

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003 - 270

(P2003 - 270A)

(43)公開日 平成15年1月7日(2003.1.7)

(51) Int. Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト* (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 6 1 K 35/76	2 G 0 4 5
A 6 1 K 35/76		39/00	H 4 B 0 2 4
39/00		39/395	Z 4 B 0 6 3
39/395		48/00	4 B 0 6 4
48/00		A 6 1 P 35/00	4 B 0 6 5
審査請求 未請求 請求項の数 21 O L (全227数) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2001 - 306811(P2001 - 306811)

(22)出願日 平成13年10月2日(2001.10.2)

(31)優先権主張番号 特願2000 - 304155(P2000 - 304155)

(32)優先日 平成12年10月3日(2000.10.3)

(33)優先権主張国 日本(JP)

(31)優先権主張番号 特願2001 - 121452(P2001 - 121452)

(32)優先日 平成13年4月19日(2001.4.19)

(33)優先権主張国 日本(JP)

特許法第30条第 1 項適用申請有り

(71)出願人 596094371

伊東 恭悟

佐賀県三養基郡基山町けやき台2 - 25 - 9

(72)発明者 伊東 恭悟

佐賀県三養基郡基山町けやき台2丁目25番地
9号

(72)発明者 山田 亮

福岡県小郡市三国ヶ丘2 - 113

(74)代理人 100088904

弁理士 庄司 隆

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 腫瘍抗原

(57)【要約】

【課題】 ヒト肺癌由来の細胞株から、細胞傷害性T細胞により認識される分子(腫瘍抗原)を見い出すこと。

【解決手段】 ヒト肺癌患者から、HLA - A 2 4と腫瘍抗原ペプチドとを認識して活性化されるHLA - A 2 4拘束性腫瘍特異的細胞傷害性T細胞(GK - CTL)を樹立し、この腫瘍特異的細胞傷害性T細胞に認識され得る腫瘍抗原をコードする遺伝子を、遺伝子発現クローニング法を用いて、ヒト肺癌由来細胞株11 - 18のcDNAライブラリーから単離・同定し、さらに、得られた遺伝子にコードされる腫瘍抗原に基づいて、該腫瘍抗原のエピトープを有するペプチドを見出した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド。

【請求項2】 配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドからなる医薬。

【請求項3】 配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを含有する癌ワクチン。

【請求項4】 肺癌または腎癌の治療に用いる請求項2または3に記載の医薬または癌ワクチン。

【請求項5】 配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを含有する細胞傷害性T細胞の誘導剤。

【請求項6】 配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを使用することを特徴とする細胞傷害性T細胞の誘導方法。

【請求項7】 配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖。

【請求項8】 配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードするポリヌクレオチドであって、配列表の配列番号767から配列番号774のいずれか1に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖。

【請求項9】 配列番号767から配列番号774のいずれか1に記載のポリヌクレオチドであって、該ポリヌクレオチドがコードするポリペプチドが細胞傷害性T細胞を誘導するおよび/または細胞傷害性T細胞により認識される、ポリヌクレオチドまたはその相補鎖。

【請求項10】 請求項7から9のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖とストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションするポリヌクレオチド。

【請求項11】 請求項7から10のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖を含有する組換えベクター。

【請求項12】 組換えベクターが発現組換えベクターである請求項11に記載の組換えベクター。

【請求項13】 請求項11または12に記載の組換えベクターを導入されてなる形質転換体。

【請求項14】 請求項12に記載の組換えベクターを導入されてなる形質転換体を培養する工程を含む、請求項11に記載のペプチドの製造方法。

【請求項15】 請求項11に記載のペプチドを免疫学的に認識する抗体。

【請求項16】 請求項11に記載のペプチドおよび/またはHLA-A24と相互作用して少なくともHLA-A24拘束性細胞傷害性T細胞による該ペプチドの認識

*を増強する化合物、および/または請求項7から10のいずれか1項に記載のポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用してその発現を増強する化合物の同定方法であって、請求項1に記載のペプチド、請求項7から10のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖、請求項11若しくは12に記載の組換えベクター、請求項13に記載の形質転換体、または請求項15に記載の抗体のうちの少なくとも1つを用いることを特徴とする方法。

【請求項17】 請求項16に記載の方法により得られる化合物。

【請求項18】 請求項11に記載のペプチドの少なくとも1つに対するHLA-A24拘束性細胞傷害性T細胞による認識を増強する化合物、または請求項7から10のいずれか1項に記載のポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用してその発現を増強する化合物。

【請求項19】 請求項11に記載のペプチド、請求項7から10のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖、請求項11または12に記載の組換えベクター、請求項13に記載の形質転換体、請求項15に記載の抗体、および請求項17または18に記載の化合物のうちの少なくとも1つを含有することを特徴とする癌治療に用いる医薬組成物。

【請求項20】 請求項11に記載のペプチドまたは請求項7から10のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドを定量的あるいは定性的に測定する方法。

【請求項21】 請求項16または20に記載の方法に使用する試薬キットであって、請求項11に記載のペプチド、請求項7から10のいずれか1項に記載のポリヌクレオチド、請求項11若しくは12に記載の組換えベクター、請求項13に記載の形質転換体、または請求項15に記載の抗体を少なくとも1つ以上含んでなる試薬キット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な腫瘍抗原に関し、さらに詳しくは腫瘍特異的細胞傷害性T細胞により認識されるペプチド、該ペプチドをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖、該ポリヌクレオチドまたはその相補鎖を含有する組換えベクター、該組換えベクターを含む形質転換体、該ペプチドに対する抗体、該ペプチドあるいは該ポリヌクレオチドまたはその相補鎖と相互作用を有する化合物、該ペプチドからなる細胞傷害性T細胞の誘導剤、これらの1種以上を含む医薬組成物、該ペプチドの製造方法、該ペプチドまたは該ポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用を有する化合物の同定方法、該ペプチドを用いる細胞傷害性T細胞の誘導方法、該ペプチドまたは該ペプチドをコードしているポリヌクレオチドの測定方法、並びに該同定方法若しくは該測定方法に使用する試薬キットに関する。

【0002】

【従来の技術】生体における癌の排除には免疫系、特に細胞傷害性T細胞(Cytotoxic T Lymphocyte)が重要な役割を果たしている。癌患者の腫瘍局所には腫瘍細胞に対して傷害活性を示す細胞傷害性T細胞の浸潤が認められている(Arch. Surg., 126:200~205, 1990)。この腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞の標的分子(腫瘍抗原)は、メラノーマにおいて初めて発見された。腫瘍細胞内で生成された腫瘍抗原は、細胞内で分解されて8乃至11個のアミノ酸からなるペプチド(腫瘍抗原ペプチド)になり、主要組織適合性抗原であるヒト白血球抗原(HLA)分子と結合して腫瘍細胞表面上に提示される。細胞傷害性T細胞はHLAと腫瘍抗原ペプチドとからなる複合体を認識して腫瘍細胞を傷害する。すなわち、細胞傷害性T細胞はHLA拘束性に腫瘍細胞を認識する。

【0003】HLAは細胞膜抗原であり、ほとんど全ての有核細胞上に発現している。HLAはクラスI抗原とクラスII抗原に大別されるが、細胞傷害性T細胞により抗原ペプチドと共に認識されるHLAはクラスI抗原である。HLAクラスI抗原はさらにHLA-A、HLA-B、HLA-C等に分類され、ヒトでは有核細胞がそれぞれ異なった量のHLA-A、HLA-B、またはHLA-Cを有している。また、その遺伝子は多型性に富むことが報告されている。例えば、HLA-AにはA1、A2、A24、およびA26等の、HLA-BにはB8、B27、およびB46等の、HLA-CにはCw3やCw6等の多型が存在する。そのため、それぞれのヒトが有するHLAの型は必ずしも同一ではない。また、細胞傷害性T細胞はHLAクラスI抗原と腫瘍抗原ペプチドとの複合体を認識するとき、HLAの型をも認識する。その上、HLAに結合可能な抗原ペプチドには、HLAの型(type)ごとにその配列にモチーフ(規則的配列)があることが知られている。

【0004】近年、細胞傷害性T細胞により認識される腫瘍抗原をコードする多くの遺伝子が、ヒトの癌細胞のcDNAから同定されている(Science, 254:1643~1647, 1991)(J. Exp. Med., 183:1185~1192, 1996)(J. Immunol., 163:4994~5004, 1999)。例えば、HER/neu(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:432~436, 1995)、変異cdk(Science, 269:1281~1284, 1995)、そして変異CASP-8(J. Exp. Med., 186:785~793, 1997)等がその例としてあげられるが、これらは増殖性細胞および悪性形質転換体中に含まれる。

【0005】また、腫瘍拒絶抗原遺伝子、およびT細胞抗原レセプター(TCR)を含む特異免疫に関与する分子が、過去10年において、メラノーマ、食道癌、およ

びその他の癌で同定されてきており、進行癌または転移性癌においてペプチドによる特異的免疫療法が検討されてきている。

【0006】現在欧米では、腫瘍抗原ペプチド投与することにより癌患者の体内の細胞傷害性T細胞を活性化させる癌ワクチン療法の開発がなされており、メラノーマ特異的腫瘍抗原については臨床試験における成果が報告されている。例えば、メラノーマ抗原gp100ペプチドをメラノーマ患者に皮下投与し、インターロイキン-2(IL-2)を静脈注射投与することにより、42%の患者で腫瘍の縮小が認められている(Nature Medicine, 4:321, 1998)。このように腫瘍抗原は、ワクチンとして利用することにより、有効な癌治療効果を期待できる。

【0007】しかしながら、同定されている腫瘍抗原はメラノーマ由来のものが多く、発病頻度の高い上皮性の癌や腺癌由来の腫瘍抗原についての報告は少ない。また、癌の多様性を考えると、全ての癌細胞において同一の腫瘍抗原が同程度発現されているとは考えられない。もちろん、単一の腫瘍抗原を用いて細胞傷害性T細胞を活性化させる癌ワクチン療法によっても、該腫瘍抗原を有する癌の治療効果は得られる。しかし、癌の治療において特異的な細胞傷害性T細胞を惹起し、かつ癌の多様性に対応して高い治療効果を得るためには、癌の多様性に応じた数多くの新たな腫瘍抗原を発見し利用することが重要である。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明が解決しようとする課題は、腺癌、および上皮性の癌、例えば大腸癌や肺癌の患者の特異的免疫療法に有用な、細胞傷害性T細胞に認識される新規な腫瘍抗原を見い出して提供することである。

【0009】具体的には少なくともHLA-A24拘束性細胞傷害性T細胞により認識されるペプチドを提供することである。さらに詳しくは、HLA-A24拘束性細胞傷害性T細胞により認識されるペプチド、該ペプチドをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖、該ポリヌクレオチドまたはその相補鎖を含有する組換えベクター、該組換えベクターを含む形質転換体、該ペプチドに対する抗体、該ペプチドあるいは該ポリヌクレオチドまたはその相補鎖と相互作用を有する化合物、該ペプチドからなる細胞傷害性T細胞の誘導剤、これらの1種以上を含む医薬組成物、該ペプチドの製造方法、該ペプチドまたは該ポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用を有する化合物の同定方法、該ペプチドを用いる細胞傷害性T細胞の誘導方法、該ペプチドまたは該ペプチドをコードしているポリヌクレオチドの測定方法、並びに該同定方法若しくは該測定方法に使用する試薬キットを提供することである。

【0010】

【課題解決のための手段】本発明者らは、HLA-A24と腫瘍抗原ペプチドとを認識して活性化されるHLA-A24拘束性腫瘍特異的細胞傷害性T細胞(GK-CTL)を、肺癌患者由来の腫瘍浸潤リンパ球(Tumour-Infiltrating Lymphocyte)(TIL)から樹立し、この腫瘍特異的細胞傷害性T細胞に認識され得る腫瘍抗原をコードする遺伝子を、遺伝子発現クローニング法を用いて、ヒト肺癌細胞株11-18(HLA-A2402/0201)のcDNAライブラリーから単離・同定し、さらに、得られた遺

伝子にコードされる腫瘍抗原に基づいて、該腫瘍抗原のエピトープを有するペプチドを見い出して、本発明を完成した。

【0011】すなわち本発明は、(1)配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド、(2)配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドからなる医薬、(3)配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを含有する癌ワクチン、(4)肺癌または腎癌の治療に用いる前記(2)または(3)の医薬または癌ワクチン、(5)配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを含有する細胞傷害性T細胞の誘導剤、(6)配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを使用することを特徴とする細胞傷害性T細胞の誘導方法、(7)配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖、(8)配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードするポリヌクレオチドであって、配列表の配列番号767から配列番号774のいずれか1に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖、(9)配列番号767から配列番号774のいずれか1に記載のポリヌクレオチドであって、該ポリヌクレオチドがコードするポリペプチドが細胞傷害性T細胞を誘導するおよび/または細胞傷害性T細胞により認識される、ポリヌクレオチドまたはその相補鎖、(10)前記(7)から(9)のいずれかのポリヌクレオチドまたはその相補鎖とストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションするポリヌクレオチド、(11)前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチドまたはその相補鎖を含有する組換えベクター、(12)組換えベクターが発現組換えベクターである前記(11)の組換えベクター、(13)前記(11)または(12)の組換えベクターを導入されてなる形質転換体、(14)前記(12)の組換えベクターを導入されてなる形質転換体を培養する工程を含む、前記(1)のペプチドの製造方法、(15)前記(1)のペプチドを免疫学的に認識す

る抗体、(16)前記(1)のペプチドおよび/またはHLA-A24と相互作用して少なくともHLA-A24拘束性細胞傷害性T細胞による該ペプチドの認識を増強する化合物、および/または前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用してその発現を増強する化合物の同定方法であって、前記(1)のペプチド、前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチドまたはその相補鎖、前記(11)若しくは(12)の組換えベクター、前記(13)の形質転換体、または前記(15)の抗体のうちの少なくとも1つを用いることを特徴とする方法、(17)前記(16)の方法により得られる化合物、(18)前記(1)のペプチドの少なくとも1つに対するHLA-A24拘束性細胞傷害性T細胞による認識を増強する化合物、または前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用してその発現を増強する化合物、(19)前記(1)のペプチド、前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチドまたはその相補鎖、前記(11)または(12)の組換えベクター、前記(13)の形質転換体、前記(15)の抗体、および前記(17)または(18)の化合物のうちの少なくとも1つを含有することを特徴とする癌治療に用いる医薬組成物、(20)前記(1)のペプチドまたは前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチドを定量的あるいは定性的に測定する方法、(21)前記(16)または(20)の方法に使用する試薬キットであって、前記(1)のペプチド、前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチド、前記(11)若しくは(12)の組換えベクター、前記(13)の形質転換体、または前記(15)の抗体を少なくとも1つ以上含んでなる試薬キット、からなる。

【0012】

【発明の実施の形態】(腫瘍抗原遺伝子の同定)本発明者らは、日本人の多数においてみられるHLA-A分子の型であるHLA-A24と腫瘍抗原ペプチドとを認識して活性化されるHLA-A24拘束性腫瘍特異的細胞傷害性T細胞を、既報(J. Immunol., 163:4994~5004, 1999)に記載の方法で、肺癌患者由来の腫瘍浸潤リンパ球(Tumour-Infiltrating Lymphocyte)(TIL)から樹立した。以下、この細胞をGK-CTLと呼ぶ。このGK-CTLに認識され得る腫瘍抗原をコードする遺伝子を、遺伝子発現クローニング法を用いて、ヒト肺癌細胞株である11-18細胞(HLA-A2402/0201)のcDNAライブラリーから単離・同定した。さらに、得られた遺伝子にコードされる腫瘍抗原に基づいて、該腫瘍抗原のエピトープを有するペプチドを見い出した。

【0013】本明細書においてペプチドとは、ペプチド結合または修飾されたペプチド結合により互いに結合し

ている2個またはそれ以上のアミノ酸を含む物質を意味し、蛋白質、ポリペプチド、オリゴペプチド等を包含する。以降、アミノ酸配列を表記する場合、1文字にて表記する場合と3文字にて表記する場合がある。

【0014】また、腫瘍抗原とは腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞に認識されるおよび/または細胞傷害性T細胞を誘導し得る、腫瘍細胞が有する蛋白質、ポリペプチド、またはペプチドを意味する。また腫瘍抗原ペプチドとは、該腫瘍抗原が腫瘍細胞内で分解されて生じるペプチドであり、HLA分子と結合して細胞表面上に提示されることにより細胞傷害性T細胞に認識されるおよび/または細胞傷害性T細胞を誘導し得るペプチドを意味する。さらに、腫瘍抗原が有する腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞に認識されるおよび/または細胞傷害性T細胞を誘導し得るアミノ酸配列の部位を腫瘍抗原エпитープ(腫瘍抗原決定基)という。

【0015】ここで、「認識する(recognize)」とは、認識するものが、認識される対象を他のものと見分けて認知し、例えば認知した対象に結合することを意味する。特に、本明細書において、細胞傷害性T細胞(以下、CTLと略称することもある)が腫瘍細胞あるいは腫瘍抗原ペプチドを認識するとは、CTLがHLAにより提示された腫瘍抗原ペプチドにT細胞受容体を介して結合することを意味する。「活性化する」とは、ある活性若しくは作用を有するものまたは状態を、さらに増強するまたは作動させることを意味する。特に、本明細書において、CTLが活性化するとは、CTLがHLAにより提示された抗原を認識することにより、例えばIFN- γ を産生すること、あるいはCTLが認識した標的細胞に対し細胞傷害性を示すことを意味する。「誘導する」とは、ある活性若しくは作用をほとんど持たないものまたは状態から、該活性若しくは該作用を発生させることを意味する。特に、本明細書において、抗原特異的なCTLを誘導するとは、インビトロあるいはインビボにおいて、ある抗原を特異的に認識するCTLを分化および/または増殖させることを意味する。また、本明細書において細胞傷害性T細胞の誘導剤とは、ある抗原を特異的に認識するCD8陽性T細胞が存在しないあるいは非常に低い割合でしか存在しない状態から、該抗原を認識する細胞傷害性T細胞が非常に多い割合で存在するような状態へと変化させる作用を示す薬剤を意味する。

【0016】(腫瘍抗原遺伝子の単離・同定)本発明に係る腫瘍抗原をコードする遺伝子の単離・同定は、後述する実施例に詳細に示したように、11-18細胞のcDNAとHLA-A2402cDNAとをCOS-7細胞に共遺伝子導入し、該導入遺伝子が発現された細胞のうち、GK-CTLからのIFN- γ 産生を促進するものを選択することにより行った。その結果、GK-CTLによりHLA-A24拘束性に認識される遺伝子産物

をコードする7種類のcDNAクローン、すなわちクローン5、クローン114、クローン50、クローン83、クローン111、クローン96、およびクローン122が得られた。

【0017】得られたcDNAクローンの塩基配列をダイデオキシヌクレオチドシーケンシング法により決定した。また、クローン114については、その塩基配列と部分的に相同性を有するクローン19-5-114が得られた。これらの塩基配列を配列表の配列番号767~774に記載した(下記の表1を参照)。これらの塩基配列について、GenBank等の既存のデータベースに対して相同性検索を行ったところ、下記に示すような遺伝子と相同性はあるものの、これらは新規な塩基配列を有するcDNAであった。見い出された相同性の高いヒト由来遺伝子の塩基配列および推定アミノ酸配列は開示されているものの、これらが腫瘍抗原をコードしているという報告はない。

【0018】クローン5の塩基配列は、GenBank(アクセッション番号:Y17151、AF104943、AF085692、AF085690、AF009670、NM_003786)に登録されたMRP3遺伝子(Multidrug Resistance-associated Protein 3)のものと同じ高い相同性が認められた。MRP3遺伝子は、ABC(ATP-binding cassette)トランスポーターに属し、その機能として多剤耐性への関与が報告されている。

【0019】クローン114の塩基配列は、GenBankにアクセッション番号:AF131846として登録されている機能未知の遺伝子であるクローン25028と部分的に相同性が認められた。クローン114は3648bpの塩基からなり、その3側の塩基配列はAF131846の塩基配列の第197番目~1676番目と相同であるが、その他の塩基配列には相同性はない。また、クローン19-5-114の塩基配列第185番目以降は、クローン114の塩基配列第2861番目以降と、またAF131846の塩基配列第907番目~1676番目と相同であるが、第1~第184番目はこれらと相同性は認められない。したがって、クローン114とクローン19-5-114とは選択的スプライシング変異体(alternative splicing variant)または同一ファミリーの別遺伝子であると考えられる。

【0020】クローン50の塩基配列は、GenBank(アクセッション番号:AK000393)に登録されている機能未知の遺伝子であるKIAA4184(ヒトcDNA FLJ20386f1s)のものと同じ高い相同性が認められた。しかしクローン50には多型や変異のある可能性がある。

【0021】クローン83の塩基配列は、GenBank

kにアクセッション番号：AB024745として登録されている機能未知の遺伝子であるFe65L2と相同性が認められた。クローン83は4200bpの塩基よりなり、塩基配列第158番目～第566番目が、AB024745の塩基配列第1番目～第409番目と相同であるが他の塩基配列には相同性は認められなかった。

【0022】クローン111の塩基配列は、GenBankにアクセッション番号：AF093250、AJ130894として登録されている機能未知の遺伝子であるp38IP(p38 Interacting Protein)のものと同様性が認められた。クローン111は2952bpの塩基よりなり、塩基配列第8番目～第579番目が、AJ130894の塩基配列第38番目～第854番目と相同であるが他の塩基配列には相同性は認められなかった。

【0023】クローン96の塩基配列は、GenBank(アクセッション番号：NM_006527、Z71188)に登録されたHBP遺伝子(Hairpin-Binding Protein, histone)のものと同様であった。HBP遺伝子は、RNA結合蛋白質としてヒストンmRNA前駆体のプロセシングへの関与が報告されているが、腫瘍抗原としての報告はなされていない。

【0024】クローン122は、GenBank(アクセッション番号：NM_006007、AF062347、AF062346)に登録された機能未知のZFN216遺伝子(Zinc Finger Protein 216)の新規選択的スプライシング変異体(alternative splicing variant)である。クローン122は2004bpの塩基よりなり、塩基配列第232番目～第2004番目は、NM_006007の塩基配列第653番目～2425番目と同一であるが、5'末端側の塩基配列が異なる。

【0025】以下、クローン5、クローン114、クローン19-5-114、クローン50、クローン83、クローン111、クローン96、およびクローン122を、それぞれ遺伝子1、遺伝子2、遺伝子3、遺伝子4、遺伝子5、遺伝子6、遺伝子7、および遺伝子8と称することもある。また遺伝子1～8の遺伝子産物をそれぞれ遺伝子産物1～8と呼ぶ。

【0026】これら8つの遺伝子は腫瘍抗原をコードする遺伝子であり、上記のように細胞で発現させると、HLA-A24拘束性のCTLにより認識され、該CTLを活性化できる。これら各遺伝子がコードするアミノ酸配列を、各遺伝子毎にフレーム1(FL1)、フレーム2(FL2)、およびフレーム3(FL3)の全読み取り枠について推定した。その結果得られた5個以上のアミノ酸からなるペプチドを、FL1、FL2、およびFL3についてそれぞれ、クローン5は配列表の配列番号18～24、配列番号25～79、および配列番号80

～117；クローン114は配列表の配列番号118～175、配列番号176～232、および配列番号233～289；クローン19-5-114は配列表の配列番号290～304、配列番号305～321、および配列番号322～332；クローン50は配列表の配列番号333～344、配列番号345～350、および配列番号351～365；クローン83は配列表の配列番号366～406、配列番号407～437、および配列番号438～479；クローン111は配列表の配列番号480～529、配列番号530～572、および配列番号573～611；クローン96は配列表の配列番号612～631、配列番号632～663、および配列番号664～675；並びにクローン122は配列表の配列番号676～702、配列番号703～732、および配列番号733～766；に記載した。

【0027】(腫瘍抗原ペプチドの同定)腫瘍抗原をコードする上記遺伝子から腫瘍抗原ペプチドを得るために、上記遺伝子1～8がコードするアミノ酸配列、並びに上記遺伝子と高い相同性を有するMRP3、HBP、およびZFNの遺伝子産物のアミノ酸配列に基づいてペプチドを合成した。HLAに結合可能な腫瘍抗原ペプチドには、HLAの各型に応じて、そのアミノ酸配列にモチーフ(規則的配列)があることが知られている。そこで、HLA-A24に結合し得るペプチドについて、既報[Kawano K. et al., Cancer Res. 60:3550-3558(2000)] [Ibe M. et al., Immunogenetics 44:233-241(1996)]に記載の方法により、9merまたは10merのペプチドを設計し合成した。

【0028】合成した各ペプチドを、HLA-A2402を遺伝子導入したC1R細胞にパルスし、この細胞とGK-CTLとを共に培養して該GK-CTLから産生されるIFN- γ を測定し、これを指標にしてGK-CTLにより認識されるペプチドの選択を行った。合成したペプチドのうち、17種類のペプチド(配列表の配列番号1～17)(表1)が、GK-CTLにより認識され、GK-CTLのIFN- γ 産生を促進した。GK-CTLによって認識される上記17種類のペプチドのうち、MRP3由来の4種類、クローン114由来の1種類、クローン19-5-114由来の1種類、クローン50由来の2種類のペプチドについて、CTL活性化作用の用量依存性を検討したところ、いずれも用量依存的にGK-CTLにより認識され、該GK-CTLのIFN- γ 産生を促進した。また、MRP3由来の4種類、クローン114由来の2種類、クローン50由来の2種類、クローン83由来の2種類、クローン111由来の1種類、クローン96由来の1種類のペプチドについて、癌患者から得た末梢血単核細胞からCTLを誘導し得るかを検討したところ、これらのペプチドはいずれも

癌患者から得た末梢血単核細胞から、標的細胞を認識してIFN- γ の産生を促進し且つ該標的細胞を傷害することが可能なCTLをインビトロで誘導した。すなわち、本発明において、HLA-A24拘束性にCTLを誘導および/または活性化することのできる17種類の腫瘍抗原ペプチドを得ることができた。さらに、MRP3由来のペプチドで誘導された上記CTLによる標的細

*胞の認識が、該標的細胞のMRP3発現に関連することを見出し、上記CTLは該CTLの誘導に用いたペプチドを特異的に認識することにより、該ペプチドを発現する腫瘍細胞を傷害することを確認した。

【0029】

【表1】

番号	ペプチド	アミノ酸配列	配列表の配列番号
P 1	MRP3-503	LYAWEPSFL	配列番号 1
P 2	MRP3-692	AYVPQAWI	配列番号 2
P 3	MRP3-765	VYSDADIFL	配列番号 3
P 4	MRP3-1293	NYSVRYRPGI	配列番号 4
P 5	114-1-275	IYGGFWFFPI	配列番号 5
P 6	114-3-54	IFQTNMDSL	配列番号 6
P 7	50-1-767	VFLPCDSWNL	配列番号 7
P 8	50-2-383	MFKEPVEVL	配列番号 8
P 9	83-2-974	LYTFGVLLNL	配列番号 9
P10	83-2-1056	FFLATLLIGL	配列番号 10
P11	83-3-297	SFKHSFAYTL	配列番号 11
P12	83-3-301	SFAYTLNFIL	配列番号 12
P13	111-3-815	KYCVLVWAI	配列番号 13
P14	96-3-380	KYLKLSSEL	配列番号 14
P15	96-3-412	IFSCLSGGL	配列番号 15
P16	ZFN-20	FYGNPRTNGM	配列番号 16
P17	ZFN-189	DYKAEAAKI	配列番号 17

【0030】(ペプチド)本発明に係るペプチドは、ヒト肺癌細胞株11-18から得られた上記遺伝子1~8のいずれか1がコードするペプチドであり、好ましくは配列表の配列番号1~766、さらに好ましくは配列表の配列番号1~17のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドである。これらのペプチドは、HLA-A24拘束性の抗原特異的なCTLに認識されるので、該CTLを誘導および/または活性化する腫瘍抗原として使用できる。また、これらのペプチドは、腫瘍抗原エピトープを特定して腫瘍抗原ペプチドを得るための材料として使用できる。例えば、これらのペプチドのアミノ酸配列に基づいて、例えばHLA-A24結合モチーフに適合するものを設計し、該設計されたペプチドからHLA-A24拘束性CTLに認識されるものを選択することにより得られる。当該ペプチドは、HLA-A24と結合して抗原提示細胞表面上に提示され、かつCTLにより認識される腫瘍抗原エピトープとしての性質を有するものであればよく、少なくとも約5個以上、好ましくは約7個以上、さらに好ましくは9個乃至10個のアミノ酸残基からなるペプチドである。特に好ましくは、配列表の配列番号1~17のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドである。

ドであり、配列表の配列番号18に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号5に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、クローン114のFL2にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号230に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号6に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、クローン19-5-114のFL3にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号322に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号7または配列番号8に記載のアミノ酸配列からなるペプチドはそれぞれ、クローン50のFL1またはFL2にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号344または配列番号347に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号9または配列番号10に記載のアミノ酸配列からなるペプチドはクローン83のFL2にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号427に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号11または配列番号12に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、クローン83のFL3にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号447に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号13に記載のアミノ酸配列からなるペプチドはクローン111のFL3にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号606に記載のアミノ酸配列

【0031】配列表の配列番号1、配列番号2、配列番号3、または配列番号4に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、クローン5のFL1にコードされるペプチ

からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号14または配列番号15に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、クローン96のFL3にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号668に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号17に記載のアミノ酸配列からなるペプチドはクローン122のFL3にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号737に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。したがって、配列表の配列番号18、配列番号230、配列番号322、配列番号344、配列番号347、配列番号427、配列番号447、配列番号606、配列番号668、または配列番号737に記載のアミノ酸配列からなるペプチドも、腫瘍抗原としてHLA-A24拘束性CTLにより認識されるので、該CTLの誘導および/または活性化のために好ましく使用できる。また、配列表の配列番号16に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、公知遺伝子ZFN216の遺伝子産物由来のペプチドであるが、このペプチドがHLA-A24拘束性CTLに認識される腫瘍抗原ペプチドであるという報告はない。

【0032】上記ペプチドは、CTLを誘導および/または活性化するために、単独で使用してもよいし、2つ以上を組み合わせ使用してもよい。腫瘍抗原を認識して活性化されるCTLは、複数の腫瘍抗原を認識する細胞の集団であると考えられる。例えば、上記GK-CTLから限界希釈法によって得られた複数のGK-CTLサブラインは、上記7種類のcDNAクローンをそれぞれ発現させたCOS-7細胞を認識する程度が異なっていた(実施例3および表2を参照)。このように、CTLは種々の抗原を認識する複数の細胞集団であることから、好ましくは上記ペプチドを2つ以上組み合わせ使用することが推奨される。

【0033】また、このように特定されたペプチドに1個乃至数個のアミノ酸の欠失、置換、付加、または挿入等の変異を導入したものであって、少なくともHLA-A24拘束性CTLにより認識されるペプチドも本発明の範囲に含まれる。欠失、置換、付加、または挿入等の変異を導入する手段は自体公知であり、例えばウルマーの技術(Science, 219:666, 1983)を利用できる。このような変異の導入において、当該ペプチドの基本的な性質(物性、活性、または免疫学的活性等)を変化させないという観点から、例えば、同族アミノ酸(極性アミノ酸、非極性アミノ酸、疎水性アミノ酸、親水性アミノ酸、陽性荷電アミノ酸、陰性荷電アミノ酸、芳香族アミノ酸等)の間での相互置換は容易に想定される。さらに、これら利用できるペプチドは、その構成アミノ基若しくはカルボキシル基等を修飾する等、機能の著しい変更を伴わない程度に改変が可能である。

【0034】(ポリヌクレオチド)本発明に係るポリヌ

クレオチドは、ヒト肺癌細胞株11-18より得られた上記遺伝子1~8であって、配列表の配列番号767~774のいずれか1に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドまたはその相補鎖である。配列表の配列番号767に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号18~24(FL1)、配列番号25~79(FL2)、および配列番号80~117(FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号768に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号118~175(FL1)、配列番号176~232(FL2)、および配列番号233~289(FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号769に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号290~304(FL1)、配列番号305~321(FL2)、および配列番号322~332(FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号770に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号333~344(FL1)、配列番号345~350(FL2)、および配列番号351~365(FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号771に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号366~406(FL1)、配列番号407~437(FL2)、および配列番号438~479(FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号772に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号480~529(FL1)、配列番号530~572(FL2)、および配列番号573~611(FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号773に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号612~631(FL1)、配列番号632~663(FL2)、および配列番号664~675(FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号774に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号676~702(FL1)、配列番号703~732(FL2)、および配列番号733~766(FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。

【0035】また、本発明に係るポリヌクレオチドは、配列表の配列番号1~766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド、好ましくは配列番号1~17のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなる腫瘍抗原ペプチドをコードするものおよびその相補鎖であってもよい。さらに、本発明に係るポリヌクレオチドは、本発明に係るペプチドの腫瘍抗原エピトープをコードする領

域に対応する少なくとも約15個以上、好ましくは約21~30個以上の塩基配列からなるポリヌクレオチドおよびその相補鎖であってもよい。この有用なポリヌクレオチドの選択および塩基配列の決定は、例えば公知の蛋白質発現系を利用して、発現させたペプチドのCTLによる認識および/またはCTL誘導能の確認を行うことにより可能である。

【0036】さらに、上記ポリヌクレオチドにストリンジентな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドも本発明の範囲に包含される。ポリヌクレオチド分子としてDNA分子を代表例にとると、「DNA分子にストリンジентな条件下でハイブリダイズするDNA分子」は、例えばMolecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrookら編、コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリー・プレス、コールド・スプリング・ハーバー、ニューヨーク、1989年)等に記載の方法によって得ることができる。ここで、「ストリンジентな条件下でハイブリタイズする」とは、例えば、6×SSC、0.5% SDSおよび50%ホルムアミドの溶液中で42 20

にて加温した後、0.1×SSC、0.5% SDSの溶液中で68 20にて洗浄する条件でも依然として陽性のハイブリタイズのシグナルが観察されることを表す。

【0037】上記ポリヌクレオチドは、HLA-A24を有する細胞で発現させたときに、HLA-A24拘束性の抗原特異的なCTLを誘導することおよび/または該CTLにより認識されることができる。また、該ポリヌクレオチドは、その3 30

末端にポリ(A)構造を有しているが、ポリ(A)の数は腫瘍抗原として作用するアミノ酸のコード部位に影響するものではなく、該ポリヌクレオチドの有するポリ(A)の数は特に限定されるものではない。

【0038】本発明に係るポリヌクレオチドは、いずれも本発明に係るペプチドの製造に有用な遺伝子情報を提供するものであり、あるいは核酸としての試薬・標準品としても利用できる。

【0039】(組換えベクター)上記ポリヌクレオチドを適当なベクターDNAに組み込むことにより、組換えベクターが得られる。用いるベクターDNAは、宿主の種類および使用目的により適宜選択される。ベクターDNAは、天然に存在するものを抽出したもののほか、増殖に必要な部分以外のDNAの部分の一部欠落しているものでもよい。例えば、染色体、エピソームおよびウイルス由来のベクター、例えば細菌プラスミド由来、バクテリオファージ由来、トランスポゾン由来、酵母エピソーム由来、挿入エレメント由来、酵母染色体エレメント由来、例えばバキュロウイルス、パポバウイルス、SV40、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、鶏痘ウイルス、仮性狂犬病ウイルスおよびレトロウイルス等のウイルス由来のベクター、並びにそれらを組み合わせたベ

クター、例えばプラスミドおよびバクテリオファージの遺伝学的エレメント由来のベクター、例えばコスミドおよびファージミド等をあげることができる。また、目的により発現ベクターやクローニングベクター等を用いることができる。

【0040】組換えベクターは、目的の遺伝子配列と複製そして制御に関する情報を担持した遺伝子配列、例えばプロモーター、リボソーム結合部位、ターミネーター、シグナル配列、エンハンサー等、とを構成要素とし、これらを自体公知の方法により組み合わせる。前記ベクターDNAに本発明に係るポリヌクレオチドを組み込む方法は、自体公知の方法を適用し得る。例えば、適当な制限酵素を選択、処理してDNAを特定部位で切断し、次いで同様に処理したベクターとして用いるDNAと混合し、リガーゼによって再結合する方法が用いられる。あるいは、目的のポリヌクレオチドに適当なリンカーをライゲーションし、これを目的に適したベクターのマルチクローニングサイトへ挿入することによっても、所望の組換えベクターを得ることができる。

【0041】(形質転換体)上記ポリヌクレオチドが組み込まれたベクターDNAを、自体公知の宿主、例えば大腸菌、酵母、枯草菌、昆虫細胞、または動物細胞等に自体公知の方法で導入することにより形質転換体を得られる。遺伝子の導入を行う場合、より好ましい系としては遺伝子の安定性を考慮するならば染色体内へのインテグレート法があげられるが、簡便には核外遺伝子を利用した自律複製系を用いることができる。ベクターDNAの宿主細胞への導入は、例えば、Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrookら編、コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリー・プレス、コールド・スプリング・ハーバー、ニューヨーク、1989年)等に記載されている標準的な方法により行うことができる。具体的には、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE-デキストラン媒介トランスフェクション、マイクロインジェクション、陽イオン脂質媒介トランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、スクレイプ負荷(scrape loading)、バリスティック導入(ballistic introduction)および感染等を例示できる。

【0042】(ペプチドの製造)上記形質転換体に導入するベクターDNAとして発現ベクターを使用すれば、本発明に係るペプチドを提供可能である。上記ポリヌクレオチドが組み込まれた発現ベクターDNAを導入した形質転換体は、各々の宿主に最適な自体公知の培養条件で培養される。培養は、形質転換体により発現される本発明に係るペプチドの作用、特に少なくともCTLを誘導および/または活性化作用あるいは宿主中または宿主外に産生された該ペプチドまたはペプチド量を指標にして行ってもよいし、培地中の形質転換体量を指標に

して継代培養若しくはバッチ培養を行ってもよい。

【0043】本発明に係るペプチドは、通常のペプチド化学において知られる方法でも製造できる。例えば、ペプチド合成(丸善)1975年、“Peptide Synthesis, Interscience, New York, 1996”が例示されるが、無論既知の方法が広く利用可能である。

【0044】本発明に係るペプチドの回収は、該ペプチドのCTLによる認識を指標にして、例えば該CTLからのIFN- γ 産生量を指標にして、分子篩、イオンカラムクロマトグラフィー、若しくはアフィニティクロマトグラフィー等の方法を組み合わせて、または硫酸やアルコール等を用いて溶解度差に基づく分画手段によって精製回収できる。より好ましくは、本発明に係るペプチドのアミノ酸配列の情報に基づいて該アミノ酸配列に特異的な抗体を作製し、得られたポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体によって、特異的に吸着回収する方法を用いる。

【0045】(抗体)本発明に係る抗体は、上記ペプチドを抗原として用いて作製する。抗原は上記ペプチド自体でもまたはその断片でもよく、少なくとも5個、より好ましくは少なくとも8個乃至10個のアミノ酸で構成される。上記ペプチドに特異的な抗体を作製するためには、該ペプチドに固有なアミノ酸配列からなる領域を用いることが好ましい。このアミノ酸配列は、必ずしも該ペプチドのアミノ酸配列と相同である必要はなく、該ペプチドの立体構造上の外部への露出部位が好ましく、露出部位のアミノ酸配列が一次構造上で不連続であっても、該露出部位について連続的なアミノ酸配列であればよい。抗体は、免疫学的に該ペプチドを結合または認識する限り特に限定されない。この結合または認識の有無は、公知の抗原抗体結合反応によって決定される。

【0046】抗体を産生するためには、自体公知の抗体作製法を利用できる。例えば、本発明に係るペプチドを、アジュバントの存在または非存在下で単独または担体に結合して動物に投与し、体液性応答および/または細胞性応答等の免疫誘導を行うことにより得られる。担体は、それ自体が宿主に対して有害作用をおこさなければ特に限定されず、例えばセルロース、重合アミノ酸、アルブミン等が例示される。免疫される動物は、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ウマ等が好適に用いられる。

【0047】ポリクローナル抗体は、上記免疫手段を施された動物の血清から自体公知の抗体回収法によって取得される。好ましい手段として免疫アフィニティクロマトグラフィー法が挙げられる。

【0048】モノクローナル抗体を生産するためには、上記の免疫手段が施された動物から抗体産生細胞(例えば、脾臓またはリンパ節由来のリンパ球)を回収し、自体公知の永久増殖性細胞(例えば、P3-X63-Ag

8株等のミエローマ株)への形質転換手段を導入することによって行われる。例えば、抗体産生細胞と永久増殖性細胞とを自体公知の方法で融合させてハイブリドーマを作成してこれをクローン化し、上記ペプチドを特異的に認識する抗体を産生するハイブリドーマを選別し、該ハイブリドーマの培養液から抗体を回収する。

【0049】かくして得られた、上記ペプチドを認識し結合し得るポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体は、該ペプチドの精製用抗体、試薬、または標識マーカー等として利用できる。

【0050】(スクリーニング)上記ペプチド、これらをコードするポリヌクレオチドおよびその相補鎖、上記組換えベクター、該組換えベクターを導入されてなる形質転換体、またはこれらを免疫学的に認識する抗体は、単独または複数を組み合わせることにより、CTLによる該ペプチドの認識を増強し得る物質の同定に有効な手段を提供する。同定方法は、自体公知の医薬品スクリーニングシステムを利用して構築できる。例えば、実施例に示したように、腫瘍抗原ペプチドをパルスした抗原提示細胞によるCTLの誘導および/または該抗原提示細胞のCTLによる認識を、CTLからのIFN- γ 産生量を指標にして測定する実験系を用い、ここに被検物質を加えることにより、CTLによる本発明に係るペプチドの認識を増強する物質を選別できる。この実験系は同定方法の1つを説明するものであり、本発明に係る同定方法はこれに限定されない。

【0051】本発明は、上記同定方法によって得られた化合物も対象とする。該化合物は、本発明に係るペプチド、例えば配列表の配列番号1~766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド、好ましくは配列表の配列番号1~17のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド、および/またはHLA-A24と相互作用してHLA-A24拘束性CTLによる該ペプチドの認識を増強する化合物であり得る。また、本発明に係るポリヌクレオチドと相互作用してその発現を増強する化合物等も本発明の範囲に包含される。かくして選別された化合物は、生物学的有用性と毒性のバランスを考慮して選別することにより、医薬組成物として調製可能である。

【0052】(医薬組成物)本発明に係るペプチドは、腫瘍抗原として、HLA-A24拘束性に抗原特異的なCTLを誘導および/または活性化するために使用できる。すなわち、上記ペプチドを使用することを特徴とするCTLの誘導方法並びに上記ペプチドを含有するCTLの誘導剤も、本発明の範囲に包含される。

【0053】また、本発明に係るペプチド、該ペプチドをコードするポリヌクレオチドおよびその相補鎖、本発明に係る組換えベクター、該組換えベクターを導入した細胞、該ペプチドを免疫学的に認識する抗体、該ペプチドおよび/またはHLA-A24と相互作用してCTL

による該ペプチドの認識を増強する化合物、または該ポリヌクレオチドと相互作用してその発現を増強する化合物を、単独または複数組み合わせることで利用することにより、これらのうち少なくとも1つを含有する医薬組成物を提供できる。HLA-A亜領域の多型の1つであるHLA-A24対立遺伝子(allele)は、日本人の人口の約60%(多くは、その95%の遺伝型がA2402である)、コーカサス人の20%、アフリカ人の12%でみられることから、本発明に係る医薬組成物は、多数の患者においてその効果を期待できる。

【0054】さらに、本発明に係るペプチド、例えばMRP3のmRNAは、肺癌細胞株、卵巣癌細胞株、および腎癌細胞株(肺癌細胞株:11-18、QG56、SQ-1、RERF-LCM、SLC1-Sq、LC65A、RERF-LCA1、LK79、PC-9、および1-87;卵巣癌細胞株:KOC-3S、KOC-5C、KOC-7C、TYK-nu、RMUG-S、RMG-1、TOC-2、MCAS、RTSG、およびRKN;腎癌細胞株:PC93、RC30-14、PC3、VMRC-RCW、TUHR-4TKB、TUHR-10TKB、RCC-10RGB、およびLNCap)等で発現している。また、肺癌、腎癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、および口腔癌の各患者由来の種々組織においてもMRP3の発現が認められた。従って、上記医薬組成物は癌の治療、例えば肺癌、腎癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、および口腔癌等の治療において有用である。

【0055】具体的には、例えば本発明に係るペプチドからなる医薬、さらに本発明に係るペプチドを含有する医薬組成物は、いわゆる癌ワクチンとして使用できる。このとき、細胞性免疫の賦活のために、本発明に係るペプチドは適当なアジュバントの存在または非存在下で、単独で用いるかまたは担体に結合して用いる。担体は、それ自体が人体に対して有害作用をおこさなければ特に限定されず、例えばセルロース、重合アミノ酸、アルブミン等が例示される。剤形は、自体公知のペプチドを製剤化する手段を応用して適宜選択できる。その投与量は、CTLによる当該ペプチドの認識の程度により変化するが、一般的には活性本体として0.01mg~100mg/日/成人ヒト、好ましくは0.1mg~10mg/日/成人ヒトである。これを数日乃至数ヶ月に1回投与する。

【0056】または、患者の末梢血より単核細胞画分を採取し、本発明に係るペプチドと共に培養し、CTLが誘導および/または活性化された該単核細胞画分を患者の血液中に戻すことによって、有効な癌ワクチン効果を得られる。培養するときの単核細胞濃度、本発明に係るペプチドの濃度等の培養条件は、簡単な実験により決定できる。また、培養時、インターロイキン-2等のリンパ球増殖能を有する物質を添加してもよい。

【0057】癌ワクチンとして本発明に係るペプチドを使用する場合、1つのペプチドのみでも癌ワクチンとして有効であるが、複数の種類の上記ペプチドを組み合わせることもできる。癌患者のCTLは複数の腫瘍抗原を認識する細胞の集団であるため、1種類のペプチドを癌ワクチンとして使用するより複数を組み合わせる癌ワクチンとして使用する方が、より高い効果が得られるときがある。さらに、本発明に係るペプチド、例えばMRP3の腫瘍細胞株における発現が、一般的に知られている抗癌剤、例えばドキソルビシンやシスプラチン等によって増加することが報告されていることから(Eur. J. Cancer, 32:94-657, 1996)(Multidrug Resistance in Cancer Cells:98-107, New York: John Wiley & Sons, 1996)(J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda), 92:1295-1302, 2000)、本発明に係るペプチド、医薬組成物、または癌ワクチンを、これら抗癌剤と共に用いたときに、癌に対する高い防止および/または治療効果が得られることが容易に想到できる。

【0058】本発明に係るペプチドをコードするポリヌクレオチドおよびその相補鎖は、癌の、例えば肺癌、腎癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、および口腔癌等の遺伝子治療のために有用である。これらポリヌクレオチドをベクターに担持させ、直接体内に導入する方法またはヒトから細胞を採取したのち体外で導入する方法があるが、いずれも利用できる。ベクターとしては、レトロウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス等が知られているが、レトロウイルス系が推奨される。無論これらウイルスは複製欠陥性である。その投与量は、CTLによる該ポリヌクレオチドがコードするペプチドの認識の程度により変化するが、一般的には本発明に係る腫瘍抗原ペプチドをコードするDNA含量として0.1μg~100mg/日/成人ヒト、好ましくは1μg~50mg/日/成人ヒトである。これを数日乃至数ヶ月に1回投与する。

【0059】(診断のための測定方法および試薬)本発明に係るペプチド、該ペプチドをコードするポリヌクレオチドおよびその相補鎖、並びに該ペプチドを免疫学的に認識する抗体は、それ自体を単独で、診断マーカーや試薬等として使用可能である。また本発明は、これらのうちの1種またはそれ以上を充填した、1個またはそれ以上の容器を含んでなる試薬キットも提供する。なお、製剤化にあたっては、自体公知のペプチド、ポリヌクレオチド、または抗体等それぞれに応じた製剤化手段を導入すればよい。

【0060】本発明に係るペプチドの発現または活性に関連した疾患の診断手段は、例えば当該ペプチドをコードしているポリヌクレオチドとの相互作用や反応性を利

用して、相応する核酸の存在量を決定すること、および/または当該ペプチドについて個体中の生体内分布を決定すること、および/または当該ペプチドの存在、個体由来の試料中の存在量を決定することによって行われる。すなわち、本発明に係るペプチドまたはこれらをコードしている核酸を診断マーカーとして定性的にあるいは定量的に測定する。試料中の当該ペプチドまたはこれらをコードしている核酸の定量的または定性的な測定法は当業者に周知の方法を利用できる。このような測定法には、ラジオイムノアッセイ、競合結合アッセイ、ウェ

スタンプロット分析および酵素免疫固相法(ELISA)等がある。また、核酸は、例えば増幅、PCR、RT-PCR、RNAアーゼ保護、ノーザンブロッティングおよびその他のハイブリダイゼーション法を用いてRNAレベルでの検出および定量ができる。
【0061】測定される試料として、個体由来の細胞、例えば血液、尿、唾液、髄液、組織生検または剖検材料等を例示できる。また、測定される核酸は、上記各試料から自体公知の核酸調製法により得られる。核酸は、ゲノムDNAを検出に直接使用してもよく、あるいは分析

前にPCR若しくはその他の増幅法を用いることにより酵素的に増幅してもよい。RNAまたはcDNAを同様に用いてもよい。また、正常遺伝子型との比較において、増幅生成物のサイズ変化により欠失および挿入を検出できる。増幅DNAを標識した上記ペプチドをコードするDNAにハイブリダイゼーションさせることにより点突然変異を同定できる。

【0062】上記測定により本発明に係るペプチドおよび該ペプチドをコードするDNAの変異、減少、増加を検出することにより、当該ペプチドが関連する疾患、例

えば、肺癌、腎癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、および口腔癌等の診断が可能になる。
【0063】

【実施例】以下に実施例をあげて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【実施例1】(HLA-A24拘束性CTLの樹立)HLA-A24拘束性の腫瘍特異的細胞傷害性Tリンパ球株(CTL)は、肺癌患者(HLA-A2402/A0206)の腫瘍浸潤リンパ球(TIL)から、文献に記載の方法に準じて樹立した(Int. J. Cancer, 81:459~466, 1999, J. Immunol., 163:4997~5004, 1999)。まず、肺癌患者から得たTILを100U/mlの組換えヒト・インターロイキン-2(IL-2)を添加して50日以上長期培養した。培養7日毎にこれらIL-2活性化TILの一部を採取し、種々の腫瘍細胞または正常細胞と共に培養して、IFN γ 産生の測定により、そのCTL活性を測定した(J. Immunol., 163:4997~5004, 1999)。IFN γ の測

定は、酵素免疫固相法(ELISA)により行った。

【0064】得られたCTL(以下、GK-CTLと呼ぶ)は図1に示すように、HLA-A2402⁺11-18肺癌細胞株、Sq-1肺癌細胞、およびPC9肺癌細胞を認識して、IFN γ を産生した。しかし、HLA-A24⁺腫瘍細胞、COS-7細胞、およびVA-13細胞を認識しなかった。このことから、GK-CTLが、HLA-A24拘束性CTLであることが確認された。

【0065】なお、上記腫瘍細胞のHLAクラスI対立遺伝子の遺伝子型は、既報(Canc. Immunol. Immunother., 48:147~152, 1999)に記載されている。また上記患者のHLAクラスIの抗原型は、末梢血単核細胞(PBMC)を用いて従来の血清学的方法で決定した。さらに、HLA-A2/A24サブタイプは、配列特異的オリゴヌクレオチドプローブ法とDNA配列決定法(ダイデオキシヌクレオチドシーケンシング法)によって決定した。

【0066】

【実施例2】(腫瘍抗原をコードするcDNAクローンの単離・同定)実施例1で得たGK-CTLにより認識されるヒト肺癌細胞株11-18の腫瘍抗原をコードする遺伝子は、既知の方法(J. Immunol., 163:4997~5004, 1999)に準拠して単離・同定した。まず、11-18細胞のpoly(A)⁺RNAをcDNAに転換してSalIアダプターにライゲーションし、発現ベクターpCMV-SPORT-2(Invitrogen社製)に挿入した。また、HLA-A2402のcDNAを、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)によって得、真核細胞発現ベクターpCR3(Invitrogen社製)にクローン化した。

【0067】11-18細胞から得られた上記cDNAクローンは100クローンずつプールし、各ウエル毎にプールしたcDNAの200ngと、HLA-A2402のcDNAの200ngとを、100 μ lのlipofectamine(Invitrogen社製)/Opti-MEM(Invitrogen社製)1:200混液中で30分間混合した。この混合物の50 μ lをCOS-7細胞(1 \times 10⁵)に加え、6時間インキュベーションして共遺伝子導入した。次いで10%FCSを含むRPMI-1640培地を加えて2日間培養し、GK-CTL(2 \times 10⁴)を各ウエルに添加した。さらに18時間インキュベーションした後に、上清の100 μ lを採り、産生されたIFN γ をELISAで測定し、cDNAライブラリーのプールをスクリーニングした。このとき、ネガティブコントロールとして遺伝子を導入していないCOS-7細胞を標的細胞としてGK-CTLによるIFN γ 産生を検討し、産生されたIFN γ の値をバックグラウンドとして各測定値から減算した。

【0068】その結果、CTLからのIFN- γ 産生を促進した上記11-18細胞cDNAライブラリーのプールについて再現性を確認し、次いで当該再現性が確認されたcDNAプールから個別にクローンを取り出し、上記同様にスクリーニングを行って、CTLに認識される独立プール由来のクローンを選別した。さらに、得られたクローンの用量依存性を上記同様の方法で確認し、最終的に8種類のクローン、すなわちクローン5、クローン114、クローン50、クローン83、クローン111、クローン96、クローン122、クローン19-5-114を得た。これら8種類のcDNAクローンは、それぞれHLA-A2402cDNAと共にCOS-7細胞に共遺伝子導入したときは、用量依存的にGK-CTLにより認識されてIFN- γ 産生を促進した。しかし、これらのcDNAクローンをHLA-A2602cDNAと共に共遺伝子導入したときには、GK-CTLからのIFN- γ 産生の促進は観察されなかった。クローン5、クローン114、クローン50、クローン83、クローン111、クローン96、およびクローン122について、それぞれ図2~図8に示す。このことから、得られたcDNAクローンがHLA-A24拘束性にGK-CTLにより認識され得る腫瘍抗原をコードしていることが確認された。一方、発現ベクターpCMV-SPORT-2のみを各型のHLAと共に共遺伝子導入したCOS-7細胞では、GK-CTLからのIFN- γ 産生は促進されなかった(図示せず)。

【0069】得られたcDNAクローンの塩基配列の決定は、DNAシーケンシングキット(Perkin-Elmer社製)を用い、ABI PRISMTM377DNA Sequencer(Perkin-Elmer社製)を使用して、ダイデオキシヌクレオチドシーケンシング法により行った。さらに、得られた各塩基*

*配列(配列表の配列番号767~774)から、各遺伝子がコードするアミノ酸配列をフレーム1、フレーム2、フレーム3の読み取り枠について推定した。また、クローン19-5-114は、シーケンシングの結果、クローン114の選択的スプライシング変異体であることが判明した。

【0070】

【実施例3】(GK-CTLサブラインの樹立)GK-CTLサブラインは、GK-CTL親株から、限界希釈培養(0.3、0.5、1、2および4細胞/ウエル)によって樹立した(J. Immunol., 163, 4997~5004, 1999)。これらのサブラインは、上記遺伝子の各100ng/ウエルとHLA-A2402cDNAの100ng/ウエルとを共遺伝子導入したCOS-7細胞または腫瘍細胞と細胞比1:1で培養し、そのIFN- γ 産生量を指標にして選択したものである。これらサブラインのうち、4種類のCTLサブラインがクローン5(MRP3)、3種類のCTLサブラインがクローン50、5種類のCTLサブラインがクローン83、3種類のCTLサブラインがクローン96(HBP)、3種類のCTLサブラインがクローン111、1種類のCTLサブラインがクローン114、および2種類のCTLサブラインがクローン122(ZFN)を発現したCOS-7細胞に対して反応性を示した(表2)。すなわち、CTLサブラインにより、認識する腫瘍抗原ペプチドが異なることが判明した。このことから、GK-CTL、すなわち癌患者のCTLは複数の腫瘍抗原を認識する細胞の集団であることが示唆された。

【0071】

【表2】

CTLサブライン	インターフェロン- γ (pg/ml)						
	クローン5 (MRP3)	クローン50	クローン83	クローン96 (HBP)	クローン111	クローン114	クローン122 (ZFN)
GK-CTL親株	114	196	135	93	129	128	72
131	22	56	16	0	0	0	0
415	0	44	0	0	0	0	0
813	29	50	0	45	0	6	5
823	0	0	102	0	0	0	0
D5	0	0	67	0	0	0	0
4015	149	6	112	25	3	0	0
4029	190	0	41	30	60	0	25
8024	0	0	0	0	92	0	0

【0072】

【実施例4】(腫瘍抗原ペプチドの調製およびそのCTL誘導活性)実施例2で単離・同定した腫瘍抗原をコードする8種類の遺伝子から腫瘍抗原ペプチドを得るために、まずHLA-A24に結合し得るモチーフ(規則的配列)に基づいて、既報[Kawano K. et al., Cancer Res. 60:3550-3558(2000)] [Ibe M. et al., Imm

unogenetics 44:233-241(1996)]に記載の方法により、上記遺伝子1~8がコードするアミノ酸配列、並びに当該遺伝子と高い相同性を有するMRP3、HBP、およびZFNの遺伝子産物のアミノ酸配列から、それぞれ異なる9merまたは10merのペプチドを設計し、合計72種類のペプチド(70%以上の純度)を自体公知の方法で合成した。31種類はクローン5(表3)、10種類はクローン11

4 (表4)、1種類はクローン19-5-114 (表4) のペプチド114-3-54)、6種類はクローン50 (表5)、11種類はクローン83 (表6)、2種類はクローン111 (表7)、7種類はクローン96 (表8)、3種類はクローン122 (表9)、1種類はZF*

*N遺伝子 (表9のペプチド122-20) がコードするアミノ酸配列から設計したペプチドである。

【0073】

【表3】

ペプチド	長さ	アミノ酸配列
MRP3-174	9	F Y I H F A L V L
MRP3-177	9	H F A L V L S A L
MRP3-206	10	P Y P E T S A G F L
MRP3-310	10	S F L I S A C F K L
MRP3-316	9	C F K L I Q D L L
MRP3-349	10	G F L V A G L M F L
MRP3-356	10	M F L C S M M Q S L
MRP3-372	10	H Y I F V T G V K F
MRP3-419	9	R F M D L A P F L
MRP3-457	9	A F M V L L I P L
MRP3-475	9	A F Q V K Q M K L
MRP3-503	9	L Y A W E P S F L
MRP3-529	9	A Y L H T T T F
MRP3-555	9	V Y V D P N N V L
MRP3-574	9	L F N I L R L P L
MRP3-692	9	A Y V P Q Q A W I
MRP3-765	9	V Y S D A D I F L
MRP3-896	9	T Y V V Q K Q F M
MRP3-902	9	Q F M R Q L S A L
MRP3-977	10	L Y V G Q S A A A I
MRP3-1110	9	L F T V V I L P L
MRP3-1128	9	F Y A A T S R Q L
MRP3-1163	10	A Y N R S R D F E I
MRP3-1187	9	P Y I I S N R W L
MRP3-1200	9	E F V G N C V V L
MRP3-1231	10	S Y S L Q V T F A L
MRP3-1293	10	N Y S V R Y R P G L
MRP3-1297	10	R Y R P G L D L V L
MRP3-1375	10	L F S G T L R M N L
MRP3-1406	10	T F V S S Q P A G L
MRP3-1517	10	F Y G M A R D A G L

