

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A) (11)特許出願公表番号

特表2002 - 541805

(P2002 - 541805A)

(43)公表日 平成14年12月10日(2002.12.10)

(51) Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコード (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 6 1 K 35/12	4 B 0 2 4
A 6 1 K 35/12		35/14	Z 4 B 0 6 3
35/14		39/00	Z 4 B 0 6 4
38/00		39/39	4 B 0 6 5
39/00		A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 (全106数) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2000 - 611679(P2000 - 611679)

(86)(22)出願日 平成12年4月10日(2000.4.10)

(85)翻訳文提出日 平成13年10月4日(2001.10.4)

(86)国際出願番号 PCT/US00/09688

(87)国際公開番号 W000/61756

(87)国際公開日 平成12年10月19日(2000.10.19)

(31)優先権主張番号 09/288,950

(32)優先日 平成11年4月9日(1999.4.9)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 09/346,327

(32)優先日 平成11年7月2日(1999.7.2)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 コリクサ コーポレイション
アメリカ合衆国 ワシントン 98104, シ
アトル, コロンビア ストリート 1124,
スイート 200

(72)発明者 リード, スティーブン ジー.
アメリカ合衆国 ワシントン 98005, ベ
ルビュー, 122エヌディー ブレイス エ
ヌイー - 2843

(72)発明者 シュ, チャンチュン
アメリカ合衆国 ワシントン 98006, ベ
ルビュー, エスイー 43アールディー ブ
レイス 15805

(74)代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 乳癌の免疫療法および診断のための化合物ならびにそれらの使用のための方法

(57)【要約】

乳癌の処置および診断のための化合物および方法が提供される。本発明の化合物としては、乳房腫瘍タンパク質の少なくとも一部を含むポリペプチドが挙げられる。より詳細には、このポリペプチドは、乳房腫瘍タンパク質、またはその改変体の免疫原性部分を含む。このようなポリペプチドを含む、乳癌の免疫療法のためのワクチンおよび薬学的組成物、またはこのようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチドもまた、本発明のポリペプチドを調製するためのポリヌクレオチドと共に提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 単離されたポリペプチドであって、該ポリペプチドは、乳房タンパク質、またはその改変体の免疫原性部分を含み、ここで該タンパク質は、ポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含み、該ポリヌクレオチドは、以下：(a) 配列番号：3、10、17、24、45～52、55～67、72、73、89～97、102および107に列挙されるヌクレオチド配列；(b) 該ヌクレオチド配列の相補体；ならびに(c) 中程度のストリンジェントな条件下で(a)または(b)の配列にハイブリダイズする配列、からなる群より選択される配列を含む、単離されたポリペプチド。

【請求項2】 請求項1に記載の単離されたポリペプチドであって、ここで該ポリペプチドは、配列番号98、99および101からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項3】 請求項1および2のいずれか1項に記載のポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項4】 配列番号：3、10、17、24、45～52、55～67、72、73、89～97、102および107に提供される配列を含む、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項5】 請求項3および4のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドを含む、発現ベクター。

【請求項6】 請求項5に記載の発現ベクターを用いて形質転換された、宿主細胞。

【請求項7】 E. coli、酵母および哺乳動物細胞株からなる群より選択される、請求項6に記載の宿主細胞。

【請求項8】 請求項1に記載のポリペプチドおよび生理的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項9】 請求項1に記載のポリペプチドおよび非特異的免疫応答エンハンサーを含む、ワクチン。

【請求項10】 前記非特異的免疫応答エンハンサーがアジュバントである、請求項9に記載のワクチン。

【請求項11】 請求項3および4のいずれか1項に記載の単離されたポリヌクレオチドならびに非特異的免疫応答エンハンサーを含む、ワクチン。

【請求項12】 前記非特異的免疫応答エンハンサーがアジュバントである、請求項11に記載のワクチン。

【請求項13】 ポリペプチドおよび生理的に受容可能なキャリアを含む、乳癌の処置のための薬学的組成物であって、該ポリペプチドは、乳房タンパク質の免疫原性部分を含み、ここで該タンパク質は、ポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含み、該ポリヌクレオチドは、以下：(a) 配列番号1、2、4~9、11~16、18~23、25~44、53、54、68~71、74~88および103~106に列挙されるヌクレオチド配列；(b) 該ヌクレオチド配列の相補体；ならびに(c) 中程度のストリンジентな条件下で(a)または(b)の配列にハイブリダイズする配列、からなる群より選択される配列を含む、薬学的組成物。

【請求項14】 ポリペプチドおよび非特異的免疫応答エンハンサーを含む、乳癌の処置のためのワクチンであって、該ポリペプチドは、乳房タンパク質の免疫原性部分を含み、ここで該タンパク質は、ポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含み、該ポリヌクレオチドは、以下：(a) 配列番号1、2、4~9、11~16、18~23、25~44、53、54、68~71、74~88および103~106に列挙されるヌクレオチド配列；(b) 該ヌクレオチド配列の相補体；ならびに(c) 中程度のストリンジентな条件下で(a)または(b)の配列にハイブリダイズする配列、からなる群より選択される配列を含む、ワクチン。

【請求項15】 前記非特異的免疫応答エンハンサーがアジュバントである、請求項14に記載のワクチン。

【請求項16】 ポリヌクレオチドおよび非特異的免疫応答エンハンサーを含む、乳癌の処置のためのワクチンであって、該ポリヌクレオチドは、以下：(a) 配列番号1、2、4~9、11~16、18~23、25~44、53、54、68~71、74~88および103~106に列挙されるヌクレオチド配列；(b) 該ヌクレオチド配列の相補体；ならびに(c) 中程度のストリンジエ

ントな条件下で (a) または (b) の配列にハイブリダイズする配列、からなる群より選択される配列を含む、ワクチン。

【請求項 17】 前記非特異的免疫応答エンハンサーがアジュバントである、請求項 16 に記載のワクチン。

【請求項 18】 患者における乳癌の発達を阻害するための医薬の製造に使用するための、請求項 8 および 13 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】 患者における乳癌の発達を阻害するための医薬の製造に使用するための、請求項 9、11、14、または 16 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

【請求項 20】 請求項 1 に記載のポリペプチドを少なくとも 1 つ含む、融合タンパク質。

【請求項 21】 請求項 20 に記載の融合タンパク質および生理的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項 22】 請求項 20 に記載の融合タンパク質および非特異的免疫応答エンハンサーを含む、ワクチン。

【請求項 23】 前記非特異的免疫応答エンハンサーがアジュバントである、請求項 22 に記載のワクチン。

【請求項 24】 患者における乳癌の発達を阻害するための医薬の製造に使用するための、請求項 21 に記載の薬学的組成物。

【請求項 25】 患者における乳癌の発達を阻害するための医薬の製造に使用するための、請求項 22 に記載のワクチン。

【請求項 26】 患者における乳癌を検出するための方法であって、該方法は以下の工程：

(a) 患者からの生物学的サンプルを、ポリペプチドに結合し得る結合剤と接触させる工程であって、該ポリペプチドは、乳房タンパク質の免疫原性部分を含み、ここで該タンパク質は、ポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含み、該ポリヌクレオチドは、配列番号 1 ~ 97、100 および 102 ~ 107 に列挙されるヌクレオチド配列、該ヌクレオチド配列の相補体、および中程度のストリンジェントな条件下で配列番号 1 ~ 97、100 および 102 ~ 10

7で提供される配列にハイブリダイズする配列、からなる群より選択される配列を含む、工程；ならびに

(b) 該サンプル中の、該結合剤に結合するタンパク質またはポリペプチドを検出し、それによって該患者における乳癌を検出する工程、を包含する、方法。

【請求項27】 前記結合剤がモノクローナル抗体である、請求項26に記載の方法。

【請求項28】 前記結合剤がポリクローナル抗体である、請求項27に記載の方法。

【請求項29】 患者における乳癌の進行をモニターするための方法であって、該方法は以下の工程：

(a) 患者からの生物学的サンプルを、ポリペプチドに結合し得る結合剤と接触させる工程であって、該ポリペプチドは、乳房タンパク質の免疫原性部分を含み、ここで該タンパク質は、ポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含み、該ポリヌクレオチドは、配列番号1～97、100および102～107に列挙されるヌクレオチド配列、該ヌクレオチド配列の相補体、および中程度のストリンジェントな条件下で配列番号1～97、100および102～107で提供される配列にハイブリダイズする配列、からなる群より選択される配列を含む、工程；

(b) 該サンプル中の、該結合剤に結合するタンパク質またはポリペプチドの量を決定する工程；

(c) 工程(a)および(b)を反復する工程；ならびに

(d) 工程(b)および(c)において検出されたポリペプチドの量を比較して、該患者における乳癌の進行をモニターする工程、を包含する、方法。

【請求項30】 ポリペプチドに結合するモノクローナル抗体であって、該ポリペプチドは、乳房タンパク質、または保存的置換および/もしくは修飾においてのみ異なる該タンパク質の改変体、の免疫原性部分を含み、ここで該タンパク質は、ポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含み、該ポリヌ

クレオチドは、以下：(a) 配列番号3、10、17、24、45～52、55～67、72、73、89～97、102および107に列挙されるヌクレオチド配列；(b) 該ヌクレオチド配列の相補体；ならびに(c) 中程度のストリンジেন্টな条件下で(a)または(b)の配列にハイブリダイズする配列、からなる群より選択される配列を含む、モノクローナル抗体。

【請求項31】 患者における乳癌の発達を阻害するための医薬の製造における使用のための、請求項30に記載のモノクローナル抗体。

【請求項32】 前記モノクローナル抗体が治療用薬剤と結合体化される、請求項31に記載のモノクローナル抗体。

【請求項33】 患者における乳癌を検出するための方法であって、該方法は以下の工程：

(a) 患者からの生物学的サンプルを、ポリメラーゼ連鎖反応において少なくとも2つのオリゴヌクレオチドプライマーと接触させる工程であって、ここで該オリゴヌクレオチドの少なくとも1つは、乳房タンパク質の免疫原性部分を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに特異的であり、該タンパク質は、ポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含み、該ポリヌクレオチドは、配列番号：1～97、100および102～107に列挙されるヌクレオチド配列、該ヌクレオチド配列の相補体、および中程度のストリンジেন্টな条件下で配列番号：1～97、100および102～107の配列にハイブリダイズする配列からなる群より選択される配列を含む、工程；ならびに

(b) サンプル中の、該オリゴヌクレオチドプライマーの存在下で増幅するポリヌクレオチド配列を検出し、それにより乳癌を検出する工程、を包含する、方法。

【請求項34】 前記オリゴヌクレオチドプライマーの少なくとも1つが、配列番号：1～97、100および102～107から選択される配列を含むポリヌクレオチドの少なくとも約10の連続するヌクレオチドを含む、請求項33に記載の方法。

【請求項35】 診断用キットであって、以下：

(a) 請求項30に記載の1つ以上のモノクローナル抗体；および

(b) 検出試薬、
を含む、キット。

【請求項36】 診断用キットであって、以下：

(a) ポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドに結合する1つ以上のモノクローナル抗体であって、該ポリヌクレオチドは、配列番号：1、2、4～9、11～16、18～23、25～44、53、54、68～71、74～88および103～106からなる群より選択されるヌクレオチド配列、該配列の相補体、ならびに中程度のストリンジェントな条件下で配列番号：1、2、4～9、11～16、18～23、25～44、53、54、68～71、74～88および103～106の配列にハイブリダイズする配列を含む、モノクローナル抗体；ならびに

(b) 検出試薬、
を含む、キット。

【請求項37】 前記モノクローナル抗体が固体支持体に固定されている、請求項35または36に記載のキット。

【請求項38】 前記固体支持体が、ニトロセルロース、ラテックス、またはプラスチック材料を含む、請求項37に記載のキット。

【請求項39】 前記検出試薬が、結合剤に結合体化されたレポーター基を含む、請求項35または36に記載のキット。

【請求項40】 前記結合剤が、抗イムノグロブリン、プロテインG、プロテインAおよびレクチンからなる群より選択される、請求項39に記載のキット。

【請求項41】 前記レポーター基が、放射性同位体、蛍光基、発光基、酵素、ビオチンおよび色素粒子からなる群より選択される、請求項39に記載のキット。

【請求項42】 少なくとも2つのオリゴヌクレオチドプライマーを含む診断用キットであって、該オリゴヌクレオチドプライマーの少なくとも1つは、乳房タンパク質の免疫原性部分を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに特異的であり、該タンパク質は、ポリヌクレオチドによってコードされるアミ

ノ酸配列を含み、該ポリヌクレオチドは、配列番号：1～97、100および102～107に列挙されるヌクレオチド配列、該ヌクレオチド配列の相補体、および中程度のストリンジェントな条件下で配列番号：1～97、100および102～107の配列にハイブリダイズする配列からなる群より選択される配列を含む、診断用キット。

【請求項43】 前記オリゴヌクレオチドプライマーの少なくとも1つが、配列番号：1～97、100および102～107から選択される配列を含むポリヌクレオチドの少なくとも約10の連続するヌクレオチドを含む、請求項42に記載の診断用キット。

【請求項44】 患者における乳癌を検出するための方法であって、該方法は以下：

(a) 該患者から生物学的サンプルを得る工程；

(b) 該生物学的サンプルを、乳房タンパク質の免疫原性部分を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに特異的なオリゴヌクレオチドプローブと接触させる工程であって、該タンパク質は、ポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含み、該ポリヌクレオチドは、配列番号：1～97、100および102～107に列挙されるヌクレオチド配列、該ヌクレオチド配列の相補体、および中程度のストリンジェントな条件下で配列番号：1～97、100および102～107の配列にハイブリダイズする配列からなる群より選択される配列を含む、工程；ならびに

(c) 該サンプル中の、該オリゴヌクレオチドプローブにハイブリダイズするポリヌクレオチド配列を検出し、それにより該患者における乳癌を検出する工程、
を包含する、方法。

【請求項45】 前記オリゴヌクレオチドプローブが、配列番号：1～97、100および102～107からなる群より選択される配列を含むポリヌクレオチドの少なくとも約15の連続するヌクレオチドを含む、請求項44に記載の方法。

【請求項46】 乳房タンパク質の免疫原性部分を含むポリペプチドをコー

ドするポリヌクレオチドに特異的なオリゴヌクレオチドプローブを含む診断用キットであって、該タンパク質は、ポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含み、該ポリヌクレオチドは、配列番号：1～97、100および102～107に列挙されるヌクレオチド配列、該ヌクレオチド配列の相補体、および中程度のストリンジェントな条件下で配列番号：1～97、100および102～107の配列にハイブリダイズする配列からなる群から選択される配列を含む、診断用キット。

【請求項47】 前記オリゴヌクレオチドプローブが、配列番号：1～97、100および102～107からなる群より選択される配列を含むポリヌクレオチドの少なくとも約15の連続するヌクレオチドを含む、請求項46に記載の診断用キット。

【請求項48】 患者の乳癌を処置するための方法であって、以下の工程：
(a) 該患者から末梢血球を得る工程；
(b) T細胞が増殖するように、請求項1および2のいずれか1項に記載の少なくとも1つのポリペプチドの存在下で該細胞をインキュベートする工程；および該増殖したT細胞を該患者に投与する工程、
を含む、方法。

【請求項49】 患者の乳癌を処置するための方法であって、以下の工程：
(a) 該患者から末梢血球を得る工程；
(b) T細胞が増殖するように、請求項3および4のいずれか1項に記載の少なくとも1つのポリペプチドの存在下で該細胞をインキュベートする工程；および
(c) 該増殖したT細胞を該患者に投与する工程、
を含む、方法。

【請求項50】 前記細胞をインキュベートする前記工程が、一回以上繰り返される、請求項48および49のいずれか1項に記載の方法。

【請求項51】 請求項48および49のいずれか1つに記載の方法であって、ここで工程(a)は、さらに前記末梢血球からT細胞を分離する工程を含み、かつ工程(b)でインキュベートされる前記細胞が該T細胞である、方法。

【請求項52】 請求項48および49のいずれか1項に記載の方法であって、ここで工程(a)は、さらに前記末梢血球からCD4+細胞またはCD8+細胞を分離する工程を包含し、かつ工程(b)で増殖される前記細胞がCD4+T細胞またはCD8+T細胞である、方法。

【請求項53】 請求項48および49のいずれか1項に記載の方法であって、ここで工程(b)は、さらに前記ポリペプチドの存在下で増殖した少なくとも1つのT細胞をクローニングする工程を包含する、方法。

【請求項54】 患者の乳癌の処置のための組成物であって、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて請求項1および2のいずれか1項に記載のポリペプチドの存在下で増殖されるT細胞を含む、組成物。

【請求項55】 患者の乳癌の処置のための組成物であって、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて請求項3および4のいずれか1項に記載のポリペプチドの存在下で増殖されるT細胞を含む、組成物。

【請求項56】 患者の乳癌を処置するための方法であって、以下の工程：
(a) 請求項1および2のいずれか1項に記載の少なくとも1つのポリペプチドの存在下で抗原提示細胞をインキュベートする工程；および
(b) 該インキュベートされた抗原提示細胞を該患者に投与する工程、
を包含する、方法。

【請求項57】 患者の乳癌を処置するための方法であって、以下の工程：
(a) 請求項3および4のいずれか1項に記載の少なくとも1つのポリヌクレオチドの存在下で抗原提示細胞をインキュベートする工程；および
(b) 該インキュベートされた抗原提示細胞を該患者に投与する工程、
を包含する、方法。

【請求項58】 請求項56または57に記載の方法であって、ここで前記抗原提示細胞が、樹状細胞、マクロファージ細胞、単球細胞、線維芽細胞、B細胞またはその組み合わせ、からなる群から選択される、方法。

【請求項59】 患者の乳癌の処置のための組成物であって、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて、請求項1および2のいずれか1項に記載のポリペプチドの存在下でインキュベートされる抗原提示細胞を含む、組成物。

【請求項60】 患者の乳癌の処置のための組成物であって、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて、請求項3および4のいずれか1項に記載のポリペプチドの存在下でインキュベートされる抗原提示細胞を含む、組成物。

【発明の詳細な説明】**【0001】****(技術分野)**

本発明は、一般に、乳癌の処置および診断のための組成物および方法に関する。本発明は、より詳細には、乳房腫瘍組織で優先的に発現されるタンパク質を少なくとも一部含むポリペプチド、およびそのようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。このようなポリペプチドおよびポリヌクレオチドは、乳癌の処置のためのワクチンおよび薬学的組成物において使用され得る。さらに、このようなポリペプチドおよびポリヌクレオチドは、乳癌の免疫診断において使用され得る。

【0002】**(発明の背景)**

乳癌は、米国および世界中で、女性に関する重大な健康問題である。その疾患の検出および処置において、進歩が成されてきたが、乳癌は、女性の癌関係の第二番目の死因のままであり、毎年、米国で180,000人を超える女性が罹患している。北米の女性に関して、生存中の乳癌に罹る可能性は、現在8人に1人である。

【0003】

現在のところ利用可能である、乳癌の予防または処置のためのワクチンまたは他の一般に優れた方法は存在しない。その疾患の対応は、現在のところ、早期の診断（慣用的な乳房のスクリーニング手順を通じて）および積極的な処置の組み合わせに依存し、その処置は、手術、放射線治療、化学療法、およびホルモン療法のような、1以上の種々の処置を含み得る。特定の乳癌の処置の過程は、しばしば、特異的な腫瘍マーカーの分析を含む、種々の予後のパラメーターに基づいて選択される。例えば、Porter - JordanおよびLippman、Breast Cancer 8:73-100(1994)を参照のこと。しかし、確立されたマーカーの使用は、しばしば、解釈が難しい結果を導き、そして乳癌患者において観察される高い死亡率は、その疾患の処置、診断、および予防において、改善が必要とされることを示している。

【0004】

従って、当該分野において、乳癌の治療および診断の改善された方法の必要性が存在する。本発明は、これらの必要性を満たし、そしてさらに他の関係する利点を提供する。

【0005】

(発明の要旨)

本発明は、乳癌の免疫治療のための化合物および方法を提供する。1つの局面において、単離されたポリペプチドを提供し、それは、乳房腫瘍タンパク質または保存的置換および/または改変においてのみ異なるそのタンパク質の改変体の少なくとも免疫原性部分を含む。ここで、乳房腫瘍タンパク質は、以下からなる群より選択される配列を含むポリヌクレオチドによりコードされるアミノ酸配列を含む；(a)配列番号3、10、17、24、45~52、55~67、72、73、89~97、102および107に示されるヌクレオチド配列、(b)上記のヌクレオチド配列の相補体、ならびに(c)中程度のストリンジェント条件下で、(a)または(b)の配列にハイブリダイズする配列。特定の実施形態では、本発明の単離されたポリペプチドは、配列番号98、99または101のアミノ酸配列を含む。

【0006】

関連する局面において、上記のポリペプチドをコードする、単離されたポリヌクレオチドが提供される。特定の実施形態において、このようなポリヌクレオチドは、配列番号3、10、17、24、45~52、および55~67、72、73、89~97、102および107に提供される配列を有する。本発明はさらに、上記のポリヌクレオチド分子を含む発現ベクター、およびそのような発現ベクターで形質転換した、またはトランスフェクトした宿主細胞を提供する。好ましい実施形態において、この宿主細胞は、E. coli、酵母、および哺乳動物細胞からなる群より選択される。

【0007】

別の局面において、本発明は、第一および第二の本発明のポリペプチドを含む融合タンパク質、あるいは、本発明のポリペプチドおよび公知の乳房抗原を含む

融合タンパク質を提供する。

【0008】

本発明はまた、上記のポリペプチドの少なくとも1つ、またはそのようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、および生理学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物が、少なくとも1以上のそのようなポリペプチドまたはポリヌクレオチドを非特異的な免疫応答エンハンサーと組み合わせて含むワクチンと共に提される。1以上の上記の融合タンパク質を含む、薬学的組成物およびワクチンもまた提供される。

【0009】

関連する局面において、少なくとも1つのポリペプチドおよび生理学的に受容可能なキャリアを含む、乳癌処置のための薬学的組成物が提供される。ここで、このポリペプチドは、乳房腫瘍タンパク質またはその改変体の免疫原性部分を含み、この乳房腫瘍タンパク質は、以下からなる群より選択される配列を有するポリヌクレオチドによりコードされる；(a)配列番号1、2、4~9、11~16、18~23、25~44、53、54、68~71、74~88および103~106に示されるヌクレオチド配列、(b)上記ヌクレオチド配列のヌクレオチドの相補体、ならびに(c)中程度のストリンジェント条件下で、(a)または(b)の配列にハイブリダイズする配列。本発明はまた、このようなポリペプチドを非特異的な免疫応答エンハンサーと組み合わせて含む、乳癌の処置のためのワクチンを、配列番号1、2、4~9、11~16、18~23、25~44、53、54、68~71、74~88および103~106に提供される配列を含む、少なくとも1つのポリヌクレオチドを含む薬学的組成物およびワクチンと共に提供する。

【0010】

さらに別の局面において、患者における乳癌の発生を阻害するための方法が提供され、これは、有効量の少なくとも1つの上記の薬学的組成物および/またはワクチンを投与する工程を包含する。

【0011】

本発明はまた、乳癌の免疫診断の方法が、そのような方法において使用するキ

ットと共に提供される。本発明の1つの特定の局面において、患者内の乳癌を検出する方法を提供し、それは、以下の工程を包含する；(a)患者から採取した生物学的サンプルを、上記のポリペプチドの1つに結合し得る、結合剤(binding agent)と接触させる工程；および(b)そのサンプルにおいて、結合剤に結合したタンパク質またはポリペプチドを検出する工程。好ましい実施形態において、結合剤は抗体であり、最も好ましくは、モノクローナル抗体である。

【0012】

関連する局面において、患者における乳癌の進行をモニターするための方法が提供され、これは、以下の工程を含む；(a)患者から得られた生物学的サンプルを、上記のポリペプチドの1つに結合し得る、結合剤と接触させる工程；(b)そのサンプルにおいて、その結合剤に結合するタンパク質またはポリペプチドの量を決定する工程；(c)工程(a)および(b)を繰り返す工程；および工程(b)および(c)で検出されたポリペプチドの量を比較する工程。

【0013】

関係する局面において、本発明は、本発明のポリペプチドに結合する抗体、好ましくはモノクローナル抗体、ならびにそのような抗体を含む診断キット、および乳癌の発生を阻害するためにそのような抗体を使用する方法を提供する。

【0014】

本発明はさらに、乳癌を検出するための方法を提供し、それは以下の工程を含む；(a)患者から生物学的サンプルを得る工程；(b)そのサンプルを、ポリメラーゼ連鎖反応において第一および第二のオリゴヌクレオチドプライマーと接触する工程で、そのオリゴヌクレオチドプライマーの少なくとも1つは、上記のポリペプチドの1つをコードするDNA分子に特異的である、工程；および(c)第一および第二のオリゴヌクレオチドプライマーの存在下で増幅するDNA配列を、そのサンプルにおいて検出する工程。好ましい実施形態において、少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーは、配列番号1~97、100および102~107からなる群より選択される配列を有するポリヌクレオチドの、少なくとも約10の連続したヌクレオチドを含む。

【0015】

さらなる局面において、本発明は、患者内の乳癌を検出するための方法を提供し、それは以下の工程を含む；(a)患者から生物学的サンプルを得る工程；(b)そのサンプルを、上記のポリペプチドの1つをコードするポリヌクレオチドに特異的なオリゴヌクレオチドプローブと接触させる工程；および(c)そのオリゴヌクレオチドプローブにハイブリダイズするポリヌクレオチド配列を、そのサンプルにおいて検出する工程。好ましくは、このオリゴヌクレオチドプローブは、配列番号1~97、100および102~107からなる群より選択される配列を有するポリヌクレオチドの、少なくとも約15の連続したヌクレオチドを含む。

【0016】

関係する局面において、上記のオリゴヌクレオチドプローブまたはプライマーを含む診断キットが提供される。

【0017】

本発明のこれらの、または他の局面は、以下の詳細な説明を参照して明らかとなる。本明細書中に記載される全ての参考文献は、各々が個々に援用されるように、その全体が参考として本明細書に援用される。

【0018】

(配列識別名 (i d e n t i f i e r))

配列番号1は、1T-5120の決定された3' cDNA配列である。

配列番号2は、1T-5122の決定された3' cDNA配列である。

配列番号3は、1T-5123の決定された3' cDNA配列である。

配列番号4は、1T-5125の決定された3' cDNA配列である。

配列番号5は、1T-5126の決定された3' cDNA配列である。

配列番号6は、1T-5127の決定された3' cDNA配列である。

配列番号7は、1T-5129の決定された3' cDNA配列である。

配列番号8は、1T-5130の決定された3' cDNA配列である。

配列番号9は、1T-5133の決定された3' cDNA配列である。

配列番号10は、1T-5136の決定された3' cDNA配列である。

- 配列番号11は、1T-5137の決定された3' cDNA配列である。
- 配列番号12は、1T-5139の決定された3' cDNA配列である。
- 配列番号13は、1T-5142の決定された3' cDNA配列である。
- 配列番号14は、1T-5143の決定された3' cDNA配列である。
- 配列番号15は、1T-5120の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号16は、1T-5122の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号17は、1T-5123の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号18は、1T-5125の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号19は、1T-5126の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号20は、1T-5127の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号21は、1T-5129の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号22は、1T-5130の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号23は、1T-5133の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号24は、1T-5136の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号25は、1T-5137の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号26は、1T-5139の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号27は、1T-5142の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号28は、1T-5143の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号29は、1D-4315の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号30は、1D-4311の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号31は、1E-4440の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号32は、1E-4443の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号33は、1D-4321の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号34は、1D-4310の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号35は、1D-4320の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号36は、1E-4448の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号37は、1S-5105の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号38は、1S-5110の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号39は、1S-5111の決定された5' cDNA配列である。

- 配列番号40は、1S-5116の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号41は、1S-5114の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号42は、1S-5115の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号43は、1S-5118の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号44は、1T-5134の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号45は、1E-4441の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号46は、1E-4444の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号47は、1E-4322の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号48は、1S-5103の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号49は、1S-5107の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号50は、1S-5113の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号51は、1S-5117の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号52は、1S-5112の決定された5' cDNA配列である。
- 配列番号53は、1013E11の決定されたcDNA配列である。
- 配列番号54は、1013H10の決定されたcDNA配列である。
- 配列番号55は、1017C2の決定されたcDNA配列である。
- 配列番号56は、1016F8の決定されたcDNA配列である。
- 配列番号57は、1015F5の決定されたcDNA配列である。
- 配列番号58は、1017A11の決定されたcDNA配列である。
- 配列番号59は、1013A11の決定されたcDNA配列である。
- 配列番号60は、1016D8の決定されたcDNA配列である。
- 配列番号61は、1016D12の決定されたcDNA配列である。
- 配列番号62は、1015E8の決定されたcDNA配列である。
- 配列番号63は、1015D11の決定されたcDNA配列である。
- 配列番号64は、1012H8の決定されたcDNA配列である。
- 配列番号65は、1013C8の決定されたcDNA配列である。
- 配列番号66は、1014B3の決定されたcDNA配列である。
- 配列番号67は、1015B2の決定されたcDNA配列である。
- 配列番号68～71は、以前に同定された抗原の決定されたcDNA配列である

