

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) **公表特許公報** (A) (11)特許出願公表番号

特表2002 - 543785

(P2002 - 543785A)

(43)公表日 平成14年12月24日(2002.12.24)

(51) Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ド* (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 0 1 K 67/027	
A 0 1 K 67/027		A 6 1 K 31/711	
A 6 1 K 31/711		35/76	
31/715		45/00	
35/76		48/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 (全176数) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2000 - 616346(P2000 - 616346)	(71)出願人	インサイト・ゲノミックス・インコーポレイテッド アメリカ合衆国カリフォルニア州94304・パロアルト・ポータードライブ 3160
(86)(22)出願日	平成12年5月10日(2000.5.10)	(72)発明者	バンドマン、オルガ アメリカ合衆国カリフォルニア州94043・マウンテンビュー・アンナアベニュー 366
(85)翻訳文提出日	平成13年11月9日(2001.11.9)	(72)発明者	ヒルマン、ジェニファー・エル アメリカ合衆国カリフォルニア州94040・マウンテンビュー・#12・モンロードドライブ 230
(86)国際出願番号	PCT/US00/12811	(74)代理人	弁理士 大島 陽一
(87)国際公開番号	W000/68380		
(87)国際公開日	平成12年11月16日(2000.11.16)		
(31)優先権主張番号	60/133,643		
(32)優先日	平成11年5月11日(1999.5.11)		
(33)優先権主張国	米国(US)		
(31)優先権主張番号	60/150,409		
(32)優先日	平成11年8月23日(1999.8.23)		
(33)優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 細胞外マトリックス及び接着関連タンパク質

(57)【要約】

本発明は、細胞外マトリックス及び接着関連タンパク質 (EXMAD) 及びEXMADをコードするポリペプチドを提供する。本発明はまた、発現ベクター及び宿主細胞、抗体、アゴニスト、アンタゴニストを提供する。更に本発明は、EXMADの発現に関連する疾患の診断方法や治療方法、または予防方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 単離されたポリペプチドであって、

a) SEQ ID NO:1乃至SEQ ID NO:25 (SEQ ID NO:1 - 25) からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、

b) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有する自然発生のアミノ酸配列と、

c) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、

d) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むことを特徴とする単離されたポリペプチド。

【請求項2】 SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択された請求項1の単離されたポリペプチド。

【請求項3】 請求項1のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項4】 SEQ ID NO:26 - 50からなる一群から選択された請求項3の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項5】 請求項3のポリヌクレオチドに機能的に結合されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチド。

【請求項6】 請求項5の組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞。

【請求項7】 請求項5の組換えポリヌクレオチドを含む遺伝子組換え生物。

【請求項8】 請求項1のポリペプチドを作製する方法であって、

a) 前記ポリペプチドの発現に好適な条件の下で、請求項1のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に結合されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞を培養するステップと、

b) そのように発現したポリペプチドを回収するステップとを含むことを特徴とする請求項1のポリペプチドの作製方法。

【請求項9】 請求項1のポリペプチドに特異的に結合する単離された抗体。

【請求項10】 単離されたポリヌクレオチドであって、

- a) SEQ ID NO:26 - 50からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、
- b) SEQ ID NO:26 - 50からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と少なくとも90%の配列同一性を有する自然発生のポリヌクレオチド配列と、
- c) 前記a)に相補的なポリヌクレオチド配列と、
- d) 前記b)に相補的なポリヌクレオチド配列と、
- e) 前記a) - d)のRNA等価物とで構成される一群から選択されたポリヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチド。

【請求項11】 請求項10のポリヌクレオチドの少なくとも60個の連続するヌクレオチドを含む単離されたポリヌクレオチド。

【請求項12】 サンプルにおいて、請求項10のポリヌクレオチド配列を有する標的ポリヌクレオチドを検出する方法であって、

- a) 前記サンプルにおいて、前記標的ポリヌクレオチドと相補的な配列を含む少なくとも16個の連続するヌクレオチドを含むプローブと前記サンプルとをハイブリダイズするステップであって、前記プローブと前記標的ポリヌクレオチドとによってハイブリダイゼーション複合体が形成される条件の下で、前記プローブが前記標的ポリヌクレオチドと特異的にハイブリダイズする、該ステップと、
- b) 前記ハイブリダイゼーション複合体の存在の有無を検出し、存在する場合には随意選択でその収量を測定するステップとを含むことを特徴とする標的ポリヌクレオチドの検出方法。

【請求項13】 前記プローブが少なくとも30個の連続するヌクレオチドを含むことを特徴とする請求項12に記載の方法。

【請求項14】 前記プローブが少なくとも60個の連続するヌクレオチドを含むことを特徴とする請求項12に記載の方法。

【請求項15】 有効量の請求項1のポリペプチド及び医薬的に容認できる賦形剤を含む医薬品組成物。

【請求項16】 機能的EXMAD（細胞外マトリックス及び接着関連タンパ

ク質である精製されたポリペプチド)の発現の低下に関連する疾患やその症状の治療方法であって、請求項15の医薬品組成物をそのような治療が必要な患者に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

【請求項17】 請求項1のポリペプチドのアゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、

- a) 請求項1のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、
- b) 前記サンプルのアゴニスト活性を検出するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項18】 請求項17のスクリーニング方法によって同定されたアゴニスト化合物及び医薬的に容認できる賦形剤を含む医薬品組成物。

【請求項19】 機能的EXMADの発現の低下に関連する疾患やその症状の治療方法であって、請求項18の医薬品組成物をそのような治療が必要な患者に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

【請求項20】 請求項1のポリペプチドのアンタゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、

- a) 請求項1のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、
- b) 前記サンプルのアンタゴニスト活性を検出するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項21】 請求項20のスクリーニング方法によって同定されたアンタゴニスト化合物及び医薬的に容認できる賦形剤を含む医薬品組成物。

【請求項22】 機能的EXMADの過剰な発現に関連する疾患やその症状の治療方法であって、請求項21の医薬品組成物をそのような治療が必要な患者に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

【請求項23】 請求項4の配列を含む標的ポリヌクレオチドの発現量を効果的に変化させる化合物をスクリーニングする方法であって、

- a) 前記標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、
- b) 前記標的ポリヌクレオチドの発現の変化を検出するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****(発明の技術分野)**

本発明は、細胞外マトリックス及び接着関連タンパク質の核酸配列及びアミノ酸配列、並びにこれらの配列を用いた細胞増殖及び免疫異常、生殖障害、ニューロンの疾患、遺伝障害の診断及び治療、予防に関連する。

【0002】**(発明の背景)****(細胞外マトリックスタンパク質)**

細胞外マトリックス(ECM)は、細胞から細胞外空間に分泌される糖タンパク質、多糖類、プロテオグリカン、及びその他の高分子の複合的なネットワーク(複雑な集合体)である。ECMは、細胞表面との密接な関連を維持し、細胞の形、運動性、強度、弾性及び接着に強い影響を及ぼす支持ネットワークを提供する。実際、その周囲のマトリックスへの細胞の接着は、細胞とECMの固着を必要としない転移性腫瘍細胞を除く細胞の生存に必要である。従って、ECMが、成長調節及び転移における分子のメカニズムに重要な役割を果たすと考えられる(Reviewed in Ruoslahti, E. (1996) Sci. Am. 275:72-77.)。更に、ECMが、結合組織の構造や物理的な特性を決定し、胚発生及びパターン形成に関連した形態形成及びその他のプロセスに特に重要である。

【0003】**コラーゲン**

コラーゲンは、骨、歯、皮膚、靭帯、腱、軟骨、血管、及び基底膜の構造を構成するECMタンパク質のファミリーを含む。多数のコラーゲンタンパク質が同定されている。3つのコラーゲン分子が、鎖間ジスルフィド結合して互いに折りたたまれ、安定した三重らせんを形成する。これらの三重らせんの束が結合して筋原線維を形成する。コラーゲンの一次構造は、約1/3のX及びY残基がプロリンである数百もの(Gly-X-Y)反復から成る。巨大なアミノ酸側鎖を三重らせん構造に折りたたむことができないため、グリシンはらせんの形成に極めて重要である。これらの厳密な配列が必要であるため、コラーゲン遺伝子の突然変異は重

病を引き起こし得る。骨形成不全の患者の骨は、脆弱で骨折し易いため、重症の場合は、子宮内或いは出産で死亡することもある。エーラーズ - ダンロス症候群の患者の皮膚は弾性に富み過ぎ、関節は過剰に可動し、大動脈及び腸管は破裂し易い。軟骨形成不全の患者は低身長であり、目の疾患がある。アルポート症候群の患者は、血尿、感音性難聴、及び目の水晶体の奇形がある (Isselbacher, K.J. 他 (1994) Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill, Inc., New York, NY, pp. 2105-2117: and Creighton, T.E. (1984) Proteins, Structures and Molecular Principles, W.H. Freeman and Company, New York, NY, pp. 191-197を参照)。

【0004】

コレクチン (collectin) は、微生物に対する第一線の免疫応答において重要な役割を果たす球形のレクチンドメイン及びコラーゲン尾部を有する細胞外タンパク質である。末端のレクチンドメインによって、微生物上の糖残基に結合が可能であり、一方のコラーゲン尾部はファーゴサイト受容体もしくは補体系と相互作用する。コレクチンの例には、肺サーファクタントタンパク質SP-A及びSP-D (Kuroki, S.D. 他 (1998) J. Biol. Chem. 273:4783-4789) がある。

【0005】

エラスチン

エラスチン及び関連タンパク質は、皮膚、血管及び肺等の組織に弾性を与える。エラスチンは強い疎水性のタンパク質であって、プロリン及びグリシン残基の多い約750個のアミノ酸からなる。エラスチン分子は高度に架橋結合し、繊維やシート構造からなる広範な細胞外ネットワークを形成する。エラスチン繊維は、フィブリリン (fibrillin) を含む幾つかの糖タンパク質から構成されるマイクロフィブリルの鞘によって囲まれている。フィブリリンをコードする遺伝子における変異は、結合組織の欠陥によって特徴づけられる遺伝子疾患であるマルファン症候群を引き起こし得る。重症の場合は、大動脈が破裂し易くなる (Alberts, B. 他 (1994) Molecular Biology of the Cell, Garland Publishing, New York, NY, pp. 984-986を参照)。

【0006】

フィブロネクチン

フィブロネクチンは、全ての脊椎動物に見られる巨大なECM糖タンパク質である。フィブロネクチンは、それぞれが約2500個のアミノ酸を含む2つのサブユニットからなる2量体として存在する。それぞれのサブユニットは、多数のドメインを含む杆状構造に折り畳まれる。それらのドメインはそれぞれ、多数の反復モジュールを含む。III型フィブロネクチン反復が、その反復の中で最も一般的である。III型フィブロネクチン反復は約90個のアミノ酸の長さであり、その他のECMタンパク質、またはある種の細胞膜や細胞質タンパク質に見られる。更に、ある種のIII型フィブロネクチン反復は、アルギニン-グリシン-アスパラギン酸(RGD)からなる特徴的なトリペプチドを含む。このRGD配列は、他のECMタンパク質にも見られ、細胞表面受容体のインテグリンファミリーによって認識される。フィブロネクチンをコードする遺伝子の両方の複製の破壊によって、マウスの初期胚が死に至った。フィブロネクチン遺伝子に突然変異のある胎児は、脊索、体節、心臓、血管、神経管、胚体外構造の形成における欠陥を含む様々な形態の欠陥を示す(Alberts, 前出, pp. 986-987を参照)。

【0007】

ラミニン

ラミニンは、基底板の主な糖タンパク質成分であって、その上に位置する上皮細胞シート構造を支持する。ラミニンは、発生段階の胚で合成される初めのECMタンパク質の1つである。ラミニンは、ジスルフィド結合によって交差状に結合した3つのポリペプチド鎖からなる850キロダルトンのタンパク質である。ラミニンは、脈管形成にとって極めて重要であり、特に毛管の形成の誘導に重要である(Alberts, 前出, pp. 990-991を参照)。

【0008】

プロテオグリカン

他のタイプの蛋白様ECM成分が多数存在するが、そのほとんどがプロテオグリカンに分類される。プロテオグリカンは、タンパク質コアに接着した分岐鎖のないポリサッカリド鎖(グリコサミノグリカン)から構成される。一般的なプロテオグリカンには、aggrecan、 -グリカン、デコリン(decorin)、perl

ecan、serglycin、及びsyndecan-1が含まれる。これらの分子の中には機構的な支持をするだけでなく、線維芽細胞成長因子及び形質転換成長因子などの細胞外のシグナル伝達分子に結合するものがあり、プロテオグリカンが細胞間伝達に作用していることを示唆するものである (Alberts, 前出, pp. 973-978を参照)。同様に、糖タンパク質テネイシン-C及びテネイシン-Rが、発生中の神経組織及び損傷した神経組織において発現し、それぞれが軸索成長に対する刺激及び抗接着 (阻害) 特性を提供する (Faissner, A. (1997) Cell Tissue Res. 290:331-341)。

【0009】

dentin phosphoryn (DPP)は、象牙質ECMの主要な成分である。DPPは造歯細胞で合成及び発現されるプロテオグリカンである (Gu, K.他 (1998) Eur. J. Oral Sci. 106:1043-1047)。ヒドロキシアパタイトクリスタルの形成の凝集及び調節を考えると考えられる。DPPをコードする遺伝子は、ヒト第4染色体にマップされた。第4染色体には、II型象牙質形成不全及びII型象牙質異形成の2つの象牙質遺伝病の遺伝子lociが含まれる (Feng, J.Q.他 (1998) J. Biol. Chem. 273:9457-9464)。

【0010】

ムチン

ムチンは、粘液ゲルの主な構成成分である高度にグリコシル化された糖タンパク質である。ムチンの生理的機能は、細胞保護、力学的保護、分泌物の粘性の維持、及び細胞認識である。ヒト胃腸ムチンであるMUC6は、胆嚢、膵臓、精嚢、及び女性生殖管に見られる (Toribara, N.W.他 (1997) J. Biol. Chem. 272:16398-16403)。MUC6遺伝子は、ヒト第11染色体にマップされた (Toribara, N.W.他 (1993) J. Biol. Chem. 268:5879-5885)。新規のDrosophila表面ムチンであるhemomucinは、抗菌性エフェクター分子の誘導に関与すると思われる (Theopold, U.他 (1996) J. Biol. Chem. 271:12708-12715)

リンクタンパク質

リンクタンパク質は、軟骨ECMのヒアルロナン及び軟骨プロテオグリカンの双方に結合する。この結合によって、これらの軟骨ECMタンパク質の凝集が

安定し、超分子複合体が形成される。リンクタンパク質は他の結合組織で検出され、その結合組織でプロテオグリカン及びヒアルロナンに結合し得る。リンクタンパク質は、シグナルペプチド、免疫グロブリン反復、及びリンク反復を含む (Ayad, S.他 (1994) *The Extracellular Matrix Facts Book*, Academic Press, Inc., San Diego, CA, pp. 120-121)。

【0011】

(接着関連タンパク質)

細胞の表面には、膜貫通型プロテオグリカン、糖タンパク質、糖脂質、及び受容体が多数存在する。これらの巨大分子が、他の細胞との接着及びECMの成分との接着を仲介する。細胞のその周囲との相互作用が、細胞の形、強さ、弾性、運動性及び接着性に重要な影響を及ぼす。これらの動的な特性は、組織の形成、胚発生、細胞増殖及び細胞分化を制御するシグナル伝達経路と密接に関係する。

【0012】

カドヘリン

カドヘリンは、実質的に全ての多細胞生物の固体組織における細胞間接着を仲介するカルシウム依存性糖タンパク質のファミリーである。これらのタンパク質はカドヘリン特異的モチーフの多数の反復を共有し、これらの反復がカドヘリンECMの折り畳み単位を形成する。カドヘリン分子は、隣接する上皮細胞間の接着域若しくは接着プラークの形成に作用する。カドヘリンファミリーには、クラシックカドヘリン及びプロトカドヘリンが含まれる。クラシックカドヘリンには、E - カドヘリン、N - カドヘリン及びP - カドヘリンサブファミリーが含まれる。E - カドヘリンは様々なタイプの上皮細胞に存在し、胚発生に特に重要である。P - カドヘリンは胎盤及び表皮細胞に存在する。近年の研究結果から、プロトカドヘリンが様々な細胞間相互作用に関与することがわかった (Suzuki, S. T. (1996) *J. Cell Sci.* 109:2609-2611)。カドヘリンの細胞内への固定は、カテニンとの動的関連によって調節される。カテニンは、アクチン細胞骨格に関連する細胞質シグナル伝達タンパク質のファミリーである。カドヘリンのアクチン細胞骨格への固定は、タンパク質のチロシンのリン酸化によって調節される

と推測され、カドヘリンはリン酸化誘導性結合部分解の標的である (Aberle, H. 他 (1996) J. Cell. Biochem. 61:514-523)。

【0013】

インテグリン

インテグリンは、ECMを細胞骨格内部に結合させる遍在性の膜貫通型接着分子である。インテグリンは、及び と呼ぶ2つの非共有結合によって結合した膜貫通型糖タンパク質サブユニットからなる。インテグリンは、シグナル伝達に作用する受容体として機能する。例えば、インテグリンとその細胞外リガンドとの結合によって、細胞内のカルシウムのレベル或いはプロテインキナーゼ活性を変化させ得る (Sjaastad, M.D. and Nelson, W.J. (1997) BioEssays 19:47-55)。

インテグリンファミリーの少なくとも10の細胞表面受容体が、細胞移行及び胚形成を含む様々な異なった生物学的プロセスに關与するECM成分フィブロネクチンを認識する (Johansson, S.他 (1997) Front. Biosci. 2:D126-D146)。

。

【0014】

レクチン

レクチンは、細胞表面の炭水化物と特異的かつ可逆的に結合し、細胞を凝集させる遍在性の細胞外糖タンパク質のファミリーを含む (Drickamer, K. and Taylor, M.E. (1993) Annu. Rev. Cell Biol. 9:237-264を参照)。この機能は特に、免疫反応の開始に重要である。レクチンは、炎症部位におけるリンパ球の凝集及び分裂の刺激を仲介する (Lasky, L.A. (1991) J. Cell. Biochem. 45:139-146; Paietta, E.他 (1989) J. Immunol. 143:2850-2857)。

【0015】

レクチンは更に、炭水化物結合特異性及び他の基準に基づいてサブファミリーに分類される。特に、ガレクチンサブファミリーには、チオール依存的に α -ガラクトシド炭水化物部分と結合するレクチンが含まれる (Hadari, Y.R.他 (1998) J. Biol. Chem. 270:3447-3453を参照)。ガレクチンは広範に発現され、発生的に制御される。全てのガレクチンは、N末端シグナルペプチドが欠如しているため、ガレクチンは通常とは異なる分泌機構を介して細胞外に出ると思われる。

2つのガレクチンのクラスが、分子量及びオリゴマー化特性によって同定された。小さなガレクチンはホモダイマーを形成し、その重さは約14～16キロダルトンであり、大きなガレクチンは約29～37キロダルトンのモノマーである。

【0016】

ガレクチンは、特徴的な炭水化物認識ドメイン(CRD)を含む。このCRDはアミノ酸約140個からなり、全てのガラクチンの中に高度に保存された約1～10個のアミノ酸からなる幾つかのストレッチを含む。CRD内の特定の6個のアミノ酸モチーフは、炭水化物の結合に極めて重要な保存されたトリプトファン及びアルギニン残基を含む。幾つかのガレクチンのCRDは、ジスルフィド結合の形成に重要であると思われるシステイン残基を含む。推定される二次構造から、CRDが幾つかのシートを形成すると思われる。

【0017】

ガレクチンは、細胞間及び細胞とマトリックスとの相互作用に関連する疾患及び症状において幾つかの役割を果たす。例えば、あるガレクチンは炎症部位に関連し、細胞表面免疫グロブリンE分子と結合する。更に、ガレクチンは、癌の転移に重要な役割を果たすと思われる。ガレクチンの過剰な発現は、ヒト及びマウスにおける癌の転移の可能性に相関する。更に、抗ガレクチン抗体は、細胞の集合及び足場依存性成長などの細胞トランスフォーメーションに関連するプロセスを阻害する(例えば、Su, Z.-Z., et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7252-7257を参照)。

【0018】

セレクチン

セレクチン或いはLEC-CAMは、主に炎症及び白血球接着に関連する特殊なレクチンサブファミリーを含む(Lasky, 前出、を参照)。血液から急性炎症部位への白血球の凝集を仲介するセレクチンは、サイトカインシグナル伝達に応答して血管内皮細胞の表面に発現される。セレクチンは、白血球細胞膜上に特定のリガンドを結合させ、白血球を内皮細胞表面に付着させ、それに沿って移動させることができる。セレクチンのそのリガンドへの結合によって、アクチン細胞骨格の分極による再形成が起こり、白血球内のシグナル伝達が刺激される(Brenner, B

.,他(1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 23 1:802-807; Hidari, K.I.他 (1997) J. Biol. Chem. 272:28750-28756)。セレクチンファミリーのメンバーは、レクチン或いは炭水化物認識ドメインと、上皮成長因子(EGF)様ドメインと、補体系調節性タンパク質にも見られる不特定の数の短い共通反復(scrまたは“sushi”反復)との特徴的な3つのモチーフを有する。セレクチンは、リンパ球接着分子1(LAM-1或いはL-セレクチン)、内皮白血球接着分子1(ELAM-1或いはE-セレクチン)及び顆粒膜タンパク質140(GMP-140或いはP-セレクチン)を含む(Johnston, G.I.他(1989) Cell 56:1033-1044)。

【0019】

アトラクチン

アトラクチン(attractin)は血清中に見られる134キロダルトンの糖タンパク質である。アトラクチンは細胞接着タンパク質のCUBファミリーのメンバーであり、直接白血球に結合する。アトラクチンは、CUBドメイン、EGFドメイン、及びC型レクチンタンパク質ドメインを有する。この血清タンパク質は、Tリンパ球と単球との相互作用を仲介し、T細胞のクラスター化のためにfociとなる単球の付着及び拡散に繋がる(Duke-Cohan, J.S.他(1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:11336-11341を参照)。

【0020】

高ロイシン反復(LRR)含有タンパク質

LRRはアミノ酸約22~28個の長さの配列モチーフであり、様々な機能を有する様々な細胞部位のタンパク質に見られる。LRR含有タンパク質は全て、タンパク質間の相互作用に関与すると思われる。LRRの結晶構造が研究され、
 - 構造単位に対応することが分かった。これらの構造単位は溶媒に露出した一表面を有する平行シートを形成する。このようにして、LRR含有タンパク質は非球形の形状となる(Kobe, B. and Deisenhofer, J. (1994) Trends Biochem. Sci. 19:415-421)。これらの証拠は、LRRが、シグナル伝達及び細胞接着、タンパク質間の相互作用に作用することを示唆する証拠がある(Gay, N.J. 他(1991) EBBS Lett. 29:87-91)。例えば、コネクチンやchaptinなどのLLRRタンパク質は、Drosophila melanogasterのニューロン発生における重要な細

胞接着分子であり、哺乳動物相同体がマウスで見つかった (Taguchi 他 (1996) Brain Res.Mol. Brain Res. 1-2:31-40)。

【0021】

アルマジロ / - カテニン様反復含有タンパク質

ショウジョウバエのアルマジロ (armadillo) 遺伝子及びヒト APC 遺伝子によってコードされるタンパク質などの様々なタンパク質は、カテニンと相互作用するアミノ酸反復を含む。アルマジロ遺伝子は、胚体節及び成虫盤内部のパターン形成に必要であり、高度に保存されている。アルマジロ遺伝子は、隣接する上皮細胞と他の細胞との接着接合に關与するヒトタンパク質プラコグロビンと63%の同一性を有する (Peifer, M. and Wieschaus, E. (1990) Cell 63:1167-1176)。APC 遺伝子の突然変異は、遺伝型のヒト大腸癌及び散発性大腸癌及び胃癌を誘発すると思われる (Rubinfeld, B.他 (1993) Science 262:1731-1734)。APCによってコードされたタンパク質とカテニンとが相互作用するという事実から、腫瘍化の開始と細胞接着とのリンクが示唆される (Su, L.K.他 (1993) Science 262:1734-1737)。

【0022】

C型レクチンドメイン含有タンパク質

C型レクチンドメインは、セレクトイン及びレクチカン (lectican) を含む様々なタンパク質に見られる。レクチカンは、aggrecan、versican、neurocan及びbrevicanを含むコンドロイチン硫酸プロテオグリカンのファミリーである。全てのC型レクチンタンパク質は、タンパク質間相互作用に關与する (Aspberg, A. 他 (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10116-10121)。新規のマクロファージ制限C型レクチンタンパク質は、マウス組織からクローニングされた。このタンパク質は、1つの細胞外C型レクチンドメインを有するII型膜貫通型タンパク質である (Balch, S.G.他 (1998) J. Biol. Chem. 273:18656-18664)。

【0023】

Bystin

細胞タンパク質であるbystinは、細胞接着分子であるtrophinin、及びtastinに直接結合する。これらの3つの分子は、細胞接着に關与する複合体を形成する

。bystin、tastin及びtrophininは胚の移植に関連する細胞、特にヒト移植部位における細胞及び妊娠初期の胎盤の進入面における中間型栄養膜で豊富に発現される。bystinはまた、サイトケラチンに結合する。初期の胚形成サイトケラチン8及び18は未分化胚芽細胞の栄養外胚葉に発現される。bystin、tastin及びtrophininによって形成された分子複合体が、移植時に栄養外胚葉の細胞のサイトケラチンと相互作用する可能性がある。胚移植の重要な要素は、子宮内膜の上皮細胞へのユニークな細胞接着及び続いて起こる栄養膜による母組織の進入である。bystinは、細胞接着と増殖をリンクするシグナル伝達において重要な役割を果たすと思われる (Suzuki, N.他 (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95:5027-5032)。

【0024】

Src相同3 (SH3) ドメイン含有タンパク質

SH3は、様々なシグナル伝達タンパク質及び細胞骨格タンパク質に見られるアミノ酸60～70個のモチーフである。SH3ドメインは、タンパク質間相互作用の仲介に関与する。研究結果から、SH3ドメインが様々な組織及び種に含まれる関連ドメインやタンパク質のファミリーを認識することが報告された。ある新規のSH3ドメイン含有タンパク質は、52キロダルトンの局所性接着タンパク質 (focal adhesion protein) (FAP52若しくはp52) である。FAP52は、成長基層及びECMへの細胞の付着を仲介する培養細胞における特殊な膜ドメインである局所性接着部に局在化する。局所接着は、構造タンパク質、インテグリン、調節性分子及びシグナル伝達分子からなり、細胞のシグナル伝達に関与する。FAP52は、局所接着部位を含むこの多分子複合体の一部を形成し得る (Merilainent, J.他 (1997) J. Biol. Chem. 272:23278-23284)。

【0025】

ECMは、脈管形成及び腫瘍の転移などの細胞進入プロセスにおいて重要な役割を果たす (Ruoslahti, 前出)。特に、糖タンパク質ラミニン及びフィブロネクチンは、腫瘍が他の組織への転移している間のECMを介した腫瘍細胞の遊走 (走化性) に関係する。同じプロセスである走化性はまた、血管内皮細胞の遊走を刺激して、これらの腫瘍を支持する新規の毛細血管ネットワークを形成する (

腫瘍血管形成)。

【0026】

新規の各細胞外マトリックス及び接着関連タンパク質及びそれらをコードするポリヌクレオチドの発見により、細胞増殖及び免疫異常、生殖障害、ニューロンの疾患、遺伝障害の診断及び治療、予防に有用な新規の組成物を提供することで当分野のニーズに答えることができる。

【0027】

(発明の要約)

本発明は、総称して「EXMAD」、個別にはそれぞれ「EXMAD-1」及び「EXMAD-2」、「EXMAD-3」、「EXMAD-4」、「EXMAD-5」、「EXMAD-6」、「EXMAD-7」、「EXMAD-8」、「EXMAD-9」、「EXMAD-10」、「EXMAD-11」、「EXMAD-12」、「EXMAD-13」、「EXMAD-14」、「EXMAD-15」、「EXMAD-16」、「EXMAD-17」、「EXMAD-18」、「EXMAD-19」、「EXMAD-20」、「EXMAD-21」、「EXMAD-22」、「EXMAD-23」、「EXMAD-24」、「EXMAD-25」と呼ぶ細胞外マトリックス及び接着関連タンパク質である精製されたポリペプチドを提供する。本発明の一実施態様では、a) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片、またはd) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片を含む単離されたポリペプチドを提供する。別法では、SEQ ID NO:1 - 25のアミノ酸配列を含む単離されたポリペプチドを提供する。

【0028】

更に本発明は、a) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片、またはd) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片を含むポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチドを提供する。別法では、このポリヌクレオ

チドは、SEQ ID NO:26 - 50からなる一群から選択される。

【0029】

更に、本発明は、a) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片、またはd) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと機能的に結合されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチドを提供する。別法では、本発明は、この組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞を提供する。更なる別法では、本発明は、この組換えポリヌクレオチドを含む遺伝子組換え生物を提供する。

【0030】

また、本発明は、a) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片、またはd) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片を含むポリペプチドの製造方法を提供する。この方法は、a) このポリペプチドの発現に好適な条件の下で、このポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと機能的に結合されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞を培養するステップと、b) このように発現したポリペプチドを回収するステップとを含む。

【0031】

更に、本発明は、a) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片、またはd) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片を含むポリペプチドに特異的に結合する単離された抗体を提供する。

【0032】

更に、本発明は、a) SEQ ID NO:26 - 50からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列、b) SEQ ID NO:26 - 50からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と90%以上の配列同一性を有する自然発生のポリヌクレオチド配列、c) 前記a) に相補的なポリヌクレオチド配列、またはd) 前記b) に相補的なポリヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチドを提供する。別法では、このポリヌクレオチドは、少なくとも60個の連続するヌクレオチドを含む。

【0033】

更に、本発明は、a) SEQ ID NO:26 - 50からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列、b) SEQ ID NO:26 - 50からなる一群から選択されたポリヌクレオチドと90%以上の配列同一性を有する自然発生のポリヌクレオチド配列、c) 前記a) に相補的なポリヌクレオチド配列、またはd) 前記b) に相補的なポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を有するサンプルにおいて標的ポリヌクレオチドを検出する方法を提供する。この方法は、a) 前記サンプルにおいて、標的ポリヌクレオチドと相補的な配列を含む少なくとも16個の連続するヌクレオチドを含むプローブと前記サンプルをハイブリダイズさせるステップであって、前記プローブと前記標的ポリヌクレオチドとでハイブリダイゼーション複合体が形成される条件の下、前記プローブが前記標的ポリヌクレオチドに特異的にハイブリダイズする、該ステップと、b) 前記ハイブリダイゼーション複合体の存在の有無を検出し、存在する場合には随意選択でその量を測定するステップとを含む。別法では、前記プローブは、少なくとも30個の連続するヌクレオチドを含む。更なる別法では、前記プローブは、少なくとも60個の連続するヌクレオチドを含む。

【0034】

更に、本発明は、a) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片、またはd) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片を含むポリペプチ

ド有効量と好適な医薬用賦形剤とを含む医薬品組成物を提供する。更に、本発明は、患者にこの医薬品組成物を投与することを含む、機能的EXMADの発現の低下に関連した疾患やその症状の治療方法を提供する。

【0035】

更に、本発明は、a) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片、またはd) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片を含むポリペプチドのアゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法を提供する。この方法は、a) 前記ポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、b) 前記サンプルのアゴニスト活性を検出するステップとを含む。別法では、本発明は、前記方法によって同定されたアゴニスト化合物と好適な医薬用賦形剤とを含む医薬品組成物を提供する。更なる別法では、本発明は、この医薬品組成物の患者への投与を含む、機能的EXMADの発現の低下に関連した疾患やその症状の治療方法を提供する。

【0036】

更に、本発明は、a) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列、b) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する自然発生のアミノ酸配列、c) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片、またはd) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片含むポリペプチドのアンタゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法を提供する。この方法は、a) 前記ポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、b) 前記サンプルのアンタゴニスト活性を検出するステップとを含む。別法では、本発明は、前記方法によって同定されたアンタゴニスト化合物と好適な医薬用賦形剤とを含む医薬品組成物を提供する。更なる別法では、本発明は、この医薬品組成物の患者への投与を含む、機能的EXMADの過剰な発現に関連した疾患やその症状の治療方法を提供する。

【0037】

更に本発明は、SEQ ID NO:26 - 50からなる一群から選択された配列を含む標的ポリヌクレオチドの発現を変えるのに効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、a) 前記標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、b) 前記標的ポリヌクレオチドの発現の変化を検出するステップとを含む、該スクリーニング方法を提供する。

【0038】

(本発明の記載について)

本発明のタンパク質及び核酸配列、方法について説明する前に、本発明は、ここに開示した特定の装置及び材料、方法に限定されず、その実施形態を変更できることを理解されたい。また、ここで用いられる用語は、特定の実施例のみを説明する目的で用いられたものであり、後述の請求の範囲によってのみ限定され、本発明の範囲を限定することを意図したものではないということも理解されたい。

【0039】

本明細書及び請求の範囲において単数形を表す「或る」、「その(この等)」は、文脈で明確に示していない場合は複数形を含むことに注意されたい。従って、例えば「或る宿主細胞」は複数の宿主細胞を含み、その「抗体」は複数の抗体は含まれ、当業者には周知の等価物なども含まれる。

【0040】

本明細書で用いた全ての科学技術用語は、別の方法で定義されていない限り、本発明の属する技術分野の一般的な技術者が普通に解釈する意味と同じである。本明細書で記述したものと類似、或いは同等の全ての装置及び材料、方法は本発明の実施及びテストに使用できるが、好適な装置及び材料、方法をここに記す。本明細書に記載の全ての文献は、本発明に関連して使用する可能性のある文献に記載された細胞系、プロトコル、試薬、ベクターを記述し開示するために引用した。従来発明を引用したからと言って、本発明の新規性が損なわれると解釈されるものではない。

【0041】

(定義)

用語「EXMAD」は、天然、合成、半合成或いは組換え体など全ての種（特にウシ、ヒツジ、ブタ、マウス、ウマ及びヒトを含む哺乳動物）から得られる実質的に精製されたEXMADのアミノ酸配列を指す。

【0042】

用語「アゴニスト」は、EXMADの生物学的活性を強化したり、模倣する分子を指す。このアゴニストは、EXMADに直接相互作用するか、或いはEXMADが関与する生物学的経路の成分と作用するかして、EXMADの活性を調節するタンパク質、核酸、糖質、小分子、任意の他の化合物や組成物を含み得る。

【0043】

用語「アレル変異配列」は、EXMADをコードする遺伝子の別の形を指す。アレル変異配列は、核酸配列における少なくとも1つの変異によって生じ、変異mRNA若しくは変異ポリペプチドになり、これらの構造や機能は変わる場合もあれば変わらない場合もある。ある遺伝子は、自然発生型のアレル変異配列が存在しないもの、1つ或いは多数存在するものがある。一般にアレル変異配列を生じる変異は、ヌクレオチドの自然な欠失、付加、或いは置換による。これらの各変異は、単独或いは他の変異と同時に起こり、所定の配列内で一回或いはそれ以上生じる。

【0044】

EXMADをコードする「変異」核酸配列は、様々なヌクレオチドの欠失、挿入、或いは置換が起こっても、EXMADと同じポリペプチド或いはEXMADの機能特性の少なくとも1つを備えるポリペプチドを指す。この定義には、EXMADをコードするポリヌクレオチド配列の正常な染色体の遺伝子座ではない位置でのアレル変異配列との不適當或いは予期しないハイブリダイゼーション、並びにEXMADをコードするポリヌクレオチドの特定のオリゴヌクレオチドプローブを用いて容易に検出可能な或いは検出困難な多形性を含む。コードされたタンパク質も変異され得り、サイレント変化を生じEXMADと機能的に等価となるアミノ酸残基の欠失、挿入、或いは置換を含み得る。意図的なアミノ酸置換は、生物学的或いは免疫学的にEXMADの活性が保持される範囲で、残基の極性、電荷、溶解度、疎水性、親水性

、及び/または両親媒性についての類似性に基づいて成され得る。例えば、負に荷電したアミノ酸にはアスパラギン酸及びグルタミン酸が含まれ、正に荷電したアミノ酸にはリシン及びアルギニンが含まれ得る。類似の親水性の値をもち極性非荷電側鎖を有するアミノ酸には、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニンが含まれ得る。類似の親水性の値をもち非荷電側鎖を有するアミノ酸には、ロイシン、イソロイシン、バリン、グリシン、アラニン、フェニルアラニン及びチロシンが含まれ得る。

【0045】

用語「アミノ酸」及び「アミノ酸配列」は、オリゴペプチド、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質配列、或いはそれらの任意の断片を指し、天然の分子及び合成分子を含む。「アミノ酸配列」が自然発生のタンパク質分子である場合、「アミノ酸配列」及び類似の用語は、アミノ酸配列を、記載したタンパク質分子に関連する完全で元のままのアミノ酸配列に限定するものではない。

【0046】

用語「増幅」は、核酸配列の複製物を作製することに関連する。一般に増幅は、この技術分野で周知のポリメラーゼ連鎖反応(PCR)技術によって行われる。

【0047】

用語「アンタゴニスト」は、EXMADの生物学的活性を阻害或いは減弱する分子である。アンタゴニストは、EXMADに直接相互作用するか、或いはEXMADが関与する生物学的経路の成分と作用して、EXMADの活性を調節する抗体、核酸、糖質、小分子、任意の他の化合物や組成物などのタンパク質を含み得る。

【0048】

用語「抗体」は、抗原決定基と結合可能なFab及びF(ab')₂、及びそれらの断片、Fv断片などの無傷の分子を指す。EXMADポリペプチドと結合する抗体は、抗体を免疫する小ペプチドを含む無傷の分子またはその断片を用いて産生可能である。動物(例えば、マウス、ラット、若しくはウサギ)を免疫化するのに使用されるポリペプチド或いはオリゴペプチドは、RNAの翻訳から、或いは化学的に合成可能であり、必要に応じて担体タンパク質と結合させることも可能である。ペプチドと化学的に結合した一般に用いられる担体は、ウシ血清アルブミン、チロゲ

ロブリン、及びキーホールリンペットヘモニアン (KLH) を含む。次に、この結合したペプチドを用いて動物を免疫化する。

【0049】

用語「抗原決定基」は、特定の抗体と接触する分子の領域（即ちエピトープ）を指す。タンパク質或いはタンパク質の断片が、宿主動物を免疫化するのに用いられるとき、このタンパク質の種々の領域は、抗原決定基（タンパク質上の特定の領域或いは三次元構造体）に特異的に結合する抗体の産生を誘発し得る。抗原決定基は、抗体と結合するために無傷の抗原（即ち、免疫応答を引き出すために用いられる免疫原）と競合し得る。

【0050】

本明細書において「アンチセンス」は、特定の核酸配列のセンス鎖と塩基対を形成し得る任意の組成物を指す。アンチセンス成分には、DNAと、RNAと、ペプチド核酸（PNA）と、ホスホロチオネートやメチルホスホネート、ベンジルホスホネート（benzylphosphonate）などの変更された背骨連結（backbone linkage）を有するオリゴヌクレオチドと、2'-メトキシエチル糖または2'-メトキシエトキシ糖などの変更された糖を有するオリゴヌクレオチドと、5-メチルシトシンまたは2'-deoxyuracil、7-deaza-2'-deoxyguanosineなどの変更された塩基を有するオリゴヌクレオチドを含み得る。アンチセンス分子は、化学合成や転写を含む任意の方法で作製することができる。相補的アンチセンス分子は、一度細胞に導入されると、細胞によって作られた自然発生の核酸配列と塩基対となって二重鎖を形成し、転写や翻訳を阻害する。「負」または「マイナス」という表現はアンチセンス鎖であり、「正」または「プラス」という表現はセンス鎖である。

【0051】

用語「生物学的に活性」は、自然発生分子の構造的、調節的、或いは生化学的な機能を有するタンパク質を指す。同様に、用語「免疫学的に活性」は、天然或いは組換え体のEXMAD、合成のEXMADまたはそれらの任意のオリゴペプチドが、適当な動物或いは細胞の特定の免疫応答を誘発して特定の抗体と結合する能力を指す。

【0052】

用語「相補的」及び「相補性」は、ポリヌクレオチド同士が自然に結合して塩基対を形成することを指す。例えば、配列「5' A - G - T 3'」が相補的な配列「3' T - C - A 5'」と結合する。2つの一本鎖分子間の相補性は、幾つかの核酸のみが結合する部分的な場合、或いは一本鎖間に完全な相補性が存在して完全な相補性となる場合もあり得る。核酸鎖間の相補性の程度は、核酸鎖間のハイブリダイゼーションの効率及び強度に大きな影響を与える。このことは、核酸鎖間の結合に左右される増幅反応、並びにペプチド核酸（PNA）分子の設計若しくは使用において特に重要である。

【0053】

「所定のポリヌクレオチド配列を含む組成物」または「所定のアミノ酸配列を含む組成物」は広い意味で、所定のヌクレオチド配列若しくはアミノ酸配列を含む任意の組成物を指す。この組成物は、乾燥した製剤或いは水溶液を含み得る。EXMAD若しくはEXMADの断片をコードするポリヌクレオチド配列を含む組成物は、ハイブリダイゼーションプローブとして使用され得る。このプローブは、凍結乾燥状態で保存可能であり、糖質などの安定化剤と結合させることが可能である。ハイブリダイゼーションにおいて、プローブは、塩（例えば、NaCl）及び界面活性剤（例えば、SDS：ドデシル硫酸ナトリウム）、その他の物質（例えば、デンハート液、乾燥ミルク、サケ精子DNAなど）を含む水溶液に展開され得る。

【0054】

「コンセンサス配列」は、不要な塩基を分離するためにシーケンシングされた核酸配列であって、XL-PCR™（Perkin Elmer, Norwalk, CT）を用いて5'及び/または3'の方向に伸長されてシーケンシングされた核酸配列、或いはGELVIEW断片構築システム（GCG, Madison, WI）などのフラグメントの構築のためのコンピュータプログラムを用いて1つ或いはそれ以上のインサイト社クローン、及び場合によっては、1つ以上のパブリックのドメインESTの重複によって構築された核酸配列を指す。伸長及び重複の両方によって構築されるコンセンサス配列もある。

【0055】

用語「保存的なアミノ酸置換」は、元のタンパク質の特性を殆ど変えない置換

を指す。即ち、置換によってそのタンパク質の構造や機能が大きくは変わらず、そのタンパク質の構造、特にその機能が保存される。以下に、あるタンパク質の元のアミノ酸が別のアミノ酸に置換される保存的なアミノ酸置換を示す。

元の残基	保存的な置換
Ala	Gly, Ser
Arg	His, Lys
Asn	Asp, Gln, His
Asp	Asn, Glu
Cys	Ala, Ser
Gln	Asn, Glu, His
Glu	Asp, Gln, His
Gly	Ala
His	Asn, Arg, Gln, Glu
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	His, Met, Leu, Trp, Tyr
Ser	Cys, Thr
Thr	Ser, Val
Trp	Phe, Tyr
Tyr	His, Phe, Trp
Val	Ile, Leu, Thr

一般に、保存されたアミノ酸置換の場合は、a) 置換された領域のポリペプチドの骨格構造、例えば、シートやヘリックス高次構造、b) 置換された部位の分子の電荷または疎水性、及び/または、c) 側鎖の大半が維持される。

【0056】

用語「欠失」は、1個以上のアミノ酸残基が欠如するアミノ酸配列の変化、或いは1個以上のヌクレオチドが欠如する核酸配列の変化を指す。

【0057】

用語「誘導体」は、化学修飾されたポリヌクレオチドまたはポリペプチドを指す。ポリヌクレオチド配列の化学修飾には、例えば、アルキル基、アシル基、ヒドロキシル基、或いはアミノ基による水素の置換がある。誘導体ポリヌクレオチドは、自然分子（未修飾の分子）の生物学的或いは免疫学的機能の少なくとも1つを維持するポリペプチドをコードする。誘導体ポリペプチドとは、もとのポリペプチドの生物学的機能、或いは免疫学的機能の少なくとも1つを維持する、グリコシル化、ポリエチレングリコール化、或いは任意の同様のプロセスによって修飾されたポリペプチドのことである。

【0058】

用語「断片」は、EXMADまたはEXMADをコードするポリヌクレオチドの固有の部分であって、その親配列（parent sequence）と同一であるがその配列より長さが短いものを指す。「断片」の最大の長さは、親配列から1つのヌクレオチド/アミノ酸残基を差し引いた長さである。例えば、ある断片は、5～1000個の連続するヌクレオチド或いはアミノ酸残基を含む。プローブ、プライマー、抗原、治療用分子、またはその他の目的に用いる断片は、少なくとも5、10、15、16、20、25、30、40、50、60、75、100、150、250若しくは500個の連続するヌクレオチド或いはアミノ酸残基の長さである。断片は、優先的に分子の特定の領域から選択される場合もある。例えば、ポリペプチド断片は、所定の配列に示された最初の250若しくは500のアミノ酸（或いは、ポリペプチドの最初の25%または50%）から選択された連続するアミノ酸の所定の長さを含み得る。これらの長さは一例であり、配列表及び表、図面を含む明細書に記載の任意の長さが、本発明の実施例に含まれ得る。

【0059】

SEQ ID NO:26 - 50のある断片は、例えば、同じゲノム内の他の配列とは異なる、SEQ ID NO:26 - 50を明確に同定する固有のポリヌクレオチド配列の領域を含む。SEQ ID NO:26 - 50のある断片は、例えば、ハイブリダイゼーションや増幅技術、またはSEQ ID NO:26 - 50を関連ポリヌクレオチド配列から区別する類似の方法に有用である。ある断片と一致するSEQ ID NO:26 - 50の正確な断片の長さや領域

は、その断片の目的に基づいて当分野で一般的な技術によって日常的に測定できる。

【0060】

SEQ ID NO:1 - 25のある断片は、SEQ ID NO:26 - 50のある断片によってコードされる。SEQ ID NO:1 - 25のある断片は、特異的にSEQ ID NO:1 - 25を同定する固有のアミノ酸配列の領域を含む。例えば、SEQ ID NO:1 - 25のある断片は、特異的にSEQ ID NO:1 - 25を認識する抗体の作製用の免疫原性ペプチドとして有用である。ある断片と一致するSEQ ID NO:1 - 25の正確な断片の長さや領域は、その断片の目的に基づいて当分野で一般的な技術によって日常的に測定できる。

【0061】

用語「類似性」は相補性の程度を表す。これには、部分的類似性と完全な類似性とがある。用語「同一性」を「類似性」とも言える。同一の配列と標的の核酸とのハイブリダイゼーションが少なくとも部分的に阻止される部分的に相補的な配列は、「実質的に類似」と呼ばれる。完全に相補的な配列と標的の配列とのハイブリダイゼーションの阻止は、緩いストリンジェントな条件の下、ハイブリダイゼーションアッセイ（サザンブロットニング或いはノーザンブロットニング法、溶液ハイブリダイゼーション等）を用いて検査される。実質的に類似の配列或いはハイブリダイゼーションプローブは、緩いストリンジェントな条件の下、完全に類似（同一）の配列と標的の配列との結合に対して競合して抑制する。これは、緩いストリンジェントな条件の下では非特異的な結合が許容されるということではなく、緩いストリンジェントな条件では、2つの配列の互いへの結合が特異的（即ち、選択的）に相互作用しなければならぬ。部分的な相補性ともいえない（例えば、30%未満の類似性或いは同一性）第2の標的配列を用いて、非特異的結合が存在しないことの検査が可能である。非特異的結合が存在しない場合は、実質的に類似配列或いはプローブが第2の非相補的標的配列とハイブリダイズしない。

【0062】

ポリヌクレオチド配列についての用語「パーセントの同一性」又は「%の同一性」とは、標準化されたアルゴリズムを用いてアラインメントされる、2つ以上

のポリヌクレオチド配列間の一致する残基の百分率のことである。このようなアルゴリズムは、標準化され再現できる方法で、2つの配列間のアラインメントを最適化するべく、配列にギャップを挿入して、より意味をもつ2つの配列間の比較を行うことができる。

【0063】

ポリヌクレオチド配列間の同一性のパーセントは、MEGALIGN version 3.12e配列アラインメントプログラムに組込まれるCLUSTAL Vアルゴリズムのデフォルトパラメーターを用いて決定可能である。このプログラムはLASERGENEソフトウェアパッケージの一部であり、分子生物学分析プログラム一式 (DNASTAR, Madison WI) である。このCLUSTAL Vは、Higgins, D.G. 及び P.M. Sharp (1989) CABIOS 5:151-153、Higgins, D.G. 他 (1992) CABIOS 8:189-191に記載されている。ポリヌクレオチド配列の対のアライメントの場合、デフォルトパラメーターは、Ktuple=2、gap penalty=5、window=4、「diagonals saved」=4と設定する。「重み付けされた」残基重み付け表が、デフォルトとして選択された。同一性のパーセントは、アラインメントされたポリヌクレオチド配列の対の「類似性のパーセント」としてCLUSTAL Vによって報告される。

【0064】

別法では、一般に用いられ、無料で入手可能な配列比較アルゴリズム一式が、NCBI、Bethesda、MD、及びインターネット (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) などから入手できるNational Center for Biotechnology Information (NCBI) Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) (Altschul, S.F. 他 (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410) から得ることができる。このBLASTソフトウェア一式には、既知のポリヌクレオチド配列と様々なデータベースの別のポリヌクレオチド配列とのアラインメントに用いられる「blastn」を含む、様々な配列分析プログラムが含まれる。「BLAST 2 Sequences」と呼ばれるツールが入手可能であり、2つのヌクレオチド配列の対を直接比較するために用いられる。「BLAST 2 Sequences」は、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gorf/b12.html>にアクセスして、対話形式で利用ができる。「BLAST 2 Sequences」ツールは、blastn 及び blastp (以下に記載) の両方に用いることができる。BLASTプログラムは、一般的には

、デフォルトを設定するギャップ及び他のパラメーターと共に用いられる。例えば、2つのヌクレオチド配列を比較する場合、ある者は、デフォルトパラメーターに設定された「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.12 (April-21-2000)でblastnを使用するであろう。そのようなデフォルトパラメーターは、例えば、以下のようにする。

Matrix: BLOSUM62

Reward for match: 1

Penalty for mismatch: -2

Open Gap: 5 及び Extension Gap: 2 penalties

Gap x drop-off: 50

Expect: 10

Word Size: 11

Filter: on

同一性のパーセントは、例えば、特定の配列番号で決められた、所定の配列の全長に対して測定してもよいし、それより短い長さに対して、例えば、ある大きな所定の配列から得られた断片、例えば、連続する少なくとも、20または30、40、50、70、100、200のヌクレオチドの断片の長さに対して測定してもよい。このような長さは単なる例であり、配列表及び表、図面を含む明細書に記載の配列の任意の長さの断片を用いて、同一性のパーセントが測定される長さを示すことができる。

【0065】

高い同一性を示さない核酸配列でも、遺伝子コードの縮重によって類似のアミノ酸配列をコードし得る。縮重を利用して核酸配列を変え、それぞれが実質的に同じタンパク質をコードする様々な核酸配列を作製できることを理解されたい。

【0066】

ポリペプチド配列に用いられる用語「パーセントの同一性」又は「%の同一性」とは、標準化されたアルゴリズムを用いてアラインメントされる2つ以上のポリペプチド配列間の一致する残基の百分率のことである。ポリペプチド配列アラインメントの方法は周知である。アラインメント方法の中には、保存的なアミノ

酸置換を考慮したものもある。詳細に上述したこのような保存的な置換は、一般に、置換部位の電荷や疎水性が保存され、ポリペプチドの構造（従って機能も）が保存される。

【0067】

ポリペプチド配列間の同一性のパーセントは、MEGALIGN バージョン3.12e配列アラインメントプログラム（上記）に組込まれるCLUSTAL Vアルゴリズムのデフォルトパラメーターを用いて決定可能である。CLUSTAL Vを用いる対方式のポリペプチド配列のアライメントの場合、デフォルトパラメーターは、Ktuple=1、gap penalty=3、window=5、及び「diagonals saved」=5と設定する。PAM250マトリクスが、デフォルトの残基重み付け表として選択される。ポリヌクレオチドアラインメントと同様に、アラインメントされたポリペプチド配列の対の同一性のパーセントは、「類似性のパーセント」としてCLUSTAL Vによって報告される。

【0068】

別法では、NCBI BLASTソフトウェア一式が用いられる。例えば、2つのポリペプチド配列を対で比較をする場合、ある者は、デフォルトパラメーターで設定された「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.12 (April-21-2000)でblastpを使用するであろう。そのようなデフォルトパラメーターは、例えば、以下のようになる。

Matrix: BLOSUM62

Open Gap: 11 及び Extension Gap: 1 penalties

Gap x drop-off: 50

Expect: 10

Word Size: 3

Filter: on

同一性のパーセントは、例えば、特定の配列番号で決められた、所定のポリペプチド配列の全長に対して測定してもよいし、それより短い長さに対して、例えば、ある大きな所定のポリペプチド配列から得られた断片、例えば、連続する少なくとも15、20または30、40、50、70、150の残基の断片の長さに対して測定してもよい。このような長さは単なる例であり、配列表及び表、図

面を含む明細書に記載の配列の任意の長さの断片を用いて、同一性のパーセントが測定される長さを示すことができる。

【0069】

「ヒト人工染色体 (HAC)」は、約6 kb (キロベース) ~ 10 MbのサイズのDNA配列を含み得り、安定した有糸分裂染色体の分離及び維持に必要な全ての要素を含む直鎖状の小染色体である。

