

(51) Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコード [*] (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 0 1 K 67/027	2 G 0 4 5
A 0 1 K 67/027		A 6 1 K 39/395	D 4 B 0 2 4
A 6 1 K 38/00			N 4 B 0 6 3
39/395		48/00	4 B 0 6 4
		A 6 1 P 3/04	4 B 0 6 5
審査請求 未請求 予備審査請求（全262数） 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2001 - 580356(P2001 - 580356)	(71)出願人	ワーナー・ランバート・カンパニー、リミテッド、ライアビリティ、カンパニー WARNER - LAMBERT COMPANY LLC アメリカ合衆国ニュージャージー州 07950, モーリス・プレインズ, テーバー・ロード 201
(86)(22)出願日	平成13年4月25日(2001.4.25)	(71)出願人	ザ・モネル・ケミカル・センシズ・センター アメリカ合衆国ペンシルベニア州19104. フィラデルフィア. マーケットストリート3500
(85)翻訳文提出日	平成14年10月25日(2002.10.25)	(74)代理人	弁理士 高木 千嘉 (外 2 名) 最終頁に続く
(86)国際出願番号	PCT/US01/13387		
(87)国際公開番号	W001/083749		
(87)国際公開日	平成13年11月8日(2001.11.8)		
(31)優先権主張番号	60/200,794		
(32)優先日	平成12年4月28日(2000.4.28)		
(33)優先権主張国	米国(US)		
(31)優先権主張番号	60/221,419		
(32)優先日	平成12年7月28日(2000.7.28)		
(33)優先権主張国	米国(US)		

(54)【発明の名称】 炭水化物化合物および他の甘味物質の感知に関連する遺伝子および配列変異

(57)【要約】
本発明は、炭水化物、他の甘味化合物、またはエタノールへの嗜好性に関連する遺伝子およびその配列変異の発見に関する。また本発明は、炭水化物またはエタノールの感知における差異に寄与する他の遺伝子、受容体および関係を同定するための、代謝経路の研究に関する。また本発明は、生殖系または体細胞系の配列変異、および、糖尿病、他の肥満関連病、またはエタノール摂取に対する素因の診断および予後におけるその使用に関する。また本発明は、このような配列変異の検出および分析に特異的なプローブまたはプライマーを提供する。また本発明は、抗糖尿病、抗肥満のような遺伝子機能を抑制または回復するための薬剤をスクリーニングする方法、または、例えば遺伝子治療、タンパク質置換治療のような抗アルコール摂取治療に関する。最後に本発明は、遺伝子およびその変異を利用した甘味物質またはアルコールの同定方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 配列番号1の配列変異を含む単離されたポリヌクレオチドであって、変異は炭水化物、他の甘味物質またはエタノールの感知に関連する、ポリヌクレオチド。

【請求項2】 配列番号2の配列変異を含む単離されたポリヌクレオチドであって、変異は炭水化物、他の甘味物質またはエタノールの感知に関連する、ポリヌクレオチド。

【請求項3】 配列番号4の配列変異を含む単離されたポリヌクレオチドであって、変異は炭水化物、他の甘味物質またはエタノールの改変された感知に関連する、ポリヌクレオチド。

【請求項4】 変異がミスセンス変異である、請求項1に記載のポリヌクレオチド。

【請求項5】 変異がナンセンス変異である、請求項4に記載のポリヌクレオチド。

【請求項6】 配列番号3の変異型を含む単離されたポリペプチドであって、変異型は、炭水化物、他の甘味物質またはエタノールに対する改変された嗜好性に関連する、ポリペプチド。

【請求項7】 配列番号5の変異型を含む単離されたポリペプチドであって、変異型は、炭水化物、他の甘味物質またはエタノールに対する改変された嗜好性に関連する、ポリペプチド。

【請求項8】 請求項1～3のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドの少なくとも8個の隣接したヌクレオチドを有する単離されたポリヌクレオチドであって、この8個の隣接したヌクレオチドが変異の位置を覆う、ポリヌクレオチド。

【請求項9】 請求項6または7に記載のポリペプチドの少なくとも4個の隣接したアミノ酸を有する単離されたポリペプチドであって、この4個の隣接したアミノ酸が変異の位置を覆う、ポリペプチド。

【請求項10】 請求項8に記載のポリヌクレオチドと実質的に同一である単離されたポリヌクレオチド。

【請求項11】 請求項9に記載のポリペプチドと実質的に同一である単離されたポリペプチド。

【請求項12】 請求項8または10に記載のポリヌクレオチドに相補的な配列を有する単離されたポリヌクレオチド。

【請求項13】 ストリンジェントな条件下で、請求項1, 2, 3または4に記載のポリヌクレオチドの少なくとも8個の隣接するヌクレオチドとハイブリダイズする、SAC1遺伝子座に特異的なポリヌクレオチド。

【請求項14】 配列番号6～651およびそれらと相同な等価物からなる群より選択される、請求項13に記載のポリヌクレオチド。

【請求項15】 ストリンジェントな条件下で、請求項3に記載のポリヌクレオチドの少なくとも8個の隣接するヌクレオチドとハイブリダイズする、SAC1遺伝子座に特異的なポリヌクレオチド。

【請求項16】 配列番号6～651およびそれらと相同な等価物からなる群より選択される、請求項15に記載のポリヌクレオチド。

【請求項17】 ストリンジェントな条件下で、請求項1～5、8および10のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドの少なくとも12個の隣接するヌクレオチドとハイブリダイズするポリヌクレオチドおよび、検出に関する指示書を含む、請求項1～5、8および10のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドの検出キット。

【請求項18】 請求項9または11に記載のポリペプチドに免疫学的に反応する、単離された抗体。

【請求項19】 a) 生物サンプル中でSAC1活性を改変すること、および、

b) 活性を測定すること、
を含む、生物サンプル中で生体分子を分析する方法。

【請求項20】 a) 生物サンプル中のポリヌクレオチドとプローブとを接触させること、ここでプローブは請求項8または10に記載のポリヌクレオチドにハイブリダイズし、ハイブリダイゼーション複合体を形成させ、および、

b) 上記ハイブリダイゼーション複合体を検出する

工程を含む、生物サンプル中でポリヌクレオチドを分析する方法。

【請求項21】 a) 生物サンプルとプローブとを接触させること、ここでプローブは請求項8または10に記載のポリヌクレオチドを含み、および、

b) 前記サンプル中でSAC1 mRNA転写物の発現を検出する工程を含む、SAC1の発現を分析する方法。

【請求項22】 測定の工程は酵素分析である、請求項19に記載の方法。

【請求項23】 プローブは固体支持体上に固定化される、請求項20または21に記載の方法。

【請求項24】 サンプルは血液から得られる、請求項19～23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】 サンプルは舌から得られる、請求項19～23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】 サンプルは脾臓から得られる、請求項19～23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】 サンプルはヒトから得られる、請求項19～23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】 疑わしいSAC1対立遺伝子のヌクレオチド配列と、野生型のヌクレオチド配列とを比較することを含み、疑わしいSAC1対立遺伝子と野生型の配列との差により、SAC1ヌクレオチド配列の配列変異を同定する、肥満または糖尿病への感受性を同定する方法。

【請求項29】 請求項3、8または10に記載のポリヌクレオチドを含む発現ベクター。

【請求項30】 請求項29に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項31】 請求項30に記載の宿主細胞を培養し、そしてこの細胞からポリペプチドを回収することを含む、ポリペプチドの製造方法。

【請求項32】 請求項31に記載の方法に従って製造された単離されたポリペプチド。

【請求項33】 a) 生物サンプルと分子とを接触させること、ここで生物サンプルはSAC1活性を有し、および、

b) 上記サンプル中でのSAC1活性を分析すること、を含む、SAC1活性を増加または減少させる分子を同定するためのスクリーニング分析する方法。

【請求項34】 a) 請求項8または10に記載のポリヌクレオチド、請求項9または11に記載のポリペプチド、請求項18に記載の抗体、または請求項18に記載の分子、および、

b) 適切な医薬担体、を含む、医薬組成物。

【請求項35】 被検者に、請求項34に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む、SAC1の発現に関連する肥満、糖尿病、またはアルコール中毒の治療法または予防方法。

【請求項36】 改変されたSAC1対立遺伝子を有するトランスジェニック動物。

【請求項37】 ノックアウトマウスである、請求項36に記載のトランスジェニック動物。

【請求項38】 7回膜貫通型Gタンパク質共役受容体(7TM GPCR)である、請求項6または7に記載のポリペプチド。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

本発明は、概して、マウスおよびヒトの遺伝学と、細胞外炭水化物の感知との分野に関する。特に本発明は、実験用マウス系における、甘味化合物に対する異なる嗜好性に関連する遺伝子およびその配列変異の発見に関する。

【0002】**【発明の背景】**

細胞外の炭水化物を感知し、その感知された情報を変換し、脳に中継する能力は、味覚乳頭の膜結合受容体によって実行される。甘味受容体等を同定する多くのアプローチが試されてきたが、これまでのところ、その問題が困難なことがわかっていてる。

【0003】

哺乳動物は、その様々な甘味物質の摂取に関して多様化している。この複雑な行動に対する遺伝学的寄与を調べるために、スクロースとサッカリンに対する嗜好性が著しく異なる2種のマウス系を用いて、行動に関する研究、電気生理学的な研究、および遺伝学的研究が行われた (Bachmanov et al., Behavior Genetics, 1996; 26: 563-573)。

【0004】

最近公開されたデータは、炭水化物を感知する能力は肥満に関連することを示している。これらの研究は、単純な炭水化物の感知は、肥満に関連するホルモンであるレプチンによって抑制されることを示す。

【0005】

これらの研究は、マウス第4染色体のテロメア上の遺伝子座が、スクロースおよびサッカリンの摂取に関連する40%までの遺伝変異性に関与することおよびこの遺伝子座の作用によりスクロースに対する味覚神経の反応が増強または抑制されることを示す。

【0006】**【発明の要約】**

本発明は、炭水化物化合物、他の甘味物質、またはアルコールに対する嗜好性

に関連する遺伝子およびその配列変異を提供する。

本発明は、食物中の炭水化物に応答する膵臓および/または筋肉の異なる応答に関連する遺伝子およびその配列変異を提供する。

また本発明は、糖尿病、他の肥満関連病、またはアルコール摂取に対する素因の診断および予後に関連する配列変異およびその使用に関する。

また本発明は、味覚嗜好に寄与するシグナル変換に関与する分子、他の受容体および遺伝子、ならびに相関性を同定するための味覚の研究に関する。

また本発明は、糖尿病性の体質に寄与する細胞外炭水化物の感知に関与する分子、他の受容体および遺伝子、ならびに相関性を同定するための糖尿病の研究に関する。

また本発明は、炭水化物に対する特異性を改変した特定の対立遺伝子の同定における配列変異およびその使用に関する。

【0007】

また本発明は、形質転換された宿主細胞中での発現に適したSAC1 (Sacとも記載される) ポリヌクレオチドを含む組換え構築物に関する。

また本発明は、SAC1 遺伝子座の検出および分析に特異的なプライマーおよびプローブを提供する。

また本発明は、SAC1 遺伝子座の部分を含むポリヌクレオチドを検出するためのキットに関する。

また本発明は、改変されたSAC1 対立遺伝子を有するトランスジェニック動物に関し、例えばノックアウトマウスである。

また本発明は、味受容体としてのSAC1の機能の抑制および回復のための薬剤をスクリーニングする方法に関する。

また本発明は、SAC1 遺伝子およびその配列変異を用いた甘味物質またはアルコールの同定に関する。

また本発明は、グルコース濃度の恒常性制御におけるSAC1 機能の抑制または回復のための薬剤をスクリーニングする方法に関する。

また本発明は、アルコール摂取におけるSAC1 機能を改変するための薬剤をスクリーニングする方法に関する。

【0008】

最後に、本発明は、糖尿病または肥満病に対する治療を提供する。糖尿病および肥満の治療は、遺伝子治療、タンパク質の置換、タンパク質模擬体 (protein mimetics) および抑制剤を含む。

【0009】

添付図面において：

図1Aは、B6 (高嗜好性) 系と129 (低嗜好性) 系との交配により得られた632 F2マウスを用いた、SAC1遺伝子座の遺伝子地図を示す。マッピング結果は、MAPMAKER/QT1 バージョン1.1の、制約なしのモデル (unconstrained model) を用いて得られた。下部の黒三角は、M134G01マーカーにおけるピークのLODスコアを示す。下部の水平線は、1-LODの信頼区間を示す。

図1Bは、部分的にコンジェニックな129.B6-Sac^bマウスのドナー断片によって定義されたSAC1含有染色体領域を示す。部分的なコンジェニック系統は、数種の初代マウスのF2を、B6系マウス第4染色体のテロメア領域の小さい断片で同定し、継続的に129系に戻し交配することによって構築された。ドナー断片の存在と大きさは、N4、N6、N7、N4F4、およびN3F5世代のマウスにおける遺伝子型分析の多型マーカーによって決定された。

図1Cは、部分的にコンジェニックな129.B6-Sacマウスから分離した (segregating) N6、N7、N4F4、およびN3F5による、水を用いた4日間の2ボトルテストにおける毎日の平均サッカリン摂取を示す (平均±標準誤差)。白抜きのバーはドナー断片を受け継いでいないマウスの摂取を示す。黒いバーは、ドナー断片の1または2のコピーを有するマウスの摂取を示し、このドナー断片は、中央部分には280G12-T7が、末端部分にはD4Mon1が隣接する。完全なドナー断片は、下部に示すように、BAC RPCI-23-118E21の配列とゲノミッククローン (登録番号: AF185591) とをオーバーラップさせることによって表した。SAC-1含有ドナー断片の大きさは194,478kbである。

図1Dは、SAC領域における末端第4染色体のBACコンティグを示す。非

組換え区間から、 ^{32}P で放射性標識したプローブを用いて、マウスBACライブラリー(RPCI-23)をスクリーニングした。陽性クローンをPCR解析によって確かめ、ハイブリダイゼーションとPCRとで陽性だったクローンのみがコンティグに含まれている。BAC末端を配列解析し、PCRプライマーを設計した。各BACのSTS含量を、全てのBAC末端を用いて測定した。BACの大きさを、BACをNotIで消化することによって測定し、インサートの大きさを、パルスフィールドゲル電気泳動によって測定した。

図1Eは、SAC1の非組換え区間に含まれる遺伝子を示す。矢印は、転写の予想方向を示す。遺伝子予測の説明と機能に関する詳細は表1を参照すること。

図2Aは、マウスSAC1遺伝子(mSac:登録番号:AF311386)、そのヒトオースログ(hSac)を示し、前に説明した遺伝子T1R1、現在はGpr70をその上に並べる。黒色で示した残基は、少なくとも2種の同一残基間で同一なものであり、灰色で示した残基は保存的な変化を示す。ヒトオースログは、htgsデータベースでの配列相同性検索によって同定された(登録番号:AC026283)。ヒトオースログのアミノ酸配列はGENSCANを用いて予測された。マウスGpr70のアミノ酸配列は、ヌクレオチド配列に基づくプライマーを構築することによって得られ、味覚に関連するcDNA(taste cDNA)を増幅し配列解析した。Gpr70に関連するアミノ酸配列およびヌクレオチド配列は、初期の報告とわずかに異なる。この論文で報告された配列は、GenBankに登録してある(AF301161、AF301162)。ミスセンス変異の位置は、*で示す。

図2Bは、SAC1遺伝子の構造を示す。6個のエキソンは黒い四角で示される。

図2Cは、Sac遺伝子から予測されたタンパク質の立体配置を示す。膜貫通領域を決定するために、コンピュータプログラムHMMTOPを用いて疎水性を測定し、TOPPOで作図した。ミスセンス変異は星印で示す。

図3は、2種の異なるSac遺伝子のハプロタイプを用いた近交系マウスのサッカリンおよびスクロースの嗜好性を示す。このハプロタイプはB6マウスで見出され、他方の高甘味物質嗜好性近交系は4種の変異型からなり、そのうち2種

の変異型は5'の予測翻訳開始コドンであり、1種の変異型はミスセンス変異であり(Ile61Thr)、残りの1種の変異型は、エキソン2と3との間のイントロンに位置していた。B6様のSacハプロタイプを有する系統は、サッカリン($82 \pm 4\%$)およびスクロース($86 \pm 6\%$)の嗜好性が強く一方で129様ハプロタイプを有する系統はこれらの溶液に無関心であった(それぞれ、 $57 \pm 2\%$ および $54 \pm 1\%$ 、 $p = 0.0015$)。

図4Aは、SAC1遺伝子の組織での発現を示す。cDNAは、舌のcDNAを除いて、複合組織パネル(multiple tissue panel)用の商業的な供給源から得られ、前記舌のcDNAは、本明細書中で説明するように研究員によって単離されたことを特記する。相対的なバンドの強度は、cDNAの単離方法または濃度における違いにより異なり得る。

図4Bは、ヒト茸状乳頭のRNAを生検材料から得て、逆転写し、そしてゲノムおよびcDNAから得られたバンドを本明細書中に記載されるプライマーを用いて増幅した。前記バンドをアガロースゲルより切り出し、精製し、再増幅した。そのPCR産物を配列解析し、前記バンドはSacに対するヒトオソログを増幅することを確認した。

図5は、SAC1遺伝子に関連するマウスcDNA配列、および、カルシウム感知代謝型受容体に関連するcDNAのアミノ酸配列アライメントを示す。暗い領域は、共有の類似性をもつ領域を示す。

図6は、コンピュータープログラムTopPredで予測されたSAC1アミノ酸配列の疎水性プロットである。Gタンパク質共役型受容体の、7回膜貫通ドメインの特徴に留意すること。

【0010】

[発明の詳細な説明]

I. 定義

本発明においては、以下の定義が用いられる。

本明細書で用いられるように、「ポリヌクレオチド」および「核酸」という用語は、天然に存在するポリヌクレオチド、例えばDNAまたはRNAを意味する。これらの用語は、特定の長さに言及していない。従って、これらの用語は、オ

リボヌクレオチド、プライマー、プローブ等を含む。またこれらの用語は、天然に存在するポリヌクレオチドの類似体も意味する。ポリヌクレオチドは、二本鎖または一本鎖いずれでもよい。ポリヌクレオチドは、放射性標識、蛍光標識、酵素的な標識、タンパク質、ハプテン、抗体、配列タグで標識することができる。

【0011】

例えば、これらの用語は、RNA、cDNA、ゲノムDNA、合成体、および混合ポリマー、センス鎖およびアンチセンス鎖両方を含み、さらに、当業者によって容易に認識され得るように、化学的または生化学的に修飾されてもよく、または、非天然ヌクレオチドまたは誘導化されたヌクレオチド塩基を含んでもよい。このような修飾としては、例えば、標識、メチル化、類似体での1以上の天然に存在するヌクレオチドの置換、非荷電結合(linkage)(例えば、メチルホスホネート、ホスホトリエステル、ホスホラミデート、カルバメートなど)、荷電結合(例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエートなど)、ペンダント(pendent)部分(例えば、ポリペプチド)、インターカレーター(例えば、アクリジン、ソラレンなど)、キレート化剤、アルキル化剤(alkylators)、および修飾された結合(例えば、 α アノマー核酸類など)のようなヌクレオチド間の修飾がある。さらに、水素結合や他の化学的な相互作用を介して指定された配列に結合できる能力においてポリヌクレオチドを模擬した合成分子もある。このような分子は、当業界で既知であり、例えば、主鎖においてリン酸結合でペプチド結合が置き換えられた分子が含まれる。

【0012】

本明細書で用いられるように、「ポリヌクレオチドの増幅」という用語は、特異的なポリヌクレオチド配列のコピー数を増すための広範囲な技術を意味する。一般的に、標的核酸の片方または両方の鎖の増幅は、DNAポリメラーゼ、リガーゼ、RNAポリメラーゼ、またはRNA依存性逆転写酵素のような1以上の核酸修飾酵素の使用を含む。ポリヌクレオチドの増幅反応の例としては、これらに限定されないが、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、核酸配列に基づく増幅(NASB)、セルフサステインド配列複製(self-sustained sequence replication)(3SR)、鎖置換活性化(strand displacement activation)(SDA)

、リガーゼ連鎖反応 (LCR)、Q β レプリカーゼシステムなどがある。

【0013】

本明細書で用いられるように、「プライマー」という用語は、核酸、例えば合成ポリヌクレオチドを意味し、該プライマーは、相補テンプレート核酸 (例えば SAC1 遺伝子座) にアニーリングし、テンプレートに配向させた核酸合成の開始点を提供できる。プライマーは、テンプレート配列を正確に反映させていなくてもいいが、テンプレートにハイブリダイズするために十分に相補的でなければならない。一般的に、プライマーは、3' 末端に遊離の水酸基を含む。プライマーの適切な長さは、目的とするプライマーの使用によるが、一般的にはヌクレオチドが 12 ~ 30 個の範囲である。プライマー対という用語は、増幅しようとする標的配列の 5' 末端とハイブリダイズする 5' 上流プライマーと、増幅しようとする標的配列の 3' 末端の相補鎖とハイブリダイズする 3' 下流プライマーとを含むプライマーセットを意味する。

【0014】

本発明は、SAC1 遺伝子、その相補鎖、または機能的に同等の核酸配列を増幅するために、SAC1 遺伝子座から誘導された少なくとも 8 個のヌクレオチドからなる新規なプライマー全てを含む。本発明は、従来技術にあるプライマーを含まない。すなわち、本発明は、従来技術に存在するプライマーを含まないという条件で、少なくとも 8 個のヌクレオチドを含む全てのプライマーを含む。

【0015】

「標的ポリヌクレオチド」とは、標的配列を含むと予想され、かつ生物サンプルを含む様々なタイプのサンプル中に存在する、一本鎖または二本鎖のポリヌクレオチドを意味する。

【0016】

「抗体」とは、ポリクローナルおよび/またはモノクローナル抗体、ならびにその断片、ならびにその免疫学的に結合する等価物 (immunologic binding equivalents) を意味し、これらは、SAC1 ポリペプチドおよびその断片に、または、SAC1 領域からのポリヌクレオチド配列、特に SAC1 遺伝子座またはその部分から得られたポリヌクレオチド配列に特異的に結合できる。抗体としては

、均質な分子成分、または、複数の異なる分子成分からなる血清製品のような混合物がある。

【0017】

抗体は、当業界で周知のインビトロ技術またはインビボ技術で製造できる。例えば、ポリクローナル抗体の製造では、適切な標的免疫系、一般的にはマウスまたはウサギが選択される。実際には、精製抗原が免疫系に与えられる。一般的な注射部位は肉趾、筋肉内、腹腔内、または皮内である。次にポリクローナル抗体を精製し、例えばイムノアッセイによって免疫応答を試験する。

【0018】

モノクローナル抗体の製造では、タンパク質、ポリペプチド、融合タンパク質、またはその断片をマウスに注射する。適切な時間が経過した後、脾臓を摘出し、適切な選択条件下で、一般的には不死化ミエローマ細胞に個々の脾臓細胞を融合させる。その後、細胞をクローン的に分離し、抗原の所望の領域に特異的な適切な抗体の生産について、各クローンの上清を試験する。モノクローナル抗体の親和性は、一般的には 10^{-8}M^{-1} 、好ましくは $10^{-9} \sim 10^{-10} \text{M}^{-1}$ 、またはそれ以上の強さである。

【0019】

他の適切な技術としては、抗原ポリペプチドへの、またあるいは、ファージまたは類似のベクター中の抗体の選択ライブラリーへの、リンパ球のインビトロ露出がある。

【0020】

抗体は、しばしば、検出可能シグナルを発する物質を、共有結合または非共有結合で結合することによって標識される。多種多様な標識技術や結合技術が知られている。適切な標識としては、放射性核種、酵素、基質、補因子、阻害因子、蛍光因子、化学発光因子、磁気粒子などがある。また組換え免疫グロブリンも製造できる。

【0021】

「結合パートナー」とは、例えば抗原と抗原特異的抗体、または、酵素とその阻害因子のような、特異性を有する他の分子と結合できる分子を意味する。結合

パートナーは当業界で既知であり、例えば、ビオチンおよびアビジンまたはストレプトアビジン、IgGおよびプロテインA、受容体-リガンド対、ならびに、相補ポリヌクレオチド鎖がある。相補ポリヌクレオチド鎖結合パートナーの場合、パートナーは通常少なくとも約15、20、25、30、40塩基の長さである。

【0022】

「生物サンプル」とは、分析物（例えばポリヌクレオチド、ポリペプチド）を含むと予測される組織または液体サンプルを意味し、例えば、これらに限定されないが、血漿、血清、脊髄液、リンパ液、肌の外部断片、気道、腸管および尿生殖器管、涙、唾液、血液細胞、血液器官、血液組織、ならびに、インビトロでの細胞培養成分サンプルがある。生物サンプルは、一般的にはヒトや他の動物から得られる。

【0023】

「コードする（encode）」とは、ポリヌクレオチドが、ネイティブな状態であるか、一方で、当業者に周知の方法で操作されている際に、mRNAおよび/またはポリペプチドまたはその断片を産生するために転写および/または翻訳され得る場合、ポリペプチドを「コードする」ことを意味する。アンチセンス鎖は、このような核酸と相補的であり、コーディング配列を前記核酸から推測することができる。

【0024】

「単離された」または「実質的に純粋な」ポリヌクレオチドまたはポリペプチド（例えばRNA、DNA、タンパク質）とは、他の細胞成分から実質的に分けられたものであり、上記細胞成分とは、ネイティブなヒト核酸またはタンパク質と天然に共存するものであって、例えばリボソーム、ポリメラーゼ、多くの他のヒトゲノム配列やタンパク質である。この用語は、天然に存在する環境から取り出された核酸配列またはペプチド配列を含み、組換え体またはクローン化DNA単離体、化学合成された類似体、または異種系統によって生合成された類似体を含む。

【0025】

「SAC1対立遺伝子」とは、SAC1遺伝子座の正常な対立遺伝子を意味し、同様に、個体が、肥満、糖尿病を発症する素因となる変異を有する対立遺伝子、または、アルコール摂取またはアルコール中毒に関連する対立遺伝子を意味する。

【0026】

「SAC1遺伝子座」とは、ポリヌクレオチド、すなわち、SAC1領域で、正常な個体において発現する可能性があるポリヌクレオチドを意味し、該ポリヌクレオチドの特定の対立遺伝子は、個体への肥満、糖尿病またはアルコール摂取またはアルコール中毒を発症する素因となる。SAC1遺伝子座は、コーディング配列、介在配列、ならびに、転写および/または翻訳を制御する調節要素を含む。SAC1遺伝子座は、全ての対立遺伝子のDNA配列変異を含み得る。

【0027】

本発明で用いられるDNA配列とは、通常、少なくとも約5個のコドン(15個のヌクレオチド)、7、10、15、20または30個のコドンからなり、最も好ましくは少なくとも約35個のコドンからなる。1以上のイントロンも存在し得る。このヌクレオチド数は、通常、SAC1遺伝子座に特異的にハイブリダイズする好適なプローブに必要とされるほぼ最低限の長さである。

【0028】

「SAC1領域」とは、マーカー280G12-T7およびD4Mon1を結合させたマウス第4染色体の部分を意味し、GenBank登録番号はY67772(配列番号652)、

```
GCAGTGAGCTGCAGAGTTTGCAGAATGAGGGCACTCTAAACTCATCAA
GTGAGGAGGCCCTTCCCTCACACTCCAGATGGCTGATAGGTGGCATT
CATGGTC(CA)nCGCGCGCACGCGCTCAGATGCAATCTCCACATTCATA
ACCAGATGTCCTTGGGTAGGCCT.
```

である。中間部のCA配列は、長さを変えることができる。B6マウスにおいてnは19であり、一方で129マウスにおいてnは16である。この領域はSAC1遺伝子を含むSAC1遺伝子座を含む。SAC1遺伝子のGenBank登録番号は、AF311386である。

【0029】

本明細書で用いられるように、SAC1遺伝子、SAC1遺伝子座、SAC1領域またはSAC1対立遺伝子の「部分」または「断片」とは、最小限の大きさである少なくとも約15個、また好ましくは少なくとも約20個、より好ましくは少なくとも約25個のヌクレオチドを有するものと定義され、さらに、最小限の大きさが少なくとも約40個であってもよい。

【0030】

本明細書で用いられるように、「ポリペプチド」という用語は、アミノ酸のポリマーを意味し、長さについては特定されない。この用語は、天然に存在するタンパク質を含む。またこの用語は、修飾体、類似体およびそれらの機能的模擬体も意味する。例えば、ポリペプチド修飾体としては、糖付加、アセチル化、リン酸化された修飾体などがある。ポリペプチド類似体としては、非天然アミノ酸、置換されたリンケージなどが含まれる。また、高ストリンジェントまたは低ストリンジェント条件下で、関心のある核酸にハイブリダイズするDNAでコードされたポリペプチドも含まれる。

【0031】

ポリペプチド修飾体は、一次構造配列に実質的に相同なポリペプチドを含み、例えば、インビボまたはインビトロで化学的および生化学的に修飾されたポリペプチド修飾体や、他と異なるアミノ酸を取り込んだポリペプチド修飾体が含まれる。この場合の修飾としては、例えば、アセチル化、カルボキシル化、リン酸化、グリコシル化、ユビキチン化、例えば放射性核種での標識化、および様々な酵素的修飾があり、当業者に容易に認識される。このような目的に有用な様々な種類のポリペプチド標識化方法や、置換または標識が、当業界で周知であり、³²Pのような放射活性同位体、標識された抗リガンド（例えば抗体）に結合するリガンド、蛍光体、化学発光因子、酵素、および、標識されたりリガンドに特異的な結合対成分として作用する抗リガンドがある。標識の選択は、所望の感受性、プライマーとの結合容易性、安定性条件、および、利用可能な器具類によってなされる。ポリペプチドの標識方法は、当業界で周知である（Sambrook et al., 1989 or Ausubel et al., 1992を参照）。

【0032】

実質的に全長のポリペプチドのほかにも、本発明では、ポリペプチドの生物活性断片を提供する。重要な生物活性としては、リガンド結合、免疫活性、およびSAC1ポリペプチドの他の生物活性特徴がある。免疫活性としては、標的免疫系における免疫原性機能、および、結合のための免疫エピトープのシェアリングの両方を含み、SAC1タンパク質のエピトープに対する競合物または置換抗原として作用する。本明細書で用いられるように、「エピトープ」とは、ポリペプチドの抗原決定基を意味する。エピトープは、エピトープに特有な空間構成において3個のアミノ酸を含み得る。一般的に、エピトープは、少なくとも5個のこのようなアミノ酸からなり、より通常には少なくとも8～10個のこのようなアミノ酸からなる。このようなアミノ酸の空間構成の決定方法は、当業界で周知である。

【0033】

免疫学的な目的のために、タンデムリピートポリペプチド断片を免疫原として用いることができ、それによって高い抗原性のタンパク質を製造することができる。あるいは、このようなポリペプチドは、特異的結合に非常に有用な競合物として作用することができる。

【0034】

融合タンパク質は、SAC1ポリペプチドおよび断片を含む。相同なポリペプチドとは、2以上のSAC1ポリペプチド配列間での融合体、または、SAC1配列と関連タンパク質との融合体であり得る。同様に、非相同な融合体も構築でき、該融合体は、誘導タンパク質の特性や活性の組み合わせを実現できる。例えば、リガンド結合ドメインまたは他のドメインを、異なる新規融合ポリペプチドまたは断片間で「交換」することができる。このような相同または非相同融合ポリペプチドは、例えば、改変された結合の強度または特異性を表し得る。融合パートナーとしては、免疫グロブリン類、細菌の β -ガラクトシダーゼ、trpE、プロテインA、 β -ラクタマーゼ、 α -アミラーゼ、アルコールデヒドロゲナーゼ、および酵母 α 交配因子(mating factor)がある。

【0035】

融合タンパク質は、一般的に、組換え核酸方法または化学合成方法のいずれかで製造することができる。ポリペプチドの合成技術は当業界周知である。

【0036】

ネイティブなポリペプチドの機能的模擬体は、当業界で既知の方法で得ることができる。例えば、ネイティブなアミノ酸配列に対して、少なくとも約50%、好ましくは約70%超、より好ましくは少なくとも約90%相同なポリペプチドであり得る。置換体は、一般的には、ポリペプチド中の1以上の部位において1つのアミノ酸を他のアミノ酸に交換することを含み、例えばタンパク質分解による開裂に対する安定性のような、ポリペプチドの1以上の特性を、他の機能や特性を損なうことなく調節するために設計することができる。アミノ酸置換体は、含まれる残基の、極性、電荷、溶解性、疎水性、親水性、および/または両親媒性特徴における類似性に基づき作製される。好ましい置換体は、保存的な置換体、すなわち1個のアミノ酸が類似の形および電荷を有する1個のアミノ酸で置換されたものである。保存的な置換は、当業界で周知であり、一般的には、以下の基の間、すなわち、グリシン、アラニン；バリン、イソロイシン、ロイシン；アスパラギン酸、グルタミン酸；アスパラギン、グルタミン；セリン、スレオニン；リシン、アルギニン；およびチロシン、フェニルアラニンの間での置換である。

【0037】

ある種のアミノ酸を、例えば、抗体の抗原結合領域や、基質分子上の結合部位や、ポリペプチドと相互作用するタンパク質上の結合部位のような構造との相互結合能力が顕著に損失することなく、ポリペプチド構造中、他のアミノ酸で置換することができる。ポリペプチドの生物学的機能活性を決定するのはポリペプチドの相互作用能力と特徴であるため、特定のアミノ酸置換体は、タンパク質配列中、およびその基礎となるDNAコーディング配列中で形成することができ、それでも同様の特性を有するタンパク質を得ることができる。このような変更を形成することにおいて、アミノ酸の疎水性指標を考慮することができる。タンパク質上の相互的な生物学的機能を与える疎水性アミノ酸の指標の重要性は、当業界で一般的に認められている。あるいは、好ましいアミノ酸の置換体を、親水性に

基づき効果的に製造することができる。

【0038】

ペプチド模擬体は、タンパク質二次構造の構成要素を模擬したペプチド含有分子であり得る。ペプチドの使用を裏付ける基本的な理論的解釈は、例えば抗体と抗原、酵素と基質または足場タンパク質のような分子相互作用を容易にするような様式で、アミノ酸側鎖を正しい位置に置くために、タンパク質のペプチド主鎖が主に存在することである。ペプチド模擬体は、天然分子と類似した分子相互作用ができるように設計される。模擬体は、全てがペプチドでなくてもよいが、天然ポリペプチドの主要な生物活性を保持するものである。

【0039】

ポリペプチドは、原核生物細胞で発現させて製造してもよいし、合成で製造してもよい。これらのポリペプチドは、一般的に、グリコシル化のようなネイティブな翻訳後プロセッシングを欠いている。ポリペプチドは、放射性標識、蛍光標識、酵素標識、タンパク質、ハプテン、抗体、配列タグで標識することができる。

【0040】

「SAC1ポリペプチド」とは、SAC1遺伝子座、変異体、断片またはそれらの機能的模擬体によってコードされたタンパク質またはポリペプチドの意味である。SACポリペプチドは、本明細書で説明された、単離および/または精製された形のいずれかのエキソンから誘導されたものでもよい。SAC1ポリペプチド配列は、一般的に、少なくとも約5個のアミノ酸の長さを有し、通常、少なくとも約10、15、20、30個の残基の長さを有する。

【0041】

「アルコール摂取」とは、動物のエタノールに関する摂取および/または嗜好性を意味する。

「糖尿病」とは、グルコース代謝または脂肪酸代謝に関連する生物学的物質の増減量の表現型特徴を示す病気を意味する。「炭水化物」という用語は、単純な単糖類および二糖類を意味する。

【0042】

「配列変異」または「変異型」という用語は、全てのタイプの多型および変異

を含む。配列変異は、単一のヌクレオチド変異から、2以上のヌクレオチドの挿入、修飾、または欠失の範囲までを含み得る。配列変異は、遺伝子のエキソン、イントロン、または調節領域に配置され得る。

【0043】

多型とは、集団において、2以上の遺伝学的に決定された代替配列または対立遺伝子の出現を意味する。二多型 (biallelic polymorphism) は2種の型を有する。三多型 (triallelic polymorphism) は3種の型を有する。多型部位は、配列分岐 (sequence divergence) が生じる遺伝子座である。複相生物は、対立遺伝子様式に関して同型接合体でも、異種接合体でもよい。多型部位は、少なくとも2種の対立遺伝子を有し、それぞれ選択された集団において1%超の頻度で出現する。また多型部位としては、制限酵素断片長多型、タンデムリピートの繰り返し数 (VNTR)、超可変領域、ミニサテライト、ジヌクレオチドリピート、トリヌクレオチドリピート、テトラヌクレオチドリピート、単純な配列リピート、および挿入成分を含み得る。第一に同定された対立遺伝子型を、参照配列として任意に設計することができ、他方の対立遺伝子型を、代替または変異の対立遺伝子として設計することができる。選択された集団で最も頻繁に出現する対立遺伝子形体は、しばしば野生型形体またはコンセンサス配列と呼ばれる。

【0044】

変異としては、コーディング領域および非コーディング領域における、欠失、挿入および点変異がある。欠失は、遺伝子全体に対してでもよく、遺伝子のわずか一部に対してでもよい。点変異により、停止コドン、フレームシフト変異、またはアミノ酸置換を形成することができる。体細胞変異は、肝臓、心臓等の特定の組織においてのみに発生し、生殖系列においては遺伝しない。生殖系列の変異は、体の組織いずれかにおいて見出され、遺伝する。

【0045】

「実施可能に連結した (operably linked)」とは、構成成分が所定の方法で機能できる関係にあるような並びを意味する。例えば、あるプロモーターがあるコーディング配列の転写または発現に影響する場合、そのプロモーターはそのコーディング配列と実施可能に連結される。

【0046】

「プローブ」という用語は、標的領域に特異的にハイブリダイズ可能な、任意の適切な長さのポリヌクレオチドを意味する。プローブは、当業界で既知の方法で用いて標識またはレポーター分子に付着させることができる。プローブは、相同なポリヌクレオチドを用いて選択できる。あるいは、このようなポリペプチドまたは類似のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、遺伝子コードにおける冗長性を用いて合成または選択できる。様々なコドンの置換を、例えばサイレント変化（それによって様々な制限部位が製造される）によって導入でき、または、特定の系のために発現を最適化するのに導入することもできる。変異は、ポリペプチドの特性を改変するために導入でき、リガンド結合親和性、鎖間親和性、またはポリペプチド分解もしくは代謝回転率（turnover rate）を変化させ得る。

【0047】

本発明の合成オリゴヌクレオチドまたは他のポリヌクレオチドを含むプローブは、天然に存在するかまたは組換えの一本鎖または二本鎖ポリヌクレオチドから誘導してもよく、または、化学的に合成してもよい。またプローブを、ニックトランスレーション、クレノーフィルイン反応（Klenow fill-in reaction）または他の当業界周知の方法で標識してもよい。

【0048】

ポリヌクレオチド配列の部分は、少なくとも約8個、通常約15個のヌクレオチドを有し、約6 kb未満、通常約1.0 kb未満であり、SAC1をコードしたポリヌクレオチド配列から得られ、該部分は、プローブとして好ましく用いられる。

【0049】

「単離された」、「実質的に純粋な」、および「実質的に相同な」という用語は、その天然状態において共存する成分から分離されたタンパク質またはポリペプチドを説明するのに交換可能に用いることができる。単量体タンパク質は、サンプルの少なくとも約60%～75%が単一のポリペプチド配列を示していれば実質的に純粋である。実質的に純粋なタンパク質は、一般的に約60%～90%

(W/W)、より通常的には約95%のタンパク質サンプルを含み、より好ましくは約99%超純粋なタンパク質である。タンパク質純度または相同性は、当業界周知の数々の手法によって示され、例えば、タンパク質サンプルのポリアクリルアミドゲル電気泳動、続いてゲル染色して単一のポリペプチドバンドを可視化する手法がある。HPLCや精製で利用される当業界周知の他の方法によって、特定の目的のためにより高い解像度を得ることができる。

【0050】

SAC1タンパク質は、天然状態において共存する天然の混入物から分離されれば、実質的に天然に含まれる成分を含まない。従って、化学合成されたポリペプチド、または天然に生じる細胞ではない細胞系で合成されたポリペプチドは、その天然に含まれる成分を実質的に含まない。またタンパク質は、当業界で周知のタンパク質精製技術を用いた単離によって、天然に含まれる成分を実質的に含ませないようにできる。

【0051】

「組換え核酸」とは、天然に存在しない核酸、または、2種の異なって分離された配列断片の人工的な組み合わせによって形成された核酸である。この人工的な組み合わせは、しばしば、化学合成方法、または、核酸の単離断片の人工処理、例えば遺伝子工学技術のいずれかによって達成される。このような方法を行うことによって、通常、同じアミノ酸または保存的アミノ酸をコードした冗長なコドン(redundant codon)で、コドンを置換し、一方で、通常、配列認識部位を導入または除去する。あるいは、所望の機能の組み合わせを形成するために、所望の機能の核酸断片を共に加えることが行われる。

【0052】

「調節配列」とは、通常、遺伝子座のコーディング領域から100kb以内の配列を意味するが、コーディング領域からより遠くてもよく、遺伝子発現に影響を与える(遺伝子の転写、翻訳、スプライシング、メッセンジャーRNAの安定性等を含む)。

【0053】

「実質的に相同または類似」について。核酸またはその断片が、他の核酸(ま

たはその相補鎖)と共に最適に配列された場合(適切なヌクレオチド挿入物または欠失を伴い)、少なくとも約60%、通常的には少なくとも約70%、より通常的には少なくとも約80%、好ましくは少なくとも約90%、より好ましくは少なくとも約95%~98%のヌクレオチド配列同一性があれば、核酸またはその断片は、他の核酸に対して、実質的に相同(または「実質的に類似」)である。

