

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003 - 47469

(P2003 - 47469A)

(43)公開日 平成15年2月18日(2003.2.18)

(51)Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト* (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 0 1 K 67/027	2 G 0 4 5
A 0 1 K 67/027		A 6 1 K 39/395	D 4 B 0 2 4
A 6 1 K 38/00			N 4 B 0 6 3
39/395		A 6 1 P 37/00	4 B 0 6 4
		C 0 7 K 14/705	4 B 0 6 5
審査請求 未請求 請求項の数 33 O L (全 55数) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2001 - 216025(P2001 - 216025)

(22)出願日 平成13年7月16日(2001.7.16)

特許法第30条第1項適用申請有り 2001年4月20日 THE AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, INC.発行の「THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, VOL.276,NO.16,2001」に発表

(71)出願人 396020800

科学技術振興事業団

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(72)発明者 藤原 作平

大分県大分郡挾間町医大ヶ丘2 - 1 4 - 306

(74)代理人 100107984

弁理士 廣田 雅紀

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヒト表皮自己抗原蛋白質及びその遺伝子

(57)【要約】

【課題】 ヒト表皮自己抗原に関する蛋白質及び該蛋白質をコードする遺伝子に関し、特に皮膚等の自己免疫疾患の診断や免疫療法に応用することができ、ヒトの皮膚や消化管の粘膜に存在する抗原蛋白質やかかる抗原蛋白質のエピトープ、それらをコードするDNA、及びかかる蛋白質等を用いた、エピブラキン活性促進物質又は抑制物質等のスクリーニング方法や、自己免疫疾患治療薬や、自己免疫疾患診断キット等を提供すること。

【解決手段】 自己免疫性水疱症患者の血清が認識するヒト450kDaのヒト表皮自己抗原であるエピブラキンのcDNAを単離し、全塩基配列及びアミノ酸配列を決定し、さらに患者血清が特異的に認識する抗原エピトープを同定した。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 以下の(a)又は(b)の蛋白質をコードする遺伝子。

(a)配列番号 2 に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質
(b)配列番号 2 に示されるアミノ酸配列において、1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつエピブラキン活性を有する蛋白質

【請求項 2】 配列番号 1 に示される塩基配列若しくはその相補的配列又はこれらの配列の一部若しくは全部を含む配列からなる DNA。

【請求項 3】 請求項 2 記載の遺伝子を構成する DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、かつエピブラキン活性を有する蛋白質をコードする DNA。

【請求項 4】 配列番号 2 に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質。

【請求項 5】 配列番号 2 に示されるアミノ酸配列において、1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつエピブラキン活性を有する蛋白質。

【請求項 6】 請求項 4 又は 5 記載の蛋白質の一部からなり、自己免疫性水疱症患者血清に結合することを特徴とするペプチド。

【請求項 7】 ペプチドが請求項 4 又は 5 記載の抗原エピトープであることを特徴とする請求項 6 記載のペプチド。

【請求項 8】 ペプチドが配列番号 3 に示されるアミノ酸配列からなることを特徴とする請求項 6 又は 7 記載のペプチド。

【請求項 9】 請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質又は請求項 6 ~ 8 のいずれか記載のペプチドと、マーカー蛋白質及び/又はペプチドタグとを結合させた融合蛋白質又は融合ペプチド。

【請求項 10】 請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質又は請求項 6 ~ 8 のいずれか記載のペプチドに特異的に結合する抗体。

【請求項 11】 抗体がモノクローナル抗体であることを特徴とする請求項 10 記載の抗体。

【請求項 12】 抗体がポリクローナル抗体であることを特徴とする請求項 10 記載の抗体。

【請求項 13】 請求項 10 ~ 12 のいずれか記載の抗体が特異的に結合する組換え蛋白質又はペプチド。

【請求項 14】 請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質又は請求項 6 ~ 8 のいずれか記載のペプチドを発現することができる発現系を含んでなる宿主細胞。

【請求項 15】 請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質又は請求項 6 ~ 8 のいずれか記載のペプチドをコードする遺伝子機能が染色体上で欠損した非ヒト動物。

【請求項 16】 請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質又は請求項 6 ~ 8 のいずれか記載のペプチドを過剰発現する

非ヒト動物。

【請求項 17】 非ヒト動物が、マウス又はラットである請求項 15 又は 16 記載の非ヒト動物。

【請求項 18】 請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質、請求項 6 ~ 8 のいずれか記載のペプチド、又は請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質又は請求項 6 ~ 8 のいずれか記載のペプチドを発現している細胞膜と、被検物質とを用いることを特徴とするエピブラキン活性促進又は抑制物質のスクリーニング方法。

【請求項 19】 請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質又は請求項 6 ~ 8 のいずれか記載のペプチドを発現している細胞と、被検物質とを用いることを特徴とするエピブラキン活性促進若しくは抑制物質又は該蛋白質若しくはペプチドの発現促進若しくは抑制物質のスクリーニング方法。

【請求項 20】 請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質又は請求項 6 ~ 8 のいずれか記載のペプチドを発現している細胞が、請求項 14 記載の宿主細胞であることを特徴とする請求項 19 記載のエピブラキン活性促進若しくは抑制物質又は該蛋白質若しくはペプチドの発現促進若しくは抑制物質のスクリーニング方法。

【請求項 21】 請求項 15 ~ 17 のいずれか記載の非ヒト動物と、被検物質とを用いることを特徴とするエピブラキン活性促進若しくは抑制物質、又は請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質又は請求項 6 ~ 8 のいずれか記載のペプチドの発現促進若しくは抑制物質のスクリーニング方法。

【請求項 22】 請求項 18 ~ 21 のいずれか記載のスクリーニング方法により得られるエピブラキン活性促進物質。

【請求項 23】 請求項 18 ~ 21 のいずれか記載のスクリーニング方法により得られるエピブラキン活性抑制物質。

【請求項 24】 請求項 19 ~ 21 のいずれか記載のスクリーニング方法により得られる請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質又は請求項 6 ~ 8 のいずれか記載のペプチドの発現促進物質。

【請求項 25】 請求項 19 ~ 21 のいずれか記載のスクリーニング方法により得られる請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質又は請求項 6 ~ 8 のいずれか記載のペプチドの発現抑制物質。

【請求項 26】 請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質、請求項 6 ~ 8 のいずれか記載のペプチド、請求項 13 記載の組換え蛋白質若しくはペプチド、又は請求項 10 ~ 12 のいずれか記載の抗体を有効成分として含有する自己免疫疾患治療薬。

【請求項 27】 自己免疫疾患が、自己免疫性水疱症であることを特徴とする請求項 26 記載の自己免疫疾患治療薬。

【請求項 28】 請求項 4 又は 5 記載の蛋白質をコード

するDNA又はRNAのアンチセンス鎖の全部又は一部からなる自己免疫疾患の診断用プローブ。

【請求項29】 自己免疫疾患が、自己免疫性水疱症であることを特徴とする請求項28記載の診断用プローブ。

【請求項30】 請求項28又は29記載の診断用プローブ及び/又は請求項10～12のいずれか記載の抗体を含有することを特徴とする自己免疫疾患診断薬。

【請求項31】 自己免疫疾患が、自己免疫性水疱症であることを特徴とする請求項30記載の自己免疫疾患診断薬。

【請求項32】 請求項28若しくは29記載の診断用プローブ、及び/又は請求項30若しくは31記載の自己免疫疾患診断薬を含有することを特徴とする自己免疫疾患診断キット。

【請求項33】 自己免疫疾患が、自己免疫性水疱症であることを特徴とする請求項32記載の自己免疫疾患診断キット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、エピブラキン活性を有する蛋白質若しくはペプチド及びそれをコードするエピブラキン遺伝子、並びにかかる蛋白質・ペプチドを用いた、エピブラキン活性促進物質又は抑制物質等のスクリーニング方法、自己免疫疾患治療薬、及び自己免疫疾患診断キット等に関する。

【0002】

【従来の技術】ブラキンは多くの自己免疫水疱性疾患において、表皮に存在する標的抗原蛋白質と考えられており、デスモブラキンは、表皮細胞において細胞内で中間径線維と結合して、細胞構造を維持する役割を果たしていると考えられている。デスモブラキンの基本構造の解明に引き続き、BPAG1、プレクチン、エンボブラキン、ペリブラキン等の多くの関連蛋白質が同定されてきた(J. Biol. Chem. 265, 2603-2612, 1990; J. Biol. Chem. 266, 12555-12559, 1991; J. Biol. Chem. 266, 17784-17790, 1991; J. Cell Biol. 114, 83-99, 1991; Genes Dev. 10, 1724-1735, 1996; J. Cell Biol. 134, 715-729, 1996; J. Cell Biol. 139, 1835-1849, 1997)。これらの蛋白質は、「ブラキンファミリー」というファミリーとして知られている(Exp. Dermatol. 5, 237-246, 1996)。このファミリーのほぼすべてのメンバーは、共通の構造を有しており、セントラルロッドドメインにより分断された、球状のアミノ末端領域及びカルボキシ末端領域をもつと考えられている。多くのブラキンは上記2つの球状領域において、いくつかの相同領域構造が同定されているのに対し、セントラルドメインには7連子のリピート配列が豊富にみられ、二量体を形成する相手とともに平行な α ヘリカル-コイルドコイル構造を形成すると考えられている(Int. J. Biol. 50

Macromol. 14, 145-153, 1992)。このモデル構造から、デスモブラキンIは細胞内でホモ二量体を形成することが知られている(J. Biol. Chem. 264, 8310-8318, 1989)。初期の調査により、ブラキンのカルボキシ末端領域が、中間径フィラメントへの結合に関与していることが明らかになっている(J. Cell Biol. 123, 691-705, 1993; J. Cell Biol. 121, 607-619, 1993; J. Cell Biol. 134, 1455-1467, 1996)。デスモブラキン及びBPAG1のアミノ末端領域は、デスモソーム又はヘミデスモソームに結合すると考えられている。さらに、プレクチンとBPAG1におけるいくつかのスプライス・フォームには、アミノ末端にアクチン結合領域や微小管結合領域を有するものがあり、こうした領域は、マイクロフィラメント及び/又は微小管と、中間径フィラメントとの間の結合を媒介するという報告もなされている(Cell 86, 655-665, 1996; Cell 98, 229-238, 1998; Hum. Mol. Genet. 8, 2461-2472, 1999)。プレクチン又はデスモブラキンが関与するいくつかの遺伝病の研究、及びBPAG1ヌルマウスの研究により、特定の組織において、各種のブラキンは正常な組織において重要な役割を果たすことが知られている(Genes Dev. 10, 1724-1735, 1996; J. Clin. Invest. 97, 2289-2298, 1996; Hum. Mol. Genet. 8, 143-148, 1999; Cell 81, 233-243, 1995)。また、表皮に存在するブラキンは多くの自己免疫性水疱症疾患の標的抗原であると考えられており、これらのブラキンは特定の疾患のマーカーとして使用できると考えられている(J. Biol. Chem. 266, 12555-12559, 1991; J. Clin. Invest. 89, 1775-1782, 1992; J. Invest. Dermatol. 109, 365-369, 1997; J. Invest. Dermatol. 112, 153-156, 1999)。しかし、それらの病理学的役割は未だ明らかにはされていない。

【0003】本発明者らは、数年前に、臨床的及び病理学的面から水疱性類天疱瘡に似た表皮下水疱性疾患患者について報告している(J. Dermatol. 19, 610-613, 1992)。イムノブロット分析により、かかる患者の血清は、230kDa蛋白質(BPAG1)や180kDaの水疱性天疱瘡抗原には反応しなかったものの、450kDaの表皮ポリペプチドと反応することが明らかとなった。かかるポリペプチドは、ヒトケラチノサイト、並びにHeLa細胞、KB細胞及びA431細胞を含む形質転換細胞株において発現していた(Dermatology 189, 120-122, 1994)。上記ポリペプチドの分子構造を決定するため、かかる患者血清を用いてヒトケラチノサイトcDNAライブラリーをスクリーニングしたところ、二種類のcDNAを単離することができた。一方は、ラットプレクチンに対して相溶性が高い蛋白質をコードするcDNAが得られ、もう一方は、プレクチンに対して部分的に相溶性を示し、これまで同定されていない新規蛋白質をコードするcDNAであった(J. Invest. Dermatol. 106, 1025-1030, 1996)。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、ヒト表皮自己抗原に関する蛋白質及び該蛋白質をコードする遺伝子に関し、特に皮膚等の自己免疫疾患の診断や免疫療法に応用することができ、ヒトの皮膚や消化管の粘膜に存在する抗原蛋白質やかかる抗原蛋白質のエピトープ、それらをコードするDNA、及びかかる蛋白質等を用いた、エピブラキン活性促進物質又は抑制物質等のスクリーニング方法や、自己免疫疾患治療薬や、自己免疫疾患診断キット等を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意研究し、自己免疫性水疱症患者の血清が認識するヒト450kDaのヒト表皮自己抗原であるエピブラキンのcDNAを単離し、全塩基配列及びアミノ酸配列を決定し、さらに患者血清が特異的に認識する抗原エピトープを同定した。かかる配列情報からエピブラキンの構造を調べたところ、ブラキンファミリーに属するが分子のほぼ全体にわたりデスモブラキンのカルボキシ末端のBドメイン類似構造が13個分布し、棒状ドメイン、アミノ末端ドメインが認められず、構造上他のブラキン分子と大きく異なっていることがわかった。また、エピブラキンは肝臓、小腸、大腸、唾液腺、胃、虫垂に発現しており、その他、全表皮、特に基底細胞層より上層部や、エクリン汗腺及び毛包の細胞や、食道における基底層を含むすべての重層扁平上皮や、耳下腺の腺細胞、並びに、胃及び大腸の粘膜上皮細胞等に発現することがわかった。本発明は、以上のような知見に基づき完成するに至ったものである。

【0006】すなわち本発明は、以下の(a)又は(b)の蛋白質をコードする遺伝子(a)配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質(b)配列番号2に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつエピブラキン活性を有する蛋白質(請求項1)や、配列番号1に示される塩基配列若しくはその相補的配列又はこれらの配列の一部若しくは全部を含む配列からなるDNA(請求項2)や、請求項2記載の遺伝子を構成するDNAとストリンジントな条件下でハイブリダイズし、かつエピブラキン活性を有する蛋白質をコードするDNA(請求項3)や、配列番号2に示されるアミノ酸配列からなる蛋白質(請求項4)や、配列番号2に示されるアミノ酸配列において、1若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつエピブラキン活性を有する蛋白質(請求項5)や、請求項4又は5記載の蛋白質の一部からなり、自己免疫性水疱症患者血清に結合することを特徴とするペプチド(請求項6)や、ペプチドが請求項4又は5記載の抗原エピトープであることを特徴とする請求項6記載のペプチド(請求項7)や、ペプチドが配列番号3に示さ

れるアミノ酸配列からなることを特徴とする請求項6又は7記載のペプチド(請求項8)に関する。

【0007】また本発明は、請求項4若しくは5記載の蛋白質又は請求項6～8のいずれか記載のペプチドと、マーカー蛋白質及び/又はペプチドタグとを結合させた融合蛋白質又は融合ペプチド(請求項9)や、請求項4若しくは5記載の蛋白質又は請求項6～8のいずれか記載のペプチドに特異的に結合する抗体(請求項10)や、抗体がモノクローナル抗体であることを特徴とする請求項10記載の抗体()や、(請求項11)や、抗体がポリクローナル抗体であることを特徴とする請求項10記載の抗体(請求項12)や、請求項10～12のいずれか記載の抗体が特異的に結合する組換え蛋白質又はペプチド(請求項13)や、請求項4若しくは5記載の蛋白質又は請求項6～8のいずれか記載のペプチドを発現することができる発現系を含んでなる宿主細胞(請求項14)や、請求項4若しくは5記載の蛋白質又は請求項6～8のいずれか記載のペプチドをコードする遺伝子機能が染色体上で欠損した非ヒト動物(請求項15)や、請求項4若しくは5記載の蛋白質又は請求項6～8のいずれか記載のペプチドを過剰発現する非ヒト動物(請求項16)や、非ヒト動物が、マウス又はラットである請求項15又は16記載の非ヒト動物(請求項17)に関する。

【0008】さらに本発明は、請求項4若しくは5記載の蛋白質、請求項6～8のいずれか記載のペプチド、又は請求項4若しくは5記載の蛋白質又は請求項6～8のいずれか記載のペプチドを発現している細胞膜と、被検物質とを用いることを特徴とするエピブラキン活性促進又は抑制物質のスクリーニング方法(請求項18)や、請求項4若しくは5記載の蛋白質又は請求項6～8のいずれか記載のペプチドを発現している細胞と、被検物質とを用いることを特徴とするエピブラキン活性促進若しくは抑制物質又は該蛋白質若しくはペプチドの発現促進若しくは抑制物質のスクリーニング方法(請求項19)や、請求項4若しくは5記載の蛋白質又は請求項6～8のいずれか記載のペプチドを発現している細胞が、請求項14記載の宿主細胞であることを特徴とする請求項19記載のエピブラキン活性促進若しくは抑制物質又は該蛋白質若しくはペプチドの発現促進若しくは抑制物質のスクリーニング方法(請求項20)や、請求項15～17のいずれか記載の非ヒト動物と、被検物質とを用いることを特徴とするエピブラキン活性促進若しくは抑制物質、又は請求項4若しくは5記載の蛋白質又は請求項6～8のいずれか記載のペプチドの発現促進若しくは抑制物質のスクリーニング方法(請求項21)に関する。

【0009】また本発明は、請求項18～21のいずれか記載のスクリーニング方法により得られるエピブラキン活性促進物質(請求項22)や、請求項18～21のいずれか記載のスクリーニング方法により得られるエピ

ブラキン活性抑制物質（請求項 23）や、請求項 19～21 のいずれか記載のスクリーニング方法により得られる請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質又は請求項 6～8 のいずれか記載のペプチドの発現促進物質（請求項 24）や、請求項 19～21 のいずれか記載のスクリーニング方法により得られる請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質又は請求項 6～8 のいずれか記載のペプチドの発現抑制物質（請求項 25）や、請求項 4 若しくは 5 記載の蛋白質、請求項 6～8 のいずれか記載のペプチド、請求項 13 記載の組換え蛋白質若しくはペプチド、又は請求項 10～12 のいずれか記載の抗体を有効成分として含有する自己免疫疾患治療薬（請求項 26）や、自己免疫疾患が、自己免疫性水疱症であることを特徴とする請求項 26 記載の自己免疫疾患治療薬（請求項 27）や、請求項 4 又は 5 記載の蛋白質をコードする DNA 又は RNA のアンチセンス鎖の全部又は一部からなる自己免疫疾患の診断用プローブ（請求項 28）や、自己免疫疾患が、自己免疫性水疱症であることを特徴とする請求項 28 記載の診断用プローブ（請求項 29）や、請求項 28 又は 29 記載の診断用プローブ及び / 又は請求項 10～12 のいずれか記載の抗体を含有することを特徴とする自己免疫疾患診断薬（請求項 30）や、自己免疫疾患が、自己免疫性水疱症であることを特徴とする請求項 30 記載の自己免疫疾患診断薬（請求項 31）や、請求項 28 若しくは 29 記載の診断用プローブ、及び / 又は請求項 30 若しくは 31 記載の自己免疫疾患診断薬を含有することを特徴とする自己免疫疾患診断キット（請求項 32）や、自己免疫疾患が、自己免疫性水疱症であることを特徴とする請求項 32 記載の自己免疫疾患診断キット（請求項 33）に関する。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の蛋白質としては、配列番号 2 で示されるエピブラキンや、配列番号 2 で示されるアミノ酸配列において、1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつエピブラキン活性を有する蛋白質等を挙げることができる。上記エピブラキン活性とは、自己免疫性水疱症患者血清と結合するか、細胞内で中間径フィラメントを束ねる機能をいう。なお、本件蛋白質はその DNA 配列情報等に基づき公知の方法で調製することができ、その由来は特に制限されるものではない。また、本発明の対象となるペプチドとしては、本発明の蛋白質の一部からなり、自己免疫性水疱症患者血清に結合するものであればどのようなものでもよく、好ましくは IYQAMWK（配列番号 3）等のアミノ酸配列からなる抗原エピトープを具体的に例示することができる。上記本発明の対象となる蛋白質及びペプチド、並びにこれら蛋白質及びペプチドに特異的に結合する抗体が特異的に結合する組換え蛋白質及びペプチドを総称して、以下「本件蛋白質・ペプチド」ということがある。なお、本件蛋白質・ペプチドは

その DNA 配列情報等に基づき公知の方法で調製することができ、かかる抗原の由来はヒトに限定されるものではない。

【0011】本発明の対象となる DNA としては、上記本件蛋白質をコードするものであればどのようなものでもよく、例えば、配列番号 2 に示されるエピブラキンをコードする DNA や、配列番号 2 で示されるアミノ酸配列において、1 若しくは数個のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつエピブラキン活性を有する蛋白質等をコードする DNA や、配列番号 1 に示される塩基配列又はその相補的配列並びにこれらの配列の一部又は全部を含む配列からなる DNA を具体的に挙げることができる。これらはその DNA 配列情報等に基づき、例えばヒト、マウス、ラット等の遺伝子ライブラリーや cDNA ライブラリーなどから公知の方法により調製することができる。

【0012】また、配列番号 1 に示される塩基配列又はその相補的配列並びにこれらの配列の一部又は全部を含む配列からなる DNA をプローブとして、各種 DNA ライブラリーに対してストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションを行ない、該プローブにハイブリダイズする DNA を単離することにより、新規のエピブラキン活性を有する蛋白質をコードする DNA を得ることもできる。こうして得られる DNA も本発明の範囲である。かかる本発明の DNA を取得するためのハイブリダイゼーションの条件としては、例えば、42 でのハイブリダイゼーション、及び 1×SSC、0.1%の SDS を含む緩衝液による 42 での洗浄処理を挙げることができる、65 でのハイブリダイゼーション、及び 0.1×SSC、0.1%の SDS を含む緩衝液による 65 での洗浄処理をより好ましく挙げることができる。なお、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーに影響を与える要素としては、上記温度条件以外に種々の要素があり、当業者であれば、種々の要素を適宜組み合わせ、上記例示したハイブリダイゼーションのストリンジェンシーと同等のストリンジェンシーを実現することが可能である。

【0013】本発明の融合蛋白質や融合ペプチドとしては、本件蛋白質・ペプチドとマーカー蛋白質及び / 又はペプチドタグとが結合しているものであればどのようなものでもよく、マーカー蛋白質としては、従来知られているマーカー蛋白質であれば特に制限されるものではなく、例えば、アルカリフォスファターゼ、抗体の Fc 領域、HRP、GFPなどを具体的に挙げることができ、また本発明におけるペプチドタグとしては、Myc タグ、His タグ、FLAG タグ、GST タグなどの従来知られているペプチドタグを具体的に例示することができる。かかる融合蛋白質は、常法により作製することができ、Ni-NTA と His タグの親和性を利用したエピブラキン活性を有する蛋白質等の精製や、T 細胞誘導

