaa 120
ttttggggct ccctcgggca cctccgggtac cgttcgagcc acccgggccc ccgcccgttg 180
gtttggagga tttgggacaa catctacaac tgcaggttct gcattcagct tttctgcccc 240
aactaacaca ggcactactg gactctttgg tggactctag aacaaagggt ttggatttgg 300
tactggtttt ggcacacaaa ggggaactag tactggttta ggtactggtt tgggaactgg 360
actgggattt ggaggattta atacacagca gcagcagcaa actacattag gtggtctctt 420
cagtcagcct acacaagctc ctaccagctc caaccagctg ataaactctg cgagtgtctc 480
ttctgtctca acgctgttgg gagatgagag agatgctatt ttggcaaaat ggaatcaact 540
gcaggccctt tggggaacag gaaaagggtta tttcaacaat aatattccgc cagtggatt 600
cacacaagaa aatccctttt gcogatttaa ggcagtaggt tatagttgca tggccagtaa 660
taaagatgaa gatgggctag tggttttagt tttcaacaaa aaagaaacag agattcgaag 720
ccaacaacaa cagttggtag aatcattgca taaagttttg ggaggaaacc agacccttac 780
tgtaaatgta gagggcacta aaacattgoc agatgatcag acagaagttg ttatttatgt 840
tgttgagcgt tcgccaatg gtacttcaag aagagttcca gctacaacgc tatatgcca 900
ttttgaacaa gccaatataa aaacacaatt gcagcaactt ggtgtaaccc tttctatgac 960
tagaacagaa cttttctctg cacagatcaa acagctttta cagaatctc ctgctggtgt 1020
tgatcctatt atctgggaac aggccaaagg agataaccct gattctgaaa agttaattcc 1080
tgtaccaatg gtgggtttta aggaacttct ccgaagactg aaggttcaag atcagatgac 1140
taagcagcat caaaccagat tagatatcat atctgaagat attagtgagc taaaaagaa 1200
tcaaaactaca tctgtagcca aaattgcaca atacaagagg aaactcatgg atctttccca 1260
tagaacttta caggtcctaa tcaaacagga aattcaaagg aagagtgggt atgccattca 1320
ggctgatgaa gagcagttgc gagttcagct ggatcacgatt caggttgaaac taaatgcacc 1380
tactcagttc aagggccgac taatgaatt gatgtctcaa atcaggatgc agaactatt 1440
tggagcagtc agatctgaag aaaggtatta catagatgca gatctgttac gagaaatcaa 1500
gcagcatttg aaacaacaac aggaaggcct tagccatttg attagcatca ttaagacga 1560
tctagaagat ataaagctgg tcgaacatgg attgaaatgaa accatccaca tcagaggtgg 1620
tgtcttttagt tgacagttca caaactttgt taaaggtttg tgaaatgcat cttcttactg 1680
catcagacct tctttaaagaa tgaaacccgac cacatggagg gaaaaagaaa acaattcttt 1740
cttggattgg ttttttgaga agtttactga caaattactg ttcataaat ctgaaatagt 1800
cacctcacag ctcttcaag aaaacctttg aaagatttat atctaaaagc tgtatttact 1860
ttaaagaag tgacataatta ccaaaattgt atgtactatt gtacattttt acaacagcat 1920

```

```

tttcttaaac ataactctgtg tttaatgatt attgtccatt gagcctgtac tctgctttcc 1980
ataccaagta aatatgaaat aatctacttt gcacataaca gaacaaacta taattacttg 2040
gctgttgagg atttgtactt gagtataaat gtacaccagt ttttgtattt gtgaactcat 2100
ctgtggggagg agtaaagaaa atccaaaagc atttaatggt ttgtttttgt tctataaaga 2160
tatgaaaaatg ttttttata ttattttact ttttggat ttacagagca cacctaagca 2220
attaggatat aacaaaacta cttaaccatt tttgcaacca ttttgttttt taagcctttt 2280
tttttctaaa aagatgaaaa cttataaata aattcttaat ttgtaattac ttttaaaaaa 2340
aaaaa 2345

```

```

<210> 62
<211> 2085
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2758310CB1

```

```

<400> 62
cggagatgtg gcgaccgttt ctggcatcat tctgagactc ggcagttgct tctcactgct 60
gcggccgggc ctgtctgtgg gagctgcate ctctcatct gcaggcgctg gaaaaccaga 120
cacgatcggg catcgcattgt gttctgctggc caaagcacgc cctttggttg tgaacttcat 180
gataacctgtg tgcagctctg tcatttccac tctgctctgc tgcacagaag gcagaagccc 240
tggccgtccc ctgctgtggt cttcaggaga aacgtcaggg gccttctctc aaggttctcc 300
agccccacac ccctgtggag gaaggtgctc tccaccggg tagtgggggc gccctgctc 360
ctcggagccc gctatgtcat ggcagaggca cgggagaaga ggaggatgcg gctcgtggtg 420
gatggcatgg ggcgcttttg caggctctctg aaggtcggcc tgcagatctc cctggactac 480
tgggtggtgca ccaatggtgt ccttcgaggg tggaaagagc caggctactt ggaggtgatg 540
tctgcgtgtc accagcgggc ggctgatgcc ctggtggcag gggccatcag caacgggggc 600
ctctacgtga agctgggcca ggggctgtgc tccttcaacc acctgcttcc ccccgagtat 660
accgggacc tgcgctgtgt agaggacagg gccctcaagc ggggcttcca ggaggtggat 720
gagttgttcc ttgaggactt ccaggccctc cccacgagc tcttccagga gttgactac 780
cagccaattg ctgcccag cctggcacag gtgcacagag ccaagctgca cgatggcacc 840
agcgtggctg tgaaggtgca gtacatcgac ctgcgggacc gctttgatgg ggacatccac 900
accctggagc tcctgctgcg gctcgttggag gtcctgcacc ccagcttgg cttcagctgg 960
gtcctccagg acctgaaggg gaccctggcc caggagctgg acttcgagaa tgagggccgc 1020
aacgcagagc gctgtgcgcy ggagctggcg cacttcccct acgtcgtggt gccccgctg 1080
cactgggaca agtccagcaa gcgctgctc actgcccact tctgcgccgg ctgcaaggtc 1140
aacgatgtgg aggccatcag gagccagggg ctggcagtg atgacatagc agaaaagctc 1200
atcaaggcct ttgctgagca gatattttac accgcttca tccactcggg cccacatcct 1260
ggcaacgttc tgggctgaa aggcccgagc gggaaaagc agctggtgct gctggaccac 1320
gggctctacc agttcctgga ggagaaggac cgcgcagccc tctgccagct gtggcgggcc 1380
atcctcctgc gggacgagc cgccatgagg gcgcacgcag ccgcaactgg gggtgcaagc 1440
tacctcctgt tcgcccagat gctcatgcag cgcctcgtgc gcctggggca gctgtggggc 1500
tcgcacctac tgagccgca agaggcggcc tacatggtgg acatggccc cgagcgttc 1560
gagggcctga tggcgggtgt cagggagctg ccgcccga tgctgctggt gctgcgcaac 1620
atcaacaccg tgcgctctat caactggcc ctccggccccc cctgggaccg ctacttctct 1680
atggctaaaa gggctgtccg gggctggagc cgcttggcgg gcgccacgta tcgggggtgc 1740
tacggcacca gcctcctgcy ccacgccaag gtcgtctggg agatgctcaa gtttgaagtg 1800
gcgctcaggc tggagacctt ggccatgcyg ctgaccgccc tctggtctg tgctctggtc 1860
cacctgagcc tcgtgcccc agcggaggag ctctaccagt acctggagac ctagggtgca 1920
gcccggcagg gccggcgggg cccttttcc ctgggctga cggaggtggc ggggctagag 1980
gtgtagacac cccgagcccc gtgggcactc gcactggggg gctgtgacag cagctggggc 2040
aggaggccgt gtaatgacca cacactcctc tcaagcaaaa aaaaa 2085

```

```

<210> 63
<211> 3014
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2762348CB1

```

```

<400> 63
ggaggcaaaag gccaggctga ggatcagggg gggccgggtg gcagcgggga ggcgctgcat 60
gctggaggct gtgctgagtg cccgggtcag gtgagccgg cctgaggagt tgtgcccagt 120
gcctgctgca gaccagggct gggccaagat ggcgtctgtg tttcgaagcg aggagatgtg 180

```

```

tttgtcacaa ctgtttctcc aggtggaagc tgcataattgc tgtgtggctg agctcggaga 240
gctcggattg gttcagttca aagatttaaa tatgaaatgtg aacagccttc aaaggaaatt 300
tgtgaatgaa gtcagaaggt gtgaatcact ggagagaatc ctccgttttc tggagacga 360
gatgcaaaat gagattgtag ttcagttgct cgagaaaagc cccactgacc cgctcccacg 420
ggaaaatgatt accctggaga ctgtttctaga aaaactggaa ggagagttac aggaagccaa 480
ccagaaccag cagggccttga aacaaagctt cctagaactg acagaactga aatacctcct 540
gaagaaaacc caagacttct ttgagacgga aaccaattta gctgatgatt tccttactga 600
ggacacttct ggcctcctgg agttgaaagc agtgccctgca tatatgaccg gaaagttggg 660
gttcatagcc ggggtgtgatc caacagggaa gaggatggct tcctttgagc ggttactgtg 720
gcgagtctgc cgaggaaacg tgtacttgaa gttcagtgag atggacgccc ctctggagga 780
tcctgtgacg aaagaagaaa ttcagaagca catattcacc atattttacc aaggagagca 840
gctcaggcag aaaatcaaga agatctgtga tgggtttcga gccactgtct acccttgccc 900
agagocctgc gtaggagcga gagagatgtt ggagagcgtc aatgtgagc tggaaagatt 960
aatcaccctc ataacaacaaa cagagcttca ccgacagcgc ctgctgcagg aagccgctgc 1020
caactggcac tcctggctca tcaaggtgca gaagatgaaa gctgtctacc acatcctgaa 1080
catgtgcaac atcgactgca cccagcagtg tgcactgcc gagatctggt tcccggttggc 1140
agatgcccaca cgtatcaaga gggcactgga geaaggcatg gaaactaagt gctcctccat 1200
ggcccccatc atgaccacag tgcaatctaa aacagccccc cccacattta acaggaccaa 1260
taaatcacca gctggcttcc agaataattgt tgatgcctat ggtgtcggca gctaccggga 1320
gataaaccca gccccctaca ccatcatcac ttccccctc ctgttcgctg tgatgtttgg 1380
agactgtggt catggaaccg tgatgctcct ggctgcactt tggatgattc tgaatgaggt 1440
acgcttgctc tcccagaaga cagacaatga gatttggaac accttcttcc acgggctgta 1500
tctgatccta cttatgggca tcttctccat ctacacgggt ttgatctaca atgactgctt 1560
ctccaagtcc ttgaacatct ttggctcttc ttggagtgtc caaccatgt tcagaaaagg 1620
cacatggaat actcatgtaa tggaggaaag tctatatctg cagctggacc cagccatacc 1680
aggagtgtat ttggaatat catacccggt tgggattgat ccgatttggg acttggcttc 1740
aaacaaactc acatthctga actcgtataa aatgaaatg tgggtgatcc tgggaaattgt 1800
ccagatgggt ttgggtgtca tctcagcct ttcaatcac atatacttca gaagaactct 1860
caacatcatt ctgcaattta tccctgagat gatttttatc ctgtgtctgt ttggatacct 1920
ggttttcatg atcattttca aatgggtgctg ctttgacgtc cacgtatctc agcacgccc 1980
cagcatcctc atcccactca tcaacatggt tctgtttaac tacagtgact cttccaaccg 2040
accctctcac aaacatcagc aagaagtcca aagtttcttt gtggttatgg ctttgatttc 2100
tgtgcccgtg atgcttctga ttaagccggt tattctttaga gccagtcac tcgaaatcca 2160
gctgcaggca tccaggatcc aagaagatgc cactgagaac attgaagggt atagctccag 2220
ccctcttagc cgttctggcc agaggacttc tgagataacc cacggggctc tggacgacca 2280
tggagaagag tccaactttg gagacgtctt tgcccaccaa gccatccaca ccatcgagta 2340
ctgcctgggc tgcatttcaa acacagcctc ctacctgagg ctctggggcc tcagcctggc 2400
tcatgcacaa ctgtctgaag tgcctcggac tatgggtgat aacagcggcc ttcagacgcg 2460
aggctgggga ggaatcgtcg gggtttttat tatttttgcc gtatthgctg atthtggctg 2520
agccatcctt ctgatcatgg agggcctctc tgccttctctg cacgcccctg gactgcaactg 2580
ggttgagttc cagaacaagt tctatgtcgg ggatggttac aagttttctc cttctcctt 2640
taaacacatc ctggatggca cagccgagga gtaggctgag ggctgcaact cccacgggtg 2700
tcaccatgcc aatgaaggaa gttcagctct gtctttgata tcagcccctg caaggcgtc 2760
aatgggaaag ttgttcttgg ctacactgaa gcatgaaact gtgtattatt tggacgtcag 2820
cctgtggatt tgatacgaact taaccacgtc agaggaagga ctttggcaag tgatattgtc 2880
ttcatgtggg gtattaattc tcaataataa aagtaattga caaatgaggg gagaatgcta 2940
aacagatgtc ttcttgcaat attttaataa ttgtatttga gaaaaataac atctgagtca 3000
ttcaaaaaaa aaaa 3014

```

