

(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2002－534980
(P2002－534980A)

(43)公表日 平成14年10月22日(2002.10.22)

(51)Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] （参考）
C 1 2 N 15/09	ZNA	C 0 7 K 14/15	2 G 0 4 5
C 0 7 K 14/15		C 1 2 Q 1/02	4 B 0 2 4
C 1 2 Q 1/02		1/68	A 4 B 0 6 3
1/68		G 0 1 N 33/53	D 4 B 0 6 4
G 0 1 N 33/53			M 4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求（全 61数） 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2000－594929(P2000－594929)	(71)出願人	ベーイーオー・メリュー フランス・69280・マルスィー・レトワル・ シュマン・ドゥ・ローム(番地なし)
(86)(22)出願日	平成12年1月21日(2000.1.21)	(72)発明者	グラウシア・パランホスーバカラ フランス・F－69003・リヨン・クール・ガ ンベッタ・75
(85)翻訳文提出日	平成13年7月23日(2001.7.23)	(72)発明者	フランソワ・マレ フランス・F－69100・ヴィリュバンヌ・リ ュ・アナトール・フランス・84
(86)国際出願番号	PCT/FR00/00144	(72)発明者	セシル・ヴワセ イギリス・ロンドン・WC1H・9QW・ジャド・ ストリート・クレア・コート・80
(87)国際公開番号	W000/43521	(74)代理人	弁理士 志賀 正武（外7名） 最終頁に続く
(87)国際公開日	平成12年7月27日(2000.7.27)		
(31)優先権主張番号	99/00888		
(32)優先日	平成11年1月21日(1999.1.21)		
(33)優先権主張国	フランス(FR)		

(54)【発明の名称】 自己免疫疾患に関連する内因性核酸断片、標識方法及び試薬

(57)【要約】

本発明は、単離された形態の、レトロウィルスタイプの内因性核酸断片であって、前記断片は、自己免疫疾患に関連する、又は妊娠の失敗若しくは妊娠の病理的状态に関連する内因性レトロウィルスのgag遺伝子の少なくとも一の部分を含む又はそれからなり、前記部分は少なくとも、直接的又は間接的に、発現産物をコードすることを特徴とする断片、又はその断片の相補配列に関する。さらに、この断片に属する内因性ヌクレオチド配列を検出する方法と、この断片を含む試薬にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 単離された形態の、レトロウィルスタイプの内因性核酸断片であって、前記断片は、自己免疫疾患に関連する、又は妊娠の失敗若しくは妊娠の病理的状态に関連する内因性レトロウィルスのgag遺伝子の少なくとも一の部分を含む又はそれからなり、前記部分は少なくとも、直接的又は間接的に、発現産物をコードすることを特徴とする断片、又はその断片の相補配列。

【請求項2】 前記全gag遺伝子を含む、またはそれからなることを特徴とする、請求項1記載の断片。

【請求項3】 前記部分が少なくともマトリックス及びキャプシドをコードすることを特徴とする請求項1記載の断片。

【請求項4】 配列番号1、配列番号2、配列番号3又はこの配列のいずれか1つに相補する配列を含むことを特徴とする請求項1記載の断片。

【請求項5】 配列番号1、配列番号2、配列番号3又はこの配列のいずれか1つの相補配列からなることを特徴とする請求項1記載の断片。

【請求項6】 ヒト染色体1、3、6、7及び16の少なくとも1つに位置することを特徴とする請求項1記載の断片。

【請求項7】 ヒト染色体3に少なくとも位置することを特徴とする請求項6記載の断片。

【請求項8】 前記発現産物がメッセンジャーRNAであることを特徴とする請求項1記載の断片。

【請求項9】 前記発現産物が、自己免疫疾患を患う患者からの生物学的試料に存在する抗体により免疫的に認識されることを特徴とする請求項1記載の断片。

【請求項10】 前記生物学的試料が、血清、血漿、関節液、及び尿から選択される生物学的液体であることを特徴とする請求項9記載の断片。

【請求項11】 前記自己免疫疾患が多発性硬化症であることを特徴とする請求項9記載の断片。

【請求項12】 単離された形態であり、かつ請求項1乃至11のいずれか1項記載の断片のgag遺伝子の少なくとも前記部分の転写により得られるもので

ある、内因性転写産物。

【請求項13】 請求項1乃至11のいずれか1項記載の断片に属する内因性ヌクレオチド配列を検出する方法であって、

組織又は生物学的液体からの細胞内DNAの抽出の前工程を行い、ついで細胞内DNAの増幅を、例えばPCRにより、配列番号4乃至配列番号9及び配列番号12乃至配列番号17から特に選ばれるプライマーを用いて、少なくとも1サイクル行なうこと、

ハイブリダイゼーションに適切な条件下で、特に高ストリンジェンシーの条件下で、試料内に存在する細胞内DNAを所定のプローブと接触させること、ここで、該プローブは、前記断片とハイブリダイズし、ハイブリダイゼーション複合体を形成することが可能で、かつ配列番号3の、少なくとも15、好ましくは17、有利には19の連続したヌクレオチドを含むか、又は配列番号3からなるものである、

適当な手段でハイブリダイゼーション複合体を検出すること
を特徴とする方法。

【請求項14】 前記プローブが、例えば放射性トレーサー又は酵素などのトレーサーで標識されているものであることを特徴とする請求項13記載の方法。

【請求項15】 請求項1乃至11のいずれか1項記載の断片に属する内因性ヌクレオチド配列の検出方法であって、

組織又は生物学的液体から、任意に単離された染色体からのもの、の細胞内DNAの抽出の前工程を行い、ついで細胞内DNAの増幅を、例えばPCRにより、配列番号4乃至配列番号9及び配列番号12乃至配列番号17から特に選ばれるプライマーを用いて、少なくとも1サイクル行うこと、

増幅産物のインビトロ転写／翻訳の工程を行うこと、及び

転写／翻訳工程由来の産物を、自己免疫疾患の患者からの血清又は血漿と反応させること、

を特徴とする方法。

【請求項16】 インビトロでT細胞増殖を調べる及び／又はモニターす

る方法であって、患者からのT細胞を、請求項15に記載された方法で取得された転写／翻訳産物（配列番号31）、又は配列番号31由来の、またはそれに含まれる合成ペプチドのいずれかと接触させる方法。

【請求項17】 患者から単離された染色体のin situ分子標識の方法であって、配列番号3の全部又は一部を含む、適当なトレーサーで、標識されたプローブを用いる方法。

【請求項18】 細菌宿主で発現カセットを用いて得られる組換えタンパク質であって、そのタンパク質配列が配列番号31からなることを特徴とするタンパク質。

【請求項19】 細菌宿主が大腸菌であることを特徴とする請求項18記載のタンパク質。

【請求項20】 自己免疫疾患を検出するための又は妊娠をモニターするための試薬であって、請求項1乃至11のいずれか1項記載の少なくとも一の断片、または請求項16、18、及び19記載の一のタンパク質を含む試薬。

【請求項21】 生物学的試料中で、自己免疫疾患に対する感受性を検出するための、又は妊娠をモニターするための、請求項1乃至11のいずれか1項記載の断片の、又は請求項16、18、及び19記載のタンパク質の使用。

【請求項22】 前記自己免疫疾患が多発性硬化症であること特徴とする請求項21記載の使用。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、ヒトゲノムのDNAに組み込まれたレトロウィルスタイプの内因性核酸断片に関する。

【0002】**【従来の技術】**

レトロウィルスは、pol遺伝子にコードされている逆転写酵素（RT）と呼ばれるRNA依存性DNAポリメラーゼを介する、逆転写と呼ばれるプロセスにより複製するRNAウィルスである。レトロウィルスのRNAは、少なくとも2の付加的な遺伝子、gag及びenv遺伝子も含む。gag遺伝子は、バックボーンのタンパク質、すなわちマトリックス、キャプシド及びヌクレオキャプシドをコードする。env遺伝子は、エンベロープタンパク質をコードする。転写は、レトロウィルスゲノムの5' - 及び3' - 末端部の境界であるLTRs（Long Terminal Repeat）に位置するプロモーター領域により制御される。

【0003】

進化の過程で、ヒト又はその先祖は、感染の後、レトロウィルス起原の物質をそれらのゲノムに組み込んだ。具体的には、細胞が感染するとき、逆転写酵素がレトロウィルスRNAのDNA複製をつくり、このDNA複製がついでヒトゲノム中に組み込むかもしれない。レトロウィルスは、胚の細胞に感染し、垂直メンデル伝達により、さらなる世代に移ることができる。それらはついで、すべてのヒト細胞のゲノムに組み込まれたプロウィルスの形態で存在する内因性レトロウィルスとされる。多くの内因性レトロウィルスはサイレント又は欠損している。しかしながら、それらのうちのあるものは、それらの最初の一部又は全部を保存されることができ、特定の条件下で活性化されることができる。内因性レトロウィルスの発現は、ウィルス遺伝子の転写からウィルス粒子の生産までの範囲である。

【0004】

これらの内因性レトロウィルスは、ある病理状態の進展に、直接又は間接に、

関連することができる。

【0005】

内因性レトロウィルス構造は、完全な、LTR-gag-pol-env-LTRの形態又は先端を欠いた形態とすることができる。

【0006】

例えば、以前の特許出願（PCT/FR98/01442）において、出願人は、Ppol-MSRVプローブ（配列番号18）を用いてcDNAライブラリーをスクリーニングし、7582ヌクレオチドの推定ゲノムRNAを再構築することを可能にする重なるクローンを検出した。このゲノムRNAは、R-US-gag-pol-env-U3-R構造を有する。再構築したゲノムを用いて、いくつかのデータベースについての「blastn」呼びかけは、ヒトゲノムにおいて、かなりの量の関連するゲノム（DNA）配列が存在し、いくつかの染色体に存在することを示すことを可能にした。こうして、出願人は、ヒトゲノム中のレトロウィルスタイプの部分構造を存在を示し、自己免疫疾患、妊娠の失敗、又は妊娠の病理的状态の進展におけるそれらの潜在的な役割を認識した。

【0007】

自己免疫疾患は、例としては、多発性硬化症、リウマチ関節炎、播種性エリテマトーデス、インスリン依存性糖尿病及び／又はそれらに関連する病理を挙げることができる。

【0008】

重なるcDNA断片の単離及び配列決定と、単離されたDNAクローンに対応するゲノム（DNA）クローンの同定は、出願人の上記PCT特許出願に記載されており、ここに参照として取り込まれる。

【0009】

重なるcDNA断片の単離と配列決定は：
出願人により、HERV-Wと名づけられた内因性レトロウィルスの新規ファミリーの構成に関する情報は、胎盤cDNAライブラリー（Clontech cat#HL5014a）を、Ppol-MSRV（配列番号18）とPenv-C15（配列番号19）プローブでテストし、得られた新規配列を用いて“gene walking”技術を行うことにより得られ

た。実験は、ライブラリーの供給者の推薦する方法を参照して行った。DNAに対するPCR増幅も、この構成を理解するために用いた。

【0010】

以下のクローンを選択し、配列決定した：

ークローン c l. 6 A 2（配列番号20）：HERV-Wの5'非翻訳領域と g a gの一部。

ークローン c l. 6 A 1（配列番号21）：g a gと、p o lの一部。

ークローン c l. 7 A 1 6（配列番号22）：p o lの3'領域。

ークローン c l. P i 2 2（配列番号23）：p o lの3'領域と e n vの初めの部分。

ークローン c l. 2 4. 4（配列番号24）：HERV-Wの5'非翻訳領域の一部、p o lの末尾、及び e n vの5'領域を含む、スプライスしたRNA。

ークローン c l. C 4 C 5（配列番号25）：e n vの末尾及びHERV-Wの3'非翻訳領域。

ークローン c l. P H 7 4（配列番号26）：サブゲノムRNA：HERV-Wの5'非翻訳領域、p o lの末尾、e n v、及びHERV-Wの3'非翻訳領域。

ークローン c l. P H 7（配列番号27）：マルチスプライスしたRNA：HERV-Wの5'非翻訳領域、e n vの末尾、及びHERV-Wの3'非翻訳領域。

ークローン c l. P i 5 T（配列番号28）：部分的p o l遺伝子及びU3-R領域。

ークローン c l. 4 4. 4（配列番号29）：R-U5領域、g a g遺伝子及び部分的p o l遺伝子。

【0011】

HERV-Wの全体の配列モデルは、配列アラインメントを行うことにより、これらのクローンを用いて作られた。スプライスしたRNA sは明らかにされ、部分的スプライス供与体と受容体部位も明らかにされた。LTR、g a g、p o l及びe n vは、現存のレトロウィルスに類似した研究により定義される。

【0012】

RNA形態のHERV-Wの推定遺伝子構成は以下の通りである（配列番号30）：

遺伝子 1. . 7582.

再構築されたゲノムRNA配列のクローンの位置：

cl. 6A2 (1321bp) 1-1325；

cl. PH74 (535+2229=2764bp) 72-606及び5353-7582；

cl. 24. 4 (491+1457=1948bp) 115-606及び5353-6810；

cl. 44. 4 (2372bp) 115-2496；

cl. PH7 (369+297=666bp) 237-606及び7017-7313；cl. 6A1 (2938bp) 586-3559；

cl. Pi5T (2785+566=3351bp) 2747-5557及び7017-7582；

cl. 7A16 (1422bp) 2908-4337；

cl. Pi22 (317+1689=2006bp) 3957-4273及び4476-6168；

cl. C4C5 (1116bp) 6467-7582

5'LTR 1. . 120

／ノート＝5'LTRの' ' R (5'末端非確実' ')

121. . 575

／ノート＝“5'LTRのU5”

misc. 579. . 596

／ノート＝“PBS、プライマー結合部位、tRNA-W用”

misc. 606

／ノート＝' ' スプライスジャンクション（スプライス供与体部位

ATCCAAAGTG-GTGAGTAATA

及びスプライス供与体部位

CTTTTTCAG-ATGGGAAACG、

クローンRG083M05、

GenBank 登録番号 AC000064)

misc. 5353

／ノート＝ ’ ’ ORF1 (env) のスプライス受容体部位 ’ ’

misc. 5560

／ノート＝ ’ ’ スプライス供与体部位 ’ ’

ORF 5581. . 7194

／ノート＝ ” ORF1 env 538 AA ”

／産物＝ “ エンベロープ ”

misc. 7017

／ノート＝ “ ORF2とORF3のスプライス受容体部位 ”

ORF 7039. . 7194

／ノート＝ ” ORF2 52 AA ”

ORF 7112. . 7255

／ノート＝ ” ORF3 48 AA ”

misc. 7244. . 7254

／ノート＝ ” PPT、ポリプリントラクト ”

3'LTR 7256. . 7582

／ノート＝ ” 3'LTR (未同定U3-Rジャンクション) のU3-R ”

misc. 7563. . 7569

ポリアデニル化シグナル

【0013】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】

単離されたDNAクローンに対応するゲノム (DNA) クローンの同定：

再構築されたゲノムを用いて、いくつかのデータベースの “ Blastn ” 質疑応答は、ヒトのゲノムにおいてかなりの量の関連配列があることを示した。GenBankにおいて約400の配列が、ESTバンクにおいて200を超える配列が同定され、

それらの多くがアンチセンスの方向であった。サイズと類似性において4つの最も重要な配列は、以下のゲノム (DNA) クローンの配列である：

【0014】

ヒトクローンRG083M05 (g b A C 0 0 0 0 6 4)、染色体位置は7 q 2 1-7 q 2 2、

ヒトクローンBAC378 (g b U 8 5 1 9 6、g b A E 0 0 0 6 6 0)、T細胞リセプターのアルファ/デルタ 位置に相当する、1 4 q 1 1-1 2に位置する、

ヒトコスミドQ11M15 (g b A F 0 4 5 4 5 0)、染色体2 1の領域2 1 q 2 2. 3に相当する、

コスミドU134E6 (e m b l Z 8 3 8 5 0)、染色体X q 2 2上。

【0015】

各クローンの整列した領域の位置が示され、それが含まれる染色体が、角型カッコの間に示されている (図6 [s i c])。4つの配列と再構築されたゲノムDNAとの間のパーセント類似性 (大きな欠失部を除く) が示され、ゲノムの各末端での反復配列の存在と、最長オープンリーディングフレーム (ORFs) のサイズも示される。反復配列はこれらのクローンの3の末端に見出された。再構築配列は、クローンRG083M05 (9. 6 Kb) 内に完全に含まれ、96% 類似性を示す。しかしながら、クローンRG083M05は、5' 非翻訳領域 (5' UTR) の直下流に2 Kb挿入を有する。この挿入は、3' 非翻訳領域 (3' UTR) の直上流に2. 3 Kb欠失を有する他の2つのゲノムクローンにも見出される。どのクローンも、3つの機能するgag、pol、及びenvオープンリーディングフレーム (ORFs) を含まなかった。クローンRG083M05は、全エンベロープに相当する538アミノ酸 (AA) ORFを示す。コスミドQ11M15は、413AA (フレーム0) と305AA (フレーム+1) の2つの主な近接ORFsを含み、これは先端を欠いたpolポリタンパク質に相当する。

