

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A) (11)特許出願公表番号

特表2003 - 530833

(P2003 - 530833A)

(43)公表日 平成15年10月21日(2003.10.21)

(51) Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 6 1 K 39/00	H 2 G 0 4 5
A 6 1 K 38/00		45/00	4 B 0 2 4
39/00		48/00	4 B 0 5 0
45/00		A 6 1 P 37/04	4 B 0 6 3
48/00		43/00	4 B 0 6 5
		111	

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 66数) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 571704(P2001 - 571704)

(86)(22)出願日 平成13年3月28日(2001.3.28)

(85)翻訳文提出日 平成14年9月27日(2002.9.27)

(86)国際出願番号 PCT/EP01/03542

(87)国際公開番号 W001/072773

(87)国際公開日 平成13年10月4日(2001.10.4)

(31)優先権主張番号 60/192,934

(32)優先日 平成12年3月29日(2000.3.29)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/205,026

(32)優先日 平成12年5月18日(2000.5.18)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、4056 バーゼル、リヒトシュト
ラーセ 35

(72)発明者 グートルン・ベルナー
オーストリア、アー - 1230ヴィーン、ゲビ
ルクスガッセ66番

(72)発明者 ウィリアム・エフ・フェアーズ
スイス、ツェーハー - 4058バーゼル、ショ
ーレンバーク40番、アパルトメント75

(74)代理人 弁理士 青山 稔 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 有機化合物

(57)【要約】

樹状細胞 (D C) 遺伝子と、ポリペプチドと、 D C ポリ
ペプチドに対するアゴニスト (アンタゴニスト) である
化合物の同定におけるそれらの機能 ; および D C ポリペ
プチドに対するアゴニスト (アンタゴニスト) 。

【特許請求の範囲】

- 【請求項1】 - 配列番号2または配列番号4のポリペプチドをコードするDCEPR遺伝子；
- 配列番号6または配列番号8のポリペプチドをコードするDCTMF遺伝子；
 - 配列番号10のポリペプチドをコードするDCPLD遺伝子；
 - 配列番号12、配列番号14、または配列番号16のポリペプチドをコードするDCIGR遺伝子；
 - 配列番号18のポリペプチドをコードするDCLYR遺伝子；または
 - 配列番号20または配列番号22のポリペプチドをコードするDLEC遺伝子である、単離された遺伝子；または、
 - 配列番号4のポリペプチドをコードするDCEPR / SPLICE 1遺伝子；
 - 配列番号8のポリペプチドをコードするDCTMF / SPLICE 1遺伝子；
 - 配列番号14のポリペプチドをコードするDCIGR / SPLICE 1遺伝子；
 - 配列番号16のポリペプチドをコードするDCIGR / SPLICE 2遺伝子；
 - 配列番号22のポリペプチドをコードするDLEC / SPLICE 1遺伝子；
- を含む、そのスプライシング変異体；または、単離された
- 配列番号1のDCEPR遺伝子；
 - 配列番号5のDCTMF遺伝子；
 - 配列番号9のDCPLD遺伝子；
 - 配列番号11のDCIGR遺伝子；
 - 配列番号17のDCLYR遺伝子；または
 - 配列番号19のDLEC遺伝子；
- または
- 配列番号3のDCEPR / SPLICE 1遺伝子；
 - 配列番号7のDCTMF / SPLICE 1遺伝子；
 - 配列番号13のDCIGR / SPLICE 1遺伝子；
 - 配列番号15のDCIGR / SPLICE 2遺伝子；または
 - 配列番号21のDLEC / SPLICE 1遺伝子；
- を含む、そのスプライシング変異体。

【請求項2】 配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、または配列番号22の、単離されたポリペプチド。

【請求項3】 請求項1に記載の遺伝子を含むベクター

【請求項4】 天然の環境から単離したDNAまたはRNA分子を含む発現系であって、該発現系またはその一部が、適合し得る宿主細胞内に存在する時に、該発現系またはその一部が、請求項2に記載のポリペプチドを生産し得る発現系。

【請求項5】 請求項4に記載の発現系を含む、単離された宿主細胞。

【請求項6】 宿主細胞が、適切な培養条件下で、請求項2に記載のポリペプチドを生産するように、請求項4に記載の発現系を伴った宿主細胞を形質転換することによって、またはトランスフェクトすることによって、生産される組換え宿主細胞。

【請求項7】 樹状細胞から誘導される、単離されたリン脂質分解酵素。

【請求項8】 疾患または疾患に対する感受性の診断キットであって、

- a) 請求項1に記載の遺伝子；
 - b) (a)のヌクレオチド配列と相補的なヌクレオチド配列
 - c) 請求項2に記載のポリペプチド；または
 - d) 請求項2に記載のポリペプチドに対する抗体；
- を主な構成要素として含む、診断キット。

【請求項9】 請求項2に記載のポリペプチドに対する抗体。

【請求項10】 哺乳類の宿主に導入した時に、該哺乳類において、請求項2に記載のポリペプチドへの免疫応答を誘発する、免疫/ワクチン処方であって、該組成物に、請求項2に記載のポリペプチド、または請求項1に記載の遺伝子を含む免疫/ワクチン製剤(組成物)。

【請求項11】 請求項2に記載のポリペプチドの、アゴニストまたはアンタゴニストを同定するスクリーニングアッセイであって、主な構成要素として、

- a) 請求項2に記載のポリペプチド；
- b) 請求項2に記載のポリペプチドを発現する組換え細胞；

- c) 請求項2に記載のポリペプチドを発現する細胞膜；または
 - d) 請求項2に記載のポリペプチドに対する抗体；
- を含むスクリーニングアッセイ。

【請求項12】 請求項2に記載のポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニストの同定方法であって、

- A) 候補化合物と、
 - a) 請求項2に記載のポリペプチド；
 - b) 請求項2に記載のポリペプチドを発現する組換え細胞；
 - c) 請求項2に記載のポリペプチドを発現する細胞膜；または
 - d) 請求項2に記載のポリペプチドに対する抗体；
- を接触させ；
- B) a)、b)、c)、またはd)の何れかへの候補化合物の効果を決定し；
- そして
- C) 段階Bで決定したアゴニストまたはアンタゴニストを選ぶ；
- ことを含む同定方法。

【請求項13】 請求項2に記載のアンタゴニストまたはアゴニストであって、下記の方法：

- A) 候補化合物と、
 - a) 請求項2に記載のポリペプチド；
 - b) 請求項2に記載のポリペプチドを発現する組換え細胞；
 - c) 請求項2に記載のポリペプチドを発現する細胞膜；または
 - d) 請求項2に記載のポリペプチドに対する抗体；
- を接触させ；
- B) a)、b)、c)、またはd)の何れかへの候補化合物の効果を決定し；
- そして
- C) 段階Bで決定したアゴニストまたはアンタゴニストを選ぶこと；
- によって、提供し得ることを特徴とするアンタゴニストまたはアゴニスト。

【請求項14】 医薬として使用するための、請求項13に記載のアンタゴニストまたはアゴニスト。

【請求項15】 医薬として使用するための、請求項2に記載のポリペプチドの可溶形。

【請求項16】 薬学的に許容され得る賦形剤/担体と組み合わせた、請求項13に記載のアゴニストもしくはアンタゴニスト、または請求項2に記載のポリペプチドの可溶形を含む医薬組成物。

【請求項17】 異常状態の処置が必要な患者に、治療上有効な量の、請求項13に記載のアゴニストもしくはアンタゴニスト、または治療上有効な量の請求項2に記載のポリペプチドの可溶形を投与することを含む、請求項1に記載の遺伝子の発現過多と発現不足の両方に関する、または請求項2に記載のポリペプチドの過剰な活性と不十分な活性の両方に関する、異常状態の処置方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

本発明は、新規の遺伝子、例えば、樹状細胞から単離された、相当するポリペプチド（たんぱく質）をコードしているポリヌクレオチドに関する。本発明はまた、該ポリヌクレオチド、および/または該ポリペプチド（たんぱく質）の阻害または活性化に関する。

【0002】

樹状細胞（DC）は、初期の免疫応答および免疫寛容の誘発において、中心的な役割を果たす白血球を与える抗原である。未分化状態において、DCは、身体の異なった組織に存在し、侵入した病原体から抗原を捕まえるための準備をしている。抗原を捕まえた後、DCは、抗原の存在する細胞へと成熟し、リンパ組織に移動して、T細胞を活性化する（Banchereau, M. and R. M. Steinman, *Nature* 329 [1998] 245-252）。例えば、皮膚に存在するランゲルハンス細胞（LC）は、皮膚中で生産し得る、または皮膚を貫通し得る、様々な抗原を与えることが示されている。接触超過敏性において、反応性のハプテンの局所的な適応症は、LCを活性化し、表皮から排出リンパ節に移動する。LCは、選ばれたT細胞に抗原を与える。

【0003】

LCとT細胞が接触している間に、LCはT細胞に増殖とエフェクター細胞への分化を誘発するシグナルとを提供する。T細胞のタイプと、細胞毒を含む相互作用する分子の種類に依存して、規定T細胞とヘルパーT細胞が形成され得る。DCはまた、全種類のアポトーシス細胞を取りこむことが示され、従って自己抗原への許容値の維持において重要な役割を果たし得る（Steinman, R. M. and K. Inaba, *J. Leukoc. Biol.* 66 [1999] 205-208）。DCが、免疫応答の主な調整剤として、原因または誘引となる疾患は、接触超過敏性もしくはアトピー性皮膚炎のような慢性炎症性皮膚疾患を含む、慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植拒否反応；およびAIDSや癌を含む、重要な病理学的な要素が免疫抑制である疾患または症候群のような、DCに特異的に薬学的または医学的(iatrogenic)な干渉をするための標的となり得る。

【0004】

樹状細胞は、末梢血から、ネガティブな選択によって、すなわち特異的なmAbでコートした磁気を帯びたビーズ上に捕捉するか、または例えば常法に従って、パニングによって、単球(CD14+)、T-細胞(CD3+)、B-細胞(CD19+)、およびNK-細胞(CD16+)から分離することによって単離する。あるいは、樹状細胞は、例えば常法に従って、抗-CD14 mAbでコートしたビーズ上に捕まえることによって、末梢血から単離した単球から、*in vitro*で分化させ得る。DCのcDNAライブラリを作成し得、かつDCの遺伝子発現パターンを、オリゴヌクレオチド・フィンガープリンティング、減数ハイブリダイゼーション、またはRNAプロファイリングのような、様々なハイブリダイゼーション技術によって得、および常法に従って配列を得る。

【0005】

単離したDCにおいて、遺伝子は現在、例えば表1に示した遺伝子が見出されている。例えば対立変異体を含む、表1で示したヌクレオチド配列；および/またはそのスプライシング変異体；および/またはそのコンプリメント；および表1で示したアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードする遺伝子、またはそれと少なくとも80%の相同性を有する遺伝子を有する。遺伝子のスプライシング変異体は、表1で“Splice 1”、および“Splice 2”と示す。

【表1】

表1

遺伝子名	配列	
	ヌクレオチド	アミノ酸
DCEPR	配列番号1	配列番号2
DCEPR/SPLICE 1	配列番号3	配列番号4
DCTMF	配列番号5	配列番号6
DCTMF/SPLICE 1	配列番号7	配列番号8
DCPLD	配列番号9	配列番号10
DCIGR	配列番号11	配列番号12
DCIGR/SPLICE 1	配列番号13	配列番号14
DCIGR/SPLICE 2	配列番号15	配列番号16
DCLYR	配列番号17	配列番号18
DCLEC	配列番号19	配列番号20
DCLEC/SPLICE 1	配列番号21	配列番号22

【0006】

配列番号1のDCEPR遺伝子は、エンセファロプシン(encephalopsin)遺伝子配列と関連するが、同一ではない(Blackshaw, S. and S. H. Snyder, J. Neuroscience 19 [1999] 3681-3690, GenBank accession no. AF140242)。DCEPR遺伝子は、単離したDC中で、配列番号3のヌクレオチド配列の一部を成すスプライシング変異体、および配列番号4に示したアミノ酸配列を有するポリペプチドの一部をコードするスプライシング変異体、またはそれと少なくとも80%の相同性を有するスプライシング変異体として起こり得る。配列番号3のスプライシング変異体は、配列番号1と同一であるが、GAAAG(スプライシング・ドナー)の部分がスプライシングされ、ヌクレオチド429から747が失われている。

【0007】

配列番号5のDCTMF遺伝子は、テトラスパニン(4TM)受容体のスーパ

ーファミリーの新規のメンバーであり (Maecker, H. T., S. C. Todd と S. Levy, FASEB J. 11 [1997] 428-442)、配列番号6に示したアミノ酸配列を有するたんぱく質をコードする。その最も密接な関連物が、ヒトのCD20たんぱく質 (SWISSPROT accession no. Q13963、213アミノ酸重複で26.3%の同一性) であり、そしてマウスのFcRIの鎖 (SWISSPROT accession no. P13386、200アミノ酸重複で31.0%の同一性) である。近年のワ-キング・ドラフト配列 (Genbank accession no. AC018966) によると、DCTMF遺伝子は、CD20と、FcRIと、他のこれらのファミリーを含む染色体11上に位置する (Adra, C. N. ら、Proc. Natl. Acad. Sci USA 91 [1994] 10178-52)。

配列番号6のDCTMFポリペプチドは、4個の典型的なヘリックスの膜貫通ドメイン (アミノ酸52-72、アミノ酸85-105、アミノ酸117-137、アミノ酸186-206) を含み、該ドメインはCD20やFcRIに対して保存度が高い。細胞質テールは共に、他のテトラスパニンの相当するドメイン全てと全く相同性を示さない。さらに、スプライシング変異体は、例えば配列番号5のエクソンのヌクレオチド578-681がない、配列番号7 (スプライシング部分のヌクレオチド574) で見出される。相当するたんぱく質を配列番号8に示す。

【0008】

配列番号9のDCPLD遺伝子は、新規のホスホリパーゼDのファミリーの1つである (Liscovitch, M. ら、Biochem. J. 345 [2000] 401-415)。相当するアミノ酸配列は、配列番号10に示す。その最も密接な関連物は、ヒトのHK4たんぱく質 (SWISSPROT accession no. Q92853、437アミノ酸重複で47.1%の同一性) であり、そしてマウスの Schwannoma - 補助たんぱく質SAM-9 (SWISSPROT accession no. O35405、434アミノ酸重複で47.9%の同一性) である。近年の working ドラフトゲノム配列 (Genbank accession no. AC013648) に従って、DCPLDをコードした領域は、6kb以内に位置する9個のエクソンの間に配置されている。例えば異なるN末端またはC末端を有するたんぱく質を導く、DCPLDの遺伝子の代替のスプライシング生成物は、従って形成される可能性がある。配列番号10のDCPLDたんぱく質は、典型的

な [HxK (x) 4D (x) 6GSxN, アミノ酸 197-214] を1つと、HU-K4とSAM-9に類似した典型的な [HxK (x) 4E (x) 5GxSN] ホスホリパーゼD 活性部位モチーフ (Stuckey, J. A. と J. E. Dixon, Nat. Struct. Biol. 6 [1999] 278-284) を含む。配列番号10のDCPLDポリペプチドは、1つの典型的なヘリックスの膜貫通ドメイン (アミノ酸 16-36) を含み、従って、原形質膜と結合し得る。しかし、DCPLDたんぱく質の代替のスプライシング細胞質変異体は、存在し得る。

【0009】

配列番号12に示したたんぱく質をコードする、配列番号11のDCIGR遺伝子は、DCIGRとの相同性が、全て24%から27%の間を示す、ヒトのたんぱく質SLAM (SWISSPROT accession no. Q13291)、2B4 (SWISSPROT accession no. Q9Y288)、CD84 (SWISSPROT accession no. O95660, O15430)、およびCD48 (SWISSPROT accession no. P09326) を含むタイプI膜受容体の、CD2関連免疫グロブリンのスーパーファミリーの1つである。このファミリーのたんぱく質は、抗原が起こした応答を強めるまたはおそらく阻害する、重要な補助-刺激受容体 (Tangye S. G. ら、Semin. Immunol. 12 [2000] 149-157) を含む。これらの補助-受容体とその同族のリガンドとの相互作用は、シグナルを誘発し、結果として増殖を引き起こす。これらの共通の受容体と同種のリガンドの間の相互作用は、増殖を起こすシグナル、サイトカイン分泌、および奏効体細胞への分化を誘発し得る。配列番号11のDCIGR遺伝子は、樹状細胞中で代替のスプライシングを受けることが見出された、長い3'UTR領域を示す。それによって、変異体は、例えば配列番号14および16で示された、異なるC末端ドメインを有するポリペプチドをコードする、配列番号13および15などの変異体を生じる。

【0010】

配列番号18のたんぱく質をコードする、配列番号17のDCLYR遺伝子は、2個の免疫グロブリン様細胞外ドメインを有する受容体のCD2様ファミリーの、別の新規のメンバーである。これらのドメインはLY-9 (TREMBL accession no. AAG14995、204アミノ酸重複で40.2%の同一性) や、19Aたん

ぱく質 (TREMBL accession no. Q9NY08、259アミノ酸重複で31.7%の同一性) と、高い相同性を示す。DCIGRに類似した、DCLYRの3'UTR領域における代替のスプライシングは、異なる細胞質ドメインと同形に導かれ得る。細胞質ドメイン中の多形態は、CD2様スーパーファミリーの幾つかの他のメンバーのために記載され (Stepp S. E. et al., Eur. J. Immunol. 29 [1999] 2392-9)、そして調節分子の相互作用に依存した、異なる情報伝達経路の活性化を引き起こし得る。 (Palou E. ら、Tissue Antigens 55 [2000] 118-127)。