活性を有する蛋白質の検出や、エピブラキン活性を有する蛋白質等に対する抗体の定量、天疱瘡及び類天疱瘡等の自己免疫水疱症疾患、重層扁平上皮あるいは粘膜上皮由来の腫瘍などの診断用マーカーなどとして、また当該分野の研究用試薬としても有用である。

【0014】本発明の前記蛋白質やペプチドに特異的に結合する抗体としては、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、一本鎖抗体、ヒト化抗体等の免疫特異的な抗体を具体的に挙げることができ、これらは上記本件蛋白質・ペプチド、融合蛋白質や融合ペプチド等の全部又は一部を抗原として用いて常法により作製することができるが、その中でもモノクローナル抗体がその特異性の点でより好ましい。かかるモノクローナル抗体等の抗体は、例えば、天疱瘡及び類天疱瘡等の自己免疫水疱症疾患、重層扁平上皮あるいは粘膜上皮由来の腫瘍などの診断、ミサイル療法等の治療ばかりでなく、天疱瘡及び類天疱瘡等の自己免疫水疱症疾患、重層扁平上皮あるいは粘膜上皮由来の腫瘍の発症機構を明らかにする上で有用である。

【0015】上記の本発明の抗体は、慣用のプロトコルを用いて、動物（好ましくはヒト以外）に本件蛋白質・ペプチド若しくはエピトープを含むその断片、又は該蛋白質を膜表面に発現した細胞を投与することにより産生され、例えばモノクローナル抗体の調製には、連続細胞系の培養物により産生される抗体をもたらす、ハイブリドーマ法（Nature 256, 495-497, 1975）、トリオーマ法、ヒトB細胞ハイブリドーマ法（Immunology Today 4, 72, 1983）及びE B V - ハイブリドーマ法（MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, pp.77-96, Alan R. Liss, Inc., 1985）など任意の方法を用いることができる。

【0016】本発明の上記本件蛋白質・ペプチドに対する一本鎖抗体をつくるために、一本鎖抗体の調製法（米国特許第4,946,778号）を適用することができる。また、ヒト化抗体を発現させるために、トランスジェニックマウス又は他の哺乳動物等を利用したり、上記抗体を用いて、本件蛋白質・ペプチドを発現するクローンを単離・同定したり、アフィニティークロマトグラフィーでそのポリペプチドを精製することもできる。本件蛋白質・ペプチドやその抗原エピトープを含むペプチドに対する抗体は、前記のように各種癌の診断や治療に使用できる可能性がある。そして、これら抗体が特異的に結合する組換え蛋白質又はペプチドも、前記のように本発明の本件蛋白質・ペプチドに包含される。

【0017】また前記モノクローナル抗体等の抗体に、例えば、FITC（フルオレセインイソシアネート）又はテトラメチルローダミンイソシアネート等の蛍光物質や、¹²⁵I、³²P、¹⁴C、³⁵S又は³H等のラジオアイソトープや、アルカリホスファターゼ、ペルオキシダーゼ、β - ガラクトシダーゼ又はフィコエリトリン等の酵

素で標識したものや、グリーン蛍光蛋白質（GFP）等の蛍光発光蛋白質などを融合させた融合蛋白質を用いることによって、本件蛋白質・ペプチドの機能解析を行うことができる。また本件発明の抗体を用いる免疫学的測定方法としては、RIA法、ELISA法、蛍光抗体法、ブランク法、スポット法、血球凝集反応法、オクタロニー法等の方法を挙げることができる。

【0018】本発明はまた、上記本件蛋白質・ペプチドを発現することができる発現系を含んでなる宿主細胞に関する。かかる本件蛋白質・ペプチドをコードする遺伝子の宿主細胞への導入は、Davisら（BASIC METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY, 1986）及びSambrookら（MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 1989）などの多くの標準的な実験室マニュアルに記載される方法、例えば、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE - デキストラン媒介トランスフェクション、トランスベクション(transvection)、マイクロインジェクション、カチオン性脂質媒介トランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、スクレープローディング (scrape loading)、弾丸導入(ballistic introduction)、感染等により行うことができる。そして、宿主細胞としては、大腸菌、ストレプトミセス、枯草菌、ストレプトコッカス、スタフィロコッカス等の細菌原核細胞や、酵母、アスペルギルス等の真菌細胞や、ドロソフィラS2、スポドプテラSf9等の昆虫細胞や、L細胞、CHO細胞、COS細胞、HeLa細胞、C127細胞、BALB/c3T3細胞（ジヒドロ葉酸レダクターゼやチミジンキナーゼなどを欠損した変異株を含む）、BHK21細胞、HEK293細胞、BOWES悪性黒色腫細胞等の動物細胞や、植物細胞等を挙げることができる。

【0019】また、発現系としては、上記本件蛋白質・ペプチドを宿主細胞内で発現させることができる発現系であればどのようなものでもよく、染色体、エピソーム及びウイルスに由来する発現系、例えば、細菌プラスミド由来、酵母プラスミド由来、SV40のようなパポバウイルス、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、鶏痘ウイルス、仮性狂犬病ウイルス、レトロウイルス由来のベクター、バクテリオファージ由来、トランスポゾン由来及びこれらの組合せに由来するベクター、例えば、コスミドやファージミドのようなプラスミドとバクテリオファージの遺伝的要素に由来するものを挙げることができる。この発現系は発現を起こさせるだけでなく発現を調節する制御配列を含んでいてもよい。

【0020】上記発現系を含んでなる宿主細胞やかかる細胞の細胞膜、またかかる細胞を培養して得られる本件蛋白質・ペプチドは、後述するように本発明のスクリーニング方法に用いることができる。例えば、細胞膜を得る方法としては、F. Pietri-Rouxel（Eur. J. Bioche

m., 247, 1174-1179, 1997)らの方法などを用いることができる。また、かかる本件蛋白質・ペプチドを細胞培養物から回収し精製するには、硫酸アンモニウムまたはエタノール沈殿、酸抽出、アニオンまたはカチオン交換クロマトグラフィー、ホスホセルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、ハイドロキシアパタイトクロマトグラフィーおよびレクチンクロマトグラフィーを含めた公知の方法、好ましくは、高速液体クロマトグラフィーが用いられる。特に、アフィニティークロマトグラ

フィーに用いるカラムとしては、例えば、本件蛋白質・ペプチドに対する抗体を結合させたカラムや、上記本件蛋白質・ペプチドに通常のペプチドタグを付加した場合は、このペプチドタグに親和性のある物質を結合したカラムを用いることにより、本件蛋白質・ペプチドを得ることができる。上記本件蛋白質・ペプチドの精製方法は、ペプチド合成の際にも適用することができる。

【0021】本発明において、上記本件蛋白質・ペプチドをコードする遺伝子機能が染色体上で欠損した非ヒト動物とは、染色体上の本件蛋白質・ペプチドをコードする遺伝子の一部若しくは全部が破壊・欠損・置換等の遺伝子変異により不活性化され、本件蛋白質・ペプチドを発現する機能を失なった非ヒト動物をいい、また、本件蛋白質・ペプチドを過剰発現する非ヒト動物としては、野生型非ヒト動物に比べてかかる本件蛋白質・ペプチドを大量に産生する非ヒト動物を具体的に提示することができる。そして、本発明における非ヒト動物としては、マウス、ラット等の齧歯目動物などの非ヒト動物を具体的に挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

【0022】ところで、メンデルの法則に従い出生してくるホモ接合体非ヒト動物には、本件蛋白質・ペプチド欠損型又は過剰発現型とその同腹の野生型とが含まれ、これらホモ接合体非ヒト動物における欠損型又は過剰発現型とその同腹の野生型を同時に用いることによって個体レベルで正確な比較実験をすることができることから、野生型の非ヒト動物、すなわち本件蛋白質・ペプチドをコードする遺伝子機能が染色体上で欠損又は過剰発現する非ヒト動物と同種の動物、さらには同腹の動物を、例えば下記に記載する本発明のスクリーニングに際して併用することが好ましい。かかる本件蛋白質・ペプチドをコードする遺伝子機能が染色体上で欠損又は過剰発現する非ヒト動物の作製方法を、エピブラキンノックアウトマウスやエピブラキントランスジェニックマウスを例にとって以下説明する。

【0023】例えば、エピブラキン蛋白質をコードする遺伝子機能が染色体上で欠損したマウス、すなわちエピブラキンノックアウトマウスは、マウス遺伝子ライブラリーからPCR等の方法により得られた遺伝子断片を用いて、ヒトエピブラキンと相同性を有するマウスエピ

ラキンをコードする遺伝子をスクリーニングし、スクリーニングされたマウスエピブラキンをコードする遺伝子をウイルスベクター等を用いてサブクローンし、DNAシーケンシングにより特定する。このクローンのマウスエピブラキンをコードする遺伝子の全部又は一部をpMC1ネオ遺伝子カセット等に置換し、3'末端側にジフテリアトキシンAフラグメント(DT-A)遺伝子や単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ(HSV-tk)遺伝子等の遺伝子を導入することによって、ターゲットベクターを作製する。

【0024】この作製されたターゲットベクターを線状化し、エレクトロポレーション(電気穿孔)法等によってES細胞に導入し、相同的組換えを行い、その相同的組換え体の中から、G418やガンシクロピア(GANC)等の抗生物質により相同的組換えを起こしたES細胞を選択する。また、この選択されたES細胞が目的とする組換え体かどうかをサザンブロット法等により確認することが好ましい。その確認されたES細胞のクローンをマウスの胚盤胞中にマイクロインジェクションし、かかる胚盤胞を仮親のマウスに戻し、キメラマウスを作製する。このキメラマウスを野生型のマウスとインタークロスさせると、ヘテロ接合体マウスを得ることができる。また、このヘテロ接合体マウスをインタークロスさせることによって、本発明のエピブラキンノックアウトマウスを作製することができる。また、エピブラキンノックアウトマウスにおいてエピブラキンの発現能が欠失しているかどうかを確認する方法としては、例えば、上記の方法により得られたマウスからRNAを単離してノーザンブロット法等により調べたり、またこのマウスにおけるエピブラキンの発現をウエスタンブロット法等により直接調べる方法がある。

【0025】エピブラキンのトランスジェニックマウスは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ等に由来するエピブラキンをコードするcDNAに、チキンβ-アクチン、マウスニューロフィラメント、SV40等のプロモーター、及びラビットβ-グロビン、SV40等のポリA又はイントロンを融合させて導入遺伝子を構築し、該導入遺伝子をマウス受精卵の前核にマイクロインジェクションし、得られた卵細胞を培養した後、仮親のマウスの輸卵管に移植し、その後被移植動物を飼育し、産まれた仔マウスから前記cDNAを有する仔マウスを選択することにより、トランスジェニックマウスを創製することができる。また、cDNAを有する仔マウスの選択は、マウスの尻尾等より粗DNAを抽出し、導入したエピブラキンをコードする遺伝子をプローブとするドットハイブリダイゼーション法や、特異的プライマーを用いたPCR法等により行うことができる。

【0026】また、上記本件蛋白質・ペプチドをコードする遺伝子若しくはDNA、本件蛋白質・ペプチド、本件蛋白質・ペプチドとマーカー蛋白質及び/又はペプチ

10

20

30

40

50

ドタグとを結合させた融合蛋白質、本件蛋白質・ペプチドに対する抗体、本件蛋白質・ペプチドを発現することができる発現系を含んでなる宿主細胞等は、以下に具体的に説明するように、天疱瘡及び類天疱瘡等の自己免疫水疱症疾患、重層扁平上皮あるいは粘膜上皮由来の腫瘍などの治療や診断に有用であり、エピブラキン活性の促進又は抑制物質のスクリーニングや本件蛋白質・ペプチドの発現の促進又は抑制物質のスクリーニングに用いることができるばかりでなく、天疱瘡及び類天疱瘡等の自己免疫水疱症疾患、重層扁平上皮あるいは粘膜上皮由来の腫瘍などの発症のメカニズムの解明にも使用することができる。

【0027】本発明の免疫誘導活性促進又は抑制物質のスクリーニング方法としては、前記本発明の本件蛋白質・ペプチド又は本件蛋白質・ペプチドを発現している細胞膜と、被検物質とを用いる方法や、前記本件蛋白質・ペプチドを発現している細胞と、被検物質とを用いる方法や、本件蛋白質・ペプチドのノックアウトマウスやトランスジェニックマウス等の非ヒト動物と、被検物質とを用いる方法等を挙げることができる。また、前記本件蛋白質・ペプチドを発現している細胞と、被検物質とを用いる方法や、本件蛋白質・ペプチドのノックアウトマウスやトランスジェニックマウス等の非ヒト動物と、被検物質とを用いる方法等は本件蛋白質・ペプチドの発現促進若しくは抑制物質のスクリーニング方法に用いることができる。

【0028】上記本件蛋白質・ペプチド又は本件蛋白質・ペプチドを発現している細胞膜と被検物質とを用いるスクリーニング方法としては、本件蛋白質・ペプチド又は細胞膜表面に発現している本件蛋白質・ペプチドと、被検物質とを接触せしめ、該本件蛋白質・ペプチドのエピブラキン活性を測定・評価する方法を具体的に挙げることができる。また、本件蛋白質・ペプチドを発現している細胞と、被検物質とを用いるスクリーニング方法としては、本件蛋白質・ペプチドを発現している細胞と被検物質とを接触せしめ、該本件蛋白質・ペプチドのエピブラキン活性や本件蛋白質・ペプチドの発現量の変化を測定・評価する方法を具体的に挙げることができる。

【0029】前記本件蛋白質・ペプチドをコードする遺伝子機能が染色体上で欠損した非ヒト動物又は本件蛋白質・ペプチドを過剰発現する非ヒト動物と、被検物質とを用いたスクリーニング方法としては、これら非ヒト動物から得られる細胞又は組織と、被検物質とをインビトロで接触せしめ、該本件蛋白質・ペプチドのエピブラキン活性や本件蛋白質・ペプチドの発現量の変化を測定・評価する方法や、前記本件蛋白質・ペプチドをコードする遺伝子機能が染色体上で欠損した非ヒト動物又は本件蛋白質・ペプチドを過剰発現する非ヒト動物にあらかじめ被検物質を投与した後、該非ヒト動物から得られる細胞又は組織における該本件蛋白質・ペプチドのエピブラ

キン活性や本件蛋白質・ペプチドの発現量の変化を測定・評価する方法や、前記本件蛋白質・ペプチドをコードする遺伝子機能が染色体上で欠損した非ヒト動物又は本件蛋白質・ペプチドを過剰発現する非ヒト動物にあらかじめ被検物質を投与した後、該非ヒト動物における該本件蛋白質・ペプチドのエピブラキン活性や本件蛋白質・ペプチドの発現量の変化を測定・評価する方法などを具体的に挙げることができる。

【0030】また上記スクリーニング方法により得られる本発明のエピブラキン活性促進物質や発現促進物質は、エピブラキン活性の促進や本件蛋白質・ペプチドの発現の促進を必要としている患者の治療等に用いることができる。また、上記スクリーニング方法により得られる本発明のエピブラキン活性抑制物質や発現抑制物質は、エピブラキン活性の抑制や本件蛋白質・ペプチドの発現の抑制を必要としている患者の治療等に用いることができる。本発明の本件蛋白質・ペプチド又はこれに対する抗体は、天疱瘡及び類天疱瘡等の自己免疫水疱症疾患、重層扁平上皮あるいは粘膜上皮由来の腫瘍などに対する治療薬の有効成分として用いることができ、また、ミサイル療法に用いることもできる。これらの治療薬は、経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与剤としては散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの固形製剤あるいはシロップ剤、エリキシル剤などの液状製剤とすることができる。また、非経口投与剤として注射剤、経皮製剤あるいは座薬等とすることができる。これらの製剤は活性成分に薬理学的、製剤学的に認容される助剤を加えることにより常法に従って製造することができる。助剤としては、例えば、経口剤および粘膜投与剤にあっては、軽質無水ケイ酸、澱粉、乳糖、結晶セルロース、乳糖カルシウム等の賦形剤、カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤などの製剤用成分が、また注射剤にあっては、生理食塩水、マンニトール、プロピレングリコール等の溶解剤ないし溶解補助剤、界面活性剤などの懸濁化剤などの製剤用成分が、さらに外用剤にあっては、水性ないし油性の溶解剤ないし溶解補助剤、粘着剤などの製剤用成分が使用される。また、投与量は、対象疾患の種類、患者の年齢、性別、体重、症状、投与形態に応じて適宜決定することができる。

【0031】さらに本発明の本件蛋白質・ペプチドをコードするDNA又はRNAのアンチセンス鎖の全部又は一部を天疱瘡及び類天疱瘡等の自己免疫水疱症疾患、重層扁平上皮あるいは粘膜上皮由来の腫瘍などの診断用プローブとすることができ、また、かかる診断用プローブや本件蛋白質・ペプチドに特異的に結合する抗体を含有する本発明の診断薬、診断キット等を用いると、天疱瘡及び類天疱瘡等の自己免疫水疱症疾患、重層扁平上皮あるいは粘膜上皮由来の腫瘍などを診断することができる。上記診断用プローブとしては、本件蛋白質・ペプチ

ドをコードする DNA (cDNA) 又は RNA (cRNA) のアンチセンス鎖の全部又は一部であり、プローブとして成立する程度の長さ (少なくとも 20 ベース以上) を有するものが好ましい。かかる検出に用いられる検体としては、被験者の細胞、例えば血液、尿、唾液、組織等の生検から得ることができるゲノム DNA や、RNA 又は cDNA を具体的に挙げることができるがこれらに限定されるものではなく、かかる検体を使用する場合、PCR 等により増幅したものをを用いてもよい。

【0032】

【実施例】以下に、実施例を掲げてこの発明を更に具体的に説明するが、この発明の範囲はこれらの例示に限定されるものではない。

実施例 1 (ヒト表皮自己抗原をコードするオーバーラップ cDNA クローンの単離)

文献 (J. Invest. Dermatol. 106, 1025-1030, 1996) 記載の方法でイムノスクリーニングを行い、HeLa 細胞由来 λgt11 ライブラリー (Clontech Laboratories 社製) を用いてエクステンションクロニングにより単離されたクローン pE450-D の 5' 末端をプローブとして用い、ランダムプライム (random-primed) cDNA で HeLa 細胞由来 λgt11 ライブラリー (Clontech Laboratories 社製) をスクリーニングした。(図 1)。クローン Ep24 の最長クローンを単離し、5 個のオーバーラップクローン (クローン Ep28、Ep11、Ep2、Ep79、及び Ep21) を同定した。なお、これらのクローンの同定は Ep24 の 5' 末端由来のプローブを用いて 5' RACE により行った。また、上記 HeLa 細胞 cDNA ライブラリーのスクリーニングを再び行い、クローン Ep1 及び Ep5 を得た。クローン Ep5 では、推定開始コドンの ATG はインフレーム終止コドンの後に存在していた。

【0033】下流のクロニングは、クローン pE450-C の 3' 末端をプローブとして用い、上記と同様に HeLa 細胞 cDNA ライブラリーをスクリーニングすることにより行った (図 1)。かかるスクリーニングにより、ほとんど同一の数個のクローンと、TGA を含む 1 個のクローン (クローン Ep12) を単離した。これらの結果、かかるクローンは 3' 末端側に 1602 bp の高い相同性を示すリピータ配列を有することがわかった。クローン pE450-C 及び pE450-D はともに、かかるリピータ配列領域において一部重複していたが、この領域は 5 個の相同性の強いリピータ配列を有するため、この領域において相当する位置の同定はできなかった。次に、クローン Ep12 の 3' 末端領域由来の特異的プライマーを使って cDNA ライブラリーを作製した。6.3 kb の長さがある最長のクローン Ep115 を、いくつかの長さが短いクローン (Ep150 及び Ep104) と共に単離した。1.6 kb のリピータ配列領域由来の特異的プライマーを使って cDNA ライブラリーを作製し、

1 個のクローン (Ep4) を単離した。

【0034】3' 末端のリピータ配列領域を単離するため、HeLa 細胞のポリ(A)⁺RNA から cDNA ライブラリーを作製した。cDNA 合成キット (Life Technologies 社製) を用いて cDNA を合成した。トレハロースを添加してかかるキットの規定の手順を変更し、第一鎖合成反応 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 520-524, 1998) を行った。第一鎖合成に用いた特異的プライマーとしては、クローン Ep115 には 5'-CCAGACACAAC AAGTATGCC-3' (P1; 配列番号 4) を、クローン Ep4 には 5'-TAGCGCTTGACCGAGTCCATC-3' (P2; 配列番号 5) を使用した。得られた第一鎖 cDNA に EcoRI アダプターを結合させた後、pUC18 (Amersham Pharmacia Biotech 社製) の EcoRI サイトに挿入し、プラスミドライブラリーを作製した。各ライブラリーのスクリーニングは、特異的プローブを用いて行った。3' 末端のリピータ配列領域及びそのギャップ配列の大きさを確認する為、5'-TCGAGAAGCAGGAAACCA-3' (P3; 配列番号 6) と 5'-CCATATGACACATAGACGAC-3' (P4; 配列番号 7) とのプライマーを用いてヒトゲノムから PCR 法により増幅した。その結果、イントロンを含まないおよそ 9 kb のクローンを得た。上記 cDNA の配列における 760 塩基のギャップは、この遺伝子配列より補填された。

【0035】5' 末端の上流の cDNA 配列を得るため、RACE System (Life Technologies 社製) と HeLa 細胞由来の全 RNA とを、又は HeLa 細胞 (Clontech Laboratories 社製) 由来の [ポリ(A)⁺RNA から調製したアダプターが結合した二重鎖 cDNA からなる] Marathon-Ready cDNA System を使用して、5' - RACE (rapid amplification of cDNA ends) 法を行った。その後、5' - RACE 法により得られた産物を pGEM-TEasy ベクター (Promega) にクロニングした。なお、上記得られた cDNA クローン及びゲノムクローンの配列決定は、自動 DNA シーケンサー (Applied Biosystems 社製) を用いて double-strand strategy により行い、さらに、内部プライマーを作製して内部配列を決定した。

【0036】実施例 2 (ブラキンファミリーのメンバーであるヒト表皮自己抗原の特異構造)

オープンリーディングフレーム (ORF) は、インフレーム TGA トリプレット後の 2 つ目の ATG トリプレットから開始される。これは、最初の ATG トリプレットの前に、翻訳を開始するコンセンサス配列がないからである (Nucleic Acids Res. 15, 8125-8148, 1987)。ORF の全長は 15,195 bp であり、その予想されるアミノ酸配列 (5,065 アミノ酸) を図 2 及び 3 に示す。かかるアミノ酸配列から分子量は 552,467 Da であることがわかったが、これは以前 SDS-PAGE で測定した 450 kDa という分子量と一致しているといえる。