【0054】

同一性とは、2種のポリペプチド配列間または2種のポリヌクレオチド配列間での配列関連性の程度を意味し、このような配列の2本の鎖間でのマッチングを同定することによって決定される。同一性は、容易に計算できる(Lesk A. M., ed., Computational Molecular Biology, New York: Oxford University Press, 1988; Smith D. W., ed., Biocomputing: Informatics and Genome Projects, New York: Academic Press, New York, 1993; Griffin A. M., and Griffin H. G., eds., Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, New Jersey: Humana Press, 1994; von Heinje G., Sequence Analysis in Molecular Biology, Academic Press, 1987; and Gribskov M. and Devereux J., eds., Sequence Analysis Primer, New York: M Stockton Press, 1991)。

【0055】

あるいは、核酸またはその断片が、選択的なハイブリダイゼーション条件下で他の核酸(またはその相補鎖)に、鎖に、またはその相補鎖にハイブリダイズし得る場合、実質的に相同または類似とする。完全に特異性を欠いた場合より実質的により選択的なハイブリダイゼーションが実行される場合、ハイブリダイゼーションによる選択が実現する。一般的に、少なくとも約14個のヌクレオチドのストレッチに対して、少なくとも約55%、好ましくは少なくとも約65%、より好ましくは少なくとも約75%、最も好ましくは少なくとも約90%の相同性を有する場合、選択的なハイブリダイゼーションが実現し得る。相同性比較の長さは、説明したように、より長いストレッチを超えうるものであり、特定の実施形態においては、少なくとも約9個、通常的には少なくとも約20個、より通常的には少なくとも約24個、一般的には少なくとも約28個、より一般的には少

なくとも約32個、好ましくは少なくとも約36個またはそれ以上のヌクレオチドのストレッチをしばしば超過する。

【0056】

核酸ハイブリダイゼーションは、塩濃度、温度、または有機溶媒、加えて、塩基組成、相補鎖の長さ、および、ハイブリダイズされる核酸間のヌクレオチド塩基ミスマッチの数など、条件によって影響を受け、当業者によって容易に認識される。ストリンジェントな温度条件とは、一般的には30℃を超過する温度、一般的に37℃を超過する温度、好ましくは45℃を超過する温度であり得る。ストリンジェントな塩条件とは、通常、1000mM未満、一般的には500mM未満、好ましくは200mM未満であり得る。しかしながら、いずれの単独のパラメーター値よりも、パラメーターの組み合わせの方がよりいっそう重要である。

【0057】

「実質的に相同」または「実質的に同一」という用語は、ポリペプチドについて言及された場合、問題のポリペプチドまたはタンパク質が、天然に存在するタンパク質全体またはその部分と、少なくとも約30%、通常的には少なくとも約70%、好ましくは少なくとも約95%の同一性を示すことを意味する。

【0058】

相同性とは、ポリペプチドに対する場合、一般的に、配列解析ソフトウェアを用いて測定される（例えば、the Sequence Analysis Software Package of the Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Centerを参照）。タンパク質解析ソフトウェアは、相同性の指標を用いて、様々な置換、欠失および他の修飾の入った類似の配列を見出す。保存的な置換は、一般的に、以下の基の間、すなわち、グリシン、アラニン；バリン、イソロイシン、ロイシン；アスパラギン酸、グルタミン酸；アスパラギン、グルタミン；セリン、スレオニン；リシン、アルギニン；およびフェニルアラニン、チロシンの範囲内での置換を含む。

【0059】

「実質的に類似の機能」とは、野生型SAC1核酸または野生型SAC1ポリ

ペプチドに関する、修飾された核酸または修飾されたタンパク質の機能を意味する。修飾されたポリペプチドは、野生型SAC1ポリペプチドと実質的に相同であり、実質的に同じ機能を有し得る。修飾されたポリペプチドは、改変されたアミノ酸配列を有してもよく、および/または、修飾されたアミノ酸を含んでもよい。機能の類似性に加えて、修飾されたポリペプチドは、より長い半減期のような、他の有用な特性を持つことができる。修飾されたポリペプチドの機能（活性）の類似性は、野生型SAC1ポリペプチドの活性と実質的に同じであり得る。あるいは、修飾されたポリペプチドの機能（活性）の類似性は、野生型SAC1ポリペプチドの活性より高いこともあり得る。修飾されたポリペプチドは、従来技術で合成されるか、または、修飾された核酸でコードされ、従来技術で産生される。修飾された核酸は、従来技術で調製される。野生型SAC1遺伝子の機能と実質的に類似した機能を有する核酸は、上述の修飾タンパク質を産生する。

【0060】

ポリペプチドの「断片」、「部分」または「セグメント」とは、少なくとも約5～7個、場合によって少なくとも約7～9個、通常的には少なくとも約9～13個、最も好ましくは少なくとも約20～30個以上の隣接したアミノ酸からなるアミノ酸残基のストレッチである。

【0061】

本発明のポリペプチドは、可溶性であれば、固体支持体、例えばニトロセルロース、ナイロン、カラム充填材料（例えば、セファロースビーズ）、磁気ビーズ、グラスウール、プラスチック、金属、ポリマーゲル、セル（cell）、または他の物質に結合することができる。このような支持体は、例えばビーズ、ウェル、ディップスティック、または膜状の形態をとることができる。

【0062】

「標的領域」とは、増幅および/または検出される核酸の領域を意味する。「標的配列」という用語は、望ましい条件下でプローブまたはプライマーが安定なハイブリッドを形成できる配列を意味する。

【0063】

II. マウスSAC1遺伝子のポジショナルクローニング、および、改変された炭

水化物感受性に関連する遺伝子およびその配列変異の発見

近交系マウスは、それぞれ甘味物質の摂取において異なる (Bachmanov A. A., Reed D. R., Tordof M. G., Price R. A., and Beauchamp G. K. Intake of ethanol, sodium chloride, sucrose, citric acid, and quinine hydrochloride solutions by mice: a genetic analysis. *Behavior Genetics*, 1996; 26: 563-573; Lush I. E., The genetics of tasting in mice. VI. Saccharin, acesulfame, dulcin and sucrose. *Genet Res*, 1989; 53: 95-99; Lush I. The genetics of bitterness, sweetness, and saltiness in strains of mice. In *Genetics of Perception and Communication*, Vol.3, eds. Wysocki C. and Kare M., New York: Marcel Dekker, 1991: 227-235; Capretta P. J. Saccharin and saccharin-glucose ingestion in two inbred strains of *Mus musculus*. *Psychon. Sci.*, 1970; 21: 133-135; Nachman M. The inheritance of saccharin preference, *Journal of Comp Physiol Psychol*, 1959; 52: 451-457)。飼育実験および連鎖実験により、単一の遺伝子、すなわち *Sac* 遺伝子座 (サッカリン摂取に関連する) が、遺伝的変異の大部分を占めることが示される (Fuller J. L. Single-locus control of saccharin preference in mice. *Journal of Heredity*, 1974; 65: 33-36; Capeless C. G. and Whitney G. The genetic basis of preference for sweet substances among inbred strains of mice: preference ratio phenotypes and the alleles of the *Sac* and *dpa* loci. *Chem Senses*, 1995; 20: 291-298; Bachmanov A. A. et al. Sucrose consumption in mice: major influence of two genetic loci affecting peripheral sensory responses. *Mammalian Genome*, 1997; 8: 545-548; Belknap J. K. et al. Single-locus control of saccharin intake in BXD/Ty recombinant inbred(RI) mice: some methodological implications for RI strain analysis. *Behav Genet*, 1992; 22: 81-100; Blizard D. A., Kotlus B., and Frank M. E. Quantitative trait loci associated with short-term intake of sucrose, saccharin and quinine solutions in laboratory mice. *Chem Senses*, 1999; 24: 373-85)。遺伝的および物理的なマッピング方法で、*Sac* 遺伝子座を含むマウス第4染色体のテロメア末端に 194 kb の区間が同定された。この区間内に配列された BAC から、

他の推定上の味受容体と30%アミノ酸相同性を有する遺伝子の同一性が導かれた(Hoon M. A. et al. Putative mammalian taste receptors: a class of taste-specific GPCRs with distinct topographic selectivity. Cell, 1999; 96: 541-551)。この遺伝子は、マウスの舌で発現される。この遺伝子上の変異の検出により、低い甘味物質嗜好性であるマウスで見出されたハプロタイプ(129、Balb/c、AKR、およびDBA2)を定義する4種の他の配列変異を有するミスセンス変異体(Ile61Thr)が明らかになった。代替の5種の変異型ハプロタイプが、高い甘味液体嗜好性のマウスで見出された(B6、SWR、IS、ST、およびSEA)。この遺伝子のヒトオースログが存在し、ヒト味覚乳頭で発現される。従って本発明者らは、この遺伝子が甘味受容体であり、この遺伝子内での変異がSac遺伝子座の表現型に関与することを提唱する。

【0064】

この遺伝子座を同定するために、高い甘味物質嗜好性マウス(C57BL/6ByJ; B6)および低い甘味物質嗜好性マウス(129P3/J; 元は129/Jであり、本明細書では129と略記される)を、F2世代を得るための親系統として用いた。F2マウスにおいて、96時間の2ボトル味覚試験(2-bottle taste test)により甘味物質の嗜好性に関連する表現型を分析し、B6系統と129系統との間の多型マーカーで遺伝子型を分析した(図1A)。この分析の結果から、優性遺伝様式を有するB6対立遺伝子との、マーカーD18346付近でのピーク連鎖(peak linkage)が示された。F2世代から得られた組換えマウスを用い、各世代に対する選択基準として遺伝子型(D18346におけるB6対立遺伝子; 図1B)および表現型(高いサッカリン摂取; 図1C)の特徴を用いて、部分的にコンジェニックな129.B6-Sacマウスを作製した。多型マーカーで部分的にコンジェニックなマウスを遺伝子型分析することにより、Sac非組換え区間が定義される。放射線ハイブリッドマッピングを、追加のマーカー(R74924、D18402、D18346、アグリニン(Agrin)、V2r2およびD4Ert296e)を用いて行った。これらのマーカーをT31マウスの放射線ハイブリッドパネル中でDNA、ならびに、マウスおよびハムスター対照DNAを用いて増幅し、適切な大きさのバンドの存在または非存在に

関してスコアを付け、そのデータをジャクソン研究所 (Jackson Laboratory) で分析した。全てのマーカーは、当初の連鎖分析で示された S A C 1 の信頼区間内にあり、その後の分析で用いられた。

【0065】

B A C ライブラリーを非組換え区間内のマーカーでスクリーニングし、コンテイングを展開した (図1D)。B A C クローンを配列解析のために選択した (R P C I - 23 - 118 E 21、246 kb)。このB A C 内において、他のE S T および既知の遺伝子 (表1) に加えて、T 1 R 1 (推定の味受容体) に対して30%の相同性を有する遺伝子が見出された (図2A)。この遺伝子に対するヒトオーソログが公共のh t g s データベースで利用できるB A C から同定され、予測タンパク質配列をS A C 1 およびT 1 R 1 と共に並べた。S A C 1 は858個の長さのアミノ酸であり、6個のエキソンを含み、イントロンおよびエキソンの境界は、マウスの舌のc D N A の配列解析から決定された (図2B)。このタンパク質の二次構造が膜貫通ドメインに関して予測された (図2C)。

【0066】

この遺伝子が2種の系統間の行動差異に関与し得る機能的な多型を含むか否かを決定するために、S A C 1 遺伝子と上流および下流の数kbとを含む11.8kbの配列をP C R プライマーを用いて増幅し、次に、高嗜好性系統と低嗜好性系統とから得られたD N A を用いて配列解析した (Lush I. E., The genetic of tasting in mice. VI. Saccharin, acesulfame, dulcin and sucrose. Genet Res 1989; 53: 95-99; Lush I. The genetics of bitterness, sweetness, and saltiness in strains of mice. In Genetics of Perception and Communication, Vol.3, eds. Wysocki C. and Kare M., New York: Marcel Dekker, 1991: 227-235)。多くの変異体がこれらの系統間で存在し、これらのうち、5種の変異体が低嗜好性系統において見出されたが、高嗜好性系統では見出されなかった。これらのうち1種は、ミスセンス変異を生じる (I l e 61 T h r ; 図2)。他の4種の変異体は、非コーディング領域にあった (T > A - 2383 nt ; A > G - 183 nt ; A > G + 134 nt ; T > C + 651 nt、エキソン2と3との間) これら5種の変異体を、129様ハプロタイプまたはB6様ハプロタイプ

と称する。また、既知のサッカリンおよびスクロース嗜好性を有することがわかっている追加の近交系マウス (Lush I. E., The genetics of tasting in mice. VI. Saccharin, acesulfame, dulcin and sucrose. Genet Res, 1989; 53: 95-99; Lush I. The genetics of bitterness, sweetness, and saltiness in strains of mice. In Genetics of Perception and Communication, Vol.3, eds. Wysocki C. and Kare M., New York: Marcel Dekker, 1991: 227-235; Lush I. E. and Holland G. The genetics of tasting in mice. V. Glycine and cyclohexamide. Genet Res, 1988; 52: 207-212) も配列解析した。129様ハプロタイプが低い甘味物質嗜好性を有するマウス中に見出され、B6様ハプロタイプが高い甘味物質嗜好性を有するマウス中に見出された (図3)。

【0067】

B6マウスは、129マウスに比べて、甘味物質に反応するより高い極大味覚神経発火 (maximal gustatory neural firing) を有し、部分的にコンジェニックな129.B6-Sac系統も同様である (Bachmanov A. A. et al. Sucrose consumption in mice: major influence of two genetic loci affecting peripheral sensory responses. Mammalian Genome, 1997; 8: 545-548)。従って、SAC1遺伝子は、舌で発現する可能性がある。この仮説を試験するために、マウスおよびヒトの舌のRNAを抽出し、cDNAに逆転写し、イントロンを覆うように選択されたプライマーをPCR反応で用いた。ゲノムおよびcDNAから異なる大きさのバンドが得られ、これを精製し配列解析した (図4AB)。配列解析結果により、上記バンドがこの適切なイントロン/エキソン境界を有する遺伝子から得られたことが確認された。商業的に利用できるマウスcDNAを用いた、マウス組織におけるcDNAでの発現をさらに分析することにより、この遺伝子は広範囲に発現されることも示された。この遺伝子の広範囲な組織発現は、他の組織が細胞外の糖を感知するためにこの受容体を用いることを示し得る (図4A)。

【0068】

Hoon等は、舌前方の味細胞における発現に主として基づき、推定の甘味受容体として、遺伝子Gpr70 (元はTR1またはT1R1) を同定した。その

遺伝子が末端第4染色体に位置することから、その遺伝子はSAC1の理論上の候補となった。しかしながら、本発明者らは、Gpr70が、SAC1に対して少なくとも4cM近接していることを示した(Li X. et al. The saccharin preference locus (Sac) and the putative sweet taste receptor (Gpr70) gene have distinct locations on mouse chromosome 4. Mammalian Genome, 2001; 12: 13-16)。それにもかかわらず、Gpr70は、追加の甘味受容体であり得、それ以外のものも存在し得る。1以上の甘味受容体が存在するはずであることは、ヒトの精神物理学的研究や、甘味変換メカニズムの研究に基づき議論された。しかしながら、他種の証拠により、1または非常に少数の受容体が存在することに一致する(Bartoshuk L. M. Is sweetness unitary? An evaluation of the evidence for multiple sweeteners. In Sweetness, ed. Dobbing, J., London: Springer-Verlag, 1987; 33-46)。現在のところ、最近報告された苦味受容体の大ファミリーのような、Sac様受容体のファミリーに関する証拠は見出されていない(Matsunami H., Montmayeur J. P., and Buck L. B. A family of candidate taste receptors in human and mouse[コメントを参照]. Nature, 2000; 404: 601-604; Adler E. et al. A novel family of mammalian taste receptors [コメントを参照]. Cell, 2000; 100: 693-702)。天然に存在する甘味物質は、おそらく甘味受容体の進化を形成し、構造的に多様な苦味化合物の膨大な種類に比べて、甘味物質自身の中で非常に類似して、ほとんどが単純な糖であると推測される。

【0069】

近年、ショウジョウバエ、*Drosophila melanogaster*において糖トレハロースに対する受容体が同定された。驚くべきことに、トレハロース受容体と他のショウジョウバエの味受容体とは、SAC1との相同性を有していなかった。糖トレハロースに対するショウジョウバエの特殊化が、この分岐を説明し得る。

【0070】

複数の甘味受容体がある。種間の比較、精神物理学的な交叉順応、および甘味物質の競合物(sweetness competitor)から得られた証拠が再調査された(Bartoshuk L. M. Is sweetness unitary? An evaluation of the evidence for mult

iple sweetners. In Sweetness, ed. Dobbing, J., London: Springer-Verlag, 1987; 33-46)。SAC1 遺伝子は、これら2種の特定のマウス系統間の甘味知覚における遺伝子的な差異の40%までを占めるが、他の受容体およびこれら受容体の他の対立遺伝子が存在してもよい。

【0071】

スクロースはヒトの健康に悪いことが推測されるため、有効性が高く、カロリーが低い甘味物質の発見のために、相当数の供給源が注目されている。最も広く知られた高有効性の甘味物質のほとんどが偶然見出されており、すなわち、甘味物質は、異なる目的のために合成され、研究室の誰かが偶然それを味見したところ、それが甘いことを見出したのである(Walters E. D. The rational discovery of sweeteners. In Sweeteners. Discovery, molecular design, and chemoreception, eds. Walters D. E., Orthoefer F. T., and DuBois G. E., American Chemical Society, USA, 1991: 1-11)。しかしながら、最も直接的な方法が新しい甘味化合物を同定するために用いられ、どのリガンドが甘いかを予測するために甘味受容体が広くモデル化されてきた。

【0072】

どのように、またはなぜSAC1の異なる対立遺伝子が近交系マウスで生じるのかはわかっていないが、それらの存在は、甘味受容体を同定する手段を本発明者らに提供することに加えて、ヒト集団も特徴付け得るかどうかという疑問を投げかけている。甘い糖に対するヒトの感受性および嗜好に関して確かに個人差があるように見えるが、これらが遺伝学的に影響を受けているのかどうかはまだ決定されていない。SAC1の同定は、この分野における調査を容易にし得る。また、SAC1が舌に加えて数種の組織で発現されるという所見は、SAC1が糖認識に関連する他の観点に関与し得る、および、この遺伝子における対立遺伝子変異体が糖尿病や肥満のような病気や症状に関与し得る、という興味深い可能性をもたらす。

【0073】

本明細書で説明した遺伝子の対立遺伝子が、SAC1の行動表現型および神経学的表現型に関与することが4つの理由により予測される。第一に、SAC1非

組換え領域は小さく、194 kb未満であり、この遺伝子は、この非組換え区間に位置し、LODスコアのピークとは、遺伝子位置とぴったり一致している。第二に、SAC1に関連する実行可能な候補が、この領域内に含まれる遺伝子のうちほかにはない。第三に、この遺伝子は、他の推定の味受容体に対して配列相同性を有し、舌で発現される。最後に、ミスセンス変異を含むハプロタイプが、低い甘味物質嗜好性を有するマウス中に見出されているが、高い甘味嗜好性を有するマウスでは見出されていない。これらのデータは、この遺伝子の変異がSAC1遺伝子座に帰属する甘味物質の受け入れおよび嗜好性における差異に關与することを強く示唆している。

【0074】

エタノール摂取の制御に關与する複数のメカニズムのなかで、最も認識されにくい要素の一つはそのフレーバーの知覚である (Nachman M., Laure C., Le Magnen J. The role of olfactory and orosensory factors in the alcohol preference of inbred strains of mice. *Physiology Behavior*, 1971; 6: 53-95)。成人または子供によるエタノールフレーバーの知覚に關する各個人での可変性は、60年以上前に説明されており (Richter C. P. Alcohol as a food. *Quart. J. Studies Alcohol*, 1941; 1: 650-62)、アルコールの化学感知による知覚における個人差がアルコール摂取に影響を及ぼすという仮説は、正当な注目を集めなかった。結果として、アルコールの化学感知と摂取との間の関係はよく理解されていない。ヒトは、エタノールフレーバーを要素の組み合わせとして知覚し、この要素とは、甘味、苦味、匂いおよび刺激 (焼けるような感覚) を含み、これらはエタノール濃度に依存する (Green B. G. The sensitivity of the tongue to ethanol. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 1987; 510: 315-7; Bartoshuk L. M., Connor E., Grubin D., Karrer T., Kochenbach K., Palasco M., et al. PROP super tasters and the perception of ethyl alcohol. *Chem. Senses*, 1993.)。ラットは、エタノール中の甘味 (スクロース様の) および苦味 (キニーネ様の) 知覚要素を検出し (Kiefer S. W., Laurence G. J. The sweet-bitter taste of alcohol: aversion generalization to various sweet-quinine mixtures in the rat. *Chem. Senses*, 1988; 13: 633-41; Kiefer S. W., Mahadevan R. S. The ta

ste of alcohol for rats as revealed by aversion generalization tests. *Chem. Senses*, 1993; 18: 509-22)、おそらく同様にヒトが検出する他の要素も知覚している可能性がある。

【0075】

エタノールおよび甘味物質の知覚と消費との関係が最も研究されており、いくつかの種類の証拠によって裏付けられている。

【0076】

(a) 味覚神経からの電気生理学的な記録は、エタノールを舌に塗布することにより、甘味物質に応答する神経線維が活性化することを示す (Hellekant G., Danilova V., Robert T., Ninomiya Y., The taste of ethanol in a primate model: I. Chorda tympani nerve response in *Macaca mulatta*. *Alcohol*, 1997; 14: 473-84; Sako N., Yamamoto T. Electrophysiological and behavioral studies on taste effectiveness of alcohols in rats. *Am. J. Physiol.*, 1999; 276: R388-96)。

【0077】

(b) 条件付けられた味覚嫌悪は、エタノールとスクロースとの間で普遍的であり (Kiefer S. W., Laurence G. J. The sweet-bitter taste of alcohol: aversion generalization to various sweet-quinine mixtures in the rat. *Chem. Senses*, 1988; 13: 633-41; Kiefer S. W., Mahadevan R. S. The taste of alcohol for rats as revealed by aversion generalization tests. *Chem. Senses*, 1993; 18: 509-22; Lawrence G. J., Kiefer S. W. Generalization of specific taste aversions to alcohol in the rat. *Chem. Senses*, 1987; 12: 591-9; Blizard D. A., McClearn G. E. Association between ethanol and sucrose intake in the laboratory mouse: exploration via congenic strains and conditioned taste aversion. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2000; 24: 253-8)、エタノールとスクロースが同じ味特性、おそらく甘味に関する特性を共有することが示唆される。

【0078】

(c) エタノールに対する嗜好性と甘味物質に対する嗜好性との間の遺伝学的

関係が、いくつかのラット系統およびマウス系統で、および、それらの分離型の交雑系で見出され (Overstreet D. H., Kampov-Polevoy A. B., Rezvani A. H., Murelle L., Halikas J. A., Janowsky D. S. Saccharin intake predicts ethanol intake in genetically heterogeneous rats as well as different rat strains. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1993; 17: 366-9; Sinclair J. D., Kampov-Polevoy A., Stewart R., Li T-K. Taste preferences in rat lines selected for low and high alcohol consumption. *Alcohol*, 1992; 9: 155-60; Stewart R. B., Russell R. N., Lumeng L., Li T-K., Murphy J. M. Consumptions of sweet, salty, sour, and bitter solutions by selectively bred alcohol-preferring and alcohol-nonpreferring lines of rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1994; 18: 375-81; Belknap J. K., Crabbe J. C., Young E. R. Voluntary consumption of alcohol in 15 inbred mouse strains. *Psychopharmacol.*, 1993; 112: 503-10; Bachmanov A. A., Reed D. R., Tordoff M. G., Price R. A., Beauchamp G. K. Intake of ethanol, sodium chloride, sucrose, citric acid, and quinine hydrochloride solutions by mice: a genetic analysis. *Behav. Genet.*, 1996; 26: 563-73; Bachmanov A. A., Tordoff M. G., Beauchamp G. K. Ethanol consumption and taste preferences in C57BL/6ByJ and 129/J mice. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1996; 20: 201-6)、Kampov-Polevoy A. B., Garbutt J. C., Janowsky D. S. Association between preference for sweets and expressive alcohol intake: a review of animal and human studies. *Alcohol. Alcohol.*, 1999; 34: 386-95; Overstreet D. H., Rezvani A. H., Parsian A. Behavioural features of alcohol-preferring rats: focus on inbred strains. *Alcohol. Alcohol.*, 1999; 34: 378-85で再調査され、いくつかは例外である (Phillips T. J., Crabbe J. C., Metten P., Belknap J. K. Localization of genes affecting alcohol drinking in mice. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1994; 18: 931-941; Parsian A., Overstreet D. H., Rezvani A. H., Independent segregation of alcohol and saccharin intakes in F2 progeny from F_H/ACI intercross (要約). *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2000; 24 (補足):58A)。

【0079】

(d) ヒトの研究において、アルコール中毒者は、非中毒者に比べて、濃縮スクロースに強い嗜好性を有することが示される (Kampov-Polevoy A. B., Garbutt J. C., Davis C. E., Janowsky D. S. Preference for higher sugar concentrations and Tridimensional Personality Questionnaire scores in alcoholic and nonalcoholic men. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1998; 22: 610-4; Kampov-Polevoy A. B., Garbutt J. C., Janowsky D. Evidence of preference for a higher concentration sucrose solution in alcoholic men. *American Journal of Psychiatry*, 1997; 154: 269-70)。

【0080】

甘味物質応答とエタノール応答との関係の基礎となり得るいくつかの考えられるメカニズムがある。

【0081】

(a) 共通の末梢味覚メカニズム (common peripheral taste mechanism)、これはエタノールと末梢の甘味変換との相互作用に関与し得る。少なくとも1つのこのような共通の末梢メカニズムは、甘味受容体をコードした *Gpr98* 遺伝子 (*SAC1* 遺伝子座) によって仲介される (以下で説明する)。

【0082】

(b) 共通の脳メカニズム。エタノールおよび甘味物質に対する摂取反応の調節は、共通のオピオイド系、セロトニン系、およびドーパミン系の脳神経伝達物質系を必要とする (Gosnell B. A., Majchrzak M. J. Centrally administered opioid peptides stimulate saccharin intake in nondeprived rats. *Pharm. Biochem. Behav.*, 1989; 33: 805-10; George S. R., Roldan L., Lui A., Naranjo C. A. Endogenous opioids are involved in the genetically determined high preference for ethanol consumption *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1991; 15: 668-72; Hubell C. L., Marglin S. H., Spitalnic S. J., Abelson M. L., Wild K. D., Reid L. D. Opioidergic, serotonergic, and dopaminergic manipulations and rats' intake of a sweetened alcoholic beverage. *Alcohol*, 1991; 8: 355-67; Pucilowski O., Rezvani A. H., Janowsky D. S. Suppression

of alcohol and saccharin preference in rats by a novel Ca^{2+} channel inhibitor, Goe 5438. Psychopharmacol., 1992; 107: 447-52)。これらのメカニズムは、エタノールまたは甘味物への喜びに対する感情的な応答、または、それらの摂取を駆り立てる刺激のメカニズムに関与し得る。

【0083】

(c) エタノールおよび糖のカロリー値に関連する共通のシグナル (Gentry R. T., Dole V. P. Why does a sucrose choice reduce the consumption of alcohol in C57BL/6J mice? Life Sci., 1987; 40: 2191-4)。エタノールは、炭水化物と同じいくつかの経路によって体内で代謝され、同等のエネルギーを生じる。従って、炭水化物とエタノールとから得られたエネルギーは、同じ空腹および満腹メカニズムによって、類似した価値ある効果を有し得る。

【0084】

(d) 偶然の遺伝的連鎖。エタノールおよび甘味物質への応答に影響を与える異なる遺伝子が、同じ染色体上に近接して存在する。

【0085】

エタノール摂取は、複雑な特徴を有し、その制御に関連する複数のメカニズムに依存しており、複数の遺伝子によって決定される。主要な証拠によれば、エタノール摂取がそのフレーバーの知覚に依存する可能性があり、エタノールおよび甘味化合物の知覚と摂取との間に関連があることを示唆している。しかしながら、エタノール摂取に影響を与える候補として同定された遺伝子はわずか数種である。

【0086】

本発明は、炭水化物、他の甘味化合物、およびエタノールを含むアルコールの感知を検出することに関連する遺伝子、すなわち *SAC1* を提供する。マウス *SAC1* cDNA の配列 (配列番号 1) を以下に示す。

【0087】

ATGCCAGCTTTGGCTATCATGGGTCTCAGCCTGGCTGCTTTCCTGGAGC
TTGGGATGGGGGCCTCTTTGTGTCTGTACAGCAATTCAAGGCACAAG
GGGACTACATACTGGGCGGGCTATTTCCCCTGGGCTCAACCGAGGAGG
CCACTCTCAACCAGAGAACACAACCCAACAGCATCCCGTGCAACAGGT
TCTCACCCCTTGGTTTGTTCCTGGCCATGGCTATGAAGATGGCTGTGGA
GGAGATCAACAATGGATCTGCCTTGCTCCCTGGGCTGCGGCTGGGCTA
TGACCTATTTGACACATGCTCCGAGCCAGTGGTCACCATGAAATCCAG
TCTCATGTTCTTGGCCAAGGTGGGCAGTCAAAGCATTGCTGCCTACTG
CAACTACACACAGTACCAACCCCGTGTGCTGGCTGTCATCGGCCCCCA
CTCATCAGAGCTTGCCCTCATTACAGGCAAGTTCTTCAGCTTCTTCCTC
ATGCCACAGGTCAGCTATAGTGCCAGCATGGATCGGCTAAGTGACCGG
GAAACGTTTCCATCCTTCTTCCGCACAGTGCCCAGTGACCGGGTGACG
CTGCAGGCAGTTGTGACTCTGTTGCAGAACTTCAGCTGGAAGTGGGTG
GCCGCCTTAGGGAGTGATGATGACTATGGCCGGGAAGGTCTGAGCATC
TTTTCTAGTCTGGCCAATGCACGAGGTATCTGCATCGCACATGAGGGC
CTGGTGCCACAACATGACACTAGTGGCCAACAGTTGGGCAAGGTGCTG
GATGTACTACGCCAAGTGAACCAAAGTAAAGTACAAGTGGTGGTGCTG
TTTGCCTCTGCCCCGTGCTGTCTACTCCCTTTTATAGTTACAGCATCCATCA
TGGCCTCTCACCCAAGGTATGGGTGGCCAGTGAGTCTTGGCTGACATC
TGACCTGGTCATGACACTTCCCAATATTGCCCGTGTGGGCACTGTGCTT
GGGTTTTTGCAGCGGGGTGCCCTACTGCCTGAATTTTCCCATTATGTGG
AGACTCACCTTGCCCTGGCCGCTGACCCAGCATTCTGTGCCTCACTGAA
TGCGGAGTTGGATCTGGAGGAACATGTGATGGGGCAACGCTGTCCACG
GTGTGACGACATCATGCTGCAGAACCTATCATCTGGGCTGTTGCAGAA
CCTATCAGCTGGGCAATTGCACCACCAAATATTTGCAACCTATGCAGC
TGTGTACAGTGTGGCTCAAGCCCTTACAAACACCCTACAGTGCAATGT
CTCACATTGCCACGTATCAGAACATGTTCTACCCTGGCAGCTCCTGGA
GAACATGTACAATATGAGTTTCCATGCTCGAGACTTGACACTACAGTT

【0088】

TGATGCTGAAGGGAATGTAGACATGGAATATGACCTGAAGATGTGGGT
GTGGCAGAGCCCTACACCTGTATTACATACTGTGGGCACCTTCAACGG
CACCTTCAGCTGCAGCAGTCTAAAATGTACTGGCCAGGCAACCAGGT
GCCAGTCTCCCAGTGTTCCCGCCAGTGCAAAGATGGCCAGGTCGCCG
AGTAAAGGGCTTTCATTCTGCTGCTATGACTGCGTGGACTGCAAGGC
GGGCAGCTACCGGAAGCATCCAGATGACTTCACCTGTACTCCATGTAA
CCAGGACCAGTGGTCCCCAGAGAAAAGCACAGCCTGCTTACCTCGCAG
GCCCAAGTTTCTGGCTTGGGGGGAGCCAGTTGTGCTGTCACTCCTCTG
CTGCTTTGCCTGGTGCTGGGTCTAGCACTGGCTGCTCTGGGGCTCTCTG
TCCACCACTGGGACAGCCCTCTTGTCAGGCCTCAGGTGGCTCACAGT
TCTGCTTTGGCCTGATCTGCCTAGGCCTCTTCTGCCTCAGTGTCTTCTG
TTCCCAGGGCGGCCAAGCTCTGCCAGCTGCCTTGACACAACAACCAATG
GCTCACCTCCCTCTCACAGGCTGCCTGAGCACACTCTTCCTGCAAGCAG
CTGAGACCTTTGTGGAGTCTGAGCTGCCACTGAGCTGGGCAAACCTGGC
TATGCAGCTACCTTCGGGGACTCTGGGCCTGGCTAGTGGTACTGTTGG
CCACTTTTGTGGAGGCAGCACTATGTGCCTGGTATTTGATCGCTTTCCC
ACCAGAGGTGGTGACAGACTGGTCAGTGCTGCCACAGAGGTACTGG
AGCACTGCCACGTGCGTTCCTGGGTACGCCTGGGCTTGGTGACATCA
CCAATGCAATGTTAGCTTTCCTCTGCTTTCTGGGCACTTTCCTGGTACA
GAGCCAGCCTGGCCGCTACAACCGTGCCCGTGGTCTCACCTTCGCCAT
GCTAGCTTATTTATCACCTGGGTCTCTTTTGTGCCCCTCCTGGCCAAT
GTGCAGGTGGCCTACCAGCCAGCTGTGCAGATGGGTGCTATCCTAGTC
TGTGCCCTGGGCATCCTGGTCACCTTCCACCTGCCCAAGTGCTATGTGC
TTCTTTGGCTGCCAAAGCTCAACACCCAGGAGTTCTTCCTGGGAAGGA
ATGCCAAGAAAGCAGCAGATGAGAACAGTGGCGGTGGTGAGGCAGCT
CAGGGACACAATGAATGA

【0089】

マウスSAC1遺伝子のゲノムDNA配列（配列番号2）を以下に示す。

【0090】

ATCTGAGCCTTAGACACAGCACTGGTGCCAGGCAAACACTCCTGGGCC
TACATGCTTGGG
GCCTCTTCATATTCCAAAAGCTGTCTTTGGGTAAGATGAAGTTCCTCTG
GCAGTGGCATG
AGTGCTGAAGGCTCTTCCCTGCCCTTACCTGCTTTCTTGATAGTCTCT
CTGCATACCA
AACAGGCCCTTGTCTCCTGGGAAATGGAACTATGAAATCAATAGCTG
AGGCTTCTCTAG
GAAAGCCTGCCCTGGTCAGTACAACCTGTTTCACAGCTTCTATAGAAT
AGTTACATCAGC
CTTCTGAAGATGGCCTCTTAGAGCACATGCACCCCCAAGATTCTAAGA
TGTCATACTAA
CTGACCAAACCATACTCTCTAGCCAGCCCTGCTGCTCCTGTTGTCTGG
TACCCAGGTGA
CTGAGGACATGACTGGTGGAAGGAACTAGGCCCTTTGTCTGTCAGA
TGGCCATACCCA
GCATGGCTGATGCCCAGTGTATAAGACCCTACGCTTTTCCACTGGTCTT
AATGTTAAACC
CTAGGACAGTGTCTCAGCATAGCTGGTGTGTGTGAATGCAAACCTTG
GGGCATATCTCT
TCCATTAAGCACTGTGATATATGTAGTATTTCCAACAAATAAATTATAC
CTACATGATTG
GGTATAGCATTCTGGGATGGGTCACAGGTGTGTCAGGTGCCTAATTAT
GTGGGGGAAGAA
CATAGAAATATATAGGTGGGGAGGGAGCTAACCCTAGGAATAAGGCT
AAAGCATGTGTCT
CCAGTCCTGAAGACTCAAAGGGCAACGTGAATCATGAGACATGTTTCAG
GACTGAAGGAGT
TGCCATGTATCTGTCCTTGATGTATCTTAATCATACATACTATGAGA
TCTGTGTTACC
TCCATTTTGCAGGTGAGAAAAGAAACACCTGAATGGCCTACCTTAAAG
GGCTAAGTGGGA
AAATAGGTCTGAAGATAACCCAGGCACTGTGTGACAAAGCGGGAAGA
AAACTAGAGATGC

【0091】

TTTCTTCATGGCAACAACCTAGAGGGTACAACCTAGTGGTTTCTTCTTG
GTA CTCCACTG
TATACACCCCATCTGCTTGGGCTGTACATTGTCTGACCATGCTTATAAC
AAAAGTCACAT
ACTACTAGCCAAGACTGAGAACTTAGAGCGACTGGCCAGAAAGTAAA
GATACAACAGTTG
ATATGTGTGCCACACACAGATCCATGTGTACATGTCTATTAATTATGTG
AACGTGCTTTG
TGGACATCCTCACAAAGCAGCAGGGAAATGCAAAGGTCATTTCCATAA
CACCTGCTGGAC
ACCATATGACATTGAGATTACCGGGGTGCCCATTC CAACAAGAGTTAA
TAGCTCCCCCTA
TGTTTGGGTGCCAGAAACCTGATTTGTTAGCAATAGCTCCCTCACATCC
AGATTAAGAGG
GGGATGGCTTAGCTAGGGTTACTATGATGAACTATGACCAAAGCAAC
TTGTGGGTAAAA
GGGTGTATTTGGCTTACACTTCCATATCACTTCATCAAAGTGAGGACA
GGA ACTCAAATA
GAGTAGGAATTTGGTGACAAGAGCTGATGTAGAGGCAATGCAGTGGT
GCCACTTAGTGGC
GCGCTCAGTCTGCTCCCTTTCTTAATAGAATGCAAGACCACCAGCCCAT
GGGTGGCACCA
CAATGGGACCGGGCCCTTCCCCATCGGTCACTAAGAAAATGCCCTACA
GCCAGATCTTAT
GGAGACATTTTCTCAACGGAGGCTCACTCCTTTCAGATAACTCTATATC
AAATTGACATA
AACCAGAACAGAGGAGGAGGCTAAGAAGGAACTGCCAATTGCATAC
ATGCACACACCTG
GCCCTAGCAGCTGCAGGAAGCTATTTGTTTATGGCCTTTTCTCATTTTC
ATGGACCAGCA
TGAGCACTCTGCAGAGAGAGATGCCTGCATGCCTGCCAAGGCAGGAGT
GCTTACACTGAA

【 0 0 9 2 】

GGTCAACAGGATGGCAGGGGGGCTGCAGAGCTTCCAAGTGTGAGAAC
CCCAGCAGAAGAG
CTGAGACCCCTTGCCCGAGGACTCAGGCGGGTTGGGAAGGCCAGGAAA
TTCAGCCAGAGCT
CTTCTTCAGATGGGGTACCATCTGAAGGTTAGACCAGCTAGCCAGCTG
TTGTTGAGGGAC
CACCTCTGCAGCCCCTACCTTTGGAAGATAGAAAGTGTCTCTGTGACA
AGTATGGCCATT
GTGCCCCCTTATTCCACAGTCAACAGAAACCCTGGAATCCTGAACACT
TCTGCAGCTTCT
TTTTTACAGTCTGCCAGGTTGCTCTAGGAATGAAGGGTGCCGAGAGGC
TTGGGCGTAGGC
AGGTGACAAGACCACAGTTAGTGGTCACAGCTGGCTTACTGGATCACT
CTTGGACAGAGT
TTGTTAGATATGGAGTGGAGTATACACAAGGCATCAGGCGGGGGATAT
TGAATGTATCAC
CGGAGCTCCTTGGGGCTTGGCAGCCAAGCACAGCAGTGGTTTTGCTAA
ACAAATCCACGG
TTCCCTCCCCTTGACGCAGTACATCTGTGGCTCCAACCCACACACCCA
CCCATTGTTAG
TGCTGGAGACTTCTACCTACCATGCCAGCTTTGGCTATCATGGGTCTCA
GCCTGGCTGCT
TTCCTGGAGCTTGGGATGGGGGCCTCTTTGTGTCTGTACAGCAATTCA
AGGCACAAGGG
GACTACATACTGGGCGGGCTATTTCCCCTGGGCTCAACCGAGGAGGCC
ACTCTCAACCAG
AGAACACAACCCAACAGCATCCCGTGCAACAGGTATGGAGGCTAGTA
GCTGGGGTGGGAG
TGAACCGAAGCTTGGCAGCTTTGGCTCCGTGGTACTACCAATCTGGGA
AGAGGTGGTGAT
CAGTTTCCATGTGGCCTCAGGTTCTCACCCCTTGGTTTGTTCCTGGCCA
TGGCTATGAAG

ATGGCTGTGGAGGAGATCAACAATGGATCTGCCTTGCTCCCTGGGCTG
CGGCTGGGCTAT
GACCTATTTGACACATGCTCCGAGCCAGTGGTCACCATGAAATCCAGT
CTCATGTTCTTG
GCCAAGGTGGGCAGTCAAAGCATTGCTGCCTACTGCAACTACACACAG
TACCAACCCCGT
GTGCTGGCTGTCATCGGCCCCCACTCATCAGAGCTTGCCCTCATTACAG
GCAAGTTCTTC
AGCTTCTTCCTCATGCCACAGGTGAGCCCACTTCCTTTGTGTTCTCAAC
CGATTGCACCC
ATTGAGCTCTCATATCAGAAAGTGCTTCTTGATCACCACAGGTCAGCT
ATAGTGCCAGCA
TGGATCGGCTAAGTGACCGGGAAACGTTTCCATCCTTCTTCCGCACAG
TGCCCAAGTGACC
GGGTGCAGCTGCAGGCAGTTGTGACTCTGTTGCAGAACTTCAGCTGGA
ACTGGGTGGCCG
CCTTAGGGAGTGATGATGACTATGGCCGGGAAGGTCTGAGCATCTTTT
CTAGTCTGGCCA
ATGCACGAGGTATCTGCATCGCACATGAGGGCCTGGTGCCACAACATG
ACACTAGTGGCC
AACAGTTGGGCAAGGTGCTGGATGTACTACGCCAAGTGAACCAAAGT
AAAGTACAAGTGG
TGGTGCTGTTTGCCTCTGCCCCTGCTGTCTACTCCCTTTTTAGTTACAGC
ATCCATCATG
GCCTCTCACCCAAGGTATGGGTGGCCAGTGAGTCTTGGCTGACATCTG
ACCTGGTCATGA
CACTTCCCAATATTGCCCGTGTGGGCACTGTGCTTGGGTTTTTGCAGCG
GGGTGCCCTAC
TGCCTGAATTTTCCCATTATGTGGAGACTCACCTTGCCCTGGCCGCTGA
CCCAGCATTCT
GTGCCTCACTGAATGCGGAGTTGGATCTGGAGGAACATGTGATGGGGC
AACGCTGTCCAC

