

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-503587

(P2006-503587A)

(43) 公表日 平成18年2月2日(2006.2.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C12Q 1/68 (2006.01)	C12Q 1/68 ZNAA	4B024
C12Q 1/02 (2006.01)	C12Q 1/02	4B029
GO1N 33/53 (2006.01)	GO1N 33/53 M	4B063
GO1N 37/00 (2006.01)	GO1N 37/00 IO2	
C12N 15/09 (2006.01)	C12N 15/00 A	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 126 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-553404 (P2004-553404)	(71) 出願人	501271033 バンダービルト・ユニバーシティ VANDERBILT UNIVERSITY アメリカ合衆国37212テネシー州ナッシュビル、セブンティーンズ・アベニュー・サウス1207番、スイート105
(86) (22) 出願日	平成15年5月16日 (2003.5.16)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 稔
(85) 翻訳文提出日	平成17年1月14日 (2005.1.14)	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/015449	(74) 代理人	100064610 弁理士 中嶋 正二
(87) 国際公開番号	W02004/046098	(74) 代理人	100072730 弁理士 小島 一晃
(87) 国際公開日	平成16年6月3日 (2004.6.3)		
(31) 優先権主張番号	60/381,055		
(32) 優先日	平成14年5月16日 (2002.5.16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自己免疫疾患の予測方法

(57) 【要約】

本発明は、対照における自己免疫疾患を検出する方法を提供し、これは、生物学的試料を対象から採取すること；該生物学的試料における少なくとも2個の遺伝子の発現レベルを決定すること；およびそれぞれの遺伝子の発現レベルをスタンダードと比較すること（ここで、該比較により、対象における自己免疫疾患の存在を検出する）による。本発明の方法を行うための組成物およびキットも提供される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象における自己免疫疾患を検出する方法であって、

(a) 生物学的試料を対象から採取すること；

(b) 該生物学的試料における少なくとも 2 個の遺伝子の発現レベルを決定すること；および

(c) 段階 (b) で決定されたそれぞれの遺伝子の発現レベルをスタンダードと比較すること (ここで、該比較により、該対象の自己免疫疾患の存在を検出する)、

を含む、方法。

【請求項 2】

自己免疫疾患が、関節リウマチ (R A)、全身性エリテマトーデス (S L E)、多発性硬化症 (M S)、1 型 (すなわち、インシュリン依存性) 糖尿病 (I D D M)、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

生物学的試料が細胞である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

細胞が末梢血単核細胞である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

対象が動物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

動物が哺乳類である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

哺乳類がヒトである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

決定が、ノーザンブロット法、核酸マイクロアレイとのハイブリダイゼーション法、および逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法 (R T - P C R) からなる群から選択される技術を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

R T - P C R 法が定量的 R T - P C R 法である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

決定が、配列番号：1 ~ 70 により表される少なくとも 2 個の遺伝子の発現レベルの決定である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

決定が、配列番号：1 ~ 70 により表される少なくとも 5 個の遺伝子の発現レベルの決定である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

決定が、配列番号：1 ~ 70 により表される少なくとも 10 個の遺伝子の発現レベルの決定である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

決定が、配列番号：1 ~ 70 により表される少なくとも 20 個の遺伝子の発現レベルの決定である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

決定が、配列番号：1 ~ 70 により表される少なくとも 25 個の遺伝子の発現レベルの決定である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 15】

決定が、配列番号：1 ~ 70 により表される全遺伝子の発現レベルの決定である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 16】

比較が、

(a) 集団におけるそれぞれの遺伝子についての平均発現レベルを確立すること (ここで

10

20

30

40

50

、該集団は、統計学上有意な数の正常対象および1以上の異なる自己免疫疾患を有する対象を含む)、

(b) 第1の値を、対象での発現レベルが該集団での平均発現レベルより高い、それぞれの遺伝子に対して、そして第2の値を、対象での発現レベルが該集団での平均発現レベルより低い、それぞれの遺伝子に対して指定すること; および

(c) 段階(b)で指定された値を足し、合計を得ること(ここで、該合計が、対象における自己免疫疾患の存在または非存在の指標である)、を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項17】

対象における自己免疫疾患を診断する方法であって、

(a) 多数の核酸配列を含むアレイを用意すること(ここで、それぞれの核酸配列が、既知遺伝子に対応する)、

(b) 対象由来の生物学的試料を用意すること(ここで、該生物学的試料は核酸を含む)、

(c) 該生物学的試料をアレイとハイブリダイズさせること、

(d) 該生物学的試料がハイブリダイズするアレイ上の全核酸を検出すること、

(e) 検出されたそれぞれの核酸についての相対的発現レベルを決定すること、

(f) 検出された核酸について相対的発現レベルの特性を創成すること、

(g) 創成された特性をスタンダードの特性と比較すること(ここで、該比較により、対象における自己免疫疾患を診断する)、

を含む、方法。

【請求項18】

自己免疫疾患が、関節リウマチ(RA)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性硬化症(MS)、1型(インシュリン依存性)糖尿病(IDDM)、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

アレイが、マイクロアレイチップおよびメンブレンベースフィルターアレイからなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項20】

アレイが、配列番号: 1~70により表される少なくとも2個の遺伝子を含む、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

アレイが、配列番号: 1~70により表される少なくとも5個の遺伝子を含む、請求項19に記載の方法。

【請求項22】

アレイが、配列番号: 1~70により表される少なくとも10個の遺伝子を含む、請求項19に記載の方法。

【請求項23】

アレイが、配列番号: 1~70により表される少なくとも20個の遺伝子を含む、請求項19に記載の方法。

【請求項24】

アレイが、配列番号: 1~70により表される少なくとも25個の遺伝子を含む、請求項19に記載の方法。

【請求項25】

アレイが、配列番号: 1~70により表される全遺伝子を含む、請求項19に記載の方法。

【請求項26】

アレイが、少なくとも1個の内部対照遺伝子をさらに含む、請求項19に記載の方法。

【請求項27】

生物学的試料が細胞である、請求項17に記載の方法。

10

20

30

40

50

- 【請求項 28】
細胞が末梢血単核細胞である、請求項 27 に記載の方法。
- 【請求項 29】
対象が動物である、請求項 17 に記載の方法。
- 【請求項 30】
動物が哺乳類である、請求項 29 に記載の方法。
- 【請求項 31】
哺乳類がヒトである、請求項 30 に記載の方法。
- 【請求項 32】
決定が、ノーザンブロット法、核酸マイクロアレイとのハイブリダイゼーション法、および逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法 (RT-PCR) からなる群から選択される技術を含む、請求項 17 に記載の方法。 10
- 【請求項 33】
RT-PCR 法が定量的 RT-PCR 法である、請求項 32 に記載の方法。
- 【請求項 34】
決定が、配列番号：1～70 により表される少なくとも 2 個の遺伝子の発現レベルの決定である、請求項 17 に記載の方法。
- 【請求項 35】
決定が、配列番号：1～70 により表される少なくとも 5 個の遺伝子の発現レベルの決定である、請求項 34 に記載の方法。 20
- 【請求項 36】
決定が、配列番号：1～70 により表される少なくとも 10 個の遺伝子の発現レベルの決定である、請求項 34 に記載の方法。
- 【請求項 37】
決定が、配列番号：1～70 により表される少なくとも 20 個の遺伝子の発現レベルの決定である、請求項 34 に記載の方法。
- 【請求項 38】
決定が、配列番号：1～70 により表される少なくとも 25 個の遺伝子の発現レベルの決定である、請求項 26 に記載の方法。
- 【請求項 39】
決定が、配列番号：1～70 により表される全遺伝子の発現レベルの決定である、請求項 34 に記載の方法。 30
- 【請求項 40】
比較が、
(a) 集団におけるそれぞれの遺伝子の平均発現レベルを確立すること (ここで、該集団は、統計学上有意味な数の正常対象および 1 以上の異なる自己免疫疾患を有する対象を含む)、
(b) 第 1 の値を、対象での発現レベルが該集団での平均発現レベルより高い、それぞれの遺伝子に対して、そして第 2 の値を、対象での発現レベルが該集団での平均発現レベルより低い、それぞれの遺伝子に対して指定すること；および 40
(c) 段階 (b) で指定された値を足し、合計を得ること (ここで、該合計が、対象における自己免疫疾患の存在または非存在の指標である)、
を含む、請求項 17 に記載の方法。
- 【請求項 41】
多数のオリゴヌクレオチドプライマー、および配列番号：1～70 により表される少なくとも 1 個の遺伝子の発現レベルを決定するための多数のオリゴヌクレオチドプライマーを利用するための指示書を含む、キット。
- 【請求項 42】
配列番号：1～70 により表される少なくとも 5 個の遺伝子の発現レベルを決定するためのオリゴヌクレオチドプライマーを含む、請求項 41 に記載のキット。 50

【請求項 4 3】

配列番号：1～70により表される少なくとも10個の遺伝子の発現レベルを決定するためのオリゴヌクレオチドプライマーを含む、請求項41に記載のキット。

【請求項 4 4】

配列番号：1～70により表される少なくとも20個の遺伝子の発現レベルを決定するためのオリゴヌクレオチドプライマーを含む、請求項41に記載のキット。

【請求項 4 5】

配列番号：1～70により表される少なくとも30個の遺伝子の発現レベルを決定するためのオリゴヌクレオチドプライマーを含む、請求項41に記載のキット。

【請求項 4 6】

配列番号：1～70により表され全遺伝子の発現レベルを決定するためのオリゴヌクレオチドプライマーを含む、請求項41に記載のキット。

【請求項 4 7】

対照遺伝子の発現レベルを決定するためのオリゴヌクレオチドプライマーをさらに含む、請求項41に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連特許出願

本出願は、2002年3月16日に提出された米国仮特許出願番号60/381,055 (全体として、引用により本明細書に取り込まれる) に基づく優先権を主張する。

【0002】

研究費記述

本研究は、米国国立衛生研究所の研究費AI44924、AR02027、AR41943、およびDK58765により支援された。従って、米国政府は、本発明に一定の権利を有する。

【0003】

技術分野

本発明は一般に、自己免疫疾患の診断に関する。より具体的には、本発明は、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、または1型糖尿病の様な自己免疫疾患を有する減少された確率の同定に関する。

【0004】

省略形の表

【表 1】

6-JOE	-	6-カルボキシ-4', 5'-ジクロロ-2', 7'-ジメトキシフルオレッセイン、スクシンイミジルエステル	
aaRNA	-	増幅アンチセンスRNA	
Ag s	-	抗原	
AP3S2	-	アダプター関連タンパク質複合体3、 σ 2サブユニット	
ASL	-	アルギノコハク酸分解酵素	
BMP8	-	骨形成タンパク質8 (骨原性タンパク質2)	
BPHL	-	ビフェニル加水分解酵素様 (セリン加水分解酵素; 乳房上皮ムチン関連抗原)	10
BRCA1	-	乳癌1、初期、転写物変異体BRCA1a	
CASP6	-	カスパーゼ6	
CDH1	-	カドヘリン1、タイプ1、Eカドヘリン (上皮)	
CDKN1B	-	サイクリン依存性キナーゼインヒビター1B	
cDNA	-	相補的DNA	
CYB5-M	-	ミトコンドリアの膜前駆体外側のシトクロムb5	
DEPC	-	ジエチルピロカルボネート	
DIPA	-	肝炎 δ 抗原相互作用タンパク質A	
DMARD	-	疾患修飾性抗リウマチ薬	
DNAJA1	-	DnaJ相同体、サブファミリーA、メンバー1	20
EPB72	-	赤血球膜タンパク質バンド7.2 (ストマチン)	
EST	-	発現配列タグ	
FITC	-	フルオレッセインイソチオシアネート	
GMBS	-	γ -マレイミドブチリルオキシ-スクシンイミド	
GNB5	-	ヒトグアニンヌクレオチド結合タンパク質、 β 5	
GUCY1B3	-	グアニル酸シクラーゼ1、可溶性、 β 3	
HSJ2	-	ヒートショックタンパク質、DNAJ様2	
IDDM	-	インシュリン依存性 (1型) 糖尿病	
IFN	-	インターフェロン	30
LabMAP	-	実験室多分析プロファイリング	
LIF	-	白血病抑制因子	

【0005】

【表 2】

LLGL2	—	致死性巨大幼虫 (lethal giant larvae) 相同体 2	
MAN1A1	—	マンノシダーゼ、 α 、クラス 1 A、メンバー 1	
MMP17	—	基質メタロプロテイナーゼ 17	
MS	—	多発性硬化症	
MYO1C	—	ミオシン I C	
NSAID	—	非ステロイド性抗炎症薬	
ORC1L	—	複製開始点認識複合体、サブユニット 1 様	
PCR	—	ポリメラーゼ連鎖反応	
PMBC	—	末梢血単核細胞	10
RA	—	関節リウマチ	
RAPD	—	多型 DNA の迅速増幅	
ROCK	—	ランダムオリゴヌクレオチド構築キット	
RTN4	—	レチキュロン 4	
RT-PCR	—	逆転写 PCR	
SC65	—	シナプトネマ複合タンパク質 65	
SD	—	標準偏差	
SIP1	—	運動ニューロンタンパク質生存相互作用タンパク質 1	
SISPA	—	配列非依存性、シングルプライマー増幅	
SLC16A4	—	溶質キャリアーファミリー 16、メンバー 4	20
SLE	—	全身性エリテマトーデス	
SSP29	—	酸性 (ロイシンリッチ) 核リンタンパク質 32 ファミリー、メンバー B とも呼ばれる、銀染色性タンパク質 29	
STOM	—	ストマチンの代替省略形	
SUDD	—	<i>Aspergillus nidulans</i> 由来の bimD6 相同体のヒト <i>sudd</i> サプレッサー (SUDD)、転写物変異体 1	
TAF11	—	TATA ボックス結合タンパク質関連因子 11	
TAF2I	—	TAF11 RNA ポリメラーゼ II、TATA ボックス結合タンパク質関連因子、28 kDa	30
TBP	—	TATA ボックス結合タンパク質	
TGM2	—	トランスグルタミナーゼ 2	
TNF- α	—	腫瘍壊死因子 α	
TNFAIP2	—	腫瘍壊死因子、 α 誘導性タンパク質 2	
TP53	—	ヒト腫瘍タンパク質 p53 (リー・フラウメニ症候群)	
TXK	—	TXK チロシンキナーゼ	
UBE2G2	—	ユビキチン結合酵素 E2G 2 (UBC7 相同体、酵母)	

40

【0006】

アミノ酸の省略形および対応する mRNA コドン

【表 3】

アミノ酸	3文字	1文字	mRNAコドン			
アラニン	A l a	A	G C A	G C C	G C G	G C U
アルギニン	A r g	R	A G A	A G G	C G A	C G C C G G
			C G U			
アスパラギン	A s n	N	A A C	A A U		
アスパラギン酸	A s p	D	G A C	G A U		
システイン	C y s	C	U G C	U G U		
グルタミン酸	G l u	E	G A A	G A G		
グルタミン	G l n	Q	C A A	C A G		
グリシン	G l y	G	G G A	G G C	G G G	G G U
ヒスチジン	H i s	H	C A C	C A U		
イソロイシン	I l e	I	A U A	A U C	A U U	
ロイシン	L e u	L	U U A	U U G	C U A	C U C C U G
			C U U			
リシン	L y s	K	A A A	A A G		
メチオニン	M e t	M	A U G			
プロリン	P r o	P	C C A	C C C	C C G	C C U
フェニルアラニン	P h e	F	U U C	U U U		
セリン	S e r	S	A C G	A G U	U C A	U C C U C G
			U C U			
スレオニン	T h r	T	A C A	A C C	A C G	A C U
トリプトファン	T r p	W	U G G			
チロシン	T y r	Y	U A C	U A U		
バリン	V a l	V	G U A	G U C	G U G	G U U

10

20

【0007】

背景技術

自己免疫疾患は、米国において何百万もの人々に影響を及ぼす（集団の約3～5%が影響を受けている）。Jacobson et al., 1997; Marrack et al., 2001を参照されたい。自己免疫疾患の病因は、一般的には、1型（インシュリン依存性）糖尿病（膵細胞; Kujala & Maclaren 2000を参照）、多発性硬化症（ミエリン塩基性タンパク質; Ufret-Vincenty et al., 1998を参照）、および甲状腺炎（サイログロブリンまたは甲状腺ペルオキシダーゼ; Martin et al., 1999を参照）の場合で見られる様な、患者の免疫系による器官または組織に対する攻撃を含む。ある種の自己免疫疾患は、関節リウマチにおける滑膜表層、肺、および心臓（Quayle et al., 1992を参照）、および全身性エリテマトーデス（Kotzin 1996を参照）における皮膚、腎臓、および心臓に対する免疫応答を含む、全身性攻撃も特徴とする。

30

40

【0008】

疾患症候群の分類、疾患経過の予測、および疾患原因を理解することは、自己免疫の研究の3つの根本的な目標である。自己免疫疾患の診断は、大抵、何度も患者が医師を受診し、そして臨床検査を繰り返し受けることを必要とする。このことは、現在、自己免疫疾患の絶対的予測として有効な単独検査、または臨床検査の組合せがないという事実主に起因する。例えば、既存の基準を用いて、関節リウマチ（RA）の診断を確実に確立するには、少なくとも3ヶ月間の症状の既往歴を必要とする。

【0009】

自己免疫疾患の迅速かつ正確な診断検査の必要性の重要さは、該疾患の処置へのアプローチの変更により、強調される。最近まで、リウマチ専門医は、新たに診断した患者に対

50

して、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）および低用量のコルチコステロイドでの治療を開始していた。疾患が進行すると、さらに、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）が加えられた。現在、リウマチ専門医は、メトトレキサート、レフルノミド、または新規腫瘍壊死因子（TNF-）阻害剤（例えば、エタネルセプトおよびインフリキシマブ）の様な新たな薬剤での初期、かつ攻撃的治療が、改善結果をもたらし、そして実際に機能を保護し、かつクオリティ・オブ・ライフを改善し得ることを理解している。Jacobs on et al., 1997を参照されたい。しかしながら、該新たな薬剤は高価であり、そして深刻な副作用を生じ得る。従って、それは明確なRA患者で有効に用いられる。

【0010】

それゆえ、個体を自己免疫疾患を有する分類から直ちに除外し得る、改善された診断検査が必要とされる。当該技術分野における該および他の必要性は、本発明の開示により満たされる。

【0011】

要約

本発明は、対象の自己免疫疾患を検出するための方法および組成物を提供する。1つの実施態様において、方法は、(a)生物学的試料を対象から採取すること；(b)該生物学的試料における少なくとも2個の遺伝子の発現レベルを決定すること；および(c)段階(b)で決定されたそれぞれの遺伝子の発現レベルをスタンダードと比較すること(ここで、該比較により、対象の自己免疫疾患の存在を検出する)を含む。1つの実施態様において、自己免疫疾患は、関節リウマチ(RA)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性硬化症(MS)、1型(すなわち、インシュリン依存性)糖尿病(IDDM)、およびそれらの組合せからなる群から選択される。1つの実施態様において、生物学的試料は細胞である。1つの実施態様において、細胞は末梢血単核細胞である。1つの実施態様において、対象は動物である。1つの実施態様において、動物は哺乳類である。1つの実施態様において、哺乳類はヒトである。本方法の1つの実施態様において、段階(b)での決定は、ノーザンブロット法、核酸マイクロアレイとのハイブリダイゼーション法、および逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法(RT-PCR)からなる群から選択される技術を含む。1つの実施態様において、RT-PCR法は定量的RT-PCR法である。

【0012】

本発明の代替の実施態様において、段階(b)での決定は、配列番号：1～70で同定される遺伝子の少なくとも2個の遺伝子、少なくとも5個の遺伝子、少なくとも10個の遺伝子、少なくとも20個の遺伝子、少なくとも25個の遺伝子、または全遺伝子の発現レベルの決定である。

【0013】

本発明の方法に従い、1つの実施態様において、比較は、(a)集団におけるそれぞれの遺伝子の平均発現レベルを確立すること(ここで、該集団は、統計学上有意な数の正常対象、および1以上の異なる自己免疫疾患を有する対象を含む)；(b)第1の値を、対象での発現レベルが該集団での平均発現レベルより高い、それぞれの遺伝子に対して、そして第2の値を、対象での発現レベルが該集団での平均発現レベルより低い、それぞれの遺伝子に対して指定すること；および(c)段階(b)で指定された値を足し、合計を得ること(ここで、該合計が、対象の自己免疫疾患の存在または非存在の指標となる)を含む。

【0014】

本発明は、対象の自己免疫疾患を診断する方法も提供し、これは、(a)多数の核酸配列を含むアレイを用意すること(ここで、それぞれの核酸配列が、既知の遺伝子に対応する)；(b)対象由来の生物学的試料を用意すること(ここで、該生物学的試料は、核酸を含む)；(c)該生物学的試料をアレイとハイブリダイズさせること；(d)該生物学的試料がハイブリダイズする該アレイ上の全核酸を検出すること；(e)検出されたそれぞれの核酸についての相対的発現レベルを決定すること；(f)検出された核酸についての相対的発現レベルの特性(profile)を創成すること；および(g)創成された特性を

10

20

30

40

50

スタンダード特性と比較すること（ここで、該比較により、対象の自己免疫疾患を診断する）を含む。1つの実施態様において、自己免疫疾患は、関節リウマチ（RA）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性硬化症（MS）、1型（インシュリン依存性）糖尿病（IDDM）、およびそれらの組合せからなる群から選択される。1つの実施態様において、アレイは、マイクロアレイチップおよびメンブレンベースフィルターアレイからなる群から選択される。代替の実施態様において、アレイは、配列番号：1～70で同定される遺伝子の少なくとも2個の遺伝子、少なくとも5個の遺伝子、少なくとも10個の遺伝子、少なくとも20個の遺伝子、少なくとも25個の遺伝子、または全遺伝子を含む。別の実施態様において、アレイは、少なくとも1個の内部対照遺伝子をさらに含む。1つの実施態様において、生物学的試料は細胞である。1つの実施態様において、細胞は末梢血単核細胞である。1つの実施態様において、対象は動物である。1つの実施態様において、動物は哺乳類である。1つの実施態様において、哺乳類はヒトである。

10

【0015】

本方法の1つの実施態様において、決定は、ノーザンブロット法、核酸マイクロアレイとのハイブリダイゼーション法、および逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法（RT-PCR）からなる群から選択される技術を含む。1つの実施態様において、RT-PCR法は定量的RT-PCR法である。代替の実施態様において、決定は、配列番号：1～70で同定される遺伝子の少なくとも2個の遺伝子、少なくとも5個の遺伝子、少なくとも10個の遺伝子、少なくとも20個の遺伝子、少なくとも25個の遺伝子、または全遺伝子の発現レベルの決定である。

20

【0016】

本方法の1つの実施態様において、比較は、（a）集団におけるそれぞれの遺伝子についての平均発現レベルを確立すること（ここで、該集団は、統計学上有意味な数の正常対象、および1以上の異なる自己免疫疾患を有する対象を含む）；（b）第1の値を、対象での発現レベルが該集団での平均発現レベルより高い、それぞれの遺伝子に対して、そして第2の値を、対象での発現レベルが該集団での平均発現レベルより低い、それぞれの遺伝子に対して指定すること；および（c）段階（b）で指定された値を足し、合計を得ること（ここで、該合計が、対象の自己免疫疾患の存在または非存在の指標となる）を含む。

【0017】

本発明は、多数のオリゴヌクレオチドプライマー、および代替の実施態様において、配列番号：1～70により表される遺伝子の少なくとも1個、少なくとも5個、少なくとも10個、少なくとも20個、少なくとも30個、または全遺伝子の発現レベルを決定するための多数のオリゴヌクレオチドプライマーを利用するための指示書を含むキットも提供する。1つの実施態様において、キットは、対照遺伝子の発現レベルを決定するためのオリゴヌクレオチドプライマーをさらに含む。

30

【0018】

図面の簡単な説明

図1Aおよび1Bは、免疫前および免疫後のデータのクラスター分析を表す。

図1Aは、免疫前（対照）またはインフルエンザ抗原による免疫後（IMM、免疫後6～9日）の個体を比較する非監視下自己組織化マップを表す。図1Aの上段パネルでは、全遺伝子の分析由来の特性が表される。図1Aの下段パネルでは、不変遺伝子を除去した後の特性が表される。個体（11ないし18と呼ばれる）は、ひとくくりにされている。

40

【0019】

図1Bは、データセットのK平均分析を表す。図1Bにおいて、データは、X軸に示された実験群の対照群に対する比の自然対数として表される。プロットの個々の線は、時間経過での個々の遺伝子の発現比を表す。

【0020】

図2Aおよび2Bは、クラスター分析による免疫および自己免疫疾患分類群の比較を表す。

図2Aにおいて、免疫（免疫後6～8日）、RA、およびSLE群は、階層的クラスタ

50

ー分析アルゴリズムを用いて分析された（上段パネル）。免疫、MS、および1型糖尿病群は、同様のクラスター分析の対象とされた（下段パネル）。

【0021】

図2Bにおいて、K平均を用いて、全4つの自己免疫疾患群において、一様に過剰発現された遺伝子（左パネル）または低発現された遺伝子（右パネル）の2つの別々のクラスターが同定された。データは、免疫群またはそれぞれの自己免疫疾患群（1型糖尿病、MS、RA、またはSLE）の対照群に対する比の自然対数として表される。

【0022】

図3Aおよび3Bは、自己免疫疾患集団における最も低発現遺伝子および過剰発現遺伝子の個体ベースの分析を表す。個々の遺伝子の発現レベルは、10の対照個体（黒で塗りつぶされた棒）および25の自己免疫疾患の個体（グレーの破線の棒）の間で比較された。

10

図3Aは、10個の最も過剰発現遺伝子の発現レベルを表す。

図3Bは、10個の最も低発現遺伝子の発現レベルを表す。

【0023】

図4は、自己免疫疾患の分類および予測を表す。スコア（Y軸）は、異なる集団から分析されたそれぞれの個体試料（X軸）に対して、示される。P値は、次の、免疫 = 0.9 ; SLE = $1E - 08$; RA = $4E - 07$; IDDM = $1E - 06$; MS = $1E - 06$; SLE (2) = $8E - 07$; RA (2) = $5E - 07$; およびファミリー = $1E - 06$ として表される、レジェンドで表される。該スコアをもたらすために利用された35の遺伝子は次のものであった。TGM2、SSP29、TAF2I、LLGL2、TNFAIP2、SIP1、BPHL、TP53、DIPA、ASL、GNB5、MAN1A1、R09503、LOC51643、BMP8、ORC1L、W04674、R94175、CDH1、SUDD、EPB72、CDKN1B、CASP6、TXK、MYO1C、LIF、HSJ2、BRCA1、GUCY1B3、AP3S2、N68565、SC65、UB32G2、SLC16A4、およびMMP17。

20

【0024】

配列表の簡単な説明

配列番号：1および2は、それぞれ、ヒトトランスグルタミナーゼ2（TGM2）遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号AA156324およびNM_004613）。

30

【0025】

配列番号：3および4は、それぞれ、ヒト酸性（ロイシンリッチ）核リンタンパク質32ファミリー、メンバーB（ANP32B、銀染色性タンパク質29とも呼ばれる；SSP29）遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号AA489201およびNM_006401）。

【0026】

配列番号：5および6は、それぞれ、ヒトTATAボックス結合タンパク質（TBP）関連因子11（TAF11）RNAポリメラーゼII、28キロダルトン（kDa）遺伝子（TAF2I）に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号N92711およびNM_005643）。

40

【0027】

配列番号：7および8は、それぞれ、ヒト致死性巨大幼虫相同体2（LLGL2）遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号T40541およびNM_004524）。

【0028】

配列番号：9および10は、それぞれ、ヒト腫瘍壊死因子、誘導性タンパク質2（TNFAIP2）遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号AA457114およびNM_006291）。

【0029】

50

配列番号：11および12は、それぞれ、運動ニューロンタンパク質生存相互作用タンパク質1 (SIP1) 遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である (GeneBank 受託番号 N26026 および NM_003616)。

【0030】

配列番号：13および14は、それぞれ、ヒトビフェニル加水分解酵素様 (BPHL; セリン加水分解酵素; 乳房上皮ムチン関連抗原) 遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である (GeneBank 受託番号 AA171449 および NM_004332)。

【0031】

配列番号：15および16は、それぞれ、ヒト腫瘍タンパク質p53 (TP53; リー・フラウメニ症候群) 遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である (GeneBank 受託番号 R39356 および NM_000546)。

10

【0032】

配列番号：17および18は、それぞれ、ヒト肝炎抗原相互作用タンパク質A (DIPA) 遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である (GeneBank 受託番号 N94820 および NM_006848)。

【0033】

配列番号：19および20は、それぞれ、ヒトアルギノコハク酸分解酵素 (ASL) 遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である (GeneBank 受託番号 AA486741 および NM_000048)。

20

【0034】

配列番号：21および22は、それぞれ、DKFZ p586O1922として同定されたヒト遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である (GeneBank 受託番号 H08753 および AL117471)。

【0035】

配列番号：23および24は、それぞれ、ヒトマンノシダーゼ、クラス1A、メンバー1 (MAN1A1) 遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である (GeneBank 受託番号 T91261 および NM_005907)。

【0036】

配列番号：25は、GeneBankデータベースにおいてR09503と呼ばれる、発現配列タグ (EST) の核酸配列である。該遺伝子は、ヒト染色体2由来のライブラリー CITB_978_SKBの2p21~2p22 BAC 41M14のSPG4候補領域由来のBAC配列の塩基106283から106592に対して、実質的の同一性を示す (配列番号：26; GeneBank 受託番号 AL121657.4)。

30

【0037】

配列番号：27は、GeneBank 受託番号 AA130874の部分cDNAの核酸配列である。該遺伝子は、ヒトCGI-119遺伝子に対して実質的の同一性を示す (配列番号：28; GeneBank 受託番号 NM_016056)。

【0038】

配列番号：29および30は、それぞれ、ヒト骨形成タンパク質8 (骨原性タンパク質2; BMP8) 遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である (GeneBank 受託番号 AA779480 および NM_001720)。

40

【0039】

配列番号：31および32は、それぞれ、ミトコンドリアの膜前駆体外側のヒトシトクロムb5に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である (GeneBank 受託番号 W04674 および NM_030579)。

【0040】

配列番号：33および34は、それぞれ、ヒト複製開始点認識複合体、サブユニット1様 (ORC1L) 遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である (GeneBank 受託番号 R83277 および NM_004153)。

50

【0041】

配列番号：35は、GenBankデータベースにおいてR94175と呼ばれるESTの核酸配列である。該ESTは、ヒト染色体14由来のライブラリーRPCI-11のBACクローンR-431H16の塩基68656から68886に対して、実質的相同性を示す（配列番号：36；GenBank受託番号AL161665.5）。

【0042】

配列番号：37および38は、それぞれ、ヒトカドヘリン1、タイプ1、E-カドヘリン（上皮；CDH1）遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号H97778およびNM_004360）。

【0043】

配列番号：39および40は、それぞれ、Aspergillus nidulans由来のbimD6相同体のヒトsuddサプレッサー（Sudd）、転写物変異体1遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号T54144およびNM_003831）。

10

【0044】

配列番号：41および42は、それぞれ、ヒトストマチンに対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号R62817およびNM_004099）。

【0045】

配列番号：43および44は、それぞれ、ヒトサイクリン依存性キナーゼインヒビター1B（CDKN1B）遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号AA630082およびNM_004064）。

20

【0046】

配列番号：45および46は、それぞれ、ヒトカスパーゼ6（CASP6）遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号W45688およびNM_001226）。

【0047】

配列番号：47および48は、それぞれ、ヒトTXKチロシンキナーゼ（TXK）遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号H12312およびNM_003328）。

30

【0048】

配列番号：49および50は、それぞれ、ヒトミオシンIC（MYO1C）遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号AA485871およびNM_033375）。

【0049】

配列番号：51および52は、それぞれ、ヒト白血病抑制因子（LIF）遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号A026609およびNM_002309）。

【0050】

配列番号：53および54は、それぞれ、ヒトDnaJ相同体、スーパーファミリーA、メンバー1（DNAJA1）遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号R45428およびNM_001539）。

40

【0051】

配列番号：55および56は、それぞれ、ヒト乳癌1、初期（BRCA1）、転写物変異体BRCA1a遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号H90415およびNM_007294）。

【0052】

配列番号：57および58は、それぞれ、ヒトグアニル酸シクラーゼ1、可溶性、3（GUCY1B3）遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である（GeneBank受託番号AA458785およびNM_000857）。

50

【0053】

配列番号：59および60は、それぞれ、ヒトアダプター関連タンパク質複合体3、2サブユニット(AP3S2)遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である(GeneBank受託番号R33031およびNM_005829)。

【0054】

配列番号：61および62は、それぞれ、GenBankデータベースの受託番号N68565に挙げられる、ヒトレチキュロン4(RTN4)遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である(GeneBank受託番号N68565およびNM_007008)。

【0055】

配列番号：63および64は、それぞれ、ラットシナプトネマ複合タンパク質(SC65)遺伝子に類似のヒト55kDa核小体自己抗原に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である(GeneBank受託番号W81191およびNM_006455)。

【0056】

配列番号：65および66は、それぞれ、ヒトユビキチン結合酵素E2G₂(UBC7相同体、酵母;UBE2G2)遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である(GeneBank受託番号AA443634およびNM_003343)。

【0057】

配列番号：67および68は、それぞれ、ヒト溶質キャリアーファミリー16、メンバー4(SLC16A4)遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である(GeneBank受託番号R73608およびNM_004696)。

【0058】

配列番号：69および70は、それぞれ、ヒト基質メタロプロテイナーゼ17(MMP17)遺伝子に対応する、部分cDNAおよび全長cDNAの核酸配列である(GeneBank受託番号R42600およびNM_016155)。

【0059】

詳細な説明

本発明は、対象の自己免疫疾患を検出する方法に関し、これは、対象から単離された生物学的試料において選択された遺伝子について遺伝子発現特性を分析すること、および該遺伝子発現特性をスタンダードと比較することによる。1つの実施態様において、方法は、自己免疫疾患を有することが疑われている対象から単離された末梢血単核細胞における、発現された遺伝子セットの発現レベルを決定すること、および該遺伝子の該発現レベルを、正常対象および自己免疫疾患の確定した対象での該遺伝子の発現レベルと比較することを含む。本発明の方法を用いて、対象が自己免疫疾患(例えば、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、および/または1型(インシュリン依存性)糖尿病)を有するか否か、または対象が自己免疫疾患を有さないか否かを決定することが可能である。

【0060】

対象が自己免疫疾患を有するか否かの決定において、多くの遺伝子の発現レベルが、マイクロアレイまたはメンブレンベースフィルターアレイを用いて、同時に分析され得る。代表的なフィルターアレイは、GF211 Human 哲amed Genes GENEFILTERS[登録商標] Microarrays Release 1(RESGEN[商標]、Invitrogen Corporation事業部、Carlsbad, California, United States of Americaより市販)であるが、他のアレイも用いられ得る。GF211アレイを用いて、生物学的試料の4000を超える遺伝子の発現レベルを同時に決定することが可能である。さらに、ある種の「ハウスキーピング」遺伝子がGF211フィルター上に存在することにより、実験間のデータが比較可能となる。これにより、新たに得られたデータのスタンダード(例えば、事前に作られたスタンダード)との比較が容易となる。

10

20

30

40

50

【0061】

I. 定義

次の用語は、当該技術分野の通常の技術者により、よく理解されると思うが、次の定義は、本発明の説明を容易にするために説明される。

長年の特許実務に従い、名詞は、本出願（請求項を含む）で用いられる場合、単数または複数を意味する。

【0062】

本明細書で用いられる用語「約」は、質量、重量、時間、量、濃度、またはパーセンテージの値または量に言及される場合、開示の方法を行うのに適当であるように、特定された量から $\pm 20\%$ または $\pm 10\%$ 、別の例では、 $\pm 5\%$ 、別の例では、 $\pm 1\%$ 、そしてなお別の例では、 $\pm 0.1\%$ の変動を包含することを意味する。

10

【0063】

本明細書で用いられる「有意」または「有意な」は、2以上の実体間のランダムでない関係が存在する確率の統計的分析に関する。関係が「有意」であるか、あるいはデータの「有意な」統計上の操作を有するか否かを決定することは、「p値」として表される確率を計算するために行われ得る。使用者により定義されたカットオフポイント以下となるp値が有意であるとみなされる。1つの例では、p値は0.05未満または同等、別の例では、0.01未満、別の例では、0.005未満、そしてなお別の例では、0.001未満が有意であるとみなされる。

20

【0064】

I. A. 核酸

本発明に従い利用される核酸分子は、発現が自己免疫疾患の存在または非存在を評価する際に決定されることが望まれる、任意の核酸分子を含む。代表的な核酸分子は、配列番号：1～70の任意の1つである単離核酸分子、相補的DNA分子、配列番号：1～70の任意の1つと本明細書に開示される80%の同一性を有する配列、本明細書で開示される条件下で配列番号：1～70の任意の1つとハイブリダイズ可能な配列、および対応するRNA分子を含むが、これらに制限されない。

【0065】

本明細書で用いられる「核酸」および「核酸分子」は、任意のデオキシリボ核酸（DNA）、リボ核酸（RNA）、オリゴヌクレオチド、ポリメラーゼ連鎖反応法（PCR）により生成されたフラグメント、および任意のライゲーション、切断、エンドヌクレアーゼ作用、およびエキソヌクレアーゼ作用により生成されたフラグメントを意味する。核酸は、天然に存在するヌクレオチド（例えば、デオキシリボヌクレオチド、およびリボヌクレオチド）、または天然に存在するヌクレオチドの類似体（例えば、天然に存在するヌクレオチドの鏡像異性体形）であるモノマー、または両者の組合せを含み得る。修飾ヌクレオチドは、糖部分、および/またはピリミジンまたはプリン塩基部分での修飾を有し得る。糖修飾は、例えば、1以上のヒドロキシル基のハロゲン、アルキル基、アミン、およびアジド基での置換を含む。糖は、エーテルまたはエステルとしても機能化され得る。さらに、糖部分全体は、アザ糖および炭素環式糖類似体の様な立体的かつ電子的に類似の構造体で置換され得る。塩基部分の修飾の例は、アルキル化プリンおよびピリミジン、アシル化プリンまたはピリミジン、または他のよく知られた複素環式置換基を含む。核酸モノマーは、ホスホジエステル結合、またはホスホジエステル結合の類似のものにより結合され得る。ホスホジエステル結合の類似のものは、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホロセレノエート、ホスホロジセレノエート、ホスホロアニロチオエート、ホスホアニリデート）、ホスホルイミデート等を含む。

30

40

【0066】

別段に示されていなければ、特定のヌクレオチド配列は、相補的配列、部分配列、伸長配列、ならびに明確に示された配列も暗に包含する。用語「核酸分子」または「ヌクレオチド配列」は、「遺伝子」、「cDNA」、または「mRNA」の代わりにも用いられ得る。核酸は、任意の生物を含む任意の供給源からもたらされ得る。1つの実施態様におい

50

て、核酸は、対象から単離された生物学的試料からもたらされる。

【0067】

用語「部分配列」は、より長い核酸配列の部分を含む核酸の配列を意味する。例示的部分配列は、プローブ、またはプライマーである。本明細書で用いられる用語「プライマー」は、1つの例では、選択された核酸分子の約8以上のデオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド、別の例では、10～20のヌクレオチド、そしてなお別の例では、20～30のヌクレオチドを含む連続配列を意味する。本明細書で開示されるプライマーは、標的核酸分子への重合を開始させるのに十分な長さかつ適当な配列のオリゴヌクレオチドを包含する。

【0068】

用語「伸長配列」は、核酸に取り込まれたヌクレオチド（または、他の類似分子）の付加を意味する。例えば、ポリメラーゼ（例えば、DNAポリメラーゼ）は、核酸分子の3'末端に配列を付加し得る。さらに、ヌクレオチド配列は、プロモーター、プロモーター領域、エンハンサー、ポリアデニル化シグナル、イントロン配列、さらなる制限酵素部位、マルチクローニングサイト、および他のコードセグメントの様な他のDNA配列と組み合わせられ得る。

【0069】

本明細書で用いられる用語「オープンリーディングフレーム」および「ORF」は、共通する意味を与えられ、そしてポリペプチドまたはポリペプチドのフラグメントをコード化する、連続するデオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドを意味する。mRNAを形成するためにRNA前駆体をスプライスする生物においては、ORFはゲノム中で不連続であろう。スプライシングは、ポリペプチドを産生するために翻訳され得る、連続ORFを産生する。全長cDNAにおいて、完全ORFは、開始コドンで始まり、そして停止コドンで終結する該核酸配列を含む。全長でないcDNA分子においては、ORFは、対応する全長cDNAの完全ORFに含まれる非全長cDNAに存在する該核酸配列を含む。

【0070】

本明細書で用いられる用語「コード配列」は、「オープンリーディングフレーム」および「ORF」と共に互換使用され、そしてmRNA、rRNA、tRNA、snRNA、センスRNA、またはアンチセンスRNA（これらに制限されない）を含むRNAに転写される核酸配列を意味する。次に、該RNAは試験管内または生体内で翻訳され、タンパク質が産生され得る。

【0071】

本明細書で用いられる用語「相補的」および「相補的配列」は、塩基対間での水素結合の形成の際に互いに対形成可能な逆向きのヌクレオチドを含む、2つのヌクレオチド配列を意味する。本明細書で用いられる用語「相補的配列」は、本明細書で説明される同一ヌクレオチド比較により決定され得る、実質的に相補的なヌクレオチド配列を意味するか、あるいは本明細書に記載されるものの様な比較的ストリンジェントな条件下で、対象の核酸セグメントとハイブリダイス可能であると同定される。1つの実施態様において、相補的配列は、対形成能を有するヌクレオチド配列と少なくとも80%相補的である。別の実施態様において、相補的配列は、対形成能を有するヌクレオチド配列と少なくとも85%相補的である。別の実施態様において、相補的配列は、対形成能を有するヌクレオチド配列と少なくとも90%相補的である。別の実施態様において、相補的配列は、対形成能を有するヌクレオチド配列と少なくとも95%相補的である。別の実施態様において、相補的配列は、対形成能を有するヌクレオチド配列と少なくとも98%相補的である。別の実施態様において、相補的配列は、対形成能を有するヌクレオチド配列と少なくとも99%相補的である。なお別の実施態様において、相補的配列は、対形成能を有するヌクレオチド配列と100%相補的である。相補的核酸セグメントの具体的な例は、アンチセンスオリゴヌクレオチドである。

【0072】

10

20

30

40

50

用語「遺伝子」は、生物学的機能と関係するDNAの任意のセグメントを広範に意味する。遺伝子は、コード配列、プロモーター領域、転写制御配列、制御タンパク質に特異的な認識配列である非発現DNAセグメント、所望のパラメーターを有するように設計されたDNAセグメント、またはそれらの組合せを含むが、これらに制限されない。遺伝子は、生物学的試料からの単離またはクローニング、既知または予測配列情報に基づく合成、および現在の配列の組換え誘導を含む、様々な方法により得られ得る。

【0073】

本明細書で用いられる用語「既知遺伝子」および「参考遺伝子」は、互換使用され、そして、特定の発現配列タグ(EST)、部分cDNA、全長cDNA、または遺伝子に対応するとして同定され得る核酸配列を意味する。1つの実施態様において、参考遺伝子は、遺伝子、cDNA、または核酸配列が決定された(すなわち、既知の)ESTである。別の実施態様において、参考遺伝子は、配列番号: 1~70で開示される核酸配列の1つにより表される。別の実施態様において、参考遺伝子は、配列番号: 1~70で開示される核酸配列の1つと相補的な核酸配列により表される。別の実施態様において、参考遺伝子は、配列番号: 1~70の任意の1つと80%の同一性を有する核酸配列により表される。別の実施態様において、参考遺伝子は、本明細書に開示された条件下で配列番号: 1~70の任意の1つとハイブリダイズ可能な核酸配列により表される。別の実施態様において、参考遺伝子は、配列番号: 1~70の任意の1つに対応するRNA分子により表される。別の実施態様において、参考遺伝子は、アレイ上に存在する核酸配列により表される。

10

20

【0074】

本明細書で用いられる用語「対応する」、および「表す」、「より表される」、およびそれらの文法上の派生語は、遺伝子に対応するかまたは表す核酸配列との関係で用いられる場合、特定の遺伝子座、遺伝子、または遺伝子産物(例えば、mRNA)由来の転写、逆転写、または複製から生じる核酸配列を意味する。言い換えると、特定の参考遺伝子に対応するEST、部分cDNA、または全長cDNAは、当該技術分野の通常の技術者が、該参考遺伝子の転写または複製産物(例えば、参考遺伝子の転写により産生された産物)であるとして認識する核酸配列である。当該技術分野の通常の技術者は、EST、部分cDNA、または全長cDNAが、mRNAをESTまたはcDNAに転換させるための試験管内操作により(例えば、参考遺伝子から転写された単離RNA分子の逆転写により)、産生されることを理解するだろう。当該技術分野の通常の技術者は、逆転写産物が2本鎖DNA分子であること、および該2本鎖分子の所定の鎖が、遺伝子のコード鎖または非コード鎖のいずれかを与え得ることも理解するであろう。配列表に示される配列は1本鎖であるが、本発明が、説明される特定の配列セット、ならびに該配列それぞれの逆/相補鎖を含む、配列番号: 1~70で示される配列により表される遺伝子を包含することが意図されていることは、理解されるべきことである。