【0037】上記得られたアミノ酸配列をもとに、Nati

onal Center for Biotechnology Informationから入手したBLASTルーチンを使用して、Swiss-Prot及びPIRを含むさまざまな蛋白質のデータベースを調査した。さらに、University of Wisconsin Genetics Computer Group (UWGCG)から入手したCOMPARE及びDOTPLOTプログラムを使用して比較した。その結果、かかる蛋白質は、デスモブラキンのカルボキシ末端ドメインで最初に同定されたBドメインが13個存在するという重要な特徴を有していた(J. Biol. Chem. 265, 2603-2612, 1990)。このことから、上記蛋白質エピブラキンは、デスモブラキン、水疱性類天疱瘡抗原1(BPAG1)及びプレクチン等のブラキンファミリーのメンバーであるといえる。しかし、エピブラ*

キンは以下のような異なる特徴も有している。エピブラキンのBドメインは2つのグループに分けることができる。1つのグループはデスモブラキンのBドメイン(ドメイン3、6、8、9、10、11、12及び13;図1中のB)に対しておよそ70%の相同性を示し、もう1つのグループは、デスモブラキンのBドメイン(ドメイン1、2、4、5及び7;図1中のB)に対しておよそ45~50%の相同性を示す。しかし、13個のリピート配列はすべて、デスモブラキンのカルボキシ末端領域におけるAドメインやCドメインよりも、Bドメインとの類似性が強い(表1及び参照1)。

【0038】

【表1】

Epiplakin		Desmoplakin					
		A		B		C	
Domain no.	Segment	Identities	%Ident	Identities	%Ident	Identities	%Ident
1	27-204	64	36	81	46*	52	30
2	271-441	66	39	79	46*	46	27
3	596-771	86	49	122	69	57	32
4	916-1088	78	45	83	48*	52	30
5	1232-1407	68	39	82	47*	52	30
6	1557-1732	83	47	123	70	57	32
7	1883-2058	77	44	87	49*	52	30
8	2215-2390	81	46	123	70	55	31
9	2749-2924	83	47	124	70	56	32
10	3283-3458	83	47	124	70	56	32
11	3817-3992	83	47	124	70	56	32
12	4351-4526	82	47	123	70	55	31
13	4885-5060	83	47	124	70	55	31

【0039】また、MATCHルーチンを使用して、蛋白質間で相同的な配列の部位を同定し、いくつかの予測技術を使用して二次構造を決定した。7連子を含む短い領域は手作業によって判定にした。2d'-1g、1g'-2e、2a'-1g、1g'-2a、1e'-1d及び1d'-1eの位置の極性アミノ酸残基間の鎖間イオン性相互作用は、相対的な鎖のずれや鎖極性に反映するものと考えられている(J. Mol. Biol. 98, 293-304, 1975; J. Mol. Biol. 113, 449-454, 1977)。なお、上記2d'-1gは、n'鎖の第2の7連子のd位置にある残基が、n鎖の第1の7連子のg位置にある残基と相互作用するという意味を表す。5個のBドメイン(ドメイン9、10、11、12及び13)の後ろに位置するリンカー領域(長さにして358残基)が、ほとんど完全に一致していたが(図4A)、その保存性の高い5個のリンカー領域内において、3個の相同部分が存在することが明らかになった(図4B)。例えば、リンカー領域(残基2391~2748)において、2つの部分(残基2391~2472及び2473~2554)で30%の相同性があり、最後の63残基は特に高い相同性を示しており、グリシン-プロリンに富む部分をはさんで存在する、上記2つの領域よりも短い第3の相同領域(残基2613~2675)は、2つの領域と類似していることがわかった。こうしたリピート配列では、2つか3つの7連子含有セグメントがβターン及び/又は短いβストランドで分断されていると予測された。

【0040】各リンカー内には上記7連子含有セグメントは全部で9つ存在しており、多くの球状蛋白質構造に

見られるモチーフである逆平行のα-らせんを構成すると予測した。エピブラキンのコイルド-コイルロッドメインとアミノ末端ドメインの同定はできなかったが、他のブラキンファミリーの既知のメンバーにおけるこれらのドメインは、特徴的な性質を有していることが知られている。さらに、配列において二量体モチーフが認められないことから、おそらくエピブラキンはインビボにおいて単鎖で存在していると考えられる。その他の機能的蛋白質モチーフの調査では、膜貫通型配列やビメンチン又はアクチン結合領域は発見できなかった(J. Cell Biol. 134, 1455-1467, 1996; Hum. Mol. Genet. 8, 2461-2472, 1999)。

【0041】実施例3(エピブラキン抗原エピトープ)エピブラキンの線状エピトープを正確にマッピングするために、エピブラキンのアミノ酸残基2807~3337の間の領域において、連続する10個のアミノ酸からなる線状ペプチド(デカペプチド)を8個ずつ重複させてセルロースに結合させて合成し、計264個のペプチドに対する反応性を、患者血清を用いた免疫染色で検討した。なお、上記デカペプチドは以下のように合成した。9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)アミノ酸を用いて、システム(Autospot robot ASP22; ABIMED Analysen-Technik GmbH社製)を製造者のプロトコルに従い、セルロース膜上で部分的に重複したペプチドを合成した(Methods Mol. Biol. 66, 49-169, 1996; J. Immunol. 144, 976-83, 1990)。かかるASP22ソフトウェアプログラムを使用して、アミノ酸添加の各サイクルのスポットティング時期を決定し、デカペプ

チドを作製した。この結果を図 2 及び 3 に示す。この領域は 5 個の保存性の高いカルボキシル末端のリピード配列を 1 つ包含しており、患者血清により認識される配列を含んでいた (J. Invest. Dermatol. 106, 1025-1030, 1996)。かかる患者血清は、アミノ酸配列 MSIQAMWKGVL (配列番号 8) には強い反応性を示したが、アミノ酸配列 TKGFFDPNTH (配列番号 9) においては反応性は弱かった。前者の配列はエピブラキンに独特のもので、後者の配列はプレクチンにも見られた。後者の配列は、最後の残基がヒスチジンのかわりにグルタミン酸であれば、

デスモブラキンのペプチド (TKGFFDPNTE) と高い相同性を有していた。

【0042】マイクロプレートと以下のように作製した BSA 結合ペプチド A、B 及び C を用いて、酵素結合免疫吸着検定法 (ELISA) を行った。ペプチド A (MSIQAMWKGVL; 配列番号 10)、ペプチド B (TKGFFDPNTH; 配列番号 11) 及びペプチド C (VKRYLEGTSCIAGVLVP; 配列番号 12) は文献 (J. Org. Chem. 53, 617-624, 1988) 記載の固相法により合成した。標準プログラムに従い、自動ペプチド合成機 (Model 9050; Millipore/Biosearch 社製) でペプチドを合成し、Multisolvent Delivery System (600E; Waters 社製) と逆相カラム (Delta PakC18; Waters 社製) とを用いた高速液体クロマトグラフィーでペプチドを精製した。水と 0.1% のトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリルとのグラジエントでペプチドを溶出した。精製した各ペプチドの分子量及びアミノ酸配列を the matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometer (KOMPACT MALDI II; Kratos-Shimadzu) 及び protein sequencer (491CLC; Applied Biosystems) を用いて確認した。得られた上記の各合成ペプチド (2 mg) に製造者のプロトコルに従い、N-(4-マレイミドブチリルオキシ)-コハク酸イミド (GMB S; 2 mg; Dojin 社製) を用いてウシ血清アルブミン (BSA; 10 mg; Sigma 社製) を結合させた。

【0043】上記作製した 50 ng の各 BSA 結合合成ペプチド (PBS に溶解; 0.5 µg/ml) を 4 で一晩インキュベーションすることにより、マイクロタイタープレート (Nunc A/S 社製) のウェルをコーティングした。0.05% の Tween 20 を含む PBS (PBS-T) で室温にて 1 時間インキュベーションし、非特異的な結合を阻害した後、血清試料 (希釈率 1:200 又は 1% の BSA を含む PBS-T で 2 倍に希釈) を上記ウェルに添加した。室温で振盪しながら 1 時間インキュベーションした後、ウェルを PBS-T にて 3 回洗浄し、PBS-T で 1000 倍に希釈した 100 µl のアルカリホスファターゼ結合ヒト IgG 抗体 (Bio-Rad Laboratories 社製) 溶液を添加した。室温で振盪しながら 1 時間インキュベーションした後、ウェルを PBS-T にて 3 回、PBS にて 2 回洗浄した。基質溶液を用いて

室温で 1 時間インキュベーションした後、吸光度 (450 nm) を SOFTMAX System (Molecular Devices Co., Ltd. 社製) で測定し、各合成ペプチドにより得られた吸光度を、BSA と抗体に対する反応の値を差し引いて求めた。その結果を図 5A に示す。このことから、かかる患者の血清が前者のペプチド MSIQAMWKGVL (配列番号 8) のみに反応することがわかった。

【0044】さらに、LVPKADQPGREQKMSIQAMWKGVLRLPGT 配列内のエピトープをさらに限定するため、エピブラキンの部分配列 LVPKADQPGREQKMSIQAMWKGVLRLPGT (残基 2739 ~ 2767) において、9 個のアミノ酸を部分的に重複するように合成した一連のデカペプチドをセルロース膜上で合成した。セルロース膜上のかかるペプチドに対して、患者血清、ヒト IgG のアルカリホスファターゼ結合抗体 (Bio-Rad Laboratories 社製)、及び 5-プロモ-4-クロロ-3-リン酸インドイル (Bio-Rad Laboratories 社製) 又はニトロブルーテトラゾリウム (Bio-Rad Laboratories 社製) を用いて酵素免疫測定を行った。その結果、強陽性を示す 4 つのペプチドを検出した (図 5B)。かかる配列は KMSIQAMWK から IYQAMWKGVL の配列に相当していた。これらのことから、かかる患者血清により認識された主要なエピトープは、IYQAMWK (配列番号 3) であることがわかった (図 5C)。

【0045】患者血清と 450 kDa 表皮自己抗原との反応に対する合成ペプチドの影響を調べるためにウエスタンブロット分析を行った。文献 (J. Dermatol. 19, 610-613, 1992) 記載の方法で表皮の抽出物を作製し、最終濃度 0.01 M になるようにジチオスレイトールを添加した後、蛋白質を SDS-ポリアクリルアミドゲル (5% のポリアクリルアミド) 電気泳動で分離し、分離した蛋白質を ImmunobilonTM PVDF (polyvinylidene difluoride membrane) 膜 (Millipore 社製) に移し、合成ペプチドと、共にインキュベーションする前又はインキュベーションした後の患者血清とを反応させた。その結果を図 6 に示す。このことから、患者血清は合成ペプチド MSIQAMWKGVL (配列番号 10) と反応した後では 450 kDa 表皮自己抗原と反応しないことがわかった (図 6、レーン 1 及び 2)。以上のことは、患者血清中の抗体がエピブラキンのエピトープを認識していることを示唆している。

【0046】実施例 4 (エピブラキンの発現部位) リンカー領域をコードする特異的な cDNA をプローブとして用い、RNA マスターブロット (RNA Master Blot) に対するノーザンハイブリダイゼーションを製造者のプロトコルに従い RNA Master Blot (PT3004-1; Clontech 社製) を用いて行った。なお上記プローブとしては以下のように作製した 3 つのプローブを用いた。エピブラキン mRNA の特異的プローブは、Ep12 をテンプレートとしてプライマー 5'-GGCGCCAGGACCTGC TGA-3' (P5; 配列番号 13) 及び 5'-CACCTTGCTGAGCCG

CTCCT-3' (P6; 配列番号14) を用いてPCRを行い、得られたPCR産物を³²Pで標識することにより作製した。また、プレクチンmRNAの特異的プローブは、pE450-Bをテンプレートとしてプライマー5'-CCACAC CACGGTGGACGA-3' (P7; 配列番号15) 及び5'-ACTCAG CAGCTGCCTCTG-3' (P8; 配列番号16) を用いてPCRを行い、得られたPCR産物を³²Pで標識することにより作製した(J. Invest. Dermatol. 106, 1025-1030, 1996)。なお、コントロールプローブは、³²Pで標識したユビキチンcDNAを用いた。これらの結果を図7 10 に示す。このことから、プレクチン(図7B)と同様にエピブラキン(図7A)は広範囲にわたってさまざまな組織に発現していたが、発現量の多い組織は両者で異なっていた。プレクチン転写によるシグナルは、筋肉、心臓、胎盤及び脊髄において強く発現していたが、エピブラキンのプローブは、肝臓、小腸、大腸、唾液腺、胃、虫垂由来のRNAと強く反応しており、胎盤、肺、脳及び骨髄由来のRNAに対する反応は、前記のものより弱かった。

【0047】実施例5(重層扁平上皮及び単層上皮にお 20 ける、エピブラキンの局在性)

また、合成ペプチドに対する抗体と450kDa表皮自己抗原との反応に対する合成ペプチドの影響を調べるために実施例3記載のウエスタンブロット分析を行い、合成ペプチドに対するポリクローナル抗体が450kDa表皮自己抗原と反応した。なお、かかるポリクローナル抗体は以下のようにして調製した。N-(4-マレイミドブチリルオキシ)-コハク酸イミドを用いて、精製したペプチドA(MSIYQAMWKGVLC; 配列番号10)をスカ 30 シガイ科カサガイのヘモシアニン(KLH)に結合させ、かかる結合物とフロイント完全アジュバンドとでウサギを免疫し、かかる免疫により産生された抗体(ペプチドA特異的抗体)を、ペプチド固定化カラムを用いたイムノアフィニティゲルクロマトグラフィーにより、吸着物を1MのNaCl(pH7.5)と0.17MのGly-HCl(pH2.3)との溶出液を用いて室温で精製した。その結果を図6に示す。合成ペプチドMSIYQAMWKGVLCに対するポリクローナル抗体は、かかる合成ペプチドと結合する前は450kDa表皮抗原に反応するが、結合後は反応しない(図6、レーン3 40 及び4)。そこで、ヒトプレクチンと相同性を有しない5個の保存されたリンカー領域の1つに含まれているエピブラキン領域(残基2443~2682; 図2及び3参照)とGST(グルタチオンS-トランスフェラーゼ)とから成る組換え蛋白質に対するポリクローナル抗体やモノクローナル抗体も450kDa表皮抗原と同様の結果が得られるかどうかを確認してみた。

【0048】上記エピブラキン(残基2443~2682)とGST(グルタチオンS-トランスフェラーゼ)とから成る組換え蛋白質は以下の方法で作製した。エピ 50

ブラキンの特定領域をコードするcDNAを、特異的プライマーを用いてPCR法により増幅し、EcoRI断片をpGEX 4T-1(Pharmacia社製)にサブクローンした。大腸菌JM109でGST組換え体を発現させるために、50µg/mlのアンピシリンを添加したLB培地を用いて32で培養し、1mMのイソプロピル-1-チオ-β-D-ガラクトピラノシド(IPTG)により誘導した。IPTGを添加して3時間培養した後大腸菌を回収し、PBS中で超音波により溶菌し、続いて15,000gで10分間遠心分離にかけた。上清を40µl/mlのグルタチオン-セファロース(Amersham Pharmacia Biotech社製)といっしょに20で30分間インキュベーションした。グルタチオン-セファロースビーズを、15mMのグルタチオンを含む溶出緩衝液[15mMの還元グルタチオン、50mMのトリス塩酸緩衝液(pH8.0)]で洗浄し、GST組換え蛋白質を溶出した。ImmunobilonTM膜を用いてかかるGST組換え蛋白質のウエスタンブロットを行い、得られた蛋白質のアミノ酸配列を自動分析機により確認した。

【0049】また、組換え蛋白質に対するポリクローナル抗体は以下のようにラットの体内で作製した。精製したGST組換え蛋白質を同量のフロイント完全アジュバンドと混合し、ラット1匹あたり100µgの組換え蛋白質(フロイント完全アジュバンドを含む)を皮下注射し1次免疫を行った。また、追加抗原刺激として、1次免疫から1週間後と2週間後に2回、同量の組換え蛋白質とフロイント不完全アジュバンドと混合して皮下注射した。2回目の追加抗原刺激注射から3週間後に上記ラットから血液を採取した。なお、組換え蛋白質に対するモノクローナル抗体は鼠径部のリンパ節を採取し、メッシュでリンパ球を培養液に圧出し、ラットのエローム細胞(653 cells)と、ポリエチレングリコールを用いて融合させた。HAT(Hypoxanthine, Aminopterin, thymidine)培地を用いて融合した細胞のみを選択し、その上清をELISA法により、抗GST抗体を用いて、抗エピブラキン融合蛋白質抗体を生産しているか否かを検討した。その結果3種の抗体(6F8、1B1、4C11)を得た。なお、本実験においては、6F8の抗体を用いて行った。この結果、エピブラキン(残基2443~2682)とGSTとから成る組換え蛋白質に対するポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体はともに450kDa表皮抗原と反応するが(図6、レーン5及び7)、GSTに対するポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体はともに450kDa表皮抗原と反応しないことがわかった(図6、レーン6及び8)。

【0050】上記組換え蛋白質に対するモノクローナル抗体を使用して、ヒトの皮膚に対して間接免疫蛍光染色法を行った。生検あるいは検屍で得られたヒト組織をOC Tコンパウンド(Sakura Finetechnical Co., Ltd.社製)に包埋し、液体窒素で凍結した。凍結切片(5µ

m) を空気乾燥した後、PBS中で5分間、その後、特異的抗血清(ラットIgG)又はGSTに対する抗血清(ヤギIgG)を100倍に希釈したPBS溶液中で1時間、室温でインキュベーションした。かかる切片をPBSで3回洗浄し、上記抗血清とフルオレセインイソシアネートで標識した(FITC標識化)ヤギ抗体とを室温で1時間インキュベーションし、その後PBSで3回洗浄した。切片を浸漬オイルに浸し、蛍光顕微鏡(UFX-DX; Nikon社製)にて観察した。その結果を図8(参考写真1参照)に示す。これらの結果、かかる抗体は全表皮と反応し、特に基底細胞層より上層で強い蛍光染色が確認された(図8A)。患者血清により認識されたエピトープに対するポリクローナル抗体を使用した場合においても、同様の結果が得られた(図8C)。エピブラキンの組換え蛋白質に対するポリクローナル抗体を使用したところ、エクリン汗腺及び毛包の細胞において陽性が示された(図8E、G)。また、食道においてもエピブラキンの組換え蛋白質に対するポリクローナル抗体が、基底層を含むすべての重層扁平上皮と反応することがわかった(図8I)。免疫蛍光は、耳下腺の腺細胞、並び

*に、胃及び大腸の粘膜上皮細胞においても認められた(図8K、M、O)。

【0051】

【発明の効果】本発明によると、皮膚等の自己免疫疾患の診断や免疫療法に応用することができ、ヒトの皮膚や消化管の粘膜に存在する抗原蛋白質エピブラキンやかかる抗原蛋白質のエピトープ、それらをコードするDNAを提供することができる。また、かかる抗原蛋白質や抗原エピトープ、遺伝子DNA等を用いることにより、エピブラキン活性促進物質又は抑制物質等のスクリーニングをするだけでなく、天疱瘡及び類天疱瘡等の自己免疫水疱症疾患や、重層扁平上皮、粘膜上皮由来の腫瘍などに対する診断法や治療法に応用することができる。また、かかる抗原タンパク質等を用いることにより、天疱瘡及び類天疱瘡等の自己免疫水疱症疾患や、重層扁平上皮、粘膜上皮由来の腫瘍などの発症のメカニズムを明らかにすることができる。

【0052】

【配列表】

*20

SEQUENCE LISTING

```

<110> JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION
<120> Human Epidermal autoantigen and its gene
<130> 13-195
<140>
<141>
<160> 16
<170> PatentIn Ver. 2.1
<210> 1
<211> 15534
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> CDS
<222> (89)..(15283)
<400> 1
ccagccgtgt gtgatgagtg gccacacctt gcct
cctctt cccgtcccag gcaccaacag 60
cacagagcag gccagtgtac ccagagcc atg gc
a gcc acg ctg gga gcc ggc      112
Met Ala Ala Thr Leu Gl
y Ala Gly
1
5
acg ccc ccc agg ccc cag gcc agg agc ata
gct ggg gtg tat gtg gag      160
Thr Pro Pro Arg Pro Gln Ala Arg Ser Ile
Ala Gly Val Tyr Val Glu
10
15
20
gcc tcg gcc cag gcc cag agt gtc tac gcc
gcc atg gag cag gcc ctc      208