```

<210> 64
<211> 1726
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3715961CB1

```

```

<400> 64
tgaaaatgct tgctgctgac caaggtatgt actagggcat ctggggtaag taaaaacaaa 60
cacatagacc ctgcctggag aagctcatgg tctgatggaa agataagcaa gaagagttaa 120
tttctaatac atatgataaa aaggtcagag agcagtttct gaaaaacatg tttttgagtt 180
gagtcctgaa agacaaggag atgttagtaa agcagagaag ggagaattca ttctagaaag 240
atcagacagt gtgtgggaag ggcagagtct gaaaaagagca tgccccattt ggagaagcat 300
caagaagccc acgtgttaga agcaccggcc ccatgagaca aagacacagc tagagagatt 360
gactaggcca tgtcggaatg tcctcttatt ttatacatat ataagcatat agatacatat 420
agccaaaagt acctttttaa tgatcttttt taccagatgt attctggagg tcgaatggtc 480
acatatgaac atctccgaga ggtgtgtgtt ggcaaaagtg aagatgagca ttatccctt 540

```

```

tggaaatcag tcattggagg gatgatggct ggtgttattg gccagttttt agccaatcca 600
actgacctag tgaaggttca gatgcaaatg gaaggaaaaa ggaaactgga aggaaaacca 660
ttgcgatttc gtggtgtaca tcatgcattt gcaaaaatct tagctgaagg aggaatacca 720
gggcttttgg caggctgggt acccaatata caaagagcag cactggtgaa tatgggagat 780
ttaaccactt atgatacagt gaaacactac ttggtattga atacaccact tgaggacaat 840
atcatgactc acggtttatc aagtttatgt tctggactgg tagcttctat tctgggaaca 900
ccagccgatg tcatacaaaag cagaataatg aatcaaccac gagataaaca aggaagggga 960
cttttgtata aatcatcgac tgactgcttg attcaggctg ttcaagggtg aggattcatg 1020
agtctatata aaggcttttt accatccttg ctgagaatga ccccttggtc aatggtgttc 1080
tggtctactt atgaaaaaat cagagagatg agtggagtca gtccatttta aaccctaaa 1140
gatgcaacct ttaaagatac agtgttcagt attatgaaa tatgggcatc tgcaacacat 1200
acccctattt atttctacct ttttaggaag acacctattc cacagagact gatttatagg 1260
gggcagcact ttattttttt ctggaaacct aagttctctt tgactcctct ttttgtccaa 1320
aagtgatctg gtcggatctc acaaggccat ccaatgagac cccgcacagc attttctaaa 1380
gaagaatcga agcctgacca ctttcacctt gggcaagaag gtttggcctt tgagtgtcta 1440
ttctatgctg aagagcctgc ttagaggagg agtaccagga gggagccagc atttcagatc 1500
tgaagttagc gataggaatg tggagaaca catacatagt gcttaagaaa tacatttaac 1560
ctgttatgtc agtatttatc aatgaagttt gataattcac ttttctgcca ttgttaaacg 1620
gtacatactg taaattaaag ggaggtgaat ggaaattaat gaataaacat tttgagtttc 1680
cctagtgttg aaggaaggtg tactttttct tgtcagaaag ataaaa 1726

```

```

<210> 65
<211> 899
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5108194CB1

```

```

<400> 65
gcggcggcga cgcgtccggg ccggtgaggg ggcgcggggg gcgcccgggg ggcccaagcg 60
tcagcgcocg cgocctgtcg gctgaactga ggaccgagtc tcttgccatt ccgagcagcg 120
ctggtatggg taatggtgtg aaggaaggcc cgggtgcgatt gcatgaggat gctgaggctg 180
tctctgcttc gtccgtctca tcaaagcgtg accacaggca agtgctcagc tccctgctgt 240
ctggggccct ggctggtgcc cttgccaana cagcggtagc tcccctggac cgaaccaaaa 300
tcatcttcca agtgtcttca aaaagatttt ctgccaaagg ggccttccgg gtccctctact 360
acacctacct caacgagggg tttctcagct tgtggcggcg gaactcggcc accatggtgc 420
gcttggtgct ctacgcccgc atccagttca gcgcacacga ggagtacaag cgcacctcgg 480
gcagctacta tggtctccgt ggagaagccc tgcccccttg gcctcgcctc ttcgcccggc 540
cactggcttg aacgacagcc gcttccactga cctaccctct ggacctggtc agagcgcgga 600
tgcccgtaac cccgaaggaa atgtacagca acatcttcca tgtcttctac cgcacctcga 660
gagaagaggg gctgaagact ctctaccatg gatttatgcc caccgtgctg ggggtcattc 720
cctacgctgg cctgagcttc ttcacctatg agacgctcaa gagcttgcac agagagtaca 780
gcccgcgcaa gcttattccc tttagtgggg gttaatttta gcttggcact gccgctcgtt 840
ttacaacgctc gtgactggga aaacctgggc gttaccacac ttaatcgctt tgcagcaca 899

```

```

<210> 66
<211> 643
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5503122CB1

```

```

<400> 66
ctttaagctg tagctgtggt ttctgcagca attttgtttt tgctttgaaa gaggtgctct 60
ggattatcac acctccatgt atgacaattt gtacctgcat ggaattgaag actcggagcg 120
tggttcagcg gattcctaca caagcagggc gtctgactcc gatgtctctt tggaaagagga 180
ccgggaagca attcgacagg agagagaaca gcaagcagct atccagcttg agagagcaaa 240
gtccaaacct gtagcatttg ccgtgaagac aaatgtgagc tactgcccgc cctggacga 300
ggatgtgcct gttccaagca cagctatctc ctttgatgct aaagactttc tacatattaa 360
agagaaatat aacaatgatt ggtggatagg aaggctggtg aaagagggct gtgaaattgg 420
cttcattcca agtccactca gattggagaa catacggatc cagcaagaac aaaaaagagg 480
acgttttcac ggaggaaaat caagtggaaa ttcttcttca agtcttggag aaatggtatc 540
tgggacattc cgagcaactc ccacatcaac aggtgaggtg ttagttaa cttcttttca 600
tacactgtat tccttttaaa aatattttaa cacacatgca agc 643

```

<210> 67  
 <211> 2574  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 5517972CB1

<400> 67  
 gcgcctccca cgccggccgc gcgccagctg atcgctcggg cgcgcggggc gtgggtgggg 60  
 gaaggggttg tgccgcgcga cggctctcgt gctgtgccca ctcaaaagg tccggggcgcg 120  
 caggacggaa gacgcagctg tgcgccactcc cactgagatt gagagacgcg gcaaggaggc 180  
 agcctgtgga ggaactgggt aggatttagg aacgcaccgt gcacatgctt ggtgggtctg 240  
 ttaagtggaa actgctgctt tagagtttgt ttggaaggct cgggtgactc atcccaacat 300  
 ttacatcctt aattgttaaa cgcgctgcctc cgagcgcacg catcctgaga tctctccagt 360  
 ttggttaaga ccgagctcta ttaagctgaa aagataaaaa ctctccagat gtctccagt 420  
 aatgtcgaag tttttatccc agtgtcacia ggaaacacca atggcttccc cgcgacagct 480  
 tccaatgacc tgaaggcatt tactgaagga gctgtgttaa gttttcataa catctgctat 540  
 cgagtataaac tgaagagtgg ctttctacct tgtcgaaaa cagttagaa agaaatatta 600  
 tcgaatatca atgggatcat gaaacctggg ctcaacgcca tctggggacc cacaggtgga 660  
 ggcaaatcct cgttatbaga tgtcttagct gcaaggaaag atccaagtgg attatctgga 720  
 gatgttctga taaatggagc accgcgacct gccaatltca aatgtaattc aggttacgtg 780  
 gtacaagatg atgttgtgat gggcactctg acgggtgagag aaaacttaca gttctcagca 840  
 gctctctcggc ttgcaacaac tatgacgaat catgaaaaaa acgaacggat taacagggtc 900  
 attcaagagt taggtctgga taaagtggca gactccaagg ttggaactca gtttatcctg 960  
 ggtgtgtctg gaggagaag aaaaaggact agtataggaa tggagcttat caactgctct 1020  
 tccatcttgt tcttggatga gcctacaact ggcttagact caagcacagc aaatgctgtc 1080  
 cttttgctcc tgaaaaggat gtctaagcag ggacgaacaa tcatcttctc cattcatcag 1140  
 cctgatattt ccactctcaa gttgttgat agcctcactc tattggctc aggaagact 1200  
 atgttccacg ggcctgctca ggaggccttg ggatacttg aatcagctgg ttatcactgt 1260  
 gaggcctata ataaccctgc agacttcttc ttggacatca ttaatggaga tccactgct 1320  
 gtggcattaa acagagaaga agactttaa gccacagaga tcatagagcc tccaagcag 1380  
 gataagccac tcatagaaaa attagcggag atttatgtca actcctcctt ctacaaagag 1440  
 acaaaagctg aattacatca actttccggg ggtgagaaga agaagaagat cacagtcttc 1500  
 aaggagatca gctacaccac ctcttctgt catcaactca gatgggttcc caagcgttca 1560  
 ttcaaaaact tgctgggtaa tcccaggcc tctatagctc agatcattgt cacagtcgta 1620  
 ctgggactgg ttataggtgc catttacttt gggctaaaa atgattctac tggaaatccag 1680  
 aacagagctg gggttctctt ctctctgacg accaaccagt gtttcagcag tgtttcagcc 1740  
 gtggaactct ttgtggtaga gaagaagctc tcatatcatg aatacatcag cggactactc 1800  
 agagtgatct cttatctctt tggaaaaact ttatctgatt tattaccat gaggatgta 1860  
 ccaagtatta tatttacctg tatagtgtac ttcattgttag gattgaagcc aaaggcagat 1920  
 gccttctctg ttatgatgtt tacccttatg atgggtgctt attcagccag ttccatggca 1980  
 ctggccatag cagcaggtca gagtgtggtt tctgtagcaa cacttctcat gaccatctgt 2040  
 ttgtgtttaa tgatgatttt ttcaggctctg ttggtcaatc tcacaaccat tgcattctgg 2100  
 ctgtcatggc ttcagtaact cagcattcca cgatatggat ttacggcttt gcagcataat 2160  
 gaatttttgg gacaaaactt ctgcccagga ctcaatgcaa caggaaacaa tctttgtaac 2220  
 tatgcaacat gtactggcga agaataattg gtaaaagcagg gcactcgatct ctacccttgg 2280  
 ggcttgtgga agaatacagc ggccttggct tgtatgattg ttattttctt cacaattgcc 2340  
 tacctgaaat tgttatttct taaaaaatat tcttaaattt ccccttaatt cagtatgatt 2400  
 tatcttcaca taaaaaagaa gcactttgat tgaagtattc aatcaagttt tttgtgtgtt 2460  
 ttctgttccc ttgccatcac actgttgcac agcagcaatt gttttaaaga gatacatttt 2520  
 tagaaatcac aacaaactga attaaactat aaagaaccaca agaaaaaaa aaaa 2574

<210> 68  
 <211> 1571  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 5593114CB1

<400> 68  
 ggcgcggcga cagctagggt tcacggccac tggggcagag gagccgcgag aagatgtggg 60  
 tttttggtta cgggtccctg atctggaagg tggatttccc ctatcaggac aagctggctc 120  
 gatacatcac caactacagc agcgcttct ggcaaggcag cacggaccac cgcggggtcc 180  
 ccggcaagcc tgggaagatt gtgactcttg ttgaagatcc tgcgggatgt gtatggggtg 240