【0074】

【表4】

クローン114 およびクローン19-5-114

ペプチド	長さ	アミノ酸配列
114-1-81	9	K F D R Y C I P F
114-1-84	9	R Y C I P F G S L
114-1-95	9	N F C L C H S A L
114-1-275	10	I Y G G F W F F P I
114-1-278	9	G F W F F P I V L
114-2-284	9	L Y F V C R I V L
114-3-54	9	I F Q T N M D S L
114-3-191	9	V F I S A S S S L
114-3-206	9	L F P V W H L S L
114-3-217	9	H Y G K F I K K L
114-3-220	10	K F I K K L A P L L

【0075】

【表5】

クローン50 28

ペプチド	長さ	アミノ酸配列
50-1-767	10	: V F L P C D S W N L
50-2-289	10	: E F I D R P R C C L
50-2-316	9	: G Y S G T S D R I
50-2-325	9	: R F S V N K R I F
50-2-348	9	: D Y Q V N I Q I I
50-2-383	9	: M F K E P V E V L

【0076】

* * 【表6】

クローン83

ペプチド	長さ	アミノ酸配列
83-2-779	9	: M Y G A H A P L L
83-2-845	10	: L Y G A N N N L V I
83-2-864	10	: T Y Q V L S N L K I
83-2-879	10	: L Y C L C L R H R L
83-2-972	9	: L F L Y T F G V L
83-2-974	10	: L Y T F G V L L N L
83-2-976	10	: T F G V L L N L G L
83-2-1056	10	: F F L A T L L I G L
83-3-297	10	: S F K H S F A Y T L
83-3-301	10	: S F A Y T L N F I L
83-3-303	9	: A Y T L N F I L I

【0077】

* * 【表7】

クローン111

ペプチド	長さ	アミノ酸配列
111-3-161	9	: G Y Q S R H I L L
111-3-815	9	: K Y C V L V W A I

【0078】

【表8】

クローン96 (HBP)

ペプチド	長さ	アミノ酸配列
96-1-201	10	: A F I P R P L I N L
96-1-226	9	: R W L C I F G I L
96-3-380	10	: K Y L K L S S S E L
96-3-412	10	: I F S Y C L S G G L
96-3-414	9	: S Y C L S G G L F
96-3-161	9	: D F E T D E S V L
96-3-187	10	: R Y I K E V P R H L

【0079】

【表9】

クローン122 (ZFN)

ペプチド	長さ	アミノ酸配列
ZFN-20	10	: F Y G N P R T N G M
ZFN-154	10	: C F M C R K K V G L
ZFN-165	9	: G F D C R C G N L
ZFN-189	10	: D Y K A E A A A K I

【0080】上記合成した各ペプチド(終濃度10 μ M)を、HLA-A2402を遺伝子導入したC1R細胞(以下、C1R/A2402細胞と呼ぶ)と、5%CO₂-95%Airにて37 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベーションし、当該各ペプチドを細胞表面上に発現したHLA-A2402に結合させた。このように各ペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞を標的細胞(T)として用いた。また、GK-CTLをエフェクター細胞(E)として用いた。標的細胞1 \times 10⁴個とエフェクター細胞2 \times 10⁴個とを混合し(E/T比=2)、1

8時間インキュベーションした。インキュベーション後の上清の100 μ lを回収してELISAによりIFN- γ を測定した。ペプチドをパルスしていないC1R/A2402細胞に対するCTLのIFN- γ 産生をバックグランドとして、各測定値から減算した。その結果、上記表1に示す17種類のペプチドがそれぞれGK-CTLに認識され、GK-CTLのIFN- γ 産生を促進した。結果を図9~図15に示した。

【0081】さらに、GK-CTLによって認識される上記17種類のペプチドのうち、クローン5由来の4種

類(ペプチド5-503、5-692、5-765、および5-1293)、クローン114由来の1種類(ペプチド114-1-275)、クローン19-5-114由来の1種類(ペプチド114-3-54)、クローン50由来の2種類(ペプチド50-1-767および50-2-383)について、用量依存性を検討したところ、いずれも用量依存的にGK-CTLに認識され、GK-CTLのIFN- γ 産生を促進した(図16~23)。

【0082】

【実施例5】(ペプチドによる癌患者末梢血単核細胞からのCTL誘導)実施例4で得た腫瘍抗原ペプチドのうち、クローン50由来の2種類(ペプチド50-1-767および50-2-383)、クローン83由来の2種類(ペプチド83-3-297および83-3-301)、クローン96由来の1種類(ペプチド96-3-380)、クローン111由来の1種類(ペプチド111-3-815)、クローン114由来の1種類(ペプチド114-1-275)、並びにクローン19-5-114由来の1種類(ペプチド114-3-54)につ

いて、ヒト末梢血単核細胞(PBMC)からのインビトロでのCTL誘導能を、IFN- γ 産生を指標にして検討した。PBMCは、6人のHLA-A24陽性の肺癌患者並びに6人の健康人の末梢血からそれぞれ常法通り調製した。まず、PBMCの 1×10^5 個を96ウエルU底型マイクロカルチャープレート(Nunc社製)の各ウエルに加え、 $10 \mu\text{g/ml}$ の上記各ペプチドと共に $200 \mu\text{l}$ の培養培地中でインキュベーションした。培地は45%RPMI-1640、45%AIM-V(Invitrogen社)、10%牛胎児血清(FCS)、 100U/ml のヒト・インターロイキン-2、および $0.1 \mu\text{M}$ MEMノンエッセンシャル・アミノ酸溶液(Invitrogen社)からなるものを用いた。培養3日目毎に半量の培地を除き、対応する各ペプチドを含む上記組成の培地と交換した。このように培地交換によるペプチド刺激を5回行い、最終刺激を行った翌日に細胞を回収して洗浄した後に標的細胞と反応させ、上清に産生されるIFN- γ 量を実施例4と同様に測定した。標的細胞としては、11-18肺癌細胞(HLA-A24⁺)または対応する各ペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞を用いた。このとき、QG56細胞(HLA-A24⁻)またはHIVペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞に対するCTLのIFN- γ 産生をバックグラウンドとして、11-18肺癌細胞または各ペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞を標的細胞として用いたときに得られた測定値から減算した。また、エプスタイン・バ・ウイルス(EBV)由来のHLA-A24結合モチーフに適合するペプチドを陽性コントロールとして使用した。

【0083】その結果を図24から図26に示した。図

24は、エフェクター細胞としてペプチド刺激した肺癌患者由来のPBMCを用い、標的細胞として対応する各ペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞を用いた結果を示す。図25は、エフェクター細胞としてペプチド刺激した肺癌患者由来のPBMCを用い、標的細胞として11-18肺癌細胞を用いた結果を示す。図26は、エフェクター細胞としてペプチド刺激した健康人由来のPBMCを用い、標的細胞として対応する各ペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞を用いた結果を示す。図中、各バーは6人の肺癌患者または健康人から得たPBMCについての結果にそれぞれ対応する。

【0084】図24および図25に示したように、上記8種類のペプチドとそれぞれインキュベーションした肺癌患者由来のPBMCは、刺激に用いた各ペプチドと同じペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞、または11-18肺癌細胞を認識して、IFN- γ の産生を促進した。すなわち、上記8種類のペプチドは、肺癌患者のPBMCから、これらペプチドを認識してIFN- γ 産生を促進するHLA-A24拘束性CTLをインビトロで誘導できた。一方、図26に示したように、健康人から得たPBMCにおいては、ペプチド114-1-275を例外として、刺激に用いた各ペプチドと同じペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞と反応させても、IFN- γ 産生の促進はみられないか、またはその程度が低かった。なお、癌患者によって、各ペプチドによるCTL誘導の程度に個体差があるのは、CTLが既に前駆体の段階で、複数の抗原を認識する細胞の集団であるためと考えられる。

【0085】また、ペプチドで5回刺激した肺癌患者由来の上記PBMCを、さらにペプチド非存在下且つIL-2(100units/ml)存在下で1ヶ月間培養した後、得られた細胞の11-18肺癌細胞に対する細胞傷害性を、E/T比2.5:1~20:1における標準的な6時間の⁵¹Cr遊離試験で測定し、得られた結果を%特異的溶解で表した(図27)。同時にHLA-A24⁺腫瘍細胞であるQG56肺癌細胞に対する細胞傷害性を測定した。

【0086】その結果、上記でペプチド刺激された肺癌患者由来のPBMCは、E/T比に依存してHLA-A24⁺腫瘍細胞である11-18肺癌細胞を認識し、細胞傷害性を示した。しかし、HLA-A24⁻腫瘍細胞であるQG56細胞に対しては細胞傷害性は示さなかった。代表的な例を図27に示す。すなわち、上記8種類のペプチドは、肺癌患者のPBMCから、HLA-A24拘束性に腫瘍細胞を認識して細胞傷害性を示すCTLを誘導した。

【0087】

【実施例6】実施例4で得た腫瘍抗原ペプチドのうち、MRP3由来の4種類のペプチド(MRP3-503、MRP3-692、MRP3-765およびMRP3-

1293) について、ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) からのインビトロでのCTL誘導能を、IFN- γ 産生を指標にして検討した。PBMCは、いずれもHLA-A24陽性の、肺癌患者3人、腎癌患者4人、および大腸癌患者2人、並びに健常人3人の末梢血からそれぞれ常法通り調製した。得られたPBMCと上記ペプチド各10 μ Mとを実施例5と同様に培養し、ペプチド刺激を4回行った。最終刺激を行った翌日に細胞を回収して洗浄した後に標的細胞と反応させ、上清に産生されるIFN- γ 量を実施例4と同様に測定した。標的細胞として、Sq-1肺癌細胞 (HLA-A24 $^+$) または対応する各ペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞を用いた。このとき、QG56細胞 (HLA-A24 $^-$) またはペプチドをパルスしていないC1R/A2402細胞に対するCTLのIFN- γ 産生をバックグラウンドとして、Sq-1肺癌細胞または各ペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞を標的細胞として用いたときに得られた測定値から減算した。また、エプスタイン・バール・ウイルス (EBV) 由来のHLA-A24結合モチーフに適合するペプチドを陽性コントロールとして、HIV由来のペプチドを陰性コントロールとして使用した。その結果を図28および図29に示した。

【0088】図28は、肺癌患者由来のPBMCについての結果を代表例として示したものである。図28のAから明らかのように、MRP3由来の4種類のペプチドとそれぞれインキュベーションした該PBMCは、Sq-1肺癌細胞 (HLA-A24 $^+$) または刺激に用いた各ペプチドと同じペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞を認識してIFN- γ 産生を促進した。すなわち、上記4種類のペプチドは、これらペプチドを認識してIFN- γ 産生を促進するHLA-A24拘束性CTLを、肺癌患者のPBMCからインビトロで誘導できた。さらに、該誘導されたCTLについて、ペプチド認識の特異性を検討した結果、図28のBに示したように、各ペプチドにより誘導されたCTLは、刺激に用いた各ペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞を認識してIFN- γ 産生を促進したが、他のペプチドをパルスした細胞の認識およびIFN- γ 産生量は低かった。すなわち、各ペプチドにより誘導されたCTLは、該誘導に用いたペプチドを特異的に認識することが判明した。

【0089】また、図29に示したように、上記4種類の各ペプチドにより刺激された肺癌患者3人、腎癌患者4人、および大腸癌患者2人から得たPBMCは、刺激に用いた各ペプチドと同じペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞および/またはSq-1肺癌細胞 (HLA-A24 $^+$) を認識してIFN- γ 産生を促進した (図29のAおよびB)。一方、健常人から得たPBMCにおいては、これらのペプチドで刺激しても、上記標的細胞に対するIFN- γ 産生量は低かった。すなわ

ち、上記4種類のペプチドはこれらペプチドを認識してIFN- γ 産生を促進するHLA-A24拘束性CTLを、肺癌患者、腎癌患者、および大腸癌患者のPBMCからインビトロで誘導できた。

【0090】また、ペプチドで4回刺激した癌患者由来の上記PBMCを、放射線照射した後に対応するペプチドをパルスした自己PBMCを抗原提示細胞として用いてさらに培養した。該培養の3日目および7日目に、抗原提示細胞非存在下でペプチドにより刺激し、さらにIL-2のみで培養した。細胞を培養28~42日目に回収してエフェクター細胞として用い、標的細胞としてHLA-A24 $^+$ 腫瘍細胞であるSq-1肺癌細胞若しくは11-8肺癌細胞または刺激に用いたペプチドと同じペプチドをパルスしたHLA-A24 $^+$ EBV-形質転換B細胞を使用して、標的細胞に対する細胞傷害性を、実施例5と同様に測定し、得られた結果を%特異的溶解で表した (図30)。同時にHLA-A24 $^-$ 腫瘍細胞であるQG56肺癌細胞に対する細胞傷害性を測定した。

【0091】その結果、上記ペプチドで刺激された癌患者由来のPBMCは、E/T比に依存して上記各標的細胞を認識し、細胞傷害性を示した。しかし、HLA-A24 $^-$ 腫瘍細胞であるQG56細胞に対しては細胞傷害性は示さなかった。代表的な例を図30のAおよびBに示す。すなわち、上記MRP3由来の4種類のペプチドは、肺癌患者、腎癌患者、または大腸癌患者のPBMCから、HLA-A24拘束性に腫瘍細胞を認識して細胞傷害性を示すCTLを誘導した。また、図30のBから分かるように、MRP3-503で誘導したCTLは、MRP3-503をパルスした細胞を認識するが、MRP3-765をパルスした細胞は認識せず、逆にMRP3-765で誘導したCTLは、MRP3-765をパルスした細胞を認識するが、MRP3-503をパルスした細胞は認識しないことから、上記ペプチドにより誘導されたCTLは、該誘導に用いたペプチド特異的を特異的に認識することが確認された。

【0092】さらに、上記CTLによる腫瘍細胞の認識は、該腫瘍細胞のMRP3発現に関連していることを確認した。すなわち、上記CTLは、HLA-A24 $^+$ であってMRP3を発現しているSq-1肺癌細胞とTUHR-10TKB腎癌細胞を認識してIFN- γ 産生を促進したが、HLA-A24 $^-$ であってMRP3の発現が低いCaki-1腎癌細胞、HLA-A24 $^-$ であってMRP3の発現が低いKUR-11腎癌細胞、およびHLA-A24 $^-$ であってMRP3を発現しているQG56肺癌細胞に対する認識の程度およびIFN- γ 産生量が低かった。その結果を、肺癌患者由来のPBMCからMRP3由来のペプチドにより誘導されたCTLを例として図31のAに示した。さらに、本来MRP3の発現が低いCaki-1腎癌細胞にMRP3-692をパ

ルスすると、図31のBに示したように、MRP3-692の刺激で誘導されたCTLに認識されることを見出した。一方、HIVペプチドでパルスしたCaki-1腎癌細胞は、MRP3-692の刺激で誘導されたCTLに認識されなかった。

【0093】また、各種腫瘍細胞株を用いてそのMRP3 mRNAの発現をノザンプロットングにより検討したところ、検討した肺癌細胞株、卵巣癌細胞株、および腎癌細胞株各10種類のうち、腎癌細胞株2種類を除く全てで、MRP3の発現が確認された(肺癌細胞株: 11-18、QG56、SQ-1、RERF-LCM、SLC1-Sq、LC65A、RERF-LCA1、LK79、PC-9、および1-87; 卵巣癌細胞株: KOC-3S、KOC-5C、KOC-7C、TYK-nu、RMUG-S、RMG-1、TOC-2、MCAS、RTSG、およびRKN; 腎癌細胞株: PC93、RC30-14、PC3、VMRC-RCW、TUHR-4TKB、TUHR-10TKB、RCC-10RGB、およびLNCap)。一方、非腫瘍性細胞株であるCOS-7細胞、VA13細胞、および293T細胞や、EBV形質転換細胞であるSS-EBB細胞では、MRP3の発現は低かった。また、肺癌、腎癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、および口腔癌の各患者由来の種々組織においてもMRP3の発現が認められた。このことから、上記MRP3由来のペプチドは、上記検討において用いた11-18肺癌細胞やSq-1肺癌細胞だけでなく、MRP3を発現している様々な腫瘍細胞に対してHLA-A24拘束性に細胞傷害性を示すCTLを誘導できると考えられる。すなわち、MRP3由来のペプチドは、種々の癌、例えば肺癌、腎癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、および口腔癌等の防止および/または治療に有用である。

【0094】

【発明の効果】本発明により、HLA-A24拘束性の細胞傷害性T細胞を誘導および/または活性化せしめることができ、上皮性癌および腺癌等の、例えば肺癌等の特異的免疫療法が可能になる。HLA-A24対立遺伝子(allele)は、日本人の人口の約60%(多くは、その95%の遺伝型がA2402である)、コーカサス人の20%、アフリカ人の12%でみられる。従って、本発明は、癌治療において多大な貢献を期待し得 *

*る。また、本発明は、上皮性癌および腺癌等の、T細胞による認識に関する分子の基礎的研究にも多大に寄与するものである。

【0095】

【配列表フリーテキスト】配列表の配列番号 1: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 2: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 3: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 4: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 5: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 6: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 7: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 8: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 9: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 10: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 11: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 12: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 13: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 14: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 15: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 16: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。
配列表の配列番号 17: 腫瘍抗原として作用する設計されたペプチド。

【0096】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> ITOH, Kyogo

<120> Tumor Antigen

<130> NP01-1093

<140>

<141>

<150> JP P2000-304155

<151> 2000-10-03

<150> JP P2001-121452

<151> 2001-04-19

<160> 774

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide acting as a tumor antigen

<400> 1

Leu Tyr Ala Trp Glu Pro Ser Phe Leu

1

5

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide acting as a tumor antigen

<400> 2

Ala Tyr Val Pro Gln Gln Ala Trp Ile

1

5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide acting as a tumor antigen

Val Tyr Ser Asp Ala Asp Ile Phe Leu

1 5

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide acting as a tumor antigen

<400> 4

Asn Tyr Ser Val Arg Tyr Arg Pro Gly Leu

1 5 10

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide acting as a tumor antigen

<400> 5

Ile Tyr Gly Gly Phe Trp Phe Phe Pro Ile

1 5 10

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide acting as a tumor antigen

<400> 6

Ile Phe Gln Thr Asn Met Asp Ser Leu

1 5

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide acting as a tumor antigen

<400> 7

Val Phe Leu Pro Cys Asp Ser Trp Asn Leu

1 5 10

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide acting as a tumor antigen

<400> 8

Met Phe Lys Glu Pro Val Glu Val Leu

1 5

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide acting as a tumor antigen

<400> 9

Leu Tyr Thr Phe Gly Val Leu Leu Asn Leu

1 5 10

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial

Sequence:Designed

peptide acting as a tumor antigen

<400> 10

<210> 11
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial
 Sequence:Designed
 peptide acting as a tumor antigen

<400> 11
 Ser Phe Lys His Ser Phe Ala Tyr Thr Leu

1	5	10
---	---	----

<210> 12
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial
 Sequence:Designed
 peptide acting as a tumor antigen

<400> 12
 Ser Phe Ala Tyr Thr Leu Asn Phe Ile Leu

1	5	10
---	---	----

<210> 13
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial
 Sequence:Designed
 peptide acting as a tumor antigen

<400> 13
 Lys Tyr Cys Val Leu Val Trp Ala Ile

1	5
---	---

<210> 14
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 14
Lys Tyr Leu Lys Leu Ser Ser Ser Glu Leu
1 5 10

<210> 15
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 15
Ile Phe Ser Tyr Cys Leu Ser Gly Gly Leu
1 5 10

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 16
Phe Tyr Gly Asn Pro Arg Thr Asn Gly Met
1 5 10

<210> 17
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial
Sequence:Designed
peptide acting as a tumor antigen

<400> 17

<210> 18

<211> 1541

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Val Arg Pro Arg Ser Pro Ser Leu Gln Pro

Arg Pro Gly Pro Met Asp

1 5 10 15

Ala Leu Cys Gly Ser Gly Glu Leu Gly Ser

Lys Phe Trp Asp Ser Asn

20 25 30

Leu Ser Val His Thr Glu Asn Pro Asp Leu

Thr Pro Cys Phe Gln Asn

35 40 45

Ser Leu Leu Ala Trp Val Pro Arg Ile Tyr

Leu Trp Val Ala Leu Pro

50 55 60

Cys Tyr Leu Leu Tyr Leu Arg His His Cys

Arg Gly Tyr Ile Ile Leu

65 70 75 80

Ser His Leu Ser Lys Leu Lys Met Val Leu

Gly Val Leu Leu Trp Cys

85 90 95

Val Ser Trp Ala Asp Leu Phe Tyr Ser Phe

His Gly Leu Val His Gly

100 105 110

Arg Ala Pro Ala Pro Val Phe Phe Val Thr

Pro Leu Val Val Gly Val

115 120 125

Thr Met Leu Leu Ala Thr Leu Leu Ile Gln

Tyr Glu Arg Leu Gln Gly

130 135 140

Val Gln Ser Ser Gly Val Leu Ile Ile Phe

Trp Phe Leu Cys Val Val

145 150 155 1

60

Cys Ala Ile Val Pro Phe Arg Ser Lys Ile

Leu Leu Ala Lys Ala Glu

165 170 175

Gly Glu Ile Ser Asp Pro Phe Arg Phe Thr

Thr Phe Tyr Ile His Phe

	340	345	350	
Ile Ser Asn Pro Met Ala Pro Ser Trp Trp Gly Phe Leu Val Ala Gly	355	360	365	
Leu Met Phe Leu Cys Ser Met Met Gln Ser Leu Ile Leu Gln His Tyr	370	375	380	
Tyr His Tyr Ile Phe Val Thr Gly Val Lys Phe Arg Thr Gly Ile Met	385	390	395	4
00 Gly Val Ile Tyr Arg Lys Ala Leu Val Ile Thr Asn Ser Val Lys Arg	405	410	415	
Ala Ser Thr Val Gly Glu Ile Val Asn Leu Met Ser Val Asp Ala Gln	420	425	430	
Arg Phe Met Asp Leu Ala Pro Phe Leu Asn Leu Leu Trp Ser Ala Pro	435	440	445	
Leu Gln Ile Ile Leu Ala Ile Tyr Phe Leu Trp Gln Asn Leu Gly Pro	450	455	460	
Ser Val Leu Ala Gly Val Ala Phe Met Val Leu Leu Ile Pro Leu Asn	465	470	475	4
80 Gly Ala Val Ala Val Lys Met Arg Ala Phe Gln Val Lys Gln Met Lys	485	490	495	
Leu Lys Asp Ser Arg Ile Lys Leu Met Ser Glu Ile Leu Asn Gly Ile	500	505	510	
Lys Val Leu Lys Leu Tyr Ala Trp Glu Pro Ser Phe Leu Lys Gln Val	515	520	525	
Glu Gly Ile Arg Gln Gly Glu Leu Gln Leu Leu Arg Thr Ala Ala Tyr	530	535	540	
Leu His Thr Thr Thr Thr Phe Thr Trp Met Cys Ser Pro Phe Leu Val	545	550	555	5

	740	745	750	
Gly Asp Gln Thr Glu Ile Gly Glu Lys Gly Ile Asn Leu Ser Gly Gly	755	760	765	
Gln Arg Gln Arg Val Ser Leu Ala Arg Ala Val Tyr Ser Asp Ala Asp	770	775	780	
Ile Phe Leu Leu Asp Asp Pro Leu Ser Ala Val Asp Ser His Val Ala	785	790	795	8
Lys His Ile Phe Asp His Val Ile Gly Pro Glu Gly Val Leu Ala Gly	805	810	815	
Lys Thr Arg Val Leu Val Thr His Gly Ile Ser Phe Leu Pro Gln Thr	820	825	830	
Asp Phe Ile Ile Val Leu Ala Asp Gly Gln Val Ser Glu Met Gly Pro	835	840	845	
Tyr Pro Ala Leu Leu Gln Arg Asn Gly Ser Phe Ala Asn Phe Leu Cys	850	855	860	
Asn Tyr Ala Pro Asp Glu Asp Gln Gly His Leu Glu Asp Ser Trp Thr	865	870	875	8
Ala Leu Glu Gly Ala Glu Asp Lys Glu Ala Leu Leu Ile Glu Asp Thr	885	890	895	
Leu Ser Asn His Thr Asp Leu Thr Asp Asn Asp Pro Val Thr Tyr Val	900	905	910	
Val Gln Lys Gln Phe Met Arg Gln Leu Ser Ala Leu Ser Ser Asp Gly	915	920	925	
Glu Gly Gln Gly Arg Pro Val Pro Arg Arg His Leu Gly Pro Ser Glu	930	935	940	
Lys Val Gln Val Thr Glu Ala Lys Ala Asp Gly Ala Leu Thr Gln Glu	945	950	955	9

1140	1145	1150
Leu Glu Ser Val Ser Arg Ser Pro Ile Tyr		
Ser His Phe Ser Glu Thr		
1155	1160	1165
Val Thr Gly Ala Ser Val Ile Arg Ala Tyr		
Asn Arg Ser Arg Asp Phe		
1170	1175	1180
Glu Ile Ile Ser Asp Thr Lys Val Asp Ala		
Asn Gln Arg Ser Cys Tyr		
1185	1190	1195
1200		
Pro Tyr Ile Ile Ser Asn Arg Trp Leu Ser		
Ile Gly Val Glu Phe Val		
1205	1210	1215
Gly Asn Cys Val Val Leu Phe Ala Ala Leu		
Phe Ala Val Ile Gly Arg		
1220	1225	1230
Ser Ser Leu Asn Pro Gly Leu Val Gly Leu		
Ser Val Ser Tyr Ser Leu		
1235	1240	1245
Gln Val Thr Phe Ala Leu Asn Trp Met Ile		
Arg Met Met Ser Asp Leu		
1250	1255	1260
Glu Ser Asn Ile Val Ala Val Glu Arg Val		
Lys Glu Tyr Ser Lys Thr		
1265	1270	1275
1280		
Glu Thr Glu Ala Pro Trp Val Val Glu Gly		
Ser Arg Pro Pro Glu Gly		
1285	1290	1295
Trp Pro Pro Arg Gly Glu Val Glu Phe Arg		
Asn Tyr Ser Val Arg Tyr		
1300	1305	1310
Arg Pro Gly Leu Asp Leu Val Leu Arg Asp		
Leu Ser Leu His Val His		
1315	1320	1325
Gly Gly Glu Lys Val Gly Ile Val Gly Arg		
Thr Gly Ala Gly Lys Ser		
1330	1335	1340
Ser Met Thr Leu Cys Leu Phe Arg Ile Leu		
Glu Ala Ala Lys Gly Glu		
1345	1350	1355

1540

<210> 19

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Asn Ile Phe Leu Arg Phe Pro Pro Gly Leu

Ser Trp Phe Ser Ser Gly

1

5

10

15

Arg Lys

<210> 20

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

His Gln Ile Cys Pro Gln Asn Gly Leu Asp

Ser Lys His Trp Gly His

1

5

10

15

Leu Lys Ile Leu His Leu

20

<210> 21

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Ser Ala Leu Gln Gly Asn Cys Ala Glu Cys

Phe Arg

1

5

10

<210> 22

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Gly Asn Asp Pro Gln Val Val Asn Asp Thr

Pro Lys Val Thr Ala Ser

1

5

10

15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Ser Pro Val Ser Arg Phe Pro Thr Glu Cys

Tyr Leu His Thr Ala Leu

1

5

10

15

Phe Ser Asn Asn Asp Phe Met Lys

20

<210> 24

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Lys Lys Lys Lys Lys

1

5

<210> 25

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Ser Asp Arg Ala Arg Leu Pro Cys Ser Arg

Ala Pro Ala Pro Trp Thr

1

5

10

15

Pro Cys Ala Val Pro Gly Ser Ser Ala Pro

Ser Ser Gly Thr Pro Thr

20

25

30

Cys Leu Cys Thr Gln Lys Thr Arg Thr Ser

Leu Pro Ala Ser Arg Thr

35

40

45

Pro Cys Trp Pro Gly Cys Pro Ala Ser Thr

Cys Gly Ser Pro Cys Pro

50

55

60

Ala Thr Cys Ser Thr Cys Gly Thr Ile Val

Val Ala Thr Ser Ser Ser

65

70

75

80

Pro Thr Cys Pro Ser Ser Arg Trp Ser Trp

Val Ser Cys Cys Gly Ala

<213> Homo sapiens

<400> 26

Tyr Ser Met Ser Gly Cys Arg Ala Tyr Ser
Leu Arg Gly Ser Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ser Gly Ser Cys Val Trp Ser Ala Pro
Ser Ser His Ser Ala Pro

20 25 30

Arg Ser Phe

35

<210> 27

<211> 84

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Pro Arg Gln Arg Val Arg Ser Gln Thr Pro
Ser Ala Ser Pro Pro Ser