。

配列番号72は、JJ9434の決定されたcDNA配列である。

配列番号73は、B535Sの決定されたcDNA配列である。

配列番号74～88は、以前に同定された抗原の決定されたcDNA配列である。
配列番号89は、B534Sの決定されたcDNA配列である。

配列番号90は、B538Sの決定されたcDNA配列である。

配列番号91は、B542Sの決定されたcDNA配列である。

配列番号92は、B543Sの決定されたcDNA配列である。

配列番号93は、P501Sの決定されたcDNA配列である。

配列番号94は、B541Sの決定されたcDNA配列である。

配列番号95は、1016F8 (B511Sともいわれる) についての伸長cDNA配列である。

配列番号96は、1016D12 (B532Sともいわれる) についての伸長cDNA配列である。

配列番号97は、1012H8 (B533Sともいわれる) についての伸長cDNA配列である。

配列番号98は、B511Sについての予測されたアミノ酸配列である。

配列番号99は、B532Sについての予測されたアミノ酸配列である。

配列番号100は、P501Sについての決定された全長cDNA配列である。

配列番号101は、P501Sについての予測されたアミノ酸配列である。

配列番号102は、クローン#19605 (1017C2ともいわれる) の決定されたcDNA配列であり、任意の公知の遺伝子に対する有意な相同性を示さない。

配列番号103は、クローン#19599についての決定された3'末端cDNA配列であり、に対する相同性を示す。

配列番号104は、#19599についての決定された5'末端cDNA配列であり、Tumor Expression Enhanced geneに対する相同性を示す。

配列番号105は、クローン#19607についての決定されたcDNA配列であ

り、Stromelysin-3に対する相同性を示す。

配列番号106は、クローン#19601についての決定されたcDNA配列であり、Collagenに対する相同性を示す。

配列番号107は、クローン#19606(B546Sともいわれる)の決定されたcDNA配列であり、任意の公知の遺伝子に対する有意な相同性を示さない。

【0019】

(発明の詳細な説明)

上記のように、本発明は、一般に、乳癌の免疫治療および診断のための組成物および方法に関する。本発明の組成物は、一般に、乳房腫瘍タンパク質の少なくとも一部分を含む単離されたポリペプチドである。本発明のポリペプチドに結合する分子(例えば、抗体またはそのフラグメント)もまた、本発明内に含まれる。このような分子は、本明細書中で「結合剤」といわれる。

【0020】

特に、本発明は、ヒト乳房腫瘍タンパク質の少なくとも一部分を含む単離されたポリペプチド、またはそれらの改変体を開示する。ここで、乳房腫瘍タンパク質は、以下からなる群より選択される配列を含むポリヌクレオチド分子によってコードされるアミノ酸配列を含む：配列番号1~97、100および102から107に記載されるヌクレオチド配列、このヌクレオチド配列の相補物、およびそれらの改変体。特定の実施形態では、本発明のポリペプチドは、配列番号98、99および101、ならびにそれらの改変体において提供される配列からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む。本明細書中で使用される場合、用語「ポリペプチド」は、任意の長さのアミノ酸鎖を含み、これらには、全長タンパク質が含まれ、ここでアミノ酸残基は、共有ペプチド結合によって連結される。従って、上記の乳房タンパク質のうちの1つの一部分を含むポリペプチドは、完全にこの部分から構成されてもよいし、またはこの部分は、さらなる配列を含むより大きなポリペプチド内に存在してもよい。このさらなる配列は、天然タンパク質由来であってもよいし、異種であってもよく、このような配列は、免疫反応性および/または抗原性であってもよい。

【0021】

本明細書中で使用される場合、ヒト乳房腫瘍タンパク質の「免疫原性部分」は、乳癌に罹患している患者における免疫応答を誘発させ得る部分であり、そして乳癌患者由来の血清に存在する抗体に結合する。このような免疫原性部分は、一般に、少なくとも約5つのアミノ酸残基、より好ましくは、少なくとも約10のアミノ酸残基、そして最も好ましくは、少なくとも約20のアミノ酸残基を含む。本明細書中に記載されるタンパク質の免疫原性部分は、抗体結合アッセイで同定され得る。このようなアッセイは、例えば、HarlowおよびLane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 1988に記載されるように、一般に当業者に公知の種々の手段のいずれかによって行われ得る。例えば、ポリペプチドは、(以下に記載のように) 固体支持体上に固定され得、そして固定されたポリペプチドに血清中の抗体が結合されるように、患者血清と接触される。次いで、非結合血清が取り除かれ得、そして結合抗体は、例えば、¹²⁵I 標識プロテインAを用いて検出され得る。あるいは、ポリペプチドは、乳癌患者の血中または他の体液中のポリペプチドの検出における使用のためのモノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を生成するために使用され得る。公知の配列の抗原の免疫原性部分を調製および同定する方法は、当該分野で周知である、そしてこれらの方法としては、Paul, *Fundamental Immunology*, 第3版, Raven Press, 1993, 第243~247頁に要約される方法が挙げられる。

【0022】

本明細書中で使用される場合、用語「ポリヌクレオチド」は、デオキシリボヌクレオチド塩基またはリボヌクレオチド塩基の一本鎖または二本鎖ポリマーを意味し、そしてこれらには、DNA分子および対応するRNA分子(HnRNAおよびmRNA分子、センス鎖およびアンチセンス鎖の両方を含む)が挙げられ、そしてcDNA、ゲノムDNA、および組換えDNA、ならびに全体的または部分的に合成されたポリヌクレオチドが含まれる。HnRNA分子はイントロンを含み、そして一般に1対1の様式でDNA分子に対応する。mRNA分子は、H

nRNAおよびDNA分子に対応するが、これらからは、イントロンは除外される。ポリヌクレオチドは、遺伝子全体から構成されてもよいし、そのいずれかの部分から構成されてもよい。作動可能なアンチセンスポリヌクレオチドは、対応するポリヌクレオチドのフラグメントを含み得、そのために「ポリヌクレオチド」の定義は、このような全ての作動可能なアンチセンスフラグメントを含む。

【0023】

本発明の組成物および方法はまた、上記のポリペプチドおよびポリヌクレオチドの改変体を含む。本明細書中で使用される場合、ポリペプチド「改変体」は、このポリペプチドの治療的特性、抗原性特性、および/または免疫原性特性が保持されるように、保存的置換および/または改変においてのみ、記載されるポリペプチドとは異なるポリペプチドである。好ましい実施形態において、改変ポリペプチドは、5以下のアミノ酸の置換、欠失または付加によって同定される配列とは異なる。このような改変体は、一般に、上記ポリペプチド配列のうちの1つを改変し、そして例えば、本明細書中に記載される代表的な手順を用いて改変されたポリペプチドの抗原性特性を評価することによって同定され得る。ポリペプチド改変体は、同定されたポリペプチドに対して、好ましくは、少なくとも約70%の同一性、より好ましくは、少なくとも約90%の同一性、そして最も好ましくは、少なくとも約95%の同一性（以下に記載されるように決定される）を示す。

【0024】

本明細書中で使用される場合、「保存的置換」は、アミノ酸が、類似の特性を示す別のアミノ酸と置換されている置換をいい、そのために、ペプチド化学分野の当業者は実質的に変化されないポリペプチドの二次構造および疎水親水指数特性を予測する。一般に、以下のアミノ酸の群は、保存的変更を示す：(1) ala、pro、gly、glu、asp、gln、asn、ser、thr；(2) cys、ser、tyr、thr；(3) val、ile、leu、met、ala、phe；(4) lys、arg、his；および(5) phe、tyr、trp、his。

【0025】

改変体はまた、あるいは、他の改変を含み得、これらは、ポリペプチドの抗原性性質、二次構造および疎水性の性質に対して最小の影響を有するアミノ酸の欠失または付加を含む。例えば、ポリペプチドは、タンパク質のN末端でシグナル（またはリーダー）配列と結合され得、このシグナル（またはリーダー）配列は、翻訳と同時にまたは翻訳後にタンパク質の輸送に指向する。このポリペプチドはまた、ポリペプチドの合成、精製もしくは同定を容易にするため（例えば、ポリHis）に、または固体支持体へのポリペプチドの結合を増大するために、リンカーまたはその他の配列と結合され得る。例えば、ポリペプチドは、イムノグロブリンFc領域に結合され得る。

【0026】

ヌクレオチド「改変体」は、1つ以上のヌクレオチド欠失、置換、または付加を有することにおいて記載されたヌクレオチド配列とは異なる配列である。このような改変は、標準的な変異誘発技術（例えば、Adelmanら（DNA 2 : 183, 1983）に教示される、オリゴヌクレオチド指向性部位特異的変異誘発）を使用して、容易に導入され得る。ヌクレオチド改変体は、天然に存在する対立遺伝子改変体または天然には存在しない改変体であり得る。改変ヌクレオチド配列は、好ましくは、記載された配列に対して、少なくとも約70%、より好ましくは、少なくとも約80%、そして最も好ましくは、少なくとも約90%の同一性（以下に記載されるように決定される）を示す。

【0027】

本発明によって提供される抗原は、本明細書中に詳細に記載される1つ以上のDNA配列に対して実質的に相同なDNA配列によってコードされる改変体を含む。本明細書中で使用される「実質的な相同性」とは、中程度にストリンジентな条件下でハイブリダイズし得るDNA配列をいう。適切な、中程度にストリンジентな条件は、5×SSC、0.5% SDS、1.0mM EDTA（pH 8.0）の溶液中での予備洗浄；50～65℃、5×SSC、一晚、または交叉種（cross-species）相同性の事象においては、0.5×SSCで45℃でのハイブリダイゼーション；次いで0.1% SDSを含む、2×、0.5×、および0.2×SSCで、65℃で20分、それぞれ2回洗浄を

含む。このようなハイブリダイズするDNA配列はまた、本発明の範囲内である。コード縮重に起因して、ハイブリダイズするDNA配列によってコードされる免疫原性ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列も同様に含まれる。

【0028】

2つのヌクレオチド配列またはポリペプチド配列は、以下に記載のように最大の対応でアラインするときに2つの配列中のヌクレオチドまたはアミノ酸残基の配列が同じである場合、「同一」といわれる。2つの配列間の比較は、代表的には、比較ウインドウによって配列を比較して、配列類似性の局所的領域を同定および比較することによって行われる。本明細書中で使用される「比較ウインドウ」とは、少なくとも約20の連続する位置、通常は30~約75、より好ましくは、40~約50の連続する位置のセグメントをいう。ここで、配列は、2つの配列が最適にアラインされた後、同じ数の連続する位置の参照配列に対して比較され得る。

【0029】

比較のための配列の最適なアラインメントは、Lasergene suite of bioinformatics software (DNASTAR, Inc., Madison, WI)のMegalignプログラムを用い、デフォルトパラメーターを使用して行われ得る。このプログラムは、以下の参考文献に記載されるいくつかのアラインメントスキームを含む: Dayhoff, M. O. (1978) (A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationship.)、Dayhoff, M. O. (編) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC、第5巻、補遺3、345~358頁; Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenesis 626~645頁 Methods in Enzymology 183巻、Academic Press, Inc., San Diego, CA; Higgins, D

. G. および Sharp, P. M. (1989) Fast and sensitive multiple sequence alignments on a microcomputer CABIOS 5:151~153; Myers, E. W. および Muller W. (1988) Optimal alignments in linear space CABIOS 4:11~17; Robinson, E. D. (1971) Comb. Theor 11:105; Santou, N. Nes, M. (1987) The neighbor joining method. A new method for reconstructing phylogenetic trees Mol. Biol. Evol. 4:406~425; Sneath, P. H. A. および Sokal, R. R. (1973) Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA; Wilbur, W. J. and Lipman, D. J. (1983) Rapid similarity searches of nucleic acid and protein data banks Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:726~730.

【0030】

好ましくは、「配列同一性のパーセント割合」は、少なくとも20の位置の比較ウィンドウによって、2つの最適にアラインされた配列を比較することによって決定される。ここで、比較ウィンドウ中のポリヌクレオチド配列の部分は、2つの配列の最適なアラインメントについて参照配列（これは、付加または欠失を有さない）と比較して、20%以下、通常は5~15%、または10~12%の付加または欠失（すなわち、ギャップ）を含み得る。このパーセント割合は、位置の数（ここで、同一の核酸塩基またはアミノ酸残基が両方の配列で生じて、マッチした位置の数を得る）を決定し、参照配列中の位置の総数（すなわち、ウィンドウサイズ）でマッチした位置の数を割り、そして結果に100をかけて配列同一性のパーセント割合を得ることによって計算される。

【0031】

本明細書に記載されるヌクレオチド配列をコードする遺伝子の対立遺伝子もまた本発明の範囲に含まれる。本明細書に使用される「対立遺伝子」または「対立遺伝子の配列」は、核酸配列における少なくとも1つの変異に起因し得る、遺伝子の代替形態である。対立遺伝子は、構造または機能が変化しても変化しなくともよい、変化したmRNAまたはポリペプチドを生じ得る。任意の所定の遺伝子は、対立遺伝子形態を有さないか、1つ以上の対立遺伝子形態を有し得る。対立遺伝子を生じさせる通常の変異的な変化は、一般的に、ヌクレオチドの自然な欠失、付加、または置換に起因する。これらの変化のそれぞれの型は、単独でまたは他との組み合わせで、所定の配列中に1回以上生じ得る。

【0032】

あるいは、免疫反応性特性を有する乳房腫瘍ポリペプチドについて、改変体は、上述のポリペプチドのうちの1つのアミノ酸配列を改変し、そして改変されたポリペプチドの免疫反応性を評価することにより同定され得る。診断用結合剤を産生するために有用な乳房腫瘍ポリペプチドについて、改変体は、乳癌の存在または不在を検出する抗体を産生する能力について、改変されたポリペプチドを評価することにより同定され得る。このような改変された配列は、例えば、本明細書に記載される代表的な手順を用いて、調製および試験され得る。

【0033】

本発明の乳房腫瘍タンパク質およびそのようなタンパク質をコードするポリヌクレオチド分子が、当該分野で周知である種々の方法のいずれかを用いて乳房腫瘍組織から単離され得る。本発明の乳房腫瘍タンパク質の1つをコードする遺伝子（またはその一部）に対応するポリヌクレオチド配列が、以下で詳細に記載されるサブトラクション（*subtraction*）技術を用いて乳房腫瘍cDNAライブラリーから単離され得る。このようなDNA配列の例が、配列番号1～97、100および102～107において提供される。このようにして、得られた部分的ポリヌクレオチド配列は、当該分野で周知の技術を用いるポリメラーゼ連鎖反応（PCR）における、全長ポリヌクレオチド配列を増幅するためのオリゴヌクレオチドプライマーを設計するために用いられ得る（例えば、Mullisら、Cold Spring Harbor Symp. Quant. Bi

ol .、51:263、1987; Erlich 編、PCR Technology、Stockton Press、NY、1989 を参照のこと)。一旦、ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列が得られると、上述の改変のいずれかが、例えば、Adelmanら(DNA、2:183、1983)によって教示されるように、オリゴヌクレオチド指向性部位特異的変異誘発のような標準的な変異誘発技術を用いて容易に導入され得る。

【0034】

本明細書に開示される乳房腫瘍ポリペプチドはまた、合成手段または組換え手段により作製され得る。約100より少ないアミノ酸、および一般的に、約50より少ないアミノ酸を有する合成ポリペプチドが、当業者に周知の技術を用いて作製され得る。例えば、このようなポリペプチドは、伸長しているアミノ酸鎖にアミノ酸が順次加えられるMerrifield固相合成法(例えば、Merrifield、J. Am. Chem. Soc. 85:2149-2146、1963を参照のこと)のような、任意の市販の固相技術を用いて合成され得る。ポリペプチドの自動合成装置は、Perkin Elmer/Applied Biosystems Division(Foster City、CA)のような供給業者から市販されており、そして製造業者の使用説明書に従って操作し得る。

【0035】

あるいは、上述のポリペプチドのいずれかは、ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を発現ベクター中に挿入すること、および適切な宿主において、このタンパク質を発現することによって、組換えにより産生され得る。当業者に公知である任意の種々の発現ベクターが、本発明の組換えポリペプチドを発現するために用いられ得る。発現は、組換えポリペプチドをコードするポリヌクレオチド分子を含む発現ベクターで形質転換またはトランスフェクトされた任意の適切な宿主細胞において達成され得る。適切な宿主細胞は、原核生物、酵母および高等真核生物細胞を含む。好ましくは、用いられる宿主細胞は、E. coli、酵母またはCHO細胞のような哺乳動物細胞株である。この手法により発現されるポリヌクレオチド配列は、天然に生じるポリペプチド、天然に生じるポリペ

プチドの一部、またはそれらの他の改変体をコードし得る。

【0036】

一般的に、調製方法に関係なく、本明細書に開示されるポリペプチドは、単離された実質的に純粋な形態で調製される（すなわち、ポリペプチドは、アミノ酸組成および一次配列分析によって決定した場合に均質である）。好ましくは、このポリペプチドは、少なくとも約90%純粋であり、より好ましくは、少なくとも約95%純粋であり、そして最も好ましくは、少なくとも約99%純粋である。以下にさらに詳細に記載される、特定の好ましい実施形態において、実質的に純粋なポリペプチドは、本明細書に開示された1つ以上の方法において使用するための薬学的組成物またはワクチンに組み入れられる。

【0037】

関連した局面において、本発明は、本発明の第一および第二のポリペプチドを含む融合タンパク質、またはあるいは本発明のポリペプチドおよび公知の乳房腫瘍抗原を含む融合タンパク質を、このような融合タンパク質の改変体とともに提供する。

【0038】

本発明の融合タンパク質をコードするポリヌクレオチド配列は、第一および第二のポリヌクレオチドをコードする別々のポリヌクレオチド配列を適切な発現ベクター中へ組み立てるために公知の組換えDNA技術を用いて構築される。第一のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列の3'末端は、配列のリーディングフレームが第一および第二のポリペプチドの両方の生物学的活性を保持する単一の融合タンパク質への2つのDNA配列のmRNA翻訳が可能となるように組み合わせて、第二のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列の5'末端にペプチドリンカーと共にまたはペプチドリンカーなしで連結される。

【0039】

ペプチドリンカー配列は、各ポリペプチドがその二次構造および三次構造へと折り畳まれるのを保証するために十分な距離によって第一および第二のポリペプチドを隔てるために用いられ得る。このようなペプチドリンカー配列は、当該分野で周知の標準的な技術を用いて融合タンパク質中に取り込まれる。適切なペプ

チドリンカー配列は、以下の要素に基づいて選択され得る：(1)フレキシブルな伸長したコンホメーションを採る能力；(2)第一および第二のポリペプチド上の機能的なエピトープと相互作用し得る二次構造を採ることができないこと；および(3)ポリペプチドの機能的なエピトープと反応し得る疎水性または荷電した残基の欠損。好ましいペプチドリンカー配列は、Gly、AsnおよびSer残基を含む。ThrおよびAlaのような中性に近い他のアミノ酸もまた、リンカー配列に用いられ得る。リンカーとして有用に用いられ得るアミノ酸配列は、Marateaら、Gene 40:39-46、1985；Murphyら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:8258-8262、1986；米国特許第4,935,233号および米国特許第4,751,180号に開示されるアミノ酸配列を含む。リンカー配列は、1から約50アミノ酸長であり得る。ペプチド配列は、第一および第二のポリペプチドが、機能的ドメインを分離するため、および立体的な干渉を防ぐために用いられ得る非必須N末端アミノ酸領域を有する場合、必要とされない。

【0040】

連結されたポリヌクレオチド配列は、適切な転写または翻訳調節エレメントに作動可能に連結される。ポリヌクレオチドの発現を担う調節エレメントは、第一のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列の5'側にのみ位置する。同様に、翻訳および転写終結シグナルを終了するために必要とされる停止コドンは、第二のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列の3'側にのみ存在する。

【0041】

本発明のポリペプチドを関係のない免疫原性タンパク質とともに含む融合タンパク質もまた提供される。好ましくは、免疫原性タンパク質は、リコール(recall)応答を惹起し得る。このようなタンパク質の例としては、破傷風タンパク質、結核タンパク質および肝炎タンパク質が挙げられる(例えば、Stoutera、New Engl. J. Med.、336:86-91(1997)を参照のこと)。

【0042】

乳房腫瘍タンパク質の免疫原性部分を含む本発明のポリペプチドは、一般的に、乳癌の免疫治療に用いられ得、ここで、このポリペプチドは、乳房腫瘍細胞に対する患者自身の免疫応答を刺激する。さらなる局面において、本発明は、配列番号1~97、100および102~107において提供される配列を有するポリヌクレオチド分子によってコードされる1つ以上の免疫応答性ポリペプチド（または、1つ以上のそのようなポリペプチドおよび/もしくはそのようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む融合タンパク質）を患者における乳癌の免疫治療のために用いるための方法を提供する。本明細書に用いられる、「患者」は、任意の温血動物、好ましくはヒトをいう。患者は、疾患に罹患していてもよいし、検出可能な疾患を有さなくともよい。従って、上述の免疫応答性ポリペプチド（または、融合タンパク質もしくはそのようなポリペプチドをコードするポリヌクレオチド分子）は、乳癌を処置するために用いられ得るか、または乳癌の進行を阻害するために用いられ得る。好ましい実施形態において、ポリペプチドは、原発性腫瘍の外科的除去および/または放射線治療および従来の化学療法薬物の投与による処置に先だってか、またはそれに続いてかのいずれかで投与され得る。

【0043】

これらの側面において、ポリペプチドまたは融合タンパク質は、一般的に、薬学的組成物および/またはワクチン内に存在する。薬学的組成物は、上述の配列のうちの1つ以上（または、それらの変異体）をそれぞれ含み得る1つ以上のポリペプチド、および生理的に受容可能なキャリアを含み得る。ワクチンは、1つ以上のこのようなポリペプチドおよび非特異的免疫応答エンハンサーを含み得、ここで、この非特異的免疫応答エンハンサーは、外来抗原に対する免疫応答を誘発または増強し得る。非特異的免疫応答エンハンサーの例としては、アジュバント、生体分解性マイクロスフェア（例えば、ポリ乳酸ガラクトド（poly lactic galactide））およびリポソーム（この中に、ポリペプチドが取り込まれる）が挙げられる。薬学的組成物およびワクチンはまた、組み合わせポリペプチド（すなわち、複数のエピトープを含む単一ポリペプチド）中に組込まれるか、または別々のポリペプチド内に存在してのいずれかで、乳房腫瘍抗原

の他のエピトープを含み得る。

【0044】

あるいは、薬学的組成物またはワクチンは、上記の1つ以上のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含み得るため、ポリペプチドはインサイチュで産生される。このような薬学的組成物およびワクチンにおいて、ポリヌクレオチドは、核酸発現系、細菌およびウイルス発現系を含む、当業者に公知の種々の送達系のいずれかの中に存在し得る。適切な核酸発現系は、患者における発現に必要なポリヌクレオチド配列（例えば、適切なプロモーター）を含む。細菌送達系は、細胞表面に存在する乳房腫瘍細胞抗原のエピトープを発現する細菌（例えば、*Bacillus-Calmette-Guerrin*）の投与を包含する。好ましい実施形態において、ポリヌクレオチド分子は、ウイルス発現系（例えば、痘疹または他のポックスウイルス、レトロウイルス、あるいはアデノウイルス）を使用して導入され得、この系は、非病原性（欠損）の、複製コンピテントウイルスの使用を含み得る。適切な系は、例えば、Fisher-Hochら、PNAS 86:317-321, 1989; Flexnerら、Ann.N.Y. Acad.Sci. 569:86-103, 1989; Flexnerら、Vaccine 8:17-21, 1990; 米国特許第4,603,112号、同第4,769,330号、および同第5,017,487号; WO 89/01973; 米国特許第4,777,127号; GB 2,200,651; EP 0,345,242; WO 91/02805; Berkner, Biotechniques 6:616-627, 1988; Rosenfeldら、Science 252:431-434, 1991; Kollsら、PNAS 91:215-219, 1994; Kass-Eislerら、PNAS 90:11498-11502, 1993; Guzmanら、Circulation 88:2838-2848, 1993; および Guzmanら、Cir.Res 73:1202-1207, 1993に開示される。このような発現系にポリヌクレオチドを組み入れるための方法は、当業者に周知である。

【0045】

ポリヌクレオチドはまた、「裸(naked)」であり得る（例えば、公開さ

れたPCT出願WO 90/11092, およびUlmerら, Science 259:1745-1749, 1993, Cohenによる評論, Science 259:1691-1692, 1993に記載される)。裸のポリヌクレオチドの取り込みは、ポリヌクレオチドを生分解可能なビーズ上に被覆することによって増加され得、これは、細胞内に効率的に輸送される。

【0046】

投与の経路および頻度、ならびに投薬量は、個人間で変化し、そして他の疾患の免疫治療において現在使用されるそれらと類似し得る。一般的に、薬学的組成物およびワクチンは、注射（例えば、皮内、筋内、静脈内または皮下）、鼻腔内（例えば、吸引により）または経口で投与され得る。1から10の間の用量が、3-24週間にわたって投与され得る。好ましくは、3ヶ月間隔で4用量を投与し、そしてその後に、ブースター免疫投与が定期的に行われ得る。代替のプロトコルは、各患者に適し得る。適切な用量は、処置患者における乳房腫瘍細胞に対する免疫応答（細胞性および/または体液性）を生じるのに効果的な、ポリペプチド分子またはポリヌクレオチド分子の量である。適切な免疫応答は、基底（すなわち、未処理）レベルより少なくとも10~50%上回る。一般的に、1用量に存在する（または1用量のポリヌクレオチドによってインサイチュで産生される）ポリペプチドの量は、宿主1kgあたり約1pg~約100mgの範囲にわたり、代表的には、約10pg~約1mg、そして好ましくは、約100pg~約1μgである。適切な用量サイズは、患者のサイズに伴って変化するが、代表的には、約0.01mL~約5mLの範囲にわたる。

【0047】

当業者に公知の任意の適切なキャリアが、本発明の薬学的組成物に利用され得るが、キャリアの型は投与の様式に依存して変化する。非経口的な投与（例えば、皮下注射）のためには、キャリアは好ましくは、水、生理食塩水、アルコール、脂質、ワックスおよび/または緩衝液を含む。経口投与のためには、上記のキャリアまたは固体キャリア（例えば、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、滑石（talcum）、セルロース、グルコース、スクロース、および/または炭酸マグネシウム）のいずれ

かが利用され得る。生分解可能なマイクロスフェア（例えば、ポリ乳酸グリコリド（*polylactic glycolide*））もまた、本発明の薬学的組成物のためのキャリアとして利用され得る。適切な生分解可能なマイクロスフェアは、例えば、米国特許第4,897,268号および同第5,075,109号に開示される。

【0048】

種々の非特異的免疫応答増強剤のいずれかが、本発明のワクチンに利用され得る。例えば、アジュバントが含まれ得る。ほとんどのアジュバントは、迅速な異化作用から抗原を保護するために設計された物質を含む（例えば、水酸化アルミニウムまたは鉱油、およびリピドA、*Bordella pertussis*または*Mycobacterium tuberculosis*のような免疫応答の非特異的な刺激物質）。このようなアジュバントは、例えば、フロイント不完全アジュバントおよびフロイント完全アジュバント（*Difco Laboratories, Detroit, MI*）ならびにメルクアジュバント65（*Merck and Company, Inc., Rahway, NJ*）として市販されている。

【0049】

本明細書に開示されたポリペプチドはまた、癌の処置のための養子免疫治療において用いられ得る。養子免疫治療は、広範には、能動的免疫治療または受動的免疫治療のいずれかに分類され得る。能動的免疫治療において、処置は、内因性の宿主免疫系のインビボでの刺激に依存し、免疫応答改変薬剤（例えば、腫瘍ワクチン、細菌アジュバント、および/またはサイトカイン）の投与で腫瘍に反応する。

【0050】

受動的免疫治療において、処置は、確立された腫瘍-免疫反応性を有する生物学的試薬（例えば、エフェクター細胞または抗体）の送達を包含する。この確立された腫瘍-免疫反応性は、抗腫瘍効果を直接的または間接的に媒介し得、そしてインタクトの宿主免疫系に必ずしも依存しない。エフェクター細胞の例としては、Tリンパ球（例えば、CD8+細胞傷害性Tリンパ球、CD4+Tヘルパー