```

ttgcttacag attgccagta ggaagggaag aagaagtaaa agcatacctt gacttcagag 300
aaaaaggagg ctacagaacc acaacagtca ttttttatcc aaaagatccc acaacaaaac 360
cattcagtyt attgctatat attggaacat gtgataatcc tgattatcct ggctcctgac 420
ctctggaaga ccttgctgaa caaattttta atgcagctgg tccaagtgga agaaatcacg 480
aatactcttt tgaacttgca aattctatta ggaaccrtgt gccagaagaa gcagatgagc 540
atcttttgcg tttggaaaaa ttagttaaag aacgttttaga agggaaacag aacctcaatt 600
gcataataat tagtcttcag agaattaact tcagtgcaca atgacaatat gatttggaaa 660
tacgtttact taagatcttt atttttaatg tagtgaggat attatttaaa cttttatfff 720
aactggaaaat gtctgaaac acatattttaa aatattggga tacagtgaaa gaaaaattca 780
aattttaata acataaagat ttcttaactt tatgttattg aacacttact cactagaagt 840
gagttcttta gaaaaataca gtgaaggact cagttcagtc ttgtttttat cagagtgata 900
atcatcctgt ttcacatccc aatactatft tgaatttcta aacaattaaa ccaaaatfcc 960
aataaatata aggttatgcc ttcaatata tccatatacaa ttctgtaacc atggtttaa 1020
atacacaagc ttaaaataac atgcttagaa atacacaata atatgaacag tatttcagcc 1080
ttaattgtga atttccctgt tattcaagta ttaaatgaaa tcttttgagt ttttagccaa 1140
aaattggcat ttttaaaata cgaaaatttc cttggaatta taatgtactg tacctcttct 1200
tttttaataa aaggcatttt actatatgga aaataactca ctaaaagcata aattacatta 1260
tacaatcat gatcactaat gatgtagtct gtcattcact ttgtatfaat cttataccaa 1320
aactgaaaaa gatgggctga tactacaaat taatggcaca tataatgaaa atttagtttt 1380
taaaacagct tttggaattc tttgtctgtc actatctcaa ttgtgtgtg tggtgtgtgata 1440
tatacataaa tacaatata aaatfttttt tttctttgca gcctgcgtct ggccatccca 1500
caggctggaa agtgaacct ctggcagaag ccaagaacag gcacctcctg gaattataat 1560
ttgttttgt t

```

<210> 69

<211> 1549

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<223> Incyte ID No: 044775CB1

<400> 69

```

cgcgcttagg caggcgggtg cgcggctgga gtgcccgggg gagggctgtg cgggttgctt 60
tctgcagccg catctcggcc agctctcctc gccgtccccg gggcgctgtg cgtctccagt 120
ccgggaccga agccgcctgc cgtagcgggc ggccagatcc gcgtcccgcc tcagcggccg 180
gaggacatgc gggagagaga atgagccaga gggacacgct ggtgcactctg tttgcccggg 240
gatgtgggtg tacagtggga gctattctga catgtccact ggaagtgtga aaaacacgac 300
tgcaagtcat tctgtgacg ctttatatft ctgaaagtcca gctgaaacacc atggctggag 360
ccagtgtcaa ccgagtgtg tctcccggac ctcttcattg cctaaagggtg atcttggaaa 420
aagaagggcc tcgttccttg tttagaggac taggccccaa ttttagtgggg gtagccctt 480
ccagagcaat atactttgct gcttattcaa actgcaagga aaagtgaat gatgtattg 540
atctgtattc tacccaagta catatgattt cagctgcaat ggcaggcatt tactgtacat 600
ttctcccag aaaagagtga gatcgtgtca tctcatgctc cccatccgca ggtcacttcc 660
tgtagaaaata tggactaact taaacctcgt tttactgcaa tcacagcaac caaccctatt 720
tggcttataa agactcgggt acagcttgat gcaaggaacc cgggggaaag cgaatgggt 780
gcttttgaat gtgttcgtaa agtgtatcag acagatggac taaaaggatt ttataggggg 840
atgtctgctt catatgctgg tatatcagag actgttatcc attttgttat ttatgaaagt 900
ataaaacaaa aactactgga atataagact gcttttacia tggaaaaatga tgaagagtct 960
gtgaaagaag catcagattt tgtgggaatg atgctagctg ctgccacctc aaaaacttgt 1020
gccacaacta tagcatatcc acatgaagtt gtaagaacaa gactacgtga agaggggaaca 1080
aaatacagat ctttttttca gactctatct ttgcttgttc aagaagaagg ttatgggtct 1140
ctttatcgtg gtctgacaac tcatctagtg agacagattc caaacacagc cattatgatg 1200
gccacctatg aattgggtgg ttacctactc aatggatagc agcacgagga ctgctgtact 1260
gcaaaaaaag aagaccaaa gattacagty gaccatggga tacagaagcc agcatggcag 1320
acagaagaaa aatagtttgg gaacatgtaa ctattctaag tggaaagtftt gttgtaggaa 1380
ttatagtaat cacaccacat tacttggcct ttcggtaatg tgaaaaaaaa aaaaaaacct 1440
cagagcctcc aaggaaatgc ctttagaagc actcctctct caaaattgcc attttctcta 1500
ccatgtcccc cagacacagt tgggttttgt tgatttatgg cagtcttct 1549

```

<210> 70

<211> 2237

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<223> Incyte ID No: 116588CB1

<400> 70

```

gtcactgggtg ccacggggcc tcagcgcact tctgtcttaa gctectgggc ctccttattt 60
tcccctttgc gatcgattcc agccacacct gtggatgttg ctagtactc cgcgctccga 120
acgtggagggt cgagggactg agctgggcga gttttgtggc actcctttgc tcttcagcag 180
ctattttttgc tatgataatc ctgctgcctc tcagactcaa gttaaacgag atatgcaagt 240
gaataccacg aaattcatgc tgctgtatgc ctggtattct tggcccaatg tagttttgtg 300
tttctttggt ggctttttga tagaccgagt atttggaata cgatggggca caatcatttt 360
tagctgcttt gtttgcattg gacaggttgt ttttgccctg ggtggaatat ttaatgcttt 420
ttggctgatg gaatttggaa gatttgtatt tgggatgtgt ggcgagtcct tagcagttgc 480
ccagaataca tatgctgtga gctggtttaa aggcaaaaga ttaaacctgg tgtttggact 540
tcaacttagc atggctagaa ttggaagtac agtaaacadg aacctcatgg gatggctgta 600
ttctaagatt gaagctttgt taggttctgc tggtcacaca accctcggga tcacacttat 660
gattgggggt gtaacgtgta ttctttcact aatctgtgcc ttggctcttg cctacttggg 720
tcagagagca gagagaatcc ttcataaaga acaaggaaaa acaggtgaa gttatgcaat 780
aaactgatgta aaggacttct ccttaccctc gtggcttata tttatcatct gtgctgcta 840
ttatgttctt gtgtccctt ttattggact tgggaaagt ttctttacag agaaaatttg 900
atcttcttcc caggcagcaa gtgcaattaa cagtgttcta tatgcatat cagctcccat 960
gtccccgggt tttgggctcc tgggtggataa aacagggaag aacatcatct gggttctttg 1020
cgcagtagca gccactcttg tgtcccacat gatgtctggc tttacgatgt ggaacctctg 1080
gattgttctt gtcttctgg gactctocta ctctattgct gcctgtgcat tgtggccaat 1140
ggtggcattt gtagttcctg aacatcagct gggaaactgca tatggcttca tgcagtcctt 1200
tcagaatctt gggttggcca tcatttccat cattgtctgt atgatactgg attctcgggg 1260
gtattttggt ttggaagtgt tcttcattgc ctgtgttctt ttgtcacttt tatctgtggt 1320
cttactctat ttggtgaatc gtgcccaggg tgggaaccta aattattctg caagacaaag 1380
ggaagaaaaa aaattttccc atactgaatg agaagttaa atgaatgtgt catgagaatg 1440
ggcttaacac atcgttgggt tgaaaaactc catttttaaa aatttagagt ttagtatta 1500
gaaaaaataa tggactggaa agttatattt atatccaaat atacctattt caaagtgtat 1560
ttgtgaggcc tgttttagcc tgtgtctttt gtattgtgtg ttgctaaga attctacttt 1620
tagtaggcta atcaacaatg aaagggttag aaaattgtct tggaaacatc aggtgaactt 1680
caggaaagac agtgaaaaat ggaaaaactt ggagcttctg ttgagataat cttcattagg 1740
tatatatctt agggatacag ccttttcttt atcttatagc agggaaaaaa aacttttgag 1800
ggaatatgaa gggctgcgct acacaaaata aacaatggca ttgtcatagg ccttctttt 1860
actagtaggg cataatgcta gggaaatagt gaagatgttt ttatgaagtc tctttctgat 1920
cacgaacaat agcttgcgct ctactctgta gttatgtgga ttgcccagca atgacccttt 1980
tcaatttctt atttctgtgt tactaggac cctaatcact tagggatgta atttatagt 2040
ataaactttc tgtacagttt ttcttatagt ctaataagta aaaagtgtcc ttcaaattat 2100
gataattgccc tatgtacatg gataaattaa aacactgcac acggagttaa aaaaaaaaaa 2160
aaaaaaaaaa aaaaaatgag cggccgcaag ctatttccct ttagtgaggg ttaattttag 2220
cttggcactg gccgctcg

```

<210> 71

<211> 1114

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<223> Incyte ID No: 875369CB1

<400> 71

```

tgggaacgga gcagccccgg gggcccctt gaggcggcga ggcgcggaag ggcgcggggc 60
tggagggtag gagagcgcgg gaaagcggc cagacgccac tcgcccggga cggcggccag 120
tcccaggggg tttggagcgg gcccgcgcg ccatggctca cgtcggctcc cgcaagcgt 180
cgaggagtcg cagccggctc cggggacggg ggtcggaaaa gagaaagaag aagagcagga 240
aagcacacct gaggaactgc tcggcctcca catoccaagg tcgcaaggcc agcacggccc 300
ctggggcgga ggcctcacct tctccctgca tcacagagag aagcaagcag aaggcccga 360
ggagaacaag atccagctcc tctcctctt ctccagttc ttctagctcc tcttctctc 420
cctcgtcttc ctccctcttc tccagtgatg gccggaagaa gcgggggaag tacaaggaca 480
agaggaggaa gaagaagaag aagaggaaga agctgaagaa gaagggcaag gagaaggcgg 540
aagcacagca ggtggaggct ctgcccggcc cctcgtgga ccagtggcac cgatcagctg 600
gggaggaaga ggtggcccca gtctctgacg atgagcagaa gtcccgaatc caggccatga 660
agcccatgac caaggaggag tgggatgccc gccagagcat catccgcaag gtggtggacc 720
ctgagacggg gcgcaccagg ctatattaagg gagatggcga ggtcctagag gaaatcgtaa 780
ccaaagaacg acacagagag atcaacaagc aagccaccgg aggggactgc ctggccttcc 840
agatgcgagc tgggttgctt ccctgagggc ccccgtggc caaggcctgt ggacgacgct 900
ggcggcccag cctgggcagg tttcaggggt ccagtgggaa gcctgatggg tgctggtggc 960

```