【0094】

GGTGTGACGACATCATGCTGCAGAACCTATCATCTGGGCTGTTGCAGA
ACCTATCAGCTG
GGCAATTGCACCACCAAATATTTGCAACCTATGCAGCTGTGTACAGTG
TGGCTCAAGCCC
TTCACAACACCCTACAGTGCAATGTCTCACATTGCCACGTATCAGAAC
ATGTTCTACCCT
GGCAGGTAAGGGTAGGGTTTTTTGCTGGGTTTTGCCTGCTCCTGCAGG
AACACTGAACCA
GGCAGAGCCAAATCTTGTTGTGACTGGAGAGGCCTTACCCTGACTCCA
CTCCACAGCTCC
TGGAGAACATGTACAATATGAGTTTCCATGCTCGAGACTTGACACTAC
AGTTTGATGCTG
AAGGGAATGTAGACATGGAATATGACCTGAAGATGTGGGTGTGGCAG
AGCCCTACACCTG
TATTACATACTGTGGGCACCTTCAACGGCACCCCTTCAGCTGCAGCAGT
CTAAAATGTACT
GGCCAGGCAACCAGGTAAGGACAAGACAGGCAAAAAGGATGGTGGGT
AGAAGCTTGTCGG
TCTTGGGCCAGTGCTAGCCAAGGGGAGGCCTAACCCAAGGCTCCATGT
ACAGGTGCCAGT
CTCCCAGTGTTCCCGCCAGTGCAAAGATGGCCAGGTTGCGCGAGTAAA
GGGCTTTCATTC
CTGCTGCTATGACTGCGTGGACTGCAAGGCGGGCAGCTACCGGAAGCA
TCCAGGTGAACC
GTCTTCCCTAGACAGTCTGCACAGCCGGGCTAGGGGGCAGAAGCATTC
AAGTCTGGCAAG
CGCCCTCCCGCGGGGCTAATGTGGAGACAGTTACTGTGGGGGCTGGCT
GGGGAGGTCGGT
CTCCCATCAGCAGACCCACATTACTTTTCTTCCTTCCATCACTACAGA
TGACTTCACCT
GTACTCCATGTAACCAGGACCAGTGGTCCCCAGAGAAAAGCACAGCCT
GCTTACCTCGCA

【0095】

GGCCCAAGTTTCTGGCTTGGGGGAGCCAGTTGTGCTGTCACTCCTCCT
GCTGCTTTGCC
TGGTGCTGGGTCTAGCACTGGCTGCTCTGGGGCTCTCTGTCCACCACTG
GGACAGCCCTC
TTGTCCAGGCCTCAGGTGGCTCACAGTTCTGCTTTGGCCTGATCTGCCT
AGGCCTCTTCT
GCCTCAGTGTCTTCTGTTCCCAGGGCGGCCAAGCTCTGCCAGCTGCCT
TGCACAACAAC
CAATGGCTCACCTCCCTCTCACAGGCTGCCTGAGCACACTCTTCCTGCA
AGCAGCTGAGA
CCTTTGTGGAGTCTGAGCTGCCACTGAGCTGGGCAAACCTGGCTATGCA
GCTACCTTCGGG
GACTCTGGGCCTGGCTAGTGGTACTGTTGGCCACTTTTGTGGAGGCAG
CACTATGTGCCT
GGTATTTGATCGCTTTCCACCAGAGGTGGTGACAGACTGGTCAGTGC
TGCCACAGAGG
TACTGGAGCACTGCCACGTGCGTTCCTGGGTCAGCCTGGGCTTGGTGC
ACATCACCAATG
CAATGTTAGCTTTCCTCTGCTTTCTGGGCACTTTCCTGGTACAGAGCCA
GCCTGGCCGCT
ACAACCGTGCCCGTGGTCTCACCTTCGCCATGCTAGCTTATTTATCAC
CTGGGTCTCTT
TTGTGCCCCCTCCTGGCCAATGTGCAGGTGGCCTACCAGCCAGCTGTGC
AGATGGGTGCTA
TCCTAGTCTGTGCCCTGGGCATCCTGGTCACCTTCCACCTGCCCAAGTG
CTATGTGCTTC
TTTGGCTGCCAAAGCTCAACACCCAGGAGTTCTTCCTGGGAAGGAATG
CCAAGAAAGCAG
CAGATGAGAACAGTGGCGGTGGTGAGGCAGCTCAGGGACACAATGAA
TGACCACTGACCC
GTGACCTTCCCTTTAGGGAACTAGCCCTACCAGAAATCTCCTAAGCC
AACAAAGCCCCGA

【0096】

[illegible]

TGGCAGTGGCACATGATGATGGGCAGCCACCAGAACAGAAACAGAAC
AGGGCCCAGCTCT
GCAGCTCTTGTGTTCACTGTCACCCACCACTGAGACTGAGACAGTGGC
TAGGTGCCAGGT
CTCTCTCCTGTCTCTCCTACTAGCTACCCTTCACATACCTTCAGTACAA
ACTGTGTTGTC
ATGTGCCAAGTAGCAGGTGGGGAAAGGGGCATGCAAAGTGGCCCTTTG
GGTAACTAGCTG
CCACCCTTAGAGCAGGCAGGCTAGCAATAAATAAATAAGTTAGACCCC
ACCTGGGCAGCC
AGAGAGGTTTGAAGGCTCTGTCTAACCCCTCAAAAATCCACCTTGGC
CTGACAGGTGAG
GCCCATGAACTTAGCGACAGTCAGCCTGTGTCCCTGTGCACAGTTCTGT
GAGGCTTTGGG
GCAAGGGGTACCAAGAGCCCAAGAGAGCCTTTCTTGTCTAAATGGAG
GTCACTTCCAAA
GAAGGGAACCAGGAGGTGGTCCCTGAGACTTGTGCTGAGGACTTAAA
GTCAGAGATGTCT
CCTTACAAGACTCTATAGATACTTGAGCTGTACCACCATCAGCAGCCC
CAAGAGCAGACA
AAATGTCAAGCCAATATCCTGGTGGTATGGCTGCCCTCAGGCCCTCCT
CTGTAGCCTGCT
CCCTCTGCCCTGGCCCAGAGCCCACAGCTGATCTATCCTGGCTGGCCA
CCACCACGGCCA
GCGCAGAGCTCCTGGCACAGCAGGAGCACAGACTCAGCCACAGGCAG
CGCTGAAGACATT
GGTTGATCATCACATGATGTCCACAAAGAACTCACAGGGGTTTCCCAT
GGCCTTTTGGA
GGACTGGCGGCTACCTGTAAGTTCTGGAGGGACAGCAGCCAGCTCCCG
GACGGGTGGCCC
TCCAGGTGGCCCACCCACTACTGCATAGGCCTTTGTAAGGGGGTGCAG
TGGGGGGAGCCC

TGGGGCAACAGCTGAAGCCTGACTTCGAGGGCTACTGCCACGGCTAAG
CTGGCTGACAGG
CCGCTCCCACCAGCCGGTGCTACCAGACCCACTTGGTACTGTGTGGTCT
GATTCACTGCC
ACTACCCCCAGCTCCAGTTGCCCCGGCGCTCCTCTCGGCCTGGGGTCCG
ATGGCTGCTCCG
TGTGGACCCACTGCTCTTGCTCCCTAGGGGGAGGGAAGGGGACAACAG
AGTCAGCACGAG
GCCTGGCCACTTCCAGGGCCACCAGCTGCTCCCAGACAGTCAGGGCAG
GACCTGGTAAGC
CTGGAGATGGTAGGGGAATGGCAGCCATGCAGATACCAGGAACAGCT
GAGAGGCGAGAAG
CTAGGGGCAGTGGCAGACAGCAGGGACAACAGGGGCCAGCCTGGCAC
CCCACACCTAACC
CCAATGCTTGAACCAAGGGTTAATGTTACAGCTGAGAACTAAAAACC
AGCGAAGGCCCT
GTGTGCCCAGCATTCCCATTAGCCATCCTGGGTTCACCACCCAAAGAC
CCAACCAGGGTC
CACCCAACCCAGGACCCTGGTCATCTAATTTGCTTAGCCCCTGTCCTG
AAAGTAGTGGG
AACCTGAAAACACGTGCTGGCTGGGGACATGCTGAGAGGGACACAGG
GGGACCTGGCTTA
CCGGCCCGAGAGTCCACTCTGCTAGTCCTTCAGTCTAAGGCTTGCTCAG
CACAAAGCAAG
GGATAGCACAAGTCACACACCAGTCCAGTGCTCACCAATGGCTAATAG
GACGATTTTGGG
CCAAGCTGAGCCTGGGTACATGCAAGGGCCTGTCCATGGTCAGGATTC
ACTCGATAGCTT
CCCCTTGGGCTTTGCCACCCTCTGGCCCAACCTCTCCTGAGTCTTTCTCT
GGACCTTGTA
GCACAAGTGTGCCCCACTCTGCCTAAGACCTCCACATCAGTCCATCTCC
TCCTGAGGGAC

【0099】

ACCCACCCTTCAAGATCTTCAATATCCCTGGGATATGCTTTAACTGA
TATGCTTTAAC
AGTGTTGCTTGATACTCTTATCTGGCACTCTGTTGGGATGCAGGCTCCA
TAACTGATAAA
GCCCATTTCTCCCCCTAGCTTGGGGCCTAGAGAGTGCCCCCTACCTGCTAT
CAGTGGTTACT
TTCATTCTTGCCATATCATCTCCTGGCCTCTTGCCTCTGCCACCTAGCAC
ACCAGGCTGT
CTTCCTATTCTCTAACGGCTTCTACCCACATCAGCCCCCTCCCTGTCCCA
CACACTGACTC
TTGAGATGGAACCCACCGGGACTCAAACACACAGCAGGAGCACAGAG
GGAAGCGTCGGGG
CCAGGCAGAGCGTGGGAGTGGGAGGGAGTGGGAGGAGGGGTGGCAC
GCCTCTCACCTTCA
CTCTGCTGGCTCCCAGCACTGCCGCTGCCGCAGCTGAAGCCAGGGTCC
TGGTAAGCAGGC
GGGAAGCAGGGCGGGGGTCTGGGTACTGGTAGGGGTAGCCTTGACC
CAAGGGCCAGGGT
ACTGATGGGTGGGGCAGTGGGGCCAGTGTGTCCTGATCTGAGGCTCCA
CTGGAGCCACTG
TTGAGGTTCAAGGATGCGAGGTCTGGCAGGGAGGGAGGGAGGGAGGG
GTAAGTGAAGGCA
AATGAATGAGGCCACAGCAACCCTACCCAACCGCACCCCTACTCACTA
CTGCACAGGTCG
CCAAAGACATAGTAGCACTGCTCAGAAAAGGTGATCTTGTTACGGTG
TGCCTCAGGAAA
CCGTGCTTCAGCATACTGCTGGCATACTTTCTTGCCTCCCTTCGCTCCTT
GAAGCCCTCC
ACGTGTGTGTACAGCCAGTCCACCACATCCGCCCCCTGGCCACAGGTCC
ATCAAAGTCAGG
GTAGCTGAGCCCTGGGAAGCTACGCCAGAATGAGGAACAGACGGGGC
CCTTCCCACACAG

【0100】

CCAGGGACTCACCAATGACAGCATTGGCAATGGTGATCTTAAGCCACA
TGCGGTCCCGGA
TCTCCAGTCCTGAGTCTGGCAACTGCATGACGCGGACAATGGCACTCA
TGTCACTCTTCA
CAGTCAGCGGTGCCTCCTCAAGCTCTGCAGAGCACACTTCCCTGAGCC
CAGGCTCACAGC
GTGAACCTCCATGGGGTTGAGAGCAGGGGCCAGGGTCAAACCTCTTAT
CTCCCATCCTTG
GGAGATGCCCCCTCATCGAACTTGAGCTAAGACCGGGAGATTCTTCCC
CGTCCCACAGTG
CAAGTCCACGTAGGCAAGGCAGCCCCCTCCCCTCCCCGGAGAGAACA
AGCTGTTAGCTA
TGTTAGGTAGCAGAAAAGCAAAGCAGAGGCTGCCATGTCCTCCCAATT
CCCCCTCCGCA
CAGGCCTGGCAGGACCCTCAATTCATGCAGATGACCAGTATGGCCAGG
CCTGGAGGGATA
TGTACATGTATCTTTGTGTACACATTTGTGAAGGTGTTGGAAGCAAAC
AAAACCTTCATA
TGTAATGGGCCCCTGTAATAGCTCTGATGAGCACCAAAGCTCAAAGCT
AGAACTGACCAT
TGTCCTTCAACCTCAGTTTCCTTGGGTGGGGGGGGGTCCTGTGAGCTGC
CACTTACGTGG
GGCGCCAGGCACTGAGCTGGTTAGTGAGGAAGAGCTGGTGCGTGTGAT
GGCGCTGGAGCA
GGGACTCGTACCATAGCGGGGCAGGGCACCCGTCAGTGCTGCTGTGTG
GGACAGCCAGGC
AGCCGGGTCGATGGGTCGCACTGGGTCAGCTGCATAGTTTCCACAGCA
ACGGATTACAGG
TGGTAAGTAGGGGGGCAGCACAGAGGCAGACAAGAAAGACCCCCAGA
CTGAACACAGAAA
CCCCACCCTACCCACCTTTCCATGGGGTAACTACCCCTTGGGATGGT
GAAGTAGCTCC

【0101】

GAGGGGTTGGGTCCCAGCACTTGGCCACTGTGAGACTGATGGGCCTAC
AGAGTTGAGCAG
ACCATGTTGTAAGTGAGGCCCGCACAGCCCCTCCCATCCTGTGCCACT
CCCACCCCCACT
TGGCTCCCACCTCACCTGTCTGGGACACGATCTCCCGAAGCACCCGT
ACAGCGTCGTCA
TTGCTCATGTTCTCAAAGTTGACATCGTTCACCTACGGGGTTTGTGGGG
TCAGGGGTTGG
TGGTGGGATGTGGGTGCCTCTTGTCCCCACAGTCCCCACATGGCTCCCA
CCTGCAGCAAC
ATGTCGCCCCGGCTCAATGCGGCCATCAGCAGCCACGGCCCCGCCCTTC
ATGATGGATCCA
ATGTAGATGCCGCCATCACCCCGGTCGTTGCTCTGGCCCACGATGCTG
ATGCCCAGGAAG
TGGTGCCTCTCTGCAGGAGGGGCGGTGAGCAGGCCCCCAAAGCTCCCG
AGGCTGTACCCA
CCCCCAGCAGGCACCCACAGCCCACAAGGCCTCACCCATGTTGAGAGT
GACGGTGATGAT
GTTCAAGGACATGGTGGAGTCTGTGATGCTGCTGAAGGAGGATGCCTG
CGGAGGGACCCA
GTGAGGGGCTGTGTGGGCACCATTGAGAGCAGACACCCACCCACCTG
CTGCCTACCCGG
TCTGTCTGCCTCAAGCGCTGCTTCCGACGACGGCATTGTGCTTCCGAA
CTAGCCGAGAG
GAGGTGCTCTGCTCTGTGGAGCTGCTCAGCCTGAGGCAGGAGTCAGAA
AAGCACAAACAT
GTATAACCAGCTCGGACGCTCAACTACAAATCTCCAGCACGTACTGAC
ATGTGCACACGT
CACCCACCGGCTCGTATTGTCCTCCTCATCTGAGTCAATAAAGCTGCTA
GATTCAAGCTC
ACTGCTCAGTACAGTGGATGCACTGTCTGGAGGTAGTCCCAGGTCCCG
CCGCCGATCCCC

TCTCGGGTGCCCATTTGGTCCGGGCAGCTGTGGGGACAGTAGGGTGGGT
ACGACTGTGGGA
CTTCAGTCCTAACAGAATGCGGGTGGCCTGTGCATTTCAAAGTTTATGC
AGTAACTCTGG
GGCCACAGGGGCTAGGAGTACCAGGCTGGGACCTCTACCCAAGGATC
ACTGCTTGGAAGA
ATATGTGGAATACTTCCAGGCTTGGAGTATACCAAAGGGATACCAAG
GG

【0103】

マウスSAC1のポリペプチド配列（配列番号3）を以下に示す。

【0104】

MPALAIMGLSLAAFLELGMGASLCLSQQFKAQGDYILGGLFPLGSTEEAT
LNQRTQPNSIPCNRFSPGLFLAMAMKMAVEEINNGSALLPGLRLGYDLF
DTCSEPVVMTMKSSLMFLAKVGSQSIAAYCNYTQYQPRVLA VIGPHSSELA
LITGKFFSFFLMPQVSYASMDRLSDRET FPSFFRTVPSDRVQLQAVVTLL
QNFSWNWVAALGSDDDYGREGLSIFSSLANARGICIAHEGLVPQHDTSGQ
QLGKVL DVLRQVNQSKVQVVVLFASARAVYSLFSYSIHHGLSPKVWVAS
ESWLTSDLVMTLPNIARVGTVLGFLQRGALLPEFSHYVETHLALAADPAF
CASLNAELDLEEHVMGQRCPRCDDIMLQNLSSG LLQNL SAGQLHHQIFAT
YAAVYSVAQALHNTLQCNVSHCHVSEHVLPWQLLENMYNMSFHARDLT
LQFDAEGNVDMEYDLKMWWVWQSPTPVLHTVGT FNGTLQLQ QSKMYWP
GNQVPVSQCSRQCKDGQVRRVKGFHSCCYDCVDCKAGSYRKHPDDFTC
TPCNQDQWSPEKSTACLPRRPKFLAWGEPVVL SLLLLLCLVLGLALAA LG
LSVHHWDSPLVQASGGSQFCFGLICLGLFCLSVLLFPGRPSSASCLAQQPM
AHLPLTGCLSTLFLQAAETFVESELPLSWANWLCSYLRGLWAWLVVLLA
TFVEAALCAWYLIAFPPEVVT DWSVLPTEVLEHCHVRSWVSLGLVHITNA
MLAFLCFLGTFLVQSQPGRYNRARGLTFAMLAYFITWVSFVPLL ANVQV
AYQPAVQMGA ILVCALGILVTFHLPKCYVLLWLPKLNTQEFLGRNAKK
AADENSGGGEAAQGHNE

【0105】

ヒトSAC1のcDNA（配列番号4）を以下に示す。

【0106】

ATGCTGGGCCCTGCTGTCCTGGGCCTCAGCCTCTGGGCTCTCCTGCACC
CTGGGACGGGGGCCCCATTGTGCCTGTCACAGCAACTTAGGATGAAGG
GGGACTACGTGCTGGGGGGGCTGTTCCCCCTGGGCGAGGCCGAGGAG
GCTGGCCTCCGCAGCCGGACACGGCCCAGCAGCCCTGTGTGCACCAGG
TTCTCCTCAAACGGCCTGCTCTGGGCACTGGCCATGAAAATGGCCGTG
GAGGAGATCAACAACAAGTCGGATCTGCTGCCCCGGGCTGCGCCTGGGC
TACGACCTCTTTGATACGTGCTCGGAGCCTGTGGTGGCCATGAAGCCC
AGCCTCATGTTCTGGCCAAGGCAGGCAGCCGCGACATCGCCGCCTAC
TGCAACTACACGCAGTACCAGCCCCGTGTGCTGGCTGTCATCGGGCCC
CACTCGTCAGAGCTCGCCATGGTCACCGGCAAGTTCTTCAGCTTCTTCC
TCATGCCCCAGGTGAGCTACGGTGCTAGCATGGAGCTGCTGAGCGCCC
GGGAGACCTTCCCCTCCTTCTTCCGCACCGTGCCAGCGACCGTGTGCA
GCTGACGGCCGCGCGGAGCTGCTGCAGGAGTTCGGCTGGAAGTGGGT
GGCCGCCCTGGGCAGCGACGACGAGTACGGCCGGCAGGGCCTGAGCA
TCTTCTCGGCCCTGGCCTCGGCACGCGGCATCTGCATCGCGCACGAGG
GCCTGGTGCCGCTGCCCCGTGCCGATGACTCGCGGCTGGGGAAGGTGC
AGGACGTCCTGCACCAGGTGAACCAGAGCAGCGTGCAGGTGGTGCTG
CTGTTGCGCTCCGTGCACGCCGCCACGCCCTCTTCAACTACAGCATCA
GCAGCAGGCTCTCGCCCAAGGTGTGGGTGGCCAGCGAGGCCTGGCTGA
CCTCTGACCTGGTCATGGGGCTGCCCCGGCATGGCCCAGATGGGCACGG
TGCTTGGCTTCTCCAGAGGGGTGCCAGCTGCACGAGTCCCCCAGT
ACGTGAAGACGCACCTGGCCCTGGCCACCGACCCGGCCTTCTGCTCTG
CCCTGGGCGAGAGGGAGCAGGGTCTGGAGGAGGACGTGGTGGGCCAG
CGCTGCCCCGAGTGTGACTGCATCACGCTGCAGAACGTGAGCGCAGGG
CTAAATCACCACCAGACGTTCTGTCTACGCAGCTGTGTATAGCGTG
GCCCAGGCCCTGCACAACACTCTTCAGTGCAACGCCTCAGGCTGCCCC
GCGCAGGACCCCGTGAAGCCCTGGCAGCTCCTGGAGAACATGTACAAC
CTGACCTTCCACGTGGGCGGGCTGCCGCTGCGGTTCGACAGCAGCGGA
AACGTGGACATGGAGTACGACCTGAAGCTGTGGGTGTGGCAGGGCTC
AGTGCCCAGGCTCCACGACGTGGGCAGGTTCAACGGCAGCCTCAGGAC
AGAGCGCCTGAAGATCCGCTGGCACACGTCTGACAACCAGAAGCCCGT
GTCCCGGTGCTCGCGGCAGTGCCAGGAGGGCCAGGTGCGCCGGGTCA
AGGGGTTCACCTCCTGCTGCTACGACTGTGTGGACTGCGAGGCGGGCA
GCTACCGGCAAAACCCAGACGACATCGCCTGCACCTTTTGTGGCCAGG

ATGAGTGGTCCCCGGAGCGAAGCACACGCTGCTTCCGCCGCAGGTCTC
GGTTCCTGGCATGGGGCGAGCCGGCTGTGCTGCTGCTGCTCCTGCTGCT
GAGCCTGGCGCTGGGCCTTGTGCTGGCTGCTTTGGGGCTGTTTCGTTAC
CATCGGGACAGCCCACTGGTTCAGGCCTCGGGGGGGCCCCCTGGCCTGC
TTTGGCCTGGTGTGCCTGGGCCTGGTCTGCCTCAGCGTCCTCCTGTTCC
CTGGCCAGCCCAGCCCTGCCCGATGCCTGGCCCAGCAGCCCTTGTCCC
ACCTCCCGCTCACGGGCTGCCTGAGCACACTCTTCCTGCAGGCGGCGG
AGATCTTCGTGGAGTCAGAACTGCCTCTGAGCTGGGCAGACCGGCTGA
GTGGCTGCCTGCGGGGGCCCTGGGCCTGGCTGGTGGTGCTGCTGGCCA
TGCTGGTGGAGGTCGCACTGTGCACCTGGTACCTGGTGGCCTTCCCGC
CGGAGGTGGTGACGGACTGGCACATGCTGCCCACGGAGGCGCTGGTG
CACTGCCGCACACGCTCCTGGGTGAGCTTCGGCCTAGCGCACGCCACC
AATGCCACGCTGGCCTTTCTCTGCTTCCTGGGCACCTTCCTGGTGC
GCCAGCCGGGCGCTACAACCGTGCCCGTGGCCTCACCTTTGCCATGC
TGGCCTACTTCATCACCTGGGTCTCCTTTGTGCCCCCTCCTGGCCAATGT
GCAGGTGGTCCTCAGGCCCCGCGTGCAGATGGGCGCCCTCCTGCTCTG
TGTCTGGGCATCCTGGCTGCCTTCCACCTGCCCAGGTGTTACCTGCTC
ATGCGGCAGCCAGGGCTCAACACCCCCGAGTTCTTCCTGGGAGGGGGC
CCTGGGGATGCCCAAGGCCAGAATGACGGGAACACAGGAAATCAGGG
GAAACATGAGTGA

【0108】

実質的にヒトcDNAの翻訳された領域から得られたヒトSAC1のポリペプチド配列（配列番号5）を以下に示す。

【0109】

MLGPAVLGLSLWALLHPGTGAPLCLSQQLRMKGDYVLGGFLPLGEAEEA
 GLRSRTRPSSPVCTRFSSNGLLWALAMKMAVEEINNKSDDLPLGLRLGYDL
 FDTCTSEPVVAMKPSLMFLAKAGSRDIAAYCNYTQYQPRVLA VIGPHSSEL
 AMVTGKFFSFFLMPQVSYGASMELLSARETFPSFFRTVPSDRVQLTAAAE
 LLQEFGWNVVAALGSDDEYGRQGLSIFSALASARGICIAHEGLVPLPRAD
 DSRLGKVQDVLHQVNQSSVQVVLLFASVHAAHALFNYSISSRLSPKVWV
 ASEAWLTSDLVMGLPGMAQMGTVLGFLQRGAQLHEFPQYVKTHLAT
 DPAFCSALGEREQGLEEDVVGQRCPQCDCITLQNVSAGLNHHQTFSVYAA
 VYSVAQALHNTLQCNASGCPAQDPVKPWQLLENMYNLTFHVGGPLPLRF
 DSSGNVDMEYDLKLWVWQGSVPRLHDVGRFNGSLRTERLKIRWHTSDN
 QKPVSRCRQCQEGQVRRVKGFHSCCYDCVDCEAGSYRQNPDDIACFTFC
 GQDEWSPERSTRCFRRRSRFLAWGEPVLLLLLLLLSLALGLVLAALGLFV
 HHRDSPLVQASGGPLACFGLVCLGLVCLSVLLFPGQPSPARCLAQQPLSHL
 PLTGCLSTLFLQAAEIFVESELPLSWADRLSGCLRGPWAWLVVLLAMLVE
 VALCTWYLVAFPPEVVDWHMLPTEALVHCRTSWVSFGLAHATNATL
 AFLCFLGTFLVRSQPGRYNRARGLTFAMLAYFITWVSFVPLLANVQVVLRL
 PAVQMGALLLCVLGILAAFHLPRLCYLLMRQPGLNTPEFFLGGGPGDAQG
 QNDGNTGNQGKHE

【0110】

III. SAC1はGタンパク質共役受容体である

SACがGタンパク質共役受容体(GPCR)であるという証拠は、他のGPCRとの配列相同性と、アミノ酸配列に関して推測された構造とに基づく。

GPCR(または7回膜貫通型受容体として知られる)は、細胞外リガンドと結合し、細胞内のGタンパク質と共役することによってシグナルを細胞に変換する。GPCRは、それらのリガンドに基づき30を超えるファミリーに細分化することができる。Sacは、配列相同性によって、Ca⁺⁺を感知する代謝調節型受容体と最も類似している。

タンパク質は、しばしば、数種のモジュールまたはドメインを含み、それぞれ独自の進化起源および機能を有する。Sac cDNA配列をNCBIのConserved Domain Databaseに問い合わせたところ、以下の結果が得られた。

【0111】

【表1】

重要なアライメントを産生する配列：		スコア (ビット)	E値
Gnl Pfam pfam01094	ANF_受容体、受容体ファミリーリガンド結合領域	145	73-36
Gnl Pfam pfam00003	7tm_3回、7回膜貫通受容体 (代謝型グルタミン酸ファミリー)	87.0	3e-18

注：ANF受容体ファミリーは、GCPの代謝およびカルシウム感知ファミリーを含む。

【0112】

マウスSAC遺伝子は、 Ca^{++} 感知受容体に対して最も近い配列相同性を示し、該受容体の全てはGPCRである。カルシウム感知GPCR(BAA09453)間のアライメントを図5に示す。

【0113】

上述したように、全てのGPCRは、特徴的な7回膜貫通ドメインを有する。図6は、SAC1の膜貫通ドメインのプロットである。

【0114】

【表2】

表1: Sac 非組換え区間から予測された遺伝子および NCBI からの発現データ

N	遺伝子または EST	大きさ (アミノ酸)	どれだけの EST が 舌から得られたか	示唆されたタンパク質の機能
1	Cyclin ania 6a	~425	0/36	分化および神経可塑性に潜在的に関与
2	Slm1	~189	0/29	Slm-1 は、核分裂中、Src 基質である
3	AA404005	446	0/61	腎臓で発現
4	Disheveled	769	0/6	体節極性遺伝子: ノックアウトは行動表現型を有する
5	Sac	746 ¹	0/0 ²	甘味受容体
6	Mm. 25556	216	0/5	線虫 (<i>C. elegans</i>) において、ヒメツリガネゴケ (<i>Physcomitrella patens</i>) のグリセラル デヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼにわずかに類似
7	Mm. 135238	524	0/5	哺乳類の乳腺および脾臓で発現
8	AA435261	328	0/1	マウスの 2 種の細胞で発現
9	Centaurin beta 2#	791	0/1	メンブレントランスファクターとアクチン細胞骨格の調節因子
10	Voltage gated Na ⁺ channel #	170	0/0	Gumarin は、甘味嗜好性を減少させ、ナトリウムチャンネルをブロックすることによ って作用し得る (Fletcher J.L., Chapman B.E., Mackay J.P., Howden M.E., and King G.F. The structure of versutoxin (delta-atracotoxin-Hv1) provides insights into the binding of site 3 neurotoxins to the voltage-gated sodium channel. Structure, 1997;5:1525-1535)
11	Ubc6p	597	0/32	小胞体内腔および膜におけるミスフォールドタンパク質および調節タンパク質の分解に重要
12	Mm. 29140	402	0/2	コラーゲン $\alpha 1$ (XVII) 鎖にわずかに類似

AF185591 および RRP1-23-118E21 からの遺伝子配列が、Sac 非組換え区間の側にあるマーカの間で同定された。反
復配列および複雑度の低い配列を、リピートマスク (Repeatmasker) (Smit F. and Green P. repeatmasker) を用いて除去した。得られた配
列を GENSCAN で解析したところ、12 種のタンパク質が予測された。この 12 種のタンパク質のなかから、1 種の GENSCAN 予
測タンパク質は、2 種の遺伝子 (cyclin ania 6a および Slm1) のキメラであった。 (これらの配列は、それぞれの配列に分けられた。この予
測タンパク質を、NCBI の nr および Mawus EST データベースを介して TBLASTN 検索に提出した。12 種の予測タンパク質のなかか
ら、4 種は命名された遺伝子であり、2 種は他の命名された遺伝子に類似しており (Centaurin beta 2 および the voltage gated Na⁺ channel)
で示される。予測タンパク質のうち 3 種は EST として表示され、ユニジェンククラスター (Unigene cluster) 番号を有していた。残りの 2 種
の予測タンパク質は、以前に単離されたマウス EST と同一であった。各予測タンパク質がマウス EST データベースで BLAST 検索
(blasted) した際、舌からの EST の数と、他の組織源からの数とを比較した。これら遺伝子からの EST は、NCBI の Mawus EST デ
ータベースにおいて見出されなかった。

1: GENSCAN 予測が正確でないことを示す; cDNA の配列により、Sac が 858 個のアミノ酸であることが示される。
2: TR1 様が R-PCR で検出されたように舌で発現される。以前に命名された遺伝子はイタリックで表記され、EST または EST クラ
スタは普通の文体で表記される。

IV. S a c 遺伝子座およびG p r 9 8 甘味受容体遺伝子

実質的な作業は、甘味物質摂取に関して主要な効果を有する末端第4染色体上の遺伝子座をポジショナルクローニングすることに向けられた。この遺伝子座は、S a c (サッカリン嗜好性) 遺伝子座として上述されており、B 6 × 1 2 9 のF 2 世代においてエタノール嗜好性の8 % 以下の表現型の変動も説明する。

S a c 遺伝子座のポジショナルクローニングの詳細は上述したとおりである。

【0116】

エタノール摂取におけるS A C 1 (G p r 9 8) の影響

2種の証拠が、エタノール摂取におけるG p r 9 8 の関与を示している。第一に、B 6 系統から得られた1 9 4 k b のドナー断片に関連する1 2 9 . B 6 - S a c コンジェニックマウスの同型接合体は、ドナー断片を有さないコンジェニックマウスに比べて、より多くの1 0 % エタノール溶液を摂取した(それぞれ、 1.50 ± 0.15 および 1.19 ± 0.11 mL / 日 ; $p < 0.05$ 、片側検定のt 検定)。第二に、エタノール嗜好性は、G p r 9 8 の配列変異に関連していた。系統的に離れた、または無関係なマウス系統から得られたG p r 9 8 配列を分析したところ、G p r 9 8 遺伝子座内の一塩基多型を有する2種のハプロタイプの存在が示された。1種は、「B 6 様」ハプロタイプであり、高められた甘味物質嗜好を有するマウス系で見出され、もう1種は、「1 2 9 様」ハプロタイプであり、上述した比較的甘味物質に無関心なマウス系で見出された。同じマウス系における1 0 % エタノールに対する嗜好性は、第23回R S A 会議 (the 23th RSA Meeting) (2 0 0 0 年6月、コロラド州デンバー) の概要で述べられたように研究されている。本発明者らは、「B 6 様」ハプロタイプを有する系統 (20 ± 4 %、 $n = 14$ 、C57BL/6J, C57L/J, CAST, FVB/NJ, KK/HIJ, NOD/LtJ, NZB/B1NJ, P/J, RBF/DnJ, RF/J, SEA/GnJ, SJL/J, SPRET/Ei および SWR/J 系統) が、「1 2 9 様」ハプロタイプを有する系統 (12 ± 2 %、 $n = 10$ 、 $p < 0.05$ 、片側検定のt 検定、129P3/J, AKR/J, BALB/c, BUB/BnJ, C3H/HeJ, CBA/J, DBA/2J, LP/J, PL/J および RIIIS/J 系統) に比べて、1 0 % エタノールに対してより高い嗜好性を有することを見出した。

【0117】

V. 組換え体または化学合成された核酸、ベクター、形質転換体、宿主細胞の調製

本発明の大量のポリヌクレオチドは、適切な宿主細胞中での複製によって製造することができる。所望の断片をコードした天然または合成ポリヌクレオチド断片は、原核生物細胞または真核生物細胞に導入および複製可能な組換えポリヌクレオチド構築物、通常、DNA構築物に組み入れられる。通常、ポリヌクレオチド構築物は、酵母や微生物などの単細胞宿主中での複製に適しているが、培養された哺乳動物細胞株や植物細胞株または他の真核生物細胞株への導入（ゲノム中への統合を伴う、または伴わない）を意図しても良い。本発明の方法で生産された核酸の精製は、例えばAusubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Vol.1-2, John Wiley & Sons, 1992およびSambrook et al., Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2nd Ed., Vols.1-3, Cold Springs Harbor Press, 1989で説明される。

【0118】

また本発明のポリヌクレオチドは、例えばホスホラミデート方法やトリエステル方法によって、化学合成で製造してもよく、商業的な自動オリゴヌクレオチド合成で製造してもよい。相補鎖を合成し、適切な条件下で鎖同士をアニーリングすること、または、適切なプライマー配列と共にDNAポリメラーゼを使用して相補鎖を加えることのいずれかによって、二本鎖断片を化学合成による単鎖産物から得ることができる。

【0119】

原核生物宿主または真核生物宿主に導入するために調製されたポリヌクレオチド構築物は、所望のポリペプチドをコードした意図されたポリヌクレオチドを含む宿主に認識される複製系からなり、また好ましくは、ポリペプチドをコードしたセグメントに実施可能に連結した転写および翻訳開始の調節配列も含む。発現ベクターは、例えば、複製起点または自律複製配列（ARS）および発現制御配列、プロモーター、エンハンサー、ならびに、リボゾーム結合部位、RNAスプライス部位、ポリアデニル化部位のような必要なプロセッシング情報部位、転写末端配列、ならびにmRNA安定化配列を含んでもよい。また、分泌シグナルも必

要に応じて含むことができ、分泌シグナルは、ネイティブなSACタンパク質、または他の受容体、または同種もしくは関連種の分泌されたポリペプチドのいずれかからでもよく、タンパク質を、細胞膜で貫通および/または堆積させ、その機能的トポロジーを達成するか、または、細胞で分泌させる。このようなベクターは、当業界でよく知られ、標準的な組換え技術によって調製することができ、例えばSambrook et al., 1989またはAusubel et al., 1992において説明される。

【0120】

適切なプロモーターおよび他の必要なベクター配列は、宿主中で機能するように選択することができ、必要に応じて、天然状態でSAC1遺伝子に関連するものが含まれ得る。実際に使える細胞株と発現ベクターの組み合わせの例としては、Sambrook et al., 1989またはAusubel et al., 1992で説明される。多くの有用なベクターが当業界で知られており、商業的販売者から購入することができる。trp、lacおよびファージプロモーター、TRNAプロモーターおよび糖分解酵素プロモーターのようなプロモーターは、原核生物宿主で用いることができる。有用な酵母プロモーターは、メタロチオネイン、3-ホスホグリセリン酸キナーゼ、または、エノラーゼやグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼのような他の糖分解酵素、マルトースやガラクトース利用に関与する酵素などに関連するプロモーター領域を含む。加えて、この構築物を、増幅可能な遺伝子に加えることができ、複数の遺伝子コピーを生産できる。適切なエンハンサーおよび他の発現調節配列については、Enhancers and Eukaryotic Gene Expression, New York: Cold Spring Harbor Press, 1983も参照すること。また例えば米国特許第5,691,198号、第5,735,500号、第5,747,469号、および第5,436,146号も参照すること。

【0121】

発現ベクターおよびクローニングベクターは、選択可能なマーカー、ベクターを形質導入した宿主細胞中で生存または増殖するのに必要なタンパク質をコードした遺伝子を含み得る。この遺伝子の存在により、インサートを発現する宿主細胞のみを確実に増殖することができる。一般的な選択遺伝子は、以下のタンパク

質、すなわち (a) アンピシリン、ネオマイシン、メトトレキセートなどの抗生物質または他の毒性物質の耐性を与えられたタンパク質、 (b) 栄養要求性の欠陥を補ったタンパク質、または (c) 複合培地からは得られない決定的な栄養を供給するタンパク質をコードし、例えば、桿菌に関連する D - アラニンラセマーゼをコードする遺伝子がある。適切な選択可能なマーカーの選択は、宿主細胞に依存し、様々な宿主に対する適切なマーカーは当業界で周知である。

【 0 1 2 2 】

興味のある核酸を含むベクターはインビトロで転写され、得られた RNA は、例えばインジェクションなど周知の方法で宿主細胞に導入することができ、あるいはベクターは当業界で周知の方法で直接宿主細胞に導入することができ、これらは細胞性宿主のタイプによって変えることができ、例えばエレクトロポレーション；塩化カルシウム、塩化ルビジウム、リン酸カルシウム、DEAE - デキストラン、または他の物質を用いた形質導入；マイクロプロジェタイル照射 (microprojectile bombardment) ；リポフェクション (lipofection) ；感染 (ベクターがレトロウイルスゲノムのような感染性因子である場合) ；および他の方法がある。特に上述した方法を含む当業界で周知のいずれかの方法によるポリヌクレオチドの宿主細胞への導入は、本明細書では「形質転換」と称する。また上述の核酸が導入された細胞は、このような細胞の継代物 (progeny) も含むことが意図されている。

【 0 1 2 3 】

本発明の大量の核酸およびポリペプチドを、適切な原核生物または真核生物宿主細胞中のベクターまたは他の発現ビヒクルで S A C 1 核酸またはその部分を発現させることによって調製することができる。最も一般的に用いられる原核生物宿主は大腸菌系であるが、他の原核生物、例えば枯草菌やシュードモナス属なども用いることができる。

【 0 1 2 4 】

また、哺乳動物宿主細胞や、酵母、糸状菌、植物、昆虫、または両生類あるいは鳥類の種のような他の真核生物宿主細胞も、本発明のタンパク質を生産するのに有用である。培地中での哺乳動物細胞の増殖は、それ自体周知である。一般的

に用いられる哺乳動物宿主細胞株の例としては、V E R OおよびH e L a細胞、チャイニーズハムスター卵巣（C H O）細胞、ならびに、W 1 3 8、B H KおよびC O S細胞株がある。一般的に用いられる昆虫細胞株の例としては、S F 9がある。しかしながら、例えばより高い発現、望ましいグリコシル化パターンまたは他の特徴を提供するのに他の細胞株が適切である場合は、熟練した実験者が適宜選択することができる。

【0125】

クローンは、ベクター構築物の様式にあったマーカーを用いて選択される。マーカーは、同じDNA分子上でも異なるDNA分子上でもよいが、好ましくは同じDNA分子上である。原核生物宿主において、形質転換体は、例えばアンピシリン、テトラサイクリンまたは他の抗生物質によって選択することができる。また温度感受性に基づいて特定の産物を製造することは、適切なマーカーとして役立つ。