【0070】

用語「ヒト化抗体」は、もとの結合能力を保持しつつよりヒトの抗体に似せるために、非抗原結合領域のアミノ酸配列が変えられた抗体分子を指す。

【0071】

「ハイブリダイゼーション」とは、所定のハイブリダイゼーション条件の下で、ある一本鎖ポリヌクレオチドがある相補的な一本鎖と塩基対を形成するアニーリングのプロセスである。特異的なハイブリダイゼーションとは、2つの核酸配列が高い同一性を有することを意味する。アニーリングが許容される条件の下で、特異的なハイブリダイゼーション複合体が形成され、洗浄過程の後もハイブリダイズしたままである。洗浄過程は、ハイブリダイゼーションプロセスの厳密性即ちストリンジェント (stringency) の決定において特に重要であり、よりストリンジェントな条件では、非特異的な結合、即ち完全には一致しない核酸鎖間の対の結合が減少する。核酸配列間のアニーリングが許容される条件は、当業者によって日常的に決定され、ハイブリダイゼーションの間は一定であるが、洗浄過程は、目的のストリンジェントにするためにその最中に条件の変更が可能であり、ハイブリダイゼーション特異性が得られる。アニーリングが許容される条件は、例えば、温度が68 で、約6 × SSC、約1% (w/v) のSDS、並びに約100 μg/mlのせん断して変性したサケ精子DNAが含まれる。

【0072】

一般に、ハイブリダイゼーションのストリンジェントは、洗浄過程を行う際の温度によっても左右される。この洗浄温度は通常、所定のイオン強度とpHにおける特定の配列の熱融点 (T_m) より約5 ~ 20 低く選択される。この T_m は、(所定のイオン強度とpHの下) 標的の配列の50%が完全に一致するプローブと

ハイブリダイズする温度である。T_mを計算する式及び核酸のハイブリダイゼーションの条件は、周知であり、Sambrook, J. 他による, 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第2版の1-3巻, Cold Spring Harbor Press, Plainview NY; 特に2巻の9章に記載されている。

【0073】

本発明のポリヌクレオチド間の高いストリンジェントなハイブリダイゼーションでは、約0.2x SSC及び約1%のSDSの存在の下、約68℃で1時間の洗浄過程を含む。別法では、65℃、60℃、55℃、42℃の温度で行う。SSCの濃度は、約0.1%のSDSが存在の下、約0.1~2x SSCの範囲である。通常は、遮断剤を用いて非特異的なハイブリダイゼーションを阻止する。このような遮断剤には、例えば、約100~200 µg/mlの変性したサケ精子DNAが含まれる。約35~50%v/vの濃度のホルムアミドなどの有機溶剤が、例えば、RNAとDNAのハイブリダイゼーションなどの特定の場合に用いることができる。これらの洗浄条件の有用な改変は、当業者には周知である。特に高いストリンジェントな条件でのハイブリダイゼーションは、ヌクレオチド間の進化における類似性を示唆し得る。このような類似性は、それらのヌクレオチド及びコードされたポリペプチドが類似の役割を果たしていることを強く示唆する。

【0074】

用語「ハイブリダイゼーション複合体」は、相補的な塩基間の水素結合によって、形成された2つの核酸配列の複合体を指す。ハイブリダイゼーション複合体は溶液中（例えば、C₀tまたはR₀t分析）で形成されるか、或いは溶液中の1つの核酸配列と固体の支持物（例えば、紙、膜、フィルター、チップ、ピン、或いはスライドガラス、または細胞及びその核酸を固定する任意の適当な基板）に固定されたもう一つの核酸配列とで形成され得る。

【0075】

用語「挿入」或いは「付加」は、1個以上のアミノ酸残基或いはヌクレオチドがそれぞれ追加されるアミノ酸配列或いは核酸配列の変化を指す。

【0076】

「免疫応答」は、炎症性疾患及び外傷、免疫異常、感染症、遺伝病などに関連

する症状を指す。これらの症状は、細胞系及び全身防衛系に影響を及ぼすサイトカイン及びケモカイン、別の情報伝達分子などの様々な因子の発現という特徴をもつ。

【0077】

用語「マイクロアレイ」は、基板上に配列されたそれぞれ異なったポリヌクレオチドのアレイを指す。

【0078】

マイクロアレイの文脈に用いられる用語「要素」或いは「アレイ要素」は、基板の表面に配列されたハイブリダイズ可能なポリヌクレオチドを指す。

【0079】

用語「変調」は、EXMADの活性の変化を指す。例えば、変調によって、EXMADのタンパク質活性、或いは結合特性、またはその他の生物学的特性、機能的特性或いは免疫学的特性の変化が起こる。

【0080】

用語「核酸」及び「核酸配列」は、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、或いはそれらの断片を指す。また、一本鎖若しくは二本鎖であって、センス鎖或いはアンチセンス鎖であるゲノム起源若しくは合成起源のDNA或いはRNA、ペプチド核酸(PNA)、任意のDNA様物質、及びRNA様物質を指す。

【0081】

「機能的に結合した」は、第1の核酸配列と第2の核酸配列が機能的な関係にある状態を指す。例えば、プロモーターがコード配列の転写または発現に影響を与える場合、そのプロモーターはそのコード配列に機能的に結合している。一般に、機能的に結合したDNA配列は、同じ読み枠内で2つのタンパク質をコードする領域が結合する必要がある場合は、非常に近接或いは連続する。

【0082】

「ペプチド核酸(PNA)」は、末端がリシンで終わるアミノ酸残基のペプチド骨格に結合した、少なくとも約5ヌクレオチドの長さのオリゴヌクレオチドを含む、アンチセンス分子又は抗遺伝子剤を指す。この末端のリシンにより、この組

成物が溶解性となる。PNAは、相補的な一本鎖DNAやRNAに優先的に結合して転写物の伸長を止め、ポリエチレングリコール化して細胞における寿命を延ばし得る。

【0083】

「プローブ」とは、同一配列或いはアレル核酸配列、関連する核酸配列の検出に用いる、EXMADやそれらの相補配列、またはそれらの断片をコードする核酸配列のことである。プローブは、検出可能な標識またはレポーター分子が結合され単離されたオリゴヌクレオチドやポリヌクレオチドである。典型的な標識には、放射性アイソトープ及びリガンド、化学発光試薬、酵素がある。「プライマー」とは、相補的な塩基対を形成して標的のポリヌクレオチドにアニーリング可能な、通常はDNAオリゴヌクレオチドである短い核酸である。プライマーがポリヌクレオチドにアニーリングした後、あるDNAポリメラーゼ酵素によって、標的のDNA一本鎖に沿って伸長される。プライマーの組は、例えば、PCR法における核酸配列の増幅（及び同定）に用いることができる。

【0084】

本発明に用いられるプローブ及びプライマーは、既知の配列の少なくとも15の連続するヌクレオチドを含む。特異性を高めるために、より長いプローブ及びプライマーが用いることも可能である。例えば、開示した核酸配列の連続する少なくとも20または25、30、40、50、60、70、80、90、100、150のヌクレオチドを含む。プローブ及びプライマーは、上記した例より相当長いものも用いることができ、本明細書の表及び図面、配列表に示された任意の長さのヌクレオチドも用いることができることを理解されたい。

【0085】

プローブ及びプライマーの準備及び使用方法については、例えば、Sambrook, J.他による、1989年、名称「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」、第2版の1-3巻(Cold Spring Harbor Press, Plainview NY)、またはAusubel, F.M.他による、1987年、名称「Current Protocols in Molecular Biology」(Greene Pubi. Assoc. & Wiley-Intersciences, New York NY)、並びに Innis他による、1990年、名称「PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications」(Acade

mic Press, San Diego CA.)を参照されたい。PCR用のプライマーの組は、例えば、Primer (Version 0.5, 1991, Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge MA)などのそのような目的のためのコンピュータプログラムを用いて、ある既知の配列から引き出すことができる。

【0086】

プライマーとして用いるオリゴヌクレオチドは、当分野で周知のプライマー選択用のコンピュータプログラムで選択される。例えば、OLIGO 4.06ソフトウェアは、それぞれが最大100ヌクレオチドまでのPCR用のプライマーの対の選択、及び32,000塩基までの入力ポリヌクレオチド配列から最大5,000ヌクレオチドまでの大きなポリヌクレオチド及びオリゴヌクレオチドの分析に有用である。類似のプライマー選択用プログラムには、能力を拡大する追加の機能が含まれている。例えば、PrimOUプライマー選択プログラム (Genome Center at University of Texas South West Medical Center, Dallas TXより入手可能) は、メガベース配列から特定のプライマーを選択できるため、ゲノムワイドスコープ (genome-wide scope) におけるプライマーの設計に有用である。Primer3プライマー選択プログラム (Whitehead Institute/MIT Center for Genome Research, Cambridge MAより入手可能) によって、ユーザーは、プライマー結合部位として避けたい配列を指定できる「非プライミングライブラリ (mispriming library)」を入力できる。また、Primer3は、特にマイクロアレイのオリゴヌクレオチドの選択に有用である (後の方の2つのプライマー選択プログラムのソースコードは、それぞれのソースから得ることができ、ユーザーのニーズを満たすように変更することもできる)。PrimerGenプログラム (UK Human Genome Mapping Project Resource Centre, Cambridge UKより入手可能) は、多数の配列アラインメントに基づいてプライマーを設計するため、アラインメントされた核酸配列の最も保存された領域或いは最も保存されていない領域のどちらかとハイブリダイズするプライマーを選択することができる。従って、このプログラムは、固有及び保存されたオリゴヌクレオチドやポリヌクレオチドの断片の同定に有用である。上記した任意の選択方法で同定されたオリゴヌクレオチドやポリヌクレオチドの断片は、例えば、PCR法やシーケンシングプライマー、マイクロアレイ要素

、或いはサンプルの核酸の完全或いは部分的に相補的なポリヌクレオチドを同定する特定のプローブなどの、ハイブリダイゼーション技術に有用である。オリゴヌクレオチドの選択方法は、上記した方法に制限されるものではない。

【0087】

本明細書における「組換え核酸」は天然の配列ではなく、2つ以上の配列の離れたセグメントを人工的に組み合わせた配列である。この人工の組み合わせは、化学合成によって作られる場合も多いが、前出のSambrookに記載されたような遺伝子工学の技術を用いて核酸の離れたセグメントを人工的に操作する方がより一般的である。この「組換え核酸」には、単に核酸の一部の追加または置換、欠失によって変更された核酸も含む。組換え核酸は、あるプロモーター配列に機能的に結合した核酸配列を含む場合もある。このような組換え核酸は、例えば、ある細胞を形質転換するのに用いられるベクターの一部であり得る。

【0088】

別法では、このような組換え核酸は、この組換え核酸を発現する哺乳動物のワクチン接種に用いると、その哺乳動物の防衛的な免疫応答を誘発する、ワクチニアウイルスに基づいたウイルスベクターの一部であり得る。

【0089】

本明細書において、DNA配列に対する「RNA等価物」とは、基準となるDNA配列と同じ直鎖の核酸配列から構成されるが、窒素性塩基のチミンがウラシルに置換され、糖鎖の背骨がデオキシリボースではなくリボースからなる。

【0090】

用語「サンプル」は、その最も広い意味で用いられている。EXMADをコードする核酸若しくはその断片、EXMAD自体を含むと推定されるサンプルには、体液と、細胞からの抽出物や細胞から単離された染色体や細胞内小器官、膜と、細胞と、溶液中に存在する又は基板に固定されたゲノムDNA、RNA、cDNAと、組織又は組織プリント等も含まれ得る。

【0091】

用語「特異的結合」及び「特異的に結合する」は、タンパク質若しくはペプチドと、アゴニスト、抗体、アンタゴニスト、小分子、若しくは任意の天然若しく

は合成の結合組成物との間の相互作用を指す。この相互作用は、結合する分子によって認識される、例えば、抗原決定基つまりエピトープなどのタンパク質の特定の構造の存在によって左右される。例えば、抗体がエピトープ「A」に対して特異的である場合、結合していない標識した「A」及び抗体を含む反応液に、エピトープAを含むポリペプチド或いは結合していない無標識の「A」が存在すると、抗体と結合する標識Aの量が減少する。

【0092】

用語「実質的に精製された」は、自然の環境から取り除かれてから、単離或いは分離された核酸配列或いはアミノ酸配列であって、自然に結合している組成物が少なくとも約60%以上除去されたものであり、好ましくは約75%以上の除去、最も好ましくは90%以上除去されたものを指す。

【0093】

「置換」とは、一つ以上のアミノ酸またはヌクレオチドをそれぞれ別のアミノ酸またはヌクレオチドに置き換えることである。

【0094】

用語「基板」は、任意の好適な固体或いは半固体の支持物を指し、膜及びフィルター、チップ、スライド、ウエハ、ファイバー、磁気または非磁気ビーズ、ゲル、チューブ、プレート、ポリマー、微小粒子、毛細管が含まれる。この基板には、壁または塹壕、ピン、チャンネル、細孔などの様々な表面形態があり、そこにポリヌクレオチドやポリペプチドが結合する。

【0095】

「形質転換」とは、外来DNAが入り込み受容体細胞を変化させるプロセスのことである。形質転換は、当分野で周知の種々の方法により、自然或いは人工の条件の下で起こり得り、原核宿主細胞若しくは真核宿主細胞の中に外来核酸配列を挿入する任意の周知の方法によって行うことができる。この形質転換の方法は、形質転換される宿主細胞のタイプによって選択される。この方法には、ウイルス感染、電気穿孔法（エレクトロポレーション）、リポフェクション、及び微粒子照射が含まれるが、これらに限定されるものではない。「形質転換された」細胞には、導入されたDNAが自律的に複製するプラスミドとして或いは宿主染色体の

一部として複製可能である安定的に形質転換された細胞が含まれる。さらに、限られた時間に一時的に導入DNA若しくは導入RNAを発現する細胞も含まれる。

【0096】

本明細書における「遺伝子組換え生物」とは、当分野で周知の遺伝子組換え技術などを用いて、人間が生物の1つ以上の細胞に異種の核酸を導入した任意の生物であり、動物及び植物を含むが、それらに限定されるものではない。微量注入や組換えウイルスに感染させるなどの慎重な遺伝子操作によって、細胞の前駆体に直接或いは間接的に異種核酸を細胞に導入する。「遺伝子操作」とは、典型的な交雑育種や*in vitro*での受精ではなく、組換えDNA分子を導入することである。本発明に従った遺伝子組換え生物には、細菌及びラン藻類、菌類、植物、動物が含まれる。本発明の単離されたDNAは、当分野で周知の、例えば、感染、形質移入、形質転換、トランス接合(transconjugation)などの方法によって、宿主に導入することができる。本発明のDNAをそのような生物に導入する技術は周知であり、前出のSambrook他(1989)に記載されている。

【0097】

特定の核酸配列の「変異配列」とは、デフォルトパラメーター設定の「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.9 (May-07-1999)のblastnによって、ある核酸配列のある長さに対する該特定の核酸配列の同一性が、少なくとも40%と決定された核酸配列のことである。このような核酸の対は、ある長さにおいて、例えば、少なくとも50%または60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%、或いはそれ以上の同一性を示し得る。ある変異配列は、例えば、「アレル」変異配列(上述)または「スプライス」変異配列、「種」変異配列、「多型」変異配列と表すことができる。スプライス変異配列は基準分子と同一性が極めて高い可能性があるが、mRNAプロセッシング中のエキソンの択一的スプライシングによってポリヌクレオチドの数が多くなったり、少なくなったりする。対応するポリペプチドは、基準分子に存在する追加の機能ドメインを有したり、基準分子に存在するドメインが欠落したりし得る。種変異配列は、種によって異なるポリヌクレオチド配列である。得られるポリペプチドは、互いに高いアミノ酸同一性を有する。多型変異配列は、所定の種と種における特定の遺伝子のポリヌク

レオチド配列が異なる。多型変異配列はまた、ポリヌクレオチド配列の1つのヌクレオチドが異なる「1ヌクレオチド多型」(SNP)も含み得る。SNPの存在は、例えば、或る集団(population)、病態、病態の特徴を表し得る。

【0098】

特定のポリペプチド配列の「変異体」とは、デフォルトパラメーター設定の「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.9 (May-07-1999)のblastpによって、ある核酸配列のある長さに対する該特定のポリペプチド配列の同一性が、少なくとも40%と決定されたポリペプチド配列のことである。このようなポリペプチドの対は、ある長さにおいて、例えば、少なくとも50%または60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%、或いはそれ以上の同一性を示し得る。

【0099】

(発明)

本発明は、新規の細胞外マトリックス及び接着関連タンパク質(EXMAD)及びEXMADをコードするポリヌクレオチドの発見に基づいた、細胞増殖及び免疫異常、生殖障害、ニューロンの疾患、遺伝障害の診断、治療、及び予防におけるそれらの組成物の使用に関する。

【0100】

表1は、EXMADをコードする完全長のヌクレオチド配列の構築に用いたインサイト社クローンを示す。列1及び列2はそれぞれ、ポリペプチド配列及びヌクレオチド配列の配列番号(SEQ ID NO)を示す。列3は、各EXMADをコードする核酸が同定されたIncyteクローンのクローンIDを示し、列4は、それらのクローンが単離されたcDNAライブラリを示す。列5は、Incyteクローン及びそれらに対応するcDNAライブラリを示す。cDNAライブラリが示されていないインサイト社クローンは、プールされたcDNAライブラリに由来する。Genbank配列識別子も、列5の該当箇所に記載する。列5に示されているインサイト社クローン及びGenbank配列識別子は、各EXMADのコンセンサスヌクレオチド配列の構築に用いられ、ハイブリダイゼーション技術における断片として有用である。

【0101】

表2の各列は、本発明の各ポリペプチドの様々な特性を示す。列1は配列番号 (SEQ ID NO)、列2は各ポリペプチドにおけるアミノ酸残基の数、列3は潜在的なリン酸化部位、列4は潜在的なグリコシル化部位、列5はシグネチャ (signature) 配列及びモチーフを有するアミノ酸残基、列6は、BLAST分析によって同定された相同配列を示す。列7は、分析方法、場合によってはその分析方法が適用できる検索可能なデータベースを示す。列7の分析方法は、配列相同性及びタンパク質モチーフによって各ポリペプチドを特長つけるために用いられた。

【0102】

表3の列は、EXMADをコードするヌクレオチド配列に関連した組織特異性及び疾患、異常症、症状を示している。表3の列1は、ヌクレオチドの配列番号 (SEQ ID NO) を示している。列2は、列1のヌクレオチド配列の断片を示している。これらの断片は、例えば、SEQ ID NO:26 - 50を同定し、SEQ ID NO:26 - 50と関連するポリヌクレオチド配列とを区別する、ハイブリダイゼーション若しくは増幅の技術において有用である。これらの断片によってコードされるポリペプチドは、例えば、免疫原性ペプチドとして有用である。列3は、EXMADを発現する組織名、及びEXMADを発現する全組織におけるその割合を示す。列4は、EXMADを発現する組織に関連する疾患若しくは異常症、症状、並びにEXMADを発現する全組織におけるそれらの割合を示す。列5は、各cDNAライブラリのサブクローニングに用いたベクターを示す。

【0103】

表4の各列は、EXMADをコードするcDNAのクローンが単離されたcDNAライブラリの作製に用いられた組織についての説明である。列1は、ヌクレオチドのSEQ ID NOを示し、列2はそれらのクローンが単離されたcDNAライブラリを示し、列3は列2のcDNAライブラリに関連する組織の由来及び詳細を示す。

【0104】

SEQ ID NO:42は、第8染色体の64.60~90.20センチモルガンの区間内にマップされ、SEQ ID NO:42は、第2染色体の193.60~197.60センチモルガンの区間内にマップされる。

【0105】

本発明はまた、EXMADの変異体も含む。好適なEXMADの変異体は、EXMADの機能的或いは構造的特徴の少なくともどちらか一方を有し、かつEXMADアミノ酸配列に対して少なくとも約80%のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約90%のアミノ酸配列同一性、更には少なくとも約95%のアミノ酸配列同一性を有する。

【0106】

本発明はまた、EXMADをコードするポリヌクレオチドを提供する。特定の実施例において、本発明は、EXMADをコードするSEQ ID NO:26 - 50からなる一群から選択された配列を含むポリヌクレオチド配列を提供する。配列表に示したSEQ ID NO:26 - 50のポリヌクレオチド配列は、窒素系塩基のチミンがウラシルに置換され、糖鎖の背骨がデオキシリボースではなくリボースからなるRNA配列等価物を含む。

【0107】

本発明はまた、EXMADをコードするポリヌクレオチド配列の変異配列を含む。詳細には、このようなポリヌクレオチド配列の変異配列は、EXMADをコードするポリヌクレオチド配列と少なくとも80%のポリヌクレオチド配列同一性、或いは少なくとも85%のポリヌクレオチド配列同一性、更には少なくとも95%ものポリヌクレオチド配列同一性を有する。本発明の特定の実施形態は、SEQ ID NO:26 - 50からなる一群から選択された核酸配列と少なくとも80%のポリヌクレオチド配列同一性、或いは少なくとも85%のポリヌクレオチド配列同一性、更には少なくとも95%ものポリヌクレオチド配列同一性を有するSEQ ID NO:26 - 50からなる一群から選択された配列を含むポリヌクレオチド配列の変異配列を提供する。上記したポリヌクレオチド変異配列は何れも、EXMADの機能的或いは構造的特徴の少なくとも1つを有するアミノ酸配列をコードする。

【0108】

遺伝暗号の縮重により作り出され得るEXMADをコードする種々のポリヌクレオチド配列には、既知の自然発生する任意の遺伝子のポリヌクレオチド配列と最小の類似性しか有しないものも含まれることを、当業者は理解するであろう。したがって本発明には、可能なコドン選択に基づいた組み合わせの選択によって作り

出され得る可能なポリヌクレオチド配列の変異の全てが含まれ得る。これらの組み合わせは、自然発生のEXMADのポリヌクレオチド配列に適用される標準的なトリプレット遺伝暗号を基に作られ、全ての変異が明確に開示されていると考慮する。

【0109】

EXMADをコードするヌクレオチド配列及びその変異配列は一般に、好適に選択されたストリンジェントな条件の下で、自然発生のEXMADのヌクレオチド配列とハイブリダイズ可能であるが、非自然発生のコドンを含めるなどの実質的に異なった使い方のコドンを有するEXMAD或いはその誘導体をコードするヌクレオチド配列を作るとは有利となり得る。特定のコドンが宿主によって利用される頻度に基づいてコドンを選択して、ペプチドの発現が特定の真核細胞又は原核宿主に発生する割合を高めることが可能である。コードされたアミノ酸配列を変えないで、EXMAD及びその誘導体をコードするヌクレオチド配列を実質的に変更する別の理由は、自然発生の配列から作られる転写物より例えば長い半減期など好ましい特性を備えるRNA転写物を作ることにある。

【0110】

本発明はまた、EXMAD及びその誘導体をコードするDNA配列又はそれらの断片を完全に合成化学によって作り出すことも含む。作製後にこの合成配列を、当分野で良く知られた試薬を用いて、種々の入手可能な発現ベクター及び細胞系の何れの中にも挿入可能である。更に、合成化学を用いて、EXMADまたはその任意の断片をコードする配列の中に突然変異を導入することも可能である。

【0111】

更に本発明には、種々のストリンジェント条件の下で、請求項に記載されたポリヌクレオチド配列、特に、SEQ ID NO:26 - 50及びそれらの断片とハイブリダイズ可能なポリヌクレオチド配列が含まれる(例えば、Wahl, G.M.及びS.L. Berger (1987) *Methods Enzymol.* 152:399-407; and Kimmel, A.R. (1987) *Methods Enzymol.* 152:507-511.を参照)。アニーリング及び洗浄条件を含むハイブリダイゼーションの条件は、「定義」に記載されている。

【0112】

当分野で周知のDNAのシーケンシング方法を用いて、本発明の何れの実施例も実行可能である。この方法には、例えばDNAポリメラーゼIのクレノウ断片、SEQUENASE (US Biochemical, Cleveland OH)、Taqポリメラーゼ (Perkin Elmer)、熱安定性T7ポリメラーゼ (Amersham, Pharmacia Biotech Piscataway NJ)、或いはELONGASE増幅システム(Life Technologies, Gaithersburg MD)にみられるような校正エキソヌクレアーゼとポリメラーゼとの組み合わせなどの酵素が用いられる。好ましくは、MICROLAB2200液体転移システム (Hamilton, Reno, NV)、PTC200 Thermal Cycler200 (MJ Research, Watertown MA) 及びABI CATALYST 800 (Perkin-Elmer) などの装置を用いて配列の準備を自動化する。次に、ABI 373 或いは377 DNAシーケンシングシステム(Perkin-Elmer)、MEGABACE 1000 DNAシーケンシングシステム(Molecular Dynamics, Sunnyvale CA)または当分野で周知の他の方法を用いてシーケンシングを行う。得られた配列を当分野で周知の様々なアルゴリズムを用いて分析する(例えば、Ausubel, F.M. (1997) *Short Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York NY, unit 7.7; Meyers, R.A. (1995) *Molecular Biology and Biotechnology*, Wiley VCH, New York NY, pp. 856-853.を参照)。

【0113】

当分野で周知のPCR法をベースにした種々の方法で、部分的なヌクレオチド配列を利用して、EXMADをコードする核酸配列を伸長し、プロモーターや調節要素などの上流にある配列を検出する。例えば制限部位PCR法を利用する1つの方法では、一般的なプライマー及びネスト化プライマーを用いてクローニングベクター内のゲノムDNAから未知の配列を増幅する(例えば、Sarkar, G. (1993) *PCR Methods Applic 2:318-322*を参照)。逆PCR法を用いる別法では、広範な方向に伸長して環状化した鋳型から未知の配列を増幅するプライマーを用いる。この鋳型は、既知のゲノム遺伝子座及びその周辺の配列を含む制限断片に由来する(例えば、Triglia, T.等 (1988) *Nucleic Acids Res 16:8186*を参照)。キャプチャPCR法を用いる第3の方法は、ヒト及び酵母菌人工染色体DNAの既知の配列に隣接するDNA断片のPCR増幅を含む(例えば、Lagerstrom, M.他 (1991) *PCR Methods Applic 1:111-119*を参照)。この方法では、多数の制限酵素による消化及びライゲ

- ションを用いて、PCRを行う前に未知の配列の領域の中に組換え二本鎖配列を挿入することが可能である。また、当分野で周知の別の方法を用いて未知の配列を得ることも可能である。(例えば、Parker, J.D. 他 (1991)Nucleic Acids Res. 19:3055-3060を参照)。更に、PCR、ネスト化プライマー、PROMOTERFINDERライブラリ(Clontech, Palo Alto CA)を用いれば、ゲノムDNA内の歩行が可能である。この方法ではライブラリをスクリーニングする必要がなく、イントロン/エキソン接合部を探すのに有用である。全てのPCR法をベースにした方法では、プライマーは、市販のOLIGO 4.06 Primer Analysis software (National Biosciences, Plymouth MN) 或いは別の好適なプログラムなどを用いて、長さが22~30ヌクレオチド、GC含有率が50%以上、約68~72の温度で鋳型に対してアニーリングするよう設計される。

【0114】

完全長のcDNAをスクリーニングする場合は、大きなcDNAを含むようにサイズが選択されたライブラリを用いるのが好ましい。更に、オリゴd(T)ライブラリが完全な長さのcDNAを産生できない場合は、遺伝子の5'領域を有する配列を含むものが多いランダムに初回抗原刺激を受けたライブラリが有用である。ゲノムライブラリは、5'非転写調節領域への配列の伸長に有用であろう。

【0115】

市販のキャピラリー電気泳動システムを用いて、シーケンシングまたはPCR産物のヌクレオチド配列のサイズの分析、または確認が可能である。詳しくは、キャピラリーシーケンシングには、電気泳動による分離のための流動性ポリマー、及び4つの異なったヌクレオチドに特異的なレーザーで活性化される蛍光色素、放出された波長の検出に利用するCCDカメラを使用することが可能である。出力/光強度は、適切なソフトウェア(例えば、GENOTYPER及びSEQUENCE NAVIGATOR、Perkin-Elmer)を用いて電気信号に変換され、サンプルのローディングからコンピュータ分析までのプロセス及び電子データ表示がコンピュータ制御可能である。キャピラリー電気泳動法は、特定のサンプルに少量しか存在しない場合もあるDNAの小片のシーケンシングに特に適している。

【0116】

本発明の別の実施例では、EXMADをコードするポリヌクレオチド配列またはその断片を組換えDNA分子にクローニングして、適切な宿主細胞内にEXMAD、その断片または機能的等価物を発現させることが可能である。遺伝暗号固有の縮重により、実質的に同じ或いは機能的に等価のアミノ酸配列をコードする別のDNA配列が作られ得り、これらの配列をEXMADのクローン化及び発現に利用可能である。

【0117】

種々の目的でEXMADをコードする配列を変えるために、当分野で一般的に知られている方法を用いて、本発明のヌクレオチド配列を組換えることができる。この目的には、遺伝子産物のクローン化、プロセッシング及び/または発現の調節が含まれるが、これらに限定されるものではない。ランダムな断片によるDNAの混合や遺伝子断片と合成オリゴヌクレオチドのPCR再組み立てを用いて、ヌクレオチド配列の組換えが可能である。例えば、オリゴヌクレオチド媒介性定方向突然変異誘発を利用して、新しい制限部位を生成する突然変異の導入、グリコシル化パターンの変更、コドン優先の変更、スプライスバリエーションの作製等が可能である。

【0118】

本発明のヌクレオチドを、MOLECULARBREEDING (Maxygen Inc., Santa Clara CA; 米国特許第5,837,458号; Chang, C.-C. 他 (1999) Nat. Biotechnol. 17:793-797; Christians, F.C. 他 (1999) Nat. Biotechnol. 17:259-264; Cramer, A. 他 (1996) Nat. Biotechnol. 14:315-319)などのDNAシャフリング技術を用いてシャフリングして、EXMADの生物学的または酵素的な活性、或いは他の分子や化合物と結合する能力などのEXMADの生物学的特性を変更或いは改良することができる。DNAシャフリングは、PCR法による遺伝子断片の組換えで遺伝子変異体のライブラリを作製するプロセスである。次に、このライブラリを、目的の特性を有する遺伝子変異体を同定するために選択或いはスクリーニングする。これらの好ましい変異体をプールし、DNAシャフリング及び選択/スクリーニングを繰り返す。従って、人工的な育種及び急速な分子の進化によって多様な遺伝子が作られる。例えば、ランダムな位置に変異がある1つの遺伝子の断片を、目的の特性が最適化するまで、組換え及びスクリーニング、シャフリングを実施することも

できる。別法では、所定の遺伝子の断片を、同じ或いは異なった種の同じ遺伝子ファミリーの相同な遺伝子の断片で組換え、それによってプロトコルに従った調節可能な方法で、多数の自然発生遺伝子の遺伝子多様性を最大にすることができる。

【0119】

別の実施例によれば、EXMADをコードする配列は、当分野で周知の化学的方法を用いて、全体或いは一部が合成可能である（例えば、Caruthers, M.H.等（1980）Nucl. Acids Res. Symp. Ser 7:215-223; 及びHorn, T.他（1980）Nucl. Acids Res. Symp. Ser.225-232を参照）。別法として、化学的方法を用いてEXMAD自体またはその断片を合成することが可能である。例えば、ペプチド合成は種々の固相技術を用いて実行可能である（例えば、Roberge, J.Y.等（1995）Science 269:202-204を参照）。また、合成の自動化は例えばABI 431Aペプチドシンセサイザ（Perkin Elmer）を用いて達成し得る。更にEXMADのアミノ酸配列または任意のその一部は、直接的な合成の際の変更、及び/または化学的方法を用いた他のタンパク質または任意のその一部からの配列との組み合わせにより、変異体ポリペプチドを作ることが可能である。

【0120】

このペプチドは、分離用高速液体クロマトグラフィー（例えば、Chiez, R.M. 及び F.Z. Regnier（1990）Methods Enzymol. 182:392-421を参照）を用いて実質的に精製可能である。合成されたペプチドの組成は、アミノ酸分析或いはシーケンシングにより確認することができる（例えば、Creighton, T.（1983）Proteins, Structures and Molecular Properties, WH Freeman, New York, NYを参照）

。

【0121】

生物学的に活性なEXMADを発現させるために、EXMADをコードするヌクレオチド配列またはその誘導体を好適な発現ベクターに挿入する。この発現ベクターは、好適な宿主に挿入されたコーディング配列の転写及び翻訳の調節に必要な要素を含む。これらの要素には、ベクター及びEXMADをコードするポリヌクレオチド配列におけるエンハンサー、構成型及び発現誘導型のプロモーター、5'及び3'の

非翻訳領域などの調節配列が含まれる。このような要素は、その長さ及び特異性が様々である。特定の開始シグナルによって、EXMADをコードする配列のより効果的な翻訳を達成することが可能である。このようなシグナルには、ATG開始コドン及びコザック配列などの近傍の配列が含まれる。EXMADをコードする配列及びその開始コドン、上流の調節配列が好適な発現ベクターに挿入された場合は、更なる転写調節シグナルや翻訳調節シグナルは必要なくなるであろう。しかしながら、コーディング配列或いはその断片のみが挿入された場合は、インフレームのATG開始コドンを含む外来性の翻訳調節シグナルが発現ベクターに含まなければならない。外来性の翻訳要素及び開始コドンは、自然及び合成の様々なものから得ることが可能である。用いられる特定の宿主細胞系に好適なエンハンサーを含めることで発現の効率を高めることが可能である。(例えば、Scharf, D. 他 (1994) *Results Probl. Cell Differ.* 201 - 18-162.を参照)。

【0122】

当業者に周知の方法を用いて、EXMADをコードする配列、好適な転写及び翻訳調節要素を含む発現ベクターを作製することが可能である。これらの方法には、*in vitro*組換えDNA技術、合成技術、及び*in vivo*遺伝子組換え技術が含まれる。(例えば、Sambrook, J. 他. (1989) *Molecular Cloning. A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, Plainview NY, 4章及び8章, 及び16-17章; 及び Ausubel, F.M. 他. (1995) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York NY, ch. 9章及び13章1 - 4章を参照)。

【0123】

種々の発現ベクター/宿主系を利用して、EXMADをコードする配列の保持及び発現が可能である。これらには、限定するものではないが、組換えバクテリオファージ、プラスミド、またはコスミドDNA発現ベクターで形質転換された細菌などの微生物や、酵母菌発現ベクターで形質転換された酵母菌や、ウイルス発現ベクター(例えば、バキュロウイルス)に感染した昆虫細胞系や、ウイルス発現ベクター(例えば、カリフラワーモザイクウイルス、CaMV; タバコモザイクウイルス、TMV)または細菌発現ベクター(例えば、TiまたはpBR322プラスミド)で形質転換された植物細胞系や、動物細胞系などが含まれる。本発明は使用される

宿主細胞によって限定されるものではない。

【0124】

細菌系では、多数のクローニングベクター及び発現ベクターが、EXMADをコードするポリヌクレオチド配列の使用目的に応じて選択可能である。例えば、EXMADをコードするポリヌクレオチド配列の日常的なクローニング、サブクローニング、増殖には、PBLUESCRIPT(Stratagene, La Jolla CA)またはpSPORT 1 プラスミド(GIBCO BRL)などの多機能の大腸菌ベクターを用いることができる。ベクターの多数のクローニング部位にEXMADをコードする配列をライゲーションするとlacZ 遺伝子が破壊され、組換え分子を含む形質転換された細菌の同定のための比色スクリーニング法が可能となる。更に、これらのベクターを用いて、クローニングされた配列の *in vitro*での転写、ジデオキシンスクリーニング、ヘルパーファージによる一本鎖の救出、入れ子状態の欠失を作り出すことが可能である。(例えば、Van Heeke, G.及びS.M. Schuster (1989) J. Biol. Chem. 264:5503-5509 .を参照)。例えば、抗体の産生のためなどに多量のEXMADが必要な場合は、EXMADの発現をハイレベルで誘導するベクターが使用できる。例えば、強力に発現を誘発するT5またはT7バクテリオファージプロモーターを含むベクターを使用できる。

【0125】

EXMADの発現に酵母の発現系の使用が可能である。因子やアルコールオキシダーゼやPGHプロモーターなどの構成型或いは誘導型のプロモーターを含む多種のベクターが、酵母菌サッカロミセス - セレビジエまたは*Pichia pastoris*に使用可能である。更に、このようなベクターは、発現したタンパク質の分泌か細胞内への保持のどちらかを誘導し、安定した増殖のために宿主ゲノムの中に外来配列を組み込む。(例えば、上記のAusubel.; 及びBitter, G.A. 他 (1987) Methods Enzymol.153:51-794; Scorer, C. A. 他 (1994) Bio/Technology 121 - 181-184.を参照)

植物系もEXMADの発現に使用可能である。EXMADをコードする配列の転写は、例えば、CaMV由来の35S及び19Sプロモーターなどのウイルスプロモーターが単独で、或いはTMV (Takamatsu, N.等 (1987) EMBO J 6:307-311) 由来のオメガリーダー

一配列と組み合わせて促進される。これらの作製物は、直接のDNA形質転換或いは病原体を介したトランスフェクションによって、植物細胞の中に導入可能である。(例えば、The McGraw Hill Yearbook of Science and Technology (1992) McGraw Hill NY, pp.191-196を参照)。

【0126】

哺乳動物細胞では、多種のウイルスベースの発現系が利用され得る。アデノウイルスが発現ベクターとして用いられる場合、後発プロモーター及び3連リーダー配列からなるアデノウイルス転写物/翻訳複合体にEXMADをコードする配列を結合し得る。ウイルスのゲノムの非必須のE1またはE3領域への挿入により、感染した宿主細胞にEXMADを発現する生ウイルスを得ることが可能である(Logan, J.及びShenk, T. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. 81:3655-3659を参照)。さらに、ラウス肉腫ウイルス(RSV)エンハンサーなどの転写エンハンサーを用いて、哺乳動物宿主細胞における発現を増大させることが可能である。タンパク質を高レベルで発現させるために、SV40またはEBVを基にしたベクターを用いることが可能である。

【0127】

ヒト人工染色体(HAC)を用いて、プラスミドで発現しそれに含まれているものより大きなDNAの断片を供給可能である。治療のために約6 kb ~ 10 MbのHACsを作製し、従来の輸送方法(リポソーム、ポリカチオンアミノポリマー、またはベシクル)で供給する。(例えば、Harrington, J.J. 他 (1997) Nat Genet.15:345-355.を参照)。

【0128】

哺乳動物系の組換えタンパク質の長期にわたる産生のためには、株化細胞におけるEXMADの安定した発現が望ましい。例えば、発現ベクターを用いて、EXMADをコードする配列を株化細胞に形質転換することが可能である。このような発現ベクターは、ウイルス起源の複製及び/または内在性の発現要素や、同じ或いは別のベクターの上の選択マーカー遺伝子を含む。ベクターの導入の後、細胞を選択培地に移す前に、強化培地で約1 ~ 2日の間増殖させる。選択マーカーの目的は選択的な媒介物に対する抵抗性を与えるとともに、その存在により導入された配

列をうまく発現する細胞の増殖及び回収が可能となる。安定的に形質転換された細胞の耐性クローンは、その細胞型に好適な組織培養技術を用いて増殖可能である。

【0129】

任意の数の選択系を用いて、形質転換された細胞系を回収することが可能である。選択系には、以下のものに限定はしないが、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子及びアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ遺伝子が含まれ、それぞれ tk^{-} 又は apr^{-} 細胞において使用される。(例えば、Wigler, M. 他 (1977) *Cell* 11:223-232; 及びLowy, I. 他(1980) *Cell* 22:817-823を参照)。また代謝拮抗物質、抗生物質或いは除草剤への耐性を選択のベースとして用いることができる。例えば $dhfr$ はメトトレキセートに対する耐性を与え、 neo はアミノグリコシッドネオマイシン及びG-418に対する耐性を与え、 als 或いは pat はクロルスルフロン (cEXMADsulfuron)、ホスフィノトリシンアセチルトランスフェラーゼ (phosphinotricin acetyltransferase) に対する耐性を与える(例えば、Wigler, M. 他. (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 77:3567-3570; Colbere-Garapin, F. 他(1981) *J. Mol. Biol.* 150:1-14を参照)。さらに選択に利用できる遺伝子、例えば、代謝のために細胞が必要なものを変える $trpB$ 及び $hisD$ が文献に記載されている(例えば、Hartman, S.C.及びR.C. Mulligan (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:8047-51を参照)。アミノシアニン、緑色蛍光タンパク質 (GFP; Clontech)、グルクロニダーゼ及びその基質GUS, ルシフェラーゼ及びその基質ルシフェリンなどの可視マーカーが用いられる。緑色蛍光タンパク質 (GFP) (Clontech, Palo Alto, CA)も使用できる。これらのマーカーを用いて、トランスフォーマントを特定するだけでなく、特定のベクター系に起因する一過性或いは安定したタンパク質発現を定量することが可能である(例えば、Rhodes, C.A.他 (1995) *Methods Mol. Biol.* 55:121-131を参照)。

【0130】

マーカー遺伝子の発現の存在 / 不在によって目的の遺伝子の存在が示されても、その遺伝子の存在及び発現の確認が必要な場合もある。例えば、EXMADをコードする配列がマーカー遺伝子配列の中に挿入された場合、EXMADをコードする配

列を含む形質転換された細胞は、マーカー遺伝子機能の欠落により特定可能である。または、1つのプロモーターの制御下でマーカー遺伝子がEXMADをコードする配列と一列に配置することも可能である。誘導または選択に応答したマーカー遺伝子の発現は、通常タンデム遺伝子の発現も示す。

【0131】

一般に、EXMADをコードする核酸配列を含み、EXMADを発現する宿主細胞は、当業者に周知の種々の方法を用いて特定することが可能である。これらの方法には、DNA - DNA或いはDNA - RNAハイブリダイゼーションや、PCR法、核酸或いはタンパク質の検出及び/または数量化のための膜系、溶液ベース、或いはチップベースの技術を含むタンパク質生物学的試験法または免疫学的アッセイが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0132】

特異的なポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のどちらかを用いるEXMADの発現の検出及び計測のための免疫学的な方法は、当分野で周知である。このような技法には、酵素に結合したイムノソルベントアッセイ(ELISA)、ラジオイムノアッセイ(RIA)、蛍光標示式細胞分取器(FACS)などがある。EXMAD上の2つの非干渉エピトープに反応するモノクローナル抗体を用いた、2部位のモノクローナルベースイムノアッセイ(two-site, monoclonal-based immunoassay)が好ましいが、競合の結合アッセイも用いることもできる。これらのアッセイ及びその他のアッセイは、当分野では十分に知られている。(例えば、Hampton, R. 他.(1990) Serological Methods, a Laboratory Manual. APS Press. St Paul, MN, Sect. IV; Coligan, J. E. 他 Current Protocols in Immunology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience, New York, NY; 及び Pound, J.D. (1990) Immunochemical Protocols, Humana Press, Totowa NJ)。

【0133】

種々の標識技術及び結合技術が当業者には周知であり、様々な核酸アッセイおよびアミノ酸アッセイに用いられ得る。EXMADをコードするポリヌクレオチドに関連する配列を検出するための、標識されたハイブリダイゼーションプローブ或いはPCRプローブを生成する方法には、オリゴ標識化、ニックトランスレーショ

ン、末端標識化、または標識されたヌクレオチドを用いるPCR増幅が含まれる。別法として、EXMADをコードする配列、またはその任意の断片をmRNAプローブを生成するためのベクターにクローニングすることも可能である。当分野では周知であり市販されているこのようなベクターを、T7, T3, またはSP6などの好適なRNAポリメラーゼ及び標識されたヌクレオチドの追加によって、in vitroでのRNAプローブの合成に用いることができる。これらの方法は、例えば、Amersham Pharmacia Biotech及びPromega (Madison WI)、U.S. Biochemical Corp (Cleveland OH) が市販する種々のキットを用いて行うことができる。容易な検出のために用い得る好適なレポーター分子或いは標識には、基質、コファクター、インヒビター、磁気粒子、及び放射性核種、酵素、蛍光剤、化学発光剤、色素産生剤などが含まれる。

【0134】

EXMADをコードするヌクレオチド配列で形質転換された宿主細胞は、細胞培地でのこのタンパク質の発現及び回収に好適な条件の下で培養される。形質転換された細胞から産生されたタンパク質が分泌されるか細胞内に留まるかは、使用されるその配列及び/またはそのベクターによる。EXMADをコードするポリヌクレオチドを含む発現ベクターは、原核細胞膜及び真核細胞膜を透過するEXMADの分泌を誘導するシグナル配列を含むように設計できることは、当業者には理解されよう。

【0135】

更に、挿入した配列の発現調節能力または発現したタンパク質を所望の形にプロセッシングする能力によって宿主細胞株が選択される。このようなポリペプチドの修飾には、アセチル化、カルボキシル化、グリコシル化、リン酸化、脂質化 (lipidation)、及びアシル化が含まれるが、これらに限定されるものではない。タンパク質の「prepro」または「pro」形を切断する翻訳後のプロセッシングを利用して、標的タンパク質、折りたたみ及び/または活性を特定することが可能である。翻訳後の活性のための特定の細胞装置及び特徴のある機構をもつ種類の宿主細胞 (例えば、CHO、HeLa、MDCK、MEK293、WI38) がAmerican Type Culture Collection (ATCC; Bethesda, MD) より入手可能であり、外来のタンパク質の正

しい修飾及びプロセッシングを確実にするために選択される。

【0136】

本発明の別の実施例では、EXMADをコードする自然或いは変更された、または組換えの核酸配列を上記した任意の宿主系の融合タンパク質の翻訳となる異種配列に結合させる。例えば、市販の抗体によって認識できる異種部分を含むキメラEXMADタンパク質が、EXMADの活性のインヒビターに対するペプチドライブラリのスクリーニングを促進し得る。また、異種タンパク質部分及び異種ペプチド部分が、市販の親和性基質を用いて融合タンパク質の精製を促進し得る。このような部分には、グルタチオンSトランスフェラーゼ(GST)、マルトース結合タンパク質(MBP)、チオレドキシシン(Trx)、カルモジュリン結合ペプチド(CBP)、6-His、FLAG、c-mc、赤血球凝集素(HA)が含まれるが、これらに限定されるものではない。GST及びMBP、Trx、CBP、6-Hisによって、固定されたグルタチオン、マルトース、フェニルアルシン酸化物(phenylarsine oxide)、カルモジュリン、金属キレート樹脂のそれぞれで同族の融合タンパク質の精製が可能となる。FLAG、c-mc、及び赤血球凝集素(HA)によって、これらのエピトープ標識を特異的に認識する市販のモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体を用いた融合タンパク質の免疫親和性の精製ができる。また、EXMADをコードする配列と異種タンパク質配列との間にあるタンパク質分解切断部位を融合タンパク質が含むように遺伝子操作すると、EXMADが精製の後に異種部分から切断され得る。融合タンパク質の発現と精製の方法は、Ausubel. (1995、前出 ch 10).に記載されている。市販されている様々なキットを用いて、融合タンパク質の発現及び精製を促進できる。

【0137】

本発明の別の実施例では、TNTウサギ網状赤血球可溶化液またはコムギ胚芽抽出系(Promega)を用いてin vitroで放射能標識したEXMADの合成が可能である。これらの系は、T7またはT3、SP6プロモーターと機能的に結合したタンパク質をコードする配列の転写と翻訳をつなげる。翻訳は、例えば、³⁵Sメチオニンである放射能標識されたアミノ酸前駆体の存在の下で起こる。

【0138】

EXMADの断片は、組換え生成物だけでなく固相技術を用いて直接的なペプチド合成によって作製され得る(例えば、前出のCreighton, pp. 55-60.を参照)。タンパク質の合成は、手動或いは自動で行われ得る。自動合成は、例えばABI 431Aペプチドシンセサイザ(Perkin Elmer)を用いて行うことが可能である。EXMADの種々の断片は別々に合成して、次ぎに結合させて完全長分子を作製する。

【0139】

(治療)

EXMADのある領域と細胞外マトリックス及び接着関連タンパク質のある領域との間に、例えば配列及びモチーフの文脈における化学的及び構造的類似性が存在する。更に、EXMADの発現は、癌及び細胞増殖、炎症、神経、生殖、泌尿器、造血/免疫、心血管、筋骨格、発達及び胃腸の組織、並びに癌を含む細胞増殖異常症、炎症、免疫反応に密接に関連する。従って、EXMADは、細胞増殖及び免疫異常、生殖障害、ニューロンの疾患、遺伝障害においてある役割を果たすと考えられる。EXMADの発現若しくは活性の増大に関連する疾患の治療においては、EXMADの発現または活性を低下させることが望ましい。また、EXMADの発現または活性の低下に関連する疾患の治療においては、EXMADの発現または活性を増大させることが望ましい。

【0140】

従って、一実施例において、EXMADの発現または活性の低下に関連した疾患の治療または予防のために、患者にEXMADまたはその断片や誘導体を投与することが可能である。限定するものではないが、このような疾患の例には細胞増殖異常が含まれ、その中には日光性角化症及びアテローム性動脈硬化、滑液包炎、硬変、肝炎、混合型結合組織病(MCTD)、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性多血症、乾癬、原発性血小板血症、並びに腺癌及び白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、肉腫、及び奇形癌、具体的には、副腎、膀胱、骨、骨髄、脳、乳房、頸部、胆嚢、神経節、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、副甲状腺、陰茎、前立腺、唾液腺、皮膚、脾臓、精巣、胸腺、子宮の癌などが含まれ、また、免疫異常も含まれ、その中には炎症及び日光性角化症、後天性免疫不全症候群(AIDS)及び副腎機能不全、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー、強直

性脊椎炎、アミロイド症、貧血、動脈硬化、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性多腺性内分泌カンジダ性外胚葉ジストロフィ (APECED)、気管支炎、滑液包炎、胆嚢炎、硬変、接触皮膚炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、肺気腫、赤芽球症、結節性紅斑、萎縮性胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、痛風、グレーブス病、橋本甲状腺炎、発作性夜間血色素尿症、肝炎、過好酸球増加症、過敏性大腸症候群、リンパ球毒素性一時性リンパ球減少症、混合型結合織病 (MCTD)、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋又は心膜炎症、骨髓線維症、骨関節炎、骨粗しょう症、腓炎、真性多血症、多発性筋炎、乾癬、ライター症候群、リウマチ様関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性アナフィラキシー、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、原発性血小板血症、血小板減少症、潰瘍性大腸炎、ウェルナー症候群、癌合併症、血液透析、体外循環、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、原虫感染症、蠕虫感染症、外傷と、リンパ腫及び白血病、骨髓腫を含む造血性の癌が含まれ、また、生殖障害が含まれ、その中には、プロラクチン産生異常と、卵管病、排卵異常、及び子宮内膜症、発情期異常、月経周期異常、多嚢胞卵巣症候群、卵巣過剰刺激症候群、子宮内膜癌及び卵巣癌、子宮筋腫、自己免疫異常、異所性妊娠、及び奇形発生を含む不妊症と、乳癌、線維嚢胞性乳腺症、及び乳漏症と、精子形成異常、生理学上の精子異常、精巣癌、前立腺癌、良性の前立腺過形成、前立腺炎、ペーロニー病、インポテンス、男性乳房癌及び女性化乳房とが含まれ、また、ニューロンの疾患も含まれ、その中には、静座不能、アルツハイマー病、健忘症、筋萎縮性側索硬化、双極性障害、緊張病、脳腫瘍、痴呆、鬱病、糖尿病性ニューロパシー、ダウン症候群、錐体外路性終末欠陥症候群、ジストニー、てんかん、ハンチントン病、末梢神経疾患、多発性硬化症、神経線維腫症、パーキンソン病、妄想性精神病、帯状疱疹後神経痛、分裂症、及びトゥレット病が含まれ、また、遺伝障害も含まれ、その中には、副腎白質ジストロトフィ、アルポート症候群、コロイデレミア、デュシェンヌ-ベッカー型筋ジストロフィ、ダウン症候群、嚢胞性線維症、慢性肉芽腫症、II型象牙質形成不全、II型象牙質異形成症、ゴーシェ病、ハンチントン病、マルファン症候群、筋ジストロフィ、筋緊張性異栄養、頻繁骨形成不全 (pycnodysos

tosis)、レフサム症候群、網膜芽腫、鎌状赤血球貧血、サラセミア、ウェルナー症候群、フォン ウィルブランド病、ウィルムス腫瘍、ツェルヴェーガー症候群、ペルオキシソームアシル-CoA酸化酵素欠損症 (peroxisomal acyl-CoA oxidase deficiency)、ペルオキシソームチオラーゼ欠損症、ペルオキシソーム2官能タンパク質欠損症、ミトコンドリアカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ及びカルニチン欠損症、ミトコンドリア超長鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症、ミトコンドリア短鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症、ミトコンドリア電子伝達フラボタンパク質及び電子伝達フラボタンパク質：ユビキノンオキシドレダクターゼ欠損症、ミトコンドリア3官能タンパク質欠損症、ミトコンドリア短鎖3-ヒドロキシアシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症が含まれる。

【0141】

別の実施例では、限定するものではないが上に列記した疾患を含むEXMADの発現または活性の低下に関連した疾患の治療または予防のために、EXMADまたはその断片や誘導体を発現し得るベクターを患者に投与することも可能である。

【0142】

更に別の実施例では、限定するものではないが上に列記した疾患を含むEXMADの発現または活性の低下に関連した疾患の治療または予防のために、実質的に精製されたEXMADを含む医薬品組成物を好適な医薬用担体と共に患者に投与することも可能である。