```

ctttcccccg tggattggtc tctggcccag cccagctctt tctcaggggc aggggggtgga 1020
ggtttggggtc accggcctgc ttggcaccgc catctgaaag agcagcactt ctcagctatt 1080
aaaggccccc tggatagaca aaaaaaaaaa aaaa 1114

```

```

<210> 72
<211> 998
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1325518CB1

```

```

<400> 72
gactaataaaa gccatgtatt ctttcgtttc tctotaaaag aagaaaaata taatttaaaa 60
atacattgcg tattttctaa aacaataaat ttatagtgtt aatattcata gggtaaatca 120
aaatgaagct tctcctttgg gcctgcattg tatgtgttgc ttttgcaagg aagagacggg 180
tccccctcat tggtgaggat gacaatgacg atggtcaccc acttcatcca tctctgaata 240
ttccttatgg catacggaat ttaccacctc ctctttatta tgcgccagtg aatacagttc 300
ccagttaccc tgggaatact tacactgaca cagggttacc ttcgtatccc tggattctaa 360
cttctcctgg attcccctat gtctatcaca tccgtgggtt tcccttagct actcagttga 420
atgttcctcc tctccctcct aggggtttcc cgtttgtccc tccctcaagg tttttttcag 480
cagctgcagc acccgctgcc ccacctattg cagctgagcc tgctgcagct gcacctcta 540
cagccacacc tttagcagct gagcctgctg caggggcccc tgttgcagct gagcctgctg 600
cagaggcacc tgttggagct gagcctgctg cagaggcacc tgttgcagct gagcctgctg 660
cagaggcacc tgttggagtg gagccagctg cagaggaacc ttcaccagct gagcctgcta 720
cagccaagcc tctgccecca gaacctcacc ctctcctccc tcttgaacag gcaaatcagt 780
gaaattctct agaagagtac catgggttca tttctatact gatgcagaaa taagtgaat 840
ctacaaaagt tttctttctt ttccaaagac tatttcattc tgttgtattc agagtattca 900
tctcactaca ttgatttgtt tgtggtagtt tttccttggc cttaatattt attgaaaaaa 960
cattgataat taataaata aaatagataa tttagaca 998

```

```

<210> 73
<211> 2348
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2060987CB1

```

```

<400> 73
gggccagccg gctcgcgccg gggccatggc agcagcggct actgcagccg aggggggtccc 60
cagtcggggg cctcccgggg aagtcatcca tctgaatgtg ggaggcaaga gattcagtac 120
ctctcgccag actctcacct ggatcccaga ctctctcttc tccagtcttc tgagcggacg 180
catctcgacg ctgaaagatg agaccggagc aatcttcate gacagggacc ctacagctct 240
cgcccccatc ctcaacttcc tgcgcaccaa agagtttgat cccaggggtg tccacggttc 300
cagcctctcc catgaagccc agttctatgg gctcactcct ctggttcgtc gcctgcagct 360
tcgagaggag ttggatcgat cttcttgttg aaacgtctcc ttcaatgggt acctgccgcc 420
accagtgttc ccagtgaagc ggcggaaacc gcacagccta gtggggcctc agcagctagg 480
aggacggcca gccctgtccc gacggagcaa cacgatgccc cccaaccttg gcaatgcagg 540
gctgctgggc cgaatgctgg atgagaaaac ccctccctca ccctcaggac aacctgagga 600
gcccgggatg gtgcgcctgg tgtgtggaca ccataattgg atcgtctgtg cctataccca 660
gtttctagtc tgctacaggt tgaaggaagc ctctggctgg cagctggtgt tttccagccc 720
ccgcctggac tggcccatcg aacgactggc gctcacagcc cgggtgcatg gtggggcttt 780
gggtgaacat gacaagatgg tggcagcagc caccggcagc gagatcctgc tatgggctct 840
gcaggcggaa ggcgggtggc cagagatagg ggtctttcat ctgggggtgc ctgtggaggg 900
cttgttcttc ctggggaacc agctcattgc tacaagccac acagggcgca tccgggtgtg 960
gaatgccgtc accaagcact ggcagggtcca ggaggtgcag cccatcacca gttatgacgc 1020
ggcaggctcc ttctcctccc tgggctgcaa caacggctcc atttactacg tggatgtgca 1080
gaagttcccc ttgcgcataa aagacaacga cctccttgtc agcagctctt atcgggaccc 1140
agcggaggat ggggtcaccg ccctcagttg ctacctcacc cccaagacca gtgacagttg 1200
gaactggatc gagatgcctt atggcaccag ctcagggggc gtgcccgtca tctgtcagca 1260
cccgagactg gtgggctcgg ggcctcagct cttccagacc ttcactgtgc accgcagccc 1320
tgtcaccaaag atcatgctgt cggagaagca cctcatctca gtctgtccc acaacaacca 1380
cgtgcccaga ttgctctgtg ctctgcttcc cggcatgatt tccaccagc cgggtccac 1440
cccactcgtc tctttaaaga tcttggctct ggagtcggca gatgggcatg gcccgtgcag 1500
tgctggcaat gacattggcc cctacgggtg cggggacgac cagcaagtgt tcatccagaa 1560

```

```

gggtgggccc agtgccagcc agctcttcgt ggcgtctctca tctactgggc agcgggtgtg 1620
ctccgtgccc tccgtggacg gctcaccacc gacggccttc acagtgcctg agtgccaggg 1680
ctcccggcgg ctccggctctc ggccccggcg ctacctgctc actggccagg ccaacggcag 1740
cttggccatg ttggacctaa ccaccgccat ggacggcctc ggccaggccc ctgcaggtgg 1800
cctgacggag caagagctga tggaacagct ggaacactgt gagctggccc cgccggctcc 1860
ttcagctccc tcatggggct gtctccccag cccctcaccg cgcctctccc tcaccagcct 1920
cactcagcc tccagcaaca cctccttgct tggccaccgt gggagcccaa gcccccgca 1980
ggctgagccc cggcgccctg gtggggggcag ctttgtgaa cgctgccagg aactggtgcg 2040
gagtggggcca gacctccgac ggccaccacc accagccccg tggccctcca ggggtctcgg 2100
cactcccctc acacctccca agatgaagct caatgaaact tcctttttaa caaccgact 2160
gccatgatgc cttgggatgc cctggctctg ggggactcag gtgcctccct gattcctgtg 2220
ggaaacccgg gttcagggcc agggcctcct tggaaataat ggttatgtt actaggtccc 2280
caccttcctt cttttctgga agccaaagtc accctcccca ataaagtcct cactgccaaa 2340
aaaaaaaaa 2348

```

```

<210> 74
<211> 1139
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2172064CB1

```

```

<400> 74
ctcgagctgg gatgtgtggc aggttctctgc ggcggctgct ggcggaggag agccggcgt 60
ccacccccgt ggggcgcctc ttgcttcccg tgctcctggg attccgcctt gtgctgctgg 120
ctgccagctg gcctggagtc tatggtgatg agcagagtga attcgtgtgt cacacccagc 180
agccgggctg caaggctgcc tgcctcgatg ccttccaccg cctctccccg ctgcttccc 240
gggtcttcca ggtcatcttg gtggtgttac ccagcgcctt ctatatgggt ttcactctgt 300
atcacgtgat ctggcactgg gaattatcag gaaaggggaa ggaggaggag accctgatcc 360
agggacggga gggcaacaca gatgtcccag gggctggaag cctcaggctg ctctgggctt 420
atgtggctca gctgggggct cggcttgctc tggagggggc agccctgggg ttgcagtacc 480
acctgtatgg gttccagatg cccagctcct ttgcatgtcg ccgagaacct tgcttggtta 540
gtataacctg caatctgtcc cgcctctctg agaagacctt ttccctaaag accatgctt 600
gagtcagcgg tttctgtctc ttgtttactt ttttggagct tgtgcttctg ggtttgggga 660
gatggtggag gacctggaag cacaaatctt cctcttctaa atacttcta acttcagaga 720
gcaccagaag agtccagga agaagcttag cccaggaaaa acaaagacca gttggacca 780
ttcaagaagc agttccagga ccaactttgg caactttcct catcaccata cttaaaaatcc 840
gagatgcctg agttggagat gaactttggc tatacatgtg acatatgtat cagcataacc 900
tgtccaagga ggaactttat caccattttc tatacatgtg acatatgtat cagcataacc 960
gacaactggg actgcgctgc cttgactcca cctctacata caatgactca gctaaccaga 1020
ctaataaaaag ccattgttgc accattgctc agggaggcat tgctttgggg aattattccc 1080
agtgtcctcc ttacttatcg caagtaataa aaatcccctg ggaatcctc aaaaaaaaa 1139

```

```

<210> 75
<211> 863
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2219267CB1

```