```

Gly Gly Leu Val Asp Leu Ala Arg Gly Gln
 Leu Leu Pro Val Ser Lys
 60 65 70
 gcc ctg cag cag ggt ctg gtg ggg ctg gag
 ctg aag gag aag ctg ctg 352
 Ala Leu Gln Gln Gly Leu Val Gly Leu Glu
 Leu Lys Glu Lys Leu Leu
 75 80 85
 gcc gct gag cgt gcc act acg ggc tat cct
 gac ccc tac ggc ggt gag 400
 Ala Ala Glu Arg Ala Thr Thr Gly Tyr Pro
 Asp Pro Tyr Gly Gly Glu
 90 95 100

 aag ctg gcc ctc ttt cag gcc atc ggg aag
 gag gtt gtg gac agg gcc 448
 Lys Leu Ala Leu Phe Gln Ala Ile Gly Lys
 Glu Val Val Asp Arg Ala
 105 110 115 1
 20
 ctg ggg cag agc tgg ctg gag gtc caa ctg
 gcc act ggg ggc ctg gtg 496
 Leu Gly Gln Ser Trp Leu Glu Val Gln Leu
 Ala Thr Gly Gly Leu Val
 125 130 135
 gac ccc gcc cag gga gtg ctc gtg gcc cct
 gag cca gcc tgc cac cag 544
 Asp Pro Ala Gln Gly Val Leu Val Ala Pro
 Glu Pro Ala Cys His Gln
 140 145 150
 ggc ctc ctg gac cgg gag aca tgg cac aag
 ctg tca gag ctt gag cct 592
 Gly Leu Leu Asp Arg Glu Thr Trp His Lys
 Leu Ser Glu Leu Glu Pro
 155 160 165
 ggc aca ggt gac ctg cgc ttc ctc aac ccc
 aac acg ctg gag cgg ctg 640
 Gly Thr Gly Asp Leu Arg Phe Leu Asn Pro
 Asn Thr Leu Glu Arg Leu
 170 175 180
 aca tac cac cag ctg ctg gaa agg tgt gtg
 cgt gcc ccc ggg tcg ggg 688
 Thr Tyr His Gln Leu Leu Glu Arg Cys Val
 Arg Ala Pro Gly Ser Gly
 185 190 195 2
 00
 cta gcc ttg ctg ccc ctc aag atc acc ttc
 cgc tcc atg ggc ggg gcg 736
 Leu Ala Leu Leu Pro Leu Lys Ile Thr Phe
 Arg Ser Met Gly Gly Ala
 205 210 215

 gtg agt gca gct gag ctg ctg gag gtg ggc

Trp Val Asp Glu Ala Val Arg Ala Gly Leu
 Val Ser Pro Glu Leu His
 315 320 325
 gag cag ctc ctg gtg gct gag cag gcc gtg
 aca ggg cac cac gac ccc 1120
 Glu Gln Leu Leu Val Ala Glu Gln Ala Val
 Thr Gly His His Asp Pro
 330 335 340
 ttc agt ggc tcc caa atc ccc ctt ttc cag
 gcc atg aag aag ggg cta 1168
 Phe Ser Gly Ser Gln Ile Pro Leu Phe Gln
 Ala Met Lys Lys Gly Leu
 345 350 355 3
 60
 gtg gac agg cca cta gca ctg cgg ctc ttg
 gat gcc cag ctg gcc aca 1216
 Val Asp Arg Pro Leu Ala Leu Arg Leu Leu
 Asp Ala Gln Leu Ala Thr
 365 370 375
 ggc ggg ctg gtc tgt cca gca cgc agg ctc
 cgg ctg ccc ctg gag gcc 1264
 Gly Gly Leu Val Cys Pro Ala Arg Arg Leu
 Arg Leu Pro Leu Glu Ala
 380 385 390
 gcc ctg cgc tgc ggc tgc ctg gat gaa gac
 act cag cgg cag ctc tcg 1312
 Ala Leu Arg Cys Gly Cys Leu Asp Glu Asp
 Thr Gln Arg Gln Leu Ser
 395 400 405
 cag gct ggc agc ttc tca gac ggc acg cac
 ggc ggc ctg cgc tat gaa 1360
 Gln Ala Gly Ser Phe Ser Asp Gly Thr His
 Gly Gly Leu Arg Tyr Glu
 410 415 420
 cag ctg ctg gcc ctc tgt gtc acc gac cca
 gag acc ggg ctt gcc ttc 1408
 Gln Leu Leu Ala Leu Cys Val Thr Asp Pro
 Glu Thr Gly Leu Ala Phe
 425 430 435 4
 40
 ctg cca ctc tca ggg gga ccc cgg gga ggg
 gag ccc cag gga ccc cca 1456
 Leu Pro Leu Ser Gly Gly Pro Arg Gly Gly
 Glu Pro Gln Gly Pro Pro
 445 450 455
 ttc atc aag tac agc act cgg cag gcc ctg
 agc acg gcc aca gcc acc 1504
 Phe Ile Lys Tyr Ser Thr Arg Gln Ala Leu
 Ser Thr Ala Thr Ala Thr
 460 465 470
 gtc tct gtg ggg aag ttc cgg ggc cgg ccc
 gtg tcc ctc tgg gag ctg 1552
 Val Ser Val Gly Lys Phe Arg Gly Arg Pro

570 575 580
 ggc tgc att gct ggc ctg ctg ctc cct ggc
 tcc cag gaa cgc ctg agc 1888
 Gly Cys Ile Ala Gly Leu Leu Leu Pro Gly
 Ser Gln Glu Arg Leu Ser
 585 590 595 6
 00
 atc tat gag gcc cga tgc aag ggg ctc ctc
 cgg ccc ggc act gcc ctc 1936
 Ile Tyr Glu Ala Arg Cys Lys Gly Leu Leu
 Arg Pro Gly Thr Ala Leu
 605 610 615
 atc ctt ctg gag gca caa gct gcc aca ggc
 ttc atc atc gac cca aaa 1984
 Ile Leu Leu Glu Ala Gln Ala Ala Thr Gly
 Phe Ile Ile Asp Pro Lys
 620 625 630
 gca aac aag ggg cac tcc gtt gag gag gca
 ctg agg gct gct gtc att 2032
 Ala Asn Lys Gly His Ser Val Glu Glu Ala
 Leu Arg Ala Ala Val Ile
 635 640 645
 ggg cct gat gtg ttc gcg aag ctg ctg tcg
 gct gag cgc gct gtc act 2080
 Gly Pro Asp Val Phe Ala Lys Leu Leu Ser
 Ala Glu Arg Ala Val Thr
 650 655 660
 ggc tac act gac ccc tac acc ggg cag cag
 atc tcc ctc ttc cag gcc 2128
 Gly Tyr Thr Asp Pro Tyr Thr Gly Gln Gln
 Ile Ser Leu Phe Gln Ala
 665 670 675 6
 80

 atg cag aag ggc ctc atc gtc cgg gag cac
 ggc atc cgc ctg ctg gag 2176
 Met Gln Lys Gly Leu Ile Val Arg Glu His
 Gly Ile Arg Leu Leu Glu
 685 690 695
 gcc cag atc gcc acg ggc ggc gtc atc gac
 ccc gtg cac agc cac cgc 2224
 Ala Gln Ile Ala Thr Gly Gly Val Ile Asp
 Pro Val His Ser His Arg
 700 705 710
 gtg ccc gtg gac gtg gcc tac cgg cgc ggc
 tac ttc gat cag atg ctg 2272
 Val Pro Val Asp Val Ala Tyr Arg Arg Gly
 Tyr Phe Asp Gln Met Leu
 715 720 725
 aac ttg atc ctg ttg gac cct tct gac gac
 acc aag ggc ttc ttc gac 2320
 Asn Leu Ile Leu Leu Asp Pro Ser Asp Asp
 Thr Lys Gly Phe Phe Asp

aag ctg ctg gag gcg gag acg cag aga cag
gcg gac atc atg ctg ccc 2656
Lys Leu Leu Glu Ala Glu Thr Gln Arg Gln
Ala Asp Ile Met Leu Pro
845 850 855
gca ctg cgg agc cgg gtc acc gtc cac cag
ctc ctg gag gcc ggt atc 2704
Ala Leu Arg Ser Arg Val Thr Val His Gln
Leu Leu Glu Ala Gly Ile
860 865 870
att gac cag cag ctg ttg gac caa gtg ctg
gcc ggg aca atc agc ccg 2752
Ile Asp Gln Gln Leu Leu Asp Gln Val Leu
Ala Gly Thr Ile Ser Pro
875 880 885
gag gcc ctc cta ctc atg gac ggc gtc cgc
agg tac ctg tgc ggc ctg 2800
Glu Ala Leu Leu Leu Met Asp Gly Val Arg
Arg Tyr Leu Cys Gly Leu
890 895 900
gga gct gtg ggc ggt gtg cgg ctg ctg ccc
tct ggc cag cgg ctc agc 2848
Gly Ala Val Gly Gly Val Arg Leu Leu Pro
Ser Gly Gln Arg Leu Ser
905 910 915 9
20
ctc tac cag gcc atg agg cag aag ctg ctg
ggg ccc agg gtg gcc ctg 2896
Leu Tyr Gln Ala Met Arg Gln Lys Leu Leu
Gly Pro Arg Val Ala Leu
925 930 935
gcc ctg ctg gag gcc cag gcg gcc acc gga
acc atc atg gac cct cac 2944
Ala Leu Leu Glu Ala Gln Ala Ala Thr Gly
Thr Ile Met Asp Pro His
940 945 950
agc cca gag agc ctc tcg gtg gat gag gcc
gtg cgc agg ggt gtg gtg 2992
Ser Pro Glu Ser Leu Ser Val Asp Glu Ala
Val Arg Arg Gly Val Val
955 960 965
ggg ccg gag ctg tat ggc agg ctg aag cgg
gct gag ggt gcc att gct 3040
Gly Pro Glu Leu Tyr Gly Arg Leu Lys Arg
Ala Glu Gly Ala Ile Ala
970 975 980
ggc ttc aga gac ccc ttc tct ggg aag cag
gtg tct gtg ttc cag gcc 3088
Gly Phe Arg Asp Pro Phe Ser Gly Lys Gln
Val Ser Val Phe Gln Ala
985 990 995 1
000
atg aag aaa ggt ctc atc cct tgg gag caa

Leu Pro Thr Glu Glu Gln Val Gln Arg Ser
 Leu Gln Ala Val Pro Gly
 1100 1105 1110
 gcc aag gat ggc aca tcc ctc tgg gac ctg
 ctc agc tcc tgc cac ttc 3472
 Ala Lys Asp Gly Thr Ser Leu Trp Asp Leu
 Leu Ser Ser Cys His Phe
 1115 1120 1125
 acc gag gag caa cgg agg ggc ctg ctg gag
 gac gtg cag gag ggg agg 3520
 Thr Glu Glu Gln Arg Arg Gly Leu Leu Glu
 Asp Val Gln Glu Gly Arg
 1130 1135 1140
 acc act gtg cca cag ctg cta gcc tct gtg
 cag agg tgg gta cag gag 3568
 Thr Thr Val Pro Gln Leu Leu Ala Ser Val
 Gln Arg Trp Val Gln Glu
 1145 1150 1155
 1160
 acc aag ctt ctg gcc cag gcc cgc gtc atg
 gtg ccc ggc cca cgg ggt 3616
 Thr Lys Leu Leu Ala Gln Ala Arg Val Met
 Val Pro Gly Pro Arg Gly
 1165 1170 1175
 gag gta ccc gct gtc tgg ctg ctg gat gct
 ggc atc atc acc cag gag 3664
 Glu Val Pro Ala Val Trp Leu Leu Asp Ala
 Gly Ile Ile Thr Gln Glu
 1180 1185 1190
 acc ctt gag gcc ctg gct cag ggc acg cag
 tcg ccc gcc cag gtc gcc 3712
 Thr Leu Glu Ala Leu Ala Gln Gly Thr Gln
 Ser Pro Ala Gln Val Ala
 1195 1200 1205
 gag cag ccg gcg gtg aag gcc tgc ctg tgg
 ggc aca ggc tgc gtg gcc 3760
 Glu Gln Pro Ala Val Lys Ala Cys Leu Trp
 Gly Thr Gly Cys Val Ala
 1210 1215 1220
 ggt gtg ctg cta cag ccc tct ggg gcc aag
 gcc agc atc gcc cag gcc 3808
 Gly Val Leu Leu Gln Pro Ser Gly Ala Lys
 Ala Ser Ile Ala Gln Ala
 1225 1230 1235
 1240
 gtg agg gat ggc ctc ctg ccc aca ggc ctg
 ggc cag agg ctg ctg gaa 3856
 Val Arg Asp Gly Leu Leu Pro Thr Gly Leu
 Gly Gln Arg Leu Leu Glu
 1245 1250 1255

1355	1360	1365
act gca gtt gac aag gac aac aag ttc ttc		
ttt gac ccc agt gcg cgg 4240		
Thr Ala Val Asp Lys Asp Asn Lys Phe Phe		
Phe Asp Pro Ser Ala Arg		
1370	1375	1380
gac cag gtg acc tac cag cag ctc agg gag		
cgc tgc gtg tgc gac tcc 4288		
Asp Gln Val Thr Tyr Gln Gln Leu Arg Glu		
Arg Cys Val Cys Asp Ser		
1385	1390	1395
1400		
gag acc gga ttg ttg ctg ttg cca ctg cct		
tca gac aca gtg ctt gag 4336		
Glu Thr Gly Leu Leu Leu Leu Pro Leu Pro		
Ser Asp Thr Val Leu Glu		
1405	1410	1415
gtg gac gac cac acc gcg gtg gct ctg agg		
gcc atg aag gtg ccc gtc 4384		
Val Asp Asp His Thr Ala Val Ala Leu Arg		
Ala Met Lys Val Pro Val		
1420	1425	1430
agc aca ggg agg ttt aag ggg tgt agc gtg		
tca ctc tgg gac ctg ctg 4432		
Ser Thr Gly Arg Phe Lys Gly Cys Ser Val		
Ser Leu Trp Asp Leu Leu		
1435	1440	1445
ctc tcc gaa tac gtt ggc gct gac aag cgg		
cgg gag ctg gtg gca ctc 4480		
Leu Ser Glu Tyr Val Gly Ala Asp Lys Arg		
Arg Glu Leu Val Ala Leu		
1450	1455	1460
tgt cgg tct ggg agg gct gcg gcc ctg cgg		
cag gtg gtc agc gca gtc 4528		
Cys Arg Ser Gly Arg Ala Ala Ala Leu Arg		
Gln Val Val Ser Ala Val		
1465	1470	1475
1480		
acc gcc ctg gtc gag gct gca gag agg cag		
ccc ctg cag gcc acc ttc 4576		
Thr Ala Leu Val Glu Ala Ala Glu Arg Gln		
Pro Leu Gln Ala Thr Phe		
1485	1490	1495
aga ggg ctc cgg aag cag gtg tca gcc agg		
gac ctg ttc agg gcg cag 4624		
Arg Gly Leu Arg Lys Gln Val Ser Ala Arg		
Asp Leu Phe Arg Ala Gln		
1500	1505	1510
ctg atc agc agg aag acg ctg gac gag ctg		
agc cag ggg aca acg act 4672		

1610	1615	1620
acc ggc tac acc gac ccc tat acc ggg cag		
cag atc tcc ctc ttc cag 5008		
Thr Gly Tyr Thr Asp Pro Tyr Thr Gly Gln		
Gln Ile Ser Leu Phe Gln		
1625	1630	1635
1640		
gcc atg cag aag gac ctc atc gtc cgg gag		
cac ggc atc cgc ctg ctg 5056		
Ala Met Gln Lys Asp Leu Ile Val Arg Glu		
His Gly Ile Arg Leu Leu		
	1645	1650 1655
gag gcc cag atc gcc acg ggc ggc atc atc		
gac ccc gtg cac agc cac 5104		
Glu Ala Gln Ile Ala Thr Gly Gly Ile Ile		
Asp Pro Val His Ser His		
1660	1665	1670
cgc gtg ccc gtg gac gtg gcc tac cgc tgc		
ggc tac ttc gac gag gag 5152		
Arg Val Pro Val Asp Val Ala Tyr Arg Cys		
Gly Tyr Phe Asp Glu Glu		
1675	1680	1685
atg aac cgc atc ctg gcg gac ccc agc gac		
gac acc aag ggc ttc ttc 5200		
Met Asn Arg Ile Leu Ala Asp Pro Ser Asp		
Asp Thr Lys Gly Phe Phe		
1690	1695	1700
gac ccc aac acg cac gag aac ctc acg tac		
ctg cag ctt ctg gag cgc 5248		
Asp Pro Asn Thr His Glu Asn Leu Thr Tyr		
Leu Gln Leu Leu Glu Arg		
1705	1710	1715
1720		
tgt gtg gag gac ccc gag acg ggc ctg tac		
ctg cta caa atc ata aag 5296		
Cys Val Glu Asp Pro Glu Thr Gly Leu Tyr		
Leu Leu Gln Ile Ile Lys		
	1725	1730 1735
aaa gga gaa aac tac gtg tac atc aat gag		
gcc acg aga cac gtg ttg 5344		
Lys Gly Glu Asn Tyr Val Tyr Ile Asn Glu		
Ala Thr Arg His Val Leu		
1740	1745	1750
caa tcc aga act gca aaa atg cgc gtg ggg		
agg ttt gct gac cag gtg 5392		
Gln Ser Arg Thr Ala Lys Met Arg Val Gly		
Arg Phe Ala Asp Gln Val		
1755	1760	1765
gtc tct ttc tgg gac ctg ctg tcc tct cca		
tac ttc aca gag gac agg 5440		
Val Ser Phe Trp Asp Leu Leu Ser Ser Pro		

Ser Thr Arg Glu Val Met Ser Leu His Glu
 Ala Ser Arg Lys Glu Leu
 1885 1890 1895

 atc cct gca gca ttt gcg act tgg ctg ctg
 gag gcg cag gcc gcc acc 5824
 Ile Pro Ala Ala Phe Ala Thr Trp Leu Leu
 Glu Ala Gln Ala Ala Thr
 1900 1905 1910
 ggg ttc ctc ctg gac ccc tgc acc cgc cag
 aag ctc tct gtg gat gag 5872
 Gly Phe Leu Leu Asp Pro Cys Thr Arg Gln
 Lys Leu Ser Val Asp Glu
 1915 1920 1925
 gct gtg gat gtg ggc ctg gtg aac gag gag
 ctg cgg gag agg ctc ctg 5920
 Ala Val Asp Val Gly Leu Val Asn Glu Glu
 Leu Arg Glu Arg Leu Leu
 1930 1935 1940
 aag gct gaa aga gct gcc acg ggc tac agg
 gat ccg gcc aca gga gac 5968
 Lys Ala Glu Arg Ala Ala Thr Gly Tyr Arg
 Asp Pro Ala Thr Gly Asp
 1945 1950 1955
 1960

 acg atc ccg ctg ttc cag gcc atg cag aag
 cag ctc atc gag aag gcg 6016
 Thr Ile Pro Leu Phe Gln Ala Met Gln Lys
 Gln Leu Ile Glu Lys Ala
 1965 1970 1975

 gag gca ctg agg ctg ctg gag gtg cag gtg
 gcc acg ggg ggt gtc atc 6064
 Glu Ala Leu Arg Leu Leu Glu Val Gln Val
 Ala Thr Gly Gly Val Ile
 1980 1985 1990
 gac cca cag cac cac cac cgg ctc cca ctg
 gaa aca gcc tac aga cgg 6112
 Asp Pro Gln His His His Arg Leu Pro Leu
 Glu Thr Ala Tyr Arg Arg
 1995 2000 2005
 ggc tgt ctg cac aag gac atc tat gcg ctc
 att tcc gac cag aag cac 6160
 Gly Cys Leu His Lys Asp Ile Tyr Ala Leu
 Ile Ser Asp Gln Lys His
 2010 2015 2020
 atg agg aaa cgg ttt gtg gac ccg aac acg
 caa gag aag gtc tcg tac 6208
 Met Arg Lys Arg Phe Val Asp Pro Asn Thr
 Gln Glu Lys Val Ser Tyr
 2025 2030 2035
 2040

Ile Glu Lys Gln Glu Thr Ser Asn Lys His
 Leu Trp Phe Gln Gly Ile
 2140 2145 2150
 aga cga cag atc aca gct tct gaa ctc ctc
 agc tca gcc ata atc acg 6592
 Arg Arg Gln Ile Thr Ala Ser Glu Leu Leu
 Ser Ser Ala Ile Ile Thr
 2155 2160 2165
 gag gaa atg ctc cag gac ctg gaa acg gga
 cgg agc acg acg caa gag 6640
 Glu Glu Met Leu Gln Asp Leu Glu Thr Gly
 Arg Ser Thr Thr Gln Glu
 2170 2175 2180
 ctc atg gag gac gac cgc gtc aag cgc tac
 ctg gag ggc acc agc tgc 6688
 Leu Met Glu Asp Asp Arg Val Lys Arg Tyr
 Leu Glu Gly Thr Ser Cys
 2185 2190 2195
 2200
 atc gcg ggc gtc ctg gtg ccc gcc aag gac
 cag ccc ggc cgc cag gag 6736
 Ile Ala Gly Val Leu Val Pro Ala Lys Asp
 Gln Pro Gly Arg Gln Glu
 2205 2210 2215
 aag atg agc atc tac cag gcc atg tgg aag
 ggc gtg ctg cgg ccc ggc 6784
 Lys Met Ser Ile Tyr Gln Ala Met Trp Lys
 Gly Val Leu Arg Pro Gly
 2220 2225 2230
 acg gcc ctg gtg ctg ctg gag gcg cag gcg
 gcc acc ggc ttc gtc atc 6832
 Thr Ala Leu Val Leu Leu Glu Ala Gln Ala
 Ala Thr Gly Phe Val Ile
 2235 2240 2245
 gac ccc gtg cgc aac ctg agg ctg tcg gtg
 gag gag ccc gtg ccc gcg 6880
 Asp Pro Val Arg Asn Leu Arg Leu Ser Val
 Glu Glu Pro Val Pro Ala
 2250 2255 2260
 ggc gtg gtg ggc agc gag atc cag gag aag
 ctg ctg tcg gcc gag cgc 6928
 Gly Val Val Gly Ser Glu Ile Gln Glu Lys
 Leu Leu Ser Ala Glu Arg
 2265 2270 2275
 2280
 gcc gtc acc ggc tac acc gac ccc tac acc
 ggg cag cag atc tcc ctc 6976
 Ala Val Thr Gly Tyr Thr Asp Pro Tyr Thr
 Gly Gln Gln Ile Ser Leu
 2285 2290 2295
 ttc cag gcc atg cag aag gac ctc atc gtc

gcc ctg cgc gac gcc cgc gtg acg cca ggc
 tcg ggc gcc ctc cag ggc 7360
 Ala Leu Arg Asp Ala Arg Val Thr Pro Gly
 Ser Gly Ala Leu Gln Gly
 2410 2415 2420

cag agc gtc tcc gtc tgg gag ctc ctc ttc
 tac cgc gag gtg tcc gag 7408
 Gln Ser Val Ser Val Trp Glu Leu Leu Phe
 Tyr Arg Glu Val Ser Glu
 2425 2430 2435
 2440

gac cgg cgc cag gac ctg ctg agc aga tac
 cgg gcg ggc acg ctg acc 7456
 Asp Arg Arg Gln Asp Leu Leu Ser Arg Tyr
 Arg Ala Gly Thr Leu Thr
 2445 2450 2455

gtg gag gag ctg ggc gcc acc ctc acc tcg
 ctg ctg gcc cag gcc cag 7504
 Val Glu Glu Leu Gly Ala Thr Leu Thr Ser
 Leu Leu Ala Gln Ala Gln
 2460 2465 2470

gcc cag gcc cgg gcc gag gcc gag gcc ggg
 agc ccg cgc cca gac ccc 7552
 Ala Gln Ala Arg Ala Glu Ala Glu Ala Gly
 Ser Pro Arg Pro Asp Pro
 2475 2480 2485

cgg gag gcc ctg cgt gcg gcc acc atg gag
 gtc aag gtg ggc cgc ctc 7600
 Arg Glu Ala Leu Arg Ala Ala Thr Met Glu
 Val Lys Val Gly Arg Leu
 2490 2495 2500

cgg ggg cgc gcg gtg ccc gtg tgg gac gtg
 ctg gcg tcc ggc tac gtg 7648
 Arg Gly Arg Ala Val Pro Val Trp Asp Val
 Leu Ala Ser Gly Tyr Val
 2505 2510 2515
 2520

agc agg gcc gcc cgg gag gag ctg ctg gcc
 gag ttt ggc tcg ggg acc 7696
 Ser Arg Ala Ala Arg Glu Glu Leu Leu Ala
 Glu Phe Gly Ser Gly Thr
 2525 2530 2535

ctg gac ttg ccc gcg ctg acc cgc cgg ctg
 acc gcc atc atc gag gag 7744
 Leu Asp Leu Pro Ala Leu Thr Arg Arg Leu
 Thr Ala Ile Ile Glu Glu
 2540 2545 2550

gcc gag gaa gcc ccc ggg gcc cgg ccg cag
 ctc cag gac gcc agg cgc 7792

gcc gtc ctc acc cgg gtc atc gag gag acg
 gag gag cgg ctc agc aag 8128
 Ala Val Leu Thr Arg Val Ile Glu Glu Thr
 Glu Glu Arg Leu Ser Lys
 2665 2670 2675
 2680
 gtg tcc ttc cgc ggc ctg agg cgc cag gtg
 tcc gcc tcc gag ctg cac 8176
 Val Ser Phe Arg Gly Leu Arg Arg Gln Val
 Ser Ala Ser Glu Leu His
 2685 2690 2695

 acg tcc ggg atc ctg ggc ccc gag acc ctg
 cgg gac ctg gcc cag ggc 8224
 Thr Ser Gly Ile Leu Gly Pro Glu Thr Leu
 Arg Asp Leu Ala Gln Gly
 2700 2705 2710
 act aag acg ctg cag gag gtg acg gag atg
 gac tcg gtc aag cgc tac 8272
 Thr Lys Thr Leu Gln Glu Val Thr Glu Met
 Asp Ser Val Lys Arg Tyr
 2715 2720 2725
 ctg gag ggc acc agc tgc atc gcg ggc gtc
 ctg gtg ccc gcc aag gac 8320
 Leu Glu Gly Thr Ser Cys Ile Ala Gly Val
 Leu Val Pro Ala Lys Asp
 2730 2735 2740
 cag ccc ggc cgc cag gag aag atg agc atc
 tac cag gcc atg tgg aag 8368
 Gln Pro Gly Arg Gln Glu Lys Met Ser Ile
 Tyr Gln Ala Met Trp Lys
 2745 2750 2755
 2760
 ggc gtg ctg cgg ccc ggc acg gcc ctg gtg
 ctg ctg gag gcg cag gcg 8416
 Gly Val Leu Arg Pro Gly Thr Ala Leu Val
 Leu Leu Glu Ala Gln Ala
 2765 2770 2775

 gcc acc ggc ttc gtc atc gac ccc gtg cgc
 aac ctg agg ctg tcg gtg 8464
 Ala Thr Gly Phe Val Ile Asp Pro Val Arg
 Asn Leu Arg Leu Ser Val
 2780 2785 2790
 gag gag gcc gtg gcc gcg ggc gtg gtg ggc
 ggc gag atc cag gag aag 8512
 Glu Glu Ala Val Ala Ala Gly Val Val Gly
 Gly Glu Ile Gln Glu Lys
 2795 2800 2805
 ctg ctg tcg gcc gag cgc gcc gtc acc ggc
 tac acc gac ccc tac acc 8560
 Leu Leu Ser Ala Glu Arg Ala Val Thr Gly
 Tyr Thr Asp Pro Tyr Thr