1 5 10 15

Thr Ser Thr Leu Pro Trp Tyr Ser Leu Pro
Ser Ser Trp Pro Ala Ser

20 25 30

Gly Arg Asn Leu His Phe Ser Pro Gln Arg
Met Ser Thr Leu Thr Pro

35 40 45

Thr Leu Arg Pro Ala Leu Ala Phe Ser Pro
Ala Cys Phe Ser Gly Gly

50 55 60

Ser Gln Arg Trp Pro Ser Met Ala Thr Gly
Ile Pro Trp Arg Arg

65 70 75 80

Thr Ser Gly Pro

<210> 28

<211> 56

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Arg Lys Arg Thr Asp Pro Arg Trp Trp Cys

<400> 29

Arg Pro Cys Trp Pro Pro Ser Ala Pro Ala
Ser Ser Ser Val Pro Ala

1 5 10 15

Ser Ser Leu Ser Arg Thr Cys Ser Pro Ser
Ser Ile His Ser Cys Ser

20 25 30

Ala Ser

<210> 30

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Ser Gly Leu Ser Pro Thr Pro Trp Pro Pro
Pro Gly Gly Ala Ser Trp

1 5 10 15

Trp Leu Gly

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Cys Ser Cys Ala Pro

1 5

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Ser Tyr Asn Thr Ile Thr Thr Thr Ser Leu

1 5 10

<210> 33

<211> 68

<212> PRT

Ser Cys Gln Trp Met Pro Ser Ala Ser Trp
 Thr Leu Pro Pro Ser Ser
 35 40 45

Ile Cys Cys Gly Gln His Pro Cys Arg Ser
 Ser Trp Arg Ser Thr Ser
 50 55 60

Ser Gly Arg Thr

65

<210> 34
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 34
 Val Pro Leu Ser Trp Leu Glu Ser Leu Ser
 Trp Ser Cys
 1 5 10

<210> 35
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 35
 Phe His Ser Thr Glu Leu Trp Pro
 1 5

<210> 36
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 36
 Arg Cys Ala Pro Ser Arg
 1 5

<210> 37
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 37
 Arg Thr Arg Ala Ser Ser

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 38
 Thr Ala Ser Arg Cys

1 5

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

<400> 39
 Ser Cys Thr Pro Gly Ser Pro Ala Ser

1 5

<210> 40
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 40
 Ser Arg Trp Arg Ala Ser Gly Arg Val Ser
 Ser Ser Cys Cys Ala Arg

1 5 10 15

Arg Pro Thr Ser Thr Pro Gln Pro Pro Ser
 Pro Gly Cys Ala Ala Pro

20 25 30

Ser Trp

<210> 41
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 41
 Ser Pro Ser Gly Cys Thr Cys Thr Trp Thr
 Gln Thr Met Cys Trp Thr

1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Leu Cys Leu Cys Pro Cys
 Leu Ile Ser

20 25

Asp Phe Pro Ser Thr Cys Cys Pro Ser

1 5

<210> 43

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Leu Arg Pro Val Cys Leu

1 5

<210> 44

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Asn Gly Ser Ser Asn Ser

1 5

<210> 45

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Ala Lys Arg Asn Leu Thr Pro Arg Val Trp

Lys Glu Arg Pro Ser Pro

1 5 10 15

Gln Ala Met Pro Ser Pro Tyr Thr Val Ala

Pro Ser Pro Gly Pro Arg

20 25 30

Thr Cys Pro Pro Leu Cys Thr Ala

35 40

<210> 46

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Thr Ser Arg Ser Arg Lys Gly His Trp Trp

<210> 47
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 47
 Lys Ala Lys Cys Thr

1 5

<210> 48
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 48
 Arg Ala Pro Trp Pro Met Cys Pro Ser Arg
 His Gly Ser Arg Thr Ala

1 5 10 15

Leu Phe Arg Lys Thr Cys Phe Ser Ala Lys
 Pro

20 25

<210> 49
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 49
 Thr Pro Ser Ala Thr Ser Arg Leu Trp Arg
 Pro Val Pro Cys

1 5 10

<210> 50
 <211> 77
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 50
 Leu Thr Trp Arg Cys Cys Leu Val Gly Ile
 Arg Gln Arg Leu Glu Arg

1 5 10 15

Arg Ala Leu Thr Cys Leu Gly Ala Ser Gly
 Ser Gly Ser Val Trp Leu

20 25 30

Glu Leu Phe Thr Val Met Pro Ile Phe Ser

<210> 51
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 51
 Arg Thr Ala Leu Ala Ser Cys Pro Arg Gln
 Thr Ser Ser Leu Cys
 1 5 10 15

<210> 52
 <211> 53
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 52
 Leu Met Asp Arg Cys Leu Arg Trp Ala Arg
 Thr Gln Pro Cys Cys Ser
 1 5 10 15

Ala Thr Ala Pro Leu Pro Thr Phe Ser Ala
 Thr Met Pro Pro Met Arg
 20 25 30

Thr Lys Gly Thr Trp Arg Thr Ala Gly Pro
 Arg Trp Lys Val Gln Arg
 35 40 45

Ile Arg Arg His Cys
 50

<210> 53
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 53
 Leu Lys Thr His Ser Ala Thr Thr Arg Ile
 1 5 10

<210> 54
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 54

<213> Homo sapiens

<400> 55

Val Pro Cys Pro Gln Met Gly Arg Asp Arg
Val Gly Leu Tyr Pro Gly

1 5 10 15

Gly Thr Trp Val His Gln Arg Arg Cys Arg

20 25

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Gln Arg Arg Arg Gln Met Gly His

1 5

<210> 57

<211> 66

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Pro Arg Arg Arg Lys Gln Pro Leu Ala Leu
Trp Ser Ser Val Cys Ser

1 5 10 15

Gly Ile Met Pro Arg Pro Trp Gly Ser Val

Pro Arg Trp Pro Ser Val

20 25 30

Ser Cys Met Trp Val Lys Val Arg Leu Pro

Leu Glu Pro Met Cys Gly

35 40 45

Ser Val Pro Gly Gln Met Met Pro Trp Gln

Thr Val Asp Arg Thr Thr

50 55 60

Leu Pro

65

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Glu Phe Cys Lys Gly Ser Trp

1 5

<210> 60

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Cys Trp Gln Pro Trp Pro Trp Gln Arg Val

Ala Ser Arg Leu Pro Val

1 5 10 15

Cys Cys Thr Arg His Cys Cys Thr Thr Arg

Tyr Ala Arg His Ser Pro

20 25 30

Ser Leu Thr Pro His His Gln Ala Ala Ser

35 40

<210> 61

<211> 54

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Thr Ala Ser Pro Arg Thr Ser Met Ser Leu

Met Arg Phe Trp Pro Leu

1 5 10 15

Ser Ser Ser Cys Cys Ser Ile Pro Ser Ser

Thr Pro Ser Pro Leu Leu

20 25 30

Trp Ser Ser Trp Pro Ala Arg Arg Ser Ser

Leu Trp Ser Ser Cys Pro

35 40 45

Trp Leu Cys Ser Thr Pro

50

<210> 62

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Ser Gly Trp Asn Gln Ser Ala Ala His Leu
Ser Thr Pro Thr Phe Arg

1 5 10 15

Arg Gln

<210> 64

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Leu Val Pro Val Ser Ser Gly Pro Thr Thr
Ala Ala Gly Ile Leu Arg

1 5 10 15

Ser Ser Val Ile Leu Arg Trp Met Pro Thr
Arg Glu Ala Ala Thr Pro

20 25 30

Thr Ser Ser Pro Thr Gly Gly

35

<210> 65

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Ala Ser Glu Trp Ser Ser Trp Gly Thr Ala
Trp Cys Ser Leu Leu His

1 5 10 15

Tyr Leu Pro Ser Ser Gly Gly Ala Ala

20 25

<210> 66

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Thr Arg Gly Trp Trp Ala Phe Leu Cys Pro
Thr Pro Cys Arg

Cys Gln Ile Trp Asn Leu Thr Ser Trp Leu
 Trp Arg Gly Ser Arg Ser
 1 5 10 15

Thr Pro Arg Gln Arg Gln Arg Arg Pro Gly
 Trp Trp Lys Ala Ala Ala
 20 25 30

Leu Pro Lys Val Gly Pro His Val Gly Arg
 Trp Ser Ser Gly Ile Ile
 35 40 45

Leu Cys Ala Thr Gly Arg Ala
 50 55

<210> 68
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 68
 Val Cys Met Cys Thr Val Ala Arg Arg Trp
 Gly Ser Trp Ala Ala Leu
 1 5 10 15

Gly Leu Ala Ser Leu Pro
 20

<210> 69
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 69
 Pro Phe Ala Cys Ser Ala Ser Trp Arg Arg
 Gln Arg Val Lys Ser Ala
 1 5 10 15

Leu Met Ala Ser Met Trp Gln Thr Ser Ala
 Ser Met Thr Cys Ala Leu
 20 25 30

Ser

<210> 70
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 71

Thr Trp Thr Pro Ser Ala Ala Thr Gln Arg
Arg Thr Phe Gly Gly Leu

1 5 10 15

Trp Ser Cys Pro Thr Cys Thr Arg Leu

20 25

<210> 72

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Ala Pro Ser Arg Gln Ala Trp Thr Ser Ser
Ala Gln Arg Ala Gly Arg

1 5 10 15

Ile Ser Ala Trp Ala Arg Gly Ser Ser Cys
Ala Trp Pro Glu Pro Cys

20 25 30

Ser Ala Arg Ala Ala Ser Trp Phe

35 40

<210> 73

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Thr Arg Pro Gln Leu Pro Ser Thr Trp Arg
Leu Thr Thr Ser Ser Arg

1 5 10 15

Leu Pro Ser Ala Pro Ser Leu Ile Pro Ala
Leu Ser

20 25

<210> 74

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

Pro Ser His Thr Gly Leu Thr Leu Ser Trp
Thr Thr Pro Gly Ser Trp

1 5 10 15

<400> 75

Leu Asn Leu Ile Leu Gln Pro Thr Ser Leu
Gln Leu Glu Ala Ser Ser

1 5 10 15

Thr Gly Trp Pro Glu Met Leu Asp Leu Pro
Lys Ile Tyr Ser

20 25 30

<210> 76

<211> 57

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Asp Phe Leu Leu Ala Phe Pro Gly Phe His
Gln Glu Gly Asn Asp Thr

1 5 10 15

Lys Tyr Val Arg Arg Met Asp Leu Ile Ala
Asn Thr Gly Gly Thr Leu

20 25 30

Arg Phe Cys Thr Cys Lys Val Pro Tyr Arg
Val Thr Val Leu Asn Ala

35 40 45

Leu Asp Glu Glu Met Ile Pro Lys Trp

50 55

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Met Thr Arg Leu Arg Ser Gln Leu Val

1 5

<210> 78

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Thr Ser Pro Arg Ser Pro Asp Ser Gln Leu
Ser Val Ile Cys Thr Leu

<400> 79

Asn Glu Lys Lys Lys Lys Lys

1 5

<210> 80

<211> 138

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Pro Thr Ala Leu Ala Phe Leu Ala Ala Ala

Pro Arg Pro His Gly Arg

1 5 10 15

Pro Val Arg Phe Arg Gly Ala Arg Leu Gln

Val Leu Gly Leu Gln Pro

20 25 30

Val Cys Ala His Arg Lys Pro Gly Pro His

Ser Leu Leu Pro Glu Leu

35 40 45

Pro Ala Gly Leu Gly Ala Pro His Leu Pro

Val Gly Arg Pro Ala Leu

50 55 60

Leu Leu Ala Leu Pro Ala Ala Pro Leu Ser

Trp Leu His His Pro Leu

65 70 75 80

Pro Pro Val Gln Ala Gln Asp Gly Pro Gly

Cys Pro Ala Val Val Arg

85 90 95

Leu Leu Gly Gly Pro Phe Leu Leu Leu Pro

Trp Pro Gly Pro Trp Pro

100 105 110

Gly Pro Cys Pro Cys Phe Leu Cys His Pro

Leu Gly Gly Gly Gly His

115 120 125

His Ala Ala Gly His Pro Ala Asp Thr Val

130 135

<210> 81

<211> 37

<212> PRT

<400> 82

Asp Leu Arg Pro Leu Pro Leu His His Leu
Leu His Pro Leu Cys Pro

1 5 10 15

Gly Thr Leu Cys Pro His Leu Gly Leu Leu
Gln Gly Glu Thr Ser Ile

20 25 30

Phe Leu Arg Lys Glu Cys Arg Pro

35 40

<210> 83

<211> 283

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Asp Gln Arg Trp Leu Ser Leu Pro Pro Val
Phe Leu Val Val His Lys

1 5 10 15

Asp Gly His Leu Trp Leu Pro Ala Ser Pro
Gly Gly Glu Gly Pro Leu

20 25 30

Val Pro Lys Gly Arg Gly Gln Ile Pro Asp
Gly Gly Ala Ala Ala Ala

35 40 45

Gly Gly Met Glu Glu Ala Gly Lys Ala Asp
Gly Thr Thr Gln Gly Phe

50 55 60

Ser Ser Thr Trp Glu Lys Cys Leu Arg Arg
Gly Arg Gly Ala Ala Gly

65 70 75 80

Cys Pro Ala Gln Ala Pro Glu Ala Leu Leu
Pro Glu Gly Pro Ala Gly

85 90 95

His Leu Arg Leu Gln Leu Pro His Gln Cys
Leu Leu Gln Ala Tyr Pro

100 105 110

Gly Pro Ala Leu Leu His Gln Ser Thr Ala
Ala Gln His Pro Asp Gln

115 120 125

Val Tyr Leu Gln Pro His Gly Pro Leu Leu

275

280

<210> 84

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Asp Pro Glu Arg His Gln Gly Ala Glu Ala
Val Arg Leu Gly Ala Gln

1 5 10 15

Leu Pro Glu Ala Gly Gly Gly His Gln Ala
Gly

 20 25

<210> 85

<211> 54

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Ala Pro Ala Ala Ala His Gly Gly Leu Pro
Pro His His Asn His Leu

1 5 10 15

His Leu Asp Val Gln Pro Leu Pro Gly Asp
Pro Asp His Pro Leu Gly

 20 25 30

Val Arg Val Arg Gly Pro Lys Gln Cys Ala
Gly Arg Arg Glu Gly Leu

 35 40 45

Cys Val Cys Val Leu Val

50

<210> 86

<211> 35

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Tyr Leu Lys Thr Ser Pro Gln His Ala Ala
Pro Val Asn Gln Gln Pro

1 5 10 15

Asp Ser Gly Gln Cys Val Ser Glu Thr Asp

<400> 87

Pro Pro Glu Cys Gly Lys Lys Asp His Leu
Pro Arg Leu Cys His His

1 5 10 15

His Thr Gln Trp His Leu His Leu Gly Pro
Gly Pro Ala Pro His Ser

20 25 30

Ala Gln Pro Arg His Pro Gly Pro Glu Arg
Gly Thr Gly Gly Arg Gly

35 40 45

Gly Ala Cys Gly Leu Trp Glu Val Leu Pro
Gly Val Cys Pro Ala Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Cys Ala Pro Ala Gly Met Asp Pro Glu
Leu His Ser Ser Gly Lys

85 90 95

Arg Ala Phe Arg Gln Ser Pro Glu Pro Gln
Ala Leu Pro Ala Asp Ser

100 105 110

Gly Gly Leu Cys Leu Ala Ser

115

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Pro Gly Asp Ala Ala Trp Trp Gly Ser Asp
Arg Asp Trp Arg Glu Gly

1 5 10 15

His

<210> 89

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

<210> 91
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 91
 Pro Thr Val Arg Gly Gly Leu Ser Cys Gly
 Gln Ala His Leu
 1 5 10

<210> 92
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 92
 Pro Arg His Arg Ala Arg Arg Ala Gly
 Arg Gln Asp Ala Ser Ala
 1 5 10 15

Gly Asp Ala Arg His
 20

<210> 93
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 93
 Leu Pro Ala Pro Asp Arg Leu His His Cys
 Ala Ser
 1 5 10

<210> 94
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 94
 Asp Gly Pro Val Pro Ser Pro Ala Ala Ala
 Gln Arg Leu Leu Cys Gln
 1 5 10 15

Leu Ser Leu Gln Leu Cys Pro Arg

<400> 95

Gly Pro Arg Ala Pro Gly Gly Gln Leu Asp
Arg Val Gly Arg Cys Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 96

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Gly Gly Thr Ala Asp

1 5

<210> 97

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Arg His Thr Gln Gln Pro His Gly Ser Asp
Arg Gln

1 5 10

<210> 98

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Ser Ser His Leu Cys Gly Pro Glu Ala Val
Tyr Glu Thr Ala Glu Cys

1 5 10 15

Pro Val Leu Arg Trp Gly Gly Thr Gly Ser
Ala Cys Thr Pro Glu Ala

20 25 30

Pro Gly Ser Ile Arg Glu Gly Ala Gly Asp
Arg Gly Glu Gly Arg Trp

35 40 45

Gly Thr Asp Pro Gly Gly Glu Ser Ser His
Trp His Cys Gly Ala Gln

50 55 60

Cys Val Leu Gly Leu Cys Gln Gly Arg Gly

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Cys His Gly Arg Gln

1 5

<210> 100

<211> 56

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

Thr Glu Gln His Phe Pro Glu Ala Gly Arg

Leu Cys Cys Phe Arg Asn

1 5 10 15

Ser Ala Arg Val Leu Gly Asp Ala Gly Ser

His Gly His Gly Ser Gly

20 25 30

Trp His Pro Gly Cys Pro Cys Val Ala Pro

Gly Thr Ala Ala Gln Gln

35 40 45

Asp Thr Leu Ala Thr Val Leu Leu

50 55

<210> 101

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

His His Thr Ile Arg Pro His Pro Glu Leu

Leu Leu Gln Gly His Leu

1 5 10 15

Cys Arg

<210> 102

<211> 89

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Gly Ser Gly Pro Cys His Pro His Ala Ala

65 70 75 80

Pro Gly Leu Gln Pro Gln Pro Gly Phe

85

<210> 103

<211> 75

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Gly Gly Cys Gln Pro Glu Lys Leu Leu Pro
Leu His His Leu Gln Pro

1 5 10 15

Val Ala Glu His Arg Ser Gly Val Arg Gly
Glu Leu Arg Gly Ala Leu

20 25 30

Cys Cys Thr Ile Cys Arg His Arg Glu Glu
Gln Pro Glu Pro Gly Ala

35 40 45

Gly Gly Pro Phe Cys Val Leu Leu Leu Ala
Gly Asp Ile Cys Ser Glu

50 55 60

Leu Asp Asp Thr Asn Asp Val Arg Phe Gly
Ile

65 70 75

<210> 104

<211> 92

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

His Arg Gly Cys Gly Glu Gly Gln Gly Val
Leu Gln Asp Arg Asp Arg

1 5 10 15

Gly Ala Leu Gly Gly Gly Arg Gln Pro Pro
Ser Arg Arg Leu Ala Pro

20 25 30

Thr Trp Gly Gly Gly Val Pro Glu Leu Phe
Cys Ala Leu Pro Ala Gly

35 40 45

1 5 10

 <210> 106
 <211> 99
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 106
 Pro Ala Leu Ser Ala Asp His His Pro Ala
 Gly Pro His Pro Val Leu
 1 5 10 15

 Gly Asp Pro Ala His Glu Pro Gly Pro Leu
 Arg Gln Leu Leu Arg Gly
 20 25 30

 Gly His Leu Val Gly Phe Gly Ala Val Pro
 Pro Ala His Val Cys Glu
 35 40 45

 Leu Pro Ala Gly Arg Pro Gly Leu Pro Val
 Leu Arg Gly Arg Gly Glu
 50 55 60

 Ser Gln Arg Gly Pro Glu Ala Ala Arg Val
 Pro Gly Pro Ser Pro Ala
 65 70 75 80

 Pro Gln Glu Pro His Pro Gly Phe Arg Arg
 Gly His Ser Cys His Arg
 85 90 95

 Pro Gly Asp

<210> 107
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 107
 Gln Pro His Pro Gly Tyr His Pro His Pro
 Val
 1 5 10

<210> 108
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

His Tyr His Gly Leu His Gln Gly Pro Gly
Pro Gly Gln Arg Ser Ser

1 5 10 15

Ser

<210> 110

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

Phe Ser Ser Gln Pro His Cys Ser

1 5

<210> 111

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Arg His Leu Leu Arg Asp Gly Gln Arg Cys
Trp Thr Cys Leu Lys Tyr

1 5 10 15

Ile Pro Glu Ile Ser Ser Trp Pro Phe Leu
Val Phe Ile Arg Lys Glu

20 25 30

Met Thr Pro Asn Met Ser Ala Glu Trp Thr

35 40

<210> 112

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

Gln Thr Leu Gly Ala Pro

1 5

<210> 113

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114
Ser Pro Ser Gly Glu

1 5

<210> 115
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115
Phe Glu Pro Val Arg Leu Val Pro Gly Leu
Pro Ile Pro Asn

1 5 10

<210> 116
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116
Val Leu Phe Ala His Cys Thr Val Phe Lys

1 5 10

<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117
Arg Phe Tyr Glu Met Lys Lys Lys Lys Lys

1 5 10

<210> 118
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 118
Lys Arg Asp Ile Val Met Arg His Thr Thr

<210> 119
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 119
Asn Gln Cys Asn Ile Gly

1 5

<210> 120
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 120
Glu Asn Leu Ile Phe Gln Lys Arg Tyr Ser
Thr

1 5 10

<210> 121
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 121
Arg Ile Leu His Ile Lys Ser Ser Phe Leu

1 5 10

<210> 122
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 122
Ser Phe Asn Ser Leu Met Tyr Asn

1 5

<210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 123
Ala Leu Phe Arg Gln Gly Gly Met Ser Val
Ile

<210> 124
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 124
 Val Ile Ile Thr Leu Glu Ser Val Phe Gln
 Ser Phe Lys Ile Asn Ser
 1 5 10 15

Met Pro

<210> 125
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 125
 Lys Ile Lys Ser Lys Ile Asn Val Asn Tyr
 Phe
 1 5 10

<210> 126
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 126
 Leu Ile Ile Thr Met Ser Thr Ser Val Tyr
 1 5 10

<210> 127
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 127
 Tyr Leu Leu Trp Glu Ser His Cys Gly Trp
 His
 1 5 10

<210> 128
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<210> 129

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Ser Ser Ile Cys Pro Gln Met Asp Ser Ser
Leu Ala Lys Thr Arg Phe

1

5

10

15

Ile Gly Arg His Arg Val Arg Glu Trp Glu
Asp Gly Val Glu Ala Gly

20

25

30

Cys

<210> 130

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Ser Ala Val Ser Glu

1

5

<210> 131

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Phe Cys Leu Leu Glu

1

5

<210> 132

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

Trp Ser Met Phe Gly Gly Ile Leu Cys Phe
Ile Arg Ser Glu Arg Tyr

1

5

10

15

Leu Gln Ser Lys Leu Gln Met Thr His Lys
Ser Val Asn Asn Ser Pro

<213> Homo sapiens

<400> 133

Tyr Ala Lys Met Lys Thr Lys His Tyr Cys

Tyr Pro Lys Gly Thr Gly

1

5

10

15

Ala Trp

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

Cys Ala Asp Gly Ala Val Gly

1

5

<210> 135

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Glu Ser Tyr Tyr Arg Phe Ser Leu Leu Gly

Phe Ile Gly Gly Ser Tyr

1

5

10

15

<210> 136

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Asp Glu Ile Val Leu Ser Phe

1

5

<210> 137

<211> 48

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Ile Gln Ile Ser Cys Leu Glu Leu Val Leu

Arg Met Gly Val Ile Lys

<210> 138

<211> 50

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

Asn Val Cys Phe Asn Lys His Phe Asn Lys
 Phe Ser Gly Phe Phe Phe

1 5 10 15

Pro Leu Leu Lys Lys Leu Ala Tyr Thr Ile
 Ala Ile Lys Glu Leu Met

 20 25 30

Leu Thr Ile Val Cys Tyr Asn Leu Ser Asp
 Phe Ser Lys Glu Ala Gln

 35 40 45

Cys His

50

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Ile Cys Glu Gly Gln Arg Asn

1 5

<210> 140

<211> 35

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Tyr Phe His Phe Met Ile Phe Thr Leu Val
 Asn Phe Val Tyr Lys Asn

1 5 10 15

Thr Arg Gln Ser Val Leu Pro Met Glu Thr
 Gly Phe Arg Leu Leu Cys

 20 25 30

Phe Tyr Cys

<210> 142
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 142
 Ile Ser Phe Phe Leu Thr Ile Leu Glu Asp
 Cys
 1 5 10

<210> 143
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 143
 Tyr Phe Asp Ile Phe Leu Ala
 1 5

<210> 144
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 144
 Thr Tyr Leu Gln Ile Cys Asp Ser Asp Ser
 Gln
 1 5 10

<210> 145
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 145
 Leu Gln Thr Asn Asn Ile Gln Gly
 1 5

<210> 146
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 146
 Asn Lys Asn His Ser Glu Ser Thr Ile Val

Phe

<210> 147

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

Val Cys Asn Asn Leu Thr Ser Lys Cys Tyr

Val Ile Thr Ile Asn Asn

1

5

10

15

Gly

<210> 148

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Arg Glu His Leu Trp Lys Phe Ser Asn Tyr

Leu Ser Tyr Tyr Thr Val

1

5

10

15

Cys Arg Met Asn Val Glu Met Ile Leu Leu

Ala Phe

20

25

<210> 149

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Met Phe Cys Gly Leu Asn Val Phe Leu Leu

Lys

1

5

10

<210> 150

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Ser Phe Trp Tyr Leu Phe Lys Leu His Phe

Leu Arg Ser Gly Asn Phe

1

5

10

15

Arg Ile Ile Phe Ala Leu Phe Gln Phe Cys

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Asn Glu Cys Leu Val Tyr

1 5

<210> 152

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Ala Ser Trp Ser Phe Leu Pro His Val Val
Lys Ser Ser Glu

1 5 10

<210> 153

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Thr Val Asn Lys Leu Pro Lys Thr Cys Leu
Glu Phe His Phe Glu Ala

1 5 10 15

Ile Cys

<210> 154

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

Tyr Leu Lys Cys Ile His Ile Cys Ser Tyr
Val Lys Asn Cys Ile Val

1 5 10 15

Leu Arg Met

<210> 155

<211> 47

<212> PRT

<213> Homo sapiens

Lys Pro Leu Ser Leu Pro Glu Leu Pro Ser
Leu Gly Lys Asn Arg

35 40 45

<210> 156
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 156
Ile Lys Gln Arg Leu Cys Pro Phe

1 5

<210> 157
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 157
Tyr Gln Thr Pro Gln Ile Leu Ser His Ile
Phe

1 5 10

<210> 158
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 158
His Ile Val Tyr Arg Lys Phe Thr Gly Tyr
Ala Met Ile Lys Thr Phe

1 5 10 15

Lys

<210> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 159
Ile Asp Ser Cys Lys Arg Lys Asp Asn Ile

1 5 10

<210> 160

<400> 160

Val Ala Arg Gln Ser Lys Val Ser Val Ile
Ser Gly Ser Leu Leu Ile

1 5 10 15

Ile Glu Gln Ser Phe Pro Tyr Arg Ile Leu
Leu

20 25

<210> 161

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Ser Leu Ser Leu Val Val Ile Ala Pro Ala
Ala Phe Phe Arg Arg Gln

1 5 10 15

Leu Gly Gln Gly Asp Leu Asn Gly

20

<210> 162

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Met Cys Cys Phe Ala Cys Leu

1 5

<210> 163

<211> 92

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

Asn Ser Ala Gln Ser Leu Val Ser Leu Ser
Leu Ser Leu Leu His Leu

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Leu Leu His Gln Ser Leu
Arg Leu Arg His Gln Asp

20 25 30

Ala Ser Phe Phe Pro Glu Ala Ser Phe Phe
Phe Phe Leu Arg Trp Ser

35 40 45

<211> 78

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

Leu Ile Phe Val Phe Leu Val Glu Thr Gly

Phe His His Val Gly Gln

1 5 10 15

Ala Ser Leu Lys Leu Leu Thr Leu Ser Asp

Leu Pro Ala Leu Ala Ser

20 25 30

Gln Ser Ala Gly Ile Thr Gly Met Ser His

Arg Val Leu Pro Arg His

35 40 45

Ile Lys Phe Asp Arg Tyr Cys Ile Pro Phe

Gly Ser Leu Gly Ile Asn

50 55 60

Phe Cys Leu Cys His Ser Ala Leu Tyr Ile

Leu Lys Trp Arg

65 70 75

<210> 165

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

Gly Gly Leu Gly Arg Lys Ile Ala Arg Ile

Pro Lys Pro Cys Asn Thr

1 5 10 15

His

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

Glu Phe Gln Ile His Tyr Ile

1 5

<210> 167

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Ser Val Arg Pro Lys Gly

1 5

<210> 169

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Asp Cys Thr Val Leu

1 5

<210> 170

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Thr Ser Ala Lys Val

1 5

<210> 171

<211> 57

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

Met Leu Ser Val Ser Leu Val Phe Ile Ser

Ala Ser Ser Ser Leu Leu

1 5 10 15

Gly Tyr Ile Val Val Leu Phe Pro Val Trp

His Leu Ser Leu Val Phe

20 25 30

His Tyr Gly Lys Phe Ile Lys Lys Leu Ala

Pro Leu Leu Ser Ser Ser

35 40 45

Asn Ala His Lys Glu Met Glu Asp Ile

50

55

Ala Arg Glu Ile Thr Leu His

1 5

<210> 173

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

Ile Ser Ser Phe Phe Leu Leu Asp Leu Asn

Val Ser Ser His Ser Asn

1 5 10 15

Leu Trp Gly Leu Leu Val Phe Ser Tyr Cys

Thr Leu Tyr Val Glu Leu

20 25 30

Phe

<210> 174

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

Asn Ile Lys His Ile Tyr Phe Glu Phe Glu

Leu Phe Leu Asn Phe Val

1 5 10 15

Phe Ile Leu

<210> 175

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

Ile Lys Cys Lys Ser Lys Lys Lys Lys Lys

Lys

1 5 10

<210> 176

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

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

<400> 177
 Ala Cys Pro Ile Lys Thr Ser Val Ile

1 5

<210> 178
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 178
 Phe Phe Lys Lys Asp Thr Leu His Lys Glu
 Ser Phe Ile