【0016】

内因性核酸断片は、現在見出され単離されており、ヒトゲノムDNAに組み込

まれており、自己免疫疾患に、又は妊娠の失敗又は妊娠の病理状態に関連する内因性レトロウィルスのgag遺伝子の少なくとも1つの部分を含むか、それからなるものであって、この部分は少なくとも、直接又は間接に、発現産物をコードしている。もちろん、本発明は、前記断片に相補する配列も含む。

【0017】

有利には、前記で定義される断片は、以下の特性の少なくとも1つを満たすものである：

前記全gag遺伝子を含む、またはそれからなる；

断片の前記部分が少なくともマトリックス及びキャプシドをコードする；

配列番号1、配列番号2、配列番号3又はこの配列のいずれか1つの相補断片を含む又はそれからなる；

ヒト染色体1、3、6、7及び16の少なくとも1つに位置し、好ましくはヒト染色体3に少なくとも位置する；

前記発現産物がメッセンジャーRNAである；

前記部分の前記発現産物が、多発性硬化症などの自己免疫疾患を患う患者からの生物学的試料に存在する抗体により免疫的に認識される；好ましくは前記生物学的試料が、血清、血漿、関節液、及び尿から選択される。

【0018】

本発明の別の主題は、単離された形態であり、請求項1乃至11のいずれか1項記載の断片のgag遺伝子の少なくとも前記部分の転写により得られる、内因性転写産物である。

【0019】

本発明はまた、本発明の断片に属する内因性ヌクレオチド配列を検出する方法であって、

組織又は生物学的液体からの細胞内DNAの抽出の前工程を行い、ついで細胞内DNAの増幅を、例えばPCRにより、配列番号4乃至配列番号9及び配列番号12乃至配列番号17から特に選ばれるプライマーを用いて、少なくとも1サイクル行なうこと、

ハイブリダイゼーションに適切な条件下で、特に高ストリンジェンシーの条件

下で、試料内に存在する細胞内DNAを所定のプローブと接触させること、ここで、該プローブは、前記断片とハイブリダイズし、ハイブリダイゼーション複合体を形成することが可能で、かつ配列番号3の、少なくとも15、好ましくは17、有利には19の連続したヌクレオチドを含むか、又は配列番号3からなるものである、

適当な手段でハイブリダイゼーション複合体を検出することを含む方法にも関する。

【0020】

有利には、前記プローブが、例えば放射性トレーサー又は酵素などのトレーサーで標識されているものである。

【0021】

本発明はまた、本発明の断片に属する内因性ヌクレオチド配列の検出方法であって、

組織又は生物学的液体から、任意に単離された染色体からのもの、の細胞内DNAの抽出の前工程を行い、ついで細胞内DNAの増幅を、例えばPCRにより、配列番号4乃至配列番号9及び配列番号12乃至配列番号17から特に選ばれるプライマーを用いて、少なくとも1サイクル行うこと、

増幅産物のインビトロ転写／翻訳の工程を行うこと、及び

転写／翻訳工程由来の産物を、自己免疫疾患の患者からの血清又は血漿と反応させること、

を含む方法に関する。

【0022】

本発明はまた、インビトロでT細胞増殖を調べる及び／又はモニターする方法であって、患者からのT細胞が、請求項15に記載された方法で取得された転写／翻訳産物（配列番号31）、又は配列番号31由来の、またはそれに含まれる合成ペプチドのいずれかと接触する方法にも関する。

【0023】

本発明の別の主題は、患者から単離された染色体のin situ分子標識の方法であって、配列番号3の全部又は一部を含む、いかなる適当なトレーサーで、標識

されたプローブを用いる方法である。

【0024】

本発明はまた、以下のものに関する。

細菌宿主で発現カセットを用いて得られる組換えタンパク質であって、そのタンパク質配列が配列番号31からなることを特徴とするタンパク質；細菌宿主が特に大腸菌である；

自己免疫疾患を検出するための又は妊娠をモニターするための試薬であって、本発明の少なくとも一の断片、又は一のタンパク質を含む試薬；

生物学的試料中に、自己免疫疾患に対する感受性を検出するための、又は妊娠をモニターするための、本発明の断片、又はタンパク質の使用；特に、前記自己免疫疾患が多発性硬化症である。

【0025】

【発明の実施の形態】

本発明をより詳細に説明する前に、明細書と請求項で用いられた用語の定義を示す。

【0026】

「発現産物」という表現は、ヒトゲノムに組み込まれたレトロウィルスDNA由来のいかなる産物も意味するものであり、転写産物（メッセンジャーRNA）及び得られたメッセンジャーRNAの翻訳由来の産物を含む。後者の場合、例えば産物は、機能性又は機能し得る、すなわち機能性となり得る、ペプチド又はタンパク質でも良い。

【0027】

「発現産物を、直接又は間接的にコードする部分」とは、それ自身、少なくとも、そこからアミノ酸配列を推理することができ、そのコード容量がエレメント、例えば、プロモーター活性を持っているかもしれないもの、により、誘導され得る、オープンリーディングフレームの全部又は一部を含む部分を意味することを意図するものである。この定義は、上記条件を満たす限りにおいて、コード核酸配列に見出される変異性を含む。

【0028】

【実施例】

実施例1：サザンブロット法を用いたヒト染色体上のHERV-Wファミリーのgag遺伝子の位置

HERV-Wファミリーのgag遺伝子の位置を決めるために、MSRVからのこの遺伝子に対応するプローブを、EcoRI制限酵素で消化した、24体細胞ハイブリッド[ヒト×げっ歯類]（単離されたヒトゲノムDNA：22常染色体及び2性染色体）からの5μgのDNA及び3対照DNAs（ヒト、マウス及びハムスター）を含むナイロン膜（Hybond（登録商標）N+、Amersham）上にハイブリダイズさせた。

【0029】

以下のプローブを用いる：クローンMSRV gag C12のコード領域（1056bp）に相当する、配列番号3により同定されたPgag-C12

1. 1-3'領域に、プロテアーゼ遺伝子に相当するpol遺伝子に相同な部分、及び、ヌクレオキャプシドに相当するgag遺伝子に相同な部分、及びgag遺伝子、より具体的にはMSRV-1のマトリックス及びキャプシドに相当する5'コード領域を含む、クローン2、C12の生産

【0030】

MSを患う患者からの100μlの血漿から抽出された全RNAについて、PCR増幅を行った。同じ条件で処理した水対照を陰性対照として用いた。300pmolのランダムプライマー（Gibco-BRL、フランス）と“Expand RT”逆転写酵素（Boehringer Mannheim、フランス）によって、会社の推薦する条件にしたがってcDNAの合成を行った。PCR（ポリメラーゼ連鎖反応）増幅を、Taqポリメラーゼ酵素（Perkin Elmer、フランス）によって、10μlのcDNAを用いて以下の条件によって行った：94℃2分、55℃1分及び72℃2分、ついで94℃1分、55℃1分、72℃2分を30サイクル、及び72℃7分、最終反応容量は50μl。

【0031】

PCR増幅に用いたプライマーは以下の通りである：
- 5'プライマー、配列番号4で同定されている

【0032】

5' CGG ACA TCC AAA GTG ATG GGA AAC G 3';

【0033】

— 3' プライマー、配列番号5で同定されている

【0034】

5' GGA CAG GAA AGT AAG ACT GAG AAG GC 3'

【0035】

第2の「ネスト化」PCR増幅を、すでに増幅した領域の内側に位置する5'及び3'プライマーで、行った。この第2のPCRは、第1のPCRで用いたものと同じ実験条件で、第1のPCR由来の増幅産物10 µlを用いて行った。

【0036】

ネスト化PCR増幅に用いたプライマーは以下の通りである：

— 5' プライマー、配列番号6で同定されている

【0037】

5' CCT AGA ACG TAT TCT GGA GAA TTG GG 3';

【0038】

— 3' プライマー、配列番号7で同定されている

【0039】

5' TGG CTC TCA ATG GTC AAA CAT ACC CG 3'

【0040】

MS患者血漿から抽出したRNAから1511bp増副産物を得た。対応する断片は、水対照には観察されなかった。この増副産物を、以下の方法でクローン化した。

【0041】

増幅されたDNAを、TAクローニングキット（登録商標）を用いてプラスミ

ドに挿入した。2 μ l のDNA溶液を5 μ l の滅菌蒸留水、1 μ l の10 $\times$ ライゲーションバッファー、2 μ l のPCR（登録商標）ベクター（25 ng/ml）及び1 μ l のT4リガーゼと混合した。この混合物を一晩14 $^{\circ}$ Cでインキュベートした。TAクローニング（登録商標）キット（Invitrogen）の指示にしたがって、以下の工程を行った。大腸菌でのライゲーションの形質転換の後、ライゲーション混合物をプレートにまいた。方法の最後に、組換え細菌の白いコロニーを拾って、培養し、”DNAミニプレパレーション”法（J.Sambrook、E.F.Fritsch及びT.Maniatis、Molecular Cloning、a laboratory manual、Cold Spring Harbour Laboratory Press、1989）に従って、組み込まれたプラスミドを抽出した。各組換えコロニーからのプラスミド調製物をEcoRI制限酵素で切断し、アガロースゲルで分析した。ゲルをエチジウムブロミドで染色した後、UV光で検出された挿入物を有するプラスミドを選択し、TAクローニングキット（登録商標）からのクローニングプラスミドに存在するT7プロモーターと相補するプライマーとのハイブリダイゼーションの後、挿入物を配列決定した。配列決定の前の反応を、”Prism（登録商標）Ready Reaction Amplitaq（登録商標）FS、DyeDeoxy（登録商標）Terminator”配列キット（Applied Biosystems ref.402119）を用いるために推薦する方法にしたがってついで行い、自動シーケンスを、Applied Biosystems 373Aと377機で、製作者の指示に従って行った。

【0042】

得られたクローンは、C12と命名され、gag遺伝子のマトリックスとキャプシド領域に相当する、359アミノ酸（配列番号31）をコードする1056bp（配列番号3）のN-末端領域にオープンリーディングフレームを有する1511bp領域を定義することを可能にする。

【0043】

C12のヌクレオチド配列は配列番号1により同定される。それは可能性のあるアミノ酸リーディングフレームとともに図2に示される。

【0044】

1. 2 MSRV gag c12プロブの生産

PCR増幅の後、クローンの挿入物：MSRV gag c12を含む、pCR

(登録商標) ベクタープラスミド (TAクローニング (登録商標) キット、Invitrogen) を用いて、Taqポリメラーゼ酵素 (Perkin Elmer、フランス) によって、以下の条件によってプローブを得た。：94℃1分、55℃1分及び72℃2分を35サイクル、及び72℃7分、最終反応容量は100 µl。

PCR増幅に用いたプライマーは以下の通りである：

－5'プライマー、配列番号12で同定されている

【0045】

5'-CTA GAA CGT ATT CTG GAG AAT TGG GA-3'

【0046】

－3'プライマー、配列番号13で同定されている

【0047】

5'-CCT AAG GCA GAC TTT TGA AG-3'.

【0048】

1056bp増幅産物を、MSRV gag c12について得た。

【0049】

PCR増幅の後、断片を1%アガロースゲルで分析した。ゲルをエチジウムブロミドで染色した後、UV光で検出された断片を、切り出し、ランダムプライマー (Gibco-BRL、フランス) を用いて、"Ready-to-go DNAラベリング" キット (Pharmacia Biotech) の指示に従って、 $[\alpha\text{-P}^{32}]$ で標識した。取り込まれていないヌクレオチドを、G-50 Quick Spinカラム (Boehringer、Mannheim) で除去した。

【0050】

1. 3-サザンブロット

ハイブリダイゼーション条件は以下の通りである：

4時間のプレハイブリダイゼーション (5×SSC、1×Denhardt's、0.1% SDS、50%ホルムアミド、20mMトリス-HCl、pH7.5及び0.1mg/ml ニシン精子DNA中) の後、ヒト染色体を含むナイロン膜を、18

時間42℃で、³²P-標識化1056bp gag c12 DNAプローブ（配列番号3）でハイブリダイズさせた（5×SSC、1×Denhardt's、0.1% SDS、50%ホルムアミド、20mMトリス-HCl、pH7.5及び0.1mg/ml ニシン精子DNA及び5%デキストランサルフェート中）。ハイブリダイゼーションの後、gagプローブとハイブリダイズした膜（Quantum BioprobeからのBIO S Monochromosomal Somatic Cell Hybrid blot）を、2×SSC/0.2% SDS溶液中で、15分間、室温で2回洗浄し、15分間45℃で（0.2×SSC/0.2% SDS溶液中で）2回洗浄した。洗浄の後、-80℃において増幅スクリーンの存在下でX線フィルムに膜をさらした。

【0051】

結果を以下の表1に示す。

【0052】

この表において：

mはマウスを、hはハムスターを表し、ヒト染色体DNAのレシピエント細胞に対応する。

各染色体において示された数は、遭遇したバンドの数に対応する。

gag遺伝子のコピーの合計数は66である。

【0053】

【表1】

Table 1

染色体 No. げっ菌類 親	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Y	マウス	ハムス ター
Gagプローブ	5	0	6	6	5	3	2	3	2	4	3	6	3	1	3	0	3	2	1	0	4	0	4	0	0	0

実施例2：単離された各ヒト染色体上のHERV-Wファミリーのgag遺伝子のPCR増幅；サザンブロットにより増幅の特異性の確認；コード容量を確認し、どのヒト染色体が、HERV-Wファミリーのgag遺伝子についてオープンリーディングフレームを有しているのかを発見するためのPCR産物を用いた「in vitro」転写／翻訳（PTT）テスト

【0055】

2. 1-PCR増幅

HERV-W gag遺伝子を増幅するために、PCRを、単離された各ヒト染色体について [NIGMSヒト／げっ歯体細胞ハイブリッドパネル#2、ヒトモノ染色体NIGMS体ハイブリッドマッピングパネル#2、H.L.Drwingaら、及びB.L.Duboisらにより記載されている、Coriell Institute (Camden,NJ) 得られている]、Taqポリメラーゼ酵素（Perkin Elmer、フランス）によって、以下のものを用いて行った：各プライマーの40 pmol、各dNTP（Pharmacia）25 mM、2.5 mMのMgCl₂、標準バッファー（Perkin Elmer）中のTaqポリメラーゼ酵素2.5 U及び300 ngの単離された染色体DNA、最終反応容量は100 µl。gag領域を増幅するためのPCR条件は、以下の通りである：94℃3分；ついで94℃1分、55℃1分及び72℃3分を30サイクル、及び72℃7分。

【0056】

単離された各ヒト染色体上のHERV-W gag配列に組み込まれているATGから、gag遺伝子のPCR増幅に用いたプライマーは以下の通りである：
-5'プライマー、配列番号14で同定されている

【0057】

5'-TTT GGT AAT ACG ACT CAC TAT AGG GCA GCC ACC ATG GGA
AAC GTT CCC CCC GAG-3'.

【0058】

プライマーは、T7 RNAポリメラーゼプロモーター配列、「スパーサー」、Kozak配列（真核生物における翻訳開始部位）、及びHERV-W ATGから始まる5' gag配列を含む。

— 3' プライマー、配列番号15で同定されている

【0059】

5'-TTTTTTTTTTTTTTTTTTTCAGGCTGCGCCAGTGTCCAGGAGAC-3'.

【0060】

プライマーはポリAテール（RNAの転写を安定化するためのもの、18Tベースで示されている）、終止コドン（TCAで示されている）及びMSRV-1プロテアーゼ遺伝子の配列（G+E+A）を含む。

【0061】

LTRで定義されたオリゴヌクレオチドを用いてHERV-W gag 遺伝子とHERV-Wのプロテアーゼ領域の増幅のために、Taqポリメラーゼ酵素（Perkin Elmer、フランス）での、PCR条件は以下の通りである：94℃3分；ついで94℃1分、60℃1分及び72℃2分を35サイクル；及び72℃7分、各モノ染色体DNAの50ngによる。

【0062】

単離された各ヒト染色体上のHERV-W LTR配列で定義されたオリゴヌクレオチドを用いたgag 遺伝子のPCR増幅に用いたプライマーは以下の通りである：

【0063】

— 5' プライマー、配列番号16で同定されている

【0064】

5'-TGTCCGCTGTGCTCCTGATC-3'

【0065】

— 3' プライマー、配列番号17で同定されている

【0066】

5'-TTTTTTTTTTTTTTTTTTTCAGGCTGCGCCAGTGTCCAGGAGAC-3'.

