

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト* (参考)
G O 1 N 33/574		G O 1 N 33/574	A
33/53		33/53	M
37/00	102	37/00	102

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 73数)

(21)出願番号	特願2001 - 561336(P2001 - 561336)	(71)出願人	ザ ボード オブ トラスティーズ オブ ザ ユニヴァーシティー オブ アーカ ンソー アメリカ合衆国 アーカンソー州 72207 - 3608 リトル ロック ノース ユニヴァ ーシティー アヴェニュー 2404
(86)(22)出願日	平成13年2月20日(2001.2.20)	(72)発明者	オブライアン, ティモシー ジェイ アメリカ合衆国 アーカンソー州 72207 リトル ロック ノース ピアース 261 0
(85)翻訳文提出日	平成14年8月22日(2002.8.22)	(74)代理人	弁理士 柳田 征史 (外 1 名)
(86)国際出願番号	PCT/US01/05703		
(87)国際公開番号	W001/062271		
(87)国際公開日	平成13年8月30日(2001.8.30)		
(31)優先権主張番号	09/510,738		
(32)優先日	平成12年2月22日(2000.2.22)		
(33)優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 卵巣癌の早期診断のための組成物および方法

(57)【要約】

本発明は、組織 c D N A の定量的増殖 (P C R) と組み合わせて用いられる核酸プライマーセットが、組織試料中における特定プロテアーゼの存在を示唆できることを開示する。検出されたプロテアーゼは、それ自体、特定の癌において特異的に過剰発現され、その遺伝子前駆体の存在は、関連する卵巣および他の悪性腫瘍の早期検出、ならびに癌治療のための薬の設計に役立つであろう。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 個体における癌を診断する方法であって：

(a) 個体から生物試料を採取し；さらに

(b) 前記試料中のヘプシンを検出する各工程を含み、

前記試料中にヘプシンが存在すれば前記個体に癌が存在することを示唆し、前記試料中にヘプシンが存在しなければ前記個体に癌が存在しないことを示唆することを特徴とする方法。

【請求項2】 前記生物試料が、血液、尿、唾液、涙液、間質液、腹水、腫瘍生検組織、および循環腫瘍細胞より成る群から選択されることを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項3】 前記ヘプシンの検出が、ノーザンブロット、ウェスタンブロット、PCR、ドットブロット、ELISAサンドイッチ法、ラジオイムノアッセイ、DNAアレイチップ、またはフローサイトメトリーより成る群から選択される手段によってなされることを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項4】 前記癌が、卵巣癌、乳癌、肺癌、結腸癌、前立腺癌、およびヘプシンが過剰発現されている他の癌より成る群から選択されることを特徴とする請求項1記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****発明の背景****発明の分野**

本発明は、概して、細胞生物学および医薬の分野に関する。より詳細には、本発明は、癌、特に卵巣癌の診断の分野に属する。

【0002】**発明の背景**

今日まで、卵巣癌は、婦人科悪性過形成を有する女性の第1位の致死性病気であり続けている。そのような癌を有すると診断された女性の約75%が、その最初の診断において、既に疾患の進行ステージ（IIIおよびIV）にある。過去20年間、それら患者の診断および5年生存率のいずれもほとんど改善されていない。それは、実質的に、高いステージでの最初の疾患の検出の割合が高いためである。従って、早期診断を改善させ、それによって高いステージでの最初の診断の割合（%）を減らすような、新規なマーカーを開発するという課題が残されている。

【0003】

悪性細胞は、in situで成長し得るのみならず、原発腫瘍から解離して、新しい表面に浸潤し得ることから、細胞外プロテアーゼが、多くの癌の増殖、広がり、および転移性の進行に関連していると考えられている。1つの組織から離脱して、別の組織の表面に再び結合し得ることは、その疾患に関連する罹患率および死亡率につながるものである。従って、細胞外プロテアーゼは、新生物発生のマーカーの優れた候補であろう。

【0004】**発明の概要**

本発明は、ヘプシンプロテアーゼの指標である、組織中におけるヘプシンmRNA（卵巣癌および他の腫瘍の80%の表面に特異的に存在することがこの中で示されている）をスクリーニングすることによって、癌、特に卵巣癌の検出を可能とする。プロテアーゼは、腫瘍増殖および転移に必須のものであると考えられ

ており、従って、プロテア - ゼの存在または不在を示唆するマーカーは、癌の診断に有用である。さらには、本発明は、治療（すなわち、ヘプシンまたはヘプシンの発現を阻害することによる）、ターゲティング療法、またはワクチン接種に有用である。

【0005】

本発明の1つの実施形態において、生物試料を個体から採取し、その試料中のヘプシンを検出することを含んでなる、個体における癌を診断する方法を提供する。試料中にヘプシンが存在すれば、その個体に癌が存在することを示唆し、試料中にヘプシンが存在しなければ、その個体に癌が存在しないことを示唆する。

【0006】

図面の簡単な説明

本発明の前記の特徴、利点および目的が明確にされかつ詳細に理解されるように、添付図面が含まれている。それら図面は本明細書の一部を構成する。しかしながら、添付図面は本発明の好ましい実施形態を例示したものであり、本発明の範囲を限定することを意図していないことに注意すべきである。

【0007】

図1は、正常および癌のcDNA由来のPCR産物のアガロースゲルの比較を示す。

【0008】

図2は、ヘプシン、SCCE、PUMP - 1、TAG - 14、およびβ - チューブリンのプローブを用いた卵巣腫瘍のノーザンブロット分析を示す。

【0009】

図3は、セリンプロテアーゼ重複プライマー(redundant primers)での増幅を示す：正常cDNA（レーン1）および腫瘍cDNA（レーン2）を用いて、ヒスチジンセンス（S1）およびアスパラギン酸アンチセンス（AS1）での増幅；ならびに正常cDNA（レーン3）および腫瘍cDNA（レーン4）を用いて、ヒスチジンセンス（S1）およびセリンアンチセンス（AS2）での増幅。

【0010】

図4は、システインプロテアーゼ重複プライマーでの増幅を示す。正常（レー

ン1)、低悪性潜在的腫瘍(レーン2)、漿液性癌(レーン3)、粘液性癌(レーン4)、および明細胞癌(レーン5)。

【0011】

図5は、メタロプロテアーゼ重複プライマーでの増幅を示す。正常(レーン1)、低悪性潜在的腫瘍(レーン2)、漿液性癌(レーン3)、粘液性癌(レーン4)、および明細胞癌(レーン5)。

【0012】

図6は、セリンプロテアーゼであるヘプシンに特異的なプライマーでの増幅を示す。正常(レーン1-3)、低悪性潜在的腫瘍(レーン4-8)、および卵巣癌(レーン9-12)における発現を示す。

【0013】

図7は、正常、低悪性潜在的腫瘍、および卵巣癌でのヘプシン発現レベルを示す。S = 漿液性、M = 粘液性、LMP = 低悪性潜在的腫瘍。

【0014】

図8は、正常、低悪性潜在的腫瘍、および卵巣癌でのセリンプロテアーゼである角質層キモトリプシン酵素(SCCE)の発現レベルを示す。

【0015】

図9は、正常組織(レーン1-2)および卵巣癌組織(レーン3-10)での、メタロプロテアーゼPUMP-1(MMP-7)遺伝子の発現を示す

図10Aは、正常卵巣および卵巣癌でのヘプシン発現のノーザンブロット分析を示す。レーン1、正常卵巣(ケース10);レーン2、漿液性癌(ケース35);レーン3、粘液性癌(ケース48);レーン4、子宮内膜様癌(ケース51);ならびにレーン5、明細胞癌(ケース54)。ケース35、51、および54において、10倍を超えるヘプシン1.8kb転写物の量の増加が観察された。図10Bは、正常ヒト胎児におけるヘプシンのノーザンブロット分析を示す。図10Cは、成体組織におけるヘプシンのノーザンブロット分析を示す。胎児の肝臓および胎児の腎臓において、ヘプシン転写物の有意な過剰発現が認められた。特に、ヘプシンの過剰発現は正常成体組織では観察されなかった。バックグラウンドレベルを超えるわずかな発現が成体前立腺において観察された。

【0016】

図11Aは、正常(N)、粘液性(M)および漿液性(S)低悪性潜在的(LMP)腫瘍、ならびに癌(CA)におけるヘプシン発現を示す。

【0017】

図11Bは、正常卵巣、LMP腫瘍、および卵巣癌におけるヘプシン： β -チューブリン発現の比を示す。ヘプシンmRNA発現レベルは、正常卵巣におけるレベルと比較して、LMP腫瘍($p<0.005$)および癌($p<0.0001$)において有意に上昇していた。正常卵巣の10のケース全てが、相対的に低いレベルのヘプシンmRNA発現を示した。

【0018】

図12Aは、胎児組織におけるSCCE遺伝子のmRNA発現のノーザンブロット分析を示す。図12Bは、卵巣組織におけるSCCE遺伝子のmRNA発現のノーザンブロット分析を示す。

【0019】

図13Aは、正常卵巣および卵巣癌からのSCCE cDNAの定量的PCRの比較を示す。図13Bは、10の正常組織および44の卵巣癌組織における、 β -チューブリンに対するSCCEの比を比較する棒グラフを示す。

【0020】

図14は、正常および卵巣癌におけるプロテアーゼMのmRNA発現の定量的PCRによる比較を示す。

【0021】

図15は、His 5'末端近くに挿入物を含むTAG-12触媒ドメインを示す。

【0022】

図16Aは、正常組織および卵巣癌組織におけるTAG-14発現を比較するノーザンブロット分析を示す。図16Bは、TAG-14特異的プライマーを用いた、正常および癌のcDNAの予備定量的PCRを示す。

【0023】

図17Aは、ヒト胎児組織におけるPUMP-1遺伝子のノーザンブロット分

析を示す。図17Bは、正常卵巣および卵巣癌におけるPUMP-1遺伝子のノーザンブロット分析を示す。

【0024】

図18Aは、内部対照β-チューブリンを用いた定量的PCRによって、正常組織および癌組織におけるPUMP-1発現を比較したものを示す。図18Bは、10の正常および44の卵巣癌における、内部対照β-チューブリンに対するPUMP-1のmRNA発現の比を示す。