30

【0075】

既知遺伝子および/または参考遺伝子は、表1で説明されるもの(これらに制限されない)の様な、自己免疫疾患の患者対正常患者で差次的に発現されるとして同定された該遺伝子も含むが、これらに制限されない。参考遺伝子は、配列番号: 1~70で開示される核酸配列の1つ(これに制限されない)を含む該遺伝子の1つと実質的にハイブリダイズする核酸配列を含むことも意図されている。または、参考遺伝子は、特定の核酸配列が、配列番号: 1~70で開示されるもの(これらに限定されない)の1つを含む該遺伝子の1つと若干異なるが、これにも関わらず、当該技術分野の通常の技術者が、該特定の核酸配列を、配列番号: 1~70で開示される配列の1つ(これらに限定されない)を含む該遺伝子の1つにより表される遺伝子に対応するとして認識するような、1以上の多型性を有する核酸配列を含む。例えば、GenBankデータベースは、ヒト乳癌1、初期(BRCA1)mRNAに対応するとして同定される、少なくとも3つの受託番号を有する。これら3つは、転写物変異体a、a'、およびbを表し、それぞれ、受託番号NM_007294、NM_007296、およびNM_007295を有する。NM_00729

40

50

4を配列番号：56として同定する本発明は、他の転写物変異体も包含することは理解される。

【0076】

本発明に照らして、参考遺伝子は、配列番号：1～70で開示される核酸配列の1つにより表される遺伝子に対応する核酸と、実質的にハイブリダイズする核酸配列を含むことも意図されている。または、参考遺伝子は、特定の核酸配列が、配列番号：1～70で開示されるものと若干異なるが、これにも関わらず、当該技術分野の通常の技術者が、該特定の核酸配列を、配列番号：1～70で開示される配列の1つにより表される遺伝子に対応すると認識するような、1以上の多型性を有する核酸配列を含む。

【0077】

用語「遺伝子発現」は、一般に、生物学的に活性なポリペプチドがDNA配列から生成されることによる、細胞過程を意味する。一般に、遺伝子発現は、転写および翻訳過程を、新たに翻訳されたタンパク質を活性形に修飾し、そしてそれに適当な細胞下または細胞外位置を割り当てるために細胞で正常に生じる該修飾と共に含む。

【0078】

本明細書で用いられる用語「遺伝子発現レベル」および「発現レベル」は、生物学的試料に存在する遺伝子特異的RNAまたはポリペプチドの量を意味する。RNA分子と関連して用いられる場合、用語「存在量」は、用語「遺伝子発現レベル」および「発現レベル」と共に互換使用され得る。発現レベルは、RNAについての「転写物/細胞」、またはRNAまたはポリペプチドについての「ng/組織1μg」の様な標準的単位で表され得るが、発現レベルがこのように定義される必要はない。または、関連の単位を利用して、発現レベルが記載され得る。例えば、アッセイが内部対照（本明細書で「対照遺伝子」として言及される）を有する場合、それは、例えば、発現レベルが既知であるか、あるいは実際に決定され得る遺伝子由来の既知量の核酸であり、他の遺伝子の未知の発現レベルが、該既知の内部対照と比較され得る。より具体的には、アッセイが、標識全RNAを、既知遺伝子由来の既知量の核酸を含む固体支持体とハイブリダイズさせることを含む場合、適当な内部対照は、全細胞種類において、および全条件下で発現レベルが同じである遺伝子として同定される理想的なハウスキーピング遺伝子であるハウスキーピング遺伝子（例えば、グルコース-6-リン酸脱水素酵素または伸長因子1）であり得る。該内部対照の使用により、相対的発現レベルが、固体支持体または同一固体支持体を用いた異なる実験間でも存在する核酸について決定されること（例えば、ハウスキーピング遺伝子の発現と相対して）が可能となる。該別々の発現レベルは次に、対照遺伝子（例えば、ハウスキーピング遺伝子）の発現レベルに相対的な値に標準化され得る。

【0079】

本明細書で用いられる用語「標準化」およびその文法上の派生語は、参考遺伝子の発現レベルが、対照遺伝子の発現レベルと相対的に発現される、別々の発現レベルのデータの操作を意味する。例えば、対照遺伝子の発現レベルが1と設定され、そして全参考遺伝子の発現レベルが、該対照遺伝子の発現に相対的な単位で表され得る。

【0080】

本明細書で用いられる用語「平均発現レベル」は、どの単位が選択されようとも、集団の特定の生物学的試料における遺伝子の平均発現レベルを意味する。平均発現レベルを決定するために、集団が定義され、そして該集団のそれぞれのメンバー由来の同一生物学的試料を分析することにより、該集団の遺伝子の発現レベルが該集団のそれぞれのメンバーについて決定される。該決定された発現レベルは、次に足され、そして合計が集団のメンバー数で割られる。

【0081】

用語「平均発現レベル」は、2集団を比較するために用いられ得る計算値を意味するためにも用いられる。例えば、自己免疫疾患の状態に関わらず、全患者からなる集団での平均発現レベルが、上記の方法を用いて、統計学上有意な数の自己免疫疾患を有する患者または有さない患者（後者は、「影響されない部分集団」としても言及され得る）からなる

10

20

30

40

50

集団について計算され得る。しかしながら、集団が、不十分な数の自己免疫疾患を有する患者、および有さない患者からなる場合、該2つの部分集団で差次的に発現された全遺伝子についての計算値は、より多数のメンバーを有する部分集団について決定された発現レベルに対して、偏っているようである。該偏り作用を取り除くために、記載の集団での平均発現レベルは、(a) 自己免疫疾患の患者部分集団における遺伝子の平均発現レベルを決定すること；(b) 影響を受けない部分集団における同一遺伝子の平均発現レベルを決定すること；(c) 2つの決定された値を足すこと；および(d) 2つの決定された値の合計を2で割り、値を得ること(この値も本明細書において「平均発現レベル」として定義されている)によっても計算され得る。

【0082】

発現レベルが遺伝子について決定されると、特性が創成され得る。本明細書で用いられる用語「特性」は、様々な対象間の異なる遺伝子の発現レベルを比較するために用いられ得る発現レベルのデータの集積(repository)を意味する。例えば、所定の対象について、用語「特性」は、どんな単位(上で記載)が選択されても、検出された全遺伝子の発現レベルを包含し得る。

【0083】

用語「特性」は、対象由来の発現レベルのデータの操作を包含することも意図されている。例えば、相対的発現レベルが対象における遺伝子の所定のセットについて決定されると、該対象についての相対的発現レベルがスタンダードと比較され、該対象の発現レベルが、スタンダードでの同一遺伝子についてのもより高いかまたは低いか決定され得る。スタンダードは、比較のために相関すると思われる任意のデータを含み得る。1つの実施態様において、スタンダードは、正常集団(正常集団は、自己免疫疾患を有さない対象として定義されている)における遺伝子の平均発現レベルを決定することにより、調製される。別の実施態様において、スタンダードは、自己免疫疾患(例えば、RA、MS、IDD M、および/またはSLE)を有する対象の集団における遺伝子の平均発現レベルを決定することにより、調製される。第3の実施態様において、スタンダードは、全体(すなわち、対象が、自己免疫疾患の状態に関わらず、一群とされている)としての集団における遺伝子の平均発現レベルを決定することにより、調製される。なお別の実施態様において、スタンダードは、正常集団における遺伝子の平均発現レベル、自己免疫疾患の集団での遺伝子の平均発現レベルを決定すること、該2つの値を足すこと、そして合計を2で割り、該集団における平均発現レベルの中間点を決定することにより、調製される。該後者の実施態様において、「新たな」対象についての特性は、スタンダードと比較され、そして該特性は、それぞれの遺伝子について、新たな対象の発現レベルがスタンダードにおける該遺伝子の発現レベルより高いかまたは低いかどうかを示すデータをさらに含み得る。例えば、新たな対象の特性は、対象での発現がスタンダードでのものより高い、それぞれの遺伝子についてのスコア「1」を、そして対象での発現がスタンダードでのものより低い、それぞれの遺伝子についてのスコア「0」を含み得る。この方法では、特性は、総合「スコア」(該スコアは、特性に存在する全ての1および0の合計として定義されている)を含み得る。次に、該スコアを用いて、新たな対象での自己免疫疾患の存在または非存在が予測され得る。1および0の使用はただ例示であり、任意の好都合な値が、本発明の方法の実施で指定され得る。

【0084】

核酸分子と関連して用いられる用語「単離された」は、該核酸分子が、その天然環境と離れて存在し、かつ天然産物でないことを示す。単離DNA分子は、精製形で存在し得るか、または例えば、DNA分子を含むベクターで形質転換された宿主細胞の様な非天然環境に存在し得る。

【0085】

2つの核酸またはタンパク質配列と関連して、用語「パーセント同一性」および「パーセント同一」は、次の配列比較アルゴリズムの1つを用いて、または目視検査により測定された一致が最大となるよう比較され、そしてアラインメントされた場合、1つの実施態

10

20

30

40

50

様において、少なくとも60%、別の実施態様において、少なくとも70%、別の実施態様において、少なくとも80%、別の実施態様において、少なくとも85%、別の実施態様において、少なくとも90%、別の実施態様において、少なくとも95%、別の実施態様において、少なくとも98%、そしてなお別の実施態様において、少なくとも99%のヌクレオチドまたはアミノ酸残基同一性を有する、2以上の配列または部分配列を意味する。パーセント同一性は、1つの実施態様において、少なくとも約50残基長である配列を覆い、別の実施態様において、少なくとも約100残基の領域を覆い存在し、そしてなお別の実施態様において、配列同一性は、少なくとも約150残基を覆い存在する。なお別の実施態様において、配列同一性は、コード領域の様な所定の領域全長を覆い存在する。1つの実施態様において、核酸は、配列番号：1~70の1つと少なくとも80%同一

10

【0086】

典型的には1配列が、配列比較のため、試験配列が比較される参考配列となる。配列比較のアルゴリズムを用いる場合、試験および参考配列がコンピューターに入力され、必要なら、配列整合性 (coordinate) が指定され、そして配列アルゴリズムプログラムパラメーターが指定される。次に、該配列比較アルゴリズムは、指定されたプログラムパラメーターに基づき、参考配列に対する試験配列のパーセント配列同一性を計算する。

【0087】

比較のための最適な配列アラインメントは、例えば、Smith & Waterman 1981に記載される局所相同性アルゴリズムにより、Needleman & Wunsch 1970に記載される相同性アラインメントアルゴリズムにより、Pearson & Lipman 1988により記載される類似方法の検索により、該アルゴリズムのコンピューター制御の実施 (GCG Wisconsin PackageのGAP、BESTFIT、FASTA、およびTFASTA、Accelrys, Inc., San Diego, California, United States of Americaより市販) により、または目視検査により、行われ得る。概論として、Ausubel et al., 1994を参照されたい。

20

【0088】

パーセント配列同一性および配列類似性を決定するのに適したアルゴリズムの1つの例は、Altschul et al., 1990に記載される、BLASTアルゴリズムである。BLAST分析を実行するためのソフトウェアは、National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) より公的に入手可能である。該アルゴリズムはまず、クエリー配列中の長さWの短い単語を同定することにより、高スコア配列対 (HSP) を同定することを含み、そしてそれは、データベース配列中の同じ長さの単語でアラインメントした場合の同一ポジティブ閾値スコアと一致するか、またはこれに見合う。Tは閾値スコア隣接単語としても言及される (Altschul et al., 1990)。該最初の隣接単語ヒットは、それを含有するより長いHSPを見出すために検索を開始するためのシードとなる。該単語ヒットは、次に、累積アラインメントスコアが増加され得る限り、それぞれの配列に沿って、両方向に拡大される。累積スコアは、ヌクレオチド配列についてパラメーターM (一致残基の対の報酬スコア; いつも > 0)、およびN (不一致残基のペナルティ値スコア) を用いて計算される。アミノ酸配列については、スコアリングマトリックスを用いて、累積スコアが計算される。それぞれの方向での単語ヒットの拡大は、累積アラインメントスコアがその最大達成値から量X低下したとき、累積スコアが0となるかまたは1以上のネガティブスコアリング残基アラインメントの累積により低くなるか、あるいはいずれかの配列末端に至るときに中止される。BLASTアルゴリズムパラメーターW、T、およびXは、該アラインメントの感度およびスピードを決定する。BLASTNプログラム (ヌクレオチド配列について) は、デフォルトとして、単語長 (W) 11、予測 (E) 10、カットオフ100、M = 5、N = 4、および両鎖の比較を用いる。アミノ酸配列について、BLASTPプログラムは、デフォルトとして、単語長 (W) 3、予測 (E) 10、およびBLOSUM62スコアリングマトリックスを用いる。Henikoff & Henikoff 1989を参照されたい。

30

40

【0089】

50

パーセント配列同一性の計算に加えて、BLASTアルゴリズムは、2配列間の類似性の統計的分析も実行する。例えば、Karlin & Altschul 1993を参照。BLASTアルゴリズムにより提供される類似性の1つの測定は、2ヌクレオチドまたはアミノ酸配列間の一致が偶然生じる確率の指標となる、最小合計確率 ($P(N)$) である。例えば、試験核酸配列は、参考核酸配列との試験核酸配列の比較での最小合計確率が、1つの実施態様において、約0.1未満、別の実施態様において、約0.01未満、そしてなお別の実施態様において、約0.001未満であると、参考配列に類似するとみなされる。

【0090】

2ヌクレオチド配列と関連して、用語「実質的に同一」は、次の配列比較アルゴリズムの1つを用いて、または目視検査により測定された一致が最大となるように比較され、そしてアラインメントされた場合、1つの実施態様において、少なくとも約80%のヌクレオチド同一性、別の実施態様において、少なくとも約85%のヌクレオチド同一性、別の実施態様において、少なくとも約90%のヌクレオチド同一性、別の実施態様において、少なくとも約95%のヌクレオチド同一性、別の実施態様において、少なくとも約98%のヌクレオチド同一性、そしてなお別の実施態様において、少なくとも約99%のヌクレオチド同一性を有する2以上の配列または部分配列を意味する。1つの例では、実質的同一性は、少なくとも50残基のヌクレオチド配列、別の例では、少なくとも約100のヌクレオチド配列、別の例では、少なくとも約150残基のヌクレオチド配列、そしてなお別の例では、完全コード配列を含むヌクレオチド配列に存在する。1つの態様において、多型配列は、実質的同一の配列であり得る。用語「多型」は、集団における2以上の一般的に決定された代替配列または対立遺伝子の発生を意味する。対立遺伝子の差は1塩基対と同じ位小さいものであり得る。にもかかわらず、当該技術分野の通常の技術者は、多型配列が同一遺伝子に対応することを理解する。例えば、配列番号：1~70は、ヒトTP53遺伝子由来のESTである。ヒトTP53完全cDNA配列(配列番号：16)は、GenBankデータベースにおいて、受託番号NM_000546で存在し、そしてそこでの記載に従い、該TP53遺伝子は、ヌクレオチド位置390、466、1470、1927、1950、1976、1977、2075、2076、2497、および2498での多型性を特徴とする。任意または全ての該多型性を含む核酸配列は、配列番号：1~70と実質的に同一であり、従って、本発明に包含されることが意図されている。

【0091】

2ヌクレオチド配列が実質的に同一であることの別の指標は、該2分子が、ストリンジエントな条件下で互いに特異的または実質的にハイブリダイズすることである。核酸ハイブリダイゼーションと関連して、比較された2核酸配列は、「プローブ配列」および「標的配列」と呼ばれ得る。「プローブ配列」は参考核酸分子であり、そして「標的配列」は、しばしば異種性集団の核酸分子で見出される、試験核酸分子である。「標的配列」は「試験配列」と同義である。

【0092】

ハイブリダイゼーション研究またはアッセイに利用される例示的ヌクレオチド配列は、1つの実施態様において、本発明の核酸分子の少なくとも約14から40ヌクレオチド配列と相補的または模倣的であるプローブ配列を含む。1つの例では、プローブは、14から20ヌクレオチド、または所望により、配列番号：1~70により表される任意の遺伝子の30、40、50、60、100、200、300、または500ヌクレオチドまたは最大、全長の様な長さも含む。該フラグメントは、例えば、化学合成によるフラグメントの直接合成、核酸増幅技術の適用、または組換え生成のため、選択配列の組換えベクターへの導入により、すぐに調製され得る。用語「特異的にハイブリダイズする」は、該配列が複合体核酸混合物(例えば、全細胞DNAまたはRNA)に存在する場合、ストリンジエントな条件下での分子の特定のヌクレオチド配列のみとの結合、2本鎖形成、またはハイブリダイゼーションを意味する。

【0093】

用語「実質的にハイブリダイズする」は、プローブ核酸分子と標的核酸分子間の相補的

10

20

30

40

50

ハイブリダイゼーションを意味し、所望のハイブリダイゼーションを達成するためにハイブリダイゼーション媒体のストリンジェンシーを低減させることにより、適応され得るマイナーミスマッチを包含する。

【0094】

サザンおよびノーザンブロット分析のような、核酸ハイブリダイゼーション実験と関連して、「ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件」および「ストリンジェントなハイブリダイゼーション洗浄条件」は、配列および環境依存性である。長い配列ほど、高い温度で特異的にハイブリダイズする。核酸のハイブリダイゼーションの詳細な案内は、Tijssen, 1993で見出される。一般に、高ストリンジェントなハイブリダイゼーションおよび洗浄条件が選択され、これは、確定したイオン強度およびpHでの特定配列の融解温度(T_m)より約5%低い。典型的には、「ストリンジェントな条件」下で、プローブは、その標的配列と特異的にハイブリダイズするが、他の配列とハイブリダイズしない。

10

【0095】

T_m は、標的配列の50%が、完全一致プローブとハイブリダイズする、温度(確定したイオン強度およびpH)である。非常にストリンジェントな条件が選択され、これは、特定のプローブについての T_m 値と等しい。約100以上の相補的残基を有する相補的核酸のサザンまたはノーザンブロット分析のストリンジェントなハイブリダイゼーション条件の例は、ヘパリン1mgを含む50%ホルムアミド中、42°Cでの一晚のハイブリダイゼーションである。高ストリンジェントな洗浄条件の例は、0.1×SSC、5M NaCl中、65°C、15分間である。ストリンジェントな洗浄条件の例は、0.2×SSCバッファー中、65°C、15分間である(SSCバッファーの記載については、Sambrook and Russell, 2001を参照されたい)。大抵、高ストリンジェントな洗浄は、バックグラウンドのプローブシグナルを取り除くために、低ストリンジェントな洗浄条件により置き換えられる。約100以上のヌクレオチドの2本鎖のための中程度ストリンジェントな洗浄条件の例は、1×SSC中、45°C、15分間である。約100以上のヌクレオチドの2本鎖のための低ストリンジェントな洗浄条件の例は、4~6×SSC中、40°C、15分間である。短いプローブ(例えば、約10から50ヌクレオチド)のための、ストリンジェントな条件は、典型的には、pH7.0~8.3で約1M Na^+ イオン未満の塩濃度、典型的には、約0.01から1M Na^+ イオン濃度(または、他の塩)を含み、そして温度は、典型的には少なくとも約30°Cである。ストリンジェントな条件は、ホルムアミドの様な不安定化剤の添加によっても達成され得る。一般に、特定のハイブリダイゼーションアッセイでの非関連プローブについて観察されるものより2倍のノイズに対するシグナルの比は、特異的ハイブリダイゼーションの検出を示す。

20

30

【0096】

次は、本発明の参考ヌクレオチド配列と実質的に同一である、相同ヌクレオチド配列をクローン化するために用いられ得るハイブリダイゼーションおよび洗浄条件の例である。プローブヌクレオチド配列は、1つの例では、7%ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、0.5M $NaPO_4$ 、1mM EDTA中、50°Cでの標的ヌクレオチドとのハイブリダイゼーション、次に2×SSC、0.1% SDS中、50°Cでの洗浄、別の例では、プローブと標的配列は、7% SDS、0.5M $NaPO_4$ 、1mM EDTA中、50°Cでハイブリダイズし、次に、1×SSC、0.1% SDS中、50°Cで洗浄され、別の例では、プローブと標的配列は、7% SDS、0.5M $NaPO_4$ 、1mM EDTA中、50°Cでハイブリダイズし、次に0.5×SSC、0.1% SDS中、50°Cで洗浄され、別の例では、プローブと標的配列は、7% SDS、0.5M $NaPO_4$ 、1mM EDTA中、50°Cでハイブリダイズされ、次に0.1×SSC、0.1% SDS中、65°Cで洗浄される。1つの実施態様において、ハイブリダイゼーション条件は、回転チューブ中、42°Cでの少なくとも12時間のハイブリダイゼーションを含む。

40

50

【0097】

あらかじめ作られたハイブリダイゼーション溶液はまた、様々な供給源より市販されている。1つの実施態様において、ハイブリダイゼーション溶液は、MICROHYB [商標] (RE SGEN [商標]) を含み、そして別の実施態様において、ハイブリダイゼーション溶液は、COT-1 [登録商標] DNA (Invitrogen Corporation, Carlsbad, California, United States of America) 5.0 μ g、およびポリdA 5 μ g をさらに含むMICROHYB [商標] を含む。1つの実施態様において、ハイブリダイゼーション後の洗浄条件は、2 x SSC / 1% SDS 中、50 での20分間、2回の洗浄、次に、0.5 x SSC / 1% SDS 中、55、15分間、3回目の洗浄を含む。

【0098】

本明細書で用いられる用語「精製された」は、核酸またはタンパク質に適用される場合、該核酸またはタンパク質が、それと天然状態に関係する他の細胞成分を本質的に含まないことを示す。それは均一な状態であり得るが、それはまた、乾燥または水溶液中に存在し得る。純度および均一性は、典型的には、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法または高速処理液体クロマトグラフィーの様な分析的化学技術を用いて決定される。集団に存在する優勢種であるタンパク質は、実質的に精製されている。用語「精製された」は、核酸またはタンパク質が電気泳動ゲルにおいて本質的に1つのバンドを生じることが示す。具体的には、それは、核酸またはタンパク質が、1つの実施態様において、少なくとも約50%純粋、別の実施態様において、少なくとも約85%純粋、そしてなお別の実施態様において、少なくとも約99%純粋であることを意味する。

【0099】

I. B. 生物学的試料

本発明は、生物学的試料での遺伝子の発現レベルを決定するために用いられ得る方法を提供する。本明細書で用いられる用語「生物学的試料」は、遺伝子の発現レベルが決定されることを可能とする生体分子を含む試料を意味する。代表的な生体分子は、全RNA、mRNA、およびポリペプチドを含むが、これらに限定されない。または、生物学的試料は、細胞または細胞群を含み得る。任意の細胞または細胞群が、本発明の方法で用いられ得るが、自己免疫疾患を有する対象対正常対象において差次的遺伝子発現を示すことが予測される細胞種および器官が最も適している。1つの実施態様において、生物学的試料がPBM Cを含むと、遺伝子発現レベルが決定される。1つの実施態様において、生物学的試料は、T細胞、B細胞、単球、およびNK / NK T細胞（これらに限定されない）を含む、PBM C調製物を構成する1以上の成分の細胞種を含む。代表的なPBM C調製物は、約75%のT細胞、約5%から約10%のB細胞、約5%から約10%の単球、および数%のNK / NK T細胞を含み得る。別の実施態様において、生物学的試料は、類上皮細胞の様な上皮細胞を含む。用語「生物学的試料」には、遺伝子発現レベルが決定されることを可能とする細胞または細胞群からもたらされる生体分子、例えば、核酸およびポリペプチドも包含される。

【0100】

遺伝子の発現レベルは、当該技術分野でよく知られている分子生物学的技術を用いて、決定され得る。例えば、発現レベルが、生物学的試料から単離されたRNAを分析することにより決定される場合、該発現レベルを決定するための技術は、ノーザンプロット法、定量的PCR法、および核酸アレイおよびマイクロアレイの使用を含むが、これらに限定されない。

【0101】

1つの実施態様において、遺伝子の発現レベルは、生物学的試料から単離された全RNAから生成された³³P標識cDNAを、固体支持体、例えば、メンブレンに固定された1以上の遺伝子を表す1以上のDNA配列とハイブリダイズさせることにより、決定される。メンブレンが、多くの遺伝子（内部対照を含む）を表す核酸を含む場合、多くの遺伝子の相対的発現レベルが決定され得る。メンブレン上での内部対照配列の存在により、実験間の変動が検出されることが可能となり、それぞれの実験からもたらされる未処理の発

10

20

30

40

50

現データが、実験間で比較され得るストラテジーを生じる。

【0102】

または、遺伝子発現は、生物学的試料におけるタンパク質レベルを抗体を用いて分析することにより、決定され得る。代表的な抗体に基づいた技術は、免疫沈殿法、ウェスタンブロット法、および免疫親和性カラムの使用を含むが、これらに限定されない。

【0103】

本明細書で用いられる用語「対象」は、任意の脊椎動物種を意味する。本発明の方法は、温血脊椎動物の診断で特に有効である。従って、本発明は哺乳類に関係する。より具体的には、ヒトの様な哺乳類、ならびに絶滅の危機に瀕しているため重要な該哺乳類（例えば、シベリアトラ）、ヒトにとって経済的に重要な哺乳類（ヒトによる消費のため、農場で飼育される動物）、および/またはヒトにとって社会的に重要な動物（ペットとしてまたは動物園で飼われてる動物）、例えば、ヒト以外の肉食動物（例えば、ネコおよびイヌ）、ブタ（swine）（ブタ、ブタ（hog）、およびイノシシ）、反芻動物（例えば、ウシ、メウシ、ヒツジ、キリン、シカ、ヤギ、ヤギウ、およびラクダ）、およびウマの診断が意図されている。飼い慣らされたブタ（ブタ、およびウマ）、反芻動物、ウマ、家禽などを含む家畜での自己免疫疾患の診断も意図されている。

10

【0104】

II. 核酸の単離および分析

II.A. 核酸の濃縮

本発明は、試料に少量で存在する核酸の広範囲に渡る調査を可能とするために、十分な大きさの生物学的試料の使用を包含する。従って、試料は、必要に応じて濃縮されてから、核酸が単離される。スライド支持体（Kohsaka & Carson 1994; Millar et al., 1995）、濾過カラム（Bej et al., 1991）、または免疫磁気ビーズ（Albert et al., 1992; Chiodi et al., 1992）を代替的に使用する、いくつかの濃縮プロトコールが開発されてきた。該アプローチは、連続する検出方法の感度を有意に増加させ得る。

20

【0105】

1例として、SEPHADEX [登録商標]マトリックス（Sigma, St. Louis, Missouri, United States of America）は、カオトロピック剤溶液に懸濁された珪藻土およびガラスマトリックスであり、核酸物質を結合するために用いられている（Boom et al., 1990; Buffon e et al., 1991）。核酸を固体支持体物質と結合させた後、不純物および阻害物が、洗浄および遠心により取り除かれ、そして次に核酸が標準的バッファーに溶出される。標的の捕獲により、標的試料が最小量に濃縮されることが可能となり、これにより、部分配列分析の自動化および再現が容易となる（Lanciotti et al., 1992）。

30

【0106】

II.B. 核酸単離

核酸単離方法は、全核酸の同時単離、または個々の核酸種（例えば、ゲノムDNA、cDNA、細胞小器官DNA、ゲノムRNA、mRNA、ポリA⁺RNA、rRNA、tRNA）の別々および/または連続単離、必要に応じて、次に1試料への多数の核酸種の組合せを含み得る。

【0107】

全RNAまたは精製mRNAが生物学的試料として選択される場合、開示の方法は、遺伝子発現レベルの決定を可能とする。例えば、生物学的試料における遺伝子発現レベルの検出は、生物学的試料における所定のmRNA種の存在量の決定を含み得る。

40

【0108】

RNA単離方法は、当該技術分野の技術者に知られている。Albert et al., 1992; Busch et al., 1992; Hamel et al., 1995; Herrewegh et al., 1995; Izraeli et al., 1991; McCaustland et al., 1991; Natarajan et al., 1994; Rupp et al., 1988; Tanaka et al., 1994; Vankerckhoven et al., 1994を参照。生物学的試料からのRNA単離の代表的な方法は、実施例2で説明される。

【0109】

50

例えば、SPLIT SECOND [商標] システム (Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana, United States of America)、TRIZOL [商標] 試薬システム (Life Technologies, Gaithersburg, Maryland, United States of America)、およびFASTPREP [商標] システム (Bio 101, La Jolla, California, United States of America) を含む、単純かつ半自動化抽出方法も核酸の単離のために用いられ得る。Paladichuk 1999も参照されたい。

【 0 1 1 0 】

連続的増幅および標識のために用いられる核酸は、分光光学的測定により、または電気泳動分解の後目視検査により決定され、分析的に純粋であり得る。核酸試料は、多糖体、タンパク質、および酵素反応の阻害物の様な混入物を含んでいてはならない。RNA試料がプローブとして用いることを意図されている場合、それは、ヌクレアーゼの混入を含んでいてはならない。混入物および阻害物は、取り除かれるか、またはDNA抽出のための樹脂 (例えば、CHELEX [商標] 100、BioRad Laboratories, Hercules, California, United States of Americaより) を用いて、または標準的フェノール抽出およびエタノール沈殿により、実質的に低減され得る。単離核酸は、必要に応じて、制限酵素切断または剪断により、フラグメント化され、増幅され得る。

10

【 0 1 1 1 】

II. C. 核酸のPCR増幅

本明細書で用いられる用語「鑄型核酸」および「標的核酸」は、それぞれ上記の生物学的試料から単離された核酸を意味する。用語「鑄型核酸プール」、「鑄型プール」、「標的核酸プール」、および「標的プール」は、それぞれ「鑄型核酸」の増幅試料を意味する。従って、標的プールは、鑄型核酸を用いて増幅反応を行うことにより生成される単位複製配列を含む。1つの実施態様において、標的プールは、上記のランダム増幅方法を用いて増幅される。

20

【 0 1 1 2 】

用語「標的特異的プライマー」は、標的核酸試料における、標的配列、例えば、正常患者と比較して自己免疫疾患の患者で差次的発現を示す配列と選択的かつ予測通りにハイブリダイズするプライマーを意味する。標的特異的プライマーは、標的核酸の既知のヌクレオチド配列と相補的であるように選択されるか、または合成され得る。

【 0 1 1 3 】

用語「ランダムプライマー」は、任意の配列を有するプライマーを意味する。ランダムプライマーのヌクレオチド配列は既知であり得るが、該配列は、それが標的特異的プローブのヌクレオチド配列に相補的であるように設計されていないという点で任意であると見なされる。用語「ランダムプライマー」は、増加確率を有する任意の配列の選択を包含し、これにより、増幅反応で有効に利用される。例えば、ランダムオリゴヌクレオチド構築キット (ROCK ; <http://www.sru.edu/depts/artsci/bio/ROCK.htm>より市販) は、ランダムオリゴヌクレオチドプライマーの生成および分析を容易にするマクロに基づくプログラムである (Strain & Chmielewski 2001)。代表的なプライマーは、ランダムな6量体、およびWilliams et al., 1990に記載される、多型DNAの迅速増幅 (RAPD) 形プライマーを含むが、これらに限定されない。

30

【 0 1 1 4 】

ランダムプライマーはまた、縮重または部分的縮重であり得る (Telenius et al., 1992に記載)。概略、縮重は、同一アミノ酸配列をコード化し得る、代替オリゴヌクレオチド配列の選択により導入され得る。

40

【 0 1 1 5 】

1つの実施態様において、ランダムプライマーは、鑄型核酸試料の一部を剪断または切断することにより、調製され得る。このように構築されたランダムプライマーは、試料特異的なランダムプライマーのセットを含む。

【 0 1 1 6 】

用語「異種性プライマー」は、鑄型核酸プールに導入された配列と相補的なプライマーを意味する。例えば、リンカーまたはアダプターと相補的なプライマーは、異種性プライ

50

マーである。代表的な異種性プライマーは、必要に応じて、ポリ(dT)プライマー、ポリ(T)プライマー、または適切なら、ポリ(dA)プライマーまたはポリ(A)プライマーを含み得る。

【0117】

本明細書で用いられる用語「プライマー」は、1つの実施態様において、約6以上のヌクレオチド、別の実施態様において、約10~20ヌクレオチド(例えば、15mer)、そしてなお別の実施態様において、約20~30ヌクレオチド(例えば、22mer)を含む連続配列を意味する。本発明の方法を行うために用いられるプライマーは、核酸分子上への重合を開始させるのに十分な長さかつ適切な配列のオリゴヌクレオチドを包含する。

10

【0118】

II.C.1. 定量的RT-PCR

本発明の1つの実施態様において、生物学的試料に存在する特定のmRNA種(例えば、末梢血単核細胞から抽出されたmRNA)の存在量は、定量的RT-PCRにより決定される。該実施態様において、標準的分子生物学的技術は、対象の遺伝子に対応する該mRNA分子を定量的に増幅するために、特異的PCRプライマーと組み合わせて用いられる。特異的PCRプライマーを設計する方法、およびmRNAを含む核酸の定量的増幅を行う方法は、当該技術分野でよく知られている。例えば、Sambrook & Russell, 2001; Vandesompele et al., 2002; Joyce 2002を参照されたい。

20

【0119】

II.C.2. 増幅アンチセンスRNA(aaRNA)

いくつかの方法が、増幅アンチセンスRNA(aaRNA)および包括的RNA増幅(Global RNA Amplification)を含むRNAのランダム増幅のため、特異的に開発されてきた(以下でもさらに詳細に説明)。RNA集団は、増幅アンチセンスRNA(aaRNA)として言及される技術を用いて増幅され得る。Van Gelder et al., 1990; Wang et al., 2000を参照されたい。概略、オリゴ(dT)プライマーは、該プライマーの5'末端がT7 RNAポリメラーゼプロモーターを含むように、合成される。該オリゴヌクレオチドは、cDNAを生成するためにポリ(A)⁺mRNA集団を用意するために用いられ得る。ファーストストランドcDNA合成に続き、セカンドストランドcDNAが、RNAニッキングおよびプライミングを用いて生成される(Sambrook & Russell 200)。生じたcDNAは、S1ヌクレアーゼで簡単に処理され、そしてT4 DNAポリメラーゼで平滑末端化される。次に、cDNAは、RNA合成を指揮するためのT7 RNAポリメラーゼプロモーターを用いた転写に基づく増幅の鋳型として用いられる。

30

【0120】

Eberwine等は、RNAのインサイツランダム増幅、続いて、標的特異的増幅にaaRNA方法を適用した。代表的な転写物の十分な増幅は、aaRNAにより増幅された転写物プールが、最初のmRNA集団を表すことを示す(Eberwine et al., 1992)。

【0121】

II.C.3. 包括的RNA増幅

米国特許番号6,066,457(Hampson et al.)は、RNAの様な1本鎖核酸分子の収集物の実質的に同じ増幅方法を記載している。概略、核酸出発物質を固定し、そして処理し、試料の増幅に適した方向の短いランダムサイズのDNA分子の混合物が産生される。

40

【0122】

本発明の方法に従い、上記PCR技術または関連技術のいずれか1つを利用し、核酸試料の増幅段階が行われ得る。さらに、該方法は、核酸の特定サブセット(例えば、特異的なmRNA分子対全mRNA)の増幅に最適化され、そして代表的な最適化基準および関連する指示書が当該技術分野において見出され得る。Cha & Thilly 1993; Linz et al., 1990; Robertson & Walsh-Weller 1998; Roux 1995; Williams 1989; McPherson et al., 1995を参照されたい。

50

【 0 1 2 3 】

I I . C . 4 . 遺伝子発現分析のためのキット

本発明は、対象遺伝子の遺伝子発現レベルを決定するために本発明の方法で用いられ得る、多数のオリゴヌクレオチドプライマーを含むキットも提供する。非限定的実施態様において、キットは、配列番号：1～70で説明される1以上（例えば、1、5、10、20、30、または全て）の遺伝子の発現レベルを決定するために用いられるように設計されたオリゴヌクレオチドプライマーを含み得る。さらに、キットは、適当な反応条件、および予測増幅フラグメントのサイズに関する情報（これらに限定されない）を含む、プライマーを用いるための指示書を含み得る。

【 0 1 2 4 】

I I I . 核酸標識

1つの実施態様において、生物学的試料での遺伝子の発現レベルは、生物学的試料から単離された全RNAを、既知遺伝子に対応する既知量の核酸配列を含有するアレイとハイブリダイズさせることにより、決定される。例えば、アレイは、特定の遺伝子に対する既知量の1本鎖核酸（本明細書において「プローブ」および/または「プローブセット」としても言及される）を含み、そしてそれは次に、生物学的試料から単離された核酸とハイブリダイズされ得る。核酸が、全RNAがハイブリダイズするアレイ上での該遺伝子の同定を可能とする該方法において、固体支持体上に存在するように、アレイは設定され得る。該実施態様において、全RNAは該アレイとハイブリダイズし、全RNAがハイブリダイズする遺伝子が、標準的技術を用いて検出される。本発明の1つの実施態様において、増幅核酸は、放射性ヌクレオチドで標識され、アレイとハイブリダイズさせられ、そしてRNAがハイブリダイズする該アレイ上の遺伝子が、オートラジオグラフィーまたはホスホイメージャー分析により検出される。

【 0 1 2 5 】

または、生物学的試料から単離された核酸は、事前に核酸を標識することなく、プローブセットとハイブリダイズされる。例えば、生物学的試料から単離された非標識全RNAは、1以上の標識プローブ（標識プローブは、本発明の方法で有効であると見出された該遺伝子に特異的である（例えば、配列番号：1～70により表される該遺伝子））とのハイブリダイゼーションにより検出され得る。別の実施態様において、核酸および1以上のプローブ1以上のプローブが標識を含み、ここで、ハイブリダイゼーション後に該標識の近接部が検出可能となる。検出可能な光子構造を生成するために、発色団およびフルオロフォアで標識された核酸を用いる例示的方法が、米国特許番号6,162,603に記載されている。

【 0 1 2 6 】

核酸、またはプローブ/プローブセットは、任意の検出可能な標識を用いて標識され得る。任意の標識に適した方法が用いられ、そして具体的な検出可能な標識または標識技術が、開示の方法の制限として構成されるべきでないことは、当該技術分野の技術者により、理解されるだろう。

【 0 1 2 7 】

直接標識技術は、標識ヌクレオチドまたは標識PCRプライマーの存在下での酵素合成による、放射性同位元素（例えば、 ^{32}P 、 ^{33}P 、または ^{35}S ）または蛍光ヌクレオチド類似体の核酸への取り込みを含む。放射性同位元素標識は、オートラジオグラフィーまたはホスホイメージングを用いて検出され得る。蛍光標識は、用いられた特定の標識に適した放出および吸光度スペクトルを用いて、直接検出され得る。フルオレッセインイソチオシアネート（FITC）、FLUOR X [商標]、ALEXA FLUOR [登録商標] 488、OREGON GREEN [登録商標] 488、6-JOE（6-カルボキシ-4',5'-ジクロロ-2',7'-ジメトキシフルオレッセイン、スクシンイミジルエステル）、ALEXA FLUOR [登録商標] 532、Cy3、ALEXA FLUOR [登録商標] 546、TMR（テトラメチルローダミン）、ALEXA FLUOR [登録商標] 568、ROX（X-ローダミン）、ALEXA FLUOR [登録商標] 594、TEXAS RED [登録商標]、BODIPY [登録商標] 630/650、およびCy5（Amersham Pharm

10

20

30

40

50

acia Biotech, Piscataway, New Jersey, United States of America、またはMolecular Probes Inc., Eugene, Oregon, United States of Americaから市販)を含む(これらに限定されない)、任意の検出可能な蛍光色素が用いられ得る。蛍光タグは、赤外線イメージングを用いて検出され得るスルホン化シアニンダイ(Li-Cor, Inc., Lincoln, Nebraska, United States of Americaより市販)も含む。異種性核酸試料の直接標識方法は、当該技術分野で知られており、そして代表的なプロトコールは、例えば、DeRisi et al., 1996; Sapolsky & Lipshutz 1996; Schena et al., 1995; Schena et al., 1996; Shalon et al., 1996; Shoemaker et al., 1996; Wang et al., 1998で見出され得る。代表的な方法は、本明細書の実施例6で説明される。

【0128】

間接的標識技術も本発明の方法に従い用いられ、そしてある場合には、検出段階で標識を増幅することにより、希少な標的配列の検出を容易にし得る。間接的標識は、増幅核酸への制限酵素認識部位を含むエピトープの取り込みを含み、その後、プローブセットとハイブリダイゼーションされる。ハイブリダイゼーションに続いて、エピトープと結合するタンパク質を用いて、該エピトープタグが検出される。

【0129】

1つの実施態様において、ビオチン化ヌクレオチドが、増幅反応で含まれ、ビオチン標識核酸試料が産生され得る。本明細書に記載のプローブとの該ビオチン標識試料のハイブリダイゼーションに続き、該標識が、アビジン接合フルオロフォア(例えば、ストレプトアビジン・フィコエリトリン)のビオチン標識との結合により、検出され得る。または、標識は、アビジン・西洋わさびペルオキシダーゼ(HRP)ストレプトアビジン接合体の結合後、HRP酵素産物の比色分析的検出により、検出され得る。

【0130】

プローブまたは核酸試料標識の質は、標識取り込みの特異的活性の決定により見積もられ得る。例えば、蛍光標識の場合、取り込みの特異的活性は、公開された消衰係数(Randolph & Waggoner 1995)を用いて、260nmおよび550nm(Cy3のため)、または650nm(Cy5のため)での吸光度により決定され得る。非常に多い標識取り込み(特異的活性>1蛍光分子/20ヌクレオチド)は、少量の標識を取り込んだプローブと比較して、ハイブリダイゼーションシグナルを減少させ得る。非常に低い特異的活性(<1蛍光分子/100ヌクレオチド)は、低ハイブリダイゼーションシグナルを容認し難いレベルで生じ得る。Worley et al., 2000を参照。従って、標識方法が様々なハイブリダイゼーションアッセイでの実施に最適化されなければならないこと、かつ該最適化標識がそれぞれの標識種に固有でなければならないことは、当該技術分野の技術者に理解されるだろう。

【0131】

IV. マイクロアレイ

本発明の1つの実施態様において、生物学的試料から単離された核酸は、マイクロアレイ(マイクロアレイは、検査されるべき遺伝子、ならびに内部対照遺伝子に対応する核酸を含む)とハイブリダイズされる。支持体上のそれぞれの位置が特定遺伝子を同定するように、遺伝子は固体支持体に固定される。固体支持体は、ニトロセルロースメンブレンおよびナイロンメンブレンを含むが、これらに制限されない。固体支持体はまた、ガラスまたはシリコンベース(すなわち、遺伝子「チップ」)であり得る。任意の固体支持体は、該支持体が、ハイブリダイゼーション段階および検出段階に続いて同定され得る特定の位置における既知量の核酸の局在化のための基材(substrate)を提供する限り、本発明の方法で用いられ得る。1つの実施態様において、マイクロアレイは、ナイロンメンブレン(例えば、GF211 Human 哲amed Genes GENEFILTERS [登録商標] Microarrays Release 1、RESGEN [商標] より市販)を含む。

【0132】

マイクロアレイは、当該技術分野の技術者に既知の任意の適した方法を用いて集められ、かつ任意の1つのマイクロアレイ構造または構築方法は、本発明を制限することを意図

10

20

30

40

50

していない。本発明の方法に従い用いられ得る、代表的なマイクロアレイフォーマットは以下に記載される。

【0133】

I V . A . アレイ基材および構造

アレイをプリントする基材は、実質的に堅く、かつDNA固定および検出方法（例えば、蛍光検出の場合、基材は、蛍光色素励起波長領域でのバックグラウンドの蛍光が低くなければならない）を行うことができるものでなければならない。基材は、特定の適用に最も適していると決定された、無孔または多孔であり得る。代表的な基材は、ガラス顕微鏡用スライド、ガラスカバースリップ、シリコン、プラスチック、ポリマーマトリックス、寒天ゲル、ポリアクリルアミドゲル、およびナイロンメンブレン、ニトロセルロースメンブレン、またはANAPORE [商標] (Whatman, Maidstone, United Kingdom) メンブレンの様なメンブレンを含むが、これらに限定されない。

10

【0134】

多孔基材（メンブレンおよびポリマーマトリックス）は、比較的少量のプローブ分子の固定を可能とし、そして生体分子相互作用が生じる3次元親水性環境を提供する点で好ましい (Dubiley et al., 1997; Yershov et al., 1996)。BIOCHIP ARRAYER [商標] ディスパンサー (Packard Instrument Company, Meriden, Connecticut, United States of America) は、スポットサイズがスポット間で一定となる（1、2、または4滴がスポット毎に分配されても）ように、プローブをメンブレンに効果的に分配できる (Englert 2000)。アレイは、ドットプロットまたはスロットプロットも含み得る。