【0067】

プライマーはポリAテール（RNAの転写を安定化するためのもの、18Tベースで示されている）、終止コドン（TCAで示されている）及びMSRV-1 G+E+Aプロテアーゼ遺伝子の配列を含む。

【0068】

PCR増幅をMJResearch PTC200 Peltier Thermal Cycler機で行った。PCR産物（各PCR産物10 μ l）を、1 $\times$ TBE（トリス-HCl、ホウ酸、EDTA）中で1%アガロースのゲルで分析した。増幅産物の特異性を確認するために、3 μ lの各PCR産物を、アガロースゲルで分析し、0.4N NaOHを用いてナイロン膜（Hybond（登録商標）-N⁺、Amersham）（サザンブロット）に移した。gagc12プローブ（1056bp）でのハイブリダイゼーション（J.Sambrookら、1989）を以下の条件で行った：4時間のプレハイブリダイゼーション（5 $\times$ SSC、1 $\times$ Denhardt's、0.1% SDS、50%ホルムアミド、20mMトリス-HCl、pH7.5及び0.1mg/ml ニシン精子DNA中）の後、ナイロン膜を、18時間42 $^{\circ}$ Cで、³²P-標識化 gag プローブとハイブリダイズさせた（5 $\times$ SSC、1 $\times$ Denhardt's、0.1% SDS、50%ホルムアミド、20mMトリス-HCl、pH7.5及び0.1mg/ml ニシン精子DNA及び5%デキストランサルフェート中）。単離された各ヒト染色体からの gag PCR産物を、1回、2 $\times$ SSC、0.2% SDS溶液中で、15分間、室温で洗浄し；2回、各々65 $^{\circ}$ Cで15分間（0.2 $\times$ SSC、0.1% SDS溶液中で；2回、各々65 $^{\circ}$ Cで15分間、0.1 $\times$ SSC、0.1% SDS溶液中で；及び2回、室温で30分間、0.1 $\times$ SSC、0.1% SDS溶液中で洗浄した。

【0069】

PCR増幅産物の残りの容量（4 μ l）の一部を、PTT「インビトロ」転写／翻訳テスト（Roest PAMら、1993）（Promega、フランス）のために用いた。残りの容量は、キットの指示にしたがってpCR（登録商標）2.1-TOP0ベクター（Invitrogen）へのクローニングのため、及び「PRISM（登録商標）Ready Reaction Amplitaq（登録商標）、FS,Dyedexoxy（登録商標）Terminator」シーケンスキット（Applied Biosystems ref.402119）を用いるために推薦する方法による配列決定するために用い、Applied Biosystems 373Aと377機による自動

シーケンスを、製作者の指示に従って行った。

【0070】

2009bp断片（配列番号2）によりコードされる部分（配列番号31）をPCRによりPwo酵素（5U/μl）（Boehringer Mannheim、フランス）を用いて、1μlのgagクローンDNA（配列番号3）ミニプレパレーションを用いて、以下の条件で増幅した：95℃1分、60℃1分、72℃2分を25サイクル、最終反応容量50μl、以下のプライマーを用いる。

－5'プライマー（BamHI）（配列番号8）

【0071】

5' ATG GGA AAC GTT CCC CCC GAG 3' (21 mer),

【0072】

－3'プライマー（HindIII）、配列番号9で同定されている

【0073】

5[sic] GGC CTA AGG CAG ACT TTT GAA 3' (21 mer).

【0074】

PCRの後、得られた断片は、BamHIとHindIIIで直線化し、BamHIとHindIIIで直線化したpET28CとpET21C発現ベクター内にサブクローニングした。2つの発現ベクター中の1089bp断片のDNAを”Prism（登録商標）Ready Reaction Amplitaq（登録商標）FS、DyeDeoxy（登録商標）Terminator”配列キット（Applied Biosystems ref.402119）を用いるために推薦する方法にしたがって配列決定し、自動シーケンスを、Applied Biosystems 373Aと377機で、製作者の指示に従って行った。

【0075】

pET28cとpET21c発現ベクターによる、gagクローン1089bp断片のヌクレオチド配列の発現は、配列番号10と配列番号11で、各々同定される。

【0076】

2. 2－「インビトロ」転写／翻訳テスト（PTT、Promega）

このテストは、HERV-Wファミリーのgag遺伝子についてオープンリーディングフレームを有するヒト染色体をピンポイントするために行った。

12.5 μ lのTNT（登録商標）ウサギ網状赤血球溶解物（Promega）、1 μ lのTNT（登録商標）反応バッファー（Promega）、0.5 μ lのTNT（登録商標）RNAポリメラーゼ（Promega）、メチオニンを除くアミノ酸1mMの混合物0.5 μ l、10mCi/ μ lの 35 S-メチオニン（1000Ci/mmol）（Amersham）2 μ l、40U/ μ lのRNasin（登録商標）リボヌクレアーゼインヒビター0.5 μ l、各ヒト染色体からの4 μ lのPCR増幅産物（1 μ g当量）、及び4 μ lの水の混合物、反応容量25 μ l

この混合物は35℃90分インキュベートされた。

【0077】

各ヒト染色体からHERV-Wファミリーのgag遺伝子の転写／翻訳の産物に相当するgagタンパク質は、PCRによって増幅されたものであり、硫酸ドデシルナトリウム（SDS）-PAGEの存在下で10%ポリアクリルアミドゲル電気泳動で、増幅スクリーンの存在下で室温でゲルをX線フィルムにさらした後解析された。

【0078】

結果は以下の表2に示す。

表2において、各染色体で示した数は、SDSの存在下のポリアクリルアミドゲルで可視化されたタンパク質の分子量（kDa）に対応する。

【0079】

【表2】

Table 2

染色体 No. げっ菌類 親	染色体 No. げっ菌類 親	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Y	水
PCR gag	gag	28		45			23	22									14									
		23		25			18																			
		18		20			17																			
				17																						

【0080】

実施例3：gagクローンの大腸菌における発現、ヒト血清との反応

コード領域配列番号2は大腸菌で発現され、ついであうして発現した産物を、MSを患う患者からの血清に対して、及び健康な人からの血清に対してテストした。

【0081】

構築物pET28c-gagクローン(1089bp)及びpET21C-gagクローン(1089bp)を、BL21(DE3)細菌株中で合成する。これはpET28CベクターではN末端とC末端融合タンパク質であり、pET21CベクターではC末端融合タンパク質であり、6つのヒスチジン残基を有し、みかけの分子量は約45kDaであり、これはSDS-PAGEポリアクリルアミドゲル電気泳動で明らかである(U.K. Laemmli, Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4, Nature, 1970, 227: 680-685)。

【0082】

抗ヒスチジンモノクローナル抗体(DIANOVA)に対するタンパク質の反応性をウェスタンブロット法(H. Towbinら、Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1979, 76; 4350-4354)を用いて調べた。

【0083】

組換えタンパク質pET28C-gagクローン(1089bp)及びpET21C-gagクローン(1089bp)を、細菌抽出液の50 μ lのライソザイム(10mg/ml)の酵素消化と、超音波破碎の後、不溶分画で、SDS-PAGEにより、可視化した。

【0084】

組換えタンパク質pET28C-gagクローン(1089bp)及びpET21C-gagクローン(1089bp)の抗原特性を、細菌ペレットを2%SDSと50mM β -メルカプトエタノールで可溶化した後、ウェスタンブロットでテストした。多発性硬化症を患う患者からの血清、神経学的対照からの血清、血液輸血センター(BTC)対照血清、とのインキュベーションの後、免疫複合

体を、アルカリンホスファターゼ結合抗ヒトIgGとIgMヤギ血清を用いて検出した。

結果を以下の表3に示す。

【0085】

【表3】

Table 3

大腸菌^(a)で生産された組換えgagタンパク質での、多発性硬化症を患う患者と対照からの血清の放射活性

疾患	試験した個体数	陽性の個体数
MS	15	6 2(+++), 2(++), 2(+)
神経学的対照	2	1(+++)
健康な対照 (BTC)	22	1(+/-)

^(a) 1. 5 μ gの組換えgag抗体を含む細片は、100倍に希釈された血清に対する放射活性を示す。ウェスタンブロット解釈は、細片上のgag特異的バンドの存在又は非存在に基づくものである。陽性及び陰性対照は各実験に含まれる。

【0086】

これらの結果は、用いられた技術条件の下で、試験したうちの約40%のヒト多発性硬化症血清が組換えgagタンパク質と反応することを示す。

【配列表】

LISTE DE SEQUENCES

<110> BIO MERIEUX

<120> Fragment nucléaire endogène associé à une maladie auto-immune, procédé de marquage et réactif

<130> SEP19-endogène

<140>

<141>

<150> FR 9900888

<151> 1999-01-21

<160> 31

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 1511

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

cctagaacgt attctggaga attgggacca atgtgacact cagacgctaa gaaagaaacg 60
atttatattc ttctgcagta ccgcctggcc acaatatcct cttcaaggga gagaacctg 120
gcttcctgag ggaagtataa attataacat catcttacag ctagacctct tctgtagaaa 180
ggaggggcaaa tggagtgaag tgccatatgt gcaaaactttc ttttcattaa gagacaactc 240
acaattatgt aaaaagtgtg gtttatgccc tacaggaagc cctcagagtc cacctcccta 300
ccccagcgtc cctccccga ctccttcctc aactaataag gacccccctt taacccaaac 360
ggtccaaaag gagatagaca aaggggtaaa caatgaacca aagagtgcc aatattccccg 420
attatgcccc ctccaagcag tgagaggagg agaattcggc ccagccagag tgcctgtacc 480
tttttctctc tcagacttaa agcaaattaa aatagacctt ggtaaattct cagataaccc 540
tgacggctat attgatgttt tacaagggtt aggacaatcc tttgatctga catggagaga 600
tataatgtta ctactaaatc agacactaac cccaaatgag agaagtgcg ctgtaactgc 660
agccccagag tttggcgatc tttgggtatc cagtcaggcc aacaatagga tgacaacaga 720
ggaaagaaca actccacag gccagcaggc agttcccagt gtagaccctc attgggacac 780
agaatcagaa catggagatt ggtgccacaa acatttgcta acttgcgctg tagaaggact 840
gaggaaaact aggaagaagc ctatgaatta ctcaatgatg tccactataa cacagggaaa 900
ggaagaaaaat cttactgctt ttctggacag actaaggagg gcattgagga agcatacctc 960
cctgtcacct gactctattg aaggccaact aatcttaaag gataagttta tctactcagtc 1020
agctgcagac attagaaaaa acttcaaaaag tctgccttag gcccgagga gaacttagaa 1080
accctattta acttggcatc ctcagttttt tataatagag atcaggagga gcaggcgaaa 1140
cgggacaaaac gggataaaaa aaaaaggggg ggtccactac tttagtcag gacctcaggc 1200
aagcagactt tggaggctct gcaaaaggga aaagctgggc aaatcaaatg cctaataagg 1260
ctggcttcca gtgcggtcta caaggacact ttaaaaaaga ttatccaagt agaaataagc 1320
cgcccccttg tccatgcccc ttacgtcaag ggaatcactg gaaggccac tgccccagg 1380
gatgaagata ctctgagtca gaagccatta accagatgat ccagcagcag gactgagggt 1440
gcccggggcg agcgccagcc catgcatca cctcacaga gccccgggta tgtttgacca 1500
ttgagagcca a                                     1511

```

<210> 2

<211> 2009

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

atacgactac tatagggcga attgggcccct ctagatgcat gctcgagcgg ccgccagtgt 60
gatggatattc tgcagaatttc gccctttgtc cgctgtgtc ctgatccagc gaggcgccca 120
ttgctgtctcc caattgggct aaaggcttgc cattgttccc acacggctaa gtgcccgggt 180
tcatcctaatt tgagctgaac actagtcact gggttccatg gttctcttcc atgacccacg 240
gcttctaata gagctctaatt actcaccaca tggcccaaga ttccattcct tggaaatccgt 300
gaggccaaga accccaggtc agagaacacg aggccttgcca ccgtcttgga agtggcccgc 360
cgccatcttg ggagctctgg gagcaaggac ccccagtaa catitttgga accacaaagg 420
gacctccaaa gogatgggaa acattccccc caaggcaaaa acgcccctaa gatgtattct 480
ggagaatttg gaccaatgtg aactccagac gctaagaaag aaacgattta tattcttctg 540
cagtaccgcc tggccacaat atcctcttca agggagagaa acctggcttc ctgagggaag 600
tataaattat aacatcatct tacagctaga cctcttctgt agaaaggagg gcaaatggag 660
tgaagtgcc aatgtgcaaa ctttcttttc attaagagac aactcacaat tatgtaaaaa 720
gtgtgtttta tgcctacag gaagccctca gagtccacct ccctacccca gcgtccccc 780
cccgactcct tcctcaacta ataaggaccc ccctttaacc caaacggtcc aaaaggagat 840
agacaaaagg gtaaacaaatg aaccaaagag tgccaatatt ccccgattat gccccctcca 900
agcagtggaa ggaggagaat tcggcccagc cagagtgcct gtacctttt ctctctcaga 960
cttaaaagcaa attaaaatag acctaggtaa attctcagat aacctgacg gctatatfga 1020
tggttttaca gggttaggac aatcctttga tctgacatgg agagatataa tgttactact 1080
aaatcagaca ctaaccccaa atgagagaag tgccgctgta actgcagccc gagagtgttg 1140
cgatcttttg tatctcagtc aggtcaacaa taggatgaca acagaggaaa gaacaactcc 1200
cacaggccag caggcagttc ccagtgtaga ccctcattgg gacacagaat cagaacatgg 1260
agattggtgc cacaacatt tgctaacttg cgtgctagaa ggactgagga aaactaggaa 1320
gaagcctatg aattactcaa tgatgtccac tataacacag ggaaaggag aaaatcctac 1380
tgcttttctg gacagactaa gggaggcatt gaggaagcat acctccctgt cactgactc 1440
tattgaagcc caactaatct taaaggataa gtttatcact cagtacagct cagacattag 1500
aaaaaacttc aaaagtctgc cttaggcccg gagcagaact tagaaaacct atttaacttg 1560
gcatcctcag ttttttataa tagagatcag gaggagcagg cgaaacggga caaacgggat 1620
aaaaaaaaa ggggggggtcc actactttag tcatggccct caggcaagca gactttggag 1680
gctctggaaa agggaaaagc tgggcaaatc aaatgcctaa tagggctggc ttccagtgcg 1740
gtctacaagg acactttaaa aaagattatc caagtagaaa taagcgccc cctgtgccat 1800
gccccttacg tcaagggaat cactggaagg cccactgccc caggggatga agatactctg 1860
agtcagaagc cattaaccag atgatccagc agcaggactg aggggtgccc gggcgagcgc 1920
cagcccatgc catcacctn acagagcccc gggatgtct gaccattgag agccaggagg 1980
ttaactgtct cctggacact ggcgcagcc
2009

```

<210> 3

<211> 1056

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 3

```

ctagaacgta ttctggagaa ttgggaccaa tgtgacactc agacgctaag aaagaaacga 60
tttatattct tctgcagtac cgcctggcca caatatcctc ttcaaggag agaaacctgg 120
cttcttgagg gaagtataaa ttataacatc atcttacagc tagacctctt ctgtagaaag 180
gaggggcaaat ggagtgaagt gccatatgtg caaactttct ttccattaag agacaactca 240
caattatgta aaaagtgtgg tttatgcctt acaggaagcc ctccagagtc acctccctac 300
cccagcgtcc cctccccgac tcttctctca actaataagg accccccttt aacccaaacg 360
gtccaaaagg agatagacaa aggggtaaac aatgaaccaa agagtgccta tattccccga 420
ttatgcccc tccaagcagt gagaggagga gaattcggcc cagccagagt gcctgtacct 480
ttttctctct cagacttaaa gcaaatfaaa atagacctag gtaaatctc agataaccct 540
gacggctata ttgatgtttt acaagggtta ggacaatcct ttgatctgac atggagagat 600
ataatgttac tactaaatca gacactaacc ccaaatagaa gaagtgcgc tgtaactgca 660
gcccagagat ttggcgatct ttggtatctc agtcaggcca acaataggat gacaacagag 720
gaaagaacaa ctcccacagg ccagcaggca gttcccagtg tagacctca ttgggacaca 780
gaatcagaac atggagattg gtgccacaaa catthgttaa cttgcgtgct agaaggactg 840
aggaaaacta ggaagaagcc tatgaattac tcaatgatgt ccactataac acagggaag 900

```

gaagaaaatc ttactgcttt tctggacaga ctaaggagg cattgaggaa gcataacctcc 960
 ctgtcacctg actctattga aggccaacta atcttaaagg ataagtttat cactcagtca 1020
 gctgcagaca ttagaaaaaa cttcaaaagt ctgcct 1056

<210> 4
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 4
 cggacatcca aagtgatggg aaacg 25

<210> 5
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 5
 ggacaggaaa gtaagactga gaaggc 26

<210> 6
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 6
 cctagaacgt attctggaga attggg 26

<210> 7
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 7
 tggctctcaa tggtaaaca taccgc 26

<210> 8
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 8
 atgggaaacg ttccccccga g 21