【0126】

VI. 診断またはスクリーニング

肥満および糖尿病ならびにアルコール中毒およびアルコール消費の遺伝子診断は、簡単な診断標識がないためにしばしば複雑である。例えば、現在、肥満を診断する単一の診断マーカーはない。S A C 1 遺伝子座の配列変異は、糖尿病、肥満およびアルコール中毒の素因を示す可能性があり、診断標識を提供することができる。

【0127】

個体の肥満、糖尿病、またはアルコール中毒に対する素因を与えるS A C 1 対立遺伝子の存在を検出するために、生物サンプルを調製し、S A C 1 の感受性対立遺伝子の存在または非存在を分析することができる。これら試験の結果と解釈情報は、健康管理の専門家に返送され、試験された個体に伝えられる。このような診断は、診断研究所で行われ得る。加えて、診断キットを製造することができ、健康管理供給者や自己診断のために私的に利用可能である。

【0128】

配列または発現の分析に関する基本の形式は、異常なS A C 1 遺伝子産物また

は異常な量のSAC1遺伝子産物を生産する罹患家族から抽出されたDNAまたはRNAで配列を見出すことである。診断またはスクリーニング方法は、関連SAC1遺伝子の増幅または分子クローニングを含み得る。例えば、PCRに基づく増幅が用いられ得る。一旦増幅されたら、得られた核酸を配列解析し、DNAプローブに対する基質として用いることができる。SAC1遺伝子配列に特異的なプライマーおよびプローブが、SAC1対立遺伝子を同定するのに用いることができる。

【0129】

単鎖DNAプライマー対は、SAC1遺伝子自身の増幅DNAの合成を仕込むために、SAC1遺伝子内または周辺の配列にアニールすることができる。プライマーセットは、イントロン配列およびエキソン配列両方を合成させることができる。対立遺伝子に特異的なプライマーも用いることができる。このようなプライマーは、特定のSAC1変異対立遺伝子のみにアニールするため、テンプレートとして変異対立遺伝子が存在する場合にのみ産物を増幅する。

【0130】

その後の増幅された配列のクローニングを容易にするために、プライマーは、その5'末端に制限酵素部位配列を追加することができる。このようにして、プライマーの全てのヌクレオチドは、制限酵素部位を形成するのに必要なわずかなヌクレオチド配列を除いて、SAC1配列またはSAC1に隣接した配列から誘導される。このような酵素および部位は、当業界で周知である。プライマー自身は、当業界で周知の技術で合成することができる。一般的に、プライマーは、商業的に利用可能なオリゴヌクレオチド合成装置を用いて製造することができる。

【0131】

分析しようとする生物サンプル、例えば血液を処理し、所望であれば、核酸を抽出する。サンプルの核酸を様々な方法で調製して、標的配列の検出を容易にすることができる。該方法として例えば、変性、制限酵素処理、電気泳動、ドットブロットティングなどがある。標的核酸の興味のある領域は、通常、少なくとも部分的に一本鎖であり、プローブとハイブリッドを形成できる。配列が二本鎖である場合、おそらく配列を変性させればよい。また標的核酸を断片化して二次構造の

形成を縮小したり、除去したりできる。断片化は、数々の方法によってなされ得るが、例えば、酵素的方法、化学的方法、熱開裂または分解がある。例えば、断片化は、熱/ Mg^{2+} 処理、エンドヌクレアーゼ（例えばDNAアーゼ1）処理、制限酵素消化、剪断（例えば超音波による）またはNaOH処理で達成することができる。

【0132】

多くの遺伝子型決定および発現のモニタリング方法がこれまでに説明されている。一般的には、標的核酸およびプローブを、プローブと標的配列とのハイブリダイゼーション複合体を形成する条件下でインキュベートする。標的配列に結合するために用いられるプローブの領域は、SAC1遺伝子座の標的とされる領域に対して完全に相補的であり得る。従って、誤った陽性を防ぐためには高いストリンジェント条件が望ましい。しかしながら、高いストリンジェント条件は、一般的に、プローブが、ゲノム中で唯一の染色体の領域に対して相補的である場合に用いられる。ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーは、ハイブリダイゼーション中および洗浄工程中の多数のファクターによって決定され、該ファクターとして例えば温度、イオン強度、塩基組成、プローブの長さ、およびホルムアミドの濃度がある。特定の環境下では、三重式、四重式などより高い次数のハイブリッドの形成が、標的配列を検出する手段を提供するために望ましい。

【0133】

どのような得られたハイブリッドにおいても、その検出は、場合によっては、通常、標識プローブを用いて達成される。あるいは、プローブは標識されていなくてもいいが、標識されたりリガンドと特異的に結合することによって直接的または間接的に検出可能である。適切な標識およびプローブおよびリガンドを標識する方法は、当業界で周知であり、例えば、既知の方法（例えば、ニックトランスレーション、ランダムプライミングまたはキナーゼ反応）で取り込むことのできる放射性標識、ビオチン、蛍光基、化学発光基（例えば、ジオキセタン、特にトリガードジオキセタン（triggered dioxetanes））、酵素、抗体などがある。この基本スキームの変型が当業界で周知であり、例えば、外来の材料から検出するためにハイブリッドの分離を容易にする変型、および/または、標識された部分

からのシグナルを増幅する変型がある。

【0134】

2段階の標識増幅の方法論が当業界で周知である。これらの分析は、小さいリガンド（ジゴキシゲニン、ビオチンなどのような）がSAC1に特異的に結合できる核酸プローブに結合するという原則に基づき行われる。

【0135】

1つの例において、核酸プローブに結合した小さいリガンドは抗体-酵素結合体（antibody-enzyme conjugate）によって特異的に認識される。この例の一実施形態において、ジゴキシゲニンは、核酸プローブに結合する。ハイブリダイゼーションは、化学発光基質に変わる抗体-アルカリホスファターゼ結合体によって検出される。第二の例において、小さいリガンドは、第一のリガンドと特異的に複合化可能な第二リガンド-酵素結合体によって認識される。この例の周知の実施形態は、ビオチン-アビジン型の相互作用である。

【0136】

また本発明の範囲において、本発明の核酸プローブ分析にSAC1を検出可能な核酸プローブカクテルを使用することも考えられる。従って、生物サンプル中でSAC1の存在を検出する例において、SAC1に対する2以上のプローブ相補物が用いられる。

【0137】

糖尿病、肥満またはアルコール中毒に対する素因は、SAC1遺伝子の配列変異に関してヒトの体液または組織いずれかを試験することによって確認することができる。例えば、生殖系列のSAC1遺伝子変異を受け継いだヒトは、肥満、糖尿病、またはアルコール中毒を発症しやすい可能性がある。これは、そのヒトの体からの組織いずれかから得られたDNAを試験することによって調べられる。最も簡単には、血液を採り、血液細胞からDNAを抽出できる。加えて、出生前診断は、胎児性細胞、胎盤の細胞、または羊水の細胞をSAC1遺伝子の変異に関して試験することによって達成できる。

【0138】

候補遺伝子座中の変異に関する最も決定的な試験は、肥満、糖尿病またはアル

コール中毒患者からのゲノムSAC1配列と、対照集団からの配列とを直接比較することである。あるいは、例えばPCRによる増幅の後にメッセンジャーRNAを配列解析することができ、それによって候補遺伝子のエクソン構造を決定する必要性を除くことができる。

【0139】

糖尿病、肥満またはアルコール中毒患者からの、SAC1のコーディング領域以外の領域にある配列変異は、SAC1遺伝子近辺またはSAC1遺伝子内にあるイントロンおよび調節配列のような非コーディング領域を試験することによって検出できる。非コーディング配列における変異が重要であるという初期の指摘は、対照個体に比べて、肥満または糖尿病患者のメッセンジャーRNA分子が異常な大きさまたは存在比であることを明らかにするノーザンブロット実験に基づく。

【0140】

SAC1 mRNA発現の改変は、当業界で既知の任意の技術によって検出できる（上記参照）。これらはノーザンブロット分析、PCR増幅、RNAアーゼの保護、および遺伝子チップ分析を含む。減少したmRNA発現は、野生型SAC1遺伝子が改変されていることを示す。

【0141】

また糖尿病、肥満またはアルコール中毒症状は、野生型SAC1ポリペプチドの改変に基づき検出できる。例えば、SAC1遺伝子変異体の存在は、機能を失ったタンパク質または改変された機能を有するタンパク質を産生し、肥満または糖尿病の増加したリスクに直接的に関連し得る。このような変異体は、従来技術による配列分析で調べられる。例えば、SAC1ポリペプチド中またはSAC1ポリペプチドなしで、差異を検出するために、抗体（ポリクローナルまたはモノクローナル）が用いられる。抗体は、SAC1タンパク質を溶液から免疫沈降することができ、同様に、ポリアクリルアミドゲルのウエスタンブロットまたは免疫ブロット上でSAC1タンパク質と反応させることができる。また抗体は、パラフィン中の組織断面または凍結組織断面中で、免疫細胞化学的な技術を用いてSAC1タンパク質を検出できる。イムノアッセイとしては、例えば、酵素結合

免疫吸着検定法 (E L I S A)、放射免疫測定法 (R I A)、免疫放射定量測定法 (I R M A)、および酵素抗体法 (I E M A)、サンドイッチ分析などがある。

【0142】

タンパク質結合決定 (protein binding determination) のような機能の分析を用いることができる。変異 S A C 1 遺伝子産物を見出すことによって、野生型 S A C 1 遺伝子の改変が示される。

【0143】

VII. 薬剤、甘味物質、およびアルコール嗜好性のスクリーニング

また本発明は、様々な薬剤、甘味物質、およびアルコールスクリーニング技術いずれにおいても、S A C 1 ポリペプチドまたはそれらの結合断片を用いた化合物のスクリーニングに有用である。

このような試験で用いられる S A C 1 ポリペプチドまたは断片は、溶液中で遊離でもよいし、固体支持体に付着していてもよいし、細胞表面に付着していてもよい。薬剤スクリーニングの1つの方法は、好ましくは競合的結合分析において、ポリペプチドまたは断片を発現する組換えポリヌクレオチドにより安定して形質転換できる真核生物または原核生物宿主細胞を利用する。このような細胞は、生きている様式または固定された様式のいずれかであり、標準的な結合分析に用いることができる。例えば、S A C 1 ポリペプチドまたは断片と、試験される因子との複合体形成に関して調べることができ、または、S A C 1 ポリペプチドまたは断片と既知のリガンドとの複合体形成が、試験される因子によってどの程度妨害されているかを試験することができる。

【0144】

従って、本発明は、薬剤および甘味物質のスクリーニング方法を提供し、該方法は、当業界で周知の方法によって、このような因子と S A C 1 ポリペプチドまたはその断片とを接触させること、(i) 上記因子と S A C 1 ポリペプチドまたは断片との複合体の存在に関して、または (ii) S A C 1 ポリペプチドまたは断片とリガンドとの複合体の存在に関して分析すること、を含む。このような競合的結合分析において、一般的に、S A C 1 ポリペプチドまたは断片を標識する。

遊離のSAC1ポリペプチドまたは断片は、タンパク質：タンパク質複合体として存在するものから分離され、遊離の（例えば複合化していない）標識の量は、それぞれ、試験される上記因子のSAC1への結合の程度、またはSAC1：リガンド結合での妨害の程度を示す。

【0145】

薬剤、甘味物質およびアルコールのスクリーニングに関する他の適切な技術により、SAC1ポリペプチドに対して適切な結合親和性を有する化合物に関する高スループットスクリーニングが提供され得る。例えば、多くの異なる小さいペプチド試験化合物を、プラスチックピンのような固体基質上またはその他ある種の表面上で合成する。そのペプチド試験化合物を、SAC1ポリペプチドと反応させ、洗浄する。次に、結合したSAC1ポリペプチドを、当業界で周知の方法で検出する。

【0146】

精製SAC1を、上述の薬剤スクリーニング技術で用いるためのプレート上に直接コートする。しかしながら、ポリペプチドに対する非中和抗体は、抗体を捕捉するのに用いることができ、固体支持体上のSAC1ポリペプチドを固定する。

【0147】

また本発明においては、競合薬、甘味物質およびアルコールのスクリーニング分析の使用も考えられ、該分析において、SAC1ポリペプチドを特異的に結合できる中和抗体が、SAC1ポリペプチドまたはその断片へ結合するための試験化合物と競合する。この方法において、SAC1ポリペプチドの1以上の抗原決定基を共有するいかなるペプチドの存在を検出するために、抗体を用いることができる。

【0148】

薬剤、甘味物質およびアルコールをスクリーニングするさらなる技術としては、機能しないSAC1遺伝子を有する宿主真核生物細胞株または細胞の使用がある。これらの宿主細胞株または細胞は、SAC1ポリペプチド量において欠陥がある。上記宿主細胞株または細胞は、薬剤、甘味物質またはアルコール化合物の

存在下で成長する。上記化合物がSAC1欠失細胞の成長を調節できるかどうかを決定するために、上記宿主細胞の成長速度を測定する。

【0149】

簡単に言うと、ポリペプチド活性を調節する物質をスクリーニングする方法は、適切な反応培地中で1以上の試験物質とポリペプチドとを接触させること、処理されたポリペプチドの活性を試験すること、および、その活性と、試験物質または物質で処理されていない比較反応培地中でのポリペプチドの活性とを比較することを含む。処理済ポリペプチドと未処理ポリペプチドとの活性の差は、関連した試験物質の調節効果を示している。

【0150】

活性の調節に関してスクリーニングする前またはスクリーニングと同時に、試験物質は、例えば酵母2-ハイブリッドシステムで、ポリペプチドと相互作用する能力に関してスクリーニングすることができる。このシステムは、ポリペプチド活性を調節する実際の能力に関して物質を試験する前の、予備的なスクリーニングとして用いられ得る。あるいは、上記スクリーニングを、SAC1の特異的結合パートナーへの結合に関して試験物質をスクリーニングするのに用いてもよく、または、SAC1ポリペプチドの模擬体を見出すのに用いてもよい。

【0151】

VIII. 合理的な薬剤設計

合理的な薬剤設計の目的は、例えばより活性が高く安定な形態のポリペプチドである薬剤や、例えばインビボでポリペプチドの機能を増強するかまたは妨害する薬剤を創世するため、興味のある生物学的に活性なポリペプチドの構造類似体、または、それらが相互作用する小さい分子（例えばアゴニスト、アンタゴニスト、阻害剤）の構造類似体を製造することである。一つのアプローチとして、初めに、興味のあるタンパク質（例えばSAC1ポリペプチド）の3次元構造または例えばSAC1受容体またはリガンド複合体の3次元構造を、X線結晶学、コンピューターモデリング、または最も一般的にはアプローチの組み合わせによって決定する。まれに、ポリペプチドの構造に関する有用な情報が、相同タンパク質の構造に基づきモデリングすることによって得られることがある。合理的な薬

剤設計の例としては、HIVプロテアーゼ阻害剤の開発がある。加えて、ペプチド（例えば、SAC1ポリペプチド）がアラニンスキャンにより分析される。この技術において、アミノ酸残基をAlaで置換し、ペプチド活性に関するその効果を決定する。ペプチドのそれぞれのアミノ酸残基をこの方法で分析し、ペプチドの重要な領域を決定する。

【0152】

機能的分析によって選択された標的特異的抗体を単離し、次に、その結晶構造を解明することができる。原則的にこのアプローチは、その後の薬剤設計において基礎となり得る薬剤核（pharmacore）を生産する。機能的、薬理学的に活性な抗体に対する抗イディオタイプ抗体（anti-id）を生成することによって、タンパク質結晶化を完全に迂回することができる。鏡像の鏡像のように、anti-idの結合部位は、オリジナルの受容体と類似するものと推測される。次に、anti-idは、化学的または生物学的に製造されたペプチドバンクからペプチドを同定し、単離するのに用いられる。次に、選択されたペプチドは薬剤核として役立つ。

【0153】

従って、例えば改良されたSAC1ポリペプチドの活性または安定性を有する薬剤、または、例えばSAC1ポリペプチド活性の阻害剤、アゴニスト、アンタゴニスト等として作用する薬剤を設計できる。クローン化SAC1配列が利用できるように、X線結晶解析のような分析研究を行うのに十分な量のSAC1ポリペプチドが利用可能である。加えて、本明細書で提供されたSAC1タンパク質配列の知見は、X線結晶解析の代わりに、またはX線結晶解析に加えてコンピューターモデリング技術を用いる際に利用できる。

【0154】

ポリペプチド活性を調節する物質またはポリペプチド活性に影響を与える物質を同定した後、該物質をさらに調べることができる。その上、該物質は、製剤を製造する、および/または、製剤で用いられる、すなわち製造または処方、または、薬物、医薬化合物もしくは薬剤のような組成物に用いられる。これらは個体に投与される。

【0155】

従って、本発明は、多様な観点において、本明細書の開示に従って、ポリペプチド活性の調節因子として核酸分子を用いて同定された物質だけでなく、このような物質を含む医薬組成物、薬物、薬剤または他の組成物、このような物質を含む組成物の投与を含む方法、このような組成物の投与を含む例えば糖尿病、肥満またはアルコール摂取を治療する方法、投与する組成物を製造することにおけるこのような物質の例えば糖尿病またはアルコール摂取を治療するための使用、および、このような物質と、製薬上許容される賦形剤、ビヒクルまたは担体、任意に他の成分とを混合することを含む医薬組成物の製造方法に展開される。

【0156】

ポリペプチド機能の調節因子として認識される物質は、本質的に、ペプチドでも非ペプチドでもよい。非ペプチド、すなわち「小さい分子」は、しばしば、インビボの製薬的な使用の多くにおいて好ましい。従って、該物質（特にペプチドの場合）の模擬体（mimetic）または擬似体（mimic）は、製薬的な使用のために設計することができる。

【0157】

既知の製薬的に活性な化合物に対する模擬体を設計することは、「リード」化合物に基づく医薬の開発のための既知のアプローチである。これは、活性化合物の合成が困難か高価である場合や、特定の投与方法に不適切である場合、例えば、純粋なペプチドは、消化管のプロテアーゼによって迅速に分解される傾向があるので経口摂取には不適切な活性剤であるような場合に好ましい。模擬体の設計、合成および試験は、一般的に、目的の特性に関して分子を大量にランダムスクリーニングすることを防ぐために用いられる。

【0158】

与えられた目的の特性を有する化合物から模擬体を設計する際に共通して行われるいくつかの工程がある。第一に、目的の特性を決定するのに決定的および／または重要である化合物の特定の部分を決定する。ペプチドの場合、これは、ペプチド中でアミノ酸残基を系統的に変えることによって、例えば順番に各残基を置換することによってなされ得る。ペプチドのアラニンスキャンは、このようなペプチドモチーフを精製するのに共通して用いられる。化合物の活性領域からな

るこれらの部分または残基は、そのファーマコフォア (pharmacophore) として知られている。

【0159】

ファーマコフォアが見出されたら、その構造をその物理的特性、例えば立体化学、結合、大きさおよび/または電荷に従って、源からのデータ、例えば分光学的技術、X線回折データ、およびNMRからのデータを用いてモデル化する。コンピュータ分析、類似性マッピング (原子間の結合よりむしろ、ファーマコフォアの電荷および/または体積をモデル化する) および他の技術をこのモデリング工程で用いることができる。

【0160】

このアプローチの変型において、リガンドとその結合パートナーの3次元構造をモデル化する。これは、リガンドおよび/または結合パートナーが結合の際に構造変化し、模擬体の設計においてその構造変化をモデルに取り込ませる場合に特に用いられる。

【0161】

次に、ファーマコフォアを模擬した化学基をその上にグラフト化できるようなテンプレート分子が選択される。テンプレート分子およびその上にグラフト化された化学基は、通常、模擬体を簡単に合成でき、薬理上許容され得るものであり、インビボで分解しないが、一方でリード化合物の生物活性を保持するように選択される。あるいは、模擬体がペプチドに基づく場合、さらなる安定性をペプチドを環化しその硬度を増すことによって達成できる。次に、このアプローチで見出された模擬体をスクリーニングし、それらが目的の特性を有するかどうか、または、どの程度それを示すかを調べる。次に、さらなる最適化または修飾を行い、インビボ試験または臨床試験のための1以上の最終模擬体を得ることができる。

【0162】

IX. 遺伝子治療

本発明によれば、変異SAC1対立遺伝子を有する細胞へ野生型SAC1の機能を供給する方法も提供される。野生型SAC1遺伝子またはその遺伝子の部分

は、遺伝子が染色体外に残るようなベクターを用いて、細胞に導入することができる。このような状況において、遺伝子は、染色体外の位置から上記細胞によって発現される。より好ましくは、野生型SAC1遺伝子またはその部分が、細胞内に存在する内在性の変異SAC1遺伝子と組換えするような方法で変異細胞に導入される場合である。このような組換えは、二重の組換え作業を必要とし、それによりSAC1遺伝子の変異が修正される。組換えおよび染色体外維持の両方のための遺伝子導入用ベクターが当業界で知られており、適切なベクターのいずれかを用いることができる。DNAを細胞に導入する方法、例えば、エレクトロポレーション、リン酸カルシウム共沈およびウイルス導入のような方法が当業界で知られており、熟練した実験者の能力の範囲で方法を選択する。

【0163】

一般的に上述したように、SAC1遺伝子または断片は、糖尿病の細胞または肥満の細胞においてこのような遺伝子の発現産物量を増加させるために、必要に応じて遺伝子治療で用いることができる。このような遺伝子治療は、SAC1ポリペプチドの量がない、または正常細胞に比べて少ない場合に特に適切である。また、上記遺伝子治療は、変異遺伝子が「通常の」量で発現されるが遺伝子産物が完全に機能的ではないような状況においても、与えられたSAC1遺伝子の発現量を増加させるのにも有用である。

【0164】

遺伝子治療は、一般的に許容された方法に従って行うことができ、例えば、Therapy for Genetic Diseases, T. Friedman, ed. Oxford University Press, 1991で説明されたような方法である。患者から得られた細胞は、初めに上述した診断方法によって分析され、これら細胞中でのSAC1ポリペプチドの生産を確認する。発現制御因子に連結しサンプル細胞内で複製可能なSAC1遺伝子のコピーを含むウイルスベクターまたはプラスミドベクターが調製される。適切なベクターが知られており、例えば、PCT公報WO93/07282および米国特許第5,252,479号、第5,691,198号、第5,747,469号、第5,436,146号および第5,753,500号に開示されたようなものである。次に、ベクターは患者に注入される。

【0165】

当業界で既知の遺伝子導入法が本発明の遺伝子治療方法の実施において有用であり得る。これらは、ウイルス性および非ウイルス性の導入方法を含む。多数のウイルスが遺伝子導入ベクターとして用いられており、例えばSV40のようなパポウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、アデノ随伴ウイルス、HSVおよびEBVを含むヘルペスウイルス；レンチウイルス、シンドビスウイルスおよびセムリキ森林熱ウイルス、および鳥類、ネズミ、およびヒト起源のレトロウイルスがある。多くのヒト遺伝子治療は、不活化したマウスレトロウイルスに基づいている。

【0166】

当業界で既知の非ウイルス性の遺伝子導入法としては、リン酸カルシウム共沈のような化学的な技術；例えばマイクロインジェクションのような機械的技術；リボゾームを介した膜融合仲介の導入；ならびに直接的なDNA取り込みおよび受容体仲介のDNA導入がある。ウイルス仲介の遺伝子導入は、リボゾームによる運搬を利用したインビボの直接的な遺伝子導入と組み合わせることができ、周辺の非分裂細胞ではなく罹患した細胞にウイルスベクターを方向付けさせる。あるいは、レトロウイルスベクター生産細胞株を罹患した細胞に注入することができる。ここで生産細胞の注入により、ベクター粒子の連続供給を実現できる。

【0167】

生物学的および物理学的遺伝子導入法を組み合わせるアプローチにおいて、任意の大きさのプラスミドDNAは、アデノウイルスヘキソタンパク質に特異的なポリリシン結合抗体と組み合わせられ、得られた複合体はアデノウイルスベクターに結合する。次に、3分子複合体を細胞に感染させるのに用いる。アデノウイルスベクターにより、結合したDNAが損傷する前に、エンドソームの有効な結合、内在化、および分解が可能である。アデノウイルスに基づくベクター運搬のための他の技術に関しては、米国特許第5,691,198号、第5,747,469号、第5,436,146号、および第5,753,500号を参照すること。

【0168】

リボゾーム/DNA複合体は、インビボの遺伝子導入を直接仲介できることが

わかっている。標準的なリボゾーム製剤において、遺伝子導入工程が非特異的である一方で、局在化されたインビボの取り込みおよび発現により、その後の直接的なインサイチュ投与を達成することができる。

【0169】

遺伝子治療における発現ベクターは、該ベクター中にクローニングされたポリヌクレオチドを発現するのに十分な配列を含む構築物を含むことが意図されている。ウイルス系発現ベクターにおいて、その構築物は、構築物のパッケージングを支えるのに十分なウイルスの配列を含む。ポリヌクレオチドがSAC1をコードする場合、発現によりSAC1が生産され得る。ポリヌクレオチドがアンチセンスポリヌクレオチドまたはリボザイムをコードする場合、発現によりアンチセンスポリヌクレオチドまたはリボザイムが生産され得る。従って、この場合、発現はタンパク質産物の合成を必要としない。発現ベクターにクローニングされたポリヌクレオチドに加えて、ベクターは真核生物細胞で機能的なプロモーターも含む。クローニングされたポリヌクレオチド配列は、このプロモーターの制御下である。適切な真核生物プロモーターとしては、上述したものがある。また発現ベクターは、選択可能なマーカーや本明細書で説明された他の配列のような配列を含み得る。

【0170】

受容体仲介遺伝子導入は、例えば、DNA（通常、共有結合によって閉環したスーパーコイルプラスミドの形態である）とタンパク質リガンドとのポリリシンを介した結合によって達成することができる。目的の細胞／組織型の細胞表面上の対応するリガンド受容体の存在に基づき、リガンドを選択する。一つの適切な受容体／リガンド対としては、エストロゲン受容体と、そのリガンドであるエストロゲン（およびエストロゲン類似体）がある。これらリガンド-DNA結合体は、所望であれば血液に直接注入することができ、受容体結合およびDNA-タンパク質複合体の内在化が起こる目的の組織に方向付けられる。DNAの細胞内破壊の問題を解決するために、アデノウイルスを用いた共感染を行い、エンドソーム機能を破壊する。

【0171】

X. ペプチド療法

SAC1 活性を有するペプチドを、変異 SAC1 対立遺伝子を有する細胞、または SAC1 対立遺伝子を欠失した細胞に供給することができる。タンパク質は、例えば既知の発現ベクターを用いて微生物中で cDNA 配列を発現させることにより製造できる。あるいは、SAC1 ポリペプチドは、SAC1 産生哺乳動物から抽出することができる。加えて、合成化学の技術によって、SAC1 タンパク質を合成することができる。このような技術のいずれも、SAC1 タンパク質を含む本発明の製剤を提供し得る。製剤は実質的に他のヒトのタンパク質を含まない。これは、微生物またはインビトロで合成することによって最も容易に達成される。

【0172】

活性 SAC1 分子を、例えば、マイクロインジェクションまたはリポゾームを用いることによって細胞に導入することができる。あるいは、いくつかの活性分子は、積極的にまたは拡散によって、細胞に吸収され得る。SAC1 遺伝子産物の細胞外の用途も可能である。また SAC1 活性を有する分子（例えば、ペプチド、薬剤または有機化合物）も、このような逆転（reversal）をもたらすために用いられ得る。また、実質的に類似した機能を有する修飾されたポリペプチドも、ペプチド療法に用いることができる。

【0173】

XI. 形質転換宿主

同様に、変異 SAC1 対立遺伝子を含む細胞および動物は、治療薬としての可能性を持つ物質を研究および試験するために、モデル系として使用することができる。これらは、体細胞系または生殖系いずれかに SAC1 変異体を含む個体から単離することができる。あるいは、SAC1 対立遺伝子における変異体を含むように細胞株を操作することができる。

【0174】

治療薬を試験するための動物は、動物全体に突然変異を誘発した後、または、生殖細胞または接合体を処理した後、選択することができる。このような処理としては、通常、第二の動物種からの変異 SAC1 対立遺伝子の挿入、同様に、分

断された (disrupted) 相同遺伝子の挿入がある。あるいは、動物の内在性の S A C 1 遺伝子は、挿入変異もしくは欠失変異、または従来技術を用いた他の遺伝学的な改変によって分断され、ノックアウト動物またはトランスプレイスメント動物 (transplacement animal) を生産する。トランスプレイスメントは、内在性遺伝子を置換するためノックアウトと類似しているが、トランスプレイスメントの場合、置換は同じ遺伝子の他のバージョン (version) による。試験物質を動物に投与した後、表現型を評価しなくてはならない。試験物質が病気を予防または抑制する場合、次に試験物質を病気治療のための治療薬候補にする。これらの動物モデルは、可能性のある治療用の産物のための、非常に重要な試験ビヒクルを提供する。

【0175】

本発明の一つの実施形態において、機能的な S A C 1 ポリペプチドまたはその変異体をコードした機能的な導入遺伝子を含むトランスジェニック動物が作製される。S A C 1 導入遺伝子を発現するトランスジェニック動物、このような動物から誘導された組換え細胞系、およびトランスジェニック胎児は、S A C 1 の機能を誘導または抑制する薬剤をスクリーニングし同定するための方法において有用である。また本発明のトランスジェニック動物は、糖尿病のような徴候を研究するためのモデルとしても用いられる。

【0176】

本発明の一つの実施形態において、S A C 1 導入遺伝子を非ヒト宿主に導入し、ヒトまたはマウス S A C 1 遺伝子を発現するトランスジェニック動物を作製できる。トランスジェニック動物は、導入遺伝子を発現させるような方法で、導入遺伝子とゲノムとを統合することによって作製される。トランスジェニック動物の製造方法は、一般的に、米国特許第 4,873,191 号および *Manipulating the Mouse Embryo; A Laboratory Manual*, 2nd edition (eds., Hogen, Beddington, Costantini and Long, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1994) に説明される。

【0177】

導入遺伝子と内在性遺伝子との相同組換え体で内在性 S A C 1 を置換すること

、または、「ノックアウト」動物の作製の際のように欠失によって内在性遺伝子を除去することが好ましい。一般的に、ゲノム配列に隣接して配置するSAC1遺伝子を、マイクロインジェクションによって受精卵に導入する。マイクロインジェクションされた卵を宿主雌に移植し、導入遺伝子の発現に関して子孫をスクリーニングする。トランスジェニック動物は、これらに限定されないが、爬虫類、両生類、鳥類、哺乳類、および魚類を含む多数の動物から得られた受精卵より作製できる。特に好ましい実施形態において、ポリペプチドの変異型を発現するトランスジェニックマウスが生産される。

【0178】

上記したように、このような動物から誘導されたトランスジェニック動物および細胞株は、特定の検査実験における使用を見出すことができる。これに関して、野生型または変異SAC1を発現可能なトランスジェニック動物および細胞系を、試験物質にさらすことができる。この試験物質を、野生型SAC1の過剰発現を減らす能力、または変異SAC1の発現もしくは機能を減らす能力に関してスクリーニングすることができる。

【0179】

XII. 医薬組成物および投与経路

本発明のSAC1ポリペプチド、抗体、ペプチドおよび核酸は、医薬組成物に配合することができ、該組成物は従来の医薬配合技術により調製される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (Easton, PA: Mack Publishing Co., 1990)を参照すること。上記組成物は、活性因子または該活性因子の製薬上許容できる塩を含み得る。これらの組成物は、1種の活性物質に加え、製薬上許容できる賦形剤、担体、緩衝剤、安定剤または当業界で周知の他の材料を含んでもよい。このような材料は、非毒性であるべきであり、活性成分の効能を妨害すべきではない。担体としては、静脈内、経口、胸内、神経弓上(epineural)または非経口などの投与に望ましい製剤形態により、広範の多様な形態をとることができる。

【0180】

経口投与に関して、化合物は、固体または液体製剤、例えば、カプセル、丸剤

、錠剤、ロゼンジ、メルト (melt)、粉末、懸濁液または乳濁液に配合することができる。経口投与形態の組成物の調製において、通常の医薬媒体のいずれかをを用いることができ、例えば、経口液体製剤（例えば懸濁液、エリキシルおよび溶液）の場合、水、グリコール、オイル、アルコール、着香料、保存剤、着色剤、懸濁化剤などであり、経口固体製剤（例えば粉末、カプセルおよび錠剤）の場合、デンプンのような担体、糖、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが用いられる。それらの投与が容易であるために、錠剤およびカプセルが、最も有利な経口投与単位形態を代表しており、その場合、固体医薬担体が明らかに用いられる。所望であれば、錠剤は、標準的な技術で糖衣または腸溶性にしてもよい。活性因子をカプセル化することによって、消化管の通過を安定化することができ、同時に血管脳関門を通過させることができる。例えば、WO 96 / 11698を参照すること。

【0181】

非経口投与に関し、化合物は、医薬担体に溶解させ、溶液または懸濁液として投与することができる。適切な担体の例としては、水、生理的食塩水、デキストロース溶液、フルクトース溶液、エタノールまたは獣脂、植物油もしくは合成起源の油がある。また担体は他の成分を含んでよく、例えば、保存剤、懸濁化剤、可溶化剤、緩衝剤などがある。化合物が髄腔内投与される場合、化合物を髄液に溶解してもよい。

【0182】

好ましくは、治療的に有効な量の活性因子を投与する。投与される実際の量、投与の速度および時間経過は、処置される状態の性質や厳しさによる。処置の指示、例えば投与量、タイミング等の決定は、一般的な実験者または専門家の責任の範囲内であり、通常、処理される病気、各患者の容態、運搬部位、投与方法および実験者に知られた他の要素を考慮する。技術や手順の例は、Remington's Pharmaceutical Sciencesで見出すことができる。

【0183】

あるいは、ターゲッティング治療 (targeting therapies) は、抗体または細胞特異的リガンドのようなターゲッティングシステムを用いることによって、活

性因子をより特異的に特定の細胞型に運搬するのに用いることができる。ターゲッティングは、様々な理由で望ましく、例えば、因子が容認できないほど毒性である場合、または、非常に高い投与量を要求する場合、または、標的細胞に導入することができない場合に望ましい。

【0184】

これらの因子を直接投与するほかにも、例えば、上述したようなウイルスベクター中で、または、患者に移植するために設計された細胞に基づく運搬システムによって、因子を標的細胞中で産生することができ、米国特許第5,550,050号およびPCT公報WO92/19195、WO94/25503、WO95/01203、WO95/05452、WO96/02286、WO96/02646、WO96/40871、WO96/40959およびWO97/12635で説明される。ベクターは、治療されようとする特定の細胞を標的にすることができ、または標的細胞に対してより組織特異的である調節要素を含むことができる。細胞に基づく運搬システムは、患者の体の所望の部位に移植されるように設計され、活性因子のコーディング配列を含む。あるいは、因子は、前駆体の形態で投与でき、該前駆体は、処置される細胞内で、または処置される細胞を標的にして産生される活性化因子によって、活性化形態に変換される。例えば、欧州特許第425,731A号、およびWO90/07936を参照すること。

【0185】

【実施例】

以下の実施例により、本発明をさらに説明する。これら実施例は、単に本発明の説明のために意図されたものであり、制限を構成するものではない。

実施例1

動物の世話および維持について

本研究で用いられた全ての動物プロトコールは、Monell Institutional Animal Care and Use Committeeで承認された。マウスを、12時間の明および12時間の暗のサイクルで、23℃に温度制御された部屋で、個々のケージに収容した。動物は、脱イオン水およびTeklad Rodent Diet 8604(Harlan Teklad, Madison, WI)を自由に摂取した。

【0186】

実施例2

F2の飼育および部分的なコンジェニックマウスについて

C57BL6 / ByJ (B6) マウスおよび129P3 / J (元は129 / Jであり、本明細書では129と略記される) マウスを、ジャクソン研究所から購入した。B6マウスと129マウスとを異系交配し、ハイブリッドの第一雑種世代(F1)を作製し、これらを異種交配し第二雑種世代(F2、n = 629)を作製した。

【0187】

部分的なコンジェニックマウス系統を作製するために、F2マウスを第4染色体の末端部分上に数種のマーカーを用いて遺伝子型決定し、この領域に組換えを有するいくつかのF2マウスを、129系を用いた部分的なコンジェニックマウス系統の始祖とした。これらF2始祖を129系に戻し交配し、N₂世代を製造した。これにより得られたマウスと、その後の戻し交配世代とは、サッカリン溶液を用いた96時間の2ボトル試験により表現型を分析し、末端第4染色体上および他の常染色体上のマーカーを用いて遺伝子型を分析した。サッカリン高摂取のマウス(B6系の末端第4染色体の断片および他の染色体上のマーカーの129対立遺伝子に関する同型接合体を有する)がその後の戻し交配のために選択された。このマーカー補助の選択により、部分的にコンジェニックな129.B6 - Sacマウスを分離した。SAC1遺伝子を含む異なるオーバーラップ断片を有する3種の系統が作製された。

【0188】

実施例3

F2および部分的なコンジェニックマウスにおける甘味嗜好性の試験について

120 mMスクロースおよび17 mMサッカリン (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) の摂取を、個々のケージに入れられたマウスで、96時間の2ボトル試験を用い、第二選択肢として水を用いて測定した。チューブの位置は、24時間ごとに切り替えた。液体の摂取量は、1日あたり、体重30 gあたり (成体マウスの大体の体重) で、または、嗜好性スコア (1日平均の溶液摂取量の

液体摂取総量に対するパーセント率)で表した。

【0189】

実施例4

F2マウスの遺伝子型分析および連鎖分析について

ゲノムDNAを、NaOH/トリスにより(Beier, personal communication; Truett G. E. et al., Preparation of PCR-quality mouse genomic DNA with hot sodium hydroxide and tris(HotSHOT) [プロセスの引用において]. Biotechniques, 2000; 29: 52, 54)、またはフェノール/クロロホルム法によりマウスの尾から精製した。全てのF2マウスは、SAC1領域近辺をマッピングすることがわかっている全ての利用可能な多型ミクロサテライトマーカー(Research Genetics, Huntsville, AL)を用いて遺伝子型を分析し、該分析は、Dietrich W. et al., A genetic map of the mouse suitable for typing intraspecific crosses. Genetics, 1991; 131: 423-447で説明された方法をわずかに変更した方法が用いられた。試験されたマーカーは、以下のとおり、すなわち、D4Mit190、D4Mit42、D4Mit254およびD4Mit256である。MAPMAKER/QTL1.1(Lander E. et al. MAPMAKER: An interactive complex package for constructing primary linkage maps of experimental and natural populations. Genomics, 1987; 1: 174-181)を用いたこのフレームワークマップの分析によれば、SacはD4Mit256に向かって末端に配置されることが示され、それゆえに全ての利用可能なSTSおよびESTはSSCP(Orita M., Iwahana H., Kanazawa H., Hyashi K., and Sekiya T. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 1989: 86)で、または、B6系統および129系統との間の多型に関する直接的な配列解析で試験された。系統間の多型は、以下のマーカー、すなわち、D18346、AA410003(K00231)、V2r2およびD4Erdt296Eに対して見出され、連鎖分析がこれら多型マーカーを用いて行われた。

【0190】

実施例5

部分的なコンジェニックマウスの遺伝子型分析

3つの部分的なコンジェニックマウス系統において、全ての利用可能なマーカーを用いて遺伝子型を分析し、これらマーカーのうち2種の129対立遺伝子を有するマーカーがSAC1非組換え区間から除去された。

【0191】

実施例6

放射線ハイブリッドマッピングについて

Sac非組換え区間を狭くするための追加のマーカーを用いるために、数種のマーカーをT31RHゲノムマップを用いて試験した。公共データベースの調査によって示された数種の配列から得られたプライマーを構築し、DNAをT31パネルから得た。結果は、ジャクソン研究所でソフトウェアを用いてスコア化された。

【0192】

実施例7

BACコンティグの構築およびマーカーの開発について

SAC1領域の物理的マップを構築するために、RPCI-23BACライブラリーを、SAC1非組換え区間内および区間付近のマーカーでスクリーニングした。各マーカーを細胞全体のPCRで試験し、その存在を確認した。ハイブリダイゼーションおよびPCR療法で陽性であったマーカーのみを示す。BAC末端用プライマーは、TIGR (www.tigr.org) で得られた配列から構築され、また必要に応じて、直接の配列解析によって構築される。各陽性クローンは、それぞれのBAC末端の存在（BAC末端が独特の配列を含む場合）および方向付けられたコンティグに関して試験され、該試験は、SEGMAPバージョン3.48 (Green E. D. and Green P. Sequence-tagged site(STS) content mapping of human chromosomes: theoretical considerations and early experiences. PCR Methods Appl., 1991; 1: 77-90) を用いてなされた。BAC末端配列は、B6系および120系中で増幅され、SSCPまたは直接の配列解析によって分析される。129系とB6系との間のこれらBAC末端の多型は、組換えF2

および部分的なコンジェニックマウス中で、かなり狭いSAC1非組換え区間に対して試験された。

【0193】

実施例8

SAC1の増幅および多型の検出について

SAC1非組換え区間を350kb未満に狭めた後、領域の殆どを覆う246kbのBACを配列解析用を選択した(RPCI-23-118E21)。このBAC内に、他の味受容体に相同性を有する遺伝子があった。11.8kbの配列およびGENSCANプログラム(Burge C. B. and Karlin S. Finding the gene in genomic DNA. Current Opinion Structural Biology, 1998; 8: 346-354)を用いたところ、858個のアミノ酸からなり6個のエキソンを有するタンパク質が同定された。この遺伝子を増幅するプライマーを構築し、追加の2600nt上流および5200nt下流も増幅した(プライマー配列は申し込みにより利用できる)。これらPCR産物を、B6および129マウス系、同様に、いずれもより高いサッカリン嗜好性を有する他の系統(SWR/J, C57L/J, IS, ST/bJ, SEA/GnJ)またはより低い嗜好性を有する他の系統(DBA/2J, AKR/J, BALB/cByJ)からのゲノムDNAを用いて配列解析した(Lush I. E., The genetics of tasting in mice. VI. Saccharin, acesulfame, dulcin and sucrose. Genet Res, 1989; 53: 95-99; Lush I. The genetics of bitterness, sweetness, and saltiness in strains of mice. in Genetics of perception and communication, Vol.3, eds. Wysocki C. and Kare M., New York: Marcel Dekker, 1991: 227-235; Lush I. E. and Holland G. The genetics of tasting in mice. V. Glycine and cycloheximide. Genet Res, 1988; 52: 207-12)。配列は、シーケンサー(Gene Codes, Ann Arbor, MI)によって並べられ、一塩基多型、挿入および欠失が同定された。