、ガンマ/デルタTリンパ球、腫瘍浸潤性リンパ球)、キラー細胞(例えば、ナチュラルキラー細胞、リンフォカイン活性化キラー細胞)、B細胞、または開示された抗原を発現する抗原提示細胞(例えば、樹状細胞およびマクロファージ)が挙げられる。本明細書に開示されたポリペプチドはまた、受動的免疫治療のために、抗体または抗イディオタイプ抗体を産生するため(米国特許第4,918,164号と同様)に使用され得る。

【0051】

養子免疫治療のための適当数のT細胞を調達する優勢な方法は、インビトロで免疫T細胞を増殖することである。単一の抗原特異的なT細胞をインビボでの抗原認識の保持を伴って数十億数まで拡大するための培養条件は、当該分野で周知である。これらのインビトロ培養条件は、代表的には、しばしばIL-2のようなサイトカインおよび非分裂(non-dividing)フィーダー細胞の存在下における、抗原を用いた断続的的刺激を利用する。上記に記載したように、本明細書に記載された免疫反応性ポリペプチドは、免疫治療のための十分数の細胞数を生成するために、抗原特異的なT細胞培養物を迅速に拡大するために使用され得る。特に、当該分野に周知の標準的な技術を使用して、抗原提示細胞(例えば、樹状細胞、マクロファージ、単球、線維芽細胞またはB細胞)が免疫反応性ポリペプチドでパルス(pulse)され得るか、またはポリヌクレオチド配列が抗原提示細胞に導入され得る。例えば、抗原提示細胞は、ポリヌクレオチド配列を用いてトランスフェクトまたは形質転換され得(ここでこの配列は、発現を誘導させるために適したプロモーター領域を含む)、そして組換えウイルスまたは他の発現系の一部として発現され得る。ポックスウイルス、ワクシニアウイルスおよびアデノウイルスを含むいくつかのウイルスベクターが、抗原提示細胞を形質転換するために使用され得る。抗原提示細胞は、遺伝子銃技術、脂質媒介送達、エレクトロポレーション、浸透圧性ショックおよび粒状送達機構を含む種々の手段によって、本明細書中に開示されるポリヌクレオチド配列を用いてトランスフェクトされ得、当業者によって決定されるような効果的かつ受容可能な発現レベルを生じる。培養T細胞が治療において有効であるためには、培養T細胞は、増殖しかつ広範に分布し、そしてインビボで長期生存し得なければならない。

研究は、培養T細胞が、IL-2を補充された抗原での反復刺激により、インビボで増殖し、かつ、実質的な数において長期生存するように誘導され得ることを明らかにした(例えば、Cheever, M.ら、「Therapy With Cultured T Cells: Principles Revisited」*Immunological Reviews*, 157:177, 1997を参照のこと)。

【0052】

本明細書中に開示されたポリペプチドはまた、腫瘍反応性のT細胞を生成および/または単離するために用いられ得、このT細胞は、次いで、患者に投与され得る。1つの技術において、抗原特異的なT細胞株は、開示されたポリペプチドの免疫原性部分に対応する短いペプチドを用いて、インビボで免疫化することによって生成され得る。得られた抗原特異性CD8+ CTLクローンが患者から単離され得、標準的な組織培養技術を使用して拡大され得、そして患者に戻され得る。

【0053】

あるいは、ポリペプチドの免疫原性部分に対応するペプチドは、例えば、Changら(*Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 22(3), 213, 1996)に記載されるように、自己T細胞のインビトロでの選択的な刺激および拡大によって腫瘍反応性のT細胞サブセットを生成し、続いて患者に移入され得る抗原特異的なT細胞を提供するために用いられ得る。T細胞のような免疫系の細胞は、市販の細胞分離システムを使用して、患者の末梢血から単離され得る。分離された細胞は、送達ビヒクル(例えば、マクロスフェア)内に含まれる免疫反応性ポリペプチドの1つ以上で刺激され、抗原特異性のT細胞を提供する。次いで、腫瘍抗原特異的なT細胞の集団が、標準的な技術を使用して拡大され、そしてその細胞は患者に戻し投与される。

【0054】

他の実施形態において、ポリペプチドに特異的なT細胞および/または抗体レセプターがクローン化され得、拡大され得、そして養子免疫治療における使用のために、他のベクターまたはエフェクター細胞に移入され得る。詳細には、T細胞

胞は、適切な遺伝子でトランスフェクトされ、腫瘍特異的モノクローナル抗体由来の可変ドメインを細胞外認識エレメントとして発現し、そしてT細胞レセプターシグナル伝達鎖に連結され、T細胞活性化、特異的溶解、およびサイトカインの放出を生じ得る。このことは、T細胞がMHC独立様式においてその特異性を再指向することを可能にさせる。例えば、Eshhar, Z., *Cancer Immunol Immunother*, 45(3-4):131-6, 1997およびHwu, P., ら、*Cancer Res*, 55(15):3369-73, 1995を参照のこと。別の実施形態は、Cole, DJ, ら、*Cancer Res*, 55(4):748-52, 1995の場合のように、代替T細胞(alternate T cell)への腫瘍抗原特異的 T細胞レセプター鎖および腫瘍抗原特異的 T細胞レセプター鎖のトランスフェクションを含み得る。

【0055】

さらなる実施形態において、同系または自己樹状細胞は、本明細書に開示されたポリペプチドの少なくとも免疫原性部分に対応するペプチドでパルスされ得る。得られた抗原特異的な樹状細胞は、患者に移入され得るか、またはT細胞を刺激して順に患者に投与され得る抗原特異的なT細胞を提供するために用いられ得るか、のいずれかである。抗原特異的なT細胞を生成するためのペプチドパルスされた樹状細胞の使用、ならびにマウスモデルにおいて腫瘍を根絶するためのこのような抗原特異的なT細胞の続く使用が、Cheeverら(*Immunological Reviews*, 157:177, 1997)により示される。

【0056】

さらに、開示されたポリヌクレオチドを発現するベクターは、患者から採取された幹細胞に導入され得、そして同患者への自己移植のためにインビトロでクローン増殖され得る。

【0057】

1つの特定の実施形態において、免疫系の細胞(例えば、T細胞)は、市販の細胞分離システム(例えば、CellPro Incorporated's (Bothell, WA) CEPRATE™システム)を使用して、患者の末梢血

から単離され得る（米国特許第5,240,856号；米国特許第5,215,926号；WO89/06280；WO91/16116およびWO92/07243を参照のこと）。分離された細胞は、送達ビヒクル（例えば、マイクロスフェア）内に含まれる1つ以上の免疫反応性ポリペプチドを用いて刺激され、抗原特異的T細胞を提供する。次いで、腫瘍抗原特異的T細胞の集団は、標準的な技術を用いて拡大され、そしてその細胞は患者に投与して戻される。

【0058】

本発明のポリペプチドはまた、あるいは、代替的に、転移性のヒト乳房腫瘍を検出し得る結合剤（例えば、抗体またはそれらのフラグメント）を生成するために使用される。本発明の結合剤は、一般的に、本明細書に記載した代表的な手順を含む、当業者に公知の方法を使用して調製され得る。結合剤は、本明細書に記載の代表的なアッセイを使用して、乳癌を有する患者と有さない患者との間を区別し得る。つまり、乳房腫瘍タンパク質に対して産生された抗体または他の結合剤、あるいはそれらの適切な部分は、その疾患に冒されている患者の少なくとも約20%において、原発性または転移性の乳癌の存在を示すシグナルを生成し、ならびに原発性または転移性の乳癌を有さない個体の少なくとも約90%において、疾患の非存在を示す陰性シグナルを生成する。このような乳房腫瘍タンパク質の適切な部分は、乳癌が完全長タンパク質を使用して示される実質的に全て（すなわち、少なくとも約80%、好ましくは少なくとも約90%）の患者において、原発性または転移性の乳癌の存在を示し、ならびに完全長のタンパク質を用いて試験される場合、陰性である実質的に全てのサンプルにおいて、乳癌の非存在を示す結合剤を生成し得る部分である。以下に記載される代表的なアッセイ（例えば、2抗体サンドイッチアッセイ（two-antibody sandwich assay））は、一般的に、転移性のヒト乳房腫瘍を検出する結合剤の能力を評価するために用いられ得る。

【0059】

原発性ヒト乳房腫瘍または転移性ヒト乳房腫瘍を検出し得る抗体を産生する、本明細書中に記載のように調製されたポリペプチドの能力は、一般に、このポリペプチドに対する1つ以上の抗体を惹起することによって（例えば、本明細書中

に記載の代表的な方法を使用して)、および患者におけるこのような腫瘍を検出するためのこのような抗体の能力を決定することによって評価され得る。この決定は、生じた抗体に結合するポリペプチドの存在について、原発性乳癌または転移性乳癌を有するかあるいは有さない患者由来の生物学的サンプルをアッセイすることによって行われ得る。このような試験アッセイは、例えば、下記に示す代表的な手順を用いて実行され得る。このような手順によって、原発性乳房腫瘍または転移性乳房腫瘍の少なくとも20%を検出し得る抗体を産生するポリペプチドは、原発性ヒト乳房腫瘍または転移性のヒト乳房腫瘍を検出するためのアッセイに有用であると考えられる。ポリペプチド特異的抗体は、感度を改善するために単独でまたは組み合わせて使用され得る。

【0060】

原発性ヒト乳房腫瘍または転移性ヒト乳房腫瘍を検出し得るポリペプチドは、乳癌を診断するためまたは患者の疾患の進行をモニタリングするためのマーカーとして使用され得る。1つの実施形態において、患者の乳癌は、患者から得られた生物学的サンプルの、予備決定されたカットオフ値に対する、1つ以上の上記ポリペプチドのレベルについて評価されることによって診断され得る。本明細書中で使用される場合、適切な「生物学的サンプル」としては、血液、血清および尿が挙げられる。

【0061】

1つ以上の上記ポリペプチドのレベルは、このポリペプチドに対して特異的な任意の結合剤を使用して評価され得る。本発明の状況における「結合剤」とは、上記のようなポリペプチドに結合する任意の薬剤(例えば、化合物または細胞)である。本明細書で使用される場合、「結合」とは、2つの別々の分子(各分子が遊離し得るか(すなわち、溶液中)、または細胞もしくは固体支持体の表面上に存在し得る)間での、「複合体」が形成されるような非共有結合的な会合をいう。このような複合体は、遊離であり得るかまたは支持物質上に固定化され得る(共有結合的にもしくは非共有結合的にのいずれかで)。結合能力は、一般に、複合体の形成に対する結合定数を決定することによって、評価され得る。この結合定数は、複合体の濃度が成分の濃度の積で除算された場合に得られる値である

。一般に、本発明の状況において、複合体形成についての結合定数が約 $10^3 \text{ L} / \text{mol}$ を超える場合、2つの成分は「結合」するといわれる。結合定数は、当業者に周知の方法を用いて決定され得る。

【0062】

上記の要求をみたす任意の薬剤は、結合剤であり得る。例えば、結合剤は、ペプチド成分を有するかまたは有さないリボソーム、RNA分子あるいはペプチドであり得る。好ましい実施形態において、この結合パートナーは、抗体、またはそのフラグメントである。このような抗体は、ポリクローナル抗体であり得るか、またはモノクローナル抗体であり得る。さらに、この抗体は、単鎖抗体、キメラ抗体、CDR移植抗体、またはヒト化抗体であり得る。抗体は、本明細書中に記載の方法および当業者に周知の他の方法によって、調製され得る。

【0063】

サンプルにおいてポリペプチドマーカを検出するための結合パートナーの使用について、当業者に公知の種々のアッセイ様式が存在する。例えば、HarlowおよびLane、Antibodies: A Laboratory Manual、Cold Spring Harbor Laboratory、1988を参照のこと。好ましい実施形態において、このアッセイは、サンプルの残余物中のポリペプチドと結合し、そしてそこからポリペプチドを除去するために固体支持体上に固定化される結合パートナーの使用を含む。次いで、この結合したポリペプチドは、レポーター基を含む第2の結合パートナーを使用して検出され得る。適切な第2の結合パートナーには、結合のパートナー/ポリペプチド複合体に結合する抗体が挙げられる。あるいは、ポリペプチドが、レポーター基で標識され、そしてサンプルと結合パートナーとのインキュベーションの後、固定化された結合パートナーへの結合を可能にする競合アッセイが利用され得る。サンプル成分が、標識されたポリペプチドの結合パートナーへの結合を阻害する程度は、固定化された結合パートナーとのサンプルの反応性を示す。

【0064】

固体支持体は、抗原が付着され得る、当業者に公知の任意の物質であり得る。例えば、固体支持体は、マイクロタイタープレートの試験ウェル、またはニトロ

セルロース膜もしくは他の適切な膜であり得る。あるいは、この支持体は、ビーズまたはディスク（例えば、ガラス、ファイバーガラス、ラテックス、またはプラスチック物質（例えば、ポリスチレンもしくはポリ塩化ビニル））であり得る。この支持体はまた、磁気性粒子または光ファイバーセンサー（fiber optic sensor）（例えば、米国特許第5,359,681号に開示されるようなもの）であり得る。結合剤は、当業者に公知の種々の技術を使用して固体支持体上に固定化され得、これは特許および科学文献に十分に記載されている。本発明の状況において、用語「固定化」とは、非共有結合的な会合（例えば、吸着）および共有結合的な付着（これは、抗原と支持体上の官能基との間で直接結合され得るかまたは架橋剤を用いて結合され得る）の両方をいう。マイクロタイタープレートのウェル、または膜への吸着による固定化は好ましい。このような場合、吸着は、適切な緩衝液中で固体支持体を用いて適切な時間で結合剤に接触させることによって達成され得る。接触時間は、温度によって変化するが、代表的には、約1時間から約1日の間である。一般的には、約10 ng ~ 約10 μg、そして好ましくは約100 ng ~ 約1 μgの範囲の量の結合剤とプラスチックマイクロタイタープレート（例えば、ポリスチレンまたはポリ塩化ビニル）のウェルを接触させることは、適切な量の結合剤を固定化するのに十分である。

【0065】

固体支持体への結合剤の共有結合的付着は、一般に、支持体および結合剤上の官能基（例えば、ヒドロキシル基またはアミノ基）の両方と反応する二官能性試薬と支持体を最初に反応させることによって達成され得る。例えば、この結合剤は、ベンゾキノンを用いるかまたは結合パートナー上のアミンおよび活性水素を用いる支持体上のアルデヒド基の縮合によってコートする適切なポリマーを有する支持体に、共有結合的に付着され得る（例えば、Pierce Immunotechnology Catalog and Handbook、1991、A12 - A13を参照のこと）。

【0066】

特定の実施形態において、このアッセイは、2抗体サンドイッチアッセイである。本アッセイは、最初に、固体支持体（通常、マイクロタイタープレートのウ

エル)上で固定化されている抗体をサンプルと接触させて、サンプル内のポリペプチドを固定化抗体に結合させることによって実施され得る。次いで、非結合サンプルは固定化ポリペプチド-抗体複合体から除去され、そしてそのポリペプチド上の異なる部位に結合し得る二次抗体(レポーター基を含む)が添加される。次いで、固体支持体に結合したままである二次抗体の量が、特定のレポーター基に関して適切な方法を用いて決定される。

【0067】

より詳細には、一旦抗体が上記のように支持体上に固定化されると、支持体上の残りのタンパク質結合部位は、通常ブロックされる。任意の適切なブロック剤(例えば、ウシ血清アルブミンまたはTween 20™(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO))は、当業者に公知である。固定化抗体は次いで、サンプルとインキュベートされ、そしてポリペプチドをこの抗体に結合させる。インキュベーションの前に、このサンプルは適切な希釈液(例えば、リン酸緩衝化生理食塩水(PBS))で希釈され得る。概して、適切な接触時間(すなわち、インキュベーション時間)は、乳癌を有する個体から得られたサンプル内のポリペプチドの存在を検出するのに十分な時間である。好ましくは、この接触時間は、結合ポリペプチドと非結合ポリペプチドとの間の平衡が少なくとも約95%で達成される結合レベルを達成するのに十分な時間である。当業者は、ある時間にわたって起こる結合レベルをアッセイすることによって、平衡に達するまでに必要な時間が容易に決定され得ることを認識する。室温では、一般に、約30分間のインキュベーション時間で十分である。

【0068】

次いで、非結合サンプルが、適切な緩衝液(例えば、0.1% Tween 20™を含むPBS)を用いて固体支持体を洗浄することによって除去される。レポーター基を含む二次抗体が次いで、固体支持体に添加され得る。好ましいレポーター基は、酵素(例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ)、基質、補因子、インヒビター、色素、放射性核種、発光基、蛍光基およびビオチンを含む。レポーター基への抗体の結合体化は、当業者に公知の標準方法を使用して達成され得る。

【0069】

次いで、二次抗体が、結合されたポリペプチドを検出するのに十分な量の時間、固定化抗体 - ポリペプチド複合体とインキュベートされる。適切な量の時間は、一般に、ある時間にわたって起こる結合のレベルをアッセイすることによって決定され得る。次いで、非結合の二次抗体は除去され、そして結合した二次抗体は、レポーター基を用いて検出される。レポーター基を検出するために使用される方法は、レポーター基の性質に依存する。放射性基について、一般的には、シンチレーション計数法またはオートラジオグラフィ法が適切である。分光法は、色素、発光基および蛍光基を検出するために使用され得る。ビチオンは、異なるレポーター基（一般に、放射性もしくは蛍光基または酵素）に結合されたアビジンを使用して検出され得る。酵素レポーター基は、一般に、基質の添加（一般には、特定の期間）、続いて反応産物の分光分析または他の分析により検出され得る。

【0070】

乳癌の存在または非存在を決定するために、固体支持体に結合したままのレポーター基から検出されるシグナルが、一般に、予備決定されたカットオフ値と対応するシグナルと比較される。1つの好ましい実施形態において、このカットオフ値は、固定化抗体を、乳癌を有さない患者由来のサンプルとインキュベートした際に得られた平均シグナル値である。概して、予備決定されたカットオフ値を3標準偏差上回るシグナルを生じるサンプルが、乳癌に対して陽性とみなされる。代替の好ましい実施形態において、このカットオフ値は、Sackettら、*Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*, Little Brown and Co., 1985, 106~7頁の方法に従って、レシーバーオペレーターカーブ (Receiver Operator Curve) を使用して決定される。簡単に言うと、本実施形態において、このカットオフ値は、診断試験結果について各可能なカットオフ値に対応する真の陽性割合（すなわち、感度）および偽陽性割合（100% - 特異性）の対のプロットから決定され得る。プロット上の上方左手角に最も近いカットオフ値（すなわち、最大領域を囲む値）が、最も正確なカットオフ値であり、そして本方法によって決定されたカット

オフ値より高いシグナルを生ずるサンプルが陽性に見なされ得る。あるいは、カットオフ値は、偽陽性割合を最小にするためにプロットに沿って左へシフトされ得るか、または偽陰性割合を最小にするために右へシフトされ得る。概して、本方法によって決定されたカットオフ値より高いシグナルを生ずるサンプルが、乳癌に対して陽性に見なされる。

【0071】

関連の実施形態において、このアッセイは、フロースルー試験形式またはストリップ試験形式で実行される（ここで、抗体は、ニトロセルロースのような膜上で固定化される）。フロースルー試験では、サンプル内のポリペプチドは、サンプルが膜を通過するときに固定化抗体に結合する。次いで、標識化された二次抗体が、この二次抗体を含む溶液がその膜を介して流れるときに、抗体 - ポリペプチド複合体と結合する。次いで、結合した二次抗体の検出は、上記のように実行され得る。ストリップ試験形式では、抗体が結合される膜の一端をサンプルを含む溶液中に浸す。このサンプルは、膜に沿って、二次抗体を含む領域を通過して、そして固定化抗体の領域まで移動する。固定化抗体の領域での二次抗体の濃度が、乳癌の存在を示す。代表的には、その部位での二次抗体の濃度は、視覚的に読みとられ得るパターン（例えば、線）を生成する。このようなパターンを示さないことは陰性の結果を示す。概して、この膜上に固定化される抗体の量は、生物学的サンプルが、上記の形式において、2抗体サンドイッチアッセイにおいて陽性シグナルを生じるのに十分であるレベルのポリペプチドを含む場合、視覚的に識別可能なパターンを生じるように選択される。好ましくは、膜上に固定化される抗体の量は、約25 ng ~ 約1 µgの範囲であり、そしてより好ましくは、約50 ng ~ 約500 ngの範囲である。このような試験は、代表的には、非常に少ない量の生物学的サンプルを用いて実行され得る。

【0072】

もちろん、本発明の抗原または抗体との使用に適する多数の他のアッセイ手順が存在する。上記の記載は、例示のみを意図する。

【0073】

別の実施形態において、上記のポリペプチドは、乳癌の進行に対するマーカー

として用いられ得る。この実施形態において、乳癌の診断のための上記のようなアッセイは、経時的に実施され得、そして反応性ポリヌクレオチドのレベルにおける変化が評価され得る。例えば、このアッセイは、6ヶ月～1年の期間、24～72時間ごとに行われ得、その後は必要な場合に行われ得る。一般に、乳癌は、結合剤によって検出されるポリペプチドのレベルが、経時的に増加するような患者において進行している。対照的に、反応性ポリペプチドのレベルが時間と共に一定に保たれるか、または低下するかのいずれかの場合、乳癌は、進行していない。

【0074】

上記の方法における使用のための抗体は、当業者に公知の任意の多様な技術によって調製され得る。例えば、HarlowおよびLane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988を参照のこと。このような技術の1つに、抗原性ポリペプチドを含有する免疫原が、任意の広範な種々の哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ヒツジ、およびヤギ）の中に初めに注射される。この工程において、本発明のポリペプチドは、改変することなく免疫原として作用し得る。あるいは、特に比較的短いポリペプチドに対して、このポリペプチドが、キャリアタンパク質（例えば、ウシ血清アルブミンまたはキーホールリンペットヘモシニアン）と結合される場合、優れた免疫応答が惹起され得る。この免疫原は、（好ましくは1つ以上の追加免疫を組み入れる、所定のスケジュールに従って）動物宿主中へ注射され、そしてこの動物は定期的に採血される。次いで、このポリペプチドに対して特異的なポリクローナル抗体は、このような抗血清から、例えば、適切な固体支持体に結合されたポリペプチドを用いるアフィニティクロマトグラフィーによって精製され得る。

【0075】

目的の抗原性ポリペプチドに特異的なモノクローナル抗体が、例えば、KohlerおよびMilstein, *Eur. J. Immunol.* 6: 511-519, 1976の技法およびそれに対する改良を利用して調製され得る。手短に言えば、これらの方法は、所望する特異性（すなわち、目的のポリペプチドとの

反応性)を有する抗体を産生し得る不死化細胞株の調製を含む。このような細胞株は、例えば、上記のように免疫化された動物から得られた脾臓細胞から調製され得る。次いで、この脾臓細胞は、例えば、(好ましくは、免疫化された動物と同質遺伝子的である)ミエローム細胞融合パートナーとの融合によって不死化され得る。種々の融合技術が利用され得る。例えば、脾臓細胞およびミエローム細胞は、数分間、非イオン性の界面活性剤と合わされ得、次にハイブリット細胞の増殖を支持するがミエローム細胞の増殖を支持しない選択培地上に低密度でプレートされ得る。好ましい選択技法は、HAT(ヒポキサンチン、アミノプテリン、チミジン)選択を用いる。十分な時間(通常約1~2週間)の後、ハイブリッドのコロニーが観察される。単一コロニーが選択され、そしてポリペプチドに対する結合活性について試験される。高い反応性および特異性を有するハイブリドーマが、好ましい。

【0076】

モノクローナル抗体は、増殖するハイブリドーマコロニーの上清から単離され得る。さらに、適切な脊椎動物宿主(例えば、マウス)の腹腔内へのハイブリドーマ細胞株の注射のような種々の技法が、収量の増加のために利用され得る。次いで、モノクローナル抗体は、腹水または血液から収集され得る。共雑物は、クロマトグラフィー、ゲルろ過、沈降、および抽出のような従来技法によってこの抗体から除去され得る。本発明のポリペプチドは、例えば、アフィニティークロマトグラフィー工程における精製プロセスにおいて用いられ得る。

【0077】

本発明のモノクローナル抗体はまた、乳癌を消滅または除去する治療薬として用いられ得る。この抗体は、それら自身で(例えば、転移を阻止するために)用いられ得るか、または1つ以上の治療薬と組み合わせられ得る。この点において、適切な薬剤として、放射性核種、分化誘導物質、薬物、毒素、およびそれらの誘導体が挙げられる。好ましい放射性核種として、 ^{90}Y 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{211}At 、および ^{212}Bi が挙げられる。好ましい薬物として、メトトレキサート、ならびにピリミジンアナログおよびプリンアナログが挙げられる。好ましい分化誘導物質として、フォルボールエステルおよび酪酸が挙

げられる。好ましい毒素として、リシン、アブリン、ジフテリア毒素、コレラ毒素、ゲロニン (gelonin)、シュードモナス外毒素、赤痢菌毒素、およびアメリカヤマゴボウ抗ウィルス性タンパク質が挙げられる。

【0078】

治療薬は、適切なモノクローナル抗体と、直接的にかまたは（例えば、リンカー基を介して）間接的にかのいずれかで結合（例えば、共有結合）され得る。各々が、他と反応し得る置換基を有する場合、物質と抗体との間の直接的な反応が可能である。例えば、アミノ基またはスルフヒドリル基のような求核基は、無水物または酸ハロゲン化物のようなカルボニル含有基と、あるいは他方では良好な脱離基（例えば、ハライド）を有するアルキル基と反応し得る。

【0079】

あるいは、リンカー基を介して治療薬と抗体とを結合することが望ましいであろう。リンカー基は、結合能力の妨害を避けるために、物質から抗体を離すスペーサーとして機能し得る。リンカー基はまた、物質または抗体上の置換基の化学反応性を増大するように作用し得、従って結合効率を増大する。化学反応性の増大はまた、（さもなければ不可能である）薬剤または薬剤上の官能基の使用を容易にし得る。

【0080】

ホモ官能性およびヘテロ官能性の両方の種々の二官能性試薬または多官能性試薬（例えば、これらは、Pierce Chemical Co., Rockford, ILのカatalogに記載されている）が、リンカー基として利用され得ることが当業者に明らかである。カップリングは、例えば、アミノ基、カルボキシル基、スルフヒドリル基、または酸化された炭化水素残基を通じてなされ得る。このような方法論（例えば、Rodwellらに与えられた、米国特許第4,671,958号）を記載する多数の参考文献が存在する。

【0081】

本発明の免疫結合体の抗体部分がないときに治療薬がより効き目のある場合は、細胞中への内在化の間か、あるいは内在化の際に切断され得るリンカー基を用いることが望ましいだろう。多数の異なる切断可能なリンカー基が、記載されて

いる。これらリンカー基からの薬剤の細胞内放出に関するメカニズムとして、ジスルフィド結合の還元（例えば、Spitlerに与えられた、米国特許第4,489,710号）、感光性結合の照射（例えば、Senterらに与えられた、米国特許第4,625,014号）、誘導体化アミノ酸側鎖の加水分解（例えば、Kohnらに与えられた、米国特許第4,638,045号）、血清補体を媒介した加水分解（例えば、Rodwellらに与えられた、米国特許第4,671,958号）、および酸触媒加水分解（例えば、Blattlerらに与えられた、米国特許第4,569,789号）による切断が挙げられる。

【0082】

抗体に対する1つより多くの薬剤の結合が所望され得る。1つの実施形態において、薬剤の複数の分子が、1つの抗体分子に対して結合される。別の実施形態において、1つより多くのタイプの薬剤が、1つの抗体分子に対して結合され得る。特定の実施形態に関係なく、1つより多くの薬剤を有する免疫結合体が、多様な方法で調製され得る。例えば、1つより多くの薬剤が、抗体分子に直接的に結合され得るか、または付着のための複数の部位を提供するリンカーが用いられ得る。あるいは、キャリアが用いられ得る。

【0083】

キャリアは、直接的にかまたはリンカー基を介してかのいずれかで共有結合を含む、多様な方法でこの薬剤を保持し得る。適切なキャリアとして、アルブミンのようなタンパク質（例えば、Katoらに与えられた、米国特許第4,507,234号）、アミノデキストランのようなペプチドおよびポリサッカライド（例えば、Shihらに与えられた、米国特許第4,699,784号）が挙げられる。キャリアはまた、非共有結合によるか、またはカプセル化（例えば、リポソーム小胞中（例えば、米国特許第4,429,008号および米国特許第4,873,088号））により薬剤を運び得る。放射性核種薬剤に特異的なキャリアとして、放射ハロゲン化（radiohalogenated）低分子およびキレート化合物が挙げられる。例えば、米国特許第4,735,792号は、代表的な放射ハロゲン化低分子およびそれらの合成を開示する。放射性核種キレートは、金属放射性核種、または金属酸化物放射性核種を結合するための供与体原子