```

<400> 75
tcagagctag ctteccggcg agcctggcac ctccaggtgcc gaccttctac ctgccctact 60
tcctggaggg cggcctggag gcggcagcct tggctcttct gctcctgacg gcagattgct 120
gtggagcccg ccccgctgct ctgctgggca ccattggtcac aggcctggca tcctgctgc 180
tcctcgctgg ggcccagtat ctgcccaggct ggactgtgct gttcctctct gtctggggc 240
tcctggcctc ccgggctgtg tccgactcoa gcagcctctt cgcggccgag gcttccccca 300
cgggtgatcag gggggccggg ctgggcccgg tgctgggggc cgggttctct gggcaggcag 360
ccggccccct ggacaccctg cacggccggc agggcttctt cctgcaacaa gtcgtctctg 420
cctcccttgc tgtccttggc ctgctgtgtg tctgctgct gctgagagc cgaagccggg 480
ggctgccccca gtcactgcag gacgccgacc gcctgcccgg ctccccactc ctgcccggcc 540
gccccgcca ggaccacctg cctctgctgc cgcctcccaa ctctactgg gccggccaca 600
ccccgagca gcaactgtcc tgcctggtgg cctggggagc caggatggga ccaaagtcaa 660
ggcctggggc atggctgagt accccagacg tctgggtccag ggcagacaca ttctctcag 720
aagcccgtgt ctccagtgcag gtggagccgt ggggacagcg tgaaggtgtc tccagccagg 780

```

ccccaggcac tgggaggccc tgggtctccc cccagccaca cccagtaggt gtggaggata 840  
aaggcttctg tggaaaaaaa aaa 863

<210> 76  
<211> 1322  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 2308629CB1

<400> 76  
ccggggggcc ggcgcgcggg gaggccgggg cctgcaggcc cccggtacga caagatccgg 60  
actccggccc ggactacgag gcgctgccc ctggagccac tgtcaccacg cacatgggtg 120  
caggcgccgt ggcagggatc ctggagcact gcgtgatgta ccccatcgac tgcgtcaaga 180  
cccggatgca gagtctacag cctgaccag ctgcccgcta tgcfaatgtg ttggaggccc 240  
tctggaggat tataagaacg gaggccctat ggaggcccat gagggggctg aacgtcacag 300  
caacaggcgc agggcctgce cacgcccttt attttgctg ctacgaaaag ttaaaaaaga 360  
cattgagtga tgtaatccac cctgggggca atagccata tgccaatggt gcggccgggt 420  
gtgtggcaac attacttcat gatgcagcca tgaaccctgc ggaagtggtc aagcagagga 480  
tgcagatgta caactcacca taccaccggg tgacagactg tgtacgggca gtgtggcaaa 540  
atgaaggggc cggggccttt tacccagct acaccacca gctgaccatg aacgttctt 600  
tccaagccat tcacttcatg acctatgaat tcctgcagg gcactttaac ccccagagac 660  
ggtacaaccc aagctcccac gtccctctctg gacttgcgc aggagctgta gctgccgcag 720  
ccacaacccc actggacggt tgcaaaaac tgctcaaac ccaggagtc ttggctttga 780  
actcacacat tacaggacat atcacaggca tggctagtgc cttcaggacg gtatatcaag 840  
taggtggggg gaccgcctat ttccgagggg tgcaggccag agtaatttac cagatcccc 900  
ccacagccat cgcattgctc gtgtatgagt tcttcaaata cctaatactt aaaaggcaag 960  
aagagtggag ggctggcaag tgaagttagca ctgaacgaag ccagggggtc agatgacact 1020  
gctgcatcct ggtcacattc tctgtctcct ggaatgctcc cacctcaagt ggagtttaga 1080  
ggaagttaga ggggctctcc cccaggattt tgggtgtttg actaacacca gttcctgcca 1140  
acctctgttg ccaccacctt tccttccagg ccctaagcac gtgcagcaaa gcacaccaca 1200  
gcacctttga taacctctct ccatcctggg cctgatgacc tgccttagac tgttatagag 1260  
ggataagcag ctcattcccc tggttcctaa taaaagcct ttaaattaaa aaaaaaaaaa 1320  
aa 1322

<210> 77  
<211> 1869  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 2660038CB1

<400> 77  
cagggacgct cttctctggc cagagtctct acttctttct cggatcgaga tctcgttgct 60  
ggctcgagga aatcacccgg tcttctccc gatccttttc ttctctcact tgctggcttt 120  
cttctctctg cctccctggc ttccatctcc caaccccgcg attccctcct ctactcccgt 180  
getcccgtcg cccgccatcc tgagccatcc cacttgcaac cttctgtctt ttgccctcc 240  
ttgacctcag agggctctgc ctttaagcttc tcaccagaat ctcttagatt tctatctctt 300  
ccctgcttgc cagctcttga ctcccaaat ccagctgacg tttagaccat tgacatttga 360  
ccctgacacc cttgactgca aatctaaatt cttatcttct gcaacctgta ctgctgaaac 420  
agggcttccc cctgtcttcc aaccccgtt tctgacacc attttactt tcttactctt 480  
gggtcagttc ctgctacagc tatcccacca tggacttctt gatgagtggc ctggcagct 540  
gcggggcctg tgattcacc aatcccctgg aggtggtgaa gaccaggatg cagttgcaag 600  
gagaactgca ggcccctggc acataccagc ggcaactacc aatgtcttc catgcttca 660  
tcaccatcgg caagtgatg ggccttctgt ccctgcagaa aggcctggcc cccgccctct 720  
tgtaccagtt cctgatgaat ggcattccgac tgggcacct tgggctggct gaggctgggg 780  
gctacctgca cacagccgaa gcgaccaca gtctgcccg cagcgcagca gctggggcca 840  
tggctggggc catgggagcc tacttgggga gcccctcta catggtgaag acacacctgc 900  
aggcacaggc agcctcagaa attgctgtag ggcaccagta taagcatcag ggcattgttc 960  
agggcctaac cgagattggc cagaaacatg gtctgggtgg gttatggcgt ggggctctgg 1020  
gcggcctgccc ccgagttatc gtccggttct ccaccagct gtgcacctc tcatccacca 1080  
aggacctctc gagccagtgg gagatcttct ctcccagag ctggaagtgt gcgctgggtg 1140  
ctgccatgat gagtggcatt gcagttgtct tggccatggc accctttgat gtggcctgca 1200  
caaggctcta caaccagccc acagatgcac agggcaaggc cctcatgtac cgggggatac 1260

```

tggacgctct gctgcagaca gctcggaccg agggcatttt tggcatgtac aagggtatag 1320
gtgacctocta cttccgcctc ggccccacaca ccacccctctc cctcttcttc tgggaccagc 1380
tgcgctccct ctactacaca gacactaaat aacagccgct ttcccagtct ccaccaaagt 1440
agcactcctt ggccacttgt gcctccacca ctatgtcctg gtgactactg attaggtgac 1500
ctttcatcca tccatggggg acagccaacc ccactcccca tctgttctca gggttgaatc 1560
actacaagag atgagtttcc cttctttctt tgggtgttgc tttaaacctt ccctaccat 1620
tccctgggta actcacaccc ctctctcagg gctgaacgag tcatcccaaa gtgtatttcc 1680
tcccactcac cactgccacc cttgagtccc tctgtctccc atgcacagtt ttaaactcct 1740
ccctccaaaa ccaaaggaa tggagagacc caattcccag gcgtctggga cccaggtgtc 1800
ctgttagatt caaaggcaca gagattatat tgattataaa gcaagtttat tctgaaaaaa 1860
aaaaaaaaa

```

<210> 78  
<211> 1881  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 2670745CB1

```

<400> 78
gaagaaccga gcttggctgt gtttatctcg ttggggacta aggcgtcggg tggcggcga 60
ggggttctag gctgcaggca gctcagaggac ccgcggcccc gccccggctc ggctggcag 120
atagcagagg cagcaggccc tgccgggggg gcatgttctt gtaaccagtg gccagggga 180
tgttacgggt gacagtgcac ctggagggcg ggccccgcag ggtgaacctat gctgcagtgg 240
ctgtcgggca tccgttatac tccttcgggg gttactgctc tgggtgaagac tatgagacac 300
tgcgctcagat agatgtgcac attttcaatg cagtgtcctt cggttggaaca aagctgccc 360
cgggtgaagt tgccatccgt gggcaagctc ctgtggtacc ctacatgccc tatggacact 420
caaccgtcct cctcgacgac acagtctctc ttggggcgg gcggaatgac accgaagggg 480
cctgcaatgt gctctatgcc ttgacgtca atacgcacaa gtggttcaca cccgaggtgt 540
cagggacagt tcctggggcc cgggatggac attcagcctg tgccttaggc aagatcatgt 600
acatttttgg gggctacgag cagcaggcgg actgttttc caatgacatt cacaagctag 660
ataccagcac catgacatgg actcttatct gtacaaaggg cagccctgca cgctggaggg 720
acttccactc agccacaatg ctgggaagtc acatgatatg ctttgggggc cgtgccgacc 780
gctttgggccc attccattcc aacaatgaga ttactgcaa ccgcatcga gctcttgaca 840
ccagaactga ggcttggctg gactgtcccc cgactccagt gctgcctgag gggcgcggga 900
gccactcggc ctttggctac aatggggagc tgtacatctt tgggtggttat aatgcaaggc 960
tgaaccggca ctcccatgac ctctggaagt ttaactctgt gtcctttacc tggaaaaaga 1020
tgaaccgaa ggggaagggg ccatgtcccc gccggcgcca gtgctgctgt attgttgggtg 1080
acaagattgt cctctttggg ggtaccagtc catctcctga ggaaggcctg ggagatgaat 1140
ttgaccttat agatcattct gacttacaca ttttgactt tagccctagt ctgaagactc 1200
tgtgcaact ggccgtgatt cagtataacc tagaccagtc ctgtttgcct catgatata 1260
gggtgggagct gaatgccatg accaccaaca gcaatatcag tgcctccatc gctcctctcc 1320
atgggttagga ggaagtctc gccacctccc ctctgagcc tgctgtcatc ttaactgccc 1380
ctgcccactc gtcacccacc tgctcctttg acccctggac ttggtatacc tccatgtgga 1440
gttgttgggc gagaggtgtt ctctgtgctg tgaattcagt ggggagctgt agcgggggtg 1500
gggctagggt cctccccctt tgggcccag gcccctccc ctgtgtgctc tgtcccctc 1560
cacctccttt cagctgctcc tgggcccag ctctgcccag gcccagccag gttctgctgg 1620
gaagggaaag gaatggggag aagggagaag caagcagtg ctgagcctca ggagcttccc 1680
cctccccctt tgcctatccc ctcccctctg cttgagcctt gagcctgac tgggagctga 1740
aaggagttgc agctgttggc atgagacctc cttctcccgc tcttggggag gtggggacca 1800
gcagataaat cccacccttc cttgagctgt cgctgtactc tgaagttcag ccagctcaga 1860
ttttataaaa attaattaaa a

```

<210> 79  
<211> 2004  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> Incyte ID No: 2676443CB1