1 5 10

<210> 179
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 179
 Lys Val Leu Ser Cys Ser Thr Phe Lys Val
 Leu Ile His Ser Cys Ile

1 5 10 15

Thr Glu Ser Ser Phe Glu Pro Phe Leu Gly
 Arg Glu Ala Cys Leu Ser

20 25 30

Ser Ser Val Trp Pro Ser Lys

35

<210> 180
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 180
 Leu Leu His Trp Asn Gln Phe Phe Ser Leu
 Leu Lys

1 5 10

<210> 181
 <211> 8

1 5

 <210> 182
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 182
 Arg Ala Lys Leu Met Leu Thr Ile Phe Ser
 Leu Leu
 1 5 10

 <210> 183
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 183
 Leu Cys Gln Gln Val Phe Ile Asn Thr Tyr
 Tyr Gly Lys Val Thr Val
 1 5 10 15

 Val Gly Ile Glu Asn Tyr Ile Ile Phe Lys
 Ala Val Phe Val Pro Arg
 20 25 30

 Trp Thr His His

 35

 <210> 184
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 184
 Gln Arg Leu Gly Ser Leu Glu Gly Ile Gly

 1 5 10

 <210> 185
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 185
 Glu Asn Gly Lys Met Glu Try Arg Arg Val
 Val Lys Val Leu Ser Val
 1 5 10 15

<210> 186
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 186
 Glu Val Lys Gly Ile Cys Lys Val Ser Tyr
 Lys
 1 5 10

<210> 187
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 187
 Pro Ile Asn Leu Leu Thr Thr Val Leu Asn
 Met Gln Arg
 1 5 10

<210> 188
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 188
 Lys Pro Ser Ile Thr Ala Thr Gln Arg Glu
 Leu Val Leu Gly Asp Val
 1 5 10 15

Gln Met Gly Leu Leu Val Lys Arg Ala Ile
 Thr Gly Phe Leu Ser
 20 25 30

<210> 189
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 189
 Glu Val Val Thr Glu Met Arg Leu Phe Tyr
 Leu Phe Glu Tyr Arg Ser
 1 5 10 15

Leu Val Leu Ser

20

<210> 190

1 5 10 15

Ile Leu Leu

<210> 191
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 191
 His Leu Phe Leu Leu Phe Phe Lys Glu Arg
 Lys Pro Thr Glu Met Phe
 1 5 10 15

Ala Leu Thr Asn Ile Leu Ile Ser Ser Leu
 Gly Phe Phe Phe Pro Phe
 20 25 30

<210> 192
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 192
 Leu Leu Tyr Ala Thr Thr
 1 5

<210> 193
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 193
 Val Ile Phe Leu Lys Lys His Asn Val Ile
 Glu Ser Ile Ile Glu Lys
 1 5 10 15

Asp His Ser His Ile Glu Phe Val Lys Ala
 Lys Glu Ile Glu Gly Ser
 20 25 30

Asp Ile Phe Ile Leu

Leu Thr Leu Lys Ser Val Phe Phe Ser Leu
 Tyr Leu Lys Ile Val Asn
 35 40 45

Ile Leu Ile Ser Ser
 50

<210> 195
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 195
 Leu Asp Glu Phe Lys His Ile Phe Arg Ser
 Val Thr Val Thr Ala Asn
 1 5 10 15

Arg Thr Asp Asn Ile Ser Phe Lys Pro Ile
 Ile Ser Arg Val Lys Ile
 20 25 30

Lys Ile Ile Val Lys Val Arg Leu
 35 40

<210> 196
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 196
 Asn Tyr Ala Ile Leu Thr Phe Lys Ser Val
 Ile Thr
 1 5 10

<210> 197
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 197
 His Gln Asn Val Met
 1 5

<210> 198
 <211> 22
 <212> PRT

<210> 199
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 199
 Leu Ser Glu Cys Ser Val Gly

1 5

<210> 200
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 200
 Met Cys Phe Cys Leu Asn Lys Ala Phe Gly
 Ile Cys Leu Asn Tyr Thr

1 5 10 15

Ser

<210> 201
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 201
 Glu Val Glu Ile Leu Gly Ser Ser Leu Leu
 Cys Phe Ser Phe Val Ile

1 5 10 15

Phe Glu Met Asn Val

20

<210> 202
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 202
 Phe Thr Glu Pro Val Gly His Phe Phe Leu
 Met Ser Leu Ser Pro Val

1 5 10 15

Ser Lys Pro Glu Leu

<213> Homo sapiens

<400> 203

Ile Asn Tyr Gln Lys Leu Ala

1 5

<210> 204

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 204

Asn Phe Ile Leu Lys Gln Phe Ala Asn Ile

1 5 10

<210> 205

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 205

Ser Val Tyr Thr Phe Val Val Met Leu Lys
Ile Val Leu Tyr

1 5 10

<210> 206

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 206

Glu Cys Asn Gln Cys Leu Leu

1 5

<210> 207

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 207

Thr Phe Leu Met Ser Lys Leu Tyr Ser Leu
Leu Leu Ile Leu Arg Ile

1 5 10

15

Arg Asn His Cys Leu Asn Ile Thr Lys Ser
His Cys Leu Tyr Pro Asn

<210> 208

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 208

Asn Lys Gly Ser Ala Leu Ser Asp Thr Lys
Leu His Arg Tyr Phe Leu

1 5 10 15

Thr Ser Phe Lys Thr Phe Cys Asn Asn Ile
Leu Phe Ile Gly Ser Leu

20 25 30

Gln Gly Met Gln

35

<210> 209

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 209

Leu Lys Leu Leu Ser Glu Leu Ile Val Ala
Lys Glu Arg Ile Ile Phe

1 5 10 15

Lys Val Ser Glu

20

<210> 210

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 210

Gln Asp Asn Leu Lys Phe Leu

1 5

<210> 211

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

Tyr Leu Ala Leu Cys

<213> Homo sapiens

<400> 212

Ser Lys Val Ser Leu Thr Glu Ser Phe Tyr
Glu Gln Gln Ala Arg Val

1 5 10 15

Tyr Pro

<210> 213

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

His Leu Leu Arg Phe Ser Gly Asp Ser

1 5

<210> 214

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 214

Met Asp Arg Cys Ala Val Leu Pro Ala Cys
Arg Ile Gln Pro Ser Leu

1 5 10 15

Trp Ser Leu Ser Leu Ser Pro Ser Ser Thr
Ser Pro Ser Leu Phe Phe

20 25 30

Cys Thr Arg Ala

35

<210> 215

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Gly Cys Ala Thr Lys Met Arg His Phe Phe
Gln Arg Leu Leu Phe Phe

1 5 10 15

Phe Phe

1 5 10 15

Trp Leu Thr Ala Thr Ser Thr Ser Arg Val
His Thr Ser Leu Leu Pro

20 25 30

Gln Pro Leu Asp

35

<210> 217

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 217

Leu Gly Leu Gln Ala Arg Ala Thr Met Pro
Ser

1 5 10

<210> 218

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 218

Arg Arg Gly Phe Thr Met Leu Ala Arg Leu
Val Ser Asn Ser

1 5 10

<210> 219

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

Val Ile Cys Pro Pro Trp Pro Pro Lys Val
Leu Gly Leu Gln Ala

1 5 10 15

<210> 220

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 220

Val Thr Val Ser Cys Pro Asp Ile Ser Asn
Leu Thr Gly Ile Val Tyr

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

<400> 221
 Glu Leu Ile Phe Ala Ser Val Thr Gln Leu
 Cys Ile Phe
 1 5 10

<210> 222
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 222
 Asn Gly Asp Lys Tyr Arg Glu Val Leu Glu
 Gly Lys Leu Pro Glu Phe
 1 5 10 15

Pro Asn His Val Thr Leu Ile Glu Asn Ser
 Arg Ser Ile Ile Ser Lys
 20 25 30

Gly Gln Val Lys Glu Thr Val Leu
 35 40

<210> 223
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 223
 Thr Gly Tyr Asn Ser Leu Val Leu Asn
 1 5

<210> 224
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 224
 Tyr Ile Leu Asn Leu
 1 5

<210> 225
 <211> 7

1 5

<210> 226

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 226

Phe Lys Ile Val Gln Tyr Ser Lys Arg Leu

Gln Arg Ser Arg Cys Tyr

1 5 10 15

Gln Tyr His

<210> 227

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 227

Phe Leu Phe Leu Pro Val Ala Pro Phe

1 5

<210> 228

<211> 53

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

Val Thr Leu Leu Ser Ser Phe Gln Cys Gly

Ile Cys His Trp Phe Phe

1 5 10 15

Thr Met Ala Ser Ser Leu Lys Ser Leu Leu

His Cys Tyr Leu Gln Val

20 25 30

Met Pro Ile Arg Arg Trp Lys Ile Ser Glu

Thr Ile Lys Ala Leu Ala

35 40 45

Ser Arg Gln Glu Lys

50

<210> 229

<211> 10

<210> 230

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 230

Met Cys Leu Ala Thr Leu Ile Tyr Gly Gly

Phe Trp Phe Phe Pro Ile

1

5

10

15

Val Leu Cys Met

20

<210> 231

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 231

Asn Cys Phe Glu Ile Ser Ser Ile Phe Thr

Leu Asn Leu Asn Ser Phe

1

5

10

15

Leu Ile Leu Tyr Leu Ser Phe Glu

20

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 232

Asn Val Asn Pro Lys Lys Lys Lys Lys

1

5

<210> 233

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 233

Lys Arg His Cys Asn Glu Ala His His

1

5

<210> 234

Ser Glu His Ala Gln Leu Lys Pro Val

1 5

<210> 235

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 235

Tyr Arg Ile Arg Lys Ser Asp Phe Ser Lys

Lys Ile Leu Tyr Ile Lys

1 5 10 15

Asn Pro Ser Tyr Lys Lys Phe Phe Leu Val

Val His Leu Lys Phe

20 25 30

<210> 236

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 236

Leu Arg Val Pro Leu Ser Pro Phe

1 5

<210> 237

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 237

Ala Gly Arg His Val Cys His Leu Ala Cys

Gly Pro Val Ser Asp Tyr

1 5 10 15

Tyr Ile Gly Ile Ser Phe Ser Val Phe

20 25

<210> 238

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 238

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 239

Leu Phe Leu Ala Tyr Tyr Asn Tyr Val Asn

Lys Cys Leu Leu Ile Pro

1 5 10 15

Ile Met Gly Lys Ser Leu Trp Leu Ala Leu

Lys Ile Thr Ser Ser Leu

20 25 30

Lys Gln Tyr Leu Ser Pro Asp Gly Leu Ile

Thr Ser Lys Asp

35 40 45

<210> 240

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 240

Val His Trp Lys Ala

1 5

<210> 241

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 241

Gly Glu Arg Met Gly Arg Trp Ser Gly Gly

Gly Leu Leu Lys Cys Cys

1 5 10 15

Gln

<210> 242

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

Val Ile Leu Ser Thr

1 5

1 5 10

<210> 244
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 244
 Lys Val Phe Ala Lys

1 5

<210> 245
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 245
 Ala Thr Asn Asp Pro

1 5

<210> 246
 <211> 45
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 246
 Gln Gln Ser Leu Ile Cys Lys Asp Glu Asn
 Gln Ala Leu Leu Leu Pro

1 5 10 15

Lys Gly Asn Trp Cys Leu Val Met Cys Arg
 Trp Gly Cys Trp Leu Arg

20 25 30

Glu Leu Leu Gln Val Phe Ser Leu Arg Phe
 His Arg Arg

35 40 45

<210> 247
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 247
 Asp Cys Phe Ile Phe Leu Asn Thr Asp Leu
 Leu Ser

<213> Homo sapiens

<400> 248

Val Ser Ser Glu Asp Gly Ser Asn Lys Gly

Val Phe Cys Phe Phe Val

1

5

10

15

Cys Leu Phe Val Leu Ala Pro

20

<210> 249

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 249

Tyr Ser Ser Asp Ile Tyr Phe Tyr Tyr Ser

Ser Lys Lys Gly Asn Gln

1

5

10

15

Leu Lys Cys Leu Leu

20

<210> 250

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 250

Val Leu Trp Val Phe Phe Ser Pro Phe Lys

Lys Ile Ser Ile Tyr His

1

5

10

15

Ser Asn Lys Arg Thr Asn Val Asn Tyr Cys

Met Leu Gln Leu Lys

20

25

30

<210> 251

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 251

Arg Ser Thr Met Ser Leu Lys Val Leu Leu

Lys Arg Ile Ile Val Thr

1

5

10

15

Arg Pro Lys Lys Leu Lys Gly Val Ile Phe
Ser Phe Tyr Asp Ile His

1 5 10 15

Ile Ser Lys Phe Cys Val Gln Glu Tyr Gln
Ala Glu Cys Phe Thr His

20 25 30

Gly Asn Arg Phe Gln Ile Thr Leu Phe Leu
Leu Leu Glu Ser Gln Val

35 40 45

<210> 253

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 253

His Leu Asn Gln Phe Phe Ser His Tyr Thr

1 5 10

<210> 254

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 254

Arg Leu Leu Ile Phe

1 5

<210> 255

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 255

Tyr Leu Pro Ser Leu Met Asn Leu Asn Ile
Ser Ser Asp Leu

1 5 10

<210> 256

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 256

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 257

Tyr Pro Gly Leu Lys

1 5

<210> 258

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 258

Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Leu Tyr

1 5

<210> 259

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

Leu Asp Ile Lys Met Leu Cys Asn Tyr His
Lys

1 5 10

<210> 260

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 260

Trp Leu Ala Arg Thr Ser Leu Glu Ile Leu
Lys Leu Pro Phe Leu Leu

1 5 10 15

His Cys Leu Gln Asn Glu Cys Arg Asn Asp
Pro Val Ser Phe Leu Asn

20 25 30

Val Leu Trp Val Glu Cys Val Phe Ala

35 40

<210> 261

<211> 7

<212> PRT

<210> 262
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 262
 Ile Thr Leu Leu Glu Lys Trp Lys Phe

1 5

<210> 263
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 263
 Asp His Leu Cys Phe Val Ser Val Leu

1 5

<210> 264
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 264
 Met Phe Ser Leu Leu Ser Gln Leu Val Ile
 Ser Ser Ser Cys Arg

1 5 10 15

<210> 265
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 265
 Val Ser Leu Asn Cys Glu

1 5

<210> 266
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 266

<210> 267

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 267

Ser Asn Leu Leu Ile Phe Glu Val Tyr Thr
His Leu

1 5 10

<210> 268

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 268

Lys Leu Tyr Cys Thr Lys Asn Val Ile Asn
Val Tyr Phe Ser Cys Lys

1 5 10 15

His Phe

<210> 269

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 269

Cys Gln Asn Phe Ile His Tyr Cys

1 5

<210> 270

<211> 49

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 270

Ile Leu Pro Lys Ala Thr Val Ser Thr Arg
Thr Ser Gln Phe Gly Lys

1 5 10 15

Glu Ser Leu Asp Lys Thr Lys Ala Leu Pro
Phe Leu Ile Pro Asn Ser

20 25 30

Thr Asp Thr Phe Ser His Leu Leu Lys His
Phe Ala Ile Thr Tyr Cys

<213> Homo sapiens

<400> 271

Glu Val Tyr Arg Val Cys Asn Asp

1 5

<210> 272

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 272

Leu Gln Lys Lys Gly

1 5

<210> 273

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

Tyr Leu Arg Ser Val Ser Ser Lys Thr Ile

1 5 10

<210> 274

<211> 46

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

Ser Phe Cys Asn Ile Trp Leu Ser Val Asn

Tyr Arg Ala Lys Phe Pro

1 5 10 15

Leu Gln Asn Pro Phe Met Asn Ser Lys Leu

Glu Ser Ile Pro Ser Gly

20 25 30

Tyr Ser Thr Cys Cys Val Phe Gln Glu Thr

Val Arg Pro Gly

35 40 45

<210> 275

<211> 75

<212> PRT

	20	25	30
Ser Ser Ala Pro Glu Pro Lys Ala Ala Pro			
Pro Arg Cys Val Ile Phe			
	35	40	45
Ser Arg Gly Phe Phe Phe Phe Phe Phe Glu			
Met Glu Phe Cys Ser Val			
	50	55	60
Ala Gln Ala Gly Met Gln Cys Cys Asn Leu			
Gly			
	65	70	75

<210> 276
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 276				
Leu Gln Leu Pro Pro Pro Val Phe Thr Arg				
Val Phe Cys Leu Ser Leu				
	1	5	10	15

Trp Ile Ser Trp Asp Tyr Arg His Val Pro			
Pro Cys Leu Ala Asn Phe			
	20	25	30

Cys Val Phe Ser Arg Asp Gly Val Ser Pro			
Cys Trp Pro Gly			
	35	40	45

<210> 277
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 277		
Ser Gln Thr Pro Asp Leu Lys		
	1	5

<210> 278
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 278

<400> 279

Gln Val Leu Tyr Thr Leu Trp Ile Phe Arg
Asn

1 5 10

<210> 280

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 280

Phe Leu Pro Leu Ser Leu Ser Phe Val Tyr
Phe Glu Met Glu Ile Ser

1 5 10 15

Ile Gly Arg Ser Trp Lys Glu Asn Cys Gln
Asn Ser Gln Thr Met

20 25 30

<210> 281

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 281

His Ser Leu Arg Ile Pro Asp Pro Leu Tyr
Leu Lys Gly Lys

1 5 10

<210> 282

<211> 55

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 282

Arg Lys Gln Tyr Cys Glu Leu Gly Ile Thr
Pro Trp Phe Leu Thr Ser

1 5 10 15

Thr Phe Leu Ile Cys Glu Thr Gln Arg Leu
Ile Asn Asn Asn Leu Arg

20 25 30

Leu Tyr Ser Thr Leu Asn Val Cys Lys Gly
Leu Asp Val Ile Ser Ile

35 40 45

Thr Ser Phe Tyr Phe Cys Gln

1 5 10 15

Ile Gly Phe Ser Leu Trp Gln Val His

20 25

<210> 284
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 284
Lys Ala Cys Ser Ile Val Ile Phe Lys

1 5

<210> 285
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 285
Gly Asp Gly Arg Tyr Leu Arg Gln Leu Arg
Leu

1 5 10

<210> 286
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 286
Leu Leu Gly Lys Arg Asn Asn Val Ala Leu
Asn Phe Lys Phe Leu Ser

1 5 10 15

Ala Arg Leu Glu Cys Val

20

<210> 287
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 287
Phe Met Gly Ala Phe Gly Phe Phe Leu Leu
Tyr Phe Val Cys Arg Ile

1 5 10 15

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

<400> 288
 Phe Cys Ile Tyr Pro Leu Asn Lys Met

1 5

<210> 289
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 289
 Ile Gln Lys Lys Lys Lys Lys

1 5

<210> 290
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 290
 Leu Ile Cys Glu Val Ser His

1 5

<210> 291
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 291
 Ser Leu Ser Pro Ser Val Cys Val Phe Leu

1 5 10

<210> 292
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 292
 Ser Thr Cys Val His Thr His Thr Gln Ile
 Tyr

1 5 10

<211> 67

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 293

Ile Ser Lys Thr Lys Ile Lys Asn Lys Glu

Val Ile Phe Ser Lys Gln

1 5 10 15

Thr Trp Ile Pro Ser Gln Ser Ala Gly Ile

Thr Gly Met Ser His Arg

20 25 30

Val Leu Pro Arg His Ile Lys Phe Asp Arg

Tyr Cys Ile Pro Phe Gly

35 40 45

Ser Leu Gly Ile Asn Phe Cys Leu Cys His

Ser Ala Leu Tyr Ile Leu

50 55 60

Lys Trp Arg

65

<210> 294

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 294

Gly Gly Leu Gly Arg Lys Ile Ala Arg Ile

Pro Lys Pro Cys Asn Thr

1 5 10 15

His

<210> 295

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 295

Glu Phe Gln Ile His Tyr Ile

1 5

<210> 296

<211> 12

<212> PRT

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 297

Ser Val Arg Pro Lys Gly

1 5

<210> 298

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 298

Asp Cys Gln Tyr Ser Lys Arg Leu Gln Arg

Ser Arg Cys Tyr Gln Tyr

1 5 10 15

His

<210> 299

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 299

Phe Leu Phe Leu Pro Val Ala Pro Phe

1 5

<210> 300

<211> 53

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 300

Val Thr Leu Leu Ser Ser Phe Gln Cys Gly

Ile Cys His Trp Phe Phe

1 5 10 15

Thr Met Ala Ser Ser Leu Lys Ser Leu Leu

His Cys Tyr Leu Gln Val

20 25 30

Met Pro Ile Arg Arg Trp Lys Ile Ser Glu

Thr Ile Lys Ala Leu Ala

35 40 45

Ser Arg Gln Glu Lys

<400> 301

Arg Cys Ile Lys Phe Gln Val Ser Phe Cys

1 5 10

<210> 302

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 302

Met Cys Leu Ala Thr Leu Ile Tyr Gly Gly
Phe Trp Phe Phe Pro Ile

1 5 10 15

Val Leu Cys Met

20

<210> 303

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 303

Asn Cys Phe Glu Ile Ser Ser Ile Phe Thr
Leu Asn Leu Asn Ser Phe

1 5 10 15

Leu Ile Leu Tyr Leu Ser Phe Glu

20

<210> 304

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 304

Asn Val Asn Pro Lys Lys Lys Lys Lys Lys
Lys Lys

1 5 10

<210> 305

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 305

<210> 306

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 306

Thr Glu Tyr Gln Lys Pro Lys Ser Arg Thr

Lys Lys

1

5

10

<210> 307

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 307

Tyr Phe Pro Asn Lys His Gly Phe Pro Pro

Lys Val Leu Gly Leu Gln

1

5

10

15

Ala

<210> 308

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 308

Val Thr Val Ser Cys Pro Asp Ile Ser Asn

Leu Thr Gly Ile Val Tyr

1

5

10

15

Pro Leu Asp Leu

20

<210> 309

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 309

Glu Leu Ile Phe Ala Ser Val Thr Gln Leu

Cys Ile Phe

1

5

10

<210> 310

<400> 310

Asn Gly Asp Lys Tyr Arg Glu Val Leu Glu
Gly Lys Leu Pro Glu Phe

1 5 10 15

Pro Asn His Val Thr Leu Ile Glu Asn Ser
Arg Ser Ile Ile Ser Lys

20 25 30

Gly Gln Val Lys Glu Thr Val Leu

35 40

<210> 311

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 311

Thr Gly Tyr Asn Ser Leu Val Leu Asn

1 5

<210> 312

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 312

Tyr Ile Leu Asn Leu

1 5

<210> 313

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 313

Asp Pro Lys Val Asp Lys Gln

1 5

<210> 314

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 314

<210> 315

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 315

Leu Pro Phe Arg Leu His Cys Cys Pro Leu
 Ser Ser Val Ala Ser Val

1 5 10 15

Ile Gly Phe Ser Leu Trp Gln Val His

 20 25

<210> 316

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 316

Lys Ala Cys Ser Ile Val Ile Phe Lys

1 5

<210> 317

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 317

Gly Asp Gly Arg Tyr Leu Arg Gln Leu Arg
 Leu

1 5 10

<210> 318

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 318

Leu Leu Gly Lys Arg Asn Asn Val Ala Leu
 Asn Phe Lys Phe Leu Ser

1 5 10 15

Ala Arg Leu Glu Cys Val

<400> 319

Phe Met Gly Ala Phe Gly Phe Phe Leu Leu
Tyr Phe Val Cys Arg Ile

1 5 10 15

Val Leu Lys Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu

20 25

<210> 320

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 320

Phe Cys Ile Tyr Pro Leu Asn Lys Met

1 5

<210> 321

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 321

Ile Gln Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys

1 5

<210> 322

<211> 78

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 322

Ser Gln Ser Leu Val Cys Ile Ile Ser Val
Ser Leu Cys Val Cys Leu

1 5 10 15

Ser Ile Lys His Met Cys Thr His Thr His
Thr Asn Ile Leu Lys Ala

20 25 30

Arg Val Ser Ser Lys Leu Asn Ile Lys Asn
Gln Asn Gln Glu Gln Arg

35 40 45

Ser Asp Ile Phe Gln Thr Asn Met Asp Ser
Leu Pro Lys Cys Trp Asp

50 55 60

<400> 323

Gln Val Leu Tyr Thr Leu Trp Ile Phe Arg
Asn

1 5 10

<210> 324

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 324

Phe Leu Pro Leu Ser Leu Ser Phe Val Tyr
Phe Glu Met Glu Ile Ser

1 5 10 15

Ile Gly Arg Ser Trp Lys Glu Asn Cys Gln
Asn Ser Gln Thr Met

20 25 30

<210> 325

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 325

His Ser Leu Arg Ile Pro Asp Pro Leu Tyr
Leu Lys Gly Lys

1 5 10

<210> 326

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 326

Arg Lys Gln Tyr Cys Glu Leu Gly Ile Thr
Pro Trp Phe Leu Thr Ser

1 5 10 15

Thr Phe Leu Ile Cys Glu Thr Gln Arg Leu
Ile Asn Asn Asn Leu Arg

20 25 30

Leu Ser Val Leu

35

<210> 327

<210> 328

<211> 57

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 328

Met Leu Ser Val Ser Leu Val Phe Ile Ser
Ala Ser Ser Ser Leu Leu

1 5 10 15

Gly Tyr Ile Val Val Leu Phe Pro Val Trp
His Leu Ser Leu Val Phe

20 25 30

His Tyr Gly Lys Phe Ile Lys Lys Leu Ala
Pro Leu Leu Ser Ser Ser

35 40 45

Asn Ala His Lys Glu Met Glu Asp Ile

50 55

<210> 329

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 329

Ala Arg Glu Ile Thr Leu His

1 5

<210> 330

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 330

Ile Ser Ser Phe Phe Leu Leu Asp Leu Asn
Val Ser Ser His Ser Asn

1 5 10 15

Leu Trp Gly Leu Leu Val Phe Ser Tyr Cys
Thr Leu Tyr Val Glu Leu

20 25 30

Phe

<210> 331

<210> 332

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 332

Ile Lys Cys Lys Ser Lys Lys Lys Lys Lys
Lys Lys Lys

1 5 10

<210> 333

<211> 63

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 333

Lys Lys Ser Cys Leu Leu Phe Val Leu Gly
Trp Ser Cys Arg Gly His

1 5 10 15

Gly Pro Ser His His Lys Trp Pro Arg Ala
Cys Cys Gly Arg Glu Ala

20 25 30

Ser Pro Val Gly Pro Gly His Leu Thr Ser
Ala Cys His Ser Gly Ser

35 40 45

Trp Ala Leu Leu Pro Pro Glu Cys Ser Cys
Asn Ala Pro Phe Ala

50 55 60

<210> 334

<211> 49

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 334

Ser Ser Arg Pro Cys Arg Gln Gly Pro Glu
His Leu Phe Leu Pro Ser

1 5 10 15

Leu Ala Ser Glu Val Leu Arg Gly Asn Ser
Pro Thr Leu Pro Pro Gln

20 25 30

Ser Ala Val Thr Gly Glu Ser Leu Gly Pro
Gln Gln Gly Arg Pro Gly

35 40 45

Leu His Leu Asn Arg Pro Arg Thr Gly Asp
 Leu Pro Arg Ala Gly Cys

20

25

30

<210> 336

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 336

Cys Pro His Arg Ala Pro Arg Arg Cys Leu
 Leu Pro Gly Ala Thr Leu

1

5

10

15

Arg

<210> 337

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 337

Thr Ala Ala Gly Gln Pro Val Pro Gly Glu
 His Arg Gln Lys His Cys

1

5

10

15

Arg Arg His His Arg Gly Gly Leu His Arg
 His

20

25

<210> 338

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 338

Pro Gly His Ala Gly Gly Cys Pro Gly Ala
 Arg His Thr Gly His Pro

1

5

10

15

<210> 339

<211> 81

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 339

Gly Ala Ala Val Gln Cys Arg Cys Pro Leu

50 55 60

Gln Pro Leu Pro Ala Leu His Arg Gln Pro
 Gln Ala Thr Ser Gly Val

65 70 75 80

His

<210> 340
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 340
 Pro Ala Pro Leu Leu Pro Ala Trp Glu Gly
 Val Gln His Gln Pro Leu

1 5 10 15

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

20 25

<210> 341
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 341
 Pro His Gln Val Leu Ser Gln Gln Ala His
 Leu Arg Gly Gly Ile Trp

1 5 10 15

Ala Val Trp Ile His Pro Arg Ala His Arg
 Leu Pro Ser Glu His Pro

20 25 30

Asp Tyr Ser His Arg

35

<210> 342
 <211> 181
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 342
 Gln His Arg Leu Gly Pro Glu Arg His Gly
 Leu Gln Leu Arg Arg Leu