【0011】

配列番号20のポリペプチドをコードする、配列番号19のDCEC遺伝子は、先に記載されたCタイプレクチン (Bates E. E. M. ら、J. Immunol. 163 [1999] 1973-1983, SwissProt Accession No. CAB54001) と関連するが、同一ではない。それは、特徴的なN末端細胞質ドメインを有する、タイプII膜貫通分であり、1個の膜貫通領域 (配列番号20におけるアミノ酸 26-46) と、細胞外Cタイプレクチン (配列番号20におけるアミノ酸 114-211) を伴う。さらに、代替のスプライシングを通じた、N末端細胞質の尾における可変性は、例えば配列番号21 (スプライシング部位のヌクレオチド 15-20) と、相当する配列番号22におけるたんぱく質中に見出された。

【0012】

1つの態様において、本発明は、

- 配列番号2または配列番号4のポリペプチドをコードするDCEPR遺伝子；
- 配列番号6または配列番号8のポリペプチドをコードするDCTMF遺伝子；
- 配列番号10のポリペプチドをコードするDCPLD遺伝子；
- 配列番号12、配列番号14、または配列番号16のポリペプチドをコードするDCIGR遺伝子；
- 配列番号18のポリペプチドをコードするDCLYR遺伝子；または
- 配列番号20または配列番号22のポリペプチドをコードするDCEC遺伝子；

である単離した遺伝子、または、

- 配列番号4のポリペプチドをコードするDCEPR / SPLICE 1遺伝子；

- 配列番号8のポリペプチドをコードするDC TMF / SPLICE 1遺伝子；
- 配列番号14のポリペプチドをコードするDC IGR / SPLICE 1遺伝子；
- 配列番号16のポリペプチドをコードするDC IGR / SPLICE 2遺伝子；

または、

- 配列番号22のポリペプチドをコードするDC LEC / SPLICE 1遺伝子；
- を含む、そのスプライシング変異体を提供する。

【0013】

別の態様において、本発明は、

- 配列番号1のDCEPR遺伝子（例えば配列番号2または配列番号4のポリペプチドをコードする遺伝子）；
- 配列番号5のDC TMF 遺伝子（例えば配列番号6または配列番号8のポリペプチドをコードする遺伝子）；
- 配列番号9のDC PLD 遺伝子（例えば配列番号10のポリペプチドをコードする遺伝子）；
- 配列番号11のDC IGR 遺伝子（例えば配列番号12、配列番号14、または配列番号16のポリペプチドをコードする遺伝子）；
- 配列番号17のDC LYR 遺伝子（例えば配列番号18のポリペプチドをコードする遺伝子）；
- 配列番号19のDC LEC 遺伝子（例えば配列番号20もしくは配列番号22のポリペプチドをコードする遺伝子）；

である単離した遺伝子、または、

- 配列番号3のDCEPR / SPLICE 1遺伝子（例えば配列番号4のポリペプチドをコードする遺伝子）；
- 配列番号7のDC TMF / SPLICE 1遺伝子（例えば配列番号8のポリペプチドをコードする遺伝子）；
- 配列番号13のDC IGR / SPLICE 1遺伝子（例えば配列番号14のポリペプチドをコードする遺伝子）；
- 配列番号15のDC IGR / SPLICE 2遺伝子（例えば配列番号16のポリペプチドをコードする遺伝子）；または

- 配列番号21のDCLEC/SPLICE 1遺伝子(例えば配列番号22のポリペプチドをコードする遺伝子);
を含む、そのスプライシング変異体を提供する。

【0014】

別の態様において、本発明は、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、または配列番号22の単離したポリペプチドを提供する。

【0015】

上記の遺伝子、例えばDCEPR、DCTMF、DCPLD、DCIGR、DCLYR、およびDCLEC遺伝子はまた、本明細書中で“本発明による遺伝子”と示す。本発明による遺伝子は、表1に示した相当する配列の遺伝子;およびその対立変異体と、そのコンプリメント;例えばストリンジェントな条件下で、本発明による遺伝子のヌクレオチド配列にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、例えば本発明による遺伝子の各々のヌクレオチド配列は、遺伝子コードが重複(縮重)した結果として、本発明の遺伝子の配列と異なるが、例えば表1に示したアミノ酸配列の、本発明による相当するポリペプチドをコードするか、または本発明による相当するポリペプチドのアミノ酸配列と、少なくとも80%の相同性を有するアミノ酸配列の、例えば本発明によるポリペプチドをコードする配列を含む。

【0016】

上記のポリペプチド、例えばDCEPR、DCTMF、DCPLD、DCIGR、DCLYR、およびDCLECポリペプチドは、本明細書中で“本発明による(本発明の)ポリペプチド”と示す。本発明によるポリペプチドは、表1に示したアミノ酸配列のポリペプチドを含み、そして例えば表1に示した本発明による相当するポリペプチドと、少なくとも80%の相同性を有するアミノ酸配列、例えば本発明によるポリペプチドと同一の生物学的活性を有するアミノ酸配列を含む。

“ポリペプチド”は、本明細書中で特記しないならば、何れのペプチド、または何れのペプチド結合によって互いに結合した2もしくはそれ以上のアミノ酸を

含むたんぱく質も含む。

【0017】

“ポリヌクレオチド”は、本明細書中で特記しなければ、1本鎖または二本鎖のRNAや1本鎖と二本鎖の領域が混合しているRNAに制限されない、修飾されていないRNAもしくはDNA、修飾されたRNAもしくはDNAであり得る、何れのポリリボヌクレオチド、またはポリデオキシリボヌクレオチドも含む。

【0018】

本発明による遺伝子は、表1に示した相当するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド；例えばその対立変異体、および/またはその補体、および例えば表1で“遺伝子名”の下に“/SPLICE 1”または“/SPLICE 2”と記して示した、相当する遺伝子のヌクレオチド配列を含む、そのスプライシング変異体を含む。本発明による遺伝子は、本発明によるポリペプチドまたはポリペプチドの一部（フラグメント）を、例えば表1に示した相当するアミノ酸配列のポリペプチドをコードするか、または本発明によるポリペプチドの、例えば表1に示した相当するアミノ酸配列の、例えば該相当するアミノ酸配列と、相当する該アミノ酸配列の全長に対して、少なくとも80%の相同性；例えば90%、95%、97%、99%、100%などのような、80%から100%の相同性を有する、アミノ酸配列のポリペプチドまたはポリペプチドの一部（該遺伝子の対立変異体によってコードされたポリペプチド、または相当する遺伝子からの転写物の、別のスプライシングによって生成した、相当するアミノ酸配列の同形を含む）をコードする。

【0019】

“相同性”は、ヌクレオチド配列またはアミノ酸配列の相同性の測定であり、そして例えば常法によって、例えば市販のコンピューター・プログラムを用いて、計算し得る。相同性は、式：

【式1】

$$n_a = X_a - (X_a \cdot y)$$

[式中、 n_a はアミノ酸の変化した数であり、 X_a は、相当する該アミノ酸配列の全アミノ酸の数であり、 y は100で割った相同性のパーセントである]によ

って計算される。

【0020】

本発明による相当するポリペプチドをコードしている、本発明による遺伝子は、標準的なクローニング法とスクリーニング法を用いて、例えば樹状細胞のmRNAから得たcDNAライブラリから、例えば発現配列タグ(EST)分析(Adams, M. D.ら、Science 252 [1991] 1651-1656; Adams, M. D.ら、Nature 355 [1992] 632-634; Adams, M. D.ら、Nature 377 Suppl. [1995] 3-174)を用いて得られる。本発明による遺伝子はまた、ゲノムDNAライブラリのような、天然のものから得られるか、または常法に従って合成され得る。本発明による相当するポリペプチドをコードする、本発明による遺伝子のヌクレオチド配列は、本発明による遺伝子の、相当するヌクレオチド配列と同一であり得るか、または例えば遺伝子コードが重複(縮重)した結果として異なった配列であるが、例えば本発明によるポリペプチドと同一の生物学的活性を有する、本発明の相当するポリペプチドをコードする配列であり得る。

【0021】

本発明による遺伝子は、本発明による相当するポリペプチド(フラグメント)の組換え生産に用い得る。本発明による遺伝子を相当するポリペプチド(フラグメント)の組換え生産に用いるならば、遺伝子配列は、それ自身によって、成熟ポリペプチド(フラグメント)をコードする配列;リーダー配列、分泌配列、前駆体たんぱく質配列、プロプロテイン配列、または他の融合ペプチド部分をコードするような他の配列コードを伴った、リーディング・フレームにおける成熟ポリペプチド(フラグメント)をコードする配列を含み得る。例えば、焦点をあてたポリペプチドの精製を容易にするマーカー配列をコードし得る。マーカー配列は、例えばpQEベクター(Qiagen, Inc.)で提供され、Gentzら、Proc. Nat. Acad. Sci. USA 86 (1989) 821-824で記載されているようなヘキサヒスチジンペプチド、またはHAタグなどの、慣用のマーカー配列を含む、適切なマーカー配列であり得る。何れの本発明による遺伝子も、転写され、翻訳されない配列、スプライシングシグナルおよびポリアデニル化シグナル、リボソーム結合部位、およびmRNAを安定化する配列のような、非コード5'配列および非コード3'

’配列を含む。

【0022】

本発明による遺伝子は、例えば厳しい条件下でハイブリダイズする、対立変異体および/またはその補体、またはそのスプライシング変異体などを含む、本発明による相当するヌクレオチド配列にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む。“厳しい条件”は、本発明による遺伝子配列と、相当するハイブリダイズするポリヌクレオチドの間で、95%、97%、99%のような、少なくとも80%の相同性、例えば90%の相同性を有する場合のみ起こるハイブリダイゼーションを含む。

【0023】

表1に示した本発明の遺伝子のヌクレオチド配列(そのフラグメント、または表1でSPLICEと示したスプライシング変異体などのスプライシング変異体を含む)と、同一または十分に同一であるヌクレオチド配列は、cDNAとゲノムDNAのハイブリダイゼーション・プローブとして、本発明による相当するポリペプチド(フラグメント)をコードするcDNAとゲノムクローンの全長を単離するために;および例えば本発明による遺伝子と高い配列類似性を有する他の遺伝子(ヒト以外の種由来の相同体および相同分子種をコードする遺伝子を含む)の、cDNAとゲノムクローンを単離するためなどに用い得る。

【0024】

ハイブリダイゼーションは、例えば常法に従って行い得る。典型的には、遺伝子配列が類似している配列は、本発明の遺伝子(フラグメント)の配列と、80%の相同性、好ましくは90%の相同性、より好ましくは95%の相同性を有する。ハイブリダイゼーション・プローブは、例えば少なくとも15個のヌクレオチド、例えば少なくとも30個のヌクレオチド;少なくとも50個のヌクレオチドを含むような;例えば30個から50個の間のヌクレオチドを含む。

【0025】

ヒト以外の種由来の相同体(homologs)および相同分子種(orthologs)を含む、本発明によるポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを得るためには、何れかの適切なハイブリダイゼーション技術を用い得る。該ハイブリダイゼーション

オン技術は、例えば厳しいハイブリダイゼーション条件の下で、相当するポリヌクレオチド配列またはそのスプライシング変異体、またはそのフラグメントを有する、ラベルしたプロ - プで、適切なライブラリをスクリーニングし、そして該ヌクレオチド配列を含む cDNA とゲノムクローンの全長を単離する段階を含む。例えば厳しいハイブリダイゼーション技術などの、ハイブリダイゼーション技術は周知である。厳しいハイブリダイゼーション条件は、例えば上記に定義したような条件か、あるいは、ホルムアミド、SSC、リン酸ナトリウム、デンハルト液、デキストラン、サケの精子のDNAを含む溶液、例えば50%ホルムアミド、5×SSC(150mM NaCl、15mM クエン酸三ナトリウム)、50mM リン酸ナトリウム(pH7.6)、5×デンハルト液、10% デキストラン硫酸塩、および20µg/ml 変性させ分断したサケの精子のDNAなどを含む、適切な溶液中で40℃付近で一晩インキュベートし、次に約65℃で0.1×SSC中でフィルターを洗う条件である。

【0026】

別の態様において、本発明は本発明の遺伝子を含むベクターを提供する。

本発明による遺伝子を含むベクターは、適切な方法で、例えば常法に従って、例えば適切なベクターを用いて、生産され得る。適切なベクターは、適切な方法で、例えば常法に従って提供し得る。本発明による遺伝子を含むベクターは、例えば適合できる宿主細胞のような宿主細胞中で、本発明による遺伝子によってコードされるポリペプチドを、組換えで生産し得る発現系を得るのに有用であり得る。例えば本発明によるポリペプチドの、組換え生産のために、例えば本発明のポリペプチド(フラグメント)を発現するために、本発明による遺伝子を含む、宿主細胞に発現系またはその一部を組み込むためのベクターを用いることなどによって、宿主細胞を遺伝子操作し得る。細胞がない翻訳系はまた、例えば常法に従って、本発明によるDNA構成物から得られたRNAを用いて、本発明による遺伝子を生産するのに用い得る。

【0027】

別の態様において、本発明は、天然の環境から単離した、例えば前もって単離した本発明による遺伝子を含む、DNAまたはRNA分子を含む発現系を提供す

る。該発現系またはその一部は、該発現系またはその一部が適合する宿主細胞中に存在する時、例えば上記のような本発明のポリペプチドを含む、相当するポリペプチドを生産し得る。

【0028】

別の態様において、本発明は、

- 本発明による発現系を含む単離した宿主細胞；
- 本発明による発現系を含む単離した宿主細胞を、培地中で本発明によるポリペプチドの生産に十分な条件で培養し、該本発明のポリペプチドを培地から回収することを含む、本発明によるポリペプチドを生産するための工程；
- 適切な培地の条件下で、宿主細胞が本発明によるポリペプチドを生産するために、本発明による発現系で、宿主細胞を形質転換するか、またはトランスフェクトすることを含む、本発明によるポリペプチドを生産する、組換え宿主細胞を生産するための工程；
- 適切な培地の条件下で、宿主細胞が本発明によるポリペプチドを生産するために、本発明による発現系で、宿主細胞を形質転換するか、またはトランスフェクトすることによって生産された、組換え宿主細胞；

を提供する。

組換え生産のために、宿主細胞を遺伝子操作し、発現系またはその一部に本発明による遺伝子を組み込み得る。

【0029】

ポリヌクレオチドの宿主細胞への導入は、適切な方法、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、カチオン性液体介在トランスフェクション、電気穿孔法、形質導入、スクレープ・ローディング、衝撃導入、または感染のような常法に従って [例えば Davis ら、Basic Methods in Molecular Biology (1986); Sambrook ら、Molecular Cloning : A Laboratory Manual, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1989) に従って]、行い得る。宿主細胞は、容易に見出され得る。適切な宿主細胞の例は、例えば連鎖球菌、黄色ブドウ球菌、大腸菌、スト

レプトマイセス、枯草菌などのような細菌類の細胞；イースト菌、コウジカビ菌のような真菌の細胞；Drosophila S2 や Spodoptera Sf9 細胞のような昆虫細胞；CHO、COS、HeLa、C127、CCL39、3T3、BHK、HEK293、およびBowesメラノーマ細胞のような摘出された動物細胞；および植物細胞を含む。

【0030】

適切な発現系は、染色体系、遺伝子副体系、およびウイルス由来系と、例えばバクテリアプラスミド、バクテリオファージ、トランスポゾン、イースト遺伝子副体、挿入要素、イースト染色体や、バキュロウイルス、SV40のようなパポバウイルスのようなウイルス、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、フォール・ボックス・ウイルス、オーエスキー病ウイルス、レトロウイルスなどを由来とするベクターと、およびプラスミド由来のベクターとコスミドやファージミドのようなバクテリオファージ遺伝要素由来のベクターのような、それらの組み合わせ由来のベクターを含む。発現系は、規定された制御領域と、発生発現(engender expression)を含む。一般的に、維持し、増殖し、宿主細胞内でポリペプチドを生産するためのポリヌクレオチドを発現するのに適切な、何れかの系またはベクターを用い得る。適切なヌクレオチド配列は、常法、例えば Sambrook ら、Molecular Cloning : A Laboratory Manual (supra) などの適切な方法に従って、発現系に挿入し得る。

【0031】

本発明によるポリペプチドを、スクリーニングアッセイに使用するために発現するならば、一般的に細胞表面に生産されるポリペプチドが望ましい。この場合において、細胞は、スクリーニングアッセイに使用する前に採取し得る。常法、例えば洗剤抽出、超遠心、硫酸アンモニウム沈殿、エタノール沈殿、酸抽出、陰イオンまたは陽イ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、疎水相互作用クロマトグラフィー、アフィニティ・クロマトグラフィー、ヒドロキシルアパタイト・クロマトグラフィー、レクチン・クロマトグラフィー、例えば高速液体クロマトグラフィーなどを含む、常法に従って、本発明によるポリペプチドを、組換え細胞培地から回収し、精製し得る。本発明によるポ

リペプチドが、単離および/または精製の間に変性した場合は、活性なコンホメーションの再生、例えば本発明にポリペプチドのリフォールディングは、適当な方法、例えば常法で行い得る。

【0032】

本発明によるポリペプチドは、例えば遺伝子コードが重複（縮重）した結果としての配列を含む、本発明による遺伝子のヌクレオチド配列にハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、本発明による遺伝子；またはその対立変異体、および/または本発明の遺伝子のコンプリメントによってコードされるポリペプチドを含む。

【0033】

本発明によるポリペプチドは、本発明によるアミノ酸配列を有するポリペプチドと、該アミノ酸配列に対して、少なくとも80%の相同性を持つアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。本発明によるポリペプチドは、例えばたんぱく質などの“成熟”ポリペプチドの形態で、または例えば融合たんぱく質などのたんぱく質などの、より大きなポリペプチドの一部であり得；例えばセクレタリー配列、リーダー配列、前配列、多重ヒスチジン残基のような精製のための配列を含む、付加的なアミノ酸配列、または本発明のポリペプチドの、組換え生産の間の安定化のための付加的なアミノ酸配列を含むのに、有利であり得る。