```

<400> 79
aatcgcaggg ggcgtggcct agcggctccc cccccggggc gcgcgcgcgc attggctgtg 60
cgggggtcgg gcgcgcgggc ggccttttga accgggcccg ggcgcgcggg cgcggggcgc 120
tgcggccggg acacgccggg gtatggccgg ggtcgggttg tggtcgggcc gggattgggc 180

```

tctctggggc	catggcagcc	gagggcggcg	tgtcgcgctg	gtacttcggg	gggctggcct	240
cctgocgggg	cgcttgcctg	acgcacccgc	tggacctgct	caaggtgcat	ctgcagacgc	300
agcaggaggt	gaagctgccc	atgacgggca	tggcgcctgc	ggtgggtgct	accgacggca	360
tcctggcact	ctacagcggc	ctgagcgcct	cgctgtgcag	acagatgacc	tactccctga	420
ctcggttcgc	catctacggg	actgtcgggg	accgcgtggc	caagggcagc	caggggcctc	480
tccccctcca	cgagaagggt	ttgctgggct	ccgtcagcgg	tttagctgga	ggtctcgtgg	540
ggacgcccgc	agacttggtc	aacgtcagga	tgcagaacga	cgtgaagctg	cccagggtc	600
agcggcggca	ctacgcccct	gcgctggatg	gcctgtaccg	cgtagctcgt	gaagagggtc	660
tcaggagact	gttctcgggt	gcaacctatg	catccagccg	aggggcctta	gtcactgtgg	720
gccagctgct	ctgttacgac	caggccaagc	agctggctct	tagcaccggg	tacctctctg	780
acaacatctt	cactcacttt	gtcggcagct	ttattgcagg	tggatgtgcc	acgttccctg	840
gccagcccct	ggatgtgctg	aagactcgcc	tgatgaactc	caagggggag	tatcagggcg	900
ttttccactg	cgccgtggag	acagcgaagc	tccggcctct	ggccttttac	aagggcctcg	960
tcccagctgg	catccgcctc	atccccaca	ccgtgctcac	ttttgtgttt	ctggaacagc	1020
tacgcaaaaa	ctttggcatc	aaagtgccat	cctgaccagc	cgtgggaatg	gctgggctgc	1080
caggccagac	acgttagggt	cttccaaaga	gtccccaaagc	cagcacctgc	tcttggggcc	1140
acgacctccc	tggccgtggc	caccocatct	ccgcagcagg	cccttgcctg	ccccacct	1200
gctggctgag	ctcctcctgg	cctcgtcccc	tctcagctgt	agctgcacca	ccccgcctc	1260
ggctaccagg	ctctcccggc	tgggcaactg	gtggccttgc	ccctctcccg	ctggcagctc	1320
ctcaggggaa	caggggctac	cagaggctga	tttctcccct	ctcctgggcc	aggggagggg	1380
tattatccct	gcctcctgcc	cccgatgccc	aaagcagcat	ctccagcac	tttccatcga	1440
ggacttgggt	ggcagagtgt	gggtgcagcc	tggctgttgc	tcacccaagt	gctagctctg	1500
cacttcgtgt	ctgctgagag	caaccagacc	ttccatgtcc	tcggggcagct	gcaactccc	1560
gcgagacccc	gcagctgggt	gggatgaaca	agcaacgcag	accacaagcg	agtgcctggg	1620
agggagtggc	ccagggtggt	tctggagcca	ttgtgggtga	gggtcagagg	ccaccgaggt	1680
cccgcgcacc	gctgcctgcc	ctgcagtggc	tttaacagtt	agttttgcca	aagcctctcc	1740
actcaccagc	agggcgtctc	tgtcttcagg	gatttgcctc	gcgtccctcg	ggcacctggg	1800
cccccccctg	tggctcccct	ggggaaatgg	ccagggcggc	cgcggttcct	ccttagggcc	1860
ttctcccga	caaggagtcc	gacggggcgg	atgctgcac	ctctgectcc	ctggctcgtg	1920
ggcttcaccc	cacctgggaa	gggcagtgtg	ctctgtgggg	gctgcaatca	ataaatgccg	1980
ggagctgcca	aaaaaaaaaa	aaaa				2004

<210> 80  
 <211> 3555  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 3295764CB1

<400> 80						
gaccgtgggc	gagtcacaga	cgctcctggc	ttacagggag	aaggcgtcac	tcgcyggttac	60
aagtgcctga	ccctcactca	agttggcggg	ggaggagaag	gaaggggccc	ggccgggtcc	120
cctcccctcg	cgccccggat	ggatgtgccc	ggccccggtg	ctcggcgggc	ggcggcggcg	180
gcggccactg	tgtctcctgc	gaccgcctcg	gtccgtcgcg	aatgctgggt	cttgcggacc	240
gcgctgtctc	gcgctacgg	cttcttcgcc	agcctcagcc	gctccgagcc	cttctgacc	300
ccgtacctgc	tggggccgga	caagaacctg	accgagaggg	aggtcttcaa	tgaatattat	360
ccagtatgga	cttactctta	cctgggtgcta	ctgtttccctg	tgttccctgc	cacagactac	420
ctccgttata	aacctgttgt	tctactgcag	gggctcagcc	ttattgttac	atggtttatg	480
ctgctctatg	cccagggact	gctggccatt	caatttctag	aattttttta	tggcatcgcc	540
acagccactg	aaattgccta	ttactcttat	atctacagtg	tgggtggacct	gggcatgtac	600
cagaaagtca	caagttactg	togaagtgcc	actttggtgg	gctttacagt	gggctctgtc	660
ctagggcaaa	tccttgtctc	agtggcaggc	tggctcctgt	tcagcctgaa	tgtcatctct	720
cttaacctgtg	tttcagtgcc	ttttgctgtg	gcctggtttt	tacctatgcc	acagaagagc	780
ctcttctttc	accacattcc	ttctacctgc	cagagagtga	atggcatcaa	ggtacaaaat	840
gggtggcattg	ttactgacac	cccagcttct	aaccaccttc	ctggctggga	ggacattgag	900
tcaaaaatcc	ctctaaatat	ggaggagcct	cccgtggagg	aaccggaaac	caagccagac	960
cgtctccttg	tattgaaagt	actatggaat	gatttctctga	tgtgtactc	ctctcgccct	1020
cttctctgct	ggctctgtgtg	gtgggcccctc	tctacctgtg	gctattttca	agttgtgaac	1080
tacacacagg	gocctgtggg	gaaagtgatg	ccttctcgct	atgctgctat	ctataatggt	1140
ggcgtggagg	ccgtttcaac	cttactgggt	gctgtgtgctg	tgtttgcagt	tggttatata	1200
aaaaatccct	ggtoaacctg	gggagaaatg	acattatctc	tctttctctc	cctgattgct	1260
gctgcagtgt	atatcatgga	cactgtgggt	aacatttggg	tgtgctatgc	atcctatggt	1320
gtcttcagaa	tcatctacat	gttactcatc	acgatagcaa	cttttcaaat	tgctgcaaac	1380
ctcagcatgg	aacgctatgc	cctagtattt	ggtgtaaaata	ccttcattgc	cctggcactg	1440
cagacgctgc	tcactctaat	tgtggtagat	gccagtgccc	ttggattaga	aattaccact	1500
cagtttttga	tctatgccag	ttattttgca	ctcatcgctg	tggttttcct	ggccagtggt	1560

```

gcagtcagtg ttatgaagaa atgtagaag ctggaagatc cacaatcaag ttctcaagta 1620
accacttcat aatatactgc tgaaggcctt cttcttatag caagaactct gcacagcaac 1680
tgcctggatg tatttgattt ttaaagcgt agacatatat ttratgaatgt gcatttcttg 1740
acttcacagc agccacttga ctaatacctt gtgtccgggg aataacatga tactattcag 1800
aggagccaga agtaaaagttt atttcatgga ttatttatga gagctaattt aaggatgact 1860
ttttttctga ttcaaaagtg aacttgattt taaaaaccag tcaagagcaa tcaagcagc 1920
acatggtggt gtataacttca tttagcaagt agtttgggtt tttataggtc acatatgtct 1980
gtatctactt agccagatgc ttggcctggt gggaccaggg ctccacagag gccacaaaat 2040
gttgcaagtc atgatggatg gaaatattgt ctaacagcat ctgcctctat tcaatttaat 2100
tcttatttct gtgttactca tgtacattgg tcttctaca tagttattct atcactggca 2160
atatttgttc tggtttagtg tctgtattt taagggtgac gtabcatttc taattttaag 2220
ttattttaa aaaattcatc atatgaatgt tcttggttcc cattgtgacg attatttatt 2280
tctgtaaaat ttgtttagaa gtacgttttt gcattattca tatgcttccc agagaagctc 2340
atttagttag aaaataaggc aagttttgaa gcttgtaaa tgaagagact taagaaagct 2400
taagggtacg ttgcttgtct tcaaatcttc aatatgaagg actattaatt ccaagattaa 2460
aagttcatat ataggtataa gatgtaacta ggccatttgt atttgtattc ccttttattt 2520
ccaaaataaa atgaaaaatc ttttttaaa aatttcatcc ctattttatag tttttatatt 2580
aatttgtttt tcttatccaa gtaaagatgt caataggaat tgcattagtc caaggccttt 2640
ttcataaact gagcctcttt tcaattattt caatgggaca ggaactagga tagatgtgat 2700
tctctgattt ttttacctta aatctgcctt tgtttctaaa ggtagatcat cttgaaattt 2760
tgcttaaaat tgctagtgat ttcattacca agttacttga aaaaatgttc tatatgcatt 2820
taattctgaa atcagctctac caaggggctg ctagtatatg tcagacatga aaactatttt 2880
aaagctgact ttgttgcctt atcttgaaaa gaatctagat aggtgctttt aactggggta 2940
ttaacttttt tagaatgaca cagctgaaca gtgttaataa tagtgtgca agattgcaa 3000
gtcgacatac tcatttggtt taagcaggaa tcttagaagc aaatggatgg ggataagaat 3060
aggctatttt ctattcacca tcttttacta ttaagggaaa ggaaaagaac actagctaa 3120
gaagggaaa ggaagtgata tcataaaagt agcaaccttc attttacatt ctgtctggtt 3180
ttcttttttt gctttgtttt gtttgtgcta atttgggaat tgtgtactcc gaaacaagta 3240
gaaaagtgtc gtttgagga ttttattaaa tcttttttta atggaatgtg gtacaaattg 3300
ttcatgttac caaagcaata tttccctgga atttaattca aagtttgggg catacaacct 3360
gagccttttc ttatataaga caagaatatg tbcacatctt ggtatgtggc catatttata 3420
gaatgtgtaa ctcaatgtgc aagttgtact gtatgcagtt ttgtaataa gtgaaaaata 3480
tttgtgtac tttttattca attctgtata gattataaaa ttatttttat taaataaata 3540
ttttacagta tattt 3555

```

<210> 81

<211> 1293

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<223> Incyte ID No: 3438320CB1

<400> 81