20

【0135】

本発明の方法に従い用いられるマイクロアレイ基材は、2次元（平面）または3次元（非平面）構造のいずれかを有し得る。例示的な3次元マイクロアレイは、FLOW-THRU [商標] チップ (Gene Logic, Inc., Gaithersburg, Maryland, United States of America) であり、そしてそれは3次元を生じるためのゲルパッドを導入されている。該3次元マイクロアレイは、ガラスキャピラリー、シリコン、金属酸化物フィルター、または多孔ポリマーを含む任意の適当な基材で構築され得る。Yang et al., 1998; Steel et al., 2000を参照されたい。

【0136】

概略、FLOW-THRU [商標] チップ (Gene Logic, Inc.) は、該チップの上部および下部表面と接続する孔またはマイクロチャンネルを有する有孔基材を一様に含む。プローブは、マイクロチャンネルの壁に固定され、そして核酸試料を含むハイブリダイゼーション溶液はマイクロチャンネルを通して流され得る。該構造は、2次元アレイと比べて、さらなる表面を提供することにより、プローブと標的との結合キャパシティーを増加させる。米国特許番号 5, 843, 767を参照。

30

【0137】

I V . B . 表面の化学的性質

利用される特定の表面の化学的性質は、マイクロアレイ基材および基材調製に固有である。合成後の核酸プローブの固定は、吸着、取り込み、および共有結合を含む様々なアプローチにより行われ得る。好ましくは、結合技術はプローブの活性を破壊しない。

40

【0138】

実質上永久的な固定のため、共有結合が好ましい。活性化シリカ表面と反応する有機官能基はほとんどないので、中間層が実質上永久的なプローブ固定に望ましい。機能化オルガノシランは、ガラスおよびシリコン基材上の中間層として用いられ得る (Liu & Hlady 1996; Shriver-Lake 1998)。異なる2機能のクロスリンカーは、プローブが表面と異なる化学的性質を有することを必要とし、そして同一種類の反応基との結合を回避することが好ましい。代表的な異なる2機能のクロスリンカーは、マレイミドをプローブの1級アミンと結合させ得る - マレイミドブチリルオキシ - スクシンイミド (G M B S) を含む。該リンカーを用いる方法は、当該技術分野の技術者に知られており、Hermanson 1990に要約されている。シリコンウエハーとのDNAの共有結合の代表的なプロトコールは、0'

50

Donnell et al., 1997に記載されている。

【0139】

ガラス基材を用いる場合、該ガラスは、破片および他の沈殿物を実質的に含まず、かつ実質的に不変の被覆を有しているべきである。その製造中に沈殿され得る有機化合物を除去するためのスライドの事前処理は、例えば、熱硝酸中での洗浄により成され得る。次に清浄されたスライドは、蒸気層技術を用いて、3-アミノプロピルトリメトキシシランにより被覆され得る。シランの沈着後、スライドを脱イオン水で洗浄し、ガラスに接着していないシランが取り除かれ、そして無反応のメトキシ基が該スライド上の隣接シラン部分と架橋結合するのを触媒する。被覆の均一性は、既知の方法、例えば、化学分析のための電子分光法 (ESCA) または偏光解析法により、決定され得る (Ratner & Castner 1997; Schena et al., 1995)。Worley et al., 2000も参照。 10

【0140】

約300塩基対以上のプローブの接着には、非共有結合が適している。非共有結合の代表的な技術は、スポッティング溶液でのイソチオシアン酸ナトリウム (NaSCN) の使用を含む (実施例7に記載)。該方法を用いる場合、アミノシラン化スライドは、該被覆がそのままのガラスと比較して核酸結合を改善するため、用いられ得る。該方法は、約100 ng / μ lを用いるスポッティング方法に対して上手く機能する (Worley et al., 2000)。

【0141】

ニトロセルロースまたはナイロンメンブレンの場合、該メンブレンと結合する核酸の化学的性質は、よく特徴付けられている (Southern 1975; Sambrook & Russell 2001)。ナイロンフィルターアレイの1つは、GF211 Human 哲amed Genes GENEFILTERS [登録商標] Microarrays Release 1 (REGEN [商標]、Invitrogen Corporation事業部、Calsbad, California, United States of America) であるが、他のアレイも用いられ得る。 20

【0142】

IV. C. アレイ技術

生物学的試料において遺伝子発現レベルを検出するためのマイクロアレイは、さらに以下で詳細に記載されるホトリングラフィー方法およびマイクロフルイディクス方法 (これらに限られない) を含む、当該技術分野で利用可能なくつかの方法の任意の1つを用いて構築され得る。1つの実施態様において、マイクロアレイが特定の目的に合わせられ得るように、構築方法はフレキシブルである。 30

【0143】

当該技術分野で標準的な、マイクロアレイを生成する技術は、一定かつ再現可能なスポットを作成すべきである。それぞれのスポットは一樣であり、構造内の他のスポットから適度に離れていなければならない。本発明において使用される固体支持体は、1つの実施態様において、約10以上のスポット、別の実施態様において、約100以上のスポット、別の実施態様において、約1,000以上のスポット、そしてなお別の実施態様において、約10,000以上のスポットを含む。1つの実施態様において、スポット毎の沈着量は、約10 p l から約10 n l であり、そして別の実施態様において、約50 p l から約500 p l である。スポットの直径は、1つの実施態様において、約50 μ m から約1000 μ m であり、そして、別の実施態様において、約100 μ m から約250 μ m である。 40

【0144】

光指揮合成 (Light-directed synthesis)

該技術は、Fodor等 (Fodor et al., 1991; Fodor et al., 1993; 米国特許番号5,445,934) により開発され、そしてAffymetrix, Inc. of Santa Clara, California, United States of Americaにより市販されている。概略、該技術は、1つの特定のヌクレオチドが生成1本鎖核酸に加えられる位置を定義するために、正確な写真平板を用いる。所定のヌクレオチド添加および光指揮合成の一連の段階により、所定のオリゴヌクレオチドの高感度アレイが固体基材上に合成される。Digital Optical Chemistryと呼ばれる 50

該方法の変法は、写真平板マスクの代わりに光合成を指揮するための鏡を利用する（国際公開番号W O 9 9 / 6 3 3 8 5）。該アプローチは、一般に、約25ヌクレオチド長またはそれ未満のプロープに限られる。Warrington et al., 2000も参照。

【0145】

接触プリンティング

いくつかの方法およびツールが、固定ピンツールを用いてマイクロアレイをプリントするために開発されてきた。表面の接触プリンティングにおいて、該ピンツールは試料溶液に浸漬され、少量の流動体がチップのピン上に移される。ピンまたはピン試料をマイクロアレイ表面に接触させることにより、スポットを残し、そしてその直径は、ピン、流動体、およびマイクロアレイ表面の表面エネルギーにより決定される。典型的には、移された流動体は、n lまたはp lの範囲の量を含む。

10

【0146】

ある共通する接触プリンティング技術は、固体ピン複製装置を用いる。複製装置のピンは、ある静止位置から試料をピックアップし、そしてそれを固体支持体の所定の位置に移すためのツールである。複製ヘッドの典型的な構造は、一般的には、96および384ウェルプレートに適した中心が9mm離れた8×12フォーマットの固体ピンのアレイである。該ピンをウェルに浸漬し、持ち上げ、マイクロアレイ基材の位置に移動し、固体支持体に接触させるために下げられ、これにより試料が移される。該過程が全試料が完全に移されるまで繰り返される。Maier et al., 1994を参照されたい。固体ピンの最近の変法は、凹底の固体ピンチップの使用を含み、これはある状況下で、平らなピンより有効にプリントする。Rose 2000を参照されたい。

20

【0147】

幅広いチップ長のマイクロアレイプリンティングのための固体ピンは、例えば、TeleChem International, Inc. of Sunnyvale, Californiaから市販されている。TeleChemのCHIPMAKER [商標] およびSTEALTH [商標] ピンは、精密なステンレススチールシャフトを含有する。試料の添加およびスポッティングのための供給所となるように、ナローギャップは精密に作られる。該ピンは、添加量0.2 μlから0.6 μlを有し、直径75 μmから360 μmのスポットサイズを生じる。

【0148】

1 試料の添加により、多アレイのプリンティングを可能とするために、プリンティングキャピラリー、ピンセット、およびスプリットピンを含む、クイル (quill) ベースのツールが開発されてきた。該プリンティングツールは、固体ピンより多量の試料をとどめ、従って1試料添加に続いて多アレイのプリンティングが可能となる。クイルベースアレイは、キャピラリー作用により、少量の流動体をマイクロウェルプレートから沈着装置へ吸い上げる。Schena et al., 1995を参照。該キャピラリーの直径は、典型的には約10 μmから約100 μmの範囲にある。次に、ロボットがクイルを有するヘッドを所望の文注位置に動かす。該クイルは、試料を全スポッティング位置に運び、そして、ここで試料分画が沈着される。該クイルにとどまった流動体へ作用する力は、該流動体が放出されるのに十分でなければならない。加速、そして次に、該クイルをマイクロアレイ基材に激突させることによる原則は流動体放出を成し遂げる。該クイルのチップが固体支持体に当たると、メニスカス (meniscus) は、チップの向こうに広がり、そして基材に移される。多量の試料流動体を運ぶことにより、アレイ間のスポッティング変動を最小とする。表面をたたくことが流動体の移送に必要であるため、比較的堅い支持体、例えば、ガラススライドが、この方法の試料送達に適している。

30

40

【0149】

ピンプリンティング過程の変法は、Genetic MicroSystems Inc. of Woburn, Massachusetts, United States of Americaにより開発されたPIN-AND-RING [商標] 技術である。この技術は、小さなリングを試料ウェルに浸漬すること、およびそれを取り出し、該リング中の液体をとらえることを含む。次に、固体ピンがリング中の試料により押され、該ピンの平らな端にとらえられた試料が、表面に沈着される。Mace et al., 2000を参照された

50

い。PIN-AND-RING [商標] 技術は、堅い支持体、または寒天、ゲル、ニトロセルロース、およびナイロンの様な軟基材に適している。PIN-AND-RING [商標] を利用する代表的な装置は、417 [商標] Arrayer (Affymetrix, Inc. of Santa Clara, California, United States of Americaより市販) である。

【 0 1 5 0 】

アレレイアウトオプション、プリントエリア、プリントヘッド構造、試料添加、プレプリンティング、マイクロアレイ表面特性、試料溶液特性、ピン速度、ピン洗浄、プリンティング時間、再現性、およびプリンティング処理量を含む、接触プリンティング方法と関連するさらなる手続的考慮は、当該技術分野において知られており、Rose 2000に要約されている。

10

【 0 1 5 1 】

非接触インクジェットプリンティング

非接触インクジェットプリンティングの代表的な方法は、流動体貯蔵場所と密接に並んだ圧電性結晶を用いる。1つの構造は、圧電性結晶を、試料流動体を取り込んだガラスキャピラリーと共に配置する。該試料は貯蔵場所に吸い上げられ、そして結晶は電圧をかけられ、これにより該結晶は変形され、キャピラリーが圧迫され、そして少量の流動体がチップから押し出される。圧電性ポンプは、コントロール可能な高速ジェット速度および一定量の沈着をもたらす。大抵の圧電性ポンプは、例えば、フレキシブルなキャピラリーの取り付けにより、試料供給源または洗浄溶液と直接つなげられることを必要とする一方向性のポンプである。該キャピラリーおよびジェット口は、分子が取られないように、十分な内部径でなければならない。該キャピラリーに含有される流動体の空隙用量は、典型的には、約 $100 \mu\text{l}$ から約 $500 \mu\text{l}$ の範囲であり、一般的に回収不可能である。米国特許番号 5,965,352 を参照。

20

【 0 1 5 2 】

液体の流れまたは表面に熱圧力、音圧力、または振動圧力をかける装置が、インクジェットプリンティングにも用いられ得る。Theriault et al., 1999を参照されたい。

【 0 1 5 3 】

シリンジ電磁的プリンティング

シリンジ電磁的技術は、シリンジポンプを極小電磁弁と組合せ、 $n\text{l}$ の試料用量を定量的に分注する。高分解性シリンジポンプは、開閉弁により、高速極小電磁弁および貯蔵場所とつなげられる。マイクロアレイをプリンティングするため、システムはシステム流動体、典型的には、水で満たされ、そしてシリンジは電磁弁につなげられる。シリンジを引くと、試料がチップ内の上方に移動する。次に、極小電磁弁を開けることで、小滴が表面に排出されるように、該シリンジはシステムに圧力をかける。該構造により、最小分注量は、 $4n\text{l}$ から $8n\text{l}$ のオーダーとなる。容積式特性の分配機序により、実質的に信頼できるシステムを生じる。米国特許番号 5,743,960 および 5,916,524 を参照。

30

【 0 1 5 4 】

電氣的アドレス指定

この方法は、帯電分子をブランクマイクロアレイ基材、例えば、NANOCHIP [商標] 基材 (Nanogen Inc., San Diego, California, United States of America) の特定の位置に配置することを含む。核酸プローブは該マイクロチップに導入され、負に帯電したプローブは選択された帯電位置 (ここでそれは濃縮され、そして結合される) に移動する。異なるプローブの一連の方法は、プローブのアレイを別の位置にアSEMBLするために行われ得る。米国特許番号 6,225,059 および国際公開公報番号 WO 01/23082 を参照。

40

【 0 1 5 5 】

ナノ電極合成

本発明の方法に従い用いられ得る代替りのアレイは、シリコンの様な半導体表面で合成された 1、または 2、3 の原子層からなる極小さな構造 (ナノ構造) を提供する。該ナノ

50

構造は、分子の3次元形態および電気化学特性に正確に対応するように設計され、それゆえ、特定のヌクレオチド配列の核酸を認識するために用いられ得る。米国特許番号6,123,819を参照。

【0156】

V. ハイブリダイゼーション

V. A. 一般的考慮事項

用語「特異的にハイブリダイズする」および「選択的にハイブリダイズする」はそれぞれ、配列が、複合体核酸混合物（例えば、全細胞DNAまたはRNA）に存在する場合、ストリンジェントな条件下で特定のヌクレオチド配列のみと結合、2本差形成、またはハイブリダイズすることを意味する。

10

【0157】

用語「実質的にハイブリダイズする」は、プローブ核酸分子と、本明細書で定義される実質的に同一の標的核酸配列との間の相補的ハイブリダイゼーションを意味する。実質的なハイブリダイゼーションは、一般的に、当該技術分野で認識される技術を用いて、ハイブリダイゼーション条件のストリンジェンシーを低減させることにより、可能とされる。

【0158】

核酸ハイブリダイゼーション実験と関連して、「ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件」および「ストリンジェントなハイブリダイゼーション洗浄条件」は、配列かつ環境依存性である。長い配列ほど、高い温度で特異的にハイブリダイズする。一般的に、高ストリンジェントなハイブリダイゼーションおよび洗浄条件は、定義されたイオン強度およびpHでの特定の配列の融点（ T_m ）より約5%低いものが選択される。 T_m は、標的配列の50%が、完全一致プローブとハイブリダイズする温度（定義されたイオン強度およびpHの下）である。非常にストリンジェントな条件は、特定のプローブの T_m と等しいものが選択される。典型的には、「ストリンジェントな条件」下で、プローブは、その標的配列と特異的にハイブリダイズするが、他の配列とハイブリダイズしない。

20

【0159】

核酸ハイブリダイゼーションの詳細な案内は、Tijssen 1993で見出される。一般的に、同一のハイブリダイゼーションアッセイにおいて、負の対照プローブについて観察されるものより、2倍（または、高い）のノイズに対するシグナルの比は、特異的または実質的ハイブリダイゼーションの検出を示す。

30

【0160】

ハイブリダイゼーションにより、遺伝子発現レベルを決定するために、全長cDNAが利用される必要がなくなることが理解される。配列番号：1~70の1つにより表される遺伝子の発現レベルを決定するために、配列番号：1~70で説明される配列の任意の代表的フラグメントまたは部分配列が、本明細書で開示されるハイブリダイゼーション条件と組み合わせて、利用され得る。結果的に、遺伝子発現レベルをアッセイするために用いられる核酸配列は、オープンリーディングフレーム（または、その部分）、5'非翻訳領域、および/または3'非翻訳領域に対応する配列を含み得る。参考遺伝子の発現レベルが特異的に決定されることを可能とする任意の核酸配列が、本発明の方法および組成物と共に利用され得ることは、理解される。

40

【0161】

V. B. 固体支持体へのハイブリダイゼーション

本発明の別の実施態様において、増幅および標識核酸試料は、多数の同定位置を含む連続的固体支持体に固定化されているプローブまたはプローブセットにハイブリダイズされる。

【0162】

代表的なハイブリダイゼーション条件が、本明細書で説明される。高感度のガラスベースのマイクロアレイ実験のため、少なくとも一部分、蛍光標識の存在により核酸2本鎖が不安定となるので、65°Cでのハイブリダイゼーションは、典型的な使用にはあまりにストリンジェントである（Randolph & Waggoner 1997）。または、ハイブリダイゼーション

50

は、Pieutu et al., 1996に記載のホルムアミドベースのハイブリダイゼーションバッファー中で行われ得る。

【0163】

マイクロアレイフォーマットは、電気化学的増強ハイブリダイゼーションに対する適性に基づく使用のために選択され得る。マイクロアレイ、またはマイクロアレイの1以上の異なる位置への電流供給は、マイクロアレイ表面に固定化されたプローブに近接する標的核酸試料の局在化を容易にする。アレイプローブに隣接する標的核酸の濃縮は、試料中の核酸のプローブとのハイブリダイゼーションを促進する。さらに、電気的なストリンジェンシーコントロールは、ハイブリダイゼーション後の非結合および非特異的結合DNAの除去を可能とする。米国特許番号6,017,696および6,245,508を参照。

10

【0164】

V. C. 溶液中でのハイブリダイゼーション

本発明の別の実施態様において、増幅および標識核酸試料は、溶液中の1以上のプローブとハイブリダイズされる。約100以上の相補的残基を有する相補的核酸の代表的なストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は、ヘパリン1mgを含む50%ホルムアミド中、42℃、一晚のハイブリダイゼーションである。高ストリンジェントな洗浄条件の例は、0.1×SSC、5M NaCl中、65℃、15分間である。ストリンジェントな洗浄条件の例は、0.2×SSCバッファー中、65℃、15分間である（SSCバッファーの記載については、Sambrook & Russell 2001を参照されたい）。高ストリンジェントな洗浄は、バックグランドのプローブシグナルを取り除くために低ストリンジェントな洗浄がまず行われ得る。約100以上のヌクレオチドからなる2本鎖のための中程度にストリンジェントな洗浄条件の例は、1×SSC中、45℃、15分間である。約100以上のヌクレオチドからなる2本鎖のための低ストリンジェントな洗浄の例は、4~6×SSC中、40℃、15分間である。ストリンジェントな条件は、ホルムアミドの様な不安定化剤の添加によっても成し遂げられ得る。

20

【0165】

短いプローブ（例えば、約10から50ヌクレオチド）のため、ストリンジェントな条件は、典型的には、約1M Na⁺イオン未満の塩濃度、典型的には、約0.01Mから1M Na⁺イオン濃度（または他の塩）（pH7.0~8.3）を含み、そして温度は典型的には少なくとも約30℃である。

30

【0166】

必要に応じて、核酸2本鎖またはハイブリッドは、検出アッセイを含む連続分析のための溶液から取り出され得る。例えば、単純アッセイにおいて、1プローブセットは、標的核酸試料からもたらされた増幅かつ標識RNA試料とハイブリダイズされる。ハイブリダイゼーションに続き、DNA:RNAハイブリッドを認識する抗体を用いて、連続的分析のため該ハイブリッドが沈殿される。該遺伝子の発現レベルは、沈殿物中の標識を検出することにより、決定される。

【0167】

代替りの取り込み技術は、当該技術分野の技術者に理解されるであろう、例えば、ヒスチジンタグを含むプローブを用いる場合、金属親和性カラムにより精製として用いられ得る。別の例として、ハイブリダイズされた試料は、アルカリ処理（ここで、2本鎖ハイブリッドは保護され、一方非ハイブリダイズ1本鎖鑄型および過剰のプローブは加水分解される）により、加水分解され得る。次に、ハイブリッドは、さらなる分析のため、任意の核酸精製技術を用いて集められる。

40

【0168】

多数の遺伝子の発現レベルを同時に決定するために、プローブまたはプローブセットは、異なる標識のプローブまたはプローブセットにより、区別され得る。または、プローブまたはプローブセットは、異なるハイブリダイゼーション容器に空間的に分けられ得る。それぞれのアプローチの代表的な実施態様が、以下に記載される。

【0169】

50

1つの実施態様において、固有の標識を有するプローブまたはプローブセットが、分析されるべきそれぞれの遺伝子について調製される。例えば、第1のプローブまたはプローブセットは、第1の蛍光標識で標識され、そして第2のプローブまたはプローブセットは、第2の蛍光標識で標識され得る。多標識の実験は、それぞれの標識の検出を最適化するために標識特徴および検出技術を考慮すべきである。代表的な第1および第2の蛍光標識は、良好な対比および最小のシグナル漏出で分析され得る、Cy3およびCy5 (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, New Jersey, United States of America) である。

【0170】

それぞれのプローブまたはプローブセットに固有の標識は、プローブまたはプローブセットが接着される標識マイクロスフェアをさらに含み得る。代表的なシステムは、LabMAP (Luminex Corporation, Austin, Texas, United States of America) である。概略、LabMAP (Laboratory Multiple Analyte Profiling) 技術は、マイクロスフェアと呼ばれる、色分けされた微小ビーズの表面上でのハイブリダイゼーション反応を含む分子反応を行うことを含む。本発明の方法に従い用いられる場合、個々のプローブまたはプローブセットは、それらがアッセイにより同定され得るように、1つの色分けされたビーズと接着される。十分なハイブリダイゼーションは、増幅核酸試料の検出可能な標識 (検出可能な標識は、個々のマイクロスフェアを同定するために用いられたそれぞれの色分けから区別され得る) を用いて、測定される。増幅、標識核酸試料のプローブセットを含むマイクロスフェアとのハイブリダイゼーションに続いて、ハイブリダイゼーション混合物を分析し、色コード、ならびにマイクロスフェアと結合した核酸試料の標識が検出される。Vignali 2000; Smith et al., 1998; 国際公開公報番号WO 01/13120、WO 01/14589、WO 99/19515、およびWO 97/14028を参照されたい。

【0171】

VI. 検出

ハイブリダイゼーション2本鎖または3本鎖を検出する方法は、利用された標識に従い、選択される。

放射性標識 (例えば、 ^{32}P -、 ^{33}P -、または ^{35}S - dNTP) の場合、検出は、オートラジオグラフィにより、または当該技術分野の技術者に既知のホスホイメジャーを用いることにより、成され得る。1つの実施態様において、検出方法は自動化され、そして多数の試料の同時検出に適合される。

【0172】

共通研究設備は、GSI Lumonics (Watertown, Massachusetts, United States of America)、Amersham Pharmacia Biotech/Molecular Dynamics (Sunnyvale, California, United States of America)、Applied Precision Inc. (Issaquah, Washington, United States of America)、Genomic Solutions Inc. (Ann Arbor, Michigan, United States of America)、Genetic Microsystems Inc. (Woburn, Massachusetts, United States of America)、Axon (Foster City, California, United States of America)、Hewlett Packard (Palo Alto, California, United States of America)、およびVirtek (Woburn, Massachusetts, United States of America) の機械を含む高処理蛍光検出を行うために開発された。市販のシステムの多くは、光電子増倍管検出を伴う、いくつかの形態のスキャニング技術を用いる。蛍光試料を分析する場合に考慮する基準は、Alexay et al., 1996により要約されている。

【0173】

別の実施態様において、核酸試料またはプローブは、赤外線、近赤外線、または赤外線蛍光ダイドで標識される。ハイブリダイゼーションに続き、増幅核酸およびプローブの混合物が、レーザーダイオードおよびセンサー (ここで、レーザーが、蛍光標識の吸収スペクトル内の波長でのスキャニング光によりスキャンし、そして光が標識の放出波長で送られる) により光電子的にスキャンされる。米国特許番号6,086,737; 5,571,388; 5,346,603; 5,534,125; 5,360,523; 5,230,781; 5,207,880; および4,729,947を参照されたい。ODYSSEY [商

標]赤外線イメージングシステム(Li-Cor, Inc., Lincoln, Nebraska, United States of America)が、データ収集および分析のために用いられ得る。

【0174】

エピトープ標識が用いられると、エピトープと結合するタンパク質または化合物を用いて、該エピトープが検出される。例えば、酵素結合タンパク質は、それぞれ分光高度計または照度計を用いて測定可能な比色分析または蛍光反応産物の発生により、連続的に検出され得る。

【0175】

1つの実施態様において、INVADER[商標]技術(Third Wave Technologies, Madison, Wisconsin, United States of America)を用いて、標的核酸/プローブ複合体が検出される。概略、核酸切断部位(例えば、5'ヌクレアーゼ活性を有する様々な酵素により認識されるもの)が、標的配列上に生成され、そして該標的配列が部位特異的方法で切断され、これにより、特異的核酸配列またはその特異的バリエーションの存在を示す。米国特許番号5,846,717;5,985,557;5,994,069;6,001,567;および6,090,543を参照。

10

【0176】

別の実施態様において、標的核酸/プローブ複合体は、増幅分子、例えば、Lisle et al., 2001に記載のポリdAオリゴヌクレオチドを用いて検出される。概略、テザープローブが、相補的ヌクレオチド配列を有する標的核酸に対して利用される。当該技術分野の技術者に既知の方法を用いて、任意の核酸配列に付加され得る、ポリdT配列を有する標的核酸は、ポリdAオリゴヌクレオチドを含む増幅分子とハイブリダイズする。短いオリゴdT₄₀シグナル伝達部分は、任意の適当な標識(例えば、蛍光、化学発光、放射性同位体標識)で標識される。短いオリゴdT₄₀シグナル伝達部分は、分子に続いてハイブリダイズされ、そして該標識が検出される。

20

【0177】

表面プラズモン共鳴分光学は、本明細書に記載のランダムに増幅された核酸とプローブとの間で形成されたハイブリダイゼーション2本鎖を検出するためにも用いられ得る。例えば、Heaton et al., 2001; Nelson et al., 2001; Guedon et al., 2000を参照されたい。

【0178】

V I I . 自己免疫疾患遺伝子発現方程式

V I I . A . 方程式の一般的記載

統計上最も有意な対照集団と比較して、SLE患者で最も低発現している遺伝子が選択され、それらを用いて、自己免疫疾患の個体が分類されるかが決定され、そして新たな試料が自己免疫疾患または対象個体からもたらされたか否かが予測された。

30

【0179】

表1

方程式で用いられる遺伝子

【表4】

遺伝子表記	遺伝子名	配列番号
TGM2	トランスグルタミナーゼ2	1, 2
SSP29	銀染色性タンパク質29	3, 4
TAF2I	TAF11 RNAポリメラーゼII、 TATAボックス結合タンパク質関連因子、 28kDa	5, 6
LLGL2	致死性巨大幼虫相同体2	7, 8
TNFaip2	腫瘍壊死因子、 α 誘導性タンパク質2	9, 10
SIP1	運動ニューロンタンパク質生存相互作用 タンパク質1	11, 12
BPHL	ビフェニル加水分解酵素様	13, 14
TP53	ヒト腫瘍タンパク質p53	15, 16
DIPA	肝炎 δ 抗原相互作用タンパク質A	17, 18
ASL	アルギノコハク酸分解酵素	19, 20
GNB5	ヒトグアニンヌクレオチド結合タンパク質、 β 5	21, 22
MAN1A1	マンノシダーゼ、 α 、クラス1A、 メンバー1	23, 24

10

20

【0180】

表1の続き

【表 5】

-	E S T	2 5, 2 6	
L O C 5 1 6 4 3	C G I - 1 1 9 タンパク質	2 7, 2 8	
B M P 8	骨形成タンパク質 8	2 9, 3 0	
-	シトクロム b 5 のヒト m R N A、 部分コード配列	3 1, 3 2	
O R C 1 L	複製開始点認識複合体、 サブユニット 1 様	3 3, 3 4	
-	E S T	3 5, 3 6	
C D H 1	カドヘリン 1、タイプ 1、Eカドヘリン	3 7, 3 8	10
S U D D	b i m D 6 相同体のヒト s u d D サブレッサー (S U D D)	3 9, 4 0	
E P B 7 2	赤血球膜タンパク質バンド 7. 2	4 1, 4 2	
C D K N 1 B	サイクリン依存性キナーゼ インヒビター 1 B	4 3, 4 4	
C A S P 6	カスパーゼ 6	4 5, 4 6	
T X K	T X K チロシンキナーゼ	4 7, 4 8	
M Y O 1 C	ミオシン IC	4 9, 5 0	
-	E S T	5 1, 5 2	
H S J 2	ヒートショックタンパク質、 D N A J 様 2	5 3, 5 4	20
B R C A 1	乳癌 1、初期、転写物変異体 B R C A 1 a	5 5, 5 6	
G U C Y 1 B 3	グアニル酸シクラーゼ 1、可溶性、 β 3	5 7, 5 8	
A P 3 S 2	アダプター関連タンパク質複合体 3、 σ 2 サブユニット	5 9, 6 0	
-	E S T	6 1, 6 2	
S C 6 5	シナプトネマ複合タンパク質 6 5	6 3, 6 4	
U B E 2 G 2	ユビキチン結合酵素 E 2 G 2	6 5, 6 6	
S L C 1 6 A 4	溶質キャリアーファミリー 1 6、 メンバー 4	6 7, 6 8	30
M M P 1 7	基質メタロプロテイナーゼ 1 7	6 9, 7 0	

【0181】

V I I . B . 自己免疫疾患の存在を予測するための方程式の使用

表 1 で挙げられる遺伝子それぞれの発現レベルが、上記のように決定された。それぞれの遺伝子について、対照集団および S L E 集団の平均発現レベルが合計され、そして 2 で割られる (すなわち、 $(\text{対照}_{\text{平均}} + \text{S L E}_{\text{平均}}) / 2$)。該値の決定後、35 の遺伝子それぞれの発現レベルが、それぞれの対象について調べられた。それぞれの遺伝子について、値 0 は、該遺伝子についての発現レベルが、上で決定された平均発現レベルより低い対象の遺伝子に対して指定された。個々の対象の発現レベルが平均発現レベルより高いと、該遺伝子は値 1 と指定された。次に指定された値を加え、合計を得た (最小値 = 0 ; 最大値 = 35)。

【0182】

対照個体のスコア範囲は、18 ~ 35 であり、11 の対照個体のうち 8 でスコア 35 となった。該分析が正常免疫対象に適用されると、該スコアは 26 ~ 35 の範囲となった。しかしながら対照的に、自己免疫疾患の対象のスコア範囲は、次の：S L E について 0 ~ 5 ; R A について 0 ~ 6、1 型糖尿病について 0 ~ 1 ; および M S について 0 であった ($p < 0.000001$)。

【0183】

最初の分析に含まれなかったSLEおよびRA患者群が次に検査され、上で開示のストラテジーの予測値が調べられた。該患者で得られたスコア範囲は、SLEについて0～5、そしてRAについて0～6であった。従って、本明細書で開示の方法を用いて、疾患状態が未知の対象における自己免疫疾患の存在または非存在が、対象から単離された全RNAを上記分析の対象とし、そして既に記載のスコアを得ることにより、検出され得る。該実施態様において、スコア8またはそれ未満は、自己免疫疾患の存在を示唆し、一方スコア15またはそれ以上は、自己免疫疾患の非存在を示唆する。

【0184】

実施例

次の実施例は、本発明の方法を説明するために含まれている。次の実施例のある種の態様は、本発明の実施において上手く機能することが本発明者により見出されるか、または考慮された技術および方法に関して記載される。該実施例は、本発明者の標準的な実験室での実施を説明する。本発明の開示および当該技術分野の技術者の一般的レベルに照らし、当該技術者は、次の実施例が説明のみを意図されていること、および多くの変化、修飾、および変更が、本発明の範囲から逸脱することなく利用され得ることを理解するであろう。

【0185】

実施例 1

患者集団

9人の対照対象(年齢27～58歳)を、インフルエンザワクチン前および後に検査した。RA患者(n=20;年齢46～68歳)、SLE患者(n=24;年齢22～73歳)、1型糖尿病患者(n=5;年齢20～46歳)、およびMS(n=4;年齢37～54歳)も、該検査に登録した。それぞれの自己免疫疾患の臨床的診断が、登録の唯一の基準であった。影響を受けていないファミリーメンバーも、該検査に含み(n=4、33～54歳)、うち3人がSLE患者個体であり、1人がRA小児個体であった。検査群における男性対女性の比は、約3:1であった。

【0186】

実施例 2

試料調製

フィコール・ハイパック(Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, United States of America)勾配での遠心により、実施例1の集団から採取したヘパリン添加血液から、末梢血単核細胞(PBMC)を単離した。PBMC中の白血球分布をフローサイトメトリーにより決定した。全RNAを、製造元(Molecular Research Center, Cincinnati, Ohio, United States of America)のプロトコールに従い、TRI REAGENT[登録商標]により単離した。

【0187】

RNA 標識

RNA 標識は3段階;プライミング、伸長、およびプローブ精製を必要とした。プライミングのため、全RNA 1～10 μg(ジエチルピロカーボネート(DEPC)処理水8.0 μl未満の用量中)、およびオリゴdT 2.0 μg(10～20mer混合物;1 μg/ml)を、1.5 mlの微量遠心チューブに全量10 μlで混合した(バランス;DEPC処理水)。該チューブを70℃に10分間置き、次に短時間、軽く氷冷した。伸長のため、5×ファーストストランドバッファー(Invitrogenカタログ番号Y00146) 6.0 μl、0.1 M DTT 1.0 μl、dNTP混合物 1.5 μl(20 mM 各dNTP)、およびSUPERSCRIPT[商標]II逆転写酵素(Invitrogen) 1.5 μlを、該微量遠心チューブに添加した。³³P-dCTP(10 mCi/ml;特異的活性3000 Ci/mmol;ICN Biomedicals Inc., Irvine, California, United States of America)を該微量遠心チューブに添加し、内容物を完全に混合し、そして該チューブを37℃で90分間インキュベーションした。プローブ精製を、伸長反応混合物をBio-Spin 6クロマトグラフィーカラム(Bio-Rad Laboratories, Hercules, California, United Sta

tes of America) を通すことで行った。

【0188】

標識RNAのメンブレンへのハイブリダイゼーション

P B M C から単離した³ ³ P 標識全RNA 5 μg をGF211 GENEFILTERS [登録商標] メンブレン (RESGEN [商標]、Invitrogen Corporation 事業部、Carlsbad, California, United States of America; GF211メンブレンに存在する遺伝子を、RESGEN [商標] のftpサイト: ftp://ftp.resgen.com/pub/GENEFILTERSで見出し得る) とハイブリダイズさせた。ハイブリダイゼーションに先立ち、フィルターを0.5% SDSで前処理した。該SDS溶液を沸騰するまで加熱し、メンブレンに加え、そして次にそれを、SDS溶液中で軽く攪拌しながら5分間インキュベーションした。

10

【0189】

前処理後、フィルターをハイブリダイゼーションローラーチューブ (35 × 150 mm; DNA側は該チューブの内側に面している) に置いてプレハイブリダイズし、そしてMICROHYB [商標] 溶液 (RESGEN [商標]) 5 ml を該チューブに添加する。さらなるブロッキング剤 (COT-1 [登録商標] DNA 5 μg、Invitrogen Corporation, Carlsbad, California, United States of America; ポリdA 5 μg) を添加し、該チューブをボルテックスして完全に混合した。メンブレンとチューブの間の泡を取り除き、該メンブレンをプレハイブリダイゼーション溶液中、42°Cで少なくとも2時間インキュベートした。ハイブリダイゼーションのため、プローブを沸騰により変性し、冷却し、そしてGENEFILTERS [登録商標] メンブレンおよびプレハイブリダイゼーション溶液含有ローラーチューブへピペットで移した。ここで、変性プローブ含有溶液をボルテックスにより混合した。ハイブリダイゼーションを、一晩または少なくとも12~18時間、42°Cで行った。

20

【0190】

ハイブリダイゼーション後の洗浄およびイメージング

ハイブリダイゼーション後、該フィルターをローラーチューブ内で洗浄した。次の洗浄条件を用いた。第1および第2の洗浄は、2 × SSC / 1% SDS / 50°C、20分間であり、第3の洗浄は、0.5 × SSC / 1% SDS / 55°C、15分間であった。洗浄後、メンブレンをプラスチックラップで覆い、ホスホイメーキングカセットに置いた。フィルターをイメージングスクリーンに2~4時間 (短時間曝露)、次にさらに24時間 (長時間曝露) 曝露し、スクリーンをPHOSPHORIMAGER [商標] 装置 (Molecular Dynamics, Piscataway, New Jersey, United States of America) を用いてスキャンした。データを標準化し、マイクロアレイに表れたそれぞれのクローン (計4329クローン) について、平均感度1.0を生じた。該方法の再現性を、マイクロアレイを分けるために再現ハイブリダイゼーションを行うことにより、確立した。線形回帰分析は、個々のハイブリダイゼーションが0.87から0.96の範囲のR²値を生じることを示した。同一フィルターの異なる曝露時間も、高R²値 (0.99) を生じた。

30

【0191】

実施例3

データ分析

ホスホイメーキングに続き、データをデジタルフォーマットを集め、Pathways 3.0ソフトウェアプログラム (Invitrogenより市販) を用いて、共通対照フィルターに対して標準化した。Eisen's ClusterおよびTreeviewソフトウェア (Stanford University, Palo Alto, California, United States of America; (Eisen et al., 1998) を用いて、個々の試料間の類似性を比較した。データセットを、階層的K平均および自己複製マップアルゴリズム (Sherlock 2000) を用いて分析した。PATHWAYS [商標] 3.0プログラム (RESGEN [商標]) を用いて、免疫および自己免疫疾患分類において差次的に発現した遺伝子を同定した。いずれの状態でも有意 (99%信頼性、チェン検査 (Chen test)) に変化しない遺伝子の発現レベルをデータベースから取り除いた (Kim et al., 2000)。データセットに残る遺伝子を、10のセントロイドでの非監視K平均クラスターアルゴリズムを用いて、クラスター化した (Eisen et al., 1998; Sherlock 2000)。

40

50

【0192】

実施例 4

正常免疫応答中の遺伝子の発現特性

単核細胞集団が遺伝子発現における変化を測定するための適当な供給源を表すという仮説を判断するために、健常対照対象 (n = 9) 由来の P B M C での遺伝子発現における変化を、免疫前およびインフルエンザワクチンでの免疫後に測定した。該対象からもたらされた遺伝子発現特性は、全対象が多数のインフルエンザ抗原 (A g) に既に曝露していたため、2 次免疫応答を含むようであった。試料を対象から 3 つの時間点：免疫 3、6 ~ 9、および 19 ~ 21 日後に集めた。自己複製マップアルゴリズムを用いて、既に免疫されていた群を免疫群と比較した。該方法は、免疫状態よりむしろ同一性にに基づき個体を分類し、これを個々の試料の相対的近似値により示した (図 1 A、上段パネルを参照)。従って、残りの全遺伝子発現パターンは、免疫後、比較的無変化のままであった。最も差次的に発現した遺伝子から生じた特徴に焦点をあてるため、発現レベルがそのそれぞれの平均より 3 標準偏差 (S D) 以上変動していない遺伝子を除去した。除去後、免疫前および免疫後状態により、1 次的に発現特性を分けた (図 1 A、上段パネルを参照)。これは、より小さな群の遺伝子の発現レベルにおける一様な変化が、免疫前および免疫後の群を区別することを示唆する。該遺伝子を同定するため、K 平均クラスタリングを用いて、発現パターンにおける同一性にに基づき遺伝子を群に分けた。

10

【0193】

正常免疫応答と関係する、3 つの異なるクラスターを見出した (図 1 B 参照)。第 1 のクラスターは、免疫後 3 日で過剰発現した 304 の遺伝子からなる。該クラスターは、鍵となるシグナル導入経路で含まれるタンパク質 (例えば、タンパク質キナーゼ C、ホスホリパーゼ C、1, 2 - ジアシルグリセロールキナーゼ、ミトジェン活性化タンパク質キナーゼ、S T A T および S T A T インヒビター、A P - 1 転写因子、インターフェロン制御因子、および増殖に必要なタンパク質) をコード化する遺伝子を主に含有する。該クラスターの遺伝子は、対照群と比較して 3 ~ 21 倍の発現増加を現した。

20

【0194】

88 の遅い (19 ~ 21 日) 応答性の遺伝子である第 2 のクラスターは、シグナル伝達および増殖経路から機能的活性の増加へのシフトを現した。遅い免疫応答性の遺伝子クラスターにおいて、ケモカイン (S C Y A 3、S C Y A 1 3、S C Y A 1 4)、補体成分 (C 1 S)、インターフェロン (I F N) 誘導性タンパク質 (I F I 3 5)、および白血球ホーミング / 接着 (I C A M 2) 遺伝子が過剰発現した。セロトニン、グルタミン酸、エストロゲン、およびレチノイン酸の受容体も過剰発現した。該群の遺伝子の発現レベルの増加は、2 ~ 11 倍変動した。

30

【0195】

最後の免疫応答性のクラスターは、全時間的経過に渡り発現レベルの低減を示した 78 の遺伝子を含有していた。該遺伝子の 15% 以上が、リボソームタンパク質をコード化する。これは、マイクロアレイに存在する全リボソームタンパク質コード化遺伝子のうち 3 分の 1 の発現において増加した。リボソームタンパク質の遺伝子発現における同等の変化は、真核細胞での差と関係し (Krichevsky et al., 1999)、そして観察した変化は、免疫への応答におけるエフェクター状態に対するリンパ球の差を反映可能であった。出願人は、任意の特定の理論の操作により結びつけることを望まないが、総合すると該データは、生体内での免疫応答に不随する m R N A 発現における、動的な同等の変化を説明する。第 1 に、シグナル導入および細胞増殖である、初期免疫応答の 2 つの鍵となるエレメントに必要な遺伝子が含まれるようであった。第 2 に、該遺伝子から、リンパ球の免疫機能を請け負うのに必要な他の分類へのシフトが生じた。

40

【0196】

実施例 5

免疫対象對自己免疫疾患患者の発現特性

上記の知見が、正常応答をとなる対象 (すなわち、インフルエンザワクチンで免疫した

50

対象)および自己免疫性の応答となる対象間の差であるかを決定するために、試料を4つの通常の自己免疫疾患患者: RA、MS、1型糖尿病、およびSLEの1つと診断した患者から採取した。自己免疫疾患と関係する全遺伝子発現特性の関連を、階層的クラスタリングアルゴリズムを用いて、正常免疫応答群と比較して調べた(図2A参照)。他のクラスタリングアルゴリズムは、類似の結果となった。RA/SLE分類と正常免疫応答分類の間の比較は、クラスタリング分析から4つの主要な分岐を生じた。1つの主要な分岐は、全正常免疫応答試料を含有するが、自己免疫疾患の試料を全く含有しない。自己免疫疾患の試料を3つの主要な分岐に分けた。この分析は、RA試料のいくつか(例えば、RA2およびRA5、あるいはRA1、RA6、およびRA4)、およびSLE試料のいくつか(例えば、SLE2、SLE3、およびSLE4、あるいはSLE6、SLE8、およびSLE9)が、高度に関係することを示した。しかしながら、RA/SLEと正常免疫応答との違いとは異なり、大部分のRA試料を大部分のSLE試料から区別することはできなかつた。このことは、RAおよびSLEが、免疫分類とは異なり、共通する自己免疫疾患分類を現すかもしれないことを示唆する。類似の結果を、MS/1型糖尿病試料との正常免疫応答試料のクラスタリングから得た。再度、正常免疫応答群をMS/1型糖尿病群から良好に区別したが、MSおよび1型糖尿病の特性は互いに区別し合わなかつた。不変の遺伝子をデータセットから除去した場合でさえ、自己免疫疾患分類で区別できなかつた。

10

【0197】

該データセットをさらに分析し、正常免疫応答と比較して、自己免疫疾患において最も差次的に発現する遺伝子を同定した。非自己免疫疾患群を、対照(無処置)および免疫(免疫後6~9日)とに分けた。自己免疫疾患群由来の個々の試料を、疾患の種類に基づいて分け、そして免疫応答遺伝子特性と比較した。異なる群での遺伝子発現の差を、実験条件と対照群間の比の自然対数としてプロットした。

