



1. CAPRIN-1 蛋白的用途,用于制备检测癌的试剂,所述试剂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,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、肾癌、恶性混合瘤、肝细胞癌、基底细胞癌、棘皮瘤样牙龈瘤、口腔癌、肛囊瘤、Sertoli 细胞癌、阴道前庭癌、皮脂腺上皮瘤、大肠癌、腺癌、腺管癌、纤维肉瘤、血管外皮瘤、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、平滑肌瘤、慢性淋巴细胞性白血病、淋巴瘤、肾上腺髓质瘤、颗粒细胞瘤和嗜铬细胞瘤。

2. 根据权利要求 1 的用途,其中所述的腺癌是肺或子宫的腺癌、肛门周围腺癌、肛囊顶泌腺癌、脂腺腺瘤、汗腺癌、鼻腺癌、甲状腺癌、支气管腺癌、乳腺癌;所述恶性混合瘤是乳腺恶性混合瘤;所述骨肉瘤是软骨肉瘤;所述平滑肌瘤是皮肤平滑肌瘤、腹膜内平滑肌瘤;所述淋巴瘤是消化器型淋巴瘤、小细胞至中细胞淋巴瘤。

3. 根据权利要求 2 的用途,其中所述脂腺腺瘤是皮脂腺瘤;所述鼻腺癌是鼻腔内腺癌;所述乳腺癌是复合型乳腺癌、乳管内乳头状腺癌;所述消化器型淋巴瘤是胃肠淋巴瘤。

4. 根据权利要求 1 的用途,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。

5. 根据权利要求 1 的用途,其中所述的生物体是人、狗或猫。

6. 根据权利要求 5 的用途,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。

7. 根据权利要求 6 的用途,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。

8. 根据权利要求 5 的用途,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。

9. 根据权利要求 1-8 任一项的用途,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。

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

11. 根据权利要求 1-8 任一项的用途,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。

12. 根据权利要求 11 的用途,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。

13. 根据权利要求 12 的用途,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。

14. 根据权利要求 12 的用途,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。

15. 根据权利要求 11 的用途,其中所述样本是组织或细胞。

16. 根据权利要求 1-8 任一项的用途,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。

17. 根据权利要求 1-8 任一项的用途,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。

18. 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。

19. 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。

20. 根据权利要求 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是与癌细胞表面结合的抗体或其抗原结合片段。

21. 根据权利要求 20 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。

22. 根据权利要求 19-21 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。

## 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。目前对癌进行的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 进行摄影或照相等的检查方法。触诊后,进行简单的血液检查和利用 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, 本发明还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, 本发明还提供了用于检测癌的试剂, 其包含与序列列表中 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 个或多个核苷酸、优选 20 至 25 个或多个核苷酸、以及更优选 30 个或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 个或多个核苷酸、优选 20 至 25 个或多个核苷酸、以及更优选 30 个或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 个或多个核苷酸、优选 20 至 25 个或多个核苷酸、以及更优选 30 个或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] 根据本发明的方法,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，认为犬和除人以外的哺乳动物，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, 3<sup>rd</sup> 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)<sub>6</sub>至(His)<sub>10</sub>)、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、 $\beta$ -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 <sup>125</sup>I 及 <sup>3</sup>H。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。患癌活体含有多种蛋白酶。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')<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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<sub>m</sub> 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°C 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°C 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-1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  $\mu$ 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 Gigapack III 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 $7.73 \times 10^5$  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- $\beta$ -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。这些血清贮藏在 $-80^{\circ}\text{C}$ 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 $\lambda$ ZAP表达噬菌体感染,并且随后在NZY平板培养基上于 $37^{\circ}\text{C}$ 培养过夜。随后,添加含有 $0.5\text{M NaCl}$ 的缓冲液( $0.2\text{M NaHCO}_3$ ,  $\text{pH } 8.3$ )至该平板,使该平板在 $4^{\circ}\text{C}$ 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 $500\mu\text{l}$ 1M缓冲液( $100\text{mM NaCl}$ ,  $10\text{mM MgClSO}_4$ ,  $50\text{mM Tris-HCl}$ ,  $0.01\%$ 明胶,  $\text{pH } 7.5$ )。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 $200\mu\text{l}$ 吸光度 $\text{OD}_{600}$ 为1.0的含宿主大肠杆菌(XL1-Blue MRF')溶液。将其与 $250\mu\text{l}$ 纯化的噬菌体溶液混合,并随后和 $1\mu\text{l}$ ExAssist辅助噬菌体(STRATAGENE)混合,随后在 $37^{\circ}\text{C}$ 反应15分钟。添加3ml LB培养基,在 $37^{\circ}\text{C}$ 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 $70^{\circ}\text{C}$ ,持续20分钟, $4^{\circ}\text{C}$ 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 $200\mu\text{l}$ 吸光度 $\text{OD}_{600}$ 为1.0的含噬菌粒宿主大肠杆菌(SOLR)溶液。将该溶液与 $10\mu\text{l}$ 纯化的噬菌体溶液混合,随后在 $37^{\circ}\text{C}$ 反应15分钟。将溶液( $50\mu\text{l}$ )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 $37^{\circ}\text{C}$ 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 $37^{\circ}\text{C}$ 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  $10 \times 10^6$  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  $\mu$  l 通过逆转录反应制备的样品, 上述引物 ( 每种 2  $\mu$  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  $\mu$  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 $^{\circ}$ C /30 秒, 60 $^{\circ}$ C /30 秒和 72 $^{\circ}$ 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°C 振摇 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°C 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°C 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 (LEICA) 将组织切成厚度 10  $\mu$ m 至 20  $\mu$ 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  $\mu$ 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°C 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  $\mu$ l 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/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°C 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°C 处理 5 分钟, 并且在室温静置 40 分钟或更长时间。使用 Kimwipes 纸中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  $\mu$ 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°C 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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°C /10 秒和 68°C /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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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 - $\beta$ -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(pH 8.0)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  $\mu$ 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 CaCl<sub>2</sub>, pH 7.4)中,然后添加 2  $\mu$ 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  $\mu$ 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,10<sup>6</sup> 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(Invitrogen Corporation),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  $\mu$ 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。将该抗原液腹腔内地施用至 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  $\mu$ l 含有 10% FBS 的 RPMI 1640 培养基与 800  $\mu$ 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  $\mu$ l 铺种于 15 块 96 孔平板 (Nunc) 中。在 37°C 和 5% CO<sub>2</sub> 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  $\mu$ g/ml) 以每孔 100  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ l 的 PBS-T 洗涤各孔 3 次。以每孔 100  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ g/ml) 以每孔 100  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ l 的 PBS-T 洗涤各孔 3 次。以每孔 100  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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 10<sup>6</sup> 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  $\mu$ 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 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  $1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$  浓度蛋白质的溶液,将 DTT (Fluka) 添加到  $100 \mu\text{l}$  该溶液中至 10mM 终浓度,随后在  $95^\circ\text{C}$  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  $37^\circ\text{C}$  对巯醇基进行烷基化反应 30 分钟。将  $50 \mu\text{g}$  每一种抗 CAPRIN-1 单克隆抗体 #1 至 #10 加入到  $40 \mu\text{g}$  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  $4^\circ\text{C}$  反应过夜。