```

atatgcccga cgcgggactc atactacgtt tcccgtgaac acgtgcagtc caaaccocgc 60
ccctgatatt tatctcagtg gacggtggcc ggaaaaggac aatggtttcc atgtcagcgg 120
ataaacgctc tcccctcggc tcccggacgc gacggaggtc gtagtagtag tgagtacgtg 180
ctgaggagca aaggagtaac caagagatcc agtgaccgac agagcaagag ccatgccgcg 240
ccggggcctg gtggctgggc cagacttggg gtattttcag cgtcgctatt tcacgccggc 300
ggaggtggcc caacataaca ggcccgaaga cctctgggta tcttacctgg gacgcgtgta 360
cgacctaacg tcattggcac aggaatacaa ggggaacctg ctgctgaaac ccatcgtgga 420
agttgcaggc caggatatca gccactgggt tgatccaaag accagagaca tcccgaagca 480
catagatccg ctgaccggct gctgaggta ctgcaccccg cggggccgct ttgtgcactg 540
tccgcctcag ctgcctctgt cggactgggc caacgatttt gggaaagcct ggtggcaggg 600
gtcgtattat gaggtggggc ggctgtctgc caagaccgg agcatccgca tcattaacac 660
gctcacgtcg caggagcaca cactggaggt gggggttctg gagtccat atggaaatcc 720
acaccgctat ctcccctata actcacatgc tgccagctac acgtggaaat atgaagggaa 780
gaacctgaac atggatttta ccttgggaaga gaatgggatc cgggatgagg aggaagaatt 840
tgactatctc agtatggacg gtacacttca cacactgca atacttctgt acttcaatga 900
tgatctcacg gagttgtagg caaggagatg tacactcgtg tagactcaag acgtatttctg 960
agtttggctt tttctgtgcc ttgaggaaaa gtggtggggc cgagggggtg ctggaccag 1020
atctccactc ctctccagga gctagcctgt gcccttctga agtgtaaagg ccctattccc 1080
tgccttcatt acagtttct ctgagaaaat tagtgaatta atctttggga atgatacaag 1140
aagatcaagt accttggttt agggagatgt agaagaggat agtcagagtt caggcagaac 1200
tgtttgatag ttaagagaga gtatgtctac aggggtgagg gatggaagga cttttttggc 1260
aatgatggaa atgagatgtc tgcaggagat ggg 1293

```

<210> 82  
 <211> 1489  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 3986488CB1

<400> 82  
 cggggcctggc gggcggcgct cttctacggg acctgctcct tcctcatcgt gcttgtcaac 60  
 aaggcgctgc tgaccaccta cggtttcccg tcaccaattt tccttgggaat tggacagatg 120  
 gcagccacca taatgatact atatgtgtcc aagctaaaca aaatcattca cttccctgat 180  
 tttgataaga aaattcctgt aaagctgttt cctctgcctc tcctctacgt tggaaaccac 240  
 ataagtggat tatcaagcac aagtaaatta agcctaccga tgttcaccgt gctcaggaaa 300  
 ttaccattc cacttacctt acttctggaa accatcatac ttgggaagca gtattcactc 360  
 aacatcatcc tcagtgtcct tgccattatt ctcggggctt tcatagcagc tgggtctgac 420  
 cttgctttta acttagaagg ctatatthtt gtattcctga atgatatctt cacagcagca 480  
 aatggagttt ataccaaaac gaaaatggac ccaaaggagc tagggaaaata cggagtactt 540  
 ttctacaatg cctgcttcat gattatccca actcttatta ttagtgtctc cactggagac 600  
 ctgcaacagg ctactgaatt caaccaatgg aagaatgttg tgtttatcct acagtttctt 660  
 ctttctctgt ttttgggggt tctgctgatg tactccacgg ttctgtgcag ctattacaat 720  
 tcagccctga cgacagcagt ggttgggagc atcaagaatg tatccgttgc ctacattggg 780  
 atattaatcg gtggagacta cattttctct ttgttaaact ttgtagggtt aatatattgc 840  
 atggcagggg gcttgagata ttccthttta acactgagca gccagttaa acctaaccct 900  
 gtgggtgaag aaaacatctg tttggatttg aagaagctaaa gagtctgcag caggattgga 960  
 gactgacttg tgactgagg ctgggggggc attcccagta ggaatgtgaa gccagaggtt 1020  
 tcggattcgt gacatccacc ccttgggcaa gtgagagcat ctgcaaaatg caaagagaac 1080  
 tacctcatat gcaggatgag ccaatggcag tctcaagaaa tgfactcggg cgacacctta 1140  
 cctgtggaaa gcaaatcttt tcaaaataag ccaactgggac tcggtaggtg gagcccagc 1200  
 tgctcttcta gggacctatg gggccttctg ggcatctctg tgctgtgtgc tggggaggag 1260  
 tttgatgtaa tggtagctct tttctgatca gcaccttggc cgtgatcccc aaggtcccag 1320  
 ccaaagcaaa gggccagttg tttcagttta aacagacatg tctttagtct aataaaaatta 1380  
 gttactgcc agtaaagtta tttgttagct ttgatgaaag ctatgttggg atctttccct 1440  
 aatcatcaaa gtaataaaaa aatcatttct atgtaaaaaa aaaaaaaaa 1489

<210> 83  
 <211> 927  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 4378816CB1

<400> 83  
 ctccctgctt tcctctgccc catggtcctg ggcctgtggc gtcggaagcc tgaagcatgg 60  
 gcgctgagtg ggagctgggg gccgaggtcg gccgttgcct gctgctgtgc gccgcgctgc 120  
 tggcggcggg ctgcgccctg ggcctgcgcc tgggcgcggg gcagggggcg gcggaccgcg 180  
 gggcgctcat ctggctctgc tacgacgcgc tgggtcactt cgcgctggaa gccctctttg 240  
 tctacttctc tttagtagga aacgttgcaa attccgatgg cttgattgct tctttatgga 300  
 aagaatatgg caaagctgat gcaagatggg tttattttga tccaaccatt gtgtctgtgg 360  
 aaattctgac cgtcgccctg gatgggtctc tggcattggt cctcatttat gccatagtca 420  
 aagaaaaata ttaccggcat ttctctgaga tcacctgtg cgtgtgagag ctgtatggct 480  
 gctggatgac cttctccca gagtggctca ccagaagccc caacctcaac accagcaact 540  
 ggctgtactg ttggctttac ctgttttttt ttaacggtgt gtgggttctg atcccaggac 600  
 tgctactgtg gcagtcattg ctagaactca agaaaatgca tcagaaaagaa accagttcag 660  
 tgaagaagtt tcagtgaact ttcaaaacca taaacacct tatctaaact catgaaccag 720  
 aatgaatcaa atctttttgt ttggccaaaa tgtaatacat tccagctctac actttgtttt 780  
 tgtattgttg ctctgaaca acctgtttca aattggtttt aaggcgacca gttttcgttg 840  
 tattgttgtt caataaatg gtgatatagg gaaaagagaa caaatttgaa tttgtaataa 900  
 taaaatgttt aattatacaa aaaaaaa 927

<210> 84  
 <211> 970  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 4797137CB1

<400> 84  
 ggatgcagca gagaggagca gctggaagcc gtggctgcgc tctcttcctt ctgctgggag 60  
 tcctgttctt ccaggggtgt tatatcgtct tttccttggg gattcgtgca gatgcccattg 120  
 tccgagggta tggttgagaa aagatcaagt tgaaatgcac tttcaagtca acttcagatg 180  
 tcaactgacaa gcttactata gactggacat atcgccctcc cagcagcagc cacacagtat 240  
 caatatttca ttatcagtct ttccagtacc caaccacagc aggcacattt cgggatcggg 300  
 tttcctgggt tggaaatgta tacaaaaggg atgcatctat aagtataagc aacctacca 360  
 taaaggacaa tgggacattc agctgtgctg tgaagaatcc cccagatgtg caccataata 420  
 ttcccatgac agagctaaca gtcacagaaa ggggttttgg caccatgctt tcctctgtgg 480  
 cccttcttcc catccttgtc tttgtgcctt cagccgtggt ggttgctctg ctgctgggtg 540  
 gaatggggag gaaggctgct gggctgaaga agaggagcag gtctggctat aagaagtcac 600  
 ctattgaggt ttccgatgac actgatcagg aggaggaaga ggcgtgtatg gcgaggcttt 660  
 gtgtccgttg cgctgagtg ctaggattcag actatgaaga gacatattga tgaagctctg 720  
 tatgacacaa gaagagtcac ctaaaagacag gaaacatccc attccactgg cagctaaagc 780  
 ctgtcagaga aagtggagct ggcctggacc atagcgtatg acaatcctgg agatcatcag 840  
 taaagacttt aggaaccact tatttattga ataatgttc ttgtgtatt tataaactgt 900  
 tcaggaaatc tcataagaga ctcatgactt cccctttcaa tgaattatgc tgaattgaa 960  
 tgaagaaatc 970

<210> 85  
 <211> 594  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 5470806CB1

<400> 85  
 gacaggatgg ctccctctg cctgttcttc ctctgcctcg ctgtactgat atttgcgtct 60  
 gaagctggcc ctgggggtgc tggagaatcc aagtgtcctc tgatgggtcaa agtccctggc 120  
 gctgtccgag gcagccctgc tgttgatgtg gccgtgaaag tgttcaaaaa gactgcagac 180  
 ggaagctggg agccgtttgc ctctgggaag accgcccagt ctggagagct gcacgggctc 240  
 accacagatg agaagttcac ggaaggggtg tacagggtag aactggacac caaatcgtac 300  
 tggaaaggctc ttggcatttc cccattccat gaatagcagc aggtgggttt cacagccaat 360  
 gactctgttc atcgccacta caccatcgca gccctgctca gccctgactc ctacagcacc 420  
 actgctgtcg tcagtaaccc ccagaactga gggacccagc ccagtaggac caggatcttg 480  
 ccaaagcagt agcttcccat ttgtactgaa acagtgttct tgctctataa accctgttag 540  
 caactcggga agatgccctg aaacgatctt attaaaccac ctgtgatgcc aaaa 594

<210> 86  
 <211> 618  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> Incyte ID No: 5473242CB1

<400> 86  
 gtgttgactc gcaacctcag gaacagacac catggtgcac ctaactgatg ctgagaaggg 60  
 tactgttaat gcctgttggg gaaaggtgaa ccctgttgaa attggcgtg agtcccttgc 120  
 cagtctgctg attgtctacc cttggaccca gaggtacttt tctaaatttg gggacctgtc 180  
 ctctgtctct gctatcatgg gtaaccccca ggtgaaagcc catggcgaaa aggtgataaa 240  
 cgccttcgat gatggcctga aacacttggg caacctcaag ggcacctttg ccagcctcag 300  
 tgaactccac tgtgacaagc tgcattgtgga tcctgagaac ttcaggctcc tgggcaatat 360  
 gattgtgatt atgatgggcc accacctggg caaggaatc accccgagtg cacaggctgc 420  
 cttccagaag gtgggtggctg gactggccag tgccctggct cacaagtacc actaaacctc 480  
 ttttctgtct cttgtctttg tgcaatggct aattgttccc aagagagctt ctgtcagttg 540  
 ttgtcaaaat gacaaagacc tttgaaaatc tgtcctacta attaaagcat ttggttcaag 600  
 tgttctgttg agatacc 618

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

						International Application No. PCT/US 00/16668	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER							
IPC 7	C12N15/12	C12N5/10	C07K14/47	C07K14/705	C07K16/18		
	C07K16/28	C12Q1/68	A61K38/17	G01N33/50	A01K67/027		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC							
B. FIELDS SEARCHED							
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)							
IPC 7	C12N	C07K	C12Q	A61K	G01N	A01K	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched							
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)							
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT							
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages					Relevant to claim No.	
3	X	DATABASE EM-HUM [Online] E.B.I., Hinxton, U.K.; Accession Number: AF151831, 1 June 1999 (1999-06-01) LAI C-H ET AL: "Homo sapiens CGI-73 protein mRNA, complete cds" XP002156357 99.083% identity in 1199 nt overlap with SeqidNo.44 abstract  ---  -/--					1-19,22, 25-27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.							
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "B" document member of the same patent family							
Date of the actual completion of the international search				Date of mailing of the international search report			
4 January 2001				25. 04. 2001			
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016				Authorized officer  Lonnoy, O			

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/US 00/16668

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
1	X DATABASE EM EST [Online] E.B.I., Hinxton, U.K.; Accession Number: AA628955, 28 October 1997 (1997-10-28) HILLIER L ET AL: "af28g03.s1 Soares total fetus Nb2HF8 9w Homo sapiens cDNA clone IMAGE:1033012 3', mRNA sequence" XP002156358 100.000% identity in 534 nt overlap with SeqIdNo.44 abstract ---	3-5, 11-15
2	E WO 00 58473 A (CURAGEN CORP ;LEACH MARTIN (US); SHIMKETS RICHARD A (US)) 5 October 2000 (2000-10-05) SeqIdNo.5001: 99.9% identity in 2568 bp overlap with SeqIdNo.44; SeqIdNo.5002: 97.9% identity in 336 aa overlap with SeqIdNo.1 ---	1-19,22, 25-27
2	E WO 00 37643 A (MEAGHER MADELEINE JOY ;CORIXA CORP (US); WANG TONGTONG (US); YUQIU) 29 June 2000 (2000-06-29) SeqIdNo.48: 100.0% identity in 384 bp overlap with SeqIdNo.44 ---	1-19,22, 25-27