として、窒素原子および硫黄原子を含むようなキレート化合物から形成され得る。例えば、Davisonらに与えられた、米国特許第4,673,562号は、代表的なキレート化合物およびそれらの合成を開示する。

【0084】

この抗体および免疫結合体に関して種々の投与経路が用いられ得る。代表的には、投与は、静脈内、筋肉内、皮下、または切除した腫瘍の床 (bed) 内である。抗体 / 免疫結合体の正確な用量は、用いる抗体、腫瘍上の抗原密度、および抗体のクリアランス速度に依存して変化する。

【0085】

本発明の診断試薬はまた、本明細書中に開示されるポリヌクレオチドの少なくとも一部を含み得る。例えば、少なくとも2つのオリゴヌクレオチドプライマーが、生物学的サンプル由来の乳癌特異的cDNAを増幅するために、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) に基づくアッセイにおいて利用され得、ここで、少なくとも1つのオリゴヌクレオチドプライマーが、本発明の乳癌タンパク質をコードするポリヌクレオチドに特異的である。次いで、増幅したcDNAの存在は、ゲル電気泳動のような当該分野で周知の技法を用いて検出される。同様に、本発明の乳癌タンパク質をコードするポリヌクレオチドに特異的なオリゴヌクレオチドプローブは、生物学的サンプルにおける本発明のポリペプチドの存在を検出するために、ハイブリダイゼーションアッセイにおいて用いられ得る。

【0086】

本明細書で用いられるように、用語「ポリヌクレオチドに特異的なオリゴヌクレオチドプライマー / プローブ」とは、問題のポリヌクレオチドに対して、少なくとも約60%、好ましくは少なくとも約75%、そしてより好ましくは少なくとも約90%の同一性を有するオリゴヌクレオチド配列、または問題のポリヌクレオチドに対して少なくとも約60%、好ましくは少なくとも約75%およびより好ましくは少なくとも約90%同一性を有する配列にアンチセンスなオリゴヌクレオチド配列を意味する。本発明の診断方法において有用に利用され得るオリゴヌクレオチドプライマーおよび / またはプローブは、好ましくは少なくとも約10~40ヌクレオチドを有する。好ましい実施形態において、このオリゴヌク

レオチドプライマーは、本明細書中に開示されるポリヌクレオチドかまたは本明細書中に開示されるポリヌクレオチド配列にアンチセンスなポリヌクレオチドの少なくとも約10の連続したヌクレオチドを含有する。好ましくは、本発明の診断方法における使用のためのオリゴヌクレオチドプローブは、本明細書中に開示されるポリペプチドのうちの1つをコードするポリヌクレオチドか、または本明細書中に開示されるポリペプチドのうちの1つをコードする配列にアンチセンスなポリヌクレオチドの少なくとも約15の連続したオリゴヌクレオチドを含有する。PCRに基づくアッセイおよびハイブリダイゼーションアッセイの両方に関する技法は、当該分野において周知である（例えば、Mullisら前述；Ehrlich, 前述を参照のこと）。従って、プライマーまたはプローブは、血液、尿、および/または乳癌組織を含む生物学的サンプルにおいて乳癌に特異的な配列を検出するために用いられ得る。

【0087】

以下の実施例は、例示を目的として提供され、限定を目的とはしない。

【0088】

(実施例)

(実施例1)

(乳房腫瘍ポリペプチドの単離と特徴づけ)

本実施例は、乳房腫瘍cDNAライブラリー由来の乳房腫瘍ポリペプチドの単離を記載する。

【0089】

ヒトの乳房腫瘍cDNA発現ライブラリーを、製造業者のプロトコールに従って、cDNA合成およびプラスミドクローニングキット(BRL Life Technologies, Gaithersburg, MD 20897)のためのスーパースクリプトプラスミドシステムを用いて、3人の患者由来の乳房腫瘍ポリA⁺RNAのプールから構築した。詳細には、乳房腫瘍組織を、ポリトロン(polytron)(Kinematica, Switzerland)でホモジナイズし、そして全RNAを、製造業者により指示されるようにTrizol試薬(BRL Life Technologies)を用いて抽出した。

次いで、ポリA⁺RNAを、製造業者のプロトコルに従って、Qiagen oligotexスピンカラムmRNA精製キット(Qiagen, Santa Clarita, CA 91355)を用いて精製した。第1のcDNA鎖を、NotI/Oligo-dT18プライマーを用いて合成した。二本鎖cDNAを合成し、EcoRI/BstXIアダプター(Invitrogen, Carlsbad, CA)を用いてライゲーションし、そしてNotIで切断した。Chroma Spin-1000カラム(Clontech, Palo Alto, CA 94303)でのサイズ分画後、このcDNAを、pCDNA3.1(Invitrogen, Carlsbad, CA)のEcoRI/NotI部位に連結し、そしてエレクトロポレーションによりElectroMax E. coli DH10B細胞(BRL Life Technologies)に形質転換した。

【0090】

同じ手順を用いて、正常なヒト乳房cDNA発現ライブラリーを4つの正常乳房組織試料のプールから調製した。このcDNAライブラリーを、独立したコロニー数、インサートを保有するクローンの百分率(パーセンテージ)、平均インサートサイズを決定すること、および配列分析により特徴付けた。乳房腫瘍ライブラリーは、 1.14×10^7 の独立したコロニーを含み、クローンの90%より多くが明白なインサートを有しており、そして平均インサートサイズは、936塩基対であった。正常な乳房cDNAライブラリーは、 6×10^6 の独立したコロニーを含み、クローンの83%がインサートを有しており、そして平均インサートサイズは、1015塩基対であった。配列決定分析は、両方のライブラリーが、rRNAおよびミトコンドリアDNAの混入配列が最小限である、mRNAから合成された良好な複合cDNAクローンを含むことを示した。

【0091】

cDNAライブラリーのサブトラクションを、Haraら(Blood, 84:189~199, 1994)によって記載されたように(いくつかの改変を伴い)、上記の乳房腫瘍cDNAライブラリーおよび正常乳房cDNAライブラリーを用いて実行した。詳細には、乳房腫瘍特異的にサブトラクトされた(sub

tracted) cDNAライブラリーを以下の様に作製した。正常乳房cDNAライブラリー(70 µg)をEcoRI、NotIおよびSfuIで消化し、次に、DNAポリメラーゼクレノウフラグメントで充填反応を行った。フェノール-クロロホルム抽出およびエタノール沈殿の後、そのDNAを100 µlのH₂Oに溶解し、熱変性し、そして100 µl(100 µg)の光プローブビオチン(Photoprobe biotin)(Vector Laboratories, Burlingame, CA), と混合し、得られた混合物に20分間、氷上で270Wの太陽灯を照射した。さらなる光プローブビオチン(50 µl)を添加し、そしてビオチン化反応を繰り返した。ブタノールでの5回の抽出後、DNAをエタノール沈殿し、そして23 µlのH₂Oに溶解し、ドライバー(driver)DNAを形成した。

【0092】

トレーサーDNAを形成するため、10 µgの乳房腫瘍cDNAライブラリーをBamHIおよびXhoIで切断し、フェノールクロロホルム抽出し、そしてChromaspin-400カラム(Clontech)を通過させた。エタノール沈殿後、このトレーサーDNAを5 µlのH₂Oに溶解した。トレーサーDNAを15 µlのドライバーDNAおよび20 µlの2×ハイブリダイゼーション緩衝液(1.5M NaCl / 10mM EDTA / 50 mM HEPES pH7.5 / 0.2%ドデシル硫酸ナトリウム)と混合し、鉱油でオーバーレイし、そして完全に熱変性した。このサンプルを直ちに68 °Cの水槽に移し、そして20時間インキュベートした(長期ハイブリダイゼーション[LH])。次いで、反応混合物をストレプトアビジン処理にかけ、次いでフェノール/クロロホルム抽出を行った。このプロセスをさらに3回、繰り返した。サブトラクトしたDNAを沈殿し、12 µlのH₂Oに溶解し、8 µlのドライバーDNAおよび20 µlの2×ハイブリダイゼーション緩衝液と混合し、そして68 °Cで2時間のハイブリダイゼーションに供した(短期ハイブリダイゼーション[SH])。ビオチニル化二本鎖DNAの除去後、サブトラクトされたcDNAをクロラムフェニコール耐性pBCSK⁺(Stratagene, La Jolla, CA 92037)のBamHI/XhoI部位にライゲーションし、そして

エレクトロポレーションによってElectroMax E. coli DH10B細胞に形質転換し、乳房腫瘍特異的なサブトラクションcDNAライブラリーを作製した。

【0093】

サブトラクトされたcDNAライブラリーを分析するため、サブトラクトされた乳房腫瘍特異的ライブラリーから無作為に選択された100の独立クローンからプラスミドDNAを調製し、そしてPerkin Elmer/Applied Biosystems Division Automated Sequencer 373Aモデル(Foster City, CA)を用いたDNA配列決定により特徴付けた。38個の異なるcDNAクローンをサブトラクトされた乳房腫瘍特異的cDNAライブラリーにおいて見出した。これらのクローンの14について決定された3' cDNA配列を配列番号1~14に提供する。対応する5' cDNA配列が、それぞれ配列番号15~28に提供される。残りのクローンについて決定された一本鎖(5'または3') cDNA配列は、配列番号29~52に提供される。EMBLおよびGenBankデータベース(Release 97)を用いた遺伝子バンクでの公知の配列とのこれらのcDNA配列の比較は、配列番号3、10、17、24、および45~52に提供された配列に対して有意な相同性がないことを明らかにした。配列番号1、2、4~9、11~16、18~23、25~41、43および44に提供される配列は、公知のヒト遺伝子に対する相同性を少なくともある程度を示すことを見出した。配列番号42の配列は、公知の酵母遺伝子に対するいくらかの相同性を示すことを見出された。

【0094】

上記の乳房サブトラクションにおいて単離されたcDNAクローンは、PCR増幅されたコロニーであり、そして乳房腫瘍、正常乳房および種々の他の正常組織におけるそれらのmRNA発現レベルを、マイクロアレイ技術(Synteni, Fremont, CA)を用いて決定した。簡単には、PCR増幅産物を、アレイフォーマットにおけるスライド上に点在させた。各産物は、アレイにおいて特有の位置を占めた。mRNAを、試験される組織サンプルから抽出し、逆転

写し、そして蛍光標識されたcDNAプローブを生成した。このマイクロアレイを、標識されたcDNAプローブを用いてプローブ化し、そのスライドを走査し、そして蛍光強度を測定した。

【0095】

GEMTOOLSソフトウェアを用いてデータを分析した。21の異なるcDNAクローンが乳房腫瘍では過剰発現し、試験されたすべての正常な組織では低レベルで発現することを見出した。これらのクローンについて決定された部分的なcDNA配列を、配列番号53～73に提供する。上記のような遺伝子バンクの配列と配列番号53、54および68～71の配列の比較は、以前に同定されたヒト遺伝子に対するいくらかの相同性を示した。配列番号55～67、72（JJ 9434と呼ばれる）、および73（B535Sと呼ばれる）の配列に有意な相同性は見出されなかった。さらなる研究において、全長cDNA配列を、クローン1016F8（配列番号56；B511Sともいう）および1016D12（配列番号61；B532Sともいう）について得、そして伸長cDNA配列を、1012H8（配列番号64；B533Sともいう）について得た。これらのcDNA配列を、それぞれ配列番号95～97において提供し、B511SおよびB532Sについての対応する予測されたアミノ酸配列を、それぞれ配列番号98および99において提供する。

【0096】

マイクロアレイ、ノザン分析およびリアルタイムPCRによる、乳房腫瘍組織および種々の正常組織（皮膚、PBMC、腸、乳房、胃、肝臓、腎臓、胎児組織、副腎、唾液腺、脊髄、大腸、小腸、骨髄、脳、心臓、結腸および膵臓）における、B511Sの発現の分析は、B511Sを、乳房腫瘍、および正常乳房、皮膚および唾液腺において過剰発現し、試験された他の全ての組織における発現は、低いまたは検出されないことを示した。

【0097】

マイクロアレイ、ノザン分析およびリアルタイムPCRによる、乳房腫瘍組織および種々の正常組織（乳房、PBMC、食道、HMEC、脊髄、骨、胸腺、脳、膀胱、結腸、肝臓、肺、皮膚、小腸、胃、骨格筋、膵臓、大動脈、脾臓、腎臓

、唾液腺、骨髄および副腎)における、B532Sの発現の分析は、B532Sを、乳房腫瘍の20~30%において過剰発現し、試験された他の全ての組織において、発現は、低いかまたは検出されないことを示した。

【0098】

さらなる実験において、cDNAフラグメントは、上記のような、そしてDNAマイクロアレイによって分析される従来のサブトラクションにより誘導された2つのサブトラクションライブラリーから得られた。1つの例では、テスターは原発性乳房腫瘍に由来し、これはBreast Subtraction 2またはBS2と呼ばれる。第2の例では、転移性の乳房腫瘍をテスターとして用い、これはBreast Subtraction 3またはBS3と呼ばれる。ドライバーは、正常な乳房からなる。

【0099】

これらの2つのライブラリー由来のcDNAフラグメントを、上記のようにDNAマイクロアレイ分析のためのテンプレートとして提示した。DNAチップを、腫瘍組織および正常組織の両方に由来するmRNA由来の蛍光プローブを用いてハイブリダイズすることにより分析した。このデータの分析を、プローブのセットから3つの群を作製することにより達成した。これらのプローブ群を、乳房腫瘍/mets、正常非乳房組織、および転移性乳房腫瘍とよぶ。改変Gemtools分析を用いて2つの比較を実施した。第1の比較は、乳房腫瘍における発現増加を有するテンプレートを同定することであった。第2は、転移性乳房腫瘍において発現増加を生じる第1の比較において回収されないテンプレートを同定することであった。発現上昇の任意のレベル(正常組織発現の平均に対する腫瘍発現の平均)を約2.2で設定した。

【0100】

乳房腫瘍における過剰発現を同定するための第1回の比較において、2つの新規な遺伝子配列(本明細書において以降、B534SおよびB538S(それぞれ配列番号89および90)という)ならびに、以前に同定された遺伝子とある程度の相同性を示す6つの配列(配列番号74~79)を同定した。続いて、配列番号75および76の配列を、B535S(配列番号73)の部分であると決

定した。転移性乳房腫瘍における発現上昇を同定するための第2の比較において、5つの新規な配列を同定し、本明細書において以降B535S、B542S、B543S、P501SおよびB541S（それぞれ配列番号73、および91～94）という。また公知の遺伝子とある程度の相同性を示す9つの遺伝子（配列番号80～88）を同定した。クローンB534SおよびB538S（配列番号89、および90）が乳房腫瘍および転移性乳房腫瘍の両方において過剰発現されることを見出した。

【0101】

後の一連の研究において、Breast Subtraction 2由来の457個のクローンを、Breast Chip 3上のマイクロアレイにより分析した。上記のように、正常な非乳房組織を越える、乳房腫瘍における過剰発現を同定するための第1の比較を実施した。この分析は、正常な非乳房組織を越える、乳房腫瘍においての上昇した発現を示す、6つのcDNAクローンを産生した。1017C2（配列番号102）およびB546S（配列番号107）に関して、これらのクローンの2つは、任意の公知の遺伝子に対して有意な相同性を共有しない。クローンB511Sもまた、乳房腫瘍において過剰発現を示し、これは、1016F8として以前に記載され、決定されたcDNA配列を、配列番号95において提供し、そして推測されたアミノ酸配列を、配列番号98において提供した。乳房腫瘍において、過剰発現される、残る4つのクローンが、Tumor Expression Enhanced Gene（配列番号103および104）、Stromelysin-3（配列番号105）またはCollagen（配列番号106）に対して、いくらかの程度で相同性を共有することを見出した。

【0102】

非乳房正常組織より転移性乳房腫瘍において上昇した発現を有する遺伝子を決定するための第2の比較において、第1の比較と類似のプロフィールを得た。2つの推定上の新規のクローン、1017C2およびB546S（それぞれ、配列番号102および107）を、転移性の乳房腫瘍において過剰発現した。さらに、Tumor Expression Enhanced GeneおよびB5

11Sもまた、転移性の乳房腫瘍において上昇した発現を示した。

【0103】

米国特許出願番号08/806,099(1997年2月25日出願)において記載されるように、抗原P501Sを、正常膵臓cDNAライブラリーおよび以前にサブトラクトされた前立腺腫瘍特異的cDNAライブラリーにおいて大量に見出される3つの遺伝子：ヒト腺カリクレイン、前立腺特異的抗原(PSA)、およびミトコンドリアシトクロムCオキシダーゼサブユニットIIを用いて、前立腺腫瘍cDNAライブラリーをサブトラクトすることによって単離した。P501Sについての決定された全長cDNA配列を、配列番号100において提供し、対応する、推測されたアミノ酸配列を、配列番号101において提供した。乳房腫瘍におけるP501Sの発現を、マイクロアレイ分析により調べた。過剰発現を、前立腺腫瘍、乳房腫瘍および転移性乳房腫瘍において見出し、ごくわずかの低い発現を、正常組織で観察した。このデータは、P501Sを、種々の乳房腫瘍ならびに前立腺腫瘍において過剰発現し得ることを示唆する。

【0104】

(実施例2)

(乳房腫瘍抗原を発現する抗原提示細胞を認識するヒトCD8+細胞傷害性T細胞の産生)

本実施例は、1016-F8(配列番号56)としても公知のB511S抗原を発現する標的細胞を認識するT細胞の産生を例証する。ヒトCD8+T細胞を以下の様に、B511Sを発現するように操作された組換えワクシニアウイルスで感染した樹状細胞を用いてインビトロでB511S遺伝子産物へ仕込ん(prime)だ(Yeeら、Journal of Immunology(1996)157(9):4079~4086も参照のこと)。樹状細胞(DC)を、50µg/mlのGMCSFおよび30µg/mlのIL-4の存在下で5日間の分化により末梢血由来単球から産生した。DCを収集し、 2×10^5 細胞/ウェルの密度で24ウェルプレートのウェルにプレートし、そして5の感染多重度でワクシニアを発現するB511Sを12時間、感染させた。次いで、DCを3µg/mlのCD40-リガンドの添加により一晩成熟し、そして10分間10

0 μ WでUV照射した。CD8 + T細胞を磁気ビーズを用いて単離し、そしてプライミング培養を、 7×10^5 個のCD8 + T細胞および 1×10^6 個の照射CD8 枯渴化PBMCを用いて個々のウェル(代表的には、24ウェルプレートの24ウェルプレート中)で開始した。1日目に10 ng/mlのIL-7を培養物に添加した。B511Sおよび同時刺激分子B7.1を用いてレトロウイルスにより形質導入された自己の初代線維芽細胞を用いて7~10日ごとに培養を再刺激した。培養物に15 I.U.のIL-2を1日目に補充した。このような4回の刺激サイクルの後、インターフェロン Elispotアッセイ(Lalvaniら J. Experimental Medicine(1997)186:859~965参照のこと)を用いて、B511Sで形質導入された自己の線維芽細胞を特異的に認識するCD8 + の能力について、CD8 + 培養を試験した。簡略に言えば、個々の微小培養由来のT細胞を、B511Sまたは陰性コントロール抗原のEGFPのいずれかを発現するように形質導入した自己線維芽細胞を含む96ウェルのElispotプレートに添加し、そして37 °で一晩インキュベートした;ウェルはまた、10 ng/mlのIL-12も含んだ。培養物は、B511Sで形質導入された線維芽細胞に対してのみインターフェロンを特異的に産生したことを確認した;このような株をさらに増殖し、そしてまたB511Sでレトロウイルスにより形質導入された自己B-LCLでの限界希釈によりクローニングした。細胞株およびクローンは、B511で形質導入された自己B-LCLを特異的に認識し得るが、コントロール抗原EGFPまたはHLA-A3で形質導入された自己B-LCLは認識しないことを確認した。標的を発現するB511Sを特異的に認識し、そして溶解するこのような実験に由来するヒトCTL細胞株の能力を実証する例を図1に示す。

【0105】

(実施例3)

(ポリペプチドの合成)

ポリペプチドは、HPTU(O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)活性化を用いるFMOC化学を使用しPerkin Elmer/Applied Biosyste

ms Divisionのペプチド合成装置430Aで合成し得る。Gly - Cys - Gly配列は、ペプチドのアミノ末端に付着して、結合体化の方法、固定化表面への結合の方法、またはペプチドを標識する方法を提供し得る。固体支持体からのペプチドの切断は、以下の切断混合物を用いて実行され得る：トリフルオロ酢酸：エタンジチオール：チオアニソール：水：フェノール（40：1：2：2：3）。切断の2時間後、このペプチドは、冷却したメチル - t - ブチル - エーテル中に沈殿し得る。次いで、このペプチドペレットを0.1%のトリフルオロ酢酸（TFA）を含有する水に溶解し、そしてC18逆相HPLCによる精製の前に凍結乾燥し得た。水（TFA 0.1%含有）中での0%～60%のアセトニトリル（TFA 0.1%含有）の勾配をペプチド溶出のために使用し得た。純粋な画分の凍結乾燥後に、エレクトロスプレーまたは他のタイプの質量分析法を用いて、およびアミノ酸分析によってペプチドを特徴付け得る。

【0106】

前述により、本発明の特定の実施形態が、例証の目的のために本明細書中に記載されているが、種々の改変が本発明の精神および範囲から逸脱することなくなされ得ることが理解される。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Corixa Corporation
 Reed, Steven G.
 Xu, Jiangchun
 Dillon, Davin C.

<120> COMPOUNDS FOR IMMUNOTHERAPY AND
 DIAGNOSIS OF BREAST CANCER AND METHODS FOR THEIR USE

<130> 210121.44602PC

<140> PCT

<141> 2000-04-10

<160> 107

<170> FastSEQ for Windows Version 3.0

<210> 1

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(402)

<223> n = A,T,C or G

<400> 1

tttttttttt	tttttaggag	aactgaatca	aacagatfff	attcaacttt	ttagatgagg	60
aaaacaaatn	atagaaaatn	ngtcataaga	aatgctttct	tataccacta	tctcaaacca	120
ctttcaatat	tttacaaaat	gctcacgcag	caaatatgaa	aagctncaac	acttcctttt	180
gttaacttgc	tgcaatnaat	gcaactttta	canacataca	aatttcttct	gtatcttaaa	240
agttnaatta	ctaattttta	tgatnttnt	caagatnttt	attcatatac	ttttaatgac	300
tcnttgccna	tacataenta	ttttctttac	ttttttttta	cnatnggcc	acagctttca	360
ngcagncnc	aaaaatctta	ccggtaatt	acacggggtt	gt		402

<210> 2

<211> 424

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(424)

<223> n = A,T,C or G

<400> 2

tttttttttt	ttttttaaag	gtacacattt	ctttttcatt	ctgtttnatg	cagcaaataa	60
ttcgttggca	tcttctctgt	gatgggcagc	ttgctaaaat	tanactcagg	cccttagct	120
ncatttccaa	ctnagcccac	gctttcaacc	nngccnaaca	aagaaaatca	gttngggtta	180
aattctttgc	tgganacaaa	gaactacatt	cctttgtaaa	tnatgcttg	tttgcctgt	240

```

gcaaacncag attgaagggg anaagganac ttntggggac ggaaacaact ngnagaagca 300
gganccgccc agggncatth cctcaccatg cttaatcttg cncctacttg cngggcacca 360
ttaaacttgg tgcaaaaagg gcaattggtg nanggaaccc cacaccttcc ttaaaaagca 420
gggc 424

```

```

<210> 3
<211> 421
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(421)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 3
ttttttttt tttttcccaa tttaaaaaag cctttttcat acttcaatta caccanactt 60
aatnatttca tgagtaaato ngacattatt atttnaaaat ttgcatatth aaaatttgna 120
tcanttactt ccagactggt tgcanaatga agggaggatc actcaagngc tgatctcnca 180
ctntctgcag tctnctgtcc tgtgcccggg ctaatggatc gacactanat ggacagntcn 240
cagatcttcc gttcttntcc ctcccccaat ttncaccnc tccccttctt ncccgatcn 300
tttggggaca tgntaatttt gcnatcctta aaccctgccc gccangggtc cnanctcag 360
gggtgggttaa tgttcgncng gcttnttgac cncctgccc ctttnantcc naacccaag 420
c 421

```

```

<210> 4
<211> 423
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(423)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 4
tttttttatt tttttttcta tttntntat ttntngngt tctgtgtgt aattagnang 60
tgtgtatgcg tangtacnta tgtntgcata tttaacctgt tncctttcca tttttaaaat 120
aaaatctcaa natngtantt ggttnatggg agtaaanaga gactatngat naattttaac 180
atggacacng tgaatgtag ccgctnatca ntttaaaact tcattttgaa ggccttttnc 240
cctccnaata aaaatnccng gccctactgg gttaagcaac attgcatntc taaagaaacc 300
acatgcanac nagttaaacc tgtgnactgg tcangcaaac cnanntggaa nanaagggnn 360
ttncccccan ggacantcng aattttttta acaaattacn atnccccccc ngggggagcc 420
tgt 423

```

```

<210> 5
<211> 355
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(355)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 5
acgaccacct natttctgat ctttcaactc ttttcgaccg gacctcttat tgggaagcgt      60
tccaggaaga caggtctcaa cttagggatc agatcacggt atcaacgctc tgggatecgt      120
gcaacctggc acttcaagga agtgaccoga tncgtctag accggccaac acagatctag      180
aggtggccaa ctgatcactg taggagctga ctggcaanan tcaaccgggc cccaaccnag      240
agtgaccaan acnaccattn aggatcaccc acaggcactc ctctctctag ggccaaccna      300
ccaaacggct ggccaatggg ggggtttaat atttggtna aaaattgatt ttaaa          355

```

```

<210> 6
<211> 423
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(423)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 6
tttttttttt tttttggaca ggaagtaaaa tttattggtn antattaana ggggggcagc      60
acattggaag cccatcatgan tgcagggccc gccacttgtc cagagggcca cnattgggga      120
tgtacttaac cccacagccn tctgggatna gccgcttttc agccaccatn tcttcaaatt      180
catcagcatt aaacttggta aanncccact tctttaagat ntgnatcttc tggcggccag      240
naaacttgaa cttggccctg cgcagggcct caatcacatg ctctctgttc tgcagcttgg      300
tgcgnaagga cntaatnact tggccnatgt gaacctggc cacantgccc tggggctttc      360
caaaggcacc tgcgaagcct ntttggancc tgnccgcccc ngcacagga caacatcttg      420
ttt          423

```

```

<210> 7
<211> 410
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(410)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 7
ttcgcactgg ctaaaacaaa ccgccttgca aagttngaaa aatttatcaa tggaccaaatt      60
aatgctcata tccnacaagt tggtgaccgt tnttatnata aaaaatgta tnatgctcct      120
nanttgttgt acaataatgt tccaatttng gacnttcggc atctaccctg gttcacctgg      180
gtaaatatca ggcagctttt gatggggcta ggaaagctaa cagtactcga acatgggaaa      240
gaggctctgct tcgccngtgt anatgggaaa naattccgct ttgctcngat ttgtggactt      300
catattgttg tacatgcaga tgaatngaa gaacttgta actactatca ggatcgtggc      360
tttttnnaaa agctnatcac catgttggaa ggggcactng gacttgagcg          410

```

```

<210> 8
<211> 274
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(274)

```

<223> n = A,T,C or G

<400> 8

```

tttttttttt ttttttaggtc atacatattt tttattataa canatatntg tatatacata    60
taatatatgt gtatatatcc acgtgtgtgt gtgtgtatca aaaacaacan aanttttagtg    120
atctatatct ntngctcaca tatgcatggg agataccagt aaaaaataag tnaatctcca    180
taatatgttt taaaactcan anaaatenga gagactnaaa gaaaacgtnn atcannatga    240
ttgtngataa tottgaanaa tnacnaaaac atat                                  274

```

<210> 9

<211> 322

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(322)

<223> n = A,T,C or G

<400> 9

```

tttttttttt ttttgtgcct tattgcaccg gcnanaactt ctagcactat attaaactca    60
ataagagtga taagtgtgaa aatccttgcc ttctctttaa tottaatgna naggcatctg    120
gtttttcacc attaantgta ataatggctn tatgtatttt tatnнатggt ctnnatggag    180
ttaaaaaagt tttcctctnt ccttngttat ctaanagttt tnatcaaaaa tgggtataat    240
attnngttca gtacttttnc ctgcacctat agatatgatn ctgttatttt ttcttcttng    300
cctnmanata tgatggatna ca                                             322