[0157] 然后,添加胰蛋白酶 (Promega) 至  $0.2 \mu\text{g}$  的终浓度。在  $37^\circ\text{C}$  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  $100 \mu\text{l}$  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  $\mu$  l/ 孔将用磷酸盐缓冲生理盐水稀释为 5  $\mu$  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 $^{\circ}$ C 静置过夜。如下进行封闭:按 100  $\mu$  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  $\mu$  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  $\mu$  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  $\mu$  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  $\mu$  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] 使用从未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),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 RESEARCH 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  $\mu$  l/孔将用磷酸盐缓冲生理盐水稀释为 100  $\mu$  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  $\mu$  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  $\mu$  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  $\mu$  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  $\mu$  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  $\mu$  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  $\mu$  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  $\mu$ g/ml 浓度的多克隆抗体按 100  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ L/孔加入用封闭溶液稀释至 1  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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的样品检测到 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 tctcgctca ctaggagcgg 60
- ctctcggtgc 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

[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	1335
Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn	
370 375 380	
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca	1383
Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr	
385 390 395	
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa	1431
Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu	
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 tet 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

[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	2349
Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
705	
aaaacacact ggccagtgtg ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct	2409
ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat	2469
tgtcagcttt ctattacctg gatatggaag gaaactatit ttactctgca tgttctgtcc	2529
taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctgagattcc tcacccttgc ttaggagtaa	2589
aacaatatac tttacagggt gataataatc tccatagtta tttgaagtgg cttgaaaaag	2649
gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaat cagccctega gttattcaat	2709
gataactgac aaactaaatt atttcctag aaaggaagat gaaaggagtg gagggtggtt	2769
tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cagttaaatt ggagcactga acgttcagat	2829
gcataccaaa ttatgcatgg gtccaatca cacatataag gctggctacc agctttgaca	2889
cagcactggt catctggcca aacaactgtg gttaaaaaca catgtaaaat gctttttaac	2949
agctgatact gtataagaca aagccaagat gcaaaattag gctttgattg gcactttttg	3009
aaaaatatgc aacaaatatg ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa	3069
tatttagata cctttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat	3129
tggtactatc tatcattcct tatgacatgt acattgtctg tcactaatcc ttggattttg	3189
ctgtattgtc acctaaattg gtacaggtac tgatgaaaat ctctagtgga taatcataac	3249
actcteggtc acatgttttt ccttcagctt gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc	3309
aaatgectgc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtggt	3369
ttagattgat ttccctgttt cagggaaatc acggacagta gtttcagttc tgatggtata	3429
agcaaaacaa ataaaacgtt tataaaagtt gtatcttgaa aactggtgt tcaacagcta	3489

[0007]

gcagcttatg tgattcacc	catgccacgt tagtgcaca	aattttatgg tttatctcca	3549
gcaacatttc tctagtactt	gcacttatta tcttttgtct	aatttaacct taactgaatt	3609
ctccgtttct cctggaggca	tttatattca gtgataattc	cttcccttag atgcataggg	3669
agagtctcta aatttgatgg	aatggacac ttgagtagtg	acttagcett atgtactctg	3729
ttggaatttg tgctagcagt	ttgagcacta gttctgtgtg	cctaggaagt taatgctgct	3789
tattgtctca ttctgacttc	atggagaatt aatcccacct	ttaagcaaag gctactaagt	3849
taatggtatt ttctgtcag	aaattaaatt ttattttcag	catttagccc aggaattctt	3909
ccagtaggtg ctgagctatt	taaaaacaaa actattctca	aacattcatc attagacaac	3969
tggagttttt gctggttttg	taacctacca aatggatag	gctgttgaac attccacatt	4029
caaaagtttt gtagggtggt	gggaaatggg ggatcttcaa	tgtttatttt aaaataaaat	4089
aaaataagtt ctgactttt	ctcatgtgtg gttgtggtac	atcatattgg aagggttaac	4149
ctgttacttt ggcaaatgag	tatttttttg ctagcacctc	cccttgctg ctttaaatga	4209
catctgctg ggatgtacca	caaccatag ttacctgtat	cttaggggaa tggataaaat	4269
atgtgtggtt tactgggtaa	tccttagatg atgtatgctt	gcagtcctat ataaaactaa	4329
atgtctatc tgtgtagaaa	ataatttcat gacatttaca	atcaggactg aagtaagttc	4389
ttcacacagt gacctctgaa	tcagtttcag agaagggatg	ggggagaaaa tgccttctag	4449
gtttgaact tctatgcatt	agtgcagatg ttgtgaatgt	gtaaagggtg tcatagtttg	4509
actgtttcta tgtatgtttt	ttcaaagaat tgttcctttt	tttgaactat aatttttctt	4569
ttttgggta tttaccatc	acagtttaaa tgtatatctt	ttatgtctct actcagacca	4629
tatttttaa ggggtgcctc	attatggggc agagaacttt	tcaataagtc tcattaagat	4689
ctgaatcttg gttctaagca	ttctgtataa tatgtgattg	cttgtcctag ctgcagaagg	4749

[0008]

ccttttgttt ggtcaaatgc atatttttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg 4809  
 tcaactgtagc ctcttggtgt agcaagctca catacaaaat acttttgtat atgcataata 4869  
 taaatcatct catgtggata tgaacttct tttttaaac ttaaaaaggt agaatgttat 4929  
 tgattacctt gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga 4989  
 aaagtttttt ttcaatcatt gtacctgat attaaaaca atatcctta agtatttcta 5049  
 atcagttage ttctacagtt cttttgtctc cttttatatg cagctcttac gtgggagact 5109  
 tttccactta aaggagacat agaatgtgtg cttatttctca gaaggttcat taactgaggt 5169  
 gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttcttaagtg ttttaggaca tttgttcatt 5229  
 atattttccg tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgccgaa ttcaaaccct 5289  
 tcattttatg ttttaagctcc tgaatctgca ttccacttgg gttgttttta agcattctaa 5349  
 attttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgcccttgat cttgtccttt 5409  
 ttatggagtt aacggggagg aagaccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca 5469  
 tcttcatacc tttttcatt 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
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
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

cagagggtg ctggctggct aagtccctcc cgctcccggc tctcgcctca ctaggagcgg 60

ctctcgggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctcgcacca cggagcgcgc gacactgccc 120

ggaagggacc gccacccttg ccccctcage 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 get 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
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	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	
cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat	1335
Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn	
370 375 380	
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca	1383
Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr	
385 390 395	
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa	1431
Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu	