【0034】

本発明によるポリペプチドはまた、本発明によるポリペプチドのポリペプチドフラグメントを含む。該ポリペプチドフラグメントは、本発明によるポリペプチドと一部が完全に同一であって、全て同一ではないアミノ酸配列を有するポリペプチドを意味する。該ポリペプチドフラグメントは、“自由な状態（free-standing）”であり得るか、または該ポリペプチドフラグメントが部分または領域を形成する、より大きなポリペプチドの一部であり得、最も好ましくは一本鎖の連続した領域であり得る。好ましくは、該ポリペプチドフラグメントは、本発明による相当するポリペプチドの生物学的活性を保持している。

【0035】

本発明で定義されたポリペプチド（フラグメント）配列の変異体はまた、本発

明の一部を形成する。望ましい変異体は、保存性のアミノ酸置換（例えばある残基を類似の性質の他の残基に置換する置換）によって、対象と異なった変異体である。典型的な該置換は、Ala、Val、Leu、Ileの間での置換；SerとThrの間の置換；酸性残基のAspとGluの間の置換；AsnとGlnの間の置換；および塩基性残基のLysとArgの間の置換；または芳香族性残基のPheとTyrの間の置換である。幾つかの、5から10の、1から5の、または1から2のアミノ酸を置換した、欠失した、または何れかの組み合わせで付加した変異体が、特に望ましい。

【0036】

本発明によるポリペプチド、または例えばそのフラグメントは、単離した天然に生じた本発明のポリペプチド、または例えばポリペプチドフラグメント；組換え生産したポリペプチド、または例えばポリペプチドフラグメント；合成によって生産したポリペプチド、または例えばポリペプチドフラグメント；またはこれらの方法の組み合わせによって生産したポリペプチド、または例えばそのフラグメントを含む。本発明のポリペプチドもしくはそのフラグメントは、適切な方法、例えば常法に従って生産し得る。“単離した”は、本明細書に別記しない限り、“共存している物質から分離する”、例えば天然の状態から“ヒトの手によって変える”ことなどを意味する。

【0037】

本発明による遺伝子（フラグメント）、または本発明によるポリペプチド（フラグメント）は、動物とヒトの疾患に対して、処置の発見と診断のための、検査試薬および検査物質として用い得る。

【0038】

本発明によるDCEPR遺伝子は、ペプチドリガンドと、ホルモン、ケモカイン、発色団、および神経伝達物質のような非ペプチドリガンドのための狭い結合ポケットを形成する、7個のヘリックスを持つ膜貫通ドメインを含む受容体に結合する、G-たんぱく質のファミリーに属することが見出された。リガンドとアゴニストの相互作用は、結果としてヘテロ三量体G-たんぱく質の、受容体の二番目の細胞内ループへの結合を起こす。細胞内区画へのシグナルは、最後には

結果として変化した表現型または細胞の機能を得た、シグナル伝達現象のカスケードを順に誘発し得る、第2のメッセンジャーであるcAMPまたはIP3を介して変換し得る (Ji, T. H., *J. Biol. Chem.* 273 [1998] 17299-17302; Gether, U. と B. K. Kobilka, *J. Biol. Chem.* 273 [1998] 17979-17982)。

【0039】

DCEPR遺伝子配列は、現在、受容体に結合するG-たんぱく質のサブファミリーである、オプシン光受容体の特徴を示すことが見出されている。マウスにおいて、類似のたんぱく質は、脳と精巣内に発現したが (Blackshaw, S. and S. H. Snyder, *J. Neuroscience* 19 [1999] 3681-3690)、異なる組織では発現しなかったことが示されている。DCEPR遺伝子は、従って、例えばランゲルハンス細胞などの樹状細胞タイプの、例えばUV光などの光に対する応答に介在し得る。皮膚をUV光に曝露すると、DCEPRが存在するために、特異的に関与するLCの免疫抑制を起こし得る。LCは、UV光に特に感受性が高く、かつUV曝露に対して皮膚から、排出リンパ節へ移動することが知られており、全身性免疫応答の低下を起こす現象を起こし得る (Kurimoto, I. ら、*Immunology* 99 [2000] 134-140)。

【0040】

本発明によるDCTMF遺伝子は、CD20、Fc受容体の鎖の密接な関連物であり、TM4受容体分子であるテトラスパニンのスーパーファミリーに属することが発見された。これらの分子に類似したDCTMFは、例えばFc受容体の鎖などの抗原受容体と結合し、樹状細胞中に発現した鎖と共に多量体を形成し得る。肥満細胞や好塩基球と対照的に、樹状細胞と単球は、Fc受容体鎖を発現しない。Fc受容体鎖は、後に抗原による受容体の結合が起こる、情報伝達の重要な増幅器官であることが発見され、従ってこれらの細胞が起こしたアレルギー応答に非常に関与すると考えられる (J. P. Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 17 [1999] 943-972)。すでに同定された鎖様分子は、樹状細胞において該機能を置換し得る。本発明によるDCTMFは、FcRIの鎖に存在する典型的なITAMモチーフが欠けており、細胞質のC末端ドメイン中に1個のSH2ドメインと2個の付加的なチロシンを含み、従って樹状細胞の抗原の

活性化によって起こる、情報伝達変換過程に関与すると予想され得る。現在、本発明によるDC T M F 遺伝子の発現は、実際樹状細胞内で活性化に制御されていることが見いだされている。

【0041】

本発明によるDC P L D 遺伝子は、H u - K 4 (SWISSPROT accession no. Q92853) やS A M - 9 (SWISSPROT accession no. 035405) が密接な関連物であり(保存性のアミノ酸の変化を含めて全部で63%の相同性を示す)、ホスホリパーゼDファミリーに属することが見出された。DC P L D、H u - K 4、およびS A M - 9は、ヒトのP L D 1 (SWISSPROT accession no. Q13393 または SWISSPROT accession no. O43540) のP XドメインまたはP Hドメインを含まないため、P L Dファミリーのメンバーとは別である。従って、該活性は、P L D 1の活性とは別に制御され得る。本発明によるDC P L Dは、bilobal 触媒ドメインの何れかの半分の中心で見出される、ホスファチジルトランスフェラーゼ(H K D)モチーフH x K (x) 4 D (x) 6 G S x N周辺にある、ホスホリパーゼDに対して高い保存度を示す。DC P L D、H u - K 4、S A M - 9において、しかし、第2のC末端H K Dモチーフを、該酵素の触媒活性において微妙な変化を示し得る、H x K (x) 4 E (x) 4 I G T S Nに修飾される。P L D酵素は、細胞外刺激への応答における活性を、しっかりと制御されることが見出された。P L D酵素は、ホスホイノシチドに特異的な酵素であるホスホリパーゼAとCと、細胞の制御において重要な機能を果たしていると推定される生物学的に活性な生成物を生産する全てのスフィンゴミエリン分解酵素を含む、リン脂質分解酵素の増大するスーパーファミリーに属する(Liscovitch, M. ら、Biochem. J. 345 [2000] 401-415)。本発明によるDC P L Dは、N末端付近にヘリックス膜貫通ドメインを含み、従って樹状細胞中の他の情報伝達膜貫通分子に結合し、プロフェショナル抗原表示細胞 - タイプに分化する間の重要な段階を制御し得る。

【0042】

別の態様において、本発明は、樹状細胞から誘導され、例えば本発明によるDC P L D 遺伝子によってコードされた、DC P L Dポリペプチド(たんぱく質)

を含む、単離したリン脂質分解酵素を提供する。

【0043】

本発明によるDCIGR遺伝子とDCLYR遺伝子は、免疫グロブリン様受容体、特に例えばSLAM (SWISSPROT accession no. Q13291、209アミノ酸重複で26.3%の同一性)と、2B4 (SWISSPROT accession no. Q9Y288、264アミノ酸重複で24.2%の同一性)などを含む、CD2様サブセットのスーパーファミリーに属することが見出された。このファミリーの他のメンバーと類似して、本発明によるDCIGRは、1個のN末端V- (可変性の、免疫グロブリン様の)ドメインと、それと1個のジスルフィド結合で結合した免疫グロブリン様C2- (定常)ドメインと、1個のヘリックス膜貫通ドメイン(配列番号12のアミノ酸233-253)と、例えば配列番号14と配列番号16で示したような、別のスプライシングによって生じた可変C末端細胞質のテールを含む。非常に類似したドメイン構造は、配列番号18で示したDCLYRたんぱく質のために見出された。

【0044】

異なるC末端細胞質ドメインを有するアイソフォームに導く別のスプライシングはまた、マウスの2B4 (Stepp S. E. ら、Eur. J. Immunol. 29 [1999] 2392-2399)の場合に、観測された。様々な同形は、異なる接着分子を採用し (recrute)、受容体の結合における情報伝達変換過程を誘発すると考えられる。本発明によるDCIGR遺伝子の、異なるスプライシング変異体は、DCの変異を起こさせるLPS処理、または抵抗遺伝子状態を誘発するIL-10処理などの、異なる刺激によって活性化した樹状細胞内で、異なるレベルで発現することが観測された。さらに、本発明によるDCIGRはまた、T細胞や単球内で発現され、より低い程度ではあるが、これらの細胞タイプの活性化の間にDCと異なって制御されることが見出された。従って、DCIGRの同形は、樹状細胞、T細胞、単球の情報伝達変換において重要な役割を果たし得、そしてアゴニストまたはアンタゴニストの、本発明によるDCIGRへの結合は、生物学的な応答とその後のこれらの細胞の抗原の活性化を変え得る。

【0045】

本発明によるDCLEC遺伝子は、COOH末端で1個の炭水化物認識ドメインを有する、Cタイプレクチンのファミリーに属することが見出された。タイプII膜貫通受容体として、それは典型的に1個のヘリックス膜貫通ドメインとN末端の細胞質のテールを含む。他のファミリーのメンバーは、樹状細胞中に発現したDCIRと、NK遺伝子複合体、NKR-P1、Ly-49、NKG2、CD94、CD69、AICL、およびLLTR中に位置する遺伝子のメンバーを含む(Boles K. S, *Immunogenetics* 50 [1999] 1-7)。これらの受容体の多くは、細胞質のドメイン中にITIMモチーフを含み、ネガティブな情報伝達に関与するが、該モチーフはDCLEC中で同定したのではなく、配列番号21が完全なcDNAを表さないため除外され、他のスプライシング変異体は存在し得る。Cタイプレクチンはオリゴサッカライド・グループを結合し、抗原の内面化における、マクロファージのアシアロ糖たんぱく質受容体と類似しており、従って抗原の提示における重要な最初の段階を構成し得る((Bates E. E. M. ら、*J. Immunol.* 163 [1999] 1973-1983)。DCLECはまた、樹状細胞における情報伝達変換に重要な役割を果たし得、従ってDCLECへのアゴニストまたはアンタゴニストの結合は、存在する抗原への分化の間に生物学的な応答を変え得る。

【0046】

本発明はまた、診断試薬としての、本発明による遺伝子の使用を提供する。機能障害と関与する、本発明による遺伝子の変異形の検出は、例えば加え得る、または相当する遺伝子またはその変異体の、発現減退、発現過多、または発現の変化を起こす疾患の診断、または疾患の感受性を定義し得る診断アッセイ中の、診断ツールを提供する。相当する遺伝子において変異を起こす個体は、常法に従ってDNAレベルで検出し得る。診断のための核酸は、血液、尿、唾液、細胞診の組織、または検死の試料のような、患者の細胞から得られる。ゲノムDNAは、直接検出に使い得るか、または分析の前にPCRもしくは他の増幅技術を用いることによって、酵素で増幅し得る。RNAまたはcDNAはまた、同様に分析に使い得る。欠失と挿入は、通常の遺伝子型と比べて、増幅された生成物の大きさが変化することによって検出し得る。部位特異的変異導入は、本発明のラベルした遺伝子ヌクレオチド配列に、増幅したDNAをハイブリダイズすることによ

て同定し得る。

【0047】

完全に一致した配列は、RNA分解酵素消化によって、または融点の違いによって、一致しない二重鎖と区別し得る。DNA配列の違いは、変性試薬と共にまたはなしでの、DNAフラグメントのゲル中における電気泳動での移動度の変化によって、または例えば Myers ら、Science 230 (1985) 1242 による、直接のDNA配列によって検出し得る。特異的な部位での配列の変化はまた、RNA分解酵素やS1保護法、または例えばCotton ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 (1985) 4397-4401 に記載の化学的切断方法のような、ヌクレアーゼ保護アッセイによって明らかにされ得る。本発明の遺伝子ヌクレオチド配列を含む、オリゴヌクレオチド・プローブまたはそのフラグメントの配列は、例えば遺伝子の変異などの効果的なスクリーニングを実施するために構成され得る。配列技術方法は、例えば M. Chee ら、Science 274 (1996) 610-613 に記載の、遺伝子発現、遺伝子結合、および遺伝子可変性を含む、分子遺伝子学における様々な問題を扱うのに用い得る。

【0048】

診断アッセイは、常法または本明細書中に記載の方法を含む適切な方法によって、本発明による遺伝子における変異の検出を通じて、例えば接触超過敏性、アトピー性皮膚炎を含む、慢性炎症性疾患、自己免疫性疾患、移植拒否反応、またはAIDSなどのウィルス誘発性免疫抑制などの疾患を診断するための、または疾患の感受性を決定するための工程を提供する。さらに、接触超過敏性、アトピー性皮膚炎のような炎症性皮膚疾患を含む、慢性炎症疾患、自己免疫疾患、または移植拒否反応のような疾患；およびAIDSや癌を含む、重要な病理学的な要素が免疫抑制である疾患もしくは症候群が、例えば患者から得られた試料から、本発明によるポリペプチド、または本発明による遺伝子のmRNAが異常に減少しているか増加していることを決定することを含む、常法などによって診断され得る。減少したまたは増加した発現は、例えばPCR、RT-PCR、RNA分解酵素保護、ノーザン・ブロットや他のハイブリダイゼーション法のような、ポリヌクレオチドの定量のための常法などに従って、RNAのレベルで決定し得る

。宿主から得た試料中の、本発明によるポリペプチドのような、たんぱく質の量を決定するのに用い得るアッセイは、常法に従って行い得る。該アッセイは、放射免疫アッセイ、競争結合アッセイ、ウェスタン・ブロット分析、およびE L I S Aアッセイを含む。

【0049】

従って、別の態様において、本発明は、接触超過敏性やアトピー性皮膚炎のような炎症性皮膚疾患を含む、慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植拒否反応；およびA I D Sや癌を含む、重要な病理学的な要素が免疫抑制である疾患または症候群を含む、疾患または疾患の感受性のための診断キットを提供する。該疾患キットは、主な構成要素として、

a) 本発明による遺伝子（例えばその対立変異体、フラグメント、またはスプライシング変異体を含む）；

b) (a) のヌクレオチド配列に相補的な配列；

c) 本発明によるポリペプチド（例えば、本発明によるポリペプチドのフラグメントまたは変異体、または本発明の該ポリペプチドと少なくとも80%の相同性を有するアミノ酸配列のポリペプチドのフラグメントまたは変異体を含む、本発明の該ポリペプチドと少なくとも80%の相同性を有するアミノ酸配列のポリペプチド）；

または、

d) 本発明によるポリペプチドに対する抗体；

を含む。

何れの該キット(a)、(b)、(c)、または(d)も、例えば試験すべき試料の適切な環境と、試験すべき試料中のa)、b)、c)もしくはd)の何れかの効果を決定する適切な方法を含む、本質的な構成要素を含み得る。

【0050】

本発明による遺伝子はまた、染色体同定に有用であり得る。配列は、特異的に誘発され、個々のヒトの染色体上の特定の場所でハイブリダイズし得る。本発明による染色体に関連する配列のマッピングは、疾患に関連する遺伝子を有する関連する配列において、重要な第1段階である。配列は、一旦正確な染色体の位置

にマップされれば、染色体上の配列の天然の位置を、遺伝子マップデータに相関し得る。相当するデータは、例えば V. McKusick 著、Mendelian Inheritance in Man (Johns Hopkins University Welch Medical Libraryを通じてオンラインで利用可能である) に開示されている。同じ染色体領域にマップされた遺伝子と疾患の関係は、結合分析(物理的に隣接した遺伝子の同時受継)によって同定され得る。影響がある個体と影響がない個体の間の、cDNAもしくはゲノム配列における違いもまた、決定され得る。幾つかの、または全ての影響がない個体で、普通の個体で全く観測されない変異が観測されれば、変位は疾患を引き起こす原因である可能性がある。

【0051】

本発明によるポリペプチドもしくはそのフラグメント、または本発明によるポリペプチドを発現する細胞はまた、本発明の該ポリペプチドに免疫特異的な抗体を生産する免疫遺伝子として用い得る。“免疫特異的”という用語は、抗体が、本発明の該ポリペプチドに対して、他の関連するポリペプチドよりも、非常に大きい親和性を有することを意味する。本発明によるポリペプチドに対して作られた抗体は、例えば、慣用のプロトコルを用いて、動物、好ましくはヒトではない動物に、該ポリペプチドもしくは抗原決定基を有するフラグメント類似体、または細胞を投薬することによって得られる。モノクローナル抗体を生産するために、例えばハイブリドーマ法(Kohler, G. および C. Milstein, *Nature* 256 [1975] 495-497)、トリオーマ(trioma)法、ヒトのB細胞ハイブリドーマ法(Kozborら、Immunology Today 4 [1983] 72)、およびEBVハイブリドーマ法(Coleら、Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy [1985] 77-96, Alan R. Liss, Inc.)を含む、例えば連続的な細胞腺培地によって生産した抗体を提供する、適切な方法を用い得る。一本鎖抗体の生産方法(例えば USP 4'946'778 参照)はまた、本発明によるポリペプチドに対する一本鎖の抗体を生産するのに適用し得る。また、トランスジェニック・マウスまたは他のほ乳類を含む他の生物は、ヒト化した抗体を発現するのに用い得る。上記に記載の抗体は、例えば本発明によるポリペプチドを発現するクローンの単離または同定に用い得るか、または本発明によるポリペプチド(フラグメント)の、アフィニティ・クロマトグラフィ

一による精製に用い得る。本発明によるポリペプチドに対する抗体は、例えば接触超過敏性、アトピー性皮膚炎のような炎症性皮膚疾患を含む、慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、移植拒否反応、またはAIDSなどのウイルス性免疫抑制などの疾患の処置に有用であり得る。