【0025】

図19は、ヘプシン、SCCE、プロテアーゼM、PUMP-1、およびカテプシンLの遺伝子のPCR増幅産物の比較を示す。

【0026】

発明の詳細な説明

本発明は、卵巣および他の癌細胞において、そのタイプの癌の特性となり、かつ他のプロテアーゼとの様々な組み合わせにおいて個々の腫瘍タイプの特性となる、ヘプシンプロテアーゼを発見した。そのような情報は、診断試験（アッセイまたは免疫組織化学分析）、予後評価（表示パターンに依存する）、ならびに、立証された阻害データから得られたおよび/または新規な薬剤の設計のための、プロテアーゼに対する抗体、ダウンレギュレーションのためのアンチセンス手段、またはプロテアーゼ阻害剤の何れかを利用する治療的介入のための基礎を提供できる。腫瘍増殖、浸潤、および転移の長期間の治療は、化学療法剤 - 多数サイクルの化学療法の後、ほとんどの腫瘍が薬剤耐性となる - の存在をもって成功していない。

【0027】

本発明の第1の目的は、組織試料における悪性過形成の存在を検出する方法である。卵巣組織における癌の検出を特定の目的とすることは、本発明の利点である。特定タイプの癌細胞の特定の指標であるプロテアーゼに対するマーカーの存在に関して、生物試料を分析することによって癌を検出する。試料からmRNAを単離することによって、あるいはポリクロナール抗体または好ましくはモノクロナール抗体で蛋白質を検出することによって、本目的を達成できる。mRNA

検出が用いられる場合、標準的方法に基づいて単離mRNAを試薬と混合してcDNAに変化させ；表2のリストから選択された核酸プライマーの適切な混合物と共に、容器内で増幅反応試薬（例えばcDNA PCR反応試薬）でそのcDNAを処理し；容器内の内容物を反応させて増幅産物を作成し；さらに増幅産物を分析して、試料中における悪性過形成マーカーの存在を検出する；ことによって、その方法を実施する。mRNAに関して、ノーザンブロット分析を用いて増幅産物中における悪性過形成マーカーの存在を検出することによって、分析工程を実施することができる。ノーザンブロット分析は当業界で公知である。増幅産物中における悪性過形成マーカーの存在を定量的に分析し、さらに、検出されたマーカーの量を、類似のプライマーを用いた場合における正常組織および悪性組織中における存在または不在に関する予測値のパネルと比較することによって、分析工程をさらに実施する。

【0028】

実施例1

重複特異的プライマーを用いたセリンプロテアーゼの増幅

遺伝子発現分析のために、ゲノムDNAを含まないと思われるcDNA調製物のみを用いた。セリンプロテアーゼ、メタロプロテアーゼ、およびシステインプロテアーゼ用に重複プライマーを調製した。セリンプロテアーゼの触媒三つ組残基の周りのアミノ酸のコンセンサス配列、すなわち、ヒスチジン．．．アスパラギン酸．．．およびセリンに対するプライマーを合成した。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、正常および癌のcDNA由来のPCR産物のアガロースゲルの比較を示す

【図2】

図2は、ヘプシン、SCCE、PUMP-1、TADG-14、およびβ-チューブリンプロブを用いた卵巣腫瘍のノーザンブロット分析を示す

【図3】

図3は、セリンプロテアーゼ重複プライマーでの増幅を示す

【図4】

図4は、システインプロテアーゼ重複プライマーでの増幅を示す

【図5】

図5は、メタロプロテアーゼ重複プライマーでの増幅を示す

【図6】

図6は、セリンプロテアーゼであるヘプシンに特異的なプライマーでの増幅を示す

【図7】

図7は、正常、低悪性潜在的腫瘍、および卵巣癌でのヘプシン発現レベルを示す

【図8】

図8は、正常、低悪性潜在的腫瘍、および卵巣癌でのセリンプロテアーゼ角質層キモトリプシン酵素（SCCE）発現レベルを示す

【図9】

図9は、正常組織および卵巣癌組織でのメタロプロテアーゼPUMP-1（MP-7）遺伝子の発現を示す

【図10】

図10は、ヘプシン発現のノーザンブロット分析を示す

【図11A】

図11Aは、正常（N）、粘液性（M）および漿液性（S）低悪性潜在的（LMP）腫瘍、ならびに癌（CA）におけるヘプシン発現を示す

【図11B】

図11Bは、正常卵巣、LMP腫瘍、および卵巣癌におけるヘプシン： β -チューブリン発現の比を示す

【図12A】

図12Aは、胎児組織におけるSCCE遺伝子のmRNA発現のノーザンブロット分析を示す

【図12B】

図12Bは、卵巣組織におけるSCCE遺伝子のmRNA発現のノーザンブロッ

ット分析を示す

【図13A】

図13Aは、正常卵巣および卵巣癌からのSCCE cDNAの定量的PCRの比較を示す

【図13B】

図13Bは、10の正常組織および44の卵巣癌組織における、 β -チューブリンに対するSCCEの比を比較する棒グラフを示す

【図14】

図14は、正常および卵巣癌におけるプロテアーゼMのmRNA発現の定量的PCRによる比較を示す

【図15】

図15は、His 5'末端近くに挿入物を含むTAG-12触媒ドメインを示す

【図16A】

図16Aは、正常組織および卵巣癌組織におけるTAG-14発現を比較するノーザンプロット分析を示す

【図16B】

図16Bは、TAG-14特異的プライマーを用いた、正常および癌のcDNAの予備定量的PCRを示す

【図17A】

図17Aは、ヒト胎児組織におけるPUMP-1遺伝子のノーザンプロット分析を示す

【図17B】

図17Bは、正常卵巣および卵巣癌におけるPUMP-1遺伝子のノーザンプロット分析を示す

【図18A】

図18Aは、内部対照 β -チューブリンを用いた定量的PCRによって、正常組織および癌組織におけるPUMP-1発現を比較したものを示す

【図18B】

図18Bは、10の正常および44の卵巣癌における、内部対照 β -チューブリンに対するPUMP-1のmRNA発現の比を示す

【図19】

図19は、ヘプシン、SCCE、プロテアーゼM、PUMP-1、およびカテプシンLの遺伝子のPCR増幅産物の比較を示す

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> O'Brien, Timothy J.
 <120> Compositions and Methods for the Early Diagnosis
 of Ovarian Cancer
 <130> D6223CIPA/PCT
 <141> 2001-02-20
 <150> 09/510,738
 <151> 2000-02-22
 <160> 188
 <210> 1
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220>
 <221> primer_bind
 <222> 6, 9, 12, 15, 18
 <223> sense oligonucleotide primer for amplifying serine
 proteases, n = Inosine
 <400> 1
 tgggtngtna cngcngcnca ytg 23
 <210> 2
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220>
 <221> primer_bind
 <222> 3, 6, 9, 12, 15, 18
 <223> antisense oligonucleotide primer for amplifying serine
 proteases, n = Inosine
 <400> 2
 arnarngcna tntcnttncc 20
 <210> 3
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220>
 <221> primer_bind
 <222> 3, 6, 9, 12, 18
 <223> antisense oligonucleotide primer for amplifying serine
 proteases, n = Inosine

<400> 3
 arnggncnc cnswrtncc 20

<210> 4
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <221> primer_bind
 <222> 6, 15, 18
 <223> sense oligonucleotide primer for amplifying cysteine
 proteases, n = Inosine

<400> 4
 carggncart gyggwnsntg ytgg 24

<210> 5
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <221> primer_bind
 <222> 3, 6, 15
 <223> antisense oligonucleotide primer for amplifying cysteine
 proteases, n = Inosine

<400> 5
 tancncert trcanccytc 20

<210> 6
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <221> primer_bind
 <222> 3, 6, 12, 15, 18
 <223> sense oligonucleotide primer for amplifying metallo-
 proteases, n = Inosine

<400> 6
 ccnmgntgyg gnrwnccnga 20

<210> 7
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>

<221> primer_bind
 <222> 6, 9, 11
 <223> antisense oligonucleotide primer for amplifying metallo-
 proteases, n = Inosine

<400> 7
 ttrtgncna nytcrtg 17

<210> 8
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> sense oligonucleotide primer specific for hepsin

<400> 8
 tgtcccgatg gcgagtgttt 20

<210> 9
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> antisense oligonucleotide primer specific for hepsin

<400> 9
 cctgttggcc atagtactgc 20

<210> 10
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> sense oligonucleotide primer specific for SCCE

<400> 10
 agatgaatga gtacaccgtg 20

<210> 11
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> antisense oligonucleotide primer specific for SCCE

<400> 11
ccagtaagtc cttgtaaacc 20

<210> 12
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> sense oligonucleotide primer specific for CompB

<400> 12
aaggacacg agagctgtat 20

<210> 13
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> antisense oligonucleotide primer specific for CompB

<400> 13
aagtggtagt tggaggaagc 20

<210> 14
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> sense oligonucleotide primer specific for Cath-L

<400> 14
attggagaga gaaaggctac 20

<210> 15
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> antisense oligonucleotide primer specific for Cath-L

<400> 15
cttgggattg tacttacagg 20

<210> 16
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
 <223> sense oligonucleotide primer specific for PUMP-1

 <400> 16
 cttccaaagt ggtcacctac 20

 <210> 17
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> antisense oligonucleotide primer specific for PUMP-1

 <400> 17
 ctagactgct accatccgtc 20

 <210> 18
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> sense oligonucleotide primer specific for β -tubulin

 <400> 18
 tgcattgaca acgaggc 17

 <210> 19
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> antisense oligonucleotide primer specific for β -tubulin

 <400> 19
 ctgtcttgac attgttg 17

 <210> 20
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220>
 <223> sense oligonucleotide primer specific for Protease M

 <400> 20
 ctgtgatcca coctgactat 20

<210> 21
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> antisense oligonucleotide primer specific for Protease M

<400> 21
caggtggatg tatgcacact 20

<210> 22
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> sense oligonucleotide primer specific for TADG-12

<400> 22
gcgcactgtg tttatgagat 20

<210> 23
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> antisense oligonucleotide primer specific for TADG-12

<400> 23
ctcttttggt tgtacttgct 20

<210> 24
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> sense oligonucleotide primer specific for TADG-13

<400> 24
tgagggacat cattatgcac 20

<210> 25
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> antisense oligonucleotide primer specific for TADG-13

<400> 25
 caagttttcc ccataattgg 20

<210> 26
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> sense oligonucleotide primer specific for TADG-14

<400> 26
 acagtacgcc tgggagacca 20

<210> 27
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> antisense oligonucleotide primer specific for TADG-14

<400> 27
 ctgagacggt gcaattctgg 20

<210> 28
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 170-178 of the hepsin protein

