

1. 用于检测癌的方法,其包括测定从生物体分离的样本中通过抗原抗体反应而与抗CAPRIN-1 蛋白抗体具有结合反应性的多肽的表达,其中所述的 CAPRIN-1 蛋白具有序列表中偶数编号的 SEQ ID NO :2-30 所示的任一氨基酸序列。

2. 根据权利要求 1 的方法,其中待测定的多肽是具有偶数编号的 SEQ ID NO :2-30 所示任一氨基酸序列的 CAPRIN-1 蛋白,或与所述 CAPRIN-1 蛋白具有 85%或更多序列同一性的多肽。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法,其中所述的生物体是人、狗或猫。

4. 根据权利要求 3 的方法,其中所述的生物体是狗,并且所述待测定的多肽具有偶数编号的 SEQ ID NO :2-30 任一项所示的氨基酸序列。

5. 根据权利要求 4 的方法,其中所述的生物体是狗,并且所述待测定的多肽具有 SEQ ID NO :6、8、10、12 或 14 所示的氨基酸序列。

6. 根据权利要求 3 的方法,其中所述的生物体是人,并且所述待测定的多肽具有 SEQ ID NO :2 或 4 所示的氨基酸序列。

7. 根据权利要求 1-6 任一项的方法,其中通过抗体的免疫测定法测定所述多肽的表达,其中所述抗体可包含于样本中并且是在体内针对待测多肽而被诱导的。

8. 根据权利要求 1-7 任一项的方法,其中所述的样本是血清、血浆、腹水或胸腔积液。

9. 根据权利要求 1-6 任一项的方法,其中通过测定样本中所包含的编码该多肽的 mRNA 来测定所述多肽的表达。

10. 根据权利要求 9 的方法,包括应用与所述 mRNA 核苷酸序列中 15 个或更多个核苷酸的部分序列特异性杂交的多核苷酸检测样本中所述 mRNA 的存在量。

11. 根据权利要求 10 的方法,其中所述生物体是狗,并且所述多核苷酸是与 SEQ ID NO :5、7、9、11 或 13 所示核苷酸序列中 15 个或更多个核苷酸的部分序列特异性杂交的多核苷酸。

12. 根据权利要求 10 的方法,其中所述生物体是人,并且所述多核苷酸是与 SEQ ID NO :1 或 3 所示核苷酸序列中 15 个或更多个核苷酸的部分序列特异性杂交的多核苷酸。

13. 根据权利要求 9-12 任一项的方法,其中所述样本是组织或细胞。

14. 根据权利要求 1-13 任一项的方法,其中所述的癌是选自以下的至少一种类型:脑肿瘤、头、颈、肺、子宫或食管的鳞状细胞癌,黑素瘤、肺或子宫的腺癌、肾癌、恶性混合瘤、肝细胞癌、基底细胞癌、棘皮瘤样牙龈瘤、口腔瘤、肛门周围腺癌、肛囊瘤、肛囊顶泌腺癌、Sertoli 细胞癌、阴道前庭癌、皮脂腺瘤、皮脂腺上皮瘤、脂腺腺瘤、汗腺癌、鼻腔内腺癌、鼻腺癌、甲状腺癌、大肠癌、支气管腺癌、腺癌、腺管癌、乳腺癌、复合型乳腺癌、乳腺恶性混合瘤、乳管内乳头状腺癌、纤维肉瘤、血管外皮瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、软组织肉瘤、组织细胞肉瘤、粘液肉瘤、未分化肉瘤、肺癌、肥大细胞瘤、皮肤平滑肌瘤、腹膜内平滑肌瘤、平滑肌瘤、慢性淋巴细胞性白血病、淋巴瘤、胃肠淋巴瘤、消化器型淋巴瘤、小细胞至中细胞淋巴瘤、肾上腺髓质瘤、颗粒细胞瘤和嗜铬细胞瘤。

15. 根据权利要求 1-14 任一项的方法,包括基于当所述多肽的表达水平比对照高时则癌恶性程度高这一事实来进一步检测癌的恶性程度。

16. 根据权利要求 1-15 任一项的方法,包括基于当所述多肽的表达水平比对照高时则癌进展程度是进展的这一指示来进一步检测癌的进展程度。

17. 用于检测癌的试剂,其包含与针对 CAPRIN-1 蛋白在体内诱导的抗体通过抗原抗体反应具有结合反应性的多肽,其中所述的 CAPRIN-1 蛋白具有序列表中偶数编号的 SEQ ID NO :2-30 所示的任一氨基酸序列。

18. 用于检测癌的试剂,其包含与多肽进行抗原抗体反应的抗体或其抗原结合片段,其中所述多肽通过抗原抗体反应与抗 CAPRIN-1 蛋白抗体具有结合反应性并且所述多肽是在体内产生的,其中所述 CAPRIN-1 蛋白具有序列表中偶数编号的 SEQ ID NO :2-30 所示的任一氨基酸序列。

19. 根据权利要求 18 的用于检测癌的试剂,其中所述的与多肽进行抗原抗体反应的抗体或其抗原结合片段是与癌细胞表面结合的抗体或其抗原结合片段。

20. 根据权利要求 18 或 19 的用于检测癌的试剂,其中所述的与多肽进行抗原抗体反应的抗体或其抗原结合片段与下述多肽具有免疫学反应性,

包含除 SEQ ID NO :6 和 18 之外偶数编号的 SEQ ID NO :2 至 30 所示任一氨基酸序列的氨基酸残基编号 50-98 或氨基酸残基编号 233-305 的区域中 7 个或更多个连续氨基酸残基的氨基酸序列的多肽,或

包含上述多肽为部分序列的多肽。

21. 根据权利要求 18-20 任一项的用于检测癌的试剂,其中所述的与多肽进行抗原抗体反应的抗体或其抗原结合片段是与 SEQ ID NO :43 结合的抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :44 和 45 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :44 和 46 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :44 和 47 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :44 和 48 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :49 和 50 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :51 和 52 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :53 和 54 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :55 和 56 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :57 和 58 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,或具有 SEQ ID NO :59 和 60 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段。

22. 用于检测癌的试剂,其包含与序列表中奇数编号的 SEQ ID NO :1-29 所示任一核苷酸序列中 15 个或更多个核苷酸的部分序列特异性杂交的多核苷酸。

用于检测癌的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及应用 CAPRIN-1 作为肿瘤标记物的癌的检测方法。

背景技术

[0002] 癌是死亡的主要原因。目前对癌进行治疗主要是以手术疗法为主、组合使用放射疗法和化学疗法的对症疗法。目前随着医疗技术的进步,如果能够早期检测的话则癌几乎是可治愈的疾病。因此,需要一种无需癌患者付出太多体力或经济负担的,能够使用血清或尿等简便地进行检查的癌的检测方法。

[0003] 作为使用血液或尿的癌诊断方法,测定肿瘤标记物等肿瘤生产物的方法目前已变得很普及。所谓肿瘤生产物是指与肿瘤相关的抗原、酶、特定蛋白质、代谢产物、肿瘤基因、肿瘤基因产物及肿瘤抑制基因等,癌胚抗原 CEA、糖蛋白质 CA19-9、CA125、前列腺特异抗原 PSA、在甲状腺中产生的肽类激素降钙素等在一些癌类型中作为肿瘤标记物被用于癌诊断。但是在多种癌中,不存在对癌诊断有用的肿瘤标记物。另外,目前所知的大部分肿瘤标记物仅以痕量(约为 pg/mL 级程度)存于体液中。所以为了检测此类标记物需要高灵敏度的测定方法或特殊的技术。在这种现状中,预期提供能够以简便操作方法高灵敏度地检测各种癌类型的新型癌检查方法,从而产生用于各种癌的诊断用途。

[0004] 另外,如果不仅能够检测癌,还能够对在肉眼看不见的部分产生的癌进行诊断、进行癌的程度诊断、癌的恶性程度或术后追踪诊断、复发诊断、转移诊断等,那么将非常有用。

[0005] 具体而言,如果能够对在肉眼看不见的部位产生的癌进行诊断,则对腹腔内等不易察觉部位的癌的早期检测来说有用。另外,可检测对尚未达到肉眼能确认程度的大小的肿瘤的情形下,即使通过超声波检查、CT(计算机化断层显像)或 MRI(核磁共振成像)也不能发现的癌。

[0006] 另外,基于肿瘤在原发部位的扩散程度以及向局部淋巴结、远位器官的转移的有无来分类癌的进展程度。通常,有 5 个疾病阶段(每一个称为“阶段”),阶段数字越大表明癌的更晚期。严格来说,阶段的定义根据器官而不同。然而,例如病期 0 的癌是指存留在上皮内的癌,病期 IV 是指远位转移的癌。在发现了这种癌程度的情况下,可以决定适合的治疗方针,以及诊断抗癌剂治疗效果。作为决定治疗方针的具体例子,在前列腺癌等的情况下,存在无需治疗的类型,因为它们恶性程度非常低并且基本不发展。反之,也存在需要治疗的类型,因为它们是引起向骨等转移、伴随疼痛直至患者死亡的进行性癌。诸如激素疗法及摘除手术等的治疗分别伴随着副作用。因此,需要适当判断并决定治疗方法。另外,如果能够适当地判断抗癌剂的选择是否适合,或适当地判断结束施与抗癌剂的时机等,则还可以减轻患者体力上、经济上的负担。因此,能够诊断癌进展程度是重要的。

[0007] 癌细胞的特征之一是它们进行幼化,即去分化。除去一部分癌类型,低分化或者未分化等分化度低的癌细胞在转移后迅速生长并且导致治疗预后不良。我们说这种癌的恶性程度高。相反,具有高分化度的高分化的癌细胞中保留受影响器官的结构和功能性质。可以说此类癌具有相对低的恶性程度。如果能明确这种癌的恶性程度,则可以采取以下考量。

即使肿瘤小,但如果恶性程度高,则在摘除肿瘤时可以确保多些边缘。此外,在关注周围组织的较大范围时能进行追踪观察。

[0008] 如果能够进行包括复发和转移的术后追踪,则可以诊断能否通过手术完全摘除肿瘤。未完全肿瘤摘除时很可能引起复发。因此,此类诊断可以提供以短的间隔更仔细地进行追踪观察、或需要时尽早再次进行手术的标准。另外,如果复发的话,能够早期发现的可能性也高。在远位转移发生时发现往往检测已晚。然而,如果能够进行转移诊断,则可能提供将检查范围扩大至除摘除部位及其周边之外区域的标准。

[0009] 已知犬比人变老快 7 倍。最近,陪伴动物通常作为家族的一员被饲养,并且具有与饲养人相同的生活习惯。因此,当其陪伴动物患癌时,可以预测饲养人将来患癌的危险性高。如果能够简便且正确对陪伴动物进行癌诊断,则期待能提供预防饲养人患癌的线索。

[0010] 现在,据说犬的饲养数在日本约为 6,700,000 只,另外美国约为 17,640,000 只。除接种狂犬病育苗之外通常接种 5 种、7 种、8 种等混合疫苗也较为普及,因此致死率高的感染症已经减少,诸如犬细小病毒感染、犬瘟热病毒感染、犬副流感(犬舍咳)、犬腺病毒 II 型感染症(犬舍咳)、犬传染性肝炎、犬冠状病毒感染以及钩端螺旋体病等。因此,犬的平均寿命延长。7 岁以上的高龄犬占全部饲养狗数的 35.5%。家犬死亡原因也与人的那些相同,诸如持续增加的癌、高血压和心脏病。在美国 1 年间约有 4,000,000 只犬被诊断为癌。日本也有约 1,600,000 只潜在患有某种肿瘤的犬。

[0011] 但是,目前为止没有简便的动物用癌诊断药。此外,动物医疗中还未普及利用 X 射线、CT 扫描、MRI 进行摄影或照相等检查方法。触诊后,进行简单的血液检查 and 利用 X 射线照相的检查,诊断目前主要依赖于兽医经验。虽然使用血清的检查方法也已经部分地进行,但由于还未发现犬的肿瘤标记物所以该方法使用人的肿瘤标记物。

[0012] 正确的癌诊断需要开腹手术,其给犬带来很大的体力负担、给饲养人带来费用负担。如果能够简便地进行犬及猫等陪伴动物的癌诊断,则能早期检测或正确诊断癌,并且预期对陪伴动物的癌治疗有用。另外,如果可以使用上述血清进行简便地癌诊断,则期待不仅能够进行癌诊断,还对定期健康诊断、手术前诊断及决定治疗方针等具有巨大贡献。

[0013] 陪伴动物尚未普及像人那样的健康检查。所以癌在很多情况下发现较晚,使得肿瘤变大饲养人才开始注意并入院就诊。该变大的肿瘤为恶性时,很多情况下即使进行了手术等外科疗法或应用抗癌剂的药物等,治疗也已经为时过晚。因此,通常兽医在判断为恶性时不进行手术而进行抗癌剂治疗。如果进行手术,也需要严格实施确保边缘的大小及手术中血液、细胞飞散对策等手术中的对策。最好手术后立即开始抗癌剂治疗,以短的间隔进行追踪观察。如果将上述癌诊断合并到最近日渐普及的且称为用于犬的完全医学检查的犬健康检查,则期待可导致早期检测。

[0014] 另一方面,在良性肿瘤的情况下,即使肿瘤较大也可以进行手术。手术后只需要护理切除部分,不必进行昂贵的抗癌剂治疗,追踪观察中也不必紧张。

[0015] 在当前情况下,提供可以适用于动物癌诊断的、高灵敏度且简便的癌检测方法,则使得可进行正确且有效的治疗,这给饲养人和兽医都带来了很多好处。

[0016] 胞质和增殖相关蛋白 1(CAPRIN-1) 是当静止期的正常细胞被活化或发生细胞分裂时表达的胞内蛋白。CAPRIN-1 还已知涉及例如通过细胞中 RNA 形成胞内应激颗粒调节的 mRNA 运输、以及翻译控制。同时, CAPRIN-1 具有不同的名称。此类名称的实例包括 GPI 锚

定的膜蛋白 1 和膜组分表面标记 1 蛋白 (M11S1), 似乎这一蛋白被认为是膜蛋白。这些不同的名称源自这样的报告: CAPRIN-1 基因序列最初具有 GPI 结合区并且 CAPRIN-1 是在大肠癌细胞中表达的膜蛋白 (J. Biol. Chem., 270 :20717-20723, 1995)。后来报导了: 该报告中描述的 CAPRIN-1 基因序列是不正确的; 1 个核苷酸从 GenBank 等中目前登记的 CAPRIN-1 基因序列中的缺失造成移码, 因而导致 80 个氨基酸从 C 端缺失, 并且因而所得的人为产物 (74 个氨基酸) 是前述报告中所提及的 GPI 结合区; 并且在该序列的 5' 侧也存在错误, 由此导致 53 个氨基酸从 N 端缺失 (J. Immunol., 172 :2389-2400, 2004)。此外, 已经报道了由 GenBank 等中目前所登记 CAPRIN-1 基因序列编码的蛋白质不是细胞膜蛋白 (J. Immunol., 172 :2389-2400, 2004)。

[0017] 此外, 基于 J. Biol. Chem., 270 :20717-20723 (1995) 对 CAPRIN-1 是细胞膜蛋白的报告, US 2008/0075722 和 WO 2005/100998 公开了名为 M11S1 的 CAPRIN-1 作为细胞膜蛋白可作为癌治疗的靶 (实施例中未提及)。然而, 如 J. Immunol., 172 :2389-2400 (2004) 中所报道的那样, 从 US2008/0075722 和 WO2005/100998 申请以来直到现在, 一般认为 CAPRIN-1 不表达在细胞表面。显然仅基于不正确信息即 CAPRIN-1 是细胞膜蛋白的 US 2008/0075722 和 WO 2005/100998 的公开内容不应当理解为本领域技术人员的技术常识。此外, 从未有 CAPRIN-1 在乳腺癌细胞等中比在正常细胞中以更高水平表达的报道。

[0018] 发明概述

[0019] 本发明待解决的技术问题。

[0020] 本发明的目的在于提供在癌的诊断中有用的癌的检测手段。

[0021] 解决该问题的手段

[0022] 通过深入的研究, 通过 SEREX 方法, 应用衍生自犬睾丸组织的 cDNA 文库和来自患乳腺癌的狗的血清, 本发明人已经获得了编码与存在于带癌活生物来源血清中的抗体相结合的蛋白质的 cDNA, 并且基于该 cDNA, 他们制备了具有 SEQ ID NO :6、8、10、12 和 14 所示氨基酸序列的犬 CAPRIN-1 多肽。基于与所获得基因同源的人基因, 本发明人还制备了具有 SEQ ID NO :2 和 4 所示氨基酸序列的人 CAPRIN-1 多肽。此外, 本发明人还发现: 编码这些蛋白质的基因在犬和人睾丸及恶性癌细胞中特异性表达 (参见实施例 1); 基于这些蛋白质氨基酸序列制备的重组多肽仅与来自带癌活体的血清特异性反应; 以及利用使用该重组多肽制备的抗体, 可以从带癌活体中特异性检测出 CAPRIN-1。由此, 从而完成了本申请发明。

[0023] 具体地, 本发明提供一种癌的检测方法, 所述方法是针对从生物体中分离的试样所进行, 包括测定 CAPRIN-1 的表达。此外, 本发明还提供了用于检测癌的试剂, 其包含在体内被诱导的抗 CAPRIN-1 抗体, 以及进行抗原抗体反应的多肽。此外, 本发明提供了用于检测癌的试剂, 其包含与 CAPRIN-1 进行抗原抗体反应的抗体, 或其抗原结合片段。此外, 本发明提供了用于检测癌的试剂, 其包含与序列表中 SEQ ID NO :1、3、5、7、9、11、13 等所示核苷酸序列中 15 个或更多个核苷酸、优选 20 至 25 个或更多个核苷酸、以及更优选 30 或更多个核苷酸的部分序列特异性杂交的多核苷酸。

[0024] 具体地, 本发明具有以下特征:

[0025] (1) 癌检测方法, 包括测定从生物体分离的样本中通过抗原抗体反应而与抗 CAPRIN-1 蛋白抗体具有结合反应性的多肽的表达, 其中所述的 CAPRIN-1 蛋白具有序列表

中偶数编号的 SEQ ID NO :2-30 所示的任一氨基酸序列。

[0026] (2) 根据上述 (1) 的方法,其中待测定的多肽是具有偶数编号的 SEQ IDNO :2-30(即,SEQ ID NO :2、4、6、8、... 30) 所示任一氨基酸序列的 CAPRIN-1 蛋白,或与该 CAPRIN-1 蛋白具有 85%或更多序列同一性的多肽。

[0027] (3) 根据上述 (1) 或 (2) 的方法,其中所述的生物体是人、狗或猫。

[0028] (4) 根据上述 (3) 的方法,其中所述的生物体是狗,并且所述待测定的多肽具有偶数编号的 SEQ ID NO :2-30 任一项所示的氨基酸序列。

[0029] (5) 根据上述 (4) 的方法,其中所述的生物体是狗,并且所述待测定的多肽具有 SEQ ID NO :6、8、10、12 或 14 所示的氨基酸序列。

[0030] (6) 根据上述 (3) 的方法,其中所述的生物体是人,并且所述待测定的多肽具有 SEQ ID NO :2 或 4 所示的氨基酸序列。

[0031] (7) 根据上述 (1) 至 (6) 任一项的方法,其中通过抗体的免疫测定法测定所述多肽的表达,其中所述抗体可包含于样本中并且是在体内针对待测多肽而被诱导的。

[0032] (8) 根据上述 (1) 至 (7) 任一项的方法,其中所述的样本是血清、血浆、腹水或胸腔积液。

[0033] (9) 根据上述 (1) 至 (6) 任一项的方法,其中通过测定样本中所包含的编码该多肽的 mRNA 来测定所述多肽的表达。

[0034] (10) 根据上述 (9) 的方法,包括应用与上述 mRNA 核苷酸序列中 15 个或更多个核苷酸、优选 20 至 25 个或更多个核苷酸、以及更优选 30 或更多个核苷酸的部分序列特异性杂交的多核苷酸检测样本中所述 mRNA 的存在量。

[0035] (11) 根据上述 (10) 的方法,其中所述生物体是狗,并且上述多核苷酸是与 SEQ ID NO :5、7、9、11 或 13 所示核苷酸序列中 15 个或更多个核苷酸、优选 20 至 25 个或更多个核苷酸、以及更优选 30 或更多个核苷酸的部分序列特异性杂交的多核苷酸。

[0036] (12) 根据上述 (10) 的方法,其中所述生物体是人,并且上述多核苷酸是与 SEQ ID NO :1 或 3 所示核苷酸序列中 15 个或更多个核苷酸、优选 20 至 25 个或更多个核苷酸、以及更优选 30 或更多个核苷酸的部分序列特异性杂交的多核苷酸。

[0037] (13) 根据上述 (9) 至 (12) 任一项的方法,其中上述样本是组织或细胞。

[0038] (14) 根据上述 (1) 至 (13) 任一项的方法,其中所述的癌是选自以下的至少一种类型:脑肿瘤、头、颈、肺、子宫或食管的鳞状细胞癌,黑素瘤,肺或子宫的腺癌、肾癌、恶性混合瘤、肝细胞癌、基底细胞癌、棘皮瘤样牙龈瘤、口腔瘤、肛门周围腺癌、肛囊瘤、肛囊顶泌腺癌、Sertoli 细胞癌、阴道前庭癌、皮脂腺瘤、皮脂腺上皮瘤、脂腺腺瘤、汗腺癌、鼻腔内腺癌、鼻腺癌、甲状腺癌、大肠癌、支气管腺癌、腺癌、腺管癌、乳腺癌、复合型乳腺癌、乳腺恶性混合瘤、乳管内乳头状腺癌、纤维肉瘤、血管外皮瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、软组织肉瘤、组织细胞肉瘤、粘液肉瘤、未分化肉瘤、肺癌、肥大细胞瘤、皮肤平滑肌瘤、腹膜内平滑肌瘤、平滑肌瘤、慢性淋巴细胞性白血病、淋巴瘤、胃肠淋巴瘤、消化器型淋巴瘤、小细胞至中细胞淋巴瘤、肾上腺髓质瘤、颗粒细胞瘤和嗜铬细胞瘤。

[0039] (15) 根据上述 (1) 至 (14) 任一项的方法,包括基于当上述多肽的表达水平比对照高时则癌恶性程度高这一事实来进一步检测癌的恶性程度。

[0040] (16) 根据上述 (1) 至 (15) 任一项的方法,包括基于当所述多肽的表达水平比对照

高时则癌进展程度是进展的这一指示来进一步检测癌的进展程度。

[0041] (17) 用于检测癌的试剂,其包含与针对 CAPRIN-1 蛋白在体内诱导的抗体通过抗原抗体反应具有结合反应性的多肽,其中所述的 CAPRIN-1 蛋白具有序列表中偶数编号的 SEQ ID NO :2-30 所示的任一氨基酸序列。

[0042] (18) 用于检测癌的试剂,其包含与多肽进行抗原抗体反应的抗体或其抗原结合片段,其中所述多肽通过抗原抗体反应与抗 CAPRIN-1 蛋白抗体具有结合反应性并且所述多肽是在体内(或在生物体中)产生的,其中所述 CAPRIN-1 蛋白具有序列表中偶数编号的 SEQ ID NO :2-30 所示的任一氨基酸序列。

[0043] (19) 根据上述(18)的用于检测癌的试剂,其中所述的与多肽进行抗原抗体反应的抗体或其抗原结合片段是与癌细胞表面结合的抗体或其抗原结合片段。

[0044] (20) 根据上述(18)或(19)的用于检测癌的试剂,其中所述的与多肽进行抗原抗体反应的抗体或其抗原结合片段与

[0045] 包含除 SEQ ID NO :6 和 18 之外偶数编号的 SEQ ID NO :2 至 30 所示任一氨基酸序列的氨基酸残基编号 50-98 或氨基酸残基编号 233-305 的区域中 7 个或更多个连续氨基酸残基的氨基酸序列的多肽,或

[0046] 包含上述多肽为部分序列的多肽

[0047] 具有免疫学反应性。

[0048] (21) 根据(18)-(20)任一项的用于检测癌的试剂,其中所述的与多肽进行抗原抗体反应的抗体或其抗原结合片段是与 SEQ ID NO :43 结合的抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :44 和 45 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :44 和 46 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :44 和 47 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :44 和 48 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :49 和 50 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :51 和 52 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :53 和 54 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :55 和 56 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO :57 和 58 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,或具有 SEQ ID NO :59 和 60 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0049] (22) 用于检测癌的试剂,其包含与序列表中奇数编号的 SEQ ID NO :1-29(即,SEQ ID NO :1、3、5、7、... 29)所示任一核苷酸序列中 15 个或更多个核苷酸、优选 20 至 25 个或更多个核苷酸、以及更优选 30 或更多个核苷酸的部分序列特异性杂交的多核苷酸。

[0050] 本发明的效果

[0051] 根据本发明,提供了癌检测的新方法。如在以下给出的实施例中详细描述的那样,基于 CAPRIN-1(或也称为 Caprin-1)的氨基酸序列制备的重组多肽与特异性存在于癌患者血清中的抗体反应。因此,在生物体中存在的癌可通过本发明的方法检测样本中的抗体而检测出。此外,还可通过测定 CAPRIN-1 本身来检测生物体中存在的癌。根据本发明的方法,可检测肉眼不可见小尺寸癌或体内深处的癌。因此,本发明的方法可用于在健康检查等时间早期检测癌。另外,通过在癌治疗后在对患者的追踪观察中利用本发明的方法,还可以早期检测出复发的癌。并且,根据本发明的方法,还可以进行癌的进展程度诊断,诸如肿瘤

增大、对周围组织的浸润以及癌向淋巴结及远位器官的转移。另外，恶性程度高的癌患者与恶性程度低的癌患者相比，其血清抗体水平更高。根据本发明的方法，还可以诊断癌的恶性程度。此外，如以下实施例所述，编码 CAPRIN-1 的 mRNA 在睾丸和癌细胞中特异性高水平表达。因此，还可通过测定该 mRNA 检测癌。

[0052] 附图简述

[0053] 图 1 显示了编码 CAPRIN-1 蛋白的基因在正常组织和肿瘤细胞系中的表达模式。参考编号 1 表示编码 CAPRIN-1 蛋白的基因的表达模式。参考编号 2 表示 GAPDH 基因的表达模式。

[0054] 图 2 显示了通过考马斯染色法检测犬 CAPRIN-1 衍生多肽的结果，所述多肽是本发明中使用的多肽一个实例，其由实施例中的大肠杆菌产生并经纯化的。参考编号 3 表示犬 CAPRIN-1 衍生多肽的条带。

[0055] 图 3 显示了使用实施例中制备的犬 CAPRIN-1 衍生多肽对带癌犬的癌诊断结果的一部分。

[0056] 图 4 显示了使用实施例中制备的犬 CAPRIN-1 衍生多肽对带癌犬的癌详细诊断结果的一部分。

[0057] 实施本发明的最佳方案

[0058] 根据发明的方法，使用从生物体分离样本测定 CAPRIN-1 的表达。测定 CAPRIN-1 表达的方法的实例包括：包括对样本中含有的抗 CAPRIN-1 抗体进行免疫测定的方法（第 1 方法）；包括对样本中含有的 CAPRIN-1 本身进行免疫测定的方法（第 2 方法）；及包括测定样本中含有的编码 CAPRIN-1 的 mRNA 的方法（第 3 方法）。本发明的方法中，可以采用上述任一种方法测定 CAPRIN-1 的表达。在本发明中，术语“测定”是指检测、定性检测、定量检测及半定量检测中的任一种。

[0059] SEQ ID NO :6、8、10、12 或 14 所示的氨基酸序列是犬 CAPRIN-1 的氨基酸序列。犬 CAPRIN-1 具有这样的氨基酸序列，即通过 SEREX 方法，应用衍生自犬睾丸组织的 cDNA 文库以及来自带癌犬的血清，作为能与特异性地存在于来自带癌犬的血清中的抗体结合的多肽而鉴定的序列（见实施例 1）。具体而言，针对具有 SEQ ID NO :6、8、10、12 或 14 所示氨基酸序列的 CAPRIN-1 的抗体在带癌犬中在体内被特异性地诱导。因此，可应用上述第 1 方法，通过测定上述针对具有 SEQ ID NO :6、8、10、12 或 14 所示氨基酸序列的 CAPRIN-1 的抗体来检测犬癌（参见实施例 3 和 4）。还可应用上述第 2 方法，通过测定 SEQ ID NO :6、8、10、12 或 14 所示的作为抗原的 CAPRIN-1 本身来检测犬癌（参见实施例 5 和 6）。此外，如以下实施例所述，可通过测定编码 CAPRIN-1 的 mRNA 来检测犬癌，因为该 mRNA 在睾丸和癌细胞中以显著高的水平表达（参见实施例 1）。

[0060] 本文中使用的术语“具有氨基酸序列”是指氨基酸残基以所述顺序进行排列。因此，例如，表述“具有 SEQ ID NO :2 所示的氨基酸序列的多肽”是指具有由 SEQ ID NO :2 所示的 Met Pro Ser Ala... (中略)... Gln Gln ValAsn 氨基酸序列组成的 709 个氨基酸残基的多肽。另外，例如，还可将“具有 SEQ ID NO :2 所示的氨基酸序列的多肽”简称为“SEQ ID NO :2 的多肽”。“具有核苷酸序列”的表述方式也是同样的。在这一情况下，术语“具有”可被表述“由..... 组成”替换。

[0061] 另外，本文所使用的术语“多肽”是指多个氨基酸通过形成肽键而形成的分子。此

类分子的实例不仅包括具有大量组成氨基酸的多肽分子,还包括具有少量氨基酸的低分子量分子(寡肽),及全长蛋白质,本发明中还包括全长 CAPRIN-1 蛋白,其每一个具有 SEQ ID NO :2-30 中偶数序列 ID 所示的氨基酸序列。

[0062] 在本发明的方法中,不仅是 SEQ ID NO :6、8、10、12 或 14 的犬 CAPRIN-1,其他哺乳动物的 CAPRIN-1(下文中,还可能称为犬 CAPRIN-1 的“同源物”。当简单地称为“CAPRIN-1”时,本文不仅包括来自狗的 CAPRIN-1,还包括来自其他动物的 CAPRIN-1)也用于进行测定。如以下实施例具体描述的那样,编码人 CAPRIN-1 的 mRNA 在人睾丸和癌细胞中以高水平显著地表达,如 SEQ ID NO :6、8、10、12 或 14 的犬 CAPRIN-1 的情况一样。然而,在健康人体中,没有检测到抗人 CAPRIN-1 的抗体。此外,在健康猫科动物身体中没有检测到抗猫 CAPRIN-1 的抗体,而是仅在带癌猫中检测到。因此,可通过测定哺乳动物中的 CAPRIN-1 表达检测狗以外的哺乳动物的癌。本发明的方法的测定对象、除狗之外的哺乳动物的 CAPRIN-1 的实例包括但不限于人 CAPRIN-1 和猫科动物 CAPRIN-1。编码人 CAPRIN-1 的核苷酸序列及其氨基酸序列分别在序列表的 SEQ ID NO :1 和 3,以及 2 和 4 所示。与犬 CAPRIN-1 的序列同一性就核苷酸序列而言是 94%,以及就氨基酸序列而言是 98%。即使遗传上远距离的哺乳动物的犬和人也共享就 CAPRIN-1 氨基酸序列而言非常高的 98% 的序列同一性。因此,认为犬和除人之外的哺乳动物,即犬 CAPRIN-1 及其同源物共享高达约 85% 或更高的序列同一性。因此,本发明方法测定其表达的 CAPRIN-1 与 SEQ ID NO :6、8、10、12 或 14 所示的犬 CAPRIN-1 氨基酸序列优选具有 85% 或高、以及更优选 95% 或更高的序列同一性。