【0143】

更に別の実施例では、限定するものではないが上に列記した疾患を含むEXMADの発現または活性の低下に関連した疾患の治療または予防のために、EXMADの活性を調節するアゴニストを患者に投与することも可能である。

【0144】

更なる実施例では、EXMADの発現または活性の増大に関連した疾患の治療または予防のために、患者にEXMADのアンタゴニストを投与することが可能である。限定するものではないが、このような疾患の例には、上記した細胞増殖及び免疫異常、生殖障害、ニューロンの疾患、遺伝障害が含まれる。一実施態様では、EXMADと特異的に結合する抗体が直接アンタゴニストとして、或いはEXMADを発現す

る細胞または組織に薬剤を運ぶターゲティング或いは運搬機構として間接的に用いられ得る。

【0145】

別の実施例では、限定するものではないが上に列記した疾患を含むEXMADの発現または活性の増大に関連した疾患の治療または予防のために、EXMADをコードするポリヌクレオチドの相補配列を発現するベクターを患者に投与することも可能である。

【0146】

別の実施例では、本発明の任意のタンパク質、アンタゴニスト、抗体、アゴニスト、相補的な配列、ベクターを別の好適な治療薬と組み合わせて投与することもできる。当業者は、従来の医薬原理にしたがって併用療法で用いる好適な治療薬を選択可能である。治療薬との組み合わせにより、上に列記した種々の疾患の治療または予防に相乗効果をもたらし得る。この方法を用いて少ない量の各薬剤で医薬効果をあげることが可能であり、広範囲な副作用の可能性を低減し得る。

【0147】

EXMADのアンタゴニストは、当分野で一般的な方法を用いて製造することが可能である。詳しくは、精製されたEXMADを用いて抗体を作ったり、治療薬のライブラリをスクリーニングしてEXMADと特異的に結合するものを同定が可能である。EXMADの抗体も、当分野で一般的な方法を用いて製造することが可能である。このような抗体には、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、一本鎖、Fabフラグメント、及びFab発現ライブラリによって作られたフラグメントが含まれる。但し、これらに限定されるものではない。治療用には、中和抗体（即ち、二量体の形成を阻害するもの）が特に好ましい。

【0148】

抗体の産生のためには、ヤギ、ウサギ、ラット、マウス、ヒト及びその他のものを含む種々の宿主が、EXMADまたは任意の断片、または免疫原性の特性を備えるそのオリゴペプチドの注入によって免疫化され得る。宿主の種に応じて、種々のアジュバントを用いて免疫応答を高めることもできる。このようなアジュバントにはフロイントアジュバント、水酸化アルミニウムなどのミネラルゲルアジュ

バント、リゾレシチン、ブルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド、油性乳剤、キーホールリンペットヘモシニアン、及びジニトロフェノールなどの界面活性剤が含まれるが、これらに限定されるものではない。ヒトに用いられるアジュバントの中では、BCG (bacilli Calmette-Guerin) 及びCorynebacterium parvumが特に好ましい。

【0149】

EXMADに対する抗体を誘発するために用いられるオリゴペプチド、ペプチド、または断片は、少なくとも約5個のアミノ酸からなり、一般的には約10個以上のアミノ酸からなるものが好ましい。これらのオリゴペプチド或いはペプチド、またはそれらの断片は、天然のタンパク質のアミノ酸配列の一部と同一であることが望ましく、小さな自然発生の分子の全アミノ酸配列も含む。EXMADアミノ酸の短いストレッチは、KLHなどの別のタンパク質の配列と融合し、キメラ分子に対する抗体が産生され得る。

【0150】

EXMADに対するモノクローナル抗体は、培地内の連続した細胞株によって、抗体分子を産生する任意の技術を用いて作製することが可能である。これらの技術には、ハイブリドーマ技術、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術、及びEBV-ハイブリドーマ技術が含まれるが、これらに限定されるものではない(例えば、Kohler, G. 等. (1975) Nature 256:495-497; Kozbor, D. 等. (1985) J. Immunol. Methods 81-8-42; Cote, R.J. 等. (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. 80:2026-2030; Cole, S.P. 等. (1984) Mol. Cell Biol. 62:109-120を参照)。

【0151】

更に、「キメラ抗体」作製のために発達したヒト抗体遺伝子にマウス抗体遺伝子をスプライシングするなどの技術が、好適な抗原特異性及び生物学的活性を備える分子を得るために用いられる(例えば、Morrison, S.L.他. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. 81-4851-4855; Neuberger, M.S.他. (1984) Nature 312:604-608; Takeda, S.等. (1985) Nature 314:452,454を参照)。別法では、当分野で周知の方法を用いて、一本鎖抗体の産生のための記載された技術を適用して、EXMAD特異性一本鎖抗体を生成する。関連する特異性を備えるが別のイディオタ

イブの組成の抗体は、ランダムな組み合わせの免疫グロブリンライブラリから鎖混合によって生成することもできる（例えば、Burton D.R. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. 88:11120-3を参照）。

【0152】

抗体は、リンパ球集団の中の *in vivo* 産生を誘発することによって、または免疫グロブリンライブラリのスクリーニング又は文献に示されているような、高度に特異的な結合試薬のパネルをスクリーニングすることによって、産生することもできる（例えば、Orlandi, R. 他. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. 86: 3833-3837; Winter, G. 他. (1991) Nature 349:293-299を参照）。

【0153】

EXMADに対する特異的な結合部位を含む抗体も産生することができる。例えば、このような断片には、抗体分子のペプシン消化によって生成されるF(ab')に断片と、F(ab')に断片のジスルフィド架橋を減じることによって生成されるFab断片が含まれるが、これらに限定されるものではない。別法では、Fab発現ライブラリを作製することによって、所望の特異性とモノクローナルFab断片の迅速且つ容易な同定が可能となる（例えば、Huse, W.D. 等. (1989) Science 254:1275-1281を参照）。

【0154】

種々のイムノアッセイを用いてスクリーニングし、所望の特異性を有する抗体を同定する。隔離された特異性を有するポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体の何れかを用いる競合的な結合、または免疫放射線活性のための数々のプロトコルが、当分野では周知である。通常このようなイムノアッセイには、EXMADとその特異性抗体との間の複合体調整の計測が含まれる。二つの非干渉性EXMADエピトープに対して反応性のモノクローナル抗体を用いる、2部位モノクローナルベースのイムノアッセイが一般に利用されるが、競合的結合アッセイも利用することができる(Pound、前出)。

【0155】

ラジオイムノアッセイ技術と共にScatchard分析などの様々な方法を用いて、EXMADに対する抗体の親和性を評価する。親和性を結合定数Kaで表すが、このKaは

、平衡状態の下でEXMAD抗体複合体のモル濃度を遊離抗体と遊離抗原のモル濃度で除して得られる値である。多数のEXMADエピトープに対して親和性が不均一なポリクローナル抗体医薬の K_a は、EXMADに対する抗体の平均親和性または結合活性を表す。特定のEXMADエピトープに単一特異的なモノクローナル抗体医薬の K_a は、親和性の真の測定値を表す。 K_a 値が $10^9 \sim 10^{12} \text{ L/mol}$ の高親和性抗体医薬は、EXMAD抗体複合体が激しい操作に耐えなければならないイムノアッセイに用いるのが好ましい。 K_a 値が $10^6 \sim 10^7 \text{ L/mol}$ の低親和性抗体医薬は、EXMADが抗体から最終的に活性化状態で解離する必要がある免疫精製 (immunopurification) 及び類似の処理に用いるのが好ましい。(Catty, D. (1988) *Antibodies, Volume I: A Practical Approach*. IRL Press, Washington, D C; Liddell, J. E. and Cryer, A. (1991) *A Practical Guide to Monoclonal Antibodies*, John Wiley & Sons, New York NY)。

【0156】

ある下流での適用におけるこのような医薬品の品質及び適性を調べるために、ポリクローナル抗体医薬の抗体価及び結合活性を更に評価する。例えば、少なくとも $1 \sim 2 \text{ mg/ml}$ の特異的な抗体、好ましくは $5 \sim 10 \text{ mg/ml}$ の特異的な抗体を含むポリクローナル抗体医薬は一般に、EXMAD抗体複合体を沈殿させなければならない処理に用いられる。様々な適用例における抗体の特異性及び抗体価、結合活性、抗体の品質や使用法の指針は一般に入手可能である。(例えば、Catty, 前出, 及びColigan 他、前出を参照)。

【0157】

本発明の別の実施例では、EXMADをコードするポリヌクレオチド、またはその任意の断片または相補配列が、治療目的で使用することができる。ある実施形態では、EXMADをコードするポリヌクレオチドの相補配列がmRNAの転写を阻止するのに好適である場合、これを使用することができる。特に細胞は、EXMADをコードするポリヌクレオチドと相補的な配列で形質転換することもできる。したがって、相補的分子または断片は、EXMADの活性の調節、または遺伝子機能の調節のために使用することができる。このような技術は当分野では周知であり、センスまたはアンチセンスオリゴヌクレオチドまたは大きな断片が、EXMADをコードす

る配列の制御領域から、またはコード領域に沿ったさまざまな位置から設計可能である。

【0158】

レトロウイルス、アデノウイルス、ヘルペス又はワクシニア、又は様々な細菌性プラスミド由来の発現ベクターを用いて、ヌクレオチド配列を標的の器官、組織又は細胞集団に運ぶこともできる。当業者に周知の方法を用いてEXMADをコードポリヌクレオチドと相補的な核酸配列を発現するベクターを作製することができる(例えば、前出のSambrook 他、及び前出のAusubel 他によるものを参照)。

【0159】

EXMADをコードする遺伝子は、EXMADをコードするポリヌクレオチド又はその断片を高いレベルで発現する発現ベクターで、細胞又は組織を形質転換することによって止めることができる。このような作製物を用いて翻訳できないセンス又はアンチセンス配列を細胞の中に導入することができる。DNAの中に組み入れられない場合でも、このようなベクターは内在性のヌクレアーゼによって機能が損なわれるまでmRNA分子を転写し続ける。非複製ベクターでも一過性の発現を一ヶ月以上に亘って続け、好適な複製要素がベクター系の一部である場合はさらに長く持続し得る。

【0160】

上記した通り、遺伝子の発現は、EXMADをコードする遺伝子の制御5'または調節領域に対する相補的な配列またはアンチセンス分子(DNA或いはRNA、PNA)を設計することによって調節することができる。例えば開始部位から約-10から約+10までの転写開始部位に由来するオリゴヌクレオチドを用いることが可能である。同様に、「三重らせん」と塩基対合法を用いて阻止することができる。三重らせん構造は、二重らせんがポリメラーゼ、転写因子、または調節分子の結合のために十分に広がるのを阻止するため有用である。三重式DNAを用いる最近の治療の進歩は文献に記載されている(例えば、Gee, J.E. 等. (1994) In: Huber, B.E. 及び B.I. Carr, Molecular and Immunologic Approaches, Futura Publishing Co., Mt. Kisco, NYを参照)。相補的な配列またはアンチセンス分子もまた、転写物がリボソームに結合するのを阻止することによってmRNAの翻訳

を阻止するように設計できる。

【0161】

酵素性RNA分子であるリボザイムは、RNAの特異的切断を触媒するために用いることができる。リボザイム作用の機構には、相補的な標的RNAへのリボザイム分子の配列特異性ハイブリダイゼーションが含まれ、ヌクレオチド鎖切断が続く。例えば、EXMADをコードする配列のヌクレオチド鎖切断を、特異的且つ効果的に触媒する組換え型のハンマーヘッド型リボザイム分子が含まれる。

【0162】

任意の潜在的RNA標的内の特異的なリボザイム切断部位が、後続の配列GUA、GUU、及びGUCを含むリボザイム切断部位に対して、標的分子をスキャンニングすることによって初めに同定される。一度同定されると、切断部位を含む標的遺伝子の領域に対応する15個から20個のリボヌクレオチドの短いRNA配列を、オリゴヌクレオチドの機能を不全にする二次的な構造の特徴について評価することが可能である。候補標的の適合性も、リボヌクレアーゼ保護アッセイを用いて、相補的なオリゴヌクレオチドとのハイブリダイゼーションの容易性をテストすることによって評価することが可能である。

【0163】

本発明の相補的なリボ核酸分子及びリボザイムは、当分野で周知の方法を用いて、核酸分子の合成のために作製することができる。これらの方法には、固相ホスホラミダイト化合物などのオリゴヌクレオチドを化学的に合成する方法が含まれる。別法では、RNA分子がin vitro及びin vivoでEXMADをコードするDNA配列の転写によって生成され得る、このようなDNA配列はT7またはSP6等の好適なRNAポリメラーゼプロモータを用いて、種々のベクターの中に組み入れることが可能である。別法では、相補的なRNAを構成的または誘導的に合成するこれらのcDNA作製物は、細胞株、細胞、または組織の中に導入することができる。

【0164】

RNA分子を修飾することによって、細胞内の安定性を高め、半減期を長くすることができる。可能な修飾には、分子の5'及び/または3'端部でのフランキング配列の追加、または分子のバックボーン内でのホスホジエステラーゼ結合よ

りむしろホスホロチオネート又は2' Oメチルの使用が含まれる、がこれらに限定されるものではない。PNAの生成に固有のこの概念は、内在性のエンドヌクレアーゼによって容易には認識されないアデニン、シチジン、グアニン、チミン、及びウリジンのアセチル -、メチル -、チオ -、及び同様の修飾形態だけでなく、イノシン、キューエオシン (queosine)、及びワイプトシン (wybutosine) などの従来のものでない塩基を含めることによって、これらの分子の全体に拡大することができる。

【0165】

ベクターを細胞又は組織に導入する多数の方法が利用でき、*in vivo*、*in vitro*、及び*ex vivo*での使用に等しく適している。*ex vivo*での治療の場合、患者から採取された肝細胞の中にベクターを導入して、自家移植で同じ患者に戻すためにクローニング増殖される。トランスフェクション、リボソーム注入またはポリカチオンアミノポリマーによる運搬は、当分野で周知の方法を用いて実行することができる (例えば、Goldman, C.K. 他. (1997) Nature Biotechnology 15:462-66:を参照)。

【0166】

上記したいかなる治療方法も、例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ウサギ及びサルなどの哺乳動物を含む、治療が必要な全ての被験者に適用できる。

【0167】

本発明の別の実施例は、上記した全ての治療効果のために、医学上認められる担体と共に医薬品或いは無菌組成物の投与に関連する。このような医薬品組成物は、EXMAD、EXMADの抗体、擬態、アゴニスト、アンタゴニスト、又はEXMADのインヒビターなどからなる。この組成物は、単体で、或いは安定剤などの1種類以上の別の薬剤と共に、無菌の生体適合性医薬品担体に投与することができる。このような医薬品担体には、生理食塩水、緩衝食塩水、ブドウ糖、及び水などが含まれるがこれらに限定されるものではない。この組成物は、単独或いは薬物又はホルモンなどの別の薬剤と共に投与することができる。

【0168】

本発明に用いられる医薬品組成物は、様々な経路を用いて投与するが可能であ

る。この経路には、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髄内、クモ膜下、心室内、経皮、皮下、腹腔内、鼻腔内、腸内、局所、舌下、または直腸が含まれるがこれらに限定されるものではない。

【0169】

活性処方成分に加えて、これらの医薬品組成物には、活性化合物を医薬的に使用可能な薬剤にするのを容易にする、医薬品添加物及び補助剤を含む好適な薬学的に認められる担体が含まれ得る。製剤及び投与についての詳しい技術については、最新版のRemington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing, PA)に記載されている。

【0170】

経口投与用の医薬品組成物が、経口投与に好適な投与量において当分野で周知の薬学的に許容される担体を用いて、製剤することができる。このような担体により、医薬品組成物が患者が摂取するために、錠剤、丸薬、糖衣剤、カプセル、液体、ゲル状、シロップ剤、泥状物、懸濁液として製剤される。

【0171】

経口用に用いられる医薬品は、活性化合物と固体の薬品添加物とを混合し、得られた顆粒の混合物を処理して、(所望に応じてすりつぶした後)タブレット或いは糖衣錠コア(dragee cores)にする。好適な医薬品添加物とは、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトールを含む糖類、トウモロコシ、小麦、米、ジャガイモ、又はその他の植物からのでんぷん、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース、アラビアゴム及びトラガカントゴムを含むゴム、ゼラチン及びコラーゲンなどのタンパク質などの炭水化物又はタンパク質賦形剤である。必要に応じて、例えば、架橋結合したポリビニルピロリドン、かんてん、アルギン酸、またはその塩であるアルギン酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤が加えられる。

【0172】

糖衣錠コアは、濃縮糖溶剤などの好適なコーティングと共に用いられる。このような濃縮糖溶剤には、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボ

ポルゲル (carbopol gel)、ポリエチレングリコール、及び/または二酸化チタン、ラッカー溶剤、及び好適な有機溶媒または混合溶剤などが含まれ得る。染料または色素が、製品の識別又は活性化合物の量、即ち薬用量を示すため、錠剤または糖衣錠に加えられる。

【0173】

経口用に用いられる医薬品製剤には、ゼラチンから作られたプッシュ-フィット型のカプセル、グリセロールまたはソルビトールなどのコーティングとゼラチンからなる封入されたカプセルが含まれる。プッシュ-フィット型のカプセルには、ラクトース又はスターチなどの賦形剤や結合材、タルク又はステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、所望に応じて安定剤と混合された活性処方成分が含まれる。ソフトカプセルでは、活性化合物が、安定剤と共に或いは安定剤なしで、脂肪油、溶液、またはポリエチレングリコール溶液などの好適な溶液に溶解或いは懸濁され得る。

【0174】

非経口投与用に好適な医薬品剤が、水溶液で製剤されるが、ハンス液、リンガー液、生理緩衝食塩水などの生理学的に適合性のある緩衝剤が好ましい。水性懸濁注射液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストランなどの懸濁液の粘性を高める物質を含み得る。更に、活性化合物の懸濁液は、好適な油性注入懸濁液として製剤され得る。好適な親水性溶液または媒体には、ごま油などの脂肪油、オレイン酸エチル、トリグリセリド又はリボソームなどの合成脂肪酸が含まれる。非脂質ポリカチオンアミノポリマーが、運搬目的で使用される。随意選択により、懸濁液は高濃度の溶液が可能となるよう化合物の溶解性を高める好適な安定剤または薬剤を含み得る。

【0175】

局部または鼻腔投与のために、特定の障壁に浸透する好適な浸透剤が製剤に用いられる。このような浸透剤は当業者には周知である。

【0176】

本発明の医薬品組成物は、当分野で周知の方法、例えば従来混合、溶解、顆粒化、糖衣化、溶離 (levigating)、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥

処理を用いて製造され得る。

【0177】

医薬品組成物は塩類として製剤され、限定されないが、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸等の多くの酸と共に形成可能である。塩分は対応する遊離塩基系よりも、水溶剤または他のプロトン溶剤に溶けやすい。別の薬剤の形態には、1 mM~50 mMヒスチジン、0.1%~2%スクロース、及び2%~7%マンニトールの幾つか或いは全てを含み、pHの範囲が4.5~5.5であり、使用前に緩衝剤と結合する凍結乾燥粉末を用いることができる。

【0178】

医薬品組成物が調合された後、それらは適当な箱に詰められ、指定した症状の薬としてラベルが貼られる。EXMADの投与のため、このようなラベルには、量、頻度、及び投与の方法が含まれるであろう。

【0179】

本発明に用いる好適な医薬品組成物には、目的を達成するため、効果的な量の活性処方成分を含む組成物が含まれる。当業者は、自身の能力で十分に効果的な服用量を決めることができる。

【0180】

どのような組成物であっても、治療に効果的な薬用量は、初めは、例えば腫瘍細胞の腫瘍細胞アッセイで、或いは動物モデルのどちらかで推定することができる。通常、動物モデルには、マウス、ウサギ、イヌ、又はブタなどが用いられる。動物モデルはまた、好適な濃縮範囲及び投与の経路を決めるのに用いることができる。このような治療をもとに、ヒトへの有益な薬用量及び投与経路を決定することができる。

【0181】

医学的に効果的な薬用量は、症状や容態を回復させる、たとえばEXMAD又はその断片、EXMADの抗体、EXMADのアゴニストまたはアンタゴニスト、インヒビターなどの活性処方成分の量に関連する。薬用有効度及び毒性は、たとえば、ED₅₀（服用に対して集団の50%に医薬的效果がある）またはLD₅₀（服用に対して集団の50%に致命的である）統計を計算するなど、細胞培養または動物実験に

おける標準的な薬剤手法によって決定することができる。毒性効果と治療効果との薬用量比は治療指数であり、 LD_{50}/ED_{50} と示すことができる。高い治療指数を示す医薬品組成物が望ましい。細胞培養アッセイ及び動物実験から得られたデータが、ヒトへの適用のために、薬用量の範囲を調剤するのに用いられる。このような組成物が含まれる薬用量は、毒性を殆ど或いは全く含まず、 ED_{50} を含む血中濃度の範囲であることが望ましい。薬用量は、用いられる投与形態及び患者の感受性、投与の経路によって、この範囲内で様々である。

【0182】

正確な薬用量は、治療が必要な患者に関する要素を考慮して、実務者によって決められるであろう。薬用量及び投与は、効果的なレベルの活性成分を与えるため或いは所望の効果を維持するために調節される。薬用量の要素として考慮されるものには、疾患の重症度、患者の一般的な健康状態、年齢、体重、及び患者の性別、投与の時間及び頻度、併用する薬剤、反応感受性、及び治療に対する応答が含まれる。作用器官が長い医薬品組成物は、三日か四日に一度、一週間に一度、二週間に一度、特定の製剤の半減期及びクリアランス率によって左右され、投与され得る。

【0183】

通常の薬用量は投与の経路によって異なるが、約0.1~100,000 μg までの最大約1グラムまでである。特定の薬用量及び運搬の方法に関するガイダンスは文献に記載されており、一般に当分野の実務者はそれを利用することができる。当業者は、タンパク質またはインヒビターとは異なったヌクレオチドの製剤を利用するであろう。同様に、ポリヌクレオチド又はポリペプチドの運搬は、特定の細胞、状態、位置などに対して特異的であろう。

【0184】

(診断)

別の実施例では、EXMADに特異的に結合する抗体が、EXMADの発現によって特徴付けられる疾患の診断、またはEXMADやEXMADのアゴニストまたはアンタゴニスト、インヒビターで治療を受けている患者をモニターするためのアッセイに用いられる。診断に有用な抗体は、治療のところで記載した方法と同じ方法で製剤され

る。EXMADの診断アッセイには、抗体及び標識を用いてヒトの体液或いは細胞や組織から採取されたものからEXMADを検出する方法が含まれる。これらの抗体は、修飾をして或いはしないで使用され、レポーター分子の共有結合性或いは非共有結合性の接着によって標識化され得る。当分野で周知の種々のレポーター分子が用いられるが、その内の幾つかは上記した。

【0185】

EXMADを測定するためのELISA, RIA, 及びFACSを含む種々のプロトコルは、当分野では周知であり、変わった或いは異常なレベルのEXMADの発現を診断する元となるものを提供する。正常或いは標準的なEXMADの発現の値は、複合体の形成に適した条件の下、正常な哺乳動物、例えばヒトなどの被験者から採取した体液または細胞とEXMADに対する抗体とを結合させることによって決定する。標準的な複合体形成の量は、測光法 (photometric) などの種々の方法で定量され得る。被験者のEXMADの発現の量、制御及び疾患、生検組織からのサンプルが基準値と比較される。基準値と被験者との間の偏差が、診断の指標となる。

【0186】

別の実施例によれば、EXMADをコードするポリヌクレオチドを診断のために用いることもできる。用いられるポリヌクレオチドには、オリゴヌクレオチド配列、相補的なRNA及びDNA分子、及びPNAが含まれる。このポリヌクレオチドを用いて、疾患と相関し得るEXMADを発現する生検組織における遺伝子の発現を検出し定量する。この診断アッセイを用いて、EXMADの存在の有無、更に過剰な発現を調べ、治療中のEXMAD値の調節を監視する。

【0187】

ある実施形態では、EXMADまたは近縁の分子をコードする遺伝子配列を含むポリヌクレオチド配列を検出可能なPCRプローブを用いたハイブリダイゼーションによって、EXMADをコードする核酸配列を同定することが可能である。例えば5'調節領域である高度に特異的な領域か、例えば保存されたモチーフであるやや特異性の低い領域から作られているかのプローブの特異性と、ハイブリダイゼーション或いは増幅のストリンジェントは、プローブがEXMADをコードする自然界の配列のみを同定するかどうか、或いはアレルや関連配列をコードする自然界の配列

のみを同定するかどうかによって決まるであろう。

【0188】

プローブはまた、関連する配列の検出に利用され、EXMADをコードする任意の配列と少なくとも50%の配列同一性を有し得る。目的の本発明のハイブリダイゼーションプローブには、DNAあるいはRNAが可能であり、SEQ ID NO:26 - 50の配列、或いはEXMAD遺伝子のプロモーター、エンハンサー、イントロンを含むゲノム配列に由来し得る。

【0189】

EXMADをコードするDNAに対して特異的なハイブリダイゼーションプローブの作製方法には、EXMAD及びEXMAD誘導体をコードするポリヌクレオチド配列をmRNAプローブの作製のためのベクターにクローニングする方法がある。このようなベクターは市販されており、当業者には周知であり、好適なRNAポリメラーゼ及び好適な標識されたヌクレオチドを加えることによって、*in vitro*でRNAプローブを合成するために用いられる。ハイブリダイゼーションプローブは、例えば³²P 或いは³⁵Sなどの放射性核種、或いはアビジン/ビオチン (biotin) 結合系によってプローブに結合されたアルカリホスファターゼなどの酵素標識等の種々のレポーターの集団によって標識され得る。

【0190】

EXMADをコードするポリヌクレオチド配列を用いて、EXMADの発現に関連する疾患を診断することが可能である。限定するものではないが、このような疾患の例には細胞増殖異常が含まれ、その中には日光性角化症及びアテローム性動脈硬化、滑液包炎、硬変、肝炎、混合型結合組織病 (MCTD)、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性多血症、乾癬、原発性血小板血症、並びに腺癌及び白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、肉腫、及び奇形癌、具体的には、副腎、膀胱、骨、骨髄、脳、乳房、頸部、胆嚢、神経節、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、副甲状腺、陰茎、前立腺、唾液腺、皮膚、脾臓、精巣、胸腺、子宮の癌などが含まれ、また、免疫異常も含まれ、その中には炎症及び日光性角化症、後天性免疫不全症候群 (AIDS) 及び副腎機能不全、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー、強直性脊椎炎、アミロイド症、貧血、動脈硬化、喘息、アテローム

性動脈硬化症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性多腺性内分泌カンジダ性外胚葉ジストロフィ (APECED)、気管支炎、滑液包炎、胆嚢炎、硬変、接触皮膚炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、肺気腫、赤芽球症、結節性紅斑、萎縮性胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、痛風、グレーブス病、橋本甲状腺炎、発作性夜間血色素尿症、肝炎、過好酸球増加症、過敏性大腸症候群、リンパ球毒素性一時性リンパ球減少症、混合型結合織病 (MCTD)、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋又は心膜炎症、骨髄線維症、骨関節炎、骨粗しょう症、膵炎、真性多血症、多発性筋炎、乾癬、ライター症候群、リウマチ様関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性アナフィラキシー、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、原発性血小板血症、血小板減少症、潰瘍性大腸炎、ウェルナー症候群、癌合併症、血液透析、体外循環、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症、原虫感染症、蠕虫感染症、外傷と、リンパ腫及び白血病、骨髄腫を含む造血性の癌が含まれ、また、生殖障害が含まれ、その中には、プロラクチン産生異常と、卵管病、排卵異常、及び子宮内膜症、発情期異常、月経周期異常、多嚢胞卵巣症候群、卵巣過剰刺激症候群、子宮内膜癌及び卵巣癌、子宮筋腫、自己免疫異常、異所性妊娠、及び奇形発生を含む不妊症と、乳癌、線維嚢胞性乳腺症、及び乳漏症と、精子形成異常、生理学上の精子異常、精巣癌、前立腺癌、良性の前立腺過形成、前立腺炎、ペーロニー病、インポテンス、男性乳房癌及び女性化乳房とが含まれ、また、ニューロンの疾患も含まれ、その中には、静座不能、アルツハイマー病、健忘症、筋萎縮性側索硬化、双極性障害、緊張病、脳腫瘍、痴呆、鬱病、糖尿病性ニューロパシー、ダウン症候群、錐体外路性終末欠陥症候群、ジストニー、てんかん、ハンチントン病、末梢神経疾患、多発性硬化症、神経線維腫症、パーキンソン病、妄想性精神病、帯状疱疹後神経痛、分裂症、及びトゥーレット病が含まれ、また、遺伝障害も含まれ、その中には、副腎白質ジストロトフィ、アルポート症候群、コロイデレミア、デュシェンヌ - ベッカー型筋ジストロフィ、ダウン症候群、嚢胞性線維症、慢性肉芽腫症、II型象牙質形成不全、II型象牙質異形成症、ゴーシェ病、ハンチントン病、マルファン症候群、筋ジストロフィ、筋緊張性異栄養、頻繁骨形成不全 (pseudohypoparathyroidism)、レフサム症候群、網膜芽腫、鎌状赤血球貧血、サラ

セミア、ウェルナー症候群、フォン ウィルブランド病、ウィルムス腫瘍、ツェルヴェーガー症候群、ペルオキシソームアシル-CoA酸化酵素欠損症 (peroxisomal acyl-CoA oxidase deficiency)、ペルオキシソームチオラーゼ欠損症、ペルオキシソーム2官能タンパク質欠損症、ミトコンドリアカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ及びカルニチン欠損症、ミトコンドリア超長鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症、ミトコンドリア短鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症、ミトコンドリア電子伝達フラボタンパク質及び電子伝達フラボタンパク質：ユビキノンオキシドレダクターゼ欠損症、ミトコンドリア3官能タンパク質欠損症、ミトコンドリア短鎖3-ヒドロキシアシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症が含まれる。EXMADをコードするポリヌクレオチド配列は、サザーン法やノーザン法、ドットプロット法、或いはその他の膜系の技術、PCR法、ディップスティック (dipstick)、ピン (pin)、ELISA式アッセイ、及び変異EXMADの発現を検出するために患者から採取した体液或いは組織を利用するマイクロアレイに使用することが可能である。このような質的或いは量的方法は、当分野では周知である。

【0191】

ある実施態様では、EXMADをコードするヌクレオチド配列は、関連する疾患、特に上記した疾患を検出するアッセイにおいて有用であろう。EXMADをコードするヌクレオチド配列は、標準的な方法で標識化され、ハイブリダイゼーション複合体の形成に好適な条件の下、患者から採取した体液或いは組織のサンプルに加えることができるであろう。好適な培養期間の後、サンプルを洗浄し、シグナルを定量して基準値と比較する。患者のサンプルのシグナルの量が、制御サンプルと較べて著しく変わっている場合は、サンプル内のEXMADをコードするヌクレオチド配列の変異レベルにより、関連する疾患の存在が明らかになる。このようなアッセイを用いて、動物実験、臨床試験、或いは個人の患者の治療を監視における、特定の治療効果を推定することが可能である。

【0192】

EXMADの発現に関連する疾患の診断の基準となるものを提供するために、正常あるいは標準的な発現の概要が確立される。これは、ハイブリダイゼーション或いは増幅に好適な条件の下、動物或いはヒトの何れかの正常な被験者から抽出さ

れた体液或いは細胞と、EXMADをコードする配列或いはその断片とを結合させることにより達成され得る。標準的なハイブリダイゼーションは、正常な被験者から得た値と周知の量の実質的に精製されたポリヌクレオチドが用いられる実験からの値とを比較することによって定量可能である。正常なサンプルから得た標準的な値を、疾患の症状を示す被験者から得た値と比較可能である。基準値と被験者の値との偏差を用いて罹患しているかどうかを決定する。

【0193】

疾患の存在が確定され、治療プロトコルが開始されると、ハイブリダイゼーションアッセイを通常ベースで繰り返して、被験者における発現のレベルが正常な患者に示される値に近づき始めたかどうかを推定することが可能である。繰り返し行ったアッセイの結果を、数日から数ヶ月の期間の治療の効果を見るのに用いることができる。

【0194】

癌では、個体からの生体組織における異常な量の転写物が、疾患の発生の素因を示し、また実際に臨床的症状が出る前に疾患を検出する方法を提供することが可能である。この種のより明確な診断により、医療の専門家が予防方法或いは積極的な治療法を早くから利用して、癌の発生または進行を防ぐことが可能となる。

【0195】

EXMADをコードする配列から設計されたオリゴヌクレオチドのさらなる診断への利用には、PCRの利用が含まれ得る。このようなオリゴマーは、化学的な合成、酵素を用いた生成、或いは*in vitro*で生成され得る。オリゴマーは、好ましくはEXMADをコードするポリヌクレオチドの断片、或いはEXMADをコードするポリヌクレオチドと相補的なポリヌクレオチドの断片を含み、最適な条件の下、特定の遺伝子や条件を識別するために利用される。また、オリゴマーは、やや緩いストリンジェントな条件の下、近縁のDNA或いはRNA配列の検出及び/または定量のため用いることが可能である。

【0196】

EXMADの発現を定量するために用いられ得る方法には、ヌクレオチドの放射標

識或いはビオチン標識、調節核酸の相互増幅 (coamplification)、及び標準的な曲線に結果が加えられたものが含まれる (例えば、Melby, P.C.等(1993) J. Immunol. Methods, 159:235-44 ; Duplaa, C.等(1993) Anal. Biochem. 229-236を参照)。多数のサンプルの定量速度は、目的のオリゴマーが種々の希釈液に含まれ、分光光度法或いは非色応答によって定量が迅速なハイスルーブット型のアッセイを用いることで加速された。

【0197】

別の実施例では、本明細書で記載した任意のポリヌクレオチド配列由来のオリゴヌクレオチドまたはそれより長い断片を、マイクロアレイにおける標的として用いる。マイクロアレイを用いて、同時に極めて多くの遺伝子の発現レベルを監視し、遺伝子の変異、突然変異及び多形性を識別する。この情報は、遺伝子機能の決定、疾患の遺伝的根拠の解釈、疾患の診断、及び治療薬剤の活性の監視及び開発に有用である。

【0198】

当分野で周知の方法でマイクロアレイを準備して使用し、分析する。(例えば、Brennan, T.M. 他 (1995) 米国特許第5,474,796号;Schena, M. 他 (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. 93:10614-10619; Baldeschweiler 他(1995) PCT出願番号W095/251116; Shalon, D.他 (1995) PCT出願番号W095/35505; Heller, R.A. 他(1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94:2150-2155; 及び Heller, M.J. 他 (1997) 米国特許第5,605,662号を参照)

本発明の別の実施例ではまた、EXMADをコードする核酸配列を用いて、自然発生のゲノム配列をマッピングするのに有用なハイブリダイゼーションプローブを生成することが可能である。この配列は、以下のものに対してマッピングされる。特定の染色体、染色体の特定領域または人工生成の染色体、例えば、ヒト人工染色体 (HAC)、酵母人工染色体 (YAC)、細菌人工染色体 (BAC)、細菌 P 1 生成物或いは単一染色体cDNAライブラリである。(例えば、Harrington, 1.3. 他 (1997) Nat Genet. 15:345-355; Price, C.M. (1993) Blood Rev. 5 - 87-134, 及びTrask, B.J. (1991) Trends Genet. 7:149-154を参照)

in situ蛍光ハイブリダイゼーション (FISH) は、他の物理的染色体マッピング

技術及び遺伝マップデータと相関するであろう（例えば、Heinz-Ulrich, 他による(1995) in Meyers, 前出, pp. 965-968.を参照）。遺伝子マップデータの例は、種々の科学誌あるいはOnline Mendelian Inheritance in Man (OMIM) のワールドワイドウェブのサイトで見付けることができる。物理的な染色体マップ上の EXMADをコードする遺伝子の位置と特定の疾患との相関性、或いは特定の疾患に対する素因が、このような疾患と関係するDNAの領域を決定するのに役立つ。本発明のヌクレオチド配列を用いて、正常者と、保有者、及び感染した者との遺伝子配列における違いを検出することもある。

【0199】

染色体標本の *in situ* ハイブリダイゼーション、及び確定した染色体マーカーを用いた結合分析などの物理的マッピング技術を用いて、遺伝子マップを拡張することもできる。マウスなどの別の哺乳動物の染色体上での遺伝子の配置により、たとえ特定のヒト染色体の数或いはアームが分かっていなくても、関連するマーカーが明らかになることが多い。新規の配列を、物理的なマッピングによって、染色体アームに割り付けることもできる。このことは、位置クローニング或いは別の遺伝子発見技術を用いて遺伝的疾患の研究をしている研究者にとって、価値ある情報である。疾患或いは症候群の位置が、例えば血管拡張性失調症の11q22-23などの特定の遺伝子領域に遺伝子結合によって大まかに決定されると、その領域に対するどの配列マッピングも、さらなる調査のための関連する遺伝子或いは調節遺伝子を表す（例えば、Gatti, R.A.他による(1988) Nature 336:577-580を参照）。また、目的の本発明のヌクレオチド配列を用いて、正常者、保有者、即ち感染者の間の、転位置、反転などによる染色体位置の違いを検出することもある。

【0200】

本発明の別の実施例では、EXMAD、その触媒作用断片或いは免疫原断片またはそのオリゴペプチドを、種々の任意の薬剤スクリーニング技術における化合物のライブラリのスクリーニングに用いることができる。このようなスクリーニングに用いる断片は、溶液に遊離、固体支持物に固定、細胞の表面上に保持、或いは細胞内に存在する。EXMADと検査する薬剤との結合による複合体の形成を測定し

てもよい。

【0201】

薬剤スクリーニングに用いる別の方法は、目的のタンパク質に対して、好適な結合親和性を有する化合物のスクリーニング処理能力を高めるために用いられる（例えば、Geysen,他による(1984) PCT出願番号 WO84/03564を参照）。この方法では、相当な数の異なる小さな試験用化合物が、プラスチックピン或いは他の基板の上に合成される。試験用化合物は、EXMAD、或いはその断片と反応してから洗浄される。次に、結合されたEXMADが、当分野で周知の方法で検出される。精製されたEXMADはまた、前記した薬剤をスクリーニングする技術に用いられるプレート上で直接被覆することもできる。別法では、非中和抗体を用いて、ペプチドを捕らえ、固体支持物に固定することもできる。

【0202】

別の実施例では、EXMADと結合可能な中和抗体がEXMADと結合するため試験用化合物と特に競合する、競合的薬剤スクリーニングアッセイを用いることができる。この方法では、抗体が、EXMADと1つ以上の抗原決定因子を共有するどのペプチドの存在も検出する。

【0203】

別の実施例では、発展途上の分子生物学技術にEXMADをコードするヌクレオチド配列を用いて、限定はされないが、現在知られているトリプレット暗号及び特異的な塩基対相互作用などのヌクレオチド配列の特性に依存する新しい技術を提供することができる。

【0204】

当分野の技術者であれば、更なる説明がなくても前述の説明だけで最大限に本発明を利用できるであろう。従って、以下に記載する特定の好適な実施例は、例示目的であって本発明を限定するものではない。

【0205】

前述した及び以下に記載した全ての特許出願、特許、刊行物、特に米国特許出願通し番号60/133,643及び60/150,409に言及することをもって本明細書の一部とする。

【0206】

(実施例)

1 cDNAライブラリの作製

RNAは、Clontech社から購入、或いは表4に列記した組織から単離した。まず、この組織の一部をホモジナイズしてグアニジニウムイソチオシアネート溶液に溶解する一方、この組織の別の一部をホモジナイズしてフェノールに溶解するか、或いはTRIZOL (Life Technologies)、グアニジニウムイソチオシアネート及びフェノールの単相溶液などの好適な変性剤の混合液に溶解した。この溶解物を塩化セシウムにおいて遠心分離またはクロロホルムで抽出した。イソプロパノール或いは酢酸ナトリウムのどちらかとエタノール、或いは別の方法でこの溶解物からRNAを沈殿させた。

【0207】

RNAの純度を高めるためにRNAのフェノールによる抽出及び沈殿を必要な回数繰り返した。場合によっては、DNA分解酵素でRNAを処理する。殆どのライブラリでは、オリゴd(T)連結常磁性粒子(Promega)またはOLIGOTEXラテックス粒子(QIAGEN, Valencia CA)、OLIGOTEX mRNA精製キット(QIAGEN)を用いてポリ(A+) RNAを単離した。別法では、POLY(A)PURE mRNA精製キット(Ambion, Austin TX)などの別のRNA単離キットを用いて組織溶解物から直接単離した。

【0208】

ある場合には、Stratagene社にRNAを提供し、Stratagene社が対応するcDNAライブラリを作製した。そうでない場合は、UNIZAPベクターシステム(Stratagene)またはSUPERSRIPT プラスミドシステム(Life Technologies)を用いて当分野で周知の推奨方法または類似の方法でcDNAを合成してcDNAライブラリを作製した。(例えば、Ausubel, 1997, 前出, ユニット5.1-6.6を参照)。逆転写は、オリゴd(T)またはランダムプライマーを用いて開始した。合成オリゴヌクレオチドアダプターを二本鎖cDNAに結合させてから、好適な1つの制限酵素或いは複数の制限酵素でcDNAを消化した。殆どのライブラリでは、SEPHACRYL S 1000または SEPHAROSE CL2B、SEPHAROSE CL4Bカラムクロマトグラフィー(Amersham Pharmacia Biotech)、アガロースゲル電気泳動法によってcDNAの大きさ(300~1000bp)を選択した

。PBLUESCRIPTプラスミド(Stratagene)またはpSPORT1プラスミド(Life Technologies)、pcDNA2.1プラスミド(Invitrogen Carlsbad CA)、pINCYプラスミド(Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto CA)などの好適なプラスミドのポリリンカーの適合性制限酵素部位にcDNAを結合させた。この組換えプラスミドを、Stratagene社のXL1-Blue, XL1-BlueMRF、SOLR、またはLife Technologies社のDH5 またはDH10B、ELECTROMAX DH 10Bを含むコンピテント大腸菌細胞に導入し組み込んだ。

【0209】

2 cDNAクローンの単離

UNIZAPベクターシステム(Stratagene)或いは細胞溶解を利用して、in vivo切除によって宿主細胞からプラスミドを回収した。MagicまたはWIZARD Minipreps DNA精製システム(Promega)、及びAGTC Miniprep精製キット(Edge Biosystems, Gaithersburg MD)、QIAGEN社のQIAWELL 8 Plasmid、QIAWELL 8 Plus Plasmid、QIAWELL 8 Ultra Plasmid 精製システム、REAL Prep 96プラスミドキットの内の少なくとも1つを用いてプラスミドを精製した。沈殿させた後、0.1mlの蒸留水に再懸濁して、凍結乾燥して或いは凍結乾燥しないで4℃で保管した。

【0210】

別法では、ハイスループットの直接結合PCR法によって宿主細胞溶解物からプラスミドDNAを増幅した。(Rao, V.B. (1994) Anal. Biochem. 216:1-14)。宿主細胞の溶解及び熱サイクリング過程を単一反応混合液で行った。サンプルを処理してから384-ウェルプレートに移して保管し、増幅したプラスミドDNAの濃度をPICOGREEN色素(Molecular Probes, Eugene OR)及びFluoroskan II蛍光スキャナー(Labsystems Oy, Helsinki, Finland)を用いて蛍光定量的に測定した。

【0211】

3 シークエンシング及び分析

cDNAのシークエンシング反応は、標準的な方法で、或いはABI CATALYST 800 (Perkin-Elmer) thermal cyclerまたはPTC-200 thermal cycler (MJ Research)とHYDRAマイクロディスペンサー(Robbins Scientific) またはMICROLAB 2200 (Hamilton) 液体転移システムとの組み合わせなどのハイスループット装置で行った。cDNAのシークエンシング反応の準備には、Amersham Pharmacia Biotech社の試

薬、またはABI PRISM BIGDYE Terminator cycle sequencing ready reactionキット(Perkin-Elmer)などのABIシーケンシングキットに含まれる試薬を用いた。cDNAのシーケンシング反応の電気泳動的な分離及び標識したポリヌクレオチドの検出には、MEGABACE 1000 DNAシーケンシングシステム(Molecular Dynamics)、標準ABIプロトコル及び塩基対呼び出しソフトウェアを用いるABI PRISM 373または377シーケンシングシステム(Perkin-Elmer)、当分野で周知のその他の配列解析システムを用いた。cDNA配列の読み枠は、標準的な方法(Ausubel, 1997, 前出, unit 7.7)を用いて決定した。cDNA配列の幾つかを選択して、本実施例の6に記載した方法で配列を伸長した。

【0212】

cDNAのシーケンシングから得たポリヌクレオチド配列の構築及び解析は、当分野の技術者に周知のアルゴリズムを利用したソフトウェアを組合せて行った。表5は、利用したツール、ソフトウェア、アルゴリズム、それらの説明、引用文献、閾値パラメーターの概要を示す。表5の列1は用いたツール及びプログラム、アルゴリズム、列2はそれらの簡単な説明、列3は引用することで本明細書の一部とした引用文献、列4の記載部分は2つの配列の一致度の評価に用いたスコア及び確率値、他のパラメーターを示す(確率値が高ければ高いほど配列間の相同性が高くなる)。配列の解析には、MACDNASIS PROソフトウェア(Hitachi Software Engineering, S. San Francisco CA)及びLASERGENEソフトウェア(DNASTAR)を用いた。

【0213】

ポリヌクレオチド配列の確証は、BLAST及び動的計画法、ジヌクレオチド最近接分析に基づいたプログラム及びアルゴリズムを用いて、ベクター及びリンカー、ポリA配列を取り除き、あいまいな塩基対をマスクすることで行った。次に、BLAST及びFASTA、BLIMPSに基づいたプログラムを用いて、公共のデータベースであるGenBankの霊長類及びげっ歯類、哺乳類、脊椎動物、真核生物のデータベースやBLOCKS、PRINTS、DOMO、PRODOM及びPFAMなどのデータベースから選択した配列に対してこれらの配列を問合わせて注釈を得た。Phred及びPhrap、Consedに基づいたプログラムを用いて完全長のポリヌクレオチド配列の中にこれらの配列を

構築して、BLAST及びFASTA、BLIMPSに基づいたプログラムでオープンリーディングフレームのためにスクリーニングした。完全長のポリヌクレオチド配列を翻訳して対応する完全長のアミノ酸配列を引き出し、GenBankデータベース(上記)及びSwissProt、BLOCKS、PRINTS、DOMO、PRODOM及びPrositeなどのデータベース、またはPFAMなどの隠れマルコフモデル(HMM)に基づいたタンパク質ファミリーデータベースに対して問い合わせてこれらの完全長の配列を分析した。HMMは、確率を利用して遺伝子ファミリーのコンセンサス一次構造を解析する(例えば、Edy, S.R. (1996) *Curr. Opin. Struct. Biol.* 6:361-365を参照)。

【0214】

完全長のポリヌクレオチド配列及びアミノ酸配列の構築及び分析に用いる上記のプログラムは、SEQ ID NO:26 - 50からのポリヌクレオチド配列の断片の同定にも使用できる。約20 ~ 4000個までのヌクレオチドの断片はハイブリダイゼーション及び増幅に有用であり、上記の発明で説明した。

【0215】

4 ノーザン分析

ノーザン分析は、遺伝子の転写物の存在を検出するために用いられる実験用技術であり、特定の細胞種或いは組織からのRNAが結合されている膜への標識されたヌクレオチド配列のハイブリダイゼーションを伴う(例えば、Sambrook, 前出, 7章; 及び Ausubel, F.M. 他、前出, 4章及び16章を参照)。

【0216】

BLASTに用いる類似のコンピュータ技術を用いて、GenBank或いはLIFESEQ (Incyte Pharmaceuticals) のようなヌクレオチドデータベース内の同一或いは関連する分子を検索する。この分析は多くの膜系ハイブリダイゼーションより非常に速度が速い。さらにコンピュータ検索の感度を変更して、任意の特定の一致が、厳密な一致或いは相同的一致の何れかとして分類されるかを確定することができる。検索の基準は、

$$(\% \text{配列同一性} \times \% \text{最大BLASTスコア}) / 100$$

として定義される積スコアである。積スコアは、2つの配列間の類似度及び配列一致の長さの両方を考慮する。例えば、積スコア40の場合、その一致は1 ~ 2

%誤差の範囲内で正確であり、70ではその一致は正確であろう。類似分子は通常、15～40の範囲の積スコアを示す分子を選択することにより同定されるが、それより低いスコアでも関連した分子が同定される場合もある。

【0217】

ノーザン分析の結果は、EXMADをコードする転写物が発生したライブラリの分布割合として報告される。分析には、器官/組織及び疾患によるcDNAライブラリの分類も含まれる。器官/組織のカテゴリーには、心血管、皮膚、発生、内分泌、胃腸、造血/免疫、筋骨格、神経、生殖、泌尿器が含まれる。疾患のカテゴリーには、癌、炎症、外傷、細胞増殖、神経、貯留(pooled)が含まれる。カテゴリー別に、目的の配列を発現するライブラリの数を数えて、それを全ての範囲のライブラリの数で除した。各組織に特異的に発現する割合(パーセント)と各疾患で発現する割合を表3に示した。

【0218】

5 EXMADをコードするポリヌクレオチドの染色体マッピング

SEQ ID NO:40-50を構築するために用いたcDNA配列を、BLAST及びSmith-Watermanアルゴリズムのインプリテーションを使って、インサイト社LIFESEQデータベース及び公共のドメインデータベースの配列と比較した。SEQ ID NO:40-50と一致するこれらのデータベースの配列を、Phrap(表5)などの構築アルゴリズムを使用して、連続及び重複した配列のクラスターに組み入れた。Stanford Human Genome Center (SHGC)、Whitehead Institute for Genome Research (WIGR)及びGenethonなどの公共の情報源から入手できる放射線ハイブリッド(radiation hybrid)及び遺伝子マッピングのデータを用いて、クラスター化した配列がすでにマッピングされているかを調べる。クラスターにマッピングされた配列が含まれている場合は、そのクラスターの全ての配列(特定のSEQ ID NOを含む)をそのマップ位置に割り当てた。

【0219】

SEQ ID NO:42及び48の遺伝子マップ位置は、ヒト染色体の区間即ち範囲として本明細書の(発明)の部分に記載した。センチモルガンで示したマップ位置の範囲は、染色体の短腕(p)の末端から測定した(センチモルガン(cM))は、同一

染色体上の遺伝子間の乗換え率に基づいた距離を表す単位である。平均すると、1 cMはヒトの染色体の1メガベースに概ね等しいが、組換え率の高い部分と低い部分があるため、大きく変化し得る)。距離cMは、配列がそれぞれのクラスターに含まれている放射線ハイブリッドマーカーの境界を検出できるGenethonによってマッピングされた遺伝子マーカーに基づいている。

【0220】

6 EXMADをコードするポリヌクレオチドの伸長

SEQ ID NO:26 - 50の完全長の核酸配列は、完全長分子の好適な断片から設計したオリゴヌクレオチドプライマーを用いてその完全長分子の好適な断片を伸長して作製した。一方のプライマーは既知の断片の5'の伸長を開始するために合成し、他方のプライマーは既知の断片の3'の伸長を開始するために合成した。開始プライマーは、OLIGO 4.06ソフトウェア(National Biosciences) 或いは他の適切なプログラムを用いて、約22個から約30個のヌクレオチドの長さで約50%以上のGC含量を有し、かつ約68~72の温度で標的配列にアニールするように設計した。ヘアピン構造及びプライマー-プライマー二量体が生じないようにヌクレオチドを伸長した。

【0221】

選択されたヒトcDNAライブラリを用いてこの配列を伸長した。2段階以上の伸長が必要な場合、若しくは望ましい場合は、追加或いはネスト化プライマーの組を設計する。

【0222】

当分野で既知の方法を利用したPCR法で高い忠実度で増幅した。PCRはPTC-200 thermal cycler (MJ Research, Inc.)用いて96ウェルブロックプレートで行った。反応混合液は、鋳型DNA及び200 nmolの各プライマー、 Mg^{2+} と $(NH_4)_2SO_4$ とメルカプトエタノールを含むバッファー、Taq DNAポリメラーゼ(Amersham Pharmacia Biotech)、ELONGASE酵素(Life Technologies)、Pfu DNAポリメラーゼ(Stratagene)を含む。プライマーの組、PCI AとPCI Bに対して以下のパラメーターで増幅を行った。

ステップ1 94 で3分間

- ステップ2 94 で15秒
 ステップ3 60 で1分間
 ステップ4 68 で2分間
 ステップ5 ステップ2、3、及び4を20回繰り返す
 ステップ6 68 で5分間
 ステップ7 4 で保管

別法では、プライマーの組、T7とSK+に対して以下のパラメーターで増幅を行った。

- ステップ1 94 で3分間
 ステップ2 94 で15秒
 ステップ3 57 で1分間
 ステップ4 68 で2分間
 ステップ5 ステップ2、3、及び4を20回繰り返す
 ステップ6 68 で5分間
 ステップ7 4 で保管。

【0223】

各ウェルのDNA濃度は、1X TE及び0.5 μ lの希釈していないPCR産物に溶解した100 μ lのPICOGREEN定量試薬(0.25% (v/v) PICOGREEN; Molecular Probes, Eugene OR)を不透明な蛍光光度計プレート(Coming Costar, Acton MA)の各ウェルに分配してDNAが試薬と結合できるようにして測定する。このプレートをFluoroskan II (Labsystems Oy, Helsinki, Finland)でスキャンして、サンプルの蛍光を計測してDNAの濃度を定量化する。反応混合物の5~10 μ lのアリコットを1%のアガロースミニゲル上での電気泳動によって解析し、何れの反応物が配列を伸長することに成功したかを決定する。