別の態様において、従って本発明は、本発明のポリペプチドに対する抗体を提供する。

【0052】

別の態様において、本発明は、哺乳類における免疫応答を誘発する方法を提供する。該方法は、例えば接触超過敏性やアトピー性皮膚炎のような炎症性皮膚疾患を含む、慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植拒否反応；およびAIDSや癌を含む、重要な病理学的な要素が免疫抑制である疾患または症候群などのような疾患から該動物を保護するために、抗体を生産する、および/またはT細胞免疫応答を起こすのに適切な、本発明のポリペプチドもしくはそのフラグメントを、哺乳類に接種することを含む。

【0053】

別の態様において、本発明は、疾患から該動物を保護するための抗体を生産する、該免疫応答を誘発するために、in vivo で本発明による相当する遺伝子を発現されるベクターを介して、本発明によるポリペプチドを運ぶことを含む、哺乳類において免疫応答を誘発する方法を提供する；別の態様において、哺乳類の宿主に誘発される場合、本発明によるポリペプチド（該組成物は本発明によるポリペプチドまたは本発明による遺伝子を含む）に対する、該哺乳類における免疫応答を誘発する免疫/ワクチン製剤（組成物）を提供する。

【0054】

ワクチン製剤は、さらに適切な担体を含み得る。本発明によるポリペプチドは、胃内で壊れるかもしれないため、好ましくは非経腸（皮下注射、筋肉注射、静脈注射、皮内注射など）で投薬される。非経腸の投薬に適した免疫/ワクチン製剤は、抗酸化剤、緩衝液、滅菌剤、および製剤を注射を受ける者の血液に等張とする溶質を含む、水性および非水性の滅菌処理した注射液；および懸濁化剤もしくは濃化剤を含む、水性および非水性の滅菌処理した懸濁液を含む。製剤は、例

えば封をしたアンプルおよびバイアルなどの、1回用量容器または複数回用量容器で与え得、かつ使用する直前に滅菌処理した液体の担体を加えるのみでよい、凍結乾燥条件で保存し得る。該ワクチン製剤はまた、油中水型や他の当業界で既知の適切な系のような製剤の、免疫原性を強める補助剤の系を含む。用量は、ワクチンの特異的な活性に依存し、慣用の検査によって、たやすく決定し得る。

【0055】

本発明によるポリペプチドは、多くの病理学的な状態を起こす生物学的な機能を含む、多くの生物学的な機能の原因であり得る。それゆえに、一方で本発明によるポリペプチドまたは本発明の遺伝子の発現を刺激する化合物および薬剤（アゴニスト）、他方で本発明による遺伝子のポリペプチドの機能または本発明による遺伝子の発現を阻害し得る化合物もしくは薬剤（アンタゴニスト）を見出すことが望ましい。従って、本発明によるポリペプチド、または例えば Coligan ら、Current Protocols in Immunology 1 (2) (1991) Chapter 5 などのその類似機能物は、例えば細胞、細胞のない製剤、化学的なライブラリ、およびスクリーニングアッセイなどの天然の生成物の混合物中で、本発明の受容体ポリペプチドの、アゴニストまたはアンタゴニストが結合するのを測定するのに用い得る。本発明によるポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニストは、接触超過敏性もしくはアトピー性皮膚炎のような炎症性皮膚疾患を含む、慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植拒否反応；およびAIDSや癌を含む、重要な病理学的な要素が免疫要素である疾患または症候群のような疾患の処置に用い得る。例えば低分子量（LMW）化合物またはアンチセンス・オリゴヌクレオチドなどによる、本発明による遺伝子の発現の刺激または阻害は、本発明による相当するポリペプチドトリガンドの、DCの生理機能/機能への効果を調整するのに望ましい。

【0056】

スクリーニングの手順は、本発明によるポリペプチド配列の受容体を、例えば細胞表面上などに発現する適切な細胞の生産に関する。適切な細胞は、例えば哺乳類、イースト菌、および黄色ショウジョウバエ由来の細胞を含む。受容体が発現した細胞（または発現した受容体を含む細胞膜）は、結合、機能的な応答の刺激もしくは阻害を観測するための、試験化合物を接触し得る。スクリーニングア

ッセイは、候補化合物の結合を試験するのに用い得る。該アッセイにおいて、受容体を有する細胞への接着は、候補化合物と直接または非直接的に結合したラベルによる方法によって、またはラベルした競合物と競合を起こすアッセイにおいて、検出し得る。スクリーニングアッセイは、さらに候補化合物が、細胞表面に受容体を有する細胞に適した検出系を用いて、受容体の活性化によって生じた情報伝達を起こすかどうかを試験するのに用い得る。活性化の阻害は、既知のアゴニストの存在下でアッセイし得、そして候補化合物の存在による、アゴニストの活性化への効果が観測される。

【0057】

スクリーニングアッセイは、候補化合物と本発明によるポリペプチドを含む溶液を混合して混合物を作り、混合物中の該ポリペプチドの活性を測定し、そして標準の活性と混合物の活性を比較する段階を含み得る。本発明による遺伝子(cDNA)、本発明によるポリペプチド、および本発明によるポリペプチドに対する抗体はまた、細胞中の該遺伝子(mRNA)と該ポリペプチドの生産への、候補化合物の効果を検出するためのスクリーニングアッセイを提供するのに用い得る。例えば、ELISAは、常法に従って、例えばモノクローナル抗体とポリクローナル抗体を用いて、該ポリペプチドの、細胞の結合レベルを測定するために作られ得、そしてELISAは、適切に扱われた細胞または組織中で、該ポリペプチドの生産または活性を、阻害し得るまたは増加し得る薬剤(アンタゴニストまたはアゴニスト)を発見するのに用い得る。スクリーニングのためのアッセイは、常法に従って実施され得る。

【0058】

本発明による遺伝子のアゴニスト(アンタゴニスト)候補物の例は、例えば受容体に結合するが応答が顕在化せず、その結果受容体の活性を妨げる、抗体、または幾つかの場合においては、該遺伝子のリガンドのフラグメントまたは小分子などの、該遺伝子のリガンド(該遺伝子のポリペプチドに結合するアンタゴニスト)に密接に関連した、オリゴヌクレオチドまたはたんぱく質(ポリペプチド)を含む。アゴニスト(アンタゴニスト)の候補化合物の例は、オリゴペプチド、ポリペプチド、たんぱく質、抗体、類似体、低分子量(LMW)化合物などの小

分子などを含む、本発明によるポリペプチドに結合した化合物を含む。

【0059】

従って、別の態様において、本発明は、本発明によるポリペプチドの、アゴニストもしくはアンタゴニストを同定するためのスクリーニングアッセイを提供し、該アッセイは、主な構成要素として、

- a) 本発明によるポリペプチド；
- b) 本発明によるポリペプチドを発現する組換え細胞；
- c) 本発明によるポリペプチドを発現する細胞膜；または
- d) 本発明によるポリペプチドに対する抗体；

および、例えば候補化合物と接触させる方法；および例えば候補化合物の存在下で、本発明によるポリペプチドの生産および/または生物学的な活性が、減退するか増加するかを決定する方法などの、候補化合物のa)、b)、c)、またはd)の何れかへの効果を測定する方法；例えば候補化合物が存在下と非存在下での、a)、b)、c)、またはd)の何れかの活性を比較することによる方法を含み、

かつ別の態様において、本発明によるポリペプチドの生産および/または生物学的な活性を、減退させるかもしくは増加させる、例えばリガンド、受容体、抗体、またはLMW分子を含む、本発明のポリペプチドのアゴニストまたはアンタゴニスト、好ましくはアゴニストを同定する方法であって、該方法は、

- A) 候補化合物と、
 - a) 本発明によるポリペプチド；
 - b) 本発明によるポリペプチドを発現する組換え細胞；
 - c) 本発明によるポリペプチドを発現する細胞膜；または
 - d) 本発明によるポリペプチドに対する抗体；

を接触させ；

- B) 例えば候補化合物の存在下で、本発明によるポリペプチドの生産および/または生物学的な活性を、減退させるかまたは増加させるかを決定することによって；例えば候補化合物の存在下と非存在下での、a)、b)、c)、またはd)の何れかの活性の比較によって；a)、b)、c)、またはd)の何れかへの、

候補化合物の効果を決定し；そして

C) 例えば、アゴニスト/アンタゴニストの効果が、ポジティブに測定された適切な候補化合物を選ぶなど、段階B) で決定したアゴニストまたはアンタゴニストを選ぶ；

ことを含む。

【0060】

何れかの該スクリーニングアッセイ中で、a)、b)、c)、またはd)は、本質的な構成要素を含み得ることを評価する。候補化合物は、a)、b)、c) またはd)の何れかへの効果が未知である化合物(ライブラリ)を含む。化合物(ライブラリ)は、本発明によるポリペプチドに対するアゴニスト(アンタゴニスト)として、上に示した化合物を含む。アゴニスト(アンタゴニスト)は、a)、b)、c) またはd)の何れかへの効果が、スクリーニングアッセイで、または上記のアゴニスト(アンタゴニスト)を同定する方法で、発見された候補化合物である。アゴニスト(アンタゴニスト)は、本発明によるポリペプチドの生産および/または生物学的な活性を減退させるかまたは増加させ得る。

【0061】

別の態様において、本発明は、本発明によるポリペプチドの、アンタゴニストまたはアゴニスト、好ましくはアゴニストを提供する。該アンタゴニストまたはアゴニストは、下記の方法：

A) 候補化合物と、

a) 本発明によるポリペプチド；

b) 本発明によるポリペプチドを発現する組換え細胞；

c) 本発明によるポリペプチドを発現する細胞膜；または

d) 本発明によるポリペプチドに対する抗体；

を接触させ；

B) 例えば候補化合物の存在下で、本発明によるポリペプチドの生産および/または生物学的な活性を、減退させるかまたは増加させるかを決定することによって；例えば候補化合物の存在下と非存在下での、a)、b)、c)、またはd)の何れかの活性の比較によって；a)、b)、c)、またはd)の何れかへの、

候補化合物の効果を決定し；そして

C) 例えば、アゴニスト/アンタゴニストの効果が、ポジティブに測定された適切な候補化合物を選ぶなど、段階B) で決定したアゴニストまたはアンタゴニストを選ぶ；

によって提供され得ることを特徴とする。

【0062】

本発明によるポリペプチドのアゴニスト(アンタゴニスト)は、免疫調節活性を有し得、かつ、接触超過敏性やアトピー性皮膚炎のような炎症性皮膚疾患を含む慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植拒否反応のような疾患；およびAIDSや癌を含む、重要な病理学的な要素が免疫抑制である疾患または症候群のような疾患の処置に用い得る。従って、本発明によるポリペプチドのアゴニスト(アンタゴニスト)は、医薬として有用である。

【0063】

該使用のための幾つかの方法が利用可能である：

本発明による遺伝子および/またはポリペプチドの活性が過剰ならば、1つの方法は、該ポリペプチドに対するリガンドの結合を妨げることによって、または第2の情報伝達を阻害することによって、本発明による遺伝子および/またはポリペプチドの活性化を阻害するのに効果的な量の、本発明によるポリペプチドのアンタゴニストを、薬学的に許容され得る賦形剤と組み合わせて、患者に投与し、それによって、該遺伝子(またはその変異体)の発現過多、発現不足、発現の変化によって引き起こされた異常状態を緩和することを含む。別の方法において、内因性のポリペプチドと競合して、リガンドを結合し得る、本発明による相当するポリペプチドの可溶性を投与し得る。該競合体の典型的な具体的態様は、本発明の該ポリペプチドのフラグメントを含み得る。さらに別の方法において、本発明による内因性のポリペプチドをコードする遺伝子の発現を、発現ブロック技術を用いて阻害し得る。既知の該方法は、例えば O'Connor, J. *Neurochem.* 56 (1991) 560, *Oligodeoxynucleotides as Antisense Inhibitors of Gene Expression*, CRC Press, Boca Raton, Fla., USA (1988)に従って、内部に生じた、または別に投与したアンチセンス配列の使用を含む。あるいは、例えば本発明によ

る遺伝子と三重鎖を形成するオリゴヌクレオチドなどの、オリゴマーは、例えば Lee ら、*Nucleic Acids Res.* 6 (1979) 3073; Cooney ら、*Science* 241 (1988) 456; Dervan ら、*Science* 251 (1991) 1360 に従って供給され得る。該オリゴマーは、そのまま投与するか、または *in vivo* で発現させ得る。

【0064】

本発明によるポリペプチドの発現の減退とその活性に関する異常状態の処置のために、1つの方法は、本発明によるポリペプチドの発現を増やす必要がある患者に、治療上効果的な量の本発明による遺伝子を活性化する化合物（アゴニスト）を、例えば薬学的に許容され得る賦形剤と組み合わせて投与し、それによって異常状態を緩和することを含む。あるいは、遺伝子治療を行い、患者において、関連する細胞によって、本発明によるポリペプチドの内因性の生産に影響を与え得る。例えば、本発明による遺伝子は、例えば上記の方法に従って、複製において不完全なレトロウイルスのベクターを発現するために操作し得る。得られたレトロウイルスの発現物は、単離し得、かつ本発明による該遺伝子に相当するポリペプチドをコードするRNAを含む、レトロウイルス・プラスミド・ベクターで、形質転換したパッケージング細胞に導入し、その結果パッケージング細胞が関連する遺伝子を含む感染性のウイルスの粒子を生産する。これらの生産細胞は、*in vivo* で細胞を操作し、*in vivo* でポリペプチドを発現するために患者に投与され得る。遺伝子治療については、Chapter 20, *Gene Therapy and other Molecular Genetic-based Therapeutic Approaches* (およびこの中に引用された参考文献) in *Human Molecular Genetics*, T. Strachan と A. P. Read, BIOS Scientific Publishers Ltd (1996) を参照のこと。

【0065】

別の態様において、本発明は、従って、例えば接触超過敏性やアトピー性皮膚炎のような炎症性皮膚疾患を含む、慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植拒否反応；およびAIDSや癌を含む、重要な病理学的な要素が免疫抑制である疾患の処置において、医薬として使用するための、本発明によるポリペプチドの、アンタゴニストまたはアゴニスト、好ましくはアンタゴニストを提供する；および別の態様において、例えば本発明のアゴニスト（アンタゴニスト）が適切で

ある、同疾患の処置において医薬として使用するための、本発明によるポリペプチドの可溶形を提供する。

【0066】

本発明によるアゴニスト（アンタゴニスト）は、医薬組成物の形態で、投与され得る。別の態様において、本発明は、活性成分として本発明によるポリペプチドの、アゴニストまたはアンタゴニスト、好ましくはアンタゴニストを含む、薬学的に許容され得る賦形剤／担体と組み合わせた医薬組成物を提供する。該アンタゴニストまたはアゴニストは、例えば、下記の方法：

A) 候補化合物と、

a) 本発明によるポリペプチド；

b) 本発明によるポリペプチドを発現する組換え細胞；

c) 本発明によるポリペプチドを発現する細胞膜；または

d) 本発明によるポリペプチドに対する抗体；

を接触させ；

B) 例えば候補化合物の存在下で、本発明によるポリペプチドの生産および／または生物学的な活性を、減退させるかまたは増加させるかを決定することによって；例えば候補化合物の存在下と非存在下での、a)、b)、c)、またはd)の何れかの活性の比較によって；a)、b)、c)、またはd)の何れかへの、候補化合物の効果を決定し；そして

C) 例えば、アゴニスト／アンタゴニストの効果が、ポジティブに測定された適切な候補化合物を選ぶなど、段階B)で決定したアゴニストまたはアンタゴニストを選ぶ；

によって、提供し得る。

【0067】

別の態様において、本発明は、活性成分として本発明によるポリペプチドの可溶形を含む、薬学的に許容され得る賦形剤／担体と組み合わせた、医薬組成物を提供する。

該医薬組成物は、常法、例えば上記のA)、B)、およびC)の方法によって提供されたアゴニスト（アンタゴニスト）を、賦形剤と混合し、さらに得られた

混合物を加工して、適切な投薬のための医薬組成物を得ることによって、適切に生産され得る。

【0068】

さらなる態様において、本発明は、本発明による遺伝子の発現過多と発現減退の両方に関連する；または、本発明によるポリペプチドの活性が高すぎる、および低すぎる、好ましくは高すぎることに関する異常状態を処置する方法；例えば接触超過敏性やアトピー性皮膚炎のような炎症性皮膚炎を含む、慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、または移植拒否反応；およびAIDSや癌を含む、重要な病理学的な要素が免疫抑制である疾患を処置する方法を提供する。該方法は、該処置を必要とする患者に、例えば上記のA)、B)、またはC)の方法によって提供される、本発明によるポリペプチドに対するアゴニストまたはアンタゴニストを、例えば薬学的に許容され得る賦形剤と組み合わせて、治療上効果的な量投与することを含む方法；または該処置を必要とする患者に、本発明によるポリペプチドの可溶形を、例えば薬学的に許容され得る賦形剤と組み合わせて、治療上効果的な量投与することを含む。

【0069】

本発明による医薬組成物の全身への投薬の望ましい形態は、注射、典型的には静脈注射を含む。皮下注射、筋肉注射、または腹膜注射のような、他の注射経路も用い得る。全身への投薬の代替方法は、例えば胆汁塩、フシジン酸、または他の洗浄剤のような浸透剤を用いた、粘膜の投薬や腹膜の投薬を含む。さらに、腸溶性製剤またはカプセル製剤で適切に処方されれば、経口の投薬もまた可能であり得る。本発明による組成物の投薬はまた、クリーム、軟膏、ジェルのような形態で、局所(topical)および/または局所(localized)であり得る。

【0070】

必要な用量の範囲は、本発明によるポリペプチドの選択、または本発明のポリペプチド、投薬経路、医薬組成物の性質、患者の状態の性質、診察した医師の判断に依存し得る。しかし、適切な用量は、0.1から1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (患者の重量)、例えば0.1から100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (患者の重量)の範囲であり得る。しかし、必要な用量の変化は、利用された化合物の多様性と、様々な投薬経路