【0194】

実施例9

舌のcDNAの調製および発現研究について

129系およびB6系マウスの舌前方から全てのRNAを抽出した(TRIZ

OL 試薬; GIBCOBRL)。全てのRNA (200 ng) を、Life Technologies SuperScript Kitを用いて逆転写した。逆転写に続いて、サンプルを Advantage cDNA PCRキット (Clontech, Palo Alto, CA) を用いて増幅した。プライマーをエキソン2および3を覆うように構築し、ゲノムおよびcDNA産物の大きさを異ならせた (プライマーセット3A; レフト - 5' TGCAT TGGCCAGACTAGAAA3'; ライト - 5' CGGCTGGGCTATGACCTAT')。プライマー3Aに関して予測される産物の大きさは、cDNAにおいては418 bpであり、ゲノムDNAにおいては497 bpである。これらの大きさのシングルバンドをゲルから切り出し、精製し、配列解析し、マウス舌におけるこの遺伝子のイントロン - エキソン境界およびmRNAの発現を確認した。次に、cDNA全体を覆うようなプライマーを設計し、配列を得て、並べ、イントロン/エキソン境界を確認した。

【0195】

実施例10

ヒト遺伝子発現について

SAC1 遺伝子のヒトオーソログを、ヒトの舌のmRNA発現に関して試験した。ヒト味覚乳頭からの全てのRNAは、ペンシルベニア大学 (the University of Pennsylvania) の人間に関する研究の委員会 (Committee on Studies Involving Human Beings) で承認された方法で、生検から得た。そのRNAを、上述したように抽出し、逆転写し、ヒト特異的プライマーを用いて増幅した。ゲノムDNAおよびcDNAに関して予想された大きさの2つのバンドが得られた。これらのバンドの配列解析により、SAC1 遺伝子がヒト味覚乳頭で発現されることが確認された。

【0196】

実施例11

SAC1の組織での発現について

表2に示すように、SAC1 遺伝子の異なる部分に特異的なオリゴヌクレオチドプライマーが、SAC1 発現に関して異なる組織を分析するのに用いられた。組織特異的cDNAプールをOriGene Technologies Ltd.から購入した。プライ

マー対3 Aは、エキソン2および3の部分を、小さいイントロンと共に増幅し、ゲノムcDNAとcDNAとを示すPCR産物間で差をつけた。プライマー対6 Aは、エキソン4および5の部分を増幅した。タンパク質のこの部分は、7 TMDメインをコードしており、異なる組織で発現された他のGPCRと交差反応し得る。

【0197】

【表3】

表2 SAC1の発現のパターン

組織	3 A	6 A
脳	—	—
心臓	—	—
腎臓	+	+
脾臓	+	+
胸腺	+	+
肝臓	—	+
胃	—	+
小腸	—	+
筋肉	—	+
肺	—	+
精巣	+	+
皮膚	—	—
副腎	+	—
膵臓	+	+
子宮	—	—
衰弱期	+	+
胎芽—8.5	—	—
9.5	—	—
12.5	—	—
19	+	-/+
乳腺—未受精期	—	+
妊娠期	—	+
哺乳期	+	+
退縮期	—	—

【0198】

実施例12

SAC1遺伝子座用のプライマーの配列（配列番号6～651）を以下に示す

【0199】

SAC1ローカスのプライマー（配列番号：6-651）

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
28.MMHAP7B4. 配列	CACTAGAGCTGCC ACCTTCC	CCCTCAGCACCA CTTTTTGT	162	6-7
28.MMHAP7B4. 配列	ACAAAAAGTGGTG CTGAGGG	CAGGAGACCCA AAGGATCAA	163	8-9
AA408705	GCTTCAGAAAATC GAGGCAC	GCATGGGCTATG ATAGGTGG	232	10-11
AA408705	TGTTGATCCCACA GCG	CAGGAAATGTCC ACTTCTGC		12-13
AA409223	TCTATCTTGCATC CAGCC	GTGCTGTGACTG TGCG		14-15
AA589460	CGCAGCATTTATT TGGAG	CCGACCCTTTAG GAGACAC		16-17
アグリン4	TGTGACTTCCTCTT CCCCAC	TGAGCCACTCCA GATGTCAG	156	18-19
アグリン4	GTGTGTCAGCATC ACTGCCT	CCAACGTGCAGT CAAGAAAA	290	20-21
アグリン4	CGAGAGACAAAG TGGTGCTG	TTATGAAGGCCC TCACCAAC	263	22-23
アグリン4	CCAGCTCCTAGAA TTGCCTG	GCAGTCTCCCGA AACAAGTC	298	24-25
アグリン4	ATAGAGGAATGG GTGCGATG	TACCAGGAGGG GTCAGTCAG	299	26-27
アグリン4	TACAAGCGAGCTG ACCAATG	CCAATCAGCTCG AGTTAGCC	271	28-29
アグリンA	TGCCATTGTGGAT GTTCACT	GAGTCCGAGGTC GGTCAATA	575	30-31

【0200】

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
アグリン B	GCTGGCTTCTGTA GGTCAGG	TATGAGGGTCAA GGGTCAGG	577	32-33
アグリン C	CGCTTTGGTGAGA ACTAGCC	CATGTGGAGTTG TGGGAGTG	573	34-35
アグリン D	AATGGGCAGAAG ACAGATGG	TATCAGGGTCTG TGAAGCCC	507	36-37
アグリン E	ATACAGGACCCTT TACCCCG	CAGTGTTTCTAG GTCCCCCA	587	38-39
アグリン	GCCTCTGTCTGCC ATCTCTC	ATAATGTTACCT GCAGGCGG	594	40-41
AI115523	CTGGAAACACCCA TGTCCTC	CGGGCACATGG ACACTTTTA	200	42-43
AI225779	GAGCATGAAGTGC AAGGTGA	CGTAGGTGGCAC AGTTGAGA	266	44-45
AI225779	GCTGTAGTGAGG TCAGGGC	CGTAGGTGGCAC AGTTGAGA	104	46-47
AI225779	GAGCATGAAGTGC AAGGTGA	TCATTTTCCTAG CCTCGGTG	126	48-49
A022703	TCTAAGAAGATGA TGCAGACCC	TGTCCTTCAGGG ATAGTGCC		50-51
Cdc2l2	GGCTTCAGCCTCA AGTTCTG	AAAACAACCAA GTTGCCCTG	101	52-53
Cdc2l2	GGCACTGAAATGA CCTGGAT	AACAATTCAAGC AACCTCGG	265	54-55
Cdc2l2	CTGTTCCCTCCCA GACTCCA	TTCAGTCACGCA AACCTGAG	225	56-57
Cot	GCCCAGGACTTTG TCACTGT	GGTAACCTGCAG CTCCACTC	284	58-59

【0201】

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
Cot	GGGACATGCTCTT GGTTCAT	GAACAAAGCCG GGTGATTTA	277	60-61
Cot	GCCCTCAGTTCTC CTAGCCT	GGCAGAGAAGA CTGGTGGAG	110	62-63
Cot	CCCAGACTTAGCG TCTCAGG	AGCAGAGACCTT TGGACTCG	277	64-65
Cot	GAAGGCTGAGTGA GTCCCAG	TTGCACGAGGAG AAGGTTTT	276	66-67
Cot	GATGCCAACGAGA CCTGAAT	AGAAGCCAAAA CCCTCACCT	247	68-69
Cot	AAAAAGCCCTGCA AGAACTT	ATTCAGGTCTCG TTGGCATC	107	70-71
D18346	TGTCCGCAGTGTG GAAACTA	ATGTCCAGGGTA GAGAGCCC	165	72-73
D18402	GGAGTTCTCCTAC CCTGGCT	GAGGCTCTGAGC AGTGTCAA	167	74-75
D4Bir1	GCGATGTTGTTG CG	CAGTGTCTTTCC ACATTT		76-77
D4Ert296e	AGGCATATTGTAT AATAAATTTGTA GT	CCGGATGACTCT ACTTGAC	201	78-79
D4Hrb1	GCTGTTTATGGGG TCGAGAA	AATTTCTGAAGC AGGGGGAT	194	80-81
D4Hrb1	TCCCCCTGCTTCA GAAATTA	AGGGGGATGATT GTGAGTGA	192	82-83
D4mit313	CTTCTTTAATCAA TCTCTGTCTCTGTG	GGGCACATATGA ACCTCCTG	196	84-85
D4mit344	CCAAACTCTTAGC TTCTTCA	ACACAGAAGAC ACTGAAGAAC	187	86-87

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
D4Mit51	CAGTTGTTAGAAG CAGGATCCC	AGGTGCATATAC CTGGGATACTC	123	88-89
D4Mit59	AGAGTTTGGTCTC TTCCCCTG	TATCCAACACAT TTATGTCTGCG	108	90-91
D4Mit59	GCCAGTGTGCTGA AAGACTG	AGGGACCTGGA GACATCCTT	119	92-93
D4Nds16	CTGTAGGCTGCTT TTATCTTTTG	TGCCCCTTCAGC ACATGCCA		94-95
D4smh6b	TGCAGTGTGACAT GTGCATAGAT	GGAAAGCCAGG CTACGCAGAA	118	96-97
D4smh6b	CTGTAGGCTGCTT TTATCTTTTG	TGCCCCTTCAGC ACATGCCA	102	98-99
D4smh6b	TAGTGTGGTTCCT GACTAACCT	CGGTCTACATAG TGAGTGATTC	181	100-101
D4smh6b	AAAAGCATCCTGC ATCCTTCTG	GGGTTATACAGA GAAACCCTGT	83	102-103
<u>D4Xrf215</u>	TTCCAAGCTCACA CATCAGC	GTGCTGCTCTGC ATTGAGTG	124	104-105
<u>D4Xrf243</u>	GACAGTGTGGGAG AATCCGT	CCCAAGGCATAG GTCACAAT	203	106-107
<u>D4Xrf243</u>	ATTGTGACCTATG CCTTGGG	CGAAGGACCGTC ATCTGAGT	105	108-109
<u>D4Xrf472</u>	GGCTTTGATGTGA AAAAGGC	AGCTCCTCATCG CTCATGTT	245	110-111
<u>D4Xrf472</u>	TGGAACATCTCTG TCGGAAG	GGCTCTCATTGC CACCTTTA	193	112-113
<u>D4X497</u>	CCAGAGAACAGG AGACCTGC	GTGCTGGATACA CTGGCAGA	119	114-115

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
D4Xrf497	GCGAGACGAGTG GGTAGTTC	ACACTGAAACCT CGCTTGCT	129	116-117
D4Xrf497	AGCAAGCGAGGTT TCAGTGT	ACGGGGCTTGAT CCTTTTAT	204	118-119
Dshv4	AAGTTCATGGGCC TCACCACCTGTC	TACTAGCTACCC TTCACATACC	100-300	120-121
Dshv5	ACCTAGCCACTGT CTCAGTCT	ACAGAAGCAGC ATTTACACAG	100-300	122-123
Gnb1	TGGGACAGCTTCC TCAAGAT	AATGGGAATTGT GCTCTTGG	213	124-125
Gnb1	GGGCATCTGGCAA AGATTTA	AGATAACCTGTG TGTCCCGC	281	126-127
Gnb1	GATGTCCGAGAAG GGATGTG	TGTCAGCTTTGA GTGCATCC	277	128-129
Gnb1	ACATGCAGGCTGT TTGACCT	TGTCAGCTTTGA GTGCATCC	166	130-131
K00231	GTGCTCTGCAGAC AAACCAA	GAGCCATTTTGA CCCTTAAA	154	132-133
K00231	TTTCAGGGTCAAA ATGGCTC	TCGACAGCAACT GTGCG		134-135
K00954	GGTGAGAGTGGG GAGATGAA	CCCGGGTGAGTT TAAGAACC	237	136-137
k00954	GGTGAGAGTGGG GAGATGAA	AGGTTAGGCCCA ATTTCTTG	296	138-139
k00954	CCAGGGTTGCTGT ACTGAGA	CAGGTTAGGCC AATTTCTT	237	140-141
K01153	GGTCAGAGTCCTT CCTTCCC	TCCAACCTCACA GGAAACCC	124	142-143

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
K01153	TTTCCTGTGAAGT TGGAGGG	CACCCATATGGC AAACATCA	213	144-145
K01153	GGTCAGAGTCCTT CCTTCCC	TCCAACCTCACA GGAAACCC	125	146-147
K01153	TGATGTTTGCCAT ATGGGTG	GCTTGCTGCTTC CGATATGT	181	148-149
K01599	GGAAAAGGGAGT CGCCATA	GAGCCGCCTAAC TCTCACAC	166	150-151
K01599	AGGGGATAACCTG CATAGG	ACAAAATTGCTC ATTTGCCC	110	152-153
M-05262	CCATCCCCACTAG CCAGATA	GTCCCCTTTGTC ACAGCAAG	169	154-155
M107-H01	TGAGCACAGGATA GCTCCAC	AAAAGAACACC TGTTTGGGG	217	156-157
M111-B04	TAAACCTCGGCTG TGTGAG	CCCTCAGTGA TCCTGTGA	267	158-159
M134-C06	CAAAACCACATGG TTACCGA	GCCCTATTGCCA AATGACTT	264	160-161
M134-G01	GGCAGAAAGGAA TCAGAAGC	CACATTAGCCAT TGTCTGG	161	162-163
M136-B01	TCCTTTATGTCCA ACAGCCA	CATGGTCTGTGA TGTGACCA	164	164-165
M156-H05	ATACCCTTGGTGA GAGCAGG	GCTGTCAAATGA GAAAGGCA	139	166-167
M184-B03	TATTCATGCTGG GACCAA	AGAGAAAACA GTGGGGGTG	89	168-169
Mmp23	CGGGTCCTCTCTT CACCATA	CTACATTTCCCT GAGCTGCC	297	170-171

【 0 2 0 5 】

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
Mmp23	GTTGACCATGTCG GTAACCC	CCACCTCACGGA AACTGAAT	111	172-173
Mmp23	GGTGTTTGGCTCA CAAACCT	GATGCACACACA AAAATCCG	197	174-175
Mmp23	ATCACCCACCAGA ACGAAAA	ACCCTCCAGGAG TAGGTGCT	255	176-177
PCEE	GATGAGACAGTGG GCAAGGT	TTGTCAATAGCA CCAAGCCA	154	178-179
PCEE	GCCTTAATAGCCC CCTTGTT	GCACTCAGCATT GCACAGAT	194	180-181
PCEE	GGACGGACAATTC TGGAAAA	CTATCACACCTC CGATGCCT	142	182-183
PCEE	CAAGCTGGTAGAA TCCCCAA	TCTTTGGAGAAG CAGACCGT	209	184-185
Pkcz	TACAGCATATGCA TGCCAGG	ATTCCTCAGGGC ATTACACG	294	186-187
Pkcz	GCAATCTCTTGTG TCCAGGC	ATTCCTCAGGGC ATTACACG	188	188-189
Pkcz	TACAGCATATGCA TGCCAGG	GGCCTGGACACA AGAGATTG	127	190-191
Pkcz	AAGTGGGTGGACA GTGAAGG	CAGCTTCCTCCA TCTTCTGG	201	192-193
Pkcz	AGAGCCTCCAGTA GATGGCA	TCGTGGACAAGC TCCTTCTT	297	194-195
Pkcz	CATCGAGTATGTC AATGGCG	TTGTCCAGTTTT AGGTCCCG	156	196-197
Pkcz	CAGACTGGGTTTT CCGACAT	GTCAAAGTTGTC CAGGCCAT	132	198-199

【0206】

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
PkcZ	AGGACGGACCCCA AGATG	TGTCTCGCACTT CCTCACAG	130	200-201
PkcZ	CCAGAAGATGGA GGAAGCTG	TCTACTGGAGGC TCTTGGGA	151	202-203
PkcZ	GAAAAACGACCA GATTTACG	GATCTCAGCAGC ATAGAACC	265	204-205
PkcZ	ACACATTAAGCTG ACGGACT	CAAACATAAGG ACACCCAGT	164	206-207
PkcZ	ACTGGGTGTCCTT ATGTTTG	CCTCTCTTTGGG ATCCTTAT	193	208-209
PkcZ	GTCATAAAGAGGA TCGACCA	GCTCTGTCTAGA AGTGCCTG	252	210-211
PkcZ	ACCAAGACCGAA GAGGGG	GGCATTACACGC TAACCTTTCC	223	212-213
R74924	AGTGCCACCAACC TGGTAAG	AAGTGCCTGCAG GGATGC	165	214-215
R74924	TGCTTTGGTGAGC AATGTTT	AGGGACACCCTT ACCAGGTT	103	216-217
R74924	CTGATGCTTTGGT GAGCAAT	GGGACACCCTTA CCAGGTT		218-219
R75150	ACAGGACAAATGC TGGGTG	GTGGTAAAGAA CGCTTGGCT	217	220-221
R75150	GGTATCTCACTTG GTAGGAACCTC	AAGAACGCTTGG CTGGC		222-223
RER1 (1)	GCCGATCCTGGTG ATGTACT	ACAATGGCTCAA AACCGTTC		224-225
RER1 (2)	GCCTTGGGAATTT ACCACCT	AGTACATCACCA GGATCGGC		226-227

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
RER1	TAAAAGGCCATGC GATAAGC	AGAGCTCTGTGG GGTTCTCA		228-229
RER1	GAAGGGGACAGT GTTGGAGA	TCCATCAAGGAA GGATCCAC		230-231
Tp73	GGTGGGTAATGAT TGGACT	TGACGTGGAGG GAACTGCC	296-301	232-233
Tp73	TGAGATCTGGTGC CCTCTCT	GCCTGATCTAGG CTGGAAAA	222-229	234-235
Txgpl	AGGCAGAAAGCA GACAAGGA	CGACAGCACTTG TGAËCACT	138	236-237
Txgpl	CTGCAGATGTAGA CCAGGCA	CTGTGGTGGATT GGACAGTG	269	238-239
Txgpl	TTGCCTAACACTC CCAAACC	TATTAGGAGCAC CACCAGGC	244	240-241
Txgpl	ACCTGTCTTGTGG GTGGAAG	CTGTGGTGGATT GGACAGTG		242-243
U37351	GTGGCTTGGTGCT ATTGACA	GGGGCTATTAAG GCCATTTT	160	244-245
V2R2	CAATTGAGGAATG GCTACCAA	TGGCTTCATGTC CATTGTGT	170	246-247
V2R2	CAGAACCACAAA GGTAAATTGC	TCATGTTTGCTG TCCAGTTTG	163	248-249
TR1-様 1(ヒト)	GCCACCATGCTGG GCCCTGCTGTCCT GGG	TCCTCATGTTT CCCCTGATTTC	2520	250-251
T1-様 2(ヒト)	CTGATTTCTGTG TTCCCGT	CATGCTGGCCTA CTTCATCA	244	252-253

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
T1-様 3(ヒト)	GCCTTGCAGGTCA GCTACGGTGCTAG CAT	TCACTCATGTTT CCCCTGATTTC	2441	254-255
T1-様 4(ヒト)	AGGAAGCAGAGA AAGGCCAG	TCAGAACTGCCT CTGAGCTG	274	256-257
T1-様 5(ヒト)	TCTTCACGTACTG GGGGAAC	ACTACAGCATCA GCAGCAGG	175	258-259
T1-様 6(ヒト)	AAGCTGAAGAACT TCCCGGT	TGGGCTACGACC TCITTGAT	211	260-261
h-Tr1 様 a	ATCTTCAGGCGCT CTGTCCT	GTACGACCTGAA GCTGTGGG		262-263
h-Tr1 様 b	ATCTTCAGGCGCT CTGTCC	GTACGACCTGAA GCTGTGGG		264-265
h-Tr1 様 c	ATCTTCAGGCGCT CTGTCC	GAGTACGACCTG AAGCTGTGG		266-267
h-Tr1 様 d	ATCTTCAGGCGCT CTGTCCT	TACGACCTGAAG CTGTGGG		268-269
h-Tr1 様 e	ATCTTCAGGCGCT CTGTCC	TACGACCTGAAG CTGTGGG		270-271
h-Tr1 様	GCTGTCCCGATGG TGAAC	ACCTTTTGTGGC CAGGATG		272-273
h-Tr1 様 g	GCTGTCCCGATGG TGAAC	CACCTTTTGTGG CCAGGAT		274-275
h-Tr1 様 h	GCTGTCCCGATGG TGAAC	CCTTTTGTGGCC AGGATG		276-277
h-Tr1 様 I	CCTGAACCAGTGG GCTGT	ACCTTTTGTGGC CAGGATG		278-279
h-Tr1 様 j	CCTGAACCAGTGG GCTGT	CACCTTTTGTGG CCAGGAT		280-281

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
h-Tr1 様 k	TCATGTTTCCCCT GATTTCC	CATGCTGGCCTA CTTCATCA		282-283
h-Tr1 様	ATGAGCAGGTAAC ACCTGGG	TCATCACCTGGG TCTCCTTT		284-285
h-Tr1 様 m	ATGAGCAGGTAAC ACCTGGG	TTCATCACCTGG GTCTCCTT		286-287
mTr1 様-1A	TGGGTTGTGTTCT CTGGTTG	CCTTTTACAGT CTGCCAGGT		288-289
mTr1 様-1B	TGGGTTGTGTTCT CTGGTTG	GATCCCCTTTT ACAGTCTGC		290-291
mTr1 様-2A	ACGGGGTTGGTAC TGTGTGT	CACCCATTGTTA GTGCTGGA		292-293
mTr1 様-2B	ACGGGGTTGGTAC TGTGTGT	CACACACCCACC CATTGTTA		294-295
mTr1 様-3A	TGCATTGGCCAGA CTAGAAA	CGGCTGGGCTAT GACCTAT		296-297
mTr1 様-3B	TGCATTGGCCAGA CTAGAAA	CGGCTGGGCTAT GACCTATT		298-299
mTr1 様-4A	GTTCTGCAGCATG ATGTCGT	GGCAGTTGTGAC TCTGTTGC		300-301
mTr1 様-4B	GTTCTGCAGCATG ATGTCGT	CTGCAGGCAGTT GTGACTCT		302-303
mTr1 様-5A	CCATCCTTTTGCC TGTCTT	TCTGGAGGAACA TGTGATGG		304-305
mTr1 様-5B	CACCATCCTTTT GCCTGTC	GAACATGTGATG GGGCAAC		306-307
mTr1 様-6A	CAAAGCAGCAGG AGGAGTG	AAATGTACTGGC CAGGCAAC		308-309

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
mTr1 様-6B	AGTGCTAGACCCA GCACCAG	AAATGTACTGGC CAGGCAAC		310-311
mTr1 様-7A	GCACTGACCAGTC TGTCACC	GTCCCCAGAGAA AAGCACAG		312-313
mTr1 様-7B	CAGTCTGTCACCA CCTCTGG	CAGTGGTCCCCA GAGAAAAG		314-315
mTr1 様-8A	TACTATTCGGGGC TTGTTGG	GCAGCACTATGT GCCTGGTA		316-317
mTr1 様-8B	TACTATTCGGGGC TTGTTGG	GCCTGGTATTTG ATCGCTTT		318-319
mTr1 様-9A	GCTCAGCTAGGGA TGGAGAA	CAGCTCAGGGAC ACAATGAA		320-321
mTr1 様-9B	TCCTACAGGCTAG GGCTCAG	CAGCTCAGGGAC ACAATGAA		322-323
mTr1 様-10A	GGGACTGATGTGT GGCTTGT	AGGCGTCCCAGG AATAGAAG		324-325
mTr1 様-10B	GGGACTGATGTGT GCTTGTTT	AGGCGTCCCAGG AATAGAAG		326-327
mTr1 様-11A	TGTTTCTGTTCTGG TGGCTG	ATCTGCAGGCAG GATCAGAC		328-329
mTr1 様-11B	CTCAGTGGTGGGT GACAGTG	ATCTGCAGGCAG GATCAGAC		330-331
変異1 (マウス)	ACACACAGTACCA ACCCCGT	CCTGTGGTGATC AAGAAGCA	182	332-333
変異2 (マウス)	TGCTTCTTGATCA CCACAGG	GCAACAGAGTC ACAAGTACC	131	334-335
変異1+2 (マウス)	ACACACAGTACCA ACCCCGT	GCAACAGAGTC ACAAGTACC	293	336-337

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
34m15-T7	GGGTTTATGTGGC AAGCACT	ACTCCATTTGCC TTTTGTGG	118	338-339
34m15-SP6	CGCTACTTCGCTT TTATCCG	ATGATGACGTAC GACGACGA	150	340-341
37D20-T7	GAAAACAATCGG GGAGAAGTC	TGAAATTATCAC ACGCCAGG	109	342-343
37D20-T7(3)*	AGTGAGAGGCCCA GTCTCAA	GATCTGATGCCC TCTTCTGC	247	344-345
37D20-SP6	GCTAGCCTTGAAG CCAACAC	TGAACAGCATGC TTACCCAG	122	346-347
49O2-T7	TCCCTAGAGGCCT GTCTGTC	TCGTCTCGGAGC CTCTTCTA	169	348-349
49O2-SP6	GATAGTCCCTTAG CCAGCCC	GCCATAGCTCCT CACTGCTC	218	350-351
73B10-T7	CAGAGTGGGCTCT GGTCTTC	TTGTGTTTCAGAT GCTCCTGC	237	352-353
73B10-SP6	TTATTTCTGTGCTA GCCGCC	ATCAAGTCAACG TCCCCAAG	267	354-355
75M14	ACCTGGCCTGTGC TAATCTC	GCACCAACCCTA AGAAAGCA	233	356-357
85G18	TCAGGCTAACCTC AAACTCACA	AAAGAAAAGAA AAGAAAAAGTC AGACA	113	358-359
118E21-T7	CCCAGAACTCCAT CCTCAAA	CCCAACCTGTGG TCAGCTAT	185	360-361
118E21-SP6	GGGGCAGGTGGGT AATAAGT	CAAAAGCCCAA CTCCTTGAG	271	362-363
130A12-T7*	GCTCAGTGGGTAA GAGCACC	CTACCCTGCCGC TAATCTCA	242	364-365

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
130A12-SP6	CAGTTAGCACCCC ACCCTAA	TCTGCACCTCTG TTCACCTG	114	366-367
138D7-T7	ACCTCTAGGGTTT ACGGGGA	CCTCAGGTAGTG CAAGCTCC	199	368-369
139J18-T7	TCAGTTACCAAGG GTTTCGG	ATAGGTTGTCAC AGGCCAGG	122	370-371
139J18-SP6	TCAGTTACCAAGG GTTTCGG	ATAGGTTGTCAC AGGCCAGG	122	372-373
147a15-T7*	GTGGTTGCTGGGA TTTGAAC	CAAGCAACCAA ACAACCAA	101	374-375
147A15-SP6	TCCGGAGGACCAT AAATCTG	CACAGTCCCAGT CATTCCCT	249	376-377
151E4-T7	GTCCCAAAGCTA GCACAGG	TCATGAGCCACC ATGTGATT	240	378-379
151E4-SP6	GACCTTCGGAAGA GCAGTTG	AGTGTGTGTCGC CATATCCA	223	380-381
152O3-T7	CCTACTCTCTCTCC CCGCTT	GGAAAATGTTTG GCCTTGAA	142	382-383
152O3-SP6	CTGGAGTGAAAGG CAGGAAG	AGGCGGCACCAT ATGAATAA	537	384-385
153B21SP6	TGAGAGTGGAAT TCTGTTCA	GGATGTAATTGG TGGCAAGG	202	386-387
153B21T7	CTGTTGGAGGAGG TGGCCTA	TGCTTGTATGTT TTTCCTCGT	113	388-389
159J19SP6	TGAGAGTGCCCTC CTCTTTG	GAACCCCTGACC CCAGAC	200	390-391
159J19T7	TGAAGTGCAGATT TTTACATGG	GTTTTGGGGTGG AAAAGGAT	213	392-393

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
189M12SP6*	CCGTCGACATTTA GGTGACA	GATACTGGGGTG GTGGGTAA	189	394-395
227G4-SP6	CCGTCGACATTTA GGTGACA	CGTCCCAGCTGT GTAAGTGA	219	396-397
227G4-T7*	GGAAGCAAATGCT CCACTAAA	TATCCCTAGCCC CTTGTGTG	243	398-399
236C12-SP6	CCGTCGACATTTA GGTGACA	GGGTCCTGTTGG TAGTGACC	209	400-401
238O5T7	TATAAGCAGCCCC TCATTGG	CAGGCCAGACA CTGCTTACA	244	402-403
238O5SP6	CCTTGGGATCTGG TGTGACT	TGGGTTTAGAGT ACGGCTGG	251	404-405
24718-T7	ACCCATTTCTAA TCCCCTG	ATCTCTCCAGCC CCTCTCAG	177	406-407
280G12-T7*	GGGCTGGAATTG AACCTAT	TGAATCCCTTAC AGCCTTGC	420	408-409
280G12-SP6	GCCCCATAAAATC CACTCCT	GCTCCGGAAGGC TAGAAGAT	233	410-411
284D21-T7	GGTTTGGGAGTGT TAGGCAA	ACTCAGTTGGCC TCTCCTCA	138	412-413
284D21-SP6	ACAGAAATCCCTC ATGCGA	TCAGTGTGGACC AGAAAGTCC	105	414-415
298E4	TCTGCAAGTCAGC TCTTGATAA	ACTCATAAGGGT CAAGCTGTCTG	100	416-417
298e4-T7(3)*	TCTCCCCTTTTACC ACTCCC	GCAAGGAGTCA AAAACAGCA	180	418-419
307E5	GCTAGTTGGGGAA CAAACCA	ACTGCAAATGTC CAACTCCA	149	420-421

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
338N4-T7	CAGTTACACAGCT GGGACGA	GCAAGAGCCTA GCAATCCAC	245	422-423
338N4-SP6	CAGTTTAGCACCC CACCTA	TCTGCACCTCTG TTCACCTG	115	424-425
348P19-SP6	GGGTTCCACTTGA TGCTGAT	TGGTCTGTTTCC TGGAGCTT	227	426-427
350D2-T7*	TGTAGGGAATGTT TCTGCACC	ACATGGAACAG GATTCTGGC	295	428-429
350D2-SP6	GCAGGCAAACAG ACAGACAA	ATGGGGGATCCC TTACTGAC	217	430-431
360M12-T7	CGGTCAGGAGTAG TGTGGGT	CAGCAGCTGATA TTGAGGCA	123	432-433
360M12-SP6	AATGATGAAGTGT CAGCCTCAG	CAACAGAACTCA AAGCCTGG	100	434-435
382A8-SP6	AGCAGGCACAGGT CTCTTGT	AAGAACAGGAC AGTGGTGGG	202	436-437
382A8-SP6(2)	CAGCGATTGGCTC TTCTCTT	GGGGCTTCCTTT CTGAGGTA	531	438-439
386N4-T7	AGCTCAGGTCCAG CTTGGA	ATTTTCCCCTCC TGCTTCTC	107	440-441
386N4-SP6	CCAAGCCTCTGCT GGTTATC	TGAGGGTGGAG AATGGAAAG	109	442-443
387-T7	GCCCCATAAAATC CACTCCT	TTGCCTAACACT CCCAAACC	214	444-445
387-SP6	CAGTTACACAGCT GGGACGA	GCAAGAGCCTA GCAATCCAC	245	446-447
388I1	CAGCACCTTCCTC TGGTCTC	TGTCTCCAGAGG TTCTGCCT	137	448-449

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
399I12-T7	TGGTGGTGTAATA CTATTCCTTTG	TCTTTAATTTTT GGCTTTTTTGATA CA	102	450-451
399I12-SP6	CAGCTGTGTGCAT GTTGACC	CATCATGAAGAC TCAGGGCA	106	452-453
415A22SP6	GTCCACACCTGGC TTTTGTT	CAGCACTCAGTG AGGTTCCA	199	454-455
415G24SP6	ATGTAATGGAAGG GCTGCTG	CAGCACTCAGTG AGGTTCCA	113	456-457
417B22-SP6	AAACAGGCATGA AACTCAGGA	GGGTATCATTGT CACCTCCA	116	458-459
436P10-T7	CACAGGCCAAGTT GTTGTTG	CAGGGGACCTTC TGAATGAT	115	460-461
438C18-T7	AGCTCAGGTCCAG CTTGGTA	ACCACAAAATTT TCCCCTCC	115	462-463
438C18-SP6	CGGGACCTAAAC TGGACAA	TGGGGACAGTTA CCAGGAAG	254	464-465
457N22-T7	CCGGAGGACCATA AATCTGA	CCTCAAAAACAA GCCTGAGC	129	466-467
457N22-SP6	CCTTCAGAAATGT GTTTGGACA	TCCTGAGTTCAA ATCCCAGC	252	468-469
472O18	CTTTCATTCTCCA CCCTCA	AGGTCCTAGGGA GAGGTCCA	260	470-471
D4Mon1	AGGCCTACCCAAG GACATCT	GCAGTGAGCTGC AGAGTTTG	201	472-473
D4Mon2	AGACACCCTAGGT CCTGCTG	TGATCTTTCCAA ACGCATAAGA	151	474-475
D4Mon3	GCAAGCAACCTGA ACATGAA	GCTTACGATGGT CGTGAGGT	188	476-477

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
D4Mon4	ACATGCCTGCCTA TCTTTGC	GGAACCTGTTTT CCATGGTG	197	478-479
D4Mon5	ACCTTGTTCTGG TGTGAGC	TAGCTGGGACGT GGTATGGT	200	480-481
D4Mon6	CCATGGGAGACCA GAAGGTA	TGAGTGTCTCT GCCTGATG	206	482-483
D4Mon7	GCGCTGACATCCT CCTATGT	CCCACTATGGTC CCAGAGAA	187	484-485
D4Mon8	TTGCACGTCTTTG TITCGAG	AAAGGGGAATA GACCTGAGTAG AA	219	486-487
D4Mon9	CCAAGAGTCAGCC TTGGAGT	GGACAGGTAGCT CACCCAAC	200	488-489
Tr1 様 u1cDNA マウス	TGCCAGCTTTGGC TATCAT	TTCATTGTGTCC CTGAGCTG		490-491
Tr1 様 u2cDNA マウス	AGCTTTGGCTATC ATGGGTCTCAG	ACCACCGCCACT GTTCTCATCT		492-493
Tr1 様_A1 (マウス)	TGTGGGGGAAGA ACATAGAA	TGATGTGTGGCT TGTTTCTCTT	5935	494-495
Tr1 様_A2 (マウス)	ATAGGTGGGGAG GGAGCTAA	TGATGTGTGGCT TGTTTCTCTT	5903	496-497
TR1 様-2 (ヒト)	TGTGCCTGTCACA GCAACTT	CATGCTAGCACC GTAGCTGA		498-499
TR1 様-3 (ヒト)	GGAGACCTTCCCC TCCTTCT	GCTGTAGTTGAA GAGGGCGT		500-501
TR1 様-4 (ヒト)	GTGCTTGGCTTCC TCCAG	CAGGTCGTACTC CATGTCCA		502-503
TR1 様-5 (ヒト)	TGGAGTACGACCT GAAGCTG	ACTCATCCTGGC CACAAAAG		504-505

【0217】

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
TR1 様-6 (ヒト)	GAACAGGAGGAC GCTGAGG	CTTTTGTGGCCA GGATGAGT		506-507
TR1 様-7 (ヒト)	TCACCTCACCTGG TTGTCAG	GTACGACCTGAA GCTGTGGG		508-509
TR1 様-8 (ヒト)	GGCTGAGATCACA GGGTTGGGTCAC C	CCGTGCCTGTTG GAAGTTGCCTCT GCC		510-511
118e21-0	AATTCCCAGCAAC CACTCAC	CAGACACTCCAG AAGAGGGC	585	512-513
118e21-1	TGACTGCTCTTCC GAAGGTT	TTTGTGGAATAG CCAAAGCC	588	514-515
118-21-2	TCTCTCCTCTCTTC TCCCCC	AGCAGGGTGCAT CACCTTAT	551	516-517
118e21-3	TAGGAGTGCCCCA TAGGTTG	TCATTGTACCCA GCCAGTCA	518	518-519
118e21-4	AGGACTGAGCCTG GATGAGA	CTGGGCGTTTTG TTTTGTTT	552	520-521
118e21-5	CTTCCTCCTGCAG CTACCAC	ACCCTGCTACAA CGCAGACT	546	522-523
118e21-6	TCCAACCTTGACA CCCATT	AGCCAGGGCTAC ACAGAGAA	584	524-525
139J18T7(1)	CTGCTTTTCCTCA GCAACTG	ATTCGCCGTTAG AAGCTAGG		526-527
139J18T7(2)	AACTGTACGTGGC TGCTGGT	ATTCGCCGTTAG AAGCTAGG		528-529
アグリン(CA) _n	GCCAGGTGACCCT TATGAAA	GAGAGATGGCA GACAGAGGC	271	530-531
アグリン(TG) _n	AGCTCTCTGTCCC TGGTGAA	TGCCAACCCTA GCCTCTCT	157	532-533

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
リピート1	CTGAACCCTCCAC TCTCCTG	AGCCAGGGCTAC ACAGAGAA	205	534-535
リピート2	AGCCAGGGCTACA CAGAGAA	ACCCTGCTACAA CGCAGACT	153	536-537
リピート3	GCAAGTTTCAGGA GCTAGGG	CCCCAGAACCAG AGACCATA	166	538-539
リピート4	CTAGGGGACTCTG CCAAGTG	CAAGACACCCA GTCCCAACT	195	540-541
リピート5	TACTTCCCCTTTCC CGAACT	TCCTTGGTGCTT ACCCTCAC	232	542-543
リピート6	TGTTCTGAGTTC ACAACGC	ATTCCCAGCAAC TACATGGC	269	544-545
リピート7	ACATGTCCACTGT GGCAAAA	TGTCATGAGTTT GAGGCCAG	246	546-547
リピート8	ATCAGACAGCCCA CAACCTC	TATGTGCCACCA CACCTGTC	206	548-549
リピート9	GCTCAAGGAAGG ACACACCT	TGCTCTTAACAT TTTGAGCCAT	201	550-551
リピート10	GCTCAGCCCCTGA ATCAATA	GGGATCTGCCTG TCTTACCA	111	552-553
リピート11	GGAAGGTAGGGC CTGGTAAT	GCTCCAAGATCT GTGCGATT	277	554-555
リピート12	TTAGCGTTAGGGT GAGGGTG	GGAGACTACGG ACTTGTGGC	150	556-557
リピート13	CAGTTCTTCCCGA AAACCAC	TTTCTGGGAACT GAGATGGC	174	558-559
リピート14	GTTGGGGCTGCTC ATAGAAA	GCTGTGGCTCTC TTGGAGTT	422	560-561

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
リピート 15	CTCTGATTTCCCA CATGCCT	AAGAGGGAGCA CTGAGGACA	152	562-563
リピート 16	CAGCAGCAAATGA CCTTTCA	GAGGCAGGCAG ATTTCTGAG	147	564-565
リピート 17	GTTTCACATGTTG TGGTGGC	GGGACCTTTGGG ATAGCATT	131	566-567
リピート 18	TCAGACATCTCTG GCCTCCT	TTCATAAGTTG CCCAGGCT	160	568-569
リピート 19	TGCCTTTTTCTCAC ATTGTCTC	TTAGAAGCAGA GGCAGAGGC	250	570-571
リピート 20	GACCTTTGGAAGA GCAGTCG	TGGCAGCTCACA ATGTCTTT	296	572-573
SHANRU1	GGTGTGGTGTAGG GGAAGAA	TTCAACTGCAA ACACAAACAG	301	574-575
SHANRU2	AGGGCCAAGGAA GGAGAAT	GCAAATATATAG GGTACCGAGCTG	203	576-577
SHANRU3	CAGATTCTCCAGC TGTCAGG	CTGTGTTTCCGC ACCAAGT	229	578-579
SHANRU4	CTGCCCGTCCTTA TCTTCTG	ACGCACGCTCAC TCATACAC	289	580-581
SHANRU5	CAGCAGAGGTGAT GGGTTCT	TTGTCACACAGT GGTTAAATGC	203	582-583
SHANRU6	TAGAACCGTGGCT GAGGACT	CCGTAAGATAT GAAAGAACTTG GA	201	584-585
SHANRU7	TAATCCTGGCTTA GCGCTTG	TAGAAAGCACA GGGGACAGG	240	586-587
SHANRU8	CCTTCCTCGTCTG AGCTGTT	TTGGGACGTGAC CTGAGAAT	232	588-589

【 0 2 2 0 】

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
SHANRU9	TATGTGTCTGGCC GTTGTTC	GATGTGGGTGCA GGTGAAG	206	590-591
SHANRU10	CCCCTTCTGGAGT GTCTGAA	TCTAGGCAGGGC TACCTTTTT	263	592-593
SHANRU11	GCTGAGCAGCCTC TAGCAA	ACCATGGCTTTT CCCAGTAA	241	594-595
SHANRU12	CTGTGCCTTTGGT GATCAGA	TGTGGCACTCTA CGGCATAA	261	596-597
SHANRU13	TGCATCACTATTA AGCCTCAACC	AAGAATTTGCAA AGACTGTGAGA	260	598-599
SHANRU14	AGCCAGCGCTACA CAGAGA	CTGGACCTTTGG AAGAGCAG	199	600-601
SHANRU15	GGTGGCTCAAACC ATCCATA	GAGGGCAATGA GCAAAATGT	203	602-603
SHANRU16	GGTCCTGTCTCTG GTTCAGG	TAACACCCACAT CAGGCAAC	201	604-605
SHANRU17	TTTCATTTCTGGT GTTCTTT	AAACACAGGCG GAACGATAG	198	606-607
SHANRU18	CTATCGTTCCGCC TGTGTTT	AAGGAAGAGGA TGGAGAAAGA	397	608-609
SHANRU19	CGGGTCTTAATGG AGCAGAG	TCCTCCCCAGTT ACCTAGCA	222	610-611
SHANRU20	CAGCAGGCAAGAT GACCTC	GTCCCTCACCAG CCATGTTA	205	612-613
SHANRU21	AGCCTGGGCTAAG TTGTGTG	TATGGGCCAATG TTGTTCTT	204	614-615
SHANRU22	ATGGTGGCTCACA ACCATCT	TTGTCCTCTGAT TGCAGCAT	193	616-617

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
SHANRU23	CTTGGGTCATCAG GCTTTGT	AAGCTGCCCTGC TCTCTCTA	301	618-619
SHANRU24	ATGCTCAGCCTGC TTTGTTT	GCTGATAGCCCT GGGTTCTA	198	620-621
SHANRU25	TGTACGCACAAAT TGA CTTC	GAATCCACATTG CAAAGCCTA	222	622-623
SHANRU26	CACAGGCAAATGA AGGGAAG	CCAGACTTCTCC AGCTCTCC	187	624-625
SHANRU27	TCCTCGAGAGGCT CTAGGTTT	TGCCTAGTCAAC CACAGGAG	237	626-627
SHANRU28	CCTGTGGTTGACT AGGCAGAA	GCCTGATAGCCT GGAATACA	406	628-629
SHANRU29	AAAGGGATGTGTG GCGTAAG	CAAAACCCAACC TTCTCAGC	195	630-631
SHANRU30	TGCACTGACCGTG ATAGAGG	CGGTGTAGCTCT GGCTGTCT	200	632-633
SHANRU31	CATCTCACCAACT CGCACTT	TTTCTGGGAACA AAGAGGCTA	418	634-635
SHANRU32	GAACCCAAGTGTT GGGGTAA	TGGAAGCCCATC TGTCTCTT	222	636-637
SHANRU33	AAATGCAAGTGGG TGCTTCT	CCAGAAGAGGG CGTCAGAT	187	638-639
SHANRU34	GGTGTGCACCACC ATATTCA	GGGAATTATCAG CCAAAAAGC	201	640-641
SHANRU35	GCCCAACTGAAAG CTCAACT	GGAAGGGGGAT AACAATTGAA	263	642-643
SHANRU36	TGCTAATTCAAG CACAGTGAGA	AGCTTGACACCT TGACAGCA	369	644-645

【 0 2 2 2 】

マーカー	フォワード	リバース	大きさ, bp	配列番号
SHANRU37	AACCTGCAGAGAG GAGACCA	CTCCAAGGGGA GGACTCATT	201	646-647
SHANRU38	TTCAATTGAGTTT CTCTCCTCTGA	TGCAGGACCAA GAAGTAGGC	200	648-649
SHANRU39	CGAGATCTGATGC CCTCTTC	TGCTGAGAGCAG AAAAGGAA	200	650-651

【0223】

上記の発明が、理解を明確にするために説明や実施例を用いて詳細に説明されているが、添付の特許請求の範囲内である種の変更や改変がなされ得ることは明白である。

【0224】

全ての公報、特許およびウェブサイトは、各公報、特許またはウェブサイトが、その全体が参照することによって組み込まれることを明確かつ個々に意図されたのと同じ範囲までその全体が参照することによって本明細書中に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

SAC遺伝子を説明するもので、AはB6（高嗜好性）系と129（低嗜好性）系との交配により得られた632 F2マウスを用いた、SAC1遺伝子座の遺伝子地図を示し；Bは部分的にコンジェニックな129.B6-Sac^bマウスのドナー断片によって定義されたSAC1含有染色体領域を示し；Cは部分的にコンジェニックな129.B6-Sacマウスから分離した（segregating）N6、N7、N4F4、およびN3F5による、水を用いた4日間の2ボトルテストにおける毎日の平均サッカリン摂取を示し（平均±標準誤差）；DはSAC領域における末端第4染色体のBACコンティグを示し；EはSAC1の非組換え区間に含まれる遺伝子を示す。

【図2A】

マウスSAC1遺伝子(mSac:登録番号:AF311386)、そのヒトオースログ(hSac)を示し、前に説明した遺伝子T1R1、現在はGpr70をその上に並べる。黒色で示した残基は、少なくとも2種の同一残基間で同一なものであり、灰色で示した残基は保存的な変化を示す。

【図2B】

SAC1遺伝子の構造を示す。6個のエキソンは黒い四角で示される。

【図2C】

Sac遺伝子から予測されたタンパク質の立体配置を示す。膜貫通領域を決定するために、コンピュータープログラムHMMTOPを用いて疎水性を測定し、TOPPOで作図した。ミスセンス変異は星印で示す。

【図3】

2種の異なるSac遺伝子のハプロタイプを用いた近交系マウスのサッカリンおよびスクロースの嗜好性を示す。

【図4】

マウスおよびヒトの舌のRNAを配列解析したもので、AはマウスのSAC1遺伝子の組織での発現を示し；Bはヒト茸状乳頭のRNAを生検材料から得て、逆転写し、そしてゲノムおよびcDNAから得られたバンドを本明細書中に記載されるプライマーを用いて増幅したものを示す。

【図5】

SAC1遺伝子に関連するマウスcDNA配列、および、カルシウム感知代謝型受容体に関連するcDNAのアミノ酸配列アライメントを示す。暗い領域は、共有の類似性をもつ領域を示す。

【図6】

コンピュータープログラムTopPredで予測されたSAC1アミノ酸配列の疎水性プロットである。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Bachmanov, Alexander A
 Beauchamp, Gary K.
 Chatterjee, Aurobindo
 De Jong, Pieter J.
 Li, Shanru
 Li, Xia
 Ohmen, Jeffrey D
 Reed, Danielle R.
 Ross, David
 Tordoff, Michael G.