[0063] 在上述第 1 方法中,可以通过使用了与该抗体进行抗原抗体反应的抗原性物质的免疫测定法而容易地测定可存在于样本中的上述抗体。免疫测定方法本身为公知的常用方法,如下详述的那样。作为免疫测定法的抗原物质,例如可以使用在带癌犬身体中诱导该抗体的,SEQ ID NO :6、8、10、12 或 14 的犬 CAPRIN-1。另外,抗体具有交叉反应性。因此,即使实际为作为免疫原的抗原物质之外的分子,但只要该分子上存在与免疫原的表位类似的结构,则该分子也可以通过抗原抗体反应与针对免疫原被诱导的抗体结合。特别地,来自哺乳动物的蛋白及来自其它哺乳动物的其同源物共享很高的氨基酸序列同一性,并且通常具有彼此类型的表位结构。如下述实施例中的具体记载所示,SEQ ID NO :6、8、10、12 或 14 的犬 CAPRIN-1,不仅在带癌犬体内与针对该犬 CAPRIN-1 诱导的抗体进行抗原抗体反应,还在带癌猫体内与针对猫 CAPRIN-1 诱导的抗体进行抗原抗体反应。另外,人 CAPRIN-1 与带癌犬体内及带癌猫体内被诱导的上述抗体进行抗原抗体反应。因此,在本发明的第 1 方法中,可以使用源自任一种哺乳动物 CAPRIN-1 作为免疫测定法的抗原。

[0064] 通常,当抗原物质是具有复杂结构和高分子量的蛋白质等时,在分子上存在结构不同的多个部位。因此,在生物体内生产出能够识别并结合此类抗原物质不同位点的多种抗体。具体地,生物体内针对诸如蛋白质的抗原物质产生的抗体,是作为多种抗体的混合物的多克隆抗体。本申请发明人等发现的抗体也是多克隆抗体。其特异性存在于源自带癌活体的血清中的,与重组 CAPRIN-1 蛋白通过抗原抗体反应而特异性结合。本发明所使用的术语“多克隆抗体”是指在源自体内含有抗原物质的活体的血清中存在的抗体,并且是在体内针对该抗原物质被诱导的抗体。

[0065] 作为用于免疫测定带癌活动物中特异性抗体的抗原,在下述实施例中,制备 SEQ ID NO :6 和 SEQ ID NO :8(犬 CAPRIN-1)的多肽,以及 SEQ ID NO :2(人 CAPRIN-1)的多肽。

确认这些多肽与源自带癌活体的血清中上述抗体的反应性。但是,由于上述抗体为多克隆抗体,所以其天然地与由 SEQ ID NO :6、8 或 2 的同源物组成的多肽结合。即使在所述多肽的片段的情况下,由于所述多克隆抗体中可以含有能够识别相关片段的结构的抗体,所以仍然可以与源自带癌活体的血清中含有的上述抗体结合。即,无论是 SEQ ID NO :6、8 或 2 的同源物的多肽(即,全长 CAPRIN-1 蛋白),还是其片段,均可以同样地用于测定在带癌活体血清中特异性含有的上述多克隆抗体,并且均对癌的检测有用。因此,本发明的第 1 方法中作为免疫测定的抗原使用的多肽的实例,并不仅为由 CAPRIN-1 全长区域(例如 SEQ ID NO :6、8 或 2)组成的多肽,还包括由 CAPRIN-1 的氨基酸序列中的连续 7 个或更多个、优选连续 8 个或更多个、9 个或更多个、或 10 个或更多个氨基酸组成,并且与针对 CAPRIN-1 的多克隆抗体进行抗原抗体反应的多肽片段(以下,可简称为“特异反应性部分多肽”)。本领域公知,约 7 个或更多个氨基酸残基的多肽可发挥抗原性。然而,如果构成多肽的氨基酸残基的数量太少,此类多肽非常可能与样本中存在的、针对 CAPRIN-1 之外的蛋白质的抗体进行交叉反应。因此,从提高免疫测定精度的观点考虑,多肽片段的理想的氨基酸残基数目可以优选为 30 或更多个、或 50 或更多个,更优选 100 或更多个、或 150 或更多个,更优选 300 或更多个,甚至更优选 600 或更多个,以及更优选 1000 或更多个,以及 1500 或更多个。

[0066] 用作抗原的多肽的特别优选的实例是偶数编号的 SEQ ID NO :2-30 的多肽或其片段。

[0067] 编码由偶数编号的 SEQ ID NO :2-30(即,SEQ ID NO :2、4、6...28、30)的氨基酸序列组成的蛋白的多核苷酸的核苷酸序列显示于奇数编号的 SEQ ID NO :1-29(即,SEQ ID NO :1、3、5...27、29)。

[0068] 通常,蛋白质抗原领域技术人员公知,即使当在蛋白质的氨基酸序列中替代、缺失、添加或者插入少数氨基酸残基时,所得产物也可能具有与原蛋白质基本等价的抗原性。因此,如下所述的多肽(以下,可简称为“特异反应性修饰多肽”)也可以与上述多肽相同的方式用于癌的检测,所述多肽具有就 CAPRIN-1 的氨基酸序列而言替代、缺失和/或插入少数(优选 1 个或几个)氨基酸残基,并且与原始序列具有 80%或更多、优选 90%或更多、更优选 95%或更多、更优选 98%或更多的序列同一性的序列,并且该多肽通过抗原抗体反应与针对 CAPRIN-1 的多克隆抗体特异性结合。优选该特异反应性修饰多肽具有就 CAPRIN-1 的氨基酸序列而言替代、缺失、添加和/或插入 1 个或几个氨基酸残基的氨基酸序列。本文所使用的术语“几个”是指 2-10 的整数,优选 2-6 的整数,以及更优选 2-4 的整数。

[0069] 本文所使用的术语“(氨基酸序列的)序列同一性”如下获得:将两氨基酸序列进行比对从而使待比较的 2 个氨基酸序列的氨基酸残基尽可能多地匹配、用匹配的氨基酸残基数除以总氨基酸残基数,并以百分比表示所得结果。上述比对时,需要时,在待比较的一个或两个序列中适宜地插入空位。这类序列的比对可以使用公知程序进行,诸如 BLAST、FASTA 或 CLUSTALW(Karlin 和 Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 87 :2264-2268, 1993 ;Altschul 等, Nucleic Acids Res., 25 :3389-3402, 1997)。

[0070] 构成天然蛋白质的 20 种氨基酸可以分成如下几组:具有低极性侧链的中性氨基酸(Gly、Ile、Val、Leu、Ala、Met 和 Pro)、具有亲水性侧链的中性氨基酸(Asn、Gln、Thr、Ser、Tyr 和 Cys)、酸性氨基酸(Asp 和 Glu)、碱性氨基酸(Arg、Lys 和 His)以及芳香族氨基

酸 (Phe、Tyr、Trp 和 His), 其中每组的成员之间具有彼此类似的性质。已知这些氨基酸之间的替代 (即, 保守替代) 很少改变所得多肽的性质。因此, 当替代 CAPRIN-1 的氨基酸残基时, 通过在相同组的成员间进行替代, 从而使得维持与对应抗体的结合性的可能性增高。然而, 在本发明中, 上述变体可包括非保守替代, 只要赋予了与非变体等价或几乎等价的免疫诱导活性即可。

[0071] 如下所述的多肽 (以下, 可简称为“特异反应性加成多肽”) 也可以与上述多肽类似的方式用于癌的检测, 所述多肽含有本发明使用的上述多肽作为部分序列 (即, 在本发明中使用的多肽的一端或者两端添加另一 (多) 肽制得的产物)、并且通过抗原抗体反应与针对 CAPRIN-1 的多克隆抗体特异性结合。

[0072] 本发明中使用的上述多肽可以根据化学合成法进行合成, 诸如 Fmoc 法 (苄氧羰基法) 和 tBoc 法 (叔丁氧基羰基法) (日本生物化学学会编辑, 生物化学实验讲座 (Biochemical Experimental Lecture Series)1, 蛋白质化学 IV, 化学修饰和肽合成, TOKYO KAGAKU DOZIN CO., LTD (日本), 1981)。另外, 还可以利用各种市售的肽合成仪通过常用方法进行合成。备选地, 可以使用公知的基因工程技术容易地制备 (Sambrook 等, Molecular Cloning, 第二版, Current Protocols in Molecular Biology (1989), ColdSpring Harbor Laboratory Press, Ausubel 等, Short Protocols in Molecular Biology, 3rd Edition, A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology (1995), John Wiley & Sons, 等)。例如, 从表达编码 SEQ ID NO:2 的人 CAPRIN-1 或其同源物的基因的组织的组织中提取 RNA, 通过 RT-PCR 制备该基因的 cDNA。将该 cDNA 的全长或者所希望的一部分整合至到表达载体中, 然后将载体导入宿主细胞, 由此得到目的多肽。编码 SEQ ID NO:6、8、10、12 和 14 的犬 CAPRIN-1 的 cDNA 核苷酸序列分别显示于 SEQ ID NO:5、7、9、11 和 13。其人类同源因子, 即编码 SEQ ID NO:2 和 4 的人 CAPRIN-1 的 cDNA 核苷酸序列分别显示于 SEQ ID NO:1 和 3。因此可以参照这些核苷酸序列容易地设计 RT-PCR 中使用的引物。另外, 如下述所述, 可应用参照奇数编号的 SEQ ID NO:1-29 的核苷酸序列设计的引物扩增编码非人哺乳动物 CAPRIN-1 的基因。例如, 可通过与上述技术类似的技术容易地制备编码猫科动物 CAPRIN-1 的 cDNA。RNA 的提取、RT-PCR、cDNA 向载体中的整合至以及载体向宿主细胞的导入, 可以采用公知的方法进行, 例如如下所述。另外, 本文使用的载体及宿主细胞也为众所周知的, 并且各种载体和宿主细胞可商购获得。

[0073] 上述宿主细胞可以是任何细胞, 只要它们可以表达上述多肽即可。原核细胞的实例包括大肠杆菌等。真核细胞的实例包括: 诸如猴肾细胞 (COS1)、中国仓鼠卵巢细胞 (CHO)、人胚肾细胞系 (HEK293) 以及小鼠胚胎皮肤细胞系 (NIH3T3) 的哺乳动物培养细胞, 出芽酵母、裂殖酵母、蚕细胞以及非洲爪蟾卵细胞。

[0074] 当使用原核细胞作为宿主细胞时, 可以使用具有原核细胞复制起点、启动子、核糖体结合部位、多克隆部位、终止子、药物耐性基因和营养缺陷互补基因等的表达载体。作为大肠杆菌用表达载体, 其实例有 pUC 载体、pBluescriptII、pET 表达系统、pGEX 表达系统等。将编码上述多肽的 DNA 整合至这种表达载体中, 用该载体转化原核宿主细胞, 然后培养所得的转化体, 由此可以使上述 DNA 编码的多肽在原核宿主细胞中表达。此时, 还可以使该多肽以与其他蛋白质的融合蛋白形式进行表达。编码上述多肽的 DNA 例如可以如上所述通过 RT-PCR 制备 cDNA 而获得。此外, 编码上述多肽的此类 DNA 还可以如下所述使用市售的

核酸合成仪通过常用方法合成。编码 SEQ ID NO :2 和 4 的 CAPRIN-1 的基因的 cDNA 核苷酸序列分别如序列表中 SEQ ID NO :1 和 3 所示。

[0075] 使用真核细胞作为宿主细胞时,使用具有启动子、剪接区域、聚(A)添加部位等的真核细胞用表达载体。此类所述表达载体的实例包括 pKA1、pCDM8、pSVK3、pMSG、pSVL、pBK-CMV、pBK-RSV、EBV 载体、pRS、pcDNA3 和 pYES2 等。与上述类似,将编码本发明中使用的多肽的 DNA 整合到此类表达载体中,用该载体转化真核宿主细胞,然后培养所得的转化体,由此可以使上述 DNA 编码的多肽在真核宿主细胞中表达。当使用 pIND/V5-His、pFLAG-CMV-2、pEGFP-N1、pEGFP-C1 等作为表达载体时,能够以与各种标签的融合蛋白表达上述多肽,所述标签诸如 His 标签(例如, (His)₆ 至 (His)₁₀)、FLAG 标签、myc 标签、HA 标签、GFP 等。

[0076] 为将表达载体导入宿主细胞,可以使用公知方法,诸如电穿孔法、磷酸钙法、脂质体法、DEAE 葡聚糖法、微注射、病毒感染、脂质转染法、以及与可渗透细胞膜的肽结合。

[0077] 可以组合应用公知的分离技术从宿主细胞中分离和纯化目的多肽。此类公知技术的实例包括利用诸如尿素的变性剂或表面活性剂的处理、超声波处理、酶消化、盐析、溶剂分馏及沉淀法、透析、离心、超滤、凝胶过滤、SDS-PAGE、等电点聚焦电泳、离子交换色谱法、疏水色谱法、亲和层析以及反相色谱法等。

[0078] 通过以上方法所得的多肽包括以与任何其他蛋白质的融合蛋白形式的多肽。此类融合蛋白的实例包括与谷胱甘肽-S-转移酶(GST)、His 标签等的融合蛋白。此类融合蛋白形式的多肽也是上述特异反应性加成多肽的实例,并且可以用于本发明的第 1 种检测方法。此外,在转化细胞中表达的多肽,可在翻译后在细胞内进行各种修饰。此类翻译后被修饰的多肽只要能与抗 CAPRIN-1 多克隆抗体结合,则也可以用于在本发明的第 1 种检测方法。上述翻译后修饰的实例包括:N 端蛋氨酸的移除、N 端乙酰化、糖基化、通过细胞内蛋白酶的限制分解、肉豆蔻酰化、异戊二烯化和磷酸化。

[0079] 可通过使用上述多肽作为抗原的免疫测定法容易地测定样本中抗体。免疫测定法本身在该领域中是公知的。基于反应类型,可将免疫测定法分为:夹心法、竞争法、凝集法、蛋白质印迹法等。另外,基于标记物,例如可将免疫测定法分为:放射免疫测定法、荧光免疫测定法、酶免疫测定法和生物素免疫测定法等。可以使用任意的这些方法进行上述抗体的免疫测定。在本发明的方法中,优选将夹心 ELISA 及凝集法用于上述抗体的免疫测定技术,因为这些方法的操作简便且不需要大型装置。但该技术不限于它们。当作为抗体的标记物使用酶时,此类酶没有特别的限制,只要其满足以下条件:转换数大、即使与抗体结合也稳定、其特异性地使底物显色等。可用于通常的酶免疫测定的酶的实例包括:过氧化物酶、 β -半乳糖苷酶、碱性磷酸酶、葡萄糖氧化酶、乙酰胆碱酯酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶等。另外还可以使用酶抑制剂、辅酶等。这些酶与抗体的结合可以通过使用诸如马来酰亚胺化合物的交联剂的公知方法来进行。作为底物,可以根据所使用的酶的种类使用公知的物质。例如使用过氧化物酶作为酶时,可以使用 3,3',5,5'-四甲基联苯胺。此外,使用碱性磷酸酶作为酶时,可以使用对硝基苯酚等。作为放射性同位素,可以使用放射免疫测定中通常使用的放射性同位素,诸如 ¹²⁵I 及 ³H。作为荧光染料,可以使用荧光抗体技术中通常使用的荧光染料,诸如异硫氰酸荧光素(FITC)及四甲基罗丹明异硫氰酸酯(TRITC)。

[0080] 由于上述免疫测定技术方法本身是公知的,在本说明书中没有必要对其进行解

释。然而,当简单地描述这些免疫测定技术时,则例如夹心法包括:将作为抗原使用的上述多肽固定在固相,使其与诸如血清的样本反应,洗涤,与适当的第二抗体反应,洗涤,然后测定与固相结合的第二抗体。可通过将抗原多肽固定至固相中,从而容易地除去未结合的第二抗体。因此,其优选作为本发明的癌检测方法的方案。作为第二抗体,如果样本源自犬,则可以使用抗犬 IgG 抗体。通过用上述示例的标记物质事先标记第二抗体,可以测定结合于固相的第二抗体。这样测定得到的第二抗体量相应于血清样本中的上述抗体量。当使用酶作为标记物质时,通过加入在酶作用下分解以显色的底物,然后通过光学方法测定底物的分解量,由此测定抗体量。使用放射性同位素作为标记物质时,可以通过闪烁计数器(Scintillation Counter)等测定来自放射性同位素的放射线量。

[0081] 在本发明的第 2 种方法中,测定可包含在从活体得到的样本中的 CAPRIN-1。如上所述,在癌患者中,与犬或人等的 CAPRIN-1 进行抗原抗体反应的抗体的量明显很高。这表示在癌细胞中作为抗原积累的 CAPRIN-1 的量显著很高。还可通过直接测定 CAPRIN-1 检测癌,如下述实施例中的具体记载所示。因此,可以与上述第 1 种方法类似地,通过测定 CAPRIN-1 本身而体内检测癌。

[0082] 可以通过公知的免疫测定技术容易地测定样本中的多肽。具体而言,例如制备与 CAPRIN-1 进行抗原抗体反应的抗体或者其抗原结合片段,使用该抗体或者其抗原结合片段进行免疫测定,然后由此可以测定可能存在于样本中的 CAPRIN-1。如上所述,抗体具有交叉反应性。因此,例如通过使用与 SEQ ID NO:6 的犬 CAPRIN-1 进行抗原抗体反应的抗体或者其抗原结合片段,不仅可以测定 SEQ ID NO:6 的犬 CAPRIN-1,还可以测定其他哺乳动物中的同源物(例如,SEQ ID NO:2 或 4 的人 CAPRIN-1,或猫 CAPRIN-1)。如上所述,免疫测定技术本身为公知的常用方法。

[0083] 这一检查揭示了 CAPRIN-1 是在癌细胞表面表达的细胞膜蛋白。患癌活体含有多酶。具体地,在患癌活体中,CAPRIN-1 序列的细胞外表达部分通过降解而从癌细胞中分离出来,因而此部分以比 CAPRIN-1 序列的细胞内表达部分更高的水平存在。因此,当使用与癌细胞表面结合的、针对这一测定中使用的 CAPRIN-1 的抗体或其抗原结合片段时,可在较高的水平检测到 CAPRIN-1 并且可以较高的灵敏度诊断癌。因此,在本发明中,优选使用与癌细胞表面上存在的 CAPRIN-1 蛋白的部分结合的抗体。在癌细胞表面上存在的 CAPRIN-1 的部分肽的实例是,包含序列表中除 SEQ ID NO:6 和 SEQ ID NO:18 之外的偶数编号的 SEQ ID NO:2-30 所示氨基酸序列中氨基酸残基编号(aa)50-98 或氨基酸氨基酸编号(aa)233-305 内 7 个或更多个连续氨基酸残基的多肽。其特定的实例是 SEQ ID NO:43 或 SEQ ID NO:61 所示的氨基酸序列(在 SEQ ID NO:61 所示氨基酸序列中,优选为 SEQ ID NO:62 或 SEQ ID NO:63 所示的氨基酸序列区域),或与相关氨基酸序列具有 80%或更多、优选 85%或更多、更优选 90%或更多、更优选 95%或更多序列同一性的氨基酸序列。本发明使用的抗体的实例包括所有与这些肽结合的抗体。抗体的特定实例包括与 SEQ ID NO:43 结合的抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO:44 和 45 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO:44 和 46 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO:44 和 47 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO:44 和 48 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO:49 和 50 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO:51 和 52 的氨基酸序列的单克隆抗体或

其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO:53 和 54 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO:55 和 56 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO:57 和 58 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 SEQ ID NO:59 和 60 的氨基酸序列的单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0084] 本文中所使用的术语“抗原结合片段”是指能与抗原结合的抗体片段,诸如抗体分子中含有的 Fab 片段及 $F(ab')_2$ 片段。本发明使用的抗体可以为多克隆抗体或单克隆抗体。对于免疫测定等,优选为重现性高的单克隆抗体。以多肽作为免疫原的多克隆抗体及单克隆抗体的制备方法是公知的,并且可通过常用方法容易地进行。例如,将 CAPRIN-1 与诸如匙孔血蓝蛋白 (KLH)、酪蛋白和血清白蛋白等的载体蛋白结合,然后将所得物作为免疫原与佐剂一起对动物进行免疫,由此可诱发针对该多肽的抗体。将从经免疫的动物中收集的诸如脾细胞或淋巴细胞的产抗体细胞与骨髓瘤细胞融合,从而制备杂交瘤,然后选择产生与 CAPRIN-1 结合的抗体的杂交瘤,然后进行培养,由此可以从培养上清液中得到以 CAPRIN-1 作为对应抗原的单克隆抗体。上述方法为公知的常用方法。

[0085] 在本发明的第 3 种方法中,测定可包含在获自活体的样本中的编码 CAPRIN-1 的 mRNA。如以下实施例所详细描述的那样,编码 SEQ ID NO:6、8、10、12 或 14 的犬 CAPRIN-1 或 SEQ ID NO:2 或 4 的人 CAPRIN-1 的 mRNA 在癌细胞中以显著高的水平表达。因此,可通过测定样本中此类 mRNA 而体内检测癌。

[0086] 样本中的 mRNA 例如可以通过应用该 mRNA 作为模板的诸如实时检测 RT-PCR 的常用方法定量确定。此类 mRNA 可基于作为常用方法的 RNA 印迹中的染色强度大概地进行定量。编码偶数编号的 SEQ ID NO:2-30 的 CAPRIN-1 多肽的 cDNA 序列分别如奇数编号的 SEQ ID NO:1-29 所示。因此,以所述序列作为基础,制备与奇数编号的 SEQ ID NO:1-29 任一项所示的核苷酸序列中的部分区域特异性杂交的多核苷酸(以下称作“癌检测用多核苷酸”),并且然后使用该多核苷酸作为探针或核酸扩增法中的引物,可测定试样中的 mRNA 量。如下所述,如果其为与奇数编号的 SEQ ID NO:1-29 任一项所示的核苷酸序列中的部分区域特异性杂交的多核苷酸,还可检测编码除犬和人之外的哺乳动物中的 CAPRIN-1 的 mRNA。此外,在本发明中,多核苷酸可以为 RNA 或 DNA。

[0087] 本文所示使用的术语“特异性杂交”是指在通常杂交的条件下,对象仅与靶部分区域杂交,而与其他区域基本上不杂交。

[0088] 本文所使用的术语“(在)通常杂交的条件下”,是指通常 PCR 的退火或应用探针进行检测时使用的条件。例如在利用了 Taq 聚合酶的 PCR 时,该术语指使用诸如 50mM KCl、10mM Tris-HCl (pH8.3-9.0) 和 1-5mM $MgCl_2$ 的通常缓冲液,在约 54°C -60°C 的适当的退火温度下进行反应。另外例如在 Northern 杂交的情况下,该术语是指使用诸如 5×SSPE、50% 甲酰胺、5×Denhardt's 溶液和 0.1-0.5% SDS;或者 0.1-5×SSC 和 0.1-0.5% SDS 的通常的杂交溶液,在约 42°C -65°C 适当的杂交温度下进行反应。此外,杂交后,例如用 0.1-0.2×SSC 和 0.1% SDS 洗涤。但是,适当的退火温度或者杂交温度不限于上述实例,可以基于作为引物或者探针使用的癌检测用多核苷酸的 T_m 值及实验者的经验确定。本领域技术人员可容易地确定此类温度范围。

[0089] 本文所使用的表达“基本上不杂交”是指对象不与靶部分区域真正杂交;或者即使与靶部分区域杂交,对象也以显著低的量与靶部分区域杂交,即,相对而言可以忽略不计的

量。在此类条件下特异性杂交的多核苷酸的实例是：与靶部分区域的核苷酸序列具有一定水平或更多序列同一性的多核苷酸。此类多核苷酸的特定实例具有 70% 或更多、优选 80% 或更多、85% 或更多、更优选 90% 或更多、更优选 93% 或更多、更优选 95% 或更多、进一步更优选 98% 或更多的序列同一性。最优选该多核苷酸具有与靶部分区域的核苷酸序列同一的核苷酸序列。序列同一性的定义与上述氨基酸序列的序列同一性的定义方式相同。即使癌检测用多核苷酸的末端含有与对象不杂交的区域，在作为探针的情况下，只要杂交的区域占整个探针的约一半或更多则也可以用于检测。另外，在作为引物的情况下，只要杂交的区域占整个引物的约一半或更多且处于 3' 末端侧，则由于可以发生正常退火和延伸反应，所以也可以用于检测。如上所述，当癌检测用多核苷酸的末端含有不杂交的区域时，计算与对象的核苷酸序列的序列同一性时，仅着眼于杂交的区域进行计算，不考虑不杂交的区域。

[0090] 本发明中使用的术语“部分序列”是指奇数编号的 SEQ ID NO:1-29 所示的核苷酸序列中的一部分序列，特别地为连续 15 个或更多个核苷酸、优选连续 18 个或更多个核苷酸、更优选连续 20 个或更多个、或 25 个或更多个核苷酸、以及更优选连续 30、40 或 50 个或更多个核苷酸的部分序列。本发明中所使用的术语“SEQ ID NO:5 所示的核苷酸序列”是指，除 SEQ ID NO:5 实际显示的核苷酸序列之外，还包含与其互补的序列。因此，例如，表达“具有 SEQ ID NO:5 所示的核苷酸序列的多核苷酸”是指包含具有 SEQ ID NO:5 实际显示的核苷酸序列的单链多核苷酸、具有 SEQ ID NO:5 所示序列互补的核苷酸序列的单链多核苷酸、以及包含它们的双链多核苷酸。制备本发明使用的多核苷酸时、或制备编码本发明使用的多肽的多核苷酸时，选择适当的任一种核苷酸序列，并且本领域技术人员可以容易地进行这一选择。

[0091] 从确保特异性的观点考虑，癌检测用多核苷酸的核苷酸数优选为 18 个或更多个核苷酸。在作为探针使用时，多核苷酸的大小优选为 18 个或更多个核苷酸、更优选为 20 个或更多个核苷酸，以及编码区域的全长或更少。作为引物使用时，该多核苷酸大小优选为 18 个或更多个核苷酸，以及 50 个或更少核苷酸。癌检测用多核苷酸的优选实例是包含奇数编号的 SEQ ID NO:1-29 任一项所示的核苷酸序列中连续 18 个或更多个核苷酸的多核苷酸。

[0092] 本领域技术人员在参考了这一说明书之后可显而易见地得知：与 SEQ ID NO:5、7、9、11 或 13 中的部分区域特异性杂交的多核苷酸分别用于测定编码 SEQ ID NO:6、8、10、12 或 14 的犬 CAPRIN-1 的 mRNA 量；以及与 SEQ ID NO:1 或 3 中的部分区域特异性杂交的多核苷酸分别用于测定编码 SEQ ID NO:2 或 4 的人 CAPRIN-1 的 mRNA 量。然而，来自哺乳动物的蛋白与来自另一哺乳动物的其同源物通常甚至在碱基序列水平上共享很高的序列同一性。因此，奇数编号的 SEQ ID NO:1-13 的序列间的序列同一性高达 94% 至 100%。因此，与 SEQ ID NO:5 序列的部分区域特异性杂交的多核苷酸还可与奇数编号的 SEQ ID NO:1-29 任一项相关部分区域相对应的部分区域杂交。

[0093] 如以下实施例所描述的那样，分别具有 SEQ ID NO:33 和 34 所示核苷酸序列的引物对与奇数编号的 SEQ ID NO:1-29 任一序列的部分区域、以及 SEQ ID NO:5 的部分区域两者杂交，因此例如可检测编码 SEQ ID NO:6 的犬 CAPRIN-1 的 mRNA，以及编码其同源物的 mRNA。因此，例如，利用与 SEQ ID NO:5 的部分区域特异性杂交的多核苷酸，不仅可检测编码 SEQ ID NO:6 的犬 CAPRIN-1 的 mRNA，还可检测编码 SEQ ID NO:2 或 4 的人 CAPRIN-1 的 mRNA。类似地，还可检测编码另一哺乳动物（诸如猫）的 CAPRIN-1 的 mRNA。设计癌检测用

多核苷酸时,期望选择在 SEQ ID 编号(奇数编号的 SEQ ID NO:1-29)之间具有特别高的序列同一性(优选核苷酸序列相同)的部分区域。如果犬和人之间存在具有特别高的序列同一性的部分区域,则可以预测在其他动物种的同源基因中也存在与该区域具有非常高的序列同一性的区域。通过选择此类部分区域,则可以提高测定 mRNA 的精度,其中所述 mRNA 编码除犬及人之外的动物种的 CAPRIN-1。

[0094] 使用与受试核酸的部分区域特异性杂交的多核苷酸作为诸如 PCR 的核酸扩增法的引物或者探针来测定受试核酸的方法是公知的。除下述实施例中具体描述的 RT-PCR 之外,此类方法的实例还包括 RNA 印迹和原位杂交。本发明中测定 mRNA 量时,可以采用所有的这些公知测定方法。

[0095] 诸如 PCR 的核酸扩增法本身在本领域是公知的,并且因此其使用的试剂盒及装置也可商购,因此可以容易地进行该方法。具体地,例如可以如下进行:应用作为模板的受试核酸(例如编码下述蛋白质的基因的 cDNA,所述蛋白质具有偶数编号的 SEQ ID NO:2-30 任一项所示的氨基酸序列)和一对癌检测用多核苷酸(引物),在公知的缓冲液中、在热稳定 DNA 聚合酶(诸如 Taq 聚合酶或 Pfu 聚合酶)及 dNTP(此处, N = A、T、C 或 G)存在下,通过改变反应液的温度进行变性、退火和延伸各步骤。通常,变性步骤在 90-95℃ 进行,退火步骤在模板和引物的 T_m 或者其附近(优选在 $\pm 4^\circ\text{C}$ 以内)进行,延伸步骤在热稳定 DNA 聚合酶(诸如 Taq 聚合酶或 Pfu 聚合酶)最适温度即 72℃ 或该最适温度附近进行。各步骤进行约 30 秒至 2 分钟,可适当选择。例如将该热循环重复约 25-40 次,由此扩增引物对之间的模板核酸的区域。核酸扩增法不限于 PCR,本文还可以使用本领域公知的其他核酸扩增法。如上所述,使用一对癌检测用多核苷酸作为引物、使用受试核酸作为模板进行核酸扩增法时,受试核酸被扩增。然而,当试样中不含受试核酸时不引起扩增。因此通过检测扩增产物可以确认试样中是否存在受试核酸。扩增产物可以过如下方法进行检测,所述方法包括将扩增后的反应溶液进行电泳,然后将条带用溴化乙锭等染色,或所述方法包括在所述电泳后将扩增产物固定在诸如尼龙膜的固相中,与和受试核酸特异性杂交的标记探针进行杂交,洗涤,并且然后检测该标记。另外,可应用猝灭荧光染料和报告荧光染料,进行所谓实时检测 PCR,并由此定量试样中受试核酸的量。由于实时检测 PCR 用试剂盒可商购,所以可以容易地进行实时检测 PCR。此外,还可以基于电泳条带的强度对受试核酸进行半定量。受试核酸可以为 mRNA,或由 mRNA 逆转录产生的 cDNA。作为受试核酸扩增 mRNA 时,也可以采用使用了上述引物对的 NASBA 法(3SR 法、或 TMA 法)。NASBA 法本身是公知的,用于该方法的试剂盒也可商购,所以可以使用上述引物对容易地进行该方法。