20

【0198】

差次的に発現した遺伝子の2つのクラスターを(1)自己免疫疾患の患者、および(2)対照および免疫個体とに区別した(図2B参照)。第1の主要なクラスターは、全4つの自己免疫疾患(1型糖尿病、MS、RA、およびSLE)で過剰発現した、95の遺伝子を含んでいた。該自己免疫疾患のクラスターで過剰発現した遺伝子は、いくつかの異なる機能的カテゴリー: 受容体(CSF3R、HLA-DMB、HLA-L5、TGFB2、およびBMP2)、炎症メディエーター(MSTP9、BDNF、CES1、ELA3、およびCYR61)、シグナル伝達/2次メッセンジャー分子(FASTK、DGKA、およびDGKD)、および自己抗原(GARSおよびGAD2)を現し、比較的異種性であった。第2の主要なクラスターは、全免疫疾患群で非常に低発現した117の遺伝子を含んでいた。該遺伝子の発現レベルは、免疫応答群で変化しなかつた。ダウンレギュレートした遺伝子の多くが、アポトーシス(TRADD、TRAP1、TRIP、TRAF2、CASP6、CASP8、TP53、およびSIVA)、およびユビキチン/プロテアソーム機能(UBE2M、UBE2G2、およびPOH1)において鍵となる働きをする。様々な細胞機能のインヒビターも、該クラスターで広範に出現した。これは、細胞サイクルプログレッションの直接的インヒビター(CDKN1B、CDKN2A、およびBRCA1)、ならびに細胞分化のインデューサー(LIF、およびCD24)を含む。ある種の酵素インヒビター(APOC3およびKAL1)も該分類で見出した。

30

40

【0199】

K平均クラスタリングは、免疫分類と自己免疫分類の間でオーバーラップする遺伝子のクラスターを同定することが不可能であることを示し、これは、正常免疫応答を特徴とする遺伝子発現パターンが、自己免疫疾患で見出すものと相当異なることを示唆している。さらに、異なる自己免疫疾患で区別される遺伝子のクラスターを見出し、これは、検査した自己免疫疾患が、正常免疫応答に対してより、互いに類似することを示唆している。

【0200】

免疫前対照と4種類の自己免疫疾患それぞれを有する個体間の1遺伝子の発現レベルを

50

さらに調べた。集団レベルにおいて非常に高いレベルの過剰発現および低発現を現し（図 3 A および図 3 B 参照）、かつ自己免疫疾患のそれぞれの個体と高度に一致する遺伝子を選択した。自己免疫疾患の集団における過剰発現遺伝子は、より大きな個々の変動を示した（図 3 A 参照）。過剰発現遺伝子において、全対照個体と比較して、全自己免疫疾患の個体で過剰発現した個々の遺伝子は存在しない。しかしながら、該過剰発現遺伝子それぞれは、全体として取り上げた対照集団と比較した場合、一体と見なした自己免疫疾患の集団において、有意に過剰発現した（ $p < 0.05$ ）。対照的に、低発現遺伝子の発現レベル（図 3 B）は、任意の対照個体においてより、それぞれの自己免疫疾患の個体において低かった。

【0201】

対照と自己免疫疾患の集団の間の遺伝子発現の差は、P B M C を成す細胞の分布または活性化状態における変化に起因するかもしれない。2度の分析を行い、該確率を調べた。第 1 に、フローサイトメトリーにより、C D 3（T 細胞）、C D 1 4（単球）、C D 1 9（B 細胞）、および白血球アルカリホスファターゼ（好中球）について P B M C 調製物を分析した。両対象由来の全 P B M C 調製物は、75 ~ 80% の T 細胞、約 10% の単球、約 5% の B 細胞、および 1% 未満の好中球を含んでいた。第 2 に、所定の部分集団に限られるか、または活性化状態を反映する遺伝子の発現レベルが、自己免疫疾患の集団と比較して、対照において差次的に発現するか否かを決定した（表 2）。該遺伝子の発現レベルは、対照群と自己免疫疾患群の間で 2 倍未満変動し、この差は、統計上有意ではなかった。総合すると、該データは、P B M C の組成または活性化状態の変化は、対照集団と自己免疫疾患集団の間で見られる差の原因ではないことを示唆している。

【0202】

表 2

リンパ球サブセットまたは活性化状態を区別するタンパク質コード化遺伝子の発現レベル

10

20

【表 6】

	対照	SLE	RA	IDDM	MS
<u>T細胞抗原</u>					
CD3δ	0.7 ± 0.2 ^a	0.6 ± 0.4	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.2
CD3γ	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.9	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1
CD8β (Tc)	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2
CD44 (メモリー)	0.5 ± 0.1	0.8 ± 0.5	0.7 ± 0.4	0.8 ± 0.5	0.7 ± 0.4
CD69 (活性化)	0.5 ± 0.2	0.7 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.8 ± 0.3	0.7 ± 0.4
CD62 (L選択)	1.3 ± 0.6	1.4 ± 0.9	1.8 ± 0.1	1.7 ± 1.1	1.9 ± 1.1
CD122 (IL-2R β)	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1
<u>B細胞抗原</u>					
CD79a	0.6 ± 0.3	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2
CD79b	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.3	0.8 ± 0.7	0.8 ± 0.4	0.7 ± 0.3
CD72	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1
CD22	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.4	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1
<u>単級抗原</u>					
CD14	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.2
CD163	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.2
CD32 (B/mφ)	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.3	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.2
<u>活性化誘導性抗原</u>					
CD54 (ICAM-1)	4.4 ± 1.8	3.1 ± 2.1	4.3 ± 0.7	4.3 ± 2.2	3.9 ± 1.0
CD38	0.4 ± 0.3	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1
CD71	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1

^a 平均発現レベル ± SD

10

20

30

40

50

【0203】

実施例 6核酸の蛍光標識

核酸試料を、ポリメラーゼ反応による蛍光ヌクレオチド類似体（例えば、Cy3-dUTPおよびCy5-dUTP、Amersham Pharmacia Biotech of Piscataway, New Jersey, United States of Americaより市販）の直接的取り込みの鑄型として用い得る。概略、標識反応液50μlは、鑄型DNA 2μg、10×バッファー 5μl、蛍光dUTP 1.5μl、dATP、dCTP、およびdGTPそれぞれ0.5μl、6量体および10量体（すなわち、ランダムまたは対象の遺伝子由来、いずれかのプライマー）、およびクレーン（E. coli DNAポリメラーゼ3'から5'、New England Biolabs of Beverly, Massachusetts, United States of America）2μlを含有し得る。

【0204】

実施例 7核酸プローブのガラスへの非共有結合

PCRフラグメントを、3から5M NaSCN溶液に懸濁し、Santa Clara, California, United States of AmericaのGMS 417 [商標] アレイを用いて、アミノシラン処理したスライドにスポットする。スポット後、該スライドを80℃で2時間加熱し、該スポットを脱水する。ハイブリダイゼーションに先立ち、該スライドを、イソプロパノール中で10分間洗浄し、次に、沸騰水中で5分間洗浄する。該洗浄段階により、ガラスに強固に結合していない任意の核酸を取り除き、そしてハイブリダイゼーション中に弱く接着した

DNAの再分配により生じるバックグラウンドを低減する。洗浄剤および炭水化物の様な混入物は、スポッティング溶液中に最小としなければならない。Maitra & Thakur 1992; Maitra & Thakur 1994も参照されたい。

【0205】

実施例 8

遺伝子特異的プローブを含むマイクロアレイとのハイブリダイゼーション

試料由来の標識核酸を、4×SSCバッファー、0.7 μg/μl tRNA、および0.3% SDS溶液中で調製し、全容量14.75 μlとする。ハイブリダイゼーション混合物を98℃で2分間変性し、65℃まで冷却し、マイクロアレイにアプライし、そして22 mm²のカバースリップで覆う。該スライドを、ハイブリダイゼーション用防水加工ハイブリダイゼーションチャンパー内、65℃のウオーターバスに3時間置いた。ハイブリダイゼーションに続いて、スライドを0.06% SDSを含む1×SSCバッファー中、次に0.06×SSCバッファー中で2分間洗浄する。

【0206】

参考文献

以下に列挙される参考文献、ならびに本明細書で記載の全参考文献は、それらが、本明細書で利用された方法論、技術、および/または組成物を捕捉し、説明し、その背景をもたらし、または教える範囲で、引用により明細書に取り込まれる。

【0207】

Albert J, Wahlberg J, Lundeberg J, Cox S, Sandstrom E, Wahren B & Uhlen M (1992) Persistence of Azidothymidine-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Genotypes in Posttreatment Sera. *J Virol* 66:5627-5630. 20

Alexay C, Kain RC, Hanzel DK & Johnston RF (1996) Fluorescence scanner employing a macro scanning objective, in Menzel ER, ed, Fluorescence Detection IV. Proc SPIE 2705:63-72.

Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW & Lipman DJ (1990) Basic Local Alignment Search Tool. *J Mol Biol* 215:403-410.

【0208】

Ausubel FM, Brent R, Kingston RE, Moore DD, Seidman JG, Smith JA & Struhl K, eds (1994) Current Protocols in Molecular Biology. Wiley, New York. 30

Bej AK, Mahubani MH, Dicesare JL & Atlas RM (1991) Polymerase Chain Reaction-Gene Probe Detection of Microorganisms by Using Filter-Concentrated Samples. *Appl Environ Microbiol* 57:3529-3534.

Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, Wertheim-van Dillen PM & van der Noordaa J (1990) Rapid and Simple Method for Purification of Nucleic Acids. *J Clin Microbiol* 28:495-503.

【0209】

Buffone GJ, Demmler GJ, Schimbor CM & Greer J (1991) Improved Amplification of Cytomegalovirus DNA from Urine after Purification of DNA with Glass Beads. *Clin Chem* 37:1945-1949. 40

Busch MP, Wilber JC, Johnson P, Tobler L & Evans CS (1992) Impact of Specimen Handling and Storage on Detection of Hepatitis C Virus RNA. *Transfusion* 32:420-425.

Cha RS & Thilly WG (1993) Specificity, Efficiency, and Fidelity of Pcr. *PCR Methods Appl* 3:S18-29.

【0210】

Chiodi F, Keys B, Albert J, Hagberg L, Lundeberg J, Uhlen M, Fenyo EM & Norkrans G (1992) Human Immunodeficiency Virus Type 1 Is Present in the Cerebrospinal Fluid of a Majority of Infected Individuals. *J Clin Microbiol* 30:1768-1771.

DeRisi J, Penland L, Brown PO, Bittner ML, Meltzer PS, Ray M, Chen Y, Su YA & 50

Trent JM (1996) Use of a cDNA Microarray to Analyse Gene Expression Patterns in Human Cancer. *Nat Genet* 14:457-460.

Dubiley S, Kirillov E, Lysov Y & Mirzabekov A (1997) Fractionation, Phosphorylation and Ligation on Oligonucleotide Microchips to Enhance Sequencing by Hybridization. *Nucleic Acids Res* 25:2259-2265.

【 0 2 1 1 】

Eberwine J, Yeh H, Miyashiro K, Cao Y, Nair S, Finnell R, Zettel M & Coleman P (1992) Analysis of Gene Expression in Single Live Neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:3010-3014.

Eisen MB, Spellman PT, Brown PO & Botstein D (1998) Cluster Analysis and Display of Genome-Wide Expression Patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:14863-14868. 10

Englert D (2000) in Schena M, ed, Microarray Biochip Technology, pp. 231-246, Eaton Publishing, Natick, Massachusetts, United States of America.

【 0 2 1 2 】

Fodor SP, Read JL, Pirrung MC, Stryer L, Lu AT & Solas D (1991) Light-Directed, Spatially Addressable Parallel Chemical Synthesis. *Science* 251:767-773.

Fodor SP, Rava RP, Huang XC, Pease AC, Holmes CP & Adams CL (1993) Multiplexed Biochemical Assays with Biological Chips. *Nature* 364:555-556.

Guedon P, Livache T, Martin F, Lesbrec F, Roget A, Bidan G & Levy Y (2000) Characterization and Optimization of a Real-Time, Parallel, Label-Free, Polypyrrole-Based DNA Sensor by Surface Plasmon Resonance Imaging. *Anal Chem* 72:6003-6009. 20

【 0 2 1 3 】

Hamel AL, Wasylyshen MD & Nayar GP (1995) Rapid Detection of Bovine Viral Diarrhea Virus by Using RNA Extracted Directly from Assorted Specimens and a One-Tube Reverse Transcription Pcr Assay. *J Clin Microbiol* 33:287-291.

Heaton RJ, Peterson AW & Georgiadis RM (2001) Electrostatic Surface Plasmon Resonance: Direct Electric Field-Induced Hybridization and Denaturation in Monolayer Nucleic Acid Films and Label-Free Discrimination of Base Mismatches. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:3701-3704.

Henikoff S & Henikoff JG (1992) Amino Acid Substitution Matrices from Protein Blocks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:10915-10919. 30

【 0 2 1 4 】

Hermanson GT (1990) Bioconjugate Techniques, Academic Press, San Diego, California, United States of America.

Herrewegh AA, de Groot RJ, Cepica A, Egberink HF, Horzinek MC & Rottier PJ (1995) Detection of Feline Coronavirus RNA in Feces, Tissues, and Body Fluids of Naturally Infected Cats by Reverse Transcriptase Pcr. *J Clin Microbiol* 33:684-689.

Izraeli S, Pflleiderer C & Lion T (1991) Detection of Gene Expression by Pcr Amplification of RNA Derived from Frozen Heparinized Whole Blood. *Nucleic Acids Res* 19:6051. 40

【 0 2 1 5 】

Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR & Graham NM (1997) Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 84:223-243.

Joyce C (2002) Quantitative RT-PCR. A Review of Current Methodologies. *Methods Mol Biol* 193:83-92.

Karlin S & Altschul SF (1993) Applications and Statistics for Multiple High-Scoring Segments in Molecular Sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:5873-5877.

【 0 2 1 6 】

Kim S, Dougherty ER, Chen Y, Sivakumar K, Meltzer P, Trent JM & Bittner M (200 50

0) Multivariate Measurement of Gene Expression Relationships. *Genomics* 67:201-209.

Kohsaka H & Carson DA (1994) Solid-Phase Polymerase Chain Reaction. *J Clin Lab Anal* 8:452-455.

Kotzin BL (1996) Systemic Lupus Erythematosus. *Cell* 85:303-306.

【 0 2 1 7 】

Krichevsky AM, Metzger E & Rosen H (1999) Translational Control of Specific Genes During Differentiation of HL-60 Cells. *J Biol Chem* 274:14295-14305.

Kukreja A & Maclaren NK (2000) Current Cases in Which Epitope Mimicry Is Considered as a Component Cause of Autoimmune Disease: Immune-Mediated (Type 1) Diabetes. *Cell Mol Life Sci* 57:534-541. 10

Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ & Vorndam AV (1992) Rapid Detection and Typing of Dengue Viruses from Clinical Samples by Using Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction. *J Clin Microbiol* 30:545-551.

【 0 2 1 8 】

Linz U, Delling U & Rubsamen-Waigmann H (1990) Systematic Studies on Parameters Influencing the Performance of the Polymerase Chain Reaction. *J Clin Chem Clin Biochem* 28:5-13.

Lisle CM, Bortolin S, Benight AS, Janeczko RA & Zastawny RL (2001) Novel Signal Amplification Technology with Applications in DNA and Protein Detection Systems. *Biotechniques* 30:1268-1272. 20

Liu J & Hlady V (1996) Chemical pattern on silica surface prepared by UV irradiation of 3-mercaptopropyltriethoxy silane layer: Surface characterization and fibrinogen adsorption. *Colloids and Surfaces B. Biointerfaces* 8:25 - 37.

【 0 2 1 9 】

Mace ML, Jr., Montagu J, Rose SD & McGuinness G (2000) in Schena M ed, Microarray Biochip Technology, pp. 39-64, Eaton Publishing, Natick, Massachusetts, United States of America

Maier E, Meier-Ewert S, Ahmadi AR, Curtis J & Lehrach H (1994) Application of Robotic Technology to Automated Sequence Fingerprint Analysis by Oligonucleotide Hybridisation. *J Biotechnol* 35:191-203. 30

Maitra R & Thakur AR (1992) *Curr Sci* 62:586-588.

【 0 2 2 0 】

Maitra R & Thakur AR (1994) Multiple Fragment Ligation on Glass Surface: A Novel Approach. *Indian J Biochem Biophys* 31:97-99.

Marrack P, Kappler J & Kotzin BL (2001) Autoimmune Disease: Why and Where It Occurs. *Nat Med* 7:899-905.

Martin A, Barbesino G & Davies TF (1999) T-Cell Receptors and Autoimmune Thyroid Disease--Signposts for T-Cell-Antigen Driven Diseases. *Int Rev Immunol* 18:111-140. 40

【 0 2 2 1 】

McCaustland KA, Bi S, Purdy MA & Bradley DW (1991) Application of Two RNA Extraction Methods Prior to Amplification of Hepatitis E Virus Nucleic Acid by the Polymerase Chain Reaction. *J Virol Methods* 35:331-342.

McPherson MJ, Hames BD & Taylor G, eds, (1995) PCR 2: A Practical Approach, IRL Press, New York, New York, United States of America.

Millar DS, Withey SJ, Tizard ML, Ford JG & Hermon-Taylor J (1995) Solid-Phase Hybridization Capture of Low-Abundance Target DNA Sequences: Application to the Polymerase Chain Reaction Detection of Mycobacterium Paratuberculosis and Mycobacterium Avium Subsp. Silvaticum. *Anal Biochem* 226:325-330. 50

【 0 2 2 2 】

Natarajan V, Plishka RJ, Scott EW, Lane HC & Salzman NP (1994) An Internally Controlled Virion Pcr for the Measurement of Hiv-1 RNA in Plasma. PCR Methods Appl 3:346-350.

Needleman SB & Wunsch CD (1970) A General Method Applicable to the Search for Similarities in the Amino Acid Sequence of Two Proteins. J Mol Biol 48:443-453.

Nelson BP, Grimsrud TE, Liles MR, Goodman RM & Corn RM (2001) Surface Plasmon Resonance Imaging Measurements of DNA and RNA Hybridization Adsorption onto DNA Microarrays. Anal Chem 73:1-7.

【 0 2 2 3 】

O'Donnell MJ, Tang K, Kouster H, Smith CL & Cantor CR (1997) High-Density, Covalent Attachment of DNA to Silicon Wafers for Analysis by MALDI-TOF Mass Spectrometry. Anal Chem 69:2438-2443.

Paladichuk A (1999) Isolating RNA: Pure and Simple. The Scientist 13(16):20-23

10

【 0 2 2 4 】

P C T 国際公開番号 W O 9 7 / 1 4 0 2 8

P C T 国際公開番号 W O 9 9 / 1 9 5 1 5

P C T 国際公開番号 W O 9 9 / 6 3 3 8 5

P C T 国際公開番号 W O 0 1 / 1 3 1 2 0

P C T 国際公開番号 W O 0 1 / 1 4 5 8 9

P C T 国際公開番号 W O 0 1 / 2 3 0 8 2

20

【 0 2 2 5 】

Pearson WR & Lipman DJ (1988) Improved Tools for Biological Sequence Comparison. Proc Natl Acad Sci U S A 85:2444-2448.

Pietu G, Alibert O, Guichard V, Lamy B, Bois F, Leroy E, Mariage-Sampson R, Houlgatte R, Soularue P & Auffray C (1996) Novel Gene Transcripts Preferentially Expressed in Human Muscles Revealed by Quantitative Hybridization of a High Density Cdna Array. Genome Res 6:492-503.

Quayle AJ, Wilson KB, Li SG, Kjeldsen-Kragh J, Oftung F, Shinnick T, Sioud M, Forre O, Capra JD & Natvig JB (1992) Peptide Recognition, T Cell Receptor Usage and Hla Restriction Elements of Human Heat-Shock Protein (Hsp) 60 and Mycobacterial 65-Kda Hsp-Reactive T Cell Clones from Rheumatoid Synovial Fluid. Eur J Immunol 22:1315-1322.

30

【 0 2 2 6 】

Randolph JB & Waggoner AS (1997) Stability, Specificity and Fluorescence Brightness of Multiply-Labeled Fluorescent DNA Probes. Nucleic Acids Res 25:2923-2929

Ratner BD & Castner DG (1997) in Vickerman JC, ed, Surface Analysis: The Principal Techniques, John Wiley & Sons, New York, New York, United States of America

40

Robertson JM & Walsh-Weller J (1998) An Introduction to Pcr Primer Design and Optimization of Amplification Reactions. Methods Mol Biol 98:121-154.

Rose D (2000) in Schena M ed, Microarray Biochip Technology, pp. 19-38, Eaton Publishing, Natick, Massachusetts, United States of America.

【 0 2 2 7 】

Roux KH (1995) Optimization and Troubleshooting in Pcr. PCR Methods Appl 4:S185-194.

Rupp GM & Locker J (1988) Purification and Analysis of RNA from Paraffin-Embedded Tissues. Biotechniques 6:56-60.

50

Sambrook & Russell (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, United States of America.

【 0 2 2 8 】

Sapolsky RJ & Lipshutz RJ (1996) Mapping Genomic Library Clones Using Oligonucleotide Arrays. *Genomics* 33:445-456.

Schena M, Shalon D, Davis RW & Brown PO (1995) Quantitative Monitoring of Gene Expression Patterns with a Complementary DNA Microarray. *Science* 270:467-470.

Schena M, Shalon D, Heller R, Chai A, Brown PO & Davis RW (1996) Parallel Human Genome Analysis: Microarray-Based Expression Monitoring of 1000 Genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:10614-10619. 10

【 0 2 2 9 】

Shalon D, Smith SJ & Brown PO (1996) A DNA Microarray System for Analyzing Complex DNA Samples Using Two-Color Fluorescent Probe Hybridization. *Genome Res* 6:639-645.

Sherlock G (2000) Analysis of Large-Scale Gene Expression Data. *Curr Opin Immunol* 12:201-205.

Shoemaker DD, Lashkari DA, Morris D, Mittmann M & Davis RW (1996) Quantitative Phenotypic Analysis of Yeast Deletion Mutants Using a Highly Parallel Molecular Bar-Coding Strategy. *Nat Genet* 14:450-456. 20

【 0 2 3 0 】

Shriver-Lake LC (1998) in Cass T & Ligler FS, eds, Immobilized Biomolecules in Analysis, pp. 1-14, Oxford Press, Oxford, United Kingdom.

Smith PL, WalkerPeach CR, Fulton RJ & DuBois DB (1998) A Rapid, Sensitive, Multiplexed Assay for Detection of Viral Nucleic Acids Using the Flowmetrix System. *Clin Chem* 44:2054-2056.

Smith TF & Waterman M (1981) Comparison of Biosequences. *Adv Appl Math* 2:482-489.

【 0 2 3 1 】

Southern EM (1975) Detection of Specific Sequences among DNA Fragments Separated by Gel Electrophoresis. *J Mol Biol* 98:503-517. 30

Steel A, Torres M, Hartwell J, Yu YY, Ting N, Hoke G & Yang, H (2000) in Schena M, ed, Microarray Biochip Technology, pp. 87-118, Eaton Publishing, Natick, Massachusetts, United States of America.

Strain SR & Chmielewski JG (2001) ROCK: A Spreadsheet-Based Program for the Generation and Analysis of Random Oligonucleotide Primers used in PCR. *BioTechniques* 30:1286-1293 .

【 0 2 3 2 】

Tanaka S, Minagawa H, Toh Y, Liu Y & Mori R (1994) Analysis by RNA-Pcr of Latency and Reactivation of Herpes Simplex Virus in Multiple Neuronal Tissues. *J Gen Virol* 75 (Pt 10):2691-2698. 40

Telenius H, Carter NP, Bebb CE, Nordenskjold M, Ponder BA & Tunnacliffe A (1992) Degenerate Oligonucleotide-Primed Pcr: General Amplification of Target DNA by a Single Degenerate Primer. *Genomics* 13:718-725.

Theriault TP, Winder SC & Gamble RC (1999) in Schena M, ed, DNA Microarrays: A Practical Approach, pp. 101-120, Oxford University Press Inc., New York, New York, United States of America.

【 0 2 3 3 】

Tijssen P (1993) Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology-Hybridization with Nucleic Acid Probes. Elsevier, New York. 50

Ufret-Vincenty RL, Quigley L, Tresser N, Pak SH, Gado A, Hausmann S, Wucherpfe
nnig KW & Brocke S (1998) In Vivo Survival of Viral Antigen-Specific T Cells Tha
t Induce Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. J Exp Med 188:1725-1738.

【 0 2 3 4 】

米国特許番号 4 , 7 2 9 , 9 4 7

米国特許番号 5 , 3 4 6 , 6 0 3

米国特許番号 5 , 4 4 5 , 9 3 4

米国特許番号 5 , 2 0 7 , 8 8 0

米国特許番号 5 , 2 3 0 , 7 8 1

米国特許番号 5 , 3 6 0 , 5 2 3

米国特許番号 5 , 5 3 4 , 1 2 5

米国特許番号 5 , 5 7 1 , 3 8 8

米国特許番号 5 , 7 4 3 , 9 6 0

米国特許番号 5 , 8 4 3 , 7 6 7

米国特許番号 5 , 8 4 6 , 7 1 7

米国特許番号 5 , 9 1 6 , 5 2 4

米国特許番号 5 , 9 6 5 , 3 5 2

米国特許番号 5 , 9 8 5 , 5 5 7

米国特許番号 5 , 9 9 4 , 0 6 9

米国特許番号 6 , 0 0 1 , 5 6 7

米国特許番号 6 , 0 6 6 , 4 5 7

米国特許番号 6 , 0 9 0 , 5 4 3

米国特許番号 6 , 0 1 7 , 6 9 6

米国特許番号 6 , 0 8 6 , 7 3 7

米国特許番号 6 , 1 2 3 , 8 1 9

米国特許番号 6 , 1 6 2 , 6 0 3

米国特許番号 6 , 2 2 5 , 0 5 9

米国特許番号 6 , 2 4 5 , 5 0 8

10

20

【 0 2 3 5 】

Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, Poppe B, Van Roy N, De Paepe A & Spelem
an F (2002) Acurate Normalization of Real-Time Quantitative RT-PCR Data by Geome
tric Averaging of Multiple Internal Control Genes. Genome Biol 3:1-12.

Van Gelder RN, von Zastrow ME, Yool A, Dement WC, Barchas JD & Eberwine JH (19
90) Amplified RNA Synthesized from Limited Quantities of Heterogeneous cDNA. Pro
c Natl Acad Sci U S A 87:1663-1667.

Van Kerckhoven I, Franssen K, Peeters M, De Beenhouwer H, Piot P & van der Groe
n G (1994) Quantification of Human Immunodeficiency Virus in Plasma by RNA Pcr,
Viral Culture, and P24 Antigen Detection. J Clin Microbiol 32:1669-1673.

【 0 2 3 6 】

Vignali DA (2000) Multiplexed Particle-Based Flow Cytometric Assays. J Immunol
Methods 243:243-255.

Wang AM, Doyle MV & Mark DF (1989) Quantitation of Mrna by the Polymerase Chai
n Reaction. Proc Natl Acad Sci U S A 86:9717-9721.

Wang E, Miller LD, Ohnmacht GA, Liu ET & Marincola FM (2000) High-Fidelity Mrn
a Amplification for Gene Profiling. Nat Biotechnol 18:457-459.

【 0 2 3 7 】

Warrington JA, Dee S & Trulson M (2000) in Schena M, ed, Microarray Biochip Te
chnology, pp. 119-148, Eaton Publishing, Natick, Massachusetts, United States of
America.

Williams JF (1989) Optimization Strategies for the Polymerase Chain Reaction.

50

Biotechniques 7:762-769.

Williams JG, Kubelik AR, Livak KJ, Rafalski JA & Tingey SV (1990) DNA Polymorphisms Amplified by Arbitrary Primers Are Useful as Genetic Markers. *Nucleic Acids Res* 18:6531-6535.

【 0 2 3 8 】

Worley J et al. (2000) in Schena M, ed, *Microarray Biochip Technology*, pp. 65-86, Eaton Publishing, Natick, Massachusetts, United States of America,

Yang P, Deng T, Zhao D, Feng P, Pine D, Chmelka BF, Whitesides GM & Stucky GD (1998) Hierarchically Ordered Oxides. *Science* 282:2244-2246.

Yershov G, Barsky V, Belgovskiy A, Kirillov E, Kreindlin E, Ivanov I, Parinov S, Guschin D, Drobishev A, Dubiley S & Mirzabekov A (1996) DNA Analysis and Diagnostics on Oligonucleotide Microchips. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:4913-4918.

10

【 0 2 3 9 】

本発明の様々な細部が、本発明の範囲から離れることなく変更され得ることが理解されるだろう。さらに、上述の記載は、説明の目的のみであり、制限することを目的としない。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 2 4 0 】

【 図 1 】 図 1 A および 1 B は、免疫前および免疫後のデータのクラスター分析を表す。

【 図 2 】 図 2 A および 2 B は、クラスター分析による免疫および自己免疫疾患分類群の比較を表す。

20

【 図 3 】 図 3 A および 3 B は、自己免疫疾患集団における最も低発現遺伝子および過剰発現遺伝子の個体ベースの分析を表す。

【 図 4 】 図 4 は、自己免疫疾患の分類および予測を表す。

【 配列表 】

SEQUENCE LISTING

<110> Aune, Thomas M
Olsen, Nancy J

<120> Method for Predicting Autoimmune Disease

<130> 1242/68

<150> US 60/381,055

<151> 2002-05-16

<160> 70

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 435

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

gtagagacaa ggtctcacca cactgccag gctggtctca aactcccggc ctcaagcaat   60
cctcatgtct tgagctctacg ttcttagcca gcatgtgatg ctaaccatt ctcataagca   120
ccatcatcag cctggcaaca atcatcgaca tttcttgcc ttaaattttg aagatTTTTg   180
ttttagattt atttacttt tttggtttta aattgctcga tattccccct ctacatttta   240
gaacatgctt tctttcttga cactgatatt actgttagga tccagttatt actggctaata   300
atttgccgag agtgacactg ggctaggttc tgtgctgagt agcttcatgt cacaccact   360
ctaggaggaa ggtcttgatg gttgtcccca tttccagac gaggaaactg agggttcaga   420
aagaagtcac ttgca                                                    435

```

<210> 2

<211> 3257

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

aacaggcgtg acgccagttc taaacttgaa aaaaacaaa acttcaaagt acacaaaat   60
agaacctcct taaagcataa atctcacgga gggctctcggc cggcagtgga aggagccacc   120
gccccgccc cgaccatggc cgaggagctg gtcttagaga ggtgtgatct ggagctggag   180
accaatggcc gagaccacca cacggccgac ctgtgccggg agaagctggt ggtgcgacgg   240
ggccagccct tctggctgac cctgcacttt gagggccgca actaccaggc cagtgtagac   300
agtctcaoct tcagtgctgt gaccggccca gccctagcc aggaggccgg gaccaaggcc   360
cgttttccac taagagatgc tgtggaggag ggtgactgga cagccaccgt ggtggaccag   420

```

10

20

30

caagactgca ccctctcgtc gcagctcacc accccggcca acgcccccat cggcctgtat 480
 cgcctcagcc tggaggcctc cactggctac cagggatcca gctttgtgct gggccaactc 540
 attttgctct tcaacgcctg gtgccagcgy gatgctgtgt acctggactc ggaagaggag 600
 cggcaggagt atgtcctcac ccagcagggc tttatctacc agggctcggc caagtccatc 660
 aagaacatac cttggaattt tgggcagttt caagatggga tcctagacat ctgcctgac 720
 cttctagatg tcaaccccaa gttcctgaag aacgccggcc gtgactgctc ccggcgcagc 780
 agccccgtct acgtgggccc ggtgggtagt ggcattgtca actgcaacga tgaccagggt 840
 gtgctgctgg gacgctggga caacaactac ggggacggcg tcagcccat gtctctgac 900
 ggcagcgtgg acatcctcgg gcgctggaag aaccacggct gccagcggct caagtatggc 960
 cagtctggg tcttcgccgc cgtggcctgc acagtctga ggtgcctagg catccctacc 1020
 cgcgtcgtga ccaactacaa ctccggccat gaccagaaca gcaacctctc catcgagtac 1080
 ttccgcaatg agtttgggga gatccagggt gacaagagcg agatgatctg gaacttccac 1140
 tgctgggtgg agtcgtggat gaccaggccc gacctgcagc cggggtacga ggcctggcag 1200
 gccctggacc caacgcccc aaggagaagc gaaggaacgt actgctgtgg ccagttcca 1260
 gttcgtgcca tcaaggaggg cgacctgagc accaagtacg atgcgccctt tctctttcgy 1320
 gaggtcaatg ccgacgtggt agactggatc cagcaggagc atgggtctgt gcacaaatcc 1380
 atcaaccgtt cctgatcgt tgggctgaag atcagcacta agagcgtggg ccgagacgag 1440
 cgggaggata tcaccacac ctacaaatac ccagaggggt cctcagagga gaggaggcc 1500
 ttcacaaggg cgaaccacct gaacaaactg gccgagaagg aggagacagg gatggccatg 1560
 cggatccgtg tggccagag catgaacatg ggcagtgact ttgacgtctt tgccacatc 1620
 accaacaaca ccgctgagga gtacgtctgc cgcctcctgc tctgtgcccg caccgtcagc 1680
 tacaatggga tcttggggcc cgagtgtggc accaagtacc tgctcaacct aacctggag 1740
 cctttctctg agaagagcgt tcctctttgc atcctctatg agaaataccg tgactgcctt 1800
 acggagtcca acctcatcaa ggtcggggcc ctctcgtgg agccagttat caacagctac 1860
 ctgctggctg agaggacct ctacctggag aatccagaaa tcaagatccg gatccttggg 1920
 gagcccaagc agaaacgcaa gctgggtgct gaggtgtccc tgcagaacct gctccctgtg 1980
 gccctggaag gctgcacctt cactgtggag ggggccggcc tgactgagga gcagaagacg 2040
 gtggagatcc cagaccccgt ggaggcaggg gaggaagtta aggtgagaat gacccctgtg 2100
 ccgctccaca tgggcctcca caagctggtg gtgaactcgy agagcgaaa gctgaaggct 2160

10

20

30

40

gtgaagggct tccggaatgt catcattggc cccgcctaag ggaccctctc tcccagcctg 2220
 ctgagagccc ccaccttgat cccaatcctt atcccagct agtgagcaaa atatgcccct 2280
 tattgggccc cagaccccag ggcagggtgg gcagcctatg ggggctctcg gaaatggaat 2340
 gtgcccctgg cccatctcag cctcctgagc ctgtgggtcc ccactcacc cctttgctgt 2400
 gaggaatgct ctgtgccaga aacagtggga gccctgacct gtgctgactg gggctgggggt 2460
 gagagaggaa agacctacat tccctctcct gccagatgc cctttggaaa gccattgacc 2520
 acccaccata ttgtttgatc tacttcatag ctcttggag caggcaaaaa agggacagca 2580
 tgcctttggc tggatcagga atccagctcc ctgactgca tcccgtacct cttcccatga 2640
 ctgcacccag ctccaggggc ccttgggaca ccagagctg ggtggggaca gtgataggcc 2700
 caagggtccc tccacatccc agcagcccaa gcttaatagc cctcccctc aacctacca 2760
 ttgtgaagca cctactatgt gctgggtgcc tcccacactt gctggggctc acggggcctc 2820
 caaccattt aatcaccatg ggaactgtt gtgggcctg ctccaggat aaggagactg 2880
 aggccttagag agaggaggca gcccctcca caccagtggc ctctgggta taagcaaggc 2940
 tgggtaatgt gaaggcccaa gagcagatc tgggcctctg actctgagtc cactgctcca 3000
 tttataacc cagcctgacc tgagactgtc gcagagctg tctggggcct ttatcaaaaa 3060
 aagactcagc caagacaagg aggtagagag gggactgggg gactgggagt cagagccctg 3120
 gctgggttca ggtcccacgt ctggccagcg actgccttct cctctctggg cctttgtttc 3180
 cttgttggtc agaggagtga ttgaacctgc tcactcoca ggatcctctc cactccatgt 3240
 ttgcaataca caattcc 3257

<210> 3
 <211> 368
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 3
 ttttttttctc ttttttctgt agaacaagg tattgccatg ttgccaggc tagtctcaaa 60
 ctctgggct caagcaatgc ccctgcctc ggccacccaa agtctggga ttacggttgt 120
 gtgccactgc gcccggccaa catccaatag cttttatcag aggcctttaa aggcagacat 180
 caggttcacc agatgctgag cctactcacc ttcgtcctcc tctcttcat ccacaccatc 240
 cacctcggca tctgagtcag gtgcttctg gtcctctcgg tcatagccat ccaagtaggt 300
 aagctggggc aggagcttga agacactctc toggtagtca ttcaggttgg taacctcaca 360
 gttaaaga 368

10

20

30

40

<210> 4
 <211> 1475
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 4
 gtcgacgagg ccgcgctccg ctcccgtgag taacttggct ccggyggctc cgctcgccctg 60
 cccgcacgcc gcccgccacc caggaccgag ccgcccggct ccgcccgtag caaaccccttc 120
 cgacggccct cgctgcgcaa gccgggacgc ctctccccc tccgcccccg ccgcggaag 180
 ttaagtttga agagggggga agaggggaac atggacatga agaggaggat ccacctggag 240
 ctgaggaacc ggaccccgcc agctgttcga gaacttgtct tggacaattg caaatcaaat 300
 gatggaaaaa ttgagggtct aacagctgaa tttgtgaact tagagttcct cagtttaata 360
 aatgtaggct tgatctcagt ttcaaatctc cccaagctgc ctaaattgaa aaagcttgaa 420
 ctcagtgaaa atagaatctt tggaggctcg gacatgttag ctgaaaaact tccaaatctc 480
 acacatctaa acttaagtgg aaataaactg aaagatatca gcaccttggg acctttgaaa 540
 aagttagaat gtctgaaaag cctggacctc ttaactgtg aggttaccag cctgaatgac 600
 taccgagaga gtgtcttcaa gctcctgccc cagcttacct acttggatgg ctatgaccga 660
 gaggaccagg aagcacctga ctcagatgcc gaggtggatg gtgtggatga agaggaggag 720
 gacgaagaag gagaagatga ggaagacgag gacgatgagg atggtgaaga agaggagttt 780
 gatgaagaag atgatgaaga tgaagatgta gaaggggatg aggacgacga tgaagtcatg 840
 gaggaggaag aagaatttgg acttgatgaa gaagatgaag atgaggatga ggatgaagag 900
 gaggaagaag gtgggaaagg tgaagaggg aagagagaaa cagatgatga aggagaagat 960
 gattaagacc ccagatgacc tgcagaaaca gaactgttca gtattggttg gactgctcat 1020
 ggattttgta gctgtttaaa aaaaaaaaaa aggtagctgt gatacaaacc ccaggacacc 1080
 caccaccoca aagagccaaa gaatagttcc tgtgacattc cgccttcttt ccatgtagtc 1140
 cctcttggtg atctaccacc aagcttggg acttcacccc aacaaaattg taagcgttgt 1200
 taggtttttg tgtaagattc ttgctgtago gtggatagct gtgattggtg agtcaaccgt 1260
 ctgtggctac cagttacact gagattgtaa cagcattttt actttctgta caacaaaaaa 1320
 gctttgtaaa taaaatctta acattttggg tctgtttttt catgctttgc tttttaatta 1380
 ttattattat tttttttaca ttaggacatt ttatgtgaca actgccaata aagtattttt 1440
 aagaatttaa gcgaaataaa cagttactct ttggc 1475

10

20

30

<210> 5

40

<211> 476
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(476)
 <223> N IS A, C, G, OR T

<400> 5
 gcaagttgga aaacagttta atgatcactc accaaaatcc acaggagaat cttaaagtgt 60
 tacaagcacc aattattctg ctattcctgc cattaccgca tccttcatgg tagagtatca 120
 caagtaaaag tttctggttg tttcatctac ttaaaaccag atataagaaa caacctaatg 180
 cttagcaact tcaggcttca atgtgaaacc attaaagccc tcagcacttt aggaggctga 240
 ggcaggagga ctgcttgaag ccaggagttc acgaccagcc tgggcaacaa agcaagacct 300
 catctccata aaaaataaaa ataagttagc tgggcacagt agtgtgtgcc tgtagtccca 360
 ggtactcagg agactgaagt tgggaagggt cacttnaagc ccaggaagtt caaggctgca 420
 gtcatgccgc tggaaactca gcctagggtga tagagcaaga ccctatctca aacaaa 476

10

<210> 6
 <211> 1599
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20

<400> 6
 aagatcctgg cctgtgcagc tggggtttcc gagcttctgc ctcaggcaac tccgogatct 60
 cctctcccct ccaatcctat ccgtgatgga cgatgccac gagtcgccct ccgacaaagg 120
 tggagagaca ggggagtcgg atgagacggc cgctgtgccc ggggacctgg gggctaccga 180
 caccgatgga atcccagag aaactgacgg agacgcagat gtygacttga aagaagctgc 240
 agcggaggaa ggcgagctcg agagtcagga tgtctcagat ttaacaacag ttgaaaggga 300
 agactcatca ttacttaatc ctgcagcoaa aaaactgaaa atagatacca aagaaaagaa 360
 agagaaaaag cagaaagtag atgaagatga gattcagaag atgcaaatcc tggtttcttc 420
 tttttctgag gagcagctga accgttatga aatgtatcgc cgetcagctt tccctaaggc 480
 agccatcaaa aggcctgatcc agtccatcac tggcacctct gtgtctcaga atgttggtat 540
 tgctatgtct ggtatttcca aggttttctg cggggagggt gtagaagaag cactggatgt 600
 gtgtgagaag tggggagaaa tgcaccact acaacccaaa catatgaggg aagccgtag 660
 aaggttaaag tcaaaaggac agatccctaa ctggaagcac aaaaaatca tcttcttcta 720
 gaccaaaagtc tagaaaggcc tatgttactg acggaagaag tattggttcc agacttccta 780

30

40

taagactgtc tgcattggcg ctttagtata tcaggcctcc aaggattcca tgatgatttt 840
 aatgtctttc tcaaaactct gatatttgc acacctagaa agtatgtagc ctgattgata 900
 cttgccttga ctaaattttg ggacctcttg gggcattttg aagtatttaa ctgtcttgac 960
 cagttggaag aagatacgtg ggccataagc atcttctgga caggggaact gctttcagag 1020
 agaaaacctt tccaagagag ttttgttttg ttttggtttc gttttgtttg agatagggtc 1080
 ttgctctata acctaggctg gagtgcagcg gcatgactgc agccttgaac tcctgggctt 1140
 aagtgacctt cccacctcag tctcctgagt agctaggact acaggcacac actactgtgc 1200
 ccagctaact tatttttatt ttttatggag atggggctct gctttgttgc ccaggctggt 1260
 cgtgaactcc tggcttcaag cagtccctct gcctcagcct cctaaagtgc cgagggcttt 1320
 aatggtttca cattgaagcc tgaagttgct aagacttagg ttgtttctta tatctggttt 1380
 taagtagatg aaacaaccag aaacttttac ttgtgatact ctaccatgaa ggatgcggta 1440
 atggcaggaa tagcagaata attggtgctt gtaaactttt aagattctcc tgtggatttt 1500
 ggtgagtgat cattaaactg ttttccaact tgcataaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1560
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1599

10

<210> 7
 <211> 294
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20

<400> 7
 tcctggctaa tttttttatt tttttagtag acaaggtctt cctacgctg tccaggctgg 60
 acttgaactc ctgggttcaa ggcacctac caccttggcc tcccacagca ctggggttac 120
 aggcaggagc actgcacctg gcctgtctt tactgatggt cctgcccctt gcctccaca 180
 cctaaccctg ggcacccact cccgaagctc tcctactggc tgcagggtct gcctctgtga 240
 ggaacagtga gccgatgaca cgggaggtga agtcgaaggc cgtctgctgg ccat 294

<210> 8
 <211> 3480
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30

<400> 8
 cgcccagcag cccgtgggca ggcgcggcgg agcgagcggg gccggcggcg ggcgcccagg 60
 gacgcccagg cctcggggcg gggctggccc ggggttccag gtctccagtg ggggctgcag 120
 actaagcaaa atgagggcgt tcctgaggcc agggcatgac cctgtgcggg agaggtcaa 180