の異なる効率を考慮することが予期され得る。例えば、経口の投薬は、静脈注射によって投薬されるよりも、より高い用量が必要であると予期される。この用量の変化は、例えば標準的な経験則に従って、適切に調整し得る。

【0071】

処置に用いられるポリペプチドはまた、該処置が必要な患者で、例えば上記のような“遺伝子治療”としてしばしば述べられる処置様式において、内因的に生成し得る。従って、例えば患者由来の細胞は、レトロウイルスのプラスミド・ベクターを用いることによって、例えば本発明によるポリペプチドをコードするための、DNAまたはRNAのようなポリヌクレオチドで、*ex vivo* で操作し得る。操作した細胞は、該処置が必要な患者に導入し得る。

【0072】

本明細書中では、下記の略号を用いる：

a a = アミノ酸；

D C = 樹状細胞；

L C = ランゲルハンス細胞

m A b = モノクローナル抗体；

n t = ヌクレオチド

【0073】

下記の実施例において、全ての温度は摂氏である。実施例に記載の、

- D C E P R 遺伝子 (D C E P R / S P L I C E 1 は、そのスプライシング変異体である)、または D C E P R ポリペプチド；
- D C T M F 遺伝子 (D C T M F / S P L I C E 1 は、そのスプライシング変異体である)、または D C T M F ポリペプチド；
- D C P L D 遺伝子、または D C P L D ポリペプチド；
- D C I G R 遺伝子 (D C I G R / S P L I C E 1 と D C I G R / S P L I C E 2 は、そのスプライシング変異体である)、または D C I G R ポリペプチド；
- D C L Y R 遺伝子、または D C L Y R ポリペプチド；および
- D C L E C 遺伝子 (D C L E C / S P L I C E 1 は、そのスプライシング変異体である)、または D C L E C ポリペプチド；

は、表1に示した相当する配列を有する。

【0074】

実施例1：相同性

DCEPR遺伝子の配列番号1および配列番号3を含むcDNAクローンは樹状細胞mRNAのライブラリーから単離されており、BLASTXアルゴリズムを使用したSWISSPROTたんぱく質データベースとの配列比較により、7経膜拡張G-たんぱく質結合受容体、特にオプシンサブファミリーとに相同であることが判明し、エンセファロプシン(Accession No. Q9Y344)が最も密接な相同物である。配列番号1のDCEPR遺伝子は、エンセファロプシンと98.2%の全体的な相同性を示すが、DCEPRポリペプチドの細胞質テイルの部分をコードする1123から1209の領域の短欠損を含む、特徴的差異を含む(配列番号2、アミノ酸375から402)。オプシン受容体のこのドメインは、受容体脱感作に厳密に関与し(Schertler, G. F., Eye 12 [1998] 504-510)、したがって、DCEPRポリペプチドのDC特異的シグナル伝達事象に寄与し得る。

【0075】

DCTMF遺伝子の配列番号5および配列番号7を含むcDNAクローンは樹状細胞mRNAのライブラリーから単離されており、BLASTXアルゴリズムを使用した比較により、4つのヘリックス膜貫通ドメインの膜貫通受容体であるテトラスパニンのファミリーと相同性であることが判明している。これらのドメインにおいて、DCTMFはTM4ファミリーの既知のメンバー、特にCD20たんぱく質(SWISSPROT accession no. Q13963、213アミノ酸重複で26.3%同一性)およびマウスFcεRI P-鎖(SWISSPROT accession no. P13386、200アミノ酸重複で31.0%同一性)と最高の相同性の程度を示す。

【0076】

DCPLD遺伝子の配列番号9を含むcDNAクローンは樹状細胞mRNAのライブラリーから単離されており、BLASTXアルゴリズムを使用した比較により、ホスファチジルオキリン、ホスファチジルイノシトールまたはホスファチダイエタノールアミン(phosphatidylethanolamin)のようなリン脂質の加水分解を触媒する酵素であるホスホリパーゼDと相同であることが判明している。DC

P L Dは、機能的にまだ十分に特徴付けされていないファミリーメンバー、すなわちH U - K 4たんぱく質 (SWISSPROT accession no. Q92853、437アミノ酸重複で47.1%同一性) およびマウスシュワン腫関連たんぱく質S A M - 9 (SWISSPROT accession no. O35405、434アミノ酸重複で47.9%同一性) と最高の相同性の程度を示す。

【0077】

D C I G R遺伝子の配列番号11および配列番号13および配列番号15を含むcDNAクローンは樹状細胞mRNAのライブラリーから単離されており、B L A S T Xアルゴリズムを使用した比較により、免疫グロブリン様受容体と相同であることが判明しており、S L A M (SWISSPROT accession no. Q13291、209アミノ酸重複で26.3%同一性) および2 B 4 (SWISSPROT accession no. Q9Y288、264アミノ酸重複で24.2%同一性) が最も密接なヒト相同物である。最も高い相同性の程度は、第2のC2 - 免疫グロブリン様細胞該ドメインに見られ、一方全3つのD C I G Rイソ型の細胞質テイルは、他のファミリーメンバーと異なる。配列番号13および配列番号14の対応するポリヌクレオチドに示す通りの、N末端に異なるVドメインを生成する更なるスプライス変異体も存在すると考えられる。

【0078】

D C L Y R遺伝子の配列番号17を含むcDNAクローンは樹状細胞mRNAのライブラリーから単離されており、B L A S T Xアルゴリズムを使用した比較により、免疫グロブリン様受容体のファミリーと相同性を有することが判明しており、L Y - 9 (TREMBL accession no. AAG14995、204アミノ酸重複で40.2%同一性) および19Aたんぱく質 (TREMBL accession no. Q9NY08、259アミノ酸重複で31.7%同一性) が最も密接なヒト相同物である。

【0079】

D C L E C遺伝子の配列番号19および配列番号21を含むcDNAクローンは樹状細胞mRNAのライブラリーから単離されており、B L A S T Xアルゴリズムを使用した比較により、C型レクチンと相同性を有することが判明しており、D C I R (TREMBL accession no. CAB54001、191アミノ酸重複で50.8%

同一性)が最も密接なヒト相同物であり、デクチン2 - アルファ (SWISSPROT accession no. AAF67177、201アミノ酸重複で51%同一性)が最も密接に関連するマウスたんぱく質である。C型レクチンに対する相同性は、細胞内シグナル伝達に重要なN末端細胞質ドメインを含まない。

【0080】

実施例2：配列決定

DCEPR、DCTMF、DCPLD、DCIGR、DCLYRおよびDCLLEC遺伝子の完全なcDNAは、以下の方法のいずれかにより得られ得る：

a) Rapid Amplification of cDNA Ends (RACE)は、5'末端を得るのに使用できる(Frohmanら、Proc. Nat. Acad. Sci USA 85 [1988] 8998-9002参照)。簡単に、特異的オリゴヌクレオチドをmRNAにアニールし、cDNA鎖の合成の引き金を引くのに使用する。mRNAとRNaseHの破壊に続き、ポリCアンカー配列をcDNAの3'末端に添加し、得られたフラグメントをアンチセンスプライマーおよびアンカー配列プライマーのネスト化されたセットを使用して増幅する。増幅フラグメントを適当なベクターにクローン化し、制限および配列分析に付す。

【0081】

b) ポリメラーゼ連鎖反応を使用して、二つのセットのプライマーを伴うネステッドPCRの連続ラウンドを使用したヒトcDNAライブラリー由来の5'の増幅に使用できる。アンチセンスプライマーの一つのセットは部分的cDNAの5'末端に特異的であり、プライマーの他のセットは、ベクター特異的配列とアニールする。増幅産物を適当なベクターにクローン化し、制限および配列分析に付す。

表1に詳述する遺伝子の対応する配列が得られる。

【0082】

実施例3：哺乳類細胞での発現

本発明のDCEPR、DCTMF DCIGR、DCLYRおよびDCLLEC遺伝子の受容体を、ヒト胎生期腎293 (HEK293)細胞または付着性CCL39またはdhfr CHO細胞のいずれかで発現させ、本発明のDCPLD遺

伝子をヒト胎生期腎293(HEK293)細胞または付着性CCL39またはdhfr CHO細胞または組換えバキュロウイルス感染Sf9細胞のいずれかで発現させる。発現ベクターは典型的に、強いプロモーター、例えば、CMV-IEおよびKosca配列ならびに抗生物質耐性遺伝子、例えばネオマイシンまたはゼオシンの顆粒に、5'および3'UTRがないコード領域を含む。細胞を個々の受容体cDNAでリポフェクチンによりトランスフェクトし、600から1000mg/mlのG418(ネオマイシン)または100から400mg/mlのゼオシンの存在下で選択する。3週間の選択後、個々のクローンを採取し、異なる分析のために増幅させる。ベクター単独でトランスフェクトしたHEK293またはCHO細胞は、陰性コントロールとして働く。個々の受容体を安定して発現する細胞系を単離するために、約96クローンを典型的に選択し、RT-PCR分析で分析する。受容体mRNAは、一般に、分析したG418耐性クローンの約50%に検出できる。

【0083】

PLDの発現のための組換えバキュロウイルスを標準法を使用して生成し、選択し、精製し増幅する。

【0084】

実施例4：DCEPRでのリガンドスクリーニング

推定受容体リガンドの集合物を、スクリーニングのために集める。収集物は：ヒト7経膜(7TM)受容体を介して作用することが知られているトランスミッター、ホルモンおよびケモカイン；哺乳類カウンターパートがまた同定されていない、7TM受容体、非哺乳類、生物学的活性ペプチドに対する推定アゴニストであり得る、天然に存在する化合物；および天然には見られないが、未知の天然リガンドで7TM受容体を活性化する化合物を含む。この収集物は、機能的(すなわち、カルシウム、cAMP、マイクロフィジオメーター(microphysiometer)、卵母細胞電気生理学等：下記参照)ならびに結合アッセイの両方を使用して、既知のリガンドに関するレセプターの初期スクリーニングに使用する。

【0085】

実施例5：リガンド結合アッセイ

リガンド結合アッセイは、受容体薬理学の確認のための直接オフを提供し、ハイスループット形式に適用できる、受容体のための精製リガンドは、結合試験のために高い特異的活性(50 - 2000 Ci / mmol)に放射標識される。ついで、測定を、放射標識がその受容体に対するリガンドのアッセイを減少しないような過程にする。緩衝液、イオン、pHおよびヌクレオチドのような他のモジュレーターのアッセイ条件は、膜および全細胞受容体源の両方に関して実行できるシグナル対ノイズ比を確立するように最適化する。これらのアッセイのために、特異的レセプター結合は、全会合放射活性から過剰の非標識競合リガンドの存在下で測定した放射活性を引いたものと定義する。可能な場合、1個以上の競合リガンドを残りの非特異的結合を定義するために使用する。

【0086】

実施例6：Xenopus卵母細胞における機能的アッセイ

本発明の遺伝子の受容体cDNA転写物をコードする直鎖化プラスミド鋳型由来のキャップRNAを、インビトロで標準的手順に従い、RNAポリメラーゼで合成する。インビトロ転写物を最終濃度0.2 mg / mlで水に懸濁する。卵巣葉を成熟雌ヒキガエルから除去し、V段階ろ胞除去卵母細胞を得、RNA転写物(10 ng / 卵母細胞)を、50 nlボラスで、マイクロインジェクション装置を使用して注入する。二つの電極電圧クランプを使用して、アゴニスト暴露にตอบสนองした個々のXenopus卵母細胞からの電圧を測定する。記録を無Ca²⁺ Barth培地で室温で行なう。Xenopus系は、リガンドの活性化のために、既知のリガンドおよび組織 / 細胞抽出物のスクリーニングに使用できる。

【0087】

実施例7：マイクロフィジオメトリック(microphysiometric)アッセイ

広範囲の2次メッセンジャーの活性化は、細胞からの少量の酸の噴出をもたらす。形成された酸は、細胞内シグナル伝達過程に燃料を供給するために必要な増加した代謝活性の結果として大きい。細胞の回りの培地のpH変化は非常に少ないが、CYTOSENSORマイクロフィジオメーター(Molecular Devices Ltd., Menlo Park, Calif., USA)で検出可能である。CYTOSENSORは、したがって、本発明のG-たんぱく質結合受容体のような細胞内シグナル伝達経路を

利用するエネルギーに結合した受容体の活性化の検出ができる。

【0088】

実施例8：抽出／細胞上清スクリーニング

まだ、同種活性化リガンド(アゴニスト)がないままである、多数の哺乳類受容体が存在する。したがって、これらのレセプターのための活性化リガンドは、今日まで同定されているリガンドバンクには含まれ得ない。したがって、本発明の7TM受容体はまた天然リガンドを同定するための組織抽出物に対して機能的にスクリーニングする(機能的スクリーニングとしてカルシウム、マイクロフィジオメーター、卵母細胞電気生理現象等を使用して)。陽性機能的応答を産する抽出物は、活性化リガンドが単離および同定されるまで、連続してサブフラクション化できる。

【0089】

実施例9：カルシウムおよびcAMP機能アッセイ

HEK293細胞に発現される7TM受容体は、PLCの活性化およびカルシウム移動および/またはcAMP刺激または阻害と機能的に結合することが示されている。受容体トランスフェクトしたまたはベクターコントロール細胞としてのHEK293細胞の基底カルシウムレベルは、通常、100nMから200nM範囲である。組換え受容体を発現するHEK293にfura2を負荷し、その日中に>150選択リガンドまたは組織/細胞抽出物をアゴニスト誘導カルシウム移動に関して評価する。同様に、組換え受容体を発現するHEK293細胞を、標準cAMP定量アッセイを使用して、cAMP生産の刺激または阻害に関して評価する。カルシウム一過性またはcAMP波動を提示するアゴニストを、ベクターコントロール細胞で試験し、応答が受容体を発現するトランスフェクトした細胞に独特であるかを決定する。

【0090】

実施例10：DCPLDの触媒的特性

組換えDCPLD遺伝子によりコードされる活性を測定するために、バキュロウイルス感染Sf9細胞を、標識基質 $[^3\text{H}]$ -PCの加水分解により遊離されるトリチウム化ヘッドグループ(例えば $[^3\text{H}]$ -コリン)の量を測定する、標準ヘッ

ドグループ遊離アッセイを使用して評価する。アッセイ手順は、放射標識PCからのコリンヘッドグループの遊離を測定し、Brown, Cell 75 (1993) 1137-1144に先に記載されたプロトコールに基づく。標準分離技術を使用して、細胞質および膜フラクションを非感染Sf9細胞または48時間、DCPLD発現バキュロウイルスベクターで感染させたSf9細胞から調製する。天然のバキュロウイルスベクターまたはPLC発現バキュロウイルス(コントロール)ベクターで暗線させたSf9細胞のPLDレベルを測定する。DCPLDのトランスフォファチジラーゼ(transphosphatidylase)としての機能を測定するために、アッセイを1級アルコールの存在下で行ない、ホスファチジル基の適当な基質からアルコール、例えばエタノールへの転移を触媒し、したがって $[^{32}\text{P}]$ -ホスファチジルエタノールを生成する。

【0091】

実施例11：DCPLDのRNA制御

LPS、TNF またはIL-10により誘導される樹状細胞の分化中のDCPLD活性のレベルを分析するために、DCPLD mRNAのレベルをRT-PCRで定量する。全RNAを樹状細胞から、グアニジンチオシアネート法(Chomczynski, Anal. Biochem. 162 [1992] 156-162)で活性化した後の種々の時点で単離する。RNAを、ランダムヘキサマー混合プライマーを使用して逆転写する。増幅サイクルの数を、産物増幅の指数速度を維持するために、個々のプライマーセットに関して決定する。増幅DNAフラグメントを1.5%アガロースゲルでの電気泳動に付し、臭化エチジウム染色により可視化する。バンドの強度をデンストメーターにより定量する。

【配列表】

SEQUENCE LISTING:**DCEPR nucleotide: SEQ ID NO:1**

ATGTA CT C G G G G A A C C G C A G C G G C G G C C A C G G C T A C T G G G A C G G C G G C G G
G G C C G C G G G C G C T A A G G G G C C G G C G C C G G G G A C A C T G A G C C C C G C G C
C C C T C T T C A G C C C C G G C A C C T A C G A G C G C C T G G C G C T G C T G C T G G G C T C C
A T T G G G C T G C T G G G C G T C G G C A A C A A C C T G C T G G T G C T C G T C C T C T A C T A
C A A G T T C C A G C G G C T C C G C A C T C C C A C T C A C C T C C T C C T G G T C A A C A T C A
G C C T C A G C G A C C T G C T G G T G T C C C T C T T C G G G G T C A C C T T T A C C T T C G T G
T C C T G C C T G A G G A A C G G C T G G G T G T G G G A C A C C G T G G G C T G C G T G T G G G A
C G G G T T T A G C G G C A G C C C T C T T C G G G A T T G T T T C A T T G C C A C C C T A A C C G
T G C T G G C C T A T G A A C G T T A C A T T C G C G T G G T C C A T G C C A G A G T G A T C A A T
T T T T C C T T G G C C T G G A G G G C C A T T A C C T A C A T C T G G C T C T A C T C A C T G G C
G T G G G C A G G A G C A C C T C T C C T G G G A T G G A A C A G G T A C A T C C T G G A C G T A C
A C G G A C T A G G C T G C A C T G T G G A C T G G A A T C C A A G G A T G C C A A C G A T T C C
T C C T T T G T G C T T T T C T T A T T T C T T G G C T G C C T G G T G G T G C C C C T G G G T G T
C A T A G C C C A T T G C T A T G G C C A T A T T C T A T A T T C C A T T C G A A T G C T T C G T T
G T G T G G A A G A T C T T C A G A C A A T T C A A G T G A T C A A G A T T T T A A A A T A T G A A
A A G A A A C T G C C C A A A A T G T G C T T T T T A A T G A T A T T C A C C T T C C T G G T C T G
T T G G A T G C C T T A T A T C G T G A T C T G C T T C T T G G T G G T T A A T G G T C A T G G T C
A C C T G G T C A C T C C A A C A A T A T C T A T T G T T T C G T A C C T C T T T G C T A A A T C G
A A C A C T G T A T A C A A T C C A G T G A T T T A T G T C T T C A T G A T C A G A A A G T T T C G
A A G A T C C C T T T T T G C A G C T T C T G T G C C T C C G A C T G C T G A G G T G C C A G A G G C
C T G C T A A A G A C C T A C C A G C A G C T G G A A G T G A A A T G C A G A T C A G A C C C A T T
G T G A T G T C A C A G A A A G A T G G G G A C A G G C C A A G A A A A A A G T G A C T T T C A A
C T C T T C T T C C A T C A T T T T T A T C G G C A C C A G T G A T G A A T C A C T G T C A G T T G
A C G A C A G C G A C A A A C C A A T G G G T C C A A A G T T G A T G T A A T C C A A G T T C G T
C C T T T G T A G G A A T G A A G A A T G G C A A C G A A A G A T G G G G C C T T A A A T T G G A T
G C C A C T T T T G G A C T T T C A T C A T A A G A A G T G T C T G G A A T A C C C G T T C T A T G
T A A T A T C A A C A G A A C C T T G T G G T C C A G C A G G A A A T C C G A A T T G C C C A T A T
G C T C T T G G G C C T C A G G A A G A G G T T G A A C A A A A C A A A T T C T T T T A A T T C A
A C G G G T G C T T T A C A T A A T G A A A A A C C A C T T G T G G C A C A C G A T G G G C A T C
T A A C A T C A T C A T C T T C T A A T G T G T T G G A G A T T T T C A T T T C A A A T A T A T T T
T T T A A A T T A C T C T A T T T T C C A A A C A C G T A A T G C A T T T T T C T C G A A A A T A
C C T T A C T G T A A A A T A A C T G T C G C G T A C A C A T G T G T G A A G T A G C T A G A A C