[0096] 作为探针,可以使用用荧光标记、放射标记、生物素标记等对癌检测用多核苷酸进行了标记的标记探针。多核苷酸的标记方法本身是公知的。可通过如下方法检查试样中是否存在受试核酸:固定受试核酸或者其扩增物,与标记探针进行杂交,洗涤,以及然后测定与固相结合标记。备选地,还可固定癌检测用多核苷酸,使受试核酸与其杂交,然后应用标记探针等检测结合于固相上的受试核酸。在这种情况下,结合于固相上的癌检测用多核苷酸也称为探针。使用多核苷酸探针测定受试核酸的方法在本领域也是公知的。可以如下进行该方法:在缓冲液中使多核苷酸探针与受试核酸在 T_m 或者其附近(优选在 $\pm 4^\circ\text{C}$ 以内)接触用于杂交,洗涤,然后测定杂交的标记探针或者与固相探针结合的模板核酸。此类方法的实例包括诸如 RNA 印迹、原位杂交、DNA 印迹法的公知方法。在本发明中,可以使用

任一种公知方法。

[0097] 本发明的检测方法基于如上所述测定的 CAPRIN-1 的表达水平,判断对象动物是否患癌。癌的检测可以仅通过测定对象动物中 CAPRIN-1 的表达。但从提高检测精度的观点考虑,优选如下方案:检查 1 位或多位健康受试者样本中 CAPRIN-1 的表达水平(抗体水平、多肽水平或者 mRNA 水平),由此取得健康受试者基准值,然后将对象动物的测定值与从健康受试者获得的该基准值进行比较。为进一步提高检测精度,还可以检测从多位已知患癌的患者体内取得的样本中的 CAPRIN-1 表达水平,由此获得癌患者基准值,然后可将对象动物的测定值与健康受试者基准值及癌患者基准值两者进行比较。上述基准值例如可以通过量化各样本中的 CAPRIN-1 表达水平、并然后计算其平均值来确定。可以通过检查对多位健康受试者及癌患者的 CAPRIN-1 表达水平,从而事先确定健康受试者基准值与癌患者基准值。因此,本发明的方法中与基准值进行比较时,可以使用预先确定的基准值。

[0098] 在本发明的检测方法中,可以组合使用基于其他癌抗原或癌标记物的诊断。因此,可以进一步提高癌的检测精度。例如,当通过本发明的方法测定特异存在于癌患者中的抗体时,可以与上述多肽类似地组合使用癌组织中通常表达的其他多肽作为抗原。另外,也可以组合地进行本发明的方法和利用已知的癌标记物的诊断。

[0099] 根据本发明的检测方法,可以体内地检测癌。特别是,如下述实施例所描述的那样,根据本发明的方法可以检测甚至小到肉眼看不见的大小的肿瘤或体内深部的肿瘤。因此,本发明的方法对癌的早期检测有用。另外,通过对处于癌治疗后追踪观察中的患者使用本发明的检测方法,则如果癌复发时可以早期检测出该癌。

[0100] 另外,在带癌活体中,如果表达本发明所测定的 CAPRIN-1 的癌细胞数增加,则该活体内积累的该蛋白及其 mRNA 的量升高,并且血清中产生较多针对 CAPRIN-1 的抗体。同时,如果癌细胞数减少,体内积累的该蛋白及其 mRNA 的量减少,血清中的针对 CAPRIN-1 的抗体减少。因此,当 CAPRIN-1 的表达量比对照更高时,可以确定肿瘤增大或发生癌转移,即癌的进展程度有所进展。实际上,如以下实施例详细描述的那样,伴随着诸如肿瘤增大及转移的癌发展(恶化),可以观察到带癌活体中上述血清抗体水平的上升。如上所述,还可通过本发明的方法检测癌的进展程度。

[0101] 另外,如下述实施例所述,在相同种类的肿瘤中,恶性肿瘤中的上述抗体水平显著高于良性肿瘤中的上述抗体量。因此,当 CAPRIN-1 的表达水平高时,可以确定癌的恶性程度较高。具体地,还可通过本发明的方法检测出癌的恶性程度。

[0102] 可根据本发明的癌检测方法进行检查的癌是表达 CAPRIN-1 的癌。此类癌包括,但不限于:脑肿瘤,头、颈、肺、子宫或食管的鳞状细胞癌,黑素瘤、肺或子宫的腺癌、肾癌、恶性混合瘤、肝细胞癌、基底细胞癌、棘皮瘤样牙龈瘤、口腔瘤、肛门周围腺癌、肛囊瘤、肛囊顶泌腺癌、Sertoli 细胞癌、阴道前庭癌、皮脂腺瘤、皮脂腺上皮瘤、脂腺腺瘤、汗腺癌、鼻腔内腺癌、鼻腺癌、甲状腺癌、大肠癌、支气管腺癌、腺癌、腺管癌、乳腺癌、复合型乳腺癌、乳腺恶性混合瘤、乳管内乳头状腺癌、纤维肉瘤、血管外皮瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、软组织肉瘤、组织细胞肉瘤、粘液肉瘤、未分化肉瘤、肺癌、肥大细胞瘤、皮肤平滑肌瘤、腹膜内平滑肌瘤、平滑肌瘤、慢性淋巴细胞性白血病、淋巴瘤、胃肠淋巴瘤、消化器型淋巴瘤、小细胞至中细胞淋巴瘤、肾上腺髓质瘤、颗粒细胞瘤和嗜铬细胞瘤。此外,应用本发明方法的活体是哺乳动物,优选为人、狗或猫。

[0103] 用于本发明方法的样本的实例包括诸如血液、血清、血浆、腹水、胸水的体液，组织和细胞。特别地，在上述第1种方法及第2种方法中，可以优选使用血清、血浆、腹水及胸水，以及在测定 mRNA 的上述第3种方法中优选组织样本及细胞样本。

[0104] 在第1方法中用作免疫测定的抗原的上述多肽（即，SEQ ID NO:2 的犬 CAPRIN-1 或其同源物、特异反应性部分多肽、特异反应性修饰多肽、以及特异反应性加成多肽）可以作为用于检测癌的试剂提供。该试剂可以仅由上述多肽组成，或可以含有各种添加剂等，例如用于稳定该多肽。另外，该试剂还可以在诸如板或膜的固相中固定的形式提供。多肽的优选实例如上所述。

[0105] 在第2种方法中用于对 CAPRIN-I 本身进行免疫测定的、与 CAPRIN-1 进行抗原抗体反应的抗体或其抗原结合片段也可以作为用于检测癌的试剂提供。这种情况下，用于检测癌的试剂可以仅由上述抗体或者抗原结合片段组成，或可以含有对该抗体或者抗原结合片段的稳定等有用的各种添加剂等。另外，该抗体或其抗原结合片段也可以是结合有金属的形式，所述金属诸如锰或铁等。将这种金属结合抗体或其抗原结合片段施与活体内时，该金属结合抗体或其抗原结合片段在抗原蛋白质以较高水平存在的部位中以升高的水平积聚。因此，通过 MRI 等测定金属，由此可以检测出产生抗原蛋白质的癌细胞的存在。

[0106] 此外，第3种方法中用于 mRNA 测定的上述癌检测用多核苷酸也可以作为用于检测癌的试剂提供。在这种情况下，癌检测用试剂可以仅由该多核苷酸组成，或可含有对该多核苷酸的稳定等有用的各种添加剂等。该试剂中含有的癌检测用多核苷酸优选为引物或者探针。癌检测用多核苷酸的条件及优选实例如上所述。

实施例

[0107] 本发明将参考以下实施例来更详细地描述本发明，不过本发明的技术范围不限于此。

[0108] 实施例1：通过 SEREX 方法获得新的癌抗原蛋白

[0109] (1) cDNA 文库的构建

[0110] 通过酸胍-酚-氯仿方法从健康犬的睾丸组织提取总 RNA，并且使用 Oligotex-dT30mRNA 纯化试剂盒 (Takara Shuzo Co., Ltd.)，根据其中包含的说明书纯化 polyA RNA。

[0111] 使用如此获得的 mRNA (5 μ g) 合成犬睾丸 cDNA 噬菌体文库。使用 cDNA 合成试剂盒、ZAP-cDNA 合成试剂盒和 ZAP-cDNA GigapackIII Gold Cloning 试剂盒 (STRATAGENE)，根据各试剂盒中所包含的各份说明书构建 cDNA 噬菌体文库。由此构建的 cDNA 噬菌体文库的大小是 7.73×10^5 pfu/ml。

[0112] (2) 使用血清筛选 cDNA 文库

[0113] 使用上述构建的犬睾丸 cDNA 噬菌体文库实施免疫筛选。具体地，在 NZY 琼脂糖平板 ($\Phi 90 \times 15$ mm) 上用噬菌体感染宿主大肠杆菌 (XL1-BlueMRF')，由此获得 2210 个克隆。在 42°C 培养大肠杆菌细胞 3 至 4 小时以形成噬斑。平板以 IPTG (异丙基- β -D-硫代半乳糖苷) 浸透的硝化纤维素膜 (Hybond C Extra; GE Healthcare Bio-Science) 在 37°C 覆盖 4 小时，从而诱导并表达蛋白质，然后将蛋白质转移到该膜上。随后，回收该膜，浸泡在含有 0.5% 粉末脱脂乳的 TBS (10mM Tris-HCl, 150mM NaCl, pH 7.5) 中并在 4°C 振摇过夜以封闭

非特异性反应。使该滤膜与 500 倍稀释的患病犬血清在室温反应 2 至 3 小时。

[0114] 就上述患病犬的血清而言,使用从患有乳腺癌的犬中收集的血清。这些血清贮藏于 -80°C 并在即将使用前预处理。预处理血清样品的方法如下。具体而言,宿主大肠杆菌 (XL1-Blue MRF') 用其中未插入外来基因的 λ ZAP 表达噬菌体感染,并且随后在 NZY 平板培养基上于 37°C 培养过夜。随后,添加含有 0.5M NaCl 的缓冲液 (0.2M NaHCO_3 , pH 8.3) 至该平板,使该平板在 4°C 静置 15 小时,然后收集上清液作为大肠杆菌 / 噬菌体提取物。随后,使由此收集的大肠杆菌 / 噬菌体提取物流经 NHS- 柱 (GEHealthcare Bio-Science), 由此固定衍生自大肠杆菌 / 噬菌体的蛋白质。使患病犬的血清流经固定有蛋白质的柱以与其反应,并且从血清中除去已经吸附至大肠杆菌和噬菌体的抗体。将已经流过该柱的血清级分用含有 0.5% 粉末脱脂乳的 TBS 稀释 500 倍。将所得物用作免疫筛选材料。

[0115] 膜上已经转印上经处理的血清和上述融合蛋白的膜用 TBS-T (0.05% 吐温 20/TBS) 洗涤 4 次,然后使已经用含有 0.5% 粉末脱脂乳的 TBS 稀释 5000 倍作为第二抗体的山羊抗犬 IgG (山羊抗犬 IgG-h+I HRP 缀合的 (BETHYL Laboratories)) 与该膜在室温反应 1 小时。检测通过使用 NBT/BCIP 反应溶液 (Roche) 的酶显色反应实施。从 NZY 琼脂糖平板 ($\Phi 90 \times 15 \text{mm}$) 收集与显色反应阳性的位点相对应的菌落,并将其悬浮于 500 μl 1M 缓冲液 (100mM NaCl, 10mM MgClSO_4 , 50mM Tris-HCl, 0.01% 明胶, pH 7.5)。以与上文所述相似的方法重复第二和第三筛选,从而筛选 30,940 个与血清 IgG 反应的噬菌体克隆,直至显色反应阳性菌落单一化。由此分离了 5 个阳性克隆。

[0116] (3) 分离的抗原基因的同源性搜索

[0117] 为了对通过上述方法分离的 5 个阳性克隆进行核苷酸序列分析,实施将噬菌体载体转变成质粒载体的操作。具体地,制备 200 μl 吸光度 OD_{600} 为 1.0 的含宿主大肠杆菌 (XL1-Blue MRF') 溶液。将其与 250 μl 纯化的噬菌体溶液混合,并随后和 1 μl ExAssist 辅助噬菌体 (STRATAGENE) 混合,随后在 37°C 反应 15 分钟。添加 3ml LB 培养基,在 37°C 培养 2.5 至 3 小时。培养后,立即通过水浴将溶液温度保持在 70°C ,持续 20 分钟, 4°C 和 $1000 \times g$ 离心 15 分钟,并且然后收集上清液作为噬菌粒溶液。随后,制备 200 μl 吸光度 OD_{600} 为 1.0 的含噬菌粒宿主大肠杆菌 (SOLR) 溶液。将该溶液与 10 μl 纯化的噬菌体溶液混合,随后在 37°C 反应 15 分钟。将溶液 (50 μl) 接种于含有氨苄青霉素 (终浓度: 50 $\mu\text{g/ml}$) 的 LB 琼脂培养基,并且在 37°C 培养过夜。收集转化的 SOLR 单菌落并且在含有氨苄青霉素 (终浓度: 50 $\mu\text{g/ml}$) 的 LB 培养基中在 37°C 培养。应用 QIAGEN 质粒小量制备试剂盒 (QIAGEN) 纯化含有目的插入物的质粒 DNA。

[0118] 使用 SEQ ID NO:31 的 T3 引物和 SEQ ID NO:32 的 T7 引物,通过引物步行法,对纯化的质粒进行插入物全长序列的分析。作为序列分析的结果,获得 SEQ ID NO:5、7、9、11 和 13 的基因序列。使用所述基因的核苷酸序列以及由该基因编码的氨基酸序列 (SEQ ID NO:6、8、10、12 和 14) 来实施同源性搜索程序 BLAST 搜索 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>)。作为这个用已知基因进行的同源性检索的结果,发现获得的 5 个基因均编码 CAPRIN-1。就待翻译为蛋白质的区域而言,这五个基因之间的序列同一性为 100% 的核苷酸序列同一性和 99% 的氨基酸序列同一性。此外,就待翻译为蛋白质的区域而言,所述基因与编码人同源物的基因的序列同一性为: 94% 的核苷酸序列同一性和 98% 的氨基酸序列同一性。人同源物的核苷酸序列显示于 SEQ ID NO:1 和 3,并且其氨基酸序列显示于 SEQ ID

NO :2 和 4。此外,就待翻译为蛋白质的区域而言,由此获得的犬基因与编码牛同源物的基因的序列同一性为 :94%的核苷酸序列同一性和 97%的氨基酸序列同一性。牛同源物的核苷酸序列显示于 SEQ ID NO :15,并且其氨基酸序列显示于 SEQ ID NO :16。就待翻译为蛋白质的区域而言,编码人同源物的基因与编码牛同源物的基因之间的序列同一性为 :94%的核苷酸序列同一性,以及 93%至 97%的氨基酸序列同一性。此外,就待翻译为蛋白质的区域而言,所获得的犬基因与编码马同源物的基因的序列同一性为 :93%的核苷酸序列同一性和 97%的氨基酸序列同一性。马同源物的核苷酸序列显示于 SEQ ID NO :17,并且其氨基酸序列显示于 SEQ ID NO :18。就待翻译为蛋白质的区域而言,编码人同源物的基因与编码马同源物的基因之间的序列同一性为 :93%的核苷酸序列同一性和 96%的氨基酸序列同一性。此外,就待翻译为蛋白质的区域而言,所获得的犬基因与编码小鼠同源物的基因的序列同一性为 :87%至 89%的核苷酸序列同一性和 95%至 97%的氨基酸序列同一性。小鼠同源物的核苷酸序列如 SEQ ID NO :19、21、23、25 和 27 所示并且其氨基酸序列如 SEQ ID NO :20、22、24、26 和 28 所示。就待翻译为蛋白质的区域而言,编码人同源物的基因与编码小鼠同源物的基因之间的序列同一性为 :89%至 91%的核苷酸序列同一性和 95%至 96%的氨基酸序列同一性。此外,就待翻译为蛋白质的区域而言,所获得的犬基因与编码鸡同源物的基因的序列同一性为 :82%的核苷酸序列同一性和 87%的氨基酸序列同一性。鸡同源物的核苷酸序列显示于 SEQ ID NO :29,并且其氨基酸序列显示于 SEQ ID NO :30。就待翻译为蛋白质的区域而言,编码人同源物的基因与编码鸡同源物的基因之间的序列同一性为 :81%至 82%的核苷酸序列同一性和 86%的氨基酸序列同一性。

[0119] (4) 每一组织中的基因表达分析

[0120] 通过 RT-PCR(逆转录 PCR)方法通过上述方法在犬和人正常组织及多种细胞系中获得的基因的表达。逆转录按照以下方式实施。具体地,使用 TRIZOL 试剂 (Invitrogen),按照其中包含的方案从每一组织 (50mg 至 100mg) 和各细胞株 (5 至 10×10^6 个细胞) 中提取总 RNA。使用用于 RT-PCR 的 Superscript 第一链合成系统 (Invitrogen) 按照其中包含的方案,利用提取的总 RNA 合成 cDNA。使用对所获得基因特异的引物 (根据 SEQ ID NO :33 和 34),按照以下方式实施 PCR。具体地,如下实施 PCR :通过添加诸试剂 (0.25 μ l 通过逆转录反应制备的样品,上述引物 (每种 2 μ M), dNTP (每种 0.2mM) 和 0.65U ExTaq 聚合酶 (Takara Shuzo Co., Ltd.)) 和附带的缓冲液以调节至 25 μ l 总体积制备反应溶液,然后应用 Thermal Cycler (BIORAD),对所述溶液进行以下 30 个循环 :94°C /30 秒,60°C /30 秒和 72°C /30 秒。上述基因特异性引物用来扩增 SEQ ID NO :5 的核苷酸序列 (犬 CAPRIN-1 基因) 第 206 至 632 位核苷酸之间的区域和 SEQ ID NO :1 的核苷酸序列 (人 CAPRIN-1 基因) 第 698 至 1124 位核苷酸的区域。作为对照,同时使用 GAPDH 特异性引物 (SEQ ID NO :35 和 36)。作为结果,如图 1 中显示,在健康犬的睾丸组织中观察到强表达,同时在犬乳腺癌及腺癌组织中观察到表达。此外,还证实了与所获得基因同源的人同源物的表达。作为结果,如犬 CAPRIN-1 基因的情况类似,在正常组织的情况下,仅在睾丸中证实了其表达。然而,在癌细胞的情况下,在许多类型的癌细胞系诸如乳腺癌、脑肿瘤、白血病、肺癌和食道癌细胞系中检测到表达。尤其在许多乳腺癌细胞系中证实了其表达。基于这些结果,证实了在除睾丸组织之外的正常组织中观察不到 CAPRIN-1 表达,然而,CAPRIN-1 在许多癌细胞中并且尤其在乳腺癌细胞系中表达。

[0121] 此外,在图 1 中,纵轴上的参考编号 1 显示上文所鉴定的每一基因的表达模式并且相同轴上的参考编号 2 显示了用于对照的 GAPDH 基因的表达模式。

[0122] (5) 免疫组织化学染色

[0123] (5)-1:正常小鼠和犬组织中的 CAPRIN-1 表达

[0124] 小鼠 (Balb/c, 雌性) 和犬 (比格犬, 雌性) 在乙醚麻醉下和在氯胺酮 / 异氟烷麻醉下放血。剖腹手术后,将器官 (胃、肝、眼球、胸腺、肌肉、骨髓、子宫、小肠、食道、心脏、肾、唾液腺、大肠、乳腺、脑、肺、皮肤、肾上腺、卵巢、胰腺、脾脏和膀胱) 分别转移至含有 PBS 的 10-cm 平皿中。在 PBS 中切开每一器官并用含有 4% 多聚甲醛 (PFA) 的 0.1M 磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 回流固定过夜。弃去回流液,用 PBS 漂洗每一器官的组织表面,将含有 10% 蔗糖的 PBS 溶液添加入 50-ml 微离心管。然后将每一组织置于每一管中,然后使用转子在 4℃ 振荡 2 小时。用含有 20% 蔗糖的 PBS 溶液更换每一溶液,然后使其在 4℃ 静置直至组织沉降。用含有 30% 蔗糖的 PBS 溶液更换每一溶液,并使其在 4℃ 静置直至组织沉降。取出每一组织并使用手术刀切下所需的区域。随后,将 OCT 化合物 (Tissue Tek) 施加至每一组织表面并铺展开,并随后将组织置于 Cryomold 上。将 Cryomold 置于干冰上以迅速冷冻。使用冷冻切片机 (LEICA) 将组织切成厚度 10 μ m 至 20 μ m,并且用电吹风对载玻片上的组织切片风干 30 分钟,由此制备其上置有组织切片的载玻片。随后,将每一载玻片置于充满 PBS-T (含有 0.05% 吐温 20 的生理盐水) 的染色瓶,每隔 5 分钟更换 PBS-T,更换 3 次。使用 Kimwipes 纸巾擦掉每一切片周围的多余水分,用 DAKOPEN (DAKO) 圈定切片。将 MOM 小鼠 Ig 封闭试剂 (VECTASTAIN) 施用于小鼠组织上作为封闭液,并将含有 10% 胎牛血清的 PBS-T 溶液置于犬组织上作为封闭液。使这些产物置于保湿室中在室温静置 1 小时。随后,用封闭液制备 10 μ g/ml 抗 CAPRIN-1 的单克隆抗体 (单克隆抗体 #8) 溶液,其中所述的抗体是实施例 3 制备的具有 SEQ ID NO:55 的重链可变区和 SEQ ID NO:56 的轻链可变区,并与癌细胞表面反应,将该溶液施加于每一载玻片,并且然后在保湿室中于 4℃ 静置过夜。在用 PBS-T 洗涤 3 次,每次 10 分钟后,向每一载玻片中施加用封闭液稀释 250 倍的 MOM 生物素标记的抗 IgG 抗体 (VECTASTAIN),随后使之在保湿室中于室温静置 1 小时。在用 PBS-T 洗涤 3 次,每次 10 分钟后,向载玻片上施加抗生物素蛋白 - 生物素 ABC 试剂 (VECTASTAIN),并随后使之在保湿室中于室温静置 5 分钟。在用 PBS-T 洗涤 3 次,每次 10 分钟后,向载玻片上施加 DAB 染色溶液 (10mg DAB+10 μ l 30% H₂O₂/0.05M Tris-HCl (pH 7.6), 50ml), 并随后使之在保湿室中于室温静置 30 分钟。载玻片用蒸馏水淋洗,然后施加苏木精试剂 (DAKO)。使载玻片于室温静置 1 分钟后,用蒸馏水淋洗。载玻片依次地浸在 70%、80%、90%、95% 和 100% 乙醇溶液中,每次 1 分钟,并随后使其在二甲苯中静置过夜。取出载玻片,用 Glycergel 封片介质 (DAKO) 封片,并且随后观察。作为结果,在所有唾液腺、肾、结肠和胃组织的细胞内观察到微弱程度的 CAPRIN-1 表达;然而在细胞的表面上没有观察到 CAPRIN-1 表达。此外,在来自其它器官的组织中完全没有观察到表达。

[0125] (5)-2:犬乳腺癌组织中的 CAPRIN-1 表达

[0126] 使用通过病理诊断法诊断为患有恶性乳腺癌的犬的 108 份冷冻犬乳腺癌组织样品,通过与上述类似的方法制备冷冻切片载玻片,并且用实施例 3 制备的单克隆抗体 #8 进行免疫组织化学染色。作为结果,在 108 份样品的 100 份 (92.5%) 中证实了 CAPRIN-1 表达。CAPRIN-1 在异型度高的癌细胞表面上是特别强烈地表达。

[0127] (5)-3 :人乳腺癌组织中的 CAPRIN-1 表达

[0128] 应用石蜡包埋的人乳腺癌组织阵列 (BIOMAX) 的 188 份乳腺癌组织样品实施免疫组织化学染色。在 60℃处理 3 小时后,将该人乳腺癌组织阵列加入到充满二甲苯的染色瓶中,然后每 5 分钟更换二甲苯,更换 3 次。随后,使用乙醇和 PBS-T 替代二甲苯重复相似流程。将人乳腺癌组织阵列浸入充满含有 0.05%吐温 20 的 10mM 柠檬酸缓冲液 (pH 6.0) 的染色瓶中,在 125℃处理 5 分钟,并且在室温静置 40 分钟或更长时间。使用 Kimwipes 纸巾从该阵列中擦掉每一切片周围的多余水分,用 DAKOPEN 圈定每一切片,并且向该阵列逐滴添加足够量的过氧化物酶阻断剂 (DAKO)。使该阵列在室温静置 5 分钟后,然后浸入充满 PBS-T 的染色瓶。每 5 分钟更换 PBS-T,更换 3 次。将含有 10% FBS 的 PBS-T 溶液施加在该阵列上作为封闭液,并且使该阵列置于保湿室中在室温持续 1 小时。随后,施与应用含 5% FBS 的 PBS-T 溶液调节为 10 μ g/ml 浓度的实施例 3 中制备的单克隆抗体 #8,并且然后在保湿室中于 4℃静置过夜。在用 PBS-T 洗涤 3 次,每次 10 分钟后,逐滴添加合适量的 Peroxidase Labelled Polymer Conjugated (DAKO) 至阵列,并且随后使该阵列在保湿室中于室温静置 30 分钟。在用 PBS-T 洗涤 3 次,每次 10 分钟后,施加 DAB 染色液 (DAKO) 至该阵列,并且在室温静置约 10 分钟。从阵列中弃去 DAB 染色液,然后用 PBS-T 洗涤 3 次,每次 10 分钟。用蒸馏水淋洗载阵列,然后依次地浸在 70%、80%、90%、95%和 100%乙醇溶液中,每次 1 分钟,并随后使其在二甲苯中静置过夜。取出阵列,用 Glycergel 封片介质 (DAKO) 封片,并且随后观察。作为结果,在全部 188 份乳腺癌组织样品的 138 份 (73%) 中观察到强烈的 CAPRIN-1 表达。

[0129] (5)-4 :人恶性脑肿瘤中的 CAPRIN-1 表达

[0130] 用实施例 3 制备的单克隆抗体 #8 如上文 (5)-3 中类似的方式对石蜡包埋的人恶性脑肿瘤组织阵列 (BIOMAX) 的 247 份恶性脑肿瘤组织样品实施免疫组织化学染色。作为结果,在全部 247 份恶性脑肿瘤组织样品的 227 份 (92%) 中观察到强烈的 CAPRIN-1 表达。

[0131] (5)-5 :人乳腺癌转移的淋巴结中的 CAPRIN-1 表达

[0132] 用实施例 3 制备的单克隆抗体 #8 以如上文 (5)-3 中类似的方式对石蜡包埋的人乳腺癌转移的淋巴结组织阵列 (BIOMAX) 的 150 份人乳腺癌转移的淋巴结组织样品实施免疫组织化学染色。作为结果,在全部 150 份人乳腺癌转移的淋巴结组织样品的 136 份 (90%) 中观察到强烈的 CAPRIN-1 表达。特别地,揭示了 CAPRIN-1 在转移自乳腺癌的癌组织中也强烈地表达。

[0133] 实施例 2 :制备新的犬和人癌抗原蛋白

[0134] (1) 重组蛋白的制备

[0135] 基于实施例 1 中获得的 SEQ ID NO :5 的基因以下文所述方式制备重组蛋白。通过添加试剂 (1 μ l 从实施例 1 中获得的噬菌粒溶液制备并经过序列分析的载体、含有 NdeI 和 KpnI 限制性位点的两种类型的引物 (每种 0.4 μ M,根据 SEQ ID NO :37 和 38)、0.2mM dNTP 和 1.25U PrimeSTAR HS 聚合酶 (Takara Shuzo Co.,Ltd.)) 和附带的缓冲液调节至达到总体积 50 μ l 从而制备反应溶液,然后使用 Thermal Cycler (BIO RAD),使所得物重复 30 个循环 98℃ /10 秒和 68℃ /1.5 分钟的反应,从而进行 PCR。使用上述两种引物来扩增编码 SEQ ID NO :6 的全长氨基酸序列的区域 (P47)。PCR 后,将扩增的 DNA 在 1%琼脂糖凝胶上电泳,然后使用 QIAquick 凝胶提取试剂盒 (QIAGEN) 纯化约 1.4kbp 的 DNA 片段。

[0136] 将纯化的 DNA 片段连接入 pCR-Blunt 克隆载体 (Invitrogen)。将改载体转化到大肠杆菌中,然后收集质粒。通过测序证实扩增的基因片段匹配目的序列。用 NdeI 和 KpnI 限制性酶处理目的序列匹配的质粒,然后用 QIAquick 凝胶提取试剂盒纯化所得物。然后将目的基因序列插入用 NdeI 和 KpnI 限制性酶处理的大肠杆菌 pET30b 表达载体 (Novagen)。使用这种载体能够产生融合有 His 标签的重组蛋白。将所述质粒转化到大肠杆菌 BL21 (DE3) 中,然后用 1mM IPTG 诱导表达,由此在大肠杆菌中表达目的蛋白。

[0137] 另外,基于 SEQ ID NO :7 的基因以下文所述方式制备犬同源基因的重组蛋白。通过添加试剂 (1 μ l 实施例 1 中所制备的组织和 / 或细胞 cDNA (通过 RT-PCR 可证实其表达)、含有 NdeI 和 KpnI 限制性位点的两种类型的引物 (每一种 0.4 μ M, 根据 SEQ ID NO :39 和 40)、0.2mM dNTP 和 1.25U PrimeSTAR HS 聚合酶 (Takara Shuzo Co., Ltd.)) 和附带的缓冲液以调节至达到总体积 50 μ l 从而制备反应溶液,使用 Thermal Cycler (BIO RAD), 使该溶液进行 30 个循环 98 $^{\circ}$ C /10 秒和 68 $^{\circ}$ C /2.5 分钟的反应。使用上述两种引物来扩增编码 SEQ ID NO :8 的全长氨基酸序列的区域。PCR 后,扩增的 DNA 在 1% 琼脂糖凝胶上电泳,然后使用 QIAquick 凝胶提取试剂盒 (QIAGEN) 纯化约 2.2kbp 的 DNA 片段。

[0138] 将纯化的 DNA 片段连接入 pCR-Blunt 克隆载体 (Invitrogen)。将所得物转化到大肠杆菌中,然后回收质粒。通过测序证实扩增的基因片段匹配目的序列。用 NdeI 和 KpnI 限制性酶处理与目的序列匹配的质粒,然后用 QIAquick 凝胶提取试剂盒纯化所得物。然后将目的基因序列插入用 NdeI 和 KpnI 限制性酶处理的大肠杆菌 pET30b 表达载体 (Novagen)。使用这种载体能够产生融合有 His 标签的重组蛋白。将所述质粒转化到大肠杆菌 BL21 (DE3) 中,然后用 1mM IPTG 诱导表达,由此在大肠杆菌中表达目的蛋白。