40

gcgggacctg ttccagttta acaagacggt ggagcatggc ttcccgcacc agcccagcgc 240
 cctcggctac agcccgtccc tgcacatcct ggccatcggc acccgttctg gagccatcaa 300
 gctctacgga gccccaggcg tggagttoat ggggctgcac caggagaaca acgctgtgac 360
 gcagatccac ctctgcccg gccagtgcca gctggtcacc ctgctggatg acaacagcct 420
 gcacctttgg agcctgaagg tcaagggcgg ggcacccggg ctgcaggagg atgagagcct 480
 cacactcgtg ggacccccag gggctgcccc cagtgcacaca cagatcaccc tggctcctgcc 540
 acattcctcc tgcgagctgc tctacctggg caccgagagt ggcaacgtgt ttgtggtgca 600
 gctgccagct ttctgtgcgc tggaggaccg gaccatcagc tgggacgcgg tgctgcagcg 660
 gttgccagag gaggccccgc accggcgtgt gttcagatg gtggaggcac tgcaggagca 720
 ccctcgagac cccaaccaga tctgatcgg ctacagccga ggctcgttg tcatctggga 780
 cctacagggc agccgcgtgc tctaccactt cctcagcagc cagcaactgg agaacatctg 840
 gtggcagcgg gacggccgcc tgetcgtcag ctgtcactct gacggcagct actgccagtg 900
 gcccgctgcc agcgaagccc agcaaccaga gccctccgc agcctcgtgc cttacggtec 960
 ctttccttgc aaagcgatta ccagaatcct ctggctgacc actaggcagg ggttgccctt 1020
 caccatcttc cagggtggca tggcacgggc cagctacggg gaccgccact gcctctcagt 1080
 gatccacgat ggccagcaga cggccttca cttcacctcc cgtgtcatcg gcttactgt 1140
 cctcacagag gcagaccctg cagccactt tgacgacccc tatgccctgg tggctctggc 1200
 tgaggaggag ctggtggtga ttgacctgca gacagcaggc tggccaccgg tccagctgcc 1260
 ctacctggct tctctgcact gttccgccat cacctgctct caccacgtct ccaacatccc 1320
 gctgaagctg tgggagcggg tcaattgccg cggcagccgg cagaacgcac acttctccac 1380
 catggagtgg ccaattgatg gtggcaccag cctgacccca gccccacccc agagggacct 1440
 gctgtcaca gggcacgagg acggcacggt gcggttctgg gatgcctcgg gtgtctgctt 1500
 gcggctgctc taaaaactca gcactgtgcg cgtgttctc accgacacgg accccaacga 1560
 gaacttcagt gccagggcg aggacgagt gcccccactc cgcaagggtg gctcctttga 1620
 ccctacagt gatgaccccc ggctgggcat ccagaagatc ttctctgca agtacagcgg 1680
 ctacctggct gtggcaggca cggcagggca ggtgctggta ctggaactga atgacgaggc 1740
 agcggagcag gctgtggagc aggtggaggc cgacctgctg caggaccaag agggctaccg 1800
 ctggaagggg cacgagcggc tggcagcccc ctcaggggcc gtgcgctttg agcctggctt 1860
 tcagcccttc gtgttggtgc agtgtcagcc cccggctgtg gtcacctcct tggccctgca 1920

10

20

30

40

ctctgagtgg cggctcgtgg ccttcggcac cagccatggc tttggcctct ttgaccacca 1980
 gcagcggcgg caggtctttg ttaagtgcac actgcacccc agtgaccagc tggccttggc 2040
 gggcccactc tcccgcgtca agtcocctca gaagtccttg cgtcagtcac tccgccgat 2100
 gcgtcggagc cgggtgtcca gccggaagcg gcacccggct ggccccccag gagaggcaca 2160
 ggaggggagt gccaaaggct agcggccagg cctccagaac atggagctgg cgcctgtgca 2220
 gcgcaagatc gaggtctgct cggcagagga ctccctcaca ggcttcgtcc ggaccctgta 2280
 ctttgctgac acctacctga aggacagctc ccggcactgc ccctcgctgt gggctggcac 2340
 caatgggggc accatctatg ccttctcctt gcgtgtgctt cccgccgagc ggagaatgga 2400
 tgagcctgtg cgggcagagc agccaagga gatccagctg atgcaccggg cgcgggtggt 2460
 gggcatcctg gtgctcgagc gacacagcgt accccttccc gagcccctcg aagtggccca 2520
 tgatctgtcg aagagccctg acatgcaggg aagccaccag ctgctcgtcg tatcagagga 2580
 gcagttcaag gtgttcacgc tgcccaaggt gagtgcacaag ctgaagttga agctgacggc 2640
 cctggagggc tcaagagtgc ggcgggtcag cgtggccac ttccggcagtc gtcgagccga 2700
 ggactacggg gagcaccacc tggcagctct taccaacctg ggcgacatcc aggtggtctc 2760
 gctgcccctg ctcaagcccc aggtcgctca cagctgcac cgcggggagg acgtcagtg 2820
 catgcctcc tgcgtcttca ccaaatatgg ccaaggcttc tacctgatct caccctegga 2880
 gtttgagcgc tctctctctt ccaccaagtg gctgggtggag ccccgggtgc tgggtggattc 2940
 agcagaaacc aagaaccacc gccctggtaa cgggtcgggc cccaagaagg ccccagaccg 3000
 agccaggaac tcagggactc agagtgatgg cagggagaag cagcccggcc tggatgatgga 3060
 gcgcgctctg ctcaagtatg agagagcggc aactggcgtt cacatcgagc cgcctggggg 3120
 tgcagcctca gcaatggcgg agcagagtga gtggctgagc gtccaggctg cgcgatgagc 3180
 acacactact actgatggcc tttcgggggt ccctgcccc aaccggagagg ccggtgcaca 3240
 gggccccgcc aggggctggg ggcatccggg ctccacaat gcagctgctc tgggcctcgg 3300
 gagaggagag accccagctc cctgggctgc cctcccggg cctcgtctgt ctgggtcctt 3360
 tggtaaatgt tgcacagttt ttattgctcc catccctttt tgtagtgggc tgggttttaa 3420
 gttataaatg ttaactgcct ctgggtgaaa aagtttttaa taaacacctt ttacctcttg 3480

10

20

30

<210> 9
 <211> 464
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 9

40

```

tttttttgaa ttctgtttta tatcaagcta taaaaacctg gatcctgttc aacatacata    60
caaaagcagt actctaaaaa ataattatta ttatattaac aatatcaaac acgctaactc    120
ctacacacgt acaaagacct tgggcatcct ttataccggc cacttcctgg ccacagcttt    180
gtaaggcagt acctgggaaa aggggacaga cccaagagag ccggcccaa atcctgactc    240
agcactgcag aggcattcagc gggcctgagt catgcctgag atcgaagggc ccctctcag    300
gctgagaagc aactttcagg ccagggagg agcagagcct tagggggagc acatgccgag    360
caggaaaacg agctcacatt ttctgggggt agagcaggt gccccggcag aggggatgaa    420
cggagggtgc ggtgggcaga ataacggcct cccaagatg tcca                        464

```

10

```

<210> 10
<211> 4180
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 10
ccagggatgat gctgaagatg atgaccttct tccaaggcct cttagagccat cagcctgtgc    60
caggcaccct cgacttgctc agaggccccc aaaagtgtca gtccacatca gaggcagagt    120
cagaggcctc catgtcggag gcctcctctg aggacctggt gccacccctg gaggctgggg    180
cagcccccata tagggaggag gaagggcgg cgaagaagaa gaaggagaag aagaagaagt    240
ccaaggcct ggccaatgtg ttctgctctc tcaccaaagg gaagaagaag aagggtcagc    300
ccagctcagc ggagcccgag gacgcagccg ggtccaggca ggggctggat ggccccccc    360
ccacagtggg gagagctgaag gcggcgctgg agcgcgggca gctggaggcg gcgcggccgc    420
tgctggcgct ggagcgggag ctggcgcgcg cggcgcgcg gggcggtgtg agcgaggagg    480
agctggtgcy gcgccagagc aagggtgagg cgctgtacga gctgctgcgc gaccaggtgc    540
tgggctgctc gcggcgcccg ctggaggcgc cggccgagcg gctgcccagc gcgctggccg    600
tggtyggcga gcaggagcgc gaggaccgcc agggcgcgcg ggcggggccg gggacctcgy    660
ggctggcggc caccgccccg cggcgctggc tgcagctgtg gggcgcgggc gtyggcgagg    720
cggccgagga gcgcatgggc cagcggcccg ccgcgggcgc cgaggtccc gagagcgtct    780
ttctgcactt gggccgcacc atgaaggagg acctggaggc cgtggtggag cggctgaagc    840
cgctgttccc cgccaggttc ggcgtcgtgg cggcctacgc cgagagctac caccagcact    900
tcgcgcccca cctggccgcc gtggcgcagt tcgagctgtg cgagcgcgac acctacatgc    960
tgctgctctg ggtgcagaac ctctaccca atgacatcat caacagccc aagctggtgg    1020
gtgagctgca gggatgggg ctggggagcc tcctgcccc caggcagatc cgaactgctgg    1080

```

20

30

40

aggccacatt cctgtccagt gaggcggcca atgtgagga gttgatggac cgagctctgg 1140
 agctagaggc acggcgctgg gctgaggatg tgcctcccca gaggctggac ggccactgcc 1200
 acagcgagct ggccatcgac atcatccaga tcacctccca ggcccaggcc aaggcccaga 1260
 gcatcacgct ggacttgggc tcacagataa agcgggtgct gctgggtggag ctgcctgcgt 1320
 tcctgaggag ctaccagcgc gcctttaatg aatttctgga gagaggcaag cagctgacga 1380
 attacagggc caatgttatt gccaacatca acaactgcct gtcctccgg atgtccatgg 1440
 agcagaattg gcaggtagcc caggacaccc tgagcctcct gctgggcccc ctgggtgagc 1500
 tcaagagcca cggccttgac accctgctcc agaacctgca tgaggacctg aagccactgt 1560
 tcaagaggtt cacgcacacc cgtcgggcgg cccctgtgga gacctggaa aacatcatcg 1620
 ccaactgtaga cagcaggctg cctgagttct cagagctgca gggctgttcc cgggaggagc 1680
 tcatggaggc cttgcacctg cacctgggta aggagtacat catccaactc agcaaggggc 1740
 gcctggctct caagacggcc gagcagcagc agcagctggc tgggtacatc ctggccaatg 1800
 ctgacaccat ccagcacttc tgcaccagc acggctcccc ggcgacctgg ctgcagcctg 1860
 ctctccctac gctggccgag atcattcgc tgcaggaccc cagtgccatc aagattgagg 1920
 tggccactta tggcacctgc tacctgact tcagcaaagg ccacctgagc gctatcctgg 1980
 ccatcaaggg gaacctatcc aacagtgagg tcaagcgcat cgggagcatc ttggacgtca 2040
 gcatgggggc gcaggagccc tcccggcccc tattttccct tataaagggt ggtagcttt 2100
 tcctgtggcc tgacctgcct gtgagtgcc agcaagcctt gggcacaccc cgctgggagc 2160
 tgttaagagc agcgtgggt ctcggttcct cccgggtctc ctgtgctctg atgctacttc 2220
 tgcttagccc tggcggaggt gcaggccctg tcagctggaa ctggacagac cttggtttgt 2280
 ttacatgtcc gatgggggca ggagctccca tcctgggcag ccaaccaggc aacaccaagg 2340
 actctttgta aacgatagct gatcgtgtgc acgcaaggaa agaaccagga gggagagtgc 2400
 agccaggctc agggatcccc ggacacctct gtccagagcc cctccacagt cggcctcatg 2460
 actgtcctcc tcgtgggtgg ggcgagggc cctcttcagc tctctggaga caggggccga 2520
 gcctcaccca tctgcctct gcagccagg gccgccgtga gcgggattca gcaatgggtg 2580
 aatggaagac agaactggaa gagaaagaag gaaaagatga gctctcgtct ggcaggggct 2640
 tttagggctc tgtggcgagc tgtgagcacc gccagcatta gacgtccatc ccagggtggc 2700
 ccacggcccc tacaggctgg cctgcaatg gggccctgag cctccctct tcacccccca 2760
 aggcctcaac tagagggtgg tccccgagg gcttgggtgc tactaccgaa gggcccaaga 2820
 cctcctgggt cctctcaggc tccccctcc ccaaggcagg gacaggccct gggggtgcca 2880

10

20

30

40

```

ccgtgggccc tgccaccacag aagtctggct gaggtctggg caggggcagg gcaagcttga 2940
cctctcactg ttgacccttt gccctctgta tttgtttcct attgccgtga caggtttcca 3000
caaaacttcgt ggatcaaac gaggtcttcc agttctgcgg gtcagaaggc tgaccggggg 3060
ctcaaatctg ggtgtcggca gtctgcact ccttctggag gctctagggg agaattcatt 3120
tctggccttt tcatttttag aggetgaccg taattcttga cttcaggctc ctocatcttc 3180
agagccagct gtgggtagtt gaatcttttt cccgtcacct cattgaggcc tcccctctcc 3240
tgctccctc caccactttt tttttttttt ttttgagaca gggctcttgc gtgttgccca 3300
ggctggagtg cagtggctg gtcattggcat caaggctcac tgcagcctgg acctcctggt 3360
tcaagtgatc ctcttgctc agtcccctga gacaatcccc cagcccagc tacatatttt 3420
ttgtggatac agggctctcat tctgttcct aggcttctct ggaactcctg ggctcaaggg 3480
atctttagc cttagcctcc taaagtctg ggattatagg catgagtcac tgtaccggc 3540
ctgctctacc gcttttaagg acgcttatga tcacattgag cctaccaga gaaccoagg 3600
cgtctttcta ttttcaggtc agctgattag ccaccttagt tccatctgca actttagttc 3660
ccactggctg tgtaacctaa catagtcaca ggctctggg actgtcacgt ggacatcttt 3720
gggaggccgt tattctgccc accgcacct ccgttcaccc cctgcctgc cgggcacctc 3780
gctctacccc aggaaaatgt gagctcgttt tcctgctcgg catgtgctcc ccctaaggct 3840
ctgctcctcc ctgggctga aagttccttc tcagcctgag agggggccct tcggactcag 3900
gcatgactca gcccgctga tgctctgca gtgctgagtc aggatttggg gccggctctc 3960
ttgggtccgt ccccttttcc caggctctgc cttacaaagc tgtggccagg aagtggcgg 4020
tataaaggat gcccaaggtc tttgtactg ttagggagt agcgtgtttg atattgttaa 4080
tataataata attatttttt agagtactgc tttgtatgt atgttgaaca ggatccagg 4140
ttttatagct tgatataaaa cagaattcaa aagtgaaaa 4180

```

```

<210> 11
<211> 557
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(557)
<223> N IS A, C, G, OR T

```

```

<400> 11
actaggtatt ttgaccaacg tgatttagct gatgagccat cttgatgtag ctgatctctc 60

```

10

20

30

40

agggatagaa gatatttctc atgaaggcag cctaactctg aggaaaacaa tgccaattca 120
agtacagatt tcaacacatc ttcaacacta tgtgaagggt tcacatctta acctgtgcaa 180
ttcagattga tactcagaat atgggttgat ttgaatatct gaaatatcaa tggaaaatcc 240
cactcagttt ttgatgaaca gttgaacag ttttctgtaa tcaagcagct tgcatagaaa 300
ttgatgatg aaattttaca taggttcttg gtgctgtttt gttctttttt tgttttttgt 360
tgttttgtta tttacttata tacatataaa attttattga aaatatgttt tggttacnaa 420
aattttgttt gactcctaac aaaagacaat ggatggcctt agcatcagaa ttaaaataat 480
cngggattaa atgggcatgt gttcatagtc agccataaaa ttaaacattt ttccccctta 540
agcncagcac cttttttt 557

10

20

30

40

<210> 12
 <211> 1285
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1285)
 <223> N IS A, C, G, OR T

<400> 12
 taacgctccc taaactgcca cttgntcagc tccgcgcta aggtgtctat tagtgcgct 60
 gcgctgtgac ctagaatggg cgcattgcgc gagcggaaact ggctggtttg aaaaccatgg 120
 cgtgggtacc agcggagtcc gcagtggaag agttgatgcc tcggctattg ccggtagagc 180
 cttggcactt gacggaaggt ttgatccct cggtaacccc gaggacgct caggaatacc 240
 tgaggcgggt ccagatcga gacgctcaat gtccagatgt tgggtagct caaattgacc 300
 caaagaagtt gaaaaggaag caaagtgtga atatttctct ttcaggatgc caaccgccc 360
 ctgaaggtta ttcccaaca cttcaatggc aacagcaaca agtggcacag ttttcaactg 420
 ttcgacagaa tgtgaacaaa catagaagtc actggaatc acaacagttg gatagtaatg 480
 tgacaatgcc aaaatctgaa gatgaagaag gctggaagaa atttgtctg ggtgaaaagt 540
 tatgtgtgga cgggctgtt ggaccagcca caaatgaaag tcttgaata gattatgtac 600
 aaattggttt tctcccttg cttagtattg ttagcagaat gaatcaggca acagtaacta 660
 gtgtcttggga atatctgagt aattggtttg gagaagaga ctttactcca gaattgggaa 720
 gatggcttta tgctttattg gcttgtcttg aaaagccttt gttacctgag gctcattcac 780
 tgattcggca gcttgaaga aggtgctctg aagtgaggct cttagtggat agcaaagatg 840
 atgagaggggt tcttgccttg aatttattaa tctgcttggg tagcaggtat tttgaccaac 900
 gtgatttagc tgatgagcca tcttgatgta gctgatctct caggataga agatatttct 960
 catgaaggca gcctaactct gaggaaca atgccaattc aagtacagat ttcaacacat 1020
 cttcaacact atgtgaaggg ttcacatctt aacctgtgca attcagattg atactcagaa 1080
 tatgggttga tttgaatata tgaatatca atggaaaatc ccaactcagtt tttgatgaac 1140
 agtttgaaca gttttctgta atcaagcagc ttgcatagaa attgtatgat gaaattttac 1200
 ataggttctt ggtgctggtt tgttctttt ttgttttttg ttgttttgtt atttacttat 1260
 atacatataa aattttattg aaat 1285

<210> 13
 <211> 412

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(412)
<223> N IS A, C, G, OR T

```

<400> 13
ggtggctgtc tgggcggccg gggcgtgttg cgctgcgntg cttctctcag cgctgaancc      60
gggatccacg tcccacgggc cggaccccg ggcgcttcgg caocatcggg aacctctgcc      120
aaagtggctg tgaatggcgt tcanctgcat taccagcaga ctggagaggg agatcacgca      180
gtccatgcta cttcctggga tgtaggaag tggagagact gattttggac ctcagctcaa      240
gaacctcaat aagaagctct tcacgggtgt cgcctgggat cctccgaggg tatggacatt      300
ccagggcccc agatcgcgat tcccacgag acttttttga aagggatgca aaagatgctg      360
ttgatttgat gaaggcgtg aagtttaaga aggtttctct gctggggtgg ag              412

```

10

<210> 14
<211> 1521
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

<400> 14
ggatccacgt cccacgggcc ggacccggg cgcgcttcgg aaatcacgct gagcctgagt      60
accgctaagg ctttaacac gggccccgag agccctaagt cttctctttg cttgctgatc      120
tcgtacctta atgtgcaaaa gaatcacggt gggaactgaa aattcagaat cctgggcctc      180
actcccagag gatctgatct acatgtgtgg agatgcccag gaatctgctt tattctcttt      240
tgtctcccca cctgtcccc catttcagca cctcggtaac ctctgccaaa gtggctgtga      300
atggcggtca gctgcattac cagcagactg gagagggaga tcacgcagtc ctgctacttc      360
ctgggatgtt aggaagtgga gagactgatt ttggacctca gctcaagaac ctcaataaga      420
agctcttcac ggtggtcgcc tgggatcctc gaggctatgg acattccagg ccccagatc      480
gcgatttccc agcagacttt tttgaaaggg atgcaaaaga tgctgttgat ttgatgaagg      540
cgctgaagtt taagaagggt tctctgctgg ggtggagtga tgggggcata accgcactca      600
ttgctgctgc aaaatatcca tcttacatcc acaagatggt gatctggggc gccaaagcct      660
acgtcactga cgaagacagc atgatatatg agggcatccg agatgtttcc aaatggagtg      720
agagaacaag aaagcctcta gaagccctct atgggtatga ctactttgcc agaacctgtg      780
aaaagtgggt ggatggcata agacagttta aacatctccc agatggtaac atctgccggc      840

```

20

30

40

acctgctgcc cggggtccag tgccccgcct tgattgtgca cggtgagaag gatcctctgg 900
 tcccacgggt tcatgccgac ttcattcata agcacgtgaa aggctcacgg ctgcatttga 960
 tgccagaagg caaacacaac ctgcatttgc gttttgcaga tgaattcaac aagttagcag 1020
 aagacttctt acaatgagaa tgcacactcc agtcttgggt gttccttctg gtggggcttg 1080
 atcgtgttgc tgctgttaa catgatgcct ttgaaactct ccgcctttga aactttctac 1140
 ccctcccttc aatcttatcc taaccaaatg agaataatga catattgaaa acagcctcta 1200
 gcttcagggt gggcacgggt gctcacagct ataatctcag cactttggga ggctgagggt 1260
 ggagaattgc ctgagcccag gagttcaaga ccagcttctg caatataggg agactccggc 1320
 tctcaaaaa agagtttttc aaaattagcc aggcgaagtg gcacacatct gtgggtcccag 1380
 gtgctcagga agctgagggt ggaggatcac ttgagcccaa ttcaaagctg cagtgagctg 1440
 taattgcate actgcactcc aacctgggca acagagtaag accttgtctt aaaaaaaaaat 1500
 aaaaacataa aaaaaaaaaa a 1521

<210> 15
 <211> 379
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(379)
 <223> N IS A, C, G, OR T

<400> 15
 ttttttttgg cagcaaagtt ttattgtaaa ataagagatc gatataaaaa tgggatataa 60
 aaaggggaaa ggaggggaag ggtgggtgga aaatgcagat gtgcttgacg aatgtaaaag 120
 atgttgacc ttccagctgg acgtgggtggc tcacaattgt aatcccagca ctctgggagg 180
 ctgagacagg tggatcgctt gagcccagga gtttgagacc agcctgggca acactntgag 240
 accccatctc taaaaaacat gcaaaagttg gctggccatg gtngcatnaa cctgcgggtcc 300
 cagctactcc cggagcttga ggcaggactn ctcgagccng gtttaggcaa aaggcctnca 360
 agtnagccca agntcacgc 379

<210> 16
 <211> 2629
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 16
 acttgtcatg gcgactgtcc agctttgtgc caggagcctc gcaggggttg atgggattgg 60

10

20

30

40

ggttttcccc tcccatgtgc tcaagactgg cgctaaaagt tttgagcttc tcaaaagtct 120
 agagccaccg tccagggagc aggtagctgc tgggctccgg ggacactttg cgttcgggct 180
 gggagcgtgc tttccacgac ggtgacacgc ttccctggat tggcagccag actgccttcc 240
 gggtcactgc catggaggag ccgcagtcag atcctagcgt cgagccccct ctgagtcagg 300
 aaacattttc agacctatgg aaactacttc ctgaaaacaa cgttctgtcc cccttgccgt 360
 cccaagcaat ggatgatttg atgtgtccc cggacgatat tgaacaatgg ttcactgaag 420
 acccaggtcc agatgaagct ccagaaatgc cagaggctgc tccccgcgtg gccctgcac 480
 cagcagctcc tacaccggcg gccctgcac cagccccctc ctggccccctg tcactctctg 540
 tccttccca gaaaacctac cagggcagct acggtttccg tctgggcttc ttgcattctg 600
 ggacagccaa gtctgtgact tgcacgtact cccctgccct caacaagatg ttttgccaac 660
 tggccaagac ctgccctgtg cagctgtggg ttgattccac accccccccc ggcaccocg 720
 tccgcgccat ggccatctac aagcagtcac agcacatgac ggaggttgtg aggcgctgcc 780
 cccaccatga gcgctgctca gatagcagtg gtctggcccc tcctcagcat cttatccgag 840
 tggaaagaaa tttgcgtgtg gagtatttgg atgacagaaa cacttttoga catagtgtgg 900
 tggtgcccta tgagccgcct gaggttggct ctgactgtac caccatccac tacaactaca 960
 tgtgtaacag ttccctgcatg ggcggcatga accggaggcc catcctcacc atcatcacac 1020
 tggaaagactc cagtggtaat ctactgggac ggaacagctt tgaggtgcgt gtttgtgect 1080
 gtccctggag agaccggcgc acagaggaag agaatctccg caagaaaggg gagcctcacc 1140
 acgagctgcc cccaggggagc actaagcgag cactgcccac caacaccagc tcctctcccc 1200
 agccaaagaa gaaaccactg gatggagaat atttcacctc tcagatccgt gggcgtgagc 1260
 gcttcgagat gttccgagag ctgaatgagg ccttggaaact caaggatgcc caggctggga 1320
 aggagccagg ggggagcagg gctcactcca gccacctgaa gtccaaaaag ggtcagtcta 1380
 cctcccgcca taaaaactc atgttcaaga cagaagggcc tgactcagac tgacattctc 1440
 cacttcttgt tcccactga cagcctccca ccccactc tccttccccct gccattttgg 1500
 gttttgggtc tttgaaccct tgcttgcaat aggtgtgcgt cagaagcacc caggacttcc 1560
 atttgctttg tccggggct ccactgaaca agttggcctg cactgggtgt ttgttgggg 1620
 gaggaggatg gggagtagga cataccagct tagattttaa ggttttact gtgagggatg 1680
 tttgggagat gtaagaaatg ttcttgcagt taagggttag tttacaatca gccacattct 1740
 aggtaggtag gggcccactt caccgtacta accagggag ctgtccctca tgttgaattt 1800

10

20

30

40

tctetaactt caaggcccat atctgtgaaa tgctggcatt tgcacctacc tcacagagtg 1860
cattgtgagg gttaatgaaa taatgtacat ctggccttga aaccaccttt tattacatgg 1920
ggctctaaaac tgacccctct tgagggtgcc tgttccctct ccctctccct gttggctggt 1980
gggttggttag tttctacagt tgggcagctg gttaggtaga gggagtgtgc aagtcttgct 2040
ggcccagcca aaccctgtct gacaacctct tggctgacct tagtacctaa aaggaaatct 2100
caccocatcc cacaccctgg aggatttcat ctcttgata tgatgatctg gatccaccaa 2160
gacttgtttt atgctcaggg tcaatttctt ttttcttttt tttttttttt tttctttttc 2220
tttgagactg ggtctcgctt tgttgcccag gctggagtgg agtggcgtga tcttggtta 2280
ctgcagcctt tgccctcccg gctcagcag tctgcctca gcctccggag tagctgggac 2340
cacaggttca tggcaccatg gccagccaac ttttgcatgt tttgtagaga tggggtctca 2400
cagtgttgc caggctggtc tcaaaactct gggtcaggg gatccacctg tctcagcctc 2460
ccagagtgtt gggattacaa ttgtgagcca ccacgtggag ctggaagggg caacatcttt 2520
tacattctgc aagcacatct gcattttcac cccaccctc ccctcttct ccctttttat 2580
atcccatttt tatatcgatc tcttatttta caataaaact ttgctgcca 2629

<210> 17
<211> 455
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(455)
<223> N IS A, C, G, OR T

<400> 17
gcgnccgct catgcaggag gtgaatcggc agctgcaggg ccacctgggc gagatccgcg 60
agctcaagca gctcaaccgg cgtctgcagg cagagaaccg tgagctgcgc acctctgctg 120
cttctggac teggagcgcc agcggngcgg cgccgannca ngtggcagct cttcgggacc 180
caagcatccc gggccgtgcg cgaggacctg ggcggctgtt ggcagaagct ggccgagctg 240
gagggccgcc aggaggagct gctgcgggag aacctagcgc ttaaggagct ctgcctggcg 300
ctgggcgaag aatggggccc ccgcggcggc ccagcggcgc cgggggatca ggagcgggac 360
cagcaccgag cttgcttgc ccgtgcggcc ccngacctag cgatggaact canatgcagc 420
gtgggatcgg atanttgctt gntgttcccc atgat 455

<210> 18

10

20

30

40

<211> 879
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 18

```

gggcgatgct ccagaggcct gaccagccat ggaggccgag gcaggcggcc tggaggagct    60
gacggacgag gagatggcgg cgctaggcaa ggaagagcta gtgcggcgcc tgcggcggga    120
ggaggcgacg cgctggcgg cactgggtgca gcgcggccgc ctcatgcagg aggtgaatcg    180
gcagctgcag ggcacacctg gcgagatccg cgagctcaag cagctcaacc ggcgtctgca    240
ggcagagaac cgtgagctgc ggcacctctg ctgcttctct gactcggagc gccagcggcg    300
gcggcgcgcc gcacggcagc ggcagctctt cgggacccaa gcacccggg cgtgcgcgga    360
ggacctgggc ggtgtgtggc agaagctggc cgagctggag ggccgccagg aggagctgct    420
gcgggagaac ctacgcgcta aggagctctg cctggcgctg ggccaagaat ggggcccccg    480
cggcgccccc agcggcgccg ggggatcagg agccgggcca gcacccgagc ttgccttgcc    540
cccgctgggg ccccgcgacc taggcgatgg aagctccagc actggcagcg tgggcagtcc    600
ggatcagttg ccctggcct gttccccga tgattgaagg cactgcttcc tccacgcca    660
cgcccgcccc gattgctccc cgagccccgg gaccgctgtg gacctcggga cctggacgcc    720
gtctcggctg cgcaggaggg gccgctggca tggactaaga aatcctgaca ccaagaaggg    780
cccctcgctc ttgctggcag ggcagcaggg ggactgaagg ctggagcggg gggacttgct    840
gggggttga ttgggggtaa taaaccgga cggagcggg    879

```

10

20

<210> 19
 <211> 607
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 19

```

tttttttttc gtttatttat ttattttttag agataggttc tcactctggt atccaggctg    60
gaatgcagtg gcgtgatcat agctcactgc agcctccact cctgggcaca agtgtcctct    120
cacctcagcc ttacaagtag ctgggactat atgcatgggc caccacgcca ggctatttgt    180
tttattattg agtagagatg ggggtctccc tgtgttgccc agyctgtgtc aaactcctgg    240
cctcaagcat cctcggacct tgcccttcaa aagtgtctggg attacaggcc accctgccct    300
gcctctccag tcctgactg tccccactgg ccagccccga aagcccagca acgagggagc    360
caggctgggg caggaaacac acagcagcct cctctcgcgc ccactttatt agggggcagg    420
tgtgggagga cctaggcctg ctgtgcctgc agtagcggcc gcacctggcg gatctgccag    480
tcgacgctgg agcgcgcagt gccgcccagg gcaccatact gctccaactg tgcccgtagt    540

```

30

40

```

ccacacgcag atcacgtcgc cgagaacagg gcctgatggc tgcagctctg agtgacactg 600
gttgagg 607
<210> 20
<211> 1502
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 20
gacactatcc gtgcggccag gcggagaccc ggaggaccga gccctccgga cgacgaggaa 60
ccgcccaaca tggcctcggg gagtgggaag ctttgggggtg gccggtttgt ggtgcagtg 120
gaccccatca tggagaagtt caacgcgtcc attgcctacg accggcacct ttgggaggtg 180
gatgttcaag gcagcaaagc ctacagcagg ggcctggaga aggcagggct cctcaccaag 240
gccgagatgg accagatact ccattggccta gacaaggtag ctgaggagtg ggcccagggc 300
accttcaaac tgaactccaa tgatgaggac atccacacag ccaatgagcg ccgcctgaag 360
gagctcattg gtgcaacggc agggaagctg cacacgggac ggagccggaa tgaccaggtg 420
gtcacagacc tcaggctgtg gatgcccag acctgtctca cgtctcggg cctcctcttg 480
gagctcatta ggaccatggt ggatcgggca gaggcggaac gtgatgttct cttcccgggg 540
tacaccatt tgcagagggc ccagccatc cgctggagcc actggattct gagccacgcc 600
gtggcactga cccgagactc tgagcggctg ctggagggtc ggaagcggat caatgtcctg 660
cccctgggga tgggggcat tgcaggcaat cccctgggtg tggaccgaga gctgtcccga 720
gcagaactca actttggggc catcactctc aacagcatgy atgccactag tgagcgggac 780
tttgtggccg agttcctgtt ctggcgttcg ctgtgcatga cccatctcag caggatggcc 840
gaggacctca tcctctactg caccaaggaa ttcagcttcg tgcagctctc agatgcctac 900
agcacgggaa gcagcctgat gcccagaag aaaaacccc acagtttggg gctgatccgg 960
agcaaggctg ggcgtgtgtt tggcgggtgt gccgggtcc tgatgacct caagggactt 1020
cccagcact acaacaaga cttacaggag gacaaggaag ctgtgtttga agtgtcagac 1080
actatgagt ccgtgtctca ggtggccact ggcgtcatct ctacgctgca gattcaccaa 1140
gagaacatgg gacaggctct cagccccgac atgctggcca ctgacctgc ctattacctg 1200
gtccgcaaag ggatgccatt ccgccaggcc cacgaggcct cgggaaagc tgtgttcatg 1260
gccgagacca agggggtcgc cctcaaccag ctgtcactgc aggagctgca gaccatcagc 1320
cccctgttct cggggcagct gatctgcgtg tgggactacg ggacacagtgt ggagcagtat 1380
ggtgccctgg gcggcactgc gcgctccagc gtgactggc agatccgcca ggtgcgggcg 1440
ctactgcagg cacagcaggc ctaggctctc ccacacctgc ccctaataa agtgggcgcg 1500

```

10

20

30

40

ag

1502

<210> 21
 <211> 401
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(401)
 <223> N IS A, C, G, OR T

<400> 21
 tttttttttt tttcaaatat aattattatg tttattttaa gtgagatgat ggaaaagatg 60
 gcctggctga ttttggaccg agtggcccat cacgatacct gaacaagcag ttntgagggt 120
 gggcctggca caccctgggn atgtttacag gagcatctgg tccagtcctg ttttatggct 180
 ntgccagctc cagctctcga agagtctctc tgaggagcag ggcctggmag ctgggcctgc 240
 aaagccagag ctaccactag aagaagggtc gggctggagc agggccaggg aaaggagacc 300
 tttccagggg gacaagggtg cacgcagcct tcagggtgca gccagaacct gccggcagac 360
 cccagggcca cgcacggagg gcaggccttc accagggatt t 401

10

<210> 22
 <211> 1822
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20

<400> 22
 tcacctctca ccatctgctc tgtggctccc agtgctgact ctggaagctt tatcttgggt 60
 aaaagatgtg tgatcagacc tttctcgta atgtatttgg ctcatgtgac aaatgtttca 120
 aacaacgagc tctgagacca gttttcaaga agtctcaaca actcagctac tgttcaacat 180
 gtgcagaaat tatggcaacc gaggggctgc acgagaacga gacgctggcg tcgctgaaga 240
 gcgaggccga gagcctcaag ggcaagctgg aggaggagcg agccaagctg cacgatgtgg 300
 agctgcacca ggtggcggag cgggtggagg ccctggggca gtttgtcatg aagaccagaa 360
 ggacctcaa agggccacggg aacaaagtcc tgtgcatgga ctggtgcaaa gataagagga 420
 ggatcgtgag ctctgcacag gatgggaagg tgatcgtgtg ggattccttc accacaaaca 480
 aggagcaogc ggtcaccatg ccctgcacgt gggatgatggc atgtgcttat gccccatcgg 540
 gatgtgcatc tgcttgtggg ggtttggata ataagtgttc tgtgtacccc ttgacgtttg 600
 acaaaaatga aaacatggct gccaaaaaga agtctgttgc tatgcacacc aactacctgt 660

30

40

eggcctgcag cttcaccaac tctgacatgc agatcctgac agcgagcggc gatggcacat 720
 gtgccctgtg ggacgtggag agcgggcagc tctgcagag cttccacgga catggggctg 780
 acgtcctctg cttggacctg gcccctcag aaactggaaa caccttcgtg tctgggggat 840
 gtgacaagaa agccatgggtg tgggacatgc gctccggcca gtgcgtgcag gcctttgaaa 900
 cacatgaatc tgacatcaac agtgtccggt actaccccag tggagatgcc tttgcttcag 960
 ggtcagatga cgctacgtgt cgcctctatg acctgogggc agatagggag gttgccatct 1020
 attccaaaga aagcatcata tttggagcat ccagcgtgga cttctccctc agtggctgcc 1080
 tgctgtttgc tggatacaat gattacacta tcaacgtctg ggatgttctc aaagggctcc 1140
 ggytctccat cctgtttgga catgaaaacc gcgttagcac tctacgagtt tccccgatg 1200
 ggactgcttt ctgctctgga tcatgggatc atacctcag agtctgggca taatcatctt 1260
 ctgacagtgc actcatgtat acctgagaat ttgaaatctt cacatgtaaa tagatattac 1320
 ttctagagga gcttagagtt tattgcagtg tagcttaggy gagcaaccca tggctcacag 1380
 gtcactaagc gtctccaata tgactattaa aactgtcacc tctggaaata cactagtgtg 1440
 agccttcagc actgcgagaa taccttcaag tacagtattt ttcttttggga acacttttta 1500
 aaatgtatct gtttttaagg ttattctaaa ttatagtagc ctcaactcat tctgtcacca 1560
 gtagaattca gcagttaata tattccatat ttttctttg aatcaattca ttttcagagc 1620
 actttaaagt ctgatatttc tccatgtgca ctgtgatgcc tggaaccttc ctctggaagt 1680
 gctgatttta tggactgagg actggtgact ggtctgtgat agaagcaaat tccaattcca 1740
 aatgtaatta gacaaaaatc atttttttag aatgtgtttt tattgtaaaa gtatcttttt 1800
 cagcaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1822

<210> 23
 <211> 270
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(270)
 <223> N IS A, C, G, OR T

<400> 23
 acactaatat aattaaccaa caaaaatata ctgcagttcc gatgaaatga ggtcaacatg 60
 acatgatcct tttggaatga ctttctaatt tgaattacaa tgtgagtgaa gtatttttaga 120
 agacattcta tcaataatg atagacctgc ataaggaggc tgtcacagaa gatctgtctc 180

10

20

30

40

tgggtggacag acaanccaga ttaacatgan attgtaaagg aaaaagcttt ttataactta 240
 ttattatggc tttttgcaac atgggcaaaa 270

<210> 24
 <211> 4139
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 24
 agtgctcgcg gggccgcggc ggagtgtacc gtgctgctct actcgcctgcc attcgcgccg 60
 aggtcggcgc gctcgcgccac ctgagccgcg ccggggctgc gggaccctgg gacagcgcgc 120
 tcagcccagc ctaggaaaga ggcagcagtc tcagcgcgga gatggggagc gggcgaagtt 180
 gacgagtctc ccgccacgc tgcgccctc ctgccagag gggctgcagc cagcggctctg 240
 tcgcgcgtgc ctgtgtgcc gagagccgc cccggggaga agaccgcgcg cggagtgttt 300
 cccccaggga ggatccgcag ccagccgag ggggtcgggc ggccctggcta cgcaggacct 360
 agccccgcag ccgcggactc ccagcgcgg cgaagtttg ctgctgagcg gcgcggcgcc 420
 ggacctctgg acagcgggag ccatgcccgt ggggggcctg ttgccctctc tcagcagccc 480
 cgcgggcggc gtccctggcg gggggctcgg cggcggcggg ggcaggaagg ggtcgggccc 540
 cgcgccctc cgcctgacgg agaagtctgt gctgctgctg gtattcagcg ccttcatcac 600
 gctctgcttc ggggggatct tcttctgcc agaactctcc aagctgctca gcggggctct 660
 gttccactcc agccccgcct tgcagccggc cgcggaccac aagccccggc ccggggcgcg 720
 cgcggaggac gcggccgagg ggcgagccc gcgcgcgag gagggggcac ccggggacct 780
 ggaggccgcc ctggaggaca acttggccag gatccgcgaa aaccacgagc gggctctcag 840
 ggaagccaag gagaccctgc agaagctgcc cgaggagatc caaagagaca tcctactgga 900
 gaagaagaag gtggcccagg accagctgcg tgacaaggcg ccgttcagag gcctgcccc 960
 ggtggacttc gtgccccaa tcggggtgga gagccgggag cccgcgacg ccgccatccg 1020
 cgagaaaagg gcaaagatca aagagatgat gaaacatgct tggataaatt ataaaggtta 1080
 tgctgggga ttaaatgaa tcaaacctat atcaaaagga ggccattcaa gcagtttgtt 1140
 tggtaacatc aaaggagcaa ctatagtaga tgccctggat aacttttta ttatggaaat 1200
 gaaacatgaa tttgaagaag caaatcatg ggttgaaga aatttagatt ttaatgtgaa 1260
 tgctgaaatt tctgtctttg aagtaaatat acgctttgtt ggtggactac tctcagccta 1320
 ctatctgtct ggagaagaga tttttcgaaa gaaagcagtg gaacttgggg taaaattgct 1380
 acctgcattt catactcct ctggaatacc ttgggcattg ctgaatatga aaagtggat 1440

10

20

30

40

tggaaaggaac tggccctggg cctctggagg cagcagtatt ctggcagaat ttggaacct 1500
 gcatttggag tttatgcact tgagccactt atcaggaaac cccatctttg ctgaaaaggt 1560
 aatgaatatt cgaacagtac tgaacaaact ggaaaaacca caaggccttt atcctaacta 1620
 tctgaatccc agtagtggac agtgggggtca acatcatgta tcagttggag gacttggaga 1680
 cagcttctat gagtatttgc tgaaggcctg gttaatgtct gacaagacag atctggaagc 1740
 taagaagatg tattttgatg ctgttcaggc tatcgagact catttgatcc gcaagtctag 1800
 cagcggacta acctatctcg cagagtggaa agggggcctc ctggagcaca agatgggcca 1860
 cctgacctgc ttgcgggggg gcatgttcgc actcggggct gatgcagctc ccgaaggcat 1920
 ggccaacac taccttgaac tcggggctga aattgcccg tctgtcatg aatcatataa 1980
 tcgaacattt atgaaactgg gaccagaagc tttcagattt gatgggtgtg ttgaagccat 2040
 cgctacaaga caaaatgaaa aatactacat cttacggcca gaagttatgg agacttacat 2100
 gtatatgtgg agactgactc atgatccaaa gtacaggaaa tgggcctggg aagccgtaga 2160
 ggccctggaa aaccattgca gagtgaatgg aggctattca ggcctaaggg atgtttacct 2220
 tcttcatgag agttatgatg atgtgcagca gagtttcttc ctggcagaga cattgaata 2280
 tttgtaccta atattttctg acgacgatct tcttccactg gagcattgga tcttcaatag 2340
 cgaggcacat ctctcccta tcctccctaa agataaaaag gaagttgaaa tcagagagga 2400
 ataaaaagac attttatatt ttattctgct ccattccctt cactgtatac cttaataatt 2460
 ccttttctgg taatcaggca catgatgaac tttgattagt aggtctgtga ttaagttctt 2520
 aaattgtttt gcagctcttt atgtttatta tcataggtat aggtggacct aaattcctta 2580
 tcatatcctt tattaattca gccagtgat ccaccagttt tttgttatg tttttaagta 2640
 acctattatc tctggatttc atgaaggtgt aatatcgttt ttgttaaact gaatagaatt 2700
 gtatagcgat gacctcttaa ttataatttg atttgactgc aaaacttttt cctcctctaa 2760
 gaggagatga tgtctgcttt aagctgtaat gttttgccat gttgcaaaaa gccataataa 2820
 taagtataaa aaagcttttt cctttacaat ttcattgtaa tctggtttgt ctgtccacca 2880
 gagacagatc ttctgtgaca goctccttat gcaggctctat cattatttga tagaatgtct 2940
 totaaaaatac ttcactcaca ttgtaattca aattagaaag tcattccaaa aggatcatgt 3000
 catgttgacc tcatttcacg ggaactgcag tataattttg ttggttaatt atattagtgt 3060
 tttctatttt gtaaagtgtt cottaattt tactttaaat gcctgtgtc atttctggat 3120
 tatatactag ttaatttctt ccattcccta ctacacagag aggtgagctt tcaaattttg 3180
 cagagctctg ctatcactga attacattta tctgaagaaa atagtacaac ttaatggatt 3240

10

20

30

40

```

agcttttggg tttactgaa tatatgaaga aattgggtct gtctaaagag aggggtatttc 3300
atatggcttt tagttcactt gtttgatatt catcttgatt tttttctttg gaaaataaag 3360
cattctattt ggttcagatt tctcagattt gaaaaggct ctatctcaga tgtagtaaat 3420
tatttccttt cagtttgatg aagcaggatt tgactctgaa agaagctttg ccaattttac 3480
ttattcgtga tcaatcaagg aaaatctaataaat ttttagg ccaataaga atatagcata 3540
tttagtatgg ttatagtaa cacagagatc acaacttaga agaaatataa agaaatggcc 3600
actcccatc cccacagtc ctggagtaaa tcaaatcaa tatatgatc ttttaaacat 3660
taagtttgaa ataggaatgg tttctcaag aatagatttg gtgtgatacc ttgtgtttgc 3720
ttacattggc ccaactatata tacatatata ttatgtaga tatacttcca tgaaagggt 3780
aatcagatgc atatactgaa gggcaaggac ttgaccatg tcaattttca gccgagaatg 3840
gtcagaaaga tcagtacaac cccatggatt aggctgaaac atatgaaatt gctgcatttg 3900
tagtttaaaa actgtcagca gtttcatatg gtcccaocta atattattga agacaattat 3960
tttcttagct atcaataggc ttaatagttt tagttatttt agcttttgaa agtgttttaa 4020
aagatttctt ttatcggaca ggaccatctt tatgacctgc tttctgtttt tcaatatcat 4080
acattgggtg atgtcaaga ataaattagt aaaattagta aaaaaaaaa aaaaaaaaa 4139

```

10