<400> 28
 Ser Leu Gly Arg Trp Pro Trp Gln Val
 5

<210> 29
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 191-199 of the hepsin protein

<400> 29
 Ser Leu Leu Ser Gly Asp Trp Val Leu
 5

<210> 30

<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 229-237 of the hepsin protein

<400> 30
Gly Leu Gln Leu Gly Val Gln Ala Val
5

<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 392-400 of the hepsin protein

<400> 31
Lys Val Ser Asp Phe Arg Glu Trp Ile
5

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 308-316 of the hepsin protein

<400> 32
Val Leu Gln Glu Ala Arg Val Pro Ile
5

<210> 33
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 130-138 of the hepsin protein

<400> 33
Arg Leu Leu Glu Val Ile Ser Val Cys
5

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 98-106 of the hepsin protein

 <400> 34
 Ala Leu Thr His Ser Glu Leu Asp Val
 5

<210> 35
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 211-219 of the hepsin protein

 <400> 35
 Val Leu Ser Arg Trp Arg Val Phe Ala
 5

<210> 36
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 26-34 of the hepsin protein

 <400> 36
 Leu Leu Leu Leu Thr Ala Ile Gly Ala
 5

<210> 37
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 284-292 of the hepsin protein

 <400> 37
 Ala Leu Val Asp Gly Lys Ile Cys Thr
 5

<210> 38
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 145-153 of the hepsin protein

 <400> 38

Phe Leu Ala Ala Ile Cys Gln Asp Cys
5

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 192-200 of the hepsin protein

<400> 39
Leu Leu Ser Gly Asp Trp Val Leu Thr
5

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 20-28 of the hepsin protein

<400> 40
Ala Leu Thr Ala Gly Thr Leu Leu Leu
5

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 259-267 of the hepsin protein

<400> 41
Ala Leu Val His Leu Ser Ser Pro Leu
5

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 277-285 of the hepsin protein

<400> 42
Cys Leu Pro Ala Ala Gly Gln Ala Leu
5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 230-238 of the hepsin protein

<400> 43
Leu Gln Leu Gly Val Gln Ala Val Val
5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 268-276 of the hepsin protein

<400> 44
Pro Leu Thr Glu Tyr Ile Gln Pro Val
5

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 31-39 of the hepsin protein

<400> 45
Ala Ile Gly Ala Ala Ser Trp Ala Ile
5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 285-293 of the hepsin protein

<400> 46
Leu Val Asp Gly Lys Ile Cys Thr Val
5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 27-35 of the hepsin protein

<400> 47
Leu Leu Leu Thr Ala Ile Gly Ala Ala
5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 191-199 of the hepsin protein

<400> 48
Ser Leu Leu Ser Gly Asp Trp Val Leu
5

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 163-171 of the hepsin protein

<400> 49
Ile Val Gly Gly Arg Asp Thr Ser Leu
5

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 392-400 of the hepsin protein

<400> 50
Lys Val Ser Asp Phe Arg Glu Trp Ile
5

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 64-72 of the hepsin protein

<400> 51
 Met Val Phe Asp Lys Thr Glu Gly Thr
 5

<210> 52
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 236-244 of the hepsin protein

<400> 52
 Ala Val Val Tyr His Gly Gly Tyr Leu
 5

<210> 53
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 55-63 of the hepsin protein

<400> 53
 Gln Val Ser Ser Ala Asp Ala Arg Leu
 5

<210> 54
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 130-138 of the hepsin protein

<400> 54
 Arg Leu Leu Glu Val Ile Ser Val Cys
 5

<210> 55
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 230-238 of the hepsin protein

<400> 55
 Leu Gln Leu Gly Val Gln Ala Val Val
 5

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 20-28 of the hepsin protein

<400> 56
Ala Leu Thr Ala Gly Thr Leu Leu Leu
5

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 259-267 of the hepsin protein

<400> 57
Ala Leu Val His Leu Ser Ser Pro Leu
5

<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 277-285 of the hepsin protein

<400> 58
Cys Leu Pro Ala Ala Gly Gln Ala Leu
5

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 17-25 of the hepsin protein

<400> 59
Lys Val Ala Ala Leu Thr Ala Gly Thr
5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 285-293 of the hepsin protein

<400> 60

Leu Val Asp Gly Lys Ile Cys Thr Val
5

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 308-316 of the hepsin protein

<400> 61

Val Leu Gln Glu Ala Arg Val Pro Ile
5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 27-35 of the hepsin protein

<400> 62

Leu Leu Leu Thr Ala Ile Gly Ala Ala
5

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 229-237 of the hepsin protein

<400> 63

Gly Leu Gln Leu Gly Val Gln Ala Val
5

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 313-321 of the hepsin protein

<400> 64
Arg Val Pro Ile Ile Ser Asn Asp Val
5

<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 88-96 of the hepsin protein

<400> 65
Leu Ser Cys Glu Glu Met Gly Phe Leu
5

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 192-200 of the hepsin protein

<400> 66
Leu Leu Ser Gly Asp Trp Val Leu Thr
5

<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 284-292 of the hepsin protein

<400> 67
Ala Leu Val Asp Gly Lys Ile Cys Thr
5

<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 89-97 of the hepsin protein

<400> 68
Ser Cys Glu Glu Met Gly Phe Leu Arg
5

<210> 69
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 58-66 of the hepsin protein

<400> 69
Ser Ala Asp Ala Arg Leu Met Val Phe
5

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 393-401 of the hepsin protein

<400> 70
Val Ser Asp Phe Arg Glu Trp Ile Phe
5

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 407-415 of the hepsin protein

<400> 71
His Ser Glu Ala Ser Gly Met Val Thr
5

<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 137-145 of the hepsin protein

<400> 72
Val Cys Asp Cys Pro Arg Gly Arg Phe
5

<210> 73
<211> 9
<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 269-277 of the hepsin protein

<400> 73
Leu Thr Glu Tyr Ile Gln Pro Val Cys
5

<210> 74
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 47-55 of the hepsin protein

<400> 74
Asp Gln Glu Pro Leu Tyr Pro Val Gln
5

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 119-127 of the hepsin protein

<400> 75
Cys Val Asp Glu Gly Arg Leu Pro His
5

<210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 68-76 of the hepsin protein

<400> 76
Lys Thr Glu Gly Thr Trp Arg Leu Leu
5

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 101-109 of the hepsin protein

```

<400> 77
His Ser Glu Leu Asp Val Arg Thr Ala
      5

<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Residues 250-258 of the hepsin protein

<400> 78
Asn Ser Glu Glu Asn Ser Asn Asp Ile
      5

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Residues 293-301 of the hepsin protein

<400> 79
Val Thr Gly Trp Gly Asn Thr Gln Tyr
      5

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Residues 231-239 of the hepsin protein

<400> 80
Gln Leu Gly Val Gln Ala Val Val Tyr
      5

<210> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Residues 103-111 of the hepsin protein

<400> 81
Glu Leu Asp Val Arg Thr Ala Gly Ala
      5

<210> 82

```

<211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <220>
 <223> Residues 378-386 of the hepsin protein

 <400> 82
 Gly Thr Gly Cys Ala Leu Ala Gln Lys
 5

<210> 83
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <220>
 <223> Residues 358-366 of the hepsin protein

 <400> 83
 Val Cys Glu Asp Ser Ile Ser Arg Thr
 5

<210> 84
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <220>
 <223> Residues 264-272 of the hepsin protein

 <400> 84
 Ser Ser Pro Leu Pro Leu Thr Glu Tyr
 5

<210> 85
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <220>
 <223> Residues 87-95 of the hepsin protein

 <400> 85
 Gly Leu Ser Cys Glu Glu Met Gly Phe
 5

<210> 86
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 272-280 of the hepsin protein

<400> 86
Tyr Ile Gln Pro Val Cys Leu Pro Ala
5

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 345-353 of the hepsin protein

<400> 87
Gly Ile Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser
5

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 301-309 of the hepsin protein

<400> 88
Tyr Tyr Gly Gln Gln Ala Gly Val Leu
5

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 238-246 of the hepsin protein

<400> 89
Val Tyr His Gly Gly Tyr Leu Pro Phe
5

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 204-212 of the hepsin protein

<400> 90

Cys Phe Pro Glu Arg Asn Arg Val Leu
5

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 117-125 of the hepsin protein

<400> 91
Phe Phe Cys Val Asp Glu Gly Arg Leu
5

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 124-132 of the hepsin protein

<400> 92
Arg Leu Pro His Thr Gln Arg Leu Leu
5

<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 80-88 of the hepsin protein

<400> 93
Arg Ser Asn Ala Arg Val Ala Gly Leu
5

<210> 94
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 68-76 of the hepsin protein

<400> 94
Lys Thr Glu Gly Thr Trp Arg Leu Leu
5

<210> 95
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 340-348 of the hepsin protein

<400> 95
 Gly Tyr Pro Glu Gly Gly Ile Asp Ala
 5

<210> 96
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 242-250 of the hepsin protein

<400> 96
 Gly Tyr Leu Pro Phe Arg Asp Pro Asn
 5

<210> 97
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 51-59 of the hepsin protein

<400> 97
 Leu Tyr Pro Val Gln Val Ser Ser Ala
 5

<210> 98
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 259-267 of the hepsin protein

<400> 98
 Ala Leu Val His Leu Ser Ser Pro Leu
 5

<210> 99
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 277-285 of the hepsin protein

<400> 99
Cys Leu Pro Ala Ala Gly Gln Ala Leu
5

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 191-199 of the hepsin protein

<400> 100
Ser Leu Leu Ser Gly Asp Trp Val Leu
5

<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 210-218 of the hepsin protein

<400> 101
Arg Val Leu Ser Arg Trp Arg Val Phe
5

<210> 102
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 222-230 of the hepsin protein

<400> 102
Val Ala Gln Ala Ser Pro His Gly Leu
5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 236-244 of the hepsin protein

<400> 103
Ala Val Val Tyr His Gly Gly Tyr Leu
5

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 19-27 of the hepsin protein

<400> 104
Ala Ala Leu Thr Ala Gly Thr Leu Leu
5

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 36-44 of the hepsin protein

<400> 105
Ser Trp Ala Ile Val Ala Val Leu Leu
5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 35-43 of the hepsin protein

<400> 106
Ala Ser Trp Ala Ile Val Ala Val Leu
5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 300-308 of the hepsin protein

<400> 107
Gln Tyr Tyr Gly Gln Gln Ala Gly Val
5

<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 363-371 of the hepsin protein