[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 get 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 get 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
get 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]



gaatgagatt gaacatttat ataaatttat tattcctctt tcattttttt gaaacatgcc 2654  
 tattatattt tagggccaga caccctttaa tggccggata agccatagtt aacattttaga 2714  
 gaaccattta gaagtgatag aactaatgga atttgcaatg ctttttgac ctctattagt 2774  
 gatataaata tcaagttatt tctgactttt aaacaaaact cccaaattcc taacttattg 2834  
 agctatactt aaaaaaatt acaggttag agagtttttt gttttcttt tactgttga 2894  
 aaactacttc ccattttggc aggaagttaa cctatttaac aattagagct agcatttcat 2954  
 gtagctgaa attctaaatg gttctctgat ttgagggagg ttaaacatca aacaggttc 3014  
 ctctattggc cataacatgt ataaaatggt tgtaaggag gaattacaac gtactttgat 3074  
 ttgaatacta gtagaaactg gccaggaaaa aggtacattt ttctaaaaat taatggatca 3134  
 cttgggaatt actgacttga ctagaagtat caaaggatgt ttgcatgtga atgtgggta 3194  
 tgttctttcc cacctttag catattcgat gaaagttgag ttaactgata gctaaaaatc 3254  
 tgtttaaca gcatgtaaaa agttatttta tctgttaaaa gtcattatac agttttgaat 3314  
 gttatgtagt ttctttttaa cagtttaggt aataaggtct gttttcattc tgggtgtttt 3374  
 attaattttg atagtatgat gttacttact actgaaatgt aagctagagt gtacactaga 3434  
 atgtaagctc catgagagca ggtacctgt ctgtcttctc tgctgtatct attccaacg 3494  
 cttgatgatg gtgcttgca catagtaggc actcaataaa tatttgttga 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 tct 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 ttaaacgcca aaaacacact ggccagtgt 1462

ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct 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]



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 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

[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	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	
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 get 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	

[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	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
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 ttaaagcca aaaacacact ggccagtgtta ccataatg	2214
ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccccttcagg aaacttattg taaagggact	2274
gtttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag	2334
gaaactatgt ttattctgca tgttcttctt aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac	2394
tcagattcct cacccttget taggagtaaa acataataca ctttacaggg tgatatctcc	2454

[0034]

atagttat	ttt gaagtg	gctt ggaaaa	agca agatta	actt ctgac	attgg ataaaa	tca 2514
acaaatc	agc cctag	agttt ttcaa	atggt aattg	acaaa aactaa	aaata tttcc	ctcg 2574
agaagg	agtg	gtt tggc	agaaca actg	catttc acag	ctttc cgg	ttaaatt 2634
ggagc	actaa	acg	tttagat gcata	caaaa ttatg	catgg gcc	cttaata 2694
taaa	aggctg	gctacc	agct	tttagat	gcacagc	actatt
catc	ctctg	gcaa aca	actgtgg	ttaa	acaaca	2754
catg	taaatt	gcttt	taac agct	gatact	ataata	agac
aaag	caaaa	tgca	aaaatt	2814		
gggct	ttgat	tggc	actttt	tgaaaa	atata	gcaaca
aaata	tggg	atgta	tctg	atggc	2874	
cgct	tctg	ta	aatgtga	agtatt	aga tac	cttttt
tg	aac	actta	ac ag	tttctt	ct 2934	
gaca	atgact	ttt	gtaagga	ttgt	actat	ctatc
ttcc	ttat	cc	taattgg	tacag	gtact	gatg
aaaata	3054					
tcta	atggat	aatca	taaca	ctctt	gta catg	ttttt
ctgc	agcctg	aagg	ttttta	3114		
aaaga	aaaag	atat	caaatg	cctg	ctgcta	ccacc
tttt	aaatt	gctat	ctttt	gaaaa	3174	
gcacc	agtat	gtgt	tttaga	ttgat	ttcc	tatttt
tagg	aaatg	acaga	cagtag	tttc	3234	
agtt	ctgatg	gtata	agcaa	aaca	ataaaa	acatg
tttat	aaa	agttg	ta tctt	gaaaca	3294	
ctgg	gttca	acag	ctagca	gcttat	gtgg	ttcac
cccat	gcatt	g	tttag	tg	tttc	agat 3354
tttat	gg	ttta	ctcc	agcag	ctgt	ttctgt
agt	actt	gca	tttat	ctttt	gtcta	accct 3414
aatat	ctca	cggag	gcatt	tata	tcaaaa	gtgg
tgat	tc	cttca	cttag	acg	catagg	3474
agag	tcacaa	gttt	gatgaa	gagg	acag	tg tag
ta	ta	ttta	tata	ctgt	gttg	gaatt
gtgc	3534					
tagc	ag	tttag	ttg	ctg	gtgc	ct atg
actta	tgtg	ctt	gt	cat	attcc	ac 3594
tttg	acttca	tggag	aa	ta	atcc	atcta
ctc	agca	aaag	gctata	ctaa	tacta	ag
ttta	ag	tttt	attag	catt	tag	ctta
agga	attttt	3714				

[0035]

ccagtaggtg ctcagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaaca 3774  
 ttcatgttta gacaactgga gtttttgctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834  
 ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtgggg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894  
 tgtttatfff aaaataaaat aagtcttga cttttctcat gtgtggttgt ggtacatcat 3954  
 attggaaggg ttatctgttt acttttgcaa atgaglatff ctcttgctag cacctcccgt 4014  
 tgtgcgcttt aatgacatc tgcttgggat gtaccacaac catatgttag ctgtatffta 4074  
 tggggaatag ataaaatatt cgtggtttat tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacia 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 taagtgagc ttctgtctg gccttggag agctgttcca tagtctgcat	2169
gtaggttaca tgtaggaat acatttatca ttaccagact tgttgctagg gattaaatga	2229
aatgctctgt ttctaaaact tctcttgaac ccaaatttaa ttttttgaat gactttccct	2289
gttactatat aaattgtctt gaaaactaga acatttctcc tctcagaaa aagtgttttt	2349
ccaactgcaa attattttct aggtcctaaa acctgctaaa tgtttttagg aagtacttac	2409
tgaaacattt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt	2469
attcctcttt catttttgaa catgcatatt atattttagg gtcagaaatc cttaaatggc	2529
caaataagcc atagttacat ttagagaacc atttagaagt gatagaacta actgaaattt	2589
caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aatttcaaat tgtttctgac ttttaataa	2649
aacatccaaa atcctaacta acttctgaa ctatatttaa aaattacagg ttaaggagt	2709
ttctggtttt ttttctctta ccataggaaa actgtttctt gtttgccag gaagtcaacc	2769
tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggt tctctgattt	2829
aagggaagtt aaattgaata ggtttctctt agttattggc cataacatgt ataaaatgta	2889
tattaaggag gaatacaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaaactgg ccagcaaaaa	2949
ggtgcatttt atttttaaat taatggatca ctgggaatt actgacttga agtatcaaag	3009