```

<210> 25
<211> 342
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

20

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> N IS A, C, G, OR T

```

```

<400> 25
gatcttgctc agtcgctcag gcaggagtgc agtggcgcaa tcatagctca ctgcagcctc 60
aacctcctga gctcaaatga tctctccacc tcagccttcc aagtagttgg gactacaggc 120
atgcactatc aagaccaact aattaaanaa atttttttta aagacaggag ctctctatgt 180
tgcccaggnt ggtctcaaac tgctgggctc aagcaattct cctgccttag cctcccaaaag 240
tgctggggat tatagggggg gagccaccca tgccaggggc tgataggcat catttctagg 300
gtgggaaatt actttgggct tccaaatggt aaaggnttaa ac 342

```

30

```

<210> 26
<211> 310

```

40

<212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 26
 gatcttgctc agtcgctcag gcaggagtgc agtggcgcaa tcatagctca ctgcagcctc 60
 aacctcctga gctcaaatga tctctccacc tcagcctttc aagtagttgg gactacaggc 120
 atgcactatc aagaccaact aattaaanaa atttttttta aagacaggag ctctctatgt 180
 tgcccaggct ggtctcaaac tgctgggctc aagcaattct cctgccttag cctcccaaag 240
 tgctgggatt ataggggtga gccacatgc caggactgat agcatcattt ctagggtggaa 300
 attactttgg 310

10

<210> 27
 <211> 505
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(505)
 <223> N IS A, C, G, OR T

<400> 27
 ggaggcaggg tctctccgta gccagcctg gactacagtg gcaagatcac ggctcactgc 60
 agtctcgaat tcttagaatc aggtgatcct cctgcoctcag cctcccagag agctgggact 120
 accagggcat accaccagc ctggctaatt tttgtacttt ttgtagagac ggggtttcat 180
 catgttgctc aggtcgtctc cgaactcctt agctcaagca atctgcccgc cttggccttt 240
 caaagtgctg ggattacagg tgtgaaccac cgtgcctggc tgactacagt tttttaattg 300
 cacgtttggt ctttgaactg accactgtgg gcattccatg ctctctccac tgccgccttt 360
 ttcccaagct gaaaagacaa ggaagatgtg gcatcaaatc aaccagaaag agcacgcctg 420
 gacctcccat cancacgtaa caacaggtgc acatcaaagc tgtactcaag aaaaggtaga 480
 catagaatga taaatcccca aatg 505

20

<210> 28
 <211> 1325
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30

<400> 28
 atgtggtcga gtgtaggctc ccacgttggc cggggaccgg taggggtagc tgttgccatc 60
 atggtgacc ccgacccccc gtaccctcgc tectcgatcg aggacgactt caactatggc 120

40

```

agcagcgtgg cctccgccac cgtgcacatc cgaatggcct ttctgagaaa agtctacagc 180
attctttctc tgcaggttct cttactaca gtgacttcaa cagttttttt atactttgag 240
tctgtacgga catttgatca tgagagtctt gccttaattt tgctgtttgc cctcggatct 300
ctggggttga tttttgcgtt gactttaaac agacataagt atccccctaa cctgtaccta 360
ctttttggat ttacgctggt ggaagctctg actgtggcag ttgttggtac tttctatgat 420
gtatatatta ttctgcaagc tttcactact actactacag ttttttttgg ttgactgtg 480
tatactctac aatctaagaa ggatttcagc aaatttggag cagggtctgt tgcctttttg 540
tggatattgt gcctgtcagg attcttgaag tttttttttt atagtggat aatggagttg 600
gtcttagccg ctgcaggagc ccttcttttc tgtggattca tcatctatga cacacactca 660
ctgatgcata aactgtcacc tgaagagtac gtattagctg ccatcagcct ctacttggat 720
atcatcaatc ttttctgca cctgttacgg tttctggaag cagttaataa aaagtaatta 780
aaagtatctc agctcaactg aagaacaaca aaaaaaattt aacgagaaaa aaggattaaa 840
gtaattggaa gcagtatata gaaactgttt cattaagtaa taaagtttga aacaatgatt 900
aaactactgtt acaatcttta tttgtatcat atgtaatttt gagagcttta aaatcttact 960
attctttatg atacctcatt tctaaatcct tgatttagga tctcagttaa gagctatcaa 1020
aattctatta aaaatgcttt tctggctggg cacagtggct cacgcctgta atcccaccac 1080
tttgggagac cgaggcaggt ggatcacgag gtcaagaggt tgagaccatc ctggccaaca 1140
tggtgaaacc ccgtctctac taaaaatata aaaattagct ggatgtggtg gcacacacct 1200
gtagtcccag ctagtcaaga ggctgaggcc agagaatcgc ttgaacctgg gaggtggagg 1260
ttgcattgag ccaagatcac gccactgcat tccagcctgg tgacagagcg agactcagtc 1320
tcaaa 1325

```

```

<210> 29
<211> 580
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(580)
<223> N IS A, C, G, OR T

```

```

<400> 29
tttagagacg gggctctcgt atgttgccca ggctggagtg caggaggatt gcttgagctc 60
aggagttcaa gactggcctg ggcaaagttt aagaccggcc tgggcaacat agtgagacct 120

```

10

20

30

40

ggtttctata aaaaatataa aaattagctg ggtatggtgg cgtgtgcctg tcatcccagc 180
 aactcgggct gaggtgggag gattgcttga gctgtgacag catttaaggg ttttcagcct 240
 ctgcagggcc cgatccagat gagaaggggtg gctgcagtag ggctgggagg gctgactcag 300
 tggcagccgc agcnttgacc accatgttgc ggtgcttgcg caggatgacg ttgttgctgc 360
 tgtcatagta gagcacagag gtggcgctca gcttgggtgg tgcacgcacg ccttggggac 420
 tgcgtttggc ttcacaggtt gcaccagggg ctgcaggatg gcgtgggttg tggcgttcat 480
 gcaggagtcc agcgggaagg agcactcccc tcacagtaat aggctgagta gccttggggg 540
 cgatgaccag tccagcagcc gagtcctgaa gcgacgagag 580

10

<210> 30
 <211> 3536
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 30
 ccgcccgtcc cgccccgcc cgcccgccgc cccccccga gccccagcctc cttgcccgtc 60
 gggcgtcccc aggccctggg tcggccgagg agccgatgag cggccgctga gcgccccagc 120
 tgagcgcccc cggcctgcca tgaccgagct ccccgcccg ctctggctcc tgggcttggc 180
 gctatgagcg ctgggagggg gcggccccgg cctgcgagcc cggcccgct gtccccagcg 240
 acgtctgggc gcgagcagc gccgggagct gcagcgagag atcctggcgg tgcctgggct 300
 gcctggggcg ccccgcccc gcgcccacc cggccctcc cggctgccc cgtccgagcc 360
 gctcttcatg ctggacctgt accacgccat ggccggcgac gacgacgagg acggcgcgcc 420
 cgcgagcgg cgcctgggcc gcgcccagct ggtcatgagc ttcgttaaca tggtgagcgg 480
 agaccgtgcc ctgggcccacc aggagcccca ttggaaggag ttccgctttg acctgacca 540
 gatccccgct ggggagggcg tcacagctgc ggagttccg atttacaagg tgcccagcat 600
 ccacctgctc aacaggacct tccacgtcag catgttccag gtggtccagg agcagtccaa 660
 cagggagtct gacttgttct ttttggatct tcagacgctc cgagctggag acgagggctg 720
 gctggtgctg gatgtcacag cagccagtga ctgctggtt ctgaagcgtc acaaggacct 780
 gggactccgc ctctatgttg agactgagga cgggcacagc gtggatcctg gcctggccgg 840
 cctgctgggt caacgggccc cacgctccc acagccttc gtggtcactt tcttcagggc 900
 cagtccgagt cccatccgca cccctcggc agtgaggcca ctgaggagga ggcagccgaa 960
 gaaaagcaac gagctgccgc aggccaacg actcccagg atctttgatg acgtccacgg 1020
 ctcccacggc cggcaggtct gccgtcggca cgagctctac gtcagcttcc aggcactcgg 1080

20

30

40

ctggctggac tgggtcatcg ctccccaagg ctactcggcc tattactgtg agggggagtg 1140
 ctccttccca ctggactcct gcataaatgc caccaaccac gccatcctgc agtccctggg 1200
 gcacctgatg atgccagacg cagtcccaaa ggcgtgctgt gcacccacca agctgagcgc 1260
 cacctctgtg ctctaactatg acagcagcaa caatgtcacc ctgccaagc accgcaacat 1320
 ggtggtcaag gcctgcggct gccactgagt ccaccgccc ggcccagctg cagccaccct 1380
 tctcatctgg atcgggcccc tcagaagcag gaaaccctca aaccagcca gacccaggc 1440
 cggggcattg ccagggagga ccctcacaac cactacatg accctttctc ctcatgcca 1500
 ggctcctatg ctccccttgc cctgccagc atttgtgtga ctgtcctgtt tccagcccag 1560
 gtggtctcaa tcatacaggca gtgttctacc caaatgcaaa cgcctctccc ggaggcatgt 1620
 cctggctggg tctttggggg tggcacagaa gtccctgtctg aggtcctatc catgcccctt 1680
 actggctcag gtcgtgagat agatgtggaa tgacctgaga ggcacctgga gccactggt 1740
 ggccacctg agctcttccac catccatcac aggggtgtgt gtgtgtagt agggctctgg 1800
 tggctcccca ttgcctgccc gaggtgcaag gtgggtata aaactggata acccctgaag 1860
 tattgtatat tcatggatct gaagcactga tccactggc acaggtagac atgtggagtc 1920
 aactcaagaa aaagctgagt gaacagcatg atttagggct aaagccaatg gcatttatct 1980
 tccttgtct tcctgctttg catttgcctc tgccatctag gaaagacatg taagagcatg 2040
 gacatthtac tttggagaaa cagaaaaatc ttggggcttc caattgacc atctatctgc 2100
 caccatgttg cccaccagg agctcagctc tgtggagttt tccttttct gagcaagcat 2160
 gtggttgcat tgggtggccc aggatgacaa tgcacagcac agatgccatc atttcccttt 2220
 cccctctgaa tggcagacat cagtaatcaa tctggaatgt tttctttcca aatctgagtg 2280
 gaatthtcaa atgatcagca cagccactgc caacagatat gatgtaaagt gaaacctggg 2340
 tgccatcttc tgccatgctg aggagcagtc catccctgcc cgagcatgta tggcaacat 2400
 gggcagcctg tgaccgggtc tggggcgagg ccaggggcca tcaaaaacag gctgatcacc 2460
 aaagtcagtg tcacctgga tggccagcag ccctgtcctg tgtcttggc ctgtgagtca 2520
 aagaaaaggt ccttttcagg gagtgacaag tagtaattag gctgagttgg gtggagaggt 2580
 ttgtctcagc ctctgctgtt ctgggaaact gctgttctcc ttggagcagc cactgggaggt 2640
 tggagtggtt atttgatttc tgacttgcta agcctgtaat ttacctgctg gaatagacag 2700
 agtccagctg cccaaaaccgt gtcattaaaa gcagatcctg cggccgccc atccacaggc 2760
 acagcccgcc agagtgggtc cacctcccca tgggccaag gatgcgctc tctggagttc 2820
 acgtgctgca ccccaggga gggcctggg gaaagctggt ccagcagcag ggggtggaggc 2880

10

20

30

40

tggggccaca ctgcgggaca gcagcccctc cacctggacc agggagggcc tccatgtgca 2940
 agcgcagagg aagagaccct cccatgtacg caaagggcag ccccaggctg tctggaagtt 3000
 ggagaattcc ctatcagcac agggatctca gctctggcct ggaggtgaag agacctgcct 3060
 tgtaggtggc ttccttatct gcgcctccat tttctatctg cactttttga tctccaaaca 3120
 accttcagcc aaagaatctg tctaccaact cctcatagtg agccagaagc agcctcataa 3180
 ccctgaatgt ggggctctgg tggctgtcac gaagcagagt tggcacataa catggaacct 3240
 gggcaggcat ggtggctcac acctataacc ccagcacttt gggaggccaa ggcaggcaga 3300
 tcacctgaag tcaggagttc aagaccatcc tggccaacac agtgaacccc catctgtact 3360
 aaaaatacaa gattacctgg gcatggtggt gcatgcctat aatcccagct actcaggagg 3420
 ctgaggcaga attgctttaa cctgggaggt ggaggttgcg gtgagcagag atcacaacat 3480
 tgcacttcag cctggtgaca tgagcaaac tgttgtctca acaaaatgaa attatg 3536

<210> 31
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 31
 ggcagtttta agtttaatag gtgcaaacct ttacttcagc aattaaacc cttatgataa 60
 ataaagaat taaatcagat ttttttttaa tacagatagg ggtctcgcta tgttgcccag 120
 gctggtcttg aactcttggc ctcaagcagc cttcccacct tggcctccca aagtgccagg 180
 attacaggcc tgagccacca cacctagccc taaatcagaa ttttttaaaa aaaatttact 240
 taaaagaaaa atggaaaaat aaaactttca acaactagact gccgcctctg taagaatgtc 300
 taatatgcaa tcaaagtatt ggaa 324

<210> 32
 <211> 1810
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 32
 ctcagttagc ggtggagagg cagtatgtcc ggttcaatgg cgactgcgga agctagcggc 60
 agcgatggga aagggcagga agtcagacc tcagtcacct attaccggtt ggaggaggtg 120
 gcaaagcgca actcctttaa ggaactgtgg cttgtgatcc atgggcgagt ctacgatgtc 180
 acccgcttcc tcaacgagca cctggagga gaagaggttc tgctggaaca agctggtgta 240
 gatgcaagtg aaagccttga agatgtagga cactcttctg atgccagaga aatgctaaag 300

10

20

30

40

cagtactaca ttggtgatat ccatccgagt gaccttaaac ctgaaagtgg tagcaaggac	360	
ccttcaaaaa atgatacatg caaaagttagc tgggcatatt ggattttacc catcataggc	420	
gctgttctct taggtttcct gtaccgctac tacacatcgg aaagcaaato ctcttgagga	480	
ggccttgctg aagttagaaa gtgcatccac tttggggcga aaactagaga cttgcttggg	540	
ggctgcagaa gtgccctctc ctcgaatcct gccagttgca ttcttcccc ttggagccaa	600	
gacgattggc cagacatcac ctcagatctg agaccagcgt cttccatctc tcagagcctt	660	
actcccaaag tacctgctca ctgttccgtg ttgaacaatt gccgggtgtt cctctcttca	720	
ctggtttcca ttagtaccct tatatttcac aactttctgt tcataagtta tagtgacatt	780	
gctctttggt aaaaatgcct gctttccaat actttgattg catattagac attcttaaca	840	10
gggcggcagt ctagtgtga aagttttatt tttccatttt tcttttaagt aaattttttt	900	
taaaaaaltc tgatttaggg ctagggtgtg tggctcaggc ctgtaatcct ggcactttgg	960	
gaggccaagg tgggaacatc gcttgaggcc aagagttcaa gaccagcctg ggcaacatag	1020	
cgagaccctt atctgtatta aaaaaaatc tgatttaatt cttttattta tcataagggg	1080	
tttaattcct gaagtaaagg tttgcaccta ttaaacttaa aactgccaaa tgatttttgt	1140	
tcttttatgt gcgtgataaa aatacaaaga atgggtgtgg cacctcctcc ctttcaagct	1200	
agggcagcag gtagctcttc ccagccctg agcccagccc cttcccaagt ggtgccggac	1260	
aaaaaactac atggcccttt cgtgtcttgg ggggtgaaag ggagggatga attgggtga	1320	20
tagaaccctg gtgaattcag agtaatcttt ctttagaaaa ctggtgtttt ctaaagaaac	1380	
aggataggag tttagagaag gcaccaaagc tttcactttg gtttggcacc agtttctaac	1440	
catctgtttt ttctacccta gctatctttt attggtaaaa tataaatgta taattatgtt	1500	
tgtagagctt taccaaggag tttccctcct tttttgtttt gttgattagc aaatttttga	1560	
ttctccattt tccaaaagta agagactcca gcabggcctt ctgtttgccc cgcagtaaag	1620	
taacttccat ataaaatggt atttgaaggt gagagtccat gacaacagac cgttttccat	1680	
ttcatctgta ttttatctcc gtgactccaa cttgtgggtt tgttctgttt ttccatgaga	1740	
ataaaatact ggcggttttt tttcaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa	1800	30
aaaaaaaaaa	1810	
<210>	33	
<211>	451	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(451)
 <223> N IS A, C, G, OR T

<400> 33
 anatncaaa ttatttaatg gaaaattcca aaatacatga gagccatttc cattcaatat 60
 actttgttac aacaattcca tgtacttcca aaatcagatg ctttgtagac tagcttggca 120
 acatggtgaa gcctgtctc tacaaaaaat cagctgggca tgggtggcatg tgctgtagt 180
 ttcagccacc tggggaggat gaggttgggg ggtcacctaa gcctgagaag tcaaggctgc 240
 agtgagccat gatcgtgcca ctgcactcca gcctggggcg acagagcaag accctgtctc 300
 aaaaaacaaa acccagcaag accccagtct ttaacttgt gaagcccctt tactctctt 360
 tnagcgctta cagcacatca tccccgggtt nacgttnagg ccgnaccoga gggggcagtt 420
 cgttcccgc tnggggtccn caaggcaggg a 451

10

<210> 34
 <211> 3153
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 34
 ccggggccac gcgattggcg cgaagtttcc tttctcctt ccaccttctt ttcatttcta 60
 gtgagacaca cgctttggtc ctggcttctg ccccgtagt gtagaaggag ccctgctggc 120
 gcagggttaga ggtgccgcat cccccggagc tctcgaagtg gagggcgtag gaaacggagg 180
 gcttgccgct agccggagga agctttggag ccggaagcca tggcacacta ccccacaagg 240
 ctgaagacca gaaaaactta ttcattgggtt ggcagccct tgttgatcg aaaactgcac 300
 taccaaacct atagagaaat gtgtgtgaaa acagaagggtt gttccaccga gattcacatc 360
 cagattggac agtttgtgtt gattgaaggg gatgatgatg aaaaccogta tgttgctaaa 420
 ttgcttgagt tgttcgaaga tgactctgat cctcctccta agaaacgtgc tcgagtacag 480
 tggtttgtcc gattctgtga agtccctgcc tgtaaacggc atbtgttggg ccggaagcct 540
 ggtgcacagg aaatattctg gtatgattac ccggcctgtg acagcaacat taatgcccag 600
 accatcattg gccttgctcg ggtgatacct ttagcccca aggatgtggt accgacgaat 660
 ctgaaaaatg agaagacact ctttgtgaaa ctatcctgga atgagaagaa attcaggcca 720
 cttcctcag aactatttgc ggagttgaat aaaccacaag agagtgcagc caagtgccag 780
 aaaccogtga gagccaagag taagagtgca gagagccctt cttggacccc agcagaacat 840
 gtggcaaaaa ggattgaatc aaggcactcc gcctccaaat ctgcctaaa cctaccat 900

20

30

40

cctcttacc caagagccag aaagaggctg gagcttggca acttaggtaa cctcagatg 960
 tcccagcaga ctctcatgtc ctccctggat tctccaggaa gaataaacg gaaagtggcc 1020
 ttctcggaga tcacctcacc ttctaagaga tctcagcctg ataaacttca aaccttgtct 1080
 ccagctctga aagccccaga gaaaaccaga gagactggac tctcttatac tgaggatgac 1140
 aagaaggctt cacctgaaca tcgcataatc ctgagaacct gaattgcagc ttcgaaaacc 1200
 atagacatta gagaggagag aacacttacc cctatcagtg ggggacagag atcttcagtg 1260
 gtgccatccg tgattctgaa accagaaaac atcaaaaaga gggatgcaaa agaagcaaaa 1320
 gcccaaatg aagcgacctc tactccccat cgtatccgca gaaagagttc tgtcttgact 1380
 atgaatcggg ttaggcagca gcttcgggtt ctaggtaata gtaaaagtga ccaagaagag 1440
 aaagagattc tgcagcagc agagatttca gactctagca gtgacgaaga agaggcttcc 1500
 acaccgcccc ttccaaggag agcaccaga actgtgtcca ggaacctgag atcttccttg 1560
 aagtcatcct tacataacct cacgaagggtg ccaaagaaga gtctcaagcc tagaacgcca 1620
 cgttgtgccc ctctcagat ccgtagtoga agcctggctg ccaggagcc agccagtgtg 1680
 ctggaggaa cccgactgag gctgcatgtt tctgctgtac ctgagctctt tccctgtcgg 1740
 gaacaggaat tccaagacat ctacaatttt gtggaagca aactccttga ccataccgga 1800
 gggtycatgt acatctccgg tgtccctggg acaggaaga ctgccactgt tcatgaagtg 1860
 atacgctgcc tgcagcagc agcccaagcc aatgatgttc ctcccttca atacattgag 1920
 gtcaatggca tgaagctgac ggagccccac caagtctatg tgcacatctt gcagaagcta 1980
 acaggccaaa aagcaacagc caaccatgag gcagaactgc tggcaaaagca attctgcacc 2040
 cgagggtcac ctcaggaaac caccgtcctg cttgtggatg agctcgacct tctgtggact 2100
 cacaaacaag acataatgta caatctcttt gactggccca ctcataagga ggcccggctt 2160
 gtggtcctgg caattgcaa cacaaatgac ctgccagagc gaatcatgat gaaccgggtg 2220
 tcagccgac tgggtcttac caggatgtgc ttccagccct atacatatag ccagctgcag 2280
 cagatcctaa ggtccggct caagcatcta aaggccttg aagatgatgc catccagctg 2340
 gtagccagga aggtagcagc actgtctgga gatgcacgac ggtgcctgga catctgcagg 2400
 cgtgccacag agatctgtga gttctcccag cagaagcctg actcccctgg cctggtcacc 2460
 atagcccact caatggaagc tgtggatgag atgtttcat catcatacat cacggccatc 2520
 aaaaattcct ctgttctgga acagagcttc ctgagagcca tcctcgcaga gttccgtcga 2580
 tcaggactgg aggaagccac gtttcaacag atatatagtc aacatgtggc actgtgcaga 2640
 atggaggggac tgccgtacc caccatgtca gagaccatgg ccgtgtgttc tcacctgggc 2700

10

20

30

40

tcctgtcgcc tcctgcttgt ggagcccagc aggaacgac tgctccttcg ggtgcggctc 2760
 aacgtcagcc aggatgatgt gctgtatgcg ctgaaagacg agtaaagggg cttcacaagt 2820
 taaaagactg gggctcttgc gggttttgtt ttttgagaca gggctcttgc ctgtcgccca 2880
 ggctggagtg cagtggcagc atcatggctc actgcagcct tgacttctca ggcttaggtg 2940
 accccccaac ctcacctctc caggtggctg aaactacagg cacatgccac catgccagc 3000
 tgattttttg tagagacagg gcttcacat gttgcccaagc tagtctacaa agcatctgat 3060
 tttggaagta catggaattg ttgtaacaaa gtatattgaa tggaaatggc tctcatgat 3120
 tttggaattt tocattaaat aatttgcttt tta 3153

10

<210> 35
 <211> 235
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(235)
 <223> N IS A, C, G, OR T

<400> 35
 gtcccccaaa gtgttgagcc accgcatctg gctgagaatt ttaactttc agaaaacctg 60
 gntgcagcag gtgcggtaga tcacgcctgt aacccagct ctttgggagg ccgaggtagg 120
 cggatcaciaa ggncaagaga tcaagactat cttggccaac atgatgaaac cctgtctcta 180
 ctaaaaatac taaatttagc tgggtgtggt ggtgtacatc tgtaatccca gttaa 235

20

<210> 36
 <211> 231
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 36
 gtcccccaaa gtgttgagcc accgcatctg gctgagaatt ttaactttc agaaaacctg 60
 gntgcagcag gtgcggtaga tcacgcctgt aacccagct ctttgggagg ccgaggtagg 120
 cggatcaciaa ggtcaagaga tcaagactat cttggccaac atgatgaaac cctgtctcta 180
 ctaaaaatac taaatttagc tgggtgtggt ggtgtacatc tgtaatccca g 231

30

<210> 37
 <211> 442
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(442)
 <223> N I S A, C, G, O R T

<400> 37
 cgtttaacaa aattgtttaa taaaatttat aaaaatgcat ctttgagaat acttttctca 60
 gcttgaattg ttttcctttt ccaccccaa agaaaataca caattatcag caccacaca 120
 tgtatacact caaaactaca gtgacattct ctacacagaa ctatatoga tatagcttga 180
 actgccgaaa aatcaagaca attccaaaaa gtgattgcag ggttgatttt tttctccaaa 240
 acactttgag aaacacgtaa agctatttca acaaaagtct tttctttgat tgtcaaaagt 300
 tgaattcac atttaataa aaagagatcc aaatcaagat cctcactnac ccctacccc 360
 tcaactgaac cccttttag ggccacattt tttcttgcct cctaagaaaa aaatttgaa 420
 ttttgaatat tctcggtttt ct 442

10

<210> 38
 <211> 4828
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 38
 agtggcgtcg gaactgcaaa gcacctgtga gcttgcggaa gtcagttcag actccagccc 60
 gctccagccc ggcccgaccc gaccgcaccc ggccctgcc ctgcctcggc gtccccggcc 120
 agccatgggc ccttgagacc gcagcctctc ggcgctgctg ctgctgctgc aggtctcctc 180
 ttgctctgct caggagccgg agccctgcca ccctggcttt gacgccgaga gctacacggt 240
 cacggtgccc cggcgcacc tggagagagg ccgctcctg ggcagagtga attttgaaga 300
 ttgcaccggt cgacaaagga cagcctattt ttccctcgac acccgattca aagtgggcac 360
 agatggtgtg attacagtca aaaggcctct acggtttcat aaccacaga tccatttctt 420
 ggtctacgcc tgggactcca cctacagaaa gttttccacc aaagtcaagc tgaatacagt 480
 ggggcaccac caccgcccc cgccccatca ggccctcgtt tctggaatcc aagcagaatt 540
 gctcacattt cccaactcct ctctgacct cagaagacag aagagagact gggttattcc 600
 tcccacagc tgcccagaaa atgaaaaagg ccatttctct aaaaacctgg ttcagatcaa 660
 atccaacaaa gacaaagaag gcaaggtttt ctacagcctc actggccaag gagctgacac 720
 accccctggt ggtgtcttta ttattgaaag agaaacagga tggctgaagg tgacagagcc 780
 tctggataga gaacgcattg ccacatacac tctcttctct cacgctgtgt catccaacgg 840
 gaatgcagtt gaggatccaa tggagatttt gatcacggtc accgatcaga atgacaacaa 900

20

30

40

gcccgaattc acccaggagg tctttaaggg gtctgtcatg gaaggtgctc ttccaggaac 960
ctctgtgatg gaggtcacag ccacagacgc ggacgatgat gtgaacacct acaatgccgc 1020
catcgcttac accatcctca gccaaagatcc tgagctccct gacaaaaata tgttcacat 1080
taacaggaac acaggagtca tcagtgtggt caccactggg ctggaccgag agagtttccc 1140
tacgtatacc ctggtggttc aagctgctga ccttcaaggt gaggggttaa gcacaacagc 1200
aacagctgtg atcacagtca ctgacaccaa cgataatcct ccgatottca atcccaccac 1260
gtacaagggt caggtgcctg agaacgaggc taacgtcgtg atcaccacac tgaagtgtac 1320
tgatgtgatg gcccccaata ccccgctgtg ggaggctgta tacaccatat tgaatgatga 1380
tggtggacaa tttgtctgca ccacaaatcc agtgaacaac gatggcattt tgaaacagc 1440
aaagggcttg gattttgagg ccaagcagca gtacattota cacgtagcag tgacgaatgt 1500
ggtacctttt gaggtctctc tcaccacctc cacagccacc gtcaccgtgg atgtgctgga 1560
tgtgaatgaa gcccccatct ttgtgcctcc tgaaaagaga gtggaagtgt ccgaggactt 1620
tggcgtgggc caggaaatca catctacac tgcccaggag ccagacacat ttatggaaca 1680
gaaaataaca tatcggattt ggagagacac tgccaactgg ctggagatta atccggacac 1740
tggtgccatt tccactcggg ctgagctgga cagggaggat tttgagcag tgaagaacag 1800
cacgtacaca gccctaataca tagctacaga caatggttct ccagttgcta ctggaacagg 1860
gacacttctg ctgatcctgt ctgatgtgaa tgacaacgcc cccataccag aacctcgaac 1920
tatattcttc tgtgagagga atccaaagcc tcaggtcata aacatcattg atgcagacct 1980
tcctcccaat acatctccct tcacagcaga actaacacac gggcgagtg ccaactggac 2040
cattcagtac aagacccaa cccaagaatc tatcattttg aagccaaaga tggccttaga 2100
ggtgggtgac taaaaaatca atctcaagct catgyataac cagaataaag accaagtgtac 2160
caccttagag gtcagcgtgt gtgactgtga aggggcccgc ggcgtctgta ggaaggcaca 2220
gcctgtcgaa gcaggattgc aaattcctgc cattctgggg attcttgag gaattcttgc 2280
tttgctaatt ctgattctgc tgctcttctg gtttcttcgg aggagagcgg tgggtcaaaga 2340
gcccttactg ccccagagg atgacaccgc ggacaacggt tattactatg atgaagaagg 2400
aggcggagaa gaggaccagg actttgactt gagccagctg cacaggggcc tggacgctcg 2460
gcctgaagtg actcgtaacg acgttgacc aacctcatg agtgtcccc ggtatcttcc 2520
ccgccctgcc aatcccgatg aaattgaaa ttttattgat gaaaatctga aagcggctga 2580
tactgacccc acagccccgc cttatgatc totgtctgtg tttgactatg aaggaagcgg 2640

10

20

30

40

ttccgaagct gctagttctga gctccctgaa ctccctcagag tcagacaaaag accaggacta 2700
 tgactacttg aacgaatggg gcaatcgctt caagaagctg gctgacatgt acggaggcgg 2760
 cgaggacgac taggggactc gagagaggcg ggccccagac ccatgtgctg ggaaatgcag 2820
 aatcacggtt gctgggtggtt tttcagctcc ctcccttga gatgagtttc tggggaaaaa 2880
 aaagagactg gttagtgatg cagttagtat agctttatac tctctccact ttatagctct 2940
 aataagtttg tgttagaaaa gtttcgactt atttcttaa gctttttttt ttttcccatc 3000
 actctttaca tgggtggtgat gtccaaaaga tacccaaatt ttaatatcc agaagaacaa 3060
 ctttagcatc agaaggttca cccagcacct tgcagatttt cttaaggaat tttgtctcac 3120
 ttttaaaaag aaggggagaa gtcagctact ctagtctctg tgttttgtgt atataatttt 3180
 ttaaaaaaaa tttgtgtgct tctgctcatt actacactgg tgtgtccctc tgcctttttt 3240
 ttttttttta agacagggtc tcattctatc ggccaggctg gagtgcagtg gtgcaatcac 3300
 agctcactgc agccttctcc tcccaggctc aagctatcct tgcacctcag cctcccaagt 3360
 agctgggacc acaggcatgc accactacgc atgactaatt ttttaaatat ttgagagggg 3420
 gtctccctgt gttaccagc ctggtctcaa actcctgggc tcaagtatc ctcccatctt 3480
 ggctccag agtattggga ttacagacat gagccactgc acctgcccag ctccccaaact 3540
 cctgcccatt ttttaagaga cagttctgct ccatcgccca ggctgggat gcagtgatgt 3600
 gatcatagct cactgtaacc tcaaaactctg gggctcaagc agttctccca ccagctcct 3660
 ttttattttt ttgtacagat ggggtcttgc tatgttgccc aagctggtct taaactcctg 3720
 gcctcaagca atccttctgc ctggccccc caaagtctg ggattgtggg catgagctgc 3780
 tgtgcccagc ctccatgttt taatatcaac tctcactcct gaattcagtt gctttgcca 3840
 agataggagt tctctgatgc agaaattatt gggctctttt agggtaagaa gtttgtgtct 3900
 ttgtctggcc acatcttgac taggtattgt ctactctgaa gacctttaat ggcttccctc 3960
 tttcatctcc tgagtatgta acttgcaatg ggcagctatc cagtgacttg ttctgagtaa 4020
 gtgtgttcat taatgtttat ttagctctga agcaagagtg atatactcca ggacttagaa 4080
 tagtgcctaa agtgctgcag ccaaagacag agcggaaacta tgaaaagtgg gcttgagat 4140
 ggcaggagag cttgtcattg agcctggcaa tttagcaaac tgatgctgag gatgattgag 4200
 gtgggtctac ctcatctctg aaaattctgg aaggaatgga ggagtctcaa catgtgtttc 4260
 tgacacaaga tccgtgggtt gtactcaaag cccagaatcc ccaagtgcct gcttttgatg 4320
 atgtctacag aaaatgctgg ctgagctgaa cacatttgc caattccagg tgtgcacaga 4380
 aaaccgagaa tattcaaat tccaaatttt ttcttaggag caagaagaaa atgtggcct 4440

10

20

30

40

```

aaagggggtt agttgagggg tagggggtag tgaggatcctt gatttggatc tctttttatt 4500
taaagtgtgaa tttcaacttt tgacaatcaa agaaaagact tttgttgaag tagctttact 4560
gtttctcaag tgttttgagg aaaaaaatca accctgcaat cactttttgg aattgtcttg 4620
atthtttcggc agttcaagct atatagaata tagttctgtg tagagaatgt cactgttagtt 4680
ttgagtgtat acatgtgtgg gtgctgataa ttgtgtatth tctttggggg tggaaaagga 4740
aaacaattca agctgagaaa agtatttctca aagatgcatt tttataaatt ttattaaaca 4800
atthttgttaa accataaaaa aaaaaaaaa 4828

```

```

<210> 39
<211> 561
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

10

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(561)
<223> N IS A, C, G, OR T

```

```

<400> 39
cctggagatn gagtttccct ctgtcaccta ggccggagtc aggtggcatg atctcagctc 60
actgcaacct ctgcctcccg ggttcaagcg attctcctgt ctcagcctcc tgagaagctg 120
agattacaga gaagtgccac cacaccggc taatttttgt atthtttagta gagacagggt 180
ttcgccatgt tgcccaggct ggtcttgaac tcttgacctc aagtgatcca cccgccttg 240
tctcccaag tgctgggatt acaggtttga gccatcgtgc ctgggcccc aaattgtttt 300
atatatacct ttcacctta ggatttaata tttctaattt gtgatatttc tctggaaaat 360
caatcaagta cacagttcta ggtgaaatat aaactgaatt ttgcttcatt aactaaatta 420
aaatacggtc aaacaggggt aaatcttata ttctggctct ttcaggataa tttacattht 480
attggataaa tgtgggttag gccacacng ggggtatatn cctaaccatt ttacctaat 540
gtggggaagg ctggaagggtg n 561

```

20

```

<210> 40
<211> 3497
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

30

```

<400> 40
cggacggcgc cgcgcctgc gccgccatct gtcacctcca ctccggcacc agcagccagt 60
cgcctcctgc cgcctcctct cctcggggga gcctgctgcc cgtcctgcca cctctctgct 120

```

40

ctgttcttgt ctctgccttc attccogaat ggatctggta ggagtggcat cgcctgagcc 180
 cgggacggca gcggcctggg gaccagcaa gtgtccatgg gctattcctc aaaatacaat 240
 atcttgttct ttggctgatg taatgagtga acagctggcc aaagaattgc agttagaaga 300
 agaagctgcc gtttttctg aagttgctgt tgctgaagga ccatttatta ctggagaaaa 360
 cattgatact tccagtgacc ttatgctggc tcagatgcta cagatggaat atgacagaga 420
 atatgatgca cagcttaggc gtgaagaaaa aaaattcaat ggagatagca aagtttccat 480
 ttcccttgaa aattatcgaa aagtgcattc ttatgaagac agcgatagct ctgaagatga 540
 ggttgactgg caggatactc gtgatgatcc ctacagacca gcaaaaaccgg tcccactcc 600
 taaaaagggc tttattggaa aaggaaaaga taccaccacc aaacatgatg aagtagtatg 660
 tgggagaaaag aacacagcaa gaatggaaaa ttttgacact gagtttcagg taggagatgg 720
 aattggaatg gatttaaaac tatcaaacca tgttttcaat gctttaaaac aacatgccta 780
 ctcagaagaa cgtcgaagtg cccgcctaca tgagaaaaag gagcattcta cagcagaaaa 840
 agcagttgat cctaagacac gtttacttat gtataaaatg gtcaactctg gaatgttggg 900
 gacaatcact gycgtatta gtacaggaaa ggagtctggt gtctttcatg catatggagg 960
 gagcatggag gatgaaaagg aagatagtaa agttatacct acagaatgtg coatcaaggt 1020
 atttaaaaca acccttaatg aatttaagaa tcgtgacaaa tatattaaag atgatttcag 1080
 gtttaagat cgtttcagta aactaaatcc acgtaagatc atccgcatgt gggcagaaaa 1140
 agaaatgac aatctcgaa gaatgcagag agctggaatt ccttgctcaa cagttgtact 1200
 actgaagaaa cacattttag ttatgtcttt tattggccat gatcaagtcc cagccctaa 1260
 attaaaagaa gtaaagctca atagtgaaga aatgaaagaa gctactatc aaactcttca 1320
 tttgatgagg cagttatata atgaatgtac gcttgccat gctgacctca gtgagtataa 1380
 catgctgtgg catgctggaa aggtctggtt gatcgatgtc agtcagtcag tagaacctac 1440
 ccacocctac ggcctggagt tcttgttccg ggactgcagg aatgtctcgc agtttttcca 1500
 gaaaggagga gtcaaggaag cccttagtga acgagaactc ttcaatgctg ttocaggctt 1560
 aaacatcaca gcagataatg aagctgattt tttagctgag atagaagctt tggagaaaat 1620
 gaatgaagat caggttcaga agaatggaag gaaagctgct tcatttttga aagatgatgg 1680
 agaccacca ctactatatg atgaatagca ctaataccca ctgcttcagt gttaacacag 1740
 cagtgattgt cagctgcaa tagcaaatga agttatgggt gacttgaat accaaaaact 1800
 gaggagtggg caatggtgct tctgtgcttt tccccctgt aaccatgtg ccagatgtgt 1860
 ggaattttta gctcagcatt gagagaataa aatgtcacta cctctcatct tatgaacagg 1920

10

20

30

40

ataataaat tctttaacag ctataggta tctggctgaa gtagacctaa ttttatgtga 1980
 cttgtggtgt aaaatgtcctt gatgataatt tttaaaactt gggtaacact tccaaatgat 2040
 ggaggaaagg acagatgtgt ttacaagga ggattttaca acataactgc tttattcacc 2100
 tccctgtttt gtgttcgctc ttcccttgaa tattttattg gcccagagtt agcctttctc 2160
 aattatgttt ccagactgtg gccgtgatc taaaggaaaa tgtgtgctct ttagtgggta 2220
 gaacaaatgg aaatttggtt tcagaatggc tgacagaaat cgacataagt catgtaattt 2280
 ttgttgatat atcatgaaaa tgaacagaat tctttttcca tacttatatc taagaaaagg 2340
 catcataggt ttctgaaaga gataactata taacagcttt ttaactatcc agtcaacttt 2400
 cagcttttct acatttaggt aaaatggta ggatataact catggtgtgg ctaatctaca 2460
 tttatcaata aaatgtaaat tatctgaaag gacagaatat aagatttaac catgtttgac 2520
 gtattttaat ttagttaatg aagcaaaatt cagtttata ttcactagaa ctgtgtactt 2580
 gattgatttt cagagaaata tcacaaatta gaaatattaa atctaaggat gaaaggata 2640
 tataaaacaa ttggggggcc aggcacgatg gctcaaacct gtaatcccag cactttggga 2700
 gaccaaggcg ggtggatcac ttgaggcag gagttcaaga ccagcctggg caacatggcg 2760
 aaacctgtc tctactaaaa atacaaaaat tagccgggtg tgggtggcact tctctgtaat 2820
 ctcagcttct caggaggctg agacaggaga atcgctgaa cccggggaggc agaggttgca 2880
 gtgagctgag atcatgccac tgactccgg cctaggtgac agagggaaac tccatctcca 2940
 ggaaaaaaa aaaaaacc c aatttgata ccaaattaat caactaattt gagctatctg 3000
 gccttactct tagtagtttt tagtacgtgc tggacaccac ttttaaaaag caatcactgt 3060
 gctagaaaag tatattggct ttgttaggat taaagtccat taacttcaat gtaatcatgc 3120
 ctctattac tgaagtcaga ttggaaccac taaagatcca aactttctgt ctggtaatag 3180
 aaagtaaaaa tctagacatc atttacattt gagaagctgt ttttaacatt attttaaaat 3240
 gccaaatag ttctttctag aaaaatattt atttttggtt ttgttgata gcttttaatt 3300
 acatttcaga gaggtgtaat tttgggtaga tgctcattac atttttgaaa ggtttatgat 3360
 tccaaaataa agatttatat gactgggtgat actggcttta cagaaatttc agagaactaa 3420
 tttttaaaat ctttagcatt taaaactttt ttgttttgt tttctgacat attctgacaa 3480
 agagcagcaa accactg 3497

10

20

30

<210> 41
 <211> 346
 <212> DNA

40

<213> Homo sapiens

<400> 41

tatagaacgt agagaaaatt ttattaaaaa attaaaacta tttaaacct gatatatgaa 60
aataggcaac agtgagaaaa aagcactttt gtgacaaata tttagctggt ttgaaagaca 120
gaacaaggag gaatcattta ctcataaaga aggctcaaat aagttaaac atggatgtat 180
ttttaaaatg accactctag tagtgaattt aaaagtcttt taaggggttag agtaatcttt 240
ttcattagtc ttgggctatt tcctctagtt ctgacaagta cagggcaagg aaaatgggct 300
actctcaagg taagggatta ttctggaac acggctctggg atttag 346

<210> 42

<211> 2997

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 42

ggactgcggt ctogggcagc aatggccgag aagcgcgaca cacgggactc cgaagcccag 60
cggctccccg actcctcaa ggacagcccc agtaagggcc ttggacctg cggatggatt 120
ttggtgccgt tctcattctt attcaccgtt ataactttcc caatctcaat atggatgtgc 180
ataaagatta taaaagagta tgaagagcc atcatcttta gatgggtcg cattttacia 240
ggaggagcca aaggacctgg tttgtttttt attctgccat gcaactgacag ctccatcaaa 300
gtggacatga gaactatttc atttgatatt cctcctcagg agatcctgac aaaggattca 360
gtgacaatta gcgtggatgg tgtggctctat taccgcgttc agaatgcaac cctggctgtg 420
gcaaatatca ccaacgctga ctgagcaacc cgtcttttgg cacaaactac tctgaggaat 480
gttctgggca ccaagaatct ttctcagatc ctctctgaca gagaagaaat tgcacacaac 540
atgcagtcta ctctggatga tgccactgat gcctggggaa taaaggtgga gcgtgtgga 600
attaaggatg tgaaactacc tgtgcagctc cagagagcta tggctgcaga agcagaagcg 660
tcccgcgagg cccgcgcaa ggttattgca gccgaaggag aatgaatgc atccagggct 720
ctgaaagaag cctccatggt catcactgaa tctctgcag ccttcagct ccgatacctg 780
cagacactga ccaccattgc tctgagaaa aactcaaaa ttgtcttccc tctgcccata 840
gatatgctgc aaggaatcat aggggcaaaa cacagccatc taggctagtg tagagatgag 900
cgctagcctt ccaagcatga agtcggggac caaattagcc tttactcat aaagagaggg 960
tagggctttt ctttttccat atgtcaattg tgggttccc agaattgata gcagttataa 1020
aaataggatg aagaattggt agcttgtaaa tactgagaga ttggatgatt atataaggta 1080
atctgttagt cttaaaatag ttaaaagttt gtatttttag attattatgt agtaggtag 1140