<400> 108
Ile Ser Arg Thr Pro Arg Trp Arg Leu
5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 366-374 of the hepsin protein

<400> 109
Thr Pro Arg Trp Arg Leu Cys Gly Ile
5

<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 236-244 of the hepsin protein

<400> 110
Ala Val Val Tyr His Gly Gly Tyr Leu
5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 13-21 of the hepsin protein

<400> 111
Cys Ser Arg Pro Lys Val Ala Ala Leu
5

<210> 112
<211> 9
<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 179-187 of the hepsin protein

<400> 112

Ser Leu Arg Tyr Asp Gly Ala His Leu

5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 43-51 of the hepsin protein

<400> 113

Leu Leu Arg Ser Asp Gln Glu Pro Leu

5

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 19-27 of the hepsin protein

<400> 114

Ala Ala Leu Thr Ala Gly Thr Leu Leu

5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 55-63 of the hepsin protein

<400> 115

Gln Val Ser Ser Ala Asp Ala Arg Leu

5

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 163-171 of the hepsin protein

<400> 116
Ile Val Gly Gly Arg Asp Thr Ser Leu
5

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 140-148 of the hepsin protein

<400> 117
Cys Pro Arg Gly Arg Phe Leu Ala Ala
5

<210> 118
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 20-28 of the hepsin protein

<400> 118
Ala Leu Thr Ala Gly Thr Leu Leu Leu
5

<210> 119
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 409-417 of the hepsin protein

<400> 119
Glu Ala Ser Gly Met Val Thr Gln Leu
5

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 259-267 of the hepsin protein

<400> 120
Ala Leu Val His Leu Ser Ser Pro Leu

5

<210> 121
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 35-43 of the hepsin protein

<400> 121
Ala Ser Trp Ala Ile Val Ala Val Leu
5

<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 184-192 of the hepsin protein

<400> 122
Gly Ala His Leu Cys Gly Gly Ser Leu
5

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 18-26 of the hepsin protein

<400> 123
Val Ala Ala Leu Thr Ala Gly Thr Leu
5

<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 222-230 of the hepsin protein

<400> 124
Val Ala Gln Ala Ser Pro His Gly Leu
5

<210> 125

<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 224-232 of the hepsin protein

<400> 125
Gln Ala Ser Pro His Gly Leu Gln Leu
5

<210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 265-273 of the hepsin protein

<400> 126
Ser Pro Leu Pro Leu Thr Glu Tyr Ile
5

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 355-363 of the hepsin protein

<400> 127
Gly Pro Phe Val Cys Glu Asp Ser Ile
5

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 13-21 of the hepsin protein

<400> 128
Cys Ser Arg Pro Lys Val Ala Ala Leu
5

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 366-374 of the hepsin protein

<400> 129
 Thr Pro Arg Trp Arg Leu Cys Gly Ile
 5

<210> 130
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 140-148 of the hepsin protein

<400> 130
 Cys Pro Arg Gly Arg Phe Leu Ala Ala
 5

<210> 131
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 152-160 of the hepsin protein

<400> 131
 Asp Cys Gly Arg Arg Lys Leu Pro Val
 5

<210> 132
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 363-371 of the hepsin protein

<400> 132
 Ile Ser Arg Thr Pro Arg Trp Arg Leu
 5

<210> 133
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 133-141 of the hepsin protein

<400> 133

Ile Val Gly Gly Arg Asp Thr Ser Leu
5

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 331-339 of the hepsin protein

<400> 134
Gln Ile Lys Pro Lys Met Phe Cys Ala
5

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 80-88 of the hepsin protein

<400> 135
Arg Ser Asn Ala Arg Val Ala Gly Leu
5

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 179-187 of the hepsin protein

<400> 136
Ser Leu Arg Tyr Asp Gly Ala His Leu
5

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 43-51 of the hepsin protein

<400> 137
Leu Leu Arg Ser Asp Gln Glu Pro Leu
5

<210> 138
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 409-417 of the hepsin protein

<400> 138
Glu Ala Ser Gly Met Val Thr Gln Leu
5

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 311-319 of the hepsin protein

<400> 139
Glu Ala Arg Val Pro Ile Ile Ser Asn
5

<210> 140
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 222-230 of the hepsin protein

<400> 140
Val Ala Gln Ala Ser Pro His Gly Leu
5

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 19-27 of the hepsin protein

<400> 141
Ala Ala Leu Thr Ala Gly Thr Leu Leu
5

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 18-26 of the hepsin protein

<400> 142
Val Ala Ala Leu Thr Ala Gly Thr Leu
5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 184-192 of the hepsin protein

<400> 143
Gly Ala His Leu Cys Gly Gly Ser Leu
5

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 224-232 of the hepsin protein

<400> 144
Gln Ala Ser Pro His Gly Leu Gln Leu
5

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 82-90 of the hepsin protein

<400> 145
Asn Ala Arg Val Ala Gly Leu Ser Cys
5

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 204-212 of the hepsin protein

<400> 146
Cys Phe Pro Glu Arg Asn Arg Val Leu
5

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 212-220 of the hepsin protein

<400> 147
Leu Ser Arg Trp Arg Val Phe Ala Gly
5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 172-180 of the hepsin protein

<400> 148
Gly Arg Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu
5

<210> 149
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 44-52 of the hepsin protein

<400> 149
Leu Arg Ser Asp Gln Glu Pro Leu Tyr
5

<210> 150
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 155-163 of the hepsin protein

<400> 150
Arg Arg Lys Leu Pro Val Asp Arg Ile
5

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 213-221 of the hepsin protein

<400> 151
Ser Arg Trp Arg Val Phe Ala Gly Ala
5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 166-174 of the hepsin protein

<400> 152
Gly Arg Asp Thr Ser Leu Gly Arg Trp
5

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 369-377 of the hepsin protein

<400> 153
Trp Arg Leu Cys Gly Ile Val Ser Trp
5

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 180-188 of the hepsin protein

<400> 154
Leu Arg Tyr Asp Gly Ala His Leu Cys
5

<210> 155
<211> 9
<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 96-104 of the hepsin protein

<400> 155

Leu Arg Ala Leu Thr His Ser Glu Leu
5

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 396-404 of the hepsin protein

<400> 156

Phe Arg Glu Trp Ile Phe Gln Ala Ile
5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 123-131 of the hepsin protein

<400> 157

Gly Arg Leu Pro His Thr Gln Arg Leu
5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 207-215 of the hepsin protein

<400> 158

Glu Arg Asn Arg Val Leu Ser Arg Trp
5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 209-217 of the hepsin protein

<400> 159

Asn Arg Val Leu Ser Arg Trp Arg Val
5

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 14-22 of the hepsin protein

<400> 160

Ser Arg Pro Lys Val Ala Ala Leu Thr
5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 106-114 of the hepsin protein

<400> 161

Val Arg Thr Ala Gly Ala Asn Gly Thr
5

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 129-137 of the hepsin protein

<400> 162

Gln Arg Leu Leu Glu Val Ile Ser Val
5

<210> 163

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 349-357 of the hepsin protein

<400> 163

Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Phe

5

<210> 164
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 61-69 of the hepsin protein

<400> 164
 Ala Arg Leu Met Val Phe Asp Lys Thr
 5

<210> 165
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 215-223 of the hepsin protein

<400> 165
 Trp Arg Val Phe Ala Gly Ala Val Ala
 5

<210> 166
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 143-151 of the hepsin protein

<400> 166
 Gly Arg Phe Leu Ala Ala Ile Cys Gln
 5

<210> 167
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 246-254 of the hepsin protein

<400> 167
 Phe Arg Asp Pro Asn Ser Glu Glu Asn
 5

<210> 168

<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 132-140 of the hepsin protein

<400> 168
Leu Glu Val Ile Ser Val Cys Asp Cys
5

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 91-99 of the hepsin protein

<400> 169
Glu Glu Met Gly Phe Leu Arg Ala Leu
5

<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 264-272 of the hepsin protein

<400> 170
Ser Ser Pro Leu Pro Leu Thr Glu Tyr
5

<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 310-318 of the hepsin protein

<400> 171
Gln Glu Ala Arg Val Pro Ile Ile Ser
5

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 319-327 of the hepsin protein

<400> 172

Asn Asp Val Cys Asn Gly Ala Asp Phe
5

<210> 173

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 4-12 of the hepsin protein

<400> 173

Lys Glu Gly Gly Arg Thr Val Pro Cys
5

<210> 174

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 251-259 of the hepsin protein

<400> 174

Ser Glu Glu Asn Ser Asn Asp Ile Ala
5

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 256-264 of the hepsin protein

<400> 175

Asn Asp Ile Ala Leu Val His Leu Ser
5

<210> 176

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> Residues 294-302 of the hepsin protein

<400> 176
Thr Gly Trp Gly Asn Thr Gln Tyr Tyr
5

<210> 177
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 361-369 of the hepsin protein

<400> 177
Asp Ser Ile Ser Arg Thr Pro Arg Trp
5

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 235-243 of the hepsin protein

<400> 178
Gln Ala Val Val Tyr His Gly Gly Tyr
5

<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 109-117 of the hepsin protein

<400> 179
Ala Gly Ala Asn Gly Thr Ser Gly Phe
5

<210> 180
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 270-278 of the hepsin protein

<400> 180
Thr Glu Tyr Ile Gln Pro Val Cys Leu
5

<210> 181
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 174-182 of the hepsin protein

<400> 181
Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Arg Tyr

<210> 182
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 293-301 of the hepsin protein

<400> 182
Val Thr Gly Trp Gly Asn Thr Gln Tyr
5

<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 69-77 of the hepsin protein

<400> 183
Thr Glu Gly Thr Trp Arg Leu Leu Cys
5

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<223> Residues 90-98 of the hepsin protein

<400> 184
Cys Glu Glu Met Gly Phe Leu Arg Ala
5

<210> 185
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 252-260 of the hepsin protein

<400> 185
 Glu Glu Asn Ser Asn Asp Ile Ala Leu
 5

<210> 186
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 48-56 of the hepsin protein

<400> 186
 Gln Glu Pro Leu Tyr Pro Val Gln Val
 5

<210> 187
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> Residues 102-110 of the hepsin protein