```

<210> 10

<211> 425

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(425)

<223> n = A,T,C or G

<400> 10

```

tttttttttt tttttattct gcagccatta aatgctgaac actagatnct ttttgtgga    60
ggtcacaaaa taagtacaga atatnacaca cgccctgccc ataaaaagca cagctcccag    120
ttctatattt acaatatctc tggaattcca ccttcccttc taatttgact aatatttctg    180
cttctcaggc agcagcgctt tctggcaacc ataagaacca acntgnggac taggtcgggtg    240
ggccaaggat caggaaacag aanaatggaa gnagcccccn tgacnctatt aanctntnaa    300
actatctnaa ctgctagttt tcaggcttta aatcatgtaa natacgtgtc cttnttggctg    360
caaccggaag catcctagat ggtacactct ctccagggtg caggaaaaga tcccaaatng    420
caggn                                                                    425

```

<210> 11

<211> 424

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(424)

<223> n = A,T,C or G

<400> 11

```

ttttnttant ttttttance nctnntccnn tntggtgnag ggggtaccaa atttctttat      60
ttaaaggaat ggtacaaaac aaaaaactta atttaatfff tnggtacaac ttatagaaaa
120ggttaaggaa accccaacat gcctgcactg ccttggtaac gagggnatfc cccnccggct
180
ntggggaaat tagcccaang ctnagetttc attatcaactn tccccaggg tntgcttttc      240
aaaaaaatft nccgccnagc cnaatccggg cncfccatc tggcgcaant tggtcacttg      300
gtccccnat tctttaangg cttncacctn ctcattcggg tnatgtgtct caattaaatc      360
ccacngatgy gggtcatttt tntcnnttag ccagtttctg nagttccgtt attganaaaa      420
ccan                                                                                   424

```

<210> 12

<211> 426

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(426)

<223> n = A,T,C or G

<400> 12

```

tttttttttt ttttntctaa aagctttttat ctctctgctta cattaccocat ctgttcttgc      60
atgttgtctg ctttttccac tagagccctt aacaacttaa tcatgggtat ttttaagggt      120
ctaataatfc cnaaactggg atcataaata agtctcgttc tnatgcttgt tttctctcta
tcacactgtg ttngttgctt ttnnacatgc ttgttaattt ttggctgaaa gctgaaaaat      240
nacatacctg gttntacaac ctgaggtaan cagccttnta gtgtgaggtt ttatatntta      300
ctggctaaga gctnngcnct gttnantant tgttganct ntatatgcca naggctttna      360
ttccnctng tgcctctgct tnagtacccc attnttttag gggttcccta naaactctat      420
ctnaat                                                                                   426

```

<210> 13

<211> 419

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(419)

<223> n = A,T,C or G

<400> 13

```

tttttttttt tttttnagat agactctcac tctttcggcc aggctggagt gcagtggcgc      60
aatcaaggct cactgcaacc tctgccttat aaagcatttn ctaaagggtac aagctaaatt      120
ttaaaaaatc ctctncacaa ctaatgtata acaaaaaatta gttctacctc ataaacnct
ggctcagccc tcgnaacaca tttccctggt ctcaactgat gaacactcca naaacagaac      240
anatntaagc ttttccaggc ccagaaaagc tcgcgagggg atttgctntg tgtgtgacac      300
acttgccacc ctgtggcagc acagctccac acntgctttg ggccgcattt gcaagttctc      360
tgtaancccc ctgnaagacc cggatcagct gggtnghaat tgcangcnct cttttggca      419

```

<210> 14

<211> 400

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(400)

<223> n = A,T,C or G

<400> 14

aanccattgc	caagggatc	cggaggattg	tggctgtcac	aggtnccgag	gcccanaagg	60
ccctcaggaa	agcaaagagc	ttgaaaaatg	tctctctgtc	atggaagccn	aagtgaaggc	120
tcanactgct	ccaacaagga	tntgcanagg	gagatcgcta	accttggaga	ggccctggcc	180
actgcagtcn	tcccccantg	gcagaaggat	gaattgcggg	agactctcan	atcccttang	240
gaaggtcgtg	gatnacttgg	accgagcctc	nnaagccaat	ntccagaaca	agtgttggag	300
aagacaaagc	anttcacgca	cgccaacccc	naccggcctc	tnttctcctg	ganattgana	360
gcggcgcccc	cgcccagggc	cttaataanc	cntgaagctn			400

<210> 15

<211> 395

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(395)

<223> n = A,T,C or G

<400> 15

tgctttgctg	cgtccaggaa	gattagatng	anaatacat	attgatttgc	caaatgaaca	60
agcgagatta	gacntactga	anatccatgc	aggccccatt	acaaagcatg	gtgaaataga	120
tgatgaagca	attgtgaagc	tatcggatgg	ctttnatgga	gcagatctga	gaaatgtttg	180
tactgaagca	ggatgtttcg	caattcgtgc	tgatcatgat	ttttagtagc	aggaagactt	240
catgaaagcn	gtcagaanag	tggctnattc	tnaaagctgg	agtctaaatt	ggacnacnac	300
ctntgtatth	actgttggan	ttttgatgct	gcatgacaga	ttttgcttan	tgtaaaaatn	360
aagttcaaga	aaattatggt	agttttggcc	attat			395

<210> 16

<211> 404

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(404)

<223> n = A,T,C or G

<400> 16

ccaccactaa	aatcctggct	gagccctacn	agtaoctgtg	cccctcccc	aggacgagat	60
nagggcacac	cctttaagtn	aggtgacagg	tcacctttaa	gtgaggacag	tcagctnaat	120
ttcacctctt	gggcttgagt	acctggttct	cgtgcccctga	ggcgacnctn	agccctgcag	180
ctnccatgta	cgtgctgcca	atngtcttga	tcttctccac	gccnctnaac	ttgggcttca	240
gtaggagctg	cagcnagaa	ngaagcggtt	aacagcgcca	ctccatagcc	gcagccnggc	300
tgcccctgct	tctcaaggag	gggtgtgggg	ttcctccacc	atcgccgccc	ttgcaaacac	360
ntctcanggc	ttccctnccg	gctnancgca	ngacttaagc	atgg		404

<210> 17

<211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(360)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 17
 ggccagaagc ttccacaaa ccagtggaagg tggcagcaaa gaaagcctct tagacnagga 60
 gctggcagca gctgctatct ngatngacng cagaaaccaa ccactaattc agcaaacaca 120
 acctcatacc tnaccgcttc cctttnaatg gccttcggtg tgtgcgcaca tgggcacgtg 180
 cgggggagaac catacttatt cccctnttcc eggcctacca cctctnctcc cccttctctt 240
 ctctncaatt actntcteen ctgcttntt ctnanacta ctgctngtnt cnanagceng 300
 cccgcaatta cctggcaaaa ctgcgcaccc ttcgggcagc gctaaanaat gcacatttac 360

<210> 18
 <211> 316
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(316)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 18
 atacatatac acatatatga ttttagatag agccatatac ctngaagtag tanatttggt 60
 tgtgtgtata tgtatgtgtc tactcatttt aaataaactt gtgatagaga tgtaattntg 120
 agccagtttt tcatttgctt aaatnactca ccaagtaact aattaagttt tctttactct 180
 taatgctnag tagtgagatt ctgctgaagg tgatattaaa aaccattcta tattaattaa 240
 cattcatggt gttttttaa agcttatttg aaatonaatt atgattattt ttcataccag 300
 tcgatnttat gtangt 316

<210> 19
 <211> 350
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(350)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 19
 aagggatgca nataatgctg tgtatgagct tgatggaaaa gaactctgta gtgaaaggg 60
 tactattgaa catgctnggg ctcggtcacg aggtggaaga ggtagaggac gatactctga 120
 cggtttttagt agtcgcagac ctcgaaatga tagacgaaat gctccacctg taagaacaga 180
 anatcgtctt atagttgaga atttatcttc aagagtcagc tggcaggttt gttganatac 240
 agttttgagt tnttttgatg tggcttttta aaaaagtat gggttactna tgttatattg 300
 ttttattaaa agtagttttt aattaatgga tntgatggaa ttggtgtttt 350

<210> 20
 <211> 367

<212> DNA
<213> Homo sapien

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(367)
<223> n = A,T,C or G

<400> 20
gntnnncnca agatcctnct ntccccngg gngcccenc cncngtnat naccggtttn 60
ntaanatcnn gccgcncceg aagtctcnc nntgccgaga tgncccttat ncnennatgn 120
ncaattntga cctnnggcga anaatggng nngtgatca gntecncctc tgnngnctct 180
tagnatctga ccaactangac cncctatct ctcaaaccct gtannngcc ctaatttgtg 240
ccaattagtg catgntanag cntcctggc cagatggcnc ccatatcctg gtncggcttc 300
cgcccctacc angncatccn catctactag agcttatccg ctncntgngg cgcaccggnt 360
ccccnct 367

<210> 21
<211> 366
<212> DNA
<213> Homo sapien

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(366)
<223> n = A,T,C or G

<400> 21
cccaacacaa tgggtctaagt anaactgtat tgctctgtag tatagttcca cattggcaac 60
ctacaatggg aaaatccata cataagtcag ttacttcctn atgagcttcc tccttctgaa 120
tcctttatct tctgaagaaa gtacacacct tggtnatgat atctttgaa tgcccttctt 180
tccaggcacc agttggatga ttcacatg taactatggc attatcatal tcttcatact 240
tgtcatacga aaacaccagt tctgcccna gatgagcttg ttctgcagct cttagcacct 300
tgggaatatt cactctagac cagaaacagc tcccgggtgct cctcatttt ctgaggctta 360
aattn 366

<210> 22
<211> 315
<212> DNA
<213> Homo sapien

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(315)
<223> n = A,T,C or G

<400> 22
acttaatgca atctctggag gataatattg atcaagaaat aaagaanaaa tgaattagga 60
gaagaaatna ctgggtnata tttcaatatt ttagaacttt aanaatgttg actatgattt 120
caatatattt gtnaaaactg agatacangt ttgacctata tctgcatttt gataattaa 180
cnaatnnatt ctattnaat gttgtttcag agtcacagca cagactgaaa ctttttttga 240
atacctnaat atcacacttn tncctnnaat gatgttgaag acaatgatga catgccttna 300
gcatataatg tcgac 315

<210> 23

<211> 202
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(202)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 23
 actaatccag tgtggtgnaa ttccattgtg ttgggcaact caggatatta aatttatnat 60
 ttaaaaattc ccaagagaaa naaactccag gccctgattg ttctactggg gaattttacc 120
 aaatgttnca nnaaganatg acgctgattc tgnnaaatct ttttcagaag atagaggaga 180
 acaccaccg nttcatttta tg 202

<210> 24
 <211> 365
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(365)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 24
 ggatttcttg cccttttctc cctttttaag tatcaatgta tgaaatccac ctgtaccacc 60
 ctttctgcca tacaaccgct accacatctg gctcctagaa cctgttttgc tttcatagat 120
 ggatctcgga accnagtgtt nacttcattt ttaaaccoca ttttagcaga tngtttgctn 180
 tggctctgtc gtattcacca tggggcctgt acacaccacg tgtgggtata gtcaaacaca 240
 gtgccctcca ttgtggccac atggggagacc catnaccna tactgcatcc tgggctgatn 300
 acggcactgc atctnaccg acntgggatt gaaccggggg tgggcagcng aattgaaacag 360
 gatca 365

<210> 25
 <211> 359
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(359)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 25
 gtttcttgct tcaacagtgc ttggacggaa cccggcgtc gttccccacc ccggccggcc 60
 gcccatagcc agccctccgt cacctcttca ccgcaccctc ggactgcccc aaggcccccg 120
 ccgconctcc ngcgcncgc agccaccgcc gccnccncca cctctccttn gtcccgcct 180
 nacaacgcgt ccacctcgca ngttgcgcng aactaccacc nggactcata ngccgcccctc 240
 aaccgcccga tcaacctgga gctctncccc ccgaenttaa cctttcctng tottacttac 300
 nttaacgcc gnttatcttg ctnnaaaaga acttttcccc aatactttct ttcaccnnt 359

<210> 26
 <211> 400
 <212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(400)

<223> n = A,T,C or G

<400> 26

agtgaacacg tataatgtgaa aaggagtttg tgannagcta cataaaaaata ttagatatct	60
ttataaatttc caataggata ctcatacagtt ttgaataana gacatattct agagaaacca	120
ggtttctggt ttcagatttg aactctcaag agcttggaag ttatcactcc catcctcagc	180
acnacnaana aatctnaacn aacngaanaac caatgacttt tcttagatct gtcaaaagac	240
ttcagccacg aggaaaacta tcnccctnaa tactggggac tggaaagaga gggtagacag	300
aatcacagtg aatcatagcc caagatcagc ttgcccggag ctnaagctng tacgatnatt	360
acttacaggg accacttcac agtnngtnga tnaantgcn	400

<210> 27

<211> 366

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(366)

<223> n = A,T,C or G

<400> 27

gaatttctta gaaactgaag tttactctgt tccaagatat atcttcaactg tcttaatacaa	60
agggcgctng aatcatagca aatattctca tctttcaact aactttaagt agtnttctg	120
gaattttaca tttccagaa aacactcctt tctgtatctg tgaaagaaag tgtgcctcag	180
gctgtagact gggctgcact ggacacctgc gggggactct ggctnagtgn ggacatggct	240
agtattgatt ttctcanac tcagcctgtg tagctntgaa agcatggaac agattacact	300
gcagttnacg tcatcccaca catcttgac tccnagaccg ggggaggtca catagtccgt	360
tatgna	366

<210> 28

<211> 402

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(402)

<223> n = A,T,C or G

<400> 28

agtgggagcc tctccttcc cactcagtt cttacatcc ccgaggcgca gctgggcnac	60
ggaagtggcc agctgcagcg cctcctgcag gcagccaacg ttcttgctg tggcctgtgc	120
agacacatcc ttgccaccac ctttaccgtc catcangcct gacacctgct gcaccactc	180
gctngctttt aagccccgat nggctgcatt ctgggggact tgacacaggc nctgtatctt	240
gccagcctca ttgtccaccg tgaagagcat ggcaaaaagt ctgaggggag tgcattctga	300
anagcttcaa ggcttcattc agggccttng cttagggcgc nctctccatc tccnggaata	360
acnagaggct ggtngggtn actntcaata aactgcttgc tc	402

<210> 29

<211> 175
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 29
 cggacgggca tgaccgggtcc ggtcagctgg gtggccagtt tcagttcttc agcagaactg 60
 tctcccttct tgggggcoga gggcttctctg ggaagagga tgagtttga gcggtactcc 120
 ttcagccgct gcacgttggg ctgcaggac tccgtggact tgttccgct cctcg 175

<210> 30
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 30
 ttgtatttct tatgatctct gatgggttct tctcgaaaat gccaaagtga agactttgtg 60
 gcatgctcca gatTTaaatc cagctgaggc tccctttgtt ttcagttcca tgtaacaatc 120
 tggaaaggaaa cttcacggac aggaagactg ctggagaaga gaagcgtgtt agcccatttg 180
 aggtctgggg aatcatgtaa agggtaacca gacctcactt ttagttattt acatcaatga 240
 gttcttttcag ggaaccaaac ccagaattcg gtgcaaaagc caaacatctt ggtgggattt 300
 gataaatgcc ttgggacctg gagtgctggg cttgtgcaca ggaagagcac cagccgctga 360

<210> 31
 <211> 380
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(380)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 31
 acgctctaag cctgtccacg agctcaatag ggaagcctgt gatgactaca gactttgcca 60
 acgctacgcc atggtttatg gatacaatgc tgccataaan cgctacttca ggaagcgcgc 120
 agggaccnaa tgagactgag ggaagaaaaa aaatctcttt tttctggag gctggcacct 180
 gattttgtat ccccctgtnn cagcattncn gaaatacata ggcttatata caatgcttct 240
 ttctgtata ttctcttggc tggctgcacc ccttnttccc gccccagat tgataagtaa 300
 tgaaagtgca ctgcagtnag ggtcaangga gactcancat atgtgattgt tccntnataa 360
 acttctggtg tgatactttc 380

<210> 32
 <211> 440
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(440)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 32
 gtgtatggga gccootgact cctcacgtgc ctgatctgtg cccttgggtcc caggtcaggc 60
 ccaccccctg cacctccacc tgccccagcc cctgcctctg ccccagtggt ggccagctgc 120
 cctcacttct ggggtggatg atgtgacctt cctnggggga ctgcggaagg gacaagggtt 180

```

ccctgaagtc ttacgggtcca acatcaggac caagtcccat ggacatgctg acaggggtccc 240
caggggagac cgtntcanta gggatgtgtg cctggctgtg tacgtgggtg tgcagtgcac 300
gtganaagca cgtggcggct tctgggggcc atggttgggg aaggaagtgt gccnccacc 360
cttgagaac ctcagtcccn gtagccccct gccctggcac agcngcatnc acttcaaggg 420
caccctttgg gggttgggg 440

```

```

<210> 33
<211> 345
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(345)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 33
tattttaaca atgtttatta ttcatttacc cctctataga accaccacc acaccgagga 60
gattatattgg agtgggtccc aacctagggc ctggactctg aaatctaact ccccaacttc 120
ctcattttgt gacttaggtg gggcatggt tcagtcagaa ctggtgtctc ctattggatc 180
gtgcagaagg aggacctagg cacacacata tgggtggccac acccaggagg gttgattggc 240
aggctggaag acaaaaagtct cccaataaag gcacttttac ctcaaagang ggggtgggagt 300
tggctctgctg ggaatgttgt tgttgggggtg ggaagantt atttc 345

```

```

<210> 34
<211> 440
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(440)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 34
tgtaattttt ttattggaaa acaaatatac aacttggaat ggattttgag gcaaattgtg 60
ccataagcag attttaagtg gctaaacaaa gtttaaaaag caagtaacaa taaaagaaaa 120
tgtttctggg acaggaccag cagtacaaaa aaatagtgtg cgagtacctg gataatacac 180
ccgttttgca atagtgcac ttttaagtac atattgttga ctgtccatag tccacgcaga 240
gttacaactc cacacttcaa caacaacatg ctgacagttc ctaaagaaaa ctactttaa 300
aaaggcataa cccagatgtt cctcatttg accaactcca tctnagttta gatgtgcaga 360
agggcttana ttttcccaga gtaagccnca tgcaacatgt tacttgatca attttctaaa 420
ataaggtttt aggacaatga 440

```

```

<210> 35
<211> 540
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(540)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 35

```

```

atagatggaa tttattaagc ttttcacatg tgatagcaca tagttttaat tgcatacaaa      60
gtactaacia aaactctagc aatcaagaat ggcagcatgt tattttataa caatcaacac      120
ctgtggcttt taaaatttgg ttttcataag ataatttata ctgaagtaaa tctagccatg      180
cttttaaaaa atgcttttagg tcaactccaag cttggcagtt aacatttggc ataaacaata      240
ataaaacaat cacaatttaa taaataacia atacaacatt gtaggccata atcataatac      300
gtataaggga aaagggtgga gtggtganta agcagttatt agaatagaat accttggcct      360
ctatgcaaat atgtctagac actttgattc actcagccct gacattcagt tttcaagtt      420
aggaaacagg ttctacagta tcattttaca gtttccaaca cattgaaaac aagttagaaa      480
tgatganttg atttttatta atgcattaca tcctcaagan ttatcaccaa cccctcaggt      540

```

```

<210> 36
<211> 555
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(555)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 36
cttcgtgtgc ttgaaaattg gagcctgccc ctgggcccac aagcccttgt tgggaactga      60
gaagtgtata tggggcccaa nctactggtg ccagaacaca gagacagcag cccantgcaa      120
tgcgtgagag cattgcaaac gccatgtgtg gaactaggag gaggaatatt ccatcttggc      180
agaaccaca gcattggttt ttttctactt gtgtgtctgg gggaatgaac gcacagatct      240
gtttgacttt gttataaaaa tagggctccc ccacctcccc cntttctgtg tncctttattg      300
tagcantgct gtctgcaagg gagccoctan cccctggcag acananctgc ttcagtgcc      360
ctttcctctc tgctaaatgg atggtgatgc actggaggtc ttttancctg cccttgcattg      420
gncctgctg gaggaagana aaactctgct ggcattgacc acagtttctt gactggangc      480
cntcaacctt cttgggtgaa gccttgttct gaccctgaca tntgcttggg cncctgggtng      540
gncctggctt ctnaa

```

```

<210> 37
<211> 280
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(280)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 37
ccaccgacta taagaactat gccctcgtgt attcctgtac ctgcateatc caactttttc      60
acgtggattt tgcttggatc ttggcaagaa accctaactc ccctccagaa acagtggact      120
ctctaaaaaa tctcctgact tctaataaca ttgatntcaa gaaaatgacg gtcacagacc      180
aggatgaactg ccccnagctc tcgtaaccag gttctacagc gaggtgtcac ccaactccatg      240
ttncttctgc ttegetttcc cctaccccaac ccccccgcac

```

```

<210> 38
<211> 303
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>

```

<221> misc_feature
 <222> (1)...(303)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 38
 catcgagctg gttgttctt tgcctgcctt gtgtcgtaaa atgggggtcc cttactgcat 60
 tatcaaggga aaggcaagac tgggacgtct agtccacagg aagacctgca ccaactgtcgc 120
 cttcacacag gtgaactcgg aagacaaaagg cgttttggct nagctggtgn aagctatcag 180
 gaccaattac aatgacngat acgatnagat ccgcctcac tggggtagca atgtcctggg 240
 tcctaagtct gtggctcgtg tcgccnagct cgaanagcgn aangctaaag aacttgccac 300
 taa 303

<210> 39
 <211> 300
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(300)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 39
 gactcagcgg ctgggtgctct tctgtgac aagcccagca ctccaggctcc caaggcattt 60
 atcaaatccc accaagatnt ttggcttttg caccgaattc tgggtttggt tccctnaaag 120
 aactcattga tgtaaatnac tnaaagtgag gtctgggtac cctttacatg attccccaga 180
 cctcanatgg gctaacaacg ttctcttctc cagcagtctt cctntccgtg aagttacctt 240
 ccagattggt acatggaact gaanacaaag ggagcctcag ctngatttaa atctggagca 300

<210> 40
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(318)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 40
 cccaacacaa tggctgagga caaatcagtt ctctgtgacc agacatgaga aggttgccaa 60
 tgggctggtt ggcgaccaag gccttcccgg agtcttcgtc ctctatgagc tctogcccat 120
 gatggtgaag ctgacggaga agcacaggtc cttaaccac ttcctgacag gtgtgtgcgc 180
 catcattggg ggcattgtca cagtggctgg actcatgat tcgctcatct accactcagc 240
 acgagccatc cagaaaaaaaa ttgatctnng gaagacnac tagtcaccct cggtncttcc 300
 tctgtctctc ctttctcc 318

<210> 41
 <211> 302
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(302)

<223> n = A,T,C or G

<400> 41

```
acttagatgg ggtccgttca ggggatacca gcgttcacat ttttcctttt aagaaagggg      60
cttggcctga atgttcccca tccggacaca ggctgcatgt ctctgtnagt gtcaaagctg      120
ccatnaccat ctcggaacc tactcttact ccacaatgtc tatnttctact gcagggctct      180
ataatnagtc cataatgtaa atgcctggcc caagacntat ggctgagtt tatconaggg      240
ccaaacnatt accagacatt cctcttanat tgaaaacgga tntctttccc ttggcaaaga      300
tc                                                                                   302
```

<210> 42

<211> 299

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(299)

<223> n = A,T,C or G

<400> 42

```
cttaataagt ttaaggccaa ggcccgttcc atttctctag caactgacgt tgccagccga      60
ggtttgaca taactcatgt aaatgtgggt gtcaactttg acattcctac ccattccaag      120
gattacatcc atcgagtagg tcgaacagct agagctgggc gctccggaaa ggctattact      180
tttgtcacac agtatgatgt ggaactcttc cagcgcatag aacacttnat tgggaagaaa      240
ctaccagggt ttccaacaca ggatgatgag gttatgatgc tnacggaacg cgtcgcтна      299
```

<210> 43

<211> 305

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(305)

<223> n = A,T,C or G

<400> 43

```
ccaacaatgt caagacagcc gtctgtgaca tcccacctcg tggcctcaan atggcagtca      60
ccttcattgg caatagcaca gccntccggg agctcttcaa gcgcctctcg gagcagttca      120
ctgccatggt ccgccggaag gccttctctc actggtacac aggcgagggc atggacaaga      180
tggagttcac cgaggctgag agcaacatga acgacctcgt ctctnagtat cagcagtacc      240
gggatgccac cgcagaaana ggaggaggat ttcggtnagg aggccgaaga aggaggcctg      300
aggca                                                                                   305
```

<210> 44

<211> 399

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(399)

<223> n = A,T,C or G

```

<400> 44
tttctgtggg ggaaacctga tctcgacnaa attagagaat tttgtcagcg gtatttcggc      60
tggaacagaa cgaaaaacnga tnaatctctg tttcctgtat taaagcaact cgatncccag      120
cagacacagc tccnaattga ttccttcttt ngattagcac aacagggaga aagaanatgc      180
ttaacgtatt aagagccnga gactaaacag agctttgaca tgtatgctta ggaaagagaa      240
agaagcagcn gcccgcgnaa ttngaagcng tttctggtgc cntgganaaa gaatttgagc      300
ttctttatta ggccaacgaa aaaccccgaa ananaggcnt tacnatacct tngaaaaantc      360
tccngccnna aaaagaaaga agctttcnga ttcttaacc      399

```

```

<210> 45
<211> 440
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(440)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 45
gctgggagcag aagctaaagc caaagcccaa gagagtggca gtgccagcac tgggtgccagt      60
accagtacca ataacagtgc cagtgccagt gccagcacca gtgggtggctt cagtgtggt      120
gccagcctga ccgccactct cacatttggg ctcttcgctg gccttgggtg agctggtgcc      180
agcaccagtg gcagctctgg tgcctgtggt ttctcttaca agtgagattt taggtatctg      240
ccttggtttc agtggggaca tctggggctt anggggcngg gataaggagc tggatgattc      300
taggaaggcc cangttggag aangatgtgn anagtgtgcc aagacactgc ttttggcatt      360
ttattccttt ctgtttctg gangtcaatt gacccttnna ntttctotta cttgtgtttt      420
canatatngt taatcctgcc      440

```

```

<210> 46
<211> 472
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(472)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 46
gctctgtaat ttcacatfff aaaccttccc ttgacctcac attcctcttc ggccacctct      60
gtttctctgt tctctttcac agcaaaaact gttcaaaaaga gttgttgatt actttcattt      120
ccactttctc acccccatcc tcccctcaat taactctctc tcatcccat gatgccatta      180
tgtggctntt attanagtca ccaaccttat tctccaaaac anaagcaaca aggactttga      240
cttctcagca gcactcagct ctggtncctg aaacaccccc gttacttgct attcctccta      300
cctcataaca atctcttcc cagcctctac tgetgccttc tctgagttct tcccagggtc      360
ctaggctcag atgtagtgta gctcaacctt gctacacaaa gnaatctctt gaaagcctgt      420
aaaaatgtcc atnctgtccc tgtgagtgat ctncangna naataacaaa tt      472

```

```

<210> 47
<211> 550
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>

```

<221> misc_feature
 <222> (1)...(550)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 47
 ccttctcccg cctggccatc cccagcatgc tcatgctgtg catggagtgg tgggcctatg 60
 aggtcgggag cttcctcagt ggtctgtatg aggatggatg acggggactg gtgggaacct 120
 gggggccctg tctgggtgca aggcgacagc tgtctttctt caccaggcat cctcggcatg 180
 gtggagctgg gcgctcagtc catcgtgtat gaactggcca tcatttgtga catggtccct 240
 gcaggcttca gtgtggctgc cagtgtccgg gtangaaaacg ctctgggtgc tggagacatg 300
 gaagcaggca cggagtcct ctaccgttcc cctgctgatt acagtgtctt ttgctgtanc 360
 cttcagtgtc ctgctgttaa gctgtaagga tcacntgggg tacattttta ctaccgaccg 420
 agaacatcat taatctgggtg gctcaggtgg ttccaattta tgctgtttcc cacctctttg 480
 aagctcttgc tgctcaggta cacgccaatt ttgaaaagta aacaacgtgc ctcgagtggtg 540
 gaattctgct 550

<210> 48
 <211> 214
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(214)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 48
 agaaggacat aaacaagctg aacctgcccc agacgtgtga tatcagcttc tcagatccag 60
 acaacctcct caacttcaag ctggctatct gtccatgatna gggcttctac nagagtggga 120
 agtttgtgtt cagttttaag gtgggcccagg gttaccgcga tgatcccccc aaggtgaagt 180
 gtgagacnat ggtctatcac cccnacattg acct 214