[0139] 使用 SEQ ID NO :1 的基因以下文所述方式制备人同源基因的重组蛋白。通过添加试剂 (在实施例 1 中制备的组织或细胞 cDNA (1 μ l) (通过 RT-PCR 可证实其表达)、含有 SacI 和 XhoI 限制性位点的两种类型的引物 (每种 0.4 μ M, 根据 SEQ ID NO :41 和 42)、0.2mM dNTP 和 1.25U PrimeSTAR HS 聚合酶 (Takara Shuzo Co., Ltd.)) 和附带的缓冲液以调节至达到总体积 50 μ l 制备反应溶液,使用 Thermal Cycler (BIO RAD), 使所得物进行 30 个循环 98 $^{\circ}$ C /10 秒和 68 $^{\circ}$ C /2.5 分钟的反应,从而进行 PCR。使用上述两种引物来扩增编码 SEQ ID NO :2 的全长氨基酸序列的区域。PCR 后,扩增的 DNA 在 1% 琼脂糖凝胶上电泳,并且使用 QIAquick 凝胶提取试剂盒 (QIAGEN) 纯化约 2.1kbp 的 DNA 片段。

[0140] 将纯化的 DNA 片段连接入 pCR-Blunt 克隆载体 (Invitrogen 公司)。将所得物转化到大肠杆菌中,回收质粒。通过测序证实扩增的基因片段匹配目的序列。用 SacI 和 XhoI 限制性酶处理与目的序列匹配的质粒,用 QIAquick 凝胶提取试剂盒纯化所得物。然后将目的基因序列插入用 SacI 和 XhoI 限制性酶处理的大肠杆菌表达载体 (pET30a, Novagen)。使用这种载体能够产生融合有 His 标签的重组蛋白。将所述质粒转化到大肠杆菌 BL21 (DE3) 中,然后用 1mM IPTG 诱导表达,由此在大肠杆菌中表达目的蛋白。

[0141] (2) 重组蛋白的纯化

[0142] 上述表达 SEQ ID NO :1、5 或 7 的基因的重组大肠杆菌在含有 30 μ g/ml 卡那霉素的 LB 培养基中在 37 $^{\circ}$ C 培养直至在 600nm 的吸光度达到约 0.7。然后添加异丙基 - β -D-1- 硫代吡喃半乳糖苷至终浓度 1mM,随后在 37 $^{\circ}$ C 培养 4 小时。此后,以 4800rpm 离心 10 分钟收获细胞。将细胞沉淀悬浮在磷酸盐缓冲的生理盐水中,然后以 4800rpm 离心 10 分钟,用于

洗涤细胞。

[0143] 将细胞悬浮在磷酸盐缓冲的生理盐水中,然后在冰上超声破碎。超声破碎的大肠杆菌溶液以 6000rpm 离心 20 分钟。将所得的上清液用作可溶性级分,并且所得沉淀用作不溶性级分。

[0144] 将可溶级分添加至根据常规技术制备的镍螯合柱(载体:ChelateingSepharose(商标)Fast Flow(GE Health Care);柱体积:5ml;50mM 盐酸缓冲液(pH 8.0)作为平衡缓冲液)。用约 10 倍柱体积的 50mM 盐酸缓冲液(pH 8.0)和含有 20mM 咪唑的 20mM 磷酸盐缓冲液(pH 8.0)洗去未吸附的级分。洗涤之后,立即用含有 100mM 咪唑的 20mM 磷酸盐缓冲液(pH8.0)洗脱 6 个床。在通过考马斯染色法证实了目的蛋白的洗脱之后,将含有 100mM 咪唑的 20mM 磷酸盐缓冲液(pH 8.0)的洗脱级分添加至强阴离子交换柱(载体:Q Sepharose(商标)Fast Flow(GE Health Care);柱体积:5ml;以及 20mM 磷酸盐缓冲液(pH 8.0)作为平衡缓冲液)。用 10 倍柱体积的 20mM 磷酸盐缓冲液(pH 7.0)和含有 200mM 氯化钠的 20mM 磷酸盐缓冲液(pH 7.0)洗去未吸附的级分。洗涤后,立即用含有 400mM 氯化钠的 20mM 磷酸盐缓冲液(pH 7.0)洗脱 5 个床。由此,获得了各个具有 SEQ IDNO:2、6 或 8 所示氨基酸序列的蛋白质的纯化级分。然后将这些纯化的级份用作用于施用试验的材料。图 2 显示了通过电泳分离并通过考马斯染色检测的 SEQ ID NO:2 的蛋白。

[0145] 将 200 μ l 通过上述方法获得的每一纯化制备物分散到 1ml 的反应缓冲液(20mM Tris-HCl,50mM NaCl,2mM CaCl₂,pH 7.4)中,然后添加 2 μ l 肠激酶(Novagen)。使制备物在室温静置过夜进行反应,切除 His 标签,并且然后使用肠激酶切割捕获试剂盒(Novagen)根据随附的说明书进行纯化。随后,使用超滤法 NANOSEP 10K OMEGA(PALL),用生理磷酸盐缓冲液(Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.)置换 1.2ml 由上述方法获得的每一纯化制备物。应用 0.22 μ m HT Tuffryn Acrodisc(PALL)实施无菌过滤,并且所得物用于以下实验。

[0146] 实施例 3:制备抗 CAPRIN-1 抗体

[0147] (1) 制备抗 CAPRIN-1 衍生肽的多克隆抗体

[0148] 为获得与 CAPRIN-1 结合的抗体,合成了 CAPRIN-1 衍生肽(Arg-Asn-Leu-Glu-Lys-Lys-Lys-Gly-Lys-Leu-Asp-Asp-Tyr-Gln(SEQ IDNO:43))。将作为抗原的 1mg 所述肽和与肽等量的不完全弗氏佐剂(IFA)溶液混合。每两周一次地将该混合物皮下施与兔 4 次。随后,收集血液,由此获得含有多克隆抗体的抗血清。此外,应用蛋白 G 载体(GE HealthcareBio-Sciences)纯化该抗血清,并且获得抗 CAPRIN-1 衍生肽的多克隆抗体。接下来,检查所获得的多克隆抗体与乳腺癌细胞表面的反应性。具体地,10⁶ 个 MDA-MB-231V 人乳腺癌细胞系在 1.5ml 微离心管中离心。将含有该多克隆抗体的补充有 0.1% 胎牛血清(FBS)的 PBS 溶液加入该管。使该溶液在冰上静置 1 小时。用 PBS 洗涤后,往溶液中加入用含有 0.1% FBS 的 PBS 稀释 500 倍的 FITC- 标记的山羊抗-兔 IgG 抗体(InvitrogenCorporation),然后使溶液在冰上静置 1 小时。用 PBS 洗涤后,应用 FACSCalibur(Becton, Dickinson and Company)测量荧光强度。同时,通过添加含 0.1% FBS 的 PBS 替代多克隆抗体,进行上述类似的步骤,由此制备对照。结果,发现在经多克隆抗体处理的细胞中的荧光强度比对照细胞中的强度更强。因此,证实了所获得的多克隆抗体与乳腺癌细胞表面结合。

[0149] (2) 抗 CAPRIN-1 蛋白单克隆抗体的制备

[0150] 将实施例 2 中制备的 SEQ ID NO :2 所示抗原蛋白 (人 CAPRIN-1) (100 μ g) 与等量的 MPL+TDM 佐剂 (Sigma) 混合。将该混合物用作每只小鼠的抗原溶液。将该抗原液腹腔内施用于 6 周龄的 Balb/c 小鼠 (Japan SLC Inc.), 并且以每周为间隔再施用该溶液 3 次。最后免疫 3 日后取出脾脏, 然后将其在两片无菌的载玻片之间研磨。用 PBS(-) (Nissui) 洗涤所得物, 然后以 1500rpm 离心 10 分钟, 并因此重复 3 次移除上清液的程序。由此, 获得脾脏细胞。将由此获得的脾脏细胞与小鼠骨髓瘤细胞 SP2/0 (购自 ATCC) 以 10 : 1 的比例混合。添加 PEG 溶液至细胞, 其中所述的 PEG 溶液通过使在 37°C 加热的 200 μ l 含有 10% FBS 的 RPMI 1640 培养基与 800 μ l PEG1500 (Boehringer) 混合而制得。使溶液静置 5 分钟以进行细胞融合。以 1700rpm 离心 5 分钟, 以移除上清液。将细胞悬浮于 150ml 已经添加 2% 等量 HAT 溶液 (Gibco) 的含有 15% FBS 的 RPMI 1640 培养基 (HAT 选择培养基) 中, 并且以每孔 100 μ l 铺种于 15 块 96 孔平板 (Nunc) 中。在 37°C 和 5% CO₂ 的条件下培养细胞 7 天, 由此获得因脾脏细胞与骨髓瘤细胞的融合而产生的杂交瘤。

[0151] 使用由这样制备的杂交瘤产生的抗体对 CAPRIN-1 蛋白的结合亲和力作为指标, 选择杂交瘤。将实施例 2 中制备的 CAPRIN-1 蛋白溶液 (1 μ g/ml) 以每孔 100 μ l 的量添加至 96 孔平板, 并使该平板在 4°C 静置 18 小时。各孔用 PBS-T 洗涤 3 次, 以每孔 400 μ l 的量添加 0.5% 牛血清白蛋白 (BSA) 溶液 (Sigma), 并且然后使该平板在室温静置 3 小时。移除该溶液, 用 400 μ l 的 PBS-T 洗涤各孔 3 次。以每孔 100 μ l 的量添加上文获得的每个杂交瘤的培养上清液, 并且使该平板在室温静置 2 小时。用 PBS-T 洗涤各孔 3 次, 以每孔 100 μ l 的量添加用 PBS 稀释 5000 倍的 HRP 标记的抗小鼠 IgG (H+L) 抗体 (Invitrogen Corporation), 并且在室温静置 1 小时。用 PBS-T 洗涤各孔 3 次, 以每孔 100 μ l 的量添加 TMB 底物溶液 (Thermo), 并且静置 15 至 30 分钟, 由此进行显色反应。在颜色显现后, 以每孔 100 μ l 的量添加 1N 硫酸以终止该反应。使用吸光度计测定在 450nm 的吸光度和在 595nm 的吸光度。结果, 选出了具有高吸光度值的产生抗体的多株杂交瘤。

[0152] 将由此选出的杂交瘤以每孔 0.5 个杂交瘤的量添加至 96 孔平板并培养。1 周后, 观察到在孔中形成单个集落杂交瘤。进一步培养这些孔中的细胞。使用从克隆的杂交瘤产生的抗体对 CAPRIN-1 蛋白的结合亲和力作为指标, 选择杂交瘤。将实施例 2 中制备的 CAPRIN-1 蛋白溶液 (1 μ g/ml) 以每孔 100 μ l 的量添加至 96 孔平板, 并使该平板在 4°C 静置 18 小时。各孔用 PBS-T 洗涤 3 次。以每孔 400 μ l 的量添加 0.5% BSA 溶液, 并且然后使该平板在室温静置 3 小时。移除该溶液, 用 400 μ l 的 PBS-T 洗涤各孔 3 次。以每孔 100 μ l 的量添加上文获得的每个杂交瘤的培养上清液, 并且使该平板在室温静置 2 小时。用 PBS-T 洗涤各孔 3 次, 以每孔 100 μ l 的量添加用 PBS 稀释 5000 倍的 HRP 标记的抗小鼠 IgG (H+L) 抗体 (Invitrogen Corporation), 并且在室温静置 1 小时。用 PBS-T 洗涤各孔 3 次, 以每孔 100 μ l 的量添加 TMB 底物溶液 (Thermo), 并且静置 15 至 30 分钟, 由此进行显色反应。在颜色显现后, 以每孔 100 μ l 的量添加 1N 硫酸以终止该反应。使用吸光度计测定在 450nm 的吸光度和在 595nm 的吸光度。结果, 获得了多个杂交瘤细胞系, 这些细胞系产生显示出与 CAPRIN-1 蛋白的反应性的单克隆抗体。应用蛋白 G 载体纯化杂交瘤培养上清液, 由此获得与 CAPRIN-1 蛋白结合的 150 个单克隆抗体。

[0153] 接下来, 在这些单克隆抗体当中选出显示了与表达 CAPRIN-1 的乳腺癌细胞的表面的反应性的单克隆抗体。具体地, 在 1.5ml 微量离心管中离心 10⁶ 个 MDA-MB-231V 人

乳腺癌细胞系细胞。添加上文制备的每一杂交瘤上清液 (100 μ l), 并且在冰上静置 1 小时。在用 PBS 洗涤后, 添加用含有 0.1% 胎牛血清的 PBS 稀释 500 倍的 FITC 标记的山羊抗小鼠 IgG 抗体 (Invitrogen Corporation), 并在冰上静置 1 小时。在用 PBS 洗涤后, 使用 FACSCalibur (Becton, Dickinson and Company) 测量荧光强度。同时, 应用用培养基代替抗体实施类似程序, 由此制备对照。结果, 选出了 10 个 (#1 至 #10) 具有比对照更强的荧光强度的单克隆抗体; 即, 选出了与乳腺癌细胞表面反应的单克隆抗体。这些单克隆抗体的重链可变区和轻链可变区显示于 SEQ ID NO: 44-60。上述单克隆抗体 #1 包含 SEQ ID NO: 44 的重链可变区和 SEQ ID NO: 45 的轻链可变区, 单克隆抗体 #2 包含 SEQ ID NO: 44 的重链可变区和 SEQ ID NO: 46 的轻链可变区, 单克隆抗体 #3 包含 SEQ ID NO: 44 的重链可变区和 SEQ ID NO: 47 的轻链可变区, 单克隆抗体 #4 包含 SEQ ID NO: 44 的重链可变区和 SEQ ID NO: 48 的轻链可变区, 单克隆抗体 #5 包含 SEQ ID NO: 49 的重链可变区和 SEQ ID NO: 50 的轻链可变区, 单克隆抗体 #6 包含 SEQ ID NO: 51 的重链可变区和 SEQ ID NO: 52 的轻链可变区, 单克隆抗体 #7 包含 SEQ ID NO: 53 的重链可变区和 SEQ ID NO: 54 的轻链可变区, 单克隆抗体 #8 包含 SEQ ID NO: 55 的重链可变区和 SEQ ID NO: 56 的轻链可变区, 单克隆抗体 #9 包含 SEQ ID NO: 57 的重链可变区和 SEQ ID NO: 58 的轻链可变区, 单克隆抗体 #10 包含 SEQ ID NO: 59 的重链可变区和 SEQ ID NO: 60 的轻链可变区。

[0154] (3): 鉴定 CAPRIN-1 蛋白中的肽, 其中与癌细胞表面反应的抗 CAPRIN-1 抗体结合所述肽

[0155] 应用上面获得的与癌细胞表面反应的抗 CAPRIN-1 单克隆抗体 #1 至 #10, 鉴定了由这些单克隆抗体识别的 CAPRIN-1 蛋白中的部分序列。

[0156] 首先, 将重组 CAPRIN-1 蛋白溶液用 PBS 调节为含有 1 μ g/ μ l 浓度蛋白质的溶液, 将 DTT (Fluka) 添加到 100 μ l 该溶液中至 10mM 终浓度, 随后在 95°C 反应 5 分钟, 由此使 CAPRIN-1 蛋白内的二硫键还原。接下来, 以 20mM 的终浓度加入碘乙酰胺 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 然后在遮光条件下在 37°C 对巯醇基进行烷基化反应 30 分钟。将 50 μ g 每一种抗 CAPRIN-1 单克隆抗体 #1 至 #10 加入到 40 μ g 如此获得的还原的烷基化的 CAPRIN-1 蛋白中。将混合物体积调节至 1mL 20mM 的磷酸盐缓冲液 (pH 7.0), 然后在搅拌混合每一混合物的同时使该混合物在 4°C 反应过夜。

[0157] 然后, 添加胰蛋白酶 (Promega) 至 0.2 μ g 的终浓度。在 37°C 反应 1 小时、2 小时、4 小时和 12 小时后, 将所得物与在 1mM 碳酸钙及 NP-40 缓冲液 (20mM 磷酸盐缓冲液 (pH 7.4)、5mM EDTA、150mM NaCl 和 1% NP-40) 中的蛋白 A-玻璃珠 (GE) 混合, 然后反应 30 分钟, 其中所述的蛋白 A-玻璃珠在此之前用含 1% BSA (Sigma) 的 PBS 进行封闭并然后用 PBS 洗涤。

[0158] 用 25mM 碳酸铵缓冲液 (pH 8.0) 洗涤每一反应混合物, 然后用 100 μ l 0.1% 甲酸洗脱抗原-抗体复合物。应用 Q-TOF Premier (Waters-MicroMass) 根据该仪器所附说明对洗脱物进行 LC-MS 分析。

[0159] 结果, 鉴定出了 SEQ ID NO: 61 的多肽作为 CAPRIN-1 的部分序列, 其被所有抗 CAPRIN-1 单克隆抗体 #1 至 #10 识别。此外, 鉴定了 SEQ ID NO: 62 的肽, 其作为上述 SEQ ID NO: 61 多肽中的部分序列, 被单克隆抗体 #1-#4、#5-#7 和 #9 识别。还揭示了单克隆抗体 #1 至 #4 识别 SEQ ID NO: 63 的肽, 其为 SEQ ID NO: 62 肽中的部分序列肽。

[0160] 实施例 4: 应用 CAPRIN-1 多肽诊断癌

[0161] (1) 犬癌诊断

[0162] 从被确认患有恶性或良性肿瘤的 342 只患病犬和 6 只健康犬采集血液,分离血清。使用实施例 2 制备的犬 CAPRIN-1 多肽 (SEQ ID NO :8) 和抗犬 IgG 抗体,通过 ELISA 法测定与该多肽特异性反应的血清 IgG 抗体滴度。

[0163] 如下固定所制备的多肽:按 100 μ L/孔将用磷酸盐缓冲生理盐水稀释为 5 μ g/mL 的重组蛋白质溶液添加到 96 孔固定氨基板 (immobilizer aminoplates) (Nunc) 中,在 4℃ 静置过夜。如下进行封闭:按 100 μ L/孔加入含有 0.5% BSA (牛血清白蛋白) (Sigma Aldrich Japan) 的 50mM 碳酸氢钠缓冲溶液 (pH8.4) (以下称为封闭溶液),室温下振荡 1 小时。按 100 μ L/孔添加用封闭溶液稀释 1000 倍的稀释血清,然后在室温下振荡 3 小时进行反应。用含有 0.05% Tween20 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 的磷酸盐缓冲生理盐水 (以下称为 PBS-T) 洗涤反应溶液 3 次。按 100 μ L/孔加入用封闭溶液稀释 3000 倍的 HRP 修饰犬 IgG 抗体 (山羊抗狗 IgG-h+I HRP 缀合的: BETHYL Laboratories),随后室温下振荡溶液反应 1 小时。用 PBS-T 洗涤 3 次后,按照 100 μ L/孔添加 HRP 底物 TMB (1-Step Turbo TMB (四甲基联苯胺), PIERCE),然后在室温下进行酶底物反应 30 分钟。之后,按 100 μ L/孔加入 0.5M 硫酸溶液 (Sigma Aldrich Japan) 终止反应。用微孔板读数仪测定 450nm 处的吸光度。作为对照,用未固定所制备的重组蛋白质的样品,以及没有使带癌犬血清与之反应的样品进行上述同样地处理并进行比较。

[0164] 使用被摘除的肿瘤组织进行病理诊断,最终上述癌诊断中使用的全部 342 个样品中有 215 个样品被确诊为恶性。

[0165] 具体而言,上述样品被诊断为具有以下癌,诸如:恶性黑素瘤、恶性混合瘤、肝细胞癌、基底细胞癌、棘皮瘤样牙龈瘤、口腔瘤、肛门周围腺癌、肛囊瘤、肛囊顶泌腺癌、Sertoli 细胞癌、阴道前庭癌、皮脂腺瘤、皮脂腺上皮瘤、脂腺腺瘤、汗腺癌、鼻腔内腺癌、鼻腺癌、甲状腺癌、大肠癌、支气管腺癌、腺癌、腺管癌、乳腺癌、复合型乳腺癌、乳腺恶性混合瘤、乳管内乳头状腺癌、纤维肉瘤、血管外皮瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、软组织肉瘤、组织细胞肉瘤、粘液肉瘤、未分化肉瘤、肺癌、肥大细胞瘤、皮肤平滑肌瘤、腹膜内平滑肌瘤、平滑肌瘤、鳞状细胞癌、慢性淋巴细胞性白血病、淋巴瘤、胃肠淋巴瘤、消化器型淋巴瘤、小细胞至中细胞淋巴瘤、肾上腺髓质瘤、颗粒细胞瘤和嗜铬细胞瘤。

[0166] 发现来自这些带癌犬生物体的血清中具有显著高的针对重组蛋白质的抗体滴度,如图 3 所示。当将该诊断方法的恶性肿瘤的参考值确定为健康犬平均值的 2 倍或更多时,证实有 108 个样品被诊断为恶性,其为所有样品的 50.2%。这些 108 个样品的癌的种类如下所述。尽管某些样品患有多种类型的癌,但以下所示的数值为每种癌的累计总值。

[0167] 6 例恶性黑素瘤、11 例淋巴瘤、1 例化脓性炎症、1 例颗粒细胞瘤,4 例肝细胞癌,3 例恶性睾丸瘤,3 例口腔瘤,7 例肛门周围腺癌、12 例肉瘤、35 例乳腺癌、1 例肺癌、6 例腺管癌、2 例皮脂腺癌、5 例肥大细胞瘤、1 例平滑肌肉瘤、3 例鳞状细胞癌、2 例恶性混合肿瘤、1 例血管外皮瘤、1 例移行上皮细癌、1 例血管外皮瘤、1 例血管外皮细胞瘤和 1 例皮脂腺上皮瘤。

[0168] 使用从末期癌患病犬采集的胸腔积液和腹水,进行相同的诊断,结果可以检测出与通过使用血清的本诊断方法所得的结果相同的值,可以诊断为癌。

[0169] 另外,证实了采用本诊断方法可以进行肉眼不可见部位的癌诊断、癌进展程度诊

断、恶性程度诊断、或癌术后的追踪诊断、复发诊断、转移诊断等诊断。以下描述了图 4 所示的详细诊断的几个具体例。

[0170] (2)-1 肉眼不可见肿瘤的癌诊断

[0171] 患病犬 1(平毛寻回猎犬 (flat-coated retriever)) 在 2007 年 6 月 7 日时间点未确认有肿瘤。但在约 20 日后即 2007 年 6 月 24 日在该患病犬 1 左上颌犬齿根的牙龈处发现了蒂状的直径 2mm 的肿瘤。在发现之日将蒂部结扎并切除。在可以肉眼确认到肿瘤以前,可以确认在 450nm 处的吸光度为 0.06,并且该值与发现肿瘤时确定的 0.04 几乎一样。由该结果也可证明,通过使用本方法可以诊断肉眼不可见部分的癌,诸如腹腔内癌。

[0172] 另外,由于在用肉眼可确认肿瘤以前可以确认前述值上升,因此认为成功地检测出了肿瘤发生的前兆。因此,证实了该技术对诸如定期健康检查的体检也有用。

[0173] (2)-2 癌的进展程度诊断

[0174] 癌的进展程度基于肿瘤的大小、肿瘤深度、肿瘤如何影响周围组织、转移的存在与否进行判断。已揭示了当发生转移或癌发展时可以检测出更高的值。

[0175] (2)-3 癌的恶性程度诊断

[0176] 基底细胞瘤包括恶性基底细胞瘤和良性基底细胞瘤。近年来,根据新 WHO,倾向于将恶性基底细胞瘤归类为基底细胞癌的实例,将良性基底细胞瘤归类为毛芽瘤的实例。

[0177] 诊断为患有基底细胞癌(恶性)的患病犬 2(比格犬)在手术时进行血清诊断,结果 450nm 处的吸光度为 0.04。同时,诊断为患有毛芽瘤(良性)的患病犬 3(杂种)在手术时进行血清诊断,结果 450nm 处的吸光度为 0,即检测不到。因此,证实了即使均归类为基底细胞瘤的肿瘤也可以被诊断出不同类型的基底细胞瘤,即恶性基底细胞癌和良性毛芽瘤。

[0178] 接下来,举出乳腺肿瘤的例子。可将乳腺肿瘤分类为诸如乳腺癌或乳腺恶性混合肿瘤的恶性肿瘤、以及未表现出恶性症状的良性乳腺肿瘤。

[0179] 患病犬 4(喜乐蒂牧羊犬 (Shetland Sheepdog)) 于 2007 年 7 月 17 日接受了乳腺癌摘除手术。患病犬 4 患有 3 个肿瘤。应用分离的组织进行的病理诊断得出了相同的诊断。强非典型性和侵袭性乳腺组织经历了比较宽范围的乳头状-腺样生长,并且在样品中也证实了血管侵袭。因此,患病犬 4 被诊断为患有高度恶性乳腺癌。应用手术时收集的血液进行血清学诊断,结果发现 450nm 的吸光度为 0.41。

[0180] 同时,患病犬 5(玩具贵宾犬 (toy poodle)) 于 2007 年 10 月 9 日接受了乳腺癌摘除手术。在这时应用分离的组织进行的病理诊断揭示:尽管肿瘤在乳腺上皮细胞和肌上皮细胞生长的地方形成,但肌上皮细胞的成分是均一的纺锤形细胞,并且没有检测到恶性生长;并且乳腺上皮细胞成分呈现出轻度大小差异,以及观察到核异形。因此,患病犬 5 诊断为患有良性乳腺癌,因为没有检测到恶性生长。手术时收集血液并进行血清诊断的结果发现,450nm 处的吸光度为 0。

[0181] 上述两个样本的结果揭示了高度恶性肿瘤的值比良性的低恶性肿瘤更高。

[0182] 此外,还检查了 54 个恶性肿瘤(乳腺癌)样品,诸如乳腺癌或乳腺恶性混合肿瘤样品,以及 21 个没有显示出恶性的良性乳腺肿瘤样品的诊断分布。虽然良性乳腺肿瘤样品显示出与健康犬类类似的分布,但乳腺癌样品显示出很高值的分布。

[0183] (2)-4 术后追踪诊断

[0184] 患病犬 6(杂种犬)由于肥大细胞瘤而于 2005 年 5 月 23 日入院并进行了摘除手

术。此时进行的血清诊断的结果为,450nm 处的吸光度为 0.10。当肥大细胞是未完全切除时会反复复发或转移的肿瘤。因此,通过手术是否能达到完全的肿瘤摘除是很重要的。在 2006 年 12 月 19 日的追踪观察中,发现 450nm 处的吸光度为 0.05,由此证实了降低的抗体滴度。这一时间,没有证实复发。因此,在患病犬 6 的情况中,可认为由于肿瘤能被完全切除,因此血清诊断结果比手术时更低。

[0185] 患病犬 7(比格犬)于 2008 年 2 月 14 日由于肥大细胞肿瘤而进行了摘除手术。此时进行的血清诊断的结果为,发现 450nm 处的吸光度为 0.17。应用切除的组织进行组织学诊断,结果观察到了侵袭增生,并且患病犬 7 被诊断为患有向应用中度分化型(Patnaik II 型)的肥大细胞瘤。患病犬 7 于 2008 年 3 月 10 日入院追踪观察,并再次进行血清诊断。结果,发现 450nm 处的吸光度为 0.07。这一时间,没有证实转移,也没有证实复发。因此,在患病犬 7 的情况中,可认为由于肿瘤能被完全切除,因此血清诊断结果比手术时更低。

[0186] (2)-5 复发诊断

[0187] 患病犬 8(雪橇犬(Husky))于 2007 年 5 月 8 日进行乳腺癌摘除手术。此时进行的血清诊断的结果为,发现 450nm 处的吸光度为 0.05。使用摘除的组织进行病理诊断,发现异型性强的上皮细胞增生主要形成腺管结构。因此,患病犬 8 被诊断为患有乳腺原发性腺癌。此时,已经证实淋巴管内存在许多癌细胞,表明向淋巴结及远位部的转移或复发的风险高。2007 年 6 月 28 日(自手术约一个半月后),在相同部位确认到复发。到此时血清诊断的结果为 0.09,确认了值升高。在患病犬 8 的情况下,揭示了由于肿瘤未被完全切除或复发,所以 6 月下旬的诊断结果比 5 月上旬更高。

[0188] (2)-6 转移诊断

[0189] 患病犬 9(苏格兰梗(Scottish terrier))经历了多次转移和复发,包括 2003 年 2 月的乳腺肿瘤、2003 年 8 月口腔内恶性黑色素瘤、2005 年 1 月嘴唇恶性黑色素瘤、2005 年 4 月 13 日口腔内黑色素瘤。上述肿瘤均已通过手术被切除。患病犬 9 于 2005 年 4 月口腔内黑色素瘤复发后,因追踪观察于 2006 年 12 月 17 日再次入院,并进行血清诊断。结果,在 450nm 处的吸光度为 0.09。半年后,患病犬 9 于 2007 年 6 月 20 日由于颈部淋巴和膝后窝淋巴肥大再次入院。如果为淋巴瘤,则全身淋巴结均肿。患病犬 9 只有 2 处淋巴结肿。因此临床诊断患病犬 9 很可能是因转移引起的淋巴瘤。通过本技术的诊断,发现 450nm 处的吸光度升高至 0.10,表明该淋巴瘤是由以前的肿瘤发生转移引起的。

[0190] 患病犬 10(Shiba inu)于 2006 年 3 月 11 日因右嘴唇部口腔恶性黑色素瘤进行了肿瘤摘除。患病犬 10 具有自 2006 年 6 月 10 日至同年 9 月 26 日给与抗癌剂(环磷酰胺)的治疗史,以及自 2006 年 5 月 23 日给与有机锗为主成分的 Biremo S。于 2007 年 3 月 20 日移除了认为从之前的肿瘤转移所致的肿瘤,此时进行血清诊断,结果为发现 450nm 处的吸光度约为 0.03,几乎检测不到。使用此时摘除的组织进行病理诊断,诊断为转移性恶性黑色素瘤。但是,在手术切除转移的黑色素瘤 3 个月后,即 2007 年 6 月 27 日再次发生转移。2007 年 3 月 20 日在右颈部产生了肿瘤,但在 2007 年 6 月 27 日在该位置对侧产生了另一肿瘤。肿瘤的形状也形成与前次类似的黑色块。肿瘤大小为 3.1×3.2×0.8cm,经临床诊断也为转移。此时进行血清诊断,结果证实 450nm 处的吸光度升高至 0.23,提示为以前存在的肿瘤的转移。

[0191] (2)-7 使用人 CAPRIN-1 衍生多肽的癌诊断

[0192] 应用实施例 2 制备的人 CAPRIN-1 的多肽 (SEQ ID NO :2), 以与上述类似的方式测定与该多肽反应的犬血清 IgG 抗体的滴度。应用健康犬的血清检查的结果表明, 在 450nm 处几乎没有检测到吸光度, 与上述情况类似。

[0193] 另一方面, 患病犬 11 (Shih tzu) 于 2007 年 6 月 21 日进行了乳腺癌摘除手术。应用切除的组织进行病理诊断, 结果患病犬 11 被诊断为患有中等恶性的乳腺癌, 其中除了存在纤维结缔组织某种程度的弥漫性增生外, 强异型性且侵袭性的乳腺组织进行腺-管状-乳头状增殖, 从而形成大和小块。患病犬 11 在 450nm 处的吸光度为 0.26。