ATACTGAATTTTTTTTGTACTGTTGGACTCTATTCAGTGTTCATGTCCTAT
 ATCTGATCAAGTTATCAAGGAGATAATTCTAGAATGAAAAAGAAAATCCT
 CTTGGTGGAACCAAAAAGACGTTTTATATGTGCAGTATGACAAAGAGGAGT
 TTCAGAGACAACTTTGAATCCTTGTTCAGCCTGGAGACCAGCACCAGAGGA
 ATCTACAAGGCAAACCTCCCATATATTTGCTTCCCCCAAATTGCTGCCCT
 ACAGACTCAAAGCTCTTTTTCTTTGTTTTGTTTCTCTAAAAATTTAC
 TGTCTTTTGTTCGATGCTATATAAGCCAGGGAGTTCTAAGACGCCAGCTCT
 TTGAGATTTGCTCATTCCTTGTATTTCCACATATATATTACATATAACC
 CGCTAATAAATTTATGTTTGTTTTAAAAATGTGTC

DCEPR amino acid: SEQ ID NO:2

MYSGNRSGGHGYWDGGAAGAKGPAPAGTLPAPLFSPTYERLALLLGSIGLLGVGNL
 LVLVLYYKFQRLRTPHLLLVNLSLSDLLVSLFGVTFTFVSCLRNGWVWDTVGCVWDGFS
 GSLFGIVSIATPLTVLAYERYIRVVHARVINFSWAWRAITYIWLYSLAWAGAPLLGWNRYI
 LDVHGLGCTVDWKSNDANDSSFVLFVFLGCLVPLGVIAHCYGHILYSIRMLRCVEDLQT
 IQVIKILKYEKKLAKMCFMIFTFVLCWMPYIVICFLVVNGHGLVPTPTISIVSYLFAKS
 NTVYNPVIYVFMIRKFRSLLQLLCLRLRLRCQRPKDLPAAGSEMQRPIVMSQKDGDRP
 KKKVTFNSSSIIFIGTSDESLSVDDSDKTINGSKVDVIQVRPL

DCEPR/SPLICE 1 nucleotide: SEQ ID NO:3

AGCGCGCCGCGAGCCCCGCCGCAAGCTGAGCGCCTCCGCCCCG
 CCAGGCGCGCCGGCGCCGGCCATGTACTCGGGGAACCGCAG
 CGGCGGCCACGGCTACTGGGACGGCGGGCGGGCCGCGGGCGC
 TGAGGGGCGCGCCGGCGGGGACACTGAGCCCCGCGCCCCT
 CTTTCAGCCCCGGCACCTACGAGCGCCTGGCGCTGCTGCTGGG
 CTCCATTGGGCTGCTGGGCGTCGGCAACAACCTGCTGGTGCT
 CGTCCTCTACTACAAGTTCCAGCGGCTCCGCACTCCCCTCA
 CCTCCTCCTGGTCAACATCAGCCTCAGCGACCTGCTGGTGTC
 CCTCTTCGGGGTCACCTTTACCTTCGTGTCCTGCCTGAGGAA
 CGGCTGGGTGTGGGACACCGTGGGCTGCGTGTGGGACGGGT
 TAGCGGCAGCCTCTTCGhTTCGTTGTGTGGAAGATCTTCAGA
 CAATTCAAGTGATCAAGATTTTAAAAATGAAAAGAACTGG
 CCAAATGTGCTTTTTAATGATATTACCTTCCTGGTCTGTTGG
 ATGCCTTATATCGTGATCTGCTTCTTGGTGGGTTAATGGTAT
 TGGTCACCTGGTACTCCAACAATATCTATTG

DCEPR/SPLICE 1 amino acid: SEQ ID NO:4

ARREPRRKLASARQARRRRAMYSGNRSGGHGYWDGGAAGAEGPAPAGTLPAPLFSFG
 TYERLALLLGSIGLLGVGNLLVVLVLYYKFQRLRTPHLLLVNLSLSDLLVSLFGVTFTF
 VSCLRNGVWWDTVGCVWDGFGSGLFXSLCGRSSDNSSDQDFKI

DCTMF nucleotide: SEQ ID NO: 5

GAAGGGCTGATGAC'TTTCAGAAGATGAAGGTAAGTAGAAACCGTTGATGGGACTGAGAAA
 CCAGAGTTAAAACCTC'TTTGGAGCTTCTGAGGACTCAGCTGGAACCAACGGGCACAGTTG
 GCAACACCATCATGACATCACAACTGTTCCCAATGAGACCATCATAGTGCTCCCATCAA
 ATGTCATCAACTTCTCCCAAGCAGAGAAACCCGAACCCACCAACCAGGGGCAGGATAGCC
 TGAAGAAACATCTACACGCAGAAATCAAAGTTATTGGGACTATCCAGATCTTGTGTGGCA
 TGATGGTATTTGAGCTTGGGGATCATTTTGGCATCTGCTTCCTTCTCTCCAAATTTTACCC
 AAGTGACTTCTACACTGTTGAACTCTGCTTACCCATTCATAGGACCC'TTTTTTTTATCA
 TCTCTGGCTCTCTATCAATCGCCACAGAGAAAAGGTTAACCAAGCTTTTGGTGCCATAGCA
 GCCTGGTTGGAAGCATCTGAGTGCTCTGTCTGCCCTGGTGGGTTTCAATATCCTGTCTG
 TCAAACAGGCCACCTTAAATCCTGCCTCACTGCAGTGTGAGTTGGACAAAAATAATATAC
 CAAACAAGAAGTTATGTTTCTTACTTTTATCATGATTCACCTTTATACCACGGACTGCTATA
 CAGCCAAAAGCCAGTCTGGCTGGAACCTCTCTCTGATGCTGATTTGCACTCTGCTGGAAT
 TCTGCCCTAGCTGTGCTCACTGCTGTGCTGCGGTGGAAACAGGCTTACTCTGACTTCCCTG
 GGAGTGACTTTTCCCTGCCCTCACAGTTACATTGGTAATTTCTGGCATGTCCCTCAAAAATGA
 CTCATGACTGTGGATATGAAGAACTATTGACTTCTTAAGAAAAAAGGGAGAAATATTAAT
 CAGAAAGTTGATTCTTATGATAATATGGAAAAGTTAACCATTTATAGAAAAGCAAAGCTTG
 AGTTTCCTAAATGTAAGCTTTTAAAGTAATGAACATTAAAAAAAACCATTATTTCACTGT
 CAAAAAATAAAAAAAAAA

DCTMF amino acid: SEQ ID NO:6

MTSQPVFNETLIVLPSNVINFSQA EKPEPTNQGD SLKKHLHAEIKVIGTIQILCGMMVL
 SLGIILASASFSFNFTQVTSTLLNSAYPFIFGPFFFIISGSLSIATEKRLTKLLVHSSLV
 SILSALSALVGFIIILSVKQATLNPASLQCELDKNNIPTRSYVSYFYHDSLYTTDCYTAKA
 SLAGTLSLMLICTLLEFCLAVLTAVLRWKQAYSDFPGSVLFLPHSYIGNSGMSSKMTHTDC
 GYEELLTS

DCTMF/SPLICE 1 nucleotide: SEQ ID NO:7

GAAGGGCTGATGACTTTTCAGAAGATGAAGGTAAGTAGAAACCGTTGATGGGACTGAGAAA
CCAGAGTTAAAACCTCTTTGGAGCTTCTGAGGACTCAGCTGGAACCAACGGGCACAGTTG
GCAACACCATCATGACATCACAACCTGTTCCCAATGAGACCATCATAGTGCTCCCATCAA
ATGTCATCAACTTCTCCCAAGCAGAGAAAACCCGAACCCACCAACCAGGGGCAGGATAGCC
TGAAGAAACATCTACACGCAGAAATCAAAGTTATTGGGACTATCCAGATCTTGTGTGGCA
TGATGGTATTGAGCTTGGGGATCATTTTGGCATCTGCTTCCCTCTCTCCAAATTTTACCC
AAGTGACTTCTACACTGTTGAACTCTGCTTACCCATTCATAGGACCCTTTTTTTTTTATCA
TCTCTGGCTCTCTATCAATCGCCACAGAGAAAAGGTTAACCAAGCTTTTGGTGCATAGCA
GCCTGGTTGGAAGCATTCTGAGTGCTCTGTCTGCCCTGGTGGGTTTCATTATCCTGTCTG
TCAAACAGGCCACCTTAAATCCTGCCTCACTGCAGTGGAACTCTCTCTCTGATGCTGATT
TGCACTCTGCTGGAATTCTGCCTAGCTGTGCTCACTGCTGTGCTGCGGTGGAAACAGGCT
TACTCTGACTTCCCTGGGAGTGACTTTTCCCTGCCCTCACAGTTACATTGGTAATTCTGGC
ATGTCCTCAAAAATGACTCATGACTGTGGATATGAAGAACTATTGACTTCTTAAGAAAAA
AGGGAGAAATATTAATCAGAAAGTTGATTCTTATGATAATATGGAAAAGTTAACCATAT
AGAAAAGCAAAGCTTGAGTTTCCCTAAATGTAAGCTTTTAAAGTAATGAACATTAAAAAA
ACCATTATTTCACTGTCAAAAAAAAAAAAAAAAAA

DCTMF/SPLICE 1 amino acid: SEQ ID NO:8

MTSQPVPNETIIIVLPSNVINFSQAQKPEPTNQGDLSLKKHLHAEIKVIGTIQILCGMMVL
SLGIILASASFSNFTQVTSTLLNSAYPFIFGFFFFIISGSLSIATEKRLTKLLVHSSLVG
SILSALSALVGFIIISVKQATLNPASLQWNSLSDADLHSAGILPSCAHCCA AVETGLL

DCPLD nucleotide: SEQ ID NO:9

ATGCCGCCCCGCGCCCCGTGGGACAGAGAGGCTGGCACGTTGCAGGTCCTGGGAGCGCTG
GCTGTGCTGTGGCTGGGCTCCGTGGCTCTTATCTGCCCTCCTGTGGCAAGTGCCCCGTCT
CCCACCTGGGGCCAGGTGCAGCCCAAGGACGTGCCAGGTCCTGGGAGCATGGCTCCAGC
CCAGCTTGGGAGCCCCTGGAAGCAGAGGCCAGGCAGCAGAGGGACTCCTGCCAGCTTGTG
CTTGTGGAAAGCATCCCCAGGACCTGCCATCTGCAGCCGGCAGCCCCCTCTGCCAGCCT
CTGGGCCAGGCCTGGCTGCAGCTGCTGGACACTGCCAGGAGAGCGTCCACGTGGCTTCA
TACTACTGGTCCCTCACAGGGCCTGACATCGGGGTCAACGACTCGTCTTCCCAGCTGGGA
GAGGCTCTTCTGCAGAAGCTGCAGCAGCTGCTGGGCAGGAACATTTCCCTGGCTGTGGCC
ACCAGCAGCCCAGACTGGCCAGGACATCCACCGACTGCAGGTTCTGGCTGCCCGAGGT
GCCCATGTACGACAGGTGCCCATGGGGCGGCTCACCAGGGGTGTTTTGCACTCCAAATTC

TGGGTTGTGGATGGACGGCACATATACATGGGCAGTGCCAACATGGACTGGCGGTCTCTG
 ACGCAGGTGAAGGAGCTTGGCGCTGTCATCTATAACTGCAGCCACCTGGCCCAAGACCTG
 GAGAAGACCTTCCAGACCTACTGGGTAAGTGGGGGTGCCCAAGGCTGTCTCCCCAAAACC
 TGGCCTCAGAACTTCTCATCTCACTTCAACCGTTTCCAGCCCTTCCACGGCTCTTTGAT
 GGGTGTGCCACCACCTGCCTACTTCTCAGCGTCGCCACCAGCACTCTGTCCCCAGGGCCGC
 ACCCGGGACCTGGAGGCGCTGCTGGCGGTGATGGGGAGCGCCAGGAGTTCATCTATGCC
 TCCGTGATGGAGTATTTCCCCACCACGCGCTTCCAGCCACCCCCGAGGTACTGGCCGGTG
 CTGGACAACGCGCTGCGGGCGGCAGCCTTCGGCAAGGGCGTGCAGCGTGCAGCTGTGGTC
 GGCTGCGGACTCAACACGGACCCACCATGTTCCCTACCTGCGGTCCCTGCAGGCGCTC
 AGCAACCCCGCGGCCAACGTCTCTGTGGACGTGAAAAGTCTTCATCGTGCAGGTGGGGAAC
 CATTCCAACATCCCATTCAGCAGGGTGAACCACAGCAAGTTCATGGTACGGAGAAGGCA
 GCCTACATAGGCACCTCCAACCTGGTCGGAGGATTACTTTCAGCAGCACGGCGGGGTGGGC
 TTGGTGGTCAACCAGAGCCCTGGCGCGCAGCCCGCGGGGGCCACGGTGCAGGAGCAGCTG
 CGGCAGCTCTTTGAGCGGGACTGGAGTTCGCGCTACGCCGTCGGCCTGGACGGACAGGCT
 CCGGGCCAGGACTGCGTTTTGGCAGGGCTGAGGGGGCCCTCTTTTCTCTCGGCGACCCCG
 CCCCCACGCGCCCTCCCTCTGACCCCGCCTGGGCTTCAGCCGCTTCTCCCGCAAGC
 AGCCCGGGTCCGCACTGCGCCAGGAGCCGCTGCGACCGCCGGGCGTCGCAAACCGCCC
 GCCTGCTCTCTGATTTCCGAGTCCAGCCCCCTGAGCCCCACCTCCTCCAGGGAGCCCT
 CCAGGAAGCCCCCTCCCTGACTCCTGGCCACAGGCCAGGCCATAAAAAAACTCGTGGCT
 TCAAAAAAAAAAAAAAAAAA

DCPLD amino acid: SEQ ID NO:10

MPPRRPWDREAGTLQVLGALAVLWLGVALICLLWQVPRPPTWGQVQPKDVPRSWEHGSS
 PAWEPLEAEARQQRDSCQLVLVESIPQDLPSAAGSPSAQPLGQAWLQLLDTAQESVHVAS
 YYWSLTGPDIGVNDSSSQLGEALLQKLQQLLGRNISLAVATSSPTLARTSTDLOVLAARG
 AHVRQVPMGRLTRGVLHSKFWVVDGRHIYMGSANMDWRSLTQVKELGAVIYNCSHLAQDL
 EKTFTQYWVLGVPKAVLPKTPQNFSSHFNRFPFHGLFDGVPPTAYFSASPPALCPQGR
 TRDLEALLAVMGSAQEFIYASVMEYFPPTTRFSHPRYWPVLDNALRAAAFGRGVRVRLLV
 GCGLNTDPTMFPYLRSLQALSNPAAVNSVDVKVFIYPVGNHSNIPFSRVNHSKFMVTEKA
 AYIGTSNWSYDYFSSSTAGVGLVVTQSPGAQPAGATVQEQRLRQLFERDWSRYAVGLDGQA
 PGQDCVWQG