Leu Tyr Met Leu Gln Leu Ala Gly Arg Gly
 Ser Ala Val His Gln Leu
 2925 2930 2935

 agc gag gag ctg cgc tgt gcc ctg cgc gac
 gcc cgc gtg acg cca ggc 8944
 Ser Glu Glu Leu Arg Cys Ala Leu Arg Asp
 Ala Arg Val Thr Pro Gly
 2940 2945 2950
 tcg ggc gcc ctc cag ggc cag agc gtc tcc
 gtc tgg gag ctc ctc ttc 8992
 Ser Gly Ala Leu Gln Gly Gln Ser Val Ser
 Val Trp Glu Leu Leu Phe
 2955 2960 2965
 tac cgc gag gtg tcc gag gac cgg cgc cag
 gac ctg ctg agc aga tac 9040
 Tyr Arg Glu Val Ser Glu Asp Arg Arg Gln
 Asp Leu Leu Ser Arg Tyr
 2970 2975 2980
 cgg gcg ggc acg ctg acc gtg gag gag ctg
 ggc gcc acc ctc acc tcg 9088
 Arg Ala Gly Thr Leu Thr Val Glu Glu Leu
 Gly Ala Thr Leu Thr Ser
 2985 2990 2995
 3000

 ctg ctg gcc cag gcc cag gcc cag gcc cgg
 gcc gag gcc gag gcc ggg 9136
 Leu Leu Ala Gln Ala Gln Ala Gln Ala Arg
 Ala Glu Ala Glu Ala Gly
 3005 3010 3015

 agc ccg cgc cca gac ccc cgg gag gcc ctg
 cgt gcg gcc acc atg gag 9184
 Ser Pro Arg Pro Asp Pro Arg Glu Ala Leu
 Arg Ala Ala Thr Met Glu
 3020 3025 3030
 gtc aag gtg ggc cgc ctc cgg ggg cgc gcg
 gtg ccc gtg tgg gac gtg 9232
 Val Lys Val Gly Arg Leu Arg Gly Arg Ala
 Val Pro Val Trp Asp Val
 3035 3040 3045
 ctg gcg tcc ggc tac gtg agc ggg gcc gcc
 cgg gag gag ctg ctg gcc 9280
 Leu Ala Ser Gly Tyr Val Ser Gly Ala Ala
 Arg Glu Glu Leu Leu Ala
 3050 3055 3060
 gag ttt ggc tcg ggg acc ctg gac ttg ccc
 gcg ctg acc cgc cgg ctg 9328
 Glu Phe Gly Ser Gly Thr Leu Asp Leu Pro
 Ala Leu Thr Arg Arg Leu
 3065 3070 3075
 3080

3180	3185	3190
ggc ctg ccc gac ctc gtc gcc gtc ctc acc		
cgg gtc atc gag gag acg 9712		
Gly Leu Pro Asp Leu Val Ala Val Leu Thr		
Arg Val Ile Glu Glu Thr		
3195	3200	3205
gag gag cgg ctc agc aag gtg tcc ttc cgc		
ggc ctg agg cgc cag gtg 9760		
Glu Glu Arg Leu Ser Lys Val Ser Phe Arg		
Gly Leu Arg Arg Gln Val		
3210	3215	3220
tcc gcc tcc gag ctg cac acg tcc ggg atc		
ctg ggc ccc gag acc ctg 9808		
Ser Ala Ser Glu Leu His Thr Ser Gly Ile		
Leu Gly Pro Glu Thr Leu		
3225	3230	3235
3240		
cgg gac ctg gcc cag ggc act aag acg ctg		
cag gag gtg acg gag atg 9856		
Arg Asp Leu Ala Gln Gly Thr Lys Thr Leu		
Gln Glu Val Thr Glu Met		
3245	3250	3255
gac tcg gtc aag cgc tac ctg gag ggc acc		
agc tgc atc gcg ggc gtc 9904		
Asp Ser Val Lys Arg Tyr Leu Glu Gly Thr		
Ser Cys Ile Ala Gly Val		
3260	3265	3270
ctg gtg ccc gcc aag gac cag ccc ggc cgc		
cag gag aag atg agc atc 9952		
Leu Val Pro Ala Lys Asp Gln Pro Gly Arg		
Gln Glu Lys Met Ser Ile		
3275	3280	3285
tac cag gcc atg tgg aag ggc gtg ctg cgg		
ccc ggc acg gcc ctg gtg 10000		
Tyr Gln Ala Met Trp Lys Gly Val Leu Arg		
Pro Gly Thr Ala Leu Val		
3290	3295	3300
ctg ctg gag gcg cag gcg gcc acc ggc ttc		
gtc atc gac ccc gtg cgc 10048		
Leu Leu Glu Ala Gln Ala Ala Thr Gly Phe		
Val Ile Asp Pro Val Arg		
3305	3310	3315
3320		
aac ctg agg ctg tcg gtg gag gag gcc gtg		
gcc gcg ggc gtg gtg ggc 10096		
Asn Leu Arg Leu Ser Val Glu Glu Ala Val		
Ala Ala Gly Val Val Gly		
3325	3330	3335
ggc gag atc cag gag aag ctg ctg tcg gcc		
gag cgc gcc gtc acc ggc 10144		
Gly Glu Ile Gln Glu Lys Leu Leu Ser Ala		

```

ccc gac ccg gac acc ggg ctc tac atg ctg
cag ctg gca ggc cgg ggc 10480
Pro Asp Pro Asp Thr Gly Leu Tyr Met Leu
Gln Leu Ala Gly Arg Gly
3450 3455 3460

tcc gcc gtg cac cag ctg agc gag gag ctg
cgc tgt gcc ctg cgc gac 10528
Ser Ala Val His Gln Leu Ser Glu Glu Leu
Arg Cys Ala Leu Arg Asp
3465 3470 3475
3480

gcc cgc gtg acg cca ggc tcg ggc gcc ctc
cag ggc cag agc gtc tcc 10576
Ala Arg Val Thr Pro Gly Ser Gly Ala Leu
Gln Gly Gln Ser Val Ser
3485 3490 3495

gtc tgg gag ctc ctc ttc tac cgc gag gtg
tcc gag gac cgg cgc cag 10624
Val Trp Glu Leu Leu Phe Tyr Arg Glu Val
Ser Glu Asp Arg Arg Gln
3500 3505 3510

gac ctg ctg agc aga tac cgg gcg ggc acg
ctg acc gtg gag gag ctg 10672
Asp Leu Leu Ser Arg Tyr Arg Ala Gly Thr
Leu Thr Val Glu Glu Leu
3515 3520 3525

ggc gcc acc ctc acc tcg ctg ctg gcc cag
gcc cag gcc cag gcc cgg 10720
Gly Ala Thr Leu Thr Ser Leu Leu Ala Gln
Ala Gln Ala Gln Ala Arg
3530 3535 3540

gcc gag gcc gag gcc ggg agc ccg cgc cca
gac ccc cgg gag gcc ctg 10768
Ala Glu Ala Glu Ala Gly Ser Pro Arg Pro
Asp Pro Arg Glu Ala Leu
3545 3550 3555
3560

cgt gcg gcc acc atg gag gtc aag gtg ggc
cgc ctc cgg ggg cgc gcg 10816
Arg Ala Ala Thr Met Glu Val Lys Val Gly
Arg Leu Arg Gly Arg Ala
3565 3570 3575

gtg ccc gtg tgg gac gtg ctg gcg tcc gcc
tac gtg agc ggg gcc gcc 10864
Val Pro Val Trp Asp Val Leu Ala Ser Gly
Tyr Val Ser Gly Ala Ala
3580 3585 3590

cgg gag gag ctg ctg gcc gag ttt ggc tcg
ggg acc ctg gac ttg ccc 10912
Arg Glu Glu Leu Leu Ala Glu Phe Gly Ser

```

Phe Ser Ser Tyr Leu Ser Glu Ala Arg Arg
 Asp Glu Leu Leu Ala Gln
 3705 3710 3715
 3720
 cac gcg gcc ggc gcc ctg ggc ctg ccc gac
 ctc gtc gcc gtc ctc acc 11296
 His Ala Ala Gly Ala Leu Gly Leu Pro Asp
 Leu Val Ala Val Leu Thr
 3725 3730 3735

 cgg gtc atc gag gag acg gag gag cgg ctc
 agc aag gtg tcc ttc cgc 11344
 Arg Val Ile Glu Glu Thr Glu Glu Arg Leu
 Ser Lys Val Ser Phe Arg
 3740 3745 3750
 ggc ctg agg cgc cag gtg tcc gcc tcc gag
 ctg cac acg tcc ggg atc 11392
 Gly Leu Arg Arg Gln Val Ser Ala Ser Glu
 Leu His Thr Ser Gly Ile
 3755 3760 3765
 ctg ggc ccc gag acc ctg cgg gac ctg gcc
 cag ggc act aag acg ctg 11440
 Leu Gly Pro Glu Thr Leu Arg Asp Leu Ala
 Gln Gly Thr Lys Thr Leu
 3770 3775 3780
 cag gag gtg acg gag atg gac tcg gtc aag
 cgc tac ctg gag ggc acc 11488
 Gln Glu Val Thr Glu Met Asp Ser Val Lys
 Arg Tyr Leu Glu Gly Thr
 3785 3790 3795
 3800
 agc tgc atc gcg ggc gtc ctg gtg ccc gcc
 aag gac cag ccc ggc cgc 11536
 Ser Cys Ile Ala Gly Val Leu Val Pro Ala
 Lys Asp Gln Pro Gly Arg
 3805 3810 3815

 cag gag aag atg agc atc tac cag gcc atg
 tgg aag ggc gtg ctg cgg 11584
 Gln Glu Lys Met Ser Ile Tyr Gln Ala Met
 Trp Lys Gly Val Leu Arg
 3820 3825 3830
 ccc ggc acg gcc ctg gtg ctg ctg gag gcg
 cag gcg gcc acc ggc ttc 11632
 Pro Gly Thr Ala Leu Val Leu Leu Glu Ala
 Gln Ala Ala Thr Gly Phe
 3835 3840 3845
 gtc atc gac ccc gtg cgc aac ctg agg ctg
 tcg gtg gag gag gcc gtg 11680
 Val Ile Asp Pro Val Arg Asn Leu Arg Leu
 Ser Val Glu Glu Ala Val
 3850 3855 3860

Lys Gly Phe Phe Asp Pro Asn Thr His Glu
Asn Leu Thr Tyr Val Gln

3965 3970 3975

ctg ctg cgc cgc tgc gtg ccc gac ccg gac
acc ggg ctc tac atg ctg 12064
Leu Leu Arg Arg Cys Val Pro Asp Pro Asp
Thr Gly Leu Tyr Met Leu

3980 3985 3990

cag ctg gca ggc cgg ggc tcc gcc gtg cac
cag ctg agc gag gag ctg 12112
Gln Leu Ala Gly Arg Gly Ser Ala Val His
Gln Leu Ser Glu Glu Leu

3995 4000 4005

cgc tgt gcc ctg cgc gac gcc cgc gtg acg
cca ggc tcg ggc gcc ctc 12160
Arg Cys Ala Leu Arg Asp Ala Arg Val Thr
Pro Gly Ser Gly Ala Leu

4010 4015 4020

cag ggc cag agc gtc tcc gtc tgg gag ctc
ctc ttc tac cgc gag gtg 12208
Gln Gly Gln Ser Val Ser Val Trp Glu Leu
Leu Phe Tyr Arg Glu Val

4025 4030 4035

4040
tcc gag gac cgg cgc cag gac ctg ctg agc
aga tac cgg gcg agc acg 12256
Ser Glu Asp Arg Arg Gln Asp Leu Leu Ser
Arg Tyr Arg Ala Ser Thr

4045 4050 4055

ctg acc gtg gag gag ctg ggc gcc acc ctc
acc tcg ctg ctg gcc cag 12304
Leu Thr Val Glu Glu Leu Gly Ala Thr Leu
Thr Ser Leu Leu Ala Gln

4060 4065 4070

gcc cag gcc cag gcc cgg gcc gag gcc gag
gcc ggg agc ccg cgc cca 12352
Ala Gln Ala Gln Ala Arg Ala Glu Ala Glu
Ala Gly Ser Pro Arg Pro

4075 4080 4085

gac ccc cgg gag gcc ctg cgt gcg gcc acc
atg gag gtc aag gtg ggc 12400
Asp Pro Arg Glu Ala Leu Arg Ala Ala Thr
Met Glu Val Lys Val Gly

4090 4095 4100

cgc ctc cgg ggg cgc gcg gtg ccc gtg tgg
gac gtg ctg gcg tcc ggc 12448
Arg Leu Arg Gly Arg Ala Val Pro Val Trp
Asp Val Leu Ala Ser Gly

4105 4110 4115

4120
tac gtg agc agg gcc gcc cgg gag gag ctg

tcc gtg tgg gac gtc ctc ttc tcc tcg tac
 ctg agc gag gcc cgc cga 12832
 Ser Val Trp Asp Val Leu Phe Ser Ser Tyr
 Leu Ser Glu Ala Arg Arg
 4235 4240 4245
 gac gag ctc ctg gcc cag cac gcg gcc ggc
 gcc ctg ggc ctg ccc gac 12880
 Asp Glu Leu Leu Ala Gln His Ala Ala Gly
 Ala Leu Gly Leu Pro Asp
 4250 4255 4260
 ctc gtc gcc gtc ctc acc cgg gtc atc gag
 gag acg gag gag cgg ctc 12928
 Leu Val Ala Val Leu Thr Arg Val Ile Glu
 Glu Thr Glu Glu Arg Leu
 4265 4270 4275
 4280

 agc aag gtg tcc ttc cgc ggc ctg agg cgc
 cag gtg tcc gcc tcc gag 12976
 Ser Lys Val Ser Phe Arg Gly Leu Arg Arg
 Gln Val Ser Ala Ser Glu
 4285 4290 4295

 ctg cac acg tcc ggg atc ctg ggc ccc gag
 acc ctg cgg gac ctg gcc 13024
 Leu His Thr Ser Gly Ile Leu Gly Pro Glu
 Thr Leu Arg Asp Leu Ala
 4300 4305 4310
 cag ggc act aag acg ctg cag gag gtg acg
 gag atg gac tcg gtc aag 13072
 Gln Gly Thr Lys Thr Leu Gln Glu Val Thr
 Glu Met Asp Ser Val Lys
 4315 4320 4325
 cgc tac ctg gag ggc acc agc tgc atc gcg
 ggc gtc ctg gtg ccc gcc 13120
 Arg Tyr Leu Glu Gly Thr Ser Cys Ile Ala
 Gly Val Leu Val Pro Ala
 4330 4335 4340
 aag gac cag ccc ggc cgc cag gag aag atg
 agc atc tac cag gcc atg 13168
 Lys Asp Gln Pro Gly Arg Gln Glu Lys Met
 Ser Ile Tyr Gln Ala Met
 4345 4350 4355
 4360
 tgg aag ggc gtg ctg cgg ccc ggc acg gcc
 ctg gtg ctg ctg gag gcg 13216
 Trp Lys Gly Val Leu Arg Pro Gly Thr Ala
 Leu Val Leu Leu Glu Ala
 4365 4370 4375

 cag gcg gcc acc ggc ttc gtc atc gac ccc
 gtg cgc aac ctg agg ctg 13264
 Gln Ala Ala Thr Gly Phe Val Ile Asp Pro

gac ccc agc gac gac acc aag ggc ttc ttc
 gac ccc aac acg cac gag 13600
 Asp Pro Ser Asp Asp Thr Lys Gly Phe Phe
 Asp Pro Asn Thr His Glu
 4490 4495 4500
 aac ctc acg tac gtg cag ctg ctg cgc cgc
 tgc gtg ccc gac ccg gac 13648
 Asn Leu Thr Tyr Val Gln Leu Leu Arg Arg
 Cys Val Pro Asp Pro Asp
 4505 4510 4515
 4520
 acc ggg ctc tac atg ctg cag ctg gca ggc
 cgg ggc tcc gcc gtg cac 13696
 Thr Gly Leu Tyr Met Leu Gln Leu Ala Gly
 Arg Gly Ser Ala Val His
 4525 4530 4535

 cag ctg agc gag gag ctg cgc tgt gcc ctg
 cgc gac gcc cgc gtg acg 13744
 Gln Leu Ser Glu Glu Leu Arg Cys Ala Leu
 Arg Asp Ala Arg Val Thr
 4540 4545 4550
 cca ggc tcg ggc gcc ctc cag ggc cag agc
 gtc tcc gtc tgg gag ctc 13792
 Pro Gly Ser Gly Ala Leu Gln Gly Gln Ser
 Val Ser Val Trp Glu Leu
 4555 4560 4565
 ctc ttc tac cgc gag gtg tcc gag gac cgg
 cgc cag gac ctg ctg agc 13840
 Leu Phe Tyr Arg Glu Val Ser Glu Asp Arg
 Arg Gln Asp Leu Leu Ser
 4570 4575 4580
 aga tac cgg gcg ggc acg ctg acc gtg gag
 gag ctg ggc gcc acc ctc 13888
 Arg Tyr Arg Ala Gly Thr Leu Thr Val Glu
 Glu Leu Gly Ala Thr Leu
 4585 4590 4595
 4600
 acc tcg ctg ctg gcc cag gcc cag gcc cag
 gcc cgg gcc gag gcc gag 13936
 Thr Ser Leu Leu Ala Gln Ala Gln Ala Gln
 Ala Arg Ala Glu Ala Glu
 4605 4610 4615

 gcc ggg agc ccg cgc cca gac ccc cgg gag
 gcc ctg cgt gcg gcc acc 13984
 Ala Gly Ser Pro Arg Pro Asp Pro Arg Glu
 Ala Leu Arg Ala Ala Thr
 4620 4625 4630
 atg gag gtc aag gtg ggc cgc ctc cgg ggg
 cgc gcg gtg ccc gtg tgg 14032
 Met Glu Val Lys Val Gly Arg Leu Arg Gly
 Arg Ala Val Pro Val Trp

Gln Glu Gln Thr Leu Arg Asp Ala Thr Met
 Glu Val Gln Arg Gly Gln
 4745 4750 4755
 4760
 ttc cag ggg cgg ccg gtc tcc gtg tgg gac
 gtc ctc ttc tcc tcg tac 14416
 Phe Gln Gly Arg Pro Val Ser Val Trp Asp
 Val Leu Phe Ser Ser Tyr
 4765 4770 4775

 ctg agc gag gcc cgc cga gac gag ctc ctg
 gcc cag cac gcg gcc ggc 14464
 Leu Ser Glu Ala Arg Arg Asp Glu Leu Leu
 Ala Gln His Ala Ala Gly
 4780 4785 4790
 gcc ctg ggc ctg ccc gac ctc gtc gcc gtc
 ctc acc cgg gtc atc gag 14512
 Ala Leu Gly Leu Pro Asp Leu Val Ala Val
 Leu Thr Arg Val Ile Glu
 4795 4800 4805
 gag acg gag gag cgg ctc agc aag gtg tcc
 ttc cgc ggc ctg agg cgc 14560
 Glu Thr Glu Glu Arg Leu Ser Lys Val Ser
 Phe Arg Gly Leu Arg Arg
 4810 4815 4820
 cag gtg tcc gcc tcc gag ctg cac acg tcc
 ggg atc ctg ggc ccc gag 14608
 Gln Val Ser Ala Ser Glu Leu His Thr Ser
 Gly Ile Leu Gly Pro Glu
 4825 4830 4835
 4840
 acc ctg cgg gac ctg gcc cag ggc act aag
 acg ctg cag gag gtg acg 14656
 Thr Leu Arg Asp Leu Ala Gln Gly Thr Lys
 Thr Leu Gln Glu Val Thr
 4845 4850 4855

 gag atg gac tcg gtc aag cgc tac ctg gag
 ggc acc agc tgc atc gcg 14704
 Glu Met Asp Ser Val Lys Arg Tyr Leu Glu
 Gly Thr Ser Cys Ile Ala
 4860 4865 4870
 ggc gtc ctg gtg ccc gcc aag gac cag ccc
 ggc cgc cag gag aag atg 14752
 Gly Val Leu Val Pro Ala Lys Asp Gln Pro
 Gly Arg Gln Glu Lys Met
 4875 4880 4885
 agc atc tac cag gcc atg tgg aag ggc gtg
 ctg cgg ccc ggc acg gcc 14800
 Ser Ile Tyr Gln Ala Met Trp Lys Gly Val
 Leu Arg Pro Gly Thr Ala
 4890 4895 4900