1 5 10 15

Leu Gly Cys Pro Thr Pro Thr Pro Pro Ser
 Leu Arg Gly Asp Ser Arg

100 105 110

Ala Pro Gly His His Leu Leu Leu Gly Pro
 Pro His His Ala Val Pro

115 120 125

Gly Pro Val Ser Pro Arg Pro Ser Val His
 Ser Met Pro Pro Phe Ser

130 135 140

Ala Ser Gly Arg Gly Cys Pro Val Phe Thr
 Thr Ser Val Ala Ala Gly

145 150 155 1
 60

Ser Gly Gln Pro Gly Arg Trp Pro Gly Gln
 Trp Pro Gly Pro Val Glu

165 170 175

Thr Ile Pro Gln Asp

180

<210> 343

<211> 102

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 343

Gly Gln Gly Cys Ala Gly Leu Gly Gln Gly
 Pro Arg Thr Arg Ser Ser

1 5 10 15

Gly Arg Leu Pro Thr Ser Ser Ala Gly Gly
 Ala Pro Arg Ala Ser Leu

20 25 30

Ala Ser Leu His Cys Thr Leu Gln Cys Ile
 Cys Asp Ser His Phe Ser

35 40 45

Ala Arg Ser Gln Pro Gly Trp Arg Cys Ser
 Gln Ser Arg Gly Ser Gln

50 55 60

Thr Leu Arg Ser Phe Cys Ser Cys Pro Phe
 Ile Arg Thr Arg Ala Pro

65 70 75 80

Pro Val Thr Cys Pro Arg Pro Pro Lys Pro
 Ser Leu Arg Gly Val Pro

Gln Ser Ser Pro Ala Ala Glu Trp Gly Pro
 Ser Arg Pro Arg Pro Gly
 65 70 75 80

Pro Gly Ala Leu Leu Ala Cys Thr Tyr Cys
 Cys Pro Ser Pro Pro Gly
 85 90 95

Ala Val Gly Ala Thr Pro Arg Cys Trp Gly
 His Lys Pro Leu Pro Thr
 100 105 110

Pro Gly His Gly Pro His Pro Pro Arg Val
 Phe Leu Pro Cys Asp Ser
 115 120 125

Trp Asn Leu Arg Pro Pro Gln Ser His Gly
 Arg Gly Val Leu Leu Arg
 130 135 140

Pro Cys Pro Gln Met Ile Phe Leu Asn Lys
 Glu Thr Asn Ala Pro Ala
 145 150 155 1
 60
 Lys Lys Lys Lys Lys
 165

<210> 345
 <211> 85
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 345
 Arg Ser His Val Cys Cys Leu Ser Trp Asp
 Gly Ala Ala Gly Asp Thr
 1 5 10 15

Ala Pro Pro Thr Thr Ser Gly Gln Gly His
 Val Val Val Gly Lys Leu
 20 25 30

His Arg Ser Ala Pro Ala Thr Ser Pro Leu
 Pro Ala Thr Arg Gly Pro
 35 40 45

Gly Pro Cys Cys Pro Pro Ser Ala Ala Ala
 Thr Pro Leu Leu Pro Lys
 50 55 60

Ala Ala Gly Pro Ala Asp Arg Asp Leu Ser
 Ile Phe Phe Phe Leu Pro

<210> 347

<211> 323

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 347

Thr Gly Pro Ala Leu Gly Ile Cys Arg Gly

Leu Gly Ala Asp Val Pro

1 5 10 15

Thr Ala Pro Pro Val Asp Val Ser Cys Gln

Ala Arg Leu Phe Asp Glu

20 25 30

Pro Gln Leu Ala Ser Leu Cys Leu Glu Asn

Ile Asp Lys Asn Thr Ala

35 40 45

Asp Ala Ile Thr Ala Glu Gly Phe Thr Asp

Ile Asp Leu Asp Thr Leu

50 55 60

Val Ala Val Leu Glu Arg Asp Thr Leu Gly

Ile Arg Glu Val Arg Leu

65 70 75 80

Phe Asn Ala Val Val Arg Trp Ser Glu Ala

Glu Cys Gln Arg Gln Gln

85 90 95

Leu Gln Val Thr Pro Glu Asn Arg Arg Lys

Val Leu Gly Lys Ala Leu

100 105 110

Gly Leu Ile Arg Phe Pro Leu Met Thr Ile

Glu Glu Phe Ala Ala Gly

115 120 125

Pro Ala Gln Ser Gly Ile Leu Val Asp Arg

Glu Val Val Ser Leu Phe

130 135 140

Leu His Phe Thr Val Asn Pro Lys Pro Arg

Val Glu Phe Ile Asp Arg

145 150 155 1

60

Pro Arg Cys Cys Leu Arg Gly Lys Glu Cys

Ser Ile Asn Arg Phe Gln

165 170 175

Gln Val Glu Ser Arg Trp Gly Tyr Ser Gly

Thr Ser Asp Arg Ile Arg

180 185 190

<211> 221

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 348

Ala Ala Arg His Arg His Arg Pro Pro Ser
Val Gly Ile Ala Glu Pro

1 5 10 15

Gln Ala Ile Ile Cys Cys Trp Gly Pro Pro
Thr Thr Arg Cys Gln Ala

20 25 30

Gln Cys Pro Pro Gly Arg Leu Ser Thr Pro
Cys His Leu Ser Gln His

35 40 45

Gln Asp Gly Val Ala Leu Cys Ser Pro Arg
Val Trp Leu Leu Asp Gln

50 55 60

Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gln Ala Ser Gly
Gln Ala Leu Trp Arg Gln

65 70 75 80

Ser Leu Arg Thr Arg Asp Arg Ala Val Pro
Ala Trp Ala Arg Ala His

85 90 95

Gly Pro Ala Ala Gln Gly Ala Cys Pro Arg
Arg Leu Pro Ala Val Arg

100 105 110

Arg Gly Arg Pro Ser Arg Leu Phe Thr Ala
His Cys Asn Ala Phe Ala

115 120 125

Ile Pro Ile Ser Leu Leu Gly Ala Ser Leu
Gly Gly Ala Ala Pro Arg

130 135 140

Ala Val Gly Pro Arg Pro Cys Val Pro Phe
Val Pro Val Arg Leu Ser

145 150 155 1

60

Gly His Gly Pro His Leu Ser Arg Ala Arg
Gly His Pro Ser Pro Ala

165 170 175

Cys Gly Ala Phe Pro Leu Pro Gly Cys Arg
Leu Glu Phe Cys Ala Arg

180 185 190

65 70 75 80

Thr Ala Pro Thr His Pro Ala Cys Phe Cys
Pro Val Thr Pro Gly Thr

85 90 95

Cys Val Leu Pro Lys Ala Met Gly Gly Val
Ser Ser Ser Asp His Ala

100 105 110

Pro Arg

<210> 350
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 350
Ile Lys Lys Gln Met His Leu Gln Lys Lys
Lys Lys Lys
1 5 10

<210> 351
<211> 72
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 351
Glu Val Met Ser Ala Val Cys Leu Gly Met
Glu Leu Pro Gly Thr Arg
1 5 10 15

Pro Leu Pro Pro Gln Val Ala Lys Gly Met
Leu Trp Ser Gly Ser Phe
20 25 30

Thr Gly Arg Pro Arg Pro Pro His Leu Cys
Leu Pro Leu Gly Val Leu
35 40 45

Gly Pro Ala Ala Pro Arg Val Gln Leu Gln
Arg Pro Phe Cys Leu Lys
50 55 60

Gln Gln Ala Leu Pro Thr Gly Thr
65 70

<210> 352

<400> 353

Gly Pro Glu Arg Glu Leu Pro Asn Ser Pro
Ala Pro Val Ser Gly His

1 5 10 15

Arg Gly Val Ser Gly Pro Thr Thr Gly Pro
Ala Trp Trp Leu Arg Pro

20 25 30

Trp Trp Leu Leu Ala Thr Leu Arg Lys Ala
Arg Val Val Arg Ala Ala

35 40 45

Phe Glu Pro Ala Pro His Trp Gly Ser Ala
Glu Gly Trp Val Leu Met

50 55 60

Ser Pro Pro Arg Pro Pro Ser Met Ser Leu
Ala Arg Arg Asp Ser Ser

65 70 75 80

Met Asn Arg Ser Trp Pro Ala Cys Ala Trp
Arg Thr Ser Thr Lys Thr

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Ser Pro Arg Arg Ala Ser
Pro Thr Leu Thr Trp Thr

100 105 110

Arg Trp Trp Leu Ser Trp Ser Ala Thr His
Trp Ala Ser Val Arg Cys

115 120 125

Gly Cys Ser Met Pro Leu Ser Ala Gly Pro
Arg Pro Ser Val Ser Gly

130 135 140

Ser Ser Cys Arg

145

<210> 354

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 354

Arg Gln Arg Thr Gly Gly Arg Phe Trp Ala
Arg Pro Trp Ala Ser Phe

1 5 10 15

Ala Gly Pro Val Thr Ala Ser Gly Ser Gln
Ser Thr Ser Ala Ser Ser

65 70 75 80

Trp Trp Asp Leu Gly Cys Met Asp Pro Ser
Thr Gly Pro Pro Thr Thr

85 90 95

Lys

<210> 356

<211> 65

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 356

Thr Ser Arg Leu Phe Thr Pro Ile Ala Thr
Pro Ser Trp Ala Arg Thr

1 5 10 15

Thr Arg Ala Ser Ala Ala Thr Ala Gln Pro
Ala Pro Ser Ala Ser Cys

20 25 30

Ser Arg Ser Arg Trp Arg Cys Cys Pro Thr
Ser Thr Thr Arg Pro Val

35 40 45

Pro Arg Ser Arg Ala Gln Thr Pro Thr Thr
Ala Pro Lys Ala Cys Ala

50 55 60

Arg

65

<210> 357

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 357

His Thr Ser Arg Pro Pro Arg Ala Pro Arg
Pro Ala Ser Pro Phe Ala

1 5 10 15

Thr Arg Pro Gly Thr Thr Met Ala His Pro
Trp Arg Thr Ala Arg Ser

20 25 30

Pro Arg Ser Ser Ser Thr Pro Arg Leu Pro
Asp Thr Asp Thr Ala Leu

	20	25		30
Leu Ser Ile Arg Thr Gly Leu Pro Cys Val				
His His Glu Cys Gly Cys				
	35	40		45
Trp Ile Arg Ala Ala Gly Glu Val Ala Arg				
Pro Val Ala Arg Pro Cys				
	50	55		60
Gly Asp Asn Pro Ser Gly Leu Gly Thr Gly				
Leu Cys Arg Pro Gly Pro				
	65	70	75	80
Gly Pro Thr Asp Pro Gln Leu Arg Ala Pro				
Ala His Val Val Cys Arg				
		85	90	95
Arg Cys Ala Ala Gly Val Pro Arg Val Ser				
Ser Leu His Ile Ala Met				
	100	105		110
His Leu Arg Phe Pro Phe Leu Cys				
	115	120		
<210> 359				
<211> 68				
<212> PRT				
<213> Homo sapiens				
<400> 359				
Glu Pro Ala Trp Val Ala Leu Leu Pro Glu				
Pro Trp Val Pro Asp Leu				
	1	5	10	15
Ala Phe Leu Leu Phe Leu Ser Val Tyr Gln				
Asp Thr Gly Pro Thr Cys				
	20	25		30
His Val Pro Glu Ala Thr Gln Ala Gln Pro				
Ala Gly Arg Ser His Cys				
	35	40		45
Leu Asp Ala Gly Leu Ser Ser Ala His Ala				
Gly Phe Ser Val Gly Thr				
	50	55		60
Ala Pro Ala Gly				

1 5 10

<210> 362

<211> 53

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 362

Arg Pro Pro Leu Ser Ser Leu Pro Gly Arg

Pro Ser Arg Ser Leu Gln

1 5 10 15

Pro Lys Met Gly Leu Arg Pro Cys Ala Pro

Glu Leu Pro Cys Arg Arg

20 25 30

Met Gly Pro Gln Pro Ala Pro Thr Gly Ser

Arg Ser Thr Ala Arg Leu

35 40 45

Tyr Ile Leu Leu Pro

50

<210> 363

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 363

Pro Thr Trp Cys Arg Gly Ser His Pro Gln

Val Leu Gly Ala Gln Ala

1 5 10 15

Pro Pro His Ser Gly Pro Arg Pro Pro Pro

Thr Pro Arg Val Ser Ala

20 25 30

Leu

<210> 364

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 364

Leu Leu Glu Pro Ala Ser Ser Pro Lys Pro

Trp Glu Gly Cys Pro Pro

1 5 10 15

Arg Asn Lys Cys Thr Cys Lys Lys Lys Lys
Lys
1 5 10

<210> 366
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 366
Ile Leu Phe Asn Thr Ser Phe
1 5

<210> 367
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 367
Lys Asn Val Trp Lys Thr Asn Asp
1 5

<210> 368
<211> 39
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 368
Ala Ser Arg Pro Met Val Ser Asn Gly Pro
Arg Gln Phe Pro Gly Gln
1 5 10 15

Phe Tyr Cys Leu Gly Ser Trp Met Gly Phe
Thr Ser Phe Phe Pro Arg
20 25 30

Thr Ser Gln Thr Glu Cys Glu
35

<210> 369
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 369
Leu Asp Val Thr Glu Asn Asp Lys Lys Asp

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 370

Val Ile Leu Ile Ala Tyr Lys Tyr Glu Ile

Gln Ser Val Cys Lys Gly

1

5

10

15

Val Phe Glu

<210> 371

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 371

Gly Trp Cys Glu Cys Pro Cys Asp Trp Lys

His Arg Val Thr Gly Lys

1

5

10

15

Lys Ile Ser Gly Ala Arg Glu Trp Gly Lys

Val Arg Ser Val

20

25

30

<210> 372

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 372

Met Phe Leu Ser Leu Cys

1

5

<210> 373

<211> 47

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 373

Arg Val Arg Asp Gly Ser Gln Glu Gly Thr

Ser Gly Gly Ser Thr Ala

1

5

10

15

Pro Pro Ala Ser Pro Asn Ala Leu Pro Thr

Pro Leu His Thr Val Glu

20

25

30

<400> 374

Ala Ala Pro Trp Ser Ser Leu Ser Leu Thr
Phe Leu Val Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Asp Ser Gly Ala Ala Gln Glu

20

<210> 37535

<211> 46

<212> PRT

<200> ~~Homo~~ sapiensGly Cys Pro Leu Phe Leu Leu Arg Leu Leu
Ser Thr Ala Ser Thr Val

1 5 10 15

Trp Ser Gly Val Gly Arg Ala Phe Gly Glu
Ala Gly Gly Ala Val Asp

20 25 30

Pro Pro Asp Val Pro Ser Trp Glu Pro Ser
Arg Thr Arg Tyr

35 40 45

<210> 376

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 376

His Arg Leu Lys Asn Ile His Pro

1 5

<210> 377

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 377

Thr Leu Leu Thr Leu Pro His Ser Leu Ala
Pro Glu Ile Phe Phe Pro

1 5 10 15

Val Thr Arg Cys Phe Gln Ser His Gly His
Ser His His Pro His Ser

20 25 30

<400> 378

Ile Ser Tyr Leu Tyr Ala Ile Lys Ile Thr
Gln Ser Ile Tyr Leu His

1 5 10 15

Thr Cys Arg Gln Ser Phe Leu Ser Phe Ser
Val Thr Ser Ser His Ser

20 25 30

His Ser Val Trp Asp Val Leu Gly Lys Lys
Glu Val Lys Pro Ile Gln

35 40 45

Glu Pro Arg Gln

50

<210> 379

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 379

Asn Cys Pro Gly Asn Cys Leu Gly Pro Leu
Leu Thr Ile Gly Leu Glu

1 5 10 15

Ala Gln His Tyr Pro His Ile Tyr

20

<210> 380

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 380

Met Ser Gly Thr Arg Thr

1 5

<210> 381

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 381

Pro Arg Gln Thr Gly His Asp Phe Gln Gly
Ala His Asn Gly Val Ser

<400> 382

Leu Ser Leu Leu Pro Phe Leu His Thr Ala
 Cys Tyr Ile Lys Phe Leu

1 5 10 15

Ser Arg Leu Met

20

<210> 383

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 383

Val Thr Gly Ser Asp Pro Ile Cys Gln Ser
 Leu Pro Gly Pro His Leu

1 5 10 15

Asn Ser Val Leu Phe Asn Ala Phe Leu Ser
 Leu Pro Leu Pro Ser Gln

20 25 30

Glu Ala Phe Ile Gly Lys Gly Leu Ser Gly
 Ser Pro His Pro Leu Pro

35 40 45

Ile Pro Ser Phe

50

<210> 384

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 384

Ala Arg Gly Gly Ala

1 5

<210> 385

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 384

Ser Asp Cys Trp Ser Gln Pro Leu Ala Cys
 Pro Arg Ile Leu Cys Leu

<213> Homo sapiens

<400> 386

Lys Thr Lys Ser Thr Val Glu Trp Ala Arg
Met Ala Arg Cys Cys Pro

1 5 10 15

Pro Arg Ser Ser Arg Asp Ser Trp Leu Ala
Met Trp Trp Pro Asn

20 25 30

<210> 387

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 387

Gly His Gln Gln Tyr Trp Ala Leu Leu Trp
Ala Pro Ala Leu Ala Ser

1 5 10 15

Met Arg Leu Arg His Met Leu Cys Pro Thr
Trp Arg Arg His

20 25 30

<210> 388

<211> 75

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 388

Gly Thr Ile Cys Ser Cys Tyr Ala Arg Gly
Pro Thr Ser Ser Arg Cys

1 5 10 15

His Gly Arg Gly Arg Met Ser Ser Ser Ala
Phe Arg Trp Arg His Phe

20 25 30

Ile Trp Ile Pro Gln Leu Ser Ser Ile Cys
Tyr Leu Gln Leu Ser Cys

35 40 45

His Leu His Pro Cys Leu Pro Ser Cys Arg
Leu Trp Thr Val Val Pro

50 55 60

Gln Pro Ala Pro Trp Ile Pro Ser Ser Pro
Ser

<210> 390

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 390

Met Pro Leu Ile Leu Ser Ile Leu Ser Gly
Asn Val Pro Arg Leu Leu

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ser Trp Leu His Asn Leu Ile
Phe Pro Lys Arg Val Ala

20 25 30

Ile Pro Ala Ala Pro

35

<210> 391

<211> 64

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 391

Pro Pro Arg Val Leu Cys Gly Tyr Glu Cys
Arg Gly Trp Gly Tyr Ala

1 5 10 15

Arg Pro Gly Pro Ser Gln Ala Gly Pro Leu
Asp Pro Asp Ala Thr Pro

20 25 30

Ile His Cys His Val Arg Cys Pro Cys Pro
Ile Ala Gly Thr Val Pro

35 40 45

Cys Gly Arg Pro Ser Ala Leu Pro Ala Leu
Leu Ser Arg Ala Ala Asp

50 55 60

<210> 392

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 392

Ala Asp Gln Ala Thr Val Met Arg Leu Leu
Pro Ser Gly Arg Leu Ala

1 5 10 15

<400> 393

Gln Gln Pro Gly Asp Leu Ser Ser Ala Leu
His Gly Pro Gln His Leu

1 5 10 15

Pro Gly Ala Glu

20

<210> 394

<211> 238

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 394

Ser Gln Asp Trp Lys His Ser Cys Ala Leu
Leu Pro Leu Pro Pro Ala

1 5 10 15

Pro Pro Leu Cys Ala Ser Gly Val Ser Ala
Ala Ala Ala Asp Gly Cys

20 25 30

Gly Ser Leu Leu Cys Ser Arg Gly Pro Ser
Ser Ser Arg Glu His Pro

35 40 45

Ser Gln Ser Pro Ser Ser Ser Cys Cys Gln
Pro His Ala Pro Ala Tyr

50 55 60

His Ser Ala Arg Pro Ala Ala Pro His Ser
Val Leu Pro His Leu Arg

65 70 75 80

Leu Val Val Ser Val His Arg Ala Ala His
Glu Ala Thr Ala Ala Ala

85 90 95

Pro Gly Thr Ser Glu Pro Leu Pro Leu His
Phe Trp Cys Ala Ser Glu

100 105 110

Ser Arg Ser Ala Cys Trp Arg Arg Leu Trp
Pro Arg Pro Pro Gly Arg

115 120 125

Phe Leu Arg Met Gly Ser Thr Arg Gly Ala
Glu Pro Gly Thr Lys Trp

130 135 140

Thr Ala His Val Cys Cys His Glu Ala Trp

<400> 395

Gln Val Pro Cys Glu Lys Ser Trp Arg Ser
Glu Gly Ser Gln Val Ile

1 5 10 15

Leu Trp Arg Leu Val Asp Glu Gly Val Pro
Leu Gly Asp Val Lys Cys

20 25 30

Gly Phe Gly

35

<210> 396

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 396

Gly Asn Ala Tyr His Pro Pro Pro Pro Thr
Lys Phe Phe Gln Thr Lys

1 5 10 15

Glu Leu Arg

<210> 397

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 397

His Gln Tyr Leu Gly Leu Arg Asn Asn Pro
Ile Leu Val Gly Gln Leu

1 5 10 15

Pro Ala Leu Ser Cys Met Asn Arg Val Asp
Glu Ser Gly Val Trp Ala

20 25 30

Thr Ser Gly Phe Pro Cys Leu Leu

35 40

<210> 398

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 398

Ser Ser Pro Ala Met Val His Asp Ser Ser
Ile Arg Asp Pro His Pro

1 5 10 15

Ser Thr Phe Met Gln Glu Gly Pro Val Ala
Thr Asp Tyr Thr Thr Ile

20 25 30

Thr Gln Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ser
Ser Ser Asn Ala

35 40 45

<210> 400

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 400

Arg His Ala Pro Cys Pro Leu His Ser Ala
Ala Pro His Thr

1 5 10

<210> 401

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 401

Pro Leu Phe Trp Lys Pro Gln Arg Gly Leu
Gly Leu Thr His Leu Arg

1 5 10 15

Glu Cys Ser Pro Trp Ala Leu Ala

20

<210> 402

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 402

Ala Asp Thr Pro Asp Leu Ser Val His Pro
Glu Gly Cys Leu Glu Ala

1 5 10 15

Arg Tyr Pro Leu

Pro Ala Pro Asn Ser Leu Gly Lys Leu Cys
Thr Glu

20

25

<210> 404

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 404

Pro Glu Thr Arg Tyr Arg Lys Pro Val Ala
Gln Ser Val Ser Leu

1

5

10

15

<210> 405

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 405

Asp Leu Asn Lys Val Phe

1

5

<210> 406

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 406

Ala Val Gly Trp Phe Leu Gln Pro Gln Pro
Lys Lys Lys Lys Lys Lys

1

5

10

15

<210> 407

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 407

Phe Tyr Ser Thr His His Ser Glu Arg Thr
Cys Gly Lys Leu Met Thr

1

5

10

15

Glu Leu Leu Asp Gln Trp

<400> 408

Val Met Asp Arg Gly Ser Phe Leu Asp Asn
Phe Ile Val Leu Val Pro

1 5 10 15

Gly Trp Ala Leu Pro Leu Ser Ser Gln Gly
His Pro Lys Leu Asn Val

20 25 30

Ser Asp Trp Met

35

<210> 409

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 409

Leu Arg Met Thr Lys Lys Thr Val Gly Lys
Cys Val Ser Lys Trp Thr

1 5 10 15

Glu

<210> 410

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 410

Ser His Ile Ser Met Lys Phe Arg Val Tyr
Ala Lys Glu Cys Leu Asn

1 5 10 15

Glu Gly Gly Val Ser Val Arg Val Ile Gly
Asn Ile Val Ser Leu Gly

20 25 30

Arg Lys Phe Arg Glu Leu Gly Asn Gly Val
Lys

35 40

<210> 411

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 411

<400> 412

Val Cys Ala Ser Asn Gly Phe Val Met Val
Pro Arg Arg Gly His Leu

1 5 10 15

Gly Asp Pro Arg Leu Leu Pro Pro Arg Arg
Met Leu Ser Pro His His

20 25 30

Ser Thr Leu Leu Arg Gln Leu Thr Gly Ala
Ala Glu Glu Thr Arg Asp

35 40 45

Ile Leu Thr Pro Glu Pro Leu Arg Gly Leu
His Ser Pro

50 55 60

<210> 413

<211> 77

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 413

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

1 5 10 15

Cys Phe Phe Cys Gly Ser Cys Gln Leu Pro
Gln Gln Cys Gly Val Val

20 25 30

Trp Gly Glu His Ser Ala Arg Arg Glu Glu
Pro Trp Ile Pro Gln Met

35 40 45

Ser Pro Pro Gly Asn His His Glu Pro Val
Thr Ser Thr Asp Ser Lys

50 55 60

Thr Phe Thr Leu Lys His Ser Ser Leu Tyr
Pro Ile Pro

65 70 75

<210> 414

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 414

35

40

45

Gln Ser His Pro Val Thr His Ile Gln Phe
Gly Met Ser Leu Gly Arg

50

55

60

Lys Arg

65

<210> 416

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 416

Ser Pro Ser Arg Asn Gln Asp Asn Lys Ile
Val Gln Glu Thr Ala Ser

1

5

10

15

Val His Tyr Ser Pro Leu Val

20

<210> 417

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 417

Lys Leu Ser Ile Thr His Thr Phe Thr Lys
Cys Gln Ala Leu Glu His

1

5

10

15

Ser Ser Gln Asp Arg Leu Val Thr Thr Phe
Lys Glu Leu Ile Met Glu

20

25

30

Ser Val Val Val Ser

35

<210> 418

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 418

Leu Lys Val Pro Ser Cys Pro Ser Cys Leu
Ser Tyr Ile Leu Leu Ala

Asn Ser Cys Gln Gly

1 5

<210> 420

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 420

Cys Lys Leu Leu Val Gln Ile Pro Ser Val

Ser Pro Phe Leu Ala Leu

1 5 10 15

Ile

<210> 421

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 421

Ile Leu Cys Phe Ser Met Leu Phe Phe Leu

Cys His Cys His Leu Arg

1 5 10 15

Lys Leu Leu

<210> 422

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 422

Glu Lys Val Phe Leu Ala His Pro Ile Pro

Ser Gln Phe Pro Ala Ser

1 5 10 15

Asp Gly Ile Glu Gln Gly Val Gly Leu Ser

Gln Thr Ala Gly Ala Ser

20 25 30

Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Ser Ala

35 40

<210> 423

<211> 101

Leu Pro Val Pro Gln Gly Ile Pro Gly Trp
Leu Cys Gly Gly Gln Thr

35 40 45

Glu Gly Ile Ser Ser Ile Gly Leu Cys Cys
Gly His Leu His Trp His

50 55 60

Leu Cys Gly Ser Gly Ile Cys Cys Ala Gln
Arg Gly Glu Asp Ile Lys

65 70 75 80

Gly Leu Phe Ala Val Ala Thr Gln Gly Ala
Arg Leu Ala Leu Gly Ala

85 90 95

Met Glu Glu Ala Gly

100

<210> 424

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 424

Ala Ala Gln Pro Ser Gly Gly Asp Thr Leu
Ser Gly Phe Pro Ser Cys

1 5 10 15

His Pro Phe Ala Ile Ser Asn Phe Pro Ala
Thr Phe Ile Leu Ala Ser

20 25 30

Leu Pro Ala Asp Cys Gly Gln

35

<210> 425

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 425

Phe Leu Ser Leu His Pro Gly Phe Leu Leu
Pro Leu Pro Ser Ser Met

1 5 10 15

Gly Leu Ala Pro Arg Leu Trp Leu Gln Gly
Pro Pro Ala Pro Tyr Ser

20 25 30

<210> 427

<211> 344

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 427

Phe Ser Pro Asn Val Leu Gln Ser Leu Leu

Pro Leu Ser His Pro Gly

1

5

10

15

Ser Cys Val Gly Met Ser Val Glu Asp Gly

Gly Met Pro Gly Leu Gly

20

25

30

Arg Pro Arg Gln Ala Arg Trp Thr Leu Met

Leu Leu Leu Ser Thr Ala

35

40

45

Met Tyr Gly Ala His Ala Pro Leu Leu Ala

Leu Cys His Val Asp Gly

50

55

60

Arg Val Pro Phe Arg Pro Ser Ser Ala Val

Leu Leu Thr Glu Leu Thr

65

70

75

80

Lys Leu Leu Leu Cys Ala Phe Ser Leu Leu

Val Gly Trp Gln Ala Trp

85

90

95

Pro Gln Gly Pro Pro Pro Trp Arg Gln Ala

Ala Pro Phe Ala Leu Ser

100

105

110

Ala Leu Leu Tyr Gly Ala Asn Asn Asn Leu

Val Ile Tyr Leu Gln Arg

115

120

125

Tyr Met Asp Pro Ser Thr Tyr Gln Val Leu

Ser Asn Leu Lys Ile Gly

130

135

140

Ser Thr Ala Val Leu Tyr Cys Leu Cys Leu

Arg His Arg Leu Ser Val

145

150

155

1

60

Arg Gln Gly Leu Ala Leu Leu Leu Leu Met

Ala Ala Gly Ala Cys Tyr

165

170

175

Ala Ala Gly Gly Leu Gln Val Pro Gly Asn

Met Arg Leu Tyr Tyr Gly Ser Arg

340

<210> 428

<211> 60

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 428

Ser Leu Thr Thr Ser Thr Leu Ile Pro Asp

Pro Val Asp Trp Ala Pro

1 5 10 15

Pro Pro Asp Pro Pro Pro Arg Pro Ser Ser

Leu Ser His Gln Gln Pro

20 25 30

Cys Asn Lys Cys Leu Val Arg Lys Ala Gly

Glu Val Arg Ala Ala Arg

35 40 45

Leu Phe Ser Gly Gly Trp Trp Met Lys Gly

Tyr Pro

50 55 60

<210> 429

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 429

Ser Val Gly Leu Val Lys Glu Met Leu Thr

Ile Pro His Pro Gln Pro

1 5 10 15

Ser Ser Ser Arg Leu Lys Asn

20

<210> 430

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 430

Gly Asn Ile Asn Thr

1 5

<210> 432

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 432

Thr Glu Leu Met Lys Val Gly Cys Gly Gln

Gln Val Ala Phe Leu Ala

1 5 10 15

Tyr Phe Ser His Pro Ala Glu Pro Leu Glu

Leu Ala Ser Pro Ala Gln

20 25 30

Pro Trp Cys Met Thr Leu Pro

35

<210> 433

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 433

Gly Ile Leu Thr Leu Pro Leu Ser Cys Lys

Lys Ala Gln Leu Pro Gln

1 5 10 15

Ile Ile Gln Pro Leu Pro Lys Pro Leu

20 25

<210> 434

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 434

Gln Ser Pro Pro Val Pro Ala Met Pro Arg

Asp Met Leu Pro Ala Leu

1 5 10 15

Ser Thr Val Leu Leu Pro Thr Pro Ser Leu

Cys Ser Gly Asn Pro Arg

20 25 30

Glu Gly Trp Ala

35

Leu Thr Ser Leu Phe Thr Leu Arg Ala Val
 Leu Lys Pro Ala Thr His
 20 25 30

Ser Glu Ala Pro Arg Arg Tyr His Ala Ser
 His Ser Gly Ala Cys Pro
 35 40 45

Cys Leu Ala Val Ser Gln Leu Pro Thr Ala
 Trp Gly Ser Ser Ala Gln
 50 55 60

Ser Asp Leu Arg Pro Gly Thr Gly Asn Leu

 65 70

<210> 436
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 436
 Leu Asn Gln Cys Leu Phe Asn Cys Ile Ser
 Asn Lys Ile Leu Ile Lys
 1 5 10 15