DCIGR nucleotide: SEQ ID NO:11

ATGGTCATGAGGCCCTGTGGAGTCTGCTTCTCTGGGAAGCCCTACTTCC
CATTACAGTTACTGGTGCCCAAGTCTGAGCAAAGTCGGGGGCTCGGTGC
TGCTGGTGGCAGCGCGTCCCCCTGGCTTCCAAGTCCGTGAGGCTATCTGG
CGATCTCTCTGGCCTTCAGAAGAGCTCCTGGCCACGTTTTTCCGAGGCTC
CCTGGAGACTCTGTACCATTCCCGCTCCTGGGCCGAGCCCAGCTACACA
GCAACCTCAGCCTGGAGCTCGGGCCGCTGGAGTCTGGAGACAGCGGCAAC
TTCTCCGTGTGATGGTGGACACAAGGGGCCAGCCCTGGACCCAGACCCT
CCAGCTCAAGGTGTACGATGCAGTGCCAGGCCCGTGGTACAAGTGTTC
TTGCTGTAGAAAGGGATGCTCAGCCCTCCAAGACCTGCCAGGTTTTCTTG
TCCTGTGGGGCCCCAACATCAGCGAAATAACCTATAGCTGGCGACGGGA
GACAACCATGGACTTTGGTATGGAACCACACAGGCTCTTCACAGACGGAC
AGGTGCTGAGCATTTCCTGGGACCAGGAGACAGAGATGTGGCCTATTC
TGCAATTGCTCCAACCCTGTGAGTGGGACTTGGCCACAGTCACGCCCTG
GGATAGCTGTCATCATGAGGCAGCACCAGGGAAGGCCTCCTACAAAGATG
TGCTGCTGGTGGTGGTGCCTGTCTCGCTGCTCCTGATGCTGGTTACTCTC
TTCTCTGCCCTGGCACTGGTGGCCCTGCTCAGGGAAAAAGAAAAAGGATGT
CCATGCTGACAGAGTGGGTCCAGAGACAGAGAACCCCTTGTGCAGGATC
TGCCATAAAGGACAATATGAAC TGATGCCTGGACTATCAGTAACCCACT
GCACAGGCACACGATGCTCTGGGACATAACTGGTGCCTGGAAATCACCAT
GGTCCATCATATCTCCCATGGGAATCCTGTCTCTGCCTCGAAGGAGCAGCCT
GGGCAGCCATCACACCACGAGGACAGGAAGCACCAGCAGCTTTCACACCT
CCCCCTCCCTCTCCCATCTTCTCATATCCTGGCTCTTCTCTGGGCAAGA
TGAGCCAAGCAGAACATTCATCCAGGACACTGGAAGTTCTCCAGGATCC
AGATCCATGGGGACATTAATAGTCCAAGGCATTCCCTCCCCCACCCTAT
TCATAAAGTATTAACCAACTGGCACCAAGGAATTGCCTCCAGCCTGAGTC
CTAGGCTCTAAAAGATATTACATATTTGAACTAATAGAGGAACTCTGAGT
CACCCATGCCAGCATCAGCTTCAGCCCCAGACCCTGCAGTTTGAGATCTG
ATGCTTCCTGAGGGCCAAGGCATTGCTGTAAGAAAAGGTCTAGAAATAGG
TGAAAGTGAGAGGTGGGGACAGGGGTTTTCTCTTTCTGGCCTAAGGACTT
TCAGGTAATCAGAGTTCATGGGCCCTCAAAGGTAAATTCAGTGTGTAGAC
ACCGAGGATGGTTGACAACCCATGGTTGAGATGGGCACCGTTTTGTCAGGA
AACACCATATTAATAGACATCCTCACCATCTCCATCCGCTCTCACGCCTC
CTGCAGGATCTGGGAGTGAGGGTGGAGAGTCTTTCCTCACGCTCCAGCAC
AGTGGCCAGGAAAAGAAATACTGAATTTGCCCCAGCCAACAGGACGTTCT

TGCACAACCTTCAAGAAAAGCAGCTCAGCTCAGGATGAGTCTTCCTGCCTG
 AACTGAGAGAGTGAAGAACCATAAACGCTATGCAGAAGGAACATTATG
 GAGAGAAAGGGTACTGAGGCACTCTAGAATCTGCCACATTCATTTTCAA
 TGCAAAATGCAGAAGACTTACCTTAGTTCAAGGGGAGGGGACAAAGACCCC
 ACAGCCCAACAGCAGGACTGTAGAGGTCACTCTGACTCCATCAAACCTTT
 TATTGTGGCCATCTTAGGAAAATACATTTCTGCCCCTGAATGATTCTGTCT
 AGAAAAGCTCTGGAGTATTGATCACTACTGGAAAAACACTTAAGGAGCTA
 AACTTACCTTCGGGGATTATTAGCTGATAAGGTTACAGTTTCTCTCACC
 CAGGTGTAACGGATTTTTTCTGGGGCCTCAATCCAGTCTTGATAACAGC
 GAGGAAAGAGGTATTGAAGAAACAGGGGTGGGTTTGAAGTACTATTTTCC
 CAGGGTGGCTTCAATCTCCCCACCTAGGATGTAGCCCTGTCCAAGGACC
 TTCCCTCTTCTCCCCAGTTCTGGGCAATCACTTCACCTTGGACAAAGGA
 TCAGCACAGCTGGCCTCCAGATCCACATCACCCTCTTCCACTCGATTGT
 TCCCAGATCCTCCCTGCCTGGCCTGCTCAGAGGTTCCTGTTGGTAACCT
 GGCTTTATCAAATTTCTCATCCCTTTCCCACACCCACTTCTCTCCTATCAC
 CTTCCCCAAGATTACCTGAACAGGGTCCATGGCCACTCAACCTGTCAGC
 TTGCACCATCCCCACCTGCCACCTACAGTCAGGCCACATGCCTGGTCACT
 GAATCATGCAAACTGGCCTCAGTCCCTAAAAATGATGTGGAAAGGAAAG
 CCCAGGATCTGACAATGAGCCCTGGTGGATTTGTGGGGAAAAAATACACA
 GCACTCCCCACCTTTCTTTTCGTTTCATCTCCAGGGCCCCACCTCAGATCAA
 AGCAGCTCTGGATGAGATGGGACCTGCAGCTCTCCCTCCACAAGGTGACT
 CTTAGCAACCTCATTTTCGACAGTGGTTTGTAGCGTGGTGCACCAGGGCCT
 TGTGAAACAGATCCACACTGCTCTAATAAAGTTCCCATCCTTAATGAAAA
 CC

DCIGR amino acid: SEQ ID NO:12

MVM^{LR}PLWSLLLWEALLPITVTGAQVLSKVGGSVLLVAARPPGFQVREAIWRS^{LR}LWPSEELLA
 TFFRGSLETTYHSRFLGRAQLHSNLSLELGPLES^{LR}SGNSVLMVDTRGQ^{LR}PWTQTLQLKV
 YDAVPRPVQVFI^{LR}AVERDAQPSKTCQVFLSCWAPNI^{LR}SEITYSWRRET^{LR}TMDFGMEPHRLFT
 DGQVLSISLPGDRDVAYS^{LR}CI^{LR}VSNPVS^{LR}WDLATVTPWDSCHHEA^{LR}APGKASYKDVLLVVPV
 SLLLMLVTLFSAWHWCPCSGKKKKDVHADRVGPETENPLVQDL^{LR}P

DCIGR/SPLICE 1 nucleotide: SEQ ID NO:13

TCGCTCGCAGTCCCCTTGCCGACCCCGGTTTTCTTGTCCCTGTTGGGCC
CCCAACATCAGCGAAATAACCTATAGCTGGCGACGGGAGACAACCATGGA
CTTTGGTATGGAACCACACAGGCTCTTACAGACGGACAGGTGCTGAGCA
TTTCCCTGGGACCAGGAGACAGAGATGTGGCCTATTCCCTGCATGTCCTCC
AACCCGTGTCAGCTGGGACTTGGCCACAGTCACGCCCTGGGATAGCTGTCA
TCATGAGGCAGCACCAGGGAAGGCCTCCTACAAAGATGTGCTGCTGGTGG
TGGTGCCTGTCTCGCTGCTCCTGATGCTGGTTACTCTCTTCTCTGCCTGG
CACTGGTGGCCCTGCTCAGGAAAACCATATTAATAGACATCCTCACCAT
CTCCATCCGCTCTCACGCCTCCTGCAGGATCTGGGAGTGAGGGTGGAGAG
TCTTTCCTCACGCTCCAGCACAGTGGCCAGGAAAAGAAATACTGAATTTG
CCCCAGCCAACAGGACGTTCTTGCACAACCTTCAAGAAAAGCAGCTCAGCT
CAGGATGAGTCTTCCCTGCCTGAAACTGAGAGAGTGAAGAACCATAAAACG
CTATGCAGAAGGAACATTATGAGAGAGAAAAGGTTACTGAGGCACCTTAGAA
TCTGCCACATTCATTTTCAAATGCAAATGCAGAAGACTTACCTTAGTTCA
AGGGGAGGGGACAAAGACCCCCACAGCCCAACAGCAGGACTGTAGAGGTCA
CTCTGACTCCATCAAACCTTTTTATTGTGGCCATCTTAGGAAAATACATTC
TGCCCCCTGAATGATTCTGTCTAGAAAAGCTCTGGAGTATTGATCACTACT
GGAAAACACTTAAGGAGCTAAACTTAGCTTCGGGGATTATTAGCTGATA
AGGTTACAGTTTTCTCTCACCCAGGTGTAACCTGGATTTTTTCTGGGGCCT
CAATCCAGTCTTGATAACAGCGAGGAAAAGAGGTATTGAAGAAAACAGGGT
GGGTTTGAAGTACTATTTTCCAGGGTGGCTTCAATCTCCCACCTAGGA
TGTCAGCCCTGTCCAAGGACCTTCCCTCTTCTCCCCAGTTCCTGGGCAAT
CACTTACCTTGGACAAAGGATCAGCACAGCTGGCCTCCAGATCCACATC
ACCACTCTTCCACTCGATTGTTCACAGATCCTCCCTGCCTGGCCTGCTCA
GAGGTTCCCTGTTGGTAACCTGGCTTTATCAAATCTCATCCCTTTCCCA
CACCCACTTCTCTCCTATCACCTTCCCCAAGATTACCTGAACAGGGTCC
ATGGCCACTCAACCTGTGAGCTTGCACCATCCCCACCTGCCACCTACAGT
CAGGCCACATGCCTGGTCACTGAATCATGCAAACTGGCCTCAGTCCCTA
AAAATGATGTGGAAAGGAAAGCCAGGATCTGACAATGAGCCCTGGTGGGA
TTTGTGGGAAAAAATACACAGCACTCCCCACCTTTCTTTTCGTTTCATCTC
CAGGGCCCCACCTCAGATCAAAGCAGCTCTGGATGAGATGGGACCTGCAG
CTCTCCCTCCACAAGGTGACTCTTAGCAACCTCATTTTCGACAGTGGTTTTG
TAGCGTGGTGCACCAGGGCCTTGTGTAACAGATCCACACTGCTCTAATAA
AGTTCCCATCCTTAAAAAATAAACAACCAAAAA

DCIGR/SPLICE 1 amino acid: SEQ ID NO:14

ARSPLADPPVFLSCWAPNISEITYSWRRETTMDFGMEPHRLFTDGQVLSISLGPGRDVA
 YSCIVSNPVSNDLATVTPWDSCHHEAAPGKASYKDVLVVPVSLLLMLVTLFSAWHWCP
 CSGNTILIDILTISIRSHASCRIWE

DCIGR/SPLICE 2 nucleotide: SEQ ID NO:15

GTAGAAAGGGATGCTCAGCCCTCCAAGACCTGCCAGGTTTTCTTGTCTCTG
 TTGGGCCCCCAACATCAGCGAAATAACCTATAGCTGGCGACGGGAGACAA
 CCATGGACTTTGGTATGGAACCACACAGCCTCTTCACAGACGGACAGGTG
 CTGAGCATTTCCCTGGGACCAGGAGACAGAGATGTGGCCTATTCTCTGCAT
 TGTCTCCAACCCTGTCAGCTGGGACTTGGCCACAGTCACGCCCTGGGATA
 GCTGTTCATCATGAGGCAGCACCAGGGAAGGCCTCCTACAAAGATGTGCTG
 CTGGTGGTGGTGCCTGTCTCGCTGCTCCTGATGCTGGTTACTCTCTTCTC
 TGCCTGGCACTGGTGCCCTGCTCAGGGCCCCACCTCAGATCAAAGCAGC
 TCTGGATGAGATGGGACCTGCAGCTCTCCCTCCACAAGGTGACTCTTAGC
 AACCTCATTTTCGACAGTGGTTTGTAGCGTGGTGCACCAGGGCCTTGTGTA
 ACAGATCCCACTGCTCTAATAAAGTTCCCATCCTTAATGACTCACTTGT
 CAACTAGTGGACTAATTAACCCCTCCACCAAAAAACACAAAGTGCTTCTG
 TGAGACCAATTTTGTGCTAATGAGCATTGAGACTGATGCTTTGTAAGTCA
 CACCACAACAAATATGATTGAGGGCGCTGCATGTGCTGGGTACATTTCT
 TGGCACTTGGGAATCAGTAGTCAAGCGAAACCCTTGCCTTTGAGAGTTTA
 TGGTCTGGATAATATAAATAAACAAGTAAGCATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

DCIGR/SPLICE 2 amino acid: SEQ ID NO:16

VERDAQPSKTCQVFLSCWAPNISEITYSWRRETTMDFGMEPHSLFTDGQVLSISLGPGRD
 DVAYSIVSNPVSNDLATVTPWDSCHHEAAPGKASYKDVLVVPVSLLLMLVTLFSAWH
 WCPCSGPHLRSKQLWMRWDLQLSLHKVTLNLIISTVVCVSVHQGLVEQIHTALIKFPSLM
 THLSTSGLINPPPKHKVLL

DCLYR nucleotide: SEQ ID NO:17

CTAGGAGCCTCCTAATGCAGTCTTCTGCACAGTCCCTGGGGACTGATCTGACTGANTCACA
 CCTCTGGGGCTGGGGCTGCTGACATGTGTGCCFTTCTTGGCTGCTTCTTCTCCTGCTG
 CTCCAGGAGGGCAGCCAAAGGAGACTCTGGAGATGGTGTGGATCCGAGGAAGTGGTTGCG

GTCCTTCAGGAGTCCATCAGCCTCCCCCTGGAAATACCACCAGATGAAGAGGTTGAGAAC
 ATCATCTGGTCCTCTCACAAAAGTCTTGCCACTGTGGTGCCAGGGAAAGAGGGACATCCA
 GCTACCATCATGGTGACCAATCCACACTACCAGGGCCAAGTGAGCTTCCTGGACCCAGC
 TATTCCTGCATATCAGCAATCTGAGCTGGGAGGATTCAGGGCTTTACCAAGCTCAAGTC
 AACCTGAGAACATCCCAGATCTCTACCATGCAGCAGTACAATCTATGTGTCTACCGATGG
 CTGTGAGAGCCCCAGATCACTGTGAACTTTGAGAGTTCTGGGGAAGGTGCCTGCAGTATG
 TCCCTGGTGTGCTCTGTGGAGAAGGCAGGCATGGATATGACCTACAGCTGGCTCTCCCGG
 GGGGATAGCACTTATACATTCATGAAGGCCCTGTCTCAGCACATCCTGGAGGCCGGGG
 GACAGTGCCTCTCTACACCTGCAGAGCCAACAACCCCATCAGCAACGTCAGTTCTTGC
 CCCATCCCTGATGGGCCCTTCTATGCAGATCCTAACTATGCTTCTGAGAAGCCTTCAACA
 GCCTTCTGCCTCCTGGCCAAGGGATTGCTCATCTTCTTGCTCTTGGTAATTCTGGCCATG
 GGACTCTGGGTCATCCGAGTCCAGAAAAGACACAAAATGCCAAGGATGAAGAAACTCATG
 AGAAACAGAATGAAATTGAGGAAGGAGCAAAGCCTGGCTCCAGCCCTGCCTGACTGCTC
 CTTGGGAACCCAGTCTGAGCTTGGTPTTCTTCCCAGCACCCAGAGAATCCTTCTCAGC
 TCTCTTCTTTCCAGGGGAAGGAGGTGCTCAGGGGTGGGTATCCAGAGAGCCATACTTCTG
 AGGGAAGACTGGCTGGCAATAAAGTCAAATTAAGTGACCACAACCTCTGCAGGAGCTGTGT
 TGGGTCTTCCGTCTCACTGGGTGGCTCTGGCAAAACCCACTCTGCTGTCTTTGCCCA
 ACTCCCAGTGCCTTCCCCCAAGTCCACGTGCTTTTTCAGGCCCTCCTTTGGGGAGAAGAG
 TGGGTCTAAAGGGCCCCCTCACAGGGAAGTTTGGTATGCTGTCACTCACCACCTATCCC
 GTTTTCCACCAACATGCTTGCTATTTGTTTCATCAGATAAGAAATGTGAGAGATTTCTTTG
 AACCTAACTGAACCTGTGACTTGAGAATTTCAAGGCATTTTGAA

DCLYR 1 amino acid: SEQ ID NO:18

MCAFPWLLLLLLLLLQEGSQRRLLWRWCGSEEVVAVLQESISLPLEIPPDEEVENI IWSSHKS
 LATVVPKKEGHPATIMVTNPHYQGQVSLDPSYSLHISNLWEDSGLYQAQVNLRTSQIS
 TMQQYNLCVYRWLSEFQITVNFESSGEGACSMSLVCSEKAGMDMTYSWLSRGDSTYTFH
 EGPVLSWVRPDSALS YTCRANNPISNVSSCPIPDGPFYADPNYASEKPSTAFCLLAKG
 LLIFLLLVLAMGLWVIRVQKRHKMPRMKKLMRNRMLRKEAKPGSSPA

DCLEC nucleotide: SEQ ID NO:19

ATGGCGCACACACCTCGGTGCTCTGTACAAGAGCCTCAAGACCGAGAGAAAGGACTCTGG
 TGGTTCAGTTGAAGGTCTGGTCCATGGCAGTCGTATCCATCTTGCTCCTCAGTGTCTGT
 TTCACTGTGAGTTCTGTGGTGCCTCACAAATTTTATGTATAGCAAAACTGTCAAGAGGCTG
 TCCAAGTTACGAGAGTATCAACAGTATCATCCAAGCCTGACCTGCGTCATGGAAGGAAAG