<210> 49
 <211> 267
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(267)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 49
 atctgcctaa aatttattca aataatgaaa atnaatctgt ttttaagaaat tcagtccttt 60
 agtttttagg acaactatgc acaaatgtac gatggagaat tctttttgga tnaactctag 120
 gtngagggaac ttaatccaac cggagctntt gtgaaggcca gaanacagga gagggaaatct 180
 tggcaaggaa tggagacnga gtttgcaaat tgcagctaga gtnaatngtt ntaaatggga 240
 ctgctnttgt gtctcccang gaaagtt 267

<210> 50
 <211> 300
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature
 <222> (1)...(300)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 50
 gactgggtca aagctgcatg aaaccaggcc ctggcagcaa cctgggaatg gctggaggtg 60
 ggagagaacc tgacttctct ttccctctcc ctccctccaac attactggaa ctctgtcctg 120
 ttgggatctt ctgagcttgt ttccctgctg ggtgggacag aggacaaagg agaagggagg 180
 gtctagaaga ggcagccctt ctttgtcctc tggggtnaat gagcttgacc tanagtagat 240
 ggagagacca anagcctctg atttttaatt tccataanat gttcnaagta tatntntacc 300

<210> 51
 <211> 300
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(300)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 51
 gggtaaaatc ctgcagcacc cactctggaa aatactgctc ttaattttcc tgaaggtggc 60
 cccctatttc tagttggctc aggattaggg atgtggggta tagggcattt aaatcctctc 120
 aagcgtcttc caagcaccoc cggcctgggg gtnagtctct catcccgcta ctgctgctgg 180
 gatcaggttn aataaatgga actcttctct tctggcctcc aaagcagcct aaaaactgag 240
 gggctctggt agaggggacc tccaccctnn ggaagtccga ggggctnggg aagggtttct 300

<210> 52
 <211> 267
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(267)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 52
 aaaatcaact tontgcatta atanacanat tctanancag gaagtgaana taattttctg 60
 cacctatcaa ggaacnact tgattgcctc tattnaacan atatatcgag ttctataact 120
 tacctgaata ccnccgcata actctcaacc nanatnctc nccatgacac tcnttcttna 180
 atgctantcc cgaattcttc attatctcng tgatgttcgn cctgntnata tatcagcaag 240
 gtatgtncen taactgccga nncaang 267

<210> 53
 <211> 401
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 53
 agscttttagc atcatgtaga agcaaactgc acctatggct gagataggtg caatgaccta 60
 caagatcttg tgttttctag ctgtccagga aaagccatct tcagtcttgc tgacagtcaa 120
 agagcaagtg aaaccatttc cagcctaaac tacataaaag cagccgaacc aatgattaaa 180
 gacctctaag gctccataat catcattaaa tatgcccaaa ctcatgtga ctttttattt 240

tatatacagg	attaaaatca	acattaaatc	atcttattta	catggccatc	ggtgctgaaa	300
ttgagcattt	taaatagtac	agtaggctgg	tatacattag	gaaatggact	gcactggagg	360
caaatagaaa	actaaagaaa	ttagataggg	tggaaatgct	t		401

<210> 54
 <211> 401
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 54						
cccaacacaa	tggataaaaa	cacttatagt	aaatggggac	atcactata	atgatctaag	60
aagctacaga	ttgtcatagt	tgTTTTcctg	ctttacaaaa	ttgctccaga	tctggaatgc	120
cagtttgacc	tttgtcttct	ataaatattc	ctTTTTttcc	cctctttgaa	tctctgtata	180
tttgattctt	aactaaaatt	gttctcttaa	atattctgaa	tcctggtaat	taaaagtttg	240
ggtgtatttt	ctttacctcc	aaggaaagaa	ctactagcta	caaaaaatat	tttggataaa	300
gcattgtttt	ggtataaggt	acatattttg	gttgaagaca	ccagactgaa	gtaaacagct	360
gtgcatccaa	tttattatag	ttttgtaagt	aacaatatgt	a		401

<210> 55
 <211> 933
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 55						
tttactgctt	ggcaaaagtac	cctgagcatc	agcagagatg	ccgagatgaa	atcagggaac	60
tcctagggga	tgggtcttct	attacctggg	aacacctgag	ccagatgcct	tacaccacga	120
tgtgcatcaa	ggaatgcctc	cgctctctac	caccggtagt	aaactatccc	ggttactcga	180
caaaccctac	acctttccag	atggacgctc	cttacctgca	ggaataactg	tgtttatcaa	240
tatttgggct	cttcaccaca	acctctattt	ctgggaagac	cctcaggctc	ttaacctcct	300
gagattctcc	agggaaaatt	ctgaaaaaat	acatccctat	gccttcatac	cattctcagc	360
tggattaaag	aactgcattg	ggcagcattt	tgccataatt	gagtgtaaag	tggcagtggt	420
attaactctg	ctccgcttca	agctggctcc	agaccactca	aggccacca	gctgtcgtca	480
agttgcctca	agtccaagaa	tggaatccat	gtgtttgcaa	aaaaagtttg	ctaattttaa	540
gtcctttctg	tataagaatt	aakgagacaa	ttttcctacc	aaaggaagaa	caaaaggata	600
aatataatac	aaaatatatg	tatatggttg	tttgacaaat	tatataactt	aggatacttc	660
tgactggttt	tgacatccat	taacagtaat	tttaatttct	ttgctgtatc	tggtgaaacc	720
cacaaaaaca	cctgaaaaaa	ctcaagctga	gttccaatgc	gaagggaaat	gattggtttg	780
ggtaactagt	ggtagagtgg	ctttcaagca	tagtttgatc	aaaactccac	tcagtatctg	840
cattactttt	atctctgcaa	atctctgcat	gatagcttta	ttctcagtta	tctttcccca	900
taataaaaaa	tatctgccaa	aaaaaaaaaa	aaa			933

<210> 56
 <211> 480
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 56						
ggctttgaag	cattttttgtc	tgtgctccct	gatcttcagg	tcaccacat	gaagttctta	60
gcagtctctg	tactottggg	agtttccatc	tttctggtct	ctgcccagaa	tccgacaaca	120
gctgctccag	ctgacacgta	tccagctact	ggtcctgctg	atgatgaagc	ccctgatgct	180
gaaaccactg	ctgctgcaac	cactgcgacc	actgctgctc	ctaccactgc	aaccaccgct	240
gcttctacca	ctgctcgtaa	agacattcca	gttttaccda	aatgggttgg	ggatctcccg	300
aatggtagag	tgtgtccctg	agatggaatc	agcttgagtc	ttctgcaatt	ggtcacaact	360
atctcatgct	cctgtgattt	catccaacta	cttaccttgc	ctacgatatc	ccctttatct	420
ctaactcagtt	tattttcttt	caaataaaaa	ataactatga	gcaacaaaaa	aaaaaaaaaa	480

<210> 57
 <211> 798
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 57
 agcctacctg gaaagccaac cagtcctcat aatggacaag atccaccagc tcctcctgtg 60
 gactaacttt gtgatatggg aagtgaaaat agttaacacc ttgcacgacc aaacgaacga 120
 agatgaccag agtactctta accccttaga actgtttttc cttttgtatc tgcaatatgg 180
 gatggtattg ttttcatgag cttctagaaa ttccacttgc aagtttattt ttgcttcctg 240
 tgttactgcc attcctatct acagtatatt tgagtgaatg attatatttt taaaaagtta 300
 catggggcct ttttggttgt cctaaactta caaacattcc actcattctg tttgtaactg 360
 tgattataat ttttgtgata attctggcc tgattgaagg aaatttgaga ggtctgcatt 420
 tatataattt aaatagattt gataggtttt taaattgctt tttttcataa ggtatttata 480
 aagttatttg gggttgtctg ggattgtgtg aaagaaaatt agaaccocgc tgtatttaca 540
 tttaccttgg tagtttattt gtggatggca gttttctgta gttttgggga ctgtggtagc 600
 tcttgatttg ttttgcaaat tacagctgaa atctgtgtca tggattaaac tggcttatgt 660
 ggctagaata ggaagagaga aaaaatgaaa tggttgttta ctaattttat actcccatta 720
 aaaattttta atgttaagaa aaccttaaat aaacatgatt gatcaatatg gaaaaaaaaa 780
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 798

<210> 58
 <211> 280
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 58
 ggggcagctc ctgaccctcc acagccacct ggtcagccac cagctggggc aacgaggggtg 60
 gaggtcccac tgagcctctc gccctgcccc gccactcgtc tgggtgcttg tgatccaagt 120
 cccctgctctg gtccccaca aggactccca tccaggcccc ctctgccttg ccccttgtca 180
 tggaccatgg tctgtaggaa gggctcatgc cccctattta tgggaacctt ttcattctaa 240
 cagaataaac cgagaaggaa accagaaaaa aaaaaaaaaa 280

<210> 59
 <211> 382
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 59
 aggcgggagc agaagctaaa gccaaagccc aagagagtgg cagtgccagc actggtgcca 60
 gtaccagtac caataacagt gccagtgcca gtgccagcac cagtgggtggc ttcagtgctg 120
 gtgccagcct gaccgccact ctcaacatttg ggctcttcgc tggccttggg ggagctgggtg 180
 ccagcaccag tggcagctct ggtgcctgtg gtttctccta caagtgagat tttagatatt 240
 gttaatctctg ccagtccttc tcttcaagcc aggggtgcac ctcagaaacc tactcaacac 300
 agcactctag gcagccacta tcaatcaatt gaagttgaca ctctgcatta aatctatttg 360
 ccattaaaaa aaaaaaaaaa aa 382

<210> 60
 <211> 602
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 60
 tgaagagccg cgcgggtggag ctgctgcccg atgggactgc caaccttgcc aagctgcagc 60

```

ttgtgggtgga gaatagtgcc cagcgggtca tccacttggc gggtcagtgg gagaagcacc 120
gggtcccata ctcgtgagta ccgccactcc gaaagctgca ggattgcaga gagctggaat 180
cttctcgaag gctggcagag atccaagaac tgcaccagag tgtccgggag gctgctgaag 240
aggcccgcag gaaggaggag gtctataagc agctgatgtc agagctggag actctgcccc 300
gagatgtgtc ccggtggcc tacaccagc gcacctgga gatcgtgggc aacatccgga 360
agcagaagga agagatcacc aagatcttgt ctgatacga ggagcttcag aaggaaatca 420
actccctatc tgggaagctg gaccggagct ttgcccgtgac tgatgagctt gtgttcaagg 480
atgccaagaa ggacgatgct gttcggagg cctataagta tctagctgct ctgcaagaga 540
actgcagcca gtcctccag accatcgagg acacaggcac catcatgagg gaggttcgag 600
ac 602

```

```

<210> 61
<211> 1368
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(1368)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 61
ccagtgagcg cgcgtaatac gactcactat agggcgaatt gggtaaccggg cccccctcg 60
agcggccgcc cttttttttt tttttttatt gatcagaatt caggctttat tattgagcaa 120
tgaaaacagc taaaacttaa ttccaagcat gtgtagttaa agtttgcaaa gtgggatatt 180
gttcacaaaa cacattcaat gtttaaacac tttttattg aagaacaaaa tatatttaa 240
attgtttgct tctaaaaagc ccatttccct ccaagtctaa actttgtaat ttgatattaa 300
gcaatgaagt tattttgtac aatctagtta aacaagcaga atagcactag gcagaataaa 360
aaattgcaca gacgtatgca attttccaag atagcattct ttaaattcag ttttcagctt 420
ccaaagattg gttgcccata atagacttaa acatataatg atggctaaaa aaaataagta 480
tacgaaaatg taaaaaagga aatgtaagtc cactctcaat ctcataaaaag gtgagagtaa 540
ggatgctaaa gcaaaaataa tgtaggttct tttttctgt ttccgtttat catgcaatct 600
gcttctttga tatgccttag ggtaaccat ttaagttaga ggttgtaat caatggtggg 660
aatgaaaatt gatcaaatat acacctgtc atttcatttc aaattgccgg ctggaaactt 720
ccaaaaaaag ggtaggcatg aagaaaaaaa aaatcmaatc agaacctctt caggggtttg 780
kgktctgata tggcagacar gatacaagtc ccaccaggag atggagcaat tcaaaaataag 840
ggtaatgggc tgacaaggta ttattgccag catgggacag aatgagcaac aggctgaaaa 900
gtttttggat tataatgac ctagagctctc tgatgtaggg aatttttgtt agtcaaact 960
acgctaaact tocaagggaa aatctttcag gtagcctaag cttgcttttc tagagtgatg 1020
agttgcattg ctactgtgat tttttgaaaa caaactgggt ttgtacaagt gagaaagact 1080
agagagaaaag attttagtct gtttagcaga agccatttta tctgcgtgca catggatcaa 1140
tattttctgat cccctatacc ccagggaagg caaaaatcca aagaaatgtg tttagcaaat 1200
tggctgatgc tatcatattg ctatggacat tgatcttggc caacacaatg gaattccacc 1260
acactggact agtggatcca ctagtcttag agcggccggc caccgcggtg gagctccagc 1320
ttttgttccc tttagtgagg gtttaattgag cgcttggcgt aatcatnn 1368

```

```

<210> 62
<211> 924
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(924)
<223> n = A,T,C or G

```

<400> 62
 caaaggnaca ggaacagctt gnaaagtact gncatnccctn cctgcagggga ccagcccttt 60
 gcctccaaaa gcaataggaa atttaaaaaga tttncactga gaaggggncc acgttttntart 120
 tntnaatgtn tcargnanar tnccttncaa atgnrcrctn cactnactnr gnatttgggt 180
 tncggnrctn mgnactatnt caggtttgaa aaactggatc tggcacttat cagttatgtg 240
 accttaaaga actccgttaa tttctcagag cctcagtttc cttgtctata agttgggagt 300
 aatattaata ctatcatttt tccaaggatt gatgtgaaca ttaatgaggt gaaatgacag 360
 atgtgtatca tggttcctaa taacatcca aaatatagta cttactattg tcattattat 420
 tacttgtttg aagctaaaga cctcacaata gaatcccatc cagcccacca gacagagytc 480
 tgagttttct agtttggaa agctattaaa taacaacktc tagtgtcaat tctatacttg 540
 ttatggteaa gtaactgggc tcagcatttt acattcattg tctctttaaag tcttagcaat 600
 gtgaagcagg aactatgatt atattgacta cataaaatgaa gaaattgagg ctccagatca 660
 ttaagtaatt ctcccagggt cacacagcta gaactggcaa agcctgggat tgatccatga 720
 tctccagca ttgaagaatc ataaatgtaa ataactgcaa ggcccttttcc tcagaagagc 780
 tcttggtgct tgcaccaacc cactagcact tgttctctac aggggaacat ctgtgggect 840
 ggaatcact gcacgtcgca agagatgttg cttctgatga attattgttc ctgtcagtg 900
 tgtgaaggca aaaaaaaaaa aaaa 924

<210> 63
 <211> 1079
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 63
 agtcccaaga actcaataat ctcttatgtt ttcttttgaa gacttatttt aaatattaac 60
 tatttcggtg cctgaatgga aaaatataaa cattagctca gagacaatgg ggtaccctgt 120
 tggaatccag ctggcagcta taagcaccgt tgaaaactct gacaggcttt gtgccctttt 180
 tattaatgg cctcacatcc tgaatgcagg aatgtgttcg tttaaataaa cattaatctt 240
 taatgtttaa ttctgaaaac acaaccataa atcatagttg gttttctgt gacaatgatc 300
 tagtacatta tttcctccac agcaaaccta cctttccaga aggtggaaat tgtatttga 360
 acaatcaggg caaaaccac acttgaaaag ctttttaca tattatctc aagttgcaca 420
 gaagaccca gtgatcacta ggaaatctac cacagtccag tttttctaat ccaagaagg 480
 caaacttcgg ggaataatgt gtccctcttc tgcctgctgt ctgaaaaata ttcgatcaaa 540
 acgaagtta caagcagcag ttattccaag attagagttc atttgtgtat cccatgtata 600
 ctggcaatgt ttaggtttgc ccaaaaactc ccagacatcc acaatgttgt tgggtaaac 660
 accacatctg gtaacctctc gatcccttag atttgtatct cctgcaaaata taactgtagc 720
 tgactctgga gctcttga ttttctttaa aaccattttt aactgattca ttcgttccgc 780
 agcatgccct ctggtgctct ccaaatggga tgcataagg caaagctcat ttcctgacac 840
 attcacatgc acacataaaa ggtttctcat ctttttggtc cttggaaaag gaataatctc 900
 ttggcttttt aatttcactc ttgatttttt caacattata gctgtgaaat atccttcttc 960
 atgacctgta ataactctcat aattacttga tctcttcttt aggtagctat aatattgggg 1020
 aataacttcc tgtagaaata tcacatctgg gctgtacaaa gctaagtagg aacacacc 1079

<210> 64
 <211> 1001
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 64
 gaatgtgcaa cgatcaagtc agggatctctg tggatccac cactttgagc atttatcgat 60
 tctatatgtc aggaacatct caagttatct gttctagcaa ggaaatataa aatacttata 120
 gtaactatg gcctatctac agtgcaacta aaaactagat tttattcctt tccacctgtg 180
 ggtttgtatt cttttaccac cctcttttca ttcctttct caccacaca ctgtgccggg 240
 cctcaggcat atactattct actgtctgtc tctgtaaggc ttatcatttt agcttccaca 300

```

tatgagagaa tgcattgcaaa gtttttcttt ccatgtctgg cttatttcac ttaacataat 360
gacctccgct tccatccatg ttattttat tacccaatag tgttcataaa tatatataca 420
cacatatata ccacattgca tttgtccaat tattcattga cggaaactgg ttaatgttat 480
atcgttgcta ttgtggatag tgctgcaata aacacgcaag tggggatata atttgaagag 540
ttttttgtt gatgttcctc caaatttttaa gattgttttg tctatgtttg tgaaaatggc 600
gtagtagatt tcatagagat tgcattgaat ctgtagattg ctttgggtaa gtatggttat 660
tttgatggta ttaatttttt cattccatga agatgagatg tctttccatt gtttgtgtcc 720
tctacatttt ctttcatcaa agttttgttg ttttttgaa gtagatgtat ttcaccttat 780
agatcaagtg tattccctaa atattttatt ttgttagcta ttgttagatga aattgccttc 840
ttgatttctt tttcacttaa ttcattatta gtgtatggaa atgttatgga tttttatttg 900
ttggttttta atcaaaaact gtattaaact tagagttttt tgtggagttt ttaagttttt 960
ctagatataa gatcatgaca tctacaaaaa aaaaaaaaaa a 1001

```

<210> 65
<211> 575
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

<400> 65
acttgatata aaaaggatat ccataatgaa ttttttatac tgcattcctt acattagcca 60
ctaaatacgt tattgcttga tgaagacctc tcacagaatc ctatggattg cagcatttca 120
cttggctact tcatacccat gccttaaaga ggggcagttt ctcaaaaagca gaaacatgcc 180
gccagttctc aagttttctt cctaactcca tttgaatgta agggcagctg gcccccaatg 240
tggggaggtc cgaacatttt ctgaattccc attttcttgt tcgctggctaa atgacagttt 300
ctgtcattac ttagattccc gatctttccc aaagggtgtg atttacaag aggccagcta 360
atagccagaa atcatgaccc tgaagagag atgaaatttc aagctgtgag ccaggcagga 420
gctccagtat ggcaagggtt cttgagaatc agccatttgg tcaaaaaaag atttttaaag 480
cttttatggt ataccatgga gccatagaaa ggctatggat tgtttaagaa ctattttaa 540
gtgttccaga ccaaaaaagg aaaaaaaaaa aaaaa 575

```

<210> 66
<211> 831
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

<400> 66
attgggctcc ttctgctaaa cagccacatt gaaatggttt aaaagcaagt cagatcaggt 60
gatttgtaaa attgtattta tctgtacatg tatgggcttt taattcccac caagaaagag 120
agaaattatc tttttagtta aaaccaaatt tcacttttca aaatatcttc caacttattt 180
attggttgtc actcaattgc ctatatatat atatatatat gtgtgtgtgt gtgtgtgcgc 240
gtgagcgcac gtgtgtgtat gcgtgcgcac gtgtgtgtat gtgtattatc agacataggt 300
ttctaacttt tagatagaag aggagcaaca tctatgcca atactgtgca ttctacaatg 360
gtgctaactc cagacctaaa tgatactcca ttttaattta aaaagagttt taaataatta 420
tctatgtgcc tgtatttccc ttttgagtgc tgcacaacat gttaacatat tagtgtaaaa 480
gcagatgaaa caaccacgtg ttctaaagtc tagggattgt gctataatcc ctatttagtt 540
caaaattaac cagaattctt ccatgtgaaa tggaccaaac tcatattatt gttatgtaaa 600
tacagagttt taatgcagta tgacatcca caggggaaaa gaatgtctgt agtgggtgac 660
tgttatcaaa tttttatag aatacaatga acggtgaaca gactggtaac ttgtttgagt 720
tcccattgac gatttgagac ttgtcaatag caaatcattt ttgtatttaa atttttgtac 780
tgatttgaaa aacatcatta aatatcttta aaagtaaaaa aaaaaaaaaa a 831

```

<210> 67
<211> 590
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

<400> 67
gtgctctgtg tattttttta ctgcattaga cattgaatag taatttgcgt taagatacgc      60
ttaaaggctc tttgtgacca tgtttccctt tgtagcaata aaatgttttt tacgaaaact      120
ttctccctgg attagcagtt taaatgaaac agagttcato aatgaaatga gtatttaaaa      180
taaaaatttg ccttaatgta tcagtccagc tcacaagtat ttttaagatga ttgagaagac      240
ttgaattaaa gaaaaaaaaa ttctcaatca tattttttaa atataagact aaaattgttt      300
ttaaaacaca ttcaaatag aagtgagttt gaactgacct tatttatact ctttttaagt      360
ttgttccttt tcctctgtgc tgtgtcaaat cttcaagtct tgcctgaaaat acatttgata      420
caaagttttc tgbagttgtg ttagttcttt tgtcatgtct gtttttggct gaagaaccaa      480
gaagcagact ttcttttaa aagaattatt tctctttcaa atatttctat cttttttaa      540
aaattccctt ttatggctta tatacctaca tatttaaaaa aaaaaaaaaa      590

```

```

<210> 68
<211> 291
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(291)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 68
gttccctttt ccggtcggcg tggctcttgcg agtggagtgt ccgctgtgcc cgggcctgca      60
ccatgagcgt cccggccttc atcgacatca gtgaagaaga tcaggctgct gagcttcgtg      120
cttatctgaa atctaaagga gctgagattt cagaagagaa ctcggaaggt ggacttcatg      180
ttgatttagc tcaaattatt gaagcctgtg atgtgtgtct gaaggaggat gataaagatg      240
ttgaaagtgt gatgaacagt ggggnatcct actccttgatc cggaanccna c          291

```

```

<210> 69
<211> 301
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(301)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 69
tctatgagca tgccaaggct ctgtgggagg atgaaggagt gctgcctgc tacgaaagct      60
ccaacgagta ccagctgatt gactgtgccc agtacttcct ggacaagatc gacgtgatca      120
agcaggctga ctatgtgccg agcgatcagg acctgcttcg ctgccgtgtc ctgacttctg      180
gaatctttga gaccaagttc caggtggacn aagtcaactt ccacatgntt gacgtgggtg      240
gccagcgcga tgaacgccgc aagtggatcc agtgettcaa cgatgtgact gccatcatct      300
t                                                                                   301

```

```

<210> 70
<211> 201
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<400> 70
gcggctcttc ctcgggcagc ggaagcggcg cggcggctcg agaagtggcc taaaacttcg      60

```

```

gcgttgggtg aaagaaaatg gcccgaacca agcagactgc tcgtaagtcc accgggtggga 120
aagccccccg caaacagctg gccacgaaag ccgccaggaa aagcgcctcc tctaccggcg 180
gggtgaagaa gcccctatcg t 201

```

```

<210> 71
<211> 301
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(301)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 71
gccgggtag tcgcccncgc cgcgcgcgct gcagccactg caggcaccgc tgcccgcgcc 60
tgagttagtg gcttaggaag gaagaggtca tctcgcctcg agcttcgctc ggaagggctc 120
ttgttccctg cagccctccc acgggaatga caatggataa aagtgcgctg gtacanaaag 180
ccaaactcgc tgagcaggct gagcgatatg atgatatggc tgcagccatg aaggcagtca 240
cagaacaggg gcatgaactc ttcaacgaag agagaaatct gctctctggt gctacaaga 300
a 301

```

```

<210> 72
<211> 251
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(251)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 72
cttggggggt gttgggggag agactgtggg cctggaaata aaacttgtct cctctaccac 60
caccctgtac cctagcctgc acctgtccac atctctgcaa agttcagctt ccttccccag 120
gtctctgtgc actctgtctt ggatgctctg gggagctcat ggggtggagga gtctccacca 180
gagggaggct caggggactg gttgggcccag ggatgaatat ttgagggata aaaattgtgt 240
aagagccaan g 251

```

```

<210> 73
<211> 895
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<400> 73
tttttttttt tttttcccag gccctctttt tatttacagt gataccaaac catccacttg 60
caaattcttt ggtctcccat cagctggaat taagtaggta ctgtgtatct ttgagatcat 120
gtatttgtct ccactttggt ggatacaaga aaggaaggca cgaacagctg aaaaagaagg 180
gtatcacacc gctccagctg gaatccagca ggaacctctg agcatgccac agctgaacac 240
ttaaaagagg aaagaaggac agctgctctt catttatctt gaaagcaaat tcatttgaaa 300
gtgcataaat ggtcatcata agtcaaactg atcaattaga ccttcaacct aggaaacaaa 360
atTTTTTTTT tctatttaat aatacaccac actgaaatta tttgccaatg aatcccaaag 420
atTTGGTACA aatagtacaa ttcgtatttg ctttctctct tctttctctc agacaaacac 480
caaataaaat gcaggtgaaa gagatgaacc acgactagag gctgacttag aaatttatgc 540
tgactcgatc taaaaaaaaaat tatgttggtt aatgttaatc tatctaaaat agagcatttt 600

```

```

gggaatgctt ttcaaagaag gtcaagtaac agtcatacag ctagaaaagt cctgaaaaa 660
aagaattggt aagaagtata ataacctttt caaaacccac aatgcagctt agttttcctt 720
tatttatttg tggtcatgaa gactatcccc atttctccat aaaatcctcc ctccatactg 780
ctgcattatg gcacaaaaga ctctaagtgc caccagacag aaggaccaga gtttctgatt 840
ataaacaatg atgctgggta atgtttaaat gagaacattg gatatggatg gtcag 895

```

```

<210> 74
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)...(351)
<223> n = A,T,C or G

```

```

<400> 74
tgtgcncagg ggatgggtgg gcngtggaga ngatgacaga aaggctggaa ggaanggggg 60
tgggtttgaa ggccanggcc aaggggnccct caggctccgt tctgnmaagg gacagccttg 120
aggaaggagn catggcaagc catagctagg ccaccaatca gattaagaaa nctgagaaa 180
nctagctgac catcactggt ggtgnccagt ttcccaacac aatggaatnc caccacactg 240
gactagnnga nccactagtt ctagagcggc cggcaccgog gtggaacccc aacttttgcc 300
cctttagnga gggttaattg cgcgcttggc ntaatcatgg tcataagctg t 351

```

```

<210> 75
<211> 251
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<400> 75
tacttgacct tctttgaaaa gcattcccaa aatgctctat ttagataga ttaacattaa 60
ccaacataat tctttttaga tcgagtcagc ataaattctt aagtcagcct ctagtcgtgg 120
ttcatctctt tcacctgcat tttatttggg gtttgtctga agaaagggaa gaggaagca 180
aatacgaatt gtactatttg taccaaatct ttgggatcca ttggcaataa atttcagtg 240
ggtgtattat t 251

```

```

<210> 76
<211> 251
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<400> 76
tatttaataa tacaccacac tgaaattatt tgccaatgaa tcccaaagat ttggtacaaa 60
tagtacaatt cgtatttgcg ttcctcttcc ctttcttcag acaaacacca aataaaatgc 120
aggtgaaaga gatgaaccac gactagaggc tgacttagaa atttatgctg actcgatcta 180
aaaaaaatta tgttgggttaa tgttaatcta tctaaaatag agcattttgg gaatgctttt 240
caaagaaggt c 251

```