<210> 9
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 9
 ggcctaaggc agacttttga a 21

```

<210> 10
<211> 409
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10
Met Gly Ser Ser His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro
 1           5           10           15

Arg Gly Ser His Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg
          20           25           30

Ile Met Gly Asn Ile Pro Pro Lys Ala Lys Thr Pro Leu Arg Cys Ile
      35           40           45

Leu Glu Asn Trp Asp Gln Cys Asp Thr Gln Thr Leu Arg Lys Lys Arg
      50           55           60

Phe Ile Phe Phe Cys Ser Thr Ala Trp Pro Gln Tyr Pro Leu Gln Gly
      65           70           75           80

Arg Glu Thr Trp Leu Pro Glu Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Ile Ile Leu
          85           90           95

Gln Leu Asp Leu Phe Cys Arg Lys Glu Gly Lys Trp Ser Glu Val Pro
          100          105          110

Tyr Val Gln Thr Phe Phe Ser Leu Arg Asp Asn Ser Gln Leu Cys Lys
          115          120          125

Lys Cys Gly Leu Cys Pro Thr Gly Ser Pro Gln Ser Pro Pro Pro Tyr
          130          135          140

Pro Ser Val Pro Pro Pro Thr Pro Ser Ser Thr Asn Lys Asp Pro Pro
          145          150          155          160

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

Pro Lys Ser Ala Asn Ile Pro Arg Leu Cys Pro Leu Gln Ala Val Arg
          180          185          190

Gly Gly Glu Phe Gly Pro Ala Arg Val Pro Val Pro Phe Ser Leu Ser
          195          200          205

Asp Leu Lys Gln Ile Lys Ile Asp Leu Gly Lys Phe Ser Asp Asn Pro
          210          215          220

Asp Gly Tyr Ile Asp Val Leu Gln Gly Leu Gly Gln Ser Phe Asp Leu
          225          230          235          240

Thr Trp Arg Asp Ile Met Leu Leu Leu Asn Gln Thr Leu Thr Pro Asn
          245          250          255

Glu Arg Ser Ala Ala Val Thr Ala Ala Arg Glu Phe Gly Asp Leu Trp
          260          265          270

```

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

<210> 11
 <211> 393
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 11
 Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Ile Met Gly Asn
 1 5 10 15
 Ile Pro Pro Lys Ala Lys Thr Pro Leu Arg Cys Ile Leu Glu Arg Ile
 20 25 30
 Leu Glu Asn Trp Asp Gln Cys Asp Thr Gln Thr Leu Arg Lys Lys Arg
 35 40 45
 Phe Ile Phe Phe Cys Ser Thr Ala Trp Pro Gln Tyr Pro Leu Gln Gly
 50 55 60
 Arg Glu Thr Trp Leu Pro Glu Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Ile Ile Leu
 65 70 75 80
 Gln Leu Asp Leu Phe Cys Arg Lys Glu Gly Lys Trp Ser Glu Val Pro
 85 90 95
 Tyr Val Gln Thr Phe Phe Ser Leu Arg Asp Asn Ser Gln Leu Cys Lys
 100 105 110
 Lys Cys Gly Leu Cys Pro Thr Gly Ser Pro Gln Ser Pro Pro Pro Tyr
 115 120 125

Pro Ser Val Pro Ser Pro Thr Pro Ser Ser Thr Asn Lys Asp Pro Pro
 130 135 140
 Leu Thr Gln Thr Val Gln Lys Glu Ile Asp Lys Gly Val Asn Asn Glu
 145 150 155 160
 Pro Lys Ser Ala Asn Ile Pro Arg Leu Cys Pro Leu Gln Ala Val Arg
 165 170 175
 Gly Gly Glu Phe Gly Pro Ala Arg Val Pro Val Pro Phe Ser Leu Ser
 180 185 190
 Asp Leu Lys Gln Ile Lys Ile Asp Leu Gly Lys Phe Ser Asp Asn Pro
 195 200 205
 Asp Gly Tyr Ile Asp Val Leu Gln Gly Leu Gly Gln Ser Phe Asp Leu
 210 215 220
 Thr Trp Arg Asp Ile Met Leu Leu Leu Asn Gln Thr Leu Thr Pro Asn
 225 230 235 240
 Glu Arg Ser Ala Ala Val Thr Ala Ala Arg Glu Phe Gly Asp Leu Trp
 245 250 255
 Tyr Leu Ser Gln Ala Asn Asn Arg Met Thr Thr Glu Glu Arg Thr Thr
 260 265 270
 Pro Thr Gly Gln Gln Ala Val Pro Ser Val Asp Pro His Trp Asp Thr
 275 280 285
 Glu Ser Glu His Gly Asp Trp Cys His Lys His Leu Leu Thr Cys Val
 290 295 300
 Leu Glu Gly Leu Arg Lys Thr Arg Lys Lys Pro Met Asn Tyr Ser Met
 305 310 315 320
 Met Ser Thr Ile Thr Gln Gly Lys Glu Glu Asn Leu Thr Ala Phe Leu
 325 330 335
 Asp Arg Leu Arg Glu Ala Leu Arg Lys His Thr Ser Leu Ser Pro Asp
 340 345 350
 Ser Ile Glu Gly Gln Leu Ile Leu Lys Asp Lys Phe Ile Thr Gln Ser
 355 360 365
 Ala Ala Asp Ile Arg Lys Asn Phe Lys Ser Leu Pro Lys Leu Ala Ala
 370 375 380
 Ala Leu Glu His His His His His His
 385 390

<210> 12
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 12
 ctagaacgta ttctggagaa ttggga 26

<210> 13
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 13
 cctaaggcag acttttgaag 20

<210> 14
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 14
 ttggtaata cgactcacta tagggcagcc accatgggaa acgttcccc cgag 54

<210> 15
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 15
 tttttttttt tttttttttc aggetgcgcc agtgtccagg agac 44

<210> 16
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 16
 tgtccgctgt gctcctgac 20

<210> 17
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 17
 tttttttttt tttttttttc aggetgcgcc agtgtccagg agac 44

<210> 18
 <211> 678
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 18
 tcagggatag ccccatcta ttggccagg cattagccca agacttgagc cagttctcat 60
 acctggatat tcttgctctt tggatgcgg atgatttact tttagccgcc cgttcagaaa 120

```

ccttgtgcca tcaagccacc caagtgtctt taaatttctt cgccacctgt ggctacaagg 180
tttccaaacc aaaggctcag ctctgtcac agcagaaggc tatttaccct aaatacttag 240
ggctgaattt atccaaaggc accagggccc tcagttagga atgtatccag cctatactgg 300
cttatcctta tcccaaaacc ctaaaacaac taagaagggt ccttggcata ataggcataa 360
caggcataac aggttttctgc tgaatatgga ttcccaagta cggcaaaata gccagaccat 420
tatatacact aattaaggaa actcagaaaag ccaataccca tttagttaaga tggacacctg 480
aagcagaggg agcttttccag gccgtaaaga acaccctaac ccaagcccca gtgttaagct 540
tgccagcggg gcaagacttt tctttctgtg tcacagaaaa aatagggaata gctntaggag 600
tccttacaca ggtccgaggg accagcttgc aacctatggc atacctgagt aaggaaattg 660
atgtagtggc aaagggtt
678

```

<210> 19
 <211> 591
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

```

<400> 19
ccatggccat ctacactgaa caagatttat acaatcatgt cgtaccttaag ccccaaca 60
aaagagtacc cattcttctt tttgttatca gaggaggagt gctaggcaga ctaggtagt 120
gcattggcag tatcacaacc tctactcagt tctactacaa actatctcaa gaaataaatg 180
gtgacatgga acaggtcact gactccctgg tcaccttgca agatcaactt aactccctag 240
cagcagtagt ccttcaaaat cgaagagctt tagacttgct aaccgcca aaagggggaa 300
cctgtttatt tttaggagaa gaacgctgtt attatgttaa tcaatccaga attgtcactg 360
agaaagttaa agaaattcga gatcgaatac aatgtagagc agaggagctt caaaacaccg 420
aacgctgggg cctcctcagc caatggatgc cctgggttct ccccttctta ggacctctag 480
cagctctaatt attgttactc ctctttggac cctgtatctt taacctcctt gttaagtttg 540
tctcttccag aattgaagct gtaaagctac agatggtctt acaaactctag a 591

```

<210> 20
 <211> 1321
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

```

<400> 20
caacaatcgg gatataaacc caggcattcg agctggcaac agcagccccc ctttgggtcc 60
cttccctttg tatgggagct gttttcatgc tatttcaactc tattaaatct tgcaactgca 120
ctcttctggt ccatgtttct tacggctcga gctgagcttt tgctcaccgt ccaccactgc 180
tgtttgccac caccgcagac ctgccgtcga ctcccacccc tctggatcct gcagggtgtc 240
cgctgtgctc ctgatccagc gaagcgccca ttgccgctcc caattgggct aaaggcttgc 300
cattgttctt gcacggctaa gtgcctgggt ttgttctaatt tgagctgaac actagtcact 360
gggttccatg gttctcttct gtgacccacg gcttctaata gaactataac acttaccaca 420
tgccccaaaga ttccattcct tggaaatccgt gaggccaaga actccaggtc agagaatacg 480
aagcttgcca ccatcttgga agcggcctgc taccatcttg gaagtgggtc accaccatct 540
tgggagctct gtgagcaagg acccccgggt aacatttttg caaccacgaa cggacatcca 600
aagtgatggg aaacgttccc cgcaagacaa aaacgcccct aagacgtatt ctggaaaatt 660
gggaacaatt tgacctcag acactaagaa agaaacgact tatattcttc tgcagtgcg 720
cctggcactc ctgagggaag tataaattat aacaccatct tacagctaga cctcttttgt 780
agaaaaggca aatggagtgga agtgccataa gtacaaactt tcttttctatt aagagacaac 840
tcacaattat gtaaaaagtg tgatttatgc cctacaggaa gccttcagag tctacctccc 900
tatcccagca tccccgactc cttccccact taataaggac ccccttcaa ccaaatgggt 960
ccaaaaggag atagacaaaa gggtaaacag tgaaccaaag agtgccaata ttccccatt 1020
atgaccctc caagcagtg gaggaagaga attcggccca gccagagtgc atgtgccttt 1080
ttctctcca gacttaaagc aaataaaaac agacttaggt aaattctcag ataacctga 1140
tggtatatatt ggtgttttac aagggttagg acaattcttt gatctgacat ggagagatat 1200
atatgtcact gctaaatcag acactaacc caaatgagag aagtgccacc ataactgcag 1260
cctgagagtt tggcgatctc tggatatctca gtcagggtcaa tgataggatg acaacagagg 1320

```

a

1321

<210> 21
 <211> 2938
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 21

```

caacgacgga catccaaagt gatgggaaac gttccccgca agacaaaaac gccccaaga 60
cgtattctgg agaattggga ccaatttgac cctcagacac taagaaagaa acgacttata 120
ttcttctgca gtgccgcctg gcactcctga gggaagtata aattataaca ccatcttaca 180
gctagacttc ttttgtagaa aaggcaaatg gagtgaagtg ccataagtag aaactttctt 240
ttcattaaga gacaactcac aattatgtaa aaagtgtgat ttatgcccta caggaagcct 300
tcagagtcta cctccctatc ccagcatccc cgactccttc cccaactaat aaggaccccc 360
cttcaaccca aatgggtcaa aaggagatag acaaaagggt aaacagtga ccaagagtg 420
ccaattattcc ccaattatga cccctcccaa gcagtgggag gaagagattc ggcccagcca 480
gagtgcattgt gctttttctt ctcccagact taaagcaaat aaaaacagac ttaggtaaat 540
tctcagataa tcttgatggc tatattgatg ttttacaagg gttaggacaa ttctttgatc 600
tgacatggag agatataatg tcaactgtaa atcagacact aaccccaaat gagagaagt 660
ccaccataac tgcagcctga gagtgtggcg atctctggta tctcagtcag gtcaatgata 720
ggatgacaac agaggaaaga gatgatcccc acagccagca agcagttccc agtctasacc 780
ctcattgggg acacagaaat cagtaacatg ggagattggg gctgcagaca tttgttaact 840
tgtgtgctac aaggactaag gaaaactacg aagaaatct acgaattact caatgatgtc 900
caccataaca caggggaagg gaagaaaatc ctactgcctt tctggagaga ctaaggagg 960
cattgaggaa gcgtgcctct ctgtcacctg actcttctga aggccaaact atcttaagc 1020
gtaagtttat cactcagtca gctgcagaca tttagaaaaa cttcaaaagt ctgccgtagg 1080
cccgagcaaa aacttagaaa ccctattgaa cttggcaacy tccgtttttt ataatagaga 1140
tcaggaggag caggcggaac agggacaaac ggattaaaaa aaaggccacc gctttagtca 1200
tgaccctcag gcaagtggac tttggaggct ctggaaaagg gaaaagctgg gcaaattgaa 1260
tgccataatg ggcttgcttc cagtgcggtc tacaaggaca ctttaaaaaa gattgtccaa 1320
gtagaagtaa gccgccccct cgtccatgcc ccttatttca agggaatcac tggaggccc 1380
actgccccag gggacaaagg tcttttgagt cagaagccac taaccagatg atccagcagc 1440
aggactgagg gtgcctgggg caagcgccat cccatgccat caccctcaca gagcctggg 1500
tatgcttgac cattgagggc caggaagggt gtctcctgga cactgggtgg gtcttcttag 1560
tcttactctt ctgtcccgga caactgtcct ccagatctgt cactatctga gggggtccta 1620
agacggggcag tcaactagata cttctcccag ccactaagtt atgactgggg agctttattc 1680
ttttcacatg cttttctaatt tatgcttgaa agccccacta ccttgttagg gagagacatt 1740
ctagcaaaaag caggggccc tatacacctg aacataggag aaggaaacac cgtttgttgt 1800
cccctgcttg aggaaggaat taatcctgaa gtctgggcaa cagaaggaca atatggacga 1860
gcaaagaatg cccgtcctgt tcaagttaaa ctaaaaggatt ccacttcctt tccctacca 1920
aggcagtacc cctcagacc caaggcccaa caaggattcc aaaagattgt taaggactta 1980
aaagcccaag gcttagtaaa accatgcata actccctgca gtaattccgt agtggattga 2040
ggaggcacag aaaccagtg gacagtggag ggtagtgca agatctcagg attatcaatg 2100
gaggccgttg tctttttata cccagctgta cctagccctt atactgtgct tccccaaata 2160
ccagaggaag cagagtgggt tacactcctg gaccttaagg atgccttctt ctgcatccct 2220
gtacatcctg actctcaatt cttgtttgcc tttgaagata cttcaaaccc aacatctcaa 2280
ctcacctgga ctgttttacc ccaagggttc agggatagcc cccatctatt tggccaggca 2340
ttagcccaag acttgagcca atcctcatac ctggacactt gtcttctcgt aggtggatga 2400
tttacttttg gccgcccatt cagaaacctt gtgccatcaa gccacccaag cgtcttcaa 2460
tttcctcgct acctgtggct acatggtttc caaaccaag gctcaactct gctcacagca 2520
ggttacttag ggctaaaatt atccaaaggc accagggcc tcaagtggga acacatccag 2580
cctatactgg cttatctcct tcccaaaccc ctaaagcaac taaggggatt ccttggcgta 2640
ataggtttct gccgaaaatg gattcccagg tttggcgaaa tagccaggtc attaaatata 2700
ctaattaagg aaactcagaa agccaatacc catttagtaa gatggacaac tgaagtagaa 2760
gtggctttcc aggcctaac ccaagcccca gtgttaagtt tgccaacagg gcaagacttt 2820
tcttcatatg tcacagaaaa aacaggaata gctctaggag tccctacaca gatccgagg 2880
atgagcttgc aacctgtggc gtacctgact aaggaaattg atgtagtggc aaagggtt 2938

```

<210> 22
 <211> 1422
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 22
 tcagggatag cccccatcta tttggccagg cattagccca agacttgagt cagttatcat 60
 acctggacac tcttgtcctt cagtatgtgg atgatttact tttagctgoc tgttcagaaa 120
 ccttgtgcca tcaagccacc caagcactct taaatttctt cgccacctgt ggctacaagg 180
 tttccaaaga gaagctcagc tctgctcaca gcaggttaaa tacttaggac taagattatc 240
 caaaggcacc aaggccctca gtgaggaatg tatccagcct atactggctt atcctcatct 300
 caaaacccta aagcaactaa gagagttcct tggcataaca ggcttctgoc gaatatggat 360
 tccccaggta tggcaaaaata gccaggccat tatatacagt aattaaggaa actcagaaag 420
 ccaataccca ttaataaga tggatacctg aagccaaagt ggctttccag gccctaaag 480
 aaggccttaa acccaagtcc cagtgttaag cttgccacg gggcaagact tttctttata 540
 catcacagaa aaaaacagaa acagctcttg gagtctttac acaggtccaa gggacgagct 600
 tgcaacccat ggcatacctg agtaaggaaa ctgatgtagt ggcaagggt tggcttcatt 660
 gtttatgggt agtgggtggca gtacgagttg tagtatctga agcagttaaa ataatacagg 720
 ggagagatct tactgtgtgg acatctcatg aggtgaacag catactcact gctaaaggag 780
 acttgtggct gtccagacac cgtttactta aatatcaggc tctattactt gaaaggccag 840
 tgctgcaact gtgcacttgt gcaactctta acccagtcnc atttcttcca gacaatgaag 900
 atagatatata actgtcaaca aataatttct caaacctatg ccactcgagg ggaccttcta 960
 gaagttccct tgactgatcc tgaccttcaa cttgtatact gatggaagtt cctttgtaga 1020
 aaaaggactt caaaagcggg gtatgcagtg gtcagtgata atggaatatt tgaaagtatc 1080
 ccctcactcc aggaactagt gcttagctgg cagaactaat agccttcatt ggggcactag 1140
 aattaggaga aggaaaaagg gtaaatatat atacagactc tgagtatgct cacctagtcn 1200
 tccatgcccc tgaggcaata tgcagagaaa gggaattcct aacttccgag ggaacacct 1260
 tcacacatca ggaagccatt aggagattat tactggcagt acagaaacct aaagaggtgg 1320
 aagtcttaca ctgctgggt catcagaaa gaaagaaaag ggaaatagaa gggaattgcc 1380
 aagcagatat tgaagcaaaa agagctgcaa ggcaggacc tc 1422