<400> 187
 Ser Glu Leu Asp Val Arg Thr Ala Gly
 5

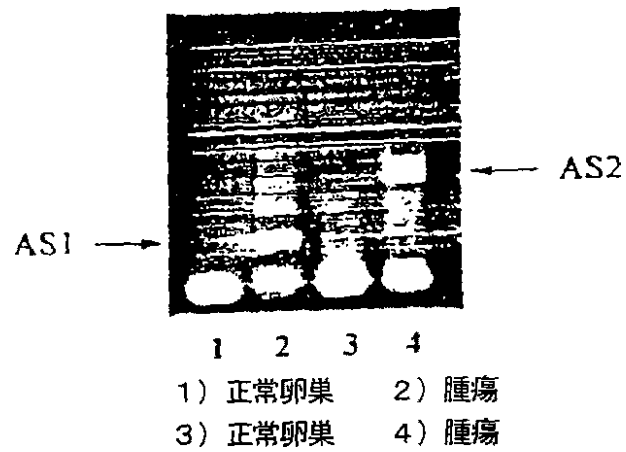
<210> 188
 <211> 1783
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <223> full length cDNA of hepsin

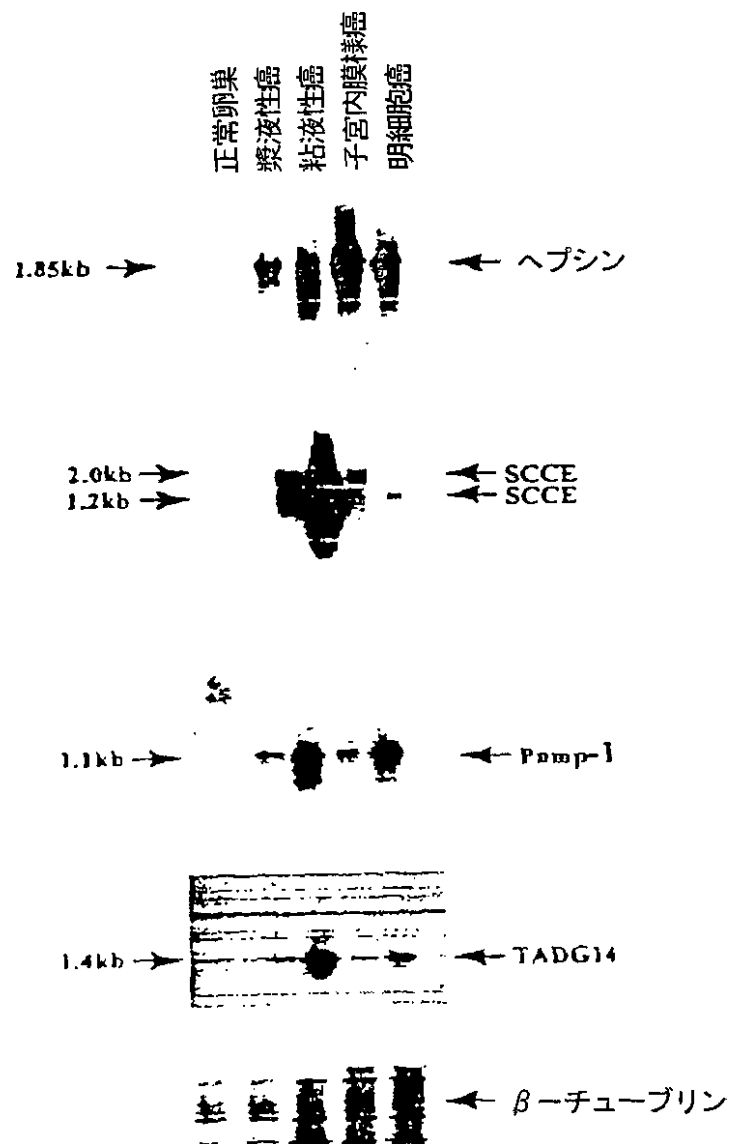
<400> 188
 tcgagcccgcc tttccaggga ccctacotga gggcccacag gtgaggcagc 50
 ctggcctagc aggccccacg ccaccgcctc tgcctccagg ccgcccgcctg 100
 ctgcggggcc accatgctcc tgcccaggcc tggagactga cccgacccccg 150
 gcactacctc gaggctccgc ccccaacctgc tggaccccag ggtcccaccc 200
 tggcccagga ggtcagccag ggaatcatta acaagaggca gtgacatggc 250
 gcagaaggag ggtggccgga ctgtgccatg ctgctccaga cccaagggtg 300
 cagctctcac tgcggggacc ctgctacttc tgacagccat cggggcggca 350
 tcttgggcca ttgtggctgt tctcctcagg agtgaccagg agccgctgta 400
 cccagtgcag gtcagctctg cggacgctcg gctcatggtc ttgacaaga 450
 cggaagggac gtggcggtg ctgtgctcct cgcgctccaa cgccagggta 500
 gccgactca gctgcgagga gatgggcttc ctcagggcac tgaccactc 550
 cgagctggac gtgcgaacgg cgggcgccaa tggcacgtcg ggcttcttct 600

gtgtggacga	ggggaggctg	ccccacaccc	agaggctgct	ggaggtcatc	650
tccgtgtgtg	attgccccag	aggccgtttc	ttggcccgcca	tctgccaaga	700
ctgtggccgc	aggaagctgc	ccgtggaccg	catcgtggga	ggccgggaca	750
ccagcttggg	ccgtggcccg	tggcaagtoa	gccttcgcta	tgatggagca	800
cacctctgtg	ggggatccct	gctctccggg	gactgggtgc	tgacagccgc	850
ccactgcttc	ccggagcggg	accgggtcct	gtcccgatgg	cgagtgtttg	900
ccgtgcccgt	ggcccaggcc	tctccccaag	gtctgcagct	gggggtgcag	950
gctgtggtct	accacggggg	ctatcttccc	tttcgggacc	ccaacagcga	1000
ggagaacagc	aacgatattg	ccctgggtcca	cctctccagt	cccctgcccc	1050
tcacagaata	catccagcct	gtgtgctctc	cagctgccgg	ccaggccctg	1100
gtggatggca	agatctgtac	cgtgacgggc	tggggcaaca	cgcagtacta	1150
tggccaacag	gccggggtag	tccaggaggc	tcgagtcctc	ataatcagca	1200
atgatgtctg	caatggcgct	gacttctatg	gaaaccagat	caagccaag	1250
atgttctgtg	ctggctaccc	cgagggtggc	attgatgcct	gccagggcga	1300
cagcgggtgg	ccctttgtgt	gtgaggacag	catctctcgg	acgccacggt	1350
ggcggctgtg	tggcattgtg	agttggggca	ctggctgtgc	cctggcccag	1400
aagccaggcg	tctacaccaa	agtcagtgac	ttccgggagt	ggatcttcca	1450
ggccataaag	actcactccg	aagccagcgg	catggtgacc	cagctctgac	1500
cggtggcttc	tcgctgcgca	gcctccaggg	cccagggtga	tccegggtgt	1550
gggatccacg	ctgggccgag	gatgggacgt	ttttcttctt	gggcccggtc	1600
cacaggtcca	aggacaccct	ccctccaggg	tcctctcttc	cacagtggcg	1650
ggcccactca	gccccgagac	cacccaacct	cacctctctg	accccatgt	1700
aaatattgtt	ctgctgtctg	ggactcctgt	ctaggtgccc	ctgatgatgg	1750
gatgctcttt	aaataataaa	gatggttttg	att		1783