[0045]

gatatttgca tgtgaatgtg gttatgttc tttctcacct tgtagcatat tctatgaaag	3069
ttgagttgac tggtagctaa aaatctgttt taacagcatg taaaaagta ttttatctgt	3129
tacaagtcac tatacaattt tgaatgttat gtagtttctt tttaacagtt taggtaacaa	3189
ggctctgttt tcattctggt gcttttatta attttgatag tatgatgta cttactactg	3249
aatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggta cttgtctgt	3309
cttcactgct gtatctattt ccaacgcctg atgacagtgc ctgacacata gtaggcactc	3369
aataaact tgttgaatga atgaatgaat gagtactggt ggaatactcc attagctcta	3429
ctcttctttt agctagagaa catgagcaaa ttgctcatg acaacttcca ggacaggtga	3489
acactgaaga attgacctt taaacctaat aatgtggtga caagctgccc acatgcttct	3549
tgacttcaga tgaaaatctg cttgaaggca aagcaataa tatttgaaag aaaaacccaa	3609
tgccattttt gtcttctagg tctggaggg ccccaagac ccaacagagg gatgcccga	3669
atgaacactc agcaagtga ttaatctgat tcacaggatt atgtttaaac gccaaaaaca	3729
cactggccag tgtaccataa tatgttacca gaagagttat tatctatttg ttctcccttt	3789
caggaaactt attgtaaagg gactgttttc atccataaa gacaggacta caattgtcag	3849
ctttatatta cctggatatg gaaggaaact atttttatc tgcattgttct tctaagegt	3909
catcttgagc cttgcacatg atactcagat tctcaccct tgcttaggag taaaacataa	3969
tacactttac agggatgat ctccatagtt atttgaagtg gcttgaaaa agcaagatta	4029
acttctgaca ttgataaaa atcaacaat cagccctaga gttattcaaa tggttaattga	4089
caaaaactaa aatatttccc ttcgagaagg agtggaatgt ggtttggcag acaactgca	4149
ttcacagct tttccggtta aattggagca ctaaactgtt agatgcatac caaattatgc	4209
atgggccctt 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  
 ttccattataa tgtacattgt ctgtcactaa tcctcagatc ttgctgtatt gtcacctaaa 4569  
 ttggtacagg tactgatgaa aatatctaata ggataatcat aacactcttg gtcacatggt 4629  
 tttcctgcag cctgaagggtt tttaaaagaa aaagatatca aatgcctgct gctaccaccc 4689  
 ttttaaattg ctatcttttg aaaagcacca gtatgtgttt tagattgatt tcctatttt 4749  
 agggaaatga cagacagtag tttcagttct gatggtataa gcaaaacaaa taaaacatgt 4809  
 ttataaaagt tgtatcttga aacactgggtg ttcaacagct agcagcttat gtggttcacc 4869  
 ccatgcattg ttagtgtttc agattttatg gttatctcca gcagctgttt ctgtagtact 4929  
 tgcatttatc 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
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys		
	405	410
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro		
	420	425
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu		
	435	440
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu		
	450	455
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser		
	465	470
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser		
	485	490
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser		
	500	505
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe		
	515	520
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
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 acaactcagca agtgaattaa tctgattcac				2070
Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys				
	675			
aggattatgt ttaaagcca aaaacacact ggccagtgt ccataatatg ttaccagaag				2130
agttattatc tatttgttct cctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc				2190
cataagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactatct				2250
ttattctgca tgttttctt aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac tcagattcct				2310
cacccttgct taggagtaaa acataataca ctttacaggg tgatatctcc atagttatct				2370
gaagtggcctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca acaaatcagc				2430
cctagagtta ttcaaatggt 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 gcaacaata tgggatgtaa tctggatggc cgcttctgta				2790
cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agttttctt gacaatgact				2850
tttgaagga ttgtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt cactaatcct				2910

[0056]

cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata tctaatggat 2970  
aatcataaca ctcttggca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta aaagaaaaag 3030  
atatcaaag cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat 3090  
gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc agttctgatg 3150  
gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca ctggtgttca 3210  
acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgtag 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 ggccagtgta 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
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
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
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
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		
cgcgctctgc cccgtccacc gattgactcg ccgctcttgt ccttctctcc 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]



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 ggccagtgtta ccataatatg ttaccagaag agttattatc	2288
tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca	2348
ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactatgt ttactctgca	2408
tgttctgtcc taagcgtcat ctgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcacccttgc	2468
ttaggagtaa aacataatat actttaatgg ggtgatatct ccatagttat ttgaagtggc	2528
ttggataaag caagactgac ttctgacatt ggataaaatc tacaatcag ccctagagtc	2588
attcagtggg aactgacaaa actaaaatat ttcccttga aggaagatgg aaggagtgga	2648
gtgtggtttg gcagaacaac tgcatttcac agcttttcca cttaaattgg agcactgaac	2708
athtagatgc ataccgaatt atgcatgggc cctaatacaca cagacaaggc tgggtgccagc	2768
cttaggcttg acacggcagt gttcaccctc tggccagacg actgtggttc aagacacatg	2828
taaattgctt ttaacagct gatactgtat aagacaaagc caaatgcaa aattaggctt	2888
tgattggcac ttttcgaaaa atatgcaaca attaagggat ataactctgga tggccgcttc	2948
tgtacttaat gtgaaatatt tagatacctt tcaaacactt aacagtttct ttgacaatga	3008

[0075]

gttttgtaag gattgtagt aaatatcatt ccttatgacg tacattgtct gtcactaatc 3068

cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa tctaattgat 3128

aatcataaca ctcttggtta catgtttttc ctgcagcctg aaagttttta taagaaaaag 3188

acatcaaatg cctgctgctg ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat 3248

gtgttttaga ttgatttccc tatttttaggg aatgacagt cagtagtttc acttctgatg 3308

gtataagcaa acaaataaaa catgtttata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3368

aaaaaaaaaa 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]