10

20

30

40

atccctcttg ttttgacttc cactgactca ttctgaaccc cctaagcacc caggccacag 1200
 gcaagaacct gggctgtaac tgccacctga cacogctgac tggctaaatg ctttgcagaa 1260
 agtgatgacc ttacaccaca accagcttct ccaggtcata tgtgccttac ctccagaagt 1320
 cttttttttt ttttttttct gagatggagt ttactcttg ttgccaggc tggagtgoaa 1380
 tagcatgac tcggctcact gcaacctccg cctcctgggt tcaagagatt ctctgcctc 1440
 agcctcccc a gttagctggga ttacaggctc atgccaccat gccagctaa tttttgtatt 1500
 attattattg ttttttagta gagacggggt ttcaccatgt tggccaggct agtcacgaac 1560
 tcctaacctc aggtgatcca ccacactctg cctccaaagt gctggattac aggctgagct 1620
 accaccctgg tttggagagt cttaatatg tgaatttcc ctaatgttca tttattttct 1680
 aaatccagcc gtgtttcaga ataactccta ctgagagta gccattttct tgtgtacttg 1740
 tcagaactag aggaaatagc caagactaat gaaaaacatt actctaacc ttaaaagact 1800
 tttaaattca ctactagagt ggtcatttta aaaatacacc catgttttaa cttattttga 1860
 gcctttcttt tatgagtaaa tgattcctcc ttgttctgtc tttcaaacca gctaaatatt 1920
 tgtcacaaaa gtgacttttt tctcactggt gcctattttc atatatcagg ttttaaatag 1980
 ttttaatttt ttaataaaat ttttctctac gttctatatg caattgttat atatctattt 2040
 gaatagctga aggactaaaa tactttttta agagataact tcaggaaacc attatatttt 2100
 actatctgca tgctgttaac tgtggtacac tgtgaaatat gttgattaca aaccattca 2160
 ttacatagta taaggaattc acagtatatt gactatatag tgtctaatga ctgggcagat 2220
 actgtcaact tacaatatct atatagagag gctttaaact taccttactc attctctatg 2280
 atgtatgact tgatgctgaa agaggaagct ggtcagctcc tcatggacaa caaattotta 2340
 gtctataata ttaggagaca tctctagttt tgcaaatgct tgtgaatctg agcaacctgy 2400
 acttctgctt actggccaga aagctggcgg gtgacatttg taacatttcc tctttgagac 2460
 tctgagttca cctagagaag tctaagcata acagctttct ttcccagcac gagectttat 2520
 agctctcttt agctcaacca ctctgtccat ccagccaatg gatgtccttc cctgtacca 2580
 attcaagctt attttaggga agccttgaaa ctaccatgta tctggctota gctgagttat 2640
 tgaggattga gccagtgcaa cgttaaactc agtgcaacta catttgattt aaatgatggt 2700
 tttatctggt gtgtgaagtg gttcaccctt gaggaccagg agcctccata tctgactga 2760
 aaaccttttc tgagacttag agtaacagta cttttggttc cttgagtctc cctgtctcca 2820
 gatacctaaa tgacctgac ttttctgctt tgtgaattcg tagtccaatc agctgaaatt 2880

10

20

30

40

aaatcacttg ggagggagcg atagaaggag ctctaggaac acagtgccag tgcagaagtt 2940
 tctccaggtg gctccctttt ccaacaatgt acataataaa gtgtatgcac tttcact 2997

<210> 43
 <211> 380
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 43
 ttttagctatg gaagttttct ttattgatta cttaatgtgt aacaataatt ggcactctttt 60
 tcacacatta caaaaaatta tacttggctc agtatgcaac cttttaagca tagccatatt 120
 atttaacaaa agaggggaaa acctattcta cccaacacag catttacaaa tgcacaaaac 180
 atgccacttt ggcttgata ttgtctagat taaaaacaat cttttaacat aaataagtta 240
 gtataatfff tcagtgffff tacagagtta tgtacacagg tacacttcaa atgggttttc 300
 catacacagg caatgaata ctgtttaag atgtagtacc catttcactt atcctacaag 360
 tgtgcttttc tctacatgaa 380

<210> 44
 <211> 2422
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 44
 gtcagcctcc cttccaccgc catattgggc cactaaaaaa agggggctcg tcttttcogg 60
 gtgtttttct cccctcccc tgtccccgct tgctcacggc tctgcgactc cgacgccggc 120
 aagggtttgga gagcggctgg gttcggggga cccgcgggct tgcacccgcc cagactcgga 180
 cgggctttgc caccctctcc gcttgctgg tcccctctcc tctccgccct cccgctcgcc 240
 agtccatttg atcagcggag actcggcggc cgggcggggg cttccccgca gcccttgcgc 300
 gctcctagag ctccggccgt ggtcgtcgg ggtctgtgtc ttttggtcc gagggcagtc 360
 gctgggcttc cgagaggggt tcgggccgct tagggcgct ttgttttgtt cgggtttgtt 420
 tttttgagag tgcgagagag gcggtcgtgc agacccggga gaaagatgtc aaacgtgcca 480
 gtgtetaacg ggagccctag cctggagcgg atggacgcca gycaggcgga gcacccaag 540
 ccctcggcct gcaggaacct cttcggcccc gtggaccacg aagagttaac ccgggacttg 600
 gagaagcact gcagagacat ggaagaggcg agccagcaca agtggaaattt cgattttcag 660
 aatcacaac ccctagaggg caagtacgag tggcaagagg tggagaaggg cagcttgccc 720
 gagttctact acagaccccc gcggccccc aaaggtgcct gcaaggtgcc ggcgcaggag 780
 agccaggatg tcagcgggag ccgccccgcg gcgcctttaa ttggggctcc ggctaactct 840

10

20

30

40

gaggacacgc atttgggtgga cccaagact gatocgtcgg acagccagac ggggttagcg	900	
gagcaatgcg caggaataag gaagcgacct gcaaccgacg attcttctac tcaaaacaaa	960	
agagccaaca gaacagaaga aaatgtttca gacggttccc caaatgccgg ttctgtggag	1020	
cagacgcca agaagcctgg cctcagaaga cgtcaaactg aaacagctcg aattaagaat	1080	
atgtttcctt gtttatcaga tacatcactg cttgatgaag caaggaagat atacatgaaa	1140	
attttaaaaa tacatatcgc tgacttcatg gaatggacat cctgtataag cactgaaaaa	1200	
caacaacaca ataacactaa aattttaggc actcttaaat gatctgcctc taaaagcgtt	1260	
ggatgtagca ttatgcaatt aggtttttcc ttatttgctt cattgtacta cctgtgtata	1320	10
tagtttttac cttttatgta gcacataaac ttgggggaag ggagggcagg gtggggctga	1380	
ggaactgacg tggagcgggg tatgaagagc ttgctttgat ttacagcaag tagataaata	1440	
tttgacttgc atgaagagaa gcaattttgg ggaagggttt gaattgtttt ctttaagat	1500	
gtaatgtccc tttcagagac agctgatact tcatttaaaa aaatcacaaa aatttgaaca	1560	
ctggctaaag ataattgcta tttattttta caagaagttt attotcattt gggagatctg	1620	
gtgatctccc aagctatcta aagtttgta gatagctgca tgtggctttt ttaaaaaagc	1680	
aacagaaacc taccctcact gccctcccca gtctctctta aagttggaat ttaccagtta	1740	
attactcagc agaatgggtga tcactccagg tagtttgggg caaaaatccg aggtgcttgg	1800	20
gagttttgaa tgttaagaat tgaccatctg cttttattaa atttgttgac aaaattttct	1860	
cattttcttt tcacttoggg ctgtgtaaac acagtcaaaa taattctaaa tccctogata	1920	
tttttaaaga tctgtaagta acttcacatt aaaaaatgaa atatttttta atttaagct	1980	
tactctgtcc atttatccac aggaaagtgt tatttttaaa ggaagggtca tgtagagaaa	2040	
agcacacttg taggataagt gaaatggata ctacatcttt aaacagtatt tcattgcctg	2100	
tgtatggaaa aaccatttga agtgtacctg tgtacataac tctgtaaaaa cactgaaaaa	2160	
ttatactaac ttatttatgt taaaagatth tttttaatct agacaatata caagccaaag	2220	
tggcatgttt tgtgcatttg taaatgctgt gttgggtaga ataggttttc ccctctttg	2280	
ttaaataata tggctatgct taaaaggttg catactgagc caagtataat tttttgtaat	2340	30
gtgtgaaaaa gatgccaatt attgttacac attaagtaat caataaagaa aacttcata	2400	
gctaaaaaaa aaaaaaaaaa aa	2422	

<210> 45
 <211> 454
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(454)

<223> N IS A, C, G, OR T

<400> 45

```

ttttaaggca gttctcttct ctgctaggca ttaaacttta aaacatttga atcattggac      60
cataatgctt caccctaacg atatttata aaaaggaaga gaaagacatt ttcttttttt      120
tttttgagac gganttcact cgttgcccag gctnggagtg caatggcgca atctcggctc      180
accgcagcct ccacctcctg ggttcaagtg attctcctgc ctcagccttc caagtagctg      240
ggattgcagg catgcgccgc cactgcctan gctaaathtt tttttgcatt tttagtagag      300
acggggcttc tccatgttgg tcaggctggt ctccgaactc ccgacctcag gtgatccgcc      360
caccttggac tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagt aaccacgcct ggctgagaaa      420
gccattttca atacagagtg taaaattaag atag                                     454

```

10

<210> 46

<211> 1661

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

```

ccgagggcgg ggccgggccccc gggagcctgt ggcttcagga agaggagggc aagggtgtctg      60
gctgcccgtt tggctgcaat gagctcggcc tcggggctcc gcagggggca cccggcaggt      120
ggggaagaaa acatgacaga aacagatgcc ttctataaaa gagaaatggt tgatccggca      180
gaaaagtaca aaatggacca caggaggaga ggaattgctt taatcttcaa tcatgagagg      240
ttcttttggc acttaacact gccagaaagg cggggcacct gcgcagatag agacaatctt      300
acccgcaggt tttcagatct aggatttgaa gtgaaatgct ttaatgatct taaagcagaa      360
gaactactgc tcaaaaattca tgaggtgtca actgttagcc acgcagatgc cgattgcttt      420
gtgtgtgtct tcctgagcca tggcgaaggg aatcacattt atgcatatga tgctaaaatc      480
gaaattcaga cattaactgy cttgttcaaa ggagacaagt gtcacagcct gggtggaaaa      540
ccaagatat ttatcattca ggcattgtcg ggaaaccagc acgatgtgcc agtcattcct      600
ttggatgtag tagataatca gacagagaag ttggacacca acataactga ggtggatgca      660
gcctccggtt acacgctgcc tgctggagct gacttcctca tgtgttactc tgttgacagaa      720
ggatattatt ctaccggga aactgtgaac ggctcatggt acattcaaga tttgtgtgag      780
atggtgggaa aatatggctc ctcccttagag ttcacagaac tcctcacact ggtgaacagg      840

```

20

30

40

aaagtttctc agcgccgagt ggacttttgc aaagacccaa gtgcaattgg aaagaagcag 900
 gttccctggt ttgctcaat gctaactaaa aagctgcatt tctttccaaa atctaattaa 960
 ttaatagagg ctatctaatt ccacactctg tattgaaaat ggctttctca gccaggcgtg 1020
 gttactcaca cctgtaatcc cagcactttg ggagtccaag gtggggggat cacctgaggt 1080
 cgggagttcg agaccagcct gaccaacatg gagaagcccc gtctctacta aaaatgcaaa 1140
 aaaaaattta gctaggcatg ggggcgatg cctgcaatcc cagctacttg gaaggctgag 1200
 gcaggagaat cacttgaacc caggaggtgg aggctgcggg gagccgagat tgcgccattg 1260
 cactccagcc tgggcaacga gtgaaactcc gtctcaaaaa aaagaaaatg tctttctctt 1320
 ccttttatat aaatatcgtt aggggtgaagc attatggctc aatgattcaa atgttttaaa 1380
 gtttaatgcc tagcagagaa ctgccttaa aaaaaaaaa aaaagttcat gttggccatg 1440
 gtgaaagggt ttgatatgga gaaacaaaat cctcaggaaa ttagataaat aaaaatttat 1500
 aagcatttgt attatTTTTT aataaactgc agggttacac aaaaatctag ctgatttaac 1560
 ttgtattttg tcactTTTTT ataaaagttt attgtttgat gtttttaaag gtttttgaaa 1620
 tccaggaatt aaatcatccc ttaataaaat attcgaatt c 1661

10

<210> 47
 <211> 439
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(439)
 <223> N IS A, C, G, OR T

<400> 47
 ntcttntant agagatagga tctcactttg ttgcccaggc tggctctcaa ctgggctcaa 60
 gttatcttcc caccttggcc tcccaaagtg ctgggattat aggcattgagc accacattca 120
 gcccaaacat ttctgagacc actacttgaa ctatcaagtc tcctcttgta actgattctc 180
 attagaaata atacacattt attgaatgtc attgatatat aaagatacca ttctttgagt 240
 ggggaaata taatttaaaa gtcgcaacta ctgacaatca acaataaac tctaatagaga 300
 atcataaagc ttgttcccag aggaacctg atacaggggt ggggacagta cggcaataaa 360
 tggggctncc cgttgtcagn ctttcatggg ngattacact aggngetttt ctncaggat 420
 cntttcttcc cntttggtgta 439

30

40

<210> 48
 <211> 2564
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 48
 gatttcagtt gaaagatgtg tttttgtgag tagagcaccg cagaagaact gaagactgtt 60
 gtgtgctccc cgcagaaggg gctaccatga tcctttcctc ctataacacc atccagtcgg 120
 ttttctgttg ctgctgttgc tgttcagtc agaagcgaca aatgagaaca cagataagcc 180
 tgagcacaga tgaagagcct ccagaaaaat acaccagca tcgcaggccg tggctcagcc 240
 aattgtcaaa taagaagcaa tccaacacgg gccgtgtgca gccgtcaaaa cgaaagccac 300
 tgccctccct cccacccctc gaggttgcg aagagaagat ccaagtcaag gcactttatg 360
 attttctgcc cagagaaccc tgtaatttag ccttaaggag agcagaagaa tacctgatac 420
 tggagaata caatcctcac tgggtggaag caagagaccg tttggggaat gaaggcttaa 480
 tccaagcaa ctatgtgact gaaaaaaaa taactaattt agaaatatat gagtggatcc 540
 atagaaacat taccagaaat caggcagaac atctattgag acaagagtct aaagaaggtg 600
 catttattgt cagagattca agacatttag gatcctacac aatttccgta tttatgggag 660
 ctagaagaag tacggaggct gccataaac attatcagat aaaaaagaat gactcaggac 720
 agtggtatgt ggctgaaaga cacgccttc aatcaatccc tgagttaatc tgggtatcacc 780
 agcacaatgc agccggtctc atgactcgtc tccgatatcc agttgggctg atgggcagtt 840
 gtttaccagc cacagctggg tttagctacg aaaagtggga gatagatcca tctgagttgg 900
 cttttataaa ggagattgga agcggtcagt ttggagtggc ccatttaggt gaatggcggc 960
 cacatatcca ggtagctatc aaggccatca atgaaggctc catgtctgaa gaggatttca 1020
 ttgaagaggc caaagtgatg atgaaattat ctcatcaca gctagtgcaa ctttatggag 1080
 tctgtataca gcggaagccc ctttacattg tgacagagtt catggaaaat ggctgcctgc 1140
 ttaactatct cagggagaat aaaggaaagc ttaggaagga aatgctactg agtgtatgcc 1200
 aggatatag tgaaggaatg gaatatctgg agaggaatgg ctatattcat agggatttgg 1260
 cggcaaggaa ttgtttggc agttcaacat gcatagtaaa aatttcagac tttggaatga 1320
 caaggtacgt tttggatgat gagtatgtca gttcttttgg agccaagttc ccaatcaagt 1380
 ggtcccctcc tgaagttttt cttttcaata agtacagcag taaatctgat gtctggtcac 1440
 ttggagtttt aatgtgggaa gtttttacag aaggaaaaat gccttttgaa aataagtcaa 1500
 atttgcaagt cgtggaagct atttctgaag gcttcaggct atatcgccct cacctggcac 1560
 caatgtccat atatgaagtc atgtacagct gctggcatga gaaacctgaa ggccgcctca 1620

10

20

30

40

catttgcgga gctgctgagg gctgtcacag agattgcgga aacctggtga ccggaacag 1680
 aatgccaacc caaagagtca tcttgcaaaa ctgtcattta ttgtgaatat cttcaccata 1740
 tggggctact tatgggtgaat atctttcttc agagttgctg actcttgaaa acagtgcaaa 1800
 gatcacagtt tttaaaagtt ttaaaaattt aagaatattc acacaatcgt ttttctatgt 1860
 gtgagaggga tttgcacact cttatttttc tgtaaaatat ttcacatccc aatgtgaag 1920
 aagtgaaaaa gacttcgcag cagtcttcat tgtgggtgctc ttcacatgatca tagccccagg 1980
 aacccttgag gttcttcttc acaaggctga gagtgcttcc ttcttgaaga cgagtgctcat 2040
 tcatcacttc agtgatccat gcatagaata tgaataataa ttctccaac tcatgggata 2100
 aaggggactc ccttgaagaa tttcatgttt ttgggctgta tagctcttta cagaaaatgc 2160
 acctttataa atcacatgaa tgttagtatt ctggaaatgt cttttgttaa tataatcttc 2220
 ccatgttatt taacaaattg tttttgcaca tatctgatta tattgaaagc agtttttttg 2280
 cattcgagtt ttaaacactg ttataaaaatg tagccaaagc tcaccttga acagatcccg 2340
 gtgacattct atttccagga aaatccggaa cctgatttta gttctgtgat ttacactttt 2400
 ttacatgta gattggacag tttcagaggc cttattttgt cataactaagt gtctcctgta 2460
 atttcagga agatgatttg ttctttccag aagaggagac aaaagcaaga tagccaaatg 2520
 tgacatcaag ctccattggt tgggaaatcc aggattttga attc 2564

10

20

<210> 49
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 49
 gttgcccagg ctggagtgca gtgggtgact cttggctcac tgcaacctcc acttcccggg ~ 60
 ttcaagtgat tctcccgcct cagcctcccg agtagctggg attagaggcg tgcaccacca 120
 tgcccggcta atttgtatt tccactagag gcggagtttc tccatgtagg tcaggttgg 180
 ctgaaatcc tgacctcag tttatctgcc gtctccgcct cccaaagtgc tggggttaca 240
 ggcgtgacga ccatgccag cctaaaagga cattcttaag gcagaaagaa gggggcaggc 300
 aaggggtggtc tcagcccca gatggaagtc agagtgggct gcaaaagatg cagatgggca 360
 ggcagggaga caggtaaca g 381

30

<210> 50
 <211> 3384
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40

<400> 50
 tccaagctga attcgcggcc gcgtcgacca cgcggccct gggcagtgac ggggttcggg 60
 tgaccatgga cagtgcgctc accgcccgtg acaggggtggg ggtgcaggat ttcgtgctgc 120
 tggagaactt caccagcgag gccgccttca tcgagaacct acggcggcga ttcggggaga 180
 atctcatcta cacctacatt ggcccgtc tggctctctgt caatccctac cgggacctgc 240
 agatctacag ccggcaacat atggagcgtt accgtggcgt cagcttctat gaagtgcccc 300
 ctcaactgtt tgccgtggcg gacactgtgt accgagcact gcgcacggag cgtcgggacc 360
 aggcctgtgat gatctctggg gagagcgggg caggcaagac cgaagccacc aagaagctgc 420
 tgcagttcta tgcagagacc tgcccagccc cccaacgcgg aggtgcccgtg cgggaccggc 480
 tgctacagag caaccgggtg ctggaggcct ttggaaatgc caagaccctc cggaacgata 540
 actccagcag gttcgggaag tacatggatg tgcagttga ctccaagggt gccccgtgg 600
 gtggccacat cctcagttac ctctggaaa agtcacgagt ggtgcaccag aatcatgggg 660
 agcggaaactt ccacatcttc taccagctgc tggagggggg cgaggaagaa actcttcgca 720
 ggctgggctt ggaacggaac ccccagagct acctgtacct ggtgaagggc cagtgtgcca 780
 aagtctctc catcaacgac aagagtgact ggaaggtcgt caggaaggct ctgacagtca 840
 ttgatttcac cgaggatgaa gtggaggacc tgctaagcat cgtggccagc gtccctcatt 900
 tgggcaacat ccactttgct gccaacgagg acagcaatgc ccaggtcacc accgagaacc 960
 agctcaagta tctgaccagg ctctcagcg tggaaaggctc gacgctgcca gaagccctga 1020
 cacacaggaa gatcatcgcc aagggggaag agctcctgag cccgctgaac ctggaacagg 1080
 ccgctacgc acgaaacgcc ctgcacaagg ctgtgtacag ccgcactttt acctggctcg 1140
 tcgggaaaaat caacaggtcg ctggcctcca aggacgtgga gagccccagc tggcggagca 1200
 ccacggttct cgggctcctg gatatttatg gcttcgaagt gtttcagcat aacagctttg 1260
 agcagttctg catcaattac tgcaacgaaa agctgcagca gctcttcac gaactcccgc 1320
 tcaagtcgga gcaggaggaa tacgagcgag agggcatcgc gtgggaaccc gtccagtatt 1380
 tcaacaacaa aatcatctgt gatctggtgg aggagaagt taagggcatc atctcgattt 1440
 tggatgagga gtgtctgccc ccgggggagg ccacagacct gaccttctg gagaagctgg 1500
 aggatactgt caagcaccat ccacacttc tgacgcacaa gctggctgac cagaggacca 1560
 ggaaatctct gggccgaggg gaattccgcc ttctgacta tcggggggag gtgacctaca 1620
 gcgtgaccgg gtttctggac aaaaacaatg accttctctt ccggaacctt aaggagacca 1680
 tgtgtagctc aaagaatccc attatgagcc agtgcttcga ccggagcgag ctcagtgaca 1740

10

20

30

40

agaagcggcc agagacggtc gccacccagt tcaagatgag cctcctgcag ctggtggaga 1800
 tcctgcagtc taaggagccc gcctacgtcc gctgcatcaa acccaatgat gccaaacagc 1860
 ccggccgctt tgacgaggtg ctgatccgcc accaggtgaa gtacctgggg ctggttgaaa 1920
 acctgcgtgt ggcagagact ggctttgctt atcgccgcaa atacgaagct ttctgc meta 1980
 ggtacaagtc actgtgccca gagacgtggc ccacgtgggc aggacggccg caggatgggg 2040
 tggctgtgct ggtccgacac ctgggctaca agccagaaga gtacaagatg ggcaggacca 2100
 agatcttcat ccgcttcccc aagacctgt ttgccacaga ggtatgacctg gaggtccggc 2160
 ggcagagcct gccacaaaag atccaagctg cctggagggg ctttactggt cggcagaaat 2220
 tcctccgggt gaagagatca gccatctgca tccagtcgtg gtggcgtgga aactggggcc 2280
 ggaggaaggc agccaagagg aagtgggcgg cacagaccat ccggcggctc atccgaggct 2340
 tcatcctgct ccacgcccc cgctgcccc agaacgcctt cttcttggtc catgtgctca 2400
 cgtctttttt gctaaacctg aggcggcagc tgccccggaa tgcctggtac acctactggc 2460
 ccacgcccc acctgacctg cgagaggcct cagagcttct gcgggagtgt tgcataaaga 2520
 acatggtgtg gaaatactgc cggagtatca gccctgagtg gaagcagcag ctgcagcaga 2580
 aggcctggc tagtgagatc ttcaagggca agaaggataa ttacctcag agtgtacca 2640
 ggctcttcat cagcactcgg cttggtacag atgagatdag cccccgagtg ctgcaggcct 2700
 tgggctctga gccattcag tatgcggtgc ctggttgtaa atacgaccgc aagggctaca 2760
 agcctcgtc ccggcagctg ctgctcacgc ccaacgccgt cgtcatcgtg gaggacgcca 2820
 aagtcaagca gaggattgat tacccaacc tgaccggaat ctctgtcagc agcctgagcg 2880
 acagtctttt tgtgcttcat gtacagcgtg cggacataaa gcaaaaggga gatgtggtgc 2940
 tgcagagtga ccacgtgatt gagacgtga ccaagacagc cctcagtgcc aaccgctga 3000
 acagcatcaa catcaaccag ggcagcataa cgtttgtagg gggccccggc agggatggca 3060
 ccattgactt cacaccggc tgggagctgc tcatcacc aa ggccaagaac gggcacctgg 3120
 ctgtggctgc cccacggctg aattatcggg gataaaggcg cccactggac catcccaacg 3180
 cccaaagctt tgcttttctc ctctcccc tcccagttac caaagagtcg aatttccaga 3240
 cagggaccca gggacacccc gaagcccacc tgcaatttcc cactcctgc ccatccttt 3300
 cttgagggag cagcaggggc caggagctac cccaggagtg ggcagggccg ggcacagca 3360
 ataggaagc cagggccaga gcca 3384

10

20

30

<210> 51

40

<211> 464
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 51
 tggagtgacag cgtcacaaac atggctcact gaagcctcaa ctcccgggc tcaagtgatc 60
 ctccctacctc agactgccga gtagctgggg ctacaggcac acgatgcctt gcctggctaa 120
 ttttttagtt tttgtagaga tggggtctca ctgtgttgc caggctggtc tcaaacttct 180
 gggctcaagg gatcttccca tctcagcctc etaaagtgtt gggattacag gcatgagcca 240
 ctgtgccag actcacotta atttttaaaa atgttcatgg tggaggaagg ggcaggaaca 300
 tccaccagca ccagccaggg ttctctgaaa aaggcgtga atattttgct cagctctgtg 360
 ctctctgtgtc cgagccaacc acacgtatac ttgtaacacg aaggaatgtg cttgagcatt 420
 aaggaatgta agccacaggt tcatgcctgg ctgccttcca agga 464

10

<210> 52
 <211> 3868
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 52
 atgaacctct gaaaactgcc ggcactctgag gtttcctcca aggcctctctg aagtgcagcc 60
 cataatgaag gtcttggcgg caggagttgt gcccctgctg ttggttctgc actggaaca 120
 tggggcgggg agccccctcc ccatcaccoc tgtcaacgcc acctgtgcca tacgccacc 180
 atgtcacaac aacctcatga accagatcag gagccaactg gcacagctca atggcagtgc 240
 caatgccctc tttattctct attacacagc ccagggggag ccgttccca acaacctgga 300
 caagctatgt ggccccaacg tgacggactt cccgcccttc cagccaacg gcacggagaa 360
 ggccaagctg ttggagctgt accgcatagt cgtgtacctt ggcacctccc tgggcaacat 420
 caccggggac cagaagatcc tcaaccccag tgccctcagc ctccacagca agctcaacgc 480
 caccgccgac atcctgagag gctccttag caactgctg tgccgctgt gcagcaagta 540
 ccacgtgggc catgtggacy tgacctacgg ccctgacacc tcgggtaagg atgtcttcca 600
 gaagaagaag ctgggctgtc aactcctggg gaagtataag cagatcatcg ccgtgttggc 660
 ccaggccttc tagcaggagg tcttgaagtg tgctgtgaa caggggatct caggagtgtg 720
 gtccagatgt gggggcctgt ccaagggtgg ctggggccca gggcatcgtt aaaccctaat 780
 gggggctgct ggcagacccc gagggctcct ggcagctcca ctccactctg ggctgggctg 840
 tgatgaagct gagcagagtg gaaacttcca tagggagga gctagaagaa ggtgccctt 900
 cctctgggag attgtggact ggggagcgtg ggctggactt ctgcctctac ttgtccctt 960

20

30

40

ggcccccttgc tcaactttgtg cagtgaacaa actacacaag tcattctacaa gagccccctgac 1020
 cacaggggtga gacagcaggg cccagggggag tggaccagcc cccagcaaat tatcaccatc 1080
 tgtgcctttg ctgccccctta ggttgggact taggtgggccc agaggggcta ggatccccaaa 1140
 ggactccttg tcccctagaa gtttgatgag tggagatag agaggggccc ctgggatgga 1200
 aggetgtctt cttttgagga tgatcagaga acttgggcat aggaacaatc tggcagaagt 1260
 ttccagaagg aggtcacttg gcattcaggc tcttggggag gcagagaagc caccttcagg 1320
 cctgggaagg aagacactgg gaggaggaga ggcctggaaa gctttggtag gttcttcggt 1380
 ctctccccg tgatcttccc tgcagcctgg gatggccagg gtctgatggc tggacctgca 1440
 gcagggggtt gtggaggtgg gtagggcagg ggcaggttgc taagtcaggt gcagaggttc 1500
 tgagggacc aggctcttc tctgggtaaa ggtctgtaag aaggggctgg ggtagctcag 1560
 agtagcagct cacatctgag gccctgggag gtcttgtag gtcacacaga ggtacttgag 1620
 ggggactgga ggccgtctct ggtccccagg gcaagggaac agcagaactt agggtcaggg 1680
 tctcagggaa cctcagctc caagcgtgct gtgcgtctga cctggcatga tttctattta 1740
 ttatgatatc ctatttatat taacttattg gtgctttcag tggccaagtt aattccccct 1800
 tcccgtgccc ctactcaaca aatatgatg atggctccc acacaagcgc cagggccagg 1860
 gcttagcagg gcctggctc gaagtcgaca atgttacaag tggataaagc ttacgggtga 1920
 agctcagaga agggtcggat ctgagagaat ggggaggcct gactgggagt ggggggctt 1980
 gctccacccc catcccctac tbtgacttgc tttagcgtgt cagggctccag gctgcagggg 2040
 ctgggccaat ttgtggagag gccgggtgcc tttctgtctt gcttccaggg ggctggttca 2100
 cactgttctt gggcgcccca gcattgtgtt gtgagggcca ctgttctctg cagatattgt 2160
 gccccctgga gcagtgggca agacagtcct tbtggcccac cctgtccttg tttctgtgtc 2220
 cccatgctgc ctctgaaata ggcocctgga acaaccctgc cctgcaccc agcatgctcc 2280
 gacacagcag ggaagctcct cctgtggccc ggacacccat agacggtgcg gggggcctgg 2340
 ctgggcccaga cccaggaag gtggggtaga ctgggggat cagctgccc ttgtcccaa 2400
 gaggaggaga gggaggctgc agacgcctgg gactcagacc aggaagctgt gggccctcct 2460
 gctccacccc catcccctc ccacccatgt ctgggctccc aggcagggaa cccgatctct 2520
 tcctttgtgc tggggccagg cgagtggaga aacgccctcc agtctgagag caggggaggg 2580
 aaggaggcag cagagttggg gcagctgctc agagcagtg tctggcttct tctcaaacc 2640
 tgagcgggct gccggcctcc aagttctcc gacaagatga tggtaactat tatggtaact 2700

10

20

30

40

ttcaactcaact ttgcaccttt cctgtctgct ctctaagcac tttacctgga tggcgcgtgg 2760
 gcagtgtgca ggcaggtcct gaggcctggg gttgggggtg aggggtgcggc ccggagtgtg 2820
 ccactctgtcc atcccaacag caagacgagg atgtggctgt tgagatgtgg gccacactca 2880
 cccttgtcca ggatgcaggg actgccttct ccttctgct tcatccggct tagcttgggg 2940
 ctggctgcat tccccagga tgggcttoga gaaagacaaa cttgtctgga aaccagagtt 3000
 gctgattcca cccggggggc ccggctgact cggccatcac ctcatctccc tgtggacttg 3060
 ggagctctgt gccaggccca ccttgcggcc ctggctctga gtcgctctcc caccagcct 3120
 ggacttggcc ccattgggacc catctcagt gctccctcca gatcccgctc gccagcttgg 3180
 cgtccacct gcacagcatc actgaatcac agagcctttg cgtgaaacag ctctgccagg 3240
 ccgggagctg ggtttctctt cctttttat ctgctgggtg ggaccacacc tgggctggc 3300
 cggaggaaga gagagtttac caagagagat gtctccgggc ccttatttat tatttaaca 3360
 tttttttaa aagcactgct agtttacttg tctctctcc ccactcctcc catcgtctc 3420
 cttgtccctg acttggggca cttccacct gaccagcca gtccagctct gccttgccgg 3480
 ctctccagag tagacatagt gtgtggggtt ggagctctgg caccgggga ggtagcattt 3540
 ccctgcagat ggtacagatg ttctgcctt agagtcact ctagtctccc acctcaatcc 3600
 cggcatccag ccttcagtc cggccacgtg ctagctcctg gggcccaccg tgcggcctta 3660
 gaggtttccc tccttcttt ccaactgaaa gcacatggcc ttgggtgaca aattcctctt 3720
 tgatgaatgt acctgtggg gatgttcat actgacagat tttttttatt tattcaatgt 3780
 catattttaa atatttattt ttatatacaa atgaatcact ttttttttta agaaaaaaaa 3840
 gagaaatgaa taaagaatct actcttcg 3868

<210> 53
 <211> 410
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(410)
 <223> N IS A, C, G, OR T

<400> 53
 tttttttttt taaagagaca gggtttcaact atgttgccca ggctgttctc aaaactccag 60
 ggctcaaggg atcctcctgc ctccagcctct caaaatgagg ggattacagg catgagctac 120
 ttgcacctgg ctgaaatttt acttttttat cagattttag taagccaatt gttctcaagt 180

10

20

30

40

attcttaaag tacattacag cttaccttaa attcgatgat tagggcgacc cttttcatat 240
 gggctctacgg ataaattggg catgccttcc atttaggtac acactttgga tattctccat 300
 ggctttggac aatctggacc ctaaaaacat tggaaggcca agttcttccn ttaaggtagt 360
 ggggccacat tttttattga ggggcagggg ganttttaaa gggaccgggg 410

<210> 54
 <211> 1438
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 54
 cggtaactac cccggctgcg cacagctcgg cgctccttcc cgctccctca cacaccgcct 60
 cagcccgcac cggcagtaga agatgggtgaa agaaacaact tactacgatg ttttgggggt 120
 caaacccaat gctactcagg aagaattgaa aaaggcttat aggaaactgg ccttgaagta 180
 ccctcctgat aagaacccaa atgaaggaga gaagttaaa cagatttctc aagcttacga 240
 agttctctct gatgcaaaga aaaggaatt atatgacaaa ggaggagaac aggcaattaa 300
 agaggggtgga gcaggtggcg gttttggctc ccccatggac atctttgata tgtttttgg 360
 aggaggagga aggatgcaga gagaaaggag aggtaaaaat gttgtacatc agctctcagt 420
 aaccctagaa gacttatata atggtgcaac aagaaaactg gctctgcaaa agaattgtgat 480
 ttgtgacaaa tgtgaaggta gaggaggtaa gaaaggagca gtagagtgtc gtcccaattg 540
 ccgaggtact ggaatgcaaa taagaattca tcagatagga cctggaatgg ttcagcaaat 600
 tcagtctgtg tgcatggagt gccagggcca tggggagcgg atcagtccta aagatagatg 660
 taaaagctgc aacggaagga agatagtctg agagaagaaa atttttagaag ttcattattga 720
 caaaggcatg aaagatggcc agaagataac attccatggt gaaggagacc aagaaccagg 780
 actggagcca ggcgatatta tcattgtgtt agatcagaag gaccatgctg tttttactcg 840
 acgaggagaa gaccttttca tgtgtatgga catacagctc gttgaagcac tgtgtggctt 900
 ccagaagcca atatctactc ttgacaaccg aaccatcgtc atcacctctc atccaggtea 960
 gattgtcaag catggagata tcaagtgtgt actaaatgaa ggcattgcaa tttatcgtag 1020
 accatatgaa aagggtcgcc taatcatcga atttaaggta aactttcctg agaattggctt 1080
 tctctctcct gataaactgt ctttgotgga aaaactccta cccgagagga aggaagtgga 1140
 agagactgat gagatggacc aagtagaact ggtggacttt gatccaaatc aggaaagacg 1200
 gcgccactac aatggagaag catatgagga tgatgaacat catcccagag gtggtgttca 1260
 gtgtcagacc tcttaatggc cagtgaataa cactcactgc tggcatttaa tgtgcagtag 1320

10

20

30

40

tgaatgagtg aaggactgta atcataatat gctcactact tgctcttggt tttgttttaa 1380
 taaactatag tagtggtata aaaagttaaa tgaagaataa acgcaaatat aaaagctc 1438

<210> 55
 <211> 391
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(391)
 <223> N IS A, C, G, OR T

<400> 55
 gcagtggttaa cagcacaaca ttacaaaac gtattttgta caatcaagtc ttcactgccc 60
 ttgcacacta ggggggctag ggaagaccta gtccttccaa cagctataaa cagtcttgga 120
 taatgggttt atgaaaaaca ctttttcttc cttcagcaag caaaattatt tatgaagctg 180
 tatggtttca gcaacagggg gcaaaggaaa aaaatcacct caaagaaagc aacagcttcc 240
 ttctctgggg gatctgtcat tttatagata tgaaatattc atgccagagg tcttatattt 300
 taagaggaat ggattatata ccagagctac aacaanaaac attttaonta ttagctaatt 360
 aggaattaga agacggctct nggaaaccgt t 391

10

<210> 56
 <211> 7108
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20

<400> 56
 aaaactgcga ctgcgcgccg tgagctcgct gagacttctt ggaccccgca ccaggctgtg 60
 gggtttctca gataactggg ccctctgcct caggaggcct tcaccctctg ctctgggtaa 120
 agttcattgg aacagaaaaga aatggattta tctgctcttc gcgttgaaga agtacaaaat 180
 gtcattaatg ctatgcagaa aatcttagag tgtcccatct gtctggagtt gatcaaggaa 240
 cctgtctoca caaagtgtga ccacatattt tgcaaatttt gcatgctgaa acttctcaac 300
 cagaagaaag ggccttcaca gtgtccttta tgtaagaatg atataacca aaggagccta 360
 caagaaagta cgagatttag tcaacttggt gaagagctat tgaaaatcat ttgtgctttt 420
 cagcttgaca caggtttggg gtatgcaaac agctataatt ttgcaaaaaa ggaaaataac 480
 tctcctgaac atctaaaaga tgaagtttct atcatccaaa gtatgggcta cagaaaccgt 540
 gccaaaagac ttctacagag tgaaccgaa aatccttctt tgcaggaaac cagtctcagt 600
 gtccaactct ctaacccttg aactgtgaga actctgagga caaagcagcg gatacaacct 660

30

40

caaaagacgt ctgtctacat tgaattggga tctgattctt ctgaagatac cgttaataag 720
 gcaacttatt gcagtggtggg agatcaagaa ttgttacaaa tcaccctca aggaaccagg 780
 gatgaaatca gtttggattc tgcaaaaaag gctgcttggt aattttctga gacggatgta 840
 acaataactg aacatcatca acccagtaat aatgatttga acaccactga gaagcgtgca 900
 gctgagaggc atccagaaaa gtatcagggt agttctgttt caaacttgca tgtggagcca 960
 tgtggcacia atactcatgc cagctcatta cagcatgaga acagcagttt attactcact 1020
 aaagacagaa tgaatgtaga aaaggctgea ttctgtaata aaagcaaaca gcttggttta 1080
 gcaaggagcc aacataacag atgggctgga agtaaggaaa catgtaatga tagggggact 1140
 cccagcacag aaaaaaggt agatctgaat gctgatcccc tgtgtgagag aaaagaatgg 1200
 aataagcaga aactgccatg ctacagagaat cctagagata ctgaagatgt tccttgata 1260
 acactaaata gcagcattca gaaagttaat gagtggtttt ccagaagtga tgaactgtta 1320
 ggttctgatg actcaccatga tggggagtct gaatcaaatg ccaaagttagc tgatgtattg 1380
 gcggttctaa atgaggtaga tgaatattct ggttcttcag agaaaataga cttactggcc 1440
 agtgatcctc atgaggcttt aatatgtaaa agtgaaagag ttcactccaa atcagtagag 1500
 agtaatatg aagacaaaat attgggaaa acctatcgga agaaggcaag cctcccac 1560
 ttaagccatg taactgaaaa tctaattata ggagcatttg ttactgagcc acagataata 1620
 caagagcgtc cctcacaana taaataaag cgtaaaagga gacctacatc aggcctcat 1680
 cctgaggatt ttatcaagaa agcagatttg gcagttcaaa agactcctga aatgataaat 1740
 cagggaacta accaaacgga gcagaatggt caagtgatga atattactaa tagtggatc 1800
 gagaataaaa caaaaggtga ttctattcag aatgagaaaa atcctaacc aatagaatca 1860
 ctgaaaaag aatctgcttt caaaacgaaa gctgaaccta taagcagcag tataagcaat 1920
 atggaactcg aattaaatat ccacaattca aaagcaccta aaaagaatag gctgaggagg 1980
 aagtcttota ccaggcatat tcatgcyctt gaactagtag tcagtagaaa tctaagccca 2040
 cctaattgta ctgaattgca aattgatagt tgttctagca gtgaagagat aaagaaaaaa 2100
 aagtacaacc aaatgccagt caggcacagc agaaacctac aactcatgga aggtaaagaa 2160
 cctgcaactg gagccaagaa gagtaacaag ccaaatgaac agacaagtaa aagacatgac 2220
 agcgatactt tcccagagct gaagttaaca aatgcacctg gttcttttac taagtgttca 2280
 aataccagtg aacttaaga atttgtcaat cctagccttc caagagaaga aaaagaagag 2340
 aaactagaaa cagttaaagt gtctaataat gctgaagacc ccaaagatct catgttaagt 2400

10

20

30

40

ggagaaaggg ttttgcaaac tgaaagatct gtagagagta gcagtatttc attggtacct 2460
 ggtactgatt atggcactca ggaaagtatc tcgttactgg aagttagcac tctagggag 2520
 gcaaaaaacag aaccaaataa atgtgtgagt cagtgtgcag catttgaaaa cccaaggga 2580
 ctaattcatg gttgttccaa agataataga aatgacacag aaggctttaa gtatccattg 2640
 ggacatgaag ttaaccacag tcgggaaaca agcatagaaa tggaagaaag tgaacttgat 2700
 gctcagtatt tcgagaatac attcaagggt tcaaagcgcc agtcatttgc tccgttttca 2760
 aatccaggaa atgcagaaga ggaatgtgca acattctctg cccactctgg gtccctaaag 2820
 aaacaaagtc caaaagtcac ttttgaatgt gaacaaaagg aagaaaatca aggaaagaat 2880
 gagtctaata tcaagcctgt acagacagtt aatatcactg caggctttcc tgtggttggt 2940
 cagaagata agccagtga taatgccaaa tgtagtatca aaggaggctc taggttttgt 3000
 ctatcatctc agttcagagg caacgaaact ggactcatta ctccaaataa acatggactt 3060
 ttacaaaacc catatcgtat accaccactt tttcccatca agtcatttgt taaaactaaa 3120
 tgtaagaaaa atctgctaga ggaaaacttt gaggaacatt caatgtcacc tgaagagaa 3180
 atgggaaatg agaacattcc aagtacagtg agcacaatta gccgtaataa cattagagaa 3240
 aatgttttta aagaagccag ctcaagcaat attaatgaag taggttccag tactaatgaa 3300
 gtgggctcca gtattaatga aataggttcc agtgatgaaa acattcaagc agaactaggt 3360
 agaaacagag gcccaaaatt gaatgctatg cttagattag gggttttgca acctgaggtc 3420
 tataaacaaa gtcttcctgg aagtaattgt aagcatcctg aaataaaaa gcaagaatat 3480
 gaagaagtag ttcagactgt taatacagat ttctctccat atctgatttc agataactta 3540
 gaacagccta tgggaagtag tcatgcatct caggtttgtt ctgagacacc tgatgacctg 3600
 ttagatgatg gtgaaataaa ggaagatact agttttgctg aaaatgacat taaggaaagt 3660
 tctgctgttt ttagcaaaag cgtccagaaa ggagagctta gcaggagtcc tagcccttcc 3720
 accatacac atttggctca gggttaccga agaggggcca agaaattaga gtccctcagaa 3780
 gagaacttat ctagtgagga tgaagagctt ccctgcttcc aacacttggt atttggtaaa 3840
 gtaaacaata taccttctca gtctactagg catagaccg ttgctaccga gtgtctgtct 3900
 aagaacacag aggagaattt attatcattg aagaatagct taaatgactg cagtaaccag 3960
 gtaatattgg caaaggcatc tcaggaacat caccttagtg aggaaacaaa atgttctgct 4020
 agcttgtttt cttcacagtg cagtgaattg gaagacttga ctgcaatac aaacaccag 4080
 gatcctttct tgattggttc ttccaaacaa atgaggcatc agtctgaaag ccagggagtt 4140
 ggtctgagtg acaaggaatt ggtttcagat gatgaagaaa gaggaacggg cttggaagaa 4200