5005	5010	5015
atg aac cgc gtc ctg gcc gac ccc agc gac		
gac acc aag ggc ttc ttc 15184		
Met Asn Arg Val Leu Ala Asp Pro Ser Asp		
Asp Thr Lys Gly Phe Phe		
5020	5025	5030
gac ccc aac acg cac gag aac ctc acg tac		
ctg cag ctt ctg cag agg 15232		
Asp Pro Asn Thr His Glu Asn Leu Thr Tyr		
Leu Gln Leu Leu Gln Arg		
5035	5040	5045
gcc acc ctg gac cct gag acg ggg ctc cta		
ttt ctt tct ctc tct cta 15280		
Ala Thr Leu Asp Pro Glu Thr Gly Leu Leu		
Phe Leu Ser Leu Ser Leu		
5050	5055	5060
cag tgactgggct tcctccgtgc agttttctgc		
aactctggag aagttgaggc 15333		
Gln		
5065		
atacttgtgt gtctgggttg tttttttttt tttt		
tgtcat tctttaattt tgttgtttta 15393		
cccatcgtt atctgtgga aacgttttaa gttg		
tcatgt gacagaaact tttcctttgt 15453		
ccatcgaggt gtttcataag ttttttggtg tggt		
ttctgg gtcgtctatg tgtcatatgg 15513		
ttttactttt ctcccgaat t		
15534		
<210> 2		
<211> 5065		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 2		
Met Ala Ala Thr Leu Gly Ala Gly Thr Pro		
Pro Arg Pro Gln Ala Arg		
1	5	10
Ser Ile Ala Gly Val Tyr Val Glu Ala Ser		
Gly Gln Ala Gln Ser Val		
20	25	30
Tyr Ala Ala Met Glu Gln Gly Leu Leu Pro		
Ala Gly Leu Gly Gln Ala		
35	40	45
Leu Leu Glu Ala Gln Ala Ala Thr Gly Gly		
Leu Val Asp Leu Ala Arg		
50	55	60
Gly Gln Leu Leu Pro Val Ser Lys Ala Leu		
Gln Gln Gly Leu Val Gly		
65	70	75
80		
Leu Glu Leu Lys Glu Lys Leu Leu Ala Ala		
Glu Arg Ala Thr Thr Gly		

210	215	220	
Val Gly Ile Leu Asp Glu Gln Ala Val Gln			
Gly Leu Arg Glu Gly Arg			
225	230	235	2
40			
Leu Ala Ala Val Asp Val Ser Ala Arg Ala			
Glu Val Arg Arg Tyr Leu			
245	250	255	
Glu Gly Thr Gly Ser Val Ala Gly Val Val			
Leu Leu Pro Glu Gly His			
260	265	270	
Lys Lys Ser Phe Phe Gln Ala Ala Thr Glu			
His Leu Leu Pro Met Gly			
275	280	285	
Thr Ala Leu Pro Leu Leu Glu Ala Gln Ala			
Ala Thr His Thr Leu Val			
290	295	300	
Asp Pro Ile Thr Gly Gln Arg Leu Trp Val			
Asp Glu Ala Val Arg Ala			
305	310	315	3
20			
Gly Leu Val Ser Pro Glu Leu His Glu Gln			
Leu Leu Val Ala Glu Gln			
325	330	335	
Ala Val Thr Gly His His Asp Pro Phe Ser			
Gly Ser Gln Ile Pro Leu			
340	345	350	
Phe Gln Ala Met Lys Lys Gly Leu Val Asp			
Arg Pro Leu Ala Leu Arg			
355	360	365	
Leu Leu Asp Ala Gln Leu Ala Thr Gly Gly			
Leu Val Cys Pro Ala Arg			
370	375	380	
Arg Leu Arg Leu Pro Leu Glu Ala Ala Leu			
Arg Cys Gly Cys Leu Asp			
385	390	395	4
00			
Glu Asp Thr Gln Arg Gln Leu Ser Gln Ala			
Gly Ser Phe Ser Asp Gly			
405	410	415	
Thr His Gly Gly Leu Arg Tyr Glu Gln Leu			
Leu Ala Leu Cys Val Thr			
420	425	430	
Asp Pro Glu Thr Gly Leu Ala Phe Leu Pro			
Leu Ser Gly Gly Pro Arg			
435	440	445	
Gly Gly Glu Pro Gln Gly Pro Pro Phe Ile			
Lys Tyr Ser Thr Arg Gln			
450	455	460	
Ala Leu Ser Thr Ala Thr Ala Thr Val Ser			
Val Gly Lys Phe Arg Gly			

595 600 605
 Leu Leu Arg Pro Gly Thr Ala Leu Ile Leu
 Leu Glu Ala Gln Ala Ala
 610 615 620
 Thr Gly Phe Ile Ile Asp Pro Lys Ala Asn
 Lys Gly His Ser Val Glu
 625 630 635 6
 40
 Glu Ala Leu Arg Ala Ala Val Ile Gly Pro
 Asp Val Phe Ala Lys Leu
 645 650 655
 Leu Ser Ala Glu Arg Ala Val Thr Gly Tyr
 Thr Asp Pro Tyr Thr Gly
 660 665 670
 Gln Gln Ile Ser Leu Phe Gln Ala Met Gln
 Lys Gly Leu Ile Val Arg
 675 680 685
 Glu His Gly Ile Arg Leu Leu Glu Ala Gln
 Ile Ala Thr Gly Gly Val
 690 695 700

 Ile Asp Pro Val His Ser His Arg Val Pro
 Val Asp Val Ala Tyr Arg
 705 710 715 7
 20
 Arg Gly Tyr Phe Asp Gln Met Leu Asn Leu
 Ile Leu Leu Asp Pro Ser
 725 730 735
 Asp Asp Thr Lys Gly Phe Phe Asp Pro Asn
 Thr His Glu Asn Leu Thr
 740 745 750
 Tyr Leu Gln Leu Leu Glu Arg Cys Val Arg
 Asp Pro Glu Thr Gly Leu
 755 760 765
 Tyr Leu Leu Pro Leu Ser Ser Thr Gln Ser
 Pro Leu Val Asp Ser Ala
 770 775 780
 Thr Gln Gln Ala Phe Gln Asn Leu Leu Leu
 Ser Val Lys Tyr Gly Arg
 785 790 795 8
 00
 Phe Gln Gly Gln Arg Val Ser Ala Trp Glu
 Leu Ile Asn Ser Glu Tyr
 805 810 815
 Phe Ser Glu Gly Arg Arg Arg Gln Leu Leu
 Arg Arg Tyr Arg Gln Arg
 820 825 830
 Glu Val Thr Leu Gly Gln Val Ala Lys Leu
 Leu Glu Ala Glu Thr Gln
 835 840 845
 Arg Gln Ala Asp Ile Met Leu Pro Ala Leu
 Arg Ser Arg Val Thr Val
 850 855 860

980	985	990
Lys Gln Val Ser Val Phe Gln Ala Met Lys		
Lys Gly Leu Ile Pro Trp		
995	1000	1005
Glu Gln Ala Ala Arg Leu Leu Glu Ala Gln		
Val Ala Thr Gly Gly Ile		
1010	1015	1020
Ile Asp Pro Thr Ser His His His Leu Pro		
Met Pro Val Ala Ile Gln		
1025	1030	1035
1040		
Arg Gly Tyr Val Asp Gln Glu Met Glu Thr		
Ala Leu Ser Ser Ser Ser		
1045	1050	1055
Glu Thr Phe Pro Thr Pro Asp Gly Gln Gly		
Arg Thr Ser Tyr Ala Gln		
1060	1065	1070
Leu Leu Glu Glu Cys Pro Arg Asp Glu Thr		
Ser Gly Leu His Leu Leu		
1075	1080	1085
Pro Leu Pro Glu Ser Ala Pro Ala Leu Pro		
Thr Glu Glu Gln Val Gln		
1090	1095	1100
Arg Ser Leu Gln Ala Val Pro Gly Ala Lys		
Asp Gly Thr Ser Leu Trp		
1105	1110	1115
1120		
Asp Leu Leu Ser Ser Cys His Phe Thr Glu		
Glu Gln Arg Arg Gly Leu		
1125	1130	1135
Leu Glu Asp Val Gln Glu Gly Arg Thr Thr		
Val Pro Gln Leu Leu Ala		
1140	1145	1150
Ser Val Gln Arg Trp Val Gln Glu Thr Lys		
Leu Leu Ala Gln Ala Arg		
1155	1160	1165
Val Met Val Pro Gly Pro Arg Gly Glu Val		
Pro Ala Val Trp Leu Leu		
1170	1175	1180
Asp Ala Gly Ile Ile Thr Gln Glu Thr Leu		
Glu Ala Leu Ala Gln Gly		
1185	1190	1195
1200		
Thr Gln Ser Pro Ala Gln Val Ala Glu Gln		
Pro Ala Val Lys Ala Cys		
1205	1210	1215
Leu Trp Gly Thr Gly Cys Val Ala Gly Val		
Leu Leu Gln Pro Ser Gly		
1220	1225	1230

1365	1370	1375
Phe Phe Phe Asp Pro Ser Ala Arg Asp Gln		
Val Thr Tyr Gln Gln Leu		
1380	1385	1390
Arg Glu Arg Cys Val Cys Asp Ser Glu Thr		
Gly Leu Leu Leu Leu Pro		
1395	1400	1405
Leu Pro Ser Asp Thr Val Leu Glu Val Asp		
Asp His Thr Ala Val Ala		
1410	1415	1420
Leu Arg Ala Met Lys Val Pro Val Ser Thr		
Gly Arg Phe Lys Gly Cys		
1425	1430	1435
1440		
Ser Val Ser Leu Trp Asp Leu Leu Leu Ser		
Glu Tyr Val Gly Ala Asp		
1445	1450	1455
Lys Arg Arg Glu Leu Val Ala Leu Cys Arg		
Ser Gly Arg Ala Ala Ala		
1460	1465	1470
Leu Arg Gln Val Val Ser Ala Val Thr Ala		
Leu Val Glu Ala Ala Glu		
1475	1480	1485
Arg Gln Pro Leu Gln Ala Thr Phe Arg Gly		
Leu Arg Lys Gln Val Ser		
1490	1495	1500
Ala Arg Asp Leu Phe Arg Ala Gln Leu Ile		
Ser Arg Lys Thr Leu Asp		
1505	1510	1515
1520		
Glu Leu Ser Gln Gly Thr Thr Thr Val Lys		
Glu Val Ala Glu Met Asp		
1525	1530	1535
Ser Val Lys Arg Ser Leu Glu Gly Gly Asn		
Phe Ile Ala Gly Val Leu		
1540	1545	1550
Ile Gln Gly Thr Gln Glu Arg Met Ser Ile		
Pro Glu Ala Leu Arg Arg		
1555	1560	1565
His Ile Leu Arg Pro Gly Thr Ala Leu Val		
Leu Leu Glu Ala Gln Ala		
1570	1575	1580
Ala Thr Gly Phe Ile Ile Asp Pro Ala Glu		
Asn Arg Lys Leu Thr Val		
1585	1590	1595
1600		
Glu Glu Ala Phe Lys Ala Gly Met Phe Gly		
Lys Glu Thr Tyr Val Lys		
1605	1610	1615

Val Gly Arg Phe Ala Asp Gln Val Val Ser			
Phe Trp Asp Leu Leu Ser			
1765	1770	1775	
Ser Pro Tyr Phe Thr Glu Asp Arg Lys Arg			
Glu Leu Ile Gln Glu Tyr			
1780	1785	1790	
Gly Ala Gln Ser Gly Gly Leu Glu Lys Leu			
Leu Glu Ile Ile Thr Thr			
1795	1800	1805	
Thr Ile Glu Glu Thr Glu Thr Gln Asn Gln			
Gly Ile Lys Val Ala Ala			
1810	1815	1820	
Ile Arg Gly Glu Val Thr Ala Ala Asp Leu			
Phe Asn Ser Arg Val Ile			
1825	1830	1835	
1840			
Asp Gln Lys Thr Leu His Thr Leu Arg Val			
Gly Arg Thr Gly Gly Gln			
1845	1850	1855	
Ala Leu Ser Thr Leu Glu Cys Val Lys Pro			
Tyr Leu Glu Gly Ser Asp			
1860	1865	1870	
Cys Ile Ala Gly Val Thr Val Pro Ser Thr			
Arg Glu Val Met Ser Leu			
1875	1880	1885	
His Glu Ala Ser Arg Lys Glu Leu Ile Pro			
Ala Ala Phe Ala Thr Trp			
1890	1895	1900	
Leu Leu Glu Ala Gln Ala Ala Thr Gly Phe			
Leu Leu Asp Pro Cys Thr			
1905	1910	1915	
1920			
Arg Gln Lys Leu Ser Val Asp Glu Ala Val			
Asp Val Gly Leu Val Asn			
1925	1930	1935	
Glu Glu Leu Arg Glu Arg Leu Leu Lys Ala			
Glu Arg Ala Ala Thr Gly			
1940	1945	1950	
Tyr Arg Asp Pro Ala Thr Gly Asp Thr Ile			
Pro Leu Phe Gln Ala Met			
1955	1960	1965	
Gln Lys Gln Leu Ile Glu Lys Ala Glu Ala			
Leu Arg Leu Leu Glu Val			
1970	1975	1980	
Gln Val Ala Thr Gly Gly Val Ile Asp Pro			
Gln His His His Arg Leu			
1985	1990	1995	
2000			
Pro Leu Glu Thr Ala Tyr Arg Arg Gly Cys			

Lys His Leu Trp Phe Gln Gly Ile Arg Arg
 Gln Ile Thr Ala Ser Glu
 2145 2150 2155
 2160
 Leu Leu Ser Ser Ala Ile Ile Thr Glu Glu
 Met Leu Gln Asp Leu Glu
 2165 2170 2175

 Thr Gly Arg Ser Thr Thr Gln Glu Leu Met
 Glu Asp Asp Arg Val Lys
 2180 2185 2190
 Arg Tyr Leu Glu Gly Thr Ser Cys Ile Ala
 Gly Val Leu Val Pro Ala
 2195 2200 2205
 Lys Asp Gln Pro Gly Arg Gln Glu Lys Met
 Ser Ile Tyr Gln Ala Met
 2210 2215 2220
 Trp Lys Gly Val Leu Arg Pro Gly Thr Ala
 Leu Val Leu Leu Glu Ala
 2225 2230 2235
 2240
 Gln Ala Ala Thr Gly Phe Val Ile Asp Pro
 Val Arg Asn Leu Arg Leu
 2245 2250 2255

 Ser Val Glu Glu Pro Val Pro Ala Gly Val
 Val Gly Ser Glu Ile Gln
 2260 2265 2270
 Glu Lys Leu Leu Ser Ala Glu Arg Ala Val
 Thr Gly Tyr Thr Asp Pro
 2275 2280 2285
 Tyr Thr Gly Gln Gln Ile Ser Leu Phe Gln
 Ala Met Gln Lys Asp Leu
 2290 2295 2300
 Ile Val Arg Glu His Gly Ile Arg Leu Leu
 Glu Ala Gln Ile Ala Thr
 2305 2310 2315
 2320
 Gly Gly Val Ile Asp Pro Val His Ser His
 Arg Val Pro Val Asp Val
 2325 2330 2335

 Ala Tyr Arg Arg Gly Tyr Phe Asp Glu Glu
 Met Asn Arg Val Leu Ala
 2340 2345 2350
 Asp Pro Ser Asp Asp Thr Lys Gly Phe Phe
 Asp Pro Asn Thr His Glu
 2355 2360 2365
 Asn Leu Thr Tyr Val Gln Leu Leu Arg Arg
 Cys Val Pro Asp Pro Asp
 2370 2375 2380
 Thr Gly Leu Tyr Met Leu Gln Leu Ala Gly

2530	2535	2540
Arg Leu Thr Ala Ile Ile Glu Glu Ala Glu		
Glu Ala Pro Gly Ala Arg		
2545	2550	2555
2560		
Pro Gln Leu Gln Asp Ala Arg Arg Gly Pro		
Arg Glu Pro Gly Pro Ala		
2565	2570	2575
Gly Arg Gly Asp Gly Asp Ser Gly Arg Ser		
Gln Arg Glu Gly Gln Gly		
2580	2585	2590
Glu Gly Glu Thr Gln Glu Ala Ala Ala Ala		
Ala Ala Ala Ala Arg Arg		
2595	2600	2605
Gln Glu Gln Thr Leu Arg Asp Ala Thr Met		
Glu Val Gln Arg Gly Gln		
2610	2615	2620
Phe Gln Gly Arg Pro Val Ser Val Trp Asp		
Val Leu Phe Ser Ser Tyr		
2625	2630	2635
2640		
Leu Ser Glu Ala Arg Arg Asp Glu Leu Leu		
Ala Gln His Ala Ala Gly		
2645	2650	2655
Ala Leu Gly Leu Pro Asp Leu Val Ala Val		
Leu Thr Arg Val Ile Glu		
2660	2665	2670
Glu Thr Glu Glu Arg Leu Ser Lys Val Ser		
Phe Arg Gly Leu Arg Arg		
2675	2680	2685
Gln Val Ser Ala Ser Glu Leu His Thr Ser		
Gly Ile Leu Gly Pro Glu		
2690	2695	2700
Thr Leu Arg Asp Leu Ala Gln Gly Thr Lys		
Thr Leu Gln Glu Val Thr		
2705	2710	2715
2720		
Glu Met Asp Ser Val Lys Arg Tyr Leu Glu		
Gly Thr Ser Cys Ile Ala		
2725	2730	2735
Gly Val Leu Val Pro Ala Lys Asp Gln Pro		
Gly Arg Gln Glu Lys Met		
2740	2745	2750
Ser Ile Tyr Gln Ala Met Trp Lys Gly Val		
Leu Arg Pro Gly Thr Ala		
2755	2760	2765
Leu Val Leu Leu Glu Ala Gln Ala Ala Thr		
Gly Phe Val Ile Asp Pro		

2915	2920	2925
Arg Gly Ser Ala Val His Gln Leu Ser Glu		
Glu Leu Arg Cys Ala Leu		
2930	2935	2940
Arg Asp Ala Arg Val Thr Pro Gly Ser Gly		
Ala Leu Gln Gly Gln Ser		
2945	2950	2955
2960		
Val Ser Val Trp Glu Leu Leu Phe Tyr Arg		
Glu Val Ser Glu Asp Arg		
2965	2970	2975
Arg Gln Asp Leu Leu Ser Arg Tyr Arg Ala		
Gly Thr Leu Thr Val Glu		
2980	2985	2990
Glu Leu Gly Ala Thr Leu Thr Ser Leu Leu		
Ala Gln Ala Gln Ala Gln		
2995	3000	3005
Ala Arg Ala Glu Ala Glu Ala Gly Ser Pro		
Arg Pro Asp Pro Arg Glu		
3010	3015	3020
Ala Leu Arg Ala Ala Thr Met Glu Val Lys		
Val Gly Arg Leu Arg Gly		
3025	3030	3035
3040		
Arg Ala Val Pro Val Trp Asp Val Leu Ala		
Ser Gly Tyr Val Ser Gly		
3045	3050	3055
Ala Ala Arg Glu Glu Leu Leu Ala Glu Phe		
Gly Ser Gly Thr Leu Asp		
3060	3065	3070
Leu Pro Ala Leu Thr Arg Arg Leu Thr Ala		
Ile Ile Glu Glu Ala Glu		
3075	3080	3085
Glu Ala Pro Gly Ala Arg Pro Gln Leu Gln		
Asp Ala Trp Arg Gly Pro		
3090	3095	3100
Arg Glu Pro Gly Pro Ala Gly Arg Gly Asp		
Gly Asp Ser Gly Arg Ser		
3105	3110	3115
3120		
Gln Arg Glu Gly Gln Gly Glu Gly Glu Thr		
Gln Glu Ala Ala Ala Ala		
3125	3130	3135
Ala Ala Ala Ala Arg Arg Gln Glu Gln Thr		
Leu Arg Asp Ala Thr Met		
3140	3145	3150
Glu Val Gln Arg Gly Gln Phe Gln Gly Arg		
Pro Val Ser Val Trp Asp		
3155	3160	3165

3300	3305	3310
Gly Phe Val Ile Asp Pro Val Arg Asn Leu		
Arg Leu Ser Val Glu Glu		
3315	3320	3325
Ala Val Ala Ala Gly Val Val Gly Gly Glu		
Ile Gln Glu Lys Leu Leu		
3330	3335	3340
Ser Ala Glu Arg Ala Val Thr Gly Tyr Thr		
Asp Pro Tyr Thr Gly Gln		
3345	3350	3355
3360		
Gln Ile Ser Leu Phe Gln Ala Met Gln Lys		
Asp Leu Ile Val Arg Glu		
3365	3370	3375
His Gly Ile Arg Leu Leu Glu Ala Gln Ile		
Ala Thr Gly Gly Val Ile		
3380	3385	3390
Asp Pro Val His Ser His Arg Val Pro Val		
Asp Val Ala Tyr Arg Arg		
3395	3400	3405
Gly Tyr Phe Asp Glu Glu Met Asn Arg Val		
Leu Ala Asp Pro Ser Asp		
3410	3415	3420
Asp Thr Lys Gly Phe Phe Asp Pro Asn Thr		
His Glu Asn Leu Thr Tyr		
3425	3430	3435
3440		
Val Gln Leu Leu Arg Arg Cys Val Pro Asp		
Pro Asp Thr Gly Leu Tyr		
3445	3450	3455
Met Leu Gln Leu Ala Gly Arg Gly Ser Ala		
Val His Gln Leu Ser Glu		
3460	3465	3470
Glu Leu Arg Cys Ala Leu Arg Asp Ala Arg		
Val Thr Pro Gly Ser Gly		
3475	3480	3485
Ala Leu Gln Gly Gln Ser Val Ser Val Trp		
Glu Leu Leu Phe Tyr Arg		
3490	3495	3500
Glu Val Ser Glu Asp Arg Arg Gln Asp Leu		
Leu Ser Arg Tyr Arg Ala		
3505	3510	3515
3520		
Gly Thr Leu Thr Val Glu Glu Leu Gly Ala		
Thr Leu Thr Ser Leu Leu		
3525	3530	3535
Ala Gln Ala Gln Ala Gln Ala Arg Ala Glu		
Ala Glu Ala Gly Ser Pro		
3540	3545	3550