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

[0084]

aaactatfff tactctgcat gttctgtcct aagcgtcacc ttgagccttg cacatgatac	2157
tcagattcct ttcccttgct taggagtaaa acataatata ctttatgggg tgataatatac	2217
tccatagtta tttgaagtgg cttggaaaaa gcaagattga cttttgacat tggataaaat	2277
ctacaaatca gccttagagt ttcatggtca ttcacaaaac taaaatattt cccttgaaag	2337
gaagatggaa ggactggagt gtggtttggc agaacaactg catttcacag cttttcctat	2397
taaattggag cactgaatgt taaatgcata ccaaattatg catgggcctt taatcacaca	2457
tacatggcta ccagctttga cacagcacta ttcatcctct ggccaaacga ctgtgggttaa	2517
aaacacgtgt aaattgcttt ttaacagctg atactgtaaa agacaaagct aaaatgcaaa	2577
attaggcttt cattggcact tttcgaaaaa tatgcaacaa atttgggatg taatctggat	2637
ggccacttct gtacttaatg tgaagtattt agataccttt ttgaacactt aacagtttct	2697
tcgacaatga cttttgtaag gattggtagt atatatcatt ccttatgaca tacattgtct	2757
gttgctaatac cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa	2817
tctctcatgg ataaacctaa cactcttcgt cacatgtttt tctgcagcc tgaaggtttt	2877
taaaaggaaa agatatcaaa tgccctgtgc taccaccctt ttaaattgct atcttttgaa	2937
aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagtagt	2997
ttcagttctg atggtataag caaagcaaat aaaacgtggt tataaaaagtt gtatcttgaa	3057
acactgggtg tcaacagcta gcagcttctg tggttcacc cctgccttgt tagtgttacc	3117
catttatggt tatctccagc agcaatttct cta	3150

<210> 18

<211> 638

<212> PRT

<213> 马

[0085]

&lt;400&gt; 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 tcttgtccca ctaggagcag cttagagccg 60  
 cggggacagg gcgaagcggc ctgcgccac 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 tet 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
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]



ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaacaca tgtaaattgc tctttagtag	2942
tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcagget ttgattggct cttctgaaa	3002
atatgcatca aatatggggg ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat	3062
ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc	3122
ctgtttgtca ttctcacca taattgcatt gtcactacta atccttgat cttgctgtat	3182
tgttactcaa attggaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca	3242
cttttggtca catgttttct cctgcagcct gaaagtctt aaagaaaaag atatcaaag	3302
cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccggtat gtgttttaga	3362
ttcatttccc tgtttaggg aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa	3422
taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggt gttcaacagc tagcagctaa	3482
agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc	3542
tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaacctgt ttgaattctc tccttccctc	3602
aaggagacac ttatgttcaa agtggtgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag	3662
tttgagatg gaaaggttag cagtgaacta gccatatgtt ctgtgttggga atttgctga	3722
gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgctc cattccattt	3782
tatgtcatgg agaaataatt ccacttgga acacaaaggc taagttaatg ttattttctg	3842
tacagaaatt aaatttact tttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagccg	3902
gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gttttgctg	3962
gttttgtage ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta	4022
gggtggtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagttcttg	4082
acttttctca tgtgtggta tggtagatca tattggaagg gttatctggt tacttttccc	4142

[0095]

aagactattt tgccagcacc tacacttggt tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac 4202

cacaaccata tgtaattgt atttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat 4262

aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatfff atgatagtaa gaaagcaaaa 4322

ttgaagaaaa taagtttagt attgaattg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca 4382

cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga aaagttgttt gtagtttgac 4442

ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac atatacattag ctgtcattct 4502

accattgcag ttctagtgag ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc 4562

actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagtatc 4622

ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct ttgttttggg caagtgtgta 4682

ttttaccaga gtacagggaa ctgatgttcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa 4742

aatcttttgt acatgcacaa ttacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc 4802

ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt ttgcttagg gccattttat taccagggcc 4862

ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct 4922

tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt 4982

ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca 5042

tgcttattct caggttcatt cactaagggt cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga 5102

atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt ttgtttaaatt tttcatctac 5162

ttaaggaaat agggatattgt agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc 5222

tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta 5282

acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa 5342

acttagaac tgttgatata ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag 5402

[0096]

caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt aagtgtcctt tgaagagaga 5462  
 agaaacaatt ctgggtctgg tcttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcact 5522  
 gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttctg catagccttg atccttcacc 5582  
 gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttgta 5642  
 tatttattg taagtcttaa tttcctctaa atactatata tctttagcga gacaacctga 5702  
 aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag 5762  
 tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca 5822  
 tggttcaact gtgtggttaa tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact 5882  
 tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag 5942  
 agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct 6002  
 ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttgggaagc 6062  
 tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag 6122  
 tgggtcatct aataaaaactg 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 gccgcgccgc tgccggtttt gtcccgcgtc 60

tctcccgcgc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgtttt 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 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
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 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	690
695	
caa atg aac act cag caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt	2282
Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
700	705
ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc	2342
tatttgttct cctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca	2402
ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag gaaactatgt ttattctgca	2462
tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc	2522
cttgcttagg agtaaaacat tataactta tggggtgata atatctccat agttagttga	2582
agtggtctgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag	2642

[0106]

ccctagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg 2702

aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc tttccatta aattggagca 2762

ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg 2822

ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca 2882

tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aatcaggct 2942

ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg ataactgtga tgggctgctg 3002

ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat 3062

gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttctcacca taattgcatt gtcactacta 3122

atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attgtaata ggtactgatg gaaatcgcta 3182

atggatggat aatcataaca cttttgtca catgtttct cctgcagcct gaaagttctt 3242

aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aattgctat ctttagaaaa 3302

gcaccggtat gtgttttaga ttcatctcc tgttttaggg aatgacagg cagtagtttc 3362

agttctgatg gcaaaacaaa taaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaactggt 3422

gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg 3482

ttatgtctag tagctgttc tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaacctgt 3542

ttgaattctc tccttcctc aaggagacac ttatgttcaa agtggtgatt cttgcctta 3602

ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggtag cagtgactta gccatatgtt 3662

ctgtgttga atttgtgcta gcagtttgag cactagetct gcgtgcctat gaactgaatg 3722

ctgctgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtta acacaaaggc 3782

taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt 3842

tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaacaa ttctcagata ttcactatta 3902

[0107]

gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt	3962
ccacattcaa aagttttgta ggggtggtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa	4022
ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtggtta tggatcatca tattggaagg	4082
gttatctggt tacttttgcc aagactatit tgccagcacc tacacttggt tgctttaaaa	4142
gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt attttattgg gatggataaa	4202
atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatit	4262
atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt attgaattg agttctgaag	4322
tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga	4382
aaagttgttt gtagtttgac ttgtttatit tttaagttgc ttattcctit caacagcaac	4442
atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagtgag ttttaacgtc tgcattcaag	4502
actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg	4562
agtctttggt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct	4622
tttgtttggc caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa ctgatggcct tacatgtctc	4682
ttagttagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac	4742
cacgtgtata atgcccccc cteccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg	4802
gccattttat taccagggcc ttaatattcc taaaagatg atttttttc atcctttctc	4862
ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tocaatgatt gtagtaaatt	4922
aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt	4982
caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac	5042
aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt	5102
tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat aggttattgt 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 agtctgtgt gaagcttgag cagtttctg	5522
catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa	5582
cttaaagtca ggttttgta tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatatac	5642
tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat	5702
ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca	5762
gatgtgtgta gtaagtgga tggttcaact gtgtggttaa tgataaatat atgaactagt	5822
cggtatgatac tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg	5882
agtggaacac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta	5942
agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt	6002
ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttg	6062
ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa	6122
aaaaaaaaa aaaaaaaaa	6141