[0194] (3) 猫的诊断

[0195] 接下来, 进行带癌猫及健康猫的诊断。使用犬 CAPRIN-1 的多肽 (如上使用) 和抗猫 IgG 抗体, 以与上述同样的方法测定与该多肽特异性反应的猫血清中 IgG 抗体滴度。作为第二抗体, 将 HRP 修饰的抗猫 IgG 抗体 (PEROXIDASE-CONJUGATED GOAT IgG FRACTION TO CAT IgG (WHOLE MOLECULE) :CAPPEL RESERCH REAGENTS) 用封闭溶液稀释 8000 倍, 然后使用。

[0196] 患病猫 1 (杂种) 于 2007 年 5 月 8 日因乳腺癌进行了肿瘤摘除手术。患病猫 1 在 450nm 处的吸光度为 0.21。另外, 2006 年 10 月 17 日因腺管癌接受了摘除手术的患病猫 2 (Himalayans) 在 450nm 处的吸光度为 0.18。而在健康猫中没有检测到吸光度。

[0197] 此外, 应用实施例 2 制备的人 CAPRIN-1 的多肽 (SEQ ID NO :2), 以与上述类似的方式测定与该多肽反应的猫血清 IgG 抗体的滴度。结果, 在健康猫的情况下, 当固定该多肽时, 在 450nm 处几乎没有检测吸光度。另一方面, 患病猫 3 (American Shorthair) 于 2008 年 4 月 15 日进行了乳腺癌摘除手术。应用切除的组织进行病理诊断, 结果患病猫 3 被诊断为患有伴有大和小坏死组织的高度恶性乳腺癌, 其中强异型性和侵袭性乳腺组织进行片状生长成大和小块。在患病猫 3 的情况下, 450nm 处的吸光度为 0.12。

[0198] 因此, 这证实了可与犬类似地通过这一技术诊断猫的癌, 因为从患癌猫样品中检测到值, 但是在健康猫的样品中未检测到。

[0199] (4) 人的癌诊断

[0200] 应用实施例 2 制备的人 CAPRIN-1 的多肽 (SEQ ID NO :2) 和抗人 IgG 抗体, 测定与该多肽特异性反应的健康人血清 IgG 抗体的滴度。如下固定所制备的多肽: 按 100 μ l/孔将用磷酸盐缓冲生理盐水稀释为 100 μ g/mL 的重组蛋白质溶液添加到 96 孔固定氨基板 (immobilizer amino plates) (Nunc) 中, 在 4°C 下静置过夜。如下进行封闭。将 4 克 Block Ace 粉 (DS PHARMABIOMEDICAL Co., Ltd.) 溶解于 100ml 纯水中, 然后该溶液用纯水稀释 4 倍。然后按 100 μ l/孔添加该溶液 (以下称为封闭溶液), 室温下振荡 1 小时。按 100 μ L/孔添加用封闭溶液稀释 1000 倍的稀释血清, 然后在室温下振荡 3 小时进行反应。用含有 0.05% Tween20 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 的磷酸盐缓冲生理盐水 (以下称为 PBS-T) 洗涤反应溶液 3 次后, 按 100 μ L/孔加入用封闭溶液稀释 10000 倍的 HRP 修饰的抗人 IgG 抗体 (HRP-山羊抗人 IgG (H+L) 缀合物 :Zymed Laboratories), 随后室温下振荡溶液反应 1 小时。用 PBS-T 洗涤 3 次后, 按照 100 μ l/孔添加 HRP 底物 TMB (1-Step Turbo TMB (四甲基联苯胺), PIERCE), 然后在室温下进行酶底物反应 30 分钟。之后, 按 100 μ l/孔加入 0.5M 硫酸溶液 (Sigma Aldrich Japan) 终止反应, 然后用微孔板读数仪测定 450nm 处的吸光度。固定用磷酸盐缓冲生理盐水调节至 50 μ g/ml 的白蛋白抗原, 然后用作阳性

对照。结果,在白蛋白抗原的情况下,7个健康受试者的结果为450nm处的吸光度平均高达0.45,但是在上述多肽的情况下,没有检测到吸光度。

[0201] 以与上述类似的方法,对来自恶性乳腺癌患者的17份血清样品(购自ProMedDx)进一步进行测定,测定与人来源癌抗原蛋白(SEQ ID NO:3的氨基酸序列)特异性反应的血清IgG抗体滴度。结果,在上述多肽的情况下,450nm处的吸光度高达0.48,这是17例乳腺癌患者的结果平均值。

[0202] 此外,应用实施例2制备的犬CAPRIN-1多肽(SEQ ID NO:8)和抗人IgG抗体,以与上述类似的方法测定了与该多肽特异性反应的人血清IgG抗体的滴度。结果,7个健康受试者的结果平均值为0.04,而17例乳腺癌患者的结果平均值高达0.55。

[0203] 基于上述结果,证实了也可通过这一技术检测人的癌。

[0204] 实施例5:通过测定抗原多肽的癌诊断

[0205] 联合使用实施例3(1)获得的抗CAPRIN-1-衍生肽(SEQ ID NO:43)的多克隆抗体,以及实施例3(2)中获得的每一个抗CAPRIN-1蛋白的单克隆抗体,通过夹心ELISA法检测样品(来自带癌活体的血清)中含有的该抗原多肽本身,其中所述的样品在实施例4(1)-(3)应用CAPRIN-1多肽进行癌诊断时,反应阳性。该多克隆抗体用作第一抗体,并且每一单克隆抗体用作第二抗体。测定了与每一上述抗体特异性反应的蛋白的血清蛋白水平。

[0206] 如下固定第一抗体:将用磷酸盐缓冲生理盐水稀释至5 μ g/ml浓度的多克隆抗体按100 μ L/孔添加到96孔固定氨基板(Immobilizer Amino Plate)(Nunc)中,室温下振荡2小时。如下进行封闭:按照100 μ L/孔加入含有0.5% BSA(牛血清白蛋白, Sigma Aldrich Japan)的50mM碳酸氢钠缓冲溶液(pH8.4)(以下称为封闭溶液),室温下振荡1小时。之后,按100 μ L/孔添加用封闭溶液稀释的来自带癌活体的血清,然后在室温下振荡3小时进行反应。此时将稀释倍率调整为10倍系列稀释(10-1000倍)。用含有0.05% Tween20(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)的磷酸盐缓冲生理盐水(以下称为PBS-T)清洗3次,按照100 μ L/孔加入用封闭溶液稀释至1 μ g/ml的作为第二抗体的每一单克隆抗体,室温下振荡1小时进行反应。用PBS-T清洗3次后,按照100 μ L/孔加入用封闭溶液稀释5000倍的HRP标记的抗小鼠IgG(H+L)抗体(Invitrogen Corporation)作为第三抗体,室温下静置1小时。用PBS-T清洗3次,按照100 μ L/孔添加TMB底物溶液(Thermo),然后静置15-30分钟用于颜色反应。颜色显现后,按100 μ L/孔加入1N硫酸终止反应,然后用吸收分光计测定450nm处的吸光度。

[0207] 结果,当使用与癌细胞表面反应的#1-#10单克隆抗体作为第二抗体时,对所有来自患有乳腺癌、恶性黑素瘤等的带癌犬和带癌猫样品检测到0.3或更高的吸光值(多肽水平),然而在健康犬和健康猫中没有检测到吸光度。另一方面,当将与CAPRIN-1蛋白本身反应,但不与癌细胞表面反应的单克隆抗体用作第二抗体时,对所有样品检测到多肽水平,但吸光值均为0.05或以下,其比联合使用与癌细胞表面反应的抗体时得到的结果更低。

[0208] 因此,通过这一包括应用抗CAPRIN-1抗体检测抗原多肽的技术,可诊断癌。

[0209] 工业实用性

[0210] 本发明在工业上可用于诊断或检测癌。

[0211] 本说明书包括日本专利申请号2008-202320的说明书和/或附图的全部或部分公

开内容,其中所述申请为本申请的优先权文件。此外,本文中引用的全部出版物、专利和专利申请也通过引用的方式完整并入本文中。

[0212] 序列表独立文本

[0213] SEQ ID NO :31-42 :引物

[0001]

序列表

<110> 东丽株式会社

<120> 用于检测癌的方法

<130> PH-4052-PCT

<140> PCT/JP2009/063883

<141> 2009-08-05

<150> JP 2008-202320

<151> 2008-08-05

<160> 63

<170> PatentIn 版本 3.1

<210> 1

<211> 5562

<212> DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<220>

<221> CDS

<222> (190).. (2319)

<223>

<400> 1

cagagggctg ctggctggct aagtcctcc cgctcccggc tctgcctca ctaggagcgg 60

ctctcggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgccca cggagcgcgc gacactgccc 120

ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgccactcg tgatttcag cggcctccgc 180

gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg 231

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser

1

5

10

tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcc gcg 279

Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala

15

20

25

30

[0002]

gga gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tct cag cac ccc gca acc ggc acc Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr 35 40 45	327
ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg atc gac Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp 50 55 60	375
aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr 65 70 75	423
cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp 80 85 90	471
gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys 95 100 105 110	519
gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr 115 120 125	567
ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu 130 135 140	615
cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys 145 150 155	663
ttg gga gat gat gaa gtg cgg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly 160 165 170	711
gtg cca ata ttg tcc gaa gag gag ttg tca ttg ttg gat gaa ttc tat Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr 175 180 185 190	759
aag cta gta gac cct gaa cgg gac atg agc ttg agg ttg aat gaa cag	807

[0003]

Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln			
195	200	205	
tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ctg ctg gaa ggg aag gaa	855		
Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu			
210	215	220	
aaa cct gta tgt gga acc acc tat aaa gtt cta aag gaa att gtt gag	903		
Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu			
225	230	235	
cgt gtt ttt cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac cag aat	951		
Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn			
240	245	250	
ggg ctg tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca gca cct gca gtt gaa gac	999		
Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp			
255	260	265	270
cag gta cct gaa gct gaa cct gag cca gca gaa gag tac act gag caa	1047		
Gln Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln			
275	280	285	
agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga cag ttc atg gca gaa	1095		
Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu			
290	295	300	
aca cag ttc acc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gag tgg aca gtt	1143		
Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val			
305	310	315	
gaa acg gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag gct gca	1191		
Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala			
320	325	330	
tcc cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag gca	1239		
Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala			
335	340	345	350
gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta caa gac ctt atg gca caa atg	1287		
Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met			
355	360	365	

[0004]

cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn 370 375 380	1335
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr 385 390 395	1383
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu 400 405 410	1431
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr 415 420 425 430	1479
cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln 435 440 445	1527
ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu 450 455 460	1575
cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr 465 470 475	1623
aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln 480 485 490	1671
gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala 495 500 505 510	1719
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val 515 520 525	1767
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag	1815

[0005]

Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	
			530					535					540			
gcc	agt	tat	aac	cag	agc	ttt	tct	agt	cag	cct	cac	caa	gta	gaa	caa	1863
Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	
			545					550					555			
aca	gag	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctt	caa	aca	gtg	gtt	ggc	act	tac	cat	1911
Thr	Glu	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	
			560					565				570				
ggt	tcc	cca	gac	cag	tcc	cat	caa	gtg	act	ggt	aac	cac	cag	cag	cct	1959
Gly	Ser	Pro	Asp	Gln	Ser	His	Gln	Val	Thr	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	
575					580					585					590	
cct	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc	aat	cag	ccc	tat	tac	aat	2007
Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Asn	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	
			595					600					605			
agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	gga	ggc	tcc	cgt	ggt	gct	aga	ggc	ttg	atg	2055
Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	
			610					615					620			
aat	gga	tac	cgg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttc	aga	gga	gga	tat	gat	ggt	2103
Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	
			625					630					635			
tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	aac	act	cca	aac	agt	ggt	tat	aca	cag	tct	2151
Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	
			640					645				650				
cag	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gat	tac	tct	ggc	tat	caa	cgg	gat	gga	tat	2199
Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	
655					660					665				670		
cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	agt	gga	cca	cgg	gga	gcc	2247
Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	
				675				680					685			
cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc	aac	aga	ggg	atg	ccg	caa	2295
Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	
				690				695					700			

[0006]

atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt ttaatcgcca Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 705	2349
aaaacacact ggccagtgtg ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct	2409
ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat	2469
tgtcagcttt ctattacctg gatatggaag gaaactatit ttactctgca tgttctgtcc	2529
taagcgatcat cttgagcctt gcacatgata ctgagattcc tcacccttgc ttaggagtaa	2589
aacaatatac ttacagggt gataataatc tccatagtta ttggaagtgg cttgaaaaag	2649
gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaat cagccctcga gttattcaat	2709
gataactgac aaactaaatt atttccttag aaaggaagat gaaaggagtg gagtgtggtt	2769
tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cagttaaatt ggagcactga acgttcagat	2829
gcataccaaa ttatgcatgg gtccaatca cacatataag gctggctacc agctttgaca	2889
cagcactgtt catctggcca aacaactgtg gttaaaaaca catgtaaaat gctttttaac	2949
agctgatact gtataagaca aagccaagat gcaaaattag gctttgattg gcactttttg	3009
aaaaatatgc aacaaatatg ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa	3069
tatttagata cttttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat	3129
tggctactatc tatcattcct tatgacatgt acattgtctg tcactaatcc ttggattttg	3189
ctgtattgtc acctaaattg gtacaggtac tgatgaaaat ctctagtgga taatcataac	3249
actctcggtc acatgttttt ccttcagctt gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc	3309
aaatgcttgc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtgtt	3369
ttagattgat ttccctgttt cagggaatc acggacagta gtttcagttc tgatggtata	3429
agcaaaacaa ataaaacgtt tataaaagtt gtatcttgaa aacttggtgt tcaacagcta	3489

[0007]

gcagcttatg tgattcaccc catgccacgt tagtgtcaca aattttatgg tttatctcca	3549
gcaacatttc tctagtactt gcacttatta tcttttgtct aatttaacct taactgaatt	3609
ctccgtttct cctggaggca tttatattca gtgataattc ctcccttag atgcataggg	3669
agagtctcta aatttgatgg aaatggacac ttgagtagtg acttagcctt atgtactctg	3729
ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgctgct	3789
tattgtctca ttctgacttc atggagaatt aatccacct ttaagcaaag gctactaagt	3849
taatggattt ttctgtgcag aaattaaatt ttattttcag catttagccc aggaattctt	3909
ccagtaggtg ctgagctatt taaaaacaaa actattctca aacattcatc attagacaac	3969
tggagttttt gctggttttg taacctacca aaatggatag gctgttgaac attccacatt	4029
caaaagtttt gtagggtggt gggaaatggg ggatcttcaa tgttttatttt aaaataaaat	4089
aaaataagtt cttagctttt ctcatgtgtg gttgtggtac atcatattgg aagggttaac	4149
ctgttacttt ggcaaatgag tatttttttg ctgacacctc cccttgctg ctttaaataga	4209
catctgcctg ggatgtacca caaccatatg ttacctgtat cttaggggaa tggataaaat	4269
atttgtggtt tactgggtaa tccctagatg atgtatgctt gcagtcctat ataaaactaa	4329
atttgcctac tgtgtagaaa ataatttcat gacatttaca atcaggactg aagtaagttc	4389
ttcacacagt gacctctgaa tcagtttcag agaagggatg ggggagaaaa tgccttctag	4449
gttttgaact tctatgcatt agtgcagatg ttgtgaatgt gtaaagggtg tcatagtttg	4509
actgtttcta tgtatgtttt ttcaaagaat tgttcctttt ttggaactat aatttttctt	4569
tttttggtta ttttaccatc acagttttaa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca	4629
tatttttaaa ggggtgcctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcattaagat	4689
ctgaatcttg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg	4749

[0008]

ccttttgttt ggtcaaagtc atatitttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg 4809
 tcactgtagc ctcttggtgt agcaagctca catacaaaat acttttgtat atgcataata 4869
 taaatcatct catgtggata tgaaacttct tttttaaaac ttaaaaaggt agaattgtat 4929
 tgattacctt gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga 4989
 aaagtttttt ttcaatcatt gtaccttgat attaaaacaa atacccttta agtattttcta 5049
 atcagtttagc ttctacagtt cttttgtctc cttttatatg cagctcttac gtgggagact 5109
 tttccactta aaggagacat agaattgttg cttatttctca gaaggttcat taactgaggt 5169
 gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttccctaagt ttttaggaca ttgtttcatt 5229
 atattttccg tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgccgaa ttcaaaccct 5289
 tcattttatg tttaagctcc tgaatctgca ttccacttgg gttgttttta agcatttctaa 5349
 attttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgcccttgat cttgtccttt 5409
 ttatggagtt aacggggagg aagaccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca 5469
 tcttcatacc tttttccatt ttgaatccta caaaaatact gcaaaagact agtgaatgtt 5529
 taaaattaca ctagattaaa taatatgaaa gtc 5562

<210> 2

<211> 709

<212> PRT

<213> 人

<400> 2

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala

[0009]

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

[0010]

Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu
195 200 205

His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro
210 215 220

Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val
225 230 235 240

Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu
245 250 255

Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp Gln Val
260 265 270

Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu
275 280 285

Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln
290 295 300

Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr
305 310 315 320

Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro
325 330 335

Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro
340 345 350

Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly

[0011]

355	360	365
Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr		
370	375	380
Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn		
385	390	395 400
Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg		
405	410	415
Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val		
420	425	430
Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu		
435	440	445
Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile		
450	455	460
Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala		
465	470	475 480
Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly		
485	490	495
Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro		
500	505	510
Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro		
515	520	525

[0012]

Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser
530 535 540

Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu
545 550 555 560

Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser
565 570 575

Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln
580 585 590

Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg
595 600 605

Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly
610 615 620

Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg
625 630 635 640

Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe
645 650 655

Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln
660 665 670

Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg
675 680 685

Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn

[0013]

690	695	700	
Thr Gln Gln Val Asn			
705			
<210> 3			
<211> 3553			
<212> DNA			
<213> 人			
<220>			
<221> CDS			
<222> (190).. (2274)			
<223>			
<400> 3			
cagagggtcg ctggctggct aagtccctcc cgctcccggc tctcgctca ctaggagcgg		60	
ctctcgggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgccca cggagcgcgc gacactgccc		120	
ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgcccactcg tgatttcag cggcctccgc		180	
gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg		231	
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser			
1 5 10			
tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcc gcg		279	
Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala			
15 20 25 30			
gga gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tet cag cac ccc gca acc ggc acc		327	
Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr			
35 40 45			
ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg atc gac		375	
Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp			
50 55 60			
aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac		423	
Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr			

[0014]

65	70	75	
cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat			471
Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp			
80	85	90	
gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa			519
Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys			
95	100	105	110
gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca			567
Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr			
115	120	125	
ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa			615
Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu			
130	135	140	
cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa			663
Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys			
145	150	155	
ttg gga gat gat gaa gtg cgg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga			711
Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly			
160	165	170	
gtg cca ata ttg tcc gaa gag gag ttg tca ttg ttg gat gaa ttc tat			759
Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr			
175	180	185	190
aag cta gta gac cct gaa cgg gac atg agc ttg agg ttg aat gaa cag			807
Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln			
195	200	205	
tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ctg ctg gaa ggg aag gaa			855
Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu			
210	215	220	
aaa cct gta tgt gga acc acc tat aaa gtt cta aag gaa att gtt gag			903
Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu			
225	230	235	

[0015]

cgt gtt ttt cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac cag aat Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn 240 245 250	951
ggg ctg tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca gca cct gca gtt gaa gac Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp 255 260 265 270	999
cag gta cct gaa gct gaa cct gag cca gca gaa gag tac act gag caa Gln Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln 275 280 285	1047
agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga cag ttc atg gca gaa Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu 290 295 300	1095
aca cag ttc acc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gag tgg aca gtt Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val 305 310 315	1143
gaa acg gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag gct gca Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala 320 325 330	1191
tcc cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag gca Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala 335 340 345 350	1239
gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta caa gac ctt atg gca caa atg Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met 355 360 365	1287
cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn 370 375 380	1335
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr 385 390 395	1383
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu	1431

[0016]

400	405	410	
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca			1479
Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr			
415	420	425	430
cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa			1527
Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln			
435	440	445	
ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa			1575
Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu			
450	455	460	
cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act			1623
Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr			
465	470	475	
aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag			1671
Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln			
480	485	490	
gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca			1719
Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala			
495	500	505	510
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt			1767
Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val			
515	520	525	
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag			1815
Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln			
530	535	540	
gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa			1863
Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln			
545	550	555	
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat			1911
Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His			
560	565	570	

[0017]

ggt tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro 575 580 585 590	1959
cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn 595 600 605	2007
agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met 610 615 620	2055
aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly 625 630 635	2103
tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser 640 645 650	2151
cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr 655 660 665 670	2199
cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala 675 680 685	2247
cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga tcttagctcc taagtggagc Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp 690	2294
ttctgttctg gccttggaag agctgttaat agtctgcatg ttaggaatac atttatcctt	2354
tccagacttg ttgctaggga tttaatgaaa tgctctgttt ctaaaactta atcttggacc	2414
caaatttttaa tttttgaatg atttaatttt ccctgttact atataaactg tcttgaaaac	2474
tagaacatat tctctttctca gaaaaagtgt ttttccaact gaaaattatt tttcagggtcc	2534
taaaacctgc taaatgtttt taggaagtac ttactgaaac atttttgtaa gacatttttg	2594

[0018]

gaatgagatt gaacatttat ataaatttat tattcctctt tcattttttt gaaacatgcc 2654
 tattatattt tagggccaga caccctttaa tggccggata agccatagtt aacatttaga 2714
 gaaccattta gaagtgatag aactaatgga atttgcaatg ctttttggac ctctattagt 2774
 gatataaata tcaagttatt tctgactttt aaacaaaact cccaaattcc taacttattg 2834
 agctatactt aaaaaaatt acaggtttag agagttttt gtttttctt tactgttgga 2894
 aaactacttc ccattttggc aggaagttaa cctatttaac aattagagct agcatttcat 2954
 gtagtctgaa attctaaatg gttctctgat ttgagggagg ttaaacatca aacaggtttc 3014
 ctctattggc cataacatgt ataaaatgtg tgtaaggag gaattacaac gtactttgat 3074
 ttgaatacta gtagaaactg gccaggaaaa aggtacattt ttctaaaaat taatggatca 3134
 cttgggaatt actgacttga ctagaagtat caaaggatgt ttgcatgtga atgtgggtta 3194
 tgttctttcc cacctttag catattcgat gaaagttgag ttaactgata gctaaaaatc 3254
 tgttttaaca gcatgtaaaa agttatttta tctgttaaaa gtcattatac agttttgaat 3314
 gttargtagt ttctttttaa cagtttaggt aataaggctt gttttcattc tgggtgcttt 3374
 attaattttg atagtatgat gttacttact actgaaatgt aagctagagt gtacactaga 3434
 atgtaagctc catgagagca ggtacctgt ctgtcttctc tgctgtatct attcccaacg 3494
 cttgatgatg gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tttttgttga atgaatgaa 3553

<210> 4

<211> 694

<212> PRT

<213> 人

<400> 4

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly

1

5

10

15

[0019]

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
20 25 30

Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala
35 40 45

Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys
50 55 60

Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu
65 70 75 80

Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val
85 90 95

Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu
100 105 110

Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys
115 120 125

Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys
130 135 140

Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly
145 150 155 160

Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro
165 170 175

[0020]

Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu
180 185 190

Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu
195 200 205

His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro
210 215 220

Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val
225 230 235 240

Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu
245 250 255

Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp Gln Val
260 265 270

Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu
275 280 285

Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln
290 295 300

Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr
305 310 315 320

Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro
325 330 335

Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro
340 345 350

[0021]

Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly
355 360 365

Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr
370 375 380

Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn
385 390 395 400

Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg
405 410 415

Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val
420 425 430

Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu
435 440 445

Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile
450 455 460

Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala
465 470 475 480

Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly
485 490 495

Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro
500 505 510

[0022]

Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro
515 520 525

Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser
530 535 540

Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu
545 550 555 560

Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser
565 570 575

Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln
580 585 590

Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg
595 600 605

Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly
610 615 620

Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg
625 630 635 640

Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe
645 650 655

Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln
660 665 670

Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg
675 680 685

[0023]

Gly Asn Ile Leu Trp Trp

690

<210> 5

<211> 1605

<212> DNA

<213> 家犬 (Canis familiaris)

<220>

<221> CDS

<222> (46)..(1392)

<223>

<400> 5

gtcacaaata acttggagtt tgcaaaagaa ttacagagga gtttc atg gca tta agt 57
Met Ala Leu Ser
1

caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt 105
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
5 10 15 20

atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc 153
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
25 30 35

cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg 201
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
40 45 50

aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tot gaa gaa gaa ttg tcg 249
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
55 60 65

ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc 297
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
70 75 80

ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac 345

[0024]

Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
85 90 95 100	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	393
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
105 110 115	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	441
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	
120 125 130	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	489
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
135 140 145	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	537
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	
150 155 160	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	585
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	
165 170 175 180	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	633
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	
185 190 195	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag	681
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	
200 205 210	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	729
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
215 220 225	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	777
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
230 235 240	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	825
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
245 250 255 260	

[0025]

atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	873
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	
265 270 275	
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc	921
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys	
280 285 290	
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct	969
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro	
295 300 305	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag	1017
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu	
310 315 320	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag	1065
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu	
325 330 335 340	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1113
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
345 350 355	
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1161
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
360 365 370	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt	1209
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	
375 380 385	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1257
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	
390 395 400	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa	1305
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys	
405 410 415 420	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag	1353

[0026]

Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln		
425	430	435
cct cac caa gta gaa caa aca gag gga tgc cgc aaa tga acactcagca	1402	
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Gly Cys Arg Lys		
440	445	
agtgaattaa tctgattcac aggattatgt ttaaacgccca aaaacacact ggccagtgt	1462	
ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttggttct ccctttcagg aaacttattg	1522	
taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg	1582	
gaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaa	1605	
<210>	6	
<211>	448	
<212>	PRT	
<213>	家犬	
<400>	6	
Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg		
1	5	10 15
Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr		
	20	25 30
Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val		
	35	40 45
Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu		
	50	55 60
Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu		
65	70	75 80

[0027]

Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile
85 90 95

His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr
100 105 110

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

Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu
130 135 140

Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu
145 150 155 160

Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr
165 170 175

Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly
180 185 190

Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val
195 200 205

Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu
210 215 220

Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg
225 230 235 240

Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe

[0028]

245	250	255
Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala		
260	265	270
Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro		
275	280	285
Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro		
290	295	300
Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser		
305	310	315 320
Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser		
325	330	335
His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln		
340	345	350
Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu		
355	360	365
Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro		
370	375	380
Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met		
385	390	395 400
Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro		
405	410	415

[0029]

Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser
420 425 430

Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Gly Cys Arg Lys
435 440 445

<210> 7

<211> 4154

<212> DNA

<213> 家犬

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(2154)

<223>

<400> 7

atg ceg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc 48
Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1 5 10 15

ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg 96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag 144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
35 40 45

cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag 192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
50 55 60

atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag 240
Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys
65 70 75 80

ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt 288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu

[0030]

85	90	95	
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat			336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn			
100	105	110	
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt			384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser			
115	120	125	
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt			432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu			
130	135	140	
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc			480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu			
145	150	155	160
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg			528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu			
165	170	175	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg			576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser			
180	185	190	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc			624
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser			
195	200	205	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac			672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp			
210	215	220	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca			720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala			
225	230	235	240
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc			768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser			
245	250	255	

[0031]

act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser 260 265 270	816
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala 275 280 285	864
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn 290 295 300	912
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln 305 310 315 320	960
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln 325 330 335	1008
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu 340 345 350	1056
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln 355 360 365	1104
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser 370 375 380	1152
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala 385 390 395 400	1200
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys 405 410 415	1248
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro	1296

[0032]

420	425	430	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag			1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu			
435	440	445	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag			1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu			
450	455	460	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct			1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser			
465	470	475	480
tta aat aca gac cag act aca ggg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct			1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser			
485	490	495	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt			1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser			
500	505	510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc			1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe			
515	520	525	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa			1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys			
530	535	540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag			1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln			
545	550	555	560
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca			1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr			
565	570	575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act			1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr			
580	585	590	

[0033]

ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser 595 600 605	1824
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg 610 615 620	1872
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe 625 630 635 640	1920
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn 645 650 655	1968
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly 660 665 670	2016
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln 675 680 685	2064
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro 690 695 700	2112
aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 705 710 715	2154
tctgattcac aggattatgt ttaaagccca aaaacacact ggccagtgtg ccataatatg	2214
ttaccagaag agttattatc tatttggttct ccccttcagg aaacttattg taaagggact	2274
gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag	2334
gaaactatatt ttattctgca tggttcttct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac	2394
tcagattcct cacccttgct taggagtaaa acataatata ctttacaggg tgatatctcc	2454

[0034]

atagttatTTT gaagtggcTT ggaaaaagca agattaactT ctgacattgg ataaaaatca	2514
acaaatcagc cctagagtta ttcaaattggT aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg	2574
agaaggagtG gaatgtggTT tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggTTaaatt	2634
ggagcactaa acgttttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg	2694
gctaccagct ttgacacagc actatttcacT ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca	2754
catgTaaatt gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt	2814
gggctttgat tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgTaa tctggatggc	2874
cgtttctgTa cttaatgtga agtattttaga tacctttttg aacacttaac agttttcttct	2934
gacaatgact tttgTaaagga ttgttactat ctatcattcc ttataatgTa cattgtctgt	2994
cactaatcct cagatcttgc Tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata	3054
tctaattgat aatcataaca ctcttggTca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta	3114
aaagaaaaag atatcaaagT cctgctgcta ccacctttt aaattgctat cttttgaaaa	3174
gcaccagtat gtgtttttaga ttgatttccc tatttttaggg aaatgacaga cagtagtttc	3234
agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagtTgTa tcttgaaaca	3294
ctggTgttca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat	3354
tttatggTta tctccagcag ctgtttctgt agtacttGca tttatctttt gtctaaccct	3414
aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtggTgatcc cttcacttag acgcataggg	3474
agagtcacaa gtttgatgaa gaggacagtG tagtaattta tatgctgttg gaatttgtgc	3534
tagcagtttg agcaactagtt ctgtgtgcct atgaactTaa tgetgcttgt catattccac	3594
tttgacttca tggagaatta atcccatcta ctcagcaaag gctatactaa tactaagtta	3654
atggTatTTT ctgtgcagaa attgaatttt gttttattag catttagcta aggaattttt	3714

[0035]

ccagtaggtg ctcagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaaca 3774

ttcattgtta gacaactgga gtttttgctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834

ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtggigg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894

tgtttatfff aaaataaaaat aagttcttga cttttctcat gtgtggttgt ggtacatcat 3954

attggaaggg ttatctgttt acttttgcaa atgagtatff ctcttgctag cacctcccgf 4014

tgtgcgctff aaatgacatc tgcctgggat gtaccacaac catatgttag ctgtatffta 4074

tggggaatag ataaaatatt cgtggtttat tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacaa 4134

tcctatatat aaaactaaat 4154

<210> 8

<211> 717

<212> PRT

<213> 家犬

<400> 8

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

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
35 40 45

His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
50 55 60

Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys
65 70 75 80

[0036]

Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu
85 90 95

Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn
100 105 110

Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
115 120 125

Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
130 135 140

Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
145 150 155 160

Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
165 170 175

Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
180 185 190

Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
195 200 205

Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
210 215 220

Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
225 230 235 240

[0037]

Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
245 250 255

Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
260 265 270

Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
275 280 285

Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
290 295 300

Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
305 310 315 320

Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
325 330 335

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
340 345 350

Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
355 360 365

Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
370 375 380

Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
385 390 395 400

Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
405 410 415

[0038]

Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
420 425 430

Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
435 440 445

Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
450 455 460

Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
465 470 475 480

Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
485 490 495

Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
500 505 510

Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
515 520 525

Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
530 535 540

Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
545 550 555 560

Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
565 570 575

[0039]

Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
580 585 590

Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
595 600 605

Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
610 615 620

Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
625 630 635 640

Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
645 650 655

Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
660 665 670

Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
675 680 685

Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro
690 695 700

Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
705 710 715

<210> 9

<211> 4939

<212> DNA

<213> 家犬

<220>

[0040]

<221>	CDS	
<222>	(1).. (2109)	
<223>		
<400>	9	
atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc		48
Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly		
1 5 10 15		
ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg		96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala		
20 25 30		
ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag		144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln		
35 40 45		
cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag		192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln		
50 55 60		
atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag		240
Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys		
65 70 75 80		
ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt		288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu		
85 90 95		
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat		336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn		
100 105 110		
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt		384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser		
115 120 125		
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt		432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu		
130 135 140		
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc		480

[0041]

Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu			
145	150	155	160
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	528		
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu			
165	170	175	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	576		
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser			
180	185	190	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	624		
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser			
195	200	205	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	672		
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp			
210	215	220	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	720		
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala			
225	230	235	240
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	768		
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser			
245	250	255	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	816		
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser			
260	265	270	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	864		
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala			
275	280	285	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	912		
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn			
290	295	300	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	960		
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln			
305	310	315	320

[0042]

gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln 325 330 335	1008
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu 340 345 350	1056
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln 355 360 365	1104
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser 370 375 380	1152
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala 385 390 395 400	1200
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys 405 410 415	1248
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro 420 425 430	1296
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu 435 440 445	1344
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu 450 455 460	1392
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser 465 470 475 480	1440
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1488

[0043]

Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
485 490 495	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt	1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	
500 505 510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	
515 520 525	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa	1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys	
530 535 540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag	1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln	
545 550 555 560	
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca	1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr	
565 570 575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act	1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr	
580 585 590	
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc	1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser	
595 600 605	
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt	1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg	
610 615 620	
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc	1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe	
625 630 635 640	
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac	1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn	
645 650 655	

[0044]

agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly 660 665 670	2016
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln 675 680 685	2064
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp 690 695 700	2109
tcttagctcc taagtggagc ttctgttctg gccttggaag agctgttcca tagtctgcat	2169
gtaggttaca tgtaggaat acatttatca ttaccagact tgttgctagg gattaaatga	2229
aatgctctgt ttctaaaact tctcttgaac ccaaatttaa ttttttgaat gactttccct	2289
gttactatat aaattgtctt gaaaactaga acatttctcc tcttcagaaa aagtgttttt	2349
ccaactgcaa attatttttc aggtcctaaa acctgctaaa tgtttttagg aagtacttac	2409
tgaaacattt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt	2469
attcctcttt catttttgaa catgcataat atatitttagg gtcagaaatc cttaaatggc	2529
caaataagcc atagttacat ttagagaacc atttagaagt gatagaacta actgaaattt	2589
caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aatttcaaat tgtttctgac ttttaataa	2649
aacatccaaa atcctaaact acttctgaa ctatatitaa aaattacagg ttttaaggagt	2709
ttctggtttt ttttctctta ccataggaaa actgtttcct gtttgccag gaagtcaacc	2769
tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggt tctctgattt	2829
aagggaagtt aaattgaata ggtttcctct agttattggc cataacatgt ataaaatgta	2889
tattaaggag gaatacaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa	2949
ggtgcatttt atttttaaat taatggatca ctgggaatt actgacttga agtatcaaag	3009

[0045]

gatatattgca tgtgaatgtg ggttatgttc tttctcacct tgtagcatat tctatgaaag	3069
ttgagttgac tggtagctaa aaatctgttt taacagcatg taaaaagtta ttttatctgt	3129
tacaagtcac tatacaattt tgaatgttat gtagtttctt tttaacagtt taggtaacaa	3189
ggtctgtttt tcattctggg gcttttatta attttgatag tatgatgtta cttactactg	3249
aaatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggta cttgtctgt	3309
cttcactgct gtatctattt ccaacgcctg atgacagtgc ctgacacata gtaggcactc	3369
aataaatact tgttgaatga atgaatgaat gagtactggg ggaatactcc attagctcta	3429
ctcttctttt agctagagaa catgagcaaa ttgcgcatg acaacttcca ggacagggtga	3489
acactgaaga attgacctct taaacctaat aatgtgggtga caagctgccc acatgcttct	3549
tgacttcaga tgaaaatctg cttgaaggca aagcaaataa tatttgaaag aaaaacccaa	3609
tgccattttt gtcttctagg tcgtggaggg cccccaagac ccaacagagg gatgccgcaa	3669
atgaacactc agcaagtga ttaatctgat tcacaggatt atgtttaaac gccaaaaaca	3729
cactggccag tgtaccataa tatgttacca gaagagttat tatctatttg ttctcccttt	3789
caggaaactt attgtaaagg gactgttttc atcccataaa gacaggacta caattgtcag	3849
ctttatatta cctggatatg gaaggaaact atttttattc tgcattgttct tctaagcgt	3909
catcttgagc cttgcacatg atactcagat tcttcacct tgcttaggag taaaacataa	3969
tacactttac aggggtatat ctccatagtt atttgaagtg gcttggaata agcaagatta	4029
acttctgaca ttggataaaa atcaacaaat cagccctaga gttattcaaa tggttaattga	4089
caaaaactaa aatatttccc ttcgagaagg agtggaatgt ggtttggcag acaactgca	4149
ttcacagct tttccggta aattggagca ctaaactgtt agatgcatac caaattatgc	4209
atgggcccctt aatataaaag gctggctacc agctttgaca cagcactatt catcctctgg	4269

[0046]

ccaaacaact gtggttaaac aacacatgta aattgctttt taacagctga tactataata 4329
 agacaaagcc aaaatgcaaa aattgggctt tgattggcac tttttgaaaa atatgcaaca 4389
 aatatgggat gtaatctgga tggccgcttc tgtacttaat gtgaagtatt tagatacctt 4449
 tttgaacact taacagtttc ttctgacaat gacttttgta aggattggta ctatctatca 4509
 ttccctataa tgtacattgt ctgtcactaa tcctcagatc ttgctgtatt gtcacctaaa 4569
 ttggtacagg tactgatgaa aatatctaata ggataatcat aacactcttg gtcacatgtt 4629
 tttcctgcag cctgaagggtt tttaaaagaa aaagatatca aatgcctgct gctaccaccc 4689
 ttttaaattg ctatcttttg aaaagcacca gtatgtgttt tagattgatt tccctatttt 4749
 agggaaatga cagacagtag tttcagttct gatggtataa gcaaaacaaa taaaacatgt 4809
 ttataaaagt tgtatcttga aacactgggtg ttcaacagct agcagcttat gtggttcacc 4869
 ccatgcattg ttagtgtttc agattttatg gttatctcca gcagctgttt ctgtagtact 4929
 tgcattttatc 4939

<210> 10

<211> 702

<212> PRT

<213> 家犬

<400> 10

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

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
 20 25 30

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln

[0047]

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

[0048]

Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
210 215 220

Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
225 230 235 240

Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
245 250 255

Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
260 265 270

Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
275 280 285

Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
290 295 300

Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
305 310 315 320

Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
325 330 335

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
340 345 350

Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
355 360 365

Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser

[0049]

370	375	380
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala		
385	390	395 400
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys		
405	410	415
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro		
420	425	430
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu		
435	440	445
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu		
450	455	460
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser		
465	470	475 480
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser		
485	490	495
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser		
500	505	510
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe		
515	520	525
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys		
530	535	540

[0050]

Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
545 550 555 560

Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
565 570 575

Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
580 585 590

Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
595 600 605

Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
610 615 620

Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
625 630 635 640

Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
645 650 655

Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
660 665 670

Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
675 680 685

Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp
690 695 700

<210> 11

[0051]

<211> 3306

<212> DNA

<213> 家犬

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(2040)

<223>

<400> 11

atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc	48
Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly	
1 5 10 15	

ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg	96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala	
20 25 30	

ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag	144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln	
35 40 45	

cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag	192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln	
50 55 60	

atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag	240
Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys	
65 70 75 80	

ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt	288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu	
85 90 95	

aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat	336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn	
100 105 110	

aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt	384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser	
115 120 125	

[0052]

caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu 130 135 140	432
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu 145 150 155 160	480
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu 165 170 175	528
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser 180 185 190	576
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser 195 200 205	624
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp 210 215 220	672
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala 225 230 235 240	720
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser 245 250 255	768
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser 260 265 270	816
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala 275 280 285	864
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	912

[0053]

290	295	300	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag			960
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln			
305	310	315	320
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag			1008
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln			
	325	330	335
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg			1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu			
	340	345	350
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag			1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln			
	355	360	365
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca			1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser			
	370	375	380
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca			1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala			
385	390	395	400
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc			1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys			
	405	410	415
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct			1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro			
	420	425	430
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag			1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu			
	435	440	445
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag			1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu			
	450	455	460
[0054]			

caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser 465 470 475 480	1440
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser 485 490 495	1488
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser 500 505 510	1536
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe 515 520 525	1584
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys 530 535 540	1632
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln 545 550 555 560	1680
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr 565 570 575	1728
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr 580 585 590	1776
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser 595 600 605	1824
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg 610 615 620	1872
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe	1920

[0055]

625	630	635	640	
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac				1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn				
	645	650	655	
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc				2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly				
	660	665	670	
tat cag cgg gga tgc cgc aaa tga acactcagca agtgaattaa tctgattcac				2070
Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys				
	675			
aggattatgt ttaaagccca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg ttaccagaag				2130
agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc				2190
cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactatct				2250
ttattctgca tgttcttct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac tcagattcct				2310
cacccttgct taggagtaaa acataataca ctttacaggg tgatatctcc atagttatct				2370
gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca acaaatcagc				2430
cctagagtta ttcaaaggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg agaaggagtg				2490
gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt ggagcactaa				2550
acgtttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg gctaccagct				2610
ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca catgtaaatt				2670
gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt gggctttgat				2730
tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc cgcttctgta				2790
cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct gacaatgact				2850
tttgaagga ttgtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt cactaatcct				2910

[0056]

cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata tctaattgat 2970

aatcataaca ctcttggcca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta aaagaaaaag 3030

atatcaaag cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat 3090

gtgtttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc agttctgatg 3150

gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca ctggtgttca 3210

acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat tttatggta 3270

tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatc 3306

<210> 12

<211> 679

<212> PRT

<213> 家犬

<400> 12

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

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
35 40 45

His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
50 55 60

Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys
65 70 75 80

[0057]

Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu
85 90 95

Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn
100 105 110

Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
115 120 125

Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
130 135 140

Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
145 150 155 160

Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
165 170 175

Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
180 185 190

Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
195 200 205

Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
210 215 220

Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
225 230 235 240

Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
245 250 255

[0058]

Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
260 265 270

Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
275 280 285

Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
290 295 300

Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
305 310 315 320

Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
325 330 335

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
340 345 350

Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
355 360 365

Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
370 375 380

Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
385 390 395 400

Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
405 410 415

[0059]

Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
 420 425 430

Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
 435 440 445

Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
 450 455 460

Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
 465 470 475 480

Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
 485 490 495

Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
 500 505 510

Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
 515 520 525

Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
 530 535 540

Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
 545 550 555 560

Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
 565 570 575

Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
 580 585 590

[0060]

Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
595 600 605

Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
610 615 620

Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
625 630 635 640

Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
645 650 655

Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
660 665 670

Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys
675

<210> 13
<211> 2281
<212> DNA
<213> 家犬

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(2154)
<223>

<400> 13
atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc 48
Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1 5 10 15

ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg 96

[0061]

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala	
20 25 30	
ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag	144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln	
35 40 45	
cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag	192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln	
50 55 60	
atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag	240
Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys	
65 70 75 80	
ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt	288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu	
85 90 95	
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat	336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn	
100 105 110	
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt	384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser	
115 120 125	
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt	432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu	
130 135 140	
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
145 150 155 160	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
165 170 175	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
180 185 190	

[0062]

ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser 195 200 205	624
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp 210 215 220	672
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala 225 230 235 240	720
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser 245 250 255	768
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser 260 265 270	816
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala 275 280 285	864
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn 290 295 300	912
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln 305 310 315 320	960
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln 325 330 335	1008
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu 340 345 350	1056
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	1104

[0063]

Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
355 360 365	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
370 375 380	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	
385 390 395 400	
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc	1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys	
405 410 415	
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct	1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro	
420 425 430	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag	1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu	
435 440 445	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag	1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu	
450 455 460	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
465 470 475 480	
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
485 490 495	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt	1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	
500 505 510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	
515 520 525	

[0064]

aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa	1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys	
530 535 540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag	1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln	
545 550 555 560	
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca	1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr	
565 570 575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act	1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr	
580 585 590	
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc	1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser	
595 600 605	
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt	1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg	
610 615 620	
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc	1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe	
625 630 635 640	
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac	1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn	
645 650 655	
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc	2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly	
660 665 670	
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag	2064
Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln	
675 680 685	
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc	2112

[0065]

Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro
690 695 700

aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa 2154
Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
705 710 715

tctgattcac aggattatgt ttaaacgccca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg 2214

ttaccagaag agttattatc tatttggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat 2274

tgtcagc 2281

<210> 14
<211> 717
<212> PRT
<213> 家犬

<400> 14

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

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
35 40 45

His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
50 55 60

Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys
65 70 75 80

Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu

[0066]

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

[0067]

Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
260 265 270

Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
275 280 285

Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
290 295 300

Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
305 310 315 320

Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
325 330 335

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
340 345 350

Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
355 360 365

Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
370 375 380

Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
385 390 395 400

Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
405 410 415

Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro

[0068]

420	425	430
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu		
435	440	445
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu		
450	455	460
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser		
465	470	475 480
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser		
485	490	495
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser		
500	505	510
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe		
515	520	525
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys		
530	535	540
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln		
545	550	555 560
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr		
565	570	575
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr		
580	585	590

[0069]

Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
595 600 605

Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
610 615 620

Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
625 630 635 640

Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
645 650 655

Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
660 665 670

Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
675 680 685

Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro
690 695 700

Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
705 710 715

<210> 15
<211> 3386
<212> DNA
<213> 牛 (Bos taurus)

<220>
<221> CDS
<222> (82).. (2208)
<223>

[0070]

<400> 15	
cgcgctctcgc cccgtccacc gattgactcg ccgctcttgt ccttctctccc gctctttctt	60
ctctccccctt acggtttcaa g atg cct tcg gcc acc agc cac agc gga agc	111
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser	
1 5 10	
ggc agc aag tcg tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg aat	159
Gly Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Asn	
15 20 25	
gag gcg ggg gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tcc caa cac ccc atg acc	207
Glu Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Met Thr	
30 35 40	
ggc acc ggg gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg	255
Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val	
45 50 55	
atc gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggc aag ctt gat	303
Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp	
60 65 70	
gat tat cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag	351
Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln	
75 80 85 90	
ctg gat gcc gtg tct aag tac cag gaa gtc aca aat aac ttg gag ttt	399
Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe	
95 100 105	
gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agc caa gat att cag	447
Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln	
110 115 120	
aaa aca ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gag gaa	495
Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu	
125 130 135	
gct gaa cag aaa cgt tta aaa aca gta ctt gag ctg cag tat gtt ttg	543
Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu	

[0071]

140	145	150	
gac aaa cta gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg aag caa ggt ttg			591
Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu			
155	160	165	170
aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gag gag ttg tcg ttg tta gat gag			639
Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu			
175	180	185	
ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cga gac atg agc ttg agg ttg aat			687
Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn			
190	195	200	
gag cag tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ttg ctg gaa gga			735
Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly			
205	210	215	
aag gaa aaa cct gta tgt gga aca act tat aaa gct cta aag gaa att			783
Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile			
220	225	230	
gtt gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac			831
Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His			
235	240	245	250
cag aat ggt ctg tgt gag gaa gag gag gca gcc tca gca cct aca gtt			879
Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val			
255	260	265	
gaa gac cag gca gct gaa gct gaa cct gag cca gtg gaa gaa tat act			927
Glu Asp Gln Ala Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Val Glu Glu Tyr Thr			
270	275	280	
gaa caa aat gag gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga caa ttt atg			975
Glu Gln Asn Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met			
285	290	295	
gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gat tgg			1023
Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Asp Trp			
300	305	310	

[0072]

aca gtt gaa aca gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln 315 320 325 330	1071
gct gca tct cct tca gta cca gaa ccc cac tct ttg acc cca gtg gct Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala 335 340 345	1119
caa gcc gat ccc ctc gtg aga aga cag cga gta cag gac ctt atg gca Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala 350 355 360	1167
caa atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe 365 370 375	1215
gaa aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag ccg atg aat Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn 380 385 390	1263
cca gca cag aac atg gac ata ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat Pro Ala Gln Asn Met Asp Ile Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His 395 400 405 410	1311
tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt tct gta cag cca gaa Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Ser Val Gln Pro Glu 415 420 425	1359
gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag gga tat aca gca Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala 430 435 440	1407
tct caa ccc ttg tac caa cct tct cat gct act gac caa cga cca caa Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Asp Gln Arg Pro Gln 445 450 455	1455
aag gaa ccg att gat cag att cag gcg acg atc tct tta aat aca gac Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp 460 465 470	1503
cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val	1551

[0073]

475	480	485	490	
ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta				1599
Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val				
	495	500	505	
aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gta ttc aat atg aat gcc				1647
Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala				
	510	515	520	
cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag				1695
Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln				
	525	530	535	
tac cag gcc agt tac aac cag agc ttt tcc agt cag cct cac caa gta				1743
Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val				
	540	545	550	
gaa caa aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act				1791
Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr				
555	560	565	570	
tat cat ggt tct cag gac cag ccc cat caa gtg act ggt aac cac cag				1839
Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr Gly Asn His Gln				
	575	580	585	
cag cct cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat				1887
Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr				
	590	595	600	
tac aac agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggt tcc cgt ggt gct aga ggc				1935
Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly				
	605	610	615	
ttg atg aat gga tac aga gga cct gct aat gga ttc aga gga gga tat				1983
Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr				
	620	625	630	
gat ggt tac cgc cct tca ttc tct act aac act cca aac agt ggt tat				2031
Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Thr Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr				
635	640	645	650	

[0074]

aca caa tct caa ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc tat cag cgg Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg 655 660 665	2079
gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro 670 675 680	2127
cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly 685 690 695	2175
atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 700 705	2228
ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtg ccataatatg ttaccagaag agttattatc	2288
tatttggttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca	2348
ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactatgt ttactctgca	2408
tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcacccttgc	2468
ttaggagtaa aacataatat actttaatgg ggtgatattc ccatagttat ttgaagtggc	2528
ttggataaag caagactgac ttctgacatt ggataaaatc taaaaatcag ccctagagtc	2588
attcagtggg aactgacaaa actaaaatat ttcccttgaa aggaagatgg aaggagtgga	2648
gtgtgggttg gcagaacaac tgcatttcac agcttttcca cttaaattgg agcactgaac	2708
atttagatgc atacccaatt atgcatgggc cctaatacaca cagacaaggc tgggtgccagc	2768
cttaggcttg acacggcagt gttcaccctc tggccagacg actgtgggtc aagacacatg	2828
taaattgctt tttaacagct gatactgtat aagacaaagc caaaatgcaa aattaggctt	2888
tgattggcac ttttcgaaaa atatgcaaca attaagggat ataactctgga tggccgcttc	2948
tgtacttaat gtgaaatatt tagatacctt tcaaacactt aacagtttct ttgacaatga	3008

[0075]

gttttgtaag gattggtagt aaatatcatt ccttatgacg tacattgtct gtcactaatc 3068

cttgatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaa tctaattgat 3128

aatcataaca ctcttggtta catgtttttc ctgcagcctg aaagttttta taagaaaaag 3188

acatcaaag cctgctgctg ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat 3248

gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacagt cagtagtttc acttctgatg 3308

gtataagcaa acaaataaaa catgtttata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3368

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3386

<210> 16

<211> 708

<212> PRT

<213> 牛

<400> 16

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Asn Glu Ala Gly Ala Gly Ala
 20 25 30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Met Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
 35 40 45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
50 55 60

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
65 70 75 80

[0076]

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
85 90 95

Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
100 105 110

Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
115 120 125

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
130 135 140

Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
145 150 155 160

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

Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp
180 185 190

Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
195 200 205

Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
210 215 220

Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
225 230 235 240

Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
245 250 255

[0077]

Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Ala Ala Glu
260 265 270

Ala Glu Pro Glu Pro Val Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Asn Glu Val Glu
275 280 285

Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
290 295 300

Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Asp Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
305 310 315 320

Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
325 330 335

Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val
340 345 350

Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
355 360 365

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
370 375 380

Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Met Asp
385 390 395 400

Ile Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
405 410 415

[0078]

Gln Pro Asn Gln Val Ser Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
420 425 430

Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
435 440 445

Pro Ser His Ala Thr Asp Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln
450 455 460

Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
465 470 475 480

Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
485 490 495

Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
500 505 510

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn
515 520 525

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn
530 535 540

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
545 550 555 560

Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
565 570 575

Gln Pro His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
580 585 590

[0079]

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
610 615 620

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
625 630 635 640

Phe Ser Thr Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser
645 650 655

Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn
660 665 670

Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly
675 680 685

Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr
690 695 700

Gln Gln Val Asn
705

<210> 17
<211> 3150
<212> DNA
<213> 马 (Equus caballus)

<220>
<221> CDS
<222> (1).. (1917)

[0080]

<223>

<400> 17

atg gag ggc aag ctc gat gat tac caa gag cga atg aac aaa gga gaa 48
 Met Glu Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu
 1 5 10 15

agg ctt aat cag gat cag ctg gat gct gtg tct aag tac cag gaa gtc 96
 Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val
 20 25 30

aca aat aac ttg gag ttt gcg aaa gaa ttg cag agg agt ttc atg gcg 144
 Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala
 35 40 45

ttg agt cag gat att cag aaa aca ata aag aag acg gca cgt cgg gag 192
 Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu
 50 55 60

cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa cag aaa cgt tta aaa act gta ctt 240
 Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu
 65 70 75 80

gag ctg cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gaa gaa gtg cga act 288
 Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Glu Glu Val Arg Thr
 85 90 95

gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ctc tct gaa gaa gag 336
 Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu
 100 105 110

ttg tcg ctg ttg gat gag ttc tac aag tta gca gac cct gta cgg gac 384
 Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Val Arg Asp
 115 120 125

atg agc ttg agg ttg aat gag cag tat gag cat gcc tcc att cac ctg 432
 Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu
 130 135 140

tgg gac ttg ctg gaa ggg aag gaa aaa tct gtc tgt gga aca acc tat 480
 Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr
 145 150 155 160

[0081]

aaa gct ctg agg gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tcc aac tac ttt Lys Ala Leu Arg Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe 165 170 175	528
gac agc acc cac aac cac cag aat ggg ctc tgt gag gag gaa gag gct Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala 180 185 190	576
acc tca gct cca aca gct gaa gac cag gga gct gaa gct gaa cct gag Thr Ser Ala Pro Thr Ala Glu Asp Gln Gly Ala Glu Ala Glu Pro Glu 195 200 205	624
cca gca gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr 210 215 220	672
gta aat aga cag ttt atg gca gaa gcg cag ttc agt ggt gag aag gag Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Ala Gln Phe Ser Gly Glu Lys Glu 225 230 235 240	720
cag gtg gat gag tgg aca gtc gag acg gtc gag gtg gta aat tca ctc Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu 245 250 255	768
cag cag caa cct cag gct gca tct cct tca gta ccg gag ccc cac tct Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser 260 265 270	816
ttg act cca gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val 275 280 285	864
cag gac ctt atg gcg caa atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp 290 295 300	912
tca atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser 305 310 315 320	960
gca cag cct atg aat cca gca cag aat atg gac atg ccc cag ctg gtt	1008

[0082]

Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val			
325	330	335	
tgc cct cca gtt cat gct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt	1056		
Cys Pro Pro Val His Ala Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val			
340	345	350	
cct gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt	1104		
Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser			
355	360	365	
gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca	1152		
Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr			
370	375	380	
gag caa cga ccg caa aag gaa ccg act gac cag atc cag gca aca atc	1200		
Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Thr Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile			
385	390	395	400
tct tta aat aca gac cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct	1248		
Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala			
405	410	415	
tct cag cct cag gtg ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cac agc	1296		
Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser			
420	425	430	
agt ggg atc aat gta aat gca gcg cca ttc cag tcc atg caa acg gtg	1344		
Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val			
435	440	445	
ttc aac atg aat gcc ccg gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta	1392		
Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu			
450	455	460	
aaa cag caa aat cag tac cag gcc agc tat aac cag agc ttt tcc agt	1440		
Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser			
465	470	475	480
ccg cct cac caa gta gag cag aca gag ctt ccg caa gag cag ctt cag	1488		
Pro Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Pro Gln Glu Gln Leu Gln			
485	490	495	

[0083]

acg gtg gtt ggt act tac cat gct tcc caa gac cag ccc cat caa gtg Thr Val Val Gly Thr Tyr His Ala Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val 500 505 510	1536
acc ggt aac cac cag cag cct ccc cag cag aac act ggg ttt cca cgt Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg 515 520 525	1584
agc agt cag ccc tat tac aac agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser 530 535 540	1632
cgt ggt gct aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly 545 550 555 560	1680
ttc aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tcg ttc tct aac act cca Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro 565 570 575	1728
aac agc ggt tac aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser 580 585 590	1776
ggc tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly 595 600 605	1824
cag agt gga ccc cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg 610 615 620	1872
ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 625 630 635	1917
tctgattcac aggattatct ttaatcgcca aaacacactg gccagtgtac cataatatgt	1977
taccagaaga gttattatct atttgttctc cctttcagga aacttattgt aaagggactg	2037
ttttcatccc ataaagacag gactacagtt gtcagcttta tattacctgg atatggaagg	2097

[0084]

aaactatttt tactctgcat gttctgtcct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac	2157
tcagattcct ttcccttgct taggagtaaa acataatata ctttatgggg tgataatatac	2217
tccatagtta tttgaagtgg cttggaaaaa gcaagattga cttttgacat tggataaaat	2277
ctacaaatca gccctagagt ttcatgggtca ttcacaaaac taaaatattt cccttgaaag	2337
gaagatggaa ggactggagt gtggtttggc agaacaactg catttcacag cttttcctat	2397
taaattggag cactgaatgt taaatgcata ccaaattatg catgggccct taatcacaca	2457
tacatggcta ccagctttga cacagcacta ttcatcctct ggccaaacga ctgtgggttaa	2517
aaacacgtgt aaattgcttt ttaacagctg atactgtaaa agacaaagct aaaatgcaaa	2577
attaggcttt cattggcact ttctgaaaaa tatgcaacaa atttgggatg taatctggat	2637
ggccacttct gtacttaatg tgaagtattt agataccttt ttgaacactt aacagtttct	2697
tgcacaatga cttttgtaag gattggtagt atatatcatt ctttatgaca tacattgtct	2757
gttgctaatac cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa	2817
tctctcatgg ataaacctaa cactcttcgt cacatgtttt tctgcagcc tgaaggtttt	2877
taaaaggaaa agatatcaaa tgctgtctgc taccaccctt ttaaattgct atcttttgaa	2937
aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagtagt	2997
ttcagttctg atggtataag caaagcaaat aaaacgtgtt tataaaagtt gtatcttgaa	3057
acactgggtgt tcaacagcta gcagcttctg tggttcaccc cctgccttgt tagtgttacc	3117
catttatggg tatctccagc agcaatttct cta	3150

<210> 18

<211> 638

<212> PRT

<213> 马

[0085]

<400> 18

Met Glu Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu
1 5 10 15

Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val
20 25 30

Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala
35 40 45

Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu
50 55 60

Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu
65 70 75 80

Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Glu Glu Val Arg Thr
85 90 95

Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu
100 105 110

Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Val Arg Asp
115 120 125

Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu
130 135 140

Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr
145 150 155 160

[0086]

Lys Ala Leu Arg Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe
165 170 175

Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala
180 185 190

Thr Ser Ala Pro Thr Ala Glu Asp Gln Gly Ala Glu Ala Glu Pro Glu
195 200 205

Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr
210 215 220

Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Ala Gln Phe Ser Gly Glu Lys Glu
225 230 235 240

Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu
245 250 255

Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser
260 265 270

Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val
275 280 285

Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp
290 295 300

Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser
305 310 315 320

Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val

[0087]

325

330

335

Cys Pro Pro Val His Ala Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val
340 345 350

Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser
355 360 365

Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr
370 375 380

Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Thr Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile
385 390 395 400

Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala
405 410 415

Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser
420 425 430

Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val
435 440 445

Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu
450 455 460

Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser
465 470 475 480

Pro Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Pro Gln Glu Gln Leu Gln
485 490 495

[0088]

Thr Val Val Gly Thr Tyr His Ala Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val
500 505 510

Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg
515 520 525

Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser
530 535 540

Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly
545 550 555 560

Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro
565 570 575

Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser
580 585 590

Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly
595 600 605

Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg
610 615 620

Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
625 630 635

<210> 19
<211> 6181
<212> DNA
<213> 小鼠 (Mus musculus)

[0089]

<220>
 <221> CDS
 <222> (179)..(2302)
 <223>

<400> 19
 gctggctggc taagtccctc ccgcgccggc tcttgctcca ctaggagcag ctccagagccg 60
 cggggacagg gcgaagcggc ctgcgccac ggagcgcaag tctctgttct caacgcagca 120
 ccacccttgc cccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggtccgcg cgcgcacg 178
 atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga 226
 Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca 274
 Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
 20 25 30
 gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag 322
 Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
 35 40 45
 acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg 370
 Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
 50 55 60
 aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg 418
 Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
 65 70 75 80
 aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag 466
 Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
 85 90 95
 tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg 514
 Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
 100 105 110
 agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca 562
 Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr

[0090]

115	120	125	
gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta			610
Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu			
130	135	140	
aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat			658
Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp			
145	150	155	160
gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg			706
Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu			
165	170	175	
tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat			754
Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp			
180	185	190	
cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc			802
Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala			
195	200	205	
tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt			850
Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys			
210	215	220	
gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag			898
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln			
225	230	235	240
tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag			946
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu			
245	250	255	
gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa			994
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu			
260	265	270	
gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa			1042
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu			
275	280	285	

[0091]

tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc	1090
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser	
290 295 300	
agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca gtt gaa aca gtt gag	1138
Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu	
305 310 315 320	
gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct gcg tcc cct tca gtc	1186
Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val	
325 330 335	
cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag tca gat cca ctt gtg	1234
Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val	
340 345 350	
aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa atg caa ggg ccc tat	1282
Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr	
355 360 365	
aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa aat cag acg ctt gat	1330
Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp	
370 375 380	
cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat	1378
Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp	
385 390 395 400	
atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc	1426
Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala	
405 410 415	
caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg	1474
Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu	
420 425 430	
gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag	1522
Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln	
435 440 445	
cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag	1570
Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln	