```

<210> 77
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

```

```

<220>
<221> misc_feature

```

<222> (1)...(351)

<223> n = A,T,C or G

<400> 77

actcaccgtg	ctgtgtgctg	tgtgectgct	gectggcagc	ctggccctgc	cgctgctcag	60
gaggcgggag	gcatgagtga	gctacagtgg	gaacaggctc	aggactatct	caagagannn	120
tatctctatg	actcagaaac	aaaaaatgcc	aacagtttag	aagccaaact	caaggagatg	180
caaaaattct	ttggectacc	tataactgga	atgttaaact	cccgcgtcat	agaaataatg	240
cagaagccca	gatgtggagt	gccagatggt	gcagaatact	cactatttcc	aaatagccca	300
aaatggactt	ccaaagtggg	cacctacagg	atcgtatcat	atactcgaga	c	351

<210> 78

<211> 1574

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 78

gccctggggg	cggaggggag	gggcccacca	gggccttatt	tccgcgagcg	ccggcactgc	60
ccgctccgag	cccgtgtctg	tcgggtgccc	agccaaactt	cctgcgtcca	tgcagccccg	120
ccggcaacgg	ctgcccgcctc	cctgggtccgg	gcccaggggc	ccgcgcccga	ccgccccgct	180
gctcgcgctg	ctgctgttgc	tcgccccggg	ggcggcgccc	gcggggtccg	gggaccccga	240
cgaccctggg	cagcctcagg	atgctggggg	cccgcgcagg	ctcctgcagc	aggcggcgcg	300
cgcggcgctt	cacttcttca	acttccgggc	cggtccgccc	agcgcgctgc	gagtgtctggc	360
cgagggtgcg	gagggccgcg	cgtggattaa	tccaaaagag	ggatgtaaag	ttcacgtggg	420
cttcagcaca	gagcgtaca	accagagtc	tttacttcag	gaaggtgagg	gacgtttggg	480
gaaatgttct	gctcgagtgt	ttttcaagaa	tcagaaacct	agaccaacta	tcaatgtaac	540
ttgtacacgg	ctcatcgaga	aaaagaaaag	acaacaagag	gattacctgc	tttacaagca	600
aatgaagcaa	ctgaaaaacc	ccttggaat	agtcagcata	cctgataatc	atggacatat	660
tgatccctct	ctgagactca	tctgggattt	ggctttcctt	ggaagctctt	acgtgatgtg	720
ggaaatgaca	acacaggtgt	cacactacta	cttggcacag	ctcactagtg	tgaggcagtg	780
gaaaactaat	gatgatacaa	ttgattttga	ttatactgtt	ctacttcatg	aattatcaac	840
acaggaaata	attccctgtc	gcattcactt	ggctcgttac	cctggcaaac	ctcttaaagt	900
gaagtaccac	tgtcaagagc	tacagacacc	agaagaagcc	tccggaactg	aagaaggatc	960
agctgtagta	ccaacagagc	ttagtaattt	ctaaaaagaa	aaaatgatct	ttttccgact	1020
totaaacaag	tgactatact	agcataaatc	attcttctag	taaaacagct	aaggtataga	1080
catttctaata	atttgggaaa	acctatgatt	acaagtaaaa	actcagaaat	gcaaaagtgt	1140
tggttttttg	ttctcagtc	tgctttagct	tttaactctg	gaagcgcgatg	cacactgaac	1200
tctgtctcagt	gctaaacagt	caccagcagg	ttcctcaggg	tttcagccct	aaaatgtaaa	1260
acctggataa	tcagtgtatg	ttgcaccaga	atcagcattt	tttttttaac	tgcaaaaaat	1320
gatggctctca	tctctgaatt	tatatctctc	attcttttga	acatactata	gctaataatat	1380
tttatgttgc	taaattgctt	ctatctagca	tgttaaacaa	agataatata	ctttcgatga	1440
aagtaatta	taggaaaaaa	attaactggt	ttaaaaagaa	cttgattatg	ttttatgatt	1500
tcaggcaagt	attcattttt	aacttgctac	ctacttttaa	ataaatgttt	acattttctaa	1560
aaaaaaaaaa	aaaa					1574

<210> 79

<211> 401

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(401)

<223> n = A,T,C or G

<400> 79
 catactgtga attgttcttg actccttttc ttgacattca gttttcanaa tttccatctt 60
 tcttctggaa ctaatgtgct gttctcttga ctgcctgctg gccagcatc cgattgccag 120
 ccagaaactg cacactgccc aagatggcca ggtacttcaa ggtctggaac atgttgagct 180
 gagtccagta gacatacatg agtcccagca tagcagcatg tcccagggtga aatataatcg 240
 tgctaggagc aaaagtgaag ttggagacat tggcaccaat ccggatccac tagttctaga 300
 gcggccgcca ccgcggtgga gctccagctt ttgttccctt tagtgagggg taattgcgcg 360
 cttggcgtaa tcatggncat agctgtttcc tgtgtgaat t 401

<210> 80
 <211> 301
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 80
 aaaaatgaaa catctatttt agcagcaaga ggctgtgagg gatggggtag aaaaggcatc 60
 ctgagagagt tctagaccga cccaggctct gtggcacact atacgggtca ggaggggtgg 120
 aagacaggcc taagctctag gacggtgaat ctccgggcta tttgtggatt tgttagaaac 180
 agacattctt ttggcctttt cctggcactg gtgttgccgg cagggtggca gaagtgagcc 240
 accagtcact gttcagtcat tggcaccaca gatcttcagc agaatcttcc ggtaatcccc 300
 t 301

<210> 81
 <211> 301
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(301)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 81
 tagccagggt gctcaagcta attttattct ttoccaacag gatccatttg gaaaatatca 60
 agccttttag atgtggcagc aagagaaagc ggactacgca ggaacgggga gtttgggaga 120
 agctctctcg gtgttgactt agggatgaag gctccaggct gctgccagaa atggagtcac 180
 cagcagaaga actgntttct ctgataagga tgtcccacca ttttcaagct gttcgttaaa 240
 gttacacagg tcttctttgc agcagtaagt accgtttagct cattttccct caagcggggt 300
 t 301

<210> 82
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(201)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 82
 tcaacagaca aaaaagttt attgaatata aaactcaaag gcatcaacag tcttgggccc 60
 aagagatcca tggcaggaag tcaagagttc tgcttcaggg tcggtctggg cagccctgga 120
 agaagtcatt gcacatgaca tggatgagtg ccaggaaaac agcatactcc tggaaagtcc 180
 acctgctggn cactgnttca t 201

<210> 83
 <211> 251
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(251)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 83
 gtaaggagca tactgtgcc atttattata gaatgcagtt aaaaaaata ttttgaggtt 60
 agcctctcca gtttaaaagc acttaacaag aaacacttgg acagcgatgc aatggctctc 120
 cccaaaccgg ctccctctta ccaagtaccg taaacagggg ttgagaacgt tcaatcaatt 180
 tcttgatatg aacaatcaaa gcatttaatg caaacatatt tgcttctcaa anaataaaac 240
 cattttccaa a 251

<210> 84
 <211> 301
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(301)
 <223> n = A,T,C or G

<400> 84
 agtttataat gttttactat gatttagggc ttttttttca aagaacaaaa attataagca 60
 taaaaactca ggtatcagaa agactcaaaa ggctgttttt cactttgttc agattttggt 120
 tccaggcatt aagtgtgtca tacagttggt gccactgctg ttttccaaat gtccgatgtg 180
 tgctatgact gacaactact tttctctggg tctgatcaat tttgcagtan accattttag 240
 ttcttacggc gtcnataaca aatgcttcaa catcatcagc tccaatctga agtcttgctg 300
 c 301

<210> 85
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 85
 tatttgtgta tgtaacattt attgacatct acccactgca agtatagatg aataagacac 60
 agtcacacca taaaggagtt tatccttaaa aggagtgaaa gacattcaaa aaccaactgc 120
 aataaaaaag ggtgacataa ttgctaaatg gagtggagga acagtgctta tcaattcttg 180
 attgggccac aatgatatac c 201

<210> 86
 <211> 301
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)...(301)

<223> n = A,T,C or G

<400> 86

```

tttataaaat attttattta cagtagagct ttacaaaaat agtctttaaat taatacaaat      60
cccttttgca atataactta tatgactatc ttctcaaaaa cgtgacattc gattataaca      120
cataaactac atttatagtt gttaagtcac cttgtagtat aaatatgttt tcatcttttt      180
tttghtaataa ggtacatacc aataacaatg aacaatggac aacaaatctt attttgntat      240
tcttccaatg taaaattcat ctctggccaa aacaaaatta accaaagaaa agtaaaacaa      300
t                                                                                   301

```

<210> 87

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(351)

<223> n = A,T,C or G

<400> 87

```

aaaaaagatt taagatcata aataggtcat tgttgtcaca acacatttca gaatctttaa      60
aaaacaaaca ttttggcttt ctaagaaaaa gactttttaa aaaaatcaat tccctcatca      120
ctgaaaggac ttgtacattt ttaaacttcc agtctctctaa ggcacagtat ttaatcagaa      180
tgccaatatt accaccctgc tgtagcanga ataaagaagc aagggattaa cacttaaaaa      240
aacngccaaa ttctgaacc aatcattgg catttttaaaa aagggataaa aaaacnggnt      300
aaggggggga gcattttaag taaagaangg ccaaggggtgg tatgccngga c                   351

```

<210> 88

<211> 301

<212> DNA

<213> Homo sapien

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)...(301)

<223> n = A,T,C or G

<400> 88

```

gttttaggtc tttaaccaatt tgattggttt atcaacaggg catgagggtt aaatatatct      60
ttgaggaaag gtaaagtcaa atttgacttc ataggtcadc gccgtcctca ctctgtgca      120
ttttctggtg gaagcacaca gtttaattaa tcaagtgtgg cgntagcgat gctttttcat      180
ggngtcattt atccacttgg tgaacttgc cacttgaatg naaactcctg ggtcattggg      240
ntggccgcaa gggaaaggtc cccaagacac caaaccttgc aggttacctn tgcacaccaa      300
c                                                                                   301

```

<210> 89

<211> 591

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 89

```

tttttttttt tttttttatt aatcaaatga ttcaaaacaa ccatcattct gtcaatgccc      60
aagcaccag ctggctctct cccacatgt cacactctcc tcagcctctc ccccaacctt      120
gctctcctc ctccctgcc ctagcccagg gacagagtct agggaggacc tggggcagag      180

```

ctggaggcag	gaagagagca	ctggacagac	agctatgggt	tggattgggg	aagagattag	240
gaagttaggt	cttaaaagacc	cttttttagt	accagatata	cagccatatt	cccagctcca	300
ttattcaaat	catttcccat	agcccagctc	ctctctgttc	tccccctact	accaattctt	360
tggctcttac	acaattttta	tcctcaaat	attcatccct	ggcccaacca	gtcccctgag	420
cctccctctg	gtggagactc	ctccaccct	gagctcccca	gagcatccaa	gacagagtgc	480
acagagacct	ggggaaggaa	gctgaacttt	gcagagatgt	ggacaggtgc	aggctagggt	540
acagggtggg	ggtagaggag	acaagtttta	tttccaggcc	cacagtctct	c	591

<210> 90

<211> 1978

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 90

tttttttttt	ttttttatca	aatgaatact	ttattagaga	cataaacagt	ataaaataaa	60
tttcttttca	tcatggagtt	accagatttt	aaaaccaacc	aacactttct	cattttttaca	120
gctaagacat	gttaaattct	taaagccat	aatttttggt	caactgcttt	gtcattccaac	180
tcacaagtct	agaatgtgat	taagctacaa	atctaagtat	tcacagatgt	gtcttaggct	240
tggtttgtaa	caatctagaa	gcaatctggt	tacaaaagtg	ccaccaaagc	attttaaaaga	300
aaccaattta	atgccaccaa	acataagcct	gctataacctg	ggaaacaaaa	aatctcacac	360
ctaaattcta	gcagagttaa	cgattccaac	tagaatgtac	tgtatatcca	tatggccat	420
ttatgacttt	gtaatatgta	attcataata	caggtttagg	tgtgtgggtat	ggagctagga	480
aaaccaaaag	agtaggatat	tatagaaaag	atctgatggt	aagtataaag	tcatatgcct	540
gatttctcta	aaccttttgt	tttctctcat	gtcttctgtc	tttatatttt	tatcacaaac	600
caagatctaa	cagggttctt	tctagaggat	tattagataa	gtaacacttg	atcattaagc	660
acggatcatg	ccactcattc	atggttggtc	tatgttccat	gaactctaata	agcccaactt	720
atacatggca	ctccaagggg	atgcttcagc	cagaaaagtaa	agggctgaaa	aagtagaaca	780
atacaaaagc	cctcgtgtgg	tgggaactgt	ggcctcactc	ttacttgtcc	ttccattcaa	840
aacagtttgg	cacotttcca	tgacgaggat	ctctacaggt	aggttaaaat	acttttctgt	900
gctattcagc	cagaaatagt	ttttgtgctg	gatatgattt	taaaacagat	tttgtctgtc	960
accagtgcaa	aaacattaca	gatgtctggg	ctaatacaaa	aacacataag	aatctacaac	1020
tttatattta	atactctatt	caaatttaac	tcaaagttaat	gcaaaataat	tagaagtaaa	1080
aacttaattc	ttctgagagc	tctatttgga	aaagctcac	atatccacac	acaaatattg	1140
gtatattcat	gcacagggca	aacaactgta	ttctgaagca	taaataaaact	caaagtaaga	1200
catcagtagc	tagataccag	ttccagttat	ggttaatggg	ctctggggat	cccattttaa	1260
gcactctcag	atgaggatct	tgctcagttg	ttagactatc	attagtttga	ttaagcaact	1320
gaagtttact	tcataaaatta	ctttttccta	tatccaggac	tctgcctgag	aaattttata	1380
cattctctca	aaggtaagta	ttctccaag	gtaagtattt	gactattaac	acaaaggcaa	1440
tgtgattatt	gcataatgac	actaaatatt	atgtggcttt	tctgttaggt	ttataagttt	1500
tcaatgatca	gttcaagaaa	atgcagatca	tatataacta	aggtttttaca	ccagtgggtg	1560
acaaactatg	gcccacaggc	taaaccacgc	ctcccctgtg	ttttataaat	aagttttatt	1620
agacataaacc	acactcattc	atctctgtat	tgtgtatagc	tgctttcacg	ctatactagc	1680
agaactgaat	agttgtgaca	gagactgtat	ggaccgtgaa	gcataaatat	ttaccatctg	1740
gcccattcta	aaaaaagtgt	gccaatctct	ggtttacact	aaaatataga	gtttagtggg	1800
aagcctatct	gaaatgtgtt	ttttttaggg	gctgtaatta	ccaattaaaa	ttaaggttca	1860
ggtgactcag	caaccaaaca	aaagggatac	taatttttta	tgaacaatat	atctgtatct	1920
tatggacata	aaaggaaact	ttcagaaaaga	aaaggaggaa	aataaagggg	gaaagggga	1978

<210> 91

<211> 895

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 91

tttttttttt	ttttttcttg	tttaaaaaaa	ttgttttcat	tttaatgatc	tgagttagta	60
------------	------------	------------	------------	------------	------------	----

acaaacaaat	gtacaaaatt	gtctttcaca	tttccatata	ttgtggtatg	gaccaaatga	120
aaacgctgga	ctacaaatgc	aggtttcttt	atatacctta	cttcaattat	tgtcacttat	180
aaataaaggt	gatttgctaa	cacatgcatt	tgtgaacaca	gatgccaaaa	attatacatg	240
taagttaatg	cacaaccaag	agtatacact	gttcatttgt	gcagttatgc	gtcaaatgcy	300
actgacacag	aagcagttat	cctgggatat	ttcactctat	atgaaaagca	tcttggagaa	360
atagattgaa	atacagttta	aaacaaaaat	tgtattctac	aaatacaata	aaatttgcaa	420
cttgcacatc	tgaagcaaca	tttgagaaag	ctgcttcaat	aacccctgctg	ttatattggt	480
tttataggta	tatctccaaa	gtcatggggt	gggatatagc	tgctttaaag	aaaataaata	540
tgtatattaa	aaggaaaatc	acactttaaa	aatggtgagga	aagctttgaa	aacagtctta	600
atgcatgagt	ccatctacat	atthtcaagt	tttggaaca	gaaagaagt	tagaattttc	660
aaagtaatct	gaaaactttc	taagccattt	taaaataaga	ttttttccc	catctttcca	720
atgtttccta	tttgatagtg	taatacagaa	atgggcagtt	tctagtgtca	acttaactgt	780
gctaattcat	aagtcattat	acatttatga	cttaagagtt	caaataagt	gaaattgggt	840
tataatgaaa	atgacaaggg	ggcccttca	gcagccactc	atctgaacta	gtaat	895

<210> 92

<211> 1692

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 92

tttttttttt	tttttaactt	ttagcagtg	ttatthttgt	taaagaaaac	caattgaatt	60
gaaggtaaag	acaccttctg	attgcacaga	ttaaacaaga	aagtattact	tatttcaact	120
ttacaaagca	tcttattgat	ttaaaaagat	ccatactatt	gataaagttc	accatgaaca	180
tatatgtaat	aaggagacta	aaatattcat	tttaccatct	tacaacatgt	atthcatatt	240
tctaatacaac	cacaaatcat	ataggaaaat	atthaggctc	atgaaaaagt	ttcaaaaacat	300
taaaaaatta	aagttttgaa	acaaatcaca	tgtgaaagct	cattaaataa	taacattgac	360
aaataaataag	ttaatcagct	ttacttatta	gctgctgcca	tgcatttctg	gcatctcatt	420
ccaagcgagg	gtcagcatgc	agggtataat	ttcatactat	gcgaccgtaa	agagctacag	480
ggcttatttt	tgaagtgaag	tgtcacaggg	tctttcattc	tctttcaaag	gaagatcact	540
catggctgct	aaactgttcc	catgaagagt	accaaaaaag	caccttctg	aaatgttact	600
gtgaagattc	atgacaacat	atthttttta	acctgttttg	aaggagtttt	gtttaggaga	660
ggggatgggc	cagtagatgg	agggtatctg	agaagccctt	ttctgtttta	aaatataatg	720
attcactgat	gtttatagta	tcaacagctc	tttaagaaca	atgaggaatt	aaaaactacag	780
gatacgtgga	atthaaatgc	aaattgcatt	catggatata	cctacatctt	gaaaaacttg	840
aaaaggaaaa	actattccca	aagaaggtcc	tgatacttaa	gacagcttgc	tgggtttgat	900
caaagcagaa	agcatatact	ttcaagtgg	aaaacagcag	tggcaggctt	gagcttccca	960
agcaatcaaa	tctgtaaagc	agatggttac	tagtaagctc	agttatggga	gtctgagttc	1020
taactcatgc	tgtgcttgct	ggatttgcct	gctcttttcc	gctctctgtg	atgctggact	1080
ggcttgcctg	gtgacatgct	ctcaaagtgg	tgactggact	cgttgtgctg	ccgggtgtac	1140
ctcttgcact	tgcaggcagt	gactactgtg	atthttgtagg	tgcgtgtgct	gccatcttgg	1200
cactgcagct	ggattctctg	ggtagcgggt	ttgtcattga	cacaccgcca	ctctggggag	1260
ctctctctgc	tccagtaact	tgttccatag	ctctctccaa	tccagttagg	gagcactggc	1320
aggggcaagc	actcgccagc	acacaccagc	tcttccagag	ggctgatgct	ggtgcactgg	1380
ccatcagaga	tgtatthgg	ggaacgcagt	tcccggcaac	ccacttgaac	ccgagtgttc	1440
cgatccagtc	cagtgttact	gaaatgcctg	cctccatttc	tggcttgatt	caacgtgctg	1500
ttgctgctgg	ggtgtgctgg	aacagggtta	accacatgtg	aataaaggat	ttctgtggca	1560
tcatttttaa	aagccaaaaca	gcttttcatt	aggatgcatg	caaggggaag	gagatagaaa	1620
tgaatggcag	gaggaagcat	ggtgagtaga	ggatttgcct	gactgaagag	ctggttaatt	1680
cttttgcttc	tg					1692

<210> 93

<211> 251

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 93
 cccaccctac ccaaatatta gacaccaaca cagaaaagct agcaatggat tcccttctac 60
 tttgttaaat aaataagtta aatatttaaa tgccctgtgtc tctgtgatgg caacagaagg 120
 accaacaggc cacatctcga taaaaggtaa gagggggggtg gatcagcaaa aagacagtgc 180
 tgtgggctga ggggacctgg ttcttgtgtg ttgcccctca agactcttcc cctacaaaata 240
 actttcatat g 251

<210> 94
 <211> 735
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 94
 tttttttttt tttttccact tctcagttta tttctgggac taaatattggg tcagagctgc 60
 agagaaggga tgggcccctga gcttgaggat gaaagtgcc cagggagatt gagacgcaac 120
 ccccgccctg gacagttttg gaaattgttc ccagggttca actagagaga cacgggtcagc 180
 ccaatgtggg ggaagcagac cctgagtcca ggagacatgg ggtcaggggc tggagagatg 240
 aacattctca acatctctgg gaaggaatga gggctctgaaa ggagtgcag ggctgtccct 300
 gcagcagggtg gggatgccgg tgtgctgagt cctgggatga ctcaggagt ggctggatg 360
 gtttccctgga tccacttggg gaacttgcag aggttcgtgt agacaccgg tctgttgggc 420
 cgggcacaag ggtaatctcc ccaggacacg agtccctgca gggagccatt gcagaccaca 480
 ggccccccag aatcacctcg gcaggagtct ctacctgctt tgtcaccggc gcagaacatg 540
 ttgtcatcta tctgtctcgg gtaagcatcc tcgcaccttt tctgacttag cacgtgata 600
 ttcaagcact ggaggacctt agggaaagtgc acttgggggc tcttggttgt ccccagcca 660
 gacaccaagc actttgtccc agcagagggga caatgagagg agacgttgat gggcttgaca 720
 tctttagtgg gacga 735

<210> 95
 <211> 578
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 95
 cttgccttct cttaggcttt gaagcatttt tgtctgtgct cctgatctt caggtcacca 60
 ccatgaagtt cttagcagtc ctggtactct tgggagtttc catctttctg gtctctgccc 120
 agaatccgac aacagctgct ccagctgaca cgtatccagc tactggctct gctgatgatg 180
 aagccctga tgcctgaaacc actgctgctg caaccactgc gaccactgct gctcctacca 240
 ctgcaaccac cgctgcttct accactgctc gtaaagacat tccagtttta cccaaatggg 300
 ttggggatct ccgaatggg agagtgtgct cctgagatgg aatcagcttg agtcttctgc 360
 aattggtcac aactattcat gcttcctgtg atttcatcca actacttacc ttgcttacga 420
 tatccccttt atctctaate agtttatctt ctttcaata aaaaataact atgagcaaca 480
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 578

<210> 96
 <211> 594
 <212> DNA
 <213> Homo sapien

<400> 96
 atggcaaaga atggacttgt aatttgcata ctgggtgatca cttactcct ggaccagacc 60
 accagccaca catccagatt aaaagccagg aagcacagca aacgtcgagt gagagacaag 120
 gatggagatc tgaagactca aattgaaaag ctctggacag aagtcaatgc cttgaaggaa 180
 attcaagccc tgcagacagt ctgtctccga ggcactaaag ttcacaagaa atgctacctt 240

gcttcagaag	gtttgaagca	tttccatgag	gccaatgaag	actgcatttc	caaaggagga	300
atcctgggta	tccccaggaa	ctccgacgaa	atcaacgccc	tccaagacta	tggtaaaagg	360
agcctgccag	gtgtcaatga	cttttggctg	ggcatcaatg	acatggtcac	ggaaggcaag	420
tttgttgacg	tcaacggaat	cgctatctcc	ttcotcaact	gggaccgtgc	acagcctaac	480
ggtggcaagc	gagaaaactg	tgtcctgttc	tcccaatcag	ctcagggcaa	gtggagtgat	540
gaggcctgtc	gcagcagcaa	gagatacata	tgcgagttca	ccatccctca	atag	594

<210> 97

<211> 3101

<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 97

tgttggggcc	tcagcctccc	aagtagctgg	gactacaggt	gcctgccacc	acgccagct	60
aattttttgt	atatttttta	gtagagacgg	ggtttcaccg	tggtctcaat	ctcctgacct	120
cgtgatctgc	cagccttggc	ctcccaaagt	gtattctctt	tttattatta	ttattatftt	180
tgagatggag	tctgtctctg	tcgcccaggc	tggagtgcag	tggtgcgac	tctgctcact	240
gcaagctccg	cctcctgggt	tcatgccatt	ctcctgcctc	agcctcccga	gtagctggga	300
ctacaggccc	ctgccaccac	accoggctaa	tttttgtat	ttttagtaga	gacagggttt	360
caccatgtta	gccagggtgg	tctctatctt	ctgacctcgt	gatccgctg	cctcagcttc	420
tcaaagtgtc	gggattacag	gcgtgagcca	cgcgaccag	ccaactattg	ctgtttatft	480
ttaaataat	tttaaagaaa	caattagatt	tgttttcttt	ctcattcttt	tacttctact	540
cttcatgtat	gtataattat	atttgtgttt	tctattacct	tttctccttt	tactgtattg	600
gactataata	atgtgtctca	ctaatttctg	ttcactaata	ttatcagctt	agataaatac	660
ttaattttta	acttatatat	tgagtattaa	attgatcagt	tttatttgta	attatctatc	720
ttccgcttgg	ctgaatataa	cttcttaagc	ttataacttc	ttgttctttc	catgttattt	780
ttttcttttt	tttaatgtat	tgaatttctt	ctgacactca	ttctagtaac	ttttttctcg	840
gtgtgcaacg	taagttataa	ttgtttcttc	agatttgaga	tctgccataa	gtttgaggct	900
ttattttttt	tttttatttg	ctttatggca	agtccggaca	cctgcattgga	tttggcatca	960
atgtagtcc	ccatatctaa	gagcagcact	tgcttcttag	catgatgagt	tgtttctgga	1020
ttgtttcttt	attttactta	tattcctggg	agattcttat	atfttccctt	caactctatt	1080
cagcattttta	ggaattctta	ggactttctg	agaatttttag	ctttctgtat	taaatgtttt	1140
taatgagtat	tgcattttct	caaaaagcac	aaatatacat	agtgtacaca	tgaggaaaac	1200
tatatatata	ttctgttgca	gatgacagca	tctcataaca	aaatcctagt	tacttcattt	1260
aaaagacagc	tctcctccaa	tatactatga	ggtaacaaaa	atftttagtg	tgtaatfttt	1320
ttaatattag	aaaactcatc	ttacatttg	cacaaatttc	tgaagtgata	atacttcaat	1380
gtttttctat	agaagtaact	taattttggc	aaaattactt	atfttgaatt	aggttttggc	1440
tttcatcata	tacttctca	ttaacatttc	cctcaatcca	taaatgcaat	ctcagtttga	1500
atcttccatt	taaccagaaa	gttaattttt	aaaaccttaa	taaaatttga	atgtagctag	1560
atattatttg	ttggttacat	attagtcatt	aatttatatt	acttacaatg	atcagaaaat	1620
atgatctgaa	tttctgctgt	cataaattca	ataacgtatt	ttaggcctaa	acctttccat	1680
ttcaaatcct	tgggtctggg	aattgaaaa	aatcattatc	ttttgttttc	tggccaaaaa	1740
tgctgcccct	ttatttctat	ccctaattag	tcaaaccttc	taataaatgt	atftaacgft	1800
aatgatgttt	atftgcttgt	tgtataactaa	aaccattagt	ttctataatt	taaatgtcac	1860
ctaataatgag	tgaataatgt	tcagaggctg	gggaagaatg	tggatggaga	aagggaaggt	1920
gttgatcaaa	aagtacccaa	gtttcagtta	cacaggaggc	atgagattga	tctagtgcac	1980
aaaatgatga	gtataataaa	taataatgca	ctgtatattt	tgaatttgct	aaaagtagat	2040
ttaaaattga	tttacataat	atftttacata	tttataaagc	acatgcaata	tgttgtttaca	2100
tgtatagaat	gtgcaacgat	caagtcaggg	tatctgtggg	atccaccact	ttgagcattt	2160
atcgattcta	tatgtcagga	acatttcaag	ttatctgttc	tagcaaggaa	atataaaaata	2220
cattatgttt	aactatggcc	tatctacagt	gcaactaaac	actagatttt	atftcctttcc	2280
aactgtgggt	ttgtattcat	ttaccaccct	cttttctctc	cctttctcac	ccacacactg	2340
tgccgggccc	caggcatata	ctatttctact	gtctgtctct	gtaaggatta	tcatttttagc	2400
ttccacatat	gagagaatgc	atgcaaagtt	tttctttcca	tgtctggctt	atftcactta	2460
acaaaatgac	ctccgcttcc	atccatgtta	tttatattac	ccaatagttg	tcataaatat	2520