【図1】



【図2】



【图3】

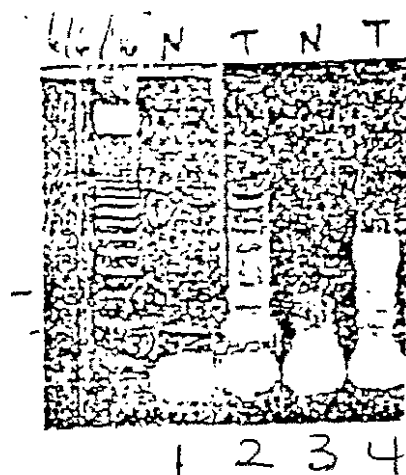


Fig. 3

【图4】

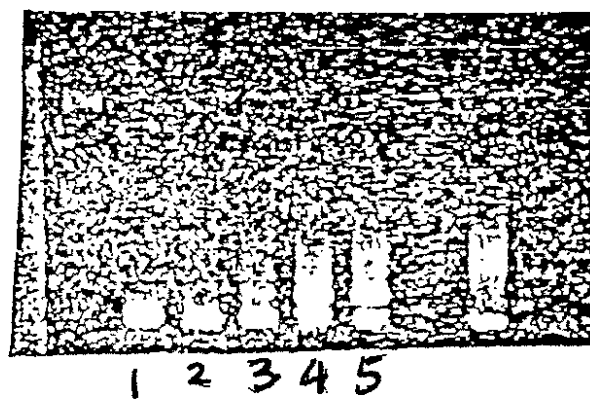


Fig. 4

【图5】

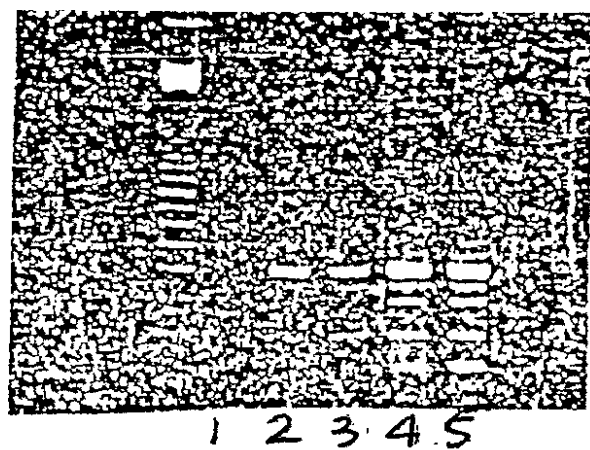
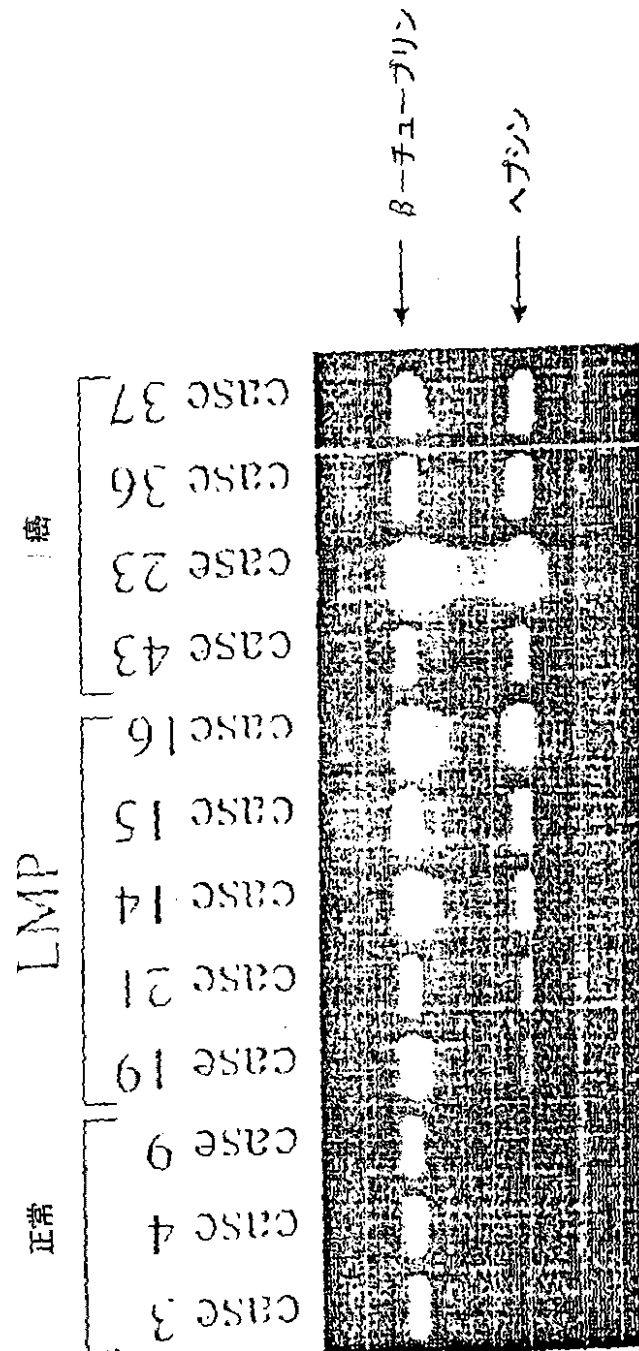
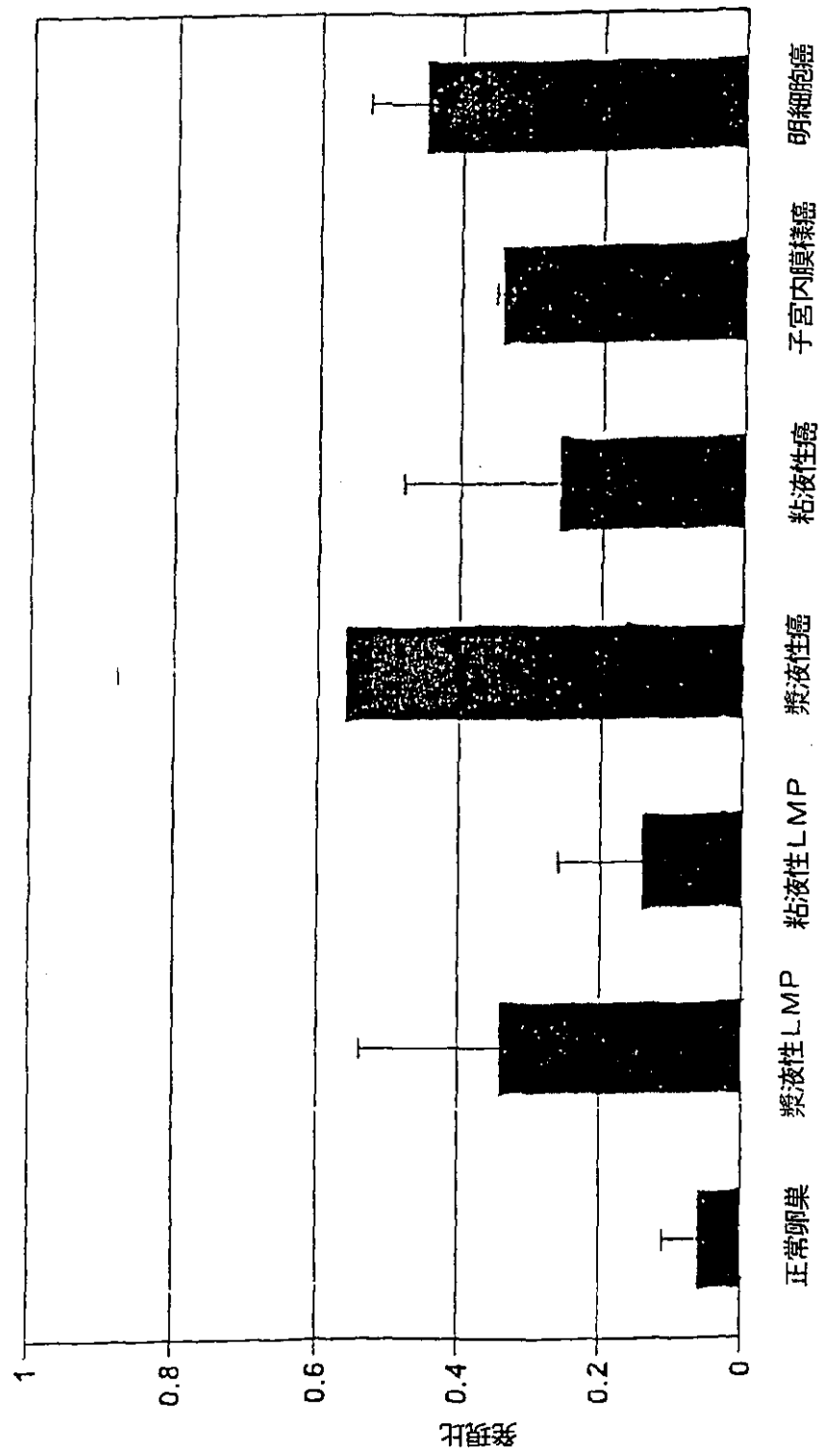


Fig. 5

【図6】



【図 7】



【図8】

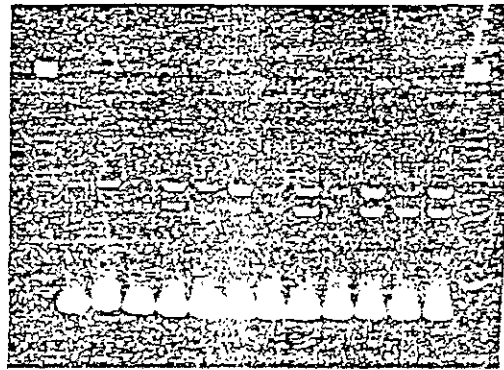


Fig. 8

【図9】

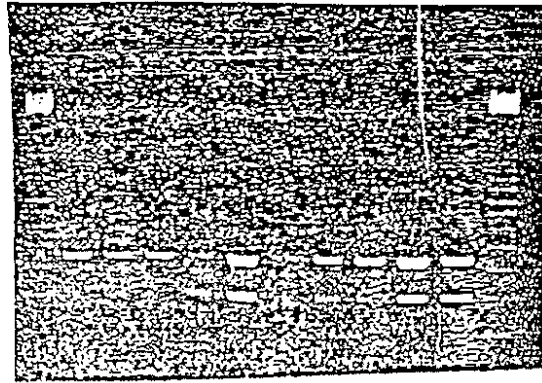
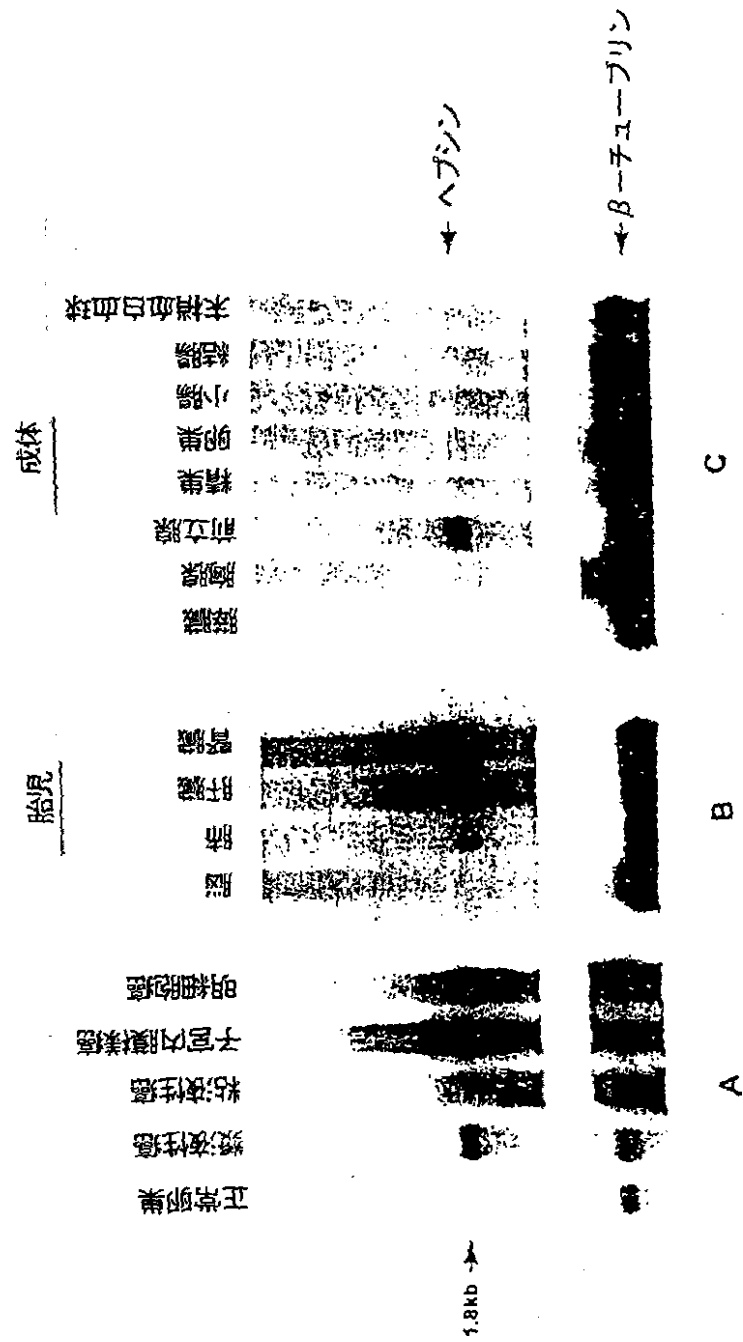
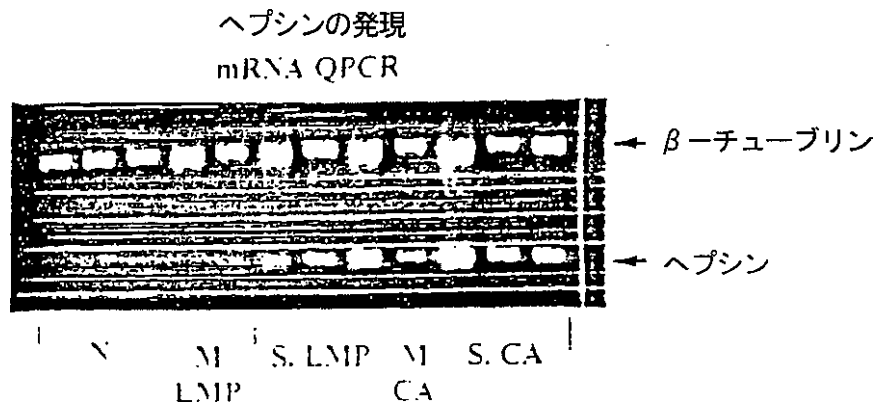