1	A WO 99 21885 A (ZHANG QING HUA ;SHANGHAI SECOND MEDICAL UNIVER (CN)) 6 May 1999 (1999-05-06) -----	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 international application No.  
 PCT/US 00/16668
**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

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

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international Search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

see further information sheet invention group 1.

**Remark on Protest**

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. Claim : 1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US 00/16668

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0058473 A	05-10-2000	AU 3774500 A	16-10-2000
WO 0037643 A	29-06-2000	AU 2387900 A	12-07-2000
WO 9921885 A	06-05-1999	NONE	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコ-ト' (参考)
A 6 1 P		A 6 1 P	
1/16		3/02	4 C 0 8 4
3/00		3/04	4 C 0 8 6
3/02		3/06	4 C 0 8 7
3/04		3/08	4 H 0 4 5
3/06		3/10	
3/08		5/14	
3/10		5/38	
5/14		7/00	
5/38		7/06	
7/00		7/08	
7/06		7/12	
7/08		9/04	
7/12		9/06	
9/04		9/08	
9/06		9/10	
9/08			1 0 1
9/10		9/12	
	1 0 1	11/00	
9/12		11/06	
11/00		11/08	
11/06		13/08	
11/08		15/00	
13/08		15/08	
15/00		15/10	
15/08		15/14	
15/10		17/00	
15/14		17/06	
17/00		19/02	
17/06		19/06	
19/02		19/10	
19/06		21/00	
19/10		21/02	
21/00		21/04	
21/02		25/00	
21/04		25/02	1 0 3
25/00		25/08	
25/02	1 0 3	25/18	
25/08		25/20	
25/18		25/24	
25/20		25/28	
25/24		27/12	
25/28		27/16	
27/12		29/00	
27/16			1 0 1
29/00		31/04	
	1 0 1	31/10	

31/04			31/12		
31/10			33/00		
31/12			35/00		
33/00			35/02		
35/00			37/02		
35/02			37/08		
37/02			43/00		1 0 5
37/08			C 0 7 K 14/47		
43/00	1 0 5		16/18		
C 0 7 K 14/47			C 1 2 N 1/15		
16/18			1/19		
C 1 2 N 1/15			1/21		
1/19			C 1 2 P 21/02		C
1/21			C 1 2 Q 1/68		A
5/10			G 0 1 N 33/15		Z
C 1 2 P 21/02			33/50		Z
C 1 2 Q 1/68			33/53		M
G 0 1 N 33/15			33/566		
33/50			A 6 1 K 31/7115		
33/53			35/76		
33/566			48/00		
// A 6 1 K 31/7115			C 1 2 N 15/00		Z N A A
35/76			5/00		A
48/00			A 6 1 K 37/02		

(31)優先権主張番号 60 / 149 , 357

(32)優先日 平成11年8月18日(1999 . 8 . 18)

(33)優先権主張国 米国 ( U S )

(31)優先権主張番号 60 / 162 , 287

(32)優先日 平成11年10月28日(1999 . 10 . 28)

(33)優先権主張国 米国 ( U S )

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

(72)発明者 ユエ、ヘンリー

アメリカ合衆国カリフォルニア州94087・  
 サニーベイル・ルイスアベニュー 826

- (72)発明者 ヒルマン、ジェニファー・エル  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94040・  
マウンテンビュー・#12・モンロードライ  
ブ 230
- (72)発明者 タング、トム・ワイ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州95118・  
サンノゼ・ランウィックコート 4230
- (72)発明者 バンドマン、オルガ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94043・  
マウンテンビュー・アンナアベニュー  
366
- (72)発明者 パーフォード、ニール  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94122・  
サンフランシスコ・フォースアベニュー  
1308
- (72)発明者 ボーゲン、マライア・アール  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94577・  
サンレアンドロ・サンティアゴロード  
14244
- (72)発明者 アジムザイ、ヤルダ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94545・  
ハイワード・ロックスプリングスドライブ  
2045
- (72)発明者 リュ、デュング・アイナ・エム  
アメリカ合衆国カリフォルニア州95136・  
サンノゼ・パークベルモントプレイス 55
- (72)発明者 オウ・ヤング、ジャニス・エル  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94005・  
ブリスベーン・ゴールデンイーグルレーン  
233
- (72)発明者 パターソン、チャンドラ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州94025・  
メンロパーク・#1・シャーウッドウェイ  
490

F ターム(参考) 2G045 AA25 AA40 CA25 CB01 CB03  
DA12 DA13 DA14 DA36 FB02  
FB07 HA16  
4B024 AA01 AA11 CA04 CA09 GA11  
HA03 HA14  
4B063 QA01 QA18 QQ79 QR55 QS25  
QS34 QX02  
4B064 AG01 CA19 CC24 DA01 DA13  
4B065 AB01 CA24 CA44 CA46  
4C084 AA02 AA03 AA13 BA35 BA44  
CA01 MA13 MA17 MA24 MA44  
MA56 MA57 MA59 MA60 MA66  
NA14 ZA052 ZA062 ZA122  
ZA162 ZA182 ZA202 ZA222  
ZA232 ZA332 ZA362 ZA402  
ZA432 ZA452 ZA522 ZA552  
ZA662 ZA682 ZA752 ZA812  
ZA842 ZA892 ZA942 ZA962  
ZA972 ZB072 ZB112 ZB152  
ZB212 ZB262 ZB322 ZB332  
ZB352 ZB372 ZC062 ZC082  
ZC212 ZC232 ZC332 ZC352  
ZC552  
4C086 AA02 AA03 MA01 MA04 MA13  
MA17 MA44 MA52 MA56 MA57  
MA59 MA60 MA66 ZA02 ZA05  
ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20  
ZA22 ZA24 ZA33 ZA34 ZA36  
ZA39 ZA40 ZA42 ZA43 ZA45  
ZA51 ZA52 ZA55 ZA66 ZA68  
ZA75 ZA81 ZA84 ZA89 ZA94  
ZA96 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21  
ZB26 ZB27 ZB32 ZB33 ZB35  
ZB37 ZC21 ZC23 ZC33 ZC35  
ZC55  
4C087 AA01 AA02 BC83 CA09 CA12  
CA20 MA13 MA17 MA24 MA44  
MA52 MA56 MA57 MA59 MA60  
MA66 NA14 ZA02 ZA05 ZA06  
ZA12 ZA15 ZA18 ZA23 ZA34  
ZA40 ZA45 ZA55 ZA75 ZA94  
ZA96 ZA97 ZB11 ZB21 ZB32  
ZB37 ZC23 ZC33 ZC35  
4H045 AA20 CA40 EA23 EA27 FA74

专利名称(译)	人转运蛋白		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003529325A</a>	公开(公告)日	2003-10-07
申请号	JP2001505695	申请日	2000-06-16
[标]申请(专利权)人(译)	洞察Genomics公司		
申请(专利权)人(译)	洞察基因组公司		
[标]发明人	ラルプリーティ ヤングジュンミング ユエヘンリー ヒルマンジェニファーエル タングトムワイ バンドマンオルガ バーフォードニール ボーグンマライアアール アジムザイヤルダ リュデュングアイナエム オウヤングジャンスエル パターソンチャンドラ		
发明人	ラル、プリーティ ヤング、ジュンミング ユエ、ヘンリー ヒルマン、ジェニファー・エル タング、トム・ワイ バンドマン、オルガ バーフォード、ニール ボーグン、マライア・アール アジムザイ、ヤルダ リュ、デュング・アイナ・エム オウ・ヤング、ジャンス・エル パターソン、チャンドラ		
IPC分类号	G01N33/50 A61K31/7115 A61K35/76 A61K38/00 A61K45/00 A61K48/00 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P3/00 A61P3/02 A61P3/04 A61P3/06 A61P3/08 A61P3/10 A61P5/14 A61P5/38 A61P7/00 A61P7/06 A61P7/08 A61P7/12 A61P9/04 A61P9/06 A61P9/08 A61P9/10 A61P9/12 A61P11/00 A61P11/06 A61P11/08 A61P13/08 A61P15/00 A61P15/08 A61P15/10 A61P15/14 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P19/06 A61P19/10 A61P21/00 A61P21/02 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/02 A61P25/08 A61P25/18 A61P25/20 A61P25/24 A61P25/28 A61P27/12 A61P27/16 A61P29/00 A61P31/04 A61P31/10 A61P31/12 A61P33/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/02 A61P37/08 A61P43/00 C07K14/47 C07K14/705 C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12N15/12 C12P21/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/566		
CPC分类号	A01K2217/05 A61K38/00 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P3/00 A61P3/02 A61P3/04 A61P11/00 A61P11/06 A61P11/08 A61P13/08 A61P15/00 A61P15/08 A61P15/10 A61P15/14 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P19/06 A61P19/10 A61P21/00 A61P21/02 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/02 A61P25/08 A61P25/18 A61P25/20 A61P25/24 A61P25/28 A61P27/12 A61P27/16 A61P29/00 A61P31/04 A61P31/10 A61P31/12 A61P33/00 A61P35/00 A61P35/02 C07K14/47 C07K14/705		
FI分类号	A61K45/00 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P3/00 A61P3/02 A61P3/04 A61P3/06 A61P3/08 A61P3/10 A61P5/14 A61P5/38 A61P7/00 A61P7/06 A61P7/08 A61P7/12 A61P9/04 A61P9/06 A61P9/08 A61P9/10 A61P9/10.101 A61P9/12 A61P11/00 A61P11/06 A61P11/08 A61P13/08 A61P15/00 A61P15/08 A61P15/10 A61P15/14 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P19/06 A61P19/10 A61P21/00		

A61P21/02 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/02.103 A61P25/08 A61P25/18 A61P25/20 A61P25/24  
A61P25/28 A61P27/12 A61P27/16 A61P29/00 A61P29/00.101 A61P31/04 A61P31/10 A61P31/12  
A61P33/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/02 A61P37/08 A61P43/00.105 C07K14/47 C07K16/18  
C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.M  
G01N33/566 A61K31/7115 A61K35/76 A61K48/00 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.A A61K37/02

F-TERM分类号 2G045/AA25 2G045/AA40 2G045/CA25 2G045/CB01 2G045/CB03 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045  
/DA14 2G045/DA36 2G045/FB02 2G045/FB07 2G045/HA16 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/CA04  
4B024/CA09 4B024/GA11 4B024/HA03 4B024/HA14 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QQ79 4B063  
/QR55 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4B064/AG01 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01  
4B064/DA13 4B065/AB01 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA03 4C084  
/AA13 4C084/BA35 4C084/BA44 4C084/CA01 4C084/MA13 4C084/MA17 4C084/MA24 4C084/MA44  
4C084/MA56 4C084/MA57 4C084/MA59 4C084/MA60 4C084/MA66 4C084/NA14 4C084/ZA052 4C084  
/ZA062 4C084/ZA122 4C084/ZA162 4C084/ZA182 4C084/ZA202 4C084/ZA222 4C084/ZA232 4C084  
/ZA332 4C084/ZA362 4C084/ZA402 4C084/ZA432 4C084/ZA452 4C084/ZA522 4C084/ZA552 4C084  
/ZA662 4C084/ZA682 4C084/ZA752 4C084/ZA812 4C084/ZA842 4C084/ZA892 4C084/ZA942 4C084  
/ZA962 4C084/ZA972 4C084/ZB072 4C084/ZB112 4C084/ZB152 4C084/ZB212 4C084/ZB262 4C084  
/ZB322 4C084/ZB332 4C084/ZB352 4C084/ZB372 4C084/ZC062 4C084/ZC082 4C084/ZC212 4C084  
/ZC232 4C084/ZC332 4C084/ZC352 4C084/ZC552 4C086/AA02 4C086/AA03 4C086/MA01 4C086  
/MA04 4C086/MA13 4C086/MA17 4C086/MA44 4C086/MA52 4C086/MA56 4C086/MA57 4C086/MA59  
4C086/MA60 4C086/MA66 4C086/ZA02 4C086/ZA05 4C086/ZA12 4C086/ZA15 4C086/ZA16 4C086  
/ZA18 4C086/ZA20 4C086/ZA22 4C086/ZA24 4C086/ZA33 4C086/ZA34 4C086/ZA36 4C086/ZA39  
4C086/ZA40 4C086/ZA42 4C086/ZA43 4C086/ZA45 4C086/ZA51 4C086/ZA52 4C086/ZA55 4C086  
/ZA66 4C086/ZA68 4C086/ZA75 4C086/ZA81 4C086/ZA84 4C086/ZA89 4C086/ZA94 4C086/ZA96  
4C086/ZB11 4C086/ZB13 4C086/ZB15 4C086/ZB21 4C086/ZB26 4C086/ZB27 4C086/ZB32 4C086  
/ZB33 4C086/ZB35 4C086/ZB37 4C086/ZC21 4C086/ZC23 4C086/ZC33 4C086/ZC35 4C086/ZC55  
4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BC83 4C087/CA09 4C087/CA12 4C087/CA20 4C087/MA13 4C087  
/MA17 4C087/MA24 4C087/MA44 4C087/MA52 4C087/MA56 4C087/MA57 4C087/MA59 4C087/MA60  
4C087/MA66 4C087/NA14 4C087/ZA02 4C087/ZA05 4C087/ZA06 4C087/ZA12 4C087/ZA15 4C087  
/ZA18 4C087/ZA23 4C087/ZA34 4C087/ZA40 4C087/ZA45 4C087/ZA55 4C087/ZA75 4C087/ZA94  
4C087/ZA96 4C087/ZA97 4C087/ZB11 4C087/ZB21 4C087/ZB32 4C087/ZB37 4C087/ZC23 4C087  
/ZC33 4C087/ZC35 4H045/AA20 4H045/CA40 4H045/EA23 4H045/EA27 4H045/FA74

优先权 60/139923 1999-06-17 US  
60/148177 1999-08-10 US  
60/149357 1999-08-18 US  
60/162287 1999-10-28 US

外部链接 [Espacenet](#)

#### 摘要(译)

本发明提供了鉴定和编码TPPT的人转运蛋白 ( TPPT ) 和多核苷酸。本  
发明还提供表达载体和宿主细胞，抗体，激动剂，拮抗剂。此外，本发  
明提供了用于诊断，治疗和预防与TPPT表达有关的疾病的方法。