<120> GENE AND SEQUENCE VARIATION ASSOCIATED WITH SENSING
 CARBOHYDRATE COMPOUNDS AND OTHER SWEETENERS

<130> Gene & Sequence Variation.....

<140>

<141>

<150> 60/200,794

<151> 2000-04-28

<160> 652

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2577

<212> DNA

<213> Mouse

<400> 1

```

atgccagctt tggctatcat gggctctcagc ctggctgctt tcctggagct tgggatgggg 60
gcctctttgt gtctgtcaca gcaattcaag gcacaagggg actacatact gggcgggcta 120
tttcccttgg gctcaaccga ggaggccact ctcaaccaga gaacacaacc caacagcatc 180
ccgtgcaaca ggttctcacc ccttggtttg ttcttgcca tggctatgaa gatggctgtg 240
gaggagatca acaatggatc tgcttgctc cctgggctgc ggctgggcta tgacctattt 300
gacacatgct ccgagccagt ggtcaccatg aaatccagtc tcatgttcct ggccaagggtg 360
ggcagtcaaa gcattgctgc ctactgcaac tacacacagt accaaccocg tgtgctggct 420
gtcatcggcc cccactcatc agagcttgcc ctcatcacag gcaagttctt cagcttcttc 480
ctcatgccac aggtcagcta tagtgccagc atggatcggc taagtgaacc ggaaacgttt 540
ccatccttct tccgcacagt gccagtgac cgggtgcagc tgcaggcagt tgtgactctg 600
ttgcagaact tcagctggaa ctgggtggcc gccttaggga gtgatgatga ctatggccgg 660
gaaggtctga gcattctttc tagtctggcc aatgcacgag gtatctgcat cgcacatgag 720
ggcctggctc cacaacatga cactagtggc caacagttgg gcaagggtgct ggatgtacta 780
cgccaagtga accaaagtaa agtacaagtg gtggtgctgt ttgcctctgc ccgtgctgtc 840

```

tactcccttt ttagttacag catccatcat ggcctctcac ccaaggatat ggtggccagt 900
 gagtcttggc tgacatctga cctggtcagt acacttccca atattgcccg tgtgggcact 960
 gtgcttgggt ttttgacgcg ggggtgcccta ctgcctgaat tttcccatta tgtggagact 1020
 caccctgccc tggccgctga cccagcattc tgtgcctcac tgaatgcgga gttggatctg 1080
 gaggaacatg tgatggggca acgctgtcca cgggtgtgacg acatcatgct gcagaacct 1140
 tcatctgggc tgttgacagaa cctatcagct gggcaattgc accaccaaat atttgcaacc 1200
 tatgcagctg tgtacagtgt ggctcaagcc cttcacaca cctacagtg caatgtctca 1260
 cattgccacg tatcagaaca tgttctaccc tggcagctcc tggagaacat gtacaatatg 1320
 agtttccatg ctcgagactt gacactacag tttgatgctg aagggaatgt agacatggaa 1380
 tatgacctga agatgtgggt gtggcagagc cctacacctg tattacatac tgtgggcacc 1440
 ttcaacggca cccttcagct gcagcagctt aaaatgtact ggccaggcaa ccaggtgcca 1500
 gtctcccagt gttcccgcca gtgcaaagat ggccagggtc gccgagtaaa gggctttcat 1560
 tctgtctgct atgactgcgt ggactgcaag gcgggcagct accggaagca tccagatgac 1620
 ttcacctgta ctccatgtaa ccaggaccag tggctcccag agaaaagcac agcctgctta 1680
 cctgcagagc ccaagtttct ggcttggggg gagccagtgt tgcctgtcact cctcctgctg 1740
 ctttgccctg tgcctgggtct agcactggct gctctggggc tctctgtcca ccactgggac 1800
 agccctcttg tccaggcctc aggtggctca cagtctctgct ttggcctgat ctgcctaggc 1860
 ctcttctgct tcagtgtcct tctgttccca gggcggccaa gctctgccag ctgccttgca 1920
 caacaaccaa tggctcacct ccctctcaca ggctgcctga gcacactctt cctgcaagca 1980
 gctgagacct ttgtggagtc tgagctgcca ctgagctggg caaactggct atgcagctac 2040
 cttcggggac tctgggcctg gctagtggta ctgttggcca cttttgtgga ggcagcacta 2100
 tgtgcctggg atttgatgcg tttcccacca gaggtggtga cagactggtc agtgctgccc 2160
 acagaggtag tggagcactg ccacgtgcgt tcctgggtca gcctgggctt ggtgcacatc 2220
 accaatgcaa tgttagcttt cctctgcttt ctgggcactt tctgggtaca gagccagcct 2280
 ggccgctaca accgtgcccg tgggtctcac ttgcctatgc tagcttattt catcacctgg 2340
 gtctcttttg tgccctcctt ggccaatgtg cagggtggcct accagccagc tgtgcagatg 2400
 ggtgctatcc tagtctgtgc cctgggcatc ctggtcacct tccacctgcc caagtgtat 2460
 gtgctctctt ggctgcaaaa gctcaacacc caggagttct tccctgggaag gaatgccaag 2520
 aaagcagcag atgagaacag tggcgggtgt gaggcagctc agggacacaa tgaatga 2577

<210> 2

<211> 11809

<212> DNA

<213> Mouse

<400> 2

atctgagcct tagacacagc actggtgcca ggcaaacact cctgggccta catgcttggg 60
 gcctcttcat attccaaaag ctgtcttttg gtaagatgaa gtccctctgg cagtggcatg 120
 agtgctgaag gctctttccc tgccttcac ctgctttctt gatagtctct ctgcatacca 180
 aacaggccct tgtctcctgg gaaatggaaa ctatgaaatc aatagctgag gottctctag 240
 gaaagcctgc cctggtcagt acaacctgtt tcacagcttc tatagaatag ttacatcagc 300
 cttctgaaga tggcctctta gagcacatgc accccaaga ttctaagatg tcaatactaa 360
 ctgaccaaac catacctctc tagccagccc tgcctgctct gttgtctggt acccaggtga 420
 ctgaggacat gactggtgga aggaaactag gcccctttgt ctgtcagatg gccataccca 480
 gcatggctga tgccagtggt ataagacctc acgcttttcc actggtctta atgttaaacc 540
 ctaggacagt gtcctcagca tagctggtgt gtgtgaatgc aaactttggg gcatactctc 600
 tccattaagc actgtgatat atgtagtatt tccaacaaat aaattatacc tacatgattg 660

ggtatagcat tctgggatgg gtcacaggtg tgtcaggtgc ctaattatgt gggggaagaa 720
 catagaaata tatagggtggg gagggagcta accctaggaa taaggctaaa gcatgtgtct 780
 ccagtcctga agactcaaag ggcaacgtga atcatgagac atgttcagga ctgaaggagt 840
 tgccatgtat ctgtccttga tgtatcttaa tcatacatac actatgagat ctgtgttacc 900
 tccatttttc aggtgagaaa agaaacacct gaatggccta ccttaaaggg ctaagtggga 960
 aaatagggtct gaagataacc caggcactgt gtgacaaagc ggggaagaaa ctagagatgc 1020
 tttcttcatg gcaacaacct agagggtaca acctagtggg ttcttcttgg tactccactg 1080
 tatacacccc atctgcttgg gctgtacatt gtctgacct gcttataaca aaagtccat 1140
 actactagcc aagactgaga acttagagcg actggccaga aagtaaagat acaacagttg 1200
 atatgtgtgc cacacacaga tccatgtgta catgtctatt aattatgtga acgtgctttg 1260
 tggacatcct cacaagcag cagggaaatg caaaggtcat ttccataaca cctgctggac 1320
 accatattgac attgagatta cgggggtgac cattccaaca agagttaata gctcccccta 1380
 tgtttgggtg ccagaaacct gatttgttag caatagctcc ctcacatcca gattaagagg 1440
 gggatggctt agctagggtt actatgatga aactatgacc aaagcaactt gtgggtaaaa 1500
 ggggtgattt ggcttacct tccatatcac ttcatcaaag tgaggacagg aactcaata 1560
 gagtaggaat ttggtgacaa gagctgatgt agaggcaatg cagtgggtgc acttagtggc 1620
 gcgctcagtc tgctcccttt cttaatagaa tgcaagacca ccagcccatg ggtgggacca 1680
 caatgggacc gggcccttcc ccatcggtca ctaagaaaat gccctacagc cagatcttat 1740
 ggagacattt tctcaacgga ggctcactcc ttccagataa ctctatatca aattgacata 1800
 aaccagaaca gaggaggagg ctaagaagga aactgccaat tgcatacatg cacacacctg 1860
 gccctagcag ctgcagggaag ctatttgttt atggcctttt ctcattttca tggaccagca 1920
 tgagcactct gcagagagag atgcctgcat gcccgccaag gcaggagtgc ttactactgaa 1980
 ggtcaacagg atggcagggg ggctgcagag ctccaagtg tcagaacccc agcagaagag 2040
 ctgagaccct tgcccagga ctcaggcggg ttgggaaggc caggaaattc agccagagct 2100
 cttcttcaga tggggtagca totgaagggt agaccagcta gccagctgtt gttgagggac 2160
 caccctctga gccctacct ttggaagata gaaagtgtct ctgtgacaag tatggccatt 2220
 gtgccccctt attccacagt caacagaaac cctggaatcc tgaacacttc tgcagcttct 2280
 tttttacagt ctgccaggtt gctctaggaa tgaagggtgc cgagaggctt gggcgtaggc 2340
 aggtgacaag accacagtta gtggtcacag ctggcttact ggatcactct tggacagagt 2400
 ttgttagata tggagtggag tatacacaaag gcatcaggcg ggggatattg aatgtatcac 2460
 cggagctcct tggggcttgg cagccaagca cagcagtggg ttgtctaaac aaatccacgg 2520
 ttccctcccc ttgacgcagt acatctgtgg ctccaacccc acacacccac ccattgttag 2580
 tgctggagac ttctacctac catgccagct ttggctatca tgggtctcag cctggctgct 2640
 ttctctggagc ttgggatggg ggctcttttg tgtctgtcac agcaattcaa ggcacaaggg 2700
 gactacatac tggggcgggt atttcccttg ggctcaaccg aggaggccac tctcaaccag 2760
 agaacacaac ccaacagcat ccogtgcaac aggtatggag gctagtagct ggggtgggag 2820
 tgaaccgaag cttggcagct ttggtccgt ggtactacca atctgggaag aggtggtgat 2880
 cagtttccat gtggcctcag gttctcacc cttggtttgt tccctggccat ggctatgaag 2940
 atggctgtgg aggagatcaa caatggatct gccttgctcc ctgggctgcg gctgggctat 3000
 gacctatttg acacatgctc cgagccagt gtaccatga aatccagtct catgttctcg 3060
 gccaaagggtg gcagtcaaa cttgtctgcc tactgcaact acacacagta ccaaccccg 3120
 gtgctggctg tcatcgcccc cactcatca gagcttgccc tcattacagg caagttcttc 3180
 agcttcttcc tcatgccaca ggtgagccca cttcctttgt gttctcaacc gattgcaccc 3240
 attgagctct catatcagaa agtgcttctt gatcaccaca ggtcagctat agtgccagca 3300
 tggatcggct aagtgaccgg gaaacgtttc catcttctt ccgcacagtg cccagtgacc 3360
 ggggtgcagct gcaggcagtt gtgactctgt tgcagaactt cagctggaac tgggtggccg 3420
 ccttagggag tgatgatgac tatggccggg aaggctctgag catcttttct agtctggcca 3480
 atgcacgagg tatctgcac gcacatgagg gcctgggtgc acaacatgac actagtggcc 3540

aacagttggg caaggtgctg gatgtactac gccaaagttaa ccaaagttaa gtacaagtgg 3600
 tgggtgctgtt tgccctctgcc cgtgctgtct actccctttt tagttacagc atccatcatg 3660
 gcctctcacc caaggtatgg gtggccagtg agtcttggtt gacatctgac ctgggtcatga 3720
 cacttcccaa tattgcccggt gtgggcactg tgcctggggtt tttgcagcgg ggtgccctac 3780
 tgccatgaatt tccccattat gtggagactc accctggcctt ggccgctgac ccagcattct 3840
 gtgcctcact gaatgcggag ttggatctgg aggaacatgt gatggggcaa cgctgtccac 3900
 ggtgtgacga catcatgctg cagaacctat catctgggct gttgcagaac ctatcagctg 3960
 ggcaattgca ccaccaataa tttgcaacct atgcagctgt gtacagtgtg gctcaagccc 4020
 ttcacaacac cctacagtgc aatgtctcac attgccacgt atcagaacat gttctaccct 4080
 ggcaggtgaag ggtagggttt tttgctgggt tttgcctgct cctgcaggaa cactgaacca 4140
 ggcagagcca aatcttgttg tgactggaga ggcttaccct tgactccact ccacagctcc 4200
 tggagaacat gtacaatatg agtttccatg ctcgagactt gacactacag tttgatgctg 4260
 aagggaatgt agacatggaa tatgacctga agatgtgggt gtggcagagc cctacacctg 4320
 tattacatac tgtgggcacc ttcaacggca cccttcagct gcagcagctt aaaaagtact 4380
 ggccaggcaa ccaggtgaag acaagacagg caaaaaggat ggtgggtaga agcttgcgg 4440
 tcttgggcca gtgctagcca aggggaggcc taaccaagg ctccatgtac aggtgccagt 4500
 ctccagtggt tcccgcaggt gcaaagatgg ccaggttcgc cgagtaagg gctttcattc 4560
 ctgctgctat gactgctgg actgcaaggc gggcagctac cggaagcatc caggtgaacc 4620
 gtcttcccta gacagtctgc acagccgggc tagggggcag aagcattcaa gtctggcaag 4680
 cgccctcccg cggggctaatt gtggagacag ttactgtggg ggctggctgg ggaggtcgg 4740
 ctcccatcag cagaccocac attacttttc ttccctccat cactacagat gacttcacct 4800
 gtactccatg taaccaggac cagtggctcc cagagaaaag cacagcctgc ttacctgca 4860
 ggcccaagtt tctggcttgg ggggagccag ttgtgctgtc actcctcctg ctgctttgcc 4920
 tgggtgctggg tctagcactg gctgctctgg ggctctctgt ccaccactgg gacagccctc 4980
 ttgtccaggc ctccaggtggc tcacagttct gctttggcct gatctgccta ggcctctct 5040
 gcctcagtggt ccttctgttc ccaggggggc caagctctgc cagctgcctt gcacaacaac 5100
 caatggctca cctccctctc acaggctgcc tgagcacact cttcctgcaa gcagctgaga 5160
 cctttgtgga gtctgagctg ccactgagct gggcaaactg gctatgcagc taccttcggg 5220
 gactctgggc ctggctagtg gtactgttgg ccacttttgt ggaggcagca ctatgtgcct 5280
 ggtatttgat cgctttccca ccagaggtgg tgacagactg gtcagtgtg cccacagagg 5340
 tactggagca ctgccacgtg cgttcctggg tcagcctggg cttggtgcac atcaccaatg 5400
 caatgttagc tttcctctgc tttctgggca ctttccctgt acagagccag cctggccgct 5460
 acaaccgtgc ccgtggtctc accttcgcca tgctagctta tttcatcacc tgggtctctt 5520
 ttgtgcccct cctggccaat gtgcaggtgg cctaccagcc agctgtgcag atgggtgcta 5580
 tcttagctg tgccctgggc atcctggtca ccttccacct gcccaagtgc tatgtgcttc 5640
 tttggctgcc aaagctcaac acccaggagt tcttccctggg aagggaatgc aagaaagcag 5700
 cagatgagaa cagtggcgggt ggtgaggcag ctccaggaca caatgaatga cactgacct 5760
 gtgaccttc ctttagggaa cctagcccta ccagaaatct cctaagccaa caagcccga 5820
 atagtacctc agcctgagac gtgagacact taactataga cttggactcc actgacctta 5880
 gcctcacagt gaccccttc ccaaaccccc aaggcctgca gtgcacaaga tggacctat 5940
 gagcccacct atcctttcaa agcaagatta tccttgatcc tattatgccc acctaggcc 6000
 tgcccaggtg acccacaataa ggttctttgg gacttcatag ccatactttg aattcagaaa 6060
 ttcccaggc agaccatggg agaccagaag gtactgcttg cctgaacatg ccagccctg 6120
 agccctcact cagcaccctg tccaggcgtc ccagggaatg aaggctgggc atgtatgtgt 6180
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtat gtacgtatgt atgtatgtat 6240
 caggacagaa caagaaagac atcaggcaga ggacactcag gaggtaggca acatccagcc 6300
 ttctccatcc ctactgtgag cctagcctgt agggagagaac caggtcgccg ccagcacctt 6360
 ggacagatca cacacagggt gggggtcagc accacggcca gcgccagcca cgcgggaccc 6420

ctggaatcag cttctagtag caaggacaga aaagttgccc caaggccccc tactggccag 6480
 caccagggac agagccacat gcctaagcgg caagggacaa gagcatcgtc catctgcagg 6540
 caggatcaga cccgggtcag ttctggactg gccccacac ctgaatcccg gagcagctca 6600
 gctggagaaa agagaaacaa gccacacatc agtcccataa aattaaacgc tttttttagt 6660
 gtttaaaata gcattttacac agaagcagca ttacacaga agcagctcta tgtcaactac 6720
 ccagtcactc agactttgac acagtgtcta gtgtagatgt gtggggccgc tgtgccggga 6780
 tggcagtggc acatgatgat gggcagccac cagaacagaa acagaacagg gccagctct 6840
 gcagctcttg tgttctactgt caccaccac tgagactgag acagtggcta ggtgccagg 6900
 ctctctcctg tctctcctac tagctaccct tcacatacct tcagtacaaa ctgtgttgtc 6960
 atgtgccaag tagcaggtag ggaaaggggc atgcaaactg cccctttggg taactagctg 7020
 ccaccttag agcaggcagg ctagcaataa ataaataagt tagacccac ctgggcaggc 7080
 agagagggtt gaaggctctg tctaaccctt caaaatccc accttggcct gacaggtagg 7140
 gcccatgaac ttagcgacag tcagcctgtg tcctgtgca cagttctgtg aggtcttggg 7200
 gcaaggggta ccaagagccc aagagagcct ttcttgttct aaatggaggc cacttccaaa 7260
 gaagggaacc aggaggtggc cctgagact tgtgctgagg acttaaagtc agagatgtct 7320
 ccttacaaga ctctatagat acttgagctg taccaccatc agcagcccca agagcagaca 7380
 aaatgtcaag ccaatacctt ggtggtagtg ctgccctcag gccctcctct gtagcctgtc 7440
 cccctctgcc tggcccagag cccacagctg atctatcctg gctggccacc accacggcca 7500
 gcgcagagct cctggcacag caggagcaca gactcagcca caggcagcgc tgaagcatt 7560
 gggtgatcat cacatgatgt ccacaaagaa ctcacagggg tttcccatgg ccttttgga 7620
 ggactggcgg ctacctgtaa gttctggagg gacagcagcc agctcccga cgggtggccc 7680
 tccaggtagc ccacccacta ctgcataggc ctttgaagg ggggtcagtg gggggagccc 7740
 tggggcaaca gctgaagcct gacttcgagg gctactgcca cggctaagct ggctgacagg 7800
 ccgctccac cagccggtgc taccagacc acttggtact gtgtggtctg attcactgcc 7860
 actaccccca gctccagttg cccggcgctc ctcteggcct ggggtccgat ggctgctccg 7920
 tgtggacca ctgctctgc tcctagggg gaggaaggg gacaacagag tcagcacgag 7980
 goctggccac ttccagggcc accagctgct ccagacagt cagggcagga cctggttagc 8040
 ctggagatgg taggggaatg gcagccatgc agataccagg aacagctgag aggcgagaag 8100
 ctaggggcag tggcagacag cagggaaca aggggccagc ctggcaccac acacctaac 8160
 ccaatgcttg aaccaagggt taatgttaca gctgagaaac taaaaaccag cgaaggccct 8220
 gtgtgcccag cattccatt agccatcctg ggttcaccac ccaaagaccc aaccagggtc 8280
 caccacaacc caggaccctg gtcattctaat ttgcttagcc cctgtcctga aagtagtggg 8340
 aacctgaaaa cactgctggt ctggggacat gctgagaggg acacaggggg acctggctta 8400
 cgggcccag agtccactct gctagtccct cagtctaagg cttgtctcag acaaagcaag 8460
 ggatagcaca agtcacacac cagtccagtg ctcaccaatg gctaataagg cgattttggg 8520
 ccaagctgag cctgggtaca tgcaagggcc tgtccatggc caggattcac tcgatagctt 8580
 ccccttgggc tttgccacc cctggcccaa cctctcctga gtctttctct ggaccttgta 8640
 gcacaagtgt gcccactct gctaagacc tcacatcag tccatctcct cctgagggac 8700
 accaccctt caagatctt aatatccctg ggatatgctt taacactgat atgctttaac 8760
 agtggtgctt gatactctta tctggcactc tgttgggatg caggctccat aactgataaa 8820
 gccattctc cccctagctt ggggcctaga gagtgccctt acctgctatc agtgggtact 8880
 ttctctcttg ccatactac tctggcctc ttgcctctgc cacctagcac accagggtgt 8940
 cttcctatto tctaacggct tctaccaca tcagccctc cctgtccac acactgactc 9000
 ttgagatgga acccaccggg actcaaacac acagcaggag cacagaggga agcgtcgggg 9060
 ccaggcagag cgtgggagtg ggagggagtg ggaggagggg tggcacgcct ctcaccttca 9120
 ctctgctggc tcccagcact gccgctgcc cagctgaagc cagggtcctg gtaagcaggc 9180
 gggaagcagg gcgggggtcc tgggtactgg taggggtagc cttgacccaa gggccagggt 9240
 actgatgggt ggggcagtg ggccagtggt tctgatctg aggtccact ggagccactg 9300

```

ttgagggttca gggatgagag gtctggcagg gaggaggga gggagggtta agtgaaggca 9360
aatgaatgag gccacagcaa cctaccocaa ccgcacccct actcactact gcacagggtcg 9420
ccaaagacat agtagcactg ctcaaaaaag gtgatcttgt tcacgggtgtg cctcaggaaa 9480
ccgtgcttca gcataactgt ggcataacttt cttgcctccc ttcgctcctt gaagccctcc 9540
acgtgtgtgt acagccagtc caccacatcc gccctggcc acaggtccat caaagtcagg 9600
gtagctgagc cctgggaagc tacgccagaa tgaggaaacag acggggccct tcccacacag 9660
ccagggactc accaatgaca gcattggcaa tggatgattt aagccacatg cgggtcccga 9720
tctccagtc tgagtctggc aactgcataa cgcggacaat ggcactcatg tcaactctca 9780
cagtcagcgg tgctcctca agctctgcag agcacacttc cctgagccca gggtcacagc 9840
gtgaacctcc atgggggtga gagcaggggc cagggtcaaa cctcttatct cccatccttg 9900
ggagatgccc ctcatcgaaa cttgagctaa gaccgggaga ttcttccccg tcccacagtg 9960
caagtcacag taggcaaggc agccccctc cctcccccg agagaacaag ctgttagcta 10020
tgtaggttag cagaaaagca aagcagaggc tgccatgtcc tcccattcc cccctccga 10080
caggcctggc aggaccctca attcatgcag atgaccagta tggccaggcc tggagggata 10140
tgtacatgta tctttgtgta cacatttgtg aagggtgttg aagcaacaa aaccttcata 10200
tgtaatgggc cctgtataa gctctgatga gcaccaagc tcaaagctag aactgacct 10260
tgtccttcaa cctcagtttc cttgggtggg ggggggtcct gtgagctgcc acttacgtgg 10320
ggcgccaggc actgagctgg ttagtgagga agagctggtg cgtgtgatgg cgtggagca 10380
gggactcgta ccatagcggg gcagggcacc cgtcagtgct gctgtgtggg acagccaggc 10440
agccgggtcg atgggtcgca ctgggtcagc tgcatagttt ccacagcaac ggattacagg 10500
tggtaaagtag gggggcagca cagaggcaga caagaaagc cccagactg aacacagaaa 10560
ccccacccta cccaccttt ccatgggta actcaccct tgggatggg aagtagctcc 10620
gagggggttg gtcccagcac ttggccactg tgagactgat gggcctacag agttgagcag 10680
accatgttgt aagtgaggc cgcacagccc cccccctc gtgcccactc cccccact 10740
tggctccac ctcaccctgt ctgggacag atctcccgaa gcaccgtac agcgtcgtca 10800
ttgctcatgt tctcaaagtt gacatcgttc acctacggg tttgtgggt cagggttg 10860
tgggtggatg tgggtgcctc ttgtcccac agtcccaca tggctccac ctgcagcaac 10920
atgtgcctcg gctcaatgcg gccatcagca gccacggccc cgccttcct gatggatcca 10980
atgtagatgc cgcctcacc cgggtcgttg ctctggccca cgtgctgat gcccggaag 11040
tgggtcctct ctgcaggagg ggcctgtagc agggccccc aaagctcccg gctgtaccca 11100
ccccagcag gcacccacag cccacaaggc ctcacccatg ttgagagtga cgggtgatga 11160
gttcagggac atggtggagt ctgtgatgct gctgaaggag gatgcctgcg gagggaacca 11220
gtgaggggct gtgtgggac cattcagagc agacacccca cccacctgct gcctaccgg 11280
tctgtctgcc tcaagcgtg cttccgacga cggcatttgt gcttccgaac tagccgagag 11340
gagggtgctc gctctgtgga gctgctcagc ctgaggcagg agtcagaaaa gcacaaacat 11400
gtataaacag ctggagcgt caactacaaa tctccagcac gtactgacat gtgcacagc 11460
caccacccgg ctggtattgt cctcctcatc tgagtcaata aagctgctag attcaagctc 11520
actgctcagt acagtggatg cactgtctgg aggtagtccc aggtcccgc gccgatcccc 11580
tctcgggtgc ccattgggtc gggcagctgt ggggacagta ggggtgggtac gactgtggga 11640
cttcagtcct aacagaatgc ggggtggcctg tgcatctcaa agtttatgca gtaactctgg 11700
ggccacaggg gctaggagta ccaggctggg acctctacc aaggatcact gcttgggaaga 11760
atatgtggaa tacttccagg cttggagtat accaaaggga taccaaggg 11809

```

<210> 3

<211> 858

<212> PRT

<213> Mouse

<400> 3

Met Pro Ala Leu Ala Ile Met Gly Leu Ser Leu Ala Ala Phe Leu Glu
1 5 10 15

Leu Gly Met Gly Ala Ser Leu Cys Leu Ser Gln Gln Phe Lys Ala Gln
20 25 30

Gly Asp Tyr Ile Leu Gly Gly Leu Phe Pro Leu Gly Ser Thr Glu Glu
35 40 45

Ala Thr Leu Asn Gln Arg Thr Gln Pro Asn Ser Ile Pro Cys Asn Arg
50 55 60

Phe Ser Pro Leu Gly Leu Phe Leu Ala Met Ala Met Lys Met Ala Val
65 70 75 80

Glu Glu Ile Asn Asn Gly Ser Ala Leu Leu Pro Gly Leu Arg Leu Gly
85 90 95

Tyr Asp Leu Phe Asp Thr Cys Ser Glu Pro Val Val Thr Met Lys Ser
100 105 110

Ser Leu Met Phe Leu Ala Lys Val Gly Ser Gln Ser Ile Ala Ala Tyr
115 120 125

Cys Asn Tyr Thr Gln Tyr Gln Pro Arg Val Leu Ala Val Ile Gly Pro
130 135 140

His Ser Ser Glu Leu Ala Leu Ile Thr Gly Lys Phe Phe Ser Phe Phe
145 150 155 160

Leu Met Pro Gln Val Ser Tyr Ser Ala Ser Met Asp Arg Leu Ser Asp
165 170 175

Arg Glu Thr Phe Pro Ser Phe Phe Arg Thr Val Pro Ser Asp Arg Val
180 185 190

Gln Leu Gln Ala Val Val Thr Leu Leu Gln Asn Phe Ser Trp Asn Trp
195 200 205

Val Ala Ala Leu Gly Ser Asp Asp Asp Tyr Gly Arg Glu Gly Leu Ser
210 215 220

Ile Phe Ser Ser Leu Ala Asn Ala Arg Gly Ile Cys Ile Ala His Glu
225 230 235 240

Gly Leu Val Pro Gln His Asp Thr Ser Gly Gln Gln Leu Gly Lys Val

245	250	255
Leu Asp Val	Leu Arg Gln Val Asn Gln Ser Lys Val Gln Val Val Val	
260	265	270
Leu Phe Ala Ser Ala Arg Ala Val Tyr Ser Leu Phe Ser Tyr Ser Ile		
275	280	285
His His Gly Leu Ser Pro Lys Val Trp Val Ala Ser Glu Ser Trp Leu		
290	295	300
Thr Ser Asp Leu Val Met Thr Leu Pro Asn Ile Ala Arg Val Gly Thr		
305	310	315
Val Leu Gly Phe Leu Gln Arg Gly Ala Leu Leu Pro Glu Phe Ser His		
325	330	335
Tyr Val Glu Thr His Leu Ala Leu Ala Ala Asp Pro Ala Phe Cys Ala		
340	345	350
Ser Leu Asn Ala Glu Leu Asp Leu Glu Glu His Val Met Gly Gln Arg		
355	360	365
Cys Pro Arg Cys Asp Asp Ile Met Leu Gln Asn Leu Ser Ser Gly Leu		
370	375	380
Leu Gln Asn Leu Ser Ala Gly Gln Leu His His Gln Ile Phe Ala Thr		
385	390	395
Tyr Ala Ala Val Tyr Ser Val Ala Gln Ala Leu His Asn Thr Leu Gln		
405	410	415
Cys Asn Val Ser His Cys His Val Ser Glu His Val Leu Pro Trp Gln		
420	425	430
Leu Leu Glu Asn Met Tyr Asn Met Ser Phe His Ala Arg Asp Leu Thr		
435	440	445
Leu Gln Phe Asp Ala Glu Gly Asn Val Asp Met Glu Tyr Asp Leu Lys		
450	455	460
Met Trp Val Trp Gln Ser Pro Thr Pro Val Leu His Thr Val Gly Thr		
465	470	475
Phe Asn Gly Thr Leu Gln Leu Gln Gln Ser Lys Met Tyr Trp Pro Gly		
485	490	495
Asn Gln Val Pro Val Ser Gln Cys Ser Arg Gln Cys Lys Asp Gly Gln		

500	505	510
Val Arg Arg Val Lys Gly Phe His Ser Cys Cys Tyr Asp Cys Val Asp		
515	520	525
Cys Lys Ala Gly Ser Tyr Arg Lys His Pro Asp Asp Phe Thr Cys Thr		
530	535	540
Pro Cys Asn Gln Asp Gln Trp Ser Pro Glu Lys Ser Thr Ala Cys Leu		
545	550	555
Pro Arg Arg Pro Lys Phe Leu Ala Trp Gly Glu Pro Val Val Leu Ser		
565	570	575
Leu Leu Leu Leu Leu Cys Leu Val Leu Gly Leu Ala Leu Ala Ala Leu		
580	585	590
Gly Leu Ser Val His His Trp Asp Ser Pro Leu Val Gln Ala Ser Gly		
595	600	605
Gly Ser Gln Phe Cys Phe Gly Leu Ile Cys Leu Gly Leu Phe Cys Leu		
610	615	620
Ser Val Leu Leu Phe Pro Gly Arg Pro Ser Ser Ala Ser Cys Leu Ala		
625	630	635
Gln Gln Pro Met Ala His Leu Pro Leu Thr Gly Cys Leu Ser Thr Leu		
645	650	655
Phe Leu Gln Ala Ala Glu Thr Phe Val Glu Ser Glu Leu Pro Leu Ser		
660	665	670
Trp Ala Asn Trp Leu Cys Ser Tyr Leu Arg Gly Leu Trp Ala Trp Leu		
675	680	685
Val Val Leu Leu Ala Thr Phe Val Glu Ala Ala Leu Cys Ala Trp Tyr		
690	695	700
Leu Ile Ala Phe Pro Pro Glu Val Val Thr Asp Trp Ser Val Leu Pro		
705	710	715
Thr Glu Val Leu Glu His Cys His Val Arg Ser Trp Val Ser Leu Gly		
725	730	735
Leu Val His Ile Thr Asn Ala Met Leu Ala Phe Leu Cys Phe Leu Gly		
740	745	750
Thr Phe Leu Val Gln Ser Gln Pro Gly Arg Tyr Asn Arg Ala Arg Gly		

755 760 765
 Leu Thr Phe Ala Met Leu Ala Tyr Phe Ile Thr Trp Val Ser Phe Val
 770 775 780
 Pro Leu Leu Ala Asn Val Gln Val Ala Tyr Gln Pro Ala Val Gln Met
 785 790 795 800
 Gly Ala Ile Leu Val Cys Ala Leu Gly Ile Leu Val Thr Phe His Leu
 805 810 815
 Pro Lys Cys Tyr Val Leu Leu Trp Leu Pro Lys Leu Asn Thr Gln Glu
 820 825 830
 Phe Phe Leu Gly Arg Asn Ala Lys Lys Ala Ala Asp Glu Asn Ser Gly
 835 840 845
 Gly Gly Glu Ala Ala Gln Gly His Asn Glu
 850 855

<210> 4

<211> 2559

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

atgctggggc ctgctgtcct gggcctcagc ctctgggctc tcctgcaccc tgggacgggg 60
 gcccatttgt gcctgtcaca gcaacttagg atgaaggggg actacgtgct gggggggctg 120
 ttccccctgg gcgaggccga ggaggctggc ctccgcagcc ggacacggcc cagcagccct 180
 gtgtgcacca ggttctcctc aaacggcctg ctctgggcac tggccatgaa aatggccgtg 240
 gaggagatca acaacaagtc ggatctgctg cccgggctgc gcctgggcta cgacctcttt 300
 gatacgtgct cggagcctgt ggtggccatg aagcccagcc tcatgttcct ggccaaggca 360
 ggcagccgcg acatcgccgc ctactgcaac tacacgcagt accagccccg tgtgctggct 420
 gtcacggggc cccactcgtc agagctcgcc atggtcaccg gcaagttctt cagcttcttc 480
 ctcatgcccc aggtcagcta cgggtgctagc atggagctgc tgagcgcccc ggagaccttc 540
 cctccttctt tccgcaccgt gcccagcgac cgtgtgcagc tgacggccgc cgcggagctg 600
 ctgcaggagt tcggctggaa ctgggtggcc gccctgggca ggcagcagca gtacggccgg 660
 cagggcctga gcattctctc ggccctggcc tcggcagcgc gcatctgcat cgcgcacgag 720
 ggcttgggtg cgtgccccg tgccgatgac tcgcggctgg ggaagggtgca ggacgtcctg 780
 caccaggtga accagagcag cgtgcaggtg gtgctgctgt tcgcctccgt gcacgcgcgc 840
 cagccctctt tcaactacag catcagcagc aggcctctgc ccaagggtgtg ggtggccagc 900
 gaggcctggc tgacctctga cctgggtcatg gggctgcccc gcatggccca gatgggcacg 960
 gtgcttggct tcctccagag ggtgcccag ctgcacgagt tccccagta cgtgaagacg 1020
 cacctggccc tggccaccga cccggccttc tgcctgccc tgggcgagag ggagcagggt 1080
 ctggaggagg acgtgggtgg ccagcgctgc ccgcagtgct actgcatcac gctgcagaac 1140
 gtgagcgcag ggctaaatca ccaccagacg ttctctgtct acgcagctgt gtatagcgtg 1200
 gcccaggccc tgcacaacac tcttcagtgc aacgcctcag gctgccccgc gcaggacccc 1260

```

gtgaagccct ggcagctcct ggagaacatg tacaacctga ccttcacagt gggcgggctg 1320
ccgctgcggt tgcacagcag cggaaacgtg gacatggagt acgacctgaa gctgtgggtg 1380
tggcagggct cagtgccag gctccacgac gtgggcagggt tcaacggcag cctcaggaca 1440
gagcgctga agatccgctg gcacacgtct gacaaccaga agcccggtgc ccggtgctcg 1500
cggcagtgcc agggaggcca ggtgcgccgg gtcaaggggt tccactcctg ctgctacgac 1560
tgtgtggact gcgaggcggg cagctaccgg caaaaccag acgacatcgc ctgcaccttt 1620
tgtggccagg atgagtggtc ccggagcga agcacacgct gcttcgcgcg cagggtctcg 1680
ttcctggcat ggggcgagcc ggctgtgctg ctgctgctcc tgctgctgag cctggcgctg 1740
ggccttgctg tggtgctttt ggggctgttc gttcaccatc gggacagccc actgggttcag 1800
gcctcggggg ggcctcggc ctgctttggc ctggtgtgcc tgggcctggt ctgcctcagc 1860
gtcctcctgt tccctggcca gccagccct gcccgatgcc tggcccgca gcccttgctc 1920
cacctccgc tcacgggctg cctgagcaca ctctcctgc aggcggccga gatcttcgtg 1980
gagtcagaac tgcctctgag ctgggcagac cggctgagtg gctgcctgcg ggggccctgg 2040
gcctggctgg tgggtgctgt gcccatgctg gtggaggctg cactgtgcac ctggtacctg 2100
gtggccttcc cggcgagggt ggtgacggac tggcacatgc tgcccacgga ggcgctggtg 2160
cactgccgca cagctcctg ggtcagcttc ggcctagcgc accccaccaa tgccacgctg 2220
gcctttctct gcttctcggg cactttcctg gtgcggagcc agccgggccc ctacaaccgt 2280
ggcctgggcc tcacctttgc catgctggcc tacttcatca cctgggtctc ctttgtgcc 2340
ctcctggcca atgtgcaggt ggtcctcagg cccgccgtgc agatgggcgc cctcctgctc 2400
tgtgtcctgg gcacctcggc tgccttcac ctgcccagg gttacctgct catgcccag 2460
ccagggctca acaccccgga gttcttctg ggagggggcc ctggggatgc ccaaggccag 2520
aatgacggga acacaggaaa tcaggggaaa catgagtga 2559