Fig. 9

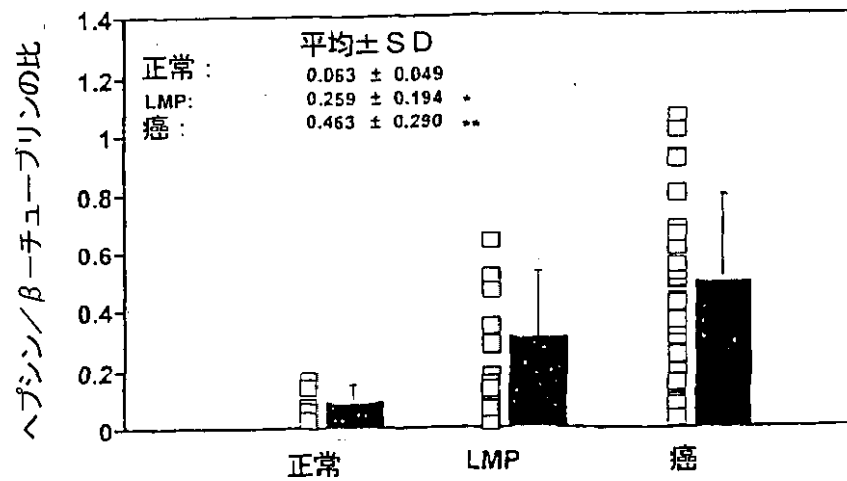
【図10】



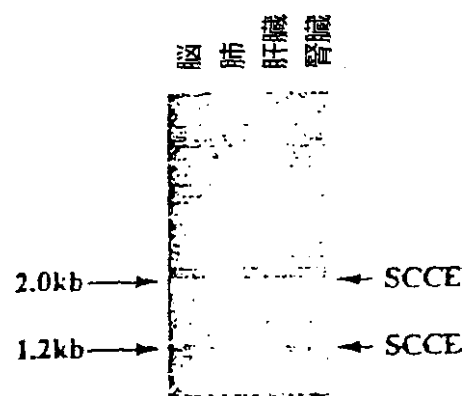
【図11A】



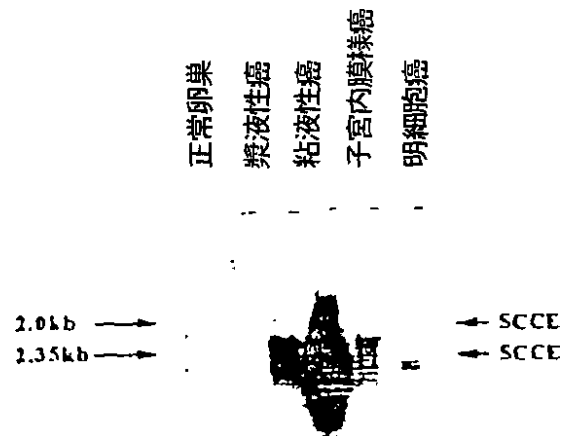
【図11B】



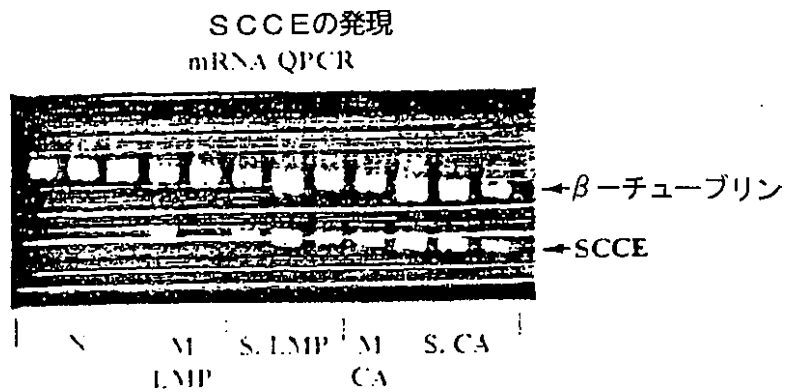
【図12A】



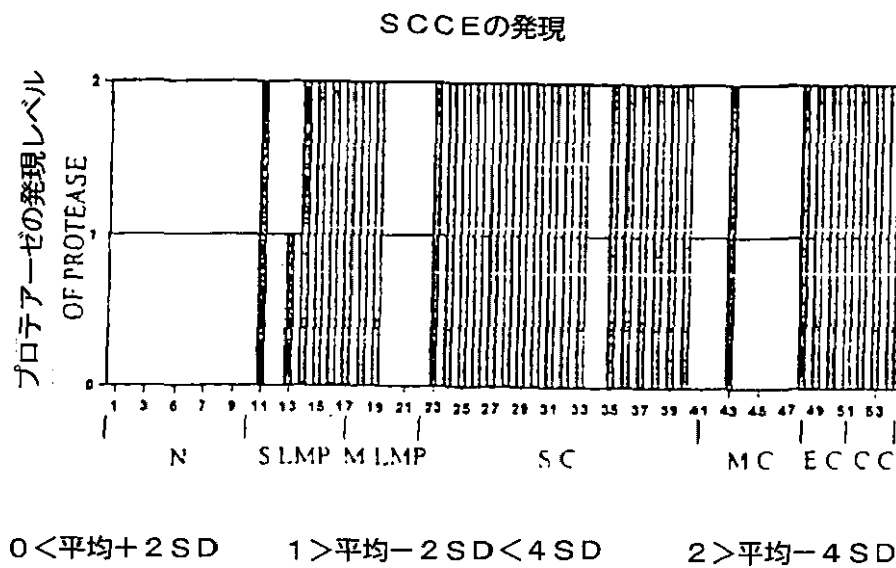
【図12B】



【図13A】



【図13B】



←β-チューブリン

←プロテアーゼM

N M S.CA M C.C.CA

LMP CA

1. 15
VVTAAHCVYDLYLPK

16 30
SWTIQVGLVSLDNP

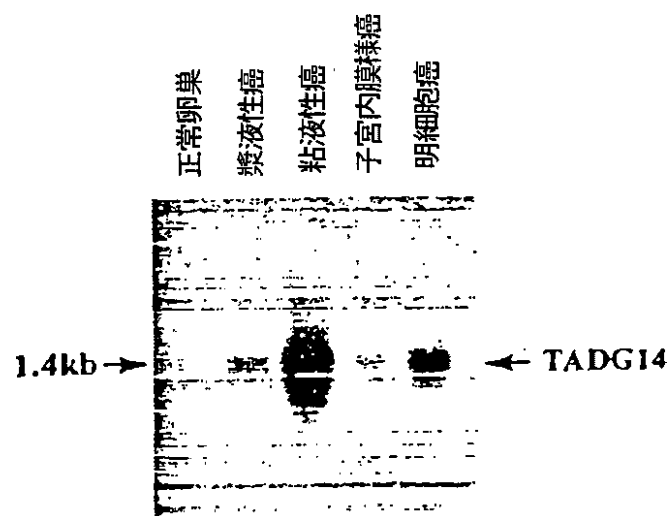
31 45
APSHLVEKIVYHSKY

46 57
KPKRLGNDIALL

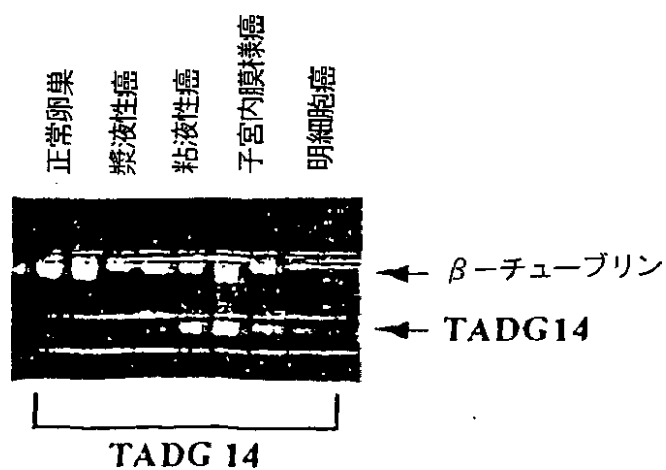
1 6 10 53 57
- H CVY D LYL - - - D - - -
* * *