<210> 23
 <211> 2006
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 23
 atgcagtggt cagtataat ggaatacttg aaagtaatcc cctcactcca ggaactagt 60
 ctcagctagc agaactaata gccctcactt gggcactaga attaggagaa gaaaaaagg 120
 caaatatata tacagactct aatatgctt acctagtcct ccatgcccac gcagcaatat 180
 ggaaagaaag ggaattccta acttctgaga gaacacctat caaacatcag gaagccatta 240
 ggaaattatt attggctgta cagaaaccta aagaggtggc agtcttacac tgccggggtc 300
 atcanaaagg aaaggaaagg gaaaatactt ttgcctgcaa ctatccaatg gaaattactt 360
 aaaacccttc atcaaacctt tcacttaggc atcgatagca cccatcaaat ggccaaatca 420
 ttatttactg gaccaggcct tttcaaaact atcaagcaaa tattcagggc ctgtgaattg 480
 tgccaaaaaa ataatccctt gcctcatcgc caagctcctt caggaaaaa aaaaacaggc 540
 cattaccctg aaaaaaactg gcaactgatt ttaccacaaa gcccaaacct cagggaattt 600
 agtatctact agtctgggta aatactttca cgggttgggc aaaggccttc cctgttagga 660
 cagaaaaaggc ccaagaggta ataaaggcag tagttcatga aataattccc agattcggac 720
 ttccccaggc cttacagagt gacaatagcc ctgctttcca ggccacagta acccaggag 780
 tatcccaggc gtttaggtata cgatatcact tacactgccc ctgaaggcca cagtccctag 840
 ggaaggtcga gaaaatgaat gaaatactca aaggacatct aaaaaagcaa acccaggaaa 900
 cccacctcac atggcctgct ctgttgccca tagccttaa aagaatctgc aactttcccc 960
 aaaaagcagg acttagccca tacgaaatgc tgtatggaag gcccttcata accaatgacc 1020
 ttgtgcttga cccaagacag ccaacttagt tgcagacatc acctccttag ccaaatatca 1080

```

acaagttctt aaaacattac aaggaacctt tccctgagaa gagggaaaag aactattcca 1140
cccttgtgac atggtattag tcaagtccct tctctctaata tccccatccc tagatacatc 1200
ctgggaagga cctaccccag tcattttatt tacccaact gcggttaaag tggctggagt 1260
ggtcttggat acatcacact tgagtcaaat cctggatact gccaaaggaa cctgaaaatc 1320
caggagacaa cgctagctat tccctgtgaa ctctagagga ttgctgctg ctcttcaaac 1380
aacaaccagg aggaaagtaa ctaaaatcat aaatccccc tgccccctcc ttatcatatt 1440
tttctcttta ctgttctttt accctctttc actctcactg cccccctcc atgcccgtgt 1500
atgaccagta gctcccctta ccaagagttt ctatggagaa tgacgcgtcc cggaatatatt 1560
gatgccccat cgtataggag tctttctaag ggaaccccca ccttcaactgc ccacacccat 1620
atgccccgca actgctatca ctctgccact ctttgcctgc atgcaaatac tcattattgg 1680
acaggaaaaa tgattaatcc tagttgtcct ggaggacttg gactcactgt ctgttggact 1740
tacttcaccc aaactgggtat gtctgatggg ggtggagtgc aagatcaggc aagagaaaaa 1800
catgtaaaag aagtaatctc ccaactcacc cgggtacatg gcacctctag ccctacaaag 1860
gactagatct ctcaaaacta catgaaaccc tccgtaccca tactcgctg gtaagcctat 1920
ttaataccac cctcactggg ctccatgagg tctcgcccca aaaccctact aactgttggg 1980
tatgctctcc cctgaacttc aagcca
2006

```

<210> 24

<211> 1948

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 24

```

actgcaactt tctgggtccat gtttcttacg gctcgagctg agcttttgtt caccgtccac 60
cactgtctgt tgccaccacc gcanacctgc cgctgactcc catccctctg gatccctgcag 120
ggtgtccgct gtgctcctga tccagcgagg cgccatttgc cgctcccaat tgggctaaag 180
gcttgccatt gtnccctgcac ggctaagtgc ctgggtttgt tctaattgag ctgaacta 240
ntcactgggt tccatggttc tcttctgtga cccacggctt ctaatagaac tataacactt 300
accacatggc ccaagattcc attccttggg atccgtgagg gcaagaactc caggctcagag 360
aatacagaggc ttgccaccat cttggaagcg gcctgctacc atcttggag tgggtcacca 420
ccatcttggg agctctgtga gcaaggaccc cccggttaaca ttttggcaac cacgaacgga 480
catccaaagt gatacatcct ggaaggacc ctaccagtc attttatcta cccaactgc 540
ggttaaagtg gctggagtgg agtcttggat acatcacact tgagtcaaat cctggatact 600
gccaaaggaa cctgaaaatc caggagacaa cgctagctat tctgtgaac ctctagagga 660
tttgcgctg ctcttcaaac aacaaccagg aggaaagtaa ctaaaatcat aaatccccat 720
ggccctccct tatcatattt ttctctttac tgttgtttca cctcttttca ctctcactgc 780
acccctccca tgccgctgta tgaccagtag ctcccttac caagagtttc tatggagaat 840
gcagcgtccc ggaaatattg atgccccatc gtataggagt ctttgaagg gaacccccac 900
cttcaactgc cacaccata tgcccgcga ctgctatcac tctgccactc ttgcatgca 960
tgcaataact cattattgga caggaaaaat gattaatcct agttgtcctg gaggacttgg 1020
agtcaactgt tgttggactt acttcaccca aactggtatg tctgatggg gtggagtcca 1080
agatcaggca agagaaaaac atgtaaaaga agtaatctcc caactcacc gggtacatgg 1140
cacctctagc ccctacaaag gactagatct ctcaaaacta catgaaaccc tccgtaccca 1200
tactcgctg gtaagcctat ttaataccac cctcactggg ctccatgagg tctcgcccca 1260
aaaccctact aactgttggg tatgctctcc cctgaacttc aggcctatg tttcaatccc 1320
tgtacctgaa caatggaaca acttcagcac agaaataaac accacttccg ttttagtagg 1380
acctcttgtt tccaatctgg aaataaccca tactcaaac ctacactgtg taaaatttag 1440
caatactaca tacacaacca actcccaatg catcagggtg gtaactctc ccacacaaat 1500
agtctgcta cctcaggaa tattttttgt ctgtgttacc tcagcctatc gttgtttgaa 1560
tggtcttcca gaatctatgt gcttctctc attcttagtg cccctatagg ccctctacac 1620
tgaacaagat ttatacagtt atgtcatatc taagcccgc aacaaaagag taccattct 1680
tccttttgtt ataggagcag gagtgttagg tgcactagg actggcattg gcggtatcac 1740
aacctctact cagttctact acaaaactat tcaagaacta aatggggaca tggaaacgggt 1800
cgccgactcc ctggtcacct tgcaagatca acttaactcc ctagcagcag tagtcttca 1860
aaatcgaaga gctttagact tgctaaccgc tgaaagaggg ggaacctgtt tatttttagg 1920
ggaagaatgc tgttattatg ttaataca
1948

```

<210> 25
 <211> 1136
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 25
 ccattggccat ctacactgaa caagatttat acagtatatgt catatctaag ccccgcaaca 60
 aaagagtacc cattcttcct tttgttatag gagcaggagt gctagggtgca ctaggtagctg 120
 gcattggcgg tatcacaacc tctactcagt tctactacaa actatctcaa gaactaaatg 180
 gggacatgga acgggtcgcc gactccctgg tcaccttgca agatcaactt aactccctag 240
 cagcagtagt ccttcaaaat cgaagagctt tagactcgct aaccgctgaa agagggggaa 300
 cctgtttatt tttaggggaa gaatgctgtt attatgttaa tcaatccgga atcgtcactg 360
 agaaagttaa agaaattcga gatcgaatac aacgtagagc agaagagctt cgaaacactg 420
 gaccctgggg cctcctcagc caatggatgc cctggattct ccccttctta ggacctctag 480
 cagctataat attgctactc ctctttggac cctgtatctt taacctcctt gttaactttg 540
 tctcttccag aatcgaagct gtaaaactac aaatggagcc caagatgcag tccaagacta 600
 agatctaccg cagaccctg gaccggcctg ctagcccacg atctgatgtt aatgacatca 660
 aaggcaccct tcctgaggaa atctcagctg cacaacctct actacgcccc aattcagcag 720
 gaagcagtta gagcggctgt cggccaacct ccccaacagc acttaggttt tctgttgag 780
 atgggggact gagagacagg actagctgga tttcctaggc tgactaagaa tccctaagcc 840
 tagctgggag ggtgaccaca tccaccttta aacacggggc ttgcaactta gtacacacct 900
 gaccaatcag agagctcact aaaatgctaa ttaggcaaa acaggaggta aagaatagc 960
 caatcatcta ttgcatgaga gcacagcagg agggacaatg atcgggatat aaaccaagt 1020
 cttcgagccg gcaacggcaa ccccttttgg gtccctccc tttgtatggg agctctgttt 1080
 tcatgctatt tcactctatt aaatcttgca gctgcgaaaa aaaaaaaa aaaaaa 1136

<210> 26
 <211> 2782
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 26
 atgggagctg ttttcatgct atttactctt attaaatctt gcaactgcac tcttctggtc 60
 catgtttctt acggctcgag ctgagctttt gctcaccgtc caccactgct gtttgccacc 120
 accgcagacc tgccgctgac tcccatccct ctggatcctg cagggtgtcc gctgtgctcc 180
 tgatccagcg aagcgcccat tgccgctccc aattgggcta aaggcttgcc attgttctg 240
 cagggctaag tgccctgggt ttgttctaatt gagctgaaca ctagtcaact gggtccatgg 300
 ttctctctct tgaccacagg ctctctaata aactataaca cttaccacat ggccaagat 360
 tccattcctt ggaatccgtg aggccaaacga actccaggtc agagaatacg aagcttgcca 420
 ccattcttga agcgccctgc taccatcttg gaagtgggtc accaccatct tgggagctct 480
 gtgagcaagg acccccgggt gacatttttg cgaccaccaa cggacatccc aagtgtatca 540
 tcctgggaag gaccctaccc agtcatttta tctaccccaa ctgcggttaa agtggtctga 600
 gtggagtctt ggatacatca cacttgagtc aaatcctgga tactgcaaaa ggaacctgaa 660
 aatccaggag acaacgctag ctattctctg gaacctctag aggatttgcg cctgctcttc 720
 aaacaacaac caggaggaaa gtaactaaaa tcataaatcc ccatgggcct cccttatcat 780
 attttctctt gtagtgctct tccaccctgt ttcactctca ctgcaccccc tccatgccgc 840
 tgtatgacca gtagctcccc tcaccagag tttctatgga gaatgcagcg tcccggaat 900
 attgatgccc catcgatatag gagtctttct aagggaaccc ccaccttcac tgcccacacc 960
 catatgcccc gcaactgcta tcaactctgc actctttgca tgcagtcaaa tactcattat 1020
 tggacaggaa aaatgattaa tcctagtgtg cctggaggac ttggagtcac tgtctgttg 1080
 acttacttca cccaaactgg tatgtctgat gggggtggag ttcaagatca ggcaagagaa 1140
 aaacatgtaa aagaagtaat ctcccaactc accggggtac atggcacctc tagcccctac 1200
 aaaggactag atctctcaaa actacatgaa accctccgta ccataactcg cctggtaagc 1260
 ctatttaata ccacctcac tgggtcccat gaggtctcgg cccaaaaccc tactaactgt 1320
 tggatatgcc tccccctgaa ctccaggcca tatgtttcaa tccctgtacc tgaacaatgg 1380
 aacaacttca gcacagaaat aaacaccact tccgttttag taggacctct tgtttccaat 1440

```

gtggaaataa cccatacctc aaacctcacc tgtgtaaaat ttagcaatac tacatacaca 1500
accaactccc aatgcatcag gtgggtaact cctcccacac aaatagtctg cctaccctca 1560
ggaatatattt ttgtctgtgg tacctcagcc tatcgttggt tgaatggctc ttcagaatct 1620
atgtgcttcc tctcattctt agtgccccct atgaccatct acactgaaca agatttatac 1680
agtatatgtca tatctaagcc ccgcaacaaa agagtaccca ttcttccttt tgttatagga 1740
gcaggagtgc taggtgcact aggtactggc attggcggta tcacaacctc tactcagttc 1800
tactacaaac tatctcaaga actaaatggg gacatggaac gggtcgccga ctccctggtc 1860
accttgcaag atcaacttaa ctccctagca gcagtagtcc ttcgaaatcg aagagcttta 1920
gacttgctaa ccgctgagag agggggaacc tgtttatttt taggggaaga atgctgttat 1980
tatgttaatc aatccggaat cgtcactgag aaagtgaag aaattccaga tcgaatacaa 2040
cgtatagcag aggagcttcg aaacactgga ccctggggcc tcctcagccg atggatgccc 2100
tggattctcc ccttcttagg acctctagca gctataatat tgctactcct ctttggaccc 2160
tgtatctttg acctccttgt taactttgtc tcttccagaa tcgaagctgt gaaactacaa 2220
atggagccca agatgcagtc caagactaag atctaccgca gaccctgga ccggcctgct 2280
agcccacgat ctgatgttaa tgacatcaaa ggcacccctc ctgaggaaat ctgagctgca 2340
caacctctac tacgccccaa ttcagcagga agcagttaga gcggtggtcg gccaacctcc 2400
ccaacagcac ttaggttttc ctgttgagat gggggactga gagacaggac tagctggatt 2460
tcctaggtcg actaagaatc cttaaagcta ggtgggaagg tgaccacatc cacctttaa 2520
cacggggctt gcaacttagc tcacacctga ccaatcagag agctcactaa aatgctaatt 2580
aggcaaagac agggaggtaaa gaaatagcca atcatattt gctgagagc acagcaggag 2640
ggacaatgat cgggatataa acccaagttt tcgagccggc aacggcaacc ccctttgggt 2700
ccctccctt tgtatgggag ctctgttttc atgetatttc actctattaa atcttgcaac 2760
tgcaaaaaaa aaaaaaaaaa aa
2782

```

```

<210> 27
<211> 666
<212> ADN
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 27
tgtccgctgt gctcctgac cagcgaggcg cccattgccg ctcccaattg ggctaaaggc 60
ttgccattgt tcctgcacgg ctaagtgcct gggtttggtc taattgagct gaacactant 120
cactgggttc catggttctc ttctgtgacc cacggcttct aatataacta taacacttac 180
cacatggccc aagattccat tccttggaat ccgtgaggcc aagaactcca ggtcagagaa 240
tacgaggctt gccaccatct tggaagcggc ctgctaccat cttggaagtg gttcaccacc 300
atcttgggag ctctgtgagc aaggaccccc cggtaacatt ttggcaacca cgaacggaca 360
tccaaagtga atcgaagctg taaaactaca aatggagccc aagatgcagt ccaagactaa 420
gatctaccgc agacccctgg accggcctgc tagccacga tctgatgta atgacatcaa 480
aggcaccctt cctgaggaaa tctcagctgc acaacctcta ctacgcccc attcagcagg 540
aagcagttag agcggctcgc ggccaacctc cccaacagca cttaggtttt cctgttgaga 600
tgggggactg agagacagga ctagctggat ttcctaggct gactaagaat ccctaagcct 660
agctgg
666

```

```

<210> 28
<211> 3372
<212> ADN
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 28
gacttcccaa ataccagagg aagcagagtg gtttacagtc ctggaccttc aggatgcctt 60
cttctgcata cctgtacatc ctgactctca attcttggtt gcctttgaag atacttcaaa 120
cccagcatct caactcacct ggactatttt accccaaggg ttcagggata gtccccatct 180
atttggccag gcattagccc aagacttgag ccaatcctca tacctggaca cttgtccttc 240
ggtaggtgga tgatttactt ttggccgccc attcagaaac cttgtgccat caagccaccc 300
aagcgctctt caatttcctc gctacctgtg gctacatggt ttccaaacca aaggctcaac 360
tctgctcaca gcaggttact tagggctaaa attatccaaa ggcaccaggg ccctcagtg 420