```

<210> 5

<211> 852

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

```

Met Leu Gly Pro Ala Val Leu Gly Leu Ser Leu Trp Ala Leu Leu His
  1                      5                      10                      15

```

```

Pro Gly Thr Gly Ala Pro Leu Cys Leu Ser Gln Gln Leu Arg Met Lys
          20                      25                      30

```

```

Gly Asp Tyr Val Leu Gly Gly Leu Phe Pro Leu Gly Glu Ala Glu Glu
          35                      40                      45

```

```

Ala Gly Leu Arg Ser Arg Thr Arg Pro Ser Ser Pro Val Cys Thr Arg
          50                      55                      60

```

```

Phe Ser Ser Asn Gly Leu Leu Trp Ala Leu Ala Met Lys Met Ala Val
          65                      70                      75                      80

```

```

Glu Glu Ile Asn Asn Lys Ser Asp Leu Leu Pro Gly Leu Arg Leu Gly
          85                      90                      95

```

Tyr Asp Leu Phe Asp Thr Cys Ser Glu Pro Val Val Ala Met Lys Pro
 100 105 110
 Ser Leu Met Phe Leu Ala Lys Ala Gly Ser Arg Asp Ile Ala Ala Tyr
 115 120 125
 Cys Asn Tyr Thr Gln Tyr Gln Pro Arg Val Leu Ala Val Ile Gly Pro
 130 135 140
 His Ser Ser Glu Leu Ala Met Val Thr Gly Lys Phe Phe Ser Phe Phe
 145 150 155 160
 Leu Met Pro Gln Val Ser Tyr Gly Ala Ser Met Glu Leu Leu Ser Ala
 165 170 175
 Arg Glu Thr Phe Pro Ser Phe Phe Arg Thr Val Pro Ser Asp Arg Val
 180 185 190
 Gln Leu Thr Ala Ala Ala Glu Leu Leu Gln Glu Phe Gly Trp Asn Trp
 195 200 205
 Val Ala Ala Leu Gly Ser Asp Asp Glu Tyr Gly Arg Gln Gly Leu Ser
 210 215 220
 Ile Phe Ser Ala Leu Ala Ser Ala Arg Gly Ile Cys Ile Ala His Glu
 225 230 235 240
 Gly Leu Val Pro Leu Pro Arg Ala Asp Asp Ser Arg Leu Gly Lys Val
 245 250 255
 Gln Asp Val Leu His Gln Val Asn Gln Ser Ser Val Gln Val Val Leu
 260 265 270
 Leu Phe Ala Ser Val His Ala Ala His Ala Leu Phe Asn Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Ser Ser Arg Leu Ser Pro Lys Val Trp Val Ala Ser Glu Ala Trp Leu
 290 295 300
 Thr Ser Asp Leu Val Met Gly Leu Pro Gly Met Ala Gln Met Gly Thr
 305 310 315 320
 Val Leu Gly Phe Leu Gln Arg Gly Ala Gln Leu His Glu Phe Pro Gln
 325 330 335
 Tyr Val Lys Thr His Leu Ala Leu Ala Thr Asp Pro Ala Phe Cys Ser
 340 345 350

Ala Leu Gly Glu Arg Glu Gln Gly Leu Glu Glu Asp Val Val Gly Gln	355	360	365
Arg Cys Pro Gln Cys Asp Cys Ile Thr Leu Gln Asn Val Ser Ala Gly	370	375	380
Leu Asn His His Gln Thr Phe Ser Val Tyr Ala Ala Val Tyr Ser Val	385	390	395
Ala Gln Ala Leu His Asn Thr Leu Gln Cys Asn Ala Ser Gly Cys Pro	405	410	415
Ala Gln Asp Pro Val Lys Pro Trp Gln Leu Leu Glu Asn Met Tyr Asn	420	425	430
Leu Thr Phe His Val Gly Gly Leu Pro Leu Arg Phe Asp Ser Ser Gly	435	440	445
Asn Val Asp Met Glu Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Val Trp Gln Gly Ser	450	455	460
Val Pro Arg Leu His Asp Val Gly Arg Phe Asn Gly Ser Leu Arg Thr	465	470	475
Glu Arg Leu Lys Ile Arg Trp His Thr Ser Asp Asn Gln Lys Pro Val	485	490	495
Ser Arg Cys Ser Arg Gln Cys Gln Glu Gly Gln Val Arg Arg Val Lys	500	505	510
Gly Phe His Ser Cys Cys Tyr Asp Cys Val Asp Cys Glu Ala Gly Ser	515	520	525
Tyr Arg Gln Asn Pro Asp Asp Ile Ala Cys Thr Phe Cys Gly Gln Asp	530	535	540
Glu Trp Ser Pro Glu Arg Ser Thr Arg Cys Phe Arg Arg Arg Ser Arg	545	550	555
Phe Leu Ala Trp Gly Glu Pro Ala Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu	565	570	575
Ser Leu Ala Leu Gly Leu Val Leu Ala Ala Leu Gly Leu Phe Val His	580	585	590
His Arg Asp Ser Pro Leu Val Gln Ala Ser Gly Gly Pro Leu Ala Cys	595	600	605

Phe Gly Leu Val Cys Leu Gly Leu Val Cys Leu Ser Val Leu Leu Phe
 610 615 620

Pro Gly Gln Pro Ser Pro Ala Arg Cys Leu Ala Gln Gln Pro Leu Ser
 625 630 635 640

His Leu Pro Leu Thr Gly Cys Leu Ser Thr Leu Phe Leu Gln Ala Ala
 645 650 655

Glu Ile Phe Val Glu Ser Glu Leu Pro Leu Ser Trp Ala Asp Arg Leu
 660 665 670

Ser Gly Cys Leu Arg Gly Pro Trp Ala Trp Leu Val Val Leu Leu Ala
 675 680 685

Met Leu Val Glu Val Ala Leu Cys Thr Trp Tyr Leu Val Ala Phe Pro
 690 695 700

Pro Glu Val Val Thr Asp Trp His Met Leu Pro Thr Glu Ala Leu Val
 705 710 715 720

His Cys Arg Thr Arg Ser Trp Val Ser Phe Gly Leu Ala His Ala Thr
 725 730 735

Asn Ala Thr Leu Ala Phe Leu Cys Phe Leu Gly Thr Phe Leu Val Arg
 740 745 750

Ser Gln Pro Gly Arg Tyr Asn Arg Ala Arg Gly Leu Thr Phe Ala Met
 755 760 765

Leu Ala Tyr Phe Ile Thr Trp Val Ser Phe Val Pro Leu Leu Ala Asn
 770 775 780

Val Gln Val Val Leu Arg Pro Ala Val Gln Met Gly Ala Leu Leu Leu
 785 790 795 800

Cys Val Leu Gly Ile Leu Ala Ala Phe His Leu Pro Arg Cys Tyr Leu
 805 810 815

Leu Met Arg Gln Pro Gly Leu Asn Thr Pro Glu Phe Phe Leu Gly Gly
 820 825 830

Gly Pro Gly Asp Ala Gln Gly Gln Asn Asp Gly Asn Thr Gly Asn Gln
 835 840 845

Gly Lys His Glu
 850

<210> 6
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 6
cactagagct gccaccttcc

20

<210> 7
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 7
ccctcagcac cactttttgt

20

<210> 8
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 8
acaaaaagtg gtgctgaggg

20

<210> 9
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 9
caggagaccc aaaggatcaa

20

<210> 10
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 10
gcttcagaaa atcgaggcac

20

<210> 11
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 11
gcatgggcta tgataggtgg

20

<210> 12
<211> 16
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 12
tgttgatccc acagcg

16

<210> 13
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 13
caggaaatgt ccacttctgc

20

<210> 14
<211> 18
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 14
tctatcttgc atccagcc

18

<210> 15
<211> 16
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 15
gtgctgtgac tgtgcg

16

<210> 16
<211> 18
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 16
cgcagcattt atttggag

18

<210> 17
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 17
ccgacccttt aggagacac

19

<210> 18
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 18
tgtgacttcc ttttccccac

20

<210> 19
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 19
tgagccactc cagatgtcag

20

<210> 20
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 20
ccaacgtgca gtcaagaaaa

20

<210> 21
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 21
ccaacgtgca gtcaagaaaa

20

<210> 22
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 22
cgagagacaa agtggcgctg

20

<210> 23
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 23
ttatgaaggc cctcaccaac

20

<210> 24
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 24
ccagctccta gaattgcctg

20

<210> 25
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 25
gcagtcctccc gaaacaagtc

20

<210> 26
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 26
atagagggaat gggcgcgatg

20

<210> 27
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 27
taccaggagg ggtcagtcag

20

<210> 28
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 28
tacaagcgag ctgaccaatg

20

<210> 29
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 29
ccaatcagct cgagttagcc

20

<210> 30
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 30
tgccattgtg gatgttcact

20

<210> 31
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 31
gagtccgagg tcggtcaata

20

<210> 32
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 32
gctggcttct gtaggtcagg

20

<210> 33
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 33
tatgagggtc aagggtcagg

20

<210> 34
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 34
cgctttggtg agaactagcc

20

<210> 35
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 35
catgtggagt tgtgggagtg

20

<210> 36
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 36
aatgggcaga agacagatgg

20

<210> 37
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 37
tatcagggtc tgtgaagccc

20

<210> 38
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 38
atacaggacc ctttaccocg

20

<210> 39
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 39
cagtgtttct aggtcccca

20

<210> 40
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 40
gcctctgtct gccatctctc

20

<210> 41
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 41
ataatgttac ctgcaggcgg

20

<210> 42
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 42
ctggaaacac ccatgtctc

20

<210> 43
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 43
cgggcacatg gacactttta

20

<210> 44
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 44
gagcatgaag tgcaaggtga

20

<210> 45
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 45
cgtaggtggc acagttgaga

20

<210> 46
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 46
gctgttagtg aggtcagggc

20

<210> 47
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 47
cgtaggtggc acagttgaga

20

<210> 48
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 48
gagcatgaag tgcaaggtga

20

<210> 49
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 49
tcattttcct agcctcgggtg

20

<210> 50
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 50
tctaagaaga tgatgcagac cc

22

<210> 51
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 51
tgtccttcag ggatagtgcc

20

<210> 52
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 52
ggcttcagcc tcaagttctg

20

<210> 53
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 53
aaaacaacca agttgccttg

20

<210> 54
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 54
ggcactgaaa tgacctggat

20

<210> 55
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 55
aacaattcaa gcaacctcgg

20

<210> 56
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 56
ctgttccttc ccagactcca

20

<210> 57
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 57
ttcagtcacg caaacctgag

20

<210> 58
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 58
gccaggact ttgtcactgt

20

<210> 59
<211> 20

<212> DNA

<213> Mouse

<400> 59

ggtaacctgc agctccactc

20

<210> 60

<211> 20

<212> DNA

<213> Mouse

<400> 60

gggacatgct cttggttcat

20

<210> 61

<211> 20

<212> DNA

<213> Mouse

<400> 61

gaacaaagcc gggtgattta

20

<210> 62

<211> 20

<212> DNA

<213> Mouse

<400> 62

gccctcagtt ctctagcct

20

<210> 63

<211> 20

<212> DNA

<213> Mouse

<400> 63

ggcagagaag actggtggag

20

<210> 64

<211> 20

<212> DNA

<213> Mouse

<400> 64
cccagactta gcgctctcagg

20

<210> 65
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 65
agcagagacc ttggactcg

20

<210> 66
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 66
gaaggctgag tgagtcccag

20

<210> 67
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 67
ttgcacgagg agaaggtttt

20

<210> 68
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 68
gatgccaaacg agacctgaat

20

<210> 69
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 69
agaagccaaa accctcacct

20

<210> 70
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 70
aaaaagccct gcaagaactt

20

<210> 71
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 71
attcaggtct cgttggcatc

20

<210> 72
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 72
tgtccgcagt gtggaaacta

20

<210> 73
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 73
atgtccaggg tagagagccc

20

<210> 74
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 74
ggagttctcc taccctggct

20

<210> 75
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 75
gaggctctga gcagtgtcaa

20

<210> 76
<211> 14
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 76
gcgatgttgt tgcg

14

<210> 77
<211> 18
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 77
cagtgtcttt ccacattt

18

<210> 78
<211> 27
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 78
aggcatattg tataataaat ttgtagt

27

<210> 79
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 79
ccggatgact ctacttgac

19

<210> 80
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 80
gctgtttatg gggtcgagaa

20

<210> 81
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 81
aatttctgaa gcagggggat

20

<210> 82
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 82
tccccctgct tcagaaatta

20

<210> 83
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 83
agggggatga ttgtgagtga

20

<210> 84
<211> 27
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 84
cttctttaat caatctctgt ctctgtg

27

<210> 85
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 85
gggcacatat gaacctcctg

20

<210> 86
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 86
ccaaactctt agcttcttca

20

<210> 87
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 87
acacagaaga cactgaagaa c

21

<210> 88
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 88
cagttgtag aagcaggatc cc

22

<210> 89
<211> 23
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 89
aggtgcatat acctgggata ctc

23

<210> 90
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 90
agagtttggt ctcttcccct g

21

<210> 91
<211> 23

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 91
tatccaacac atttatgtct gcg

23

<210> 92
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 92
gccagtgtgc tgaaagactg

20

<210> 93
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 93
agggacctgg agacatcctt

20

<210> 94
<211> 23
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 94
ctgtaggctg cttttatcctt ttg

23

<210> 95
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 95
tgcccccttca gcacatgcc

20

<210> 96
<211> 23
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 96
tgcagtgtga catgtgcata gat

23

<210> 97
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 97
ggaaagccag gctacgcaga a

21

<210> 98
<211> 23
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 98
ctgtaggctg cttttatctt ttg

23

<210> 99
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 99
tgccccttca gcacatgcca

20

<210> 100
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 100
tagtgtgggt cctgactaac ct

22

<210> 101
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 101
cggctctacat agtgagtgat tc

22

<210> 102
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 102
aaaagcatcc tgcattccttc tg

22

<210> 103
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 103
gggttatata gagaaaccct gt

22

<210> 104
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 104
ttccaagctc acacatcagc

20

<210> 105
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 105
gtgctgctct gcattgagtg

20

<210> 106
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 106
gacagtgtgg gagaatccgt

20

<210> 107
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 107
cccaaggcat aggtcacaat

20

<210> 108
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 108
attgtgacct atgccttggg

20

<210> 109
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 109
cgaaggaccg tcctctgagt

20

<210> 110
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 110
ggctttgatg tgaaaaaggc

20

<210> 111
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 111
agctcctcat cgctcatgtt

20

<210> 112
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 112
tggaacatct ctgtcggaag

20

<210> 113
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 113
ggctctcatt gccaccttta

20

<210> 114
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 114
ccagagaaca ggagacctgc

20

<210> 115
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 115
gtgctggata cactggcaga

20

<210> 116
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 116
gcgagacgag tgggtagttc

20

<210> 117
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 117
acactgaaac ctcgcttgct

20

<210> 118
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 118
agcaagcgag gtttcagtgt

20

<210> 119
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 119
acggggccttg atccttttat

20

<210> 120
<211> 25
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 120
aagttcatgg gcctcaccac ctgtc

25

<210> 121
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 121
tactagctac ccttcacata cc

22

<210> 122
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 122
acctagccac tgtctcagtc t

21

<210> 123
<211> 21

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 123
acagaagcag catttacaca g

21

<210> 124
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 124
tgggacagct tcctcaagat

20

<210> 125
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 125
aatgggaatt gtgctcttgg

20

<210> 126
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 126
gggcatctgg caaagattta

20

<210> 127
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 127
agataacctg tgtgtccgc

20

<210> 128
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 128
gatgtccgag aagggatgtg

20

<210> 129
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 129
tgtcagcttt gagtgcattc

20

<210> 130
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 130
acatgcaggc tgtttgacct

20

<210> 131
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 131
tgtcagcttt gagtgcattc

20

<210> 132
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 132
gtgctctgca gacaaaccaa

20

<210> 133
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 133
gagccatttt gacccttaaa

20

<210> 134
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 134
tttcagggtc aaaatggctc

20

<210> 135
<211> 17
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 135
tcgacagcaa ctgtgcg

17

<210> 136
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 136
ggtgagagtg gggagatgaa

20

<210> 137
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 137
cccggtgag tttagaacc

20

<210> 138
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 138
ggtgagagtg gggagatgaa

20

<210> 139
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 139
aggttaggcc caatttctctg

20

<210> 140
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 140
ccagggttgc tgtactgaga

20

<210> 141
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 141
caggttaggc ccaatttctct

20

<210> 142
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 142
ggtcagagtc ctctcttccc

20

<210> 143
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 143
tccaacttca caggaaaccc

20

<210> 144
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 144
tttcctgtga agttggaggg

20

<210> 145
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 145
cacccatattg gcaaacaatca

20

<210> 146
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 146
ggtcagagtc cttccttccc

20

<210> 147
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 147
tccaacttca caggaaacccc

20

<210> 148
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 148
tgatgtttgc catatgggtg

20

<210> 149
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 149
gcttgctgct tccgatattg

20

<210> 150
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 150
ggaaaaggga gtcgccata

19

<210> 151
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 151
gagccgccta actctcacac

20

<210> 152
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 152
aggggataac ctgcatagg

19

<210> 153
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 153
acaaaattgc tcatttgccc

20

<210> 154
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 154
ccatcccccac tagccagata

20

<210> 155
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 155
gtccccctttg tcacagcaag

20

<210> 156
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 156
tgagcacagg atagctccac

20

<210> 157
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 157
aaaagaacac ctgtttgggg

20

<210> 158
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 158
taaacctcgg ctgtgtgag

19

<210> 159
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 159
ccctcagtga cttcctgtga

20

<210> 160
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 160
caaaaccaca tggttaccga

20

<210> 161
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 161
gccctattgc caaatgactt

20

<210> 162
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 162
ggcagaaagg aatcagaagc

20

<210> 163
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 163
cacattagcc attgtcctgg

20

<210> 164
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 164
tcctttatgt ccaacagcca

20

<210> 165
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 165
catggtctgt gatgtgacca

20

<210> 166
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 166
atacccttgg tgagagcagg

20

<210> 167
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 167
gctgtcaaat gagaaaggca

20

<210> 168
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 168
tatttcatgc tgggaccaa

20

<210> 169
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 169
agagaaaaac agtgggggtg

20

<210> 170
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 170
cgggtcctct cttcaccata

20

<210> 171
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 171
ctacatttcc ctgagctgcc

20

<210> 172
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 172
gttgaccatg tcgtaaccc

20

<210> 173
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 173
ccacctcacg gaaactgaat

20

<210> 174
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 174
ggtgtttggc tcacaaacct

20

<210> 175
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 175
gatgcacaca caaaaatccg

20

<210> 176
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 176
atcaccacc acc agaacgaaaa

20

<210> 177
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 177
accctccagg agtaggtgct

20

<210> 178
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 178
gatgagacag tgggcaaggt

20

<210> 179
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 179
ttgtcaatag caccaagcca

20

<210> 180
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 180
gccttaatag ccccttggt

20

<210> 181
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 181
gcactcagca ttgcacagat

20

<210> 182
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 182
ggacggacaa ttctggaaaa

20

<210> 183
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 183
ctatcacacc tccgatgcct

20

<210> 184
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 184
caagctggta gaatccccaa

20

<210> 185
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 185
tcctttggaga agcagaccgt

20

<210> 186
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 186
tacagcatat gcatgccagg

20

<210> 187
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 187
attcctcagg gcattacag

20

<210> 188
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 188
gcaatctctt gtgtccaggc

20

<210> 189
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 189
attcctcagg gcattacag

20

<210> 190
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 190
tacagcatat gcatgccagg

20

<210> 191
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 191
ggcctggaca caagagattg

20

<210> 192
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 192
aagtgggtgg acagtgaagg

20

<210> 193
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 193
cagcttcctc catcttctgg

20

<210> 194
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 194
agagcctcca gtagatggca

20

<210> 195
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 195
tcgtggacaa gtccttctt

20

<210> 196
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 196
catcgagtat gtcaatggcg

20

<210> 197
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 197
ttgtccagtt ttaggtcccg

20

<210> 198
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 198
cagactgggt tttccgacat

20

<210> 199
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 199
gtcaaagttg tccaggccat

20

<210> 200
<211> 18
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 200
aggacggacc ccaagatg

18

<210> 201
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 201
tgtctcgcac ttcctcacag

20

<210> 202
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 202
ccagaagatg gaggaagctg

20

<210> 203
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 203
tctactggag gctcttggga

20

<210> 204
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 204
gaaaaacgac cagatttacg

20

<210> 205
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 205
gatctcagca gcatagaacc

20

<210> 206
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 206
acacattaag ctgacggact

20

<210> 207
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 207
caaacataag gacacccagt

20

<210> 208
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 208
actgggtgtc cttatgtttg

20

<210> 209
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 209
cctctctttg ggatccttat

20

<210> 210
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 210
gtcataaaga ggatcgacca

20

<210> 211
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 211
gctctgtcta gaagtgcctg

20

<210> 212
<211> 18
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 212
accaagaccg aagagggg

18

<210> 213
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 213
ggcattacac gctaactttt cc

22

<210> 214
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 214
agtgccacca acctggtaag

20

<210> 215
<211> 18
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 215
aagtgcctgc agggatgc

18

<210> 216
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 216
tgctttgggtg agcaatgttt

20

<210> 217
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 217
agggacacccc ttaccaggtt

20

<210> 218
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 218
ctgatgcttt ggtgagcaat

20

<210> 219
<211> 19

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 219
gggacaccct taccaggtt

19

<210> 220
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 220
acaggacaaa tgctgggttg

20

<210> 221
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 221
gtggtaaaga acgcttggt

20

<210> 222
<211> 24
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 222
ggtatctcac ttggtaggaa cctc

24

<210> 223
<211> 17
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 223
aagaacgctt ggctggc

17

<210> 224
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 224
gccgatcctg gtgatgtact

20

<210> 225
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 225
acaatggctc aaaaccgttc

20

<210> 226
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 226
gccttgggaa tttaccacct

20

<210> 227
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 227
agtacatcac caggatcggc

20

<210> 228
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 228
taaaaggcca tgcgataagc

20

<210> 229
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 229
agagctctgt ggggttctca

20

<210> 230
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 230
gaaggggaca gtgttgga

20

<210> 231
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 231
tccatcaagg aaggatccac

20

<210> 232
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 232
ggtgggtaat gattggact

19

<210> 233
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 233
tgacgtggag ggaactgcc

19

<210> 234
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 234
tgagatctgg tgcctctct

20

<210> 235
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 235
gcctgatcta ggctggaaaa

20

<210> 236
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 236
aggcagaaaag cagacaagga

20

<210> 237
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 237
cgacagcact tgtgaccact

20

<210> 238
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 238
ctgcagatgt agaccaggca

20

<210> 239
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 239
ctgtggtgga ttggacagtg

20

<210> 240
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 240
ttgcctaaca ctcccaaacc

20

<210> 241
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 241
tattaggagc accaccaggc

20

<210> 242
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 242
acctgtcttg tgggtggaag

20

<210> 243
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 243
ctgtggtgga ttggacagtg

20

<210> 244
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 244
gtggcttggt gctattgaca

20

<210> 245
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 245
ggggctatta aggccatttt

20

<210> 246
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 246
caattgagga atggctacca a

21

<210> 247
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 247
tggcttcatg tccatttgt

20

<210> 248
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 248
cagaaccaca aaggtaaatt gc

22

<210> 249
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 249
tcatgtttgc tgtccagttt g

21

<210> 250
<211> 29
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 250
gccaccatgc tgggccctgc tgtcctggg

29

<210> 251
<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 251

tcactcatgt ttccctgat ttcc

24

<210> 252

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 252

ctgatttcct gtgttccgt

20

<210> 253

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 253

catgctggcc tacttcatca

20

<210> 254

<211> 29

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 254

gccttgcagg tcagctacgg tgctagcat

29

<210> 255

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 255

tcactcatgt ttccctgat ttcc

24

<210> 256

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 256
aggaagcaga gaaaggccag

20

<210> 257
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 257
tcagaactgc ctctgagctg

20

<210> 258
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 258
tcttcacgta ctgggggaac

20

<210> 259
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 259
actacagcat cagcagcagg

20

<210> 260
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 260
aagctgaaga acttcccggg

20

<210> 261
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 261
tgggctacga cctctttgat

20

<210> 262
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 262
atcttcaggc gctctgtcct

20

<210> 263
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 263
gtacgacctg aagctgtggg

20

<210> 264
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 264
atcttcaggc gctctgtcc

19

<210> 265
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 265
gtacgacctg aagctgtggg

20

<210> 266
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 266
atcttcaggc gctctgtcc

19

<210> 267
<211> 21

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 267
gagtacgacc tgaagctgtg g

21

<210> 268
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 268
atcttcaggc gctctgtcc

19

<210> 269
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 269
tacgacctga agctgtggg

19

<210> 270
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 270
atcttcaggc gctctgtcc

19

<210> 271
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 271
tacgacctga agctgtggg

19

<210> 272
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 272
gctgtcccgga tggatgaac

18

<210> 273
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 273
acctttttgtg gccaggatg

19

<210> 274
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 274
gctgtcccgga tggatgaac

18

<210> 275
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 275
cacctttttgt ggccaggat

19

<210> 276
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 276
gctgtcccgga tggatgaac

18

<210> 277
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 277
cctttttgtgg ccaggatg

18

<210> 278
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 278
cctgaaccag tgggctgt 18

<210> 279
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 279
accttttgtg gccaggatg 19

<210> 280
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 280
cctgaaccag tgggctgt 18

<210> 281
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 281
caccttttgt ggccaggat 19

<210> 282
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 282
tcatgtttcc cctgatttcc 20

<210> 283
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 283
catgctggcc tacttcatca

20

<210> 284
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 284
atgagcaggt aacacctggg

20

<210> 285
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 285
tcatcacctg ggtctccttt

20

<210> 286
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 286
atgagcaggt aacacctggg

20

<210> 287
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 287
ttcatcacct gggctctcctt

20

<210> 288
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 288
tgggttgtgt tctctggttg

20

<210> 289
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 289
cctttttaca gtctgccagg t

21

<210> 290
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 290
tgggttgtgt tctctggttg

20

<210> 291
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 291
gatcccttt ttacagtctg c

21

<210> 292
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 292
acggggttggt tactgtgtgt

20

<210> 293
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 293
caccattgt tagtgctgga

20

<210> 294
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 294
acggggttggt tactgtgtgt

20

<210> 295
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 295
cacacacca cccattgtta

20

<210> 296
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 296
tgcattggcc agactagaaa

20

<210> 297
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 297
cggctgggct atgacctat

19

<210> 298
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 298
tgcattggcc agactagaaa

20

<210> 299
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 299
cggctgggct atgacctatt

20

<210> 300
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 300
gttctgcagc atgatgtcgt

20

<210> 301
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 301
ggcagttgtg actctgttgc

20

<210> 302
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 302
gttctgcagc atgatgtcgt

20

<210> 303
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 303
ctgcaggcag ttgtgactct

20

<210> 304
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 304
ccatcctttt tgctgtctt

20

<210> 305
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 305
tctggaggaa catgtgatgg

20

<210> 306
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 306
caccatcctt ttgctgtc

20

<210> 307
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 307
gaacatgtga tggggcaac

19

<210> 308
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 308
caaagcagca ggaggagtg

19

<210> 309
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 309
aaatgtactg gccaggcaac

20

<210> 310
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 310
agtgctagac ccāgcaccag

20

<210> 311
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 311
aaatgtactg gccaggcaac

20

<210> 312
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 312
gcactgacca gtctgtcacc

20

<210> 313
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 313
gtccccagag aaaagcacag

20

<210> 314
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 314
cagtctgtca ccacctctgg

20

<210> 315
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 315
cagtgggtccc cagagaaaag

20

<210> 316
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 316
tactattcgg ggcttggtgg

20

<210> 317
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 317
gcagcactat gtgcctggta

20

<210> 318
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 318
tactattcgg ggcttggtgg

20

<210> 319
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 319
gcctgggtatt tgategcttt

20

<210> 320
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 320
gctcagctag ggatggagaa

20

<210> 321
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 321
cagctcaggg acacaatgaa

20

<210> 322
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 322
tcctacaggc tagggctcag

20

<210> 323
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 323
cagctcaggg acacaatgaa

20

<210> 324
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 324
gggactgatg tgtggcttgt

20

<210> 325
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 325
aggcgtccca ggaatagaag

20

<210> 326
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 326
ggactgatgt gtggcttggt t

21

<210> 327
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 327
aggcgtccca ggaatagaag

20

<210> 328
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 328
tgtttctggt ctggtggctg

20

<210> 329
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 329
atctgcaggc aggatcagac

20

<210> 330
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 330
ctcagtgggtg ggtgacagtg

20

<210> 331
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 331
atctgcaggc aggatcagac

20

<210> 332
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 332
acacacagta ccaaccccgt

20

<210> 333
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 333
cctgtggtga tcaagaagca

20

<210> 334
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 334
tgcttcttga tcaccacagg

20

<210> 335
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 335
gcaacagagt cacaactgcc

20

<210> 336
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 336
acacacagta ccaaccccg

20

<210> 337
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 337
gcaacagagt cacaactgcc

20

<210> 338
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 338
gggtttatgt ggcaagcact

20

<210> 339
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 339
actccatttg ctttttgtgg

20

<210> 340
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 340
cgctacttcg cttttatccg

20

<210> 341
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 341
atgatgacgt acgacgacga

20

<210> 342
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 342
gaaaacaatc ggggagaagt. c

21

<210> 343
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 343
tgaaattatc acacgccagg

20

<210> 344
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 344
agtgagaggc ccagtctcaa

20

<210> 345
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 345
gatctgatgc cctcttctgc

20

<210> 346
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 346
gctagccttg aagccaacac

20

<210> 347
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 347
tgaacagcat gcttaccag

20

<210> 348
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 348
tccctagagg cctgtctgtc

20

<210> 349
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 349
tcgtctcgga gcctcttcta

20

<210> 350
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 350
gatagtcctt tagccagccc

20

<210> 351
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 351
gccatagctc ctcaactgtc

20

<210> 352
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 352
cagagtgggc tctggtcttc

20

<210> 353
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 353
ttgtgttcag atgctcctgc

20

<210> 354
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 354
ttattttctgt gctagccgcc

20

<210> 355
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 355
atcaagtcaa cgtccccaag

20

<210> 356
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 356
acctggcctg tgctaattctc

20

<210> 357
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 357
gcaccaaccc taagaaagca

20

<210> 358
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 358
tcaggctaac ctcaaactca ca

22

<210> 359
<211> 27
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 359
aaagaaaaga aaagaaaag tcagaca

27

<210> 360
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 360
cccagaactc catcctcaaa

20

<210> 361
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 361
cccaacctgt ggtcagctat

20

<210> 362
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 362
ggggcagggtg ggtaataagt

20

<210> 363
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 363
caaaagccca actccttgag

20

<210> 364
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 364
gctcagtggg taagagcacc

20

<210> 365
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 365
ctacccctgcc gctaattctca

20

<210> 366
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 366
cagtttagcac cccaccctaa

20

<210> 367
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 367
tgtgcacctc tgttcacctg

20

<210> 368
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 368
acctctaggg tttagggga

20

<210> 369
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 369
cctcaggtag tgcaagctcc

20

<210> 370
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 370
tcagttacca agggtttcgg

20

<210> 371
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 371
ataggttggtc acagggcagg

20

<210> 372
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 372
tcagttacca agggtttcgg

20

<210> 373
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 373
ataggttggtc acagggcagg

20

<210> 374
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 374
gtggttgctg ggatttgaac

20

<210> 375
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 375
caagcaacca aacaaccaa

20

<210> 376
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 376
tccggaggac cataaatctg

20

<210> 377
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 377
cacagtccca gtcattccct

20

<210> 378
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 378
gtcccaaaag ctagcacagg

20

<210> 379
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 379
tcatgagcca ccatgtgatt

20

<210> 380
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 380
gaccttcgga agagcagttg

20

<210> 381
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 381
agtgtgtgtc gccatatcca

20

<210> 382
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 382
cctactctct ctccccgatt

20

<210> 383
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 383
ggaaaatggt tggccttgaa

20

<210> 384
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 384
ctggagtgaa aggcaggaag

20

<210> 385
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 385
aggcggcacc atatgaataa

20

<210> 386
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 386
tgagagtggg aattctgttc a

21

<210> 387
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 387
ggatgtaatt ggtggcaagg

20

<210> 388
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 388
ctgttgagg aggtggccta

20

<210> 389
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 389
tgcttgatg ttttctctcg t

21

<210> 390
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 390
tgagagtgcc ctctcttttg

20

<210> 391
<211> 18
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 391
gaaccctga cccagac

18

<210> 392
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 392
tgaagtgcag atttttacat gg

22

<210> 393
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 393
gttttgggggt ggaaaaggat

20

<210> 394
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 394
ccgtcgacat ttaggtgaca

20

<210> 395
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 395
gataactgggg tggtgggtaa

20

<210> 396
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 396
ccgtcgacat ttaggtgaca

20

<210> 397
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 397
cgtcccagct gtgtaactga

20

<210> 398
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 398
ggaagcaaat gctccactaa a

21

<210> 399
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 399
tatccctagc cccttgtgtg

20

<210> 400
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 400
ccgtcgacat ttaggtgaca

20

<210> 401
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 401
gggtcctgtt ggtagtgacc

20

<210> 402
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 402
tataagcagc ccctcattgg

20

<210> 403
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 403
caggccagac actgcttaca

20

<210> 404
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 404
ccttgggatc tgggtgact

20

<210> 405
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 405
tgggtttaga gtacggctgg

20

<210> 406
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 406
acccatttcc taatcccctg

20

<210> 407
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 407
atctctccag cccctctcag

20

<210> 408
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 408
gggctgggaa ttgaacctat

20

<210> 409
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 409
tgaatccctt acagccttgc

20

<210> 410
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 410
gccccataaa atccactcct

20

<210> 411
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 411
gctccggaag gctagaagat

20

<210> 412
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 412
ggtttgggag tgtaggcaa

20

<210> 413
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 413
actcagttgg cctctcctca

20

<210> 414
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 414
acagaaatcc ctcatgcga

19

<210> 415
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 415
tcagtgtgga ccagaaagtc c

21

<210> 416
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 416
tctgcaagtc agctottgat aa

22

<210> 417
<211> 23
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 417
actcataagg gtcaagctgt ctg

23

<210> 418
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 418
tctcccccttt taccactccc

20

<210> 419
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 419
gcaaggagtc aaaaacagca

20

<210> 420
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 420
gctagttggg gaacaaacca

20

<210> 421
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 421
actgcaaattg tccaactcca

20

<210> 422
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 422
cagttacaca gctgggacga

20

<210> 423
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 423
gcaagagcct agcaatccac

20

<210> 424
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 424
cagtttagca cccacccta

20

<210> 425
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 425
tctgcacctc tggtcacctg

20

<210> 426
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 426
gggttcact tgatgctgat

20

<210> 427
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 427
tggctctgttt cctggagctt

20

<210> 428
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 428
tgtagggaat gtttctgcac c

21

<210> 429
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 429
acatggaaca ggattctggc

20

<210> 430
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 430
gcaggcaaac agacagacaa

20

<210> 431
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 431
atgggggatc ccttactgac

20

<210> 432
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 432
cggtcaggag tagtgtgggt

20

<210> 433
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 433
cagcagctga tattgaggca

20

<210> 434
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 434
aatgatgaag tgtcagcctc ag

22

<210> 435
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 435
caacagaact caaagcctgg

20

<210> 436
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 436
agcaggcaca ggtctcttgt

20

<210> 437
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 437
aagaacagga cagtgggtggg

20

<210> 438
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 438
cagcgattgg ctcttctctt 20

<210> 439
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 439
ggggcttcct ttctgaggta 20

<210> 440
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 440
agctcaggtc cagcttggtta 20

<210> 441
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 441
attttccct cctgcttctc 20

<210> 442
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 442
ccaagcctct gctggttata 20

<210> 443
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 443
tgagggtgga gaatggaaag

20

<210> 444
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 444
gccccataaa atccactcct

20

<210> 445
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 445
ttgcctaaca ctccaaacc

20

<210> 446
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 446
cagttacaca gctgggacga

20

<210> 447
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 447
gcaagagcct agcaatccac

20

<210> 448
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 448
cagcaccttc ctctgggtctc

20

<210> 449
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 449
tgtctccaga ggttctgcct

20

<210> 450
<211> 24
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 450
tggtggtgta atactattcc ttg

24

<210> 451
<211> 26
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 451
tctttaattt ttggcttttt gataca

26

<210> 452
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 452
cagctgtgtg catgttgacc

20

<210> 453
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 453
catcatgaag actcagggca

20

<210> 454
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 454
gtccacacct ggcttttggt

20

<210> 455
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 455
cagcactcag tgaggttcca

20

<210> 456
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 456
atgtaatgga agggctgctg

20

<210> 457
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 457
cagcactcag tgaggttcca

20

<210> 458
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 458
aacacggcat gaaactcagg a

21

<210> 459
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 459
gggtatcatt gtcacctcca

20

<210> 460
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 460
cacaggocaa gttgttggtg

20

<210> 461
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 461
caggggacct totgaatgat

20

<210> 462
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 462
agctcaggtc cagcttggtg

20

<210> 463
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 463
accacaaaat tttccctcc

20

<210> 464
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 464
cgggacctaa aactggacaa

20

<210> 465
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 465
tggggacagt taccaggaag

20

<210> 466
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 466
ccggaggacc ataaatctga

20

<210> 467
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 467
cctcaaaaac aagcctgagc

20

<210> 468
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 468
ccttcagaaa tgtgtttgga ca

22

<210> 469
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 469
tcctgagttc aaatcccagc

20

<210> 470
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 470
ctttccattc tccaccctca

20

<210> 471
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 471
aggtcctagg gagaggtcca

20

<210> 472
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 472
aggcctaccc aaggacatct

20

<210> 473
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 473
gcagtgagct gcagagtttg

20

<210> 474
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 474
agacacccta ggtcctgctg

20

<210> 475
<211> 22

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 475
tgatctttcc aaacgcataa ga

22

<210> 476
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 476
gcaagcaacc tgaacatgaa

20

<210> 477
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 477
gcttacgatg gtcgtgaggt

20

<210> 478
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 478
acatgcctgc ctatctttgc

20

<210> 479
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 479
ggaacctgtt ttccatggtg

20

<210> 480
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 480
accttggtcc tgggtgagc

20

<210> 481
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 481
tagctgggac gtggtatggt

20

<210> 482
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 482
ccatgggaga ccagaaggta

20

<210> 483
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 483
tgagtgtcct ctgcctgatg

20

<210> 484
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 484
gcgctgacat cctcctatgt

20

<210> 485
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 485
cccactatgg tcccagagaa

20

<210> 486
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 486
ttgcacgtct ttgtttcgag 20

<210> 487
<211> 24
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 487
aaaggggaat agacctgagt agaa 24

<210> 488
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 488
ccaagagtca gccttggagt 20

<210> 489
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 489
ggacaggtag ctcaccaaac 20

<210> 490
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 490
tgccagcttt ggctatcat 19

<210> 491
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 491
ttcattgtgt ccctgagctg

20

<210> 492
<211> 24
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 492
agctttggct atcatgggtc tcag

24

<210> 493
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 493
accaccgcca ctgttctcat ct

22

<210> 494
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 494
tgtgggggaa gaacatagaa

20

<210> 495
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 495
tgatgtgtgg cttgtttctc tt

22

<210> 496
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 496
ataggtgggg agggagctaa

20

<210> 497
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 497
tgatgtgtgg cttgtttctc tt

22

<210> 498
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 498
tgtgcctgtc acagcaactt

20

<210> 499
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 499
catgctagca ccgtagctga