【0224】

伸長したヌクレオチドを脱塩及び濃縮してから384ウェルプレートに移し、CviJIコレラウィルスエンドヌクラーゼ(Molecular Biology Research, Madison WI)で消化し、pUC 18ベクター(Amersham Pharmacia Biotech)に再連結する前に音波処理またはせん断を行った。ショットガンシーケンシングのために、消化し

たヌクレオチドを低濃度(0.6~0.8%)のアガロースゲル上に分離して断片を切断し、寒天をAgar ACE (Promega)で消化した。T4リガーゼ(New England Biolabs, Beverly MA)を用いて伸長したクローンをpUC 18ベクター(Amersham Pharmacia Biotech)に再連結し、Pfu DNAポリメラーゼ(Stratagene)で制限部位の延び出しを処理してコンピテント大腸菌細胞に形質移入した。形質移入した細胞を選択して抗生物質を含む培地に移し、それぞれのコロニーを切りとってLB/2Xカルベニシリン培養液の384ウェルプレートに37℃で一晩培養した。

【0225】

細胞を溶解して、Taq DNAポリメラーゼ(Amersham Pharmacia Biotech)及びPfu DNAポリメラーゼ(Stratagene)を用いて以下の手順でDNAをPCR増幅した。

- ステップ1 94℃で3分間
- ステップ2 94℃で15秒
- ステップ3 60℃で1分間
- ステップ4 72℃で2分間
- ステップ5 ステップ2、3、及び4を29回繰り返す
- ステップ6 72℃で5分間
- ステップ7 4℃で保管。

上記したようにPICOGREEN試薬(Molecular Probes)でDNAを定量化した。DNA回収率の悪いサンプルは、上記した条件で再び増幅した。サンプルを20%のジメチルサルホサイド(dimethylsulphoxide)(1:2, v/v)で希釈し、DYENAMIC DIRECTキット(Amersham Pharmacia Biotech)またはABI PRISM BIGDYE Terminator cycle sequencing ready reactionキット(Perkin-Elmer)を用いてシーケンシングした。

【0226】

同様に上述の手順で、SEQ ID NO:26-50のヌクレオチド配列を利用し、この伸長のために設計したオリゴヌクレオチドと好適な遺伝子ライブラリを用いて5調節配列を得た。

【0227】

7 個々のハイブリダイゼーションプローブの標識及び使用

SEQ ID NO:26 - 50から導き出されたハイブリダイゼーションプローブを用いて、cDNA、mRNA、またはゲノムDNAをスクリーニングする。約20塩基対からなるオリゴヌクレオチドの標識について特に記すが、より大きなcDNAフラグメントの場合でも基本的に同じ手順を用いる。オリゴヌクレオチドを、OLIGO4.06ソフトウェア (National Bioscience) のような最新式のソフトウェアを用いてデザインし、50pmolの各オリゴマーと、250 μ Ciの[³²P]アデノシン三リン酸 (Amersham, Chicago, IL) 及びT4ポリヌクレオチドキナーゼ (DuPont NEN, Boston MA) とを組み合わせて用いることにより標識する。標識されたオリゴヌクレオチドを、SEPHADEX G-25超精細排除デキストランビーズカラム (Amersham Pharmacia Biotech) を用いて実質的に精製する。毎分10⁷カウントの標識されたプローブを含むアリコットを、次のエンドヌクレアーゼ、Ase I、Bgl II、Eco RI、Pst I、XbaI或いはPvu II (DuPont NEN) の1つを用いて切断したヒトゲノムDNAの典型的な膜ベースのハイブリダイゼーション解析において用いる。

【0228】

各切断物からのDNAを、0.7%アガロースゲル上で分画して、ナイロン製メンブラン (Nytran Plus, Schleicher & Schuell, Durham NH) に転写する。ハイブリダイゼーションは40℃で16時間かけて行う。非特異的シグナルを取り除くため、例えば、最大0.1Mクエン酸ナトリウム食塩水及び0.5%ドデシル硫酸ナトリウムの条件の下、プロットを順次室温にて洗浄する。ハイブリダイゼーションパターンをオートラジオグラフィー或いは別のイメージ化手段で視覚化して比較する。

【0229】

8 マイクロアレイ

化学結合方法及びインクジェット装置を用いて、基板の表面上でアレイ要素を合成することが可能である (例えば、上記Baldeschweilerを参照)。ドットプロット法またはスロットプロット法に類似したアレイを利用し、要素を熱、UV、機械的または化学的結合方法を用いて基板の表面に配置し結合させる。典型的なアレイは、手作業または利用可能な方法や機械を用いて作製することができ、任意の適正な数の要素を含み得る。ハイブリダイゼーションの後、ハイブリダイズ

していないプローブを取り除き、スキャナーを用いて蛍光のレベル及びパターンを決定する。スキャンした画像を分析して、マイクロアレイ上で要素にハイブリダイズする各プローブの相補性の程度及び相対的な量 / 発現レベルを調べることが可能である。

【0230】

完全長のcDNA、発現遺伝子配列断片 (EST)、或いはそれらの断片が、マイクロアレイの要素となり得る。ハイブリダイゼーションに好適な断片を、LASERGEN Eソフトウェア (DNASTAR) などの当分野で周知のソフトウェアを用いて選択することが可能である。本発明の核酸配列の1つに対応する完全長のcDNA、EST、或いはそれらの断片、或いは本発明に関連するcDNAライブラリから任意に選択されたcDNAを、ガラススライドなどの好適な基板に整列する。cDNAは、例えばUV交差結合 (UV cross-linking) を利用してスライドに固定してから、熱処理及び化学処理を施し、最後に乾燥させる (例えば、Schena, M. 他. (1995) Science 270:467-470; 及び Shalon, D. 他. (1996) Genome Res. 6:639-645を参照)。蛍光プローブを準備して、基板上の要素にハイブリダイゼーションするために用いる。上記した方法でこの基板を分析する。

【0231】

9 相補的ポリヌクレオチド

EXMADをコードする配列或いはその任意の一部に対して相補的な配列は、自然発生のEXMADの発現を低下させるため即ち阻害するために用いられる。約15 ~ 約30個の塩基対を含むオリゴヌクレオチドの使用について記すが、より小さな或いはより大きな配列の断片の場合でも本質的に同じ方法を用いることができる。Oligo4.06ソフトウェア (National Biosciences) 及びEXMADのコーディング配列を用いて、適切なオリゴヌクレオチドを設計する。転写を阻害するためには、最も独特な5'配列から相補的なオリゴヌクレオチドを設計し、これを用いてプロモーターがコーディング配列に結合するのを阻害する。翻訳を阻害するためには、相補的なオリゴヌクレオチドを設計して、リボソームがEXMADをコードする転写物に結合するのを阻害する。

【0232】

1.0 EXMADの発現

EXMADの発現及び精製は、細菌系若しくはウイルス系の発現系を用いて実施する。細菌でHUAMPを発現させるために、抗生物質耐性遺伝子及びcDNA転写物を高レベルで発現させる誘導性プロモーターを含む好適なベクターにcDNAをスクローニングする。このようなプロモーターには、限定するものではないが、lacオペレーター調節要素に関連するtrp-lac(tac)ハイブリッドプロモーター及びT5若しくはT7バクテリオファージプロモーターが含まれる。遺伝子組換えベクターを好適な細菌宿主、例えばBL21(DE3)の中に導入する。抗生物質耐性細菌は、イソプロピル-Dチオガラクトピラノシド (IPTG) で誘導されるとEXMADを発現する。真核細胞におけるEXMADの発現は、通常はバキュロウイルスと呼ぶ組換え型Autographica californica核多核体病ウイルスで昆虫細胞系若しくは哺乳動物細胞系を感染させて行う。バキュロウイルスの不可欠ではないポリヘドリン遺伝子は、トランスファープラスミド中間体を用いる細菌仲介性遺伝子転移或いは相同組換えの何れかによって、EXMADをコードするcDNAと置換する。ウイルスの感染力が維持され、強力なポリヘドリンプロモーターによって、cDNA転写物が高レベルで発現される。組換えバキュロウイルスは、殆どの場合Spodoptera frugiperda (Sf9) 昆虫細胞を感染させるために用いるが、時にはヒト肝細胞を感染させるために用いることもある (Engelhard, E.K. 他 (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3224-3227; Sandig, V. 他 (1996) Hum. Gene Ther. 7:1937-1945を参照)。

【0233】

殆どの発現系では、EXMADは、例えばグルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST) 或いはFLAGや6-Hisなどのペプチドエピトープ標識との融合タンパク質として合成されるため、未精製細胞溶解物からの組換え融合タンパク質の急速1段階アフィニティー精製が可能となる。*Schistosoma japonicum*からの26キロダルトンの酵素GSTによって、タンパク質活性及び抗原性が維持された状態で、固定されたグルタチオンにおける融合タンパク質の精製が可能となる (Amersham Pharmacia Biotech)。この精製の後、特異的に操作された部位においてGST部分が蛋白分解的にEXMADから切断される。8個のアミノ酸からなるペプチドであるFLAGで

、市販のモノクローナル若しくはポリクローナル抗FLAG抗体 (Eastman Kodak) を用いたイムノアフィニティー精製が可能になる。6個の連続したヒスチジン残基のストレッチである6-Hisによって、金属キレート樹脂 (QIAGEN) での精製が可能となる。タンパク質の発現及び精製の方法は、Ausbel (1995, 前出 ch. 10 及び 16) に記載されている。この方法によって精製されたEXMADを以下のアッセイに直接用いることができる。

【0234】

1.1 EXMADの活性の実証

EXMADの活性を調べるアッセイでは、培養された細胞系のEXMADの過剰発現時における細胞骨格フィラメントネットワークの破壊量を測定する (Rezniczek, G. A. 他 (1998) J. Cell Biol. 141:209-225)。EXMADをコードするcDNAを、cDNAを高いレベルで発現させる哺乳動物発現ベクターの中にサブクローニングする。この作製物を、カンガルーネズミPtK2細胞若しくはラット膀胱癌804G細胞などの培養細胞にトランスフェクトする。ケラチンやビメンチンなどのアクチンフィラメント及び中間径フィラメントを、当分野で周知の抗体及び技術を用いて免疫蛍光顕微鏡分析によって可視化する。共焦点画像技術を用いて、細胞骨格フィラメントの構造の評価及びその存在量の定量を行うことができる。特に、細胞骨格フィラメントネットワークの結合及び崩壊はEXMADの活性を示唆する。

【0235】

別法のEXMADの活性のアッセイでは、EXMADの過剰発現によって誘導される細胞凝集の量を測定する。このアッセイでは、強力なプロモーターのコントロールの下で、NIH3T3などの培養細胞を、好適な哺乳動物発現ベクター内に含まれるEXMADをコードするcDNAでトランスフェクトする。Green Fluorescent Protein (Clontech) などの蛍光マーカータンパク質をコードするcDNAとの同時トランスフェクトが、安定したトランスフェクタントを同定する際に有用である。トランスフェクト細胞に関連する細胞凝集の量を、トランスフェクトされていない細胞のそれと比較する。細胞凝集の量がEXMADの活性に正比例する。

【0236】

更なる別法では、EXMADの細胞接着活性を、96ウェルプレートアッセイで測定

する。このアッセイでは、初めに様々な濃度のEXMAD溶液をウェルに加えて、ウェルをEXMADで被覆する。次に、過剰なEXMADを食塩水で洗浄し、非特異的な細胞結合を阻止するべく1%ウシ血清アルブミン溶液でインキュベートする。好適な細胞タイプの細胞懸濁液のアリコットをウェルに加え、37℃で一定時間インキュベートする。接着していない細胞を食塩水で洗浄し、クーマシーブルー (Coomassie blue) などの好適な細胞染色剤で残った細胞を染色する。染色の程度を可変波長96ウェルプレート読み取り機で測定し、EXMAD被覆プレートに接着した細胞の数量を決定するために標準曲線と比較する。細胞の染色の程度が、サンプルのEXMADの細胞接着活性に比例する。

【0237】

更なる別法では、EXMADと他の分子の相互作用を利用してEXMADの活性を測定する。EXMAD若しくは生物学的に活性なその断片を、¹²⁵Iボルトンハンター試薬で標識する (Bolton 他 (1973) Biochem. J. 133:529を参照)。マルチウェルプレートのウェルの中に予め配列した候補分子を標識したEXMADと共にインキュベートしてから洗浄し、標識EXMADとの複合体が存在するウェル全てをアッセイする。様々な濃度のEXMADで得たデータを用いて、候補分子と結合したEXMADの数量、及びその親和性や関連性を評価する。

【0238】

1.2 機能的アッセイ

EXMADの機能は、哺乳動物細胞培養系において生理学的に高められたレベルでのEXMADをコードする配列の発現によって評価する。cDNAを、cDNAを高いレベルで発現する強いプロモーターを含む哺乳動物発現ベクターにサブクローニングする。このようなベクターには、pCMV SPORT™ (Life Technologies.)及びpCR 3.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA)が含まれ、どちらもサイトメガロウイルスプロモーターを含んでいる。5 ~ 10 µgの組換えベクターを、例えば内皮由来か造血由来のヒト細胞株にリポソーム製剤或いは電気穿孔法によって一時的に形質移入する。更に、標識タンパク質をコードする配列を含む1 ~ 2 µgのプラスミドを同時に形質移入する。標識タンパク質の発現により、形質移入された細胞と形質移入されていない細胞とを区別できる。また、標識タンパク質の発現によって、

cDNAの組換えベクターからの発現を正確に予想できる。このような標識タンパク質には、緑色蛍光タンパク質(GFP ; Clontech)、及びCD64またはCD64-GFP融合タンパク質が含まれる。レーザー光学に基づいた技術を利用した自動流動細胞計測法(FCM)を用いて、GFPまたはCD64-GFPを発現する形質移入された細胞を同定し、その細胞のアポトーシス状態や他の細胞特性を評価する。また、FCMで、先行した或いは同時の細胞死の現象を診断する蛍光分子の取り込みを検出して計量する。これらの現象には、プロピジウムヨウ化物でのDNAの染色によって計測される核DNA内容物の変化と、プロモデオキシウリジンの取り込み量の低下によって計測されるDNA合成の下方調節と、特異的な抗体との反応性によって計測される細胞表面及び細胞内のタンパク質の発現の変化と、蛍光複合アネキシンVタンパク質の細胞表面への結合によって計測される原形質膜組成の変化とが含まれる。流動細胞計測法は、Ormerod, M. G.による(1994) *Flow Cytometry Oxford, New York, NY.*に記載されている。

【0239】

遺伝子発現におけるEXMADの影響は、EXMADをコードする配列とCD64またはCD64-GFPのどちらかが形質移入された高度に精製された細胞集団を用いて評価することができる。CD64またはCD64-GFPは形質転換された細胞表面で発現し、ヒト免疫グロブリンG(IgG)の保存された領域と結合する。形質転換された細胞と形質転換されない細胞とは、ヒトIgGがCD64に対する抗体のどちらかで被覆された磁気ビーズを用いて分離することができる(DYNAL. Lake Success. NY)。mRNAは、当分野で周知の方法で細胞から精製することができる。EXMAD及び目的の他の遺伝子をコードするmRNAの発現は、ノーザン分析やマイクロアレイ技術で分析することができる。

【0240】

1.3 EXMADに特異的な抗体の作製

ポリアクリルアミドゲル電気泳動法(PAGE ; 例えば、Harrington, M.G. (1990) *Methods Enzymol.* 1816 - 3088-495を参照)または他の精製技術で実質的に精製されたEXMADを用いて、標準的なプロトコルでウサギを免疫化して抗体を作り出す。

【0241】

別法では、EXMADアミノ酸配列をLASERGENEソフトウェア(DNASTAR)を用いて解析して免疫原性の高い領域を決定し、対応するオリゴペプチドを合成してこれを用いて当業者に周知の方法で抗体を生産する。C末端付近の、或いは隣接する親水性領域内のエピトープなどの適切なエピトープの選択については、当分野で周知である(例えば、前出のAusubel, 1995, 11章を参照)。

【0242】

通常、約15残基の長さのオリゴペプチドを、Applied BiosystemsのABI 431Aペプチドシンセサイザ(Perkin-Elmer)を用いてfmoc法のケミストリにより合成し、N-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(MBS)を用いた反応によりKLH(Sigma-Aldrich, St. Louis MO)に結合させて、免疫原性を高める(例えば、前出のAusubel, 1995を参照)。フロイントの完全アジュバントにおいてオリゴペプチド-KLH複合体を用いてウサギを免疫化する。得られた抗血清の抗ペプチド活性及び抗EXMAD活性を検査するには、ペプチドまたはEXMADを基板に結合し、1%BSAを用いてブロックし、ウサギ抗血清と反応させて洗浄し、さらに放射性ヨウ素標識されたヤギ抗ウサギIgGと反応させる。

【0243】

1.4 特異的抗体を用いる自然発生EXMADの精製

自然発生EXMAD或いは組換えEXMADを、EXMADに特異的な抗体を用いるイムノアフィニティークロマトグラフィーにより実質的に精製する。イムノアフィニティークラムは、CNBr-活性化SEPHAROSE(Amersham Pharmacia Biotech)のような活性化クロマトグラフィー用レジンと抗EXMAD抗体とを共有結合させることにより形成する。結合の後、そのレジンを製造者の使用説明書に従って、ブロックし洗浄する。

【0244】

EXMADを含む培養液をイムノアフィニティークラムに通し、EXMADを優先的に吸着できる条件で(例えば、界面活性剤の存在下において高イオン強度のバッファーで)そのカラムを洗浄する。そのカラムを、抗体とEXMADとの結合を切るような条件で(例えば、pH 2~3のバッファー、或いは高濃度の尿素またはチオシ

アン酸塩イオンのようなカオトロピックイオンで) 溶出させ、EXMADを回収する。

【0245】

1.5 EXMADと相互作用する分子の同定

EXMAD又は生物学的に活性なその断片を、¹²⁵I ボルトンハンター試薬(例えば、Bolton A.E.及びW.M. Hunter (1973) Biochem. J. 133:529を参照)で標識する。マルチウェルプレートに予め配列しておいた候補の分子を、標識したEXMADと共にインキュベートし、洗浄して、標識したEXMAD複合体を有する全てのウェルをアッセイする。様々なEXMAD濃度で得られたデータを用いて、候補分子と結合したEXMADの数量及び親和性、会合についての値を計算する。

【0246】

別法では、EXMADと相互作用する分子を、Fields, S.及びO. Song(1989, Nature 340:245-246)に記載の酵母2ハイブリッドシステムやMATCHMAKERシステム(Clonetech)などの2ハイブリッドシステムに基づいた市販のキットを用いて分析する。

【0247】

当業者は、本発明の範囲及び精神から逸脱することなく本発明の記載した方法及びシステムの種々の改変を行うことができるであろう。特定の好適実施例に基づいて本発明を説明したが、本発明の範囲が、そのような特定の実施例に不当に制限されるべきではないことを理解されたい。実際に、分子生物学或いは関連する分野の専門家には明らかな、本明細書に記載の本発明の実施方法の様々な改変は、特許請求の範囲に含まれる。

【0248】

(表の簡単な説明)

表1は、EXMADをコードする完全長の配列を作り出すために用いた、ポリペプチド配列及びヌクレオチド配列の配列番号(SEQ ID NO)、クローン識別番号、cDNAライブラリ、及びcDNA断片を示す。

【0249】

表2は、潜在モチーフ及び相同配列を含む各ポリペプチド配列の特徴、並びに

EXMADの解析に用いた方法、アルゴリズム、及び検索可能なデータベースを示す

。

【0250】

表3は、各核酸配列の選択された断片と、ノーザン分析によって決定された各核酸配列の組織特異的発現パターンと、これらの組織に関連した疾患、異常症及び症状と、各DNAがクローニングされたベクターとを示す。

【0251】

表4は、EXMADをコードするcDNAクローンを単離したcDNAライブラリの作製に用いた組織を示す。

【0252】

表5は、EXMADの分析に用いたツール、プログラム、及びアルゴリズム、並びにその説明、引用文献、閾値パラメーターを示す。

【表1】

表1-1

ポリペプチド SEQ ID NO:	ヌクレオチド SEQ ID NO:	クローン ID	ライブラリ	断片
1	26	398269	PITUNOT02	265928H1 (HNT2AGT01), 398269H1 and 398269R6 (PITUNOT02), 516201R6 (MMLR1DT01), 822473R6 (KERANOT02), 1265919F1 (BRAINT09), 1356244F6 (LUNGNOT09), 1379344T6 (LUNGNOT10), 3586102H1 (293TF4T01), SBLA02091F1, SBLA01281F1
2	27	1258888	MENITUT03	1258888H1 (MENITUT03), 1373184H1 (BSTMN02), 2420735R6 (SCORN02), 2697827F3 (UTRSNOT12), 2990569T6 (KIDNFET02), SBCA02402F1, SBCA05599F1, SBCA01330F1, SBCA07058F3
3	28	1375891	LUNGNOT10	1375891H1 (LUNGNOT10), 2251462R6 (OVRTUT01), 4542640H1 (THYRTMT01), SAXA00188F1, SAXA00819F1, SAXA00256F1, SAXA00101F1, SZAC00197F1
4	29	1524355	UCMCL5T01	008503T6 (HMC1NOT01), 425033R6 (BLADNOT01), 1299403T6 (BRSTNOT07), 1524355H1 (UCMCL5T01), 2480893F6 (SMCANOT01), 3072568F6 (UTRSNOR01), 3077770H1 (BONEUNT01), 3521659H1 (LUNGNON03), 3810130H1 (CONTTUT01), 4187444H1 (BRSTNOT31)
5	30	1598937	BLADNOT03	307298R6 (HEARNOT01), 637901F1 (BRSTNOT03), 872833R1 (LUNCAST01), 1360462F1 (LUNGNOT12), 1598937H1 (BLADNOT03), 1688334H1 (PROSTUT10), 2048691F6 (LIVRFET02), 3604769H1 (LUNGNOT30)
6	31	1725801	PROSNOT14	359107F1 and 359107R1 (SYNORAB01), 1725801H1 and 1725801X18C1 (PROSNOT14), 2853280H1 (CONNOT02), SBWA02129V1
7	32	1730482	BRSTTUT08	1261313R1 (SYNORAT05), 1321141F1 (BLADNOT04), 1484641F1 (CORENOT02), 1730482H1 (BRSTTUT08), 1848053F6 (OVARNOT07), 2208990F6 (SINTFET03), 2691973F6 (LUNGNOT23), 2811183H1 (OVARNOT10), 3097712H1 (CERVNOT03), 3110665H1 (BRSTNOT17), 3738668H1 (MENTNOT01)
8	33	1810058	PROSTUT12	571697H1 (OVARNON01), 1704596F6 (DUODNOT02), 1810058H1, 1810548F6, and 1810548T6 (PROSTUT12)
9	34	2040679	HIPONON02	2040679H1 and 2040679R6 (HIPONON02), 2380160F6 (ISLTNOT01), 2621171T6 (KERANOT02), 2869976F6 (THYRNOT10)
10	35	2960051	ADRENOT09	2960051F6 and 2960051H1 (ADRENOT09), SBVA05142V1, SBVA03774V1, SBVA03935V1

【表2】

表1-2

ポリペプチド SEQ ID NO:	スクレオチド SEQ ID NO:	クローン ID	ライブラリ	断片
11	36	3117318	LUNGTFU13	393775H1 (TMLR2DT01), 486988H1 (HNT2AGT01), 3117318F6 and 3117318H1 (LUNGTFU13), 3293662F6 (TLYJINT01), SBMA01131F1
12	37	3486992	EPIGNOT01	2615184H1 (GBLANOT01), 3486992H1 (EPIGNOT01), SBKA01303F1.comp, SBKA03723F1.comp, SBKA02206F1, SBKA01625F1.comp, SBKA02769F1, SBKA03712F1, SBKA02365F1, SBKA01975F1
13	38	4568384	HELATXT01	080350F1 (SYNORAB01), 320872H1 (EOSIHT02), 1418995F1 (KIDNNOT09), 1473647T1 (LUNGTFU03), 1664971F6 (BRSTNOT09), 1738547F6 (COLNNOT22), 2367046F6 (ADRENOT07), 4568384F6 and 4568384H1 (HELATXT01)
14	39	4586187	OVARNOT13	306792F1 and 306792X11R1 (HEARNOT01), 632244F1 (KIDNNOT05), 876626R1 (LUNGAST01), 2451238F6 (ENDANOT01), 2881494F6 (UTRSTUT05), 4586187H1 (OVARNOT13), 5852878H1 (FIBAUNT02), SZZZ01051R1
15	40	401801	TMLR3DT01	401801T6 and 401801H1 (TMLR3DT01), 938106H1 (CERVNOT01), 2603123T6 (UTRSNOT10), 2607556H1 (LUNGTFU07)
16	41	1721842	BLADNOT06	1721842H1, 1721842F6 and 1721842T6 (BLADNOT06), 2010387R6 (TESTNOT03), 4884119H1 (LUNLTFU01)
17	42	1833221	BRAINON01	001593H1 (U937NOT01), 389513R1 (THYMNOT02), 428370R6 (BLADNOT01), 493657H1 (HNT2NOT01), 1263824R1 (SYNORAT05), 1833221H1 (BRAINON01), 1907733F6 (CONNTUT01), 1997529R6 (BRSTTUT03), 2174658F6 (ENDCNOT03), 3114306H1 (BRSTNOT17), 3233178H1 (COLNUCT03), 4788994F6 (EPIBUNT01), 5541215H1
18	43	2041168	HIPONON02	849897R1 (NGANNOT01), 908128R2 (COLNNOT09), 999830R6 (KIDNTUT01), 1639572T6 (UTRSNOT06), 1686825F6 (PROSNOT15), 2041168H1 (HIPONON02), 2582551H1 (KIDNTUT13), 2867048H1 (KIDNNOT20), 3226063F6 (TLYJINT01), 3226063H1 (TLYJINT01), 3466031H1 (293TF2T01), 4662252H2 (BRSTTUT20), SBIA03151D1
19	44	2365794	ADRENOT07	874804H1 (LUNGAST01), 1318960T1 (BLADNOT04)

【表3】

表1-3

ポリペプチド SEQ ID NO:	ヌクレオチド SEQ ID NO:	クローン ID	ライブラリ	断片
20	45	2618452	GBLANOT01	1730514F6 (BRSTTUT08), 2225286F6 (SEMVNOT01), 2225720F6 (SEMVNOT01), 2618452F6 and 2618452H1 (GBLANOT01), 2618457F6 (GBLANOT01), 3248134H1 (SEMVNOT03), 3250560H1 (SEMVNOT03), 3538176F6 (SEMVNOT04), 4068913H1 (SEMVNOT05)
21	46	2622288	KERANOT02	223636F1 (PANCNOT01), 490914R6 (HNT2AGT01), 530368R6 (BRAINOT03), 850583R1 (NGANNOT01), 898618R1 (BRSTTUT03), 932484R6 (CERVNOT01), 1302418F1 (PLACNOT02), 1368735R1 (SCORNON02), 1486177F6 (CORENOT02), 1726367F6 (PROSNOT14), 2516869H1 (LIVRTUT04), 2622288R6 and 2622288H2 (KERANOT02), 3043955H1 (HEARNOT01), 3398316H1 (UTRSNOT16), 3938796H1 (SKINBIT01), 4043471H1 (LUNGNOT35)
22	47	2806595	BLADTUT08	643445R6 (BRSTTUT02), 2806595F6 and 2806595H1 (BLADTUT08), SBRA04014D1, SBRA03510D1
23	48	2850987	BRSTTUT13	1300925F1 (BRSTNOT07), 1339833F1 (COLNTUT03), 1347463F6 (PROSNOT11), 1347463T6 (PROSNOT11), 1899642F6 (BLADTUT06), 2715093F6 (THYRNOT09), 2726463F6 (OVRTUT05), 2850987H1 (BRSTTUT13), 2893008H1 (LUNGFET04), 3336701F6 (SPLNNOT10), 3341661H1 (SPLNNOT09), SXAF00652V1, SXAF03272V1
24	49	3557211	LUNGNOT31	958552H1 (KIDNNOT05), 2953281F6 and 2953281T6 (KIDNFET01), 3557211F6 and 3557211H1 (LUNGNOT31), 4306204H1 (GBLADIT01), 4420950F6 (LIVRDIT02) g2188176, g1424165
25	50	4675668	NOSEDIT02	1519431T6 (BLADTUT04), 2447058F6 (THPINOT03), 2758306R6 (THP1AZS08), 2758306T6 (THP1AZS08), 3589494H1 (293TF5T01), 3813434H1 (TONSNOT03), 4675668H1 (NOSEDIT02), 5175727H1 (EPIBXT01), 5313381H1 (KIDETX502)

【表4】

表2-1

タンパク質 SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシル化 可能部位	サイン (signature) 配列	ホモログ配列	分析方法
1	309	T153 S29 S140 T153 S162 T168 S233 S258 T285 S290 T87 T159 T265	N108 N305	シグナルペプチド: M1-A31	B. サブタイトル類似 surfactin(SFP) たんぱく質 g3880360	BLAST SPSCAN
2	554	S57 S146 S265 T275 S389 T495 T496 S497 S551 S25 S34 T87 S115 S180 S212 S242 S289 T308 S361 T388 T504	N398	EGF様ドメイン: C98-C132 C138-C172 C178-C217 C223-C258 細胞接着: R363-D365 シグナルペプチド: M1-G21	fibulin-2 [ハツカネズミ] g437047	BLAST PRINTS BLOCKS PFAM MOTIFS SPSCAN HMM
3	482	S87 T37 T108 T131 S133 S148 T165 T246 S254 T256 S269 S283 S333 S404 T414 T431 S28 T29 S65 T335 T431 S446 S460 T464	N252 N445 N451	シグナルペプチド: M1-G22	胃ムチン [イノシシ] g915208	BLAST MOTIFS SPSCAN HMM
4	735	S506 S153 S243 T259 S304 T317 T378 S414 T502 S575 S670 S688 S698 S44 T116 S258 S324 S350 S356 S396 T437 T515 S610 S620 Y53	N70 N97 N144 N188 N412	Kelchモチーフ: T284-R330 C469-G513	muskelin [ハツカネズミ] g3493462	BLAST PFAM

【表5】

表2-2

タンパク質 SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション 可能部位	サイン (signature) 配列	ホモログ配列	分析方法
5	424	T209 S256 S276 T86 S311 S319 T347 S15 S354 S394 S107 Y53 S153 T217 S258 S408 T306 S358 S383		SH3ドメイン: V366-V422	病巣 (focal) 接着 たんぱく質 (FAP52) [野鷲属 ニワトリ] g2217964	BLAST PFAM PRINTS BLOCKS
6	420	S293 T63 T73 S99 S101 S222 T359 T48 T63 S138 T159 S406 S409 Y53	N79 N205	シグナルペプチド: M1-L29 EGF様ドメイン: T174-C192 システインリッチパターン: C181-C192	HTたんぱく質 [チャイニーズ ハムスター] g1216486	BLAST PRINTS SPSCAN MOTIFS HMM
7	795	S41 T94 S145 S243 T297 S442 S451 T687 S103 T111 T129 S184 T428 S647	N383 N387	細胞接着: R606-D608 フォン-ウィルブラント 因子A型ドメイン: D31-L204 膜内外ドメイン: I50-T77	コラーゲン14型 [ヒト] g2065167	BLAST MOTIFS PFAM PRINTS HMM
8	306	T69 T133 S255 T279 T22		シグナルペプチド: M1-S19 clqドメイン: G149-P175 A203-I226 H227-L302	囊状 (saccular) コラーゲン [ブルーギル] g687606	BLAST PFAM PRINTS BLOCKS SPSCAN HMM

【表6】

表2-3

タンパク質 SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシル化 可能部位	サイン (signature) 配列	ホモログ配列	分析方法
9	338	S5 S53 S66 T119 T246 S23 T65 S102 S151 S251 T277	N217 N332	シグナルペプチド: M1-S22 ロイシンリッチ 反復(repeat)ドメイン: S102-T147 S151-I196 N197-A243	LRR47 [シヨウジヨウバエ メラノ腹部 (melanogaster)] g415947	BLAST PFAM PRINTS SPSCAN HMM
10	164	S42 S75 T160 S44 S49		シグナルペプチド: M1-G20 フォン-ウィルブランド 因子C型ドメイン: C103-C157	細胞外基質 たんぱく質 [ヒト] g3786312	BLAST PFAM BLOCKS SPSCAN HMM
11	327	S292 S30 S35 S63 T92 T14 T102 T179 S198 T285	N54 N61 N75 N85 N100 N189 N196 N213 N218 N322	シグナルペプチド: M1-P29 I gドメイン: F81-F144 G173-A239 膜内外ドメイン: V254-A276	embigin たんぱく質 [ドブネズミ] g3355709	BLAST PFAM SPSCAN HMM
12	716	S21 T49 T54 T87 T98 S245 T315 T471 T519 T590 S624 S692 T705 S176 S384 S473 S494 T513 S542 T560 T571 T605 T613 S664 T709 Y581	N69 N96 N106 N117 N385 N517 N582 N611	シグナルペプチド: M1-S25 ロイシンリッチ反復 (repeat)ドメイン: N96-S143 N192-D239 S240-L287 R288-P337 A338-N385 膜内外ドメイン: M639-F656	ロイシンリッチ 反復(repeat) ドメイン [ハツカネズミ] g1228052	BLAST PFAM PRINTS SPSCAN HMM

【表7】

表2-4

タンパク質 SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリニンレシジョン 可能部位	サイン (signature) 配列	ホモログ配列	分析方法
13	665	T147 S45 S86 S110 S121 T147 S160 T200 S205 S225 S247 S299 S301 S309 S335 S336 S341 S343 T386 S388 T400 T448 S506 S534 S545 S580 S581 S582 S597 S602 S615 S23 S82 S100 S162 S183 T199 S217 S221 S329 S347 T429 T501 T558 T563 T608 Y445 Y559	N119 N242 N424 N427 N634		50kDaレクチン [カイコ] g5000858	BLAST
14	547	T60 S31 T87 T175 S213 T357 T452 T474 S476 T488 S203 T420 Y424	N15 N76 N85 N104 N128 N154 N191 N221 N242 N418 N22	レクチンC型ドメイン: L473-C535 T488-L547 細胞接着: R256-D258	GSR1 (細胞ストレス 応答たんぱく質) [ヒト] g6230372	BLAST PFAM BLOCKS MOTIFS PPROFILES SCAN
15	109	S85 S38			アトラクチン(Attractin) DPPT-L [ヒト] g3676347	BLAST-GenBank MOTIFS
16	192	S10 S87 T92 T157 T165 T170 S19 S46	N8 N103	ロイシンリッチ 反復(repeat)ドメイン: L81-I94 L126-M139		BLIMPS- PRINTS MOTIFS

【表8】

表2-5

タンパク質 SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシル化 可能部位	サイン (signature) 配列	ホモログ配列	分析方法
17	575	T150 S171 S299 S85 S98 S117 S118 S126 S142 S170 S203 S237 S239 S333 S415 S467 T473 S524 T557 S558 S562 S32 S92 S104 S128 S134 T149 T150 S167 S188 S260 S270 S280 S289 S389 S536	N68 N96 N234 N366 N569		axotrophin [ハツカネズミ] g5052031 象牙ホスホリン (phosphoryn) [ヒト] g4322670	BLAST-GenBank MOTIFS
18	342	S73 S24 S82 S207 S315 S96 T176	N31 N152 N180 N193	アルマジロ/ペータ カネニン様反復: A104-A113		BLIMPS-PFAM MOTIFS
19	110	S80		シグナルペプチド: M1-G45 膜内外ドメイン: G48-G71 G91-Y110 豆果 (legume) レクチンサイン: V4-F54		SPSCAN HMME PROFILESAN MOTIFS
20	571	S482 T502 T11 T40 S88 T180 S231 T339 T383 T402 T409 T436 T447 S482 T491	N66 N229 N434 N498	ムチンドメイン: P101 - S430 シスチン結節 (knot) ドメイン: C481-C569	ムチン [ヒト] g292046	BLAST-GenBank BLAST-DOMO HMME-PFAM MOTIFS

【表9】

表2-6

タンパク質 SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション 可能部位	サイン (signature) 配列	ホモログ配列	分析方法
21	262	S69 S146 S172 S41 T54 T59 T101 T102 T107 Y170		シグナルペプチド: M1-G25	シングルパス 膜内外たんぱく質 [トブネズミ] g6978944 アンチゲン [ヒト] g188543	SPSCAN HMMER MOTIFS BLAST-GenBank
22	172	S29 T53 S111 S80 Y144		シグナルペプチド: M1-G17 たんぱく質プロテオグリカン コア (core) 糖蛋白質前駆体 軟骨反復レクチン Ig ひと: G63-I149 免疫グロブリン: E52-S156	リンク蛋白質 [ハツカネズミ] g4218976	BLAST-GenBank BLAST-PRODOM BLAST-DOMO SPSCAN HMMER MOTIFS
23	571	S16 T36 T294 S396 S403 T445 S23 T176 S487	N100 N174 N434 N567	ミトコンドリアエネルジー 転移たんぱく質サイン: P404-F412 膜内外ドメイン: T94-K116 F520-F539 L58-I78 I341-W362 I375-M393 I453-F472 ラミニン b: Y538-K558	細胞接着調節因子 [トブネズミ] g4098299	BLAST- GenBank, HMMER-PFAM HMMER MOTIFS

【表10】

表2-7

タンパク質 SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	リン酸化可能部位	グリコシレシジョン 可能部位	サイン (signature) 配列	ホモログ配列	分析方法
24	455	S18 S23 S143 S270 S81 T186 S196 T208 S230 T240 T256 S418 S452 Y223	N138 N217 N288	シグナルペプチダーゼ I サイン: G43-F50 レクチンc型: C329-S452 細胞付着 (attachment) 配列: R183-D185	レクチンBRA-3 [フジツボ (Megabalanus)] g407227	BLAST-GenBank BLAST-DOMO HMMER-PFAM MOTIFS
25	437	S98 T146 T160 S211 T220 T301 S55 T86 T156 S197 T369 Y265 Y334 Y350		ENPIたんぱく質 核たんぱく質: E157-D431	bystin [ハツカネズミ] g2738509	BLAST-GenBank BLAST-PRODOM MOTIFS

【表11】

表3-1

ヌクレオチド SEQ ID NO:	特異断片	発現組織 (割合)	疾患又は症状 (割合)	ベクター
26	242-286	神経 (0.264) 生殖 (0.198)	癌 (0.462) 細胞増殖 (0.242) 炎症 (0.176)	PSPORT
27	272-316	神経 (0.438) 生殖 (0.188) 発達 (0.188)	癌 (0.438) 細胞増殖 (0.250) 炎症 (0.188)	pINCY
28	218-262	胃腸 (0.244) 神経 (0.195) 生殖 (0.171)	癌 (0.488) 炎症 (0.195) 細胞増殖 (0.146)	pINCY
29	488-532 1082-1126	生殖 (0.265) 神経 (0.206) 造血/免疫 (0.147)	癌 (0.500) 細胞増殖 (0.324) 炎症 (0.235)	PBLUESCRIPT
30	542-586	生殖 (0.321) 心血管 (0.143) 筋骨格 (0.143)	癌 (0.500) 炎症 (0.107) 細胞増殖 (0.107)	pINCY
31	217-261	神経 (0.265) 生殖 (0.253) 心血管 (0.108)	癌 (0.482) 炎症 (0.145) 細胞増殖 (0.145)	pINCY
32	36-80	生殖 (0.333) 胃腸 (0.154) 発達 (0.115)	癌 (0.462) 炎症 (0.167) 細胞増殖 (0.154)	pINCY
33	218-262	生殖 (0.571) 胃腸 (0.286) 心血管 (0.143)	トラウマ (0.286) 癌 (0.143) 炎症 (0.143)	pINCY
34	111-155	胃腸 (0.364) 神経 (0.182) 心血管 (0.091)	癌 (0.364) 炎症 (0.273) 細胞増殖 (0.182)	PSPORT
35	271-315	筋骨格 (0.286) 生殖 (0.286) 心血管 (0.143)	癌 (0.286) 炎症 (0.143) 神経 (0.143)	pINCY

【表12】

表3-2

スクレオチド SEQ ID NO:	特異断片	発現組織 (割合)	疾患又は症状 (割合)	ペクダー
36	542-586 866-910	造血/免疫 (0.286) 生殖 (0.158) 神経 (0.105)	癌 (0.368) 炎症 (0.474) 細胞増殖 (0.158)	pINCY
37	811-855	神経 (0.267) 生殖 (0.267) 筋骨格 (0.133)	癌 (0.600) 炎症 (0.200) 細胞増殖 (0.133)	pINCY
38	380-424 974-1018	生殖 (0.200) 胃腸 (0.164) 神経 (0.145)	癌 (0.436) 細胞増殖 (0.309) 炎症 (0.200)	pINCY
39	434-479 975-1019	生殖 (0.296) 心血管 (0.259) 造血/免疫 (0.111)	癌 (0.315) 炎症 (0.204) トラウマ (0.204)	pINCY
40	555-614	心血管 (0.333) 造血/免疫 (0.333) 生殖 (0.333)	炎症 (0.667) 癌 (0.333)	PBLUESCRIPT
41	743-802	神経 (0.353) 生殖 (0.176) 泌尿器 (0.176)	癌 (0.471) 炎症 (0.411) 細胞増殖 (0.118)	pINCY
42	429-488 1029-1088	生殖 (0.213) 神経 (0.191) 心血管 (0.169)	癌 (0.472) 炎症 (0.394) 細胞増殖 (0.180)	PSPORT1
43	967-1026	神経 (0.228) 生殖 (0.213) 胃腸 (0.110)	癌 (0.504) 炎症 (0.291) 細胞増殖 (0.197)	PSPORT1
44	164-223	生殖 (0.241) 心血管 (0.167) 胃腸 (0.148)	癌 (0.481) 炎症 (0.315) 細胞増殖 (0.167)	pINCY
45	110-169	胃腸 (0.562) 生殖 (0.312) 神経 (0.062) 泌尿器 (0.062)	癌 (0.500) 炎症 (0.312) 細胞増殖 (0.062)	pINCY

【表13】

表3-3

ヌクレオチド SEQ ID NO:	選択断片	発現組織 (割合)	疾患又は症状 (割合)	ベクター
46	273-332 759-818	神経 (0. 347) 生殖 (0. 223) 心血管 (0. 132)	癌 (0. 430) 炎症 (0. 364) 細胞増殖 (0. 124)	PSPORT 1
47	218-277	胃腸 (0. 200) 神経 (0. 200) 生殖 (0. 200)	癌 (0. 533) 炎症 (0. 334) 細胞増殖 (0. 133)	pINCY
48	341-400	生殖 (0. 294) 胃腸 (0. 168) 心血管 (0. 126)	癌 (0. 476) 炎症 (0. 329) 細胞増殖 (0. 168)	pINCY
49	266-325 542-601	発達 (0. 277) 胃腸 (0. 222) 神経 (0. 167) 泌尿器 (0. 167)	細胞増殖 (0. 444) 炎症 (0. 444) 癌 (0. 167)	pINCY
50	165-224	造血/免疫 (0. 216) 生殖 (0. 216) 胃腸 (0. 135)	癌 (0. 568) 細胞増殖 (0. 324) 炎症 (0. 297)	pINCY

【表14】

ヌクレオチド配列ID番号	ライブラリ	ライブラリの説明
26	PITUNOT02	ライブラリは、15～75歳までの男女87人から下垂体を採取し、その下垂体から単離したRNA (Clontech)を用いて作製した。
27	MENITUT03	ライブラリは、35歳白人女性の脳髄膜の病変切除の際に採取した脳髄膜組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、脳の右小脳橋角の良性新生物を示していた。患者の病歴には、甲状腺機能低下症があった。家族歴には、心筋梗塞及び乳癌があった。
28	LUNGNOT10	ライブラリは、妊娠期間23週間に死亡した白人の男胎児の肺組織から単離したRNAを用いて作製した。
29	UCMCL5T01	ライブラリは、12名の臍帯血から得られた単核細胞から単離されたRNAを用いて作製した。RNAをブールされたライセートから単離する前に細胞を12日間IL-5と共に培養した。
30	BLADNOT03	ライブラリは、根治的膀胱切除及びリンパ節切除の際に80歳の白人女性より採取した膀胱組織より単離したRNAを用いて作製した。関連する腫瘍組織の病理学的には、グレード3の侵襲性移行上皮癌を示していた。病歴には子宮の悪性新生物、アテローム性動脈硬化、及び心房性細動があった。家族歴には、腎不全、変形性関節症、及びアテローム性動脈硬化があった。
31	PROSNOT14	ライブラリは、60歳白人男性の根治前立腺切除術及び所属リンパ節切除の際に採取した病変前立腺組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、アテローム性動脈硬化を示した。関連する腫瘍組織の病理学的には、関連腫瘍組織は腺癌 (Gleasonグレード3+4)であった。患者の症状は、前立腺特異抗原 (PSA)の上昇を示していた。患者の病歴には、腎臓嚢胞及び血尿があった。家族歴には、前立腺癌及び続発性骨癌、良性高血圧及び脳血管障害、アテローム硬化性冠状動脈疾患が含まれていた。

【表 16】

ヌクレオチド配列 ID 番号	ライブラリ	ライブラリの説明
3 2	BRSTTUT08	このライブラリは、45歳の白人女性の片側の拡大単純乳房切除中採取した乳房腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、浸潤性核グレード 2~3 の管型の腺癌であって、23 のリンパ節の内 3 つが転移性である。腫瘍容積の 50% 以上は、in situ 面皰型及び非面皰型である。免疫染色では、エストロゲン/プロゲステロンレセプターに対して陽性であり、非関連組織は増殖の変化するを示していた。患者は、腹式全子宮摘出術も同時に受けた。既往症には、置換によらない僧帽弁形成術、リウマチ性僧帽弁閉鎖不全、リウマチ性心疾患があった。家族歴には、急性心筋梗塞、アテローム硬化性冠状動脈疾患、II 型糖尿病が含まれていた。
3 3	PROSTUT12	ライブラリは、65歳白人男性の根治前立腺切除中に採取した前立腺腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、腺癌 (Gleason グレード 2+2) を示していた。腺線維筋腫性過形成も示していた。患者には、前立腺特異的抗原 (PSA) の上昇も見られた。
3 4	HIPONON02	この規準化された海馬ライブラリは、HIPONOT01 ライブラリからの 1.13M の独立クローンから作製された。RNA は、頭蓋出血で死亡した 72 歳白人女性の海馬組織から単離した。患者の病歴には、鼻の癌、高血圧、関節炎があった。規準化及びハイブリダイゼーションの条件は、Soares 他を利用した (PNAS (1994) 91:9928)。
3 5	ADRENOT09	ライブラリは腎尿管切除術、所属リンパ節切除、及び片側左副腎摘出の際に 43 歳の白人男性より採取した左副腎組織単離した RNA を用いて作製された。関連する腫瘍組織の病理学的には、腎盂への進入を伴う左腎臓の後方下側極に於けるグレード 2 の腎細胞癌腫瘍を示した。
3 6	LUNGTUT13	ライブラリは、47歳の白人男性の肺区域切除の際に右上葉から採取した腫瘍性肺組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、(4段階のうち) グレード 3 の浸食腺癌を示していた。家族歴には、アテローム硬化性冠状動脈疾患及び II 型糖尿病が含まれていた。

ライブラリの説明	
ヌクレオチド配列ID番号 37	ライブラリは、右副甲状腺生検を伴う喉頭痛出の際に71歳の男性から採取した喉頭蓋組織より単離したRNAを用いて作製された。
38	ライブラリは、10ng/ml、各々20時間に渡りTNF-a及びIL-1bで処理されたHeLa細胞より単離されたRNAを用いて作製された。HeLa細胞ラインは、31歳の黒人女性から取り除かれた頸部腺癌を由来とする。
39	ライブラリは、両側卵巣摘出術、また拡張法及び強爬術を伴う腔式子宮切開術の際、47歳の白人女性より採取した左卵巣組織より単離されたRNAを用いて作製された。関連する腫瘍組織の病理学的には、単一壁内平滑筋腫を示した。子宮内膜は分泌期であった。患者は子宮出血を示していた。病歴には高脂血症及び良性高血圧があった。家族歴には、結腸癌、良性高血圧、アテローム硬化性冠状動脈疾患、及び乳癌があった。
40	ライブラリは、二人の血縁関係のない白人男性(25歳と29歳)より採取した非着生及び着生末梢血単核細胞より単離したRNAを用いて作製された。双方のドナーよりの細胞はフィコール-ハイバーク法で生成され、その後96時間2x10 ⁶ セル/mlのセル密度の通常のヒト血清を含む培地中で培養された。非着生及び着生細胞集団はブールされ、PBS中で一回洗浄され、GuSCNを含むバッファー中で溶解され、CsClを介して紡がれ(spin)、RNAを得た。
41	ライブラリは、根治的前立腺切除術、根治的胆嚢切除術および尿路変更術の際に、66歳の白人男性から取除かれた後壁の膀胱組織から単離されたRNAを用いて作製された。関連する腫瘍組織に対する病理学報告は、尿路上皮および膀胱の前壁におけるグレード3の移行性の細胞癌腫を示していた。患者の病歴には、肺腫瘍および緩解期におけるタバコの濫用が含まれていた。患者の家族歴には、悪性の乳房腫瘍、結核、脳血管性の疾患、アテローム硬化型の冠状動脈疾患、及び肺癌が含まれていた。

【表17】

【表18】

ヌクレオチド配列ID番号	ライブラリ	ライブラリの説明
4 2	BRAINON01	ライブラリは、BRAINON03ライブラリからの独立したクローン4、88×10 ⁶ 個から作製され規準化されたRNAは、26歳の白人男性の頭蓋形成術及び大脳髓膜病変の切除の際に採取した脳組織から作った。関連した腫瘍組織は病理学的には、右前頭頭頂のグレード4の乏星状細胞腫(oligoastrocytoma)である。
4 3	HIPONON02	この規準化された海馬ライブラリは、HIPONOT01ライブラリからの1、13×10 ⁶ 個の独立クローンから作製された。RNAは、頭蓋出血で死亡した72歳白人女性の海馬組織から単離した。患者の病歴には、鼻の癌、高血圧、関節炎があった。規準化及びハイブリダイゼーションの条件は、Soares他を利用した(PNAS (1994)91:9928)。
4 4	ADRENOT07	ライブラリは、61歳の女性の相互副腎摘出術の際に採取した副腎組織から単離したRNAを用いて作製した。病歴には、副腎に関する不特定の疾患が含まれた。
4 5	GBLANOT01	ライブラリは、53歳白人女性の胆嚢摘出の際に採取した病変胆嚢組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、軽度の慢性胆嚢炎及び約150個の混合石を伴った胆石症を示していた。家族歴には、良性高血圧症があった。
4 6	KERANOT02	ライブラリは、乳房の表皮細胞(NHEK)から単離したRNAを用いて作製した。NHEK(Clontech #CC-2501)は、30歳の黒人女性の乳房縮小手術の際に採取されたヒト乳房表皮細胞株である。
4 7	BLADTUT08	ライブラリは、72歳白人男性の根治膀胱切除の際に採取した膀胱腫瘍組織から単離したポリA RNAを用いて作製した。病理学的には、グレード(3の)3の転移性浸食細胞癌を示していた。病歴には純粋高コレステロール血症やタバコの乱用があった。家族歴には、心筋梗塞及び脳血管障害、脳腫瘍が含まれていた。
4 8	BRSTTUT13	ライブラリは、胸の再構築を伴う片側拡大単純乳房切断術の際に46歳の白人女性の右胸より採取した胸腫瘍組織より単離したRNAを用いて作製された。病理学的には、アポクリンの特徴を有する管型で50%の管内成分より大きい、浸潤性グレード3の腺癌を示していた。病歴には乳ガンがあった。

表4-5

ライブラリの説明		
ボリヌクレオチド配列ID番号	ライブラリ	
49	LUNGN0T3 1	ライブラリは、63歳の白人女性より採取した右中葉肺組織より単離したRNAを用いて作製された。関連腫瘍の病理学的には、グレード3の腺癌を示していた。病歴には、腹部大動脈瘤、心律動異常、アテローム硬化型冠状動脈疾患、食道裂孔ヘルニア、慢性副鼻腔炎、及び狼瘡があった。家族歴には、急性心筋梗塞及びアテローム硬化型冠状動脈疾患があった。
50	NOSEDIT02	ライブラリは、鼻ポリープ組織より単離したRNAを用いて作製された。

【表19】

表5-1

プログラム名	説明	引用文献	パラメーター関連値
ABI FACTURA	核酸配列においてベクター配列を除去して不定の塩基をマスクするプログラム。	Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA.	
ABI/PARACEL FDF	Fast Data Finder は、アミノ酸または核酸配列の比較及び注釈付け (annotation) に有用である。	Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA; Paracel Inc., Pasadena, CA.	不一致<50%
ABI AutoAssembler	核酸配列を構築するプログラム。	Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, CA.	
BLAST	Basic Local Alignment Search Tool は、アミノ酸及び核酸配列の配列類似性検索に有用であり、blastp 及び blastn、blastx、tblastn、tblastx の5つのファンクションがある。	Altschul, S.F.他 (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Altschul, S.F. 他 (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402.	ESTs: 確率値=1.0E-8 以下 完全長配列: 確率値=1.0E-10 以下
FASTA	Pearson 及び Lipman アルゴリズムは、問合わせの配列と同種の配列群との類似性を検索する。FASTA は、fasta 及び tfasta、fastx、tfastx、ssearch の少なくとも5つのファンクションを含む。	Pearson, W.R. and D.J. Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:2444-2448; Pearson, W.R. (1990) Methods Enzymol. 183: 63-98; Smith, T.F. and M. S. Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2:482-489.	ESTs: fasta E 値=1.06E-6 構築された ESTs: fasta 同一性=95%以上、一致長さ=200 塩基以上、fastx E 値=1.0E-8 以下 完全長配列: fastx スコア=100 以上
BLIMPS	Blocks Improved Searcher は、BLOCKS 及び PRINTS、DOMO、PRODOM、PFAM データベースにおける配列に対して、ある配列の一致性を調べ、遺伝子ファミリー及び配列相同性、構造的フィンガープリント領域を探索する。	Henikoff, S and J.G. Henikoff, Nucl. Acid Res., 19:6565-72, 1991. J.C.I. Henikoff and S. Henikoff (1996) Methods Enzymol. 266:88-105; Artwood, T.K. 他 (1997) J. Chem. Inf. Comput. Sci. 37: 417-424.	スコア=1000 以上 スコア/強度=0.75 以上 該当する場合、確率値=1.0E-3 以下
HMMER	PFAM などのタンパク質ファミリーコンセンサス配列の隠れマルコフモデル (HMM) に基づいたデータベースに対して問合せ配列を検索するアルゴリズム。	Krogh, A. 他 (1994) J. Mol. Biol., 235:1501-1531; Sonnhammer, E.L.L. 他 (1988) Nucleic Acids Res. 26:320-322.	スコア=10-50 ビット、各タンパク質ファミリーによって異なる。

【配列表】

表5-2

プログラム名	説明	引用文献	パラメーター関連値
ProfileScan	Prosite で定義された配列パターンと一致するタンパク質配列における構造及び配列のモチーフを検索するアルゴリズム。	Gribskov, M. 他 (1988) CABIOS 4:61-66; Gribskov, 他 (1989) Methods Enzymol. 183:146-159; Bairoch, A. 他 (1997) Nucleic Acids Res. 25:217-221	ノーマライズされた質のスコア≧特定の Prosite モチーフに対する GCG 指定 "HIGH" 値 通常、スコア=1.4-2.1
Phred	高い感度及び確率で自動配列決定機のトレースを調べる塩基読み出しアルゴリズムである。	Ewing, B. 他 (1998) Genome Res. 8:175-185; Ewing, B. and P. Green (1998) Genome Res. 8:186-194.	
Phrap	Smith-Waterman アルゴリズムの効率的なインプリメンテーションに基づく SWAT や CrossMatch を含む Phils Revised Assembly プログラムであって、配列相同性の検索及び DNA 配列の構築に有用である。	Smith, T.F. and M. S. Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2:482-489; Smith, T.F. and M.S. Waterman (1981) J. Mol. Biol. 147:195-197; Green, P., University of Washington, Seattle, WA.	スコア=120 以上 一致長さ=56 以上
Consed	Phrap で構築したものの表示及び編集をすためのグラフィックツールである。	Gordon, D. 他 (1998) Genome Res. 8:195-202.	
SPScan	タンパク質配列をスキャンして分泌シグナルペプチドの存在を調べる重み付けマトリクス解析プログラムである。	Nielson, H. 他 (1997) Protein Engineering 10: 1-6; Claverie, J.M. and S. Audic (1997) CABIOS 12: 431-439.	スコア=3.5 以上
Motifs	Prosite で定義された配列と一致したパターンについてアミノ酸配列を検索するプログラムである。	Bairoch 他、前出; Wisconsin Package Program Manual, version 9, page M51-59, Genetics Computer Group, Madison, WI.	