```



```

ggaacacatc cagcctatac tggcttatcc tcatcccaaa accctaaagc aactaagggg 480
attccttggc gtaatagggt tctgccgaaa atggattccc aggtatggcg aaatagccag 540
gtcattaaat acactaatta aggaaactca gaaagccaat acccatttag taagatggac 600
aactgaagta gaagtggctt tccaggccctt aacccaagcc ccagtgttaa gtttgccaac 660
agggcaagac ttttgttcat atgtcacaga aaaaacagga atagctctag gagtcccttac 720
acagatccga gggatgagct tgcaacctgt ggcacacctg actaaggaaa ttgatgtagt 780
ggcaaagggt tgacctcatt gtttacgggt agtgggtggc gtagcagctt tagtatctga 840
agcagttaaa ataatacagg gaagagatct tactgtgtgg acatctcatg atgtgaatgg 900
catactcact gctaaaggag acttgtggct gtcagacaac tgtttactta aatgtcaggc 960
tctattactt gaagggccag tgctgcgact gtgcacttgt gcaactctta acccagccac 1020
atttcttcca gacaatgaag aaaagataaa acataactgt caacaagtaa tttctcaaac 1080
ctatgccact cgaggggacc ttttagaggt tcttttgact gatcccgacc tcaacttgta 1140
tactgatgga agttcctttg tagaaaaagg acttcgaaaa gtgggggtatg cagtgggtcag 1200
tgataatgga atacttgaaa gtaatccctt cactccagga actagtgtct agctagcaga 1260
actaatagcc ctcaactggg cactagaatt gcccattgcag caatatggaa agaaagggaa 1320
gactctaaat atgcttacct agtctcccat gcccattgcag caatatggaa agaaagggaa 1380
ttcctaactt ctgagagAAC acctatcaaa catcaggaag ccattaggaa attattattg 1440
gctgtacaga aacctagaga ggtggcagtc ttacactgcc ggggtcatca caaaggaaag 1500
gaaagggaaa tacaagagaa ctgccaaagca tatattgaag ccaaaagagc tgcaaggcag 1560
gacctccat tagaaatgct tattaactt ccttagtat agggtaatcc cttccgggaa 1620
accaagcccc agtactcagc aggagaaaca gaatggggaa cctcacgagg cagttttctc 1680
ccctcgggac ggttagccac tgaagaaggg aaaatacttt tgcctgcaac tatccaatgg 1740
aaattactta aaaccttca tcaaaccttt cacttaggca tcgatagcac ccatcagatg 1800
gccaaatcat tatttactgg accaggcctt ttcaaaacta tcaagcagat agtcagggcc 1860
tgtgaagtgt gccagagaaa taatccctg ccttatcgcc aagctccttc agggagaaca 1920
agaacaggcc attaccctgg agaagactgg caactgattt taccacaag cccaaacctc 1980
agggatttca gtatctacta gtctgggtag atactttcac ggggtgggca gaggccttcc 2040
cctgtaggac agaaaaggcc caagaggtaa taaaggcact agttcatgaa ataattccca 2100
gattcggact tccccaggc ttacagagtg acaatagccc tgctttccag gccacagtaa 2160
cccaggaggat atcccaggcg ttagggtatac gatatactt acactgcgcc tgaaggccac 2220
agtccctcagg gaaggtcgag aaaatgaatg aaacactcaa aggacatcta aaaaagcaaa 2280
cccaggaaac ccacctcaca tggcctgttc tgttgccctat agccttaaaa agaattctgca 2340
actttcccca aaaagcagga cttagcccat acgaaatgct gtatgggaag cccttcataa 2400
ccaatgacct tgtgcttgac ccaagacagc caacttagtt gcagacatca cctccttagc 2460
caaatatcaa caagtctta aaacattaca aggaacctat ccctgagaag agggaaaaga 2520
tattccacct aagtgcacgt gtattagtca agtcccttcc ctctaattcc ccatccctag 2580
atacatcctg ggaaggacc taccagtc ttttatctac cccaactgcg gttaaagtgg 2640
ctggagtggg gtcttgata catcacactt gagtcaaatc ctggatactg ccaaaggaa 2700
ctgaaaatcc aggagacaac gctagctatt cctgtgaacc tctagaggat ttgcgcctgc 2760
tcttcaaaaca acaaccagga ggaaaaatcg aagctgtaaa actacaaatg gagcccaaga 2820
tgagtccaa gactaagatc taccgcagac ccctggaccg gcctgttagc ccacgatctg 2880
atgttaatga catcaaaggc acccctcctg aggaaatctc agctgcacaa cctctactac 2940
gccccaatc agcaggaagc agttagagcg gtcgctggcc aacctccca acagcactta 3000
ggttttctctg ttgagatggg ggaactgagac acaggactag ctggatttcc taggctgatt 3060
aagaatccct aagcctagct gggaaaggtga ccacatccac ctttaaacac ggggcttgca 3120
acttagctca cacctgacca atcagagagc tcaactaaaat gctaattagg caaagacagg 3180
aggtaaagaa atagccaatc atttattgcc tgagagcaca gcaggaggga caatgatcgg 3240
gatataaacc caagttttcg agccggcaac ggcaaccccc tttgggtccc cttccctttgt 3300
atgggagctc tgttttcatg ctatttcact ctattaaatc ttgcaactgc aaaaaaaaaa 3360
aaaaaaaaaa aa

```

3372

<210> 29
 <211> 2372
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 29

```

actgcactct tctgggtccat gtttctttacg gctcgagctg agctttttgct caccgtccac 60
cactgctggt tgccaccacc gcagacctgc cgctgactcc catccctctg gatcctgcag 120
gggtgctcgct gtgctcctga tccagcgagg cgccatttgc cgctcccaat tgggctaaag 180
gcttgccatt gtccctgcac ggctaagtgc ctgggtttgt tctaattgag ctgaacacta 240
atcactgggt tccatgggtc tcttctgtga cccacggctt ctaatagaac tataacactt 300
accacatggc ccaagattcc attccttggg atccgtgagg ccaagaactc caggctcagag 360
aatacgaggc ttgccaccat ctgggaagcg gcctgctacc gtcttgggaag tgggtcacca 420
ccatcttggg agctctgtga gcaaggaccc cccggtaaca ttttggcaac caacgacgga 480
catccaaagt gatgggaaac gttcccgca agacaaaaac gcccttaaga cgtattcttg 540
agaattggga ccaatttgac cctcagacac taagaaagaa acgacttata tcttctgca 600
gtgccgcctg gcactcctga gggaagtata aattataaca ccattttaca gctagacctc 660
ttttgtagaa aaggcaaatg gagtgaagtgc ccataagtac aaactttctt ttcattaaga 720
gacaactcac aattatgtaa aaagtgtgat ttatgcccta cagggaagcct tcagagtcta 780
cctccctatc ccagcatccc cgactccttc ccaactaat aaggaccccc cttcaaccca 840
aatgggtccaa aaggagatag acaaaagggt aaacagtga ccaagagtg ccaatattcc 900
ccaattatga cccctccaag cagtgggagg aagagaatc ggcccagcca gagtgcattg 960
gcctttttct ctcccagact taaagcaaat aaaaacagac ttaggtaaat tctcagataa 1020
ccctgatggc tatattgatg ttttacaagg gttaggacaa ttctttgatc tgacatggag 1080
agatataatg tcactgctaa atcagacact aaccccaaat gagagaagtgc ccaccataac 1140
tgagcctga ggggttggcg tctctggtat ctcagtcagg tcaatggata nggatgacaa 1200
cagaaggaaa ganaatgatt cccacacagg cagcaggcag ttcccagctc agaccctcat 1260
tgggacacag aatcagaaca tggagattgg tgctgcagac atttgctaac ttgtgtgcta 1320
gaaggactaa ggaaaactag gaagaagtct atgaattact caatgatgtc caccataaca 1380
cagggaaggg aagaaaatcc tactgccttt ctggagagac taagggaggc attgaggaag 1440
cgtgcctctc tgtcacctga ctctctgaa ggccaactaa tcttaaagcg taagtttatc 1500
actcagtcag ctgcagacat tagaaaaaac ttcaaaagtc tgccgtaggc cgggagcaaa 1560
acttagaaac cctattgaac ttggcaacct cgggttttta taatagagat caggaggagc 1620
aggcggaaca ggacaaacgg gattaaaaaa aaggccaccg ctttagtcat gaccctcagg 1680
caagtggact ttggaggctc tggaaaaggg aaaagctggg caaattgaat gcctaattag 1740
gcttgcttcc agtgcggtct acaaggacac tttaaaaaag attgtccaag tagaagtaag 1800
ccgccccctc gtccatgccc cttattttcaa gggaatcact ggaaggccca ctgccccagg 1860
ggacaaaagg cttttgagtc agaagccact aaccagatga tccagcagca ggactgaggg 1920
tgcttggggc aagcgccatc ccatgccatc accctcacag agccctgggt atgcttgacc 1980
attgaggggc aggaagggtg tctcctggac actggtgcgg tcttcttagt cttactcttc 2040
tgtcccgga cactgtcctc cagatctgtc actattctga gggggtccnt aagacgggca 2100
gtcactagat actttttccc agccactaag ttatgaactg gggagcttta tctttttcac 2160
atgcttttct aattatgctt gaaagcccca ctacctgtt agggagagac attctagcaa 2220
aagcaggggc cattatacac ctgaacatag gagaaggaac acccgtttgt tgnccctg 2280
cttgaggaag gaattaatcc tgaagtctgg gcaacagaag gacaatatgg acgagccaaa 2340
gaatgcccg cctgttcaag ttaactaaa gg

```

2372

<210> 30
 <211> 7582
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

```

<400> 30
caacaatcgg gatataaacc caggcattcg agctggcaac agcagcccc ctttgggtcc 60
cttccctttg tatgggagct gttttcatgc tatttcaatc tattaatatc tgcaactgca 120
ctcttctggg ccatgtttct tacggctcga gctgagcttt tgctcaccgt ccaccactgc 180
tgtttgccc caccgcana ctcgcgctga ctcccatccc tctggatcct gcagggtgtc 240
cgctgtgctc ctgatccagc gargcgcca ttgcccctcc caattgggct aaaggcttgc 300
cattgtncct gcacggctaa gtgcctgggt ttgttctaata tgagctgaac actantcact 360
gggttccatg gttctcttct gtgacccacg gcttctaata kaactataac acttaccaca 420
tggcccaaga ttccattcct tggaatccgt gaggscacg aactccaggt cagagaatac 480
gargcttgcc accatcttgg aagcggcctg ctacertctt ggaagtgggt caccaccatc 540
ttgggagctc tgtgagcaag gacccccgg traccatttg gcraccamsr acggacatcc 600

```

```

maagtgatgg gaaacgttcc ccgcaagaca aaaacgcccc taagacgtat tctggaraat 660
tgggamaaat ttgaccctca gacactaaga aagaaacgac ttatatctct ctgcagtgcc 720
gcctggcact cctgaggga gtataaatta taacaccatc ttacagctag acytcttttg 780
tagaaaaggc aaatggagtg aagtgccata agtacaaact ttcttttcat taagagacaa 840
ctcacaatta tgtaaaaagt gtgattttat ccctacagga agccttcaga gtctacctcc 900
ctatcccagc atccccgact ccttccccc ytaataagga cccccctca acccaaatgg 960
tccaaaaggga gatagacaaa agggtaaaaca gtgaaccaa gaagtccaat attccccaat 1020
tatgaccctc cccaagcagt gggaggaaga gaattcggcc cagccagagt gcattgtgcyt 1080
tttytctcc cagacttaaa gcaaataaaa acagacttag gtaaattctc agataaycct 1140
gatggctata ttgrtggtttt acaagggtta ggacaattct ttgattctgac atggagagat 1200
atatatgtca ctgctaaatc agacactaac cccaaatgag agaagtgcc ccataactgc 1260
agcctgagrg ttggcgatc tctggatctc cagtcaggtc aatggatang gatgacaaca 1320
gaaggaaaga naatgattcc ccacaggcca gcargcagtt cccagctcas accctcattg 1380
gggacacaga aatcagtaac atgggagatt ggtgctgcag acatttgcta acttggtgctg 1440
tasaaggact aaggaaaact asgaagaaar tctaygaatt actcaatgat gtccaccata 1500
acacagggga agggaagaaa atcctactgc ctttctggag agactaaggg aggcattgag 1560
gaagcgtgcc tctctgtcac ctgactcttc tgaaggccaa ctaactctaa agcgtaagtt 1620
tatcactcag tcagctgcag acattagaaa aaacttcaaa agtctgccgt aggccggag 1680
caaaacttag aaaccctatt gaacttgga acytcggttt ttataatag agatcaggag 1740
gagcaggcgg aacaggacaa acgggattaa aaaaaggcc accgcttag tcatgaccct 1800
caggcaagtg gactttggag gctctggaaa agggaaaagc tgggcaaat gaatgcctaa 1860
tagggcttgc ttccagtgcg gtctacaagg acactttaa aaagattgtc caagtagaag 1920
taagccgccc cttcgtccat gcccttatt tcaagggaat cactggaagg cccactgccc 1980
caggggacaa aggtcttttg agtcagaagc cactaaccag atgatccagc agcaggactg 2040
aggggtgcctg gggcaagcgc catcccatgc catcaccctc acagagccct gggatgctt 2100
gaccattgag ggccaggaag gttgtctcct ggacactggg gcggtcttct tagtcttact 2160
cttctgtccc ggacaactgt cctccagatc tgtcactatt ctgagggggg cctnaagacg 2220
ggcagtcact agatacttly tcccagccac taagttatga actggggagc tttattcttt 2280
tcacatgctt ttctaattat gcttgaagc cccactacot tgttagggag agacattcta 2340
gcaaaagcag gggccattat acacctgaac ataggagaag gaacccccgt ttgttgncc 2400
cttgccttag gaaggaaatta atcctgaagt ctgggcaaca gaaggacaat atggacagc 2460
caaagaatgc ccgtcctgtt caagttaaac taaggattc cacttctttt cctaccacaa 2520
ggcagtagcc cctcagaccc aaggcccaac aaggattcca aaagattggt aaggacttaa 2580
aagcccaagg ctttagtaaaa ccatgcataa ctccctgcag taattccgta gtggattgag 2640
gaggaacaga aaccagtgga acagctgtac ctagccctta tactgtgmyt tcccaatac 2700
aggccgttgt ccttttatac acastcctgg acctmagga tgcttcttc tgcatccctg 2760
cagaggaagc agagtgggtt acastcctgg acctmagga tgcttcttc tgcatccctg 2820
tacctcctga ctctcaattc ttgtttgcct ttgaagatac ttcaaaccac rcactctaac 2880
tcacctggac trttttaccc caagggttca gggatagycc ccactatatt ggccaggcat 2940
tagcccaaga cttgagycar tymtcatacc tggacactct tgtccttcrg takgtggatg 3000
atctactttt rgcygccyrt tcagaaacct tgtgccatca agccacccaa gcrctcttma 3060
atctcctcgc yacctgtggc tacawggttt ccaaacsara rgctcarctc tgctcacagc 3120
aggttaataa cttaggrcta arattatcca aaggcaccar ggcctcagc gaggaayrya 3180
tccagcctat actggttat cctcatcyca aaaccctaaa gcaactaagr grrttccttg 3240
gcrtaayagg yttctgccga awatggattc ccaggtwtg gcraaatagc caggycatta 3300
watacastaa ttaaggaaac tcagaaagcc aataccatt tartaagatg gayamctgaa 3360
gymraagtgg ctttccaggc ccctaaagaa ggccttaaac ccaagyccca gtgttaagyt 3420
tgccaacrgg gcaagacttt ttttyatayr tcacagaaaa aaacagraay agctctrgga 3480
gtccttacac agrtccragg gaygagcttg caaccyrtgg cryacctgas taaggaaavt 3540
gatgtagtgg caaagggttg rcytcattgt ttaygggtag tgggtggcagc agcagtykta 3600
gtatctgaag cagttaaaat aatacagggr agagatctta ctgtgtggac atctcatgak 3660
gtgaayrgca tactcactgc taaaggagac ttgtggctgt cagacaacyg tttacttaaa 3720
trtcaggctc tattacttga arggocagtg ctgcractgt gcaattgtgc aactcttaac 3780
ccagycncat ttcttccaga caatgaagaa agataraay ataactgtca acaartaatt 3840
tetcaaacct atgccactcg aggggacctt ytagargttc cyttgactga tccygacctt 3900
caacttgtat actgatggaa gttcctttgt agaaaaagga cttcgaaaag yggggtatgc 3960
agtggtcagt gataatggaa tayttgaaag taatccctc actccaggaa ctagtgtctya 4020
gctrgcagaa ctaatagccy tcaytkgggc actagaatta ggagaagraa aaaggggyaaa 4080