<210> 22  
 <211> 707  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

<400> 22

[0109]



	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
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
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 ccgcctgcc gccgcgccgc tgcgcgtttt gtcccgcgctc 60  
 tctcccgcgc cgtctctctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgtttt tttctctctcc 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]



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 ggccagtgtta ccataatatg	2295
ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact	2355
gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag	2415

[0118]

gaaactattt ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata	2475
caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tggggtgata	2535
atatctccat agttagtga agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct	2595
tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat	2655
tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc	2715
tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt	2775
actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa	2835
acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tcttttagtag tggatactgt gtaagacaaa	2895
gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg	2955
ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact	3015
taacagtttc tetgaacaat gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttctcacca	3075
taattgcatt gtcacacta atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggaata	3135
ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttggtca catgttttct	3195
cctgcagcct gaaagtctt aaagaaaaag atatcaaag cctgctgcta ccaccctttt	3255
aaattgctat ctttagaaaa gcaccggtat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg	3315
aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag	3375
ttgtatcttg aaacactggt gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt	3435
gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct	3495
tttgcaaat ttaacctgt ttgaattctc tcctttctc aaggagacac ttatgttcaa	3555
agtggtgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggtag	3615
cagtgactta gccatagtt ctgtgttga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct	3675

[0119]

gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt 3735  
ccacttggta acacaaaggc taagttaatg ttatcttctg tacagaaatt aaatcttact 3795  
tttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa 3855  
ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac 3915  
tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtggtga taatggggaa 3975  
gcttcaatgt ttattttaa ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtggtta 4035  
tggtagatca tattggaagg gttatctggt tacttttgc aagactattt tgccagcacc 4095  
tacacttggt tgctttaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt 4155  
atcttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta 4215  
cgtgtgtaga atataattt atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt 4275  
attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa 4335  
agtgtagggc agaagggtga aaagttgttt gtagtttgac ttgtttattt ttaagttgc 4395  
ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag 4455  
ttttaacgtc tgcatcgaag actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa 4515  
agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct 4575  
tgtctagagg cagaagacct ttgtttggt caagtgtgta tttaccaga gtacagggaa 4635  
ctgatgttcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa 4695  
ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgcccccc ctccccagg tagcatgcca 4755  
ttgatgactt ttgcttagg gccatcttat taccagggcc ttaatattcc taaaagatg 4815  
atcttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct 4875  
tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat 4935

[0120]

atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt	4995
cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat	5055
ataatgtgcca ggcaatttgt tttgttaa atttcatctac ttaaggaaat aggggtattgt	5115
agcttagget gatcatacce ttcatttcaa cottaagctc tcaacctgca tccatccgac	5175
ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaage	5235
tttgccctta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgatat	5295
ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata	5355
caccctaagg aaaactcctt aagtgtcct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg	5415
tctttttaag aacaaagcta gactactgta tggtagcact gtacattaat agtctgttgt	5475
gaagcttgag cagtttcctg catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag	5535
tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttgta tatttatttg taagtcttaa	5595
tttctctaa atactatate tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg	5655
tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attacccctc	5715
aagacactgg agtgaccca 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
ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttgaagc tattgaaggt tttaaaatgg	6015
tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg	6075
ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	6114

&lt;210&gt; 24

[0121]



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 ccgcgccgc tcttgtcca ctaggagcag ctcaagaccg 60  
 cggggacagg gcgaagcggc ctgcgccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca 120  
 ccacccttgc cccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg 178  
 atg ccc tcg gcc acc agc cac age 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	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	
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

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

[0128]



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

[0130]

atttttgaat gactttccct gctggtgtct tcaaaatcag aacatthttct ctgcctcaga 2477  
 aaagcgtttt tccaactgga aatttatttt tcaggcttta aaacctgcta aatgttttta 2537  
 ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa cgagcttgaa catttatata 2597  
 aatttattac cctctttgat ttttgaaca tgcataattat atttaggctg agaagccctt 2657  
 caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacctt ttagaattga cataactaat 2717  
 ctaaacttga acacttttag gaccaatggt agtggttctaa ataccaacat atttctgatg 2777  
 tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat taaaatttag aatgacaagc 2837  
 ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa aataatttct tacatgggca 2897  
 gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg taatctgatg ttctaatgg 2957  
 ttctcttatt gaaggaggtt aaagaattag gtttcttaca gtttttggtt ggccatgaca 3017  
 tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt aatttgaatg ctagtggcaa 3077  
 ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg gtcatctggg aaaaactg 3137  
 aagtatcaaa ggtatttga tgtgaatgtg ggttatgttc ttctatccca cctttagca 3197  
 tattctatga aagttgagtt aatgatagc taaaatatct gtttcaacag catgtaaaaa 3257  
 gttattttaa ctgttacaag tcattataca attttgaatg ttctgtagtt tctttttaac 3317  
 agtttaggta caaaggctctg ttttattct ggtgcttttt attaattttg atagtatgat 3377  
 gtcacttctt attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga atgtgagctc catgagagca 3437  
 ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attccaacg cctcatgaca gtgcctggca 3497  
 catagtaggc actcaataaa tacttgttga 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
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 tttctctccc 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]



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	
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 get 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 agtccgatg taggttacat gttaggaata	2297
catttatctt ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctggt tctaaaattt	2357
catcttgaat ccaaatttta atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag	2417

[0140]

aacattttct ctgcctcaga aaagcgtttt tccaactgga aatttatttt tcaggcttta	2477
aaacctgcta aatgttttta ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa	2537
cgagcttgaa catttatata aatttattac cctctttgat tttgaaaca tgcatattat	2597
atttaggctg agaagccctt caaatggcca gataagccac agttttagct agagaacct	2657
ttagaattga cataactaat ctaaacttga acacttttag gaccaatggt agtgttctaa	2717
ataccaacat atttctgatg tttaaacaga tctcccaaat 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 ggtatttga tgtgaatgtg ggttatgttc	3137
ttctatccca cctttagca tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct	3197
gtttcaacag catgtaaaaa gttattttaa ctgttacaag tcattataca attttgaatg	3257
ttctgtagtt tctttttaac agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt	3317
attaattttg atagtatgat gtcacttctt attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga	3377
atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcaac tgctgtatct attccaacg	3437
cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttgttga 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	1296
Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser	
420 425 430	
gag gga tat aca gcc tcc cag ccc atg tat cag cct tct cat acc aca	1344
Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr Gln Pro Ser His Thr Thr	
435 440 445	
gag caa cgg cca cag aag gaa tcc att gac cag att cag gct tca atg	1392
Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Ser Ile Asp Gln Ile Gln Ala Ser Met	
450 455 460	
tca ctg aat gca gac cag acc ccg tca tca tca tca ctt ccc act gca	1440
Ser Leu Asn Ala Asp Gln Thr Pro Ser Ser Ser Ser Leu Pro Thr Ala	
465 470 475 480	
tcc cag ccg caa gtt ttc caa gct gga tct agc aaa cct ttg cat agc	1488
Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Ser Ser Lys Pro Leu His Ser	
485 490 495	
agc gga atc aat gtt aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa aca gta	1536
Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val	
500 505 510	
ttc aac atg aat gca cct gtt cct cct gtt aat gag cca gaa gcc ctt	1584
Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Ala Leu	
515 520 525	
aag caa caa aat cag tac cag gcc agt tac aac cag agt ttc tcc aat	1632
Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Asn	
530 535 540	
cag cca cac caa gta gaa caa tca gat ctt cag caa gaa cag ctc cag	1680
Gln Pro His Gln Val Glu Gln Ser Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln	
545 550 555 560	
aca gtg gtt ggt act tac cat ggt tct ccg gac cag acc cat caa gtg	1728
Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Pro Asp Gln Thr His Gln Val	
565 570 575	
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  
 taatagcact 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 cctcggccac 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]