3685	3690	3695
Pro Val Ser Val Trp Asp Val Leu Phe Ser		
Ser Tyr Leu Ser Glu Ala		
3700	3705	3710
Arg Arg Asp Glu Leu Leu Ala Gln His Ala		
Ala Gly Ala Leu Gly Leu		
3715	3720	3725
Pro Asp Leu Val Ala Val Leu Thr Arg Val		
Ile Glu Glu Thr Glu Glu		
3730	3735	3740
Arg Leu Ser Lys Val Ser Phe Arg Gly Leu		
Arg Arg Gln Val Ser Ala		
3745	3750	3755
3760		
Ser Glu Leu His Thr Ser Gly Ile Leu Gly		
Pro Glu Thr Leu Arg Asp		
3765	3770	3775
Leu Ala Gln Gly Thr Lys Thr Leu Gln Glu		
Val Thr Glu Met Asp Ser		
3780	3785	3790
Val Lys Arg Tyr Leu Glu Gly Thr Ser Cys		
Ile Ala Gly Val Leu Val		
3795	3800	3805
Pro Ala Lys Asp Gln Pro Gly Arg Gln Glu		
Lys Met Ser Ile Tyr Gln		
3810	3815	3820
Ala Met Trp Lys Gly Val Leu Arg Pro Gly		
Thr Ala Leu Val Leu Leu		
3825	3830	3835
3840		
Glu Ala Gln Ala Ala Thr Gly Phe Val Ile		
Asp Pro Val Arg Asn Leu		
3845	3850	3855
Arg Leu Ser Val Glu Glu Ala Val Ala Ala		
Gly Val Val Gly Gly Glu		
3860	3865	3870
Ile Gln Glu Lys Leu Leu Ser Ala Glu Arg		
Ala Val Thr Gly Tyr Thr		
3875	3880	3885
Asp Pro Tyr Thr Gly Gln Gln Ile Ser Leu		
Phe Gln Ala Met Gln Lys		
3890	3895	3900
Asp Leu Ile Val Arg Glu His Gly Ile Arg		
Leu Leu Glu Ala Gln Ile		
3905	3910	3915
3920		
Ala Thr Gly Gly Val Ile Asp Pro Val His		
Ser His Arg Val Pro Val		
3925	3930	3935

Ala Glu Ala Gly Ser Pro Arg Pro Asp Pro
Arg Glu Ala Leu Arg Ala

4085 4090 4095

Ala Thr Met Glu Val Lys Val Gly Arg Leu
Arg Gly Arg Ala Val Pro

4100 4105 4110

Val Trp Asp Val Leu Ala Ser Gly Tyr Val
Ser Arg Ala Ala Arg Glu

4115 4120 4125

Glu Leu Leu Ala Glu Phe Gly Ser Gly Thr
Leu Asp Leu Pro Ala Leu

4130 4135 4140

Thr Arg Arg Leu Thr Ala Ile Ile Glu Glu
Ala Glu Glu Ala Pro Gly

4145 4150 4155
4160

Ala Arg Pro Gln Leu Gln Asp Ala Trp Arg
Gly Pro Arg Glu Pro Gly

4165 4170 4175

Pro Ala Gly Arg Gly Asp Gly Asp Ser Gly
Arg Ser Gln Arg Glu Gly

4180 4185 4190

Gln Gly Glu Gly Glu Thr Gln Glu Ala Ala
Ala Ala Thr Ala Ala Ala

4195 4200 4205

Arg Arg Gln Glu Gln Thr Leu Arg Asp Ala
Thr Met Glu Val Gln Arg

4210 4215 4220

Gly Gln Phe Gln Gly Arg Pro Val Ser Val
Trp Asp Val Leu Phe Ser

4225 4230 4235
4240

Ser Tyr Leu Ser Glu Ala Arg Arg Asp Glu
Leu Leu Ala Gln His Ala

4245 4250 4255

Ala Gly Ala Leu Gly Leu Pro Asp Leu Val
Ala Val Leu Thr Arg Val

4260 4265 4270

Ile Glu Glu Thr Glu Glu Arg Leu Ser Lys
Val Ser Phe Arg Gly Leu

4275 4280 4285

Arg Arg Gln Val Ser Ala Ser Glu Leu His
Thr Ser Gly Ile Leu Gly

4290 4295 4300

Pro Glu Thr Leu Arg Asp Leu Ala Gln Gly
Thr Lys Thr Leu Gln Glu

4305 4310 4315
4320

Val Thr Glu Met Asp Ser Val Lys Arg Tyr

Ser His Arg Val Pro Val Asp Val Ala Tyr
 Arg Arg Gly Tyr Phe Asp
 4465 4470 4475
 4480
 Glu Glu Met Asn Arg Val Leu Ala Asp Pro
 Ser Asp Asp Thr Lys Gly
 4485 4490 4495

 Phe Phe Asp Pro Asn Thr His Glu Asn Leu
 Thr Tyr Val Gln Leu Leu
 4500 4505 4510
 Arg Arg Cys Val Pro Asp Pro Asp Thr Gly
 Leu Tyr Met Leu Gln Leu
 4515 4520 4525
 Ala Gly Arg Gly Ser Ala Val His Gln Leu
 Ser Glu Glu Leu Arg Cys
 4530 4535 4540
 Ala Leu Arg Asp Ala Arg Val Thr Pro Gly
 Ser Gly Ala Leu Gln Gly
 4545 4550 4555
 4560
 Gln Ser Val Ser Val Trp Glu Leu Leu Phe
 Tyr Arg Glu Val Ser Glu
 4565 4570 4575

 Asp Arg Arg Gln Asp Leu Leu Ser Arg Tyr
 Arg Ala Gly Thr Leu Thr
 4580 4585 4590
 Val Glu Glu Leu Gly Ala Thr Leu Thr Ser
 Leu Leu Ala Gln Ala Gln
 4595 4600 4605
 Ala Gln Ala Arg Ala Glu Ala Glu Ala Gly
 Ser Pro Arg Pro Asp Pro
 4610 4615 4620
 Arg Glu Ala Leu Arg Ala Ala Thr Met Glu
 Val Lys Val Gly Arg Leu
 4625 4630 4635
 4640
 Arg Gly Arg Ala Val Pro Val Trp Asp Val
 Leu Ala Ser Gly Tyr Val
 4645 4650 4655

 Ser Gly Ala Ala Arg Glu Glu Leu Leu Ala
 Glu Phe Gly Ser Gly Thr
 4660 4665 4670
 Leu Asp Leu Pro Ala Leu Thr Arg Arg Leu
 Thr Ala Ile Ile Glu Glu
 4675 4680 4685
 Ala Glu Glu Ala Pro Gly Ala Arg Pro Gln
 Leu Gln Asp Ala Trp Arg
 4690 4695 4700
 Gly Pro Arg Glu Pro Gly Pro Ala Gly Arg

4850 4855 4860
 Leu Glu Gly Thr Ser Cys Ile Ala Gly Val
 Leu Val Pro Ala Lys Asp
 4865 4870 4875
 4880

 Gln Pro Gly Arg Gln Glu Lys Met Ser Ile
 Tyr Gln Ala Met Trp Lys
 4885 4890 4895

 Gly Val Leu Arg Pro Gly Thr Ala Leu Val
 Leu Leu Glu Ala Gln Ala
 4900 4905 4910
 Ala Thr Gly Phe Val Ile Asp Pro Val Arg
 Asn Leu Arg Leu Ser Val
 4915 4920 4925
 Glu Glu Ala Val Ala Ala Gly Val Val Gly
 Gly Glu Ile Gln Glu Lys
 4930 4935 4940
 Leu Leu Ser Ala Glu Arg Ala Val Thr Gly
 Tyr Thr Asp Pro Tyr Thr
 4945 4950 4955
 4960
 Gly Gln Gln Ile Ser Leu Phe Gln Ala Met
 Gln Lys Asp Leu Ile Val
 4965 4970 4975

 Arg Glu His Gly Ile Arg Leu Leu Glu Ala
 Gln Ile Ala Thr Gly Gly
 4980 4985 4990
 Val Ile Asp Pro Val His Ser His Arg Val
 Pro Val Asp Val Ala Tyr
 4995 5000 5005
 Arg Arg Gly Tyr Phe Asp Glu Glu Met Asn
 Arg Val Leu Ala Asp Pro
 5010 5015 5020
 Ser Asp Asp Thr Lys Gly Phe Phe Asp Pro
 Asn Thr His Glu Asn Leu
 5025 5030 5035
 5040

 Thr Tyr Leu Gln Leu Leu Gln Arg Ala Thr
 Leu Asp Pro Glu Thr Gly
 5045 5050 5055

 Leu Leu Phe Leu Ser Leu Ser Leu Gln
 5060 5065
 <210> 3
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Ile Tyr Gln Ala Met Trp Lys

<223> Description of Artificial
Sequence:P2

<400> 5

tagcgcttga ccgagtccat c

21

<210> 6

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial
Sequence:P3

<400> 6

tcgagaagca ggaaacca

18

<210> 7

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial
Sequence:P4

<400> 7

ccatatgaca catagacgac

20

<210> 8

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Ser Ile Tyr Gln Ala Met Trp Lys Gly

Val Leu

1

5

10

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Thr Lys Gly Phe Phe Asp Pro Asn Thr His

1

5

10

<210> 10

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Ser Ile Tyr Gln Ala Met Trp Lys Gly

Val Leu Cys

1

5

10

<210> 11

<211> 13

<212> PRT

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 12
 Val Lys Arg Tyr Leu Glu Gly Thr Ser Cys
 Ile Ala Gly Val Leu Val
 1 5 10 15

 Pro
 <210> 13
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial
 Sequence:P5
 <400> 13
 ggcgccagga cctgctga
 18

 <210> 14
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial
 Sequence:P6
 <400> 14
 caccttgctg agccgctcct
 20

 <210> 15
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Description of Artificial
 Sequence:P7
 <400> 15
 ccacaccacg gtggacga
 18

 <210> 16 25

26

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明のヒトエピブラキンの概略図及び関連するプラキンファミリーとの比較を示す図である。

【図 2】本発明のヒトエピブラキンのアミノ酸配列を示す図である。

【図 3】本発明のヒトエピブラキンのアミノ酸配列を示す図であり、図 2 の続きである。

【図 4】本発明のヒトエピブラキンのカルボキシ末端ドメインに存在する保存性の高い 5 個の相同的なリピート配列の比較と、5 個の保存性の高いリンカー領域におけ

る 1 個のリピート配列中（残基 2, 3 9 1 から 2, 7 4 8）の 3 つの相同的セグメントの配列の比較を示す図である。

【図 5】本発明のヒトエピブラキンにおける各種ペプチドを用いた酵素結合免疫吸着検定法の結果、ヒトエピブラキンにおける各種ペプチドと患者血清との反応の結果、及びヒトエピブラキンの抗原エピトープのアミノ酸配列をそれぞれ示す図である。

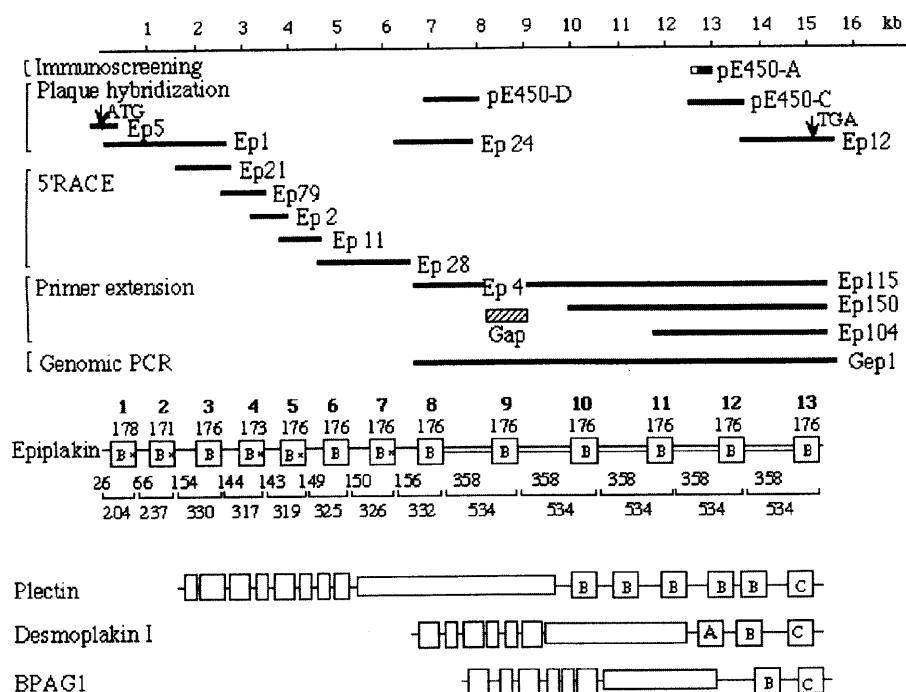
【図 6】本発明のヒトエピブラキンに対する各抗血清を用いたウェスタンブロットの結果を示す図である。

【図 7】本発明のエピブラキン、プレクチン、及びユビ

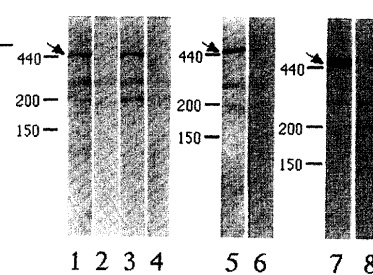
キチンの発現臓器をノーザンドットプロット法により調べた結果を示す図である。

*【図 8】表皮におけるエビリキンの局在部位を免疫蛍光染色法により調べた結果を示す図である。

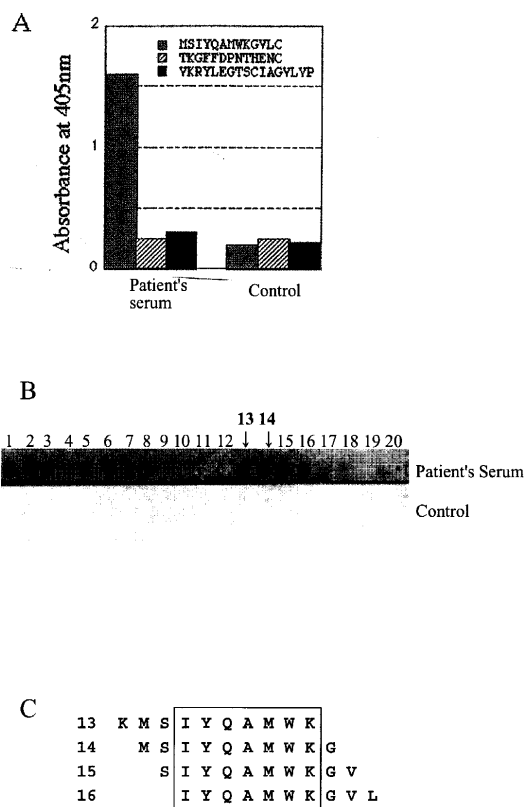
【図 1】



【図 6】



【図 5】



【 図 2 】

MAATLGAGTP PRPQARSIAQ VYVEASGQAO SVYAAMEQGL LPAGLGQALL EAQAATGGLV DLARGQLLPV 70
 SKALQQGLVG LELKEKLLAA ERATTGYDPD YGGEKLALFQ AIGKEVDRA LGQSWLEVQL ATGGLVDPAQ 140
 GVLVAPEPAC HQGLLDRETW HKLSELEPGT GDLRFLNPNT LERLTYHQLL ERCVRAPGSG LALLPLKITF 210
 RSMGGAUSAA ELLEVIGLDE QAVQGLREGR LAAVDVSARA EVRRYLEGTG SVAGVLLPE GHKKSFFQAA 280
 TEHLLPMGTA LPLLEAQAAT HTLVDPITGQ RLWVDEAVRA GLVSPELHEQ LLVAEQAVTG HHDFFSGSQI 350
 PLFQAMKKGL VDRPLALRLL DAQLATGGLV CPARRLRLLPL EAALRCGCLD EDTQRQLSQA GSFSDGTHGG 420
 LRYEQLLALC VTDPETGLAF LPLSGGPRGG EPQGPPFIKY STRQALSTAT ATVSVGKFRG RPSVSLWELLF 490
 SEAISSQRA MLAQQYQEGT LSVEKLAAEL SATLEQAAAT ARVTFSGLRD TVTPGELLKA EIIDQDLYER 560
 LEHGQATAKD VGLSLASAQRY LQGTGCIAGL LLPGSQERLS IYEARCKGLL RPTALILLE AQAATGFIID 630
 PKANKGHSVE EALRAAVIGP DVFAKLLSAE RAVTGYTDPY TGQQISLFQA MQKGLIVREH GIRLLEAQIA 700
 TGGVIDPVHS HRVPVDVAYR RGYFDQMLNL ILDPSSDDTK GFFDPNTHEN LTYLQLLERC VRDPETGLYL 770
 LPLSSTQSPL VDSATQAAFQ NLLSVKYGR FQGQRVSAWE LINSEYFSEG RRRQLLRRYR QREVTLGQVA 840
 KLLAEATQRQ ADIMLPALRS RVTVHQLLEA GIIDQQLLDQ VLAGTISPEA LLLMDGVERRY LCGLGAVGGV 910
 RLLPSGQRLS LYQAMRQKLL GPRVALALLE AQAATGTIMD PHSPESLSVD EAVRRGVVGP ELYGRLKRAE 980
 GAIAGFRDPF SGKQVSVFQA MKKGLIPWEQ AARLLEAQVA TGGIIDPTSH HHLMPVIAIQ RGYVDQEMET 1050
 ALSSSSETFP TPDGQGRTSY AQLLEECPRD ETSGLHLLPL PESAPALPTE EQVQRSLQAV PGAKDGTSLW 1120
 DLLSSCHFTE EQRRGLLEDV QEGRTTVPQL LASVQRWVQE TKLLAQARVM VPGPRGEVPA VWLLDAGIIT 1190
 QETLEALAQG TQSPAQVAEQ PAVKACLWGT GCVAGVLLQP SGAKASTAQA VRDGLLPTGL GQRLLAEQVA 1260
 SGFLVDPLNN QRLSVEDAVK VGLVGRELSE QLQAERAAA GYPDPYSRAS LSLWQAMEKG LVPQNEGLPL 1330
 LQVQLATGGV VDPVHGVHLP QAAACRLGLL DTQTSQVLTA VDKDNKFFFD PSARDQVTYQ QLRERCVCDS 1400
 ETGLLLLPLP SDTVLEVDDH TAVALRAMKV PVSTGRFKGC SVSLWDLLLS EYVGADKRRE LVALCRSGRA 1470
 AALRQVVS AV TALVEAAERQ PLQATFRGLR KQVSARDLFR AQLISRKTLD ELSQGTITVK EVAEMDSVKR 1540
 SLEGGNFIAG VLIQGTQERM SIPEALRRHI LRPGTALVLL EAQAATGFII DPAENRKLTV EBAFKAGMFG 1610
 KETVYKLLSA ERAVTGYTDP YTGQQISLFQ AMQKDLIVRE HGIRLLEAQI ATGGIIDPVH SHRVFVDVAY 1680
 RCGYFDEEMN RILADPSDDT KGFFDPNTHE NLTYLQLLER CVEDPETGLY LLQIIKKGEN YVINEATRH 1750
 VLQSRATKMR VGRFADQVVS FWDLLSSPYF TEDRKRELIQ EYGAQSGGLE KLEIIITTTI EETETQNQGI 1820
 KVAAIRGEVT AADLFNSRVI DQKTLHTLRV GRTGGQALST LECVKPYLEG SDCIAGVTVP STREVM SLHE 1890
 ASRKELIPAA FATWLLEAQA ATGFLDPCT RQKLSVDEAV DVGLVNEELR ERLLKAERAA TGYRDPATGD 1960
 TIPLFQAMQK QLIKAEALR LLEVQVATGG VIDPQHHRLL PLETAYRRGC LHKDIYALIS DQKHMRRKRV 2030
 DPNTQEKVSY RELQERCPRQ EDTGWVLPV NKAARDSEHI DDETRRALEA EQVEITVGRF RGQKPTLWAL 2100
 LNSEYVTEEK KLQVLRMYRT HTRRALQTVL QLILELIEKQ ETSNKLHWFQ GIRRQITASE LLSSAIITEE 2170
 MLQDLETGRS TTQELMEDDR VKRYLEGTSC IAGVLVPAKD QPGRQEKMSI YQAMWKGVLR PGTA LVLEA 2240
 QAATGFVIDP VRNLRLSVEE PVPAGVVGSE IQEKLISAER AVTGYTDPYT GQQISLFQAM QKDLIVREHG 2310
 IRLLEAQIAT GGVIDPVSH RVPVDVAYRR GYFDEEMNRV LADPSDDTKG FFDPNTHENL TYVQLLRRCV 2380
 PDPDTGLYML QLAGRGS AVH QLSEELRCAL RDARVTPGSG ALQGQSVSVW ELLFYREVSE DRQD LLSRY 2450
 RAGTLTVEEL GATLTSLLAQ ACAQARAEAE AGSPRPDPRE ALRAATMEVK VGRRLGRAVP VWDVLASGYV 2520
 SRAAREELLA EFGSGTLDLP ALTRRLTAII EFAEEAFGAR PQLDARRGP RRPFPAGRGD GDSGRSOREG 2590
 QGEGTQAAA AAAAAAPQE QTLRDATMEV QRGQFQGRPV SVWDVLFSSY LSEARDELL AQHAAGALGI 2660
 EDLVAVLTRV IEETEERLSK VSFRGLRRQV SASELHTSGI LGPETLRDLA QGKTLQEV T EMDSVKRYLE 2730