20

<210> 500
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 500
ggagacettc ccctccttct

20

<210> 501
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 501
gctgtagttg aagagggcgt

20

<210> 502
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 502
gtgcttggct tctccag 18

<210> 503
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 503
caggctgtac tccatgtcca 20

<210> 504
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 504
tggagtacga cctgaagctg 20

<210> 505
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 505
actcatcctg gccacaaaag 20

<210> 506
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 506
gaacaggagg acgctgagg 19

<210> 507
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 507
cttttgtggc caggatgagt

20

<210> 508
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 508
tcacctcacc tggttgtcag

20

<210> 509
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 509
gtacgacctg aagctgtggg

20

<210> 510
<211> 27
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 510
ggctgagatc acaggggttg gtcactc

27

<210> 511
<211> 27
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 511
ccgtgcctgt tggaagttgc ctctgcc

27

<210> 512
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 512
aattcccagc aaccactcac

20

<210> 513
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 513
cagacactcc agaagagggc

20

<210> 514
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 514
tgactgctct tccgaaggtt

20

<210> 515
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 515
tttgtggaat agccaaagcc

20

<210> 516
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 516
tctctctctct cttctccccc

20

<210> 517
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 517
agcaggggtgc atcaccttat

20

<210> 518
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 518
taggagtgcc ccatagggtg

20

<210> 519
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 519
tcattgtacc cagccagtca

20

<210> 520
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 520
aggactgagc ctggatgaga

20

<210> 521
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 521
ctgggcgttt tgttttgttt

20

<210> 522
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 522
cttcctcctg cagctaccac

20

<210> 523
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 523
accctgctac aacgcagact

20

<210> 524
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 524
tccaaccttg acacccattt

20

<210> 525
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 525
agccagggt acacagagaa

20

<210> 526
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 526
ctgcttttcc tcagcaactg

20

<210> 527
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 527
attcgccgtt agaagctagg

20

<210> 528
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 528
aactgtacgt ggctgctggt

20

<210> 529
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 529
attcgccgtt agaagctagg

20

<210> 530
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 530
gccagggtgac ccttatgaaa

20

<210> 531
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 531
gagagatggc agacagaggc

20

<210> 532
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 532
agctctctgt ccctggtgaa

20

<210> 533
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 533
tgccaaccac tagcctctct

20

<210> 534
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 534
ctgaaccctc cactctcctg

20

<210> 535
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 535
agccagggt acacagagaa

20

<210> 536
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 536
agccagggt acacagagaa

20

<210> 537
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 537
accctgctac aacgcagact

20

<210> 538
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 538
gcaagtttca ggagctaggg

20

<210> 539
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 539
ccccagaacc agagaccata

20

<210> 540
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 540
ccccagaacc agagaccata

20

<210> 541
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 541
ctaggggact ctgccaagtg

20

<210> 542
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 542
caagacaccc agtcccaact

20

<210> 543
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 543
tacttcccct ttcccgaact

20

<210> 544
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 544
tccttggtgc ttaccctcac

20

<210> 545
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 545
tgttcctgag ttcacaacgc

20

<210> 546
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 546
attcccagca actacatggc

20

<210> 547
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 547
acatgtccac tgtggcaaaa

20

<210> 548
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 548
tgtcatgagt ttgaggccag

20

<210> 549
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 549
atcagacagc ccacaacctc

20

<210> 550
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 550
tatgtgccac cacacctgtc

20

<210> 551
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 551
gctcaaggaa ggacacacct

20

<210> 552
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 552
tgctcttaac attttgagcc at

22

<210> 553
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 553
gctcagcccc tgaatcaata

20

<210> 554
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 554
gggatctgcc tgtcttacca

20

<210> 555
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 555
ggaaggtagg gcctggtaat

20

<210> 556
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 556
gctccaagat ctgtgcgatt

20

<210> 557
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 557
ttagcgttag ggtgaggggtg

20

<210> 558
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 558
ggagactacg gacttgtggc

20

<210> 559
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 559
cagttcttcc cgaaaaccac

20

<210> 560
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 560
tttctgggaa ctgagatggc

20

<210> 561
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 561
gttggggctg ctcataaaaa

20

<210> 562
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 562
gctgtggctc tcttgagtt

20

<210> 563
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 563
ctctgatttc ccacatgcct

20

<210> 564
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 564
aagagggagc actgaggaca

20

<210> 565
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 565
cagcagcaaa tgacctttca

20

<210> 566
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 566
gaggcaggca gatttctgag

20

<210> 567
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 567
gtttcacatg ttgtggtggc

20

<210> 568
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 568
gggacctttg ggatagcatt

20

<210> 569
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 569
tcagacatct ctggcctcct

20

<210> 570
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 570
ttcactaagt tgcccaggct

20

<210> 571
<211> 22

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 571
tgcctttttc tcacattgtc tc

22

<210> 572
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 572
ttagaagcag aggcagaggc

20

<210> 573
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 573
gacctttgga agagcagtcg

20

<210> 574
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 574
tggcagctca caatgtcttt

20

<210> 575
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 575
ggtgtggtgt aggggaagaa

20

<210> 576
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 576
tttcaactgc aaacacaaac ag 22

<210> 577
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 577
agggcccaagg aaggagaat 19

<210> 578
<211> 24
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 578
gcaaatatat aggtaccga gctg 24

<210> 579
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 579
cagattctcc agctgtcagg 20

<210> 580
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 580
ctgtgtttcc gcaccaagt 19

<210> 581
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 581
ctgcccgctcc ttatcttctg 20

<210> 582
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 582
acgcacgctc actcatacac

20

<210> 583
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 583
cagcagaggt gatgggttct

20

<210> 584
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 584
ttgtcacaca gtggttaa at gc

22

<210> 585
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 585
tagaaccgtg gctgaggact

20

<210> 586
<211> 24
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 586
ccgtaagata tgaaagaact tgga

24

<210> 587
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 587
taatcctggc ttagcgcttg

20

<210> 588
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 588
tagaaagcac aggggacagg

20

<210> 589
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 589
ccttcctcgt ctgagctgtt

20

<210> 590
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 590
ttgggacgtg acctgagaat

20

<210> 591
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 591
tatgtgtctg gccgttgctc

20

<210> 592
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 592
gatgtgggtg caggtgaag

19

<210> 593
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 593
cccttctctgg agtgtctgaa

20

<210> 594
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 594
tctaggcagg gctacctttt t

21

<210> 595
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 595
gctgagcagc ctctagcaa

19

<210> 596
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 596
accatggcctt ttcccagtaa

20

<210> 597
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 597
ctgtgccttt ggtgatcaga

20

<210> 598
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 598
tgtggcactc tacggcataa

20

<210> 599
<211> 23
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 599
tgcataccta ttaagcctca acc

23

<210> 600
<211> 23
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 600
aagaatttgc aaagactgtg aga

23

<210> 601
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 601
ctggaccttt ggaagagcag

20

<210> 602
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 602
ggtggctcaa accatccata

20

<210> 603
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 603
gagggcaatg agcaaaatgt

20

<210> 604
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 604
ggtcctgtct ctggttcagg

20

<210> 605
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 605
taacacccac atcaggcaac

20

<210> 606
<211> 22
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 606
tttcatttcc tgggtgtcct tt

22

<210> 607
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 607
aaacacaggc ggaacgatag

20

<210> 608
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 608
ctatcgttcc gcctgtgttt

20

<210> 609
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 609
aaggaagagg atggagaaag a

21

<210> 610
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 610
cgggtcttaa tggagcagag

20

<210> 611
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 611
tcctccccag ttacctagca

20

<210> 612
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 612
cagcaggcaa gatgacctc

19

<210> 613
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 613
gtccctcacc agccatgtta

20

<210> 614
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 614
agcctgggct aagttgtgtg

20

<210> 615
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 615
tatggggcaa tggtgttctt

20

<210> 616
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 616
atggtggctc acaaccatct

20

<210> 617
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 617
ttgtcctctg attgcagcat

20

<210> 618
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 618
cttgggtcat caggctttgt

20

<210> 619
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 619
aagctgccct gctctctcta, 20

<210> 620
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 620
atgctcagcc tgctttgttt 20

<210> 621
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 621
gctgatagcc ctgggttcta 20

<210> 622
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 622
tgtacgcaca aattgacttg c 21

<210> 623
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 623
gaatccacat tgcaaagcct a 21

<210> 624
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 624
cacaggcaaa tgaaggggaag

20

<210> 625
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 625
ccagacttct ccagctctcc

20

<210> 626
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 626
tcctcgagag gctctagggtt t

21

<210> 627
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 627
tgcctagtca accacaggag

20

<210> 628
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 628
cctgtggttg actaggcaga a

21

<210> 629
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 629
gcctgatagc ctggaataca

20

<210> 630
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 630
aaagggatgt gtggcgtaag

20

<210> 631
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 631
caaaacccaa ccttctcagc

20

<210> 632
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 632
tgcactgacc gtgatagagg

20

<210> 633
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 633
cgggtgtagct ctggctgtct

20

<210> 634
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 634
catctcacca actcgcaatt

20

<210> 635
<211> 21

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 635
tttctgggaa caaagaggct a

21

<210> 636
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 636
gaacccaagt gttggggtaa

20

<210> 637
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 637
tggaagccca tctgtctctt

20

<210> 638
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 638
aaatgcaagt gggcgcttct

20

<210> 639
<211> 19
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 639
ccagaagagg gcgtcagat

19

<210> 640
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 640
gggtgtgcacc accatattca

20

<210> 641
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 641
gggaattatc agccaaaaag c

21

<210> 642
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 642
gcccactga aagctcaact

20

<210> 643
<211> 21
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 643
ggaaggggga taacaattga a

21

<210> 644
<211> 23
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 644
tgctaatttc aagcacagtg aga

23

<210> 645
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 645
agcttgacac cttgacagca

20

<210> 646
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 646
aacctgcaga gaggagacca

20

<210> 647
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 647
ctccaagggg aggactcatt

20

<210> 648
<211> 24
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 648
ttcaattgag tttctctcct ctga

24

<210> 649
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 649
tgcaggacca agaagtaggc

20

<210> 650
<211> 20
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 650
cgagatctga tgcctcttc

20

<210> 651
<211> 20

<212> DNA
<213> Mouse

<400> 651
tgctgagagc agaaaaggaa

20

<210> 652
<211> 166
<212> DNA
<213> Mouse

<400> 652
gcagtgagct gcagagtttg cagaatgagg gcactctaaa ctcacaaagt gaggaggccc 60
ttccctcaca ctccagatgg ctgatagggt gcattacatg gtccancgcg cgcacgcgct 120
cagatgcaat ctccacattc ataaccagat gtccttgggt aggcct 166

【手続補正書】特許協力条約第 3 4 条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成 1 4 年 5 月 3 0 日 (2 0 0 2 . 5 . 3 0)

【手続補正 1】

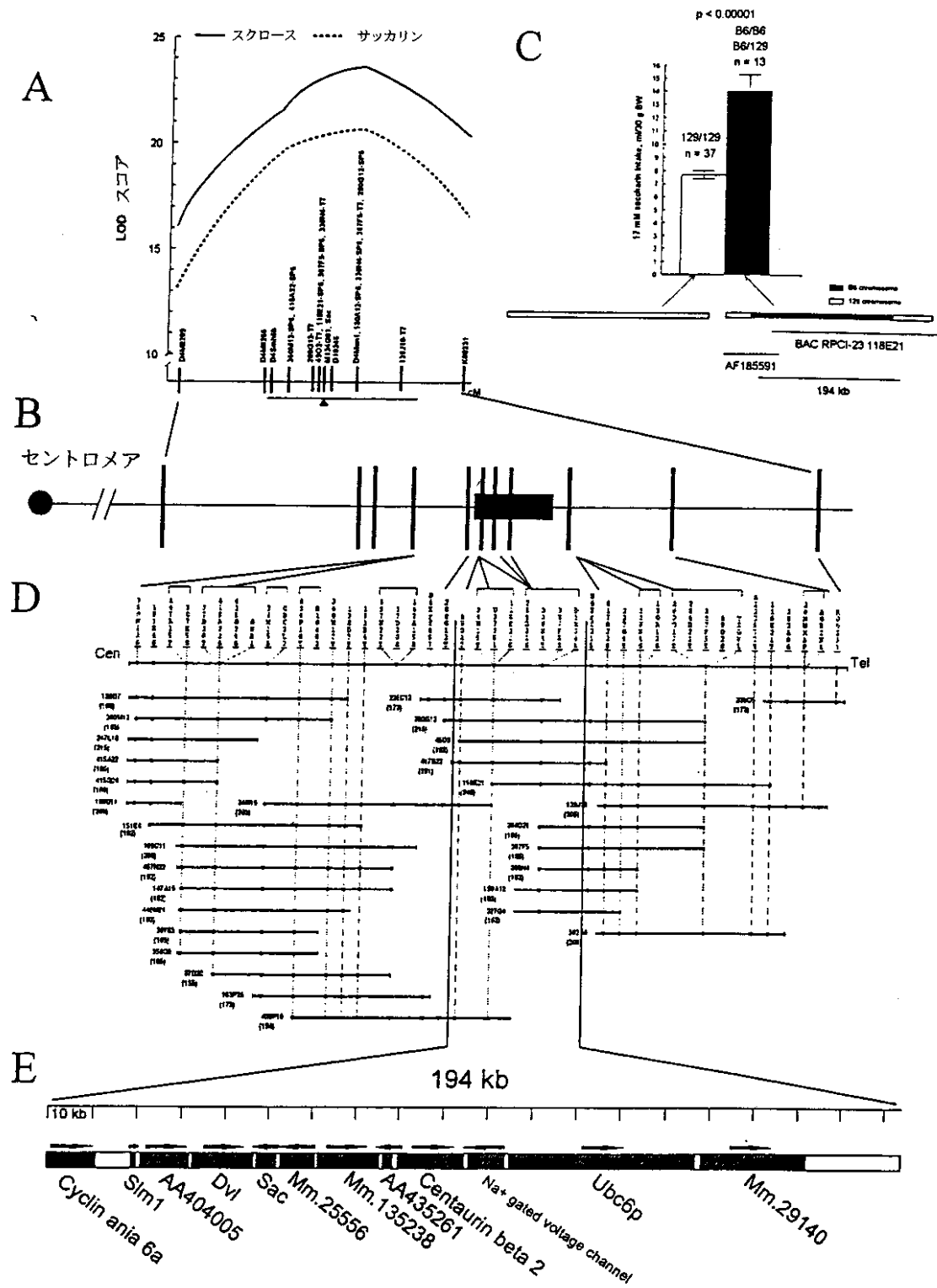
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

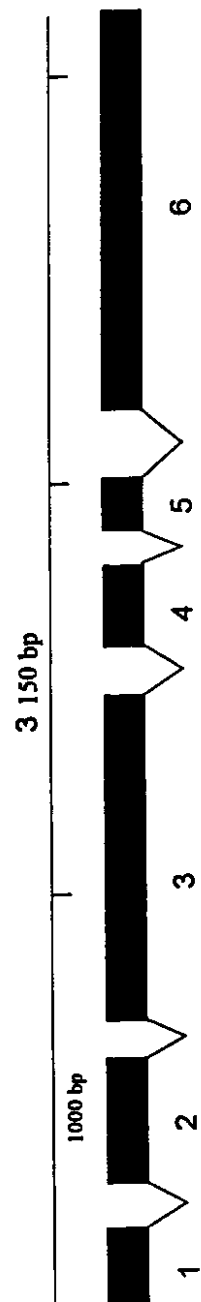
【補正方法】変更

【補正の内容】

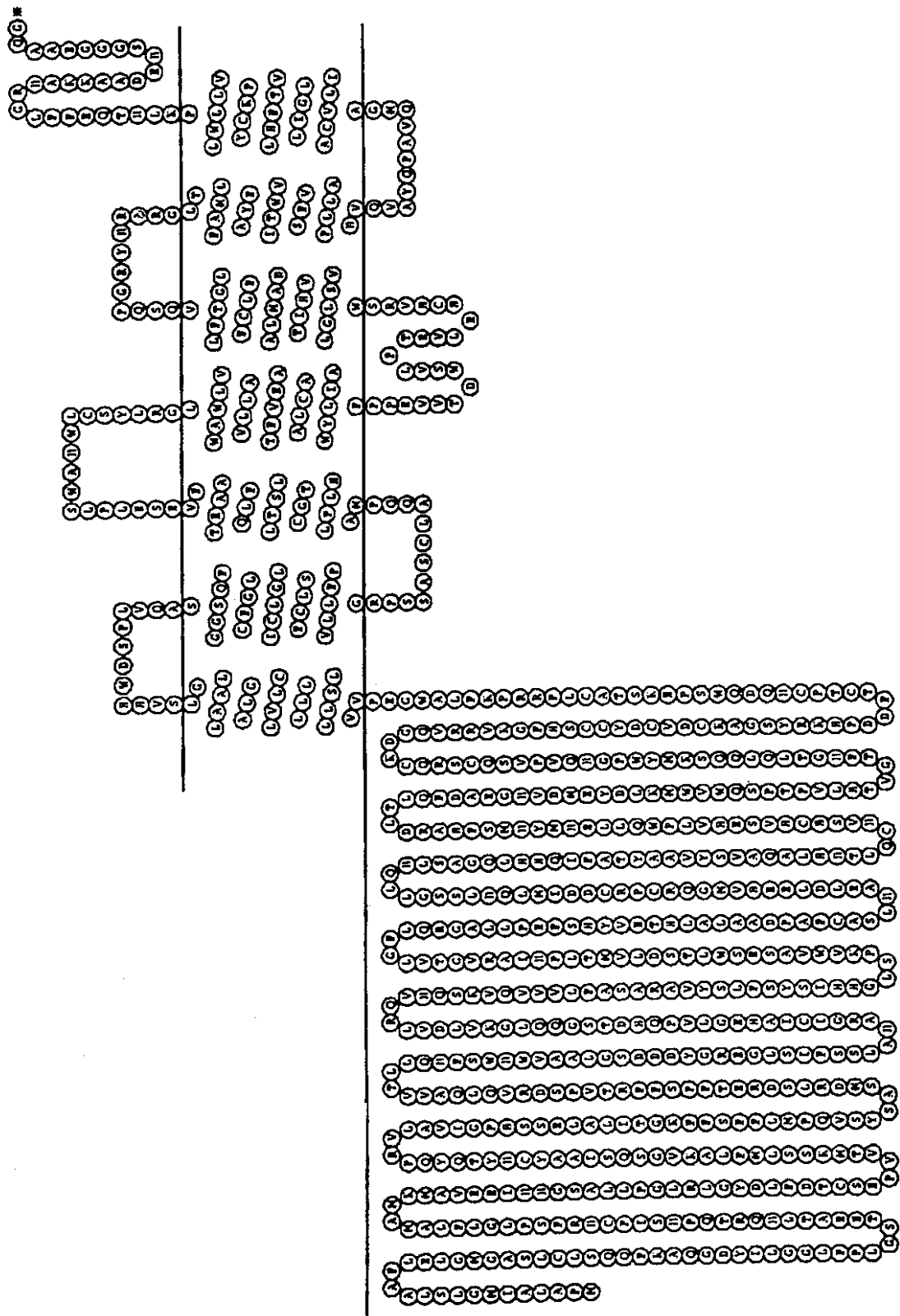
【図1】



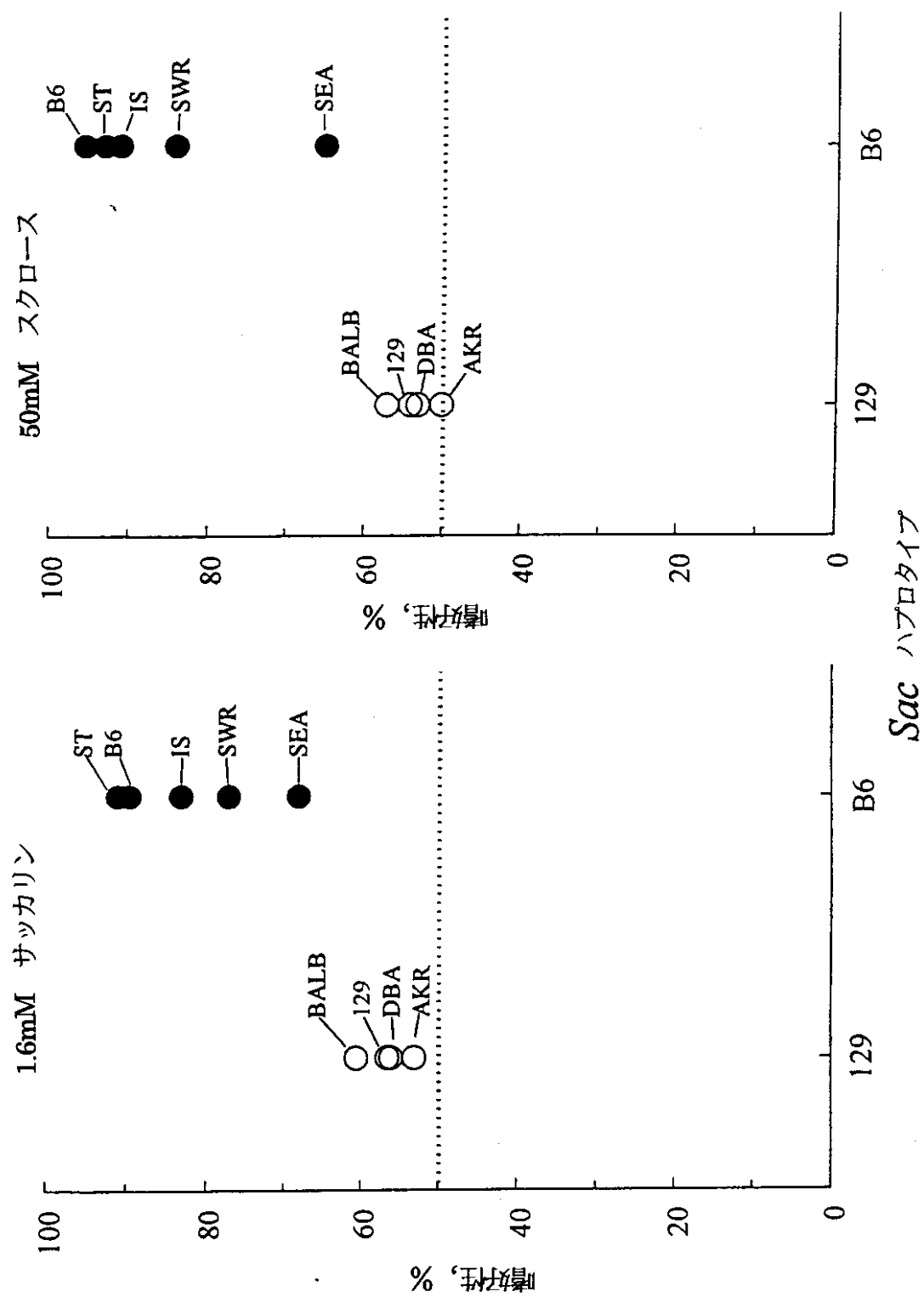
【図 2 B】



【図 2 C】



【図3】



【図5】

mSAC 1 IMGLSLAFLFLGHGASLCLSQKACQYSGS-TEEATLNQFCN
CaSenGPCR 1 ---FYSCQWLLALTWHTSAYGPDRAQKKSHFVAAKDDDLRAE

mSAC 60 PNMISPLFLFLAMQNGSGRDEPVPVTKSEK
CaSenGPCR 58 EIIINFRFRWLQIFSSPMNTSRNTVSKAEAKS

mSAC 120 --GQSAAZYQYQYRVPHSEALITKFFSLHSA-DRD
CaSenGPCR 118 EDLNDDEECENHISTATGCTAVNLLGLYASRLN

mSAC 178 ETPIFSSRVLOVTEQMSRAESSESSISLNA
CaSenGPCR 178 NQKLLSENEHATADSEYRSTSAFSEKREEED

mSAC 238 AHGYPHDTQQLDLPROMKQVSAARAYSFSYS
CaSenGPCR 238 DFSESYSD--EEE--QHEVEVATKSSSPDEPIKEI

mSAC 298 SLEEDMTLPNIARTVLOSLUSSEETHLALAA-DPCASLN-
CaSenGPCR 294 LAASISAMPQYFHVGTALALQCGREKKVHPKSHMSAKEFW

mSAC 356 AELDLEEHVQRCPRCDILQNLSD-----LLQNSA-----QL
CaSenGPCR 354 ETFNCHLQEGSKGPLPVTFRGHEEAFRPTTH

mSAC 394 HQISATACQHNITLQN-----VSHRVSELPENYNES-HARD
CaSenGPCR 414 LHSNVLLHODIYTNGSLADINKEAKHRKNTNNM

mSAC 447 -LTQAEINDMEDDQVWQSP--PLUTTEG-----TQQSQYPN
CaSenGPCR 474 ECHTECDVGNSSINHLSPESIPIETYSPIFTEEELSF

mSAC 498 --QVQCKDOVE-RKKFHSQASRKHPDFTTPNQOP
CaSenGPCR 534 EEFELATREITEPESSPDSDETASANKPDEMN

mSAC 555 KSAEPERPKAAGVVSLLLOVGLALAASTHWDEEGGSQFCF
CaSenGPCR 594 NKSIAEIEISITFGAATFAVGFTAFVFFHFRNEKRELSYL

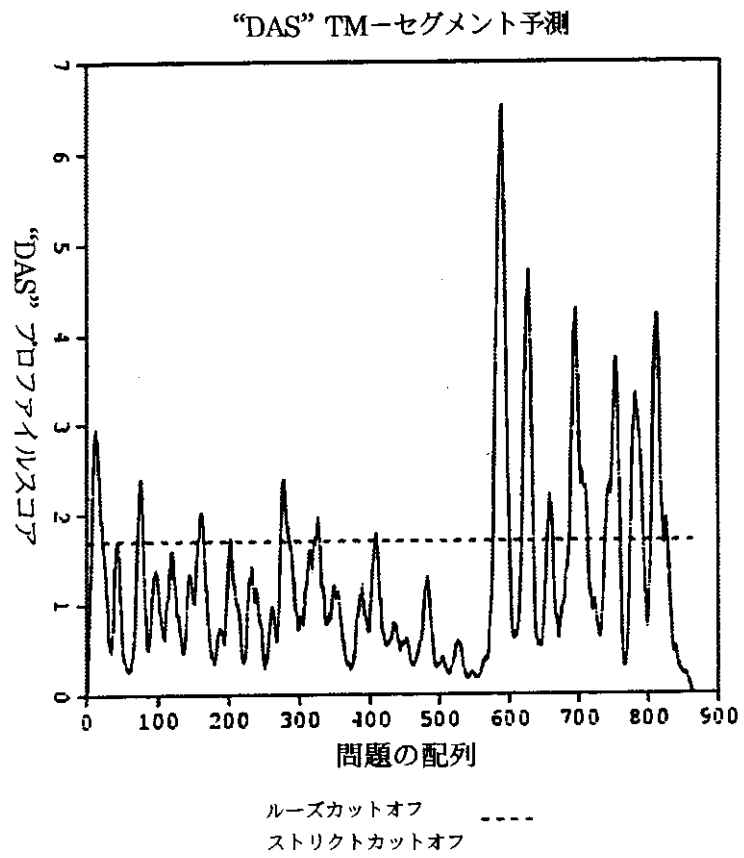
mSAC 615 GICGLFCLVLPRESSASLAQMAHPLTGETTFOAAETTESLP-SWA
CaSenGPCR 654 LFSLCCFSISFIEQDWERLRAFGSFVLCKLKTNRVLVFAKPTS

mSAC 675 ELCSLRGLWALIAKEAASAWKIAFEVVDWSLPTELEHVRMS
CaSenGPCR 714 -HRKRWGLNLQSEFCQIVVIAVYTAASSYRNQEEDEINFITEGDA

mSAC 735 LHITNASTFGLT LVQSQGRREGEAAATKLLNVQVA
CaSenGPCR 773 FFIGYTCAEFFAKSRKLENSFFSIPITAYSTYKG

mSAC 795 QPQGVVCALETVFHLPCQLKLQFFLGRNADENSGGEAAQ
CaSenGPCR 833 VSEIHAASFACIFFNTTQKSRTEVRCSTFKVAARLRRS

【図6】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 01/13387	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C12N15/12 C07K14/705 G01N33/68 C12Q1/68 C07K16/28 A61K38/17 A01K67/027 //A61P3/04,3/10,25/32	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C12N C07K A61K C12Q G01N A01K	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, SEQUENCE SEARCH	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
	Relevant to claim No.
A	TORDOFF M G ET AL: "Influence of saccharin preference (sac) locus on ethanol preference in mice." ALCOHOLISM CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH, vol. 22, no. 3 ABSTR. SUPPL., May 1998 (1998-05), page 101A XP001073549 Abstract 587 ISSN: 0145-6008 the whole document & Scientific Meeting of the Research Society on Alcoholism; Hilton Head Island, South Carolina, USA; June 20-25, 1998 --- -/--
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.	
☒ Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art 'Z' document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 April 2002	10/05/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Andres, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 01/13387

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HOON M A ET AL: "PUTATIVE MAMMALIAN TASTE RECEPTORS: A CLASS OF TASTE-SPECIFIC GPCRS WITH DISTINCT TOPOGRAPHIC SELECTIVITY" CELL, vol. 96, 19 February 1999 (1999-02-19), pages 541-551, XP000922524 ISSN: 0092-8674 cited in the application ---	
A	BACHMANOV ALEXANDER A ET AL: "Sucrose consumption in mice: Major influence of two genetic loci affecting peripheral sensory responses." MAMMALIAN GENOME, vol. 8, no. 8, 1997, pages 545-548, XP002197056 ISSN: 0938-8990 cited in the application ---	
E	WO 01 66563 A (SENOYX INC) 13 September 2001 (2001-09-13) the whole document ---	1-38
E	WO 01 90359 A (INCYTE GENOMICS INC ;KALLICK DEBORAH A (US); PATTERSON CHANDRA (US) 29 November 2001 (2001-11-29) SEQ IDs 1 and 24 claims ---	1-38
E	WO 01 64882 A (SILOS SANTIAGO INMACULADA ;GALVIN KATHERINE M (US); GLUCKSMANN MAR) 7 September 2001 (2001-09-07) SEQ IDs 13-15 (GPCR 50289) claims ---	1-38
T	KITAGAWA M ET AL: "Molecular genetic identification of a candidate receptor gene for sweet taste." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 283, no. 1, 27 April 2001 (2001-04-27), pages 236-242, XP002197055 ISSN: 0006-291X the whole document ---	1-38
T	SAINZ E ET AL: "Identification of a novel member of the T1R family of putative taste receptors." JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, vol. 77, no. 3, May 2001 (2001-05), pages 896-903, XP002197057 ISSN: 0022-3042 the whole document ---	1-38

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 01/13387

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	NELSON G ET AL: "Mammalian sweet taste receptors." CELL, vol. 106, no. 3, 10 August 2001 (2001-08-10), pages 381-390, XP002197058 ISSN: 0092-8674 the whole document ---	1-38
T	MAX MARIANNA ET AL: "Tas1r3, encoding a new candidate taste receptor, is allelic to the sweet responsiveness locus Sac." NATURE GENETICS, vol. 28, no. 1, May 2001 (2001-05), pages 58-63, XP002197059 ISSN: 1061-4036 the whole document ---	1-38
T	MONTMAYEUR J P ET AL: "A candidate taste receptor gene near a sweet taste locus." NATURE NEUROSCIENCE, vol. 4, no. 5, May 2001 (2001-05), pages 492-498, XP001073542 ISSN: 1097-6256 the whole document ---	1-38
T	BACHMANOV A A ET AL: "Positional cloning of the mouse saccharin preference (Sac) locus." CHEMICAL SENSES., vol. 26, no. 7, September 2001 (2001-09), pages 925-933, XP001073408 ISSN: 0379-864X the whole document -----	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 01/13387

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0166563	A	13-09-2001	AU 4008601 A	17-09-2001
			WO 0166563 A2	13-09-2001
WO 0190359	A	29-11-2001	AU 6181401 A	03-12-2001
			AU 6472101 A	26-11-2001
			WO 0187937 A2	22-11-2001
			WO 0190359 A2	29-11-2001
WO 0164882	A	07-09-2001	AU 4334501 A	12-09-2001
			WO 0164882 A2	07-09-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード [*] (参考)
A 6 1 K 48/00		A 6 1 P 3/10	4 C 0 8 4
A 6 1 P 3/04		25/32	4 C 0 8 5
3/10		43/00	1 1 1 4 H 0 4 5
25/32		C 0 7 K 14/705	
43/00	1 1 1	16/28	
C 0 7 K 14/705		C 1 2 N 1/19	
16/28		1/21	
C 1 2 N 1/19		C 1 2 P 21/02	C
1/21		C 1 2 Q 1/02	
5/10		1/68	A
C 1 2 P 21/02		G 0 1 N 33/15	Z
C 1 2 Q 1/02		33/50	Z
1/68		33/53	M
G 0 1 N 33/15		33/566	
33/50		C 1 2 N 15/00	Z N A A
33/53		5/00	A
33/566		A 6 1 K 37/02	

(31)優先権主張番号 6 0 / 2 4 7 , 4 4 3

(32)優先日 平成12年11月10日(2000 . 11 . 10)

(33)優先権主張国 米国 (U S)

(81)指定国 E P (A T , B E , C H , C Y ,
D E , D K , E S , F I , F R , G B , G R , I E , I
T , L U , M C , N L , P T , S E , T R) , O A (B F
, B J , C F , C G , C I , C M , G A , G N , G W ,
M L , M R , N E , S N , T D , T G) , A P (G H , G
M , K E , L S , M W , M Z , S D , S L , S Z , T Z
, U G , Z W) , E A (A M , A Z , B Y , K G , K Z ,
M D , R U , T J , T M) , A E , A G , A L , A M ,
A T , A U , A Z , B A , B B , B G , B R , B Y , B
Z , C A , C H , C N , C O , C R , C U , C Z , D E
, D K , D M , D Z , E E , E S , F I , G B , G D ,
G E , G H , G M , H R , H U , I D , I L , I N , I
S , J P , K E , K G , K P , K R , K Z , L C , L K
, L R , L S , L T , L U , L V , M A , M D , M G ,
M K , M N , M W , M X , M Z , N O , N Z , P L , P
T , R O , R U , S D , S E , S G , S I , S K , S L
, T J , T M , T R , T T , T Z , U A , U G , U S ,
U Z , V N , Y U , Z A , Z W

(72)発明者 アレグザンダー・エイ・バクマノフ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19104 .
フィラデルフィア . マーケットストリート
3500 . ザ・モネル・ケミカル・センシズ・
センター

- (72)発明者 ゲアリー・ケイ・ビーチャム
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州19104 .
 フィラデルフィア . マーケットストリート
 3500 . ザ・モネル・ケミカル・センシズ・
 センター
- (72)発明者 アウロピンド・チャッタージェー
 アメリカ合衆国カリフォルニア州94501 .
 アラミーダ . クリントンアベニュー2106 .
 アpartment・エイ
- (72)発明者 ピーター・ジェイ・デヨング
 アメリカ合衆国カリフォルニア州94404 .
 フォスターシティ . カタマーランストリー
 ト631 ナンバー 4
- (72)発明者 シャンルー・リー
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州19104 .
 フィラデルフィア . マーケットストリート
 3500 . ザ・モネル・ケミカル・センシズ・
 センター
- (72)発明者 シーア・リー
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州19104 .
 フィラデルフィア . マーケットストリート
 3500 . ザ・モネル・ケミカル・センシズ・
 センター
- (72)発明者 ジェフリー・ディー・オーメン
 アメリカ合衆国カリフォルニア州94501 .
 アラミーダ . ヴェルサイユアベニュー1817
- (72)発明者 ダニエル・アール・リード
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州19104 .
 フィラデルフィア . マーケットストリート
 3500 . ザ・モネル・ケミカル・センシズ・
 センター
- (72)発明者 デイヴィッド・ロス
 アメリカ合衆国カリフォルニア州94501 .
 アラミーダ . パーバースポイントロード
 2651 . アpartment・ディー
- (72)発明者 マイクル・ガイ・トーアドフ
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州19104 .
 フィラデルフィア . マーケットストリート
 3500 . ザ・モネル・ケミカル・センシズ・
 センター

F ターム(参考) 2G045 AA29 AA35 CB01 FB02
4B024 AA01 AA11 BA63 BA80 CA03
CA04 CA09 CA12 CA20 DA01
DA02 DA05 DA11 DA12 GA11
GA25 HA11 HA13 HA14
4B063 QA01 QA05 QA13 QA17 QA19
QQ21 QQ41 QQ43 QQ53 QQ61
QQ79 QQ89 QR08 QR32 QR35
QR40 QR56 QR62 QR77 QR80
QR84 QS16 QS25 QS33 QS34
QS36 QX01 QX02
4B064 AG20 CA01 CA19 CC01 CC24
DA01 DA13
4B065 AA01X AA58X AA72X AA87X
AA91X AA91Y AA93Y AB01
AC14 AC20 BA02 BA16 CA24
CA43 CA44 CA46
4C084 AA01 AA02 AA07 BA01 BA02
BA08 BA22 CA18 CA23 DC50
MA17 MA34 MA35 MA37 MA41
MA43 MA52 MA55 MA56 MA66
4C085 AA13 AA14 BB11 EE01 GG01
GG02 GG08
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10
CA40 DA50 DA75 EA20 EA50
FA71 FA74

专利名称(译)	与感知碳水化合物和其他甜味剂相关的基因和序列变异		
公开(公告)号	JP2003531614A	公开(公告)日	2003-10-28
申请号	JP2001580356	申请日	2001-04-25
[标]申请(专利权)人(译)	华纳兰茂公司 蒙乃尔化学感官中心		
申请(专利权)人(译)	华纳 - 兰伯特公司，有限公司，责任，公司 蒙乃尔化学感官中心		
[标]发明人	アレグザンダーエイバクマノフ ゲアリー・ケイ・ビーチャム アウロピンドチャッタージェー ピーター・ジェイ・デヨング シャンルー・リー シー・アリー ジェフリー・ディー・オーメン ダニエル・アール・リード デイヴィッド・ロス マイクル・ガイ・トーアドフ		
发明人	アレグザンダー・エイ・バクマノフ ゲアリー・ケイ・ビーチャム アウロピンド・チャッタージェー ピーター・ジェイ・デヨング シャンルー・リー シー・アリー ジェフリー・ディー・オーメン ダニエル・アール・リード デイヴィッド・ロス マイクル・ガイ・トーアドフ		
IPC分类号	A01K67/027 A61K38/00 A61K39/395 A61K48/00 A61P3/04 A61P3/10 A61P25/28 A61P25/32 A61P43/00 C07K14/705 C07K16/28 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12N15/12 C12P21/02 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/566		
CPC分类号	A01K2217/05 A61K38/00 A61P3/04 A61P3/10 A61P25/28 A61P25/32 A61P43/00 C07K14/705		
FI分类号	A01K67/027 A61K39/395.D A61K39/395.N A61K48/00 A61P3/04 A61P3/10 A61P25/32 A61P43/00.111 C07K14/705 C07K16/28 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.M G01N33/566 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.A A61K37/02		
F-TERM分类号	2G045/AA29 2G045/AA35 2G045/CB01 2G045/FB02 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA63 4B024/BA80 4B024/CA03 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/CA12 4B024/CA20 4B024/DA01 4B024/DA02 4B024/DA05 4B024/DA11 4B024/DA12 4B024/GA11 4B024/GA25 4B024/HA11 4B024/HA13 4B024/HA14 4B063/QA01 4B063/QA05 4B063/QA13 4B063/QA17 4B063/QA19 4B063/QQ21 4B063/QQ41 4B063/QQ43 4B063/QQ53 4B063/QQ61 4B063/QQ79 4B063/QQ89 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR40 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QR77 4B063/QR80 4B063/QR84 4B063/QS16 4B063/QS25 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX01 4B063/QX02 4B064/AG20 4B064/CA01 4B064/CA19 4B064/CC01 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA01X 4B065/AA58X 4B065/AA72X 4B065/AA87X 4B065/AA91X 4B065/AA91Y 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/AC20 4B065/BA02 4B065/BA16 4B065/CA24 4B065/CA43 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA01 4C084/AA02 4C084/AA07 4C084/BA01 4C084/BA02 4C084/BA08 4C084/BA22 4C084/CA18 4C084/CA23 4C084/DC50 4C084/MA17 4C084/MA34 4C084/MA35 4C084/MA37 4C084/MA41 4C084		

/MA43 4C084/MA52 4C084/MA55 4C084/MA56 4C084/MA66 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/EE01 4C085/GG01 4C085/GG02 4C085/GG08 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045 /AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045/DA75 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA71 4H045/FA74

优先权
60/200794 2000-04-28 US
60/221419 2000-07-28 US
60/247443 2000-11-10 US

外部链接
[Espacenet](#)

摘要(译)

本发明涉及与它们对碳水化合物，其他甜味化合物或乙醇的偏好有关的基因和序列变异的发现。 本发明还涉及代谢途径的研究，以鉴定有助于碳水化合物或乙醇感测差异的其他基因，受体和关系。 本发明还涉及种系或体细胞系序列变异及其在糖尿病，其他肥胖相关疾病或乙醇摄入易感性的诊断和预后中的用途。 本发明还提供了对这种序列变异的检测和分析具有特异性的探针或引物。 本发明还涉及一种筛选用于抑制或恢复基因功能的药物的方法，所述药物例如抗糖尿病和抗肥胖症，或抗酒精摄入治疗，例如基因疗法和蛋白质替代疗法。 最后，本发明涉及使用基因及其突变鉴定甜味剂或醇的方法。

重要なアライメントを産生する配列:		スコア (ビット)	E値
Gn1 Pfam pfam11034	ANT 受容体 受容体ファミリー結合領域	145	73-36
Gn1 Pfam pfam00003	7tm_3回、7回膜貫通受容体 (代謝型グルタミン酸受容体)	87.0	3e-18