SEQUENCE LISTING

<110> INCYTE PHARMACEUTICALS, INC.
 BANDMAN, Olga
 HILLMAN, Jennifer L.
 TANG, Y. Tom
 LAL, Preeti
 YUE, Henry
 BAUGHN, Mariah R.
 LU, Dyung Aina M.
 AZIMZAI, Yalda

<120> EXTRACELLULAR MATRIX AND ADHESION-ASSOCIATED PROTEINS

<130> PF-0693 PCT

<140> To Be Assigned
 <141> Herewith

<150> 60/133,643; 60/150,409
 <151> 1999-05-11; 1999-08-23

<160> 50
 <170> PERL Program

<210> 1
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 398269CD1

<400> 1
 Met Val Phe Pro Ala Lys Arg Phe Cys Leu Val Pro Ser Met Glu
 1 5 10 15
 Gly Val Arg Trp Ala Phe Ser Cys Gly Thr Trp Leu Pro Ser Arg
 20 25 30
 Ala Glu Trp Leu Leu Ala Val Arg Ser Ile Gln Pro Glu Glu Lys
 35 40 45
 Glu Arg Ile Gly Gln Phe Val Phe Ala Arg Asp Ala Lys Ala Ala
 50 55 60
 Met Ala Gly Arg Leu Met Ile Arg Lys Leu Val Ala Glu Lys Leu
 65 70 75
 Asn Ile Pro Trp Asn His Ile Arg Leu Gln Arg Thr Ala Lys Gly
 80 85 90
 Lys Pro Val Leu Ala Lys Asp Ser Ser Asn Pro Tyr Pro Asn Phe
 95 100 105
 Asn Phe Asn Ile Ser His Gln Gly Asp Tyr Ala Val Leu Ala Ala
 110 115 120
 Glu Pro Glu Leu Gln Val Gly Ile Asp Ile Met Lys Thr Ser Phe
 125 130 135
 Pro Gly Arg Gly Ser Ile Pro Glu Phe Phe His Ile Met Lys Arg
 140 145 150
 Lys Phe Thr Asn Lys Glu Trp Glu Thr Ile Arg Ser Phe Lys Asp
 155 160 165
 Glu Trp Thr Gln Leu Asp Met Phe Tyr Arg Asn Trp Ala Leu Lys
 170 175 180
 Glu Ser Phe Ile Lys Ala Ile Gly Val Gly Leu Gly Phe Glu Leu
 185 190 195
 Gln Arg Leu Glu Phe Asp Leu Ser Pro Leu Asn Leu Asp Ile Gly
 200 205 210
 Gln Val Tyr Lys Glu Thr Arg Leu Phe Leu Asp Gly Glu Glu Glu
 215 220 225
 Lys Glu Trp Ala Phe Glu Glu Ser Lys Ile Asp Glu His His Phe

```

                230                235                240
Val Ala Val Ala Leu Arg Lys Pro Asp Gly Ser Arg His Gln Asp
                245                250                255
Val Pro Ser Gln Asp Asp Ser Lys Pro Thr Gln Arg Gln Phe Thr
                260                265                270
Ile Leu Asn Phe Asn Asp Leu Met Ser Ser Ala Val Pro Met Thr
                275                280                285
Pro Glu Asp Pro Ser Phe Trp Asp Cys Phe Cys Phe Thr Glu Glu
                290                295                300
Ile Pro Ile Arg Asn Gly Thr Lys Ser
                305

<210> 2
<211> 554
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1258888CD1

<400> 2
Met Pro Leu Pro Trp Ser Leu Ala Leu Pro Leu Leu Leu Ser Trp
 1          5          10          15
Val Ala Gly Gly Phe Gly Asn Ala Ala Ser Ala Arg His His Gly
 20          25          30
Leu Leu Ala Ser Ala Arg Gln Pro Gly Val Cys His Tyr Gly Thr
 35          40          45
Lys Leu Ala Cys Cys Tyr Gly Trp Arg Arg Asn Ser Lys Gly Val
 50          55          60
Cys Glu Ala Thr Cys Glu Pro Gly Cys Lys Phe Gly Glu Cys Val
 65          70          75
Gly Pro Asn Lys Cys Arg Cys Phe Pro Gly Tyr Thr Gly Lys Thr
 80          85          90
Cys Ser Gln Asp Val Asn Glu Cys Gly Met Lys Pro Arg Pro Cys
 95          100         105
Gln His Arg Cys Val Asn Thr His Gly Ser Tyr Lys Cys Phe Cys
 110         115         120
Leu Ser Gly His Met Leu Met Pro Asp Ala Thr Cys Val Asn Ser
 125         130         135
Arg Thr Cys Ala Met Ile Asn Cys Gln Tyr Ser Cys Glu Asp Thr
 140         145         150
Glu Glu Gly Pro Gln Cys Leu Cys Pro Ser Ser Gly Leu Arg Leu
 155         160         165
Ala Pro Asn Gly Arg Asp Cys Leu Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ser
 170         175         180
Gly Lys Val Ile Cys Pro Tyr Asn Arg Arg Cys Val Asn Thr Phe
 185         190         195
Gly Ser Tyr Tyr Cys Lys Cys His Ile Gly Phe Glu Leu Gln Tyr
 200         205         210
Ile Ser Gly Arg Tyr Asp Cys Ile Asp Ile Asn Glu Cys Thr Met
 215         220         225
Asp Ser His Thr Cys Ser His His Ala Asn Cys Phe Asn Thr Gln
 230         235         240
Gly Ser Phe Lys Cys Lys Cys Lys Gln Gly Tyr Lys Gly Asn Gly
 245         250         255
Leu Arg Cys Ser Ala Ile Pro Glu Asn Ser Val Lys Glu Val Leu
 260         265         270
Arg Ala Pro Gly Thr Ile Lys Asp Arg Ile Lys Lys Leu Leu Ala
 275         280         285
His Lys Asn Ser Met Lys Lys Lys Ala Lys Ile Lys Asn Val Thr
 290         295         300
Pro Glu Pro Thr Arg Thr Pro Thr Pro Lys Val Asn Leu Gln Pro
 305         310         315
Phe Asn Tyr Glu Glu Ile Val Ser Arg Gly Gly Asn Ser His Gly
 320         325         330
Gly Lys Lys Gly Asn Glu Glu Lys Met Lys Glu Gly Leu Glu Asp
 335         340         345

```

Glu Lys Arg Glu Glu Lys Ala Leu Lys Asn Asp Ile Glu Glu Arg
 350 355 360
 Ser Leu Arg Gly Asp Val Phe Phe Pro Lys Val Asn Glu Ala Gly
 365 370 375
 Glu Phe Gly Leu Ile Leu Val Gln Arg Lys Ala Leu Thr Ser Lys
 380 385 390
 Leu Glu His Lys Ala Asp Leu Asn Ile Ser Val Asp Cys Ser Phe
 395 400 405
 Asn His Gly Ile Cys Asp Trp Lys Gln Asp Arg Glu Asp Asp Phe
 410 415 420
 Asp Trp Asn Pro Ala Asp Arg Asp Asn Ala Ile Gly Phe Tyr Met
 425 430 435
 Ala Val Pro Ala Leu Ala Gly His Lys Lys Asp Ile Gly Arg Leu
 440 445 450
 Lys Leu Leu Leu Pro Asp Leu Gln Pro Gln Ser Asn Phe Cys Leu
 455 460 465
 Leu Phe Asp Tyr Arg Leu Ala Gly Asp Lys Val Gly Lys Leu Arg
 470 475 480
 Val Phe Val Lys Asn Ser Asn Asn Ala Leu Ala Trp Glu Lys Thr
 485 490 495
 Thr Ser Glu Asp Glu Lys Trp Lys Thr Gly Lys Ile Gln Leu Tyr
 500 505 510
 Gln Gly Thr Asp Ala Thr Lys Ser Ile Ile Phe Glu Ala Glu Arg
 515 520 525
 Gly Lys Gly Lys Thr Gly Glu Ile Ala Val Asp Gly Val Leu Leu
 530 535 540
 Val Ser Gly Leu Cys Pro Asp Ser Leu Leu Ser Val Asp Asp
 545 550

<210> 3
 <211> 482
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1375891CD1

<400> 3
 Met Gly Cys Leu Trp Gly Leu Ala Leu Pro Leu Phe Phe Phe Cys
 1 5 10 15
 Trp Glu Val Gly Val Ser Gly Ser Ser Ala Gly Pro Ser Thr Arg
 20 25 30
 Arg Ala Asp Thr Ala Met Thr Thr Asp Asp Thr Glu Val Pro Ala
 35 40 45
 Met Thr Leu Ala Pro Gly His Ala Ala Leu Glu Thr Gln Thr Leu
 50 55 60
 Ser Ala Glu Thr Ser Ser Arg Ala Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ile
 65 70 75
 Pro Glu Ala Glu Thr Arg Gly Ala Lys Arg Ile Ser Pro Ala Arg
 80 85 90
 Glu Thr Arg Ser Phe Thr Lys Thr Ser Pro Asn Phe Met Val Leu
 95 100 105
 Ile Ala Thr Ser Val Glu Thr Ser Ala Ala Ser Gly Ser Pro Glu
 110 115 120
 Gly Ala Gly Met Thr Thr Val Gln Thr Ile Thr Gly Ser Asp Pro
 125 130 135
 Glu Glu Ala Ile Phe Asp Thr Leu Cys Thr Asp Asp Ser Ser Glu
 140 145 150
 Glu Ala Lys Thr Leu Thr Met Asp Ile Leu Thr Leu Ala His Thr
 155 160 165
 Ser Thr Glu Ala Lys Gly Leu Ser Ser Glu Ser Ser Ala Ser Ser
 170 175 180
 Asp Gly Pro His Pro Val Ile Thr Pro Ser Arg Ala Ser Glu Ser
 185 190 195
 Ser Ala Ser Ser Asp Gly Pro His Pro Val Ile Thr Pro Ser Arg
 200 205 210
 Ala Ser Glu Ser Ser Ala Ser Ser Asp Gly Pro His Pro Val Ile

```

                215                               220                               225
Thr Pro Ser Trp Ser Pro Gly Ser Asp Val Thr Leu Leu Ala Glu
                230                               235                               240
Ala Leu Val Thr Val Thr Asn Ile Glu Val Ile Asn Cys Ser Ile
                245                               250                               255
Thr Glu Ile Glu Thr Thr Thr Ser Ser Ile Pro Gly Ala Ser Asp
                260                               265                               270
Ile Asp Leu Ile Pro Thr Glu Gly Val Lys Ala Ser Ser Thr Ser
                275                               280                               285
Asp Pro Pro Ala Leu Pro Asp Ser Thr Glu Ala Lys Pro His Ile
                290                               295                               300
Thr Glu Val Thr Ala Ser Ala Glu Thr Leu Ser Thr Ala Gly Thr
                305                               310                               315
Thr Glu Ser Ala Ala Pro His Ala Thr Val Gly Thr Pro Leu Pro
                320                               325                               330
Thr Asn Ser Ala Thr Glu Arg Glu Val Thr Ala Pro Gly Ala Thr
                335                               340                               345
Thr Leu Ser Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Arg Asn Pro Leu Glu
                350                               355                               360
Glu Thr Ser Ala Leu Ser Val Glu Thr Pro Ser Tyr Val Lys Val
                365                               370                               375
Ser Gly Ala Ala Pro Val Ser Ile Glu Ala Gly Ser Ala Val Gly
                380                               385                               390
Lys Thr Thr Ser Phe Ala Gly Ser Ser Ala Ser Ser Tyr Ser Pro
                395                               400                               405
Ser Glu Ala Ala Leu Lys Asn Phe Thr Pro Ser Glu Thr Pro Thr
                410                               415                               420
Met Asp Ile Ala Thr Lys Gly Pro Phe Pro Thr Ser Arg Asp Pro
                425                               430                               435
Leu Pro Ser Val Pro Pro Thr Thr Thr Ser Ser Arg Gly Thr
                440                               445                               450
Asn Ser Thr Leu Ala Lys Ile Thr Thr Ser Ala Lys Thr Thr Met
                455                               460                               465
Lys Pro Gln Gln Pro Arg Pro Arg Leu Pro Gly Arg Gly Arg Pro
                470                               475                               480
Gln Thr

```

```

<210> 4
<211> 735
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1524355CD1

```

```

<400> 4
Met Ala Ala Gly Gly Ala Val Ala Ala Ala Pro Glu Cys Arg Leu
  1      5      10      15
Leu Pro Tyr Ala Leu His Lys Trp Ser Ser Phe Ser Ser Thr Tyr
  20     25     30     35     40     45
Leu Pro Glu Asn Ile Leu Val Asp Lys Pro Asn Asp Gln Ser Ser
  50     55     60     65     70     75
Arg Trp Ser Ser Glu Ser Asn Tyr Pro Pro Gln Tyr Leu Ile Leu
  80     85     90     95     100    105
Lys Leu Glu Arg Pro Ala Ile Val Gln Asn Ile Thr Phe Gly Lys
  110    115    120    125    130    135
Tyr Glu Lys Thr His Val Cys Asn Leu Lys Lys Phe Lys Val Phe
  140    145    150    155    160    165
Gly Gly Met Asn Glu Glu Asn Met Thr Glu Leu Leu Ser Ser Gly
  170    175    180    185    190    195
Leu Lys Asn Asp Tyr Asn Lys Glu Thr Phe Thr Leu Lys His Lys
  200    205    210    215    220    225
Ile Asp Glu Gln Met Phe Pro Cys Arg Phe Ile Lys Ile Val Pro
  230    235    240    245    250    255
Leu Leu Ser Trp Gly Pro Ser Phe Asn Phe Ser Ile Trp Tyr Val
  260    265    270    275    280    285

```

Glu	Leu	Ser	Gly	Ile	Asp	Asp	Pro	Asp	Ile	Val	Gln	Pro	Cys	Leu
				155					160					165
Asn	Trp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Arg	Glu	Gln	Glu	Ala	Ile	Arg	Leu	Cys
				170					175					180
Leu	Lys	His	Phe	Arg	Gln	His	Asn	Tyr	Thr	Glu	Ala	Phe	Glu	Ser
				185					190					195
Leu	Gln	Lys	Lys	Thr	Lys	Ile	Ala	Leu	Glu	His	Pro	Met	Leu	Thr
				200					205					210
Asp	Ile	His	Asp	Lys	Leu	Val	Leu	Lys	Gly	Asp	Phe	Asp	Ala	Cys
				215					220					225
Glu	Glu	Leu	Ile	Glu	Lys	Ala	Val	Asn	Asp	Gly	Leu	Phe	Asn	Gln
				230					235					240
Tyr	Ile	Ser	Gln	Gln	Glu	Tyr	Lys	Pro	Arg	Trp	Ser	Gln	Ile	Ile
				245					250					255
Pro	Lys	Ser	Thr	Lys	Gly	Asp	Gly	Glu	Asp	Asn	Arg	Pro	Gly	Met
				260					265					270
Arg	Gly	Gly	His	Gln	Met	Val	Ile	Asp	Val	Gln	Thr	Glu	Thr	Val
				275					280					285
Tyr	Leu	Phe	Gly	Gly	Trp	Asp	Gly	Thr	Gln	Asp	Leu	Ala	Asp	Phe
				290					295					300
Trp	Ala	Tyr	Ser	Val	Lys	Glu	Asn	Gln	Trp	Thr	Cys	Ile	Ser	Arg
				305					310					315
Asp	Thr	Glu	Lys	Glu	Asn	Gly	Pro	Ser	Ala	Arg	Ser	Cys	His	Lys
				320					325					330
Met	Cys	Ile	Asp	Ile	Gln	Arg	Arg	Gln	Ile	Tyr	Thr	Leu	Gly	Arg
				335					340					345
Tyr	Leu	Asp	Ser	Ser	Val	Arg	Asn	Ser	Lys	Ser	Leu	Lys	Ser	Asp
				350					355					360
Phe	Tyr	Arg	Tyr	Asp	Ile	Asp	Thr	Asn	Thr	Trp	Met	Leu	Leu	Ser
				365					370					375
Glu	Asp	Thr	Ala	Ala	Asp	Gly	Gly	Pro	Lys	Leu	Val	Phe	Asp	His
				380					385					390
Gln	Met	Cys	Met	Asp	Ser	Glu	Lys	His	Met	Ile	Tyr	Thr	Phe	Gly
				395					400					405
Gly	Arg	Ile	Leu	Thr	Cys	Asn	Gly	Ser	Val	Asp	Asp	Ser	Arg	Ala
				410					415					420
Ser	Glu	Pro	Gln	Phe	Ser	Gly	Leu	Phe	Ala	Phe	Asn	Cys	Gln	Cys
				425					430					435
Gln	Thr	Trp	Lys	Leu	Leu	Arg	Glu	Asp	Ser	Cys	Asn	Ala	Gly	Pro
				440					445					450
Glu	Asp	Ile	Gln	Ser	Arg	Ile	Gly	His	Cys	Met	Leu	Phe	His	Ser
				455					460					465
Lys	Asn	Arg	Cys	Leu	Tyr	Val	Phe	Gly	Gly	Gln	Arg	Ser	Lys	Thr
				470					475					480
Tyr	Leu	Asn	Asp	Phe	Phe	Ser	Tyr	Asp	Val	Asp	Ser	Asp	His	Val
				485					490					495
Asp	Ile	Ile	Ser	Asp	Gly	Thr	Lys	Lys	Asp	Ser	Gly	Met	Val	Pro
				500					505					510
Met	Thr	Gly	Phe	Thr	Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Asp	Pro	Glu	Leu	Asn
				515					520					525
Glu	Ile	His	Val	Leu	Ser	Gly	Leu	Ser	Lys	Asp	Lys	Glu	Lys	Arg
				530					535					540
Glu	Glu	Asn	Val	Arg	Asn	Ser	Phe	Trp	Ile	Tyr	Asp	Ile	Val	Arg
				545					550					555
Asn	Ser	Trp	Ser	Cys	Val	Tyr	Lys	Asn	Asp	Gln	Ala	Ala	Lys	Asp
				560					565					570
Asn	Pro	Thr	Lys	Ser	Leu	Gln	Glu	Glu	Glu	Pro	Cys	Pro	Arg	Phe
				575					580					585
Ala	His	Gln	Leu	Val	Tyr	Asp	Glu	Leu	His	Lys	Val	His	Tyr	Leu
				590					595					600
Phe	Gly	Gly	Asn	Pro	Gly	Lys	Ser	Cys	Ser	Pro	Lys	Met	Arg	Leu
				605					610					615
Asp	Asp	Phe	Trp	Ser	Leu	Lys	Leu	Cys	Arg	Pro	Ser	Lys	Asp	Tyr
				620					625					630
Leu	Leu	Arg	His	Cys	Lys	Tyr	Leu	Ile	Arg	Lys	His	Arg	Phe	Glu
				635					640					645
Glu	Lys	Ala	Gln	Val	Asp	Pro	Leu	Ser	Ala	Leu	Lys	Tyr	Leu	Gln

Asn Asp Leu Tyr	Ile Thr Val Asp His	Ser Asp Pro Glu Glu Thr	650	655	660
			665	670	675
Lys Glu Phe Gln	Leu Leu Ala Ser Ala	Leu Phe Lys Ser Gly Ser	680	685	690
Asp Phe Thr Ala	Leu Gly Phe Ser Asp	Val Asp His Thr Tyr Ala	695	700	705
Gln Arg Thr Gln	Leu Phe Asp Thr Leu	Val Asn Phe Phe Pro Asp	710	715	720
Ser Met Thr Pro	Pro Lys Gly Asn Leu	Val Asp Leu Ile Thr Leu	725	730	735
<210> 5					
<211> 424					
<212> PRT					
<213> Homo sapiens					
<220>					
<221> misc_feature					
<223> Incyte ID No: 1598937CD1					
<400> 5					
Met Ala Pro Glu Glu	Asp Ala Gly Gly Glu	Ala Leu Gly Gly Ser	1	5	10
			15	20	25
Phe Trp Glu Ala Gly	Asn Tyr Arg Arg Thr	Val Gln Arg Val Glu	30	35	40
Asp Gly His Arg Leu	Cys Gly Asp Leu Val	Ser Cys Phe Gln Glu	45	50	55
Arg Ala Arg Ile Glu	Lys Ala Tyr Ala Gln	Gln Leu Ala Asp Trp	60	65	70
Ala Arg Lys Trp Arg	Gly Thr Val Glu Lys	Gly Pro Gln Tyr Gly	75	80	85
Thr Leu Glu Lys Ala	Trp His Ala Phe Phe	Thr Ala Ala Glu Arg	90	95	100
Leu Ser Ala Leu His	Leu Glu Val Arg Glu	Lys Leu Gln Gly Gln	105	110	115
Asp Ser Glu Arg Val	Arg Ala Trp Gln Arg	Gly Ala Phe His Arg	120	125	130
Pro Val Leu Gly Gly	Phe Arg Glu Ser Arg	Ala Ala Glu Asp Gly	135	140	145
Phe Arg Lys Ala Gln	Lys Pro Trp Leu Lys	Arg Leu Lys Glu Val	150	155	160
Glu Ala Ser Lys Lys	Ser Tyr His Ala Ala	Arg Lys Asp Glu Lys	165	170	175
Thr Ala Gln Thr Arg	Glu Ser His Ala Lys	Ala Asp Ser Ala Val	180	185	190
Ser Gln Glu Gln Leu	Arg Lys Leu Gln Glu	Arg Val Glu Arg Cys	195	200	205
Ala Lys Glu Ala Glu	Lys Thr Lys Ala Gln	Tyr Glu Gln Thr Leu	210	215	220
Ala Glu Leu His Arg	Tyr Thr Pro Arg Tyr	Met Glu Asp Met Glu	225	230	235
Gln Ala Phe Glu Thr	Cys Gln Ala Ala Glu	Arg Gln Arg Leu Leu	240	245	250
Phe Phe Lys Asp Met	Leu Leu Thr Leu His	Gln His Leu Asp Leu	255	260	265
Ser Ser Ser Glu Lys	Phe His Glu Leu His	Arg Asp Leu His Gln	270	275	280
Gly Ile Glu Ala Ala	Ser Asp Glu Glu Asp	Leu Arg Trp Trp Arg	285	290	295
Ser Thr His Gly Pro	Gly Met Ala Met Asn	Trp Pro Gln Phe Glu	300	305	310
Glu Trp Ser Leu Asp	Thr Gln Arg Thr Ile	Ser Arg Lys Glu Lys	315	320	325
Gly Gly Arg Ser Pro	Asp Glu Val Thr Leu	Thr Ser Ile Val Pro	330	335	340
Thr Arg Asp Gly Thr	Ala Pro Pro Pro Gln	Ser Pro Gly Ser Pro	345		

Gly Thr Gly Gln Asp Glu Glu Trp Ser Asp Glu Glu Ser Pro Arg
 350 355 360
 Lys Ala Ala Thr Gly Val Arg Val Arg Ala Leu Tyr Asp Tyr Ala
 365 370 375
 Gly Gln Glu Ala Asp Glu Leu Ser Phe Arg Ala Gly Glu Glu Leu
 380 385 390
 Leu Lys Met Ser Glu Glu Asp Glu Gln Gly Trp Cys Gln Gly Gln
 395 400 405
 Leu Gln Ser Gly Arg Ile Gly Leu Tyr Pro Ala Asn Tyr Val Glu
 410 415 420
 Cys Val Gly Ala

<210> 6
 <211> 420
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1725801CD1

<400> 6
 Met Ala Pro Trp Pro Pro Lys Gly Leu Val Pro Ala Val Leu Trp
 1 5 10 15
 Gly Leu Ser Leu Phe Leu Asn Leu Pro Gly Pro Ile Trp Leu Gln
 20 25 30
 Pro Ser Pro Pro Pro Gln Ser Ser Pro Pro Gln Pro His Pro
 35 40 45
 Cys His Thr Cys Arg Gly Leu Val Asp Ser Phe Asn Lys Gly Leu
 50 55 60
 Glu Arg Thr Ile Arg Asp Asn Phe Gly Gly Asn Thr Ala Trp
 65 70 75
 Glu Glu Glu Asn Leu Ser Lys Tyr Lys Asp Ser Glu Thr Arg Leu
 80 85 90
 Val Glu Val Leu Glu Gly Val Cys Ser Lys Ser Asp Phe Glu Cys
 95 100 105
 His Arg Leu Leu Glu Leu Ser Glu Glu Leu Val Glu Ser Trp Trp
 110 115 120
 Phe His Lys Gln Gln Glu Ala Pro Asp Leu Phe Gln Trp Leu Cys
 125 130 135
 Ser Asp Ser Leu Lys Leu Cys Cys Pro Ala Gly Thr Phe Gly Pro
 140 145 150
 Ser Cys Leu Pro Cys Pro Gly Gly Thr Glu Arg Pro Cys Gly Gly
 155 160 165
 Tyr Gly Gln Cys Glu Gly Glu Gly Thr Arg Gly Gly Ser Gly His
 170 175 180
 Cys Asp Cys Gln Ala Gly Tyr Gly Gly Glu Ala Cys Gly Gln Cys
 185 190 195
 Gly Leu Gly Tyr Phe Glu Ala Glu Arg Asn Ala Ser His Leu Val
 200 205 210
 Cys Ser Ala Cys Phe Gly Pro Cys Ala Arg Cys Ser Gly Pro Glu
 215 220 225
 Glu Ser Asn Cys Leu Gln Cys Lys Lys Gly Trp Ala Leu His His
 230 235 240
 Leu Lys Cys Val Asp Ile Asp Glu Cys Gly Thr Glu Gly Ala Asn
 245 250 255
 Cys Gly Ala Asp Gln Phe Cys Val Asn Thr Glu Gly Ser Tyr Glu
 260 265 270
 Cys Arg Asp Cys Ala Lys Ala Cys Leu Gly Cys Met Gly Ala Gly
 275 280 285
 Pro Gly Arg Cys Lys Cys Ser Pro Gly Tyr Gln Gln Val Gly
 290 295 300
 Ser Lys Cys Leu Asp Val Asp Glu Cys Glu Thr Glu Val Cys Pro
 305 310 315
 Gly Glu Asn Lys Gln Cys Glu Asn Thr Glu Gly Gly Tyr Arg Cys
 320 325 330
 Ile Cys Ala Glu Gly Tyr Lys Gln Met Glu Gly Ile Cys Val Lys

```

335          340          345
Glu Gln Ile Pro Glu Ser Ala Gly Phe Phe Ser Glu Met Thr Glu
350          355          360
Asp Glu Leu Val Val Leu Gln Gln Met Phe Phe Gly Ile Ile Ile
365          370          375
Cys Ala Leu Ala Thr Leu Ala Ala Lys Gly Asp Leu Val Phe Thr
380          385          390
Ala Ile Phe Ile Gly Ala Val Ala Ala Met Thr Gly Tyr Trp Leu
395          400          405
Ser Glu Arg Ser Asp Arg Val Leu Glu Gly Phe Ile Lys Gly Arg
410          415          420
<210> 7
<211> 795
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1730482CD1

<400> 7
Met Glu Lys Thr Gln Ser Leu Pro Thr Arg Pro Pro Thr Phe Pro
1          5          10          15
Pro Thr Ile Pro Pro Ala Lys Glu Val Cys Lys Ala Ala Lys Ala
20          25          30
Asp Leu Val Phe Met Val Asp Gly Ser Trp Ser Ile Gly Asp Glu
35          40          45
Asn Phe Asn Lys Ile Ile Ser Phe Leu Tyr Ser Thr Val Gly Ala
50          55          60
Leu Asn Lys Ile Gly Thr Asp Gly Thr Gln Val Ala Met Val Gln
65          70          75
Phe Thr Asp Asp Pro Arg Thr Glu Phe Lys Leu Asn Ala Tyr Lys
80          85          90
Thr Lys Glu Thr Leu Leu Asp Ala Ile Lys His Ile Ser Tyr Lys
95          100          105
Gly Gly Asn Thr Lys Thr Gly Lys Ala Ile Lys Tyr Val Arg Asp
110          115          120
Thr Leu Phe Thr Ala Glu Ser Gly Thr Arg Arg Gly Ile Pro Lys
125          130          135
Val Ile Val Val Ile Thr Asp Gly Arg Ser Gln Asp Asp Val Asn
140          145          150
Lys Ile Ser Arg Glu Met Gln Leu Asp Gly Tyr Ser Ile Phe Ala
155          160          165
Ile Gly Val Ala Asp Ala Asp Tyr Ser Glu Leu Val Ser Ile Gly
170          175          180
Ser Lys Pro Ser Ala Arg His Val Phe Phe Val Asp Asp Phe Asp
185          190          195
Ala Phe Lys Lys Ile Glu Asp Glu Leu Ile Thr Phe Val Cys Glu
200          205          210
Thr Ala Ser Ala Thr Cys Pro Val Val His Lys Asp Gly Ile Asp
215          220          225
Leu Ala Gly Phe Lys Met Met Glu Met Phe Gly Leu Val Glu Lys
230          235          240
Asp Phe Ser Ser Val Glu Gly Val Ser Met Glu Pro Gly Thr Phe
245          250          255
Asn Val Phe Pro Cys Tyr Gln Leu His Lys Asp Ala Leu Val Ser
260          265          270
Gln Pro Thr Arg Tyr Leu His Pro Glu Gly Leu Pro Ser Asp Tyr
275          280          285
Thr Ile Ser Phe Leu Phe Arg Ile Leu Pro Asp Thr Pro Gln Glu
290          295          300
Pro Phe Ala Leu Trp Glu Ile Leu Asn Lys Asn Ser Asp Pro Leu
305          310          315
Val Gly Val Ile Leu Asp Asn Gly Gly Lys Thr Leu Thr Tyr Phe
320          325          330
Asn Tyr Asp Gln Ser Gly Asp Phe Gln Thr Val Thr Phe Glu Gly
335          340          345

```

Pro Glu Ile Arg Lys Ile Phe Tyr Gly Ser Phe His Lys Leu His
 350 355 360
 Ile Val Val Ser Glu Thr Leu Val Lys Val Val Ile Asp Cys Lys
 365 370 375
 Gln Val Gly Glu Lys Ala Met Asn Ala Ser Ala Asn Ile Thr Ser
 380 385 390
 Asp Gly Val Glu Val Leu Gly Lys Met Val Arg Ser Arg Gly Pro
 395 400 405
 Gly Gly Asn Ser Ala Pro Phe Gln Leu Gln Met Phe Asp Ile Val
 410 415 420
 Cys Ser Thr Ser Trp Ala Asn Thr Asp Lys Cys Cys Glu Leu Pro
 425 430 435
 Gly Leu Arg Asp Asp Glu Ser Cys Pro Asp Leu Pro His Ser Cys
 440 445 450
 Ser Cys Ser Glu Thr Asn Glu Val Ala Leu Gly Pro Ala Gly Pro
 455 460 465
 Pro Gly Gly Pro Gly Leu Arg Gly Pro Lys Gly Gln Gln Gly Glu
 470 475 480
 Pro Gly Pro Lys Gly Pro Asp Gly Pro Arg Gly Glu Ile Gly Leu
 485 490 495
 Pro Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Pro Ser Gly Leu
 500 505 510
 Ser Ile Gln Gly Met Pro Gly Met Pro Gly Glu Lys Gly Glu Lys
 515 520 525
 Gly Asp Thr Gly Leu Pro Gly Pro Gln Gly Ile Pro Gly Gly Val
 530 535 540
 Gly Ser Pro Gly Arg Asp Gly Ser Pro Gly Gln Arg Gly Leu Pro
 545 550 555
 Gly Lys Asp Gly Ser Ser Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ile
 560 565 570
 Gly Ile Pro Gly Thr Pro Gly Val Pro Gly Ile Thr Gly Ser Met
 575 580 585
 Gly Pro Gln Gly Ala Leu Gly Pro Pro Gly Val Pro Gly Ala Lys
 590 595 600
 Gly Glu Arg Gly Glu Arg Gly Asp Leu Gln Ser Gln Ala Met Val
 605 610 615
 Arg Ser Val Ala Arg Gln Val Cys Glu Gln Leu Ile Gln Ser His
 620 625 630
 Met Ala Arg Tyr Thr Ala Ile Leu Asn Gln Ile Pro Ser His Ser
 635 640 645
 Ser Ser Ile Arg Thr Val Gln Gly Pro Pro Gly Glu Pro Gly Arg
 650 655 660
 Pro Gly Ser Pro Gly Ala Pro Gly Glu Gln Gly Pro Pro Gly Thr
 665 670 675
 Pro Gly Phe Pro Gly Asn Ala Gly Val Pro Gly Thr Pro Gly Glu
 680 685 690
 Arg Gly Leu Thr Gly Ile Lys Gly Glu Lys Gly Asn Pro Gly Val
 695 700 705
 Gly Thr Gln Gly Pro Arg Gly Pro Pro Gly Pro Ala Gly Pro Ser
 710 715 720
 Gly Glu Ser Arg Pro Gly Ser Pro Gly Pro Pro Gly Ser Pro Gly
 725 730 735
 Pro Arg Gly Pro Pro Gly His Leu Gly Val Pro Gly Pro Gln Gly
 740 745 750
 Pro Ser Gly Gln Pro Gly Tyr Cys Asp Pro Ser Ser Cys Ser Ala
 755 760 765
 Tyr Gly Val Arg Ala Pro His Pro Asp Gln Pro Glu Phe Thr Pro
 770 775 780
 Val Gln Asp Glu Leu Glu Ala Met Glu Leu Trp Gly Pro Gly Val
 785 790 795

<210> 8
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1810058CD1

<400> 8

```

Met Arg Ile Trp Trp Leu Leu Leu Ala Ile Glu Ile Cys Thr Gly
 1          5          10          15
Asn Ile Asn Ser Gln Asp Thr Cys Arg Gln Gly His Pro Gly Ile
 20          25          30
Pro Gly Asn Pro Gly His Asn Gly Leu Pro Gly Arg Asp Gly Arg
 35          40          45
Asp Gly Ala Lys Gly Asp Lys Gly Asp Ala Gly Glu Pro Gly Arg
 50          55          60
Pro Gly Ser Pro Gly Lys Asp Gly Thr Ser Gly Glu Lys Gly Glu
 65          70          75
Arg Gly Ala Asp Gly Lys Val Glu Ala Lys Gly Ile Lys Gly Asp
 80          85          90
Gln Gly Ser Arg Gly Ser Pro Gly Lys His Gly Pro Lys Gly Leu
 95          100         105
Ala Gly Pro Met Gly Glu Lys Gly Leu Arg Gly Glu Thr Gly Pro
 110         115         120
Gln Gly Gln Lys Gly Asn Lys Gly Asp Val Gly Pro Thr Gly Pro
 125         130         135
Glu Gly Pro Arg Gly Asn Ile Gly Pro Leu Gly Pro Thr Gly Leu
 140         145         150
Pro Gly Pro Met Gly Pro Ile Gly Lys Pro Gly Pro Lys Gly Glu
 155         160         165
Ala Gly Pro Thr Gly Pro Gln Gly Glu Pro Gly Val Arg Gly Ile
 170         175         180
Arg Gly Trp Lys Gly Asp Arg Gly Glu Lys Gly Lys Ile Gly Glu
 185         190         195
Thr Leu Val Leu Pro Lys Ser Ala Phe Thr Val Gly Leu Thr Val
 200         205         210
Leu Ser Lys Phe Pro Ser Ser Asp Val Pro Ile Lys Phe Asp Lys
 215         220         225
Ile His Ile Thr Val Phe Ser Arg Asn Val Gln Val Ser Leu Val
 230         235         240
Lys Asn Gly Val Lys Ile Leu His Thr Arg Asp Ala Tyr Val Ser
 245         250         255
Ser Glu Asp Gln Ala Ser Gly Ser Ile Val Leu Gln Leu Lys Leu
 260         265         270
Gly Asp Glu Met Trp Leu Gln Val Thr Gly Gly Glu Arg Phe Asn
 275         280         285
Gly Leu Phe Ala Asp Glu Asp Asp Asp Thr Thr Phe Thr Gly Phe
 290         295         300
Leu Leu Phe Ser Ser Gln
 305

```

<210> 9

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 2040679CD1

<400> 9

```

Met Tyr Val Leu Ser Pro Val Glu Phe Ile Ile Leu Gln Leu Leu
 1          5          10          15
Phe Ile Gln Ala Ile Ser Ser Ser Leu Lys Gly Phe Leu Ser Ala
 20          25          30
Met Arg Leu Ala His Arg Gly Cys Asn Val Asp Thr Pro Val Ser
 35          40          45
Thr Leu Thr Pro Val Lys Thr Ser Glu Phe Glu Asn Phe Lys Thr
 50          55          60
Lys Met Val Ile Thr Ser Lys Lys Asp Tyr Pro Leu Ser Lys Asn
 65          70          75
Phe Pro Tyr Ser Leu Glu His Leu Gln Thr Ser Tyr Cys Gly Leu
 80          85          90

```

Val Arg Val Asp Met Arg Met Leu Cys Leu Lys Ser Leu Arg Lys
 95 100 105
 Leu Asp Leu Ser His Asn His Ile Lys Lys Leu Pro Ala Thr Ile
 110 115 120
 Gly Asp Leu Ile His Leu Gln Glu Leu Asn Leu Asn Asp Asn His
 125 130 135
 Leu Glu Ser Phe Ser Val Ala Leu Cys His Ser Thr Leu Gln Lys
 140 145 150
 Ser Leu Arg Ser Leu Asp Leu Ser Lys Asn Lys Ile Lys Ala Leu
 155 160 165
 Pro Val Gln Phe Cys Gln Leu Gln Glu Leu Lys Asn Leu Lys Leu
 170 175 180
 Asp Asp Asn Glu Leu Ile Gln Phe Pro Cys Lys Ile Gly Gln Leu
 185 190 195
 Ile Asn Leu Arg Phe Leu Ser Ala Ala Arg Asn Lys Leu Pro Phe
 200 205 210
 Leu Pro Ser Glu Phe Arg Asn Leu Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu
 215 220 225
 Phe Gly Asn Thr Phe Glu Gln Pro Lys Val Leu Pro Val Ile Lys
 230 235 240
 Leu Gln Ala Pro Leu Thr Leu Leu Glu Ser Ser Ala Arg Thr Ile
 245 250 255
 Leu His Asn Arg Ile Pro Tyr Gly Ser His Ile Ile Pro Phe His
 260 265 270
 Leu Cys Gln Asp Leu Asp Thr Ala Lys Ile Cys Val Cys Gly Arg
 275 280 285
 Phe Cys Leu Asn Ser Phe Ile Gln Gly Thr Thr Thr Met Asn Leu
 290 295 300
 His Ser Val Ala His Thr Val Val Leu Val Asp Asn Leu Gly Gly
 305 310 315
 Thr Glu Ala Pro Ile Ile Ser Tyr Phe Cys Ser Leu Gly Cys Tyr
 320 325 330
 Val Asn Ser Ser Asp Met Leu Lys
 335

<210> 10
 <211> 164
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2960051CD1

<400> 10
 Met Lys Ile Ala Val Leu Phe Cys Phe Phe Leu Leu Ile Ile Phe
 1 5 10 15
 Gln Thr Asp Phe Gly Lys Asn Glu Glu Ile Pro Arg Lys Gln Arg
 20 25 30
 Arg Lys Ile Tyr His Arg Arg Leu Arg Lys Ser Ser Thr Ser His
 35 40 45
 Lys His Arg Ser Asn Arg Gln Leu Gly Ile Pro Gln Thr Thr Val
 50 55 60
 Phe Thr Pro Val Ala Arg Leu Pro Ile Val Asn Phe Asp Tyr Ser
 65 70 75
 Met Glu Glu Lys Phe Glu Ser Phe Ser Ser Phe Pro Gly Val Glu
 80 85 90
 Ser Ser Tyr Asn Val Leu Pro Gly Lys Lys Gly His Cys Leu Val
 95 100 105
 Lys Gly Ile Thr Met Tyr Asn Lys Ala Val Trp Ser Pro Glu Pro
 110 115 120
 Cys Thr Thr Cys Leu Cys Ser Asp Gly Arg Val Leu Cys Asp Glu
 125 130 135
 Thr Met Cys His Pro Gln Arg Cys Pro Gln Thr Val Ile Pro Glu
 140 145 150
 Gly Glu Cys Cys Pro Val Cys Ser Ala Thr Gly Thr Glu Ile
 155 160

<210> 11

<211> 327
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 3117318CD1

<400> 11

Met	Arg	Ala	Leu	Pro	Gly	Leu	Leu	Glu	Ala	Arg	Ala	Arg	Thr	Pro
1				5					10					15
Arg	Leu	Leu	Leu	Leu	Gln	Cys	Leu	Leu	Ala	Ala	Ala	Arg	Pro	Ser
				20					25					30
Ser	Ala	Asp	Gly	Ser	Ala	Pro	Asp	Ser	Ala	Phe	Thr	Ser	Pro	Pro
				35					40					45
Leu	Arg	Glu	Glu	Ile	Met	Ala	Asn	Asn	Phe	Ser	Leu	Glu	Ser	His
				50					55					60
Asn	Ile	Ser	Leu	Thr	Glu	His	Ser	Ser	Met	Pro	Val	Glu	Lys	Asn
				65					70					75
Ile	Thr	Leu	Glu	Arg	Pro	Ser	Asn	Val	Asn	Leu	Thr	Cys	Gln	Phe
				80					85					90
Thr	Thr	Ser	Gly	Asp	Leu	Asn	Ala	Val	Asn	Val	Thr	Trp	Lys	Lys
				95					100					105
Asp	Gly	Glu	Gln	Leu	Glu	Asn	Asn	Tyr	Leu	Val	Ser	Ala	Thr	Gly
				110					115					120
Ser	Thr	Leu	Tyr	Thr	Gln	Tyr	Arg	Phe	Thr	Ile	Ile	Asn	Ser	Lys
				125					130					135
Gln	Met	Gly	Ser	Tyr	Ser	Cys	Phe	Phe	Arg	Glu	Glu	Lys	Glu	Gln
				140					145					150
Arg	Gly	Thr	Phe	Asn	Phe	Lys	Val	Pro	Glu	Leu	His	Gly	Lys	Asn
				155					160					165
Lys	Pro	Leu	Ile	Ser	Tyr	Val	Gly	Asp	Ser	Thr	Val	Leu	Thr	Cys
				170					175					180
Lys	Cys	Gln	Asn	Cys	Phe	Pro	Leu	Asn	Trp	Thr	Trp	Tyr	Ser	Ser
				185					190					195
Asn	Gly	Ser	Val	Lys	Val	Pro	Val	Gly	Val	Gln	Met	Asn	Lys	Tyr
				200					205					210
Val	Ile	Asn	Gly	Thr	Tyr	Ala	Asn	Glu	Thr	Lys	Leu	Lys	Ile	Thr
				215					220					225
Gln	Leu	Leu	Glu	Glu	Asp	Gly	Glu	Ser	Tyr	Trp	Cys	Arg	Ala	Leu
				230					235					240
Phe	Gln	Leu	Gly	Glu	Ser	Glu	Glu	His	Ile	Glu	Leu	Val	Val	Leu
				245					250					255
Ser	Tyr	Leu	Val	Pro	Leu	Lys	Pro	Phe	Leu	Val	Ile	Val	Ala	Glu
				260					265					270
Val	Ile	Leu	Leu	Val	Ala	Thr	Ile	Leu	Leu	Cys	Glu	Lys	Tyr	Thr
				275					280					285
Gln	Lys	Lys	Lys	Lys	His	Ser	Asp	Glu	Gly	Lys	Glu	Phe	Glu	Gln
				290					295					300
Ile	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Asp	Asp	Ser	Asn	Gly	Ile	Glu	Asn	Asn
				305					310					315
Val	Pro	Arg	His	Arg	Lys	Asn	Glu	Ser	Leu	Gly	Gln			
				320					325					

<210> 12
 <211> 716
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 3486992CD1

<400> 12

Met	Ala	Arg	Met	Ser	Phe	Val	Ile	Ala	Ala	Cys	Gln	Leu	Val	Leu
1				5					10					15
Gly	Leu	Leu	Met	Thr	Ser	Leu	Thr	Glu	Ser	Ser	Ile	Gln	Asn	Ser
				20					25					30

Glu	Cys	Pro	Gln	Leu	Cys	Val	Cys	Glu	Ile	Arg	Pro	Trp	Phe	Thr	
				35					40						45
Pro	Gln	Ser	Thr	Tyr	Arg	Glu	Ala	Thr	Thr	Val	Asp	Cys	Asn	Asp	
				50					55						60
Leu	Arg	Leu	Thr	Arg	Ile	Pro	Ser	Asn	Leu	Ser	Ser	Asp	Thr	Gln	
				65					70						75
Val	Leu	Leu	Leu	Gln	Ser	Asn	Asn	Ile	Ala	Lys	Thr	Val	Asp	Glu	
				80					85						90
Leu	Gln	Gln	Leu	Phe	Asn	Leu	Thr	Glu	Leu	Asp	Phe	Ser	Gln	Asn	
				95					100						105
Asn	Phe	Thr	Asn	Ile	Lys	Glu	Val	Gly	Leu	Ala	Asn	Leu	Thr	Gln	
				110					115						120
Leu	Thr	Thr	Leu	His	Leu	Glu	Glu	Asn	Gln	Ile	Thr	Glu	Met	Thr	
				125					130						135
Asp	Tyr	Cys	Leu	Gln	Asp	Leu	Ser	Asn	Leu	Gln	Glu	Leu	Tyr	Ile	
				140					145						150
Asn	His	Asn	Gln	Ile	Ser	Thr	Ile	Ser	Ala	His	Ala	Phe	Ala	Gly	
				155					160						165
Leu	Lys	Asn	Leu	Leu	Arg	Leu	His	Leu	Asn	Ser	Asn	Lys	Leu	Lys	
				170					175						180
Val	Ile	Asp	Ser	Arg	Trp	Phe	Asp	Ser	Thr	Pro	Asn	Leu	Glu	Ile	
				185					190						195
Leu	Met	Ile	Gly	Glu	Asn	Pro	Val	Ile	Gly	Ile	Leu	Asp	Met	Asn	
				200					205						210
Phe	Lys	Pro	Leu	Ala	Asn	Leu	Arg	Ser	Leu	Val	Leu	Ala	Gly	Met	
				215					220						225
Tyr	Leu	Thr	Asp	Ile	Pro	Gly	Asn	Ala	Leu	Val	Gly	Leu	Asp	Ser	
				230					235						240
Leu	Glu	Ser	Leu	Ser	Phe	Tyr	Asp	Asn	Lys	Leu	Val	Lys	Val	Pro	
				245					250						255
Gln	Leu	Ala	Leu	Gln	Lys	Val	Pro	Asn	Leu	Lys	Phe	Leu	Asp	Leu	
				260					265						270
Asn	Lys	Asn	Pro	Ile	His	Lys	Ile	Gln	Glu	Gly	Asp	Phe	Lys	Asn	
				275					280						285
Met	Leu	Arg	Leu	Lys	Glu	Leu	Gly	Ile	Asn	Asn	Met	Gly	Glu	Leu	
				290					295						300
Val	Ser	Val	Asp	Arg	Tyr	Ala	Leu	Asp	Asn	Leu	Pro	Glu	Leu	Thr	
				305					310						315
Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Asn	Asn	Pro	Lys	Leu	Ser	Tyr	Ile	His	Arg	
				320					325						330
Leu	Ala	Phe	Arg	Ser	Val	Pro	Ala	Leu	Glu	Ser	Leu	Met	Leu	Asn	
				335					340						345
Asn	Asn	Ala	Leu	Asn	Ala	Ile	Tyr	Gln	Lys	Thr	Val	Glu	Ser	Leu	
				350					355						360
Pro	Asn	Leu	Arg	Glu	Ile	Ser	Ile	His	Ser	Asn	Pro	Leu	Arg	Cys	
				365					370						375
Asp	Cys	Val	Ile	His	Trp	Ile	Asn	Ser	Asn	Lys	Thr	Asn	Ile	Arg	
				380					385						390
Phe	Met	Glu	Pro	Leu	Ser	Met	Phe	Cys	Ala	Met	Pro	Pro	Glu	Tyr	
				395					400						405
Lys	Gly	His	Gln	Val	Lys	Glu	Val	Leu	Ile	Gln	Asp	Ser	Ser	Glu	
				410					415						420
Gln	Cys	Leu	Pro	Met	Ile	Ser	His	Asp	Ser	Phe	Pro	Asn	Arg	Leu	
				425					430						435
Asn	Val	Asp	Ile	Gly	Thr	Thr	Val	Phe	Leu	Asp	Cys	Arg	Ala	Met	
				440					445						450
Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Glu	Ile	Tyr	Trp	Val	Thr	Pro	Ile	Gly	Asn	
				455					460						465
Lys	Ile	Thr	Val	Glu	Thr	Leu	Ser	Asp	Lys	Tyr	Lys	Leu	Ser	Ser	
				470					475						480
Glu	Gly	Thr	Leu	Glu	Ile	Ser	Asn	Ile	Gln	Ile	Glu	Asp	Ser	Gly	
				485					490						495
Arg	Tyr	Thr	Cys	Val	Ala	Gln	Asn	Val	Gln	Gly	Ala	Asp	Thr	Arg	
				500					505						510
Val	Ala	Thr	Ile	Lys	Val	Asn	Gly	Thr	Leu	Leu	Asp	Gly	Thr	Gln	
				515					520						525
Val	Leu	Lys	Ile	Tyr	Val	Lys	Gln	Thr	Glu	Ser	His	Ser	Ile	Leu	

```

530                               535                               540
Val Ser Trp Lys Val Asn Ser Asn Val Met Thr Ser Asn Leu Lys
545                               550                               555
Trp Ser Ser Ala Thr Met Lys Ile Asp Asn Pro His Ile Thr Tyr
560                               565                               570
Thr Ala Arg Val Pro Val Asp Val His Glu Tyr Asn Leu Thr His
575                               580                               585
Leu Gln Pro Ser Thr Asp Tyr Glu Val Cys Leu Thr Val Ser Asn
590                               595                               600
Ile His Gln Gln Thr Gln Lys Ser Cys Val Asn Val Thr Thr Lys
605                               610                               615
Asn Ala Ala Phe Ala Val Asp Ile Ser Asp Gln Glu Thr Ser Thr
620                               625                               630
Ala Leu Ala Ala Val Met Gly Ser Met Phe Ala Val Ile Ser Leu
635                               640                               645
Ala Ser Ile Ala Val Tyr Phe Ala Lys Arg Phe Lys Arg Lys Asn
650                               655                               660
Tyr His His Ser Leu Lys Lys Tyr Met Gln Lys Thr Ser Ser Ile
665                               670                               675
Pro Leu Asn Glu Leu Tyr Pro Pro Leu Ile Asn Leu Trp Glu Gly
680                               685                               690
Asp Ser Glu Lys Asp Lys Asp Gly Ser Ala Asp Thr Lys Pro Thr
695                               700                               705
Gln Val Asp Thr Ser Arg Ser Tyr Tyr Met Trp
710                               715

<210> 13
<211> 665
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4568384CD1

<400> 13
Met Val Leu Val Phe His Lys Gly Glu Leu Gly His Pro Leu Glu
1 5 10 15
Gln Ser Thr Asp Trp Pro Lys Ser Pro Lys Thr Pro Thr Gly Leu
20 25 30
Arg Arg Gly Arg Gln Cys Ile Arg Pro Ala Glu Ile Val Ala Ser
35 40 45
Leu Leu Glu Gly Glu Glu Asn Thr Cys Gly Lys Gln Lys Pro Lys
50 55 60
Glu Asn Asn Leu Lys Pro Lys Phe Gln Ala Phe Lys Gly Val Gly
65 70 75
Cys Leu Tyr Glu Lys Glu Ser Met Lys Lys Ser Leu Lys Asp Ser
80 85 90
Val Ala Ser Asn Asn Lys Asp Gln Asn Ser Met Lys His Glu Asp
95 100 105
Pro Ser Ile Ile Ser Met Glu Asp Gly Ser Pro Tyr Val Asn Gly
110 115 120
Ser Leu Gly Glu Val Thr Pro Cys Gln His Ala Lys Lys Ala Asn
125 130 135
Gly Pro Asn Tyr Ile Gln Pro Gln Lys Arg Gln Thr Thr Phe Glu
140 145 150
Ser Gln Asp Arg Lys Ala Val Ser Pro Ser Ser Ser Glu Lys Arg
155 160 165
Ser Lys Asn Pro Ile Ser Arg Pro Leu Glu Gly Lys Lys Ser Leu
170 175 180
Ser Leu Ser Ala Lys Thr His Asn Ile Gly Phe Asp Lys Asp Ser
185 190 195
Cys His Ser Thr Thr Lys Thr Glu Ala Ser Gln Glu Glu Arg Ser
200 205 210
Asp Ser Ser Gly Leu Thr Ser Leu Lys Lys Ser Pro Lys Val Ser
215 220 225
Ser Lys Asp Thr Arg Glu Ile Lys Thr Asp Phe Ser Leu Ser Ile
230 235 240