Ser Ser Arg Leu

 20

<210> 437
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 437
 Gly Gly Ser Tyr Asn His Ser Gln Lys Lys
 Lys Lys Lys
 1 5 10

<210> 438
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 438
 Phe Ile Gln His Ile Ile Leu Lys Glu Arg
 Val Glu Asn
 1 5 10

Gly Leu Tyr Leu Phe Leu Pro Lys Asp Ile
Pro Asn

20

25

<210> 440

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 440

Val Thr Gly Cys Asp

1

5

<210> 441

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 441

Gln Lys Arg Leu Ser Ala Ser Val

1

5

<210> 442

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 442

Val Asn Gly Leu Ser Asp Phe Asp Arg Ile

1

5

10

<210> 443

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 443

Asn Ser Glu Cys Met Gln Arg Ser Val

1

5

<210> 444

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

Leu Glu Thr Ser Cys His Trp Glu Glu Asn
 Phe Gly Ser
 1 5 10

<210> 445
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 445
 Ser Glu Glu Cys Leu Arg Val Asn Val Phe
 Glu Ser Val Leu Val Thr
 1 5 10 15

Gly Ser

<210> 446
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 446
 Trp Phe Pro Gly Gly Asp Ile Trp Gly Ile
 His Gly Ser Ser Arg Leu
 1 5 10 15

Ala Glu Cys Ser Pro His Thr Thr Pro His
 Cys
 20 25

<210> 447
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 447
 Gln Glu Pro Gln Lys Lys Gln Gly Thr Ser
 Ser Leu Leu Ser Arg Ser
 1 5 10 15

Val Val Phe Thr Leu Leu Asp Leu Phe Ser
 Ser Gly Glu Lys Arg Leu
 20 25 30

Trp Ser Gly Ser Gly Val Arg Met Ser Leu
 Val Ser Ser Ala Ala Pro
 35 40 45

Val Asn Cys Leu Asn Ser Val Glu Trp Cys

130	135	140	
Ser Val His Leu Leu Thr His Leu Pro Thr			
Val Phe Phe Val Ile Leu			
145	150	155	1
60			
Ser His Ile Gln Ser Leu Thr Phe Ser Leu			
Gly Cys Pro Trp Glu Glu			
	165	170	175
Arg Gly Lys Ala His Pro Gly Thr Lys Thr			
Ile Lys Leu Ser Arg Lys			
	180	185	190
Leu Pro Arg Ser Ile Thr His His Trp Ser			
Arg Ser Ser Ala Leu Pro			
	195	200	205
Thr His Leu Leu Asn Val Arg His			
	210	215	

<210> 448
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 448
 Asn Ile Val Ala Lys Thr Asp Trp Ser Arg
 Leu Ser Arg Ser Ser
 1 5 10 15

<210> 449
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 449
 Trp Phe Pro Asp Gly Pro Asn
 1 5

<210> 450
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 450

85 90 95
Ser

<210> 451
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 451
Asp Ser Leu Pro Lys Leu Lys Asp Leu Ala
Phe Leu Lys Asn Gln Leu
1 5 10 15

Glu Ser Leu Gln Arg Arg Val Glu Asp Glu
Val Asn Ser Gly Val Gly
20 25 30

Gln Asp Gly Ser Leu Leu Ser Ser Pro Phe
Leu Lys Gly Phe Leu Ala
35 40 45

Gly Tyr Val Val Ala Lys Leu Arg Ala Ser
Ala Val Leu Gly Phe Ala
50 55 60

Val Gly Thr Cys Thr Gly Ile Tyr Ala Ala
Gln Ala Tyr Ala Val Pro
65 70 75 80

Asn Val Glu Lys Thr Leu Arg Asp Tyr Leu
Gln Leu Leu Arg Lys Gly
85 90 95

Pro Asp

<210> 452
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 452
Val Pro Trp Lys Arg Gln Asp Glu Gln Leu
Ser Leu Gln Val Glu Thr
1 5 10 15

Leu Tyr Leu Asp Ser Pro Ala Val Ile His
Leu Leu Ser Pro Thr Phe
20 25 30

<213> Homo sapiens

<400> 453

Leu Asp Phe Pro Gln Thr Cys Cys Asn Pro

Cys Cys Pro Leu Ala Thr

1

5

10

15

Gln Gly Leu Val Trp Val

20

<210> 454

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 454

Arg Met Gly Val Cys Gln Ala Trp Ala Val

Pro Gly Arg Pro Ala Gly

1

5

10

15

Pro

<210> 455

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 455

Cys Tyr Ser Tyr Pro Leu Pro Cys Thr Val

Pro Met Pro His Cys Trp

1

5

10

15

His Cys Ala Met Trp Thr Ala Glu Cys Pro

Ser Gly Pro Pro Gln Pro

20

25

30

Cys Cys

<210> 456

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 456

Pro Ser Tyr Cys Tyr Ala Pro Ser Pro Phe

Trp

1

5

10

1 5 10 15

Pro Ser His Tyr Gln Pro Cys Ser Met Ala
Leu Thr Thr Thr Trp

20 25 30

<210> 458
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 458
Ser Ile Phe Ser Val Thr Trp Thr Pro Ala
Pro Thr Arg Cys

1 5 10

<210> 459
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 459
Val Ile Ser Arg Leu Glu Ala Gln Leu Cys
Ser Thr Ala Ser Ala Ser

1 5 10 15

Gly Thr Ala Ser Leu Cys Val Arg Gly

20 25

<210> 460
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 460
Trp Leu Arg Glu Pro Ala Met Gln Gln Gly
Ala Phe Lys Phe Pro Gly

1 5 10 15

Thr Pro Phe Pro Val Pro Leu Gln Gln Leu
Leu Pro Ala Pro Cys Pro

20 25 30

Cys Ile Ser Leu Arg

20

<210> 462

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 462

Ser Asp Ser Gly Cys Pro Trp His Phe Arg

Thr Ser Ser Ser Thr Leu

1

5

10

15

Leu Val Cys Phe

20

<210> 463

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 463

Val Cys Met Leu Ala Ala Ala Leu Ala Gln

Ala Ser Trp Lys Val Ser

1

5

10

15

Gln Asp Gly Gln His Ser Trp Cys

20

<210> 464

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 464

Met Asp Cys Ser Cys Leu Leu Ser

1

5

<210> 465

<211> 55

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 465

Ser Met Ala Ala Ala Ser His Ala Ser Leu

Trp Cys Pro Ala Arg Trp

1

5

10

15

50

55

<210> 466

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 466

Ile Gly Arg His His Gln Ile Pro Leu Pro

Gly Leu Pro Pro Ser Pro

1

5

10

15

Ile Ser Ser Pro Val Thr Ser Ala Leu

20

25

<210> 467

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 467

Glu Lys Leu Glu Lys

1

5

<210> 468

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 468

Gly Gln Pro Gly Tyr Ser Leu Glu Val Gly

Gly

1

5

10

<210> 469

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 469

Arg Gly Thr Pro Arg Arg Cys Glu Val Trp

Val Trp Leu Arg Lys Cys

1

5

10

15

Leu Pro Ser Pro Thr Pro Asn Gln Val Leu

Pro Asp

20

25

<213> Homo sapiens

<400> 470

Arg Ile Lys Val Thr Ser Ile Pro Arg Pro

Glu Lys

1 5 10

<210> 471

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 471

Pro His Pro Cys Trp Ala Ala Pro Cys Phe

Val Leu His Glu Gln Ser

1 5 10 15

<210> 472

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 472

Lys Trp Gly Val Gly Asn Lys Trp Leu Ser

Leu Pro Thr Leu Val Thr

1 5 10 15

Gln Gln Ser His Trp Ser Trp Leu Val Gln

Pro Ser His Gly Ala

20 25 30

<210> 473

<211> 72

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 473

Leu Phe His Lys Gly Ser Ser Pro Phe His

Phe His Ala Arg Arg Pro

1 5 10 15

Ser Cys His Arg Leu Tyr Asn His Tyr Pro

Asn His Ser Asp Ser Leu

20 25 30

Leu Gln Phe Gln Gln Cys Leu Glu Thr Cys

Ser Leu Pro Ser Pro Gln

35 40 45

<213> Homo sapiens

<400> 474

Pro Leu Gly Pro Gly Leu Ser Arg His Ser

1 5 10

<210> 475

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 475

Pro Leu Cys Ser Pro

1 5

<210> 476

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 476

Ser Pro Leu Pro Thr Leu Arg Leu Leu Gly
Gly Thr Met Leu Pro Thr

1 5 10 15

Leu Gly Pro Ala Pro Ala

20

<210> 477

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 477

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

1 5 10 15

<210> 478

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 478

Asp Gln Val Gln Glu Thr Cys Ser Ser Ile

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 479

Ser Leu Leu Gly Cys Arg Val Val Pro Thr
Thr Thr Ala Lys Lys Lys

1 5 10 15

Lys Lys Lys

<210> 480

<211> 45

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 480

Glu Pro Ser Thr Gly Arg Val Gly Phe Ala
Ala Glu Gln Ala Ala Pro

1 5 10 15

Ser Trp Gly Leu Ala Ala Arg Arg Pro Ala
Gln Tyr Cys Lys Ile Asp

20 25 30

Val Lys Gly Met Val Phe Thr Pro Leu His
Gln Arg Thr

35 40 45

<210> 481

<211> 85

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 481

Val Ile Ser Ser Phe Gly Pro Leu Phe Tyr
Ala Ile Met Tyr Val Ile

1 5 10 15

Glu Ser Ala Arg Gln Arg Pro Pro Lys Arg
Lys Tyr Leu Ser Ser Gly

20 25 30

Arg Lys Ser Val Phe Gln Lys Leu Tyr Asp
Leu Tyr Ile Glu Glu Cys

35 40 45

Glu Lys Glu Pro Glu Val Lys Ile Pro Arg
Pro Phe Asp Cys Pro Met

Lys Asn Leu Arg Leu Ile Phe Phe Ile Ala
 Asp Val Ser
 1 5 10

<210> 483
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 483
 Gln Lys Tyr Val Thr Thr Gly Ser Pro Val
 Thr
 1 5 10

<210> 484
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 484
 Asn Leu Leu Val Thr Lys Val Gly Thr Phe
 Ser Tyr Val Gln Gln Cys
 1 5 10 15

Arg Leu

<210> 485
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 485
 Phe Val Met Tyr Ile Gln
 1 5

<210> 486
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 486
 Gln Val Ile Thr Thr Asn Gly Pro Arg Leu
 Val Val Leu Phe Phe Asn
 1 5 10 15

Leu Lys Gln Ala Lys Tyr Arg Met Lys Lys
 Asn Tyr His

<213> Homo sapiens

<400> 487

Ala Lys Val Ile Phe Cys Leu Phe Leu Phe
Asn Asn

1 5 10

<210> 488

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 488

Lys Ala Gly Ile Pro Leu

1 5

<210> 489

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 489

Asp Leu Glu Val Lys Gly Leu Phe Ile Cys
Val Val Ile Pro Gln Val

1 5 10 15

Ala

<210> 490

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 490

Asp His Phe Lys Val Lys Leu Ala

1 5

<210> 491

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 491

Phe Phe Ile Ser Ser Gln Thr Glu Glu Lys
Cys Phe Val Phe Thr Met

1 5 10 15

<210> 492

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 492

Pro Ser Leu Ser Phe Phe Ala Ile Tyr Thr
Gly Cys Leu Glu Met Arg

1 5 10 15

Gly Thr Leu Leu Pro Leu Arg Ile Thr Ser

20 25

<210> 493

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 493

Pro Leu Gln Phe Trp Leu Ser Val Ile

1 5

<210> 494

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 494

Gly Asp Phe Arg Lys Phe Val Glu Asn Trp
Asn

1 5 10

<210> 495

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 495

Lys Ile Ile Ile Lys Asn Ile Asn Phe Ser
Ser Gln Tyr Lys Leu His

1 5 10 15

Gln Val Gln Asp Ala Cys Lys

<400> 496

Tyr Gln Pro Phe Ile

1 5

<210> 497

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 497

Ser Thr Pro Glu Glu Leu Arg Val Leu Gly

Thr Glu Pro Tyr Gln Cys

1 5 10 15

Asn Leu Phe Tyr Ile Ile Asn

20

<210> 498

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 498

Arg Lys Met Gly Thr Phe

1 5

<210> 499

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 499

Glu Thr Lys Arg Ser Gln Lys Glu Pro Asn

Leu Asp Cys Lys Val His

1 5 10 15

Thr

<210> 500

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 500

Trp Phe Pro Ile Lys Thr Leu Thr Lys Phe

Leu Phe Phe Asp Glu Arg

<211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 501
 Arg His Cys Gly Ala Glu Val Ser Ser Glu
 Ala Phe Pro Gly Ile Phe
 1 5 10 15

Leu Pro Lys Leu Trp Leu Thr Phe Ser Lys
 His Ser
 20 25

<210> 502
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 502
 Ala Arg Tyr His Ser Leu Phe Leu Gln Lys
 Val Asn Lys Gln Asn Val
 1 5 10 15

Leu Ser Ile Pro Glu Asn Cys Phe His Asp
 Leu Cys Ser Ser Ser Val
 20 25 30

Cys Phe Cys Phe Asp
 35

<210> 503
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 503
 Ile Thr Ser Ala Ser Trp Trp Pro Leu Pro
 1 5 10

<210> 504
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 504
 Leu Cys Phe Thr Ile Phe Arg Ile Ile Leu
 Glu Arg Met Leu
 1 5 10

<400> 505
Tyr Leu Gly Pro Thr Cys

1 5

<210> 506
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 506
Lys Phe Leu Leu Lys Ala Leu Leu Leu Gln
Leu Ile Gly Met Gln Trp

1 5 10 15

Phe Trp Tyr Pro Ser Ser Gly Lys Phe Thr
Gln Leu

20 25

<210> 507
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 507
Phe Phe Ser Gln Asn Cys Ser Gly

1 5

<210> 508
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 508
Glu Ala Tyr Ser Val Gly Asn Cys Phe Cys
Cys

1 5 10

<210> 509
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 509
Ser Leu Val Leu Phe Ser

1 5

<213> Homo sapiens

<400> 510

Val Thr Asn Lys Met Asn Phe Phe Pro Arg

Lys Leu Met Trp Lys Ile

1

5

10

15

Cys Cys Cys Arg Leu Arg Leu Gln His Ser

Leu Val Pro Ser

20

25

30

<210> 511

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 511

Asn Lys Leu Pro Ile Cys Lys Leu Leu Leu

Ser Leu Arg His Ser Ser

1

5

10

15

His Lys Leu Phe Lys Lys His Gln

20

<210> 512

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 512

Phe His Asn Ser Ser Thr Gln Ala Ser Pro

Ser Ile

1

5

10

<210> 513

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 513

Cys Leu Phe Leu Leu Gln Phe

1

5

<210> 514

<211> 30

<212> PRT

20

25

30

<210> 515
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 515
 Gln Leu Ser Thr Cys Leu Phe Trp Cys Lys
 Lys Phe
 1 5 10

<210> 516
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 516
 Asn Leu Cys Ile Val Phe Ser
 1 5

<210> 517
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 517
 Tyr Ser Phe Phe Ile Asn Phe Leu Lys Thr
 Pro Cys Ile
 1 5 10

<210> 518
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 518
 Asp Val His Phe Thr Lys Val Phe Ser Cys
 Leu Thr Ile Val Arg Asn
 1 5 10 15

Asn Tyr

<210> 519
 <211> 6

Val Lys Arg Lys Tyr Gln

1 5

<210> 520

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 520

His Val Ile Ile Asn

1 5

<210> 521

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 521

Ala Ser Val His Gln

1 5

<210> 522

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 522

Leu Pro Ser Ile Val Phe Trp Phe Gly Leu

1 5 10

<210> 523

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 523

Cys Cys His Leu Gln Lys Asp

1 5

<210> 524

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

Lys Leu Leu Lys Glu Tyr Trp Lys Thr Glu
Lys Leu Ile Gly Tyr His

1 5 10 15

Gln Ser Leu Leu Gly His Gln Ile Leu Thr
Leu Lys Ile Asp Lys Gly

20 25 30

Glu Asn Ile Ile Phe Ile Leu Pro Phe Leu
Leu

35 40

<210> 525

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 525

Leu Arg Glu Asn Ser

1 5

<210> 526

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 526

Glu Asn Phe Gln Leu Ile Gly Ala Lys Glu
Met Ile Asp Phe

1 5 10

<210> 527

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 527

Ser Ser Glu Ser Arg Gln Gln Tyr Phe Leu
Asp Val Lys Thr Ile Arg

1 5 10 15

<210> 528

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 528

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 529

Ser Asn Pro Leu Ile Glu Asp Glu Thr Val

Asn Tyr Cys Val Pro Pro

1

5

10

15

Gly Leu Met Gln Glu Thr Val His Asn Ser

Ser Asn Ser Thr Asn Lys

20

25

30

Glu Leu Leu Ser Lys Lys Lys Lys Lys

35

40

<210> 530

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 530

Ser Leu Arg Arg Gly Gly Trp Ala Leu Leu

Pro Ser Arg Arg Arg Arg

1

5

10

15

Leu Gly Ala

<210> 531

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 531

Arg Arg Gly Asp Pro His Ser Thr Val Arg

Leu Met Leu Lys Ala Trp

1

5

10

15

Cys Ser Pro His Phe Ile Ser Val His Lys

Leu Ser Leu Leu Leu Asp

20

25

30

Pro Tyr Phe Met Pro

35

<210> 532

<211> 51

<212> PRT

50

<210> 533
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 533
 Arg Arg Arg Val Ala

1 5

<210> 534
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 534
 Ile Phe Gly Cys Arg Arg Ile Thr Ser Tyr
 Phe Gly

1 5 10

<210> 535
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 535
 Ser Pro Arg Lys Ile Ser Gly

1 5

<210> 536
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 536
 Tyr Phe Ser Leu Arg Met Cys His Ser Arg
 Asn Thr

1 5 10

<210> 537
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 537

1 5

<210> 538

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 538

His Glu Ile Ser Trp Leu Pro Lys Ser Ala

His Ser Leu Thr Ser Asn

1 5 10 15

Asn Ala Asp Phe Asn Leu

20

<210> 539

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 539

Cys Thr Phe Asn Asn Lys

1 5

<210> 540

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 540

Pro Gln Met Asp Pro Gly

1 5

<210> 541

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 541

Leu Phe Cys Phe Leu Ile Ser Asn Arg Gln

Asn Ile Gly

1 5 10

<210> 542

<211> 8

<400> 542

Lys Lys Ile Ile Ile Lys Gln Lys

1 5

<210> 543

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 543

Phe Ser Ala Tyr Phe Tyr Ser Ile Ile Lys

Phe Asp Ala Leu Cys Glu

1 5 10 15

Lys Leu Val Phe Leu Tyr Lys Ile

20

<210> 544

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 544

Lys Leu Arg Val Ser Leu Tyr Val

1 5

<210> 545

<211> 50

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 545

Ser Leu Lys Leu Pro Lys Ile Ile Leu Arg

Ser Ser Trp Pro Asn Ile

1 5 10 15

Phe Asn Glu Ile Lys Leu Ser Ser Leu Ser

Pro Leu Lys Gln Lys Lys

20 25 30

Asn Val Leu Phe Leu Pro Trp Leu Gln Ile

Asp Thr Gly Phe Phe Phe

35 40 45

Phe Lys

1 5 10 15

Leu Val Ala Leu Lys

20

<210> 547

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 547

Gly Glu Leu Ser Tyr Pro

1 5

<210> 548

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 548

Pro Val Asn Pro Ser Ser Ser Gly Ser Val
Leu Tyr Glu Gly Thr Ser

1 5 10 15

Glu Ser Leu Trp Lys Thr Gly Ile Lys Arg

20 25

<210> 549

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 549

Thr Phe Leu Leu Asn Ile Ser Ser Ile Lys
Phe Lys Met Leu Val Asn

1 5 10 15

Asp Ile Asn His Leu Phe Ser Pro Pro Leu
Lys Asn

20 25

<210> 550

<211> 90

<212> PRT

<213> Homo sapiens

	35	40	45	
Pro Asn Gly Phe Pro Ser Lys Leu Leu Gln				
Asn Phe Ser Phe Leu Met				
50	55	60		
Arg Gly Met Ser Arg Gly Ile Val Val Gln				
Lys Ser Leu Val Lys Leu				
65	70	75	80	
Ser Gln Ala Phe Phe Cys Arg Ser Phe Gly				
	85	90		

<210> 551
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 551				
Leu Ser Gln Asn Thr His Asn Lys His Val				
Ile Ile Leu Cys Ser Phe				
1	5	10	15	
Arg Lys Ser Thr Ser Lys Met Ser				
	20			

<210> 552
 <211> 57
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 552				
Ala Ser Gln Lys Thr Val Ser Met Ile Phe				
Ala Leu His Leu Ser Ala				
1	5	10	15	
Phe Ala Leu Thr Glu Ser Leu Leu Pro Leu				
Gly Gly His Cys Leu Asn				
	20	25	30	

Cys Ala Leu Leu Ser Ser Gly Leu Tyr Trp			
Lys Glu Cys Phe Ser Ile			
35	40	45	
Leu Val Leu Leu Val Glu Asn Phe Tyr			
50	55		

<213> Homo sapiens

<400> 554

Ser Gly Cys Ser Gly Phe Gly Thr His Arg
Val Glu Ser Leu Leu Asn

1 5 10 15

Phe Asn Phe Ser Val Lys Ile Val Gln Ala
Glu Pro Val Glu Arg Pro

20 25 30

Ile Val Leu Ala Ile Val Ser Ala Val Asn
His Trp Ser Ser Ser Val

35 40 45

Arg Leu Gln Thr Lys

50

<210> 555

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 555

Ile Phe Phe Leu Val Asn

1 5

<210> 556

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 556

Cys Gly Arg Ser Ala Ala Ala Gly Phe Val
Phe Asn Ile Val Leu Ser

1 5 10 15

Leu Leu Lys Thr Ser Tyr Pro Phe Val Asn
Cys Cys Phe Leu

20 25 30

<210> 557

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 557

<210> 558

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 558

Cys Phe Lys Leu Gly Ser Val Gln Thr Cys

Tyr Asn Ser Leu Val His

1

5

10

15

Val Tyr Phe Gly Ala Lys Ser Phe Glu Thr

Tyr Val

20

25

<210> 559

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 559

Phe Phe Leu Asn Thr His Phe Ser

1

5

<210> 560

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 560

Arg Pro Leu Val Tyr Glu Met Ser Thr Ser

Gln Lys Cys Ser Val Ala

1

5

10

15

<210> 561

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 561

Gly Ile Ile Thr Lys Ser Lys Glu Asn Ile

Ser Asn Gly Ser Tyr Pro

1

5

10

15

Phe Cys Asp Met

<400> 562

Thr Lys Leu Gln Phe Ile Ser Asn Tyr Gln
Val Leu Cys Phe Gly Leu

1 5 10 15

Gly Tyr Asn Val Val Ile Tyr Lys Lys Ile
Lys Ser Tyr

20 25

<210> 563

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 563

Lys Asn Ile Gly Lys Gln Lys Asn Ser Leu
Val Thr Ile Arg Val Cys

1 5 10 15

<210> 564

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 564

Gly Ile Arg Phe Leu Leu

1 5

<210> 565

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 565

Arg Leu Ile Lys Glu Arg Ile

1 5

<210> 566

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 566

Tyr Leu Ser Cys Pro Ser Cys Tyr Glu Leu
Tyr Phe Arg Gln Pro Ser

1 5 10 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 567

Gly Lys Ile Leu Arg Lys Ile Ser Ser

1

5

<210> 568

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 568

Lys Phe Glu Ser Leu Asn Glu Val Val Asn

Leu Asp Ser Ser Ile Ser

1

5

10

15

Trp Met

<210> 569

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 569

Lys Pro Leu Asp Asp Arg Leu Met Gly Asn

Phe Ile Met

1

5

10

<210> 570

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 570

Lys Ser Asp Gln Thr His

1

5

<210> 571

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 571

Leu Lys Met Arg Gln Ser Ile Ile Val Tyr

Leu Leu Val

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 572

Cys Lys Arg Gln Tyr Thr Thr Val Val Ile
Ala Pro Ile Lys Asn Ser

1 5 10 15

Cys Pro Lys Lys Lys Lys

20

<210> 573

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 573

Ala Phe Asp Gly Ala Gly Gly Leu Cys Cys
Arg Ala Gly Gly Ala Val

1 5 10 15

Leu Gly Pro Ser Gly Glu Ala Thr Arg Thr
Val Leu

20 25

<210> 574

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 574

Arg His Gly Val His Pro Thr Ser Ser Ala
Tyr Ile Ser Tyr Leu Phe

1 5 10 15

Phe Trp Thr Leu Ile Leu Cys His Asn Val
Cys His

20 25

<210> 575

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 575

Lys Cys Pro Thr Glu Thr Ser

1 5

<400> 576

Lys Glu Ile Pro Ile Lys Trp Lys Lys Ile
Cys Ile Ser Lys Thr Leu

1 5 10 15

<210> 577

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 577

Asp Ser Glu Thr Ile Arg Leu Pro Tyr Glu
Glu Gly Glu Leu Leu Glu

1 5 10 15

Tyr Leu Asp Ala Glu Glu Leu Pro Pro Ile
Leu Val Asp Leu Leu Glu

20 25 30

Lys Ser Gln Val Asn Ile Phe His Cys Gly
Cys Val Ile Ala Glu Ile

35 40 45

Arg Asp Tyr Arg Gln Ser Ser Asn Met Lys
Ser Pro Gly Tyr Gln Ser

50 55 60

Arg His Ile Leu Leu Arg Pro Thr Met Gln
Thr Leu Ile Cys Asp Val

65 70 75 80

His Ser Ile Thr Ser Asp Asn His Lys Trp
Thr Gln Val Ser Cys Phe

85 90 95

Val Phe

<210> 578

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 578

Ser Gln Thr Gly Lys Ile

1 5

<210> 579

<213> Homo sapiens

<400> 580

Leu Ser Leu Met Leu Tyr Val Lys Ser Trp

Tyr Ser Phe Ile Arg Ser

1

5

10

15

Arg Ser

<210> 581

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 581

Gly Ser Leu Tyr Met Cys Ser Asn Pro Ser

Ser Cys Leu Arg Ser Phe

1

5

10

15

<210> 582

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 582

Gly Gln Ala Gly Leu Ile Tyr Ser Met Arg

1

5

10

<210> 583

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 583

Asn Leu Val Leu Tyr Leu Leu Ser Asn Arg

Arg Lys Met Phe Cys Phe

1

5

10

15

Tyr His Gly Tyr Lys

20

<210> 584

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<210> 585
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 585
 Pro Ile Phe Leu Cys His Leu Tyr Trp Leu
 Pro
 1 5 10

<210> 586
 <211> 48
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 586
 Asn Glu Gly Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asn
 Asn Gln Leu Thr Pro Pro
 1 5 10 15

Val Leu Ala Gln Cys Tyr Met Arg Gly Leu
 Gln Lys Val Cys Gly Lys
 20 25 30

Leu Glu Leu Lys Asp Asn Asn Lys Lys Tyr
 Lys Leu Phe Phe Ser Ile
 35 40 45

<210> 587
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 587
 Ala Pro Ser Ser Ser Arg Cys Leu
 1 5

<210> 588
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 588
 Met Ile Ser Thr Ile Tyr Leu Val His Pro
 1 5 10