10

20

30

40

aataatcaag aagagcaag catggattca aacttaggtg aagcagcatc tgggtgtgag 4260
agtgaacaa gcgtctctga agactgctca gggctatcct ctcagagtga cattttaacc 4320
actcagcaga gggataccat gcaacataac ctgataaagc tccagcagga aatggctgaa 4380
ctagaagctg tgttagaaca gcatgggagc cagccttcta acagctacc cttccatcata 4440
agtgactctt ctgcccttga ggacctgca aatccagaac aaagcacatc agaaaaagca 4500
gtattaactt cacagaaaag tagtgaatac cctataagcc agaatacaga aggcctttct 4560
gctgacaagt ttgagggtgc tgcagatagt tctaccagta aaaataaaga accaggagtg 4620
gaaaggtcat ccccttctaa atgcccatca ttagatgata ggtggtacat gcacagttgc 4680
tctgggagtc ttcagaatag aactaccca tctcaagagg agctcattaa gtttgtgat 4740
gtggaggagc aacagctgga agagtctggg ccacacgatt tgacggaaac atcttacttg 4800
ccaaggcaag atctagaggg aacccttac ctggaatctg gaatcagcct ctctctgat 4860
gacctgaat ctgatccttc tgaagacaga gcccagagt cagctcgtgt tggcaacata 4920
ccatcttcaa cctctgcatt gaaagtccc caattgaaag ttgcagaatc tgcccagagt 4980
ccagctgctg ctcatactac tgatactgct ggtataatg caatggaaga aagtgtgagc 5040
agggagaagc cagaattgac agcttcaaca gaaaggtca acaaaagaat gtccatggtg 5100
gtgtctggcc tgacccaga agaatttatg ctggtgtaca agtttgccag aaaacaccac 5160
atcactttaa ctaatctaact tactgaagag actactcatg ttgttatgaa aacagatgct 5220
gagtttgtgt gtgaacggac actgaaatat tttctaggaa ttgctggagg aaaatgggta 5280
gtagctatt tctgggtgac ccagtctatt aaagaagaa aatgctgaa tgagcatgat 5340
tttgaagtca gaggagatgt ggtcaatgga agaaaccacc aaggtccaaa gcgagcaaga 5400
gaatcccagg acagaaagat cttcaggggg ctagaatct gttgctatgg gcccttcacc 5460
aacatgcca cagatcaact ggaatggatg gtacagctgt gtggtgcttc tgtggtgaag 5520
gagctttcat cattcaccct tggcacaggt gtccacccaa ttgtggttgt gcagccagat 5580
gctggacagc aggacaatgg cttccatgca attgggcaga tgtgtgagcc acctgtggtg 5640
accgagagt ggggtgtgga cagtgtagca ctctaccagt gccaggagct ggacacctac 5700
ctgatacccc agatcccca cagccactac tgactgcagc cagccacagg tacagagccc 5760
aggaccccaa gaatgagctt acaaagtggc cttccagge cctgggagct cctctcactc 5820
tctagtcctt ctactgtcct ggtactaaa tttttatgt acatcagcct gaaaaggact 5880
tctggctatg caagggtccc ttaaagattt tctgctttaa gtctcccttg gaaatctgcc 5940

10

20

30

40

atgagcacia aattatggta atttttcacc tgagaagatt ttaaaacat ttaaacgcca 6000
 ccaattgagc aagatgctga ttcattatit atcagcccta ttctttctat tcaggctgtt 6060
 gttggcttag ggttggaagc acagagtggc ttggcctcaa gagaatagct ggtttcccta 6120
 agtttacttc tctaaaacc tgtgttcaca aaggcagaga gtcagaccct tcaatggaag 6180
 gagagtgtt gggatcgatt atgtgactta aagtcagaat agtccttggg cagttctcaa 6240
 atgttggagt ggaacattgg ggaggaaatt ctgaggcagg tattagaaat gaaaaggaaa 6300
 cttgaaacct gggcatggtg gctcacgcct gtaatcccag cactttggga ggccaagggtg 6360
 ggcagatcac tggaggtcag gagttcgaat ccagcctggc caacatggtg aaaccccatc 6420
 tctactaaaa atadagaaat tagccgtca tgggtgtgga caactgtaat ccagctact 6480
 caggtggcta aggcaggaga atcacttcag cccgggagggt ggaggttgca gtgagccaag 6540
 atcataccac ggcactccag cctgggtgac agtgagactg tggctcaaaa aaaaaaaaaa 6600
 aaaaggaaaa tgaaactagg aaaggttct taaagtctga gatataattg ctagatttct 6660
 aaagaatgtg ttctaaaaca gcagaagatt ttcaagaacc ggtttccaaa gacagtcttc 6720
 taattctca ttagtaataa gtaaaatgtt tattgttgta gctctggtat ataatccatt 6780
 cctcttaaaa tataagacct ctggcatgaa ttttcatat ctataaatg acagatccca 6840
 ccaggaagga agctgttgct ttctttgagg tgattttttt cctttgctcc ctgttgctga 6900
 aaccatacag cttcataaat aattttgctt gctgaaggaa gaaaaagtgt ttttcataaa 6960
 cccattatcc aggactgttt atagctgttg gaaggactag gtcttcccta gccccccag 7020
 tgtgcaaggg cagtgaagac ttgattgtac aaaatacgtt ttgtaaatgt tgtgctgtta 7080
 aactgcaaa taaacttggg agcaaaaca 7108

<210> 57
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 57
 ttttgaaaaa aataatttat tacagactct ttacacatt aacatggaac atttatacat 60
 atatcgatgt gctgatatga aatactaaat ttaaaggcaa acatttttac acaaaagtag 120
 ttgactccta ttttataaag atagatatta ataagttatc agagacattt aagagctaga 180
 ggcaattat tccaacagta atgcattcta tgotgaaagt aaactaagtt ttctgaacat 240
 gatgtcctgg atataatcac attcttctaa gctaaggaaa gggagctcat ttctgggaat 300
 acaaggccaa gaagggctct aacagcagta tcccagcagt gtgtttccag atttatt 357

10

20

30

40

<210> 58
 <211> 2443
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 58

```

cccccccccg cgcctgcccg ctctgcctgg gtcccttcgg ccgtacctct gcgtgggggc      60
tgctcccccg gctcccggtg cagacacccat gtacggattt gtgaatcacg ccctggagtt      120
gctggtgata cgcaattacg gccccgaggt gtgggaagac atcaaaaaag aggcacagtt      180
agatgaagaa ggacagtttc ttgtcagaat aatatatgat gactccaaaa cttatgattt      240
ggttgctgct gcaagcaaag tcctcaatct caatgctgga gaaatcctcc aaatgtttgg      300
gaagatgttt ttgctctttt gccaaagaatc tggttatgat acaatcttgc gtgtcctggg      360
ctctaattgc agagaatttc tacagaacct tgatgctctg cagaccacc ttgctaccat      420
ctaccagga atgctgacac cttcctttag gtgcactgat gcagaaaagg gcaaaggact      480
cattttgac tactactcag agagagaagg acttcaggat attgtcattg gaatcatcaa      540
aacagtggca caacaaatcc atggcactga aatagacatg aaggttatc agcaaagaaa      600
tgaagaatgt gatcatactc aatttttaat tgaagaaaa gagtcaaaag aagaggattt      660
ttatgaagat cttgacagat ttgaagaaaa tggtaaccag gaatcacgca tcagcccata      720
tacattctgc aaagcttttc cttttcatat aatatttgac cgggacctag tggtcactca      780
gtgtggcaat gctatataca gagttctccc ccagctccag cctgggaatt gcagccttct      840
gtctgtcttc tcgctggttc gtccctcatat tgatattagt ttccatggga tcctttctca      900
catcaatact gtttttgtat tgagaagcaa ggaaggattg ttggatgtgg agaaattaga      960
atgtgaggat gaactgactg ggactgagat cagctgctta cgtctcaagg gtcaaatgat     1020
ctacttacct gaagcagata gcatactttt tctatgttca ccaagtgtca tgaacctgga     1080
cgatttgaca aggagagggc tgtatctaag tgacatccct ctgcatgatg ccacgcgcga     1140
tcttgttctt ttgggagAAC aatttagaga ggaatacaaa ctaccccaag aactggaaat     1200
cctcactgac aggctacagc tcacgttaag agccctggaa gatgaaaaga aaaagacaga     1260
cacattgctg tattctgtcc tcctccgctc tgttgccaat gagctgcggc acaagcgtcc     1320
agtgcctgcc aaaagatatg acaatgtgac catcctcttt agtggcattg tgggcttcaa     1380
tgctttctgt agcaagcatg catctggaga aggagccatg aagatcgtca acctcctcaa     1440
cgacctctac accagatttg acacactgac tgattcccgg aaaaaccoat ttgtttataa     1500
ggtggagact gttggtgaca agtatatgac agtgagtggg ttaccagagc catgcattca     1560

```

10

20

30

40

ccatgcacga tccatctgcc acctggcctt ggacatgatg gaaattgctg gccaggttca 1620
 agtagatggt gaatctgttc agataacaat agggatacac actggagagg tagttacagg 1680
 tgtcatagga cagcgggatgc ctcgatactg tctttttggg aatactgtca acctcacaag 1740
 ccgaacagaa accacaggag aaaagggaaa aataaatgtg tctgaatata catacagatg 1800
 tcttatgtct ccagaaaatt cagatccaca attccacttg gagcacagag gcccagtgtc 1860
 catgaagggc aaaaaagaac caatgcaagt ttggtttcta tccagaaaaa atacaggaac 1920
 agaggaaaca aagcaggatg atgactgaat cttggattat ggggtgaaga ggagtacaga 1980
 ctaggttcca gttttctcct aacacgtgcc aagcccagga gcagttcttc cctatggata 2040
 cagatTTTTt tttgtccttg tccattacc ccaagactttc ttctagatat atctctcact 2100
 atccgttatt caaccttagc tctgctttct attacttttt aggccttagt atattatcta 2160
 aagtttggct tttgatgtgg atgatgtgag cttcatgtgt cttaaaatct actacaagca 2220
 ttacctaaca tggatgatctg caagtagtag gcaccaata aatatttgtt gaatttagtt 2280
 aatgaaact gaacagtgtt tggccatgtg tatatttata tcatgtttac caaatctgtt 2340
 tagtgttcca catatatgta tatgtatatt ttaatgacta taatgtaata aagtttatat 2400
 catgttggtg tatatcatca tagaaatcat tttctaaagg agt 2443

10

20

30

40

<210> 59
 <211> 440
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(440)
 <223> N IS A, C, G OR T

<400> 59
 ctctcatgag gagaatgtat tttaaacttg ggaagagtca taattctggg atgtttcaca 60
 tgtttgtcagc tttaaccttc tacagacaca ggcctctcc tctgtgagga gggacctctg 120
 gcatgtgtgg gtgtgtggg ggccctctc cctattagca gaaatgtgtt gggcatgagc 180
 cagggtttat gatttggatt gtgtcctgca cataacacct gtgagaatac aactggggac 240
 taggacaatg cgggaagcat attcttcatt agggcgggta accaaaaggc ttggctatac 300
 caaaggattc tgggtgggcc gggcacggty gcttcacacc tgtaatgcca gcactttggg 360
 gaggccaaag cgggtagatc nctttgaggt ncccggggnt ttcgagcccc nctgggggcc 420
 aacatggtga aanccctttt 440

10

<210> 60
 <211> 2587
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20

<400> 60
 ggcacgagga gagaaccgtg gctggcaaag atgattcagg cgattctggt tttcaacaac 60
 catgggaagc cacggctagt ccgcttctac cagcgtttcc cagaagaaat tcaacagcag 120
 atgttctgag agactttcca tctagtctc aagcgggatg acaacatctg taacttcttg 180
 gaggggtgaa gtttgattgg tggctctgac tacaaactga tctaccggca ctatgctacc 240
 ctctactttg tattttgtgt ggattcctca gagagtgaac ttggaatctt ggacctcacc 300
 cagggttttg tggaaactct ggataagtgt ttcgaaaatg tgtgtgaatt ggatttgatc 360
 ttccatatgg ataagtgca ctacatctc caggagggtg tgatgggtgg gatgggtgtg 420
 gaaacaaaca tgaatgaaat cgtggctcag attgaggctc aaaacaggct ggagaaatcc 480
 gaggggtggc tttcagcagc ccctgcgctg gctgtgtctg ctgtgaaaaa catcaacctg 540
 ccagagattc ctcggaacat caacattggc gatctcaaca tcaaagtcc caacctgtcc 600
 cagtttgtct gaggatcaag tattggcctg aatagagtc cttaagacaa gcaaagacaa 660
 gcaaggcaag cacgtctgga aacagaacct attttgagcc ttagaagagt caagcctcag 720

30

40

gacctgaaa ctttgtgtct ggggaagact gtttggcatg gaatagggaa gggattccta 780
 ttgacactgc tgggtgac ccagttctca catgtgcagt catgccgttc tctgatgcat 840
 acggccactg cagatgtgag gggccctgcc ttcctcagta gggagtcaac atgcccaggt 900
 catttgcacc tttacctctc acatggatgc tcccaaggggt tagggactgc attgagcagg 960
 cccacctgct tcccagaacc tccctactag ggctgagcac cttctctgag tagagtcttc 1020
 atccttagca ccacagactt ctgaggtcct gtgcccttta cttgctgggtg aggtgtcata 1080
 ggtagaaaag ggtggccct tcagatctgg ggtgtggtg agtggcaagt aagggcagaa 1140
 ttttaggaga accagagtca ccogctggct ctactgagat tgttacacc agaatccttt 1200
 tgtgtttttt tgtggttttt tttttgagg tggagtcttg ctctgtcacc caggctggag 1260
 tgctgtggtg caatctggc tcaactgcaac ctctgcttc cgggttcaag catttctcct 1320
 gtctcagcct cccagtagc tgggattaca ggcaccacc accatgcca getaattggt 1380
 gtatgtttag tagagacagg gtttcacat gttggccagg ctgggccga actcctggac 1440
 ctcaagtgat ctaccgcct tggcctcca aagtgtggc attacagtg tgagccaccg 1500
 tgccggcca ccagaatcct ttggtatagc caagcctttt ggttaccgcc tcatgaagaa 1560
 tatgcttccc gcattgtcct agtcccagtt gtattctcac aggtgttatg tgcaggacac 1620
 aatccaaatc ataaacctg ctcatgcca acacatttct gctaataagg agagggacc 1680
 accacacacc cacacatgcc agaggtcct cctcacagag gagagggcct gtgtctgtag 1740
 aaggttaaag ctgacaacat gtgaaacatc ccagaattat gactcttccc aagtttaaaa 1800
 tacattctcc tcatgagagc agaaggttg ttgctgtgtt gtgaatgat agctgcctcc 1860
 ataggaacc cactgccacc tggccagct tctggagcat gagaacctga gccagggta 1920
 ccctgtggg gcctggacat gacgcagct ggctgcgact aggagcagg ctgcctcttc 1980
 tccctccca aggtctgctt gtgggcacgc tctgttccct cagggtccat tctccaggg 2040
 cttaggcgcc cataaatgtt ctttctgtgg tggagttagg cctcctgctt ccatactgtc 2100
 gcatgggcta gatctcaggt gtggtgttga gccacctta gatgagggtc gcttcgagt 2160
 aaagttcca gcctgggccc ctcttgggccc ttctggctgg gacccctcag cctcctgatg 2220
 ctgttcagg gcaggtctga gaggtgccc agcagcacc ggtgtcagg ccacctgtt 2280
 ttocattttt gaacagcgt cctgtggtt tgtgccact gctcaataca gcctccgato 2340
 ctactcttg aaagctccat gataagaca gagatgggca gtgtgggtca gaaggtggg 2400
 cgcttctgt ggaagaggga agttaggtg aatagatc aaaaccctg atgtcattct 2460
 tttgaggggt tggattttct ttttctggc agacatttca gtacattcac atttctctca 2520

10

20

30

40

catttgctga atgtgagatc agaataaagg agatcggcgt ttatttcgta aaaaaaaaaa 2580
 aaaaaaa 2587

<210> 61
 <211> 346
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(346)
 <223> N IS A, C, G, OR T

10

<400> 61
 tatagaaaca gtctcacaat gttgcctagg ctgggtctca aactcctggc ctcaagcaat 60
 ccttcgcgct tggctcccaa agtgctggga ttacaggcgt gctactgtgc atggccagga 120
 aaaccttctt ctttttaaaa tgctctctat ataaacaaaa actgtgggtgg ataagtgtgg 180
 ccatacacag aagtctctct agaaaggtaa tcctatcaag cgtttttata aaaaaagcaa 240
 aagtgatttt taatcagctt ccttttttcc antaaaaagc ngttttaagg gagtattcng 300
 gaattcncgg aaaatccang gggaaaccaac cncatgggaa nctgta 346

<210> 62
 <211> 1785
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20

<400> 62
 agcctagtta cagattgcac tgcgtcagac tgttccacac ccagaagacy tcaggtgact 60
 tcagtctctg tgcagttgtg cagcagagga gactgcagac ttcggttgag gaaacgggta 120
 tttcatgtct cagggagttag gtttgtgcag ttacagcttt tctggtggta tgcataatta 180
 ataattgggc tgcaaagcag atcgtgacaa gagatggacg gtcagaagaa aaattggaag 240
 gacaaggttg ttgacctcct gtactggaga gacattaaga agactggagt ggtgtttggt 300
 gccagcctat tcctgctgct ttcattgaca gtattcagca ttgtgagcgt aacagcctac 360
 attgccttgg ccctgctctc tgtgaccatc agctttagga tatacaaggg tgtgatccaa 420
 gctatccaga aatcagatga aggccacca ttcagggcat atctggaatc tgaagttgct 480
 atatctgagg agttggttca gaagtacagt aattctgctc ttggctcatgt gaactgcacg 540
 ataaaggaac tcaggcgcct cttcttagtt gatgatttag ttgattctct gaagtttgca 600
 gtggtgatgt gggatatttac ctatgttggg gccttggtta atggtctgac actactgatt 660

30

40

ttggctctca ttccactcct cagtgttccct gttatattatg aacggcatca ggcacagata 720
 gatcattatc taggacttgc aaataagaat gttaaagatg ctatggctaa aatccaagca 780
 aaaatccctg gattgaagcg caaagctgaa tgaaaacgcc caaataatt agtaggagtt 840
 catctttaa ggggatattc atttgattat acgggggagg gtcagggag aacgaacctt 900
 gacgttgacg tgcagtttca cagatcgttg ttagatcttt attttagcc atgcactggt 960
 gtgaggaaaa attacctgtc ttgactgcca tgtgttcac atcttaagta ttgtaagctg 1020
 ctatgtatgg atttaaaccg taatcatatc tttttcctat ctgaggcact ggtggaataa 1080
 aaaacctgta tattttactt tgttcagat agtcttgccg catcttgga agttgcagag 1140
 atgggtggagc tagaaaaaaa aaaaaaaaaa gcccttttca gtttgtgcac tgtgtatggt 1200
 ccgtgtagat tgatgcagat tttctgaaat gaaatgttg tttagacgag atcataccgg 1260
 taaagcagga atgacaaagc ttgcttttct ggtatgttct aggtgtattg tgacttttac 1320
 tgttatatta attgccaata taagtaaata tagattatat atgtatagtg tttcaciaaag 1380
 cttagacctt taccttcag ccaccccaca gtgcttgata tttcagagtc agtcattggt 1440
 tatacatgtg tagttccaaa gcacataagc tagaagaaga aatatttcta ggagcactac 1500
 catctgtttt caacatgaaa tgccacacac atagaactcc aacaacatca atttcattgc 1560
 acagactgac tgtagttaat tttgtcacag aatctatggc tgaatctaat gctccaaaaa 1620
 tgttgtttgt tgcaaatacc aacattgtta tgccagaaat tttattcaa atgagattat 1680
 ccatgtggtt aactggactg acctaaactg ggaatgatg tgactgtaa gcaagtccat 1740
 aagcttgctt aaaaaaaaaa aaaaaagggg gaggttccctg ggggt 1785

<210> 63
 <211> 419
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 63
 tcattcaaca acaaacattt attgagcacc tactggtcag ggccttgaa cactagact 60
 cttagtcag tgccttcag gaccctggag gaccctctgc aatttggcct gagactccag 120
 ccagcagctg gaaactcctc gtccaggaga ctgtccaggt gaggagctca gcagtgagga 180
 gggcggacc catcagcca ctgccaacc tgcaatgcca ccaccatcct gtggtccaga 240
 gacatagaag tggcaggatg ggtctgggt gcagcacca tgggtgaggc aggatggggg 300
 gtccagtcag ctctgtcca tottaaagt ttttttttt ttttttgaga tgggagtctc 360
 actctgtcgc ccaggctgga gtgcaagtgg caagaatctc gggtaatgg aaagcttc 419

10

20

30

40

<210> 64
 <211> 2347
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 64

```

gcgcgggcggg catggctcgg gtggcgtggg ggctgctgtg gttgctgctg ggcagcgcgg      60
ggggcagta cgagaagtac agcttccggg gcttcccgcc cgaggacctg atgccgctgg      120
ccgcgggcgtg cgggcacgct ctggagcagt acgagggaga gagctggcgc gagagcgcgc      180
gctacctgga gggggcgtg cggctgcacc ggctcctgcg cgacagcgag gccttctgcc      240
acgccaactg cagcggcccc gcgcccgcg ccaagcccga tcccagcggc ggcgcgcag      300
acgagtgggc ctgcgagctg cggctcttcg gccgcgtcct ggagcagacc gcctgcctgc      360
ggcgtgcaa ggcgacgctg cccgccttcc aggtgcccta cccgcgcggc cagctgctgc      420
gtgacttcca gagccgctg ccctaccagt acctgcacta cgcgctgttc aaggctaacc      480
ggctggagaa ggcgggtggc gcggcctaca cttcctcca gaggaaccgg aagcacgagc      540
tgaccgcaa gtatctcaac tactatcagg ggatgctgga cgtcgcggac gagtccctca      600
cggacctaga ggcccagccc tacgagggcg tgttctccg ggctgtgaa gctctacaaca      660
gcggggattt ccgagcagc acggaggaca tggagcgggc cttgtcagag tacctggcag      720
tctttgcccg gtgcctggcc ggctgtgaa gggcccatga gcaggtggac ttcaaggact      780
tctaccggc catagcagat ctctttgcag agtccctgca gtgcaaggtg gactgtgagg      840
ccaatttgac cccaatgtg ggtggctact tcgtggacaa gttcgtggcc accatgtacc      900
actacctgca gtttgctac tataagttga atgatgtgcg ccaggctgcc cgcagcgcgg      960
ccagctacat gctcttcgac cccaaggaca gcgtcatgca gcagaacctg gtgtattacc     1020
ggttccaccg ggctcgtg ggcctggaag aggaggactt ccagccccgg gaggaggcca     1080
tgctctacca caaccagacc gccgagctgc gggagctgct ggagttcacc cacatgtacc     1140
tgcatcaga tgatgagatg gagctggagg agacagaacc gccctggag cctgaggatg     1200
ccctatctga cgccgagttt gagggggagg gtgactacga ggagggcatg tatgctgact     1260
ggtggcagga gccggtgccc aagggtgacg aggccgaggc tgagccagag cctgaactcg     1320
catgagaagg ggcaccccc caccgctcaa gcttgggaag cctggtgccc atggcccac     1380
ctcaccagc ctgggcagca gcaagaacta tttattaaa acttaagatg ggcaggtgc     1440
ggtggctcac acctgtaatc ccagcatttt gggaggccaa ggtgggtgga tcacttgagg     1500
ccaggagttc aagaccagcc tggccaacat gatgagacct ccgtctctac taaaatacat     1560

```

10

20

30

40

```

aaattagcog ggtgtggtgg caggcgctg aaatcccagc tactcaagag gctgaggcag 1620
gagaatcgct tgaacctggg aggcaaaggt tgcgggtgaac tgagattgcg ccaccgcaact 1680
ccagcctggg cgacagagcg agactccatc tttaaaaaaa aacaagacgg gccggcacgg 1740
tggctcacgc ctgtaatccc agcaactgaga gcccgatcac ttgaggtcag gagttcaaga 1800
cctgcctggc caacatggtg aaaccccatc totactaaaa aatacaaaaa ttagccaggc 1860
atggtggcac acacctgtaa tcgtagctga ggcaggagaa tcgcctgaac ccaggaggcg 1920
gagcctgagc tyagccgaga tcgtgccact gcaactccagc ctgggcgaca gactgagact 1980
ccatctcaaa aaaaaaaaaa aaaaacttaa gatggacaca gctgactgga ccccatcct 2040
gcctcaccca tgggtgctgc accccagacc catcctgcca cttctatgtc tctggaccac 2100
aggatggtgg tggcattgca ggttggcaag tgggctgatg gggctcgccc tctcactgc 2160
tgagctcctc acctggacag tctcctggac aaggagtctc cagctgctgg ctggagtctc 2220
aggccaaatt cgacagggtc ctccagggtc ctgaagagca ctggactaag agtctagtgg 2280
ttccagggcc ctgaccagta ggtgctcaat aaatgtttgt tgttgaatga aaaaaaaaaa 2340
aaaaaaa 2347

```

10

```

<210> 65
<211> 411
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

20

```

<400> 65
tgagactgag tctcgtctctg ttgccaggc tggagtgcag tggcgggact tcagctcact 60
gctacctctg cctcccgggt tcaagegatt ctctgcctc agcctcctga gtagctgaga 120
ctacaggcgt gcaccaccac gccagctaa ttttttgtaa ttttagcaga catggggttt 180
cactgtatta gccaggatgg tctcaatttc ctgaccttgt gatctacctg ccttggcctc 240
caaagagct gggattacag gcacgaacca ccgcacctgg ccaatcagca ataaattct 300
ttctatttta cccatttct tattaattca cacttcaaaa aagcatttcc tggaagtatt 360
tctaagtgtg atggtttgta atatataaca aatgaaaaga tgtaattaga t 411

```

30

```

<210> 66
<211> 1518
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 66
cggggcagga ggcacgcgcg cggctgaggc gaggtcgtctc ggcgcagctg ttgcggggcc 60

```

40

atggcgggga ccgcgctcaa gaggctgatg gccgagtaca aacaattaac actgaatcct	120	
ccggaaggaa ttgtagcagg ccccatgaat gaagagaact tttttgaatg ggaggcattg	180	
atcatgggccc cagaagacac ctgctttgag ttgggtgttt ttcctgccat cctgagtttc	240	
ccacttgatt acccgtaag tccccaaag atgagattta cctgtgagat gtttcatccc	300	
aacatctacc ctgatgggag agtctgcatt tccatcctcc acgcgccagg cgatgacccc	360	
atgggctacg agagcagcgc ggagcgggtgg agtcctgtgc agagtgtgga gaagatcctg	420	
ctgtcgggtg tgagcatgct ggcagagccc aatgacgaaa gtggagctaa cgtggatgcg	480	
tccaaaatgt ggcgcatga ccgggagcag ttctataaga ttgccaagca gatcgtccag	540	10
aagtctctgg gactgtgaga cctggcctcg cacaggcgcg cacacaccgc caagcagctc	600	
agcattctcc cccggcacac ttagtgacag tgatgctctg tgctggtagc aaacaaggca	660	
gacttgcaag aaccatggca tctttttttt ttttcaaacc tttcctactt caaacaggct	720	
tctctctga aatgatgact taatgtcgaa tattgacagc ttactgcagt tttacagtat	780	
tcctcacaaa gggcttcagg tagattatca gagctgtcag cactacctct ccccgctgaa	840	
accagcagtt catggcttcc tgtggattcc ctcccctcc ggagtgttga gggggttgta	900	
cctgccagac ttccagggga cgatggaata ccagaaacgc tccttctgaa gaaatggggc	960	
cctgtagctg cagcacaggg gaagggcccgc gcacccttcc tgggtccttc ctggttccct	1020	20
gtgggcccga tgaggagtcc attacttctc ttcttctctc atattttaca ggcagatgct	1080	
tttcttataa tctaattaca tcttttcatt tgttatata tacaaccat cacacttaga	1140	
aatacttcca ggaaatgctt ttttgaagtg tgaattaata agaaatgggg taaatagaaa	1200	
agaaatttat tgctgattgg ccagggtcgg tggttcgtgc ctgtaatccc agctctttgg	1260	
gaggccaagg caggtagatc acaaggtcag gaaattgaga ccatcctggc taatacagtg	1320	
aaaccccatg tctgctaaaa ttacaaaaaa ttagctgggc gtggtggtgc acgcctgtag	1380	
tctcagctac tcaggaggct gaggcaggag aatcgcttga acccgggagg cagaggtagc	1440	
agtgagctga agtcccgcc ctcactcca gcctgggcaa cagagcgaga ctcagtctca	1500	
aaaaaaaaa aaaaaaaaa	1518	30

<210> 67
 <211> 396
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature
 <222> (1)..(396)
 <223> N IS A, C, G, OR T

<400> 67
 agcaatacat gtttatcata gaaatttaag aacctaagta atacaaagaa agtaaggatt 60
 acctttaatt aagaacctaa gtaatacaaa gaaagtaagg attaccttta atcaataaac 120
 aaagataaac ttttggaggg agcatatacc attccagtc ctaagtaagg ttttaatact 180
 cagattccag anttctgatc aatcaatgpc tatgtttcac acttctttta attaaaaaat 240
 tttctatctt tacatatctt aggtgactga nttaccatgg gcgtaattga ggagtttggg 300
 atttattatg ggtacattcc gatttctatt taatacatan gggtaaccgg atttaaaatt 360
 ttaggccnat ttggggtaaa tactaaccat acaggg 396

10

<210> 68
 <211> 2529
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 68
 cttggctctt acaatgctca cttgttttca caatgcagca aaatgaaatg ccttagaaaa 60
 agagtaacat tccagaaaac ggtgtaattt attttcttc ctttaattgcc ccatctgtgg 120
 aggatttctt tgctgaacac cacatcaag ggatcttctg catttaaaat agaagaggca 180
 tcatgctgaa gagggagggg aaggtccaac cttacactaa aacctggat ggagatggg 240
 gatggatgat tgtgattcat ttttctctgg tgaatgtgtt tgtgatggg atgaccaaga 300
 cttttgcaat tttctttgtg gtctttcaag aagagtttga aggcacctca gagcaaattg 360
 gttggattgg atccatcatg tcatctcttc gtttttctgc aggtccctg gttgctatta 420
 tttgtgacat acttggagag aaaactacct ccattcttgg ggctttctgt gttactggtg 480
 gatatctgat cagcagctgg gccacaagta ttcttttct tttgtgtgact atgggacttc 540
 taccgggttt gggttctgct ttcttatacc aagtggctgc tgtggtaact accaaatact 600
 tcaaaaaacg attggctctt totacagcta ttgcccgttc tgggatggga ctgacttttc 660
 ttttggcacc ctttcaaaa ttctgatag atctgtatga ctggacagga gccttataat 720
 tatttggagc tatcgcattg aatttgggtgc cttctagtat gctcttaaga cccatccata 780
 tcaaaagtga gaacaattct ggtattaaag ataaaggcag cagtttctct gcacatggtc 840
 cagaggcaca tgcaacagaa acacactgcc atgagacaga agagtctacc atcaaggaca 900
 gtactacgca gaaggctgga ctacctagca aaaatttaac agtctcacia aatcaaagtg 960
 aagagttcta caatgggctt aacaggaaca gactgttatt aaagatgat gaagaaagtg 1020

20

30

40

ataaggttat ttcgtggagc tgcaacaac tgtttgacat ttctctcttt agaaatcctt 1080
 tcttctacat atttacttgg tcttttctcc tcagtcagtt agcatacttc atcctacct 1140
 ttcacctggg agccagagcc aaaacactgg ggattgacat catggatgcc tcttaccttg 1200
 tttctgtagc aggtatcctt gagacgggtca gtcagattat ttctggatgg gttgctgac 1260
 aaaactggat taagaagtat cattaccaca agtcttacct catcctctgc ggcatcacta 1320
 acctgcttgc tcctttagcc accacatttc cactacttat gacctacacc atctgctttg 1380
 ccatctttgc tgggtggttac ctggcattga tactgcctgt actggttgat ctgtgtagga 1440
 attctacagt aaacaggttt ttgggacttg ccagtttctt tgctgggatg gctgtccttt 1500
 ctggaccacc tatagcaggc tggttatatg attataccca gacatacaat ggctctttct 1560
 acttctctgg catatgctat ctctctctct cagtttctct tttttttgta ccattggcgg 1620
 aaagatggaa aaacagtctg acctgaaaga aagaagactg caatcaagtg agagctaaac 1680
 aaaagaaaac ctaactaat gtcattggaa acaaaagctt gaaagaaaca catcgcatct 1740
 acatttgtaa catgagaagg aaaacaattt tttttttttt ttttttgaga cggagtctcg 1800
 ctctttcgcc caggctggag tgcagtggcg caatctcgcc tcactgtaat ctccgcctcc 1860
 tgggttcaag ggattctctt gctcagcct cccaagtagc tgggactaca ggcacacgcc 1920
 accacacca gctaattttt tgtattttta gtagaggcgg ggtttcacca tgttagccag 1980
 gatggtctcc atctcctgac ctctgctatc gccgccttg tcctccaaag tgctgggatt 2040
 acaggcatga gccactgggc gcggccagat aagtttttaa ggttccttct tgctttagca 2100
 ttctgagaaa tgtctaattg gtagtaagac aagagtaata gcaacctgta ttgttagtat 2160
 ttaaccaaat aggtctaaat tttaatcagg taccttatgt attaaataga aatcggaatg 2220
 taccataata aatccaaact ctcaattacg ccattgtaat tcagtcacta aaatatgtaa 2280
 agatagaaaa ttttttaatt taaagaagtg tgaacatag ccattgattg atcagaattc 2340
 tggaatctga atattaaaac cttacttagt gactggaatg gtatatgctc cctccaaaag 2400
 tttatctttg ttatttgatt aaaggtaatc cttactttct ttgtattact taggttctca 2460
 attaaaggta atccttactt tctttgtatt acttaggttc ttaaatttct atgataaaca 2520
 tgtattgct 2529

10

20

30

<210> 69
 <211> 130
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(130)
 <223> N IS A, C, G, OR T

<400> 69
 ttttttttta caaagcaggg agagggtcatg ttggtctgga acgcgtcaca ggggggacgt 60
 gccgcggcac catgtggggg gctcgtctgt ggggagggtt gcccactgg gancctgggg 120
 acggaggcct 130

<210> 70
 <211> 2438
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

<400> 70
 ccggcggggg cgcccgagg agcggagggc gccgggctgc ggaacgcgaa gccggaggcg 60
 cgggaccctg cacgcggccc gggggcccat gtgagcgcca tgcggcgccg cgcagcccgg 120
 ggaccggccc cgccgcccc agggcccgga ctctcgctgt tgcgctgct gccgctgccg 180
 ctgctgctgc tgctggcct ggggaccgc gggggctgc cgcgcccgc acccgcccg 240
 cgcgcccagg acctcagcct gggagtggag tggctaagca gytccggtta cctgccccg 300
 gctgacccca caacagggca gctgcagacg caagaggagc tgtctaaggc catcacagcc 360
 atgcagcagt ttggtggcct ggaggccacc ggcacccctgg acgaggccac cctggccctg 420
 atgaaaacc cacgctgctc cctgccagac ctccctgtcc tgaccaggc tcgcaggaga 480
 cgccaggctc cagccccca caagtggaac aagaggaaacc tgtcgtggag ggtccggacg 540
 ttcccacggg actcaccact ggggacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 600
 aaggtctgga gcgacattgc gccctgaac ttccacgagg tggcgggag caccgcccac 660
 atccagatcg acttctcca ggcgaccat aacgacgct accccttcga cgccccggc 720
 ggcaccgtgg cccacgcctt ctccccggc caccaccaca ccgcccggga caccacttt 780
 gacgatgacg aggcctggac ctcccgctcc tcggatgcc acgggatgga cctgtttgca 840
 gtggctgtcc acgagtttg ccacgccatt ggggtaagcc atgtggccgc tgcacactcc 900
 atcatgccc cgtactacca gggcccgtg ggtgaccgc tgcgctacgg gctcccctac 960
 gaggacaagg tgcgctctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 1020
 cagcccagg agcctcccct gctgcccggg ccccagaca accggtccag cgccccgcc 1080
 aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cgggtggcca gatccgggt 1140
 gaagctttct tottcaagg caagtacttc tggcggctga cgcgggaccg gcacctggtg 1200

20

30

40

tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 1260
 gtggacgccg tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 1320
 tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1380
 agcctcccgc ctggcggcat cgacgctgcc ttctcctggg ccacaatga caggacttat 1440
 ttctttaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggcacat ggaccccggc 1500
 taccocgcc cagagccccct gtggaggggt gtccccagca cgctggacga cgccatgcc 1560
 tggcccgacg gtgcctccta cttcttcctg gcccaggagt actggaaagt gctggatggc 1620
 gagctggagg tggcaccccg gtaccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1680
 gactcacagg ccgatggatc tgtggctgcg ggcgtggacg cggcagaggg gccccgcgc 1740
 cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacgggt acgaggtctg ctcatgcacc 1800
 tctggggcat cctctcccc gggggcccca ggcccactgg tggctgccac catgctgctg 1860
 ctgctgccgc cactgtcacc aggcgcctcg tggacagcgg cccaggccct gacgctatga 1920
 cacacagcgc gagcccatga gaggacagag gcggtgggac agcctggcca cagagggcaa 1980
 ggactgtgcc ggagtccctg ggggaggtgc tggcgcggga tgaggacggg ccacctggc 2040
 accggaaggc cagcagaggg cacggcccgc caggcctggg caggctcagg tggcaaggac 2100
 ggagctgtcc octagtgagg gactgtgttg actgacgagc cgaggggtgg ccgctccaga 2160
 agggtgccca gtcaggccgc accgccgcca gcctcctccg gcctggagg gagcatctcg 2220
 ggctgggggc ccaccctct ctgtgccggc gccaccaacc ccaccacac tgctgctgg 2280
 tgctcccgc ggccacagg gcctccgtcc ccaggctccc agtgggycag ccctcccac 2340
 agacgagccc ccacatggt gccggggcac gtccccctg tgacgcttc cagaccaaca 2400
 tgacctctcc ctgctttgta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2438

10

20

30

40

【 図 1 】

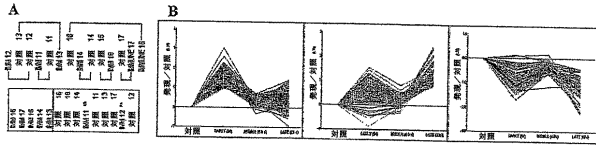


図1. 免疫前および免疫後のデータセットのクラスター分析
 A: 非監視下自己組織化マップを用いて、免疫前（対照）または免疫後（IMM、免疫後6～8日）の個体が比較された。上段パネル、全遺伝子分析由来の特性；下段パネル、不変遺伝子の除去後の特性。個体（11～18と呼ばれる）が、ひとくくりにされた。
 B: K平均分析は、遺伝子発現の類似性に基づき、3つの別々のクラスターを同定した。データは、X軸に示された実験群の対照群に対する比の自然対数として表される。個々の線は、時間経過での個々の遺伝子の発現比を表す。

【 図 2 】

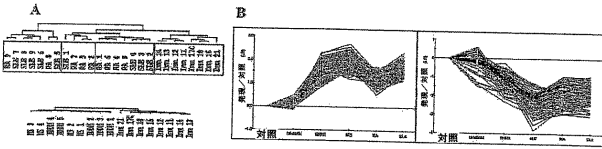


図2. クラスター分析による免疫および自己免疫疾患分類群の比較
 A: 免疫（免疫後6～8日）、RA、およびSLE群は、階層的クラスター分析アルゴリズムを用いて分析された。免疫、MS、および1型糖尿病群が、同様の分析の対象とされた。
 B: K平均分析は、全4つの自己免疫疾患群において、一様に過剰発現された遺伝子（左パネル）または低発現された遺伝子（右パネル）の2つの別々のクラスターを同定した。データは、免疫群またはそれぞれの自己免疫疾患群（1型糖尿病、MS、RA、またはSLE）の対照に対する比の自然対数として表される。

【 図 3 】

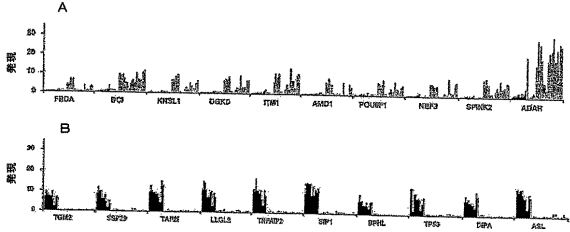


図3. 自己免疫疾患における最も低発現遺伝子および過剰発現遺伝子の個体ベースの分析
 個々の遺伝子の発現レベルは、10の対照個体（■）および25の自己免疫疾患の個体（□）の個体間で比較された。10の最も過剰発現遺伝子（A）および低発現遺伝子（B）が分析された。

【 図 4 】

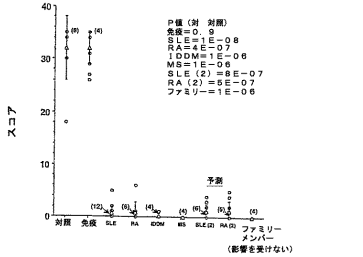


図4. 自己免疫疾患の分類および予測
 スコア（Y軸）は、異なる集団から分類されたそれぞれの個体群料（X軸）について示される。P値は、レジェンドで表される。該スコアをもたらすために利用された35の遺伝子（遺伝子記号および受託番号）は、TGM2、SSP29、TAF21、LLGL2、TNFAIP2、S1P1、BPHL、TP53、DIPA、ASL、DKFZp58601922、MAN1A1、R09503、LOC51643、BMP8、ORC1L、W04674、R04175、CDH1、SUDD、EPB72、CDKN1B、CASP6、TXK、MYO1B、LIF、HSJ2、BRCA1、GUCY1B3、AP3S2、N68565、SC65、UBE2G2、SLC16A4、およびMMP17であった。

【 手続補正書 】

【 提出日 】平成17年1月14日 (2005.1.14)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】明細書

【 補正対象項目名 】配列表

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 配列表 】

2006503587000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/15449		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
IPC(7) : C12Q 1/68; C12P 19/34 US CL : 435/6, 91.2				
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) U.S. : 435/6, 91.2				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X --- A	US 6,183,968 B1 (BANDMAN et al.) 06 February 2001(06.02.2001), column 11, lines 46-67 and column 12, lines 14-30.	1-9, 16-19, 26-33, 40 ----- 10-15, 20-25, 34-39		
Y --- A	WO 98/15654 A1 (SRL, INC.) 16 April 1998(16.04.1998), page 9, lines 23-25.	41, 47 ----- 42-46		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 </td> <td style="width: 50%; border: none;"> "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 </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 17 June 2004 (17.06.2004)		Date of mailing of the international search report 30 JUN 2004		
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer <i>Richard R. Horlick</i> Richard R. Horlick Telephone No. (703) 308-0196		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/15449

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
USPAT, DERWENT WPI, MEDLINE, BIOSIS
search terms: autoimmune, expression, profile, array, lupus, arthritis, sclerosis, BRCA1a

フロントページの続き

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 1 2 M	1/00	(2006.01)	C 1 2 N 15/00	F
			C 1 2 M 1/00	A

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 トーマス・エム・オーン
 アメリカ合衆国 3 7 0 6 9 テネシー州フランクリン、ブロムリー・パーク・レイン 1 1 7 番

(72) 発明者 ナンシー・ジェイ・オルセン
 アメリカ合衆国 3 7 2 2 0 テネシー州ナッシュビル、ブルックウッド・レイン 1 1 3 8 番

F ターム(参考) 4B024 AA11 BA08 BA10 BA11 BA12 BA14 BA36 BA80 CA04 HA14
 4B029 AA07 BB20 CC08 FA15
 4B063 QA01 QA19 QQ03 QQ08 QQ42 QQ52 QR32 QR56 QR82 QS25
 QS34 QX02

专利名称(译)	预测自身免疫疾病的方法		
公开(公告)号	JP2006503587A	公开(公告)日	2006-02-02
申请号	JP2004553404	申请日	2003-05-16
[标]申请(专利权)人(译)	凡德比特大学		
申请(专利权)人(译)	范德比尔特大学		
[标]发明人	トーマスエムオーン ナンシージェイオルセン		
发明人	トーマス・エム・オーン ナンシー・ジェイ・オルセン		
IPC分类号	C12Q1/68 C12Q1/02 G01N33/53 G01N37/00 C12N15/09 C12M1/00		
CPC分类号	C12Q1/6883 C12Q2600/158 Y02A90/24		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A C12Q1/02 G01N33/53.M G01N37/00.102 C12N15/00.A C12N15/00.F C12M1/00.A		
F-TERM分类号	4B024/AA11 4B024/BA08 4B024/BA10 4B024/BA11 4B024/BA12 4B024/BA14 4B024/BA36 4B024/BA80 4B024/CA04 4B024/HA14 4B029/AA07 4B029/BB20 4B029/CC08 4B029/FA15 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR32 4B063/QR56 4B063/QR82 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02		
代理人(译)	小島 一晃		
优先权	60/381055 2002-05-16 US		
其他公开文献	JP2006503587A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了检测在对比度的自身免疫性疾病的方法，这是它从受试者的生物样品取出;确定所述生物样品中的至少两个基因的表达水平;并且将每个基因的表达水平与标准进行比较，其中所述比较检测受试者中自身免疫疾病的存在。还提供了用于实施本发明方法的组合物和试剂盒。

【図1】

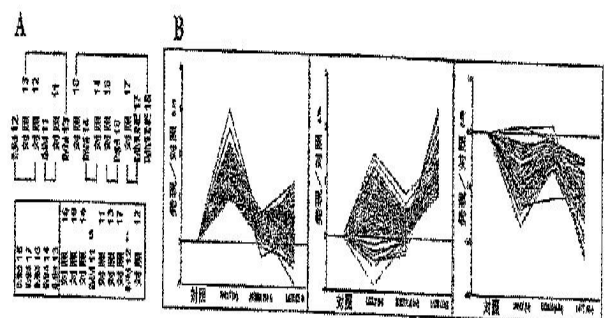


図1. 免疫前および免疫後のデータセットのクラスター分析

A. 免疫前および免疫後のデータセットのクラスター分析の結果を示す dendrogram。B. 免疫前および免疫後のデータセットのクラスター分析の結果を示す line graph。C. 免疫前および免疫後のデータセットのクラスター分析の結果を示す line graph。