```

Ser	Asn	Ser	Ser	Asp	Val	Ser	Ala	Lys	Asp	Lys	His	Ala	Glu	Asp
				245					250					255
Asn	Glu	Lys	Arg	Leu	Ala	Ala	Leu	Glu	Ala	Arg	Gln	Lys	Ala	Lys
				260					265					270
Glu	Val	Gln	Lys	Lys	Leu	Val	His	Asn	Ala	Leu	Ala	Asn	Leu	Asp
				275					280					285
Gly	His	Pro	Glu	Asp	Lys	Pro	Thr	His	Ile	Ile	Phe	Gly	Ser	Asp
				290					295					300
Ser	Glu	Cys	Glu	Thr	Glu	Glu	Thr	Ser	Thr	Gln	Glu	Gln	Ser	His
				305					310					315
Pro	Gly	Glu	Glu	Trp	Val	Lys	Glu	Ser	Met	Gly	Lys	Thr	Ser	Gly
				320					325					330
Lys	Leu	Phe	Asp	Ser	Ser	Asp	Asp	Asp	Glu	Ser	Asp	Ser	Glu	Asp
				335					340					345
Asp	Ser	Asn	Arg	Phe	Lys	Ile	Lys	Pro	Gln	Phe	Glu	Gly	Arg	Ala
				350					355					360
Gly	Gln	Lys	Leu	Met	Asp	Leu	Gln	Ser	His	Phe	Gly	Thr	Asp	Asp
				365					370					375
Arg	Phe	Arg	Met	Asp	Ser	Arg	Phe	Leu	Glu	Thr	Asp	Ser	Glu	Glu
				380					385					390
Glu	Gln	Glu	Glu	Val	Asn	Glu	Lys	Lys	Thr	Ala	Glu	Glu	Glu	Glu
				395					400					405
Leu	Ala	Glu	Glu	Lys	Lys	Lys	Ala	Leu	Asn	Val	Val	Gln	Ser	Val
				410					415					420
Leu	Gln	Ile	Asn	Leu	Ser	Asn	Ser	Thr	Asn	Arg	Gly	Ser	Val	Ala
				425					430					435
Ala	Lys	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ile	His	Tyr	Asp	Pro	Thr	Lys	Gln
				440					445					450
Asp	His	Ala	Thr	Tyr	Glu	Arg	Lys	Arg	Asp	Asp	Lys	Pro	Lys	Glu
				455					460					465
Ser	Lys	Ala	Lys	Arg	Lys	Lys	Lys	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Lys	Leu
				470					475					480
Pro	Glu	Val	Ser	Lys	Glu	Met	Tyr	Tyr	Asn	Ile	Ala	Met	Asp	Leu
				485					490					495
Lys	Glu	Ile	Phe	Gln	Thr	Thr	Lys	Tyr	Thr	Ser	Glu	Lys	Glu	Glu
				500					505					510
Gly	Thr	Pro	Trp	Asn	Glu	Asp	Cys	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	Glu	Glu
				515					520					525
Ile	Gln	Asp	Pro	Ala	Ala	Leu	Thr	Ser	Asp	Ala	Glu	Gln	Pro	Ser
				530					535					540
Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Phe	Phe	Asp	Ser	Asp	Thr	Lys	Asp	Ile	Lys
				545					550					555
Glu	Glu	Thr	Tyr	Arg	Val	Glu	Thr	Val	Lys	Pro	Gly	Lys	Ile	Val
				560					565					570
Trp	Gln	Glu	Asp	Pro	Arg	Leu	Gln	Asp	Ser	Ser	Ser	Glu	Glu	Glu
				575					580					585
Asp	Val	Thr	Glu	Glu	Thr	Asp	His	Arg	Asn	Ser	Ser	Pro	Gly	Glu
				590					595					600
Ala	Ser	Leu	Leu	Glu	Lys	Glu	Thr	Thr	Arg	Phe	Phe	Phe	Phe	Ser
				605					610					615
Lys	Asn	Asp	Glu	Arg	Leu	Gln	Gly	Ser	Asp	Leu	Phe	Trp	Arg	Gly
				620					625					630
Val	Gly	Ser	Asn	Met	Ser	Arg	Asn	Ser	Trp	Glu	Ala	Arg	Thr	Thr
				635					640					645
Asn	Leu	Arg	Met	Asp	Cys	Arg	Lys	Lys	His	Lys	Asp	Ala	Lys	Arg
				650					655					660
Lys	Met	Lys	Pro	Lys										
				665										

<210> 14

<211> 547

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 4586187CD1

<400> 14

Met	Tyr	Ser	His	Asn	Val	Val	Ile	Met	Asn	Leu	Asn	Asn	Leu	Asn
1				5					10					15
Leu	Thr	Gln	Val	Gln	Gln	Arg	Asn	Leu	Ile	Thr	Asn	Leu	Gln	Arg
				20					25					30
Ser	Val	Asp	Asp	Thr	Ser	Gln	Ala	Ile	Gln	Arg	Ile	Lys	Asn	Asp
				35					40					45
Phe	Gln	Asn	Leu	Gln	Gln	Val	Phe	Leu	Gln	Ala	Lys	Lys	Asp	Thr
				50					55					60
Asp	Trp	Leu	Lys	Glu	Lys	Val	Gln	Ser	Leu	Gln	Thr	Leu	Ala	Ala
				65					70					75
Asn	Asn	Ser	Ala	Leu	Ala	Lys	Ala	Asn	Asn	Asp	Thr	Leu	Glu	Asp
				80					85					90
Met	Asn	Ser	Gln	Leu	Asn	Ser	Phe	Thr	Gly	Gln	Met	Glu	Asn	Ile
				95					100					105
Thr	Thr	Ile	Ser	Gln	Ala	Asn	Glu	Gln	Asn	Leu	Lys	Asp	Leu	Gln
				110					115					120
Asp	Leu	His	Lys	Asp	Ala	Glu	Asn	Arg	Thr	Ala	Ile	Lys	Phe	Asn
				125					130					135
Gln	Leu	Glu	Glu	Arg	Phe	Gln	Leu	Phe	Glu	Thr	Asp	Ile	Val	Asn
				140					145					150
Ile	Ile	Ser	Asn	Ile	Ser	Tyr	Thr	Ala	His	His	Leu	Arg	Thr	Leu
				155					160					165
Thr	Ser	Asn	Leu	Asn	Glu	Val	Arg	Thr	Thr	Cys	Thr	Asp	Thr	Leu
				170					175					180
Thr	Lys	His	Thr	Asp	Asp	Leu	Thr	Ser	Leu	Asn	Asn	Thr	Leu	Ala
				185					190					195
Asn	Ile	Arg	Leu	Asp	Ser	Val	Ser	Leu	Arg	Met	Gln	Gln	Asp	Leu
				200					205					210
Met	Arg	Ser	Arg	Leu	Asp	Thr	Glu	Val	Ala	Asn	Leu	Ser	Val	Ile
				215					220					225
Met	Glu	Glu	Met	Lys	Leu	Val	Asp	Ser	Lys	His	Gly	Gln	Leu	Ile
				230					235					240
Lys	Asn	Phe	Thr	Ile	Leu	Gln	Gly	Pro	Pro	Gly	Pro	Arg	Gly	Pro
				245					250					255
Arg	Gly	Asp	Arg	Gly	Ser	Gln	Gly	Pro	Pro	Gly	Pro	Thr	Gly	Asn
				260					265					270
Lys	Gly	Gln	Lys	Gly	Glu	Lys	Gly	Glu	Pro	Gly	Pro	Pro	Gly	Pro
				275					280					285
Ala	Gly	Glu	Arg	Gly	Pro	Ile	Gly	Pro	Ala	Gly	Pro	Pro	Gly	Glu
				290					295					300
Arg	Gly	Gly	Lys	Gly	Ser	Lys	Gly	Ser	Gln	Gly	Pro	Lys	Gly	Ser
				305					310					315
Arg	Gly	Ser	Pro	Gly	Lys	Pro	Gly	Pro	Gln	Gly	Pro	Ser	Gly	Asp
				320					325					330
Pro	Gly	Pro	Pro	Gly	Pro	Pro	Gly	Lys	Glu	Gly	Leu	Pro	Gly	Pro
				335					340					345
Gln	Gly	Pro	Pro	Gly	Phe	Gln	Gly	Leu	Gln	Gly	Thr	Val	Gly	Glu
				350					355					360
Pro	Gly	Val	Pro	Gly	Pro	Arg	Gly	Leu	Pro	Gly	Leu	Pro	Gly	Val
				365					370					375
Pro	Gly	Met	Pro	Gly	Pro	Lys	Gly	Pro	Pro	Gly	Pro	Pro	Gly	Pro
				380					385					390
Ser	Gly	Ala	Val	Val	Pro	Leu	Ala	Leu	Gln	Asn	Glu	Pro	Thr	Pro
				395					400					405
Ala	Pro	Glu	Asp	Asn	Ser	Cys	Pro	Pro	His	Trp	Lys	Asn	Phe	Thr
				410					415					420
Asp	Lys	Cys	Tyr	Tyr	Phe	Ser	Val	Glu	Lys	Glu	Ile	Phe	Glu	Asp
				425					430					435
Ala	Lys	Leu	Phe	Cys	Glu	Asp	Lys	Ser	Ser	His	Leu	Val	Phe	Ile
				440					445					450
Asn	Thr	Arg	Glu	Glu	Gln	Gln	Trp	Ile	Lys	Lys	Gln	Met	Val	Gly
				455					460					465
Arg	Glu	Ser	His	Trp	Ile	Gly	Leu	Thr	Asp	Ser	Glu	Arg	Glu	Asn
				470					475					480
Glu	Trp	Lys	Trp	Leu	Asp	Gly	Thr	Ser	Pro	Asp	Tyr	Lys	Asn	Trp
				485					490					495

Lys Ala Gly Gln Pro Asp Asn Trp Gly His Gly His Gly Pro Gly
 500 505 510
 Glu Asp Cys Ala Gly Leu Ile Tyr Ala Gly Gln Trp Asn Asp Phe
 515 520 525
 Gln Cys Glu Asp Val Asn Asn Phe Ile Cys Glu Lys Asp Arg Glu
 530 535 540
 Thr Val Leu Ser Ser Ala Leu
 545

<210> 15
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 401801CD1

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

<210> 16
 <211> 192
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1721842CD1

<400> 16
 Met Asn Lys Arg Asp Tyr Met Asn Thr Ser Val Gln Glu Pro Pro
 1 5 10 15
 Leu Asp Tyr Ser Phe Arg Ser Ile His Val Ile Gln Asp Leu Val
 20 25 30
 Asn Glu Glu Pro Arg Thr Gly Leu Arg Pro Leu Lys Arg Ser Lys
 35 40 45
 Ser Gly Lys Ser Leu Thr Gln Ser Leu Trp Leu Asn Asn Asn Val
 50 55 60
 Leu Asn Asp Leu Arg Asp Phe Asn Gln Val Ala Ser Gln Leu Leu
 65 70 75
 Glu His Pro Glu Asn Leu Ala Trp Ile Asp Leu Ser Phe Asn Asp
 80 85 90
 Leu Thr Ser Ile Asp Pro Val Leu Thr Thr Phe Phe Asn Leu Ser
 95 100 105
 Val Leu Tyr Leu His Gly Asn Ser Ile Gln Arg Leu Gly Glu Val
 110 115 120
 Asn Lys Leu Ala Val Leu Pro Arg Leu Arg Ser Leu Thr Leu His
 125 130 135
 Gly Asn Pro Met Glu Glu Lys Gly Tyr Arg Gln Tyr Val Leu
 140 145 150
 Cys Thr Leu Ser Arg Ile Thr Thr Phe Asp Phe Ser Gly Val Thr
 155 160 165
 Lys Ala Asp Arg Thr Thr Ala Glu Val Trp Lys Arg Met Asn Ile

170 175 180
 Lys Pro Lys Lys Ala Trp Thr Lys Gln Asn Thr Leu
 185 190
 <210> 17
 <211> 575
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1833221CD1

 <400> 17
 Met Val Leu Gly Ser Phe Gly Thr Asp Leu Met Arg Glu Arg Arg
 1 5 10 15
 Asp Leu Glu Arg Arg Thr Asp Ser Ser Ile Ser Asn Leu Met Asp
 20 25 30
 Tyr Ser His Arg Ser Gly Asp Phe Thr Thr Ser Ser Tyr Val Gln
 35 40 45
 Asp Arg Val Pro Ser Tyr Ser Gln Gly Ala Arg Pro Lys Glu Asn
 50 55 60
 Ser Met Ser Thr Leu Gln Leu Asn Thr Ser Ser Thr Asn His Gln
 65 70 75
 Leu Pro Ser Glu His Gln Thr Ile Leu Ser Ser Arg Asp Ser Arg
 80 85 90
 Asn Ser Leu Arg Ser Asn Phe Ser Ser Arg Glu Ser Glu Ser Ser
 95 100 105
 Arg Ser Asn Thr Gln Pro Gly Phe Ser Tyr Ser Ser Ser Arg Asp
 110 115 120
 Glu Ala Pro Ile Ile Ser Asn Ser Glu Arg Val Val Ser Ser Gln
 125 130 135
 Arg Pro Phe Gln Glu Ser Ser Asp Asn Glu Gly Arg Arg Thr Thr
 140 145 150
 Arg Arg Leu Leu Ser Arg Ile Ala Ser Ser Met Ser Ser Thr Phe
 155 160 165
 Phe Ser Arg Arg Ser Ser Gln Asp Ser Leu Asn Thr Arg Ser Leu
 170 175 180
 Asn Ser Glu Asn Ser Tyr Val Ser Pro Arg Ile Leu Thr Ala Ser
 185 190 195
 Gln Ser Arg Ser Asn Val Pro Ser Ala Ser Glu Val Pro Asp Asn
 200 205 210
 Arg Ala Ser Glu Ala Ser Gln Gly Phe Arg Phe Leu Arg Arg Arg
 215 220 225
 Trp Gly Leu Ser Ser Leu Ser His Asn His Ser Ser Glu Ser Asp
 230 235 240
 Ser Glu Asn Phe Asn Gln Glu Ser Glu Gly Arg Asn Thr Gly Pro
 245 250 255
 Trp Leu Ser Ser Ser Leu Arg Asn Arg Cys Thr Pro Leu Phe Ser
 260 265 270
 Arg Arg Arg Arg Glu Gly Arg Asp Glu Ser Ser Arg Ile Pro Thr
 275 280 285
 Ser Asp Thr Ser Ser Arg Ser His Ile Phe Arg Arg Glu Ser Asn
 290 295 300
 Glu Val Val His Leu Glu Ala Gln Asn Asp Pro Leu Gly Ala Ala
 305 310 315
 Ala Asn Arg Pro Gln Ala Ser Ala Ala Ser Ser Ser Ala Thr Thr
 320 325 330
 Gly Gly Ser Thr Ser Asp Ser Ala Gln Gly Gly Arg Asn Thr Gly
 335 340 345
 Ile Ser Gly Ile Leu Pro Gly Ser Leu Phe Arg Phe Ala Val Pro
 350 355 360
 Pro Ala Leu Gly Ser Asn Leu Thr Asp Asn Val Met Ile Thr Val
 365 370 375
 Asp Ile Ile Pro Ser Gly Trp Asn Ser Ala Asp Gly Lys Ser Asp
 380 385 390
 Lys Thr Lys Ser Ala Pro Ser Arg Asp Pro Glu Arg Leu Gln Lys
 395 400 405

```

Ile Lys Glu Ser Leu Leu Leu Glu Asp Ser Glu Glu Glu Glu Gly
410 415 420
Asp Leu Cys Arg Ile Cys Gln Met Ala Ala Ala Ser Ser Ser Asn
425 430 435
Leu Leu Ile Glu Pro Cys Lys Cys Thr Gly Ser Leu Gln Tyr Val
440 445 450
His Gln Asp Cys Met Lys Lys Trp Leu Gln Ala Lys Ile Asn Ser
455 460 465
Gly Ser Ser Leu Glu Ala Val Thr Thr Cys Glu Leu Cys Lys Glu
470 475 480
Lys Leu Glu Leu Asn Leu Glu Asp Phe Asp Ile His Glu Leu His
485 490 495
Arg Ala His Ala Asn Glu Gln Ala Glu Tyr Glu Phe Ile Ser Ser
500 505 510
Gly Leu Tyr Leu Val Val Leu Leu His Leu Cys Glu Gln Ser Phe
515 520 525
Ser Asp Met Met Gly Asn Thr Asn Glu Pro Ser Thr Arg Val Arg
530 535 540
Phe Ile Asn Leu Ala Arg Thr Leu Gln Ala His Met Glu Asp Leu
545 550 555
Glu Thr Ser Glu Asp Asp Ser Glu Glu Asp Gly Asp His Asn Arg
560 565 570
Thr Phe Asp Ile Ala
575
<210> 18
<211> 342
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2041168CD1

<400> 18
Met Ala Glu Gly Gly Ser Gly Asp Val Asp Asp Ala Gly Asp Cys
1 5 10 15
Ser Gly Ala Arg Tyr Asn Asp Trp Ser Asp Asp Asp Asp Ser
20 25 30
Asn Glu Ser Lys Ser Ile Val Trp Tyr Pro Pro Trp Ala Arg Ile
35 40 45
Gly Thr Glu Ala Gly Thr Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg
50 55 60
Ala Thr Arg Ala Arg Arg Ala Val Gln Lys Arg Ala Ser Pro Asn
65 70 75
Ser Asp Asp Thr Val Leu Ser Pro Gln Glu Leu Gln Lys Val Leu
80 85 90
Cys Leu Val Glu Met Ser Glu Lys Pro Tyr Ile Leu Glu Ala Ala
95 100 105
Leu Ile Ala Leu Gly Asn Asn Ala Ala Tyr Ala Phe Asn Arg Asp
110 115 120
Ile Ile Arg Asp Leu Gly Gly Leu Pro Ile Val Ala Lys Ile Leu
125 130 135
Asn Thr Arg Asp Pro Ile Val Lys Glu Lys Ala Leu Ile Val Leu
140 145 150
Asn Asn Leu Ser Val Asn Ala Glu Asn Gln Arg Arg Leu Lys Val
155 160 165
Tyr Met Asn Gln Val Cys Asp Asp Thr Ile Thr Ser Arg Leu Asn
170 175 180
Ser Ser Val Gln Leu Ala Gly Leu Arg Leu Leu Thr Asn Met Thr
185 190 195
Val Thr Asn Glu Tyr Gln His Met Leu Ala Asn Ser Ile Ser Asp
200 205 210
Phe Phe Arg Leu Phe Ser Ala Gly Asn Glu Glu Thr Lys Leu Gln
215 220 225
Val Leu Lys Leu Leu Leu Asn Leu Ala Glu Asn Pro Ala Met Thr
230 235 240
Arg Glu Leu Leu Arg Ala Gln Val Pro Ser Ser Leu Gly Ser Leu

```

245 250 255
 Phe Asn Lys Lys Glu Asn Lys Glu Val Ile Leu Lys Leu Leu Val
 260 265 270
 Ile Phe Glu Asn Ile Asn Asp Asn Phe Lys Trp Glu Glu Asn Glu
 275 280 285
 Pro Thr Gln Asn Gln Phe Gly Glu Gly Ser Leu Phe Phe Phe Leu
 290 295 300
 Lys Glu Phe Gln Val Cys Ala Asp Lys Val Leu Gly Ile Glu Ser
 305 310 315
 His His Asp Phe Leu Val Lys Val Lys Val Gly Lys Phe Met Ala
 320 325 330
 Lys Leu Ala Glu His Met Phe Pro Lys Ser Gln Glu
 335 340

<210> 19
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2365794CD1

<400> 19
 Met Ala Ala Val Val Ala Lys Arg Glu Gly Pro Pro Phe Ile Ser
 1 5 10 15
 Glu Ala Ala Val Arg Gly Asn Ala Ala Val Leu Asp Tyr Cys Arg
 20 25 30
 Thr Ser Val Ser Ala Leu Ser Gly Ala Thr Ala Gly Ile Leu Gly
 35 40 45
 Leu Thr Gly Leu Tyr Gly Phe Ile Phe Tyr Leu Leu Ala Ser Val
 50 55 60
 Leu Leu Ser Leu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Gly Arg Arg Trp Asn
 65 70 75
 Lys Tyr Phe Lys Ser Arg Arg Pro Leu Phe Thr Gly Gly Leu Ile
 80 85 90
 Gly Gly Leu Phe Thr Tyr Val Leu Phe Trp Thr Phe Leu Tyr Gly
 95 100 105
 Met Val His Val Tyr
 110

<210> 20
 <211> 571
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2618452CD1

<400> 20
 Met Pro Thr Gly Thr Ile Pro Pro Pro Thr Thr Leu Lys Ala Thr
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr His Thr Ala Pro Pro Met Met Pro Thr Thr Ser Gly
 20 25 30
 Thr Ser Gln Ala Ser Ser Ser Phe Asn Thr Ala Lys Thr Ser Thr
 35 40 45
 Ser Leu His Ser His Thr Ser Ser Thr His His Pro Glu Val Thr
 50 55 60
 Pro Thr Ser Ile Thr Asn Ile Thr Leu Asn Pro Thr Ser Ile Gly
 65 70 75
 Thr Trp Thr Pro Val Ala His Thr Thr Ser Ala Thr Ser Ser Arg
 80 85 90
 Leu Thr Thr Pro Phe Thr Thr His Ser Pro Pro Thr Gly Ser Ser
 95 100 105
 Pro Ile Ser Ser Thr Gly Pro Met Thr Ala Thr Ser Phe Gln Thr
 110 115 120
 Thr Thr Tyr Tyr Thr Pro Pro Ser His Pro Gln Thr Thr Leu Pro
 125 130 135

Thr His Val Pro Pro Phe Ser Thr Ser Leu Val Thr Pro Ser Thr
 140 145 150
 His Thr Val Ile Ile Thr Thr His Thr Gln Met Ala Thr Ser Ala
 155 160 165
 Ser Ile His Ser Thr Pro Thr Gly Thr Val Pro Pro Pro Thr Thr
 170 175 180
 Leu Lys Ala Thr Gly Ser Thr His Thr Ala Pro Pro Met Thr Val
 185 190 195
 Thr Thr Ser Gly Thr Ser Gln Thr His Ser Ser Phe Ser Thr Ala
 200 205 210
 Thr Ala Ser Ser Ser Phe Ile Ser Ser Ser Ser Trp Ser Ser Trp
 215 220 225
 Leu Pro Gln Asn Ser Ser Ser Arg Pro Pro Ser Ser Pro Ile Thr
 230 235 240
 Thr Gln Leu Pro His Leu Ser Ser Ala Thr Thr Pro Val Ser Thr
 245 250 255
 Thr Asn Gln Leu Ser Ser Ser Phe Ser Pro Ser Pro Ser Ala Pro
 260 265 270
 Ser Thr Val Ser Ser Tyr Val Pro Ser Ser His Ser Ser Pro Gln
 275 280 285
 Thr Ser Ser Pro Ser Val Gly Thr Ser Ser Ser Phe Val Ser Ala
 290 295 300
 Pro Val His Ser Thr Thr Leu Ser Ser Gly Ser His Ser Ser Leu
 305 310 315
 Ser Thr His Pro Thr Thr Ala Ser Val Ser Ala Ser Pro Leu Phe
 320 325 330
 Pro Ser Ser Pro Ala Ala Ser Thr Thr Ile Arg Ala Thr Leu Pro
 335 340 345
 His Thr Ile Ser Ser Pro Phe Thr Leu Ser Ala Leu Leu Pro Ile
 350 355 360
 Ser Thr Val Thr Val Ser Pro Thr Pro Ser Ser His Leu Ala Ser
 365 370 375
 Ser Thr Ile Ala Phe Pro Ser Thr Pro Arg Thr Thr Ala Ser Thr
 380 385 390
 His Thr Ala Pro Ala Phe Ser Ser Gln Ser Thr Thr Ser Arg Ser
 395 400 405
 Thr Ser Leu Thr Thr Arg Val Pro Thr Ser Gly Phe Val Ser Leu
 410 415 420
 Thr Ser Gly Val Thr Gly Ile Pro Thr Ser Pro Val Thr Asn Leu
 425 430 435
 Thr Thr Arg His Pro Gly Pro Thr Leu Ser Pro Thr Thr Arg Phe
 440 445 450
 Leu Thr Ser Ser Leu Thr Ala His Gly Ser Thr Pro Ala Ser Ala
 455 460 465
 Pro Val Ser Ser Leu Gly Thr Pro Thr Pro Thr Ser Pro Gly Val
 470 475 480
 Cys Ser Val Arg Glu Gln Gln Glu Glu Ile Thr Phe Lys Gly Cys
 485 490 495
 Met Ala Asn Val Thr Val Thr Arg Cys Glu Gly Ala Cys Ile Ser
 500 505 510
 Ala Ala Ser Phe Asn Ile Ile Thr Gln Gln Val Asp Ala Arg Cys
 515 520 525
 Ser Cys Cys Arg Pro Leu His Ser Tyr Glu Gln Gln Leu Glu Leu
 530 535 540
 Pro Cys Pro Asp Pro Ser Thr Pro Gly Arg Arg Leu Val Leu Thr
 545 550 555
 Leu Gln Val Phe Ser His Cys Val Cys Ser Ser Val Ala Cys Gly
 560 565 570

Asp

<210> 21

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 2622288CD1

<400> 21
 Met Val Ala Trp Arg Ser Ala Phe Leu Val Cys Leu Ala Phe Ser
 1 5 10 15
 Leu Ala Thr Leu Val Gln Arg Gly Ser Gly Asp Phe Asp Asp Phe
 20 25 30
 Asn Leu Glu Asp Ala Val Lys Glu Thr Ser Ser Val Lys Gln Pro
 35 40 45
 Trp Asp His Thr Thr Thr Thr Thr Thr Asn Arg Pro Gly Thr Thr
 50 55 60
 Arg Ala Pro Ala Lys Pro Pro Gly Ser Gly Leu Asp Leu Ala Asp
 65 70 75
 Ala Leu Asp Asp Gln Asp Asp Gly Arg Arg Lys Pro Gly Ile Gly
 80 85 90
 Gly Arg Glu Arg Trp Asn His Val Thr Thr Thr Thr Lys Arg Pro
 95 100 105
 Val Thr Thr Arg Ala Pro Ala Asn Thr Leu Gly Asn Asp Phe Asp
 110 115 120
 Leu Ala Asp Ala Leu Asp Asp Arg Asn Asp Arg Asp Asp Gly Arg
 125 130 135
 Arg Lys Pro Ile Ala Gly Gly Gly Gly Phe Ser Asp Lys Asp Leu
 140 145 150
 Glu Asp Ile Val Gly Gly Gly Glu Tyr Lys Pro Asp Lys Gly Lys
 155 160 165
 Gly Asp Gly Arg Tyr Gly Ser Asn Asp Asp Pro Gly Ser Gly Met
 170 175 180
 Val Ala Glu Pro Gly Thr Ile Ala Gly Val Ala Ser Ala Leu Ala
 185 190 195
 Met Ala Leu Ile Gly Ala Val Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Gln Gln
 200 205 210
 Lys Lys Phe Cys Phe Ser Ile Gln Gln Gly Leu Asn Ala Asp Tyr
 215 220 225
 Val Lys Gly Glu Asn Leu Glu Ala Val Val Cys Glu Glu Pro Gln
 230 235 240
 Val Lys Tyr Ser Thr Leu His Thr Gln Ser Ala Glu Pro Pro Pro
 245 250 255
 Pro Pro Glu Pro Ala Arg Ile
 260

<210> 22
 <211> 172
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2806595CD1

<400> 22
 Met Gly Leu Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Leu Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Tyr Gly Leu Pro Phe Tyr Asn Gly Phe Tyr Tyr Ser Asn Ser Ala
 20 25 30
 Asn Asp Gln Asn Leu Gly Asn Gly His Gly Lys Asp Leu Leu Asn
 35 40 45
 Gly Val Lys Leu Val Val Glu Thr Pro Glu Glu Thr Leu Phe Thr
 50 55 60
 Tyr Gln Gly Ala Ser Val Ile Leu Pro Cys Arg Tyr Arg Tyr Glu
 65 70 75
 Pro Ala Leu Val Ser Pro Arg Arg Val Arg Val Lys Trp Trp Lys
 80 85 90
 Leu Ser Glu Asn Gly Ala Pro Glu Lys Asp Val Leu Val Ala Ile
 95 100 105
 Gly Leu Arg His Arg Ser Phe Gly Asp Tyr Gln Gly Arg Val His
 110 115 120
 Leu Arg Gln Asp Lys Glu His Asp Val Ser Leu Glu Ile Gln Asp
 125 130 135
 Leu Arg Leu Glu Asp Tyr Gly Arg Tyr Arg Cys Glu Val Ile Asp
 140 145 150

Gly Leu Glu Asp Glu Ser Gly Leu Val Glu Leu Glu Leu Arg Gly
 155 160 165
 Glu Met Leu Thr Gly Thr Gly
 170
 <210> 23
 <211> 571
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2850987CD1

 <400> 23
 Met Thr Arg Ala Gly Asp His Asn Arg Gln Arg Gly Cys Cys Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Ala Asp Tyr Leu Thr Ser Ala Lys Phe Leu Leu Tyr Leu
 20 25 30
 Gly His Ser Leu Ser Thr Trp Gly Asp Arg Met Trp His Phe Ala
 35 40 45
 Val Ser Val Phe Leu Val Glu Leu Tyr Gly Asn Ser Leu Leu Leu
 50 55 60
 Thr Ala Val Tyr Gly Leu Val Val Ala Gly Ser Val Leu Val Leu
 65 70 75
 Gly Ala Ile Ile Gly Asp Trp Val Asp Lys Asn Ala Arg Leu Lys
 80 85 90
 Val Ala Gln Thr Ser Leu Val Val Gln Asn Val Ser Val Ile Leu
 95 100 105
 Cys Gly Ile Ile Leu Met Met Val Phe Leu His Lys His Glu Leu
 110 115 120
 Leu Thr Met Tyr His Gly Trp Val Leu Thr Ser Cys Tyr Ile Leu
 125 130 135
 Ile Ile Thr Ile Ala Asn Ile Ala Asn Leu Ala Ser Thr Ala Thr
 140 145 150
 Ala Ile Thr Ile Gln Arg Asp Trp Ile Val Val Val Ala Gly Glu
 155 160 165
 Asp Arg Ser Lys Leu Ala Asn Met Asn Ala Thr Ile Arg Arg Ile
 170 175 180
 Asp Gln Leu Thr Asn Ile Leu Ala Pro Met Ala Val Gly Gln Ile
 185 190 195
 Met Thr Phe Gly Ser Pro Val Ile Gly Cys Gly Phe Ile Ser Gly
 200 205 210
 Trp Asn Leu Val Ser Met Cys Val Glu Tyr Val Leu Leu Trp Lys
 215 220 225
 Val Tyr Gln Lys Thr Pro Ala Leu Ala Val Lys Ala Gly Leu Lys
 230 235 240
 Glu Glu Glu Thr Glu Leu Lys Gln Leu Asn Leu His Lys Asp Thr
 245 250 255
 Glu Pro Lys Pro Leu Glu Gly Thr His Leu Met Gly Val Lys Asp
 260 265 270
 Ser Asn Ile His Glu Leu Glu His Glu Gln Glu Pro Thr Cys Ala
 275 280 285
 Ser Gln Met Ala Glu Pro Phe Arg Thr Phe Arg Asp Gly Trp Val
 290 295 300
 Ser Tyr Tyr Asn Gln Pro Val Phe Leu Ala Gly Met Gly Leu Ala
 305 310 315
 Phe Leu Tyr Met Thr Val Leu Gly Phe Asp Cys Ile Thr Thr Gly
 320 325 330
 Tyr Ala Tyr Thr Gln Gly Leu Ser Gly Ser Ile Leu Ser Ile Leu
 335 340 345
 Met Gly Ala Ser Ala Ile Thr Gly Ile Met Gly Thr Val Ala Phe
 350 355 360
 Thr Trp Leu Arg Arg Lys Cys Gly Leu Val Arg Thr Gly Leu Ile
 365 370 375
 Ser Gly Leu Ala Gln Leu Ser Cys Leu Ile Leu Cys Val Ile Ser
 380 385 390
 Val Phe Met Pro Gly Ser Pro Leu Asp Leu Ser Val Ser Pro Phe

395
 Glu Asp Ile Arg Ser Arg Phe Ile Gln Gly Glu Ser Ile Thr Pro
 410
 Thr Lys Ile Pro Glu Ile Thr Thr Glu Ile Tyr Met Ser Asn Gly
 425
 Ser Asn Ser Ala Asn Ile Val Pro Glu Thr Ser Pro Glu Ser Val
 440
 Pro Ile Ile Ser Val Ser Leu Leu Phe Ala Gly Val Ile Ala Ala
 455
 Arg Ile Gly Leu Trp Ser Phe Asp Leu Thr Val Thr Gln Leu Leu
 470
 Gln Glu Asn Val Ile Glu Ser Glu Arg Gly Ile Ile Asn Gly Val
 485
 Gln Asn Ser Met Asn Tyr Leu Leu Asp Leu Leu His Phe Ile Met
 500
 Val Ile Leu Ala Pro Asn Pro Glu Ala Phe Gly Leu Leu Val Leu
 515
 Ile Ser Val Ser Phe Val Ala Met Gly His Ile Met Tyr Phe Arg
 530
 Phe Ala Gln Asn Thr Leu Gly Asn Lys Leu Phe Ala Cys Gly Pro
 545
 Asp Ala Lys Glu Val Arg Lys Glu Asn Gln Ala Asn Thr Ser Val
 560
 565
 570

Val

<210> 24

<211> 455

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 3557211CD1

<400> 24

Met Asp Pro Thr Gly Asn Ser Ala Thr Pro Gln Ile Leu Glu Leu
 5
 10
 Lys Trp Ser His Ile Glu Trp Ser Gln Thr Glu Tyr Ile Cys Glu
 20
 25
 Asn Val Gly Leu Leu Pro Leu Glu Ile Ile Arg Arg Gly Tyr Ser
 35
 40
 Met Asp Ser Ala Phe Val Gly Ile Lys Val Asn Gln Val Ser Ala
 50
 55
 Ala Val Gly Lys Asp Phe Thr Val Ile Pro Ser Lys Leu Ile Gln
 65
 70
 Phe Asp Pro Gly Met Ser Thr Lys Met Trp Asn Ile Ala Ile Thr
 80
 85
 Tyr Asp Gly Leu Glu Glu Asp Asp Glu Val Phe Glu Val Ile Leu
 95
 100
 Asn Ser Pro Val Asn Ala Val Leu Gly Thr Lys Thr Lys Ala Ala
 110
 115
 Val Lys Ile Leu Asp Ser Lys Gly Gly Gln Cys His Pro Ser Tyr
 125
 130
 Ser Ser Asn Gln Ser Lys His Ser Thr Trp Glu Lys Gly Ile Trp
 140
 145
 His Leu Leu Pro Pro Gly Ser Ser Ser Ser Thr Thr Ser Gly Ser
 155
 160
 Phe His Leu Glu Arg Arg Pro Leu Pro Ser Ser Met Gln Leu Ala
 170
 175
 Val Ile Arg Gly Asp Thr Leu Arg Gly Phe Asp Ser Thr Asp Leu
 185
 190
 Ser Gln Arg Lys Leu Arg Thr Arg Gly Asn Gly Lys Thr Val Arg
 200
 205
 Pro Ser Ser Val Tyr Arg Asn Gly Thr Asp Ile Ile Tyr Asn Tyr
 215
 220
 His Gly Ile Val Ser Leu Lys Leu Glu Asp Asp Ser Phe Pro Thr
 230
 235
 His Lys Arg Lys Ala Lys Val Ser Ile Ile Ser Gln Pro Gln Lys

				245						250				255
Thr	Ile	Lys	Val	Ala	Glu	Leu	Pro	Gln	Ala	Asp	Lys	Val	Glu	Ser
				260						265				270
Thr	Thr	Asp	Ser	His	Phe	Pro	Arg	Gln	Asp	Gln	Leu	Pro	Ser	Phe
				275						280				285
Pro	Lys	Asn	Cys	Thr	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Leu	Phe	His	Phe	Glu
				290						295				300
Glu	Gly	Ile	Gln	Lys	Leu	Tyr	Gln	Cys	Asn	Gly	Ile	Ala	Trp	Lys
				305						310				315
Ala	Trp	Ser	Pro	Gln	Thr	Lys	Asp	Val	Glu	Asp	Lys	Ser	Cys	Pro
				320						325				330
Ala	Gly	Trp	His	Gln	His	Ser	Gly	Tyr	Cys	His	Ile	Leu	Ile	Thr
				335						340				345
Glu	Gln	Lys	Gly	Thr	Trp	Asn	Ala	Ala	Ala	Gln	Ala	Cys	Arg	Glu
				350						355				360
Gln	Tyr	Leu	Gly	Asn	Leu	Val	Thr	Val	Phe	Ser	Arg	Gln	His	Met
				365						370				375
Arg	Trp	Leu	Trp	Asp	Ile	Gly	Gly	Arg	Lys	Ser	Phe	Trp	Ile	Gly
				380						385				390
Leu	Asn	Asp	Gln	Val	His	Ala	Gly	His	Trp	Glu	Trp	Ile	Gly	Gly
				395						400				405
Glu	Pro	Val	Ala	Phe	Thr	Asn	Gly	Arg	Arg	Gly	Pro	Ser	Pro	Arg
				410						415				420
Ser	Lys	Leu	Gly	Lys	Ser	Cys	Val	Leu	Val	Gln	Arg	Gln	Gly	Lys
				425						430				435
Trp	Gln	Thr	Lys	Asp	Cys	Arg	Arg	Ala	Lys	Pro	His	Asn	Tyr	Val
				440						445				450
Cys	Ser	Arg	Lys	Leu										
				455										
<210>	25													
<211>	437													
<212>	PRT													
<213>	Homo sapiens													
<220>														
<221>	misc_feature													
<223>	Incyte ID No: 4675668CD1													
<400>	25													
Met	Pro	Lys	Phe	Lys	Ala	Ala	Arg	Gly	Val	Gly	Gly	Gln	Glu	Lys
				5					10					15
His	Ala	Pro	Leu	Ala	Asp	Gln	Ile	Leu	Ala	Gly	Asn	Ala	Val	Arg
				20					25					30
Ala	Gly	Val	Arg	Glu	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Gly	Thr	Gly	Glu	Ala
				35					40					45
Glu	Glu	Glu	Tyr	Val	Gly	Pro	Arg	Leu	Ser	Arg	Arg	Ile	Leu	Gln
				50					55					60
Gln	Ala	Arg	Gln	Gln	Gln	Glu	Glu	Leu	Glu	Ala	Glu	His	Gly	Thr
				65					70					75
Gly	Asp	Lys	Pro	Ala	Ala	Pro	Arg	Glu	Arg	Thr	Thr	Arg	Leu	Gly
				80					85					90
Pro	Arg	Met	Pro	Gln	Asp	Gly	Ser	Asp	Asp	Glu	Asp	Glu	Glu	Trp
				95					100					105
Pro	Thr	Leu	Glu	Lys	Ala	Ala	Thr	Met	Thr	Ala	Ala	Gly	His	His
				110					115					120
Ala	Glu	Val	Val	Val	Asp	Pro	Glu	Asp	Glu	Arg	Ala	Ile	Glu	Met
				125					130					135
Phe	Met	Asn	Lys	Asn	Pro	Pro	Ala	Arg	Arg	Thr	Leu	Ala	Asp	Ile
				140					145					150
Ile	Met	Glu	Lys	Leu	Thr	Glu	Lys	Gln	Thr	Glu	Val	Glu	Thr	Val
				155					160					165
Met	Ser	Glu	Val	Ser	Gly	Phe	Pro	Met	Pro	Gln	Leu	Asp	Pro	Arg
				170					175					180
Val	Leu	Glu	Val	Tyr	Arg	Gly	Val	Arg	Glu	Val	Leu	Ser	Lys	Tyr
				185					190					195
Arg	Ser	Gly	Lys	Leu	Pro	Lys	Ala	Phe	Lys	Ile	Ile	Pro	Ala	Leu
				200					205					210

Ser Asn Trp Glu Gln Ile Leu Tyr Val Thr Glu Pro Glu Ala Trp
 215 220 225
 Thr Ala Ala Ala Met Tyr Gln Ala Thr Arg Ile Phe Ala Ser Asn
 230 235 240
 Leu Lys Glu Arg Met Ala Gln Arg Phe Tyr Asn Leu Val Leu Leu
 245 250 255
 Pro Arg Val Arg Asp Asp Val Ala Glu Tyr Lys Arg Leu Asn Phe
 260 265 270
 His Leu Tyr Met Ala Leu Lys Lys Ala Leu Phe Lys Pro Gly Ala
 275 280 285
 Trp Phe Lys Gly Ile Leu Ile Pro Leu Cys Glu Ser Gly Thr Cys
 290 295 300
 Thr Leu Arg Glu Ala Ile Ile Val Gly Ser Ile Ile Thr Lys Cys
 305 310 315
 Ser Ile Pro Val Leu His Ser Ser Ala Ala Met Leu Lys Ile Ala
 320 325 330
 Glu Met Glu Tyr Ser Gly Ala Asn Ser Ile Phe Leu Arg Leu Leu
 335 340 345
 Leu Asp Lys Lys Tyr Ala Leu Pro Tyr Arg Val Leu Asp Ala Leu
 350 355 360
 Val Phe His Phe Leu Gly Phe Arg Thr Glu Lys Arg Glu Leu Pro
 365 370 375
 Val Leu Trp His Gln Cys Leu Leu Thr Leu Val Gln Arg Tyr Lys
 380 385 390
 Ala Asp Leu Ala Thr Asp Gln Lys Glu Ala Leu Leu Glu Leu Leu
 395 400 405
 Arg Leu Gln Pro His Pro Gln Leu Ser Pro Glu Ile Arg Arg Glu
 410 415 420
 Leu Gln Ser Ala Val Pro Arg Asp Val Glu Asp Val Pro Ile Thr
 425 430 435

Val Glu

<210> 26
 <211> 2893
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 398269CB1

<400> 26
 agtggctgag tggggggcgg gctgggaggg ctgtcgggtgg gccagtctgc gtacgacggc 60
 ccgtccoctg cgcacggaag cggggaagaa ggggggtgggg ccacgtttgc gtccgcgcca 120
 tcaggcccga gatagcggcg aggtccgctt tcagtgtatg gttttccctg ccaaaccggtt 180
 ctgcttgggtg ccatccatgg agggcgtgog ctgggccttt tcttcgcgca cttggctgcc 240
 gagccgagcc gaatggctgc tggcagtgog atcgattcag cccgaggaga aggagcgcac 300
 tggccagttc gtctttgccc gggacgctaa ggcagccatg gctgggtcgc tgatgataag 360
 gaaattagtt gcagagaaat tgaatatccc ttggaatcat attcgtttgc aaagaactgc 420
 aaaaggaaaa ccagttcttg caaaggactc atcgaatcct taccogaatt tcaactttaa 480
 catctctcat caaggagact atgcagtgct tgctgctgaa cctgagctgc aagttggaat 540
 tgatataatg aagactagtt ttccaggctg tggttcaatt ccagaattct ttcattat 600
 gaaaagaag tttaccaaca aagaatggga aacaatcaga agctttaagg atgagtggac 660
 tcagctggat atgttttata ggaattgggc acttaaggaa agcttcataa aagccattgg 720
 tgttggacta ggatttgaat tgcagcggct tgaatttgat ctatctccat taaacttggg 780
 tataggccaa gtttataaag aaacacgttt attcctggat ggagagggaag aaaaagaatg 840
 ggcatttgag gaaagcaaaa tagatgagca ccattttggt gcagttgctc ttaggaacc 900
 cgatggatct agacatcagg atgttccatc tcaggatgat tccaaaccaa cccagaggca 960
 atttactatt ctcaacttta atgatttaat gtcactcggc gttcccatga caoctgaaga 1020
 tccttcattt tgggactggt tttgcttcac agaagaaatt ccaatacga atggtacaaa 1080
 gtcattgatg ttccctgagt aacaaaaggga aatgaaaact gtttgtgac ttccgtattc 1140
 actgaaaaat aaatgcttgt ttagtatcaa attttatttc acgaaagttt ttttaagaa 1200
 cagaaacttt tccaattaaa aaaaaaaagc agactctctg ttcaagatag ctactggaa 1260
 tacatgttta cctctttctt tcctaaattg cattgaattg ataggaagga tggcggaatc 1320
 ttaaagtgat acatgctaac tgtagaaaaa aatagaaaat gcacataagc aaaaggaaac 1380
 atttaaatgc tatctttcaa agataactac tcttaaaacc ttgagtatct tttcagacct 1440
 tttcttggc aaatgaatcc atattgacat atttgatttt tttaaaaaca tggaaacgta 1500

```

ctgttttgta aattcttttt aactgcacat ctactgttca taaatatacc tctgtaacat 1560
aactttttgt ggttctaatg tactctgttg tatagctaat acaagtagg atgcttttgg 1620
ccagaggtaa cagtgtccaa atataattgg cctaagtaac ctaggaaatt gtttgacata 1680
acacaggggt caggggtgtc attaaagaca caactttttt gccttgacct cagttggttt 1740
gttttgccct aggctatfcc acctctgat cacaagagct gctgctataa cttccagttt 1800
tacatctttg taaaattgta tctcaaaggc agaaaaggcc atttctctcc tcaattgttt 1860
tatccatgag gaagattttt aacaaaagcc tccagaagat ttccctcag ttccattga 1920
cttagatcag gttacagaga aaggcaatgt ctgacatttt tggctctctg tagaagtaga 1980
ctctgttgaa aagaaagaag ctaagctagg tgtgaagaat ggaattggaa gccactgccc 2040
ttcccataag aaaggtttac cataatttac tcaacttttt ctgtgttaga cattttgatt 2100
atctgcagtt tattactaca agcagtgcca gagtgaatgt ccttgtaact tttgagttac 2160
atgtctaatt atgtccttga gaaagtttct aaaagtggaa tgattggttt gactggttca 2220
tagggcttta attatacaat ttaacctctc aattagtagt atatgtatgt gacttccctc 2280
ccctgcccag aatactcctt ggtcaattgt aggtattcct tttggtttaa ttttggcaa 2340
tgtaattaaa aatggtatg tcaattttta aatttgtatt tctttcatta caaataagat 2400
tgttatgtca gtattgttat tggcttttct tatctctctt aacgtgaacc gtctgttcat 2460
tgtttttacc tgttttctgt tttagcaagta gtacttaatt taaagtgtga acttaata 2520
taagatgcca ggaccatcat attgatgaca aaaatctatt atgtggttgt agtgcattgc 2580
ttggagttaa actcttaagt atcaagaagt aaaaaatftt cattgtttct gttactaata 2640
ttaaagtgta gcaaatgtta faaaattagg tacttctgatt agtaaaagaa aaaaattgca 2700
ctgttttttt ttttatgtta ttaagcatgc ccagttatgc caagcatagt aaataaaggt 2760
caagtagcat ttataataga ggaagtatgt ttatccctag catgagtgta atgggtgat 2820
gaaaaacttt gtctgtctat tataataata aaaaaatgaa catttattat ggaatttcaa 2880
aaaaaaaaaa aaa

```

- <210> 27
- <211> 2276
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens

- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Incyte ID No: 1258888CB1

```

<400> 27
gagagtgag cggaggacc gagcggctga ggagagagga ggcggcggct tagctgctac 60
gggtccggc cggcgcctc cagaggggg ctcaggagga ggaaggagga cccgtgogag 120
aatgcctctg cctggagcc ttgcgctccc gctgctgctc tcctgggtgg caggtggttt 180
gggaacggc gccagtgcaa ggcacacggc gttgttagca tcggcacgtc agcctggggt 240
ctgtcactat ggaactaaac ttgcctgctg ctacggctgg agaagaaaca gcaaggagt 300
ctgtgaagct acatgcgaac ctggatgtaa gtttgggtgag tgcgtgggac caaacaatg 360
cagatgcttt ccaggataca ccgggaaaac ctgcagtcaa gatgtgaatg agtgtggaat 420
gaaacccggc ccatgccaac acagatgtgt gaatacacac ggaagctaca agtgcctttg 480
cctcagtgcc cacatgctca tgcagatgc taactctagga catgtgcat 540
gataaactgt cagtacagct gtgaagacac agaagaagg ccacagtgcc tgtgtccatc 600
ctcaggactc cgcctggccc caaatggaag agactgteta gatattgatg aatgtgctc 660
tggtaaagtc atctgtccct acaatcgaag atgtgtgaa acatttggaa gctactactg 720
caaatgtcac attggtttcg aactgcaata tatcagtgga cgatatgact gtatagatat 780
aaatgaatgt actatggata gccatactg cagccaccat gccaatgct tcaataccca 840
aggtccttc aagtgtaaat gcaagcaggg atataaaggc aatggacttc ggtgttctgc 900
tatccctgaa aattctgtga aggaagtcct cagagcacct ggtaccatca aagacagaat 960
caagaagtgt cttgctcaca aaaacagcat gaaaaagaag gcaaaaatta aaaatgttac 1020
cccagaacc accaggactc ctaccctaa ggtgaacttg cagcccttca actatgaga 1080
gatagtttcc agagcggga actctcatgg aggtaaaaaa gggaatgaag agaaaaatgaa 1140
agaggggctt gaggatgaga aaagagaaga gaaagccctg aagaatgaca tagaggagcg 1200
aagcctgca ggagatgtgt ttttccctaa ggtgaatgaa gcaggtgaat tcggcctgat 1260
ctgggtccaa aggaaagcgc taacttccaa actggaacat aaagcagatt taaatatctc 1320
ggttgactgc agcttcaatc atgggatctg tgactggaaa caggatagag aagatgattt 1380
tgactggaat cctgctgatc gagataatgc tattggcttc tatatggcag ttccggcctt 1440
ggcaggtcac aagaaagaca ttggccgatt gaaacttctc ctacctgacc tgcaccccca 1500
aagcaacttc tgtttgctct ttgattaccg gctggccgga gacaaagtgc ggaaacttcg 1560
agtgtttgtg aaaaacagta acaatgocct ggcattgggag aagaccacga gtgaggatga 1620
aaagtggaag acagggaaaa ttcagtgtta tcaaggaact gatgctacca aaagcatcat 1680
ttttgaagca gaacgtggca agggcaaaac cggcgaaatc gcagtggtat gcgtcttctc 1740
tgtttcaggc ttatgtccag atagcctttt atctgtggat gactgaatgt tactatcttt 1800
atatttgact ttgtatgtca gttccctggg ttttttgata ttgcatcata ggacctctgg 1860
cattttagaa ttactagctg aaaaaattgta atgtaccac agaaatatta ttgtaagatg 1920