<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

&lt;210&gt; 55

&lt;211&gt; 109

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 小鼠

&lt;400&gt; 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]



<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]



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]





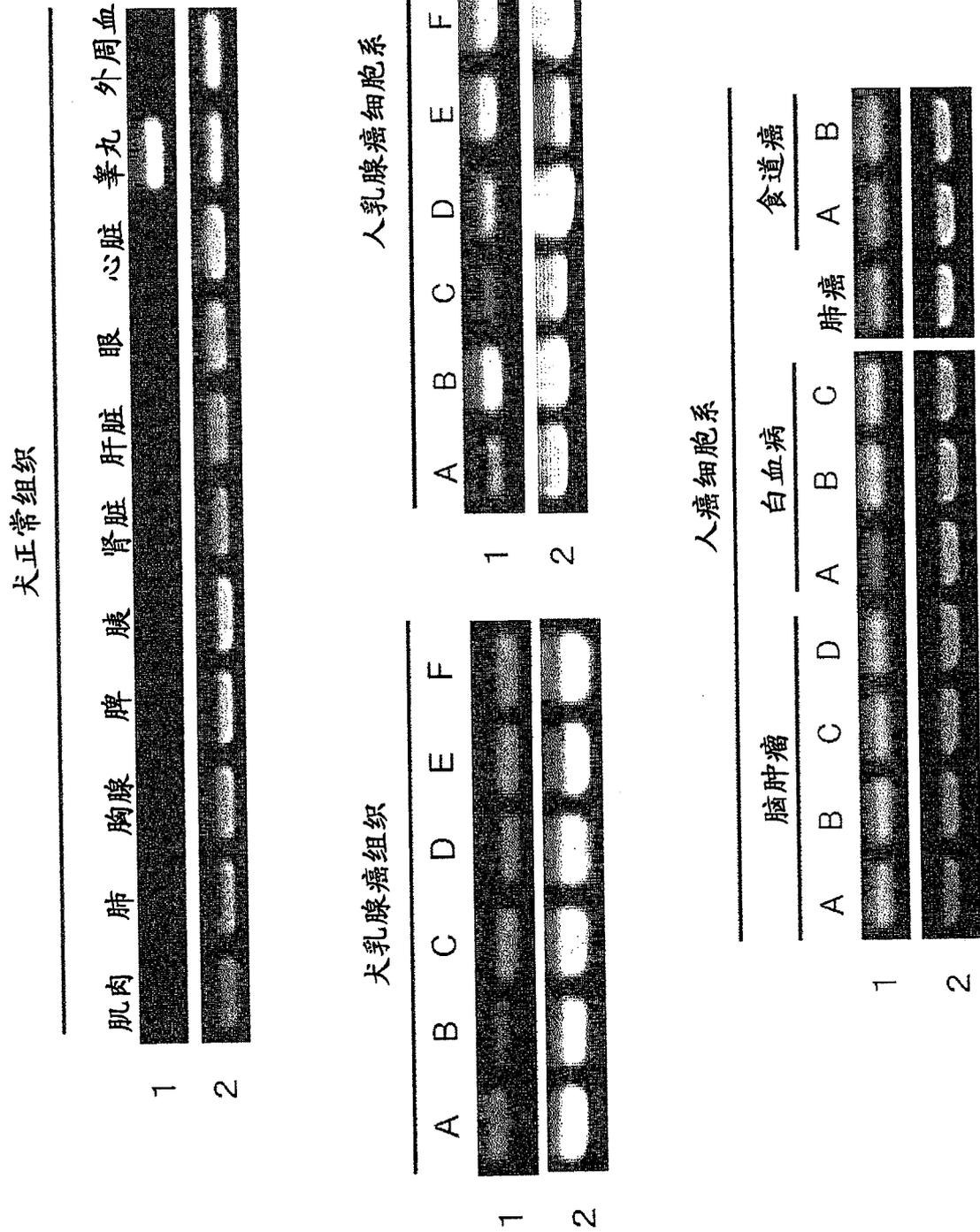


图 1

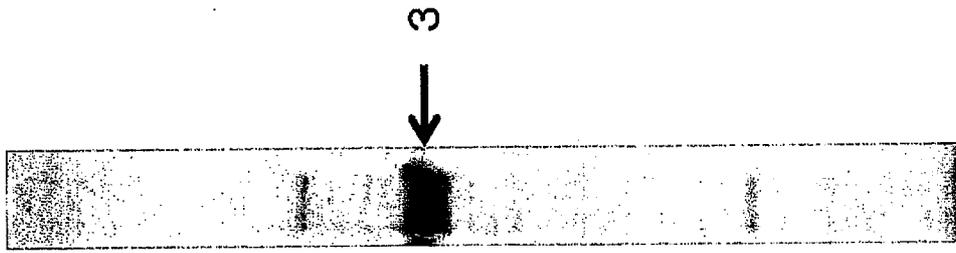


图 2

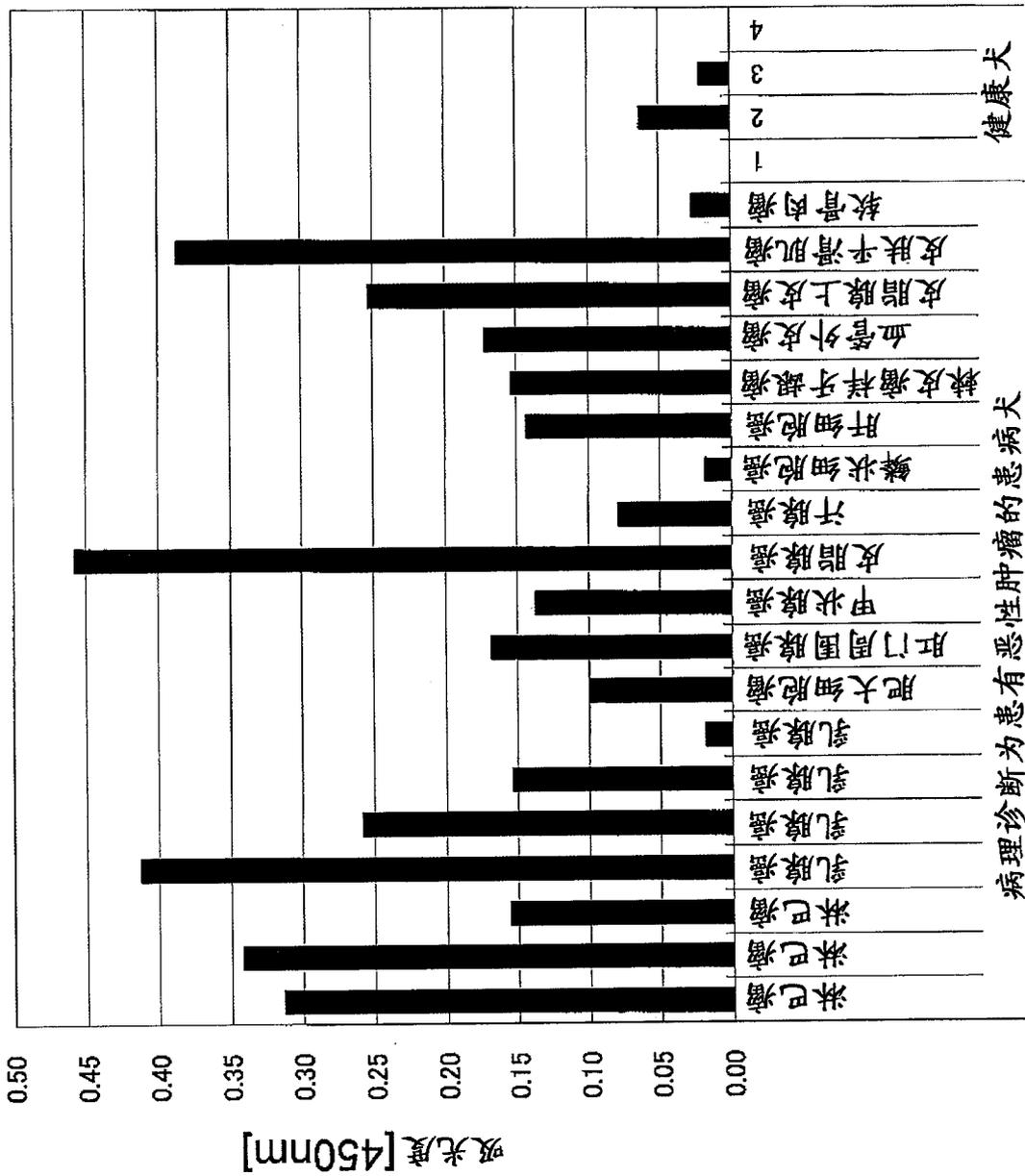


图 3

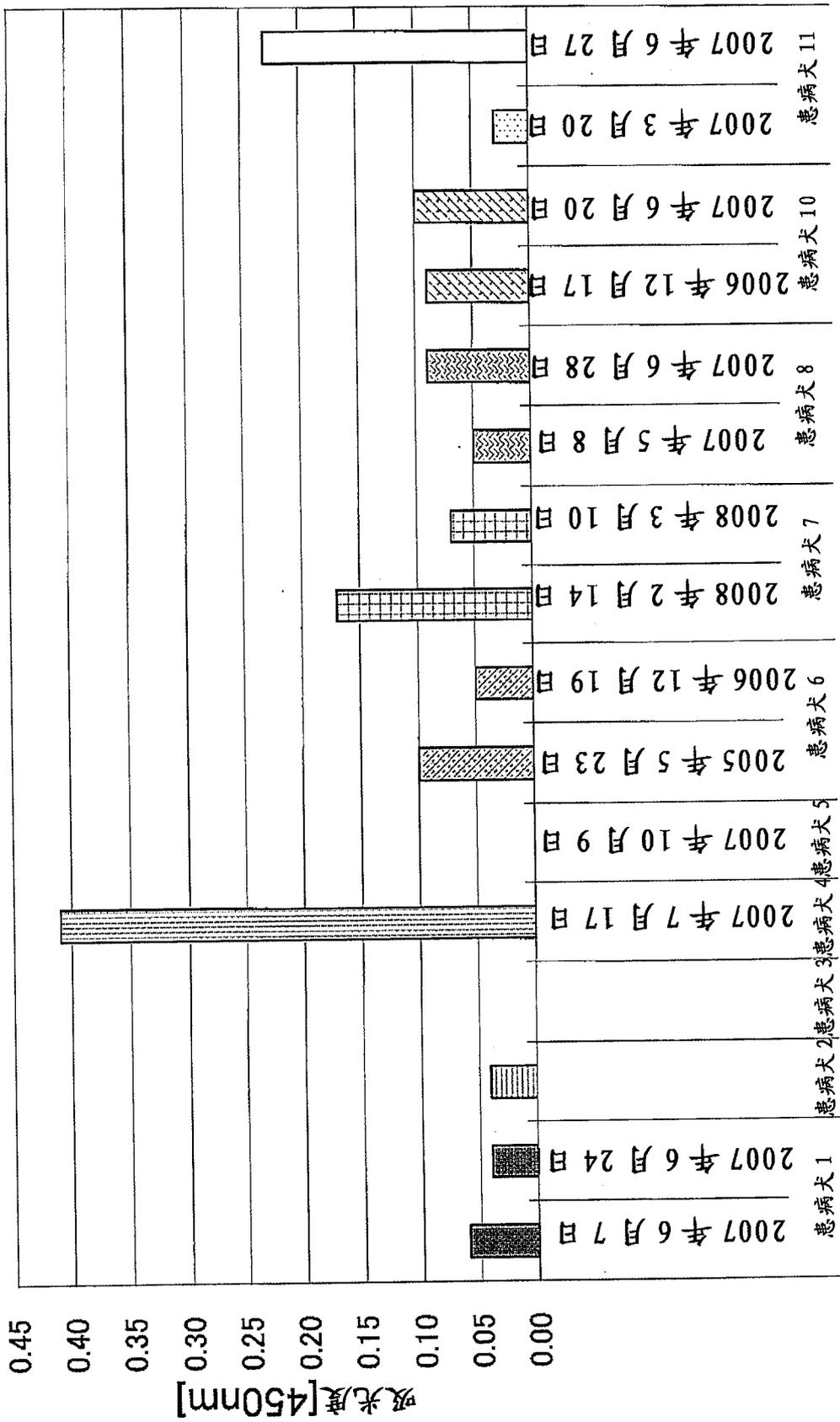


图 4