TADG12における133bp挿入部位

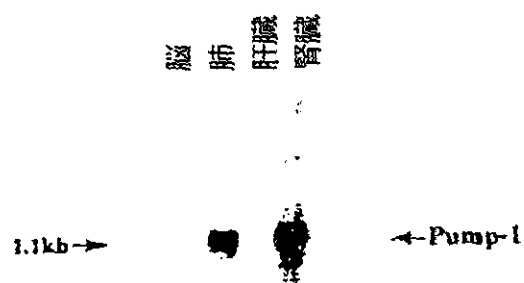
【図16A】



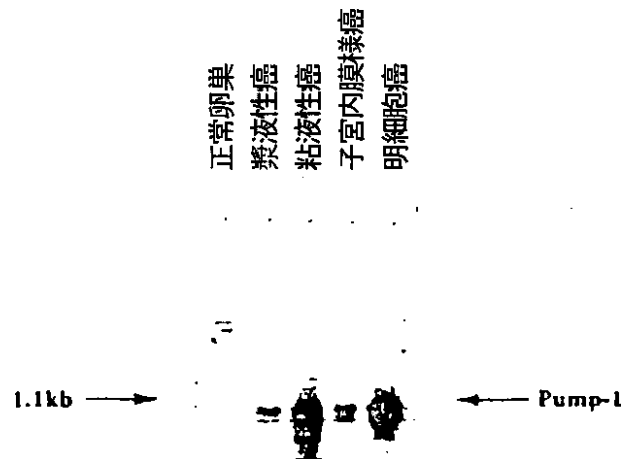
【図16B】



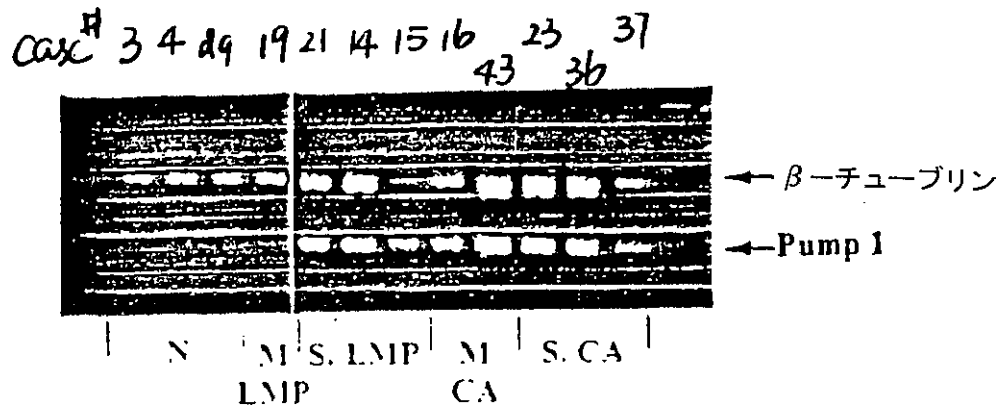
【図17A】



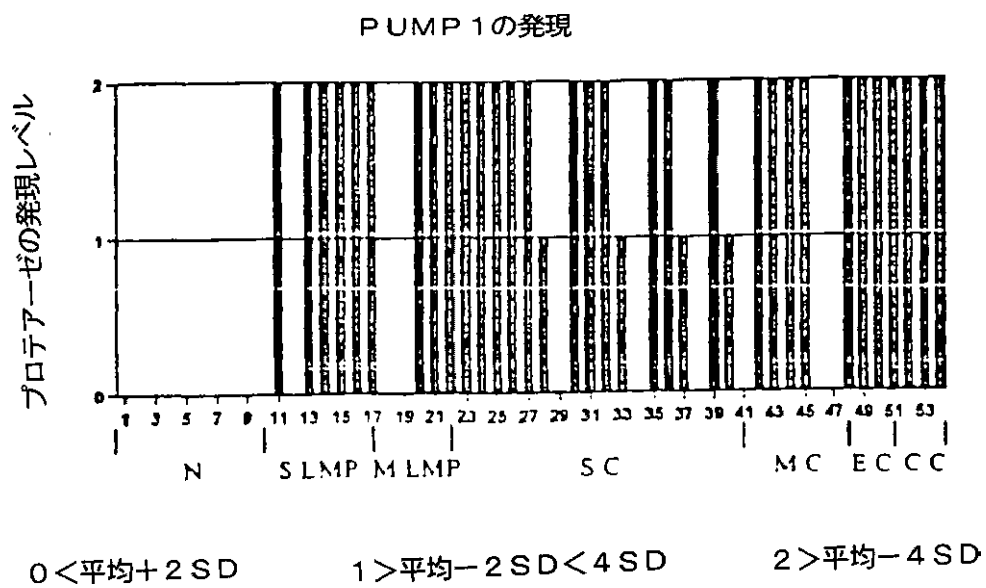
【図17B】



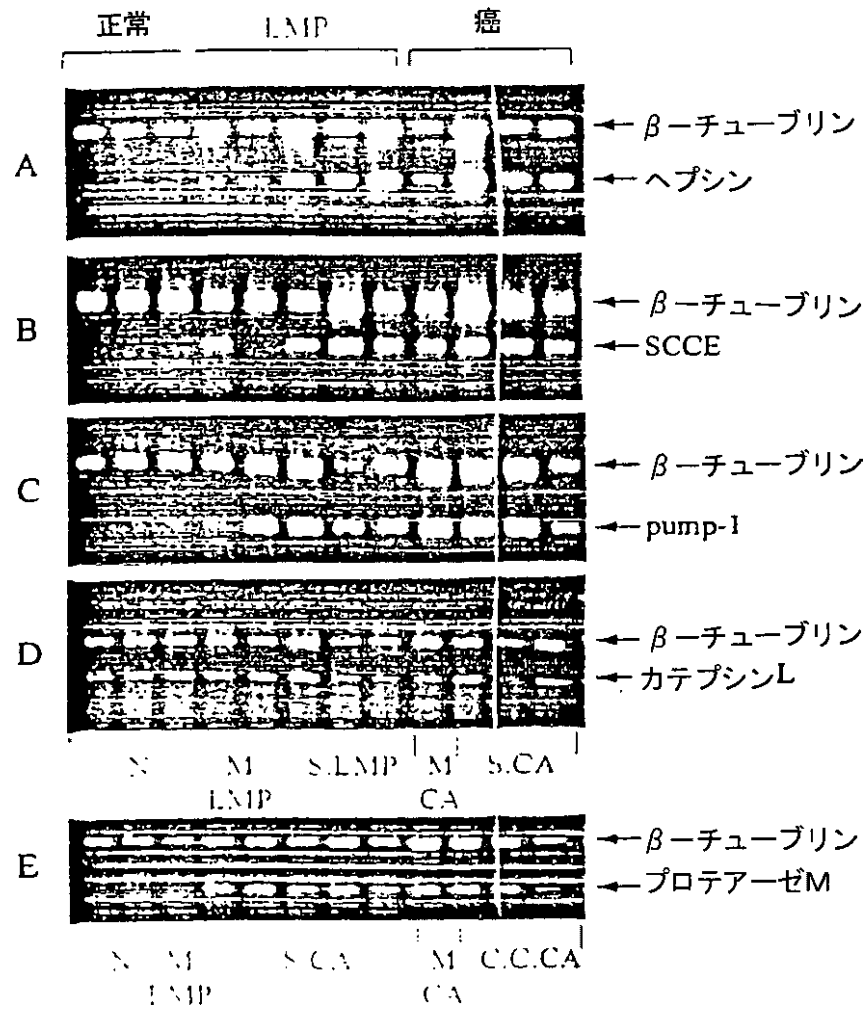
【図18A】



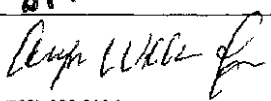
【図18B】



【図19】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/05703
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : Please See Extra Sheet. US CL : Please See Extra Sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 435/6, 7.1, 7.23, 23; 424/138.1, 277.1; 530/350; 536/23.2, 23.5, 24.31, 24.33, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Extra Sheet.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TANIMOTO et al. The serine proteases hepsin and stratum corneum chymotryptic enzyme (SCCE) and the metalloprotease pump-1 are overexpressed in ovarian cancer. Proceedings of the National Association for Cancer Research. March 1997. Vol. 38, page 413, abstract #2765.	1-15
X	TANIMOTO et al. Hepsin, a cell surface serine protease is overexpressed in ovarian tumors. Society for Gynecological Investigation. 1997. Vol. 4. No. 1, page 577.	1-15
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "C" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 02 APRIL 2001		Date of mailing of the international search report 27 APR 2001
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Carla Myers  Telephone No. (703) 308-0196

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US01/05703

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TANIMOTO et al. Hepsin, a cell surface serine protease identified in hepatoma cells, is overexpressed in ovarian cancer. Cancer Research. July 1997. Vol. 57, No. 14, pages 2884-2887, especially pages 2884 and 2886.	1-15
X --- Y	TORRES-ROSADO et al. Hepsin, a putative cell-surface serine protease, is required for mammalian cell growth. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA. 1993. Vol. 90, No. 15, pages 7181-7185, especially page 7181.	1-17 ----- 18-31, 37-39
Y	US 5,804,410 A (YAMAOKA et al) 08 September 1998, col. 2, and 5-6.	9, 32-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US01/05703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

IPC (7):

A61K 38/17, 48/00; C07H 21/04; C07K 14/435; C12Q 1/68; G01N 33/53

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

US CL :

435/6, 7.1, 7.23, 23; 424/138.1, 277.1; 530/350; 536/23.2, 23.5, 24.31, 24.33,

B. FIELDS SEARCHED

Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

WEST: US, EP, JP, WO Patents; DIALOG: Medline, CA, Biosis, Embase, SciSearch; EMBL, GenBank, n-geneseq
search terms: hepsin, trypsin-like protease, factor VII activating enzyme, cancer, tumor, malignant, hyperplasia, SEQ
ID NO: 28-31, 88, 89, 109, 128, 148-154 and 188

フロントページの続き

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

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2003523524A5	公开(公告)日	2005-11-04
申请号	JP2001561336	申请日	2001-02-20
申请(专利权)人(译)	阿肯色州的盐湖城大学董事会		
当前申请(专利权)人(译)	阿肯色州的盐湖城大学董事会		
[标]发明人	オブライアンティモシージェイ		
发明人	オブライアン,ティモシー ジェイ		
IPC分类号	A61K48/00 G01N33/574 C12N9/64 G01N37/00 A61K38/00 C12Q1/37 C07K14/435 C12Q1/68 A61K39/00 G01N33/573 G01N G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/574 C12Q2600/158 G01N2333/976 G01N2333/96486 G01N33/57492 G01N2500/20 A61K2039/5154 A61K48/00 A61K38/00 C12N9/6472 G01N2333/96433 A61K2039/53 C12Q1/37 G01N33/573 G01N33/57449 C12Q2600/136 C12Q1/686 C12N9/6424 A61K39/00 C12Q1/6886 C07K14/435		
FI分类号	G01N33/574.A G01N33/53.M G01N37/00.102		
优先权	09/510738 2000-02-22 US		
其他公开文献	JP2003523524A		

摘要(译)

本发明公开了与组织cDNA的定量扩增 (PCR) 结合使用的核酸引物组可以指示组织样品中特定蛋白酶的存在。检测到的蛋白酶本身在某些癌症中特异性过表达，其基因前体的存在与卵巢癌和其他恶性肿瘤的早期检测以及癌症治疗药物的设计有关。会有所帮助。