```

```

cctttcttgtg ataagatatg ccaatatttg ctttaaatat catatcaactg tatctttctca 1980
gtcattttctg aatcttttcca catttatatta taaaatatgg aaatgtcagt ttatctcccc 2040
tcctcagtat atctgatttg tataagtaag ttgatgagct tctctctaca acatctctag 2100
aaaaatagaaa aaaaagcaca gagaaatggt taactgtttg actcttatga tacttcttgg 2160
aaactatgac atcaaagata gacttttggc taagtggctt agctgggtct ttcatagcca 2220
aacttgtata tttaaattct ttgtaataat aatatccaaa tcatacaaaa aaaaaa 2276

```

```

<210> 28
<211> 2016
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1375891CB1

```

```

<400> 28
gaaaagggtac ccgcgagaga cagccagcag ttctgtggag cagcgggtggc cggctaggat 60
gggctgtctc tggggtctgg ctctgcccct tttcttcttc tgctgggagg ttgggggtctc 120
tgaggctctc gcaggcccca gcaccccgag agcagacact gogatgacaa cggacgacac 180
agaagtggcc gctatgactc tagcaccggg ccacgcccgt ctggaaactc aaacgctgag 240
cgctgagAAC tcttctaggg cctcaacccc agccggcccc attccagaag cagagaccag 300
gggagccaag agaatttccc ctgcaagaga gaccaggagt ttcacaaaaa catctcccaa 360
cttcatgggt ctgacgcca cctccgtgga gacatcagcc gccagtggca gccccgaggg 420
agctggaatg accacagttc agaccatcac aggcagtgat cccgaggaag ccatctttga 480
caccctttgc accgatgaca gctctgaaga ggcaaagaca ctcaaatgg acatattgac 540
attggctcac acctccacag aagctaaggg cctgtcctca gagagcagtg cctcttccga 600
cggcccccat ccagtcacca ccccgtcacg ggctcagag agcagcgcct ctcccgacgg 660
cccccatcca gtcatoaccc cgtcaccggc ctacagagagc agcgcctctt ccgaocggcc 720
ccatccagtc atcaccccgt catggctccc gggatctgat gtcactctcc tcgctgaagc 780
cctgggtgact gtcacaaaaca tcgaggttat taattgcagc atcacagaaa tagaaacaac 840
aacttccagc atccctgggg cctcagacat agatctcatc cccacggaag ggggtgaaggc 900
ctcgtccacc tccgatccac cagctctgcc tgactccact gaagcaaac cacacatcac 960
tgagggtcaca gcctctgcc agaccctgtc cacagcggc accacagagt cagctgcacc 1020
tcatgccacg gttgggaccc cactccccac taacagcggc acagaagag aagtgcagc 1080
accggggccc acgaccctca gtggagctct ggtcacagt agcaggaatc ccctggaaga 1140
aacctcagcc ctctctgttg agacaccaag ttaogtcaaa gtctcaggag cagctccggg 1200
ctccatagag gctgggtcag cagtgggcaa acaacttcc tttgtggga gctctgcttc 1260
ctcctacagc cctcgggaag ccgcccctca gaacttcaac ccttcagaga caccgacct 1320
ggacatcgca accaaggggc ccttccccac cagcagggac cctctctctt ctgtccctcc 1380
gactacaacc aacagcagcc gagggacgaa cagcacctta gccaaagatc caacctcagc 1440
gaagaccacg atgaagcccc aacagccacg cccacgactg cccggacgag gccgaccaca 1500
gacgtgagtg caggtgaaaa tggaggtttc ctctctctgc ggctgagtg ggcttccccg 1560
gaagacctca ctgaccccc agtggcagaa aggctgatgc agcagctcca ccgggaactc 1620
cagcaccacg cgcctcaact ccaggtctcc ttaactgctg tcaggagagg ctaacggaca 1680
tcagctgcag ccagggcatgt cccgtatgcc aaaagagggg gctgccccta gcctgggcc 1740
ccaccgacag actgcagctg cgttaactgt ctgagaggta cccagaaggt tcccatagaag 1800
ggcagcatgt ccaagcccc gaccccagat gtggcaacag gaccctcgct cacatccacc 1860
ggagtgtatg tgtggggagg ggcttcaact gtcccagag gtgtccttgg actcaacttg 1920
gcacatgttc tgtgtttcag taaagagaga cctgatcaac catotgtgtg ctcccatcct 1980
gcattaaat tcactcagtg tggcccaaaa aaaaaa 2016

```

```

<210> 29
<211> 2520
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1524355CB1

```

```

<400> 29
caagatggcg gctggcggag ctgtogctgc ggcccccag tgccggcttc tcccctacgc 60
gctacacaag tggagctcct tttctccac ctacctccc gagaacatbt tagtggacaa 120
accaaagtac caatcttcaa gatggtcttc agagagcaac tatctcccc agtacttgat 180
tctaaagctc gaaaggctg ctatagtcca gaatatcaca tttggaaaat atgagaaaa 240
tcatgtttgc aatttgaaga aatttaaagt ctttgggtgga atgaatgaag aaaaatgac 300

```

```

agagctgttg tccagtggtc taaagaatga ttataacaaa gaaacattca ccttgaagca 360
taaaattgat gaacagatgt tcccttgtcg attcattaaa atagttccac tcttgtcctg 420
gggaccagc ttttaactta gcatctggta tgttgaactt agtggcattg atgatccctg 480
tatagtacaa ccttgtctca actggtatag caagtaccgt gaacaggaag ctattccctc 540
ttgcttaaaa cacttcagac aacacaaacta tacagaagct tttgagtcac tgcataaaga 600
aaccaagatt gcactggaac atccccatgtt aacagatatt catgacaagc tgggtgttga 660
gggtgatttt gatgcttgcg aagagttgat tgaaaaggct gtaaatgatg gcttgttcaa 720
tcagtataat agtcaacagg aatataagcc acgatggagt caaatcattc ccaaaagtac 780
caaaagtgat ggggaagata accgtccagg aatgagagga ggccatcaga tgggtattga 840
tgttcaaaaa gagactgttt atttgtttgg tggctgggat ggaacacaag atcttctgta 900
cttctgggag tacagtgatg aggagaacca gtggacatgt atctctagag acactgaaaa 960
agagaatggt cctagtgcga gatcgtgtca taaaatgtgc attgatattc aacggaggca 1020
aatctacaca ttggggcggt acttggatct ctctgtgagg aacagcaaat ctctgaaaag 1080
tgacttctat cgttatgaca ttgatacaaa cacatggatg ttaactaagt ttactaactg aggatactgc 1140
tgctgatgga gggccgaaat tgggtgttga tcatcagatg tgtatggact cagaaaaaca 1200
tatgatctac acttttgggt gtagaatttt gacttgtaat ggcagcgtag atgacagcag 1260
agccagtgaa ccacaattca gtggcttgtt tgccttcaac tgtcaatgct aaacctggaa 1320
acttcttcca gaggactcct gtaatgctgg gectgaggac atccagtctc gaataggaca 1380
ctgcatgtta ttccactcaa aaaatcgttg cttatatgta tttgtggccc agcgatcaaa 1440
gaccttctat aatgatctct ttagttagta tgtggactct gatcatgtag acataatctc 1500
agatggcacc aagaaagact ctgggatggt tccaatgaca ggatttacac agagagcaac 1560
tattgatcca gaactgaatg aaatacacgt cttatctgga ctccagcaag ataaggaaaa 1620
gggggaagaa aatgtagaaa attcattctg gatttatgac attgtgagga atagttggtc 1680
ttgtgtctat aagaatgatc aagctgcata ggataatcca actaaaagtc ttcaggaaga 1740
agaaccatgt ccaaggtttg cccatcagct tgtatacgat gagctacaca aggttcatta 1800
cttatttggg tggaaatccag gaaaatcttg ctctccaaag atgagattag atgacttctg 1860
gtcactgaag ttgtgtagac cttcaaaaaga ttatttactg aggcattgca agtacctcat 1920
aagaaaacac aggtttgaag aaaaggccca agtggatccc cttagtgtct tgaatatatt 1980
acaaaatgat ctttatataa ctgtggatca ttcagaccga gaagagacaa aagagtttca 2040
gctcctggca tcagctctat tcaaatctgg ttcagatttt acagctctgg gcttttctga 2100
tgtggatcac acctatgctc aaagaactca gctctttgac acctagtaa atttctttcc 2160
tgacagcatg actcctccta aaggcaacct ggtagacctc atcacactgt aactgaagag 2220
tcaactggca cagaaatgga aaacaggagt cgattttccg tcttttggat tgcagctcca 2280
ctgactgaca gtaaaagtgc agtgattgag gactgcacca gagttctgaa gggatcttaa 2340
ccatcacaaag tttttaccct ctctctccat gcctgacctc aaccocgctc tectcatcct 2400
atctctaatt taggctaata aagtgaattt ggtatacttt ccagttaaat atatatatat 2460
atataatttt tcttacttta tcttttaaga ataatgagt ataaaaagcaa aattaggcagc 2520

```

```

<210> 30
<211> 1954
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1598937CB1

```

```

<400> 30
ccgagttatg cagctccggg cggcaagggg tctctgtcag gggcgcggtc cataagggtt 60
gaggccagag gcgcgtacct ctggggcggc agctctggag tggaggctgg ggttcggagt 120
gcgctcatct gaagcaggca ccccggccgg caggcagagt cacggtggca gcattgagag 180
ttggacaccc gggctccttga agtgatctct agggcccagc cccaaatccg ccaccattcc 240
gtgctgcggg gacaccatgg ctccagaaga ggacgctgga ggggaggcct tagggggcag 300
tttctgggag gctggcaact acaggcgcac ggtacagcgg gtggaggacg ggcaccggct 360
gtgcccggac ctggtcagct gcttccagga gcgcgcccgc atcgagaagg cttatgcccc 420
gcagtggctt gactgggccc gaaagtggag ggggaccgtg gagaagggcc ccagtatggy 480
cacactggag aaggcctggc atgecttttt cacggcggct gagcggctga gcgcgctgca 540
cctggagggt cgggagaagc tgcaagggca ggacagtgag cgggtgcccg cctggcagcg 600
gggggctttc cacccggcctg tgctggggcg ctcccgcgag agccggggcg ccgaggacgg 660
cttccgcaag gcccagaagc cctggctgaa gaggctgaag gaggttgagg ctccaagaa 720
aagctaccac gcagcccga aggatgagaa gaccgccagc acgagggaga gccacgcaaa 780
ggcagacagc gccgtctccc aggagcagct gcgcaaaact caggaaacgg tggaacgctg 840
tgccaaggag gccgagaaga caaaagctca glatgacag acgctggcag agctgcacg 900
ctacactcca gcctacatgg aggaatgga acaggccttt gagacctgac agggcggcca 960
gcgccagcgg cttcttttct tcaaggatat gctgctcacc ttaccaccag acctggacct 1020
ttccagcagt gagaagttcc atgaaactca ccgtgacttg caccagggca ttgaggcagc 1080
cagtgacgaa gaggatctgc gctgggtggc cagcaccacc gggccaggca tggccatgaa 1140

```

```

ctggccacag ttcgaggagt ggtccttggg cacacagagg acaatcagcc ggaagagaa 1200
gggtggcggg agccctgatg aggttaccc gaccagcatt gtgcctacaa gagatggcac 1260
cgcaacccca ccccagtcctc cgggggtccc aggcacgggg caggatgagg agtggtcaga 1320
tgaagagagt ccccggaagg ctgccaccgg ggttcgggtg agggcactct atgactacgc 1380
tggccaggaa gctgatgagc tgagcttccg agcaggggag gagctgctga agatgagtga 1440
ggaggacgag cagggctggg gccaaaggcca gttgcagagt ggcgcattg gcctgtacce 1500
tggcaactac gtggagtgtg tggggcctcg agtgtcctga cagccttct gcaacgttta 1560
cccaacctgg ttcagagccc agcttctcct ggagagccgg accctcaggg ccctgaaccg 1620
tcgctctctg gctgctcctc tgtcccttga gggaggaagt cctgggaccc agggagggga 1680
ggggcctttg tctaggggaa ggactggtag ggaagggacg agtctaggct gagggcaaga 1740
tgggaggtca gaggtgacag aagcgttcag gggtgccctg gcctcccag gagctgttga 1800
ctcagttcct gacctctgct ttggggttcc tgggggtggc ttgggggtgag tgtagtctctg 1860
gcctagcagc accctcttgt ggcttgttct agcgtgtatt aaaacttgac acacaccac 1920
acacaaaaac aaaaacacca aaaaaaaaaa aaaa

```

```

<210> 31
<211> 1817
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1725801CB1

```

```

<400> 31
gacgcggtga ggagacggcc cacggcgccc gggggctggg ggggtcgtt ctcccttctc 60
cgtggcctac gagggtcccc agcctgggta aagatggccc catggcccc gaagggccta 120
gtcccagctg tgccttgggg cctcagcctc ttectcaacc tcccaggacc tatctggctc 180
cagccctctc cacctcccca gtcttctccc ccgcctcagc cccatccgtg tcatacctgc 240
cggggactgg ttgacagctt taacaagggc ctggagagaa coatccggga caactttgga 300
ggtggaaca ctgcctggga ggaagagaat ttgtccaat acaagacag tgagaccgcg 360
ctggtagagg tgcctggagg tgtgtgcagc aagtcagact tgcagtgcc cgcctgtctg 420
gagctgagtg aggagctggg ggagagctgg tggtttcaca agcagcagga ggccccggac 480
ctcttcagtg gctgtgtctc agattccctg aagctctgct gccccgcagg cacctcggg 540
ccctcctgcc tccctgttcc tgggggaaca gagaggccct gcggtggcta cgggcagtgt 600
gaaggagaag ggacacgagg gggcagcggg cactgtgact gccaagccgg ctacgggggt 660
gaggcctgtg cccagtgtgg ccttggctac tttgaggcag aacgcaacc cagccatctg 720
gtatgttcgg ctgttttggg cccctgtgcc cgatgtccag gacctgagga atcaaacctg 780
ttgcaatgca agaagggctg ggcctgcat cacctcaagt gtgtagacat tgatgagtgt 840
ggcacagagg gagccaactg tggagctgac caattctgag tgaacactga gggctccat 900
gagtgccgag actgtgcca ggccctgcta ggctgcatgg gggcagggcc aggtcgtctg 960
aagaagtgtg gccctggcta tcagcaggtg ggctccaagt gtctcgatgt ggtgagtgt 1020
gagacagagg tgtgtccggg agagaacaag cagtgtgaaa acaccgagg cggttatcgc 1080
tgcatctgtg ccgagggcta caagcagatg gaaggcatct gtgtgaagga gcagatcca 1140
gagtcagcag gcttcttctc agagatgaca gaagacgagt tgggtggtct gcagcagatg 1200
ttctttggca tcalcatctg tgcactggcc acgctggctg ctaagggcga cttgggttcc 1260
accgccatct tcattggggc tgtggcggcc atgactggct actggttctc agagcagct 1320
gaccctgtgc tggagggctt catcaagggc agataatcgc ggcaccacc tgtaggacct 1380
cctcccaacc acgctgcccc cagagcttgg gctgcctccc tgcctggcac tcaggacagc 1440
ttggtttatt tttgagatg gggtaagcac ccctacctgc cttacagagc agcccaggt 1500
cccaggcccg ggcagacaag gccctgggg taaaaagtag cctgaagggt ggataccatg 1560
agctcttccac ctggcgggga ctggcaggtc tcacaatgtg tgaatttcaa aagtttttcc 1620
ttaatgggtg ctgctagagc tttggcccc gcttaggatt aggtggtcct cacaggggtg 1680
gggccatcac agctccctcc tgcagctgc atgctgccag ttctgttctc gtgttccaca 1740
catecccaca cccattgcc acttatttat tcatctcagg aaataaagaa aggtcttgg 1800
aagttaaaaa aaaaaa

```

```

<210> 32
<211> 2694
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1730482CB1

```

```

<400> 32

```

gacctagtgt	gagcataatg	gaaaaaacac	aatcacttcc	tacacgacca	ccaacttttc	60
ctccaacccat	tccaccagca	aaagaagtat	gtaaggcggc	caaggctgac	ctggtattta	120
tgggtggatgg	atcctggagc	attggagatg	aaaatttcaa	taagatcadc	agctttctat	180
acagcactgt	tggagccctg	aacaagattg	gcacagatgg	aacccaagtt	gcaatgggtc	240
agttcactga	tgatcccaga	acagaattta	aactaaatgc	ttacaaaacc	aaagagactc	300
ttcttgatgc	aattaaacac	atctcataka	aaggaggaaa	tacaaaaaca	ggaaaagcaa	360
ttaagtatgt	tcgagatacc	ttgttcaactg	cagagtcagg	tacaagaagg	ggcatcccaa	420
aggttatcgt	ggttataact	gatggaagat	cacaagatga	tgtgaacaaa	atctccaggg	480
agatgcaatt	agatggctat	agcattttttg	caatttgggt	ggccgatgca	gattactcgg	540
agttgggttag	cattggcagt	aagcccagcg	caogccatgt	cttctttgtg	gatgaatttg	600
acgcctttaa	gaaaaatcgaa	gatgagttaa	ttacttttgt	ctgcgaaaaca	gcctcagcaa	660
cctgtccagt	ggtacacaag	gatggcattg	atcttgcagg	atttaagatg	atggaatgt	720
ttggtttggt	tgaaaaagat	ttttcatcag	tggaaggggt	ttctatggag	cctggtaact	780
tcaatgtgtt	tccatggtac	caactccata	aagatgcctt	ggtttcccag	ccaaccaggt	840
acttgcaccc	agaaggattg	ccctccgact	acacaatcag	ttttctattc	cggattcttc	900
ctgacactcc	acaggagcca	tttgcctctt	gggagatttt	aaataaaaaat	tctgacctat	960
tggttggggt	tattttagac	aatggtggga	aaactctaac	atatttcaac	tatgaccaga	1020
gtggggattt	tcaaaactggt	actttcgaag	gacctgaaat	taggaaaatt	ttttatggaa	1080
gcttttcaaa	gctacacatt	gttgtcagtg	agactttggt	caaagtgggt	attgatgca	1140
agcaagtggg	tgagaaggca	atgaacgcac	cagctaatat	caogtcagat	ggtgtagaga	1200
tgctagggaa	aatggttcga	tcaagaggac	caggtggaaa	ctctgcaccg	ttccagttac	1260
agatgtttga	tattgtttgc	tccacatcat	gggccaatac	agacaaaatc	tgtgaacttc	1320
caggctgag	agatgatgag	tcttgcocag	accttcccac	ttctgtctcc	tgttctgaaa	1380
ccaatgaagt	ggctctggga	ccagcgggfc	caccaggtgg	tccaggactc	cgaggaccaa	1440
agggccagca	aggtgaaccg	ggtccaaaagg	gaccagatgg	ccctcggggt	gaaatgggtc	1500
tgccaggacc	tcaggggtcca	cctggacctc	aaggaccaag	tggctctgtc	attcaaggaa	1560
tgcccggaat	gccaggagaa	aaaggagaga	aaggagatac	tggccttcca	ggtccacagg	1620
gtatcccagg	aggcgttgg	tcaccaggac	gtgatggctc	accaggccag	aggggccttc	1680
cgggaaagga	tggatcctcg	ggacctccag	gaccaccagg	gccaatagc	attcctggca	1740
cccctggagt	cccagggatc	acaggaagca	tgggaccgca	aggccctctg	ggaccacctg	1800
gtgtccctgg	agcaaagggg	gaaagaggag	agcgggggtg	cctgcagtct	caagccatgg	1860
tgagatcagt	ggcgcgtcaa	gtatgcgaac	agctcatcca	gagtcacatg	gccaggtaac	1920
ctgccatcct	caaccagatt	cccagccact	ctcctccat	cggactgtc	caaggccctc	1980
ctggggagcc	tgggaggcca	ggctccactg	gagccccctg	tgaacaagga	ccccaggca	2040
caccaggctt	ccccggaat	gcaggcgtgc	cagggacccc	aggagaaacg	ggtctaactg	2100
gtatcaaagg	agaaaaagga	aatccaggcg	ttggaaccca	aggtccaaga	ggccccctg	2160
gaccagcagg	accttcaggg	gagagtgggc	ctggcagccc	tgggccccct	ggctctcctg	2220
gaccaagagg	cccaccaggt	catctggggg	ttcctggacc	caaaggtcct	tctggcccagc	2280
ctggatattg	tgaccctcca	tcatgttctg	cctatggtgt	gagagctccc	catccagatc	2340
agccagagtt	caccctgtc	caagatgagc	tggaaagccat	ggaactgtgg	ggccctggag	2400
tctgatagcc	tcaggagaaa	tttgaagacc	aactgcaaga	actcttaagg	aatcttgttt	2460
gagaaaaatgt	tgttatgtgg	tttgtatgct	acttttgggg	ggcagggctc	atttcagcag	2520
cctaaatctc	ctccttggat	aatgttaata	ttatttat	tattaacaaa	aaatatat	2580
ttttaaaaag	ttcccttaat	ctatgacatg	gtagcaatga	tttccctttg	gtgtcttaat	2640
ggcatgtcag	ataatttgtt	tttccagaga	agagagctca	aagagggaatt	ggga	2694

<210> 33
 <211> 1149
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1810058CB1

<400> 33						
cagtatctgg	gtccagcctg	cagccttagg	gtccagggtga	tgttaccgtg	tgtgtggccc	60
ttcttcacag	tggcctccta	gaaaaacaag	acctgactc	aaagaacacc	tctcactaca	120
ttcagagtct	gtcatctgaa	ccatgaggat	ctggtggctt	ctgcttgcca	ttgaaatctg	180
cacagggaaac	ataaaactcac	aggacacctg	caggcaaggg	cacctggaa	tccttgggaa	240
ccccggctcac	aatggtctgc	ctggaagaga	tggacgagac	ggagcgaagg	gtgacaaaag	300
cgatgcagga	gaaccaggac	gtcctggcag	cccggggaag	gatgggacga	gtggagagaa	360
gggagaacga	ggagcagatg	gaaaagttga	agcaaaagcc	atcaaaagtg	atcaaggctc	420
aagaggatcc	ccaggaaaaac	atggccccaa	ggggcttgca	gggccccatg	gagagaaaag	480
cctccagagga	gagactgggc	ctcaggggca	gaaggggaat	aagggtgacg	tgggtcccac	540
tggctcctgag	gggccaaggg	gcaacattgg	gcctttgggg	ccaactgggt	taccgggccc	600
catgggcccct	attggaagcc	ctgggtcccaa	gggagaagct	ggaccacagg	ggccccaggg	660

```

tgagccagga gtcocgggaa taagaggotg gaaaggagat cgaggagaga aagggaaaat 720
cggtgagact ctagtcttgc caaaaagtgc tttcactgtg gggctcacgg tgctgagcaa 780
gtttccttct tcagatgtgc ccattaaatt tgataagatc cacatcactg ttttctccag 840
gaatgttcag gtgtctttgg tcaaaaaacgg agtaaaaaata ctgcacacca gagatgctta 900
cgtgagctct gaggaccagg cctctggcag catgtctctg cagctgaagc tccgggatga 960
gatgtggctg caggtgacag gaggagagag gttcaatggc ttgtttgctg atgaggacga 1020
tgacacaact ttcacagggt tccttctggt cagcagccag tgacagagga gagtttataa 1080
atctgccaga ccattccatca gaatcagctt gggatgaact tattcagatg gttttacttt 1140
attaattca                                     1149

```

```

<210> 34
<211> 1215
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2040679CB1

```

```

<400> 34
gaagaactag catgtatgta ttatctccag tggattttat aattctacaa cttttattta 60
ttcaggccat ttccagcagt ttaaaagggt tcctttcagc tatgagactg gctcatagag 120
gctgtaatgt tgatacacca gtttcaacgc tcacaccagt gaagacttca gaatttgaaa 180
actttaaaac taaaatgggt atcacatcca aaaaagacta tcctctaagt aagaattttc 240
catattcctt ggaacatctt cagacttctt actgtgggct tgtccgagtt gatatgctga 300
tgctttgctt aaaaagcctt aggaaattag acttgagtca caaccatata aaaaagcttc 360
cagctacaat tggagacctc atacaccttc aagaacttaa cctgaatgac aatcacttgg 420
agtcatttag tglagccttg tgtcattctc cactccagaa gtcacttcgg agtttggacc 480
tcagcaagaa caaaatcaag gcactccctg tgcagttttg ccagctccag gaacttaaga 540
atttaaaact tgacgataat gaattgatcc aatttccttg caagatagga caactataaa 600
accttcgctt tttgtcagca gctcgaata agcttccatt tttgctagt gaatttagaa 660
atztatcctt tgaatacttg gatctttttg gaaatacttt tgaacaacca aaagtctctt 720
cagtaataaa gctgcaagca ccattaaact fattggaate ttctgcacga accatattac 780
ataataggat tccatattgc tctcatatca ttccattcca tctctgcca gatttggata 840
cgcgaaaaat ttgtgtttgt ggaagattct gtctgaactc tttcattcaa ggaactacta 900
ccatgaatct gcattctggt gcccacactg tggctctagt agataatttg ggtggtactg 960
aagcacttat tatctcttat ttctgttctc taggctgtta tgtaattcc tctgatatgt 1020
taaagtaatg ggtgagacca gaaaaagaaa ttccaataac agatcagttt ggggtgcactg 1080
tatgattttg cagcgtcaaa ttggagtaag ggaagatttc tgtatacttg ctggagagga 1140
ggaatgtgta tagttactca tttagatgac tccaaaactt ttattaaaac caatttttagt 1200
tttaaaaaaa aaaaa                                     1215

```

```

<210> 35
<211> 1300
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2960051CB1

```

```

<400> 35
ttctgcacaa agaactgaaa ggcatttctc cccaaggag gcagttattt tagattttac 60
taagaagttc agcaaatact tttcaacatt ccctctgtc ctttctttgt ttttaaagaa 120
agctctgatt ttgtttcatt ttcagctgga gacttaaatg acaccaagca aagcctactt 180
agtttagatc tccagaaatt ggctggtgga aaaaaatcaa acatgaagat tgcagttttg 240
ttttgttttt ttctgcttat catttttcaa actgactttg gaaaaaatga agaattcct 300
aggaagcaaa ggaggaagat ctaccacaga aggttgagga aaagttcaac ctcacacaag 360
cacagatcaa acagacagct tggatttcgg caaacaacag tttttacacc agtagcaaga 420
cttctatttg ttaactttga ttatagcatg gaggaaaagt ttgaatcctt ttcaagtttt 480
cctggagtag aatcaagcta taatgtgtta ccaggaaaga agggacactg tttggtaaag 540
ggcataacca tgtacaacaa agctgtgtgg tcgcctgagc cctgcactac ctgcctctgc 600
tcagatggaa gatttctttg tgatgaaacc atgtgccatc ccagaggtg ccccaaaaca 660
gttatacctg aaggggaatg ctgccctgtc tgctccgcta ctggtagaga gatttagcta 720
agcaaaatat cagtggtgta ttaatcttta acttccattt gttttgtta ctaattttag 780
attaaaatta tgatacatca gtcagatctg agtacttaaa atattggcaa aatgctgatt 840
aacatagaaa atatctggga aatgtatgg taggggatat aaataataga ctgtggcttt 900

```

```

atagttctag ctctatcaga ttcagtaaac ttggatgaga ttacattcca catttgactc 960
tcagcttttag agatatggta acagaatttc tacaacagat cctgaattct tattgcatta 1020
agggctctgc tttgggtctat atgtgcatta tcccacttaa tccagtgcaa cgtgccttta 1080
tcaccttgaa gccagggtaa acaaaggaag agtgatttgc atctaaagag aacaaagccc 1140
caacctctcg gctataccca accactcaaa ggcagcacag gaaccacat cactgcttgg 1200
ataatcccag gaaaatgcag aaaaagtgtg gectgaagca tgattttctc atgtggcact 1260
tctgtgtgca ggagatcaca gcgcggtttt gttgctgcca          1300

```

```

<210> 36
<211> 1562
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3117318CB1

```

```

<400> 36
aaggccggggc gcggtaaagag cgtctcgggg agtagggcaa ggccggccggg cccctcccat 60
tcgccttttt cttcagcgtc ctgcccgggg cactggctgc ggggtcccggg ccacctgcga 120
gtgtgcgcgag ggactctgga caccgcgggc ggcgagctga gggagcagtc tccacgagga 180
cccaggcggga ccctctggcg ccgatgcggc cctcccgggc ctgctggagg ccaggcggcg 240
tacgccccgg ctgctctctc tccagtgcoct tctcgctgce gcgcgcccaa gctcggcgga 300
cggcagtgcc ccagattcgg cttttacaag tccacctctc agagaagaaa taatggcaaa 360
taacttttcc ttggagagtc ataacatctc actgactgaa cattctagta tgccagttaga 420
aaaaaataatc actttagaaa ggccttctaa tgtaaatctc acatgccagt tcacaacatc 480
tggggattttg aatgcagtaa atgtgacttg gaaaaaagat ggtgaacaac ttgagaataa 540
ttatcttgtc agtgcaacag gaagcacctt gtatacccaa tacaggttca ccatacattaa 600
tagcaaacaaa atgggaagtt attcctgttt ctttcgagag gaaaagggaac aaaggggaac 660
atttaatttc aaagtccctg aacttcatgg gaaaaacaag ccattgatct cttacgtagg 720
ggattctact gtcttgacat gtaaatgtca aaattgtttt cctttaaatt ggacctggta 780
cagtagtaat gggagtgtaa aggttccctgt tgggtgtcaa atgaataaat atgtgatcaa 840
tgaacatata gctaacgaaa caaagctgaa gataacacaa cttttggagg aagatgggga 900
atcttactgg tgccgtgcac tattccaatt aggcgagagt gaagaacaca ttgagcttgt 960
ggctctgagc tatttgggtgc ccctcaaac atttcttcta atagtggctg aggtgattct 1020
tttagtggcc accattctgc tttgtgaaaa gtacacacaa aagaaaaaga agcactcaga 1080
tgaggggaaa gaatttgagc agattgaaca gctgaaatca gatgatagca atggtataga 1140
aaataatgtc ccaggcata gaaaaaatga gtctctgggc cagtgaatac aaaacatcat 1200
ctcgagaatc attggaagat atacagagtt cgtatttcag ctttgtttat ccttctctgt 1260
aagagcctct gagtttttag ttttaaaagg atgaaaagct tatgcaacat gctcagcagg 1320
agcttcatca acgatatatg tcagatctaa aggtatattt tcattctgta attatgttac 1380
ataaaagcaa tgtaaatcag aataaatatg ttagaccaga atacaatta attatattct 1440
ggtcttcaaa ggacacacag aacagatctc agcagaatca cttaatactt catagacaaa 1500
aaatcactca aaacctgttt ataaccaaaag aattcatgaa aaagaaagcc tttggccatt 1560
tg

```

```

<210> 37
<211> 2801
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> unsure
<222> 2793
<223> a, t, c, g, or other

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3486992CB1

```

```

<400> 37
gacttttgett gaatgtttac attttctgct cgctgtccta catatcacia tatagtgttc 60
acgtttttgtt aaaactttgg ggtgtcagga gttgagcttg ctcagcaagc cagcatggct 120
aggatgagct ttgttatagc agcttgccaa ttgggtgctgg gcctactaat gacttcatta 180
accgagtctt ccatacagaa tagtgagtgt ccacaacttt gcgtatgtga aattcgtccc 240
tggtttacc caccagtcaac ttacagagaa gccaccactg ttgattgcaa tgacctccgc 300
ttaacaagga ttcccagtaa cctctctagt gacacacaaag tgcttctctt acagagcaat 360

```

```

aacatcgcca agactgtgga tgagctgcag cagcttttca acttgactga actagatttc 420
tcccaaaaca actttactaa cattaaggag gtogggctgg caaacctaac ccagctcaca 480
acgctgcatt tggaggaaaa tcagattacc gagatgactg attactgtct acaagacctc 540
agcaaccttc aagaaactota catcaaccac aaccaaatta gcactatttc tgctcatget 600
tttgcaggct taaaaaatct attaaaggctc cacctgaact ccaacaaatt gaaagtatt 660
gatagtcgct ggtttgatcc tacacccaac ctggaaattc tcatgatcgg agaaaaccct 720
gtgattggaa ttctggatat gaacttcaaa cccctcgcaa atttgagaag cttagttttg 780
gcaggaatgt atctcactga tattctctga aatgctttgg tgggtctgga tagccttgag 840
agcctgtctt ttatgatata caaactgggt aaagtcoctc aacttgcoct gcaaaaagtt 900
ccaaatttga aattctttaga cctcaacaaa aaccccatc acaaaatcca agaaggggac 960
ttcaaaaata tgcttcggtt aaaagaactg ggaatcaaca atatgggcca gctcgtttct 1020
gtcgaccgct atgcccctgga taacttgccct gaactcaaca agctggaagc caccoataac 1080
cctaaactct cttacatcca ccgcttggct ttccgaagtg tccctgtctt ggaagccttg 1140
atgtgaaaca caaatgcctt gaatgocatt taccaaaaga cagtccaatc cctcccocat 1200
ctgctgagga tcagtatcca tagcaatccc ctcaggtgtg actgtgtgat cactggatt 1260
aactccaaca aaaccaacat ccgcttcatg gagccocctg coatgttctg tgccatgocg 1320
cccgaatata aagggcacca ggtgaaggaa gttttaaact aggattcgag tgaacagtgc 1380
ctcccattga tatctcagca cagcttccca aatcgtttaa acgtggatat cggcacgagc 1440
gttttcttag actgtcgagc catggctgag ccagaacctg aaatttactg ggtcactccc 1500
attggaataa agataactgt ggaaccctt tcagataaat acaagctaag tagcgaaggt 1560
acctcggaaa tatctaaca acaaatgaa gactcaggaa gatacacatg tgttgcccag 1620
aatgtccaag gggcagacac tcgggtggca acaattaagg ttaacgggac ccttctggat 1680
ggtaccocagg tgctaaaaat atactgcaag cagacagaat cccattccat cttagtgtcc 1740
tggaaagtta attccaatgt catgacgtca aacttaaaat ggtcgtctgc caccatgaag 1800
attgataacc ctacataaac atatactgcc agggctccag togatgtcca tgaatacaac 1860
ctaaacgcatc tgcagccttc cacagattat gaagtgtgtc tcacagtgtc caatattcat 1920
cagcagactc aaaagtcatg cgtaaatgtc acaaccaaaa atgcccctt cgcagtggaac 1980
atctctgctc aagaaaccag tacagccctt gctgcagtaa tggggctctat gtttgccgctc 2040
attagccttg cgtccattgc tgtgtacttt gccaaaagat ttaagagaaa aaactaccac 2100
cactcattaa aaaagtatat gcaaaaaacc tcttcaatcc cactaaatga gctgtacca 2160
ccactcatta acctctggga aggtgacagc gaaaaagaca aagatgggtc tcagacacc 2220
aagccaacc aggtcgacac atccagaagc tattacatgt ggtaactcag aggatatttt 2280
gcttctggta gtaaggagca caaagacgtt tttgctttat tctgcaaaaag tgaacaagtt 2340
gaagactttt gtatttttga ctttgcctagt ttgtggcaga gtggagagga cgggtggata 2400
tttcaaattt ttttagtata gctatcgcga agggtttgac acggctgcca gcgactctag 2460
gcttccagtc tgtgtttggt ttttattctt atcattatta tgattgttat tatattatta 2520
ttttttttta gttgttgtgc taaactcaat aatgctgttc taactcagt gctcaataaa 2580
atgattaatg acaggatggg gtcccctgt gettttacca gtagcatgac ccttctgaa 2640
gccatccgta gaaagtactt tgccecaaaa aagcaacata cggtttgaaac agcatgaaac 2700
ttttagcatc cgggctaaga ctttaactca gagcaaggca gactggtaac tcgtaagat 2760
gtagtgactg cggatgttta cactgaaatga agntgcttaa t 2801

```

```

<210> 38
<211> 2597
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4568384CB1

```

```

<400> 38
ccagaggcaa agaggccagt gaggactgct ctgtgcagtt gtccaggcct gaagaagggtg 60
gcggtgattt gaatcagaag aggtggcatt ctcttcatta ggaggatag gataatcaag 120
acctaacaaa ttgggtctccg aaagataoct tctctatggg gaagagtga tggagagaag 180
ataatataaa atgccaaaacg tatataaatt gaaaggggaa aattgagaga acttgcgac 240
catggctctt gtcttccata aagggggaact gggacatcca ctggagcaga gcacagattg 300
gcccagagc cccaagactc ccaactggcct ccgcagagggc cgacagtgt tctgctctgc 360
ggagattgtg gcttccctgt tagaaggaga ggagaacacc tgtggcaaac agaaaacaaa 420
ggaaaacaat ttaaagccaa aatttcaggc ttcaagggga gtaggctgtc tatatgaaa 480
ggagtcaatg aaaaaatcct tgaaagacag tgttgcctct aacaataaag atcagaatc 540
catgaaacat gaggatccca gtatcatatc catggaagat ggggtcccat atgttaatgg 600
ctcattaggt gaagtgactc catgccaca tgcaagaag gcgaatggcc caaactatat 660
tcagcctcaa aaaagacaga ccacttttga aagccaggat cgcaaggcag tgtcccctag 720
cagttctgaa aagagaagta agaatcctat ttctaggcca ttagaaggta agaagtcctt 780
aagtcttagt gcaagactc acaacatagg ctttgacaaa gacagctgcc atagtaccac 840
aaagacagaa gcttccacagg aagagcggtc tgattcaagc ggcctccat ctctcaagaa 900

```

```

atcaccaaaag gtctcatcca aggacactcg ggaatcaaaa actgatttct cactttctat 960
tagtaattcg tcagatgtga gtgctaaaaga taagcatgct gaagacaatg agaagcggtt 1020
ggcagccttg gaagcgaggc aaaaagcaaaa agaagtgcag aagaagctgg tgcataatgc 1080
tctggcaaat ttggatggtc atccagagga taagccaacg cacatcatct tcggttctga 1140
cagtgaatgt gaaacagagg agacatcgac tcaggagcag agccatccag gagaggaatg 1200
ggtgaaagag tctatgggta aaacatcagg gaagctgttt gatagcagtg atgatgacga 1260
atctgattct gaagatgaca gtaatatggtt caaaattaaa cctcagtttg agggcagagc 1320
tggacagaag ctcatggatt tacagtcgca ctttggcacc gatgacagat tccgatgga 1380
ctctcgattt ctgaaaactg acagtgaaga ggaacaggaa gaggtaaatg aaaaagaaac 1440
tgctgagaaa gaagagcttg ctgaaagaaa aaagaaaagcc ctgaatgttg tacaagtgt 1500
tttgcaaatc aactaagca attctacaaa cagaggaatca gtagctgcta agaaatttaa 1560
ggacatcata cattatgat caacgaagca agaccatgcc acttacgaaa gaaaaagaga 1620
tgataaacca aaagaaagt aagcaaaacg aaaaaagaaa agggaggaag ctgagaaact 1680
acctgaggtg tctaaagaaa tgtattataa tattgotatg gatctgaaag aaatattcca 1740
aactacaaaa tataccagtg aaaaggaaga gggcacaccc tggaaatgagg actgtggtaa 1800
agagaaacct gaggaatfc aggaccctgc agctctgacc agtgacgctg agcagcccag 1860
cgggttcacg tctcttttt ttgattcaga cactaaagac ataaaggaag agacctacag 1920
agttgaaaca gtgaaacctg gaaagattgt ctggcaggaa gacctcgtt tacaagacag 1980
cagttcagaa gaggaagatg ttactgaaga aacagatcac agaaactcca gtctggaga 2040
agcatatta ctgagaaaag agaccactag atttttcttt tctctaaaga atgatgaacc 2100
acttcaaggt tctgacttat tctggagagg agtaggaagt aatgatgaoa ggaactcttg 2160
ggaggccaga acaaccaacc tgcgtatgga ttgtcgaaag aaacataaag accgaaaaag 2220
gaaaaatgaaa ccaaaataat aaatgtcagc tgggtttgat actgaatgtg aacaaggctc 2280
acctaaaggaa actgaccagc aaaaacgttt tagctgacaa agaagaaatt tcagagtga 2340
ggaatttttaa aaatctggct gacggaatat cattctggtt gccacttttt tctgtggaac 2400
tctctgcat ttcttctaa gtaattactt caaaaattaa atccaacttc ttataaagga 2460
agaacaagat agtccttgaa aatacttttt gtatataatc tctttgcctt ctatctgag 2520
taactaatgg acatcttctc atgcaaggtt tatatgaagc ctttttaaat aaatgagtca 2580
aagcaaaaaa aaaaaaa 2597

```

```

<210> 39
<211> 2641
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4586187CB1

```

```

<400> 39
ctgggaagaa agctatcagc accaactcag aactctccac cttcagatca gacattctag 60
atctccgtca gcaacttcgt gagattacag aaaaaaccag caagaacaag gatacgctgg 120
agaagttaca ggcgagcggg gatgctctgg tggacaggca gagtcaattg aaagaaactt 180
tgggaataaa ctctttcttc atcaccactg taacaaaaac cctccaggcg tataatggct 240
atgtcacgaa tctgacgcaa gataccagcg tgctccaggg caatctgcag aaccaaatgt 300
attctcataa tgtggtcctc atgaacctca acaacctgaa cctgaccagc gtgcagcaga 360
ggaacctcat caogaatctg cagcggctctg tggatgacac aagccaggct atccagcga 420
tcaagaacga otttcaaaat ctgcagcagc tttttcttca agccaagaag gacacggatt 480
ggctgaagga gaaagtgcag agcttgacga cgctggctgc caacaactct gcgttggcca 540
aagccaacaa cgacacctg gaggatatga acagccagct caactcattc acaggtcaga 600
tggagaacat caccactatc tctcaagcca acgagcagaa cctgaaagac ctgcaggact 660
tacacaaaga tgcagagaat agaacagcca tcaagttcaa ccaactggag gaacgcttcc 720
agctctttga gacggatatt gtgaacatca tttagcaatat cagttacaca gccaccacc 780
tgcggagcgt gaccagcaat ctaaataaag tcaggaccac ttgcacagat accttacca 840
aacacacaga tgatctgacc tcttgaata atacctggc caacatccgt ttggattctg 900
tttctctcag gatgcaacaa gatttgatga ggtcagggtt agacactgaa gttagccaact 960
tatcagtgat tatggaagaa atgaagctag tagactccaa gcatggtcag ctcatcaaga 1020
attttacaat actacaaggt ccaccgggccc ccagggggtcc aagaggtgac agaggatccc 1080
agggaccccc tggcccaact ggcaacaagg gacagaaagg agagaagggg gagcctggac 1140
cacctggccc tgccgggtgag agaggcccaa ttggaccagc tgggtccccc ggagagcgtg 1200
gcggcaaaag atctaaaggc tcccagggcc ccaaaggctc cegtggttcc cctgggaaagc 1260
ccggccctca gggcccagct ggggaccagc gccccccggg cccaccaggc aaagagggac 1320
tccccggccc tcagggccct cctggcttcc agggacttca gggcacctgt ggggagcctg 1380
gggtgccttg acctcgggga ctgccaggct tgctgggggt accaggcatg ccaggcccca 1440
agggcccccc cggccctcct ggcccatacag gacccatcag gacgggtggt gccctggcc ctgcagaatg 1500
agccaacccc ggcaaccggag gacaatagct gcccgcctca ctggaagaac ttcaacagaca 1560
aatgctacta tttttcagtt gagaaagaaa tttttgagga tgcaaaagctt ttctgtgaag 1620

```

```

acaagtcttc acatcttgtt ttcataaaca ctagagagga acagcaatgg ataaaaaaaa 1680
agatggtagg gagagagagc cactggatcg gcctcacaga ctgagagcgt gaaaatgaat 1740
ggaagtggct ggatgggaca tctccagact acaaaaatg gaaagctgga cagccggata 1800
actgggggtca tggccatggg ccaggagaag actgtgctgg gttgatattat gctgggcagt 1860
ggaacgattt ccaatgtgaa gacgtcaata acttcatttg cgaaaaagac agggagacag 1920
tactgtcctc tgcattataa cggactgtga tgggatcaca tgagcaaatt ttcagctctc 1980
aaaggcaaaag gacactectt tctaattgca tcacctctc atcagattga aaaaaaaaaa 2040
gcaactgaaaa ccaattactg aaaaaaaaaat gacagctagt gttttttacc atccgtcatt 2100
acccaaagac ttgggaacta aaatgttccc cagggtgata tgctgatttt cattgtgcac 2160
atggactgaa tcacatagat tctcctcctg cagtaaccgt gcgattatac aaattatgtc 2220
ttccaaagta tggaaactc caatcagaaa aaggttatca ttggtcgttg agttatggga 2280
agaacttaag catatactgt gtaaacagtg ccatacattt ctaaaatccc aagtgttagga 2340
aaaaatagca gacatacaga tatataggcc aactattagt aataaatatga aatatactta 2400
aaagagcttt aaaaactttgt atttttgtac aaaaatatttg tcttttaciaa tttttttcct 2460
tttttttttt ttgtcatttt accgacataa tacatggagc caaagaaaac aataatggta 2520
ctaataaaaa ctctagggtt ttctgtcag atttaattct acccagtggc aaagaatttt 2580
ttcaattgtg gctttaaaaa aataaataaa tabacatgta tataatata aaaaaaaaaa 2640
a

```

```

<210> 40
<211> 914
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 401801CBI

```

```

<400> 40
cagagggtga ctctacatga tgcacaaatg tgatatgtct ttttgggtgaa gagcacgtga 60
tgaaaaacagt aaataactga gaatagcaca aagctactag ggactcagat gattcaata 120
ttgaagacta tgagtaatat taatcagcaa cttagtttgt tatcttcagt tatatgggag 180
gagtacatta ttctttgtta taggactacc tcacccttaa attgtaagtt ctttattagc 240
ttattgcatt ttccattctt aaagcagtag tttagtgttc tcttactgta tgacaattaa 300
aagtatactt aattgactac ataatgtgat agttaaaaaa tataatttaa gtagcttttt 360
gaaagctttg ctgtttcccc ccctttttgt atataaaagc attagttgtc attattcatg 420
tgttctcatt actttttaca aatgagaaca atgccttatg catgtttgta acaattacta 480
aaattttatg taaatttaac ctttattttt aattaatatg tgtaagata taacattatt 540
ttatctatta atatatgtat tttaatttac agggaaaacat ctttatgtat ggaggcagaa 600
ttgaaaacaaa tgatggcaat gtcacagatg aattatgggt ttttaacata catagtcagt 660
catggagtac aaaaactcct actgttcttg gacatggtca gcagtatgct gtggagggg 720
attcagcaca tattatggag ttggatagta gagatgttgt catgatcata atatttggat 780
attctgcaat atatggttat acaagcagca tacaggaata ccatactctg gagttactta 840
aaaattgtaa tttctttatt gattgggaat gtttttctct ttaataaaat cttcatatga 900
atttaaaaaa aaaa

```

```

<210> 41
<211> 1006
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1721842CE1

```

```

<400> 41
ggcaaaagaga actacaaatc ccagcgtcac ccgcggcctt gaagcccccgc cctgacaaa 60
ctgaagggtcc cggtaagcat cgcgtcagta cttatggcgc ctgcccgggtt gtggtgacga 120
aagcagttgc catggagtgg ctctgagtaa ccctgaggca gtgggagccc aagactggag 180
aggaagcgcac tgcggggagt atttccattt taaccggaaa caatccctga aaccacgga 240
atgaatgcct aatgggtggag tttcagccat cagtgcacagg ctgaaccocag actocaggg 300
cacctgcttg cacctttgaa tgatggcctg aactatgaac aaacgggact atatgaacac 360
ttcgggtacag gagccccctc ttgactactc cttcagaagc atccacgtca ttcaagatct 420
ggtaaatgag gagccaagga caggactacg accactgaag cgttcaaagt cggggaaatc 480
actgaccagc tccctgtggc tgaataacaa tgttctcaat gatctgagag acttcaacca 540
ggtggcttca cagctgttgg agcaccacaga gaacctggcc tggatcgacc tgccttttaa 600
tgacctgact tccattgacc ctgtcctaac aactttcttc aacctgagtg tccctatct 660

```

```

tcacggcaac agcatccagc gcctggggga ggtgaataag ctggctgtcc ttctcgggct 720
ccgtagcctg acactccatg ggaaccccat ggaggaagag aaagggata ggcaatatgt 780
gctgtgcacc ctgtccccta tcaccacggt cgacttcagt ggggtcaoca aagcagaccg 840
caccacagct gaagtctgga aacgcattga catcaagccc aagaaggcct ggaccaagca 900
gaatacactt tgaggctccc acgaccctag tagtcctaaa ggctaagca tagacagcat 960
ggtttgacaa taataaattt gagctgttga gcagaaaaaa aaaaaa 1006

```

```

<210> 42
<211> 2582
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1833221CB1

```

```

<400> 42
gttaaattta gtactgaatg cagccttttg ttgtttaaaa aatTTTTTTg aactcacagt 60
ctacatcagc atcagcatct gcgtcaccat ttcaatctgc atggatatgt gaatctgaga 120
taactcaggg agcagcctca agatcgcaga accagcaacg ggatcatgat tcaaaaagac 180
ctaaactttc ctgtacaaac tgtactacct cagctgggag aaatgttggg aatggtttaa 240
acacattatc agattcatct tggaggcata gtcaagttcc tagatcttca tcaatggtag 300
ttggatcatt tggaacagac ttaatgagag agaggagaga ttggagaga agaacagatt 360
cctctattag taatcttatg gattatagtc accgaagtgg tgatttcaca acttcatcat 420
atgttcaaga cagagttcct tcatattcac aaggagcaag accaaaagaa aactcaatga 480
gcactttaca gttgaataca tcatocacaa accaccaatt gccttctgaa catcagacca 540
tactaagttc tagggactcc agaaattctt taagatcaaa tttttcttca agagaatcag 600
aatcttcccg aagcaatcag cagcctggat tttcttacag ttcaagtaga gatgaagccc 660
caatcataag caattcagaa aggttggttt catctcaaag accatttcaa gaatcttctg 720
acaatgaagg tagggcgaca acgaggagat tgctgtcacg catagcttct agcatgtcat 780
ctactttttt ttcacgaaga tctagtcagg attccttgaa tacaagatca ttgaattctg 840
aaaattctta cgtttctcca agaattctga cagcttcaca gtcccgtagt aatgtaccat 900
cagcttctga agttcccgat aatagggcat ctgaagcttc tcagggattt cgatttctta 960
ggcgaagatg gggtttgtca tctcttagcc acaatcatag ctctgagtca gattcagaaa 1020
attttaacca agaattctgaa ggtagaataa caggaccatg gttatcttcc tcaacttagaa 1080
atagatgcac acctttgttc tctagaagga ggcgagaggg aagagatgaa tcttcaagga 1140
tacctacctc tgatcacatc tctagatctc atatttttag aagagaatca aatgaagtgg 1200
ttcaccttga agcacagaat gatcctcttg gagctgtctg caacagacca caagcatctg 1260
cagcatcaag cagtgcacac acaggtggct ctacatcaga ttccggctcaa ggtggaagaa 1320
atacaggaat atcagggatt ctctctgggt ccttattctg gtttgcagtc ccccagcac 1380
ttgggagtaa tttgaccgac aatgtcatga tcacagtaga tattattcct tcaggttgga 1440
attcagctga ttgtaaaagt gataaaacta aaagtgcgcc ttcaagagat ccagaaagat 1500
tgcagaaaat aaaaagagagc ctctttttag aggactcaga agaagaagaa ggtgacttat 1560
gtagaatttg tcaaatggca gctgcatcat catctaatth gctgatagag ccatgcaagt 1620
gcacaggaag tttgacagat gtccaccaag actgtatgaa aaagtggta caggccaaaa 1680
ttaactctgg ttcttcatta gaagctgtaa ccacctgtga actatgtaaa gagaagttgg 1740
agcttaacct ggaggatttt gatattcatg aactacatag agctcatgca aatgaacaag 1800
ctgagtatga gtttatcagc tctgggtctc acctagtggt gttattgcac ttgtgcgaac 1860
aaagcttttc tgatatgatg ggaaatacaa atgaaccaag cacacgtgtc cgatttatta 1920
accttgcaag aactcttcag gcacatatgg aagatctcga aacttcagag gatgattccg 1980
aagaagacgg agaccataac aggacatttg atattgccta acttcatata agacagatgg 2040
atgatctgtg aacataaagtg tttattaaaa atggcaatta aatataaatt acttttgtgg 2100
gggaatgcct aataaataca ttgactatat ataaaatgaa tatatacata cacatgtatg 2160
cctgtatata tatattcatt ctccagtggt gctgaattaa aattctgctg gactttttaa 2220
catagcaaat ccgatgttta taaactggta atcaaaaagg ttttttcttt taggtgagtg 2280
ggaaagtatt acccttggtt taaatatcta agcaatgcct atcaaccctt ttttgtgtta 2340
tgattactgt agtcatatth atgaaaaaag gtttgtgttt tactcttctg agtgagaaaa 2400
gtgggacaaa atatactttt gaaataaaat gctatattgg acctaattht tttttctttt 2460
aaaaatcctt aagttgcagt ctcaatttga taatcatttg cttccagtggt ttaaaaatta 2520
aaaaaagaat ggggagaagg ttatgagaag agcattatta agtttccaaa tttaatthtga 2580
at 2582