```

atatacacac atatatacca cattgcattt gtccaattat tcattgaagg aaactgggta 2580
atgttatatc gttgctattg tgaatagtgc tgcaataaac acgcaagtgg ggatataatt 2640
tgaagagttt ttttgttgat gttccataca aattttaaga ttgttttgtc tatgtttggtg 2700
aaaatggcgt tagtatcttc atagagattg cattgaatct gtagattgct ttgggtaagt 2760
atggttattt tgatgggtatt aattttttca ttccatgaag atgagatgct tttccatttg 2820
tttggtcct ctacattttc tttcatcaaa gttttggtgt atttttgaag tagatgtatt 2880
tcacctata gatcaagtgt attcctctaaa tattttattt ttgtagctat tgtagatgaa 2940
attgcttct cgatttcttt ttcacttaat tcattattag tgtatggaaa tgttatggat 3000
ttttatttgt tggtttttaa tcaaaaactg tattaactt agagttttt gtggagtttt 3060
taagtttttc tagatataag atcatgacat ctacaaaaa a 3101

```

<210> 98
 <211> 90
 <212> PRT
 <213> Homo sapien

<400> 98

```

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

```

<210> 99
 <211> 197
 <212> PRT
 <213> Homo sapien

<400> 99

```

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

```



```

gtcctgaggg gcaacacaca agaaccaggt cccctcagcc cacagcactg tctttttgct 2520
gatccacccc cctcttacct tttatcagga tgtggcctgt tggcctctct gttgccatca 2580
cagagacaca ggcatttaaa tatttaactt atttatntaa caaagtagaa gggaaatccat 2640
tgctagcttt tctgtgttg tgtctaatat ttgggtaggg tgggggatcc ccaacaatca 2700
ggccccctga gatagctggg cattgggctg atcattgcca gaatcttctt ctccctggggt 2760
ctggcccccc aaaatgccta acccaggacc ttggaaattc tactcatccc aaatgataat 2820
tccaaaatgct gttacccaag gttagggtgt tgaaggaagg tagaggggtg ggcttcaggt 2880
ctcaacgggt tccctaacca cccctcttct cttggccccag cctggttccc cccacttcca 2940
ctccccctta ctctctctag gactgggctg atgaaggcac tgcccaaaat ttccccatcc 3000
cccaactttc cccctacccc aactttcccc accagctcca caacctgtt tggagctact 3060
gcaggaccag aagcacaagg tgcggtttcc caagcctttg tccatctcag cccccagagt 3120
atatctgtgc ttggggaatc tcacacagaa actcaggagc acccctgccc tgagctaagg 3180
gaggtcttat ctctcagggg ggggttaagt gccgtttgca ataatgtcgt cttatttatt 3240
tagcgggggtg aatattttat actgtaagtg agcaatcaga gtataatggt tatggtgaca 3300
aaattaaagg ctttcttata tgtttaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3360
aaaaaaaaara aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaataa aaaaaaaaaa 3410

```

```

<210> 101
<211> 553
<212> PRT
<213> Homo sapien

```

```

<400> 101
Met Val Gln Arg Leu Trp Val Ser Arg Leu Leu Arg His Arg Lys Ala
1 5 10 15
Gln Leu Leu Leu Val Asn Leu Leu Thr Phe Gly Leu Glu Val Cys Leu
20 25 30
Ala Ala Gly Ile Thr Tyr Val Pro Pro Leu Leu Leu Glu Val Gly Val
35 40 45
Glu Glu Lys Phe Met Thr Met Val Leu Gly Ile Gly Pro Val Leu Gly
50 55 60
Leu Val Cys Val Pro Leu Leu Gly Ser Ala Ser Asp His Trp Arg Gly
65 70 75 80
Arg Tyr Gly Arg Arg Arg Pro Phe Ile Trp Ala Leu Ser Leu Gly Ile
85 90 95
Leu Leu Ser Leu Phe Leu Ile Pro Arg Ala Gly Trp Leu Ala Gly Leu
100 105 110
Leu Cys Pro Asp Pro Arg Pro Leu Glu Leu Ala Leu Leu Ile Leu Gly
115 120 125
Val Gly Leu Leu Asp Phe Cys Gly Gln Val Cys Phe Thr Pro Leu Glu
130 135 140
Ala Leu Leu Ser Asp Leu Phe Arg Asp Pro Asp His Cys Arg Gln Ala
145 150 155 160
Tyr Ser Val Tyr Ala Phe Met Ile Ser Leu Gly Gly Cys Leu Gly Tyr
165 170 175
Leu Leu Pro Ala Ile Asp Trp Asp Thr Ser Ala Leu Ala Pro Tyr Leu
180 185 190
Gly Thr Gln Glu Glu Cys Leu Phe Gly Leu Leu Thr Leu Ile Phe Leu
195 200 205
Thr Cys Val Ala Ala Thr Leu Leu Val Ala Glu Glu Ala Ala Leu Gly
210 215 220
Pro Thr Glu Pro Ala Glu Gly Leu Ser Ala Pro Ser Leu Ser Pro His
225 230 235 240
Cys Cys Pro Cys Arg Ala Arg Leu Ala Phe Arg Asn Leu Gly Ala Leu
245 250 255

```

Leu Pro Arg Leu His Gln Leu Cys Cys Arg Met Pro Arg Thr Leu Arg
 260 265 270
 Arg Leu Phe Val Ala Glu Leu Cys Ser Trp Met Ala Leu Met Thr Phe
 275 280 285
 Thr Leu Phe Tyr Thr Asp Phe Val Gly Glu Gly Leu Tyr Gln Gly Val
 290 295 300
 Pro Arg Ala Glu Pro Gly Thr Glu Ala Arg Arg His Tyr Asp Glu Gly
 305 310 315 320
 Val Arg Met Gly Ser Leu Gly Leu Phe Leu Gln Cys Ala Ile Ser Leu
 325 330 335
 Val Phe Ser Leu Val Met Asp Arg Leu Val Gln Arg Phe Gly Thr Arg
 340 345 350
 Ala Val Tyr Leu Ala Ser Val Ala Ala Phe Pro Val Ala Ala Gly Ala
 355 360 365
 Thr Cys Leu Ser His Ser Val Ala Val Val Thr Ala Ser Ala Ala Leu
 370 375 380
 Thr Gly Phe Thr Phe Ser Ala Leu Gln Ile Leu Pro Tyr Thr Leu Ala
 385 390 395 400
 Ser Leu Tyr His Arg Glu Lys Gln Val Phe Leu Pro Lys Tyr Arg Gly
 405 410 415
 Asp Thr Gly Gly Ala Ser Ser Glu Asp Ser Leu Met Thr Ser Phe Leu
 420 425 430
 Pro Gly Pro Lys Pro Gly Ala Pro Phe Pro Asn Gly His Val Gly Ala
 435 440 445
 Gly Gly Ser Gly Leu Leu Pro Pro Pro Pro Ala Leu Cys Gly Ala Ser
 450 455 460
 Ala Cys Asp Val Ser Val Arg Val Val Val Gly Glu Pro Thr Glu Ala
 465 470 475 480
 Arg Val Val Pro Gly Arg Gly Ile Cys Leu Asp Leu Ala Ile Leu Asp
 485 490 495
 Ser Ala Phe Leu Leu Ser Gln Val Ala Pro Ser Leu Phe Met Gly Ser
 500 505 510
 Ile Val Gln Leu Ser Gln Ser Val Thr Ala Tyr Met Val Ser Ala Ala
 515 520 525
 Gly Leu Gly Leu Val Ala Ile Tyr Phe Ala Thr Gln Val Val Phe Asp
 530 535 540
 Lys Ser Asp Leu Ala Lys Tyr Ser Ala
 545 550

<210> 102
 <211> 940
 <212> DNA
 <213> Human

<400> 102
 tttactgctt ggcaaagtac cctgagcctc agcagagatg ccgagatgaa atcagggaac 60
 tcctagggga tgggtcttct attacctggg aacacctgag ccagatgcct tacaccacga 120
 tgtgcatcaa ggaatgcctc cgctctacg caccggtagt aaacatatcc cggttactcg 180
 acaaaccat cacctttcca gatggaagct ccttacctgc aggaataact gtgtttatca 240
 atatttgggc tcttcaccac aaccttatt tctgggaaga ccctcaggtc tttaacccct 300
 tgagattctc cagggaaaat tctgaaaaaa tacatcccta tgccttcata ccattctcag 360
 ctggattaag gaactgcatt gggcagcatt ttgccataat tgagtgtaaa gtggcagtg 420
 cattaactct gctccgcttc aagctggctc cagaccactc aaggcctccc cagcctgttc 480
 gtcaagttgt cctcaagtcc aagaatggaa tccatgtgtt tgcaaaaaaa gtttgctaat 540
 ttttaagtcct ttcgtataag aattaatgag acaattttcc taccaaagga agaacaaaag 600

gataaatata	atacaaaata	tatgtatatg	gttgcttgac	aaattatata	acttaggata	660
ctctcgactg	gttttgacat	ccattaacag	taattttaat	ttctttgctg	tatctgggta	720
aaccocacaaa	aacmcctgaa	aaaactcaag	ctgacttcca	ctgcgaaggg	aaattattgg	780
tttgtgtaac	tagtggtaga	gtggctttca	agcatagttt	gatcaaaaact	ccactcagta	840
tctgcattac	ttttatyyt	gcaaatatct	gcatgatagc	tttattytca	gttatctttc	900
cccataataa	aaaatatctg	ccaaaaaaaa	aaaaaaaaaa			940

<210> 103
 <211> 529
 <212> DNA
 <213> Human

<400> 103						
tttttttttt	tttttactga	tagatggaat	ttattaagct	tttcacatgt	gatagcacat	60
agtttttaatt	gcatccaaag	tactaacaaa	aactctagca	atcaaraatg	gcagcatggt	120
attttataac	aatcaacacc	tgtggctttt	aaaatttgg	tttcataara	taattttatac	180
tgaagtaaat	ctagccatgc	ttttaaaaaa	tgcttttaggt	cactccaagc	ttggcagtta	240
acatttggca	taaacataaa	taaaacaatc	acaatttaat	aaataacaaa	tacaacattg	300
taggccataa	tcatatacag	tataaggaaa	aggkggtagt	gttgagtaag	cagttatttag	360
aatagaatac	cttggcctct	atgcaaatat	gtctaracac	tttgattcac	tcagccctga	420
cattcagttt	tcaaagtagg	agacaggttc	tacagtatca	ttttacagtt	tccaacacat	480
tgaaaaaag	tagaaaaatga	tgagttgatt	tttattaatg	cattacatc		529

<210> 104
 <211> 469
 <212> DNA
 <213> Human

<400> 104						
cccacacaaa	tggataaaaa	cacttatagt	aatggggac	attcactata	atgatctaag	60
aagctacaga	ttgtcatagt	tgttttctctg	ctttacaaaa	ttgctccaga	tctggaatgc	120
cagtttgacc	tttgccttct	ataaatatttc	ctttttttcc	cctctttgaa	tctctgtata	180
tttgattctt	aactaaaatt	gttctcttaa	atattctgaa	tcctggtaat	taaaagtttg	240
ggtgtatfff	ctttacctcc	aaggaaagaa	ctactagcta	caaaaaatat	tttggataaa	300
gcattgtfff	ggtataaggt	acatattttg	ggtgaagaca	ccagactgaa	gtaaacagct	360
gtgcatccaa	tttattatag	ttttgtaagt	aacaatatgt	aatcaaaactt	ctaggtgact	420
tgagagtggg	acctcctata	tcattattta	gcaccgtttg	tgacagtaa		469

<210> 105
 <211> 744
 <212> DNA
 <213> Human

<400> 105						
ggcctggggac	aggattgagg	tatggtgcag	cctccagggc	ctgggggtctc	ctgcatgaag	60
aatacccttc	cccatttgac	tgtgaacttt	ttggcctgga	ttctggagaa	cagatttcca	120
ggattgtcag	ccagaaggca	gacagatgca	ggcacctacc	aagacctgac	ctcaggaagt	180
ggcctgccc	tacagcccag	ttgctcagcc	agggctgaag	gccatggggc	cccagcacc	240
ttgcttcagt	gccagccct	ggaaggaacc	tcacaacagg	gatacagcaa	ggacactcca	300
gttccccag	tcctgcatg	gtgctacct	gagggacagg	gatggagaca	gggcagccag	360
gtttgccagg	acctgcatag	cgggcccagg	actgcccctc	ctcttaagtc	atgccaaagc	420
ctcctgccc	agtctgagac	agtctgctggc	aggtgaccac	gacctgctg	gccctcccgg	480
cagttgtcat	ggtggttgta	ccccacccca	tcccctgag	gagacatggg	ctcagtccca	540
tgctgggtgc	ccacagccac	aaagatggcc	atgggtctct	agcctgatat	tcgtggcctg	600
gcaggggtca	gcaccctga	gggcatccaa	gccatgggtca	gaggaaaagt	ttggcaggct	660

```

cggcacagcc aaagaagtca ggacccacga gacgggggaa gccttccaga gccttcacct 720
tcacagggtc aaacttccag taga 744

```

```

<210> 106
<211> 401
<212> DNA
<213> Human

```

```

<400> 106
acattgtag gtgctgacct agacagagat gaactgaggt ccttgttttg ttttgttcat 60
aatacaaaagg tgctaattaa tagtatttca gatacttgaa gaatgttgat ggtgctagaa 120
gaatttgaga agaaatactc ctgtattgag ttgtatcgtg tgggtgattt tttaaaaaat 180
ttgatttagc attcatattt tccatcttat tcccaattaa aagtatgcag attatttgcc 240
caaatcttct tcagattcag catttgttct ttgccagtct cattttcacc ttcttccatg 300
gttccacaga agccttgttt cttgggcaag cagaaaaatt aaattgtacc tattttgtat 360
atgtgagatg tttaaataaa ttgtgaaaaa aatgaaataa a 401

```

```

<210> 107
<211> 1009
<212> DNA
<213> Human

```

```

<400> 107
cgagctatta tggtagcggaa ctttttttaa tgaggaattt catgatgatt taggaatttt 60
ctctcttgga aaaggcttcc cctgtgatga aaatgatgtg ccagctaaaa ttgtgtgcca 120
tttaaaaaact gaaaatattt taaaattatt tgtctatatt ctaaattgag ctttggatca 180
aacttttaggc caggaccagc tcatgcgttc tcattcttcc ttttctcact ctttctctca 240
tcactcacct ctgtattcat tctgttgttt gggatagaaa aatcataaag agccaaccca 300
tctcagaacg ttgtggattg agagagacac tacatgactc caagtatatg agaaaaggac 360
agagctctaa ttgataactc tgtagttaa aaggaaaaga gtatgccccaa ttctctctac 420
atgacatatt gagattttt ttaatcaact ttaagatag tgatgttctg ttctaaactg 480
ttctgtttta gtgaaggtag atttttataa aacaagcatg gggattcttt tctaaggtaa 540
tattaatgag aagggaaaaa agtatcttta acagctcttt gttgaagcct gtggtagcmc 600
attatgttta taattgcaca tgtgcacata atctattatg atccaatgca aatacagctc 660
caaaaatatt aaatgtatat atattttaaa atgcctgagg aaatacattt ttcttaataa 720
actgaagagt ctcagtatgg ctattaaaat aattatttagc ctctgttgtg gtggctgcaa 780
aacatcacaa agtgaccggg cttgagacct gtgaactgct gccctgttta gtaataaaaa 840
ttaatgcatt tctagagggg gaatatctgc catccagtgg tggaaatgtg gagtaaagaa 900
gctgggtggtc tgcttctgtg ctgtatgcca gccttttgcc ttaagttgag aggaggtcaa 960
ctttagctac tgtctttggt ttgagagcca tggcaaaaaa aaaaaaaaa 1009

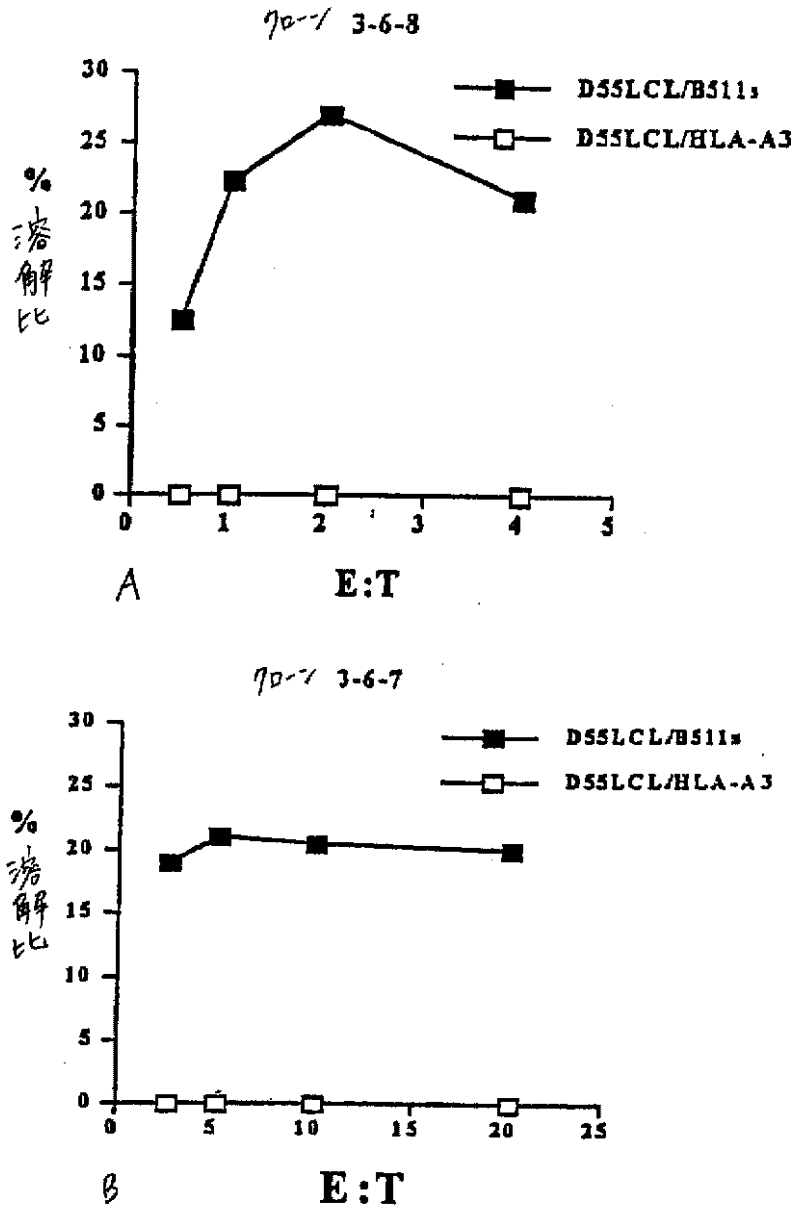
```

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1 AおよびBは、それぞれ、第一のおよび第二のB511S特異的CTLクローンの溶解比活性を示し、それらは、B511（黒四角）またはHLA-A3（白四角）を用いて形質導入された自己のLCLについて測定された。

【図1】



: B511 (黒四角) またはHLA-A3 (白四角) を用いて形質導入された自己のLCLについて測定された、B511 特異的 CTLクローン3-6-8および3-6-7の溶解比活性。各データの点が、3つの測定の平均である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		Intern. Application No PCT/US 00/09688
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C12N15/12 C12N15/62 C07K14/47 C07K16/18 A61K35/12 A61K38/17 A61K39/00 A61P35/00 G01N33/53 C12Q1/68 A61K48/00		
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 A61P G01N C12Q 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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^o	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 679 716 A (MATSUBARA KENICHI ;KUBO KOUSAKU (JP)) 2 November 1995 (1995-11-02) HUMGS01423/SeqIdNo.1275: 82.6% identity in 149 bp overlap with SeqIdNo.3 ---	1,3-12, 18-35, 37-60
A	DATABASE EMBL [Online] E.B.I., Hinxton, U.K.; Accession Number: AA749298, 20 January 1998 (1998-01-20) NCI-CGAP: "Homo sapiens cDNA clone IMAGE:1271152 3', mRNA sequence" XP002146686 abstract ---	
A	WO 95 19783 A (CELIS ESTEBAN ;GREY HOWARD M (US); CYTEL CORP (US); KUBO RALPH T () 27 July 1995 (1995-07-27) ---	
		-/--
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
^o 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) "C" 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. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 6 September 2000		Date of mailing of the international search report 04.12.2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lonnoy, D

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. Application No
PCT/US 00/09688

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SCHLON J ET AL: "STRATEGIES FOR THE DEVELOPMENT OF RECOMBINANT VACCINES FOR THE IMMUNOTHERAPY OF BREAST CANCER" BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT,US,NIJHOFF, BOSTON, vol. 38, no. 1, 1996, pages 27-39, XP000578043 ISSN: 0167-6806 ---	
A	WO 97 02280 A (HUMAN GENOME SCIENCES INC) 23 January 1997 (1997-01-23) ---	
P,X	WO 99 33869 A (CORIXA CORP) 8 July 1999 (1999-07-08) SeqIdNo.3: 100.0% identity in 421 bp overlap with SeqIdNo.3 -----	1,3-12, 18-35, 37-60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 00/09688**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 48-53 and 56-58 are directed to methods of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
- 1,3-12,18-35,37-60 (all partially)

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

Invention 1: Claims 1,3-12,18-35,37-60 (all partially)

An isolated polypeptide comprising an immunogenic portion of a breast protein or a variant thereof, encoded by a polynucleotide comprising the sequence of SeqIdNo.3; said polynucleotide; a vector and a host comprising the polynucleotide; its use for the production of the polypeptide or antibodies reactive with the polypeptide; its use for the manufacture of a pharmaceutical composition or a vaccine; its use for the detection of breast proteins or nucleic acids.

Inventions 2 to 104: Claims 1-60 (all partially, as applicable)
Idem as invention 1, wherein

Inventions 2-38 relate to the individual nucleic acids and their corresponding polypeptides in the order as they occur in claim 1, where invention 2 is limited to SeqIdNo.10, invention 3 to SeqIdNo.17, invention 4 to SeqIdNo.24, inventions 5-12 respectively to SeqIdNos.45-52, inventions 13-25 respectively to SeqIdNos.55-67, invention 26 to SeqIdNo.72, invention 27 to SeqIdNo.73, invention 28-33 respectively to SeqIdNos.89-94, invention 34 to SeqIdNo.95 and SeqIdNo.98, invention 35 to SeqIdNo.96 and 99, invention 36 to SeqIdNo.97, invention 37 to SeqIdNo.102, and invention 38 to SeqIdNo.107;

Inventions 39-103 relate to the individual nucleic acids and their corresponding polypeptides in the order as they occur in claim 13, where invention 39 is limited to SeqIdNo.1, invention 40 to SeqIdNo.2, inventions 41-46 to SeqIdNos.4-9, inventions 47-52 to SeqIdNo.11-16, inventions 53-58 to SeqIdNo.18-23, inventions 59-78 to SeqIdNo.25-44, invention 79 to SeqIdNo.53, invention 80 to SeqIdNo.54, inventions 81-84 to SeqIdNo.68-71, inventions 85-99 to SeqIdNo.74-88, and inventions 100-103 to SeqIdNo.103-106; and

Invention 104 relates to the individual nucleic acid of SeqIdNo.100 and the corresponding polypeptide of SeqIdNo.101.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Appl. Application No

PCT/US 00/09688

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0679716 A	02-11-1995	AU 8116494 A CA 2153480 A WO 9514772 A	13-06-1995 01-06-1995 01-06-1995
WO 9519783 A	27-07-1995	US 5662907 A AU 1834095 A AU 4111999 A CA 2181920 A EP 0749315 A SG 49743 A	02-09-1997 08-08-1995 23-09-1999 27-07-1995 27-12-1996 15-06-1998
WO 9702280 A	23-01-1997	CA 2225824 A AU 3092995 A EP 0851869 A JP 11509093 T	23-01-1997 05-02-1997 08-07-1998 17-08-1999
WO 9933869 A	08-07-1999	AU 2010699 A EP 1042360 A ZA 9811800 A	19-07-1999 11-10-2000 23-06-1999

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト' (参考)	
A 6 1 K	39/39	C 0 7 K	14/82	4 C 0 8 5
A 6 1 P	35/00		16/32	4 C 0 8 7
C 0 7 K	14/82		19/00	4 H 0 4 5
	16/32	C 1 2 N	1/19	
	19/00		1/21	
C 1 2 N	1/19	C 1 2 Q	1/68	A
	1/21	G 0 1 N	33/53	M
	5/10		33/574	A
	15/02	C 1 2 P	21/08	
C 1 2 Q	1/68	C 1 2 N	15/00	Z N A A
G 0 1 N	33/53			C
	33/574		5/00	B
// C 1 2 P	21/08	A 6 1 K	37/02	

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

(72)発明者 ディロン, デイビン シー.
 アメリカ合衆国 ワシントン 98053,
 レッドモンド, エヌイー 24ティーエイ
 チ ストリート 21607

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA12 BA36 BA45 BA80
CA04 CA07 DA02 DA06 DA12
GA11 HA01 HA12
4B063 QA01 QA18 QA19 QQ42 QQ52
QR55 QR82 QS34
4B064 AG01 AG27 AG31 CA02 CA06
CA10 CA19 CC24 DA05 DA14
4B065 AA26X AA72X AA90X AA93Y
AB01 AC14 BA02 CA24 CA44
CA45 CA46
4C084 AA02 BA01 CA18 CA25 MA02
NA14 ZB26
4C085 AA03 AA38 BB01 CC02 CC21
CC32 DD62 EE01 EE03 EE06
FF24
4C087 AA01 BB37 BB63 MA02 NA14
ZB35
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 BA41
CA41 DA76 DA86 EA28 EA51
FA74

专利名称(译)	用于免疫治疗和诊断乳腺癌的化合物及其使用方法		
公开(公告)号	JP2002541805A	公开(公告)日	2002-12-10
申请号	JP2000611679	申请日	2000-04-10
[标]申请(专利权)人(译)	科里克萨有限公司		
申请(专利权)人(译)	Corixa公司公司		
[标]发明人	リードスティーブンジー シュチャンチュン デイロンデイビンシー		
发明人	リード, スティーブン ジー. シュ, チャンチュン デイロン, デイビン シー.		
IPC分类号	G01N33/53 A61K35/12 A61K35/14 A61K38/00 A61K39/00 A61K39/39 A61K48/00 A61P35/00 C07K14/47 C07K14/82 C07K16/32 C07K19/00 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N9/02 C12N15/02 C12N15/09 C12N15/12 C12P21/08 C12Q1/68 G01N33/574		
CPC分类号	A61K35/12 A61K38/00 A61K39/00 A61K48/00 A61K2039/53 A61P35/00 C07K14/47 C07K14/82 C07K2319/00 C12N9/0077		
FI分类号	A61K35/12 A61K35/14.Z A61K39/00.Z A61K39/39 A61P35/00 C07K14/82 C07K16/32 C07K19/00 C12N1/19 C12N1/21 C12Q1/68.A G01N33/53.M G01N33/574.A C12P21/08 C12N15/00.ZNA.A C12N15/00.C C12N5/00.B A61K37/02		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA12 4B024/BA36 4B024/BA45 4B024/BA80 4B024/CA04 4B024/CA07 4B024/DA02 4B024/DA06 4B024/DA12 4B024/GA11 4B024/HA01 4B024/HA12 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR55 4B063/QR82 4B063/QS34 4B064/AG01 4B064/AG27 4B064/AG31 4B064/CA02 4B064/CA06 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA05 4B064/DA14 4B065/AA26X 4B065/AA72X 4B065/AA90X 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065/CA45 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/BA01 4C084/CA18 4C084/CA25 4C084/MA02 4C084/NA14 4C084/ZB26 4C085/AA03 4C085/AA38 4C085/BB01 4C085/CC02 4C085/CC21 4C085/CC32 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/EE06 4C085/FF24 4C087/AA01 4C087/BB37 4C087/BB63 4C087/MA02 4C087/NA14 4C087/ZB35 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/CA41 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA28 4H045/EA51 4H045/FA74		
优先权	09/288950 1999-04-09 US 09/346327 1999-07-02 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提供了用于治疗 and 诊断乳腺癌的化合物和方法。本发明的化合物包括包含至少一部分乳腺肿瘤蛋白的多肽。更特别地，该多肽包含乳腺肿瘤蛋白或其变体的免疫原性部分。包含此类多肽或编码此类多肽的多核苷酸的用于乳腺癌的免疫疗法的疫苗和药物组合物也与用于制备本发明多肽的多核苷酸一起提供。有待完成。

70-1 3-6-8