[0092]

450	455	460	
att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca			1618
Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser			
465	470	475	480
tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt			1666
Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser			
485	490	495	
aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag			1714
Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln			
500	505	510	
tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat			1762
Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn			
515	520	525	
gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac			1810
Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn			
530	535	540	
cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa			1858
Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln			
545	550	555	560
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac			1906
Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp			
565	570	575	
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac			1954
Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn			
580	585	590	
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta			2002
Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val			
595	600	605	
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg			2050
Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg			
610	615	620	

[0093]

ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca	2098
Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser	
625 630 635 640	
ttc tgc aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct	2146
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala	
645 650 655	
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc	2194
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe	
660 665 670	
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt	2242
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg	
675 680 685	
gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag	2290
Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln	
690 695 700	
caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact	2342
Gln Val Asn	
705	
ggccagtgtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttggtctt ccctttcagg	2402
aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt	2462
acattacctg gatatggaag gaaactatgt ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat	2522
cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc ctgcttagg agtaaaacat	2582
tatatactta tgggggtgata atatctccat agttagttag agtggcttgg aaaaaaatg	2642
caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtgg	2702
aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtgggtta	2762
gcaaaactgc atttcatagc tttccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac	2822
caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca	2882

[0094]

ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tcttttagtag	2942
tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcagget ttgattggct cttctggaaa	3002
ataigcatca aatatggggg ataactctga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat	3062
ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc	3122
ctgtttgtca ttccacacca taattgcatt gtcactacta atccttgat cttgctgtat	3182
tgttactcaa attggtaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca	3242
cttttggta catgttttct cctgcagcct gaaagtctt aaagaaaaag atatcaaag	3302
cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccggtat gtgttttaga	3362
ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa	3422
taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa	3482
agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgttct	3542
tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaacctgt ttgaattctc tcctttcctc	3602
aaggagacac ttatgttcaa agtggtgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag	3662
tttgagatg gaaaggtag cagtactta gccatatgtt ctgtgttga atttgtgcta	3722
gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgctc cattccattt	3782
tatgtcatgg agaaataatt ccacttgga acacaaaggc taagttaatg ttattttctg	3842
tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagccg	3902
gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg	3962
gttttgtage ctactaaaac tgcctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta	4022
gggtggtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagttcttg	4082
acttttctca tgtgtgggta tggtagatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc	4142

[0095]

aagactat	ttt	tgccagcacc	tacactt	gtg	tgctttaaaa	gacaactacc	tg	gggatgtac	4202	
cacaaccata	tg	ttaattgt	attttatt	gg	gatggataaa	atgtttgt	gg	tttattggat	4262	
aatccctaga	tg	gtgtgtg	tta	cgtgtgtaga	atataat	ttt	atgata	gtaa	gaaagcaaaa	4322
ttgaagaaaa	ta	agtttagt	attgaatt	tg	agttctgaag	tgaattcagg	ga	atgtgtctca	4382	
cgtttcgggc	tt	ctacccaa	agtgtagg	gc	agaaggtgta	aaagttgt	tt	gtagtttgac	4442	
ttgtttat	ttt	taagttgc	ttattcct	tt	caacagcaac	atatcatt	ag	ctgtcattct	4502	
accattgcag	tt	ctagtgag	ttttaac	gtc	tg	cattcaag	actgttt	taa	aagcaacctc	4562
actggacaga	ga	actgctaa	agtccttt	cc	ttaagatctg	agtccttt	gtt	actcagtatc	4622	
ttctataata	tg	caaatgct	tgtctagagg	cagaagac	ct	ttgtttgg	ta	agtggtga	4682	
ttttaccaga	gt	acagggaa	ctgatgg	tcc	tacatgtctc	ttagtgtagt	aagactataa		4742	
aatctttt	gt	acatgcacaa	ttcacagt	at	gtttagatac	cacgtgtata	at	gccccccc	4802	
ctccccagg	tag	catgcca	ttgatgact	t	ttgcttagg	gccatttt	at	taccagggcc	4862	
ttaatat	tcc	taaaaagatg	at	tttttttc	atcctttctc	ctcttttgat	cattgtatct		4922	
tgatattaaa	aacatgac	ct	tccaatgatt	gtagtaaatt	aacttctata	gttctttt	gt		4982	
ctctatat	gt	attcatatat	atgctatt	gt	atagagactt	caaggagaca	tg	gagatgca	5042	
tgcttattct	caggttcatt	cactaagg	tg	cttggcagac	aaccagtttc	taagtgcaga			5102	
atgtagttaa	gcagcttcat	atatgtgcca	ggcaattt	gt	tttgttaaat	tttcatctac			5162	
ttaaggaaat	agggtatt	gt	agcttaggct	gatcataccc	ttcatttcaa	ccttaagctc			5222	
tcaacctgca	tccatccgac	ttgagctatt	aagtacttta	gttttatcga	gtataagtta				5282	
acagaaaaag	taaattaagc	tttgccttta	ctat	tttgaa	tttatataca	ttctggaaaa			5342	
acttagaaaac	tg	ttgtgtatat	ttcattagat	t	aaattatat	gaaaatgtga	tt	gttttatag	5402	

[0096]

caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt aagtgtcctt tgaagagaga 5462
 agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgtttagcact 5522
 gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcttg catagccttg atccttcacc 5582
 gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttgta 5642
 tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatata tcttttagcga gacaacctga 5702
 aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag 5762
 tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca 5822
 tggttcaact gtgtgggttaa tgataaatat atgacttagt cggtatgata tggaaagact 5882
 tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag 5942
 agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct 6002
 ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttgaagc 6062
 tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag 6122
 tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6181

<210> 20

<211> 707

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 20

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
 20 25 30

[0097]

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
35 40 45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
50 55 60

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
65 70 75 80

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
85 90 95

Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
100 105 110

Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
115 120 125

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
130 135 140

Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
145 150 155 160

Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu
165 170 175

Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp
180 185 190

Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
195 200 205

[0098]

Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
210 215 220

Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
225 230 235 240

Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
245 250 255

Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
260 265 270

Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
275 280 285

Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
290 295 300

Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
305 310 315 320

Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
325 330 335

Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
340 345 350

Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
355 360 365

[0099]

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
370 375 380

Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
385 390 395 400

Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
405 410 415

Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
420 425 430

Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
435 440 445

Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
450 455 460

Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
465 470 475 480

Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
485 490 495

Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
500 505 510

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
515 520 525

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
530 535 540

[0100]

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
545 550 555 560

Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
565 570 575

Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
580 585 590

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
610 615 620

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
625 630 635 640

Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala
645 650 655

Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe
660 665 670

Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg
675 680 685

Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln
690 695 700

[0101]

Gln Val Asn
705

<210> 21
<211> 6141
<212> DNA
<213> 小鼠

<220>
<221> CDS
<222> (139).. (2262)
<223>

<400> 21
cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgccgcg tcgcgcgttt gtcccgcgtc 60

tctcccgcgc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgttt tttcctctcc 120

tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc 171
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
1 5 10

agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag 219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu
15 20 25

gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc 267
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly
30 35 40

acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc 315
Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile
45 50 55

gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat 363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp
60 65 70 75

tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg 411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu
80 85 90

[0102]

gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala 95 100 105	459
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys 110 115 120	507
aca ata aag aag aca gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala 125 130 135	555
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp 140 145 150 155	603
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser 160 165 170	651
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe 175 180 185	699
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu 190 195 200	747
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys 205 210 215	795
gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val 220 225 230 235	843
gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln 240 245 250	891
aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag	939

[0103]

Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu	
255 260 265	
gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag	987
Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu	
270 275 280	
caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca	1035
Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala	
285 290 295	
gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca	1083
Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr	
300 305 310 315	
gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct	1131
Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala	
320 325 330	
gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag	1179
Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln	
335 340 345	
tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa	1227
Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln	
350 355 360	
atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa	1275
Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu	
365 370 375	
aat cag acg ctt gat cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct	1323
Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro	
380 385 390 395	
acc cag aac atg gat atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct	1371
Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser	
400 405 410	
gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc	1419
Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala	
415 420 425	

[0104]

aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct	1467
Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser	
430 435 440	
cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa	1515
Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys	
445 450 455	
gag cca atg gat cag att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag	1563
Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln	
460 465 470 475	
act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc	1611
Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe	
480 485 490	
cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat	1659
Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn	
495 500 505	
gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca	1707
Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro	
510 515 520	
gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac	1755
Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr	
525 530 535	
cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa	1803
Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu	
540 545 550 555	
caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac	1851
Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr	
560 565 570	
cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa	1899
His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln	
575 580 585	
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac	1947

[0105]

Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	
		590					595					600				
aac	agt	cgt	ggg	gta	tct	cga	gga	ggg	tct	cgt	ggt	gcc	aga	ggc	ttg	1995
Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	
		605					610					615				
atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttt	aga	gga	gga	tat	gat	2043
Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	
		620				625				630					635	
ggt	tac	cgc	cct	tca	ttc	tcg	aac	act	cca	aac	agt	ggt	tat	tca	cag	2091
Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Ser	Gln	
				640						645					650	
tct	cag	ttc	act	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggt	tac	cag	cgg	gat	gga	2139
Ser	Gln	Phe	Thr	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	
				655						660					665	
tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	agt	gga	cca	cgg	gga	2187
Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	
				670						675					680	
gcc	cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc	aac	aga	ggg	atg	ccg	2235
Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	Asn	Arg	Gly	Met	Pro	
				685											695	
caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa	tgtgatacac	aggattatgt						2282
Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn									
						705										
700																
ttaatcgcca	aaaacacact	ggccagtgtgta	ccataatatg	ttaccagaag	agttattatc											2342
tatttgttct	ccctttcagg	aaacttattg	taaagggact	gttttcatcc	cataaagaca											2402
ggactgcaat	tgtcagcttt	acattacctg	gatatggaag	gaaactat	ttattctgca											2462
tgttctgtcc	taagcgtcat	cttgagcctt	gcacacaata	caatactcag	attcctcacc											2522
cttgcttagg	agtaaaacat	tatatactta	tggggtgata	atatctccat	agttagttga											2582
agtggcttgg	aaaaaaaaatg	caagattgaa	tttttgacct	tggataaaat	ctacaatcag											2642

[0106]

ccctagaact attcagtgg	aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg	2702
aaggagtgga gtgtggttta	gcaaaactgc atttcatagc tttccatta aattggagca	2762
ccgacagatt aaaagcatac	caaattatgc atgggtcctt actcacaca gtgaggctgg	2822
ctaccagcct tgacatagca	ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca	2882
tgtaaattgc tctttagtag	tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct	2942
ttgattggct cttctggaaa	atatgcatca aatatggggg ataatctgga tgggctgctg	3002
ctgtgctcaa tgtgaactat	ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat	3062
gacttacatg gggattggtc	ctgtttgtca ttcctcacca taattgcatt gtcactacta	3122
atccttggat cttgctgtat	tgttactcaa attggttaata ggtactgatg gaaatcgcta	3182
atggatggat aatcataaca	cttttggtea catgttttct cctgcagcct gaaagtctt	3242
aaagaaaaag atatcaaatg	cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa	3302
gcaccggtat gtgttttaga	ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc	3362
agttctgatg gcaaaacaaa	taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggt	3422
gttcaacagc tagcagctaa	agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg	3482
ttatgtctag tagctgttc	tgaagtatct tcatttatct tttgtcaaat ttaacctgt	3542
ttgaattctc tcctttcctc	aaggagacac ttatgttcaa agtggtgatt ctttgctta	3602
ggtgcataga gagtagacag	tttgagatg gaaaggtag cagtgactta gccatatgtt	3662
ctgtgttgga atttgtgcta	gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg	3722
ctgcttgccc cattccattt	tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtg acacaaaggc	3782
taagttaatg ttattttctg	tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt	3842
tttttttttt ttccaagccg	gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcactatta	3902

[0107]

gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt	3962
ccacattcaa aagttttgta ggggtggtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa	4022
ataaataaaa taagttcttg actttttctca tgtgtggtta tggtagatca tattggaagg	4082
gttatctggt tacttttgcc aagactatit tgccagcacc tacacttggt tgctttaaaa	4142
gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tggttaattgt attttattgg gatggataaa	4202
atgtttgtgg ttatttggat aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatit	4262
atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag	4322
tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctaccaa agtgtagggc agaagggtga	4382
aaagttgttt gtagtttgac ttgtttatit tttaagttgc ttattcctit caacagcaac	4442
atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag	4502
actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg	4562
agtctttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaagtgt tgtctagagg cagaagacct	4622
tttgtttggc caagtgtgta ttttaccaga gtacaggga ctagtggtcc tacatgtctc	4682
ttagttagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac	4742
cacgtgtata atgcccccc ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt ttgcttagg	4802
gccattttat taccagggcc ttaatatcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc	4862
ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt	4922
aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt	4982
caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac	5042
aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcac atatgtgcca ggcaatttgt	5102
tttgttaaat ttctatctac ttaaggaaat agggatttgt agcttaggct gatcataccc	5162

[0108]

ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta	5222
gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc ttgacctta ctattttgaa	5282
tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat	5342
gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt	5402
aagtgtcct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta	5462
gactactgta tgtagcact gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg	5522
catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa	5582
cttaaagtca ggttttgta tatttatttg taagtcttaa ttctctctaa atactatata	5642
tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat	5702
ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca	5762
gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtggttaa tgataaatat atgacttagt	5822
cggtatgatac tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg	5882
agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta	5942
agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag tttcttcca tgtttagttt	6002
ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttg	6062
ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa	6122
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa	6141

<210> 22

<211> 707

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 22

[0109]

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
20 25 30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
35 40 45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
50 55 60

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
65 70 75 80

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
85 90 95

Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
100 105 110

Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
115 120 125

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
130 135 140

Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
145 150 155 160

Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu

[0110]

	165	170	175
Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp			
180	185	190	
Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala			
195	200	205	
Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys			
210	215	220	
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln			
225	230	235	240
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu			
245	250	255	
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu			
260	265	270	
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu			
275	280	285	
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser			
290	295	300	
Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu			
305	310	315	320
Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val			
325	330	335	

[0111]

Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
340 345 350

Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
355 360 365

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
370 375 380

Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
385 390 395 400

Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
405 410 415

Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
420 425 430

Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
435 440 445

Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
450 455 460

Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
465 470 475 480

Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
485 490 495

Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln

[0112]

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

[0113]

Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg
 675 680 685

Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln
 690 695 700

Gln Val Asn
 705

<210> 23

<211> 6114

<212> DNA

<213> 小鼠

<220>

<221> CDS

<222> (139).. (2235)

<223>

<400> 23

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc 60

tctcccgcgtc cgtctctctga cttgctggtc ttgtcttccc ctcccgtttt ttctctctcc 120

tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc 171

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly

1 5 10

agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag 219

Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu

15 20 25

gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc 267

Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly

30 35 40

acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc 315

Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile

[0114]

45	50	55	
gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat			363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp			
60	65	70	75
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg			411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu			
80	85	90	
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca			459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala			
95	100	105	
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa			507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys			
110	115	120	
aca ata aag aag aca gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca			555
Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala			
125	130	135	
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat			603
Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp			
140	145	150	155
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt			651
Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser			
160	165	170	
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc			699
Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe			
175	180	185	
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag			747
Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu			
190	195	200	
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa			795
Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys			
205	210	215	

[0115]

gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val 220 225 230 235	843
gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln 240 245 250	891
aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu 255 260 265	939
gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu 270 275 280	987
caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala 285 290 295	1035
gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr 300 305 310 315	1083
gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala 320 325 330	1131
gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln 335 340 345	1179
tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln 350 355 360	1227
atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag acg ctt gat cct gcc att gta Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val 365 370 375	1275
tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat atg cct cag ctg Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu [0116]	1323

380	385	390	395	
gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa				1371
Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln				
400	405	410		
gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca				1419
Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr				
415	420	425		
agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct				1467
Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala				
430	435	440		
acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag att cag gca aca				1515
Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr				
445	450	455		
ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct				1563
Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala				
460	465	470	475	
gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac				1611
Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His				
480	485	490		
agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg				1659
Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr				
495	500	505		
gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg				1707
Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr				
510	515	520		
tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc				1755
Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser				
525	530	535		
agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg				1803
Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu				
540	545	550	555	

[0117]

caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac cag cct cat caa Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln 560 565 570	1851
gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro 575 580 585	1899
cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly 590 595 600	1947
tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn 605 610 615	1995
gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr 620 625 630 635	2043
cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr 640 645 650	2091
tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser 655 660 665	2139
ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro 670 675 680	2187
aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 685 690 695	2235
tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtg ccataatatg	2295
ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact	2355
gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag	2415

[0118]

gaaactat	ttattctgca	tgttctgtcc	taagcgatcat	cttgagcctt	gcacacaata	2475
caatactcag	attcctcacc	cttgcttagg	agtaaaacat	tatatactta	tggggtgata	2535
atatctccat	agttagtga	agtggcttgg	aaaaaaaaatg	caagattgaa	tttttgacct	2595
tggataaaat	ctacaatcag	ccctagaact	attcagtggg	aattgacaaa	gttaaagcat	2655
tttctttgaa	aggaagatgg	aaggagtgga	gtgtgggtta	gcaaaactgc	atttcatagc	2715
tttccatta	aattggagca	ccgacagatt	aaaagcatac	caaattatgc	atgggtcctt	2775
actcacacaa	gtgaggctgg	ctaccagcct	tgacatagca	ctcactagtc	ttctggccaa	2835
acgactgtga	ttaaaacaca	tgtaaattgc	tcttttagtag	tggatactgt	gtaagacaaa	2895
gccaaattgc	aatcaggct	ttgattggct	cttctggaaa	atatgcatca	aatatggggg	2955
ataatctgga	tgggctgctg	ctgtgctcaa	tgtgaactat	ttagatacct	ttggaacact	3015
taacagtttc	tctgaacaat	gacttacatg	gggattggtc	ctgtttgtca	ttcctcacca	3075
taattgcatt	gtcatcacta	atccttggat	cttgctgtat	tgttactcaa	attggtaata	3135
ggtactgatg	gaaatcgcta	atggatggat	aatcataaca	cttttggtca	catgttttct	3195
cctgcagcct	gaaagtctct	aaagaaaaag	atatcaaag	cctgctgcta	ccaccctttt	3255
aaattgctat	ctttagaaaa	gcaccggtat	gtgtttttaga	ttcatttccc	tgttttaggg	3315
aaatgacagg	cagtagtttc	agttctgatg	gcaaaacaaa	taaaaacatg	tttctaaaag	3375
ttgtatcttg	aaacactggg	gttcaacagc	tagcagctaa	agtaattcaa	cccatgcatt	3435
gctagtgtca	cagcctttgg	ttatgtctag	tagctgtttc	tgaagtat	tttcatttatct	3495
ttgtcaaat	ttaacctgt	ttgaattctc	tcctttcctc	aaggagacac	ttatgttcaa	3555
agtgttgatt	ctttgcctta	ggtgcataga	gagtagacag	tttgagatg	gaaaggtag	3615
cagtgactta	gccatatg	ctgtgttgga	atttgtgcta	gcagtttgag	cactagctct	3675

[0119]

gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt	3735
ccacttggta acacaaaggc taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact	3795
tttagccttt tgtaaacctt tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa	3855
ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgcg gttttgtagc ctactaaaac	3915
tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtggtga taatggggaa	3975
gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagtcttg acttttctca tgtgtggtta	4035
tggtacatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgc aagactattt tgccagcacc	4095
tacacttggtg tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt	4155
attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta	4215
cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt	4275
attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa	4335
agtgtagggc agaagggtga aaagttgttt gtagtttgac ttgtttatit ttttaagttgc	4395
ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag	4455
ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa	4515
agtcttttcc ttaagatctg agtctttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct	4575
tgtctagagg cagaagacct ttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa	4635
ctgatgggcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa	4695
ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgcccccc ctccccagg tagcatgcca	4755
ttgatgactt ttgcttagg gccatittat taccagggcc ttaatatcc taaaaagatg	4815
attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct	4875
tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat	4935

[0120]

atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt	4995
cactaaggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat	5055
atatgtgcc a ggcaatttgt tttgttaa at tttcatctac ttaaggaaat aggggtattgt	5115
agcttaggct gatcataccc ttcattttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac	5175
ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaage	5235
tttgccctta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat	5295
ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata	5355
caccctaagg aaaactcctt aagtgtcct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg	5415
tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgtagcact gtacattaat agtctgttgt	5475
gaagcttgag cagtttcctg catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag	5535
tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggt aatttatttg taagtcttaa	5595
tttctctaa atactatata tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg	5655
tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag tggtagaaaa attaccctc	5715
aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtgga tggttcaact gtgtggttaa	5775
tgataaatat atgacttagt cggtatgac tggaaagact tgattgaaag ataattcagc	5835
tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc	5895
agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag	5955
ttttctcca tgtttagttt ttgtctcaac atttgaagc tattgaaggt tttaaaatgg	6015
tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg	6075
ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	6114

<210> 24

[0121]

<211> 698

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 24

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
20 25 30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
35 40 45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
50 55 60

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
65 70 75 80

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
85 90 95

Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
100 105 110

Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
115 120 125

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
130 135 140

[0122]

Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
145 150 155 160

Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu
165 170 175

Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp
180 185 190

Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
195 200 205

Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
210 215 220

Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
225 230 235 240

Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
245 250 255

Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
260 265 270

Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
275 280 285

Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
290 295 300

Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
305 310 315 320

[0123]

Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
325 330 335

Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
340 345 350

Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
355 360 365

Asn Phe Ile Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met
370 375 380

Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val
385 390 395 400

His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro
405 410 415

Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr
420 425 430

Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro
435 440 445

Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr
450 455 460

Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln
465 470 475 480

[0124]

Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn
485 490 495

Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn
500 505 510

Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser
515 520 525

Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln
530 535 540

Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly
545 550 555 560

Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His
565 570 575

Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro
580 585 590

Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg
595 600 605

Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly
610 615 620

Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr
625 630 635 640

Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg
645 650 655

[0125]

Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro
 660 665 670

Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly
 675 680 685

Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
 690 695

<210> 25
 <211> 3548
 <212> DNA
 <213> 小鼠

<220>
 <221> CDS
 <222> (179).. (2257)
 <223>

<400> 25
 gctggctggc taagtccctc ccgcgccggc tcttgtccca ctaggagcag ctcagagccg 60

cggggacagg gcgaagcggc ctgcgcccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca 120

ccacccttgc cccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg 178

atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga 226
 Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15

ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca 274
 Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
 20 25 30

gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag 322
 Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
 35 40 45

[0126]

acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg 50 55 60	370
aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met 65 70 75 80	418
aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys 85 90 95	466
tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg 100 105 110	514
agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr 115 120 125	562
gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu 130 135 140	610
aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp 145 150 155 160	658
gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu 165 170 175	706
tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp 180 185 190	754
cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala 195 200 205	802
tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt	850

[0127]

Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys			
210	215	220	
gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag	898		
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln			
225	230	235	240
tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag	946		
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu			
245	250	255	
gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa	994		
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu			
260	265	270	
gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa	1042		
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu			
275	280	285	
tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc	1090		
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser			
290	295	300	
agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca gtt gaa aca gtt gag	1138		
Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu			
305	310	315	320
gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct gcg tcc cct tca gtc	1186		
Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val			
325	330	335	
cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag tca gat cca ctt gtg	1234		
Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val			
340	345	350	
aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa atg caa ggg ccc tat	1282		
Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr			
355	360	365	
aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa aat cag acg ctt gat	1330		
Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp			
370	375	380	

[0128]

cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp 385 390 395 400	1378
atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala 405 410 415	1426
caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu 420 425 430	1474
gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln 435 440 445	1522
cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln 450 455 460	1570
att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser 465 470 475 480	1618
tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser 485 490 495	1666
aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln 500 505 510	1714
tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn 515 520 525	1762
gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn 530 535 540	1810
cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa	1858

[0129]

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln			
545	550	555	560
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac	1906		
Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp			
565	570	575	
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac	1954		
Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn			
580	585	590	
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta	2002		
Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val			
595	600	605	
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg	2050		
Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg			
610	615	620	
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca	2098		
Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser			
625	630	635	640
ttc tog aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct	2146		
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala			
645	650	655	
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc	2194		
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe			
660	665	670	
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat	2242		
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn			
675	680	685	
ata ttg tgg tgg tga tctagctcc tatgtggagc ttctgttctg gccttgaag	2297		
Ile Leu Trp Trp			
690			
aactgttcat agtccgcgatg taggttacat gtaggaata catttatctt ttccagactt	2357		
gttgctaaag attaaatgaa atgctctggtt tctaaaattt catcttgaat ccaaatttta	2417		

[0130]

atTTTTgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag aacattttct ctgcctcaga	2477
aaagcgTTTT tccaactgga aatttatttt tcaggtctta aaacctgcta aatgttttta	2537
ggaagtacct actgaaactt ttgtgaagac atTTTTggaa cgagcttgaa catttatata	2597
aatttattac cctctttgat ttttgaaaca tgcataattat atttaggctg agaagccctt	2657
caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacctt ttagaattga cataactaat	2717
ctaaacttga acacttttag gaccaatgtt agtgttctaa ataccaacat atttctgatg	2777
tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat taaaatttag aatgacaagc	2837
ttaagagget ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa aataatttct tacatgggca	2897
gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg taatctgatg ttctaaatgg	2957
ttctcttatt gaaggaggtt aaagaattag gtttcttaca gtttttggtt ggccatgaca	3017
tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt aatttgaatg ctagtggcaa	3077
ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg gtcactctggg aaaaatactg	3137
aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc ttctatccca ccttgtagca	3197
tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct gtttcaacag catgtaaaaa	3257
gttattttta ctgttacaag tcattataca atTTTgaatg ttctgtagtt tctttttaac	3317
agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt attaattttg atagtatgat	3377
gtcacttcct attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga atgtgagctc catgagagca	3437
ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg cctcatgaca gtgcctggca	3497
catagtaggc actcaataaa tacttggtga atgaatgaaa aaaaaaaaaa a	3548

<210> 26

<211> 692

[0131]

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 26

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
20 25 30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
35 40 45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
50 55 60

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
65 70 75 80

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
85 90 95

Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
100 105 110

Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
115 120 125

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
130 135 140

Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp

[0132]

145	150	155	160
Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu			
165	170	175	
Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp			
180	185	190	
Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala			
195	200	205	
Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys			
210	215	220	
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln			
225	230	235	240
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu			
245	250	255	
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu			
260	265	270	
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu			
275	280	285	
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser			
290	295	300	
Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu			
305	310	315	320

[0133]

Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
325 330 335

Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
340 345 350

Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
355 360 365

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
370 375 380

Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
385 390 395 400

Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
405 410 415

Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
420 425 430

Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
435 440 445

Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
450 455 460

Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
465 470 475 480

Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser

[0134]

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

[0135]

Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe
 660 665 670

Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn
 675 680 685

Ile Leu Trp Trp
 690

<210> 27
 <211> 3508
 <212> DNA
 <213> 小鼠

<220>
 <221> CDS
 <222> (139).. (2217)
 <223>

<400> 27
 cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc 60
 tctccccgtc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt tttcctctcc 120
 tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc 171
 Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
 1 5 10
 agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag 219
 Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu
 15 20 25
 gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc 267
 Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly
 30 35 40
 acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc 315
 Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile

[0136]

45	50	55	
gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat			363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp			
60	65	70	75
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg			411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu			
80	85	90	
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca			459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala			
95	100	105	
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa			507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys			
110	115	120	
aca ata aag aag aca gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca			555
Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala			
125	130	135	
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat			603
Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp			
140	145	150	155
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt			651
Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser			
160	165	170	
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc			699
Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe			
175	180	185	
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag			747
Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu			
190	195	200	
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa			795
Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys			
205	210	215	

[0137]

gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val 220 225 230 235	843
gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln 240 245 250	891
aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu 255 260 265	939
gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu 270 275 280	987
caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala 285 290 295	1035
gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr 300 305 310 315	1083
gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala 320 325 330	1131
gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln 335 340 345	1179
tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln 350 355 360	1227
atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu 365 370 375	1275
aat cag acg ctt gat cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro	1323

[0138]

380	385	390	395	
acc cag aac atg gat atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct				1371
Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser				
400	405	410		
gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc				1419
Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala				
415	420	425		
aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct				1467
Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser				
430	435	440		
cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa				1515
Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys				
445	450	455		
gag cca atg gat cag att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag				1563
Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln				
460	465	470	475	
act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc				1611
Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe				
480	485	490		
cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat				1659
Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn				
495	500	505		
gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca				1707
Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro				
510	515	520		
gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac				1755
Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr				
525	530	535		
cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa				1803
Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu				
540	545	550	555	

[0139]

caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac	1851
Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr	
560 565 570	
cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa	1899
His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln	
575 580 585	
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac	1947
Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr	
590 595 600	
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg	1995
Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu	
605 610 615	
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat	2043
Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp	
620 625 630 635	
ggg tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag	2091
Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln	
640 645 650	
tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga	2139
Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly	
655 660 665	
tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga	2187
Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly	
670 675 680	
gcc cca cga ggt aat ata ttg tgg tgg tga tcctagctcc tatgtggagc	2237
Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp	
685 690	
ttctgttctg gccttgaag aactgttcat agtccgcatg taggttacat gttaggaata	2297
catttatctt ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctgtt tctaaaattt	2357
catcttgaat ccaaatttta atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag	2417

[0140]

aacattttct ctgcctcaga aaagcgtttt tccaactgga aatttatatt tcagggtcta	2477
aaacctgcta aatgttttta ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa	2537
cgagcttgaa catttatata aatttattac cctctttgat ttttgaaaca tgcatattat	2597
atttaggctg agaagcccll caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaaccat	2657
ttagaattga cataactaat ctaaaactga acacttttag gaccaatgtt agtgttctaa	2717
ataccaacat atttctgatg tttaaacaga tctcccaaatt tcttaggacc ttgatgtcat	2777
taaaatttag aatgacaagc ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa	2837
aataatttct tacatgggca gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg	2897
taatctgatg ttctaaatgg ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca	2957
gtttttggct ggccatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt	3017
aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg	3077
gtcatctggg aaaaatactg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc	3137
ttctatccca cctttagca tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct	3197
gtttcaacag catgtaaaaa gttattttta ctgttacaag tcattataca attttgaatg	3257
ttctgtagtt tctttttaac agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt	3317
attaattttg atagtatgat gtcacttctt attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga	3377
atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attccaacg	3437
cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttggtga atgaatgaaa	3497
aaaaaaaaa a	3508

<210> 28

<211> 692

<212> PRT

[0141]

<213> 小鼠

<400> 28

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
20 25 30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
35 40 45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
50 55 60

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
65 70 75 80

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
85 90 95

Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
100 105 110

Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
115 120 125

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
130 135 140

Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
145 150 155 160

[0142]

Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu
165 170 175

Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp
180 185 190

Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
195 200 205

Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
210 215 220

Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
225 230 235 240

Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
245 250 255

Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
260 265 270

Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
275 280 285

Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
290 295 300

Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
305 310 315 320

[0143]

Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
325 330 335

Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
340 345 350

Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
355 360 365

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
370 375 380

Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
385 390 395 400

Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
405 410 415

Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
420 425 430

Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
435 440 445

Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
450 455 460

Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
465 470 475 480

Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
485 490 495

[0144]

Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
500 505 510

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
515 520 525

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
530 535 540

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
545 550 555 560

Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
565 570 575

Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
580 585 590

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
610 615 620

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
625 630 635 640

Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala
645 650 655

[0145]

Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe
 660 665 670

Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn
 675 680 685

Ile Leu Trp Trp
 690

<210> 29

<211> 2109

<212> DNA

<213> 原鸡 (Gallus gallus)

<220>

<221> CDS

<222> (1).. (2109)

<223>

<400> 29

atg ccc tcg gct acc aac ggc acc atg gcg agc agc agc ggg aag gcg 48
 Met Pro Ser Ala Thr Asn Gly Thr Met Ala Ser Ser Ser Gly Lys Ala
 1 5 10 15

ggc ccg ggc ggc aac gag cag gcc ccg gcg gcg gca gcg gcg gcc ccg 96
 Gly Pro Gly Gly Asn Glu Gln Ala Pro Ala Ala Ala Ala Ala Ala Pro
 20 25 30

cag gcg tcg ggc ggc agc atc acc tcg gtt cag acc gag gcc atg aag 144
 Gln Ala Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Val Gln Thr Glu Ala Met Lys
 35 40 45

cag atc ttg gga gtg atc gac aaa aag ctc cgc aac ctc gag aag aaa 192
 Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys
 50 55 60

aag agc aaa ctt gac gat tac cag gaa cga atg aac aag ggg gaa cgt 240
 Lys Ser Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg
 65 70 75 80

[0146]

cta aat caa gat caa ctg gat gca gtg tca aaa tac cag gaa gtg aca Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr	288
85 90 95	
aat aac ctg gaa ttc gct aaa gaa ctg cag agg agc ttt atg gca ctg Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu	336
100 105 110	
agc caa gat atc cag aaa aca ata aaa aag acg gct cgc agg gag cag Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln	384
115 120 125	
ctg atg aga gaa gag gct gag cag aag cgt tta aag act gtg cta gag Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu	432
130 135 140	
ctg cag ttc att ttg gac aag ttg ggt gac gat gaa gtg cgc agt gac Leu Gln Phe Ile Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Ser Asp	480
145 150 155 160	
ttg aaa caa gga tca aat gga gta ccg gta ctg aca gag gag gaa ctg Leu Lys Gln Gly Ser Asn Gly Val Pro Val Leu Thr Glu Glu Glu Leu	528
165 170 175	
aca atg ctg gat gaa ttt tac aag cta gtt tac cct gaa agg gac atg Thr Met Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Tyr Pro Glu Arg Asp Met	576
180 185 190	
aac atg agg ttg aat gag cag tat gag caa gca tct gtt cac ctg tgg Asn Met Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu Gln Ala Ser Val His Leu Trp	624
195 200 205	
gac tta ctg gaa ggg aag gaa aaa ccc gtt tgt gga aca acc tat aaa Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys	672
210 215 220	
gcc ctg aag gag gtt gtt gaa cgt att ctt caa act agt tac ttt gat Ala Leu Lys Glu Val Val Glu Arg Ile Leu Gln Thr Ser Tyr Phe Asp	720
225 230 235 240	
agc acc cat aac cat cag aac ggg tta tgt gag gaa gaa gag gca gca	768

[0147]

Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala	
245 250 255	
ccc aca cct gca gta gaa gac act gta gca gaa gct gag cct gat cca	816
Pro Thr Pro Ala Val Glu Asp Thr Val Ala Glu Ala Glu Pro Asp Pro	
260 265 270	
gca gaa gaa ttt act gaa cct act gaa gtt gaa tcg act gag tat gta	864
Ala Glu Glu Phe Thr Glu Pro Thr Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val	
275 280 285	
aac aga caa ttc atg gca gag act cag ttc agc agt agt gag aag gaa	912
Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Ser Glu Lys Glu	
290 295 300	
cag gta gat gag tgg aca gtt gaa acg gtt gag gtt gta aat tca ctg	960
Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu	
305 310 315 320	
cag caa caa aca caa gct aca tct cct cca gtt cct gaa cct cat aca	1008
Gln Gln Gln Thr Gln Ala Thr Ser Pro Pro Val Pro Glu Pro His Thr	
325 330 335	
ctc act act gtg gct caa gca gat cct ctt gtt aga aga cag aga gta	1056
Leu Thr Thr Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val	
340 345 350	
cag gac ctt atg gcc cag atg cag ggt cca tat aac ttc atg cag gac	1104
Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Met Gln Asp	
355 360 365	
tct atg ctg gag ttt gag aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct	1152
Ser Met Leu Glu Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser	
370 375 380	
gca cag ccc atg aat cca gca cag aat ttg gac atg ccg caa atg gtc	1200
Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Leu Asp Met Pro Gln Met Val	
385 390 395 400	
tgc cct cca gtt cat act gag tca aga ctt gcc cag cct aat caa gtt	1248
Cys Pro Pro Val His Thr Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val	
405 410 415	

[0148]

cct gtg caa cca gaa gct acg cag gtt ccc ttg gtt tca tct aca agt Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser 420 425 430	1296
gag gga tat aca gcc tcc cag ccc atg tat cag cct tct cat acc aca Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr Gln Pro Ser His Thr Thr 435 440 445	1344
gag caa cgg cca cag aag gaa tcc att gac cag att cag gct tca atg Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Ser Ile Asp Gln Ile Gln Ala Ser Met 450 455 460	1392
tca ctg aat gca gac cag acc ccg tca tca tca tca ctt ccc act gca Ser Leu Asn Ala Asp Gln Thr Pro Ser Ser Ser Ser Leu Pro Thr Ala 465 470 475 480	1440
tcc cag ccg caa gtt ttc caa gct gga tct agc aaa cct ttg cat agc Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Ser Ser Lys Pro Leu His Ser 485 490 495	1488
agc gga atc aat gtt aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa aca gta Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val 500 505 510	1536
ttc aac atg aat gca cct gtt cct cct gtt aat gag cca gaa gcc ctt Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Ala Leu 515 520 525	1584
aag caa caa aat cag tac cag gcc agt tac aac cag agt ttc tcc aat Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Asn 530 535 540	1632
cag cca cac caa gta gaa caa tca gat ctt cag caa gaa cag ctc cag Gln Pro His Gln Val Glu Gln Ser Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln 545 550 555 560	1680
aca gtg gtt ggt act tac cat ggt tct ccg gac cag acc cat caa gtg Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Pro Asp Gln Thr His Gln Val 565 570 575	1728
gca gga aac cac cag caa cct ccc cag cag aat act gga ttt cca cgc	1776

[0149]

Ala Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg			
580	585	590	
aac agt cag cct tat tac aac agt cgg gga gtg tct cgt ggt gga tca	1824		
Asn Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser			
595	600	605	
cgt ggg act cgt gga ttg atg aat ggt tac agg gga cct gca aat gga	1872		
Arg Gly Thr Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly			
610	615	620	
ttt aga gga gga tat gat ggc tac cgt cct tca ttt tcc aac act ccg	1920		
Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro			
625	630	635	640
aac agt ggt tac acg cag ccc caa ttt aat gct cct cga gat tat tca	1968		
Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Pro Gln Phe Asn Ala Pro Arg Asp Tyr Ser			
645	650	655	
aac tac cag cgg gat gga tat cag cag aac ttc aaa cgt ggt tct gga	2016		
Asn Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly			
660	665	670	
caa agt ggg cct cgg gga gct cct cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga	2064		
Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg			
675	680	685	
cca aac aga ggg atg cct caa atg aac gct cag caa gtg aat taa	2109		
Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Ala Gln Gln Val Asn			
690	695	700	

<210> 30

<211> 702

<212> PRT

<213> 原鸡

<400> 30

Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Asn	Gly	Thr	Met	Ala	Ser	Ser	Ser	Gly	Lys	Ala
1				5				10					15		

[0150]

Gly Pro Gly Gly Asn Glu Gln Ala Pro Ala Ala Ala Ala Ala Ala Pro
20 25 30

Gln Ala Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Val Gln Thr Glu Ala Met Lys
35 40 45

Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys
50 55 60

Lys Ser Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

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

Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu
100 105 110

Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln
115 120 125

Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu
130 135 140

Leu Gln Phe Ile Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Ser Asp
145 150 155 160

Leu Lys Gln Gly Ser Asn Gly Val Pro Val Leu Thr Glu Glu Glu Leu
165 170 175

Thr Met Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Tyr Pro Glu Arg Asp Met

[0151]

180	185	190
Asn Met Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu Gln Ala Ser Val His Leu Trp		
195	200	205
Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys		
210	215	220
Ala Leu Lys Glu Val Val Glu Arg Ile Leu Gln Thr Ser Tyr Phe Asp		
225	230	235 240
Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala		
245	250	255
Pro Thr Pro Ala Val Glu Asp Thr Val Ala Glu Ala Glu Pro Asp Pro		
260	265	270
Ala Glu Glu Phe Thr Glu Pro Thr Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val		
275	280	285
Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Ser Glu Lys Glu		
290	295	300
Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu		
305	310	315 320
Gln Gln Gln Thr Gln Ala Thr Ser Pro Pro Val Pro Glu Pro His Thr		
325	330	335
Leu Thr Thr Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val		
340	345	350

[0152]

Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Met Gln Asp
355 360 365

Ser Met Leu Glu Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser
370 375 380

Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Leu Asp Met Pro Gln Met Val
385 390 395 400

Cys Pro Pro Val His Thr Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val
405 410 415

Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser
420 425 430

Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr Gln Pro Ser His Thr Thr
435 440 445

Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Ser Ile Asp Gln Ile Gln Ala Ser Met
450 455 460

Ser Leu Asn Ala Asp Gln Thr Pro Ser Ser Ser Ser Leu Pro Thr Ala
465 470 475 480

Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Ser Ser Lys Pro Leu His Ser
485 490 495

Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val
500 505 510

Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Ala Leu

[0153]

515	520	525
Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Asn		
530	535	540
Gln Pro His Gln Val Glu Gln Ser Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln		
545	550	555 560
Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Pro Asp Gln Thr His Gln Val		
	565	570 575
Ala Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg		
	580	585 590
Asn Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser		
	595	600 605
Arg Gly Thr Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly		
	610	615 620
Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro		
	625	630 635 640
Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Pro Gln Phe Asn Ala Pro Arg Asp Tyr Ser		
	645	650 655
Asn Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly		
	660	665 670
Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg		
	675	680 685

[0154]

Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Ala Gln Gln Val Asn
690 695 700

<210> 31

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工的

<220>

<223> T3 引物

<400> 31

aattaaccct cactaaaggg

20

<210> 32

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工的

<220>

<223> T7 引物

<400> 32

taatacgact cactatagg

19

<210> 33

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工的

<220>

<223> 引物

<400> 33

aaggtttgaa tggagtgc

18

<210> 34

[0155]

<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	引物	
<400>	34	
	tgctcctttt caccactg	18
<210>	35	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	GAPDH 引物	
<400>	35	
	gggctgcttt taactctg	18
<210>	36	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	GAPDH 引物	
<400>	36	
	ccaggaaatg agcttgac	18
<210>	37	
<211>	27	
<212>	DNA	
<213>	人工的	
<220>		
<223>	引物	

[0156]

<400> 37
catatggcat taagtcaaga tattcag 27

<210> 38
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 引物

<400> 38
ggtacctttg cggcatccct ctg 23

<210> 39
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 引物

<400> 39
catatgccgt cggccaccag c 21

<210> 40
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工的

<220>
<223> 引物

<400> 40
ggtaccattc acttgctgag tg 22

<210> 41
[0157]

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工的

<220>

<223> 引物

<400> 41

gagctcatgc cctcgccac cag

23

<210> 42

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工的

<220>

<223> 引物

<400> 42

ctcgagttaa ttcacttgct gag

23

<210> 43

<211> 14

<212> PRT

<213> 人

<400> 43

Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln

1

5

10

<210> 44

<211> 148

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 44

Met Glu Trp Ser Gly Val Phe Ile Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly

[0158]

1	5	10	15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu His Gln Phe Gly Ala Glu Leu Val Lys	20	25	30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe	35	40	45
Thr Asp Tyr Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu	50	55	60
Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Tyr Asp Ser Thr Ser Tyr Asn	65	70	75
Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser	85	90	95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val	100	105	110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Arg Ser Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Ala Tyr	115	120	125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro	130	135	140
Pro Ser Val Tyr	145		
<210>	45		
<211>	132		
<212>	PRT		

[0159]

<213> 小鼠

<400> 45

Ala Val Leu Arg Cys Ser Arg Gly Leu Leu Val Ile Trp Ile Ser Asp
1 5 10 15

Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Thr Ala Gly Glu
20 25 30

Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Trp Ser Val
35 40 45

Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Arg Gln Pro
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Glu Ser Trp Val Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Asn Val His Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Asn
100 105 110

His Gly Ser Phe Leu Pro Ser Arg Ser Glu Gln Val Pro Ser Trp Arg
115 120 125

Ser Asn Asn Arg
130

<210> 46

<211> 117

[0160]

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 46

Arg Thr Thr Ser His Met Asp Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro
1 5 10 15

Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg
20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln
35 40 45

Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
50 55 60

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser
65 70 75 80

Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys
85 90 95

Gln His Phe Trp Ser Thr Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
100 105 110

Ile Lys Gln Ser Asp
115

<210> 47

<211> 94

<212> PRT

<213> 小鼠

[0161]

<400> 47

Ser Gly Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5 10 15

Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu
20 25 30

Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe
35 40 45

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val
50 55 60

Glu Thr Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp
65 70 75 80

Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gln
85 90

<210> 48

<211> 105

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 48

Gly Leu Phe Cys Ser Val Glu Arg Cys His Tyr Gln Leu Gln Ser Ser
1 5 10 15

Gln Asn Leu Leu Ser Ile Val Asn Arg Tyr His Tyr Met Ser Gly Asn
20 25 30

Pro Pro Lys Leu Leu Val Tyr Pro Ala Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser

[0162]

35

40

45

Ile Thr Lys Ser Cys Val Pro Asp Arg Phe Thr Arg Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Thr Asn Phe Thr Leu Thr Ile Asn Phe Val His Ala Asp Asp Leu Ile
65 70 75 80

Phe Tyr Tyr Cys Gln His Asn Arg Gly Ser Phe Leu Pro Ser Ser Ser
85 90 95

Val Gln Val Pro Arg Arg Arg Ser Asn
100 105

<210> 49
<211> 100
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 49

Asp Ile Leu Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn
1 5 10 15

Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile
20 25 30

Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
50 55 60

[0163]

<210> 51
<211> 116
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 51

Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys
1 5 10 15

Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Gln
 20 25 30

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile
 35 40 45

Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys Gly Lys
 50 55 60

Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu
65 70 75 80

Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
 85 90 95

Glu Tyr Gly Asn Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser Asn
 115

<210> 52
<211> 100

[0165]

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 52

Thr Ser Asp Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala
1 5 10 15

Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
20 25 30

Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly
35 40 45

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu
50 55 60

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu
65 70 75 80

Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
85 90 95

Ile Lys Gln Lys
100

<210> 53

<211> 108

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 53

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

[0166]

Asp Thr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu
20 25 30

Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro
35 40 45

Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr
50 55 60

Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr
65 70 75 80

Tyr Cys Ala Arg Pro Ile His Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ala Tyr
85 90 95

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Lys
100 105

<210> 54
<211> 104
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 54

Glu Phe His Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg
1 5 10 15

Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr
20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser

[0167]

35	40	45
Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg		
50	55	60
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala		
65	70	75 80
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Gly Arg Ser Glu Val		
	85 90	95
Val Pro Ser Trp Arg Ser Asn Lys		
100		
<210> 55		
<211> 109		
<212> PRT		
<213> 小鼠		
<400> 55		
Pro Arg Ala Ser Leu Gly Val Ser Glu Thr Leu Leu Cys Thr Ser Gly		
1	5 10	15
Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly		
	20 25	30
Lys Ala Leu Glu Trp Leu Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr		
35	40 45	
Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg		
50	55 60	

[0168]

Asp Asn Ser Gln Ser Ile Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Asn Trp Ala Phe Asp
85 90 95

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Lys
100 105

<210> 56

<211> 94

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 56

Ser Gly Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5 10 15

Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu
20 25 30

Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe
35 40 45

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val
50 55 60

Glu Thr Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp
65 70 75 80

Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gln
85 90

[0169]

<210> 57
<211> 111
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 57

Pro Ala Cys Leu Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser
1 5 10 15

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro
20 25 30

Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly
35 40 45

Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
50 55 60

Arg Asp Asn Ser Gln Ser Ile Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Pro Leu Leu Tyr
85 90 95

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110

<210> 58
<211> 102
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 58

[0170]

Arg Leu Pro Phe Tyr Ser Leu Glu Gln Arg Ala Thr Ile Ser Tyr Arg
1 5 10 15

Ala Ser Lys Asn Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn
20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser
35 40 45

Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser Glu Leu Val
85 90 95

Pro Ser Trp Lys Ser Asn
100

<210> 59
<211> 101
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 59

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His
1 5 10 15

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile
20 25 30

[0171]

Asp Pro Ser Asn Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys
 35 40 45

Ala Thr Leu Asn Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln Leu
 50 55 60

Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
 65 70 75 80

Leu Arg His Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 85 90 95

Thr Val Ser Ser Lys
 100

<210> 60

<211> 99

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 60

Thr Ile Leu Trp Arg Glu Gly Pro Phe Ser Tyr Arg Ala Ser Lys Ser
 1 5 10 15

Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn Gln Gln Lys Pro
 20 25 30

Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser
 35 40 45

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

[0172]

50	55	60
Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys		
65	70	75 80

Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser Glu Glu Val Pro Ser Trp Arg		
85	90	95

Ser Asn Lys

<210> 61
<211> 58
<212> PRT
<213> 人

<400> 61

Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly			
1	5	10	15

Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp Gln		
20	25	30

Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser		
35	40	45

Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg	
50	55

<210> 62
<211> 15
<212> PRT
<213> 人

[0173]

<400> 62

Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg
1				5					10				15	

<210> 63

<211> 11

<212> PRT

<213> 人

<400> 63

Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg
1				5					10	

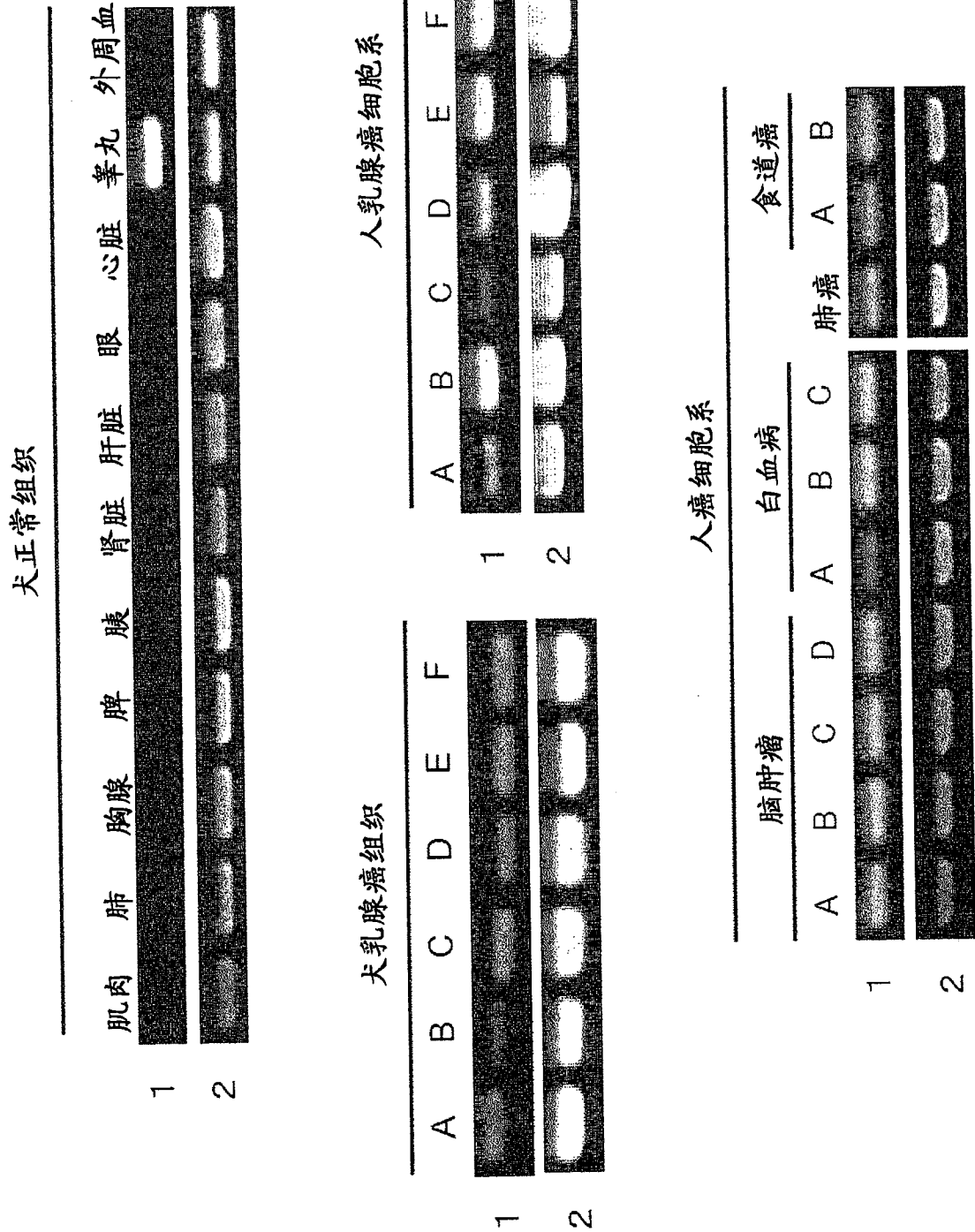


图 1

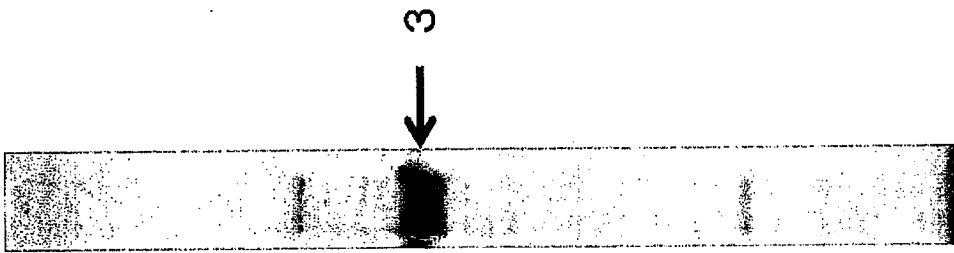


图 2

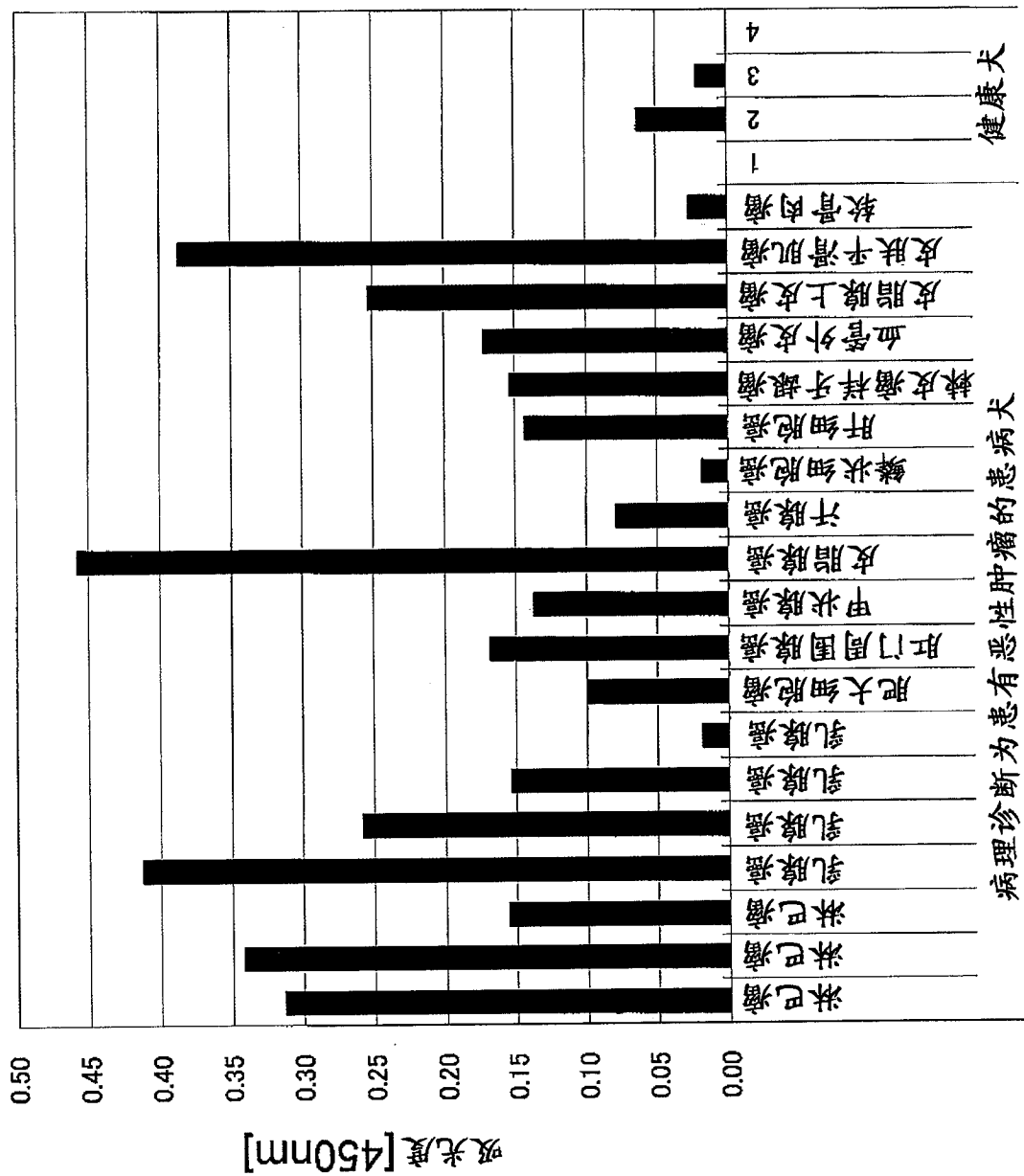


图 3

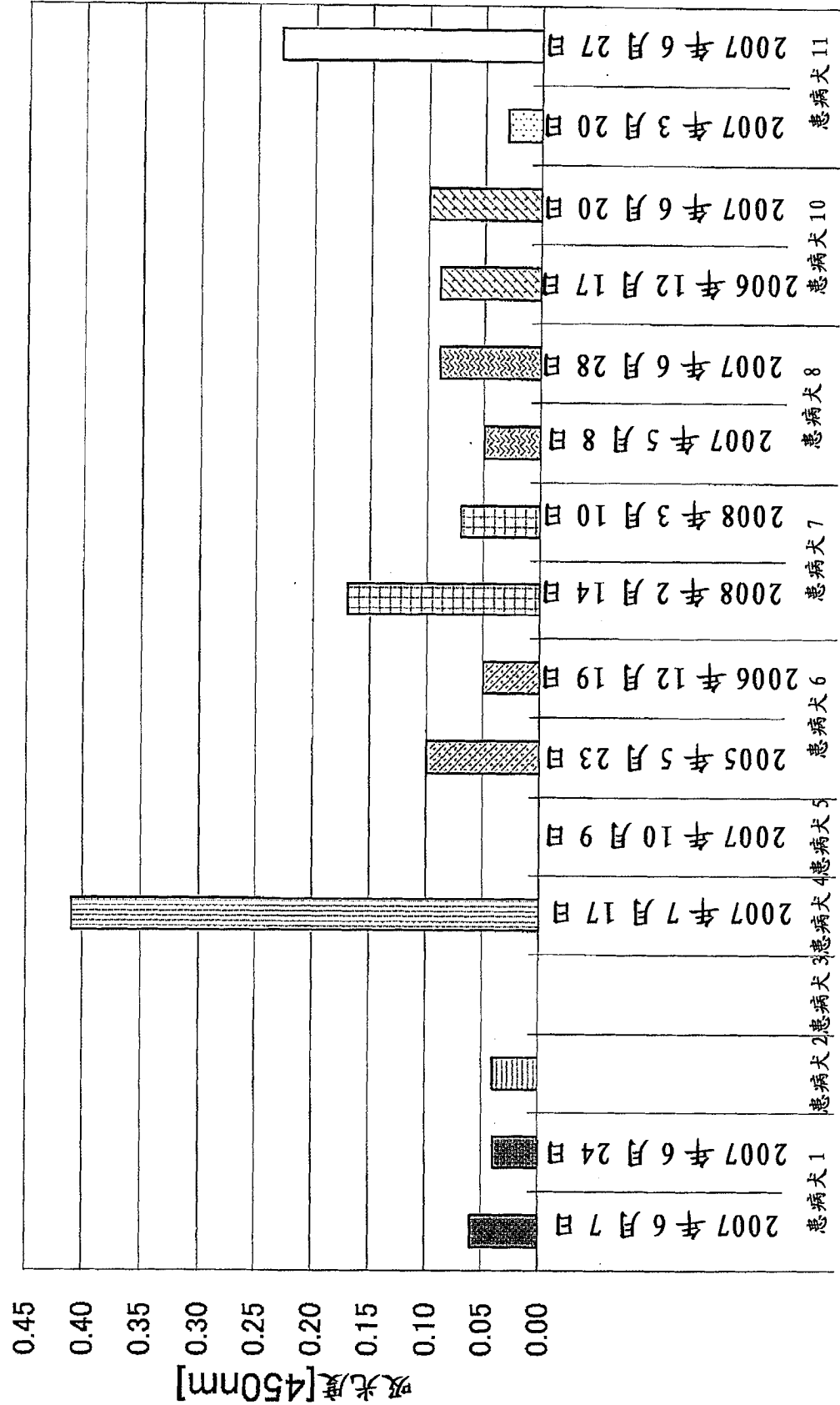


图 4

专利名称(译)	用于检测癌的方法		
公开(公告)号	CN102171570A	公开(公告)日	2011-08-31
申请号	CN200980139037.X	申请日	2009-08-05
[标]申请(专利权)人(译)	东丽株式会社		
申请(专利权)人(译)	东丽株式会社		
当前申请(专利权)人(译)	东丽株式会社		
[标]发明人	冈野文义 铃木佳奈		
发明人	冈野文义 铃木佳奈		
IPC分类号	G01N33/574 C12N15/09 C12Q1/68 G01N33/53		
CPC分类号	C12Q2600/112 G01N33/57415 C12Q1/6886 G01N33/57407 G01N33/6893 G01N33/53 G01N33/574		
优先权	2008202320 2008-08-05 JP		
其他公开文献	CN102171570B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及用于检测癌的方法，其包括测定从生物体分离的样本中与抗CAPRIN-1蛋白抗体通过抗原抗体反应具有结合反应性的多肽的表达，其中所述的CAPRIN-1蛋白包含序列表中偶数编号的SEQID NO：2-30所示的任一氨基酸序列。也公开了用于检测癌的试剂，其包含CAPRIN-1蛋白或其片段、抗CAPRIN-1蛋白或其片段的抗体、或编码CAPRIN-1蛋白或其片段的多核苷酸。