```

```

<210> 43
<211> 2849
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2041168CB1

<400> 43
acgtgaccaa gagctgacgt gtgcagaagt ccttcttctc ctggctgctg tccccgtctg 60
agtaccagct ccccactgcc ctgagggcgg gccggcctgc ggcggaggga aaaaggaaga 120
ggagaaggaa attgtcccga atccctgcag tcttctctgta ggttgccgca caacgccagg 180
caaaaagaaga ggaaggaaat taatcctaata cgggtggagggt cgatttgagg gtctgctgta 240
gcaggtggct ccgcttgaag cgaggggagga agtttccctcc gatcagtaga gattggaaag 300
attgtttggga gtggcacacc actagggaaa agaagaaggg gcgaactgct tgtcttgagg 360
aggccaaccc ccagaatcag ctcttgtggc cttgaagtgg ctgaagacga tcacctcca 420
caggcttgag ccagctcca cagccttcc ccccagcct gagtgaactac tctattcctt 480
ggctccctgag attgtcgggg acgattgcat gggctacgcc aggaaaagtag gctgggtgac 540
cgcagcctgg tgattggggc tggcgcctgc tattgcattt atagactgac taggggaaga 600
aaacagaaca aggaaaaaat ggcctgagggt ggatctgggg atgtggatga tgctggggac 660
tgtctcgggg tgcactggtct tgactggtct gatgatgatg atgacagcaa tgagagcaag 720
agtatagtat ggtaccacc ttgggctcgg attgggactg aagctggaac cagagctagg 780
gccagggcaa gggccagggc taccgggca cgtcgggctg tccagaaaag ggcctcccc 840
aattcagatg ataccgtttt gtcccctcaa gagctacaaa aggttctttg cttggttgag 900
atgtctgaaa agccttatat tcttgaagca gctttaattg ctctgggtaa caatgctgct 960
tatgcattta acagagatat tatctgtgat ctgggtggct tcccaattgt cgcaagatt 1020
ctcaatactc gggatcccat agttaaggaa aaggctttaa ttgtctgaa taacttgagt 1080
gtgaatgctc aaaatcagcg caggctttaa gtatacatga atcaagtgtg tgatgacaca 1140
atcacttctc gcttgaactc atctgtgcag cttgtcggac tgagatbgtc tacaatatg 1200
actgttacta atgagtatca gcacatgctt gctaattcca tttctgactt tttctgttta 1260
tttccagcgg gaaatgaaga aaccaaact caggttctga aactcctttt gaatttggt 1320
gaaaaatccag ccatgactag ggaactgctc agggcccaag taacctcttc actgggctcc 1380
ctctttaaata agaaggagaa caaagaagt attcttaaac ttcttgatcat atttgagaac 1440
ataaatgata atttcaaatg ggaagaaaat gaacctactc agaatacaatt cggtagagg 1500
tcactttttt tctttttaa aagaatttcaa gtgtgtgctg ataaggttct gggaaatgaa 1560
agtcaacctt attttttggg gaaagtaaaa gttggaaaat tcatggccaa acttgctgaa 1620
catatgttcc caaagagcca ggaatacac cttgattttg taatttagaa gcaacacaca 1680
ttgtaaaacta ttcattttct ccaccttgtt tatatggtaa aggaatcctt tcagctgcca 1740
gttttgaata atgaatatca tattgtatca tcaatgctga tatttaactg agttgggtct 1800
taggtttaag atggataaat gaatatcact acttgttctg aaaacatgtt tgttgccttt 1860
tatctcgtcg cctagattga aatattttgc tatttctct gcataagtga cagtgaacca 1920
atcactcatg agtaagctcc ctctctgcat tttcattgat ttaattttgt tatcatcaat 1980
aaaattgtat gttaatgctg gaaagaaaaa aagaagaaa gaaaaaacca tcctgtctcc 2040
tcagtttata atctagttgg agagataaga aacgtacaaa ccaaaagata acagaatctc 2100
tgaagcatgt actcattgtc agatgttccc tctgagagca cagaggaggc aaaagcttct 2160
gtgggatgtg ctagtoggct aaagcttcac agaggagggt gcaattgaaa atgagctctg 2220
aatggggtag ggtggttagg gaatttccatg agacaagaca aggggggcat ggtgtgagaa 2280
aggcatggaa gttaggaacc tcttccatg acaggagatc attctgctta gagtggagag 2340
tgtggagagt gggagtagat aattttggaa agctgggtga agccagtgtt ggagaattgt 2400
ttgaatatta tcccattgaa taccagagc cactaaaatc ttttttacta gaaaataatt 2460
gggtccata tgaagctctc tattactgag tagtgtcaat gagggtgtgg caaaatggag 2520
cctttcacat cctagttggg gccattttgt aatacagata taagccttaa actatgtaaa 2580
cocttgtcct aaggaagtaa ttgaataatt gcccaaagat tgtatgtatg aggctgttca 2640
tcccagcaat gtctaagcta gtaaaaattg gaaacaattt aagtatctag cacattggat 2700
tggttataaa gcaaggaaatg ttcacacagt aggatattat aagtatgctg atggaaatct 2760
atattgccag gaaaagctat tcattatgcg ttgtgaagtc agaaagtaaa aaagggtaga 2820
tagaagtatt cgaagtatag ttccatttt 2849

<210> 44
<211> 670
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2365794CB1

<400> 44
gaggcaagaa ttggccacga gggggcggc gggcatttct tccactgccc gtctgagggga 60
acgctaagta gtgtgtccgg cgccgtgttc cagctccgcg ttgttccgcg agaaaagcgag 120
aggccgagcc cgggctgggt cgatggccgc ggtgggtggc aagcgggaag ggccgccgtt 180

```

catcagcgag ggggcccgtgc ggggcaacgc gcccgtcctg gattattgcc ggacctcggg 240
gtcagcgctg tggggggcca cggccggcat cctcgccctc accggcctct accggttcat 300
cttctacctg ctgcctccg tctgtctctc cctgctctctc attctcaagg cgggaaggag 360
gtggaacaaa tatttcaaat caocggagacc tctctttaca ggaggcctca tggggggcct 420
cttcaacctac gtccctgttct ggaocgttct ctacggcatg gtgcacgtct actgaaatgg 480
gggcccgggg gactttttta aaaaaccaga togggaggac tgtggccagc aattaacacc 540
atgtagactt ccttagttct taagtggttg aatcgcctgc ttgttctgta acgttataaa 600
taatttatat ctgaagaagg agagcctgta atattcttca gattaaatga agcgtgagac 660
aaaaaaaaaa

```

```

<210> 45
<211> 2364
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2618452CB1

```

```

<400> 45
ctcaatgcc aacaggcacc ttctccacc gacaacgctg aaggccacag ggtccaccca 60
cacagcccca ccaatgatgc caaccaccag tgggaccagc caagcctcaa gctccttcaa 120
cacagccaaa acctctacat ccoctacattc acacacttcc tccacacacc atcctgaagt 180
caccocaaact tctatcacca acatcaccct caaccocacc agtataggaa cctggacacc 240
cgtggcccac accacctcgg ccaccagcag caggctaacc acacccttca ccacacattc 300
cccacctaca gggagcagtc coactctctc cacaggctct atgactgcaa catcctttca 360
gaccaccact tattatacac caccatcaca ccctcagacc acaacttcca ctcaagttcc 420
acctttctcc acctccttgg tgactccaag tactcacaca gtcactatca ctaccacac 480
acagatggcc actttctgct ccactccact aacgccaaca ggcaccgttc ctccaccaac 540
aacgctcaag gccacagggg ccaccacac agcccccacca atgacagtga ccaccagtgg 600
gaccagccaa acccacagct catcagcacc agctacagcc tcttcttctc tcatatctcc 660
ctcgtcttgg tctgtcttgg tgccctcagaa ctctagctca aggccaccgt catcacctat 720
caccacacaa ctcccccaact tgagttctgc aaccactcct gtttccacaa ctaatcagct 780
gtcctctctca ttttctccca gtccttctgc cccctctact gtttcttctt atgtgccctc 840
ctcccaactcc tctccccaga ctctcctgccc ttctgttggc acatcttctc ctctcgtgtc 900
cgccccctg cactccacaa cctgagctc ggggtcacc tctcattgt cactctacc 960
cacgactgca tcagtgtctg catctctctc ttttcttctc tctccagctg cctctactac 1020
cattagggcc actctcccc acactatctc ctctccttcc accctctctg ctctactccc 1080
catatccact gttaccgtgt ctccccccc atccagccac ctagcctcca gcaccattgc 1140
atttccgtcc acctgtcgc ccacggccag caccacacacc gccctgctc tctccttca 1200
gtccaccacc tcgcggtcca ctctctctac cacccgagtt cccacatcag gctttgtgtc 1260
actcacctgc ggggtgacgg gtatccccac ctctccagtc accaacctta ccaccagga 1320
ccctggctcc acctgtcgc ctaccacac gttctgacc agctccctca ctgccatgg 1380
aagcaccctc gcttctgccc cggtatcttc tctcgggaca cctacgccc cctcaccocg 1440
ggtctgcagt gtgcgggagc agcaggagga gatcacgttc aaggggtgca tggcgaactg 1500
gacggtaacc cgtgtgagg gcgctgcat ttcctgctc agcttcaaca tcatcacca 1560
gcaggtggat gcccgctgca gctgctgccc cccctccac tccatgagc agcagctgga 1620
gtgcccctgc cccgatccca gcacgcctgg ccgycggctc gtactcacc tcaggtgtt 1680
cagccactgc gtgtgcagct ctgtggcctg tggagactag cagggctcgt gctgtctctc 1740
ctggggctga aggactgcag atgacagaca ggaaaacacc caccagcccc ctcccgctt 1800
gtgccagcag ctgcttctcc ggtcaccagg cctggccccc aagtgccttg gccctggct 1860
ccctggggca ccggttggag aggggtgccc aagcaggggc tcagactacc acactcctgc 1920
agaccctgag ccagcagaga gggactgagg cggacagtgg tcacggacct ccaggcca 1980
cagggcactc ccgaccaccc ctgcccactg tccaacacct cccagccct gaacttggcc 2040
ccagccctgc tgggcccaga accctgcaga tgaagccaca gagcagcgc tcgaccagac 2100
ccatcagggg cgaggagggc acggaaacct gtgcccagat gggggcaaga ggcccagga 2160
gccaccagca cagagaagag gagatcccca gactcagggg gggcagaggg tggcagcag 2220
ggcagggcag ccgccccgc tcccagccag gcagaaggcc cccaccagca ccaccccat 2280
ccccagcag ctgtccttgg gagagggcgt caccocggtc gagactccaa ataaaccggg 2340
tcttgtcaag gcacaaaaaa aaaa

```

```

<210> 46
<211> 3600
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>

```

<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2622288CB1

<400> 46

```

gcagaggcgg cggggctcct cctcccgcct ctctctggcc tccccttcgg ggcctctcgc 60
gctaactgtg ctctccgggg gcctcccgcc tgctcccagc catggtggcc tggcgctcgg 120
cgttccttgt ctgcctcgct ttctccttgg ccacctgggt ccagcgagga tctggggact 180
ttgatgattt taacctggag gatgcagtga aagaaacttc ctcagtaaag cagccatggg 240
accacaccac caccaccaca accaataggg caggaaccac cagagctccg gcaaaaacct 300
caggtagtgg attggacttg gctgatgctt tggatgatca agatgatggc cgcaggaaac 360
cgggtatagg aggaagagag agatggaacc atgtaaccac caccaccaag agggcagtaa 420
ccaccagagc tcagcaaat actttaggaa atgattttga cttggctgat gccctggatg 480
atcgaaatga tcgagatgat ggccgcagga aaccaattgc tggaggagga ggtttttcag 540
acaaggatct tgaagacata gtagggggtg gagaatacaa acctgacaag ggtaaaagtg 600
atggccggta cggcagcaat gaccaccctg gatctggcat ggtggcagag cctggcacca 660
ttgccggggt ggccagcgcc ctggccatgg cctcatcagg tgcgctctcc agctacatct 720
cctaccagca gaagaagttc tgcttcagca ttcagcaggg tctcaacgca gactacgtga 780
agggagagaa cctggaagcc gtggtatgtg aggaaccoca agtgaatac tccacgttgc 840
acacgcagtc tcagagccg ccgcccggcc cgaaccagc ccgatctga gggccctgtc 900
cagctgcagg cctgcacaa atgcacaaat ctgtccacce ggctcccacc acccttcat 960
ttggaccgca agctgctgtg ctgctctgtg ccctcggctc ctgtttggtc tgagtttccc 1020
ggatgagctc tgggtgtttg tgagtttggg ttctctgccc tgccccaaagc gtgctgagac 1080
ttggtgcccc aattcaagag ccagctctga tagaaagcca gcaccagcct cgggagctgc 1140
tgagccacca actccaaag ccagcctgcc tccagcttta ctgagcacag gatgcggggg 1200
ccaagatgat gctgagggct gatgacattt atgcttaggg gacaagagtt tgaactcaag 1260
ggactgtgac cctgcacac tggagtggct catgtgtgca ggtttctgoc aatagacagc 1320
ccctgacagt ggctcaagg agctgcaggt ggggggctca gctgcaccc acttggagcc 1380
cctgcaagga ggaaccggc cagcaccag taacaccaca cacacgcagc acccaggatg 1440
atggtttcac ttcagctctc cccatcccag gttttatggt gctgggcttc cggagagccc 1500
tgccaagcgg aggtttcag tgatttaagt acaaacatgc atctgctgat agtctgct 1560
tgagagctta ggaatcttcc ggataagtat gaagcaattc gtaggcctgt ttcccatctg 1620
attccatagg gggctgggtg tggccttcgg gttgacatga gaaggctct tagcaatcat 1680
ttctgcaccg gagatgagtt ttatcctgtg ttggggagag gtgctcacc tccacctgt 1740
gtccctggtt ttgtagcaag agtgaccgat gtcagaacg agcatcaaag ccagaatcct 1800
gcttgtttgc ttaaaaatgt aattgggggc ggccgggggag gagaggggaa agagacattc 1860
gcttggttta gtgaaacgca ggtgactttg tagctctgtg gtcagcctac ttgtctgctc 1920
tgaggagagc tggctgggga gccatgctca ccgtggcaaa cacaggaacc ccatgactcg 1980
cccctcacc tggctggagc tgctgtgtt ggctggagc agagctgggt tcttggaatg 2040
ttcctttggc ccacatatgg ttctgtccc agggcccctg tctactgata gtcagtttgc tgtgtcagaa 2100
agaaccacat gctagggctc agggcccctg tetactgata gtcagtttgc tgtgtcagaa 2160
agcacttctg aaagcagata tgagtcacca gacaggcagg atcttcaaaa actcacgggc 2220
ctctttggtc tgcctatgag cccatgctg ttcataggtc gtcactgag cgggatgtgc 2280
tgctgagtg gatgagccaa ctccagtttc ttaaggaaac caotggaatc tgcagcccc 2340
acatgcatct gtcctaagca tgctctgtg togttttgca aacatgctg tggtgagggg 2400
tggctagttg tagccctgtg cgtctcaagg ctgctctgtg aggccattcc cagtgcgtgc 2460
ccttgagctc cttaccaccc ctttctctgc tggcccttt cagaaatgoc tctgctgggt gccatgaaag 2520
tggtggctg aagggggacc tgcagcactg cagaaatgoc tctgctgggt gccatgaaag 2580
aaagaaacct tggcctggtc tcgagaagct tccatgctt caggaagtta gtaagggtg 2640
ggttgcttgc aggattggcc tgtttccagg gccctcccaca ctocattggc agattgtgaa 2700
ctttgtcagg ctgtctcctc cctgatacca agtatgtcga gaaaccgatg ccccaccctc 2760
tggctgggtg tggccgggag gtggctatgg aggtatttgg catgctgtgc cgtctgccc 2820
ctggacagcg tgacctcagg ggttgtccac tttacctta tggtgaggcc tgtcggatgg 2880
ctaagtcctt gaaacctag agctgtgac tagaatatgt gctgtctgtg agaccgtgtt 2940
cccaggagca ctgactgcag ttgagagaga cccattttgc tctcccctac cgcccccgc 3000
cccgggtgct ttctgcacaa agcctagagc ctggcactca agcccaccgg tggcagctcc 3060
tagtgactgg acatgcttgg aagaccctc agcctctgt ttgcagaaag ttcatttcag 3120
gagcttctcc tcccacaga catcttacac ttgctcgaca ctggccactg cagaagctct 3180
gogggctctg gtcaccatgt gtctatctga aggttgcaat ggccagcatg ggcctgtccc 3240
aagcgagagg ggagacacag tggactgaaa ggactgggtg aaagtggcca atctctatca 3300
gcttaatttg gcagagaaaa tttgtaacaa ctctgagcac atgctgggtg aagtccagc 3360
tcaaggaaaag ataaagctgg gcggaaggag gtgtgctgtg cttctggggg gggaccaga 3420
ggggaggctc tgggacaggg gctggggttc agtgcaggg cctgaggaa gaaatgggga 3480
ctgatctcaa aattccagaa ttccctgtac atctgttcc gtgcttgtg ccaggtgtga 3540
cttgtaaact gcttagtgtt tgcattaaat aaaatggcac cgagcagaaa aaaaaaaaa 3600

```

<210> 47
<211> 1236

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2806595CB1

```

<400> 47
ttaatttccc .cgaaatcaga ctgctgcctt ggaccgggac agctcggggc ccccgagagc 60
tctagccgtc gaggagctgc ctggggacgt ttgccctggg gccccagcct ggcccgggtc 120
accctggcat gaggagatgg gcctgttgot cctgggtcccg ttgctcctgc tgcccggctc 180
ctaccggactg cccttctaca acggctteta ctactccaac agcgccaacg accagaacct 240
aggcaacggt catggcaaaag acctccttaa tggagtgaag ctggtgggtg agacaccoga 300
ggagaccctt ttcacctacc aaggggocag tttgatcctg ccctgcctct accgctacga 360
gccggccctg gtctccccgc ggcgtgtgcg tttcaaatgg tggaaactgt cgggaaacgg 420
ggccccagag aaggacgtgc tgggtggccat cgggctgagg caccgctcct ttggggacta 480
ccaaggccgc gtgcacctgc ggcaggacaa agagcatgac gtctcgctgg agatccagga 540
totgcccgtg gaggactatg ggcgttaccg ctgtgaggtc attgacgggc tggaggatga 600
aagcggctct gtggagctgg agctcggggg tgagatgcta acggggactg ggtgacactg 660
ggacctgaga gcagagggga gaggaccaga gaaaacatcc agacctctgt gcttttagaca 720
tttaaaagta cttaattctc aaaacaacce acatggaagc tactgttgtg accccoattt 780
tacaggtgag aaaactgagg cacagagagg tcaagtaact tacctaaggt cacacagctt 840
gtaaaccgaca gagctgggggt ctgaacccaa gcacccagcc tctagaatct gttcccctct 900
acctcctgta attcacatct cattcagaga gaggaaaaac agagctggtc ccacagctta 960
ttagagacag agctgagatt taagcaaggt tagcgggtaa cacaagcga tgaggcagcc 1020
cactgtgaga cgatggggagt ggtggggact gggcacactc ctgagccctt gtcctgtgcc 1080
cagggagctc ccacactact caggcccagc tgatgatgcc acgccagaat gcagacccca 1140
ctgccaaatt ttctggcttg acaagataag ctatatattt tatgtgagat ctccagattt 1200
ttatgtaaaa acctcctttt taaaaacaaa acaaaa

```

<210> 48
<211> 3081
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2850987CB1

```

<400> 48
gcccggccca cggcgggggc ggcggcggcg gagagagctg gctcagggcg tccgctaggc 60
tcggacgacc tgctgagcct cccaaaccgc ttccataagg ctttgccttt ccaacttcag 120
ctacagtgtt agctaagttt ggaaagaagg aaaaaagaaa atccctggggc cctttttctt 180
ttgttctttg ccaaagtcgt cgttttagtc tttttgccc aaggctgtgtt gtttttagag 240
gtgctatctc cagttccttg cactcctggt aacaagcacc tcagcgagag cagcagcagc 300
gatagcagcc gcagaagagc cagcgggggt gcctagtgtc atgaccaggg cgggagatca 360
caaccgccag agaggatgct gtggatcctt ggcggactac ctgacctctg caaaattcct 420
tctctacctt ggtcattctc tctctacttg gggagatcgg atgtggcact ttgcccgtgtc 480
tgtgtttctg gtagagctct atggaaacag cctccttttg acagcagtct acgggctggt 540
ggtggcaggg tctgttctgg tectgggagc catcatcggg gactgggtgg acaagaatgc 600
tagacttaaa gtggcccaga cctcgctggg ggtacagaat gtttcagtca tectgtgtgg 660
aatcatcctg atgatggttt tcttacataa acatgagctt ctgaccatgt accatggatg 720
ggttctcact tectgctata tectgatcat cactattgca aatattgcaa atttggccag 780
tactgtact gcaatcacia tccaaagggg ttggattggt gttgttcag gagaagacag 840
aagcaaaacta gcaaatatga atgccacaat acgaaggatt gaccagttaa ccaacatctt 900
agcccccatg gctgttggcc agattatgac atttggctcc ccagtcctcg gctgtggctt 960
tatttcggga tggaaacttg tatccatgtg cgtggagtac gtctgtctct ggaaggttta 1020
ccagaaaacc ccagctctag ctgtgaaagc tggctttaa gaagaggaaa ctgaaatgaa 1080
acagctgaat ttacacaaaag ataactgagcc aaaaccctg gagggaaact atctaattgg 1140
tgtgaaagac tctaacatcc atgagcttga acatgagcaa gaccctactt gtgctccca 1200
gatggctgag ccttccgta ccttccgaga tggatgggtc tctactaca accagcctgt 1260
gtttctggct ggcattgggtc ttgcttctct ttatatgact gtctgggct ttgactgcat 1320
caccacaggg tacgcctaca ctcagggact gagtgggtcc atcctcagta ttttgatggg 1380
agcatcagct ataactggaa taatgggaac tgtagctttt acctggctac gtcgaaaatg 1440
tggtttgggt cggacaggtc tgatctcagg attggcacag ctttctgtgt tgatctgtg 1500
tgtgatctct gtattcatgc ctggaagccc cctggacttg tccgtttctc cttttgaga 1560
tatccgatca aggttcattc aaggagagtc aattacacct accaagatac ctgaaattac 1620

```

```

aactgaaata tacatgtcta atgggtctaa ttctgctaatt attgtcccgg agacaagtec 1680
tgaatctgtg cccataatct ctgtcagtc gctgtttgca ggcgtcattg ctgctagaat 1740
cggctcttgg tcctttgatt taactgtgac acagttgtctg caagaaaatg taattgaaac 1800
tgaaagaggc attataaatg gtgtaacagaa ctccatgaac tatctcttg atctctgca 1860
ttcatcatg gtcatcctgg ctccaaatcc tgaagctttt ggttgcctcg tattgattc 1920
agtctccttt gtggcaatgg gccacattat gtatttccga tttgcccaaa atactctggg 1980
aaacaagctc tttgcttgcg gtctctgatgc aaaagaagt aggaaggaaa atcaagcaaa 2040
tacatctggt gtttgagaca gtttaactgt tgctatcctg ttactagatt atatagagca 2100
catgtgctta tttgtactg cagaattcca ataaatggct ggggtgtttt ctctgtttt 2160
accacagctg tgccttgaga actaaaagct gtttaggaaa cctaagtcag cagaaattaa 2220
ctgattaatt tccttatgt tgaggcatgg aaaaaaatt ggaaaagaaa aactcagttt 2280
aaatacggag actataatga taacactgaa ttcccctatt tctcatgagt agatacaatc 2340
ttacgtaaaa gagtgggttag tcacgtgaat tcagttatca tttgacagat tcttatctgt 2400
actagaatcc agatatgtca gttttctgca aaactcactc ttgttcaaga ctagctaat 2460
tatttttttg catcttagtt atttttaaaa acaaattctt caagtatgaa gactaaatt 2520
tgataactaa tattatcctt attgatccta ttgatcttaa ggtatttaca tgtatgtgga 2580
aaaacaaaac acttaactag aattctctaa taaggtttat ggtttagctt aaagagcacc 2640
ttgtattttt tattatcaga tggggcaaca tattgtatga agcatatgta gcacttcaca 2700
gcatggttat catgtaagct gcaggtagaa gcaaagctgt aaagtagatt tatcacaca 2760
tgactgcata cagacttcaa atatgtcaat agtttggcca tagaacctag aagccaaaag 2820
ccacacagaa gggcaagaat cccaatttaa ctcatgtat catcattagt gatctgtgtt 2880
gtagaacatg aggggtgtaag ccttcagcct ggcaagttac atgtagaag cccacacttg 2940
tgaaggtttt gttttacaaa tcaactgatt taacacactc aggtagaata tttttatttt 3000
tactgtttta taccagaag ttatttctac attgttctac agcaagaata ttcataaagg 3060
tggaccttgc aagtgcgtat a 3081

```

```

<210> 49
<211> 1825
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3557211CB1

```

```

<400> 49
cgtgttgaag gcatcagacc ctgacactga ggacgatcag ataatcttta aaattctaca 60
aggcccaaaa catggacatc tggagaacac aacaacaggt gaatttatoc atgagaatt 120
tagccaaaag gaottaaaaca gtaagactat tctttacatc ataaacccat ctttggaggt 180
aaattcagat accgtggaat ttcaaatcat ggaccccaca ggyaactcgg ccactcctca 240
aattttggaa ctcaagtggc ctcatattga atggctcacag accgaatata tctgtgagaa 300
tgtgggtttg ttgcccttgg aaattatcag aaggggatat tccatggact cggcctttgt 360
gggtataaag gtcaaccaag tgtcagctgc agttggaaaa gatttcaccc tgattccatc 420
taaactgatt cagtttgacc caggaatgtc aactaagatg tggaaatag caattacctc 480
tgacggatta gaggaagatg atgaggtctt tgaagtaatt ctgaaactcc ctgtgaaatg 540
agttcttggc acaaagacaa aagctgcagt gaaaattttg gactcaaaag gaggacaatg 600
ccatccttca tattcctcca accaaagcaa gcacagcaca tggggagaag gcatttggca 660
tctgtgccc ccagggtctt cctcatccac cacttctggt tcctttcatc tggaaagaag 720
acctcttcca tcttccatgc agctagcagt catcagggga gacaccctgc ggggctttga 780
ttctacagat ctttctcaaa ggaagcttag gaccctggg aatggcaaaa cagttcgtcc 840
atcctctggt tatagaaatg gaacagacat catctataat tatcatggga tagtttctt 900
gaaactggag gatgacagtt tcccaactca caaaaaggaag gccaaagtat ccatcattag 960
tcagccacaa aagacaatca aagtggcaga actgcctcaa gcagataagg tggaaatccac 1020
aactgactca cacttcccca gacaggacca gttgcctca tttccaaaga actgcaactc 1080
ggaaattaaag ggactcttcc attttgaaga aggcattccag aagctgtatc agtgcaatgg 1140
gatcgcctgg aaagcctgga gtcccaaac caaggatgtg gaagacaaat cctgtccagc 1200
cgggtggcac cagcactcag gctactgtca catcttgatc acagagcaga aaggcacctg 1260
gaatggcggc gcccaagctt gcagggaaac atacctgggc aacctgtaa ctgtattctc 1320
caggcagcac atgctgtggc tctgggacat tgggtgggaga aagtcctttt ggataggttt 1380
gaacgaccaa gtgcatgctg gccactggga gtggatcggg ggtgaacctg ttgccttcac 1440
caatgggaga agagggccct ctccacgctc caagcttggg aagagctgtg ttttggttca 1500
aagacaaggg aaatggcaaa caaaagactg taggagagcc aaacctcata attatgtgtg 1560
ttccagaaaa ctctaaatat aacagaccct acagggggcc acctggagtt tgtcacctat 1620
ttattcagag gatctgtgaa tattgtctca tagaaaacaa atgtttatga ttgagtggtt 1680
atacctttgt gattctgtct agtgaaaatg ggacattttt aatagtgcca gaaagattga 1740
taaataaata ttttttacia gataagatac aatttttgta totcaatacc ttttaaaaa 1800
aatgccagca gtattaaana aaaaa 1825

```

<210> 50
 <211> 1712
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 4675668CB1

<400> 50
 ctttcttcag tccccacgtg cgatccttcc cggcaacttt ttcgagaaaa atgcccaaat 60
 tcaaggcggc ccgtgggggtg ggggggtcagg aaaaacatgc gcccttgccc gatcagatcc 120
 tggctgggaa tgcggtgctg gcggggtcc gggagaagcg gcggggtcgc gggacaggag 180
 aagcggagga agagtatgtg gggccccggc tgagccgacg gattttgcag caagcacggc 240
 agcaacagga ggaactcgag gccgagcatg ggaactggga caagcccgcg gcgccgcggg 300
 aacgcaccac gccgctgggt ccaagaatgc ctcaggatgg atcagatgac gaggcacagg 360
 agtggccccac cctggagaag gctgccacaa tgacagcagc gggccatcat gcagaggttg 420
 ttgtggacct tgaggatgag cgtgccatag agatgttcat gaacaagaac cctcctgcca 480
 ggccaccctt ggctgacatc atcatggaga agctgactga gaagcagaca gaggttgaga 540
 cagtcatgtc agaggtgtcg ggttccctta tgccccagct ggacccccgg gtccctagaag 600
 tgtacagggg ggtccgggag gtattatcta agtaccgcag tggaaaactg cccaaggcat 660
 ttaagatcat cctgcactc tccaactggg agcaaactct ctacgtcaca gagccggagg 720
 cctggactgc agctgccatg taccaggcca ccaggatttt tgctctaac ctgaaggaaac 780
 gcatggccca gcgcttctac aaccttgtcc tgctccctcg agtacgagat gacgttgctg 840
 aatacaaacg actcaacttc catctctaca tggctctcaa gaaggccctt ttcaaacctg 900
 gagcctggtt caaagggatc ctgattccac tgtgcgagtc tggcacttgt accctccggg 960
 aagccatcat tgtgggtagc atcatcacca agtgcctccat cctgtgttg cactccagtg 1020
 cggccatgct gaaaattgct gagatggaat acagcggtyc caacagcatc ttcttgcgac 1080
 tgctgctgga taagaagtat gcactgcctt accgggtgct ggatgcctta gtcttccact 1140
 tcttggggtt ccggacagag aagcgtgaac tgctgtgct gtggcaccag tgcttccctga 1200
 ctttgggtcca gcgctacaag gccgacttgg ccacagacca gaaagaggcc ctottagaac 1260
 tgctccggct gcagccccat ccacagctat cgcgccgaaat caggcgtgag cttcagagtg 1320
 cagtcccccg cgatgtggaa gatgttccca tcaccgtgga gtgaggaaaa cagtcagctg 1380
 tcttggccaa aggggttttg aaggacacca agacccccgt tggtgactga agatgacact 1440
 gagctttaat ggctgaagac ccagatcagg gcagtgcag atcacagga catctgtggc 1500
 tcccagttca ggacaggaag gactgagggt ctggctggtt cctctctcca ttctaggccc 1560
 ttatccctgt ttagttctga gagccaactt gagataccat atgctagcat tcccagtccc 1620
 cagctggggc ttggtgtgag tactttttct atggctattg tgtcaggtea ctgtggataa 1680
 aggcaaaagc agatatttat tgaaaaaaaa aa 1712

【**手続補正書**】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【**提出日**】平成13年8月14日(2001.8.14)

【**手続補正1**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】特許請求の範囲

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【**特許請求の範囲**】

【**請求項1**】 単離されたポリペプチドであって、

a) SEQ ID NO:1乃至SEQ ID NO:25 (SEQ ID NO:1 - 25) からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、

b) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有する自然発生のアミノ酸配列と、

c) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、

d) SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むことを特徴とする単離されたポリペプチド。

【**請求項2**】 SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択された請求項1の単離されたポリペプチド。

【**請求項3**】 請求項1のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。

【**請求項4**】 SEQ ID NO:26 - 50からなる一群から選択された請求項3の単離されたポリヌクレオチド。

【**請求項5**】 請求項3のポリヌクレオチドに機能的に結合されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチド。

【**請求項6**】 請求項5の組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞。

【**請求項7**】 請求項5の組換えポリヌクレオチドを含む遺伝子組換え生

物。

【請求項8】 請求項1のポリペプチドを作製する方法であって、

a) 前記ポリペプチドの発現に好適な条件の下で、請求項1のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に結合されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞を培養するステップと、

b) そのように発現したポリペプチドを回収するステップとを含むことを特徴とする請求項1のポリペプチドの作製方法。

【請求項9】 請求項1のポリペプチドに特異的に結合する単離された抗体。

【請求項10】 単離されたポリヌクレオチドであって、

a) SEQ ID NO:26 - 50からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、

b) SEQ ID NO:26 - 50からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と少なくとも90%の配列同一性を有する自然発生のポリヌクレオチド配列と、

c) 前記a)に相補的なポリヌクレオチド配列と、

d) 前記b)に相補的なポリヌクレオチド配列と、

e) 前記a) - d)のRNA等価物とで構成される一群から選択されたポリヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチド。

【請求項11】 請求項10のポリヌクレオチドの少なくとも60個の連続するヌクレオチドを含む単離されたポリヌクレオチド。

【請求項12】 サンプルにおいて、請求項10のポリヌクレオチド配列を有する標的ポリヌクレオチドを検出する方法であって、

a) 前記サンプルにおいて、前記標的ポリヌクレオチドと相補的な配列を含む少なくとも16個の連続するヌクレオチドを含むプローブと前記サンプルとをハイブリダイズするステップであって、前記プローブと前記標的ポリヌクレオチドとによってハイブリダイゼーション複合体が形成される条件の下で、前記プローブが前記標的ポリヌクレオチドと特異的にハイブリダイズする、該ステップと、

b) 前記ハイブリダイゼーション複合体の存在の有無を検出し、存在する場合には随意選択でその収量を測定するステップとを含むことを特徴とする標的ポリヌクレオチドの検出方法。

【請求項13】 前記プローブが少なくとも30個の連続するヌクレオチドを含むことを特徴とする請求項12に記載の方法。

【請求項14】 前記プローブが少なくとも60個の連続するヌクレオチドを含むことを特徴とする請求項12に記載の方法。

【請求項15】 有効量の請求項1のポリペプチド及び医薬的に容認できる賦形剤を含む医薬品組成物。

【請求項16】 機能的EXMAD（細胞外マトリックス及び接着関連タンパク質である精製されたポリペプチド）の発現の低下に関連する疾患やその症状の治療方法であって、請求項15の医薬品組成物をそのような治療が必要な患者に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

【請求項17】 請求項1のポリペプチドのアゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、

- a) 請求項1のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、
- b) 前記サンプルのアゴニスト活性を検出するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項18】 請求項17のスクリーニング方法によって同定されたアゴニスト化合物及び医薬的に容認できる賦形剤を含む医薬品組成物。

【請求項19】 機能的EXMADの発現の低下に関連する疾患やその症状の治療方法であって、請求項18の医薬品組成物をそのような治療が必要な患者に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

【請求項20】 請求項1のポリペプチドのアンタゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、

- a) 請求項1のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、
- b) 前記サンプルのアンタゴニスト活性を検出するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項21】 請求項20のスクリーニング方法によって同定されたアンタゴニスト化合物及び医薬的に容認できる賦形剤を含む医薬品組成物。

【請求項22】 機能的EXMADの過剰な発現に関連する疾患やその症状の治療方法であって、請求項21の医薬品組成物をそのような治療が必要な患者に

投与することを含むことを特徴とする治療方法。

【請求項23】 請求項4の配列を含む標的ポリヌクレオチドの発現量を効果的に変化させる化合物をスクリーニングする方法であって、

- a) 前記標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、
- b) 前記標的ポリヌクレオチドの発現の変化を検出するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項24】 請求項2のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項25】 サンプルにおいて、請求項10のポリヌクレオチド配列を有する標的ポリヌクレオチドを検出する方法であって、

- a) ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法を用いて、前記標的ポリヌクレオチド質若しくはその断片を増幅するステップと、
- b) 増幅した前記標的ポリヌクレオチド若しくはその断片の存在の有無を検出し、存在する場合には随意選択でその収量を測定するステップとを含むことを特徴とする標的ポリヌクレオチドの検出方法。

【請求項26】 前記ポリペプチドが、SEQ ID NO:1-25からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有する、請求項15の医薬品組成物。

【請求項27】 請求項1のポリペプチドに特異的に結合する化合物をスクリーニングする方法であって、

- (a) 好適な条件下で、請求項1のポリペプチドを少なくとも1つの検査化合物と結合させるステップと、
- (b) 請求項1のポリペプチドと前記検査化合物との結合を検出して、請求項1のポリペプチドと特異的に結合する化合物を同定するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項28】 請求項1のポリペプチドの活性を調節する化合物をスクリーニングする方法であって、

- (a) 請求項1のポリペプチドの活性が許容される条件下で、請求項1のポリペプチドを少なくとも1つの検査化合物と結合させるステップと、

(b) 前記検査化合物の存在下で、請求項1のポリペプチドの活性を評価するステップと、

(c) 前記検査化合物の存在下での請求項1のポリペプチドの活性と、前記検査化合物の不在下での請求項1のポリペプチドの活性とを比較するステップとを含み、

前記検査化合物の存在下での請求項1のポリペプチドの活性の変化が、請求項1のポリペプチドの活性を調節する化合物を示唆することを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項29】 検査化合物の毒性を評価する方法であって、

(a) 核酸を含む生物学的サンプルを前記検査化合物で処置するステップと、

(b) 請求項10のポリヌクレオチドのポリヌクレオチド配列若しくはその断片を含む前記生物学的サンプルの標的ポリヌクレオチドと、請求項10のポリヌクレオチドの連続する少なくとも20のヌクレオチドを含むプローブとでハイブリダイゼーション複合体が形成される条件下で、前記処置した生物学的サンプルの核酸を、前記プローブとハイブリダイズさせるステップと、

(c) ハイブリダイゼーション複合体の収量を検定するステップと、

(d) 前記処置した生物学的サンプルのハイブリダイゼーション複合体の量と未処置の生物学的サンプルのハイブリダイゼーション複合体の量とを比較するステップとを含み、

前記処置した生物学的サンプルのハイブリダイゼーション複合体の量の変化が、検査化合物の毒性を示唆することを特徴とする評価方法。

【請求項30】 生物学的サンプルにおいて、EXMADの発現に関連する疾患若しくは症状を診断するための検査であって、

(a) 前記生物学的サンプルと請求項9の抗体とが結合して抗体とポリペプチドの複合体を形成する条件下で、該生物学的サンプルと請求項9の抗体とを結合させるステップと、

(b) 前記複合体を検出するステップとを含み、

前記複合体の存在が前記生物学的サンプルにおける前記ポリペプチドの存在と相関することを特徴とする診断用検査。

【請求項31】 前記抗体が、

- (a) キメラ抗体、
- (b) 一本鎖抗体、Fab断片、
- (c) F(ab')₂断片、または
- (d) ヒト化抗体であることを特徴とする請求項9の抗体。

【請求項32】 請求項9の抗体及び容認できる賦形剤を含む組成物。

【請求項33】 患者に効果的な量の請求項32の組成物を投与することを含む、EXMADの発現に関連する疾患または症状を診断する方法。

【請求項34】 前記抗体が標識されていることを特徴とする請求項32の組成物。

【請求項35】 患者に効果的な量の請求項34の組成物を投与することを含む、EXMADの発現に関連する疾患または症状を診断する方法。

【請求項36】 請求項9の抗体の特異性を有するポリクローナル抗体を作製する方法であって、

(a) 抗体反応を引き出せる条件下で、SEQ ID NO:1-25からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドまたはそれらの免疫原性断片で動物を免疫するステップと、

(b) 前記動物から抗体を単離するステップと、

(c) 前記ポリペプチドで前記単離した抗体をスクリーニングし、前記SEQ ID NO:1-25からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドに特異的に結合するポリクローナル抗体を同定するステップとを含むことを特徴とするポリクローナル抗体作製方法。

【請求項37】 請求項36の方法で作製された抗体。

【請求項38】 請求項37の抗体及び好適な担体を含む組成物。

【請求項39】 請求項9の抗体の特異性を有するモノクローナル抗体を作製する方法であって、

(a) 抗体反応を引き出せる条件下で、SEQ ID NO:1-25からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドまたはそれらの免疫原性断片で動物を免疫するステップと、

- (b) 前記動物から抗体産生細胞を単離するステップと、
- (c) 前記抗体産生細胞と不死化細胞とを融合してモノクローナル抗体産生ハイブリドーマ細胞を作製するステップと、
- (d) 前記ハイブリドーマ細胞を培養するステップと、
- (e) 前記SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドに特異的に結合する培養モノクローナル抗体から単離するステップとを含むことを特徴とするモノクローナル抗体作製方法。

【請求項40】 請求項39の方法によって作製されたモノクローナル抗体。

【請求項41】 請求項40の抗体及び好適な担体を含む組成物。

【請求項42】 Fab発現ライブラリのスクリーニングから得られることを特徴とする請求項9の抗体。

【請求項43】 組換え免疫グロブリンライブラリのスクリーニングから得られることを特徴とする請求項9の抗体。

【請求項44】 サンプルにおいて、SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドを検出する方法であって、

(a) 請求項9の抗体と前記ポリペプチドとが特異的に結合可能な条件下で、前記抗体をサンプルでインキュベートするステップと、

(b) 特異的な結合を検出するステップとを含み、

前記特異的な結合が、前記サンプルにおけるSEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドの存在を示唆することを特徴とする検出方法。

【請求項45】 サンプルからSEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有するポリペプチドを精製する方法であって、

(a) 請求項9の抗体と前記ポリペプチドが特異的に結合可能な条件下で、前記抗体をサンプルでインキュベートするステップと、

(b) 前記サンプルから前記抗体を分離して、SEQ ID NO:1 - 25からなる一群から選択されたアミノ酸配列を有する精製されたポリペプチドを得るステップとを含むことを特徴とする精製方法。

- 【請求項46】 SEQ ID NO:1のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項47】 SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項48】 SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項49】 SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項50】 SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項51】 SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項52】 SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項53】 SEQ ID NO:8のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項54】 SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項55】 SEQ ID NO:10のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項56】 SEQ ID NO:11のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項57】 SEQ ID NO:12のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項58】 SEQ ID NO:13のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項59】 SEQ ID NO:14のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。
- 【請求項60】 SEQ ID NO:15のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプチド。

チド。

【請求項61】 SEQ ID NO:16のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項62】 SEQ ID NO:17のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項63】 SEQ ID NO:18のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項64】 SEQ ID NO:19のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項65】 SEQ ID NO:20のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項66】 SEQ ID NO:21のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項67】 SEQ ID NO:22のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項68】 SEQ ID NO:23のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項69】 SEQ ID NO:24のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項70】 SEQ ID NO:25のアミノ酸配列を含む請求項1のポリペプ

チド。

【請求項71】 SEQ ID NO:26のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。

【請求項72】 SEQ ID NO:27のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。

【請求項73】 SEQ ID NO:28のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。

【請求項74】 SEQ ID NO:29のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。

- 【請求項75】 SEQ ID NO:30のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。
- 【請求項76】 SEQ ID NO:31のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。
- 【請求項77】 SEQ ID NO:32のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。
- 【請求項78】 SEQ ID NO:33のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。
- 【請求項79】 SEQ ID NO:34のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。
- 【請求項80】 SEQ ID NO:35のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。
- 【請求項81】 SEQ ID NO:36のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。
- 【請求項82】 SEQ ID NO:37のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。
- 【請求項83】 SEQ ID NO:38のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。
- 【請求項84】 SEQ ID NO:39のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。
- 【請求項85】 SEQ ID NO:40のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。
- 【請求項86】 SEQ ID NO:41のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。
- 【請求項87】 SEQ ID NO:42のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。
- 【請求項88】 SEQ ID NO:43のポリヌクレオチド配列を含む請求項10のポリヌクレオチド。
- 【請求項89】 SEQ ID NO:44のポリヌクレオチド配列を含む請求項10

のポリヌクレオチド。

【請求項90】 SEQ ID NO:45のポリヌクレオチド配列を含む請求項10

のポリヌクレオチド。

【請求項91】 SEQ ID NO:46のポリヌクレオチド配列を含む請求項10

のポリヌクレオチド。

【請求項92】 SEQ ID NO:47のポリヌクレオチド配列を含む請求項10

のポリヌクレオチド。

【請求項93】 SEQ ID NO:48のポリヌクレオチド配列を含む請求項10

のポリヌクレオチド。

【請求項94】 SEQ ID NO:49のポリヌクレオチド配列を含む請求項10

のポリヌクレオチド。

【請求項95】 SEQ ID NO:50のポリヌクレオチド配列を含む請求項10

のポリヌクレオチド。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

					International Application No PCT/US 00/12811	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER						
IPC 7	C12N15/12	C07K14/78	C07K14/47	C12N15/63	A01K67/027	
	C07K16/18	C12Q1/68	A61K38/17	G01N33/68		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
B. FIELDS SEARCHED						
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)						
IPC 7	C07K	C12N	A01K	C12Q	G01N	
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)						
EMBL, EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.	
X	DATABASE EMBL [Online] Accession number A1188216, 14 October 1998 (1998-10-14) ROBERT STRAUSBERG: "qd66g12.x1 Soares testis NHT Homo sapiens cDNA clone" XP002146658 the whole document				3,5-8, 10-14	
A	WO 99 00410 A (INCYTE PHARMACEUTICALS, INC.) 7 January 1999 (1999-01-07) the whole document				1-17,20, 23	

	-/--					
<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) "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 "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				Date of mailing of the international search report		
6 September 2000				22 12 2000		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016				Authorized officer MONTERO LOPEZ B.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No PCT/US 00/12811

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>DATABASE EMBL [Online] Accession number AF151838, 1 June 1999 (1999-06-01) XP002146659 the whole document & LAI C.-H. ET AL.: "Identification of novel human genes evolutionarily conserved in Caenorhabditis elegans by comparative proteomics" GENOME RESEARCH, vol. 10, no. 5, May 2000 (2000-05), pages 703-713,</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<p>1-17,20, 23</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/US 00/12811
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 16 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 composition.
2. Claims Nos.: 18, 19, 21, 22
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.:
1-23 (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.: 18, 19, 21, 22

Present claims 18, 19, 21 and 22, directed to agonists and antagonists relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is not to be found, however, for any specific example of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, no search has been carried out for claims 18, 19, 21 and 22.

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: 1-23 partially

Polypeptide comprising SEQ ID NO:1, variants and fragments thereof, antibody binding to it; polynucleotide of SEQ ID NO:26, variants thereof, cell and transgenic organism comprising the same; probes derived from the polynucleotide and use thereof in a diagnostic method; pharmaceutical composition comprising the polypeptide and its therapeutic use; use of the polypeptide in screening assays for agonists, antagonists and compounds capable of altering the expression of the polynucleotide; therapeutic use of the agonists and antagonists.

2. Claims: 1-23 partially

Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:2 and 27

3. Claims: 1-23 partially

Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:3 and 28

4. Claims: 1-23 partially

Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:4 and 29

5. Claims: 1-23 partially

Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:5 and 30

6. Claims: 1-23 partially

Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:6 and 31

7. Claims: 1-23 partially

Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:7 and 32

8. Claims: 1-23 partially

Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:8 and 33

9. Claims: 1-23 partially

Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:9 and 34

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

10. Claims: 1-23 partially
Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:10 and 35
11. Claims: 1-23 partially
Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:11 and 36
12. Claims: 1-23 partially
Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:12 and 37
13. Claims: 1-23 partially
Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:13 and 38
14. Claims: 1-23 partially
Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:14 and 39
15. Claims: 1-23 partially
Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:15 and 40
16. Claims: 1-23 partially
Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:16 and 41
17. Claims: 1-23 partially
Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:17 and 42
18. Claims: 1-23 partially
Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:18 and 43
19. Claims: 1-23 partially
Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:19 and 44
20. Claims: 1-23 partially
Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:20 and 45

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

21. Claims: 1-23 partially

Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:21 and 46

22. Claims: 1-23 partially

Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:22 and 47

23. Claims: 1-23 partially

Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:23 and 48

24. Claims: 1-23 partially

Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:24 and 49

25. Claims: 1-23 partially

Idem as subject 1 for SEQ ID NOs:25 and 50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 00/12811

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9900410 A	07-01-1999	US 5872234 A	16-02-1999
		AU 8160898 A	19-01-1999
		EP 0988318 A	29-03-2000

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 K 38/00		A 6 1 P 1/00	
38/17		1/04	
45/00		1/16	
48/00		1/18	
A 6 1 P 1/00		3/10	
1/04		5/00	
1/16		5/14	
1/18		5/16	
3/10		5/38	
5/00		7/00	
5/14		7/04	
5/16		7/06	
5/38		7/08	
7/00		9/00	
7/04		9/10	
7/06			1 0 1
7/08		11/00	
9/00		11/06	
9/10		13/02	
	1 0 1	13/08	
11/00		13/12	
11/06		15/00	
13/02		15/08	
13/08		15/10	
13/12		15/14	
15/00		17/00	
15/08		17/02	
15/10		17/16	
15/14		19/00	
17/00		19/02	
17/02		19/04	
17/16		19/06	
19/00		19/10	
19/02		21/00	
19/04		21/04	
19/06		25/00	
19/10		25/02	
21/00		25/04	
21/04		25/08	
25/00		25/14	
25/02		25/16	
25/04		25/18	
25/08		25/24	
25/14		25/28	
25/16		27/02	
25/18		29/00	

- (72)発明者 タング、ワイ・トム
アメリカ合衆国カリフォルニア州95118・
サンノゼ・ランウィックコート 4230
- (72)発明者 ラル、ブリーティ
アメリカ合衆国カリフォルニア州95054・
サンタクララ・ラスドライブ 2382
- (72)発明者 ユエ、ヘンリー
アメリカ合衆国カリフォルニア州94086・
サニーベイル・ルイスアベニュー 826
- (72)発明者 ボーゲン、マライア・アール
アメリカ合衆国カリフォルニア州94577・
サンレアンドロ・サンティアゴロード
14244
- (72)発明者 リュ、デュング・アイナ・エム
アメリカ合衆国カリフォルニア州95136・
サンノゼ・パークベルモントプレイス 55
- (72)発明者 アジムザイ、ヤルダ
アメリカ合衆国カリフォルニア州94545・
ハイワード・ロックスプリングスドライブ
2045

专利名称(译)	细胞外基质和粘附相关蛋白		
公开(公告)号	JP2002543785A	公开(公告)日	2002-12-24
申请号	JP2000616346	申请日	2000-05-10
[标]申请(专利权)人(译)	洞察Genomics公司		
申请(专利权)人(译)	洞察基因组公司		
[标]发明人	バンドマンオルガ ヒルマンジェニファーエル タングワイトム ラルプリーティ ユエヘンリー ボーグンマライアアール リュデュングアイナエム アジムザイヤルダ		
发明人	バンドマン、オルガ ヒルマン、ジェニファー・エル タング、ワイトム ラル、プリーティ ユエ、ヘンリー ボーグン、マライア・アール リュ、デュング・アイナ・エム アジムザイ、ヤルダ		
IPC分类号	A01K67/027 A61K31/711 A61K31/715 A61K35/76 A61K38/00 A61K38/17 A61K45/00 A61K48/00 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P1/18 A61P3/10 A61P5/00 A61P5/14 A61P5/16 A61P5/38 A61P7 /00 A61P7/04 A61P7/06 A61P7/08 A61P9/00 A61P9/10 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/02 A61P13/08 A61P13/12 A61P15/00 A61P15/08 A61P15/10 A61P15/14 A61P17/00 A61P17/02 A61P17/16 A61P19 /00 A61P19/02 A61P19/04 A61P19/06 A61P19/10 A61P21/00 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/02 A61P25/04 A61P25/08 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/24 A61P25/28 A61P27/02 A61P29 /00 A61P31/04 A61P31/10 A61P31/12 A61P31/18 A61P33/00 A61P33/02 A61P33/10 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/00 A61P37/08 A61P39/00 A61P43/00 C07K14/47 C07K14/78 C07K16/18 C12N1 /15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12N15/12 C12P21/02 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33 /15 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/566 G01N37/00		
CPC分类号	A01K2217/05 A61K38/00 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P1/18 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/02 A61P13/08 A61P13/12 A61P15/00 A61P15/08 A61P15/10 A61P15/14 A61P17/00 A61P17/02 A61P17 /16 A61P19/00 A61P19/02 A61P19/04 A61P19/06 A61P19/10 A61P21/00 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/02 A61P25/04 A61P25/08 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/24 A61P25/28 A61P27 /02 A61P29/00 C07K14/47 C07K14/78		
FI分类号	A01K67/027 A61K31/711 A61K35/76 A61K45/00 A61K48/00 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P1/18 A61P3/10 A61P5/00 A61P5/14 A61P5/16 A61P5/38 A61P7/00 A61P7/04 A61P7/06 A61P7/08 A61P9 /00 A61P9/10 A61P9/10.101 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/02 A61P13/08 A61P13/12 A61P15/00 A61P15/08 A61P15/10 A61P15/14 A61P17/00 A61P17/02 A61P17/16 A61P19/00 A61P19/02 A61P19 /04 A61P19/06 A61P19/10 A61P21/00 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/02 A61P25/04 A61P25/08 A61P25/14 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/24 A61P25/28 A61P27/02 A61P29/00 A61P29/00.101 A61P31/04 A61P31/10 A61P31/12 A61P31/18 A61P33/00 A61P33/02 A61P33/10 A61P35/00 A61P35 /02 A61P37/00 A61P37/08 A61P39/00 A61P43/00.105 A61P43/00.121 C07K14/47 C07K16/18 C12N1 /15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53. M G01N33/566 G01N37/00.102 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.A A61K37/02 A61K37/12 A61K37/20		