```

tatatataca	gactcttrart	atgctyacct	agtctntccat	gccccatgmrg	caatatgsar	4140
agaaagggaa	ttcctaactt	cygagrgaac	acctatcama	catcaggaag	ccattaggar	4200
attattaytg	gcwgtacaga	aacctaraga	ggtggmagtc	ttactactgcy	ggggtcacatca	4260
naaaaggaaag	raaagggaaa	tasaagrgaa	ytgccaagca	katattgaag	cmaaaagagc	4320
tgcaaggcag	gacctcccat	tagaaatgct	tattaaactt	cccttagtat	agggtaatcc	4380
cttccgggaa	accaagcccc	agtactcagc	aggagaaaca	gaatggggaa	cctcacagg	4440
cagttttctc	ccctcgggac	gggttagccac	tgaagaagg	aaaatacttt	tgccctgcaac	4500
tatccaatgg	aaattactta	aaacccttca	tcaaaccctt	cacttaggca	tcgatagcac	4560
ccatcaratg	gccaatcat	tatttactgg	accaggcctt	ttcaaaacta	tcaagcarat	4620
aktcagggcc	tgtgaaktgt	gccararaaa	taatcccctg	cctyatcgcc	aagctccttc	4680
aggaraacaa	araacaggcc	attaccctgr	araaractgg	caactgattt	taccacacag	4740
cccaaacctc	agggatttca	gtatctacta	gtctgggtar	atactttcac	gggttgggca	4800
raggccttcc	cctgtaggac	agaaaaggcc	caagaggtaa	taaaggcact	agttcatgaa	4860
ataattccca	gattcggact	tccccgaggc	ttacagagt	acaatagccc	tgctttccag	4920
gccacagtaa	cccaggaggt	atcccaggcg	ttaggtatac	gatatacatt	acactgcgcc	4980
tgaaggccac	agtcctcagg	gaaggctcag	aaaatgaatg	aaayactcaa	aggacatcta	5040
aaaaagcaaa	cccaggaac	ccacctcaca	tggcctgytc	tgttgccctat	agccttaaaa	5100
agaatctgca	actttcccca	aaaagcagga	cttagcccat	acgaaatgct	gtatggagg	5160
cccttcataa	ccaatgacct	tgtgcttgac	ccaagacagc	caacttagtt	gcagacatca	5220
cctccttagc	caaatatcaa	caagttctta	aaacattaca	aggaacctat	ccctgagaag	5280
agggaaaaga	actattccac	ccwgtgaca	tggatttagt	caagtccctt	cycctcaatt	5340
ccccatccct	agatacatcc	tgggaaggac	cctaccaggt	cattttatyt	accccaactg	5400
cggttaaagt	ggctggagtg	gagtccttga	tacatcacac	ttgagtcaaa	tcctgggatac	5460
tgccaaagga	acctgaaaaat	ccaggagaca	acgctagcta	ttcctgtgaa	cctctagagg	5520
atgtgcgcct	gctcttcaaa	caacaaccag	gaggaaagta	actaaaatca	taaatcccc	5580
attgscctcc	cttatcatat	ttttctctkt	astgttsttt	yaccctsttt	cactctcact	5640
gcacccccctc	catgcccgtg	tatgaccagt	agctccccty	accmagagtt	tctatggaga	5700
atgcagcgtc	coggaaatat	tgatgcccac	tcgtatagga	gtctttstaa	gggaaccccc	5760
accttcactg	cccacaccca	tatgccccgc	aactgctatc	actctgccac	tctttgcatg	5820
catgcaaata	ctcattattg	gacaggaaaa	atgattaatc	ctagttgtcc	tggaaggactt	5880
ggagtccactg	tctgttgagc	ttacttcacc	caaactggta	tgtctgatgg	gggtggagtt	5940
caagatcagg	caagagaaaa	acatgtaaaa	gaagtaatct	cccaactcac	csgggtacat	6000
ggcacctcta	gcccctacaa	aggactagat	ctctcaaaac	tacatgaaac	cctccgtacc	6060
catactcgcc	tggtaaagcct	atttaatacc	accctcactg	ggctccatga	ggctcgggcc	6120
caaaacccta	ctaactgttg	gatatgcctc	cccctgaact	tcargccata	tgtttcaatc	6180
cctgtacctg	aacaatggaa	caacttcagc	acagaaataa	acaccacttc	cgttttagta	6240
ggacctcttg	tttccaatst	ggaaataacc	catacctcaa	acctcacctg	tgtaaaattt	6300
agcaatacta	catacacaac	caactcccaa	tgcatacagg	gggtaactcc	tcccacacaa	6360
atagtctgcc	tacctcagg	aatatttttt	gtctgtggta	cctcagccta	tcgttggttg	6420
aatggctctt	cagaatctat	gtgcttcctc	tcattcttag	tgcccccyat	grccatctac	6480
actgaacaag	atttatacag	ttatgtcata	tctaagcccc	gcaacaaaag	agtaccatt	6540
cttccttttg	ttataggagc	aggagtgcct	gggtgcactag	gtactggcat	tggcgggatac	6600
acaacctcta	ctcagttcta	ctacaaacta	tctcaagaac	taaattggga	catggaacgg	6660
gtcgcgcgact	ccctgggtcac	cttgcaagat	caacttaact	ccctagcagc	agtagtccct	6720
craaatcgaa	gagctttaga	ctygctaacc	gctgaragag	ggggaacctg	tttattttta	6780
ggggaagaat	gctgttatta	tgtaatacaa	tccggaatcg	tcactgagaa	agtttraagaa	6840
attcsagatc	gaatacaacg	takagcagar	gagcttcgaa	acactggacc	ctggggcctc	6900
ctcagccrat	ggatgccctg	gattctcccc	ttcttaggac	ctctagcagc	tataatattg	6960
ctactcctct	ttggaccctg	tatctttrac	ctccttggtta	actttgtctc	ttccagaatc	7020
gaagctgtra	aactacaaat	ggagcccaag	atgcagtcca	agactaagat	ctaccgcaga	7080
cccctggacc	ggcctgytag	cccacgatct	gatgttaatg	acatcaaagg	cacccctcct	7140
gaggaaatct	cagctgcaca	acctctacta	cgcccccaatt	cagcaggaag	cagtttagagc	7200
ggtsgtcggc	caacctcccc	aacagcactt	aggttttccct	gttgagatgg	gggactgaga	7260
gacaggacta	cgtggatttc	ctaggctgay	taagaatccy	taagcctags	tggaaggtg	7320
accacatcca	cctttaaaca	cggggccttg	aacttagytc	acacctgacc	aatcagagag	7380
ctcactaaaa	tgctaattag	gcaaagacag	gaggtaaaga	aatagccaat	catytattgc	7440
mtgagagcac	agcaggagg	acaatgatcg	ggatataaac	ccaagtyttc	gagccggcaa	7500
cggcaacccc	ctttgggtcc	cctccctttg	tatgggagct	ctgttttcat	gctatttcac	7560

tctattaaat cttgcacatg cr

7582

<210> 31

<211> 363

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Met Gly Asn Ile Pro Pro Lys Ala Lys Thr Pro Leu Arg Cys Ile Leu
 1 5 10 15

Glu Asn Trp Asp Gln Cys Asp Thr Gln Thr Leu Arg Lys Lys Arg Phe
 20 25 30

Ile Phe Phe Cys Ser Thr Ala Trp Pro Gln Tyr Pro Leu Gln Gly Arg
 35 40 45

Glu Thr Trp Leu Pro Glu Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Ile Ile Leu Gln
 50 55 60

Leu Asp Leu Phe Cys Arg Lys Glu Gly Lys Trp Ser Glu Val Pro Tyr
 65 70 75 80

Val Gln Thr Phe Phe Ser Leu Arg Asp Asn Ser Gln Leu Cys Lys Lys
 85 90 95

Cys Gly Leu Cys Pro Thr Gly Ser Pro Gln Ser Pro Pro Pro Tyr Pro
 100 105 110

Ser Val Pro Pro Pro Thr Pro Ser Ser Thr Asn Lys Asp Pro Pro Leu
 115 120 125

Thr Gln Thr Val Gln Lys Glu Ile Asp Lys Gly Val Asn Asn Glu Pro
 130 135 140

Lys Ser Ala Asn Ile Pro Arg Leu Cys Pro Leu Gln Ala Val Arg Gly
 145 150 155 160

Gly Glu Phe Gly Pro Ala Arg Val Pro Val Pro Phe Ser Leu Ser Asp
 165 170 175

Leu Lys Gln Ile Lys Ile Asp Leu Gly Lys Phe Ser Asp Asn Pro Asp
 180 185 190

Gly Tyr Ile Asp Val Leu Gln Gly Leu Gly Gln Ser Phe Asp Leu Thr
 195 200 205

Trp Arg Asp Ile Met Leu Leu Leu Asn Gln Thr Leu Thr Pro Asn Glu
 210 215 220

Arg Ser Ala Ala Val Thr Ala Ala Arg Glu Phe Gly Asp Leu Trp Tyr
 225 230 235 240

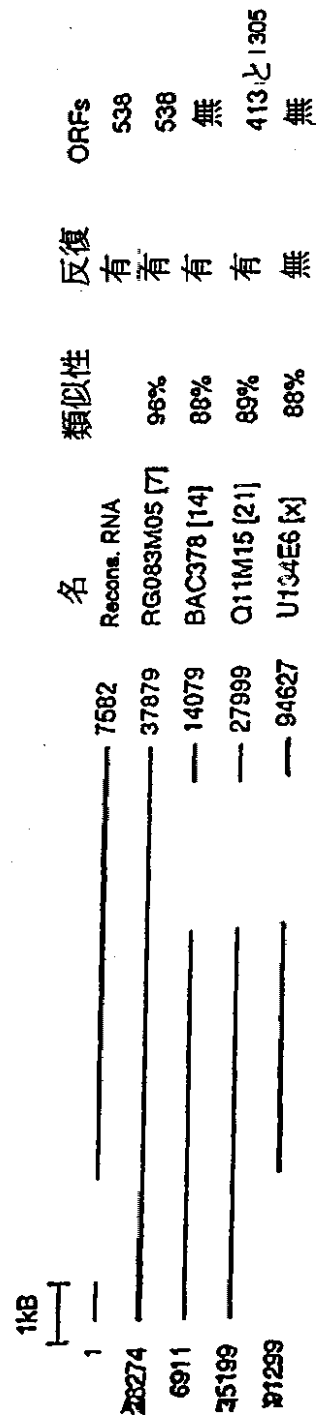
Leu Ser Gln Val Asn Asn Arg Met Thr Thr Glu Glu Arg Thr Thr Pro
 245 250 255

Thr Gly Gln Gln Ala Val Pro Ser Val Asp Pro His Trp Asp Thr Glu

260	265	270
Ser Glu His Gly Asp Trp Cys	His Lys His Leu Leu Thr Cys Val Leu	
275	280	285
Glu Gly Leu Arg Lys Thr Arg Lys Lys Pro Met Asn Tyr Ser Met Met		
290	295	300
Ser Thr Ile Thr Gln Gly Lys Glu Glu Asn Pro Thr Ala Phe Leu Asp		
305	310	315
Arg Leu Arg Glu Ala Leu Arg Lys His Thr Ser Leu Ser Pro Asp Ser		
325	330	335
Ile Glu Gly Gln Leu Ile Leu Lys Asp Lys Phe Ile Thr Gln Ser Ala		
340	345	350
Ala Asp Ile Arg Lys Asn Phe Lys Ser Leu Pro		
355	360	

【図1】

FIG 1



【図2】

FIG 2

10	20	30	40	50	
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	
OCTAGAAAGT	ATTCTGGAGA	ATTGGGAACA	ATGTGACACT	CAGACCCCTAA	50
P R T Y S G E	L G P M . H S	D A K			
L E R I L E N	W D Q C D T	Q T L R			
. N V F W R	I G T N V T L	R R .			
GAAAGAAACG	ATTTATATTC	TTCTGCAGTA	CCGCTGGGC	ACAATATCCT	100
K E T I Y I L	L Q Y R L A	T I S S			
K K R F I F	F C S T A W P	Q Y P			
E R N D L Y S	S A V P P G H	N I L			
CTTCAAGGGA	GAGAAACCTG	GCTTCTCTGAG	GGAAGTATAA	ATTATAACAT	150
S R E R N L A	S . G K Y K L . H				
L Q G R E T W	L P E G S I N	Y N I			
F K G E K P G	F L R E V . I	I T S			
CATCTTACAG	CTAGACCTCT	TCTGTAGAAA	GGAGGGCAAA	TGGAGTGAAG	200
H L T A R P L	L . K G G Q M E . S				
I L Q L D L F	C R K E G K W S E V				
S Y S . T S	S V E R R A N	G V K			
TGCCATATGT	GCAAACCTTC	TTTTCATTAA	GAGACAACTC	ACAATTATGT	250
A I C A N F L	F I K R Q L T I M .				
P Y V Q T F	F S L R D N S Q L C				
C H M C K L S	F H . E T T H	N Y V			
AAAAAGTGIG	GTTTATGCCC	TACAGGAAGC	OCTCAGAGTC	CACTCTCCCTA	300
K V W F M P	Y R K P S E S T S L				
K K C G L C P	T G S P Q S P P P Y				
K S V V Y A L	Q E A L R V H L P T				
CCCCAGGGTC	CCCTCCCCGA	CTCCTTCTTC	AACATAATAG	GACCCCCCTT	350
P Q R P L P D	S F L N . . G P P F				
P S V P S P T	P S S T N K D P P L				
P A S P P R	L L P Q L I R T P L				
TAACCCAAAC	GGTCCAAAAG	GAGATAGACA	AAGGGGTAAA	CAATGAACCA	400
N P N G P K G	D R Q R G K Q . T K				
T Q T V Q K	E I D K G V N N E P				
. P K R S K R	R . T K G . T M N Q				
AAGAGTGGCA	ATATTGCCCC	CTCCAAGCAG	TGAGAGGAGG		450
E C Q Y S P	I M P P P S S E R R				
K S A N I P R	L C P L Q A V R G G				
R V P I F P D	Y A P S K Q . E E E				
AGAATTCGGC	CCAGCCAGAG	TGCTGTATCC	TTTTCTCTTC	TCAGACTTAA	500
R I R P S Q S	A C T F F S L R L K				
E F G P A R V	P V P F S L S D L K				
N S A Q P E	C L Y L F L S Q T .				

【図2-1】

FIG 2 (suite)

	10	20	30	40	50	
	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	
	AGCAAATTAA	AATAGACCTA	GGTAAATTCT	CAGATAAACC	TGACGGCTAT	550
	A N .	N R P R .	I L R .	P .	R L Y	
	Q I K	I D L	G K F S	D N P	D G Y	
	S K L K .	T .	V N S	Q I T L	T A I	
	ATIGATGITT	TACAAGGGIT	AGGACAATCC	TTTGATCTGA	CATGGAGAGA	600
	. C F	T R V	R T I L .	S D	M E R	
	I D V L	Q G L	G Q S	F D L T	W R D	
	L M F	Y K G .	D N P	L I .	H G E I	
	TATAATGITA	CTACTAAATC	AGACACTAAC	CCCAAATGAG	AGAAGTGGCG	650
	Y N V T	T K S	D T N	P K .	E K C R	
	I M L	L L N Q	T L T	P N E	R S A A	
	. C Y Y .	I R H .	P Q	M R	E V P	
	CTGTAACTGC	AGCCCGAGAG	TTTGGGCGATC	TTTGGTATCT	CAGTCAGGCC	700
	C N C	S P R V	W R S	L V S	Q S G Q	
	V T A	A R E	F G D L	W Y L	S Q A	
	L .	L Q	P E S	L A I	F G I S	V R P
	AACAAAGGA	TGACAACAGA	GGAAAGAACA	ACTUCCACAG	GCCAGCAGGC	750
	Q .	D D N R	G K N N	S H R	P A G	
	N N R M	T T E	E R T	T P T G	Q Q A	
	T I G .	Q Q R	K E Q	L P Q	A S R Q	
	AGTTCOCAGT	GTAGACCCIC	ATTGGGACAC	AGAATCAGAA	CATGGAGATT	800
	S S Q C	R P S	L G H	R I R T	W R L	
	V P S	V D P H	W D T	E S E	H G D W	
	F P V .	T L	I G T Q	N Q N	M E I	
	GGTCCACAA	ACATTTCCTA	ACTTGGGTGC	TAGAAGGACT	GAGCAAACT	850
	V P Q	T F A N	L R A	R R T	E E N .	
	C H K	H L L	T C V L	E G L	R K T	
	G A T N	I C .	L A C .	K D .	G K L	
	AGGAAGAAGC	CTATGAATTA	CTCAATGATG	TOCACTATAA	CACAGGGAAA	900
	E E A	Y E L	L N D V	H Y N	T G K	
	R K K P	M N Y	S M M	S T I T	Q G K	
	G R S	L .	I T Q .	C P L .	H R E R	
	GGAGAAAAT	CTTACTGCTT	TTCTGGACAG	ACTAAGGGAG	GCATTGAGCA	950
	G R K S	Y C F	S G Q	T K G G	I E E	
	E E N	L T A F	L D R	L R E	A L R K	
	K K I	L L L	F W T D .	G R H .	G	
	AGCATACCTC	CCTGTACCT	GACTCTATTG	AAGGCCAACT	AATCTTAAAG	1000
	A Y L	P V T .	L Y .	R P T	N L K G	
	H T S	L S P	D S I E	G Q L	I L K	
	S I P P	C H L	T L L	K A N .	S . R	

【図2-2】

FIG 2 (suite)