GACATAGAAGATTGGAGCTGCTGCCCAACCCCTTGGACTTCATTTTCAGTCTAGTTGCTAC
 TTTATTTCTACTGGGATGCAATCTTGGACTAAGAGTCAAAAAGAACTGTTCTGTGATGGGG
 GCTGATCTGGTGGTGATCAACACCAGGGAAGAACAGGATTTTCATCATTCAGAATCTGAAA
 AGAAATTCCTTCTTATTTTCTGGGGCTGTCAGATCCAGGGGGTCCGGCGACATTGGCAATGG
 GTTGACCAGACACCATAACAATGAAAATGTCACATTTCTGGCACTCAGGTGAACCCAATAAC
 CTTGATGAGCGTTGTGCGATAATAAATTTCCGTTCTTCAGAAGAATGGGGCTGGAATGAC
 ATTCACCTGTCATGTACCTCAGAAGTCAATTTGCAAGATGAAGAAGATCTACATATAAATG
 AAATATTTCTCCCTGGAAATGTGTTTGGGTTGGCATCCACCGTTGTAGAAAGCTAAATTGA
 TTTTTTAATTTATGTGTAAGTTTTGTACAAGGAATGCCCTAAAATGTTTCAGCAGGCTG
 TCACCTATTACACTTATGATATAATCCATTCAAAAAAAAAAAAAAAAAA

DCLEC amino acid: SEQ ID NO:20

MAHTPRCSVQEPQDREKGLWVFLKVVSMVVSILLLSVCFVSSVVPNFMYSKTVKRL
 SKLREYQQYHPSLTCVMEGKDIEDWSCCPTPWTFSQSSCYFISTGMQSWTKSQKNCVVMG
 ADLVVINTREEQDFLIQNLKRNSYFLGLSDPGRRHWQWVDQTPYNENVTFWHSGEPPN
 LDERCAIINFRSSEEWGWNDIHCHVPQKSICKMKKIYI

DCLEC/SPLICE 1 nucleotide: SEQ ID NO:21

CCGCCCCGCGTCCGAAGACCGAGAGAAAGGACTCTGGTGGTTCAGTTGA
 AGGTCTGGTCCATGGCAGTCGTATCCATCTTGCTCCTCAGTGTCTGTTTC
 ACTGTGAGTTCTGTGGTGCCTCACAATTTTATGTATAGCAAACTGTCAA
 GAGGCTGTCCAAGTTACGAGAGTATCAACAGTATCATCCAAGCCTGACCT
 GCGTCATGGAAGGAAAGGACATAGAAGATTGGAGCTGCTGCCCAACCCCT
 TGGACTTCATTTTCAGTCTAGTTGCTACTTTATTTCTACTGGGATGCAATC
 TTGGACTAAGAGTCAAAAAGAACTGTTCTGTGATGGGGCTGATCTGGTGG
 TGATCAACACCAGGGAAGAACAGGATTTTCATCATTCAGAATCTGAAAAGA
 AATTCCTTCTTATTTTCTGGGGCTGTCAGATCCAGGGGGTCCGGCGACATTG
 GCAATGGGTTGACCAGACACCATAACAATGAAAATGTCACATTTCTGGCACT
 CAGGTGAACCCAATAACCTTGATGAGCGTTGTGCGATAATAAATTTCCGTF
 TCTTCAGAAGAATGGGGCTGGAATGACATTTACTGTGATGTACCTCAGAA
 GTCAATTTGCAAGATGAAGAAGATCTACATATAAATGAAATATTTCTCCCT
 GGAAATGTGTTTGGGTTGGCATCCACCGTTGTAGAAAGCTAAATTTGATTT
 TTTAATTTATGTGTAAGTTTTGTACAAGGAATGCCCTAAAATGTTTCA
 GCAGGCTGTCACCTAATACACTTATGATATAATCCTTCAAAAAAAAAAAAAA

DCLEC/SPLICE 1 amino acid SEQ ID NO:22

PRPASEDREKGLWWFQLKVWSMAVVSILLLSVCFTVSSVVPHNFMYSKTVKRLSKLREYQ
QYHPSLTCVMEGKDIEDWSCCPTPWTSFQSSCYFISTGMQSWTKSQKNCSVMGADLVVIN
TREEQDFIIQNLKRNSSYFLGLSDPGRRHWQWVDQTPYNENVTFWHSGEPNNLDERCAI
INFRSSEEWGWNDIHCHVPQKSICKMKKIYI .

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No. PCT/EP 01/03542
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07K14/705 C12Q1/68	C12N15/12 G01N33/53
	C12N15/63 A61K38/17	C12N5/10 C07K16/28
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C12N A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, PAJ, EPO-Internal, BIOSIS, EMBL		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 28332 A (TAKASHIMA AKIRA ; UNIV TEXAS (US); ARIIZUMI KIYOSHI (US)) 2 July 1998 (1998-07-02) abstract page 4, line 1-9; examples 1,5 ---	1
X	US 5 792 628 A (BONMAN MICHAEL) 11 August 1998 (1998-08-11) abstract column 3, line 20-67 --- -/--	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 25 April 2002		Date of mailing of the international search report 31.07.2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Mateo Rose11, A.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/03542

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BLACKSHAW S ET AL: "ENCEPHALOPSIN: A NOVEL MAMMALIAN EXTRARETINAL OPSIN DISCRETELY LOCALIZED IN THE BRAIN" JOURNAL OF NEUROSCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 19, no. 10, 15 May 1999 (1999-05-15), pages 3681-3690, XP000907429 ISSN: 0270-6474 cited in the application Fig. 1 the whole document ---	1-6,8-17
X	WO 99 57270 A (INCYTE PHARMA INC ;PATTERSON CHANDRA (US); CORLEY NEIL C (US); YUE) 11 November 1999 (1999-11-11) abstract page 6, line 19 -page 9, line 7; example 1 SEQ.ID.N.3 and 19 ---	1-6,8-17
P,X	WO 00 43513 A (GLUCKSMANN MARIA ALEXANDRA ;MILLENNIUM PHARM INC (US)) 27 July 2000 (2000-07-27) abstract page 3, line 15 -page 4, line 30 SEQ.ID.N.1 and 2 ---	1-6,8-17
P,X	WO 00 77237 A (HUMAN GENOME SCIENCES INC ;ROSEN CRAIG A (US); RUBEN STEVEN M (US)) 21 December 2000 (2000-12-21) abstract page 39, line 13 -page 41, line 22 SEQ.ID.N.137 page 76-77 ---	1-6,8-17
P,X	WO 00 31108 A (MCDONALD TERRENCE P ;LIU QINGYUN (US); MERCK & CO INC (US)) 2 June 2000 (2000-06-02) page 1, line 9-14 page 2, line 24 -page 6, line 8 page 8, line 18 -page 9, line 13 page 12, line 32 -page 13, line 30; example 1 SEQ.ID.N.1 and 2 ---	1-6,8-17
T	DATABASE EMBL [Online] 17 April 2001 (2001-04-17) Database accession no. AF303588 XP002197377 Homo sapiens panopsin (OPN3) mRNA, complete cds. abstract -----	1-6,8-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 01/03542**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 17 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: **13 and 14**
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

1-6, 8-17 all partially

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 13 and 14

Claims 13 and 14 refer to an antagonist or agonist without giving a true technical characterization. Moreover, no such compounds are defined in the application. In consequence, the scope of said claims is ambiguous and vague, and their subject-matter is not sufficiently disclosed and supported (Art. 6 PCT)

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. Claims: 1-6,8-17 all partially

An isolated gene which is the DCEPR gene of SEQ.ID.N.1 and encoding a polypeptide of SEQ.ID.N.2 or splice variants thereof (gene of SEQ.ID.N.3 and polypeptide of SEQ.ID.N.4), an isolated polypeptide, an expression vector, an isolated host, a recombinant host cell, a diagnostic kit comprising the nucleic acid or the polypeptide of DCEPR, an antibody, an immunological/vaccine formulation (composition), a screening assay, a method of identifying an agonist or antagonist, an agonist or antagonist, a soluble form of the polypeptide, a pharmaceutical composition and a method for treating abnormal conditions related to the expression of the DCEPR gene.

2. Claims: 1-6,8-17 all partially

An isolated gene which is the DCTMF gene of SEQ.ID.N.5 and encoding a polypeptide of SEQ.ID.N.6 or splice variants thereof (gene of SEQ.ID.N.7 and polypeptide of SEQ.ID.N.8), an isolated polypeptide, an expression vector, an isolated host, a recombinant host cell, a diagnostic kit comprising the nucleic acid or the polypeptide of DCTMF, an antibody, an immunological/vaccine formulation (composition), a screening assay, a method of identifying an agonist or antagonist, an agonist or antagonist, a soluble form of the polypeptide, a pharmaceutical composition and a method for treating abnormal conditions related to the expression of the DCTMF gene.

3. Claims: 1-6,8-17 all partially and 7 completely

An isolated gene which is the DCPLD gene of SEQ.ID.N.9 and encoding a polypeptide of SEQ.ID.N.10, an isolated polypeptide, an expression vector, an isolated host, a recombinant host cell, a diagnostic kit comprising the nucleic acid or the polypeptide of DCPLD, an antibody, an immunological/vaccine formulation (composition), a screening assay, a method of identifying an agonist or antagonist, an agonist or antagonist, a soluble form of the polypeptide, a pharmaceutical composition and a method for treating abnormal conditions related to the expression of the DCPLD gene.

4. Claims: 1-6,8-17 all partially

An isolated gene which is the DCIGR gene of SEQ.ID.N.11 and encoding a polypeptide of SEQ.ID.N.12 or splice variants thereof (genes of SEQ.ID.N.13 (splice 1) and SEQ.ID.N.15

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

(splice 2) and polypeptides thereof: SEQ.ID.N.14 and SEQ.ID.N.16), an isolated polypeptide, an expression vector, an isolated host, a recombinant host cell, a diagnostic kit comprising the nucleic acid or the polypeptide of DCIGR, an antibody, an immunological/vaccine formulation (composition), a screening assay, a method of identifying an agonist or antagonist, an agonist or antagonist, a soluble form of the polypeptide, a pharmaceutical composition and a method for treating abnormal conditions related to the expression of the DCIGR gene.

5. Claims: 1-6,8-17 all partially

An isolated gene which is the DCLYR gene of SEQ.ID.N.17 and encoding a polypeptide of SEQ.ID.N.18, an isolated polypeptide, an expression vector, an isolated host, a recombinant host cell, a diagnostic kit comprising the nucleic acid or the polypeptide of DCLYR, an antibody, an immunological/vaccine formulation (composition), a screening assay, a method of identifying an agonist or antagonist, an agonist or antagonist, a soluble form of the polypeptide, a pharmaceutical composition and a method for treating abnormal conditions related to the expression of the DCLYR gene.

6. Claims: 1-6,8-17 all partially

An isolated gene which is the DCLEC gene of SEQ.ID.N.19 and encoding a polypeptide of SEQ.ID.N.20 or splice variants thereof (gene of SEQ.ID.N.21 and polypeptide of SEQ.ID.N.22), an isolated polypeptide, an expression vector, an isolated host, a recombinant host cell, a diagnostic kit comprising the nucleic acid or the polypeptide of DCLEC, an antibody, an immunological/vaccine formulation (composition), a screening assay, a method of identifying an agonist or antagonist, an agonist or antagonist, a soluble form of the polypeptide, a pharmaceutical composition and a method for treating abnormal conditions related to the expression of the DCLEC gene.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/03542

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9828332	A	02-07-1998	US 6046158 A	04-04-2000
			AU 5805698 A	17-07-1998
			EP 0952983 A2	03-11-1999
			JP 2001513624 T	04-09-2001
			WO 9828332 A2	02-07-1998
US 5792628	A	11-08-1998	AU 6553898 A	29-09-1998
			WO 9840485 A1	17-09-1998
WO 9957270	A	11-11-1999	AU 3668499 A	23-11-1999
			CA 2327355 A1	11-11-1999
			EP 1076696 A2	21-02-2001
			JP 2002513570 T	14-05-2002
			WO 9957270 A2	11-11-1999
WO 0043513	A	27-07-2000	AU 2734600 A	07-08-2000
			WO 0043513 A1	27-07-2000
WO 0077237	A	21-12-2000	AU 5174500 A	02-01-2001
			EP 1187931 A1	20-03-2002
			WO 0077237 A1	21-12-2000
WO 0031108	A	02-06-2000	EP 1133515 A1	19-09-2001
			WO 0031108 A1	02-06-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト' (参考)
A 6 1 P 37/04		C 0 7 K 14/705	4 C 0 8 4
43/00	1 1 1	16/28	4 C 0 8 5
C 0 7 K 14/705		16/40	4 H 0 4 5
16/28		C 1 2 N 1/15	
16/40		1/19	
C 1 2 N 1/15		1/21	
1/19		9/12	
1/21		C 1 2 Q 1/02	
5/10		1/68	A
9/12		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		C 1 2 R 1:91	
33/50		C 1 2 N 15/00	Z N A A
33/53		5/00	A
//(C 1 2 N 9/12		A 6 1 K 37/02	
C 1 2 R 1:91)			

(31)優先権主張番号 60/205,020

(32)優先日 平成12年5月18日(2000.5.18)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/205,769

(32)優先日 平成12年5月19日(2000.5.19)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/205,767

(32)優先日 平成12年5月19日(2000.5.19)

(33)優先権主張国 米国(US)

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

- (72)発明者 マルクス・ヤリッツ
オーストリア、アー - 1050ヴィーン、ライ
ンプレヒツドルファー・シュトラッセ3
/ 33番
- (72)発明者 ヒルマー・ラップ
アメリカ合衆国92130カリフォルニア州サ
ンディエゴ、イライジャ・コート・ナンバ
ー436、3830番
- (72)発明者 フランク・シュテファン・カルトフ
オーストリア、アー - 2353グントラムスト
ルフ、メートリンガーシュトラッセ3 / 6
番

F ターム(参考) 2G045 AA34 AA35 BB24 CB01 DA13
DA36 FB02 FB03
4B024 AA01 AA11 BA10 BA63 CA04
DA02 DA05 DA06 DA11 DA12
EA04 GA11 HA12 HA15
4B050 CC03 DD07 LL01 LL03
4B063 QA19 QA20 QQ08 QQ43 QQ44
QR08 QR42 QR56 QS25 QS34
QX02
4B065 AA01X AA57X AA72X AA90X
AA90Y AB01 BA02 CA24
CA29 CA44 CA45 CA46
4C084 AA02 AA07 AA13 AA17 BA01
BA08 BA22 BA23 CA18 CA25
NA14 ZB012 ZB092
4C085 AA03 BB11 CC03
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40
DA50 DA75 DA89 EA20 EA31
EA50 FA72 FA74

专利名称(译)	有机化合物		
公开(公告)号	JP2003530833A	公开(公告)日	2003-10-21
申请号	JP2001571704	申请日	2001-03-28
[标]申请(专利权)人(译)	瑞士商诺华公司		
申请(专利权)人(译)	诺华股份公司		
[标]发明人	グートルンベルナー ウィリアムエフフェアーズ マルクスヤリツ ヒルマーラップ フランクシュテファンカルトフ		
发明人	グートルン・ベルナー ウィリアム・エフ・フェアーズ マルクス・ヤリツ ヒルマー・ラップ フランク・シュテファン・カルトフ		
IPC分类号	G01N33/50 A01N25/02 A61K38/00 A61K39/00 A61K45/00 A61K48/00 A61P37/04 A61P43/00 C07H15/04 C07K14/47 C07K14/705 C07K16/28 C07K16/40 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N9/12 C12N9/20 C12N15/09 C12N15/12 C12Q1/02 C12Q1/68 C12R1/91 G01N33/15 G01N33/53		
CPC分类号	C07H15/04 A01N25/02 A61K38/00 A61K39/00 C07K14/47 C07K14/705 C07K14/70507 C07K14/7056 C12N9/20		
FI分类号	A61K39/00.H A61K45/00 A61K48/00 A61P37/04 A61P43/00.111 C07K14/705 C07K16/28 C07K16/40 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N9/12 C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D C12R1/91 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.A A61K37/02		
F-TERM分类号	2G045/AA34 2G045/AA35 2G045/BB24 2G045/CB01 2G045/DA13 2G045/DA36 2G045/FB02 2G045/FB03 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA10 4B024/BA63 4B024/CA04 4B024/DA02 4B024/DA05 4B024/DA06 4B024/DA11 4B024/DA12 4B024/EA04 4B024/GA11 4B024/HA12 4B024/HA15 4B050/CC03 4B050/DD07 4B050/LL01 4B050/LL03 4B063/QA19 4B063/QA20 4B063/QQ08 4B063/QQ43 4B063/QQ44 4B063/QR08 4B063/QR42 4B063/QR56 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065/AA72X 4B065/AA90X 4B065/AA90Y 4B065/AB01 4B065/BA02 4B065/CA24 4B065/CA29 4B065/CA44 4B065/CA45 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA07 4C084/AA13 4C084/AA17 4C084/BA01 4C084/BA08 4C084/BA22 4C084/BA23 4C084/CA18 4C084/CA25 4C084/NA14 4C084/ZB012 4C084/ZB092 4C085/AA03 4C085/BB11 4C085/CC03 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045/DA75 4H045/DA89 4H045/EA20 4H045/EA31 4H045/EA50 4H045/FA72 4H045/FA74		
优先权	60/192934 2000-03-29 US 60/205026 2000-05-18 US 60/205020 2000-05-18 US 60/205769 2000-05-19 US 60/205767 2000-05-19 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

树突状细胞 (DC) 基因 , 多肽及其在鉴定化合物中的功能 , 这些化合物是DC多肽的激动剂 (拮抗剂) 和DC多肽的激动剂 (拮抗剂) 。

表 1

遺伝子名	配列	
	ヌクレオチド	アミノ酸
DCEPR	配列番号 1	配列番号 2
DCEPR/SPLICE 1	配列番号 3	配列番号 4
DCTMF	配列番号 5	配列番号 6
DCTMF/SPLICE 1	配列番号 7	配列番号 8
DCPLD	配列番号 9	配列番号 10
DCIGR	配列番号 11	配列番号 12
DCIGR/SPLICE 1	配列番号 13	配列番号 14
DCIGR/SPLICE 2	配列番号 15	配列番号 16
DCLYR	配列番号 17	配列番号 18
DCLEC	配列番号 19	配列番号 20
DCLEC/SPLICE 1	配列番号 21	配列番号 22