【図 3】

GTSCIAGVLV **PAKDQPGRQE KMSIYOAMWK GVL**RPGTALV LLEAQAAATGF VIDPVRNLRL SVEEAVAAGV 2800
 ←9B
 VGGEIQEKLL SAERAVTGYT DPTYTGQQISL FQAMQKDLIV REHGIRLLEA QIATGGVIDP VHSHRVPVDV 2870
 ↓
 AYRRGYFDEE MNRVLADPSD DTKGFFDPNT HENLTYVQLL RRCVPDPDTG LYMLQLAGRG SAVHQLSEEL 2940
 9B→
 RCALRDARVT PGSGALQGS VSVWELLFYR EVSEDRRQDL LSRYRAGTTL VEELGATLTS LLAQAQAQAR 3010
 AEAEAGSPRP DPREALRAAT MEVKVGRLRG RAVPVWDVLA SGYVSGAARE ELLAEFGSGT LDLPALTRRL 3080
 TAIIEEAEAA PGARPQLQDA WRGPREPGPA GRGDGDSGRS QREGQGEGET QEAAAAAAAA RRQEQTLRDA 3150
 TMEVQRGQFQ GRPVSVDV L FSSYLSEARR DELLAQHAAG ALGLPDLVAV LTRVIEETEE RLSKVSFRGL 3220
 RRQVSASELH TSGILGPETL RDLAQGTKL QEVTEMDSVK RYLEGTSCIA GVLVPAKDQ GRQEKMSIYQ 3290
 ←10B
 AMWKGVLRPG TALVLEAQA ATGFVIDPVR NLRLSVEEAV AAGVVGGEIQ EKLLSAERAV TGYTDPYTQ 3360
 QISLFQAMQK DLIVREHGIR LLEAQIATGG VIDPVHSHRV PVDVAYRRGY FDEEMNRVLA DPSDDTKGFF 3430
 ↓
 DPNTHEINTY VQLLRRCVPD PDTGLYMLQL AGRGSAVHQL SEELRCALRD ARVTPGSGAL QGQSVSVWEL 3500
 10B→
 LFYREVSEDR RQDLSRYRA GTLTVEELGA TLTSLLAQAQ AQARAEAEAG SPRDPREAL RAATMEVKVG 3570
 RLRGRAVPVW DVLASGYVSG AAREELLAEF GSGTLDLPAL TRRLTAIEE AEEAPGARPO LQDAWRGP 3640
 PGPAGRGDGD SGRSQREGQG EGETQEAAAA AAAARRQEQT LRDATMEVQR GQFQGRPVSV WDLVFSYLS 3710
 EARRDELLA HAAGALGLPD LVAVLTRVIE ETEERLSKVS FRGLRRQVSA SELHTSGILG PETLRDLAQ 3780
 TKTLEQVTEM DSVKRYLEGT SCIAGVLVPA KDQPGRQEKMSIYQAMWKGV LRPGTALVLL EAQAAATGFVI 3850
 ←11B
 DPVRNLRLSV EEAVAAGVVG GEIQEKLLSA ERAVTGYTDP YTGQQISLFQ AMQKDLIVRE HGIRLLEAQI 3920
 ATGGVIDPVH SHRVVDVAY RRGYFDEEMN RVLADPSDDT KGFFDPNTHE NLTYVQLLRR CVPDPDTGLY 3990
 ↓ 11B
 MLQLAGRGS VHLSEELRC ALRDARVTPG SGALQGQSVS VWELLYFYREV SEDRRQDLS RYRASTLTVE 4060
 →
 ELGATLTSLL AQAQAQARAE AEAGSPRPDP REALRAATME VKVGRLRGRA VPVWDVLAAS YVSRAAREEL 4130
 LAEFGSGTLD LPALTRRLTA IIEEAEAPG ARPQLQDAWR GPREGPAGR GDGDSGRSQR EGQGEGETQE 4200
 AAAATAAARR QEQTLRDATM EVQRGQFQGR PVSVDVLF S YLSEARRDE LLAQHAAGAL GLPDLVAVLT 4270
 RVIEETEERL SKVSFRGLRR QVSASELHTS GILGPETLRD LAQGTKTLQE VTEMDSVKRY LEGTSCIAGV 4340
 LVPAKDQPGR QEKMSIYQAM WKGVLPRGTA LVLEAQAAT GFVIDPVRNL RLSVEEAVAA GVVGGEIQEK 4410
 ←12B
 LLSAERAVTG YTDPTYTGQI SLFQAMQKDL IVREHGIRLL EAQIATGGVI DPVHSHRVPV DVAYRRGYFD 4480
 ↓
 EEMNRVLADP SDDTKGFFDP NTHENLTYVQ LLRRCVPDPD TGLYMLQLAG RGSVHQLSE ELRCALRDAR 4550
 12B→
 VTPGSGALQG QSVSVWELLF YREVSEDRRQ DLLSRYRAGT LTVEELGATL TSLLAQAQAQ ARAEAEAGSP 4620
 RPDPREALRA ATMEVKVGR LRGRAVPVWDV LASGYVSGAA REELLAEFSG GTLDLPALTR RLTAIEEAE 4690
 EAPGARPQLQ DAWRGPREPG PAGRGDGD SG RSQREGQGE ETQEAAAAA AARRQEQLR DATMEVQRGQ 4760
 FQGRPVSVWD VLFSSYLSEA RDELLAQA AGALGLPDLV AVLTRVIEET EERLSKVSFR GLRRQVSASE 4830
 LHTSGILGPE TLRDLAQGTK TLQEVTEMDS VKRYLEGTSC IAGVLVPAKD QPGRQEKMSI YQAMWKGVLR 4900
 ←13B
 PGTALVLEA QAATGFVIDP VRNLRLSV EEAVAAGVVGGE IQEKLLSAER AVTGYTDPYT GQISLFQAM 4970
 QKDLIVREHG IRLLEAQIAT GGVIDPVHSH RVPVDVAYRR GYFDEEMNRV LADPSDDTKG FFPNTHEINL 5040
 ↓
 TYLQLQRAT LDPETGLLFL SLSLQ 5065
 13B→

【図4】

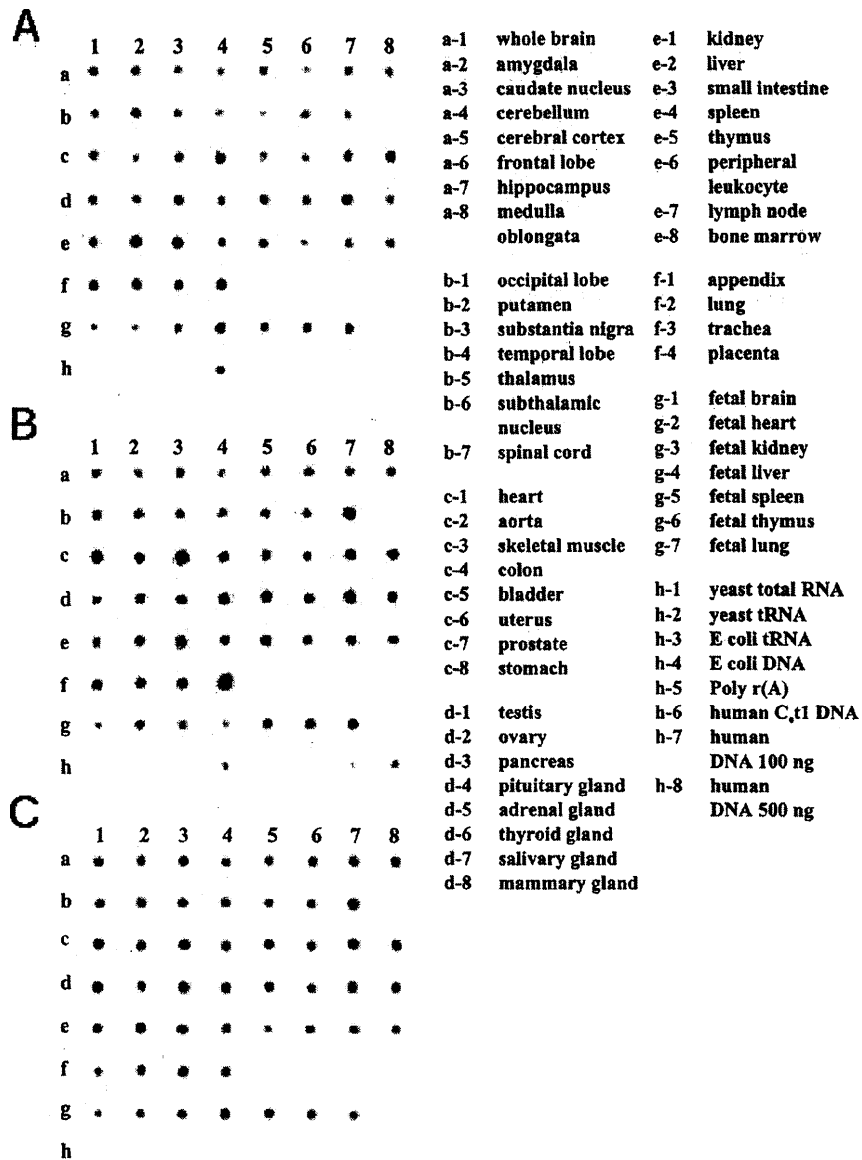
A

2391	OLAGRGSAVH	OLSEELRCAL	RDARVTPGSG	ALOGOSVSVW	ELLFYREVSE	2440
2925	OLAGRGSAVH	OLSEELRCAL	RDARVTPGSG	ALOGOSVSVW	ELLFYREVSE	2974
3459	OLAGRGSAVH	OLSEELRCAL	RDARVTPGSG	ALOGOSVSVW	ELLFYREVSE	3508
3993	OLAGRGSAVH	OLSEELRCAL	RDARVTPGSG	ALOGOSVSVW	ELLFYREVSE	4042
4527	OLAGRGSAVH	OLSEELRCAL	RDARVTPGSG	ALOGOSVSVW	ELLFYREVSE	4576
2441	DRRODLLSRY	RAGTLTVEEL	GATLTSLLAQ	AQAQARAEAE	AGSPRPDPRE	2490
2975	DRRODLLSRY	RAGTLTVEEL	GATLTSLLAQ	AQAQARAEAE	AGSPRPDPRE	3024
3509	DRRODLLSRY	RAGTLTVEEL	GATLTSLLAQ	AQAQARAEAE	AGSPRPDPRE	3558
4043	DRRODLLSRY	RAGTLTVEEL	GATLTSLLAQ	AQAQARAEAE	AGSPRPDPRE	4092
4577	DRRODLLSRY	RAGTLTVEEL	GATLTSLLAQ	AQAQARAEAE	AGSPRPDPRE	4626
2491	ALRAATMEVK	VGRLRGRAVP	VNDVLASGYV	SRAAREELLA	EFGSGTLDLP	2540
3025	ALRAATMEVK	VGRLRGRAVP	VNDVLASGYV	SGAAREELLA	EFGSGTLDLP	3074
3559	ALRAATMEVK	VGRLRGRAVP	VNDVLASGYV	SGAAREELLA	EFGSGTLDLP	3608
4093	ALRAATMEVK	VGRLRGRAVP	VNDVLASGYV	SRAAREELLA	EFGSGTLDLP	4142
4627	ALRAATMEVK	VGRLRGRAVP	VNDVLASGYV	SGAAREELLA	EFGSGTLDLP	4676
2541	ALTRRLTATI	EEAEEAPGAR	POLODAWRGP	REFGPAGRGD	GDSGRSOREG	2590
3075	ALTRRLTATI	EEAEEAPGAR	POLODAWRGP	REFGPAGRGD	GDSGRSOREG	3124
3609	ALTRRLTATI	EEAEEAPGAR	POLODAWRGP	REFGPAGRGD	GDSGRSOREG	3658
4143	ALTRRLTATI	EEAEEAPGAR	POLODAWRGP	REFGPAGRGD	GDSGRSOREG	4192
4677	ALTRRLTATI	EEAEEAPGAR	POLODAWRGP	REFGPAGRGD	GDSGRSOREG	4726
2591	OGEGETOEAA	AAAAAARROE	QTLRDATMEV	ORGQFOGRPV	SVWDVLFSSY	2640
3125	OGEGETOEAA	AAAAAARROE	QTLRDATMEV	ORGQFOGRPV	SVWDVLFSSY	3174
3659	OGEGETOEAA	AAAAAARROE	QTLRDATMEV	ORGQFOGRPV	SVWDVLFSSY	3708
4193	OGEGETOEAA	AAAAAARROE	QTLRDATMEV	ORGQFOGRPV	SVWDVLFSSY	4242
4727	OGEGETOEAA	AAAAAARROE	QTLRDATMEV	ORGQFOGRPV	SVWDVLFSSY	4776
2641	LSEARRDELL	AQHAAGALGL	PDLVAVLTRV	IEETEERLSK	VSRGLRRQV	2690
3175	LSEARRDELL	AQHAAGALGL	PDLVAVLTRV	IEETEERLSK	VSRGLRRQV	3224
3709	LSEARRDELL	AQHAAGALGL	PDLVAVLTRV	IEETEERLSK	VSRGLRRQV	3758
4243	LSEARRDELL	AQHAAGALGL	PDLVAVLTRV	IEETEERLSK	VSRGLRRQV	4292
4777	LSEARRDELL	AQHAAGALGL	PDLVAVLTRV	IEETEERLSK	VSRGLRRQV	4826
2691	SASELHTSGI	LGPETLRDLA	QGTKTLOEVT	EMDSVKRYLE	GTSCIAGVLV	2740
3225	SASELHTSGI	LGPETLRDLA	QGTKTLOEVT	EMDSVKRYLE	GTSCIAGVLV	3274
3759	SASELHTSGI	LGPETLRDLA	QGTKTLOEVT	EMDSVKRYLE	GTSCIAGVLV	3808
4293	SASELHTSGI	LGPETLRDLA	QGTKTLOEVT	EMDSVKRYLE	GTSCIAGVLV	4342
4827	SASELHTSGI	LGPETLRDLA	QGTKTLOEVT	EMDSVKRYLE	GTSCIAGVLV	4876
2741	PAKDOPGRQE	KMSIYQAMWK	GVLRPGTALV	LLEAQAAATGF	VIDPVRNLRL	2790
3275	PAKDOPGRQE	KMSIYQAMWK	GVLRPGTALV	LLEAQAAATGF	VIDPVRNLRL	3324
3809	PAKDOPGRQE	KMSIYQAMWK	GVLRPGTALV	LLEAQAAATGF	VIDPVRNLRL	3858
4343	PAKDOPGRQE	KMSIYQAMWK	GVLRPGTALV	LLEAQAAATGF	VIDPVRNLRL	4392
4877	PAKDOPGRQE	KMSIYQAMWK	GVLRPGTALV	LLEAQAAATGF	VIDPVRNLRL	4926
2791	SVEEAVAAGV	VGGEIOEKLL	SAERAVTGYT	DPYTGOQISL	FOAMQKDLIV	2840
3225	SVEEAVAAGV	VGGEIOEKLL	SAERAVTGYT	DPYTGOQISL	FOAMQKDLIV	3374
3859	SVEEAVAAGV	VGGEIOEKLL	SAERAVTGYT	DPYTGOQISL	FOAMQKDLIV	3908
4393	SVEEAVAAGV	VGGEIOEKLL	SAERAVTGYT	DPYTGOQISL	FOAMQKDLIV	4442
4927	SVEEAVAAGV	VGGEIOEKLL	SAERAVTGYT	DPYTGOQISL	FOAMQKDLIV	4976
2841	REHGIRLLEA	QIATGGVIDP	VHSHRVPVDV	AYRRGYFDEE	MNRVLADPSD	2890
3375	REHGIRLLEA	QIATGGVIDP	VHSHRVPVDV	AYRRGYFDEE	MNRVLADPSD	3424
3909	REHGIRLLEA	QIATGGVIDP	VHSHRVPVDV	AYRRGYFDEE	MNRVLADPSD	3958
4443	REHGIRLLEA	QIATGGVIDP	VHSHRVPVDV	AYRRGYFDEE	MNRVLADPSD	4492
4977	REHGIRLLEA	QIATGGVIDP	VHSHRVPVDV	AYRRGYFDEE	MNRVLADPSD	5026
2891	DTKGFFDPNT	HENLTYVOLL	RRCVPDPDTG	LYML	2924	
2425	DTKGFFDPNT	HENLTYVOLL	RRCVPDPDTG	LYML	3458	
3959	DTKGFFDPNT	HENLTYVOLL	RRCVPDPDTG	LYML	3992	
4393	DTKGFFDPNT	HENLTYVOLL	RRCVPDPDTG	LYML	4526	
5027	DTKGFFDPNT	HENLTYVOLL	QRATLDPETG	LLFL	5060	

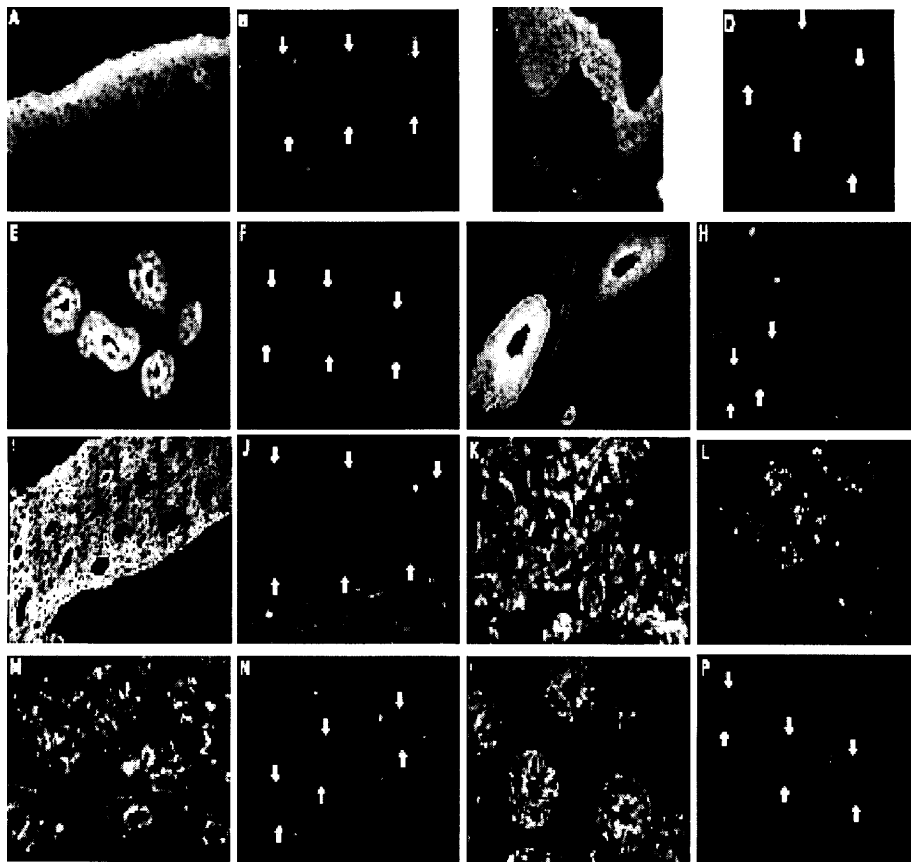
B

2391	OLAGRGSAVH	OLSEELRCAL	RDARVTPGSG	ALOGOSVSVW	ELLFYREVSE	2440
2473	AQAQARAEAE	SPRPDPREAL	RAATMEVKVG	RLRGRAAPVW	DVLEASGYVSG	2552
2613	-----	-----	RDATMEVQRC	QFOGRPVSVW	DVLFSSYLSE	2643
2441	DRRODLLSRY	RAGTLTVEEL	GATLTSLLAQ	AQ	2472	
2523	AAREELAEF	SGTLDLPAE	TRRETAIEE	AE	2554	
2644	ARRDELLAQH	AAGALGLPDE	VAVLETRVIEE	TE	2675	

【図 7】



【図 8】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード [*] (参考)	
A 6 1 P	37/00	C 0 7 K	16/28	4 C 0 8 4
C 0 7 K	14/705		19/00	4 C 0 8 5
	16/28	C 1 2 N	1/15	4 H 0 4 5
	19/00		1/19	
C 1 2 N	1/15		1/21	
	1/19	C 1 2 Q	1/02	
	1/21		1/68	A
	5/10	G 0 1 N	33/15	Z
C 1 2 Q	1/02		33/50	Z
	1/68		33/53	D
G 0 1 N	33/15			M
	33/50		33/564	Z
	33/53		33/566	
			33/577	B
	33/564	C 1 2 P	21/08	
	33/566	C 1 2 N	15/00	Z N A A
	33/577		5/00	A
// C 1 2 P	21/08	A 6 1 K	37/02	

F ターム(参考) 2G045 AA25 AA40 BA13 BB03 BB20
CA25 CB01 CB03 CB07 CB21
DA12 DA13 DA14 DA36 DA77
FB02 FB03 FB04 FB06 FB07
4B024 AA01 AA15 BA31 CA04 HA12
4B063 QA01 QA19 QQ43 QR55 QR80
QS32
4B064 AG27 DA01
4B065 AB01 CA46
4C084 AA02 BA22 BA23 ZB07
4C085 AA13 AA14 CC21
4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 DA86
EA22 EA54

专利名称(译)	人表皮自身抗原蛋白及其基因		
公开(公告)号	JP2003047469A	公开(公告)日	2003-02-18
申请号	JP2001216025	申请日	2001-07-16
[标]申请(专利权)人(译)	独立行政法人科学技术振兴机构		
申请(专利权)人(译)	科学技术振兴事业团		
[标]发明人	藤原作平		
发明人	藤原 作平		
IPC分类号	A01K67/027 A61K38/00 A61K39/395 A61P37/00 C07K14/705 C07K16/28 C07K19/00 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12P21/08 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/564 G01N33/566 G01N33/577		
FI分类号	A01K67/027 A61K39/395.D A61K39/395.N A61P37/00 C07K14/705 C07K16/28 C07K19/00 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/564.Z G01N33/566 G01N33/577.B C12P21/08 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.A A61K37/02 A61K38/00 A61K38/16 C12N15/00.A C12N15/00.AZN.A C12N5/00.101 C12N5/10		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/AA40 2G045/BA13 2G045/BB03 2G045/BB20 2G045/CA25 2G045/CB01 2G045/CB03 2G045/CB07 2G045/CB21 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/DA77 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB04 2G045/FB06 2G045/FB07 4B024/AA01 4B024/AA15 4B024/BA31 4B024/CA04 4B024/HA12 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ43 4B063/QR55 4B063/QR80 4B063/QS32 4B064/AG27 4B064/DA01 4B065/AB01 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/BA22 4C084/BA23 4C084/ZB07 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/CC21 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA22 4H045/EA54		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

解决的问题：提供与人表皮自身抗原有关的蛋白质和编码该蛋白质的基因，其可以特别用于诊断自身免疫性疾病，例如皮肤和免疫疗法，并且存在于人的皮肤和消化道粘膜中。提供了这样的抗原蛋白的表位，编码它们的DNA，以及使用这样的蛋白，自身免疫性疾病治疗剂，自身免疫性疾病诊断试剂盒等的表蛋白活性促进物质或抑制性物质的筛选方法。那个 解决方案：分离Epiplakin的cDNA，Epiplakin是一种被自身免疫性大疱性疾病患者的血清识别的人类450 kDa人表皮自身抗原，其完整核苷酸序列和氨基酸序列已确定，并且患者血清可特异性识别它。鉴定了抗原表位。

Epiplakin		同源性					
		A		B		C	
Domain no.	Segment	Identities	%Ident	Identities	%Ident	Identities	%Ident
1	27-204	64	36	81	46*	52	30
2	271-441	66	39	79	46*	46	27
3	506-771	86	49	122	69	57	32
4	916-1088	78	45	83	48*	52	30
5	1232-1407	68	39	82	47*	52	30
6	1557-1732	63	47	123	70	57	32
7	1883-2058	77	44	87	49*	52	30
8	2215-2390	81	46	123	70	55	31
9	2749-2924	83	47	124	70	56	32
10	3283-3458	63	47	124	70	56	32
11	3817-3992	83	47	124	70	56	32
12	4351-4526	82	47	123	70	55	31
13	4885-5060	83	47	124	70	56	31