10	20	30	40	50	
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	
GATAAGTTTA	TCACTCAGTC	AGCTGCAGAC	ATTAGAAAAA	ACTTCAAAAG	1050
. V Y H S V	S C R H .	K K L Q K			
D K F I T Q S	A A D I R K N	F K S			
I S L S L S Q	L Q T L E K	T S K V			
TCTGCTTAG	GCCCCGAGCA	GAAGTTAGAA	ACCTTATTTA	ACTTGGCATC	1100
S A L G P E Q	N L E T L F N	L A S			
L P . A R S R	T . K P Y L	T W H P			
C L R P G A	E L R N P I .	L G I			
CTCAGTTTTT	TATAATAGAG	ATCAGGAGGA	GCAGGCGAAA	CGGACAAAC	1150
S V F Y N R D	Q E E Q A K	R D K R			
Q F F I I E	I R R S R R N	G T N			
L S F L . .	R S G G A G E T	G Q T			
GGGATAAAAA	AAAAAGGGGG	GGTCCACTAC	TITAGTCATG	GGCTCAGGC	1200
D K K K R G	G P L L . S W	P S G			
G I K K K G G	V H Y F S H G	P Q A			
G . K K K G G	S T T L V M	A L R Q			
AAGCAGACTT	TGGAGGCTCT	GCAAAAGGGA	AAAGCTGGGC	AAATCAAATG	1250
K Q T L E A L	Q K G K A G Q	I K C			
S R L W R L C	K R E K L G	K S N A			
A D F G G S	A K G K S W A	N Q M			
CCTAATAGGG	CTGGCTTCCA	GTCGGTCTA	CAAGGACACT	TTAAAAAGA	1300
L I G L A S S	A V Y K D T	L K K I			
. . G W L P	V R S T R T L	. K R			
P N R A G F Q	C G L Q G H F	K K D			
TTATCCAGT	AGAAATAGC	CGCCCCCTTG	TCATGCCCC	TTAGGTCAAG	1350
I Q V E I S	R P L V H A P	Y V K			
L S K . K .	A A P L S M P L	T S R			
Y P S R N K P	P P C P C P	L R Q G			
GGATCACTG	GAAGGCCCC	TGCCCCAGGG	GATCAAGATA	CTCAGATCA	1400
G I T G R P T	A P G D E D T	L S Q			
E S L E G P L	P Q G M K I	L . V R			
N H W K A H	C P R G . R Y	S E S			
GAAGCCATTA	ACCAGATGAT	CCAGCAGGAG	CATGAGGGT	GGCCCCGGCG	1450
K P L T R . S	S S R T E G	A R G E			
S H . P D D	P A A G L R V	P G A			
E A I N Q M I	Q Q Q D . G C	P G R			
AGCGCCAGCC	CATGCCATCA	CCCTCAGAGA	GGCCCCGGTA	TGTTTGACCA	1500
R Q P M P S	P S Q S P G Y	V . P			
S A S P C H H	P H R A P G M	F D H			
A P A H A I T	L T E P R V	C L T I			

【図2-3】

FIG 2 (note)

10	20	30	40	50
1234567890	1234567890	1234567890	1234567890	1234567890
TTGAGAGCCA A				
				1511
L R A				
. E P				
E S Q				

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成13年4月17日（2001. 4. 17）

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 核酸断片であって、前記断片は、自己免疫疾患に関連する、又は妊娠の失敗若しくは妊娠の病理的状态に関連する内因性レトロウィルスのgag遺伝子の少なくとも一の部分からなり、前記部分は、配列番号2及び配列番号2に属するが配列番号1には属さないあらゆる連続したヌクレオチドの列から選ばれ、発現産物をコードすることを特徴とする断片、又はその断片の相補配列。

【請求項2】 ヒト染色体1, 3, 6, 7及び16の少なくとも1つから単離できることを特徴とする請求項1記載の断片。

【請求項3】 少なくともヒト染色体3から単離できることを特徴とする請求項2記載の断片。

【請求項4】 前記発現産物がメッセンジャーRNAであることを特徴とする請求項1記載の断片。

【請求項5】 前記発現産物が、自己免疫疾患を患う患者からの生物学的試料に存在する抗体により免疫的に認識されることを特徴とする請求項1記載の断片。

【請求項6】 前記自己免疫疾患が多発性硬化症であることを特徴とする請求項5記載の断片。

【請求項7】 請求項1乃至6のいずれか1項記載の断片のgag遺伝子の少なくとも前記部分の転写により得られるものである、転写産物。

【請求項8】 生物学的試料中に、ヒトゲノムのDNAに組み込まれ、自己免疫疾患に関連する、又は妊娠の失敗若しくは妊娠の病理的状态に関連する内因性レトロウィルスのgag遺伝子に属するヌクレオチド配列を検出する方法であって

、
—前記生物学的試料からの細胞内DNAの抽出の前工程を行い、ついで細胞内DNAの増幅を、例えばPCRにより、配列番号4乃至配列番号9及び配列番号12乃至配列番号17から特に選ばれるプライマーを用いて、少なくとも1サイクル行なうこと、
—ハイブリダイゼーションに適切な条件下で、特に高ストリンジェンシーの条件下で、試料内に存在する細胞内DNAを所定のプローブと接触させること、ここで、該プローブは、前記ヌクレオチド配列とハイブリダイズし、ハイブリダイゼーション複合体を形成することが可能で、かつ配列番号3の、少なくとも15、好ましくは17、有利には19の連続したヌクレオチドを含むか、又は配列番号3からなるものである、
—適当な手段でハイブリダイゼーション複合体を検出すること
を特徴とする方法。

【請求項9】 前記プローブが、例えば放射性トレーサー又は酵素などのトレーサーで標識されているものであることを特徴とする請求項8記載の方法。

【請求項10】 生物学的試料中に、ヒトゲノムのDNAに組み込まれ、自己免疫疾患に関連する、又は妊娠の失敗若しくは妊娠の病理的状态に関連する内因性レトロウィルスのgag遺伝子に属するヌクレオチド配列を検出する方法であって、

—前記生物学的試料から、任意に単離された染色体からのもの、の細胞内DNAの抽出の前工程を行い、ついで細胞内DNAの増幅を、例えばPCRにより、配列番号4乃至配列番号9及び配列番号12乃至配列番号17から特に選ばれるプライマーを用いて、少なくとも1サイクル行うこと、
—増幅産物のインビトロ転写／翻訳の工程を行うこと、及び
—転写／翻訳工程由来の産物を、自己免疫疾患の患者からの血清又は血漿と反応させること、
を特徴とする方法。

【請求項11】 前記生物学的試料が、血清、血漿、関節液、及び尿から選択される生物学的液体であることを特徴とする請求項8乃至10のいずれか1項

記載の方法。

【請求項12】 インビトロでT細胞増殖を調べる及び／又はモニターする方法であって、患者からのT細胞を、請求項11に記載された方法で取得された転写／翻訳産物、又は配列番号31に含まれる合成ペプチドのいずれかと接触させる方法。

【請求項13】 患者から単離された染色体のin situ分子標識の方法であって、配列番号3の全部又は一部を含む、適当なトレーサーで、標識されたプローブを用いる方法。

【請求項14】 細菌宿主で発現カセットを用いて得られる組換えタンパク質であって、そのタンパク質配列が配列番号31からなることを特徴とするタンパク質。

【請求項15】 細菌宿主が大腸菌であることを特徴とする請求項14記載のタンパク質。

【請求項16】 自己免疫疾患を検出するための又は妊娠をモニターするための試薬であって、請求項1乃至6のいずれか1項記載の少なくとも一の断片、請求項11記載の方法で得られる一の転写／翻訳産物、配列番号31に含まれる一の合成ペプチド、または請求項15又は16記載の一のタンパク質を含む試薬。

【請求項17】 生物学的試料中で、自己免疫疾患に対する感受性を検出するための、又は妊娠をモニターするための、請求項1乃至6のいずれか1項記載の断片の、請求項11記載の方法で得られる一の転写／翻訳産物の、配列番号31に含まれる一の合成ペプチドの、又は請求項15又は16記載のタンパク質の使用。

【請求項18】 前記自己免疫疾患が多発性硬化症であること特徴とする請求項17記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0042

【補正方法】変更

【補正の内容】**【0042】**

得られたクローンは、C12と命名され、gag遺伝子のマトリックスとキャプシド領域に相当する、363アミノ酸（配列番号31）をコードする1089bp（配列番号2の断片434-1521）のN-末端領域にオープンリーディングフレームを有する1511bp領域を定義することを可能にする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/FR 00/00144	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C12N15/11 C07K14/15 C12Q1/68 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 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, STRAND, WPI Data, BIOSIS	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
X	FR 2 765 588 A (BIO MERIEUX) 8 January 1999 (1999-01-08) the whole document
X	WO 98 23755 A (BIO MERIEUX) 4 June 1998 (1998-06-04) the whole document
	1-5, 8-12, 16-22
	1-5, 8-22

	--- --
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 21 November 2000	Date of mailing of the international search report 27/11/2000
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 Panzica, G

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 00/00144

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PERRON H ET AL: "MOLECULAR IDENTIFICATION OF A NOVEL RETROVIRUS REPEATEDLY ISOLATED FROM PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA,US,NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, vol. 94, 1 July 1997 (1997-07-01), pages 7583-7588, XP002062853 ISSN: 0027-8424 the whole document ---	1-5, 8-12, 16-22
X	PERRON H ET AL: "IN VITRO TRANSMISSION AND ANTIGENICITY OF A RETROVIRUS ISOLATED FROM A MULTIPLE SCLEROSIS PATIENT" RESEARCH IN VIROLOGY,FR,ELSEVIER, PARIS, vol. 143, no. 5, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 337-350, XP000569296 ISSN: 0923-2516 the whole document ---	1-5, 8-12, 16-22
X	KOMURIAN-PRADEL F. ET AL.: "Molecular identification and characterization of a novel retrovirus (MSRV) isolated from patients with multiple sclerosis (MS)" JOURNAL OF NEUROIMMUNOLOGY, vol. 90, no. 1, September 1998 (1998-09), page 75 XP000892882 abstract ---	1-5,8-22
P,X	WO 99 02696 A (BIO MERIEUX ;BESEME FREDERIC (FR); BLOND JEAN LUC (FR); BOUTON OLI) 21 January 1999 (1999-01-21) cited in the application the whole document ---	1-5,8-22
X	FR 2 737 500 A (BIO MERIEUX) 7 February 1997 (1997-02-07) the whole document ---	1-5,8-22
X	WO 94 28138 A (UNIV LONDON ;GARSON JEREMY (GB); TUKE PHILIP (GB)) 8 December 1994 (1994-12-08) the whole document ---	1-3, 8-12,21, 22
T	KOMURIAN-PRADEL F. ET AL.: "Molecular cloning and characterization of MSRV-related sequences associated with retrovirus-like particles" VIROLOGY, vol. 260, no. 1, July 1999 (1999-07), page 1-9 XP000891352 ORLANDO US the whole document ---	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR 00/00144

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 731 168 A (BIO MERIEUX) 11 September 1996 (1996-09-11) abstract ---	1-22
A	WO 93 20188 A (BIO MERIEUX ; PERRON HERVE (FR); SEIGNEURIN JEAN MARIE (FR)) 14 October 1993 (1993-10-14) the whole document ---	1-22
A	WO 93 07259 A (SCLEROSEFORENINGEN THE DANISH) 15 April 1993 (1993-04-15) abstract ---	1-22
A	WO 95 21256 A (BIO MERIEUX ; PERRON HERVE (FR); MALLET FRANCOIS (FR); MANDRAND BER) 10 August 1995 (1995-08-10) the whole document -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 00/00144

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2765588 A	08-01-1999	AU 8545098 A	08-02-1999
		EP 0996731 A	03-05-2000
		WO 9902666 A	21-01-1999
WO 9823755 A	04-06-1998	EP 0942987 A	22-09-1999
WO 9902696 A	21-01-1999	AU 8447098 A	08-02-1999
		EP 1000158 A	17-05-2000
FR 2737500 A	07-02-1997	AU 6823296 A	05-03-1997
		BG 101355 A	30-12-1997
		BR 9606566 A	30-12-1997
		CA 2201282 A	20-02-1997
		CZ 9701357 A	17-06-1998
		EP 0789077 A	13-08-1997
		WO 9706260 A	20-02-1997
		HU 9900425 A	28-05-1999
		JP 11502416 T	02-03-1999
		NO 971493 A	03-06-1997
		NZ 316080 A	29-04-1999
		PL 319512 A	18-08-1997
		SK 56797 A	09-09-1998
		US 6001987 A	14-12-1999
WO 9428138 A	08-12-1994	AU 676568 B	13-03-1997
		AU 6760094 A	20-12-1994
		CA 2163641 A	08-12-1994
		EP 0700441 A	13-03-1996
		JP 8511936 T	17-12-1996
		US 6136528 A	24-10-2000
EP 0731168 A	11-09-1996	FR 2731356 A	13-09-1996
		AU 5007396 A	02-10-1996
		BR 9605926 A	02-09-1997
		CA 2171242 A	10-09-1996
		CZ 9603287 A	12-03-1997
		WO 9628552 A	19-09-1996
		JP 8322579 A	10-12-1996
		NO 964760 A	08-11-1996
		NZ 303694 A	24-11-1997
		PL 317200 A	17-03-1997
WO 9320188 A	14-10-1993	FR 2689519 A	08-10-1993
		FR 2689520 A	08-10-1993
		AT 188993 T	15-02-2000
		AT 173760 T	15-12-1998
		CA 2110702 A	14-10-1993
		CA 2110703 A	14-10-1993
		DE 69322227 D	07-01-1999
		DE 69322227 T	22-04-1999
		DE 69327623 D	24-02-2000
		DE 69327623 T	31-08-2000
		DK 587873 T	17-07-2000
		DK 592636 T	09-08-1999
		EP 0587873 A	23-03-1994
		EP 0592636 A	20-04-1994
		EP 0957162 A	17-11-1999
		ES 2142864 T	01-05-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00144

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9320188 A		FR 2689521 A	08-10-1993
		WO 9320189 A	14-10-1993
		US 5585262 A	17-12-1996
		US 5650318 A	22-07-1997
		US 5925555 A	20-07-1999
		US 6071736 A	06-06-2000
WO 9307259 A	15-04-1993	AU 664049 B	02-11-1995
		AU 2770992 A	03-05-1993
		CA 2121030 A	15-04-1993
		EP 0609305 A	10-08-1994
WO 9521256 A	10-08-1995	FR 2715936 A	11-08-1995
		FR 2715938 A	11-08-1995
		FR 2715939 A	11-08-1995
		FR 2715937 A	11-08-1995
		FR 2727428 A	31-05-1996
		FR 2728585 A	28-06-1996
		AU 704440 B	22-04-1999
		AU 1711495 A	21-08-1995
		CA 2141907 A	05-08-1995
		DE 674004 T	19-09-1996
		EP 0674004 A	27-09-1995
		FI 954699 A	03-10-1995
		JP 8511170 T	26-11-1996
		NO 953925 A	04-12-1995
		NZ 279855 A	27-05-1998
		US 5871996 A	16-02-1999
		US 5962217 A	05-10-1999
		US 5800980 A	01-09-1998
		US 5871745 A	16-02-1999

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)	
G O 1 N	33/53	G O 1 N	33/564	Z
	33/564		33/566	
	33/566		33/569	H
	33/569		33/58	A
	33/58	C 1 2 P	21/02	C
// C 1 2 P	21/02	C 1 2 N	15/00	Z N A A
Fターム(参考)	2G045 AA25 CA26 CB03 DA12 DA13			
	DA14 FB02 FB03 FB07			
	4B024 AA11 BA80 CA04 DA06 EA04			
	GA11 HA12			
	4B063 QA01 QA12 QA18 QA19 QQ02			
	QQ03 QQ42 QR56 QR62 QR69			
	QS24 QS25 QS34			
	4B064 AG01 CA02 CA19 CC24 CE14			
	DA13			
	4H045 AA10 AA30 BA10 CA01 EA50			
	FA74 GA22 GA30 HA05			

专利名称(译)	内源性核酸片段与自身免疫疾病，标记方法和试剂有关		
公开(公告)号	JP2002534980A	公开(公告)日	2002-10-22
申请号	JP2000594929	申请日	2000-01-21
[标]申请(专利权)人(译)	生物梅里埃公司		
申请(专利权)人(译)	Beio梅里埃		
[标]发明人	グラウシア・パラン・ホス・バカラ フランソワ・マレ セシル・ヴワセ		
发明人	グラウシア・パラン・ホス・バカラ フランソワ・マレ セシル・ヴワセ		
IPC分类号	G01N33/53 C07K14/15 C07K14/47 C12N15/09 C12N15/48 C12P21/02 C12Q1/02 C12Q1/68 C12Q1/70 G01N33/564 G01N33/566 G01N33/569 G01N33/58		
CPC分类号	C07K14/005 C07K14/4713 C12N2740/10022 C12Q1/702		
FI分类号	C07K14/15 C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/564.Z G01N33/566 G01N33/569.H G01N33/58.A C12P21/02.C C12N15/00.ZNA.A		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA26 2G045/CB03 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB07 4B024/AA11 4B024/BA80 4B024/CA04 4B024/DA06 4B024/EA04 4B024/GA11 4B024/HA12 4B063/QA01 4B063/QA12 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ03 4B063/QQ42 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QR69 4B063/QS24 4B063/QS25 4B063/QS34 4B064/AG01 4B064/CA02 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/CE14 4B064/DA13 4H045/AA10 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA01 4H045/EA50 4H045/FA74 4H045/GA22 4H045/GA30 4H045/HA05		
优先权	1999000888 1999-01-21 FR		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了分离形式的逆转录病毒型内源核酸片段，其中所述片段与自身免疫疾病相关，或与妊娠失败或妊娠病理状况相关的内源逆转录病毒片段。本发明涉及包含病毒gag基因的至少一部分或由其组成的片段，该部分至少直接或间接编码表达产物或该片段的互补序列。此外，本发明涉及用于检测属于该片段的内源核苷酸序列的方法和包含该片段的试剂。