Arg Thr Glu Gly Pro Gly Asn

1 5

<210> 590

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 590

Thr Ile Ser Met Gln Ser Phe Leu His Tyr

1 5 10

<210> 591

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 591

Leu Lys Lys Asn Gly Tyr Phe Leu Asn Phe
Phe Phe Leu Arg Leu Gly

1 5 10 15

Asn Lys Lys Lys Ser Glu Gly Ala Lys Ser
Gly Leu

20 25

<210> 592

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 591

Gly Ala Tyr Leu Met Val Ser His Gln Asn
Ser Tyr Lys Ile Ser Leu

1 5 10 15

Phe

<210> 593

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 593

Val Glu Ala Leu Trp Cys Arg Ser Leu

1 5

<213> Homo sapiens

<400> 594

Ser Phe Pro Arg His Phe Ser Ala Glu Ala
Leu Ala Asn Phe Leu Lys

1 5 10 15

Thr Leu Ile Ile Ser Thr Leu Ser Phe Phe
Val Pro Ser Glu Ser Gln

20 25 30

Gln Ala Lys Cys Leu Glu His Pro Arg Lys
Leu Phe Pro

35 40 45

<210> 595

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 595

Ser Leu Leu Phe Ile Cys Leu Leu Leu Leu

1 5 10

<210> 596

<211> 78

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 596

Leu Asn His Phe Cys Leu Leu Val Ala Ile
Ala Leu Ile Val Leu Tyr

1 5 10 15

Tyr Leu Gln Asp Tyr Thr Gly Lys Asn Ala
Leu Val Ser Trp Ser Tyr

20 25 30

Leu Leu Lys Ile Ser Ile Glu Ser Ser Ala
Phe Ala Ala Asp Arg Asp

35 40 45

Ala Val Val Leu Val Pro Ile Glu Trp Lys
Val Tyr Ser Thr Leu Ile

50 55 60

Phe Gln Ser Lys Leu Phe Arg Leu Asn Gln
Leu Arg Gly Leu

65 70 75

<210> 598
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 598
 Ile Asp Val Glu Asp Leu Leu Leu Gln Ala
 Ser Ser Ser Thr
 1 5 10

<210> 599
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 599
 Ser Cys Pro Phe Leu Lys Gln Val Thr His
 Leu
 1 5 10

<210> 600
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 600
 Thr Ala Ala Phe Phe Glu Ala Phe Phe Ser
 1 5 10

<210> 601
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 601
 Thr Phe Gln Lys Ala Ser Val Ile Ser Gln
 Phe Phe His Ser Ser Phe
 1 5 10 15

Thr Ile Asn Leu Met Phe Val Leu Ala Ser
 Val Leu Ala Glu Phe Leu
 20 25 30

Leu Leu Trp

<400> 602

Arg Leu Phe Ser Asn

1 5

<210> 603

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 603

Cys Leu Ile Leu Leu Ser Val Ser Asn

1 5

<210> 604

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 604

Val Leu Phe Arg His Val Ile Thr Ala

1 5

<210> 605

<211> 48

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 605

Tyr Met Phe Ile Leu Val Gln Lys Val Leu

Lys Pro Met Tyr Ser Phe

1 5 10 15

Phe Leu Ile Leu Ile Phe His Lys Leu Phe

Lys Asp Pro Leu Tyr Met

20 25 30

Arg Cys Pro Leu His Lys Ser Val Gln Leu

Pro Asp Tyr Ser Glu Glu

35 40 45

<210> 606

<211> 76

<212> PRT

<213> Homo sapiens

35 40 45

Ala Ile Lys Arg Ile Leu Glu Asn Arg Lys
Thr His Trp Leu Pro Ser

50 55 60

Glu Phe Ala Arg Ala Ser Asp Ser Tyr Ser
Glu Asp

65 70 75

<210> 607

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 607

Arg Arg Glu Tyr Asn Ile Tyr Pro Ala Leu
Leu Val Met Asn Cys Ile

1 5 10 15

Leu Gly Ser Gln Val Thr Glu Gly Lys Phe
Leu Gly Lys Phe Pro Ala

20 25 30

Asn Arg Cys Lys Arg Asn Asp Arg Leu Leu
Lys Asn Lys Ser Leu Lys

35 40 45

Val Leu Met Lys

50

<210> 608

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 608

Thr Ala Val Phe Leu Gly Cys Glu Asn His

1 5 10

<210> 609

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 609

Cys Arg Asn Leu Ile Lys Pro Thr Asp

1 5 10 15
Gln Gln

<210> 611
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 611
Arg Thr Leu Val Gln Lys Lys Lys Lys

1 5 10 15

<210> 612
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 612
Ala Gly Phe Cys Leu Arg Pro Cys Pro Ala
Leu Leu Cys Ala Leu Cys

1 5 10 15
Pro Arg Arg Arg Arg Leu Ser Leu Gly Pro
Ala Leu Arg Ala Arg Pro

20 25 30
Val Leu Pro Trp Pro Ala Ala Arg Glu Ala
Arg Arg Gly Ile Arg Ala

35 40 45
Ala Ala Thr Val Thr Pro Ala Arg Arg Pro
Pro Arg Asp Gly Ala Trp

50 55 60
Asp Gly Ser Ala Glu Pro Thr Ala Gly Ala
Gly Gly Pro Lys Thr Pro

65 70 75 80
Arg Arg Gln Ser Thr Ala Ala Pro Ser Ala
Asp Pro Arg Ala Leu Pro

85 90 95
Leu Leu Lys Ala Leu Asn Pro Val Pro Asp
Ala Leu Thr Gly Gln Val

100 105 110
Gln Leu Lys Lys Met Lys

Val Ser

50

<210> 614

<211> 76

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 614

Gly Asp Arg Ser Arg Ser Thr Met Gly Arg

Thr Gln Leu Pro Thr Ile

1

5

10

15

Val Ile Leu Lys Lys Ser Gln Asp Thr Phe

Asp Asn Leu Ala Phe Ile

20

25

30

Pro Arg Pro Leu Ile Asn Leu Arg Ser Ile

Val Asp Val His Gly Thr

35

40

45

Ser Lys Ser Asn Ser Gly Arg Trp Leu Cys

Ile Phe Gly Ile Leu Gln

50

55

60

Arg Lys Lys Asp Val Ile Cys Lys Lys Tyr

Thr Leu

65

70

75

<210> 615

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 615

Thr Leu Asn Leu Gln Lys Ala Ala Pro Ser

Pro Arg Pro Ala Leu Arg

1

5

10

15

Met Thr Leu Met Cys Thr Leu Ala His Pro

Pro Arg

20

25

<210> 616

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

Glu Thr Ser Gln Pro

1 5

<210> 618

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 618

Ala Asn Cys Pro Leu Ala Ala Arg Lys Arg

Asn Ser Ser Ser Pro Thr

1 5 10 15

Arg Trp Lys Ala Gly Gln Ala Pro Ser Met

Cys Val His Leu Tyr Leu

20 25 30

Val Val Ser Leu Leu Ala Val His

35 40

<210> 619

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 619

Leu Met Leu Asn Tyr Phe Cys Leu Thr Phe

Leu Arg Asn Ile Asn Phe

1 5 10 15

Met Tyr Ser Glu Tyr Ile Leu His Val Leu

Asn Cys Lys Trp Ser

20 25 30

<210> 620

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 620

Val Gln Glu Ser Thr

1 5

<210> 621

<211> 9

<210> 622
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 622
 Ser Leu Leu Ser Ser Arg Val Ser

1 5

<210> 623
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 623
 His Val Tyr Ile Thr Gly Phe Pro Gln Ala
 Ser Ser Val Ile Ala Cys

1 5 10 15

Gln Val Asp Cys Phe Gly Phe Asn His Val
 Ile His Gly Thr Asn

20 25 30

<210> 624
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 624
 Glu Ser Ala Thr Phe Ile Gly Ile Lys Val
 Phe Ser Asp Thr Phe Asn

1 5 10 15

Ile Phe Met Glu Thr

20

<210> 625
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 625
 Phe Leu Ala Phe Tyr Gln Tyr Val Ile Thr
 Ala Phe

1 5 10

Ser Gln Thr Leu Leu Asn

1 5

<210> 627

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 627

Ala Ile Lys Leu Met Ser Phe Met

1 5

<210> 628

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 628

Phe Gly Thr Cys Lys

1 5

<210> 629

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 629

Leu Asp Ser Leu Glu Tyr Ser Lys Ser

1 5

<210> 630

<211> 57

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 630

Gly Ser Arg Val Glu Arg Phe Arg Lys Asn

Ile Leu Lys Gln Ser Val

1 5 10 15

Asn Leu Pro Cys Lys Ile Ala Val Asn Asp

Asn Val Tyr Arg Phe Ser

20 25 30

<210> 631
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 631
 Lys Gly Lys Asn Pro Leu

1 5

<210> 632
 <211> 51
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 632
 Arg Val Ser Ala Ser Gly Pro Ala Leu Leu
 Tyr Ser Ala Leu Ser Ala

1 5 10 15

Arg Ala Ala Ala Ala Ser Ala Ser Ala Leu
 Arg Cys Ala Pro Gly Pro

20 25 30

Cys Cys His Gly Leu Pro Pro Ala Lys Pro
 Ala Glu Ala Ser Glu Pro

35 40 45

Leu Arg Arg

50

<210> 633
 <211> 45
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 633
 Arg Gln Pro Ala Val Pro Arg Ala Met Glu
 Pro Gly Thr Glu Ala Gln

1 5 10 15

Ser Arg Arg Gln Ala Leu Glu Ala Arg Arg
 Arg Arg Gly Gly Arg Ala

20 25 30

Pro Arg Arg Arg Ala Gln Thr Arg Glu Leu
 Tyr His Ser

35 40 45

1 5

<210> 635
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 635
Leu Gly Lys Cys Ser

1 5

<210> 636
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 636
Asn Glu Asp Gln Ser

1 5

<210> 637
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 637
Gln Arg Asn Gly Lys Ile

1 5

<210> 638
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 638
Lys Glu Thr Pro His Gln

1 5

<210> 639
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 639

1 5 10

<210> 640
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 640
 Phe Lys Gly Val Tyr Val Tyr Cys Ala Gly

1 5 10

<210> 641
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 641
 Lys Cys Pro Asn Glu Glu Thr Glu Ala Asp
 Gln Leu Trp Glu Glu His

1 5 10 15

Asn Cys Leu Arg Ser Leu Tyr

20

<210> 642
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 642
 Arg Ser Pro Lys Thr Pro Ser Thr Thr Trp
 His Ser Ser Gln Asp Pro

1 5 10 15

<210> 643
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 643
 Ser Thr Phe Met Gly Pro Ala Asn Gln Thr
 Leu Glu Gly Gly Ser Ala

1 5 10 15

Phe Leu Gly Ser Ser Ser Gly Arg Arg Met

<213> Homo sapiens

<400> 644

Phe Ala Arg Asn Thr Pro Cys Arg Pro

1 5

<210> 645

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 645

Ile Cys Arg Lys Gln Leu Arg Ala Pro Asp
Gln Leu Ser Gly

1 5 10

<210> 646

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 646

Cys Val Leu Trp His Thr His Gln Gly Glu
Thr His Gly Gln Ser Ser

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 647

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 647

Phe Gly Ser Leu Phe Asn

1 5

<210> 648

<211> 45

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 648

Thr Leu Glu Arg Leu Leu Ser His Glu Leu
Thr Ala Pro Trp Arg Pro

1 5 10 15

<210> 649
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 649
 Gln Ser Ile Ser Ser Cys

1 5

<210> 650
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 650
 Ile Ile Phe Ala Leu Leu Ser

1 5

<210> 651
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 651
 Glu Thr Leu Ile Leu Cys Ile Val Ser Ile
 Phe Cys Met Phe

1 5 10

<210> 652
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 652
 Ile Val Asn Gly Ala Lys Ser Lys Lys Val
 Leu Glu Ala Leu Phe Gln

1 5 10 15

Arg Ala

<210> 653
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

1 5

<210> 654
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 654
Ala Asp Thr Ser Thr

1 5

<210> 655
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 655
Leu Val Phe His Arg His Leu Gln Leu Leu
Leu Val Arg Trp Thr Val

1 5 10 15

Leu Asp Leu Thr Met

20

<210> 656
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 656
Ser Met Gly Pro Ile Glu Ser Gln Leu Leu
Leu

1 5 10

<210> 657
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 657
Ala Ser Lys Tyr Ser Gln Thr Pro Leu Ile
Ser Leu Trp Lys Leu Asn

1 5 10 15

Phe Trp Pro Phe Ile Asn Met Ser

<213> Homo sapiens

<400> 658

Gln His Ser Glu Val Arg His Cys

1 5

<210> 659

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 659

Ile Glu Leu Leu Asn

1 5

<210> 660

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 660

Val Leu Cys Lys Leu Tyr Gly Leu Asn Leu

Val Leu Val Asn Ser Thr

1 5 10 15

Ser

<210> 661

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 661

Asn Thr Pro Arg Val Arg Ala Ala Glu Trp

Ser Asp Leu Glu Arg Thr

1 5 10 15

Phe

<210> 662

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 662

Asn Asn Gln Leu Ile Tyr His Val Lys Leu

Leu

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 663

Met Ile Met Cys Thr Asp Phe Leu Phe Lys

Tyr Ser Ile Val Asn Phe

1 5 10 15

Leu Leu Arg Leu Leu Arg Phe Tyr Cys Phe

Cys Met Gly Tyr Cys Lys

20 25 30

Asn Lys Lys Glu Arg Thr Leu

35

<210> 664

<211> 304

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 664

Gly Phe Leu Pro Gln Ala Leu Pro Cys Ser

Thr Leu Arg Ser Leu Pro

1 5 10 15

Ala Pro Pro Pro Pro Gln Pro Arg Pro Cys

Ala Ala Arg Pro Ala Arg

20 25 30

Ala Ala Met Ala Cys Arg Pro Arg Ser Pro

Pro Arg His Gln Ser Arg

35 40 45

Cys Asp Gly Asp Ala Ser Pro Pro Ser Pro

Ala Arg Trp Ser Leu Gly

50 55 60

Arg Lys Arg Arg Ala Asp Gly Arg Arg Trp

Arg Pro Glu Asp Ala Glu

65 70 75 80

Glu Ala Glu His Arg Gly Ala Glu Arg Arg

Pro Glu Ser Phe Thr Thr

85 90 95

Pro Glu Gly Pro Lys Pro Arg Ser Arg Cys

Ser Asp Trp Ala Ser Ala

100 105 110

Val Glu Glu Asp Glu Met Arg Thr Arg Val

245 250 255

Glu Pro Gln Thr Ser Ser Gln Asp Asp Phe
Asp Val Tyr Ser Gly Thr

260 265 270

Pro Thr Lys Val Arg His Met Asp Ser Gln
Val Glu Asp Glu Phe Asp

275 280 285

Leu Glu Ala Cys Leu Thr Glu Pro Leu Arg
Asp Phe Ser Ala Met Ser

290 295 300

<210> 665
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 665
Leu Pro Pro Gly Gly Gln Glu Glu Lys Gln
Leu Leu Pro Asp
1 5 10

<210> 666
<211> 38
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 666
Val Glu Gly Trp Pro Gly Thr Lys His Val
Cys Ala Leu Val Pro Gly
1 5 10 15

Gly Phe Ser Val Ser Ser Pro Leu Ala His
Ala Glu Leu Phe Leu Pro
20 25 30

Tyr Phe Leu Lys Lys His
35

<210> 667
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 667
Val Tyr Phe Ala Cys Phe Lys Leu

1	5	10	15
Asn Cys Val Ile Pro Val Val Leu Gln Gly			
Lys Leu Thr Arg Leu His			
	20	25	30
Asn Trp Phe Ser Thr Gly Ile Phe Ser Tyr			
Cys Leu Ser Gly Gly Leu			
	35	40	45
Phe Trp Ile			
	50		

<210> 669
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 669			
Pro Cys Asn Pro Trp Asp Gln Leu Arg Val			
Ser Tyr Phe Tyr Arg His			
1	5	10	15
Gln Ser Ile Leu Arg His Leu			
	20		

<210> 670
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 670			
Tyr Leu Tyr Gly Asn Leu Ile Phe Gly Leu			
Leu Ser Ile Cys His Asn			
1	5	10	15
Ser Ile Leu Lys Ser Asp Ile Val Lys Leu			
Ser Tyr			
	20	25	

<210> 671
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 671			
Thr Asn Glu Phe Tyr Val Ser Tyr Met Val			
Leu Ile Trp Tyr Leu			

1 5 10 15

Ser Gly Ala Ile

20

<210> 673
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 673
Lys Glu His Phe Lys Thr Ile Ser

1 5

<210> 674
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 674
Cys Val Gln Ile Phe Cys Ser Asn Ile Gln
Leu

1 5 10

<210> 675
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 675
Asp Cys Tyr Val Ser Ile Ala Phe Val Trp
Asp Ile Ala Lys Ile Lys

1 5 10 15

Arg Lys Glu Pro Ser

20

<210> 676
<211> 42
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 676
Arg Ser Phe Tyr Lys Ile Arg Glu Ala Ser
Ser Met Val Ile Gly Arg

1 5 10 15

<210> 677

<211> 143

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 677

Thr Phe Leu Ser Gly Ile Phe Leu Phe Leu
 Leu Asn Thr Ser Phe Phe

1 5 10 15

Asp Leu Lys Met Leu Ala Ser Glu Cys Leu
 Thr Asn Leu Cys Phe Cys

20 25 30

Pro Phe Gln Leu Ser Leu Ser Pro Val His
 Gln Phe Leu Ser Pro Val

35 40 45

Leu Leu Arg Val Lys Lys Lys Leu Leu Asn
 Cys Pro Asn Gln Arg Lys

50 55 60

Thr Asp Val Ser Cys Ala Glu Arg Lys Leu
 Val Leu Gln Gly Leu Thr

65 70 75 80

Ala Asp Val Glu Ile Cys Phe Val Asp Phe
 Thr Val Thr Leu Thr Ser

85 90 95

Thr Thr Val Arg Met Ile Thr Lys Gln Lys
 Leu Gln Gln Lys Ser Glu

100 105 110

Lys Arg Ile Gln Leu Leu Trp Leu Lys Lys
 Phe Arg Glu Tyr Lys Leu

115 120 125

Leu Leu Val Lys Arg Leu Lys Leu Cys Phe
 Tyr Phe Asn Ile Ser

130 135 140

<210> 678

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 678

Glu Asn Ile Lys Glu Gln Met His Gly His
 Phe Ser Leu Met Phe Ser

<210> 680

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 680

Lys Lys Leu Asp Glu Asn Leu His Ser Lys

Val Lys His Thr Asp Asn

1

5

10

15

Arg Asn Lys Met

20

<210> 681

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 681

Phe Pro Cys Ala Lys Gln Asn Lys

1

5

<210> 682

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 682

Asn Leu Cys Met Phe Ala Ala Tyr Leu Pro

Phe Gly Asn Val Ile Lys

1

5

10

15

Val

<210> 683

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 683

Ser Leu Ala Ser Val Met Cys Leu Tyr Phe

Phe Lys Met Val His Gln

1

5

10

15

Lys Arg Thr Gly Ser Leu Leu Leu Pro

20

25

<400> 684

Leu Asn Phe Thr Leu Phe Asn Phe Thr Thr
 Tyr Ser Leu Glu Ala Gly

1 5 10 15

Arg Asn Ala His Lys Glu Asp Gln Thr Phe
 Phe Pro Val Lys Pro Val

20 25 30

Phe Gly Ala Ile Tyr Lys Pro Gly

35 40

<210> 685

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 685

Ile Gly His Leu Lys Leu Ser Asn Lys Thr
 Phe Cys Glu Arg

1 5 10

<210> 686

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 686

Thr Ser Lys Leu Val Ile Ser Lys Thr Ile
 Lys Pro Thr Thr Gly Ser

1 5 10 15

<210> 687

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 687

Ser Leu Leu Tyr Trp Pro Ala Pro Glu Asp
 Val Cys Ile Thr His Cys

1 5 10 15

<210> 688

<211> 30

<212> PRT

<210> 689
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 689
 Ile Leu Ser Cys Lys Gly Ile

1 5

<210> 690
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 690
 Ile Ile Phe His Val His Leu Leu Ser Asn
 Val Leu Val Gln Glu Arg

1 5 10 15

Met Phe Lys Ala Phe

20

<210> 691
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 691
 Lys Thr Ser Val Leu Asn Val Thr Val Pro
 Phe Cys Met Glu Asn His

1 5 10 15

Asn Gln His Gly Cys Ser Arg Leu Leu Ser
 Gly Ile Gln Arg His Leu

20 25 30

Gln Arg Ala Ala Leu Ser Tyr Cys Thr Trp
 Val

35 40

<210> 692
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 692

<210> 693
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 693
 Lys Arg Gln Tyr Thr Ser Leu Met Leu Val
 Trp
 1 5 10

<210> 694
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 694
 Ser Leu Leu Cys Tyr Asn Gly Arg Phe Phe
 Val Met Tyr Glu Thr Cys
 1 5 10 15

Val Phe Tyr Ile
 20

<210> 695
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 695
 Met Ser Ile Val Ser Val Val Val Met Pro
 Val Phe Ile Cys Lys
 1 5 10 15

<210> 696
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 696
 Leu Ser Met Tyr Thr Arg His Tyr Phe
 1 5

<210> 697
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<210> 698
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 698
Ser Ile Gln Phe Cys Phe Gln Phe Tyr Val
Pro
1 5 10

<210> 699
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 699
Val Arg Pro Ala Asp Val Tyr Arg
1 5

<210> 700
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 700
Phe Ile Phe Met Tyr Cys Thr
1 5

<210> 701
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 701
Ser Cys Tyr Ser Ala Leu Met Leu Tyr Cys
Ile Met
1 5 10

<210> 702
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 702
Ile Ile Lys Ala Met Tyr Arg Gly Lys

<210> 703
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 703
 Asp Leu Phe Thr Lys Leu Glu Lys Gln Val
 Val Trp
 1 5 10

<210> 704
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 704
 Leu Ala Gly Ile Ser Gln Ile
 1 5

<210> 705
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 705
 Asn Gly Arg Phe Cys Leu Lys Leu Val Phe
 Ser Arg Asn Thr Tyr Lys
 1 5 10 15

His Phe Tyr Gln Ala Ser Ser Cys Phe Ser
 20 25

<210> 706
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 706
 Ile Leu Pro Phe Leu Thr
 1 5

<210> 707
 <211> 25
 <212> PRT

Gln Ile Cys Val Phe Val Leu Phe Ser Cys
His Ser Ala Gln Ser Ile

1 5 10 15

Ser Phe Ser Ala Gln Tyr Phe Ser Glu

20 25

<210> 708

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 708

Ile Ala Gln Thr Lys Glu Lys Gln Met Phe
His Val Gln Lys Glu Ser

1 5 10 15

Trp Ser Tyr Arg Val

20

<210> 709

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 709

Leu Pro Met Trp Lys Phe Val Leu Trp Thr
Ser Pro Leu Leu

1 5 10

<210> 710

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 710

Gln Ala Gln Leu Ser Val

1 5

<210> 711

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 711

Leu Gln Ser Arg Ser Cys Ser Lys Asn Gln

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

<400> 712
 Lys Asn Ser Glu Asn Ile Asn Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 713
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 713
 Asn Phe Val Phe Ile Leu Ile Tyr Arg Arg
 Lys Thr Leu Lys Ser Arg

1 5 10 15

Cys Met Ala Ile Phe Leu

20

<210> 714
 <211> 51
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 714
 Cys Ser Pro Glu Phe Tyr Ile Thr Leu Val
 Cys Leu Ile Ile Asp Ile

1 5 10 15

Leu Gly Cys Leu Gly Val Cys Tyr Arg Gln
 Asn Trp Ile Asp Thr Ala

20 25 30

Leu Gln Met Tyr Met Pro Ser Pro Glu Lys
 Asn Trp Met Lys Ile Cys

35 40 45

Thr Ala Lys

50

<210> 715
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 716

Ser Arg Tyr Asn Leu Trp Leu Val Leu Cys

Ala Cys Ile Phe Leu Lys

1

5

10

15

Trp Tyr Thr Arg Lys Gly Leu Ala Val Tyr

Phe Tyr His Ser

20

25

30

<210> 717

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 717

Thr Ser Pro Ser Leu Ile Ser Gln His Ile

Leu Trp Lys Gln Glu Glu

1

5

10

15

Met Leu Ile Lys Arg Ile Arg Pro Ser Phe

Pro

20

25

<210> 718

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 718

Asn Gln Tyr Leu Ala Pro Tyr Ile Ser Leu

Val Lys Leu Val Ile

1

5

10

15

<210> 719

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 719

Ser Cys Gln Ile Arg His Ser Val Lys Gly

Lys His Arg Asn Trp Leu

1

5

10

15

1 5 10 15

Tyr Cys Thr Gly Leu His Gln Lys Met Ser
Ala Leu Leu Ile Ala Lys

20 25 30

Asn Val

<210> 721

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 721

His Arg Thr Ala Leu Gly Leu Ile Cys Leu
Gln Glu Glu Ile

1 5 10

<210> 722

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 722

Thr Leu Arg Leu Val Phe Thr Tyr Ser Ser
Ser Ile Glu

1 5 10

<210> 723

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 723

His Ala Ser Glu Phe

1 5

<210> 724

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 724

Val Ala Lys Val Ser Glu

1 5

<400> 725

Phe Phe Met Cys Ile Phe Cys Arg Met Phe
Trp Phe Lys Lys Glu Cys

1 5 10 15

Leu Lys Leu Phe Lys Arg Leu Gln Phe Leu
Met

20 25

<210> 726

<211> 65

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 726

Leu Tyr Pro Ser Ala Trp Lys Ile Ile Thr
Asn Met Ala Ala Val Asp

1 5 10 15

Phe Leu Val Val Ser Ser Ala Thr Cys Arg
Gly Leu Leu Tyr His Ile

20 25 30

Val Leu Gly Cys Arg Thr Leu Val Phe Leu
Gly Val Leu His Gly Leu

35 40 45

His Tyr Leu Gln His Cys Thr Ile Thr Thr
Arg Lys Gly Ser Ile Leu

50 55 60

His

65

<210> 727

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 727

Cys Leu Ser Gly Asn Asn His Phe Cys Val
Ile Met Glu Gly Phe Leu

1 5 10 15

<210> 728

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 729

Cys Leu Phe Ser Ser Val Asn Ser

1 5

<210> 730

<211> 59

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 730

Val Cys Thr Arg Gly Thr Thr Ser Asp Leu
Leu Gln Cys Ser Val Leu

1 5 10 15

Val Phe Thr Phe Ile Leu Lys Ala Phe Ser
Phe Ala Phe Asn Phe Met

20 25 30

Tyr Leu Ser Ser Glu Leu Asp Leu Gln Met
Cys Thr Asp Ser Ser Tyr

35 40 45

Leu Cys Ile Ala His Asn His Ala Ile Gln
His

50 55

<210> 731

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 731

Cys Tyr Ile Val Leu Cys Lys

1 5

<210> 732

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 732

Lys Pro Cys Thr Glu Gly

1 5

<210> 733

<210> 734

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 734

Tyr Gly Asp Trp Gln Glu Phe Leu Arg Phe

Glu Ser Ser Ser Asp Val

1

5

10

15

Lys Met Glu Asp Ser Val

20

<210> 735

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 735

Ser Leu Tyr Phe Gln Gly Ile Leu Ile Asn

Ile Phe Ile Arg His Leu

1

5

10

15

Pro Val Ser Leu Lys Tyr Phe Leu Phe

20

25

<210> 736

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 736

Leu Lys Asn Val Ser Gln

1

5

<210> 737

<211> 102

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 737

Met Leu Asp Lys Phe Val Phe Leu Ser Phe

Ser Val Val Thr Gln Pro

1

5

10

15

<210> 742

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 742

Ile Gln Pro Tyr Lys Cys Ile Cys Pro Pro
Leu Lys Lys Ile Gly

1

5

10

15

<210> 743

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 743

Lys Ser Ala Gln Gln Ser Glu Thr His Arg

1

5

10

<210> 744

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 744

Glu Gln Asn Val Val Pro Met Cys Gln Thr
Lys

1

5

10

<210> 745

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 745

Met Lys Ser Leu His Val Cys Ser Ile Ser
Ala Phe Trp Glu Cys Asn

1

5

10

15

Gln Gly Ile Ile Phe Gly

20

<210> 746

<211> 7

<212> PRT

1 5

<210> 747

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 747

Asn Gly Thr Pro Glu Lys Asp Trp Gln Ser

Thr Ser Thr Ile Val Lys

1 5 10 15

Leu His Pro Leu

20

<210> 748

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 748

Phe His Asn Ile Phe Phe Gly Ser Arg Lys

Lys Cys Ser

1 5 10

<210> 749

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 749

Arg Gly Ser Asp Leu Leu Ser Arg Glu Thr

Ser Ile Trp Arg His Ile

1 5 10 15

<210> 750

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 750

Ala Trp Leu Asn Trp Ser Ser Lys Ala Val

Lys

1 5 10

<210> 751

<400> 751

Lys Val Asn Ile Glu Thr Gly Tyr Lys

1 5

<210> 752

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 752

Asn His Gln Ala Asn Asn Arg Val Leu Arg

1 5 10

<210> 753

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 753

Pro Leu Lys Leu Ile Val Leu Ala Cys Thr
Arg Arg Cys Leu His Tyr

1 5 10 15

Ser Leu Leu Lys Met Cys Ser Thr Glu Leu
His

20 25

<210> 754

<211> 51

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 754

Phe Val Tyr Lys Lys Lys Phe Lys Leu Tyr
Val Trp Phe Ser His Thr

1 5 10 15

Ala Ala Leu Leu Asn Asn Met His Leu Asn
Phe Lys Leu Gln Arg Tyr

20 25 30

Leu Asn Asn Phe Ser Cys Ala Ser Phe Val
Glu Cys Phe Gly Ser Arg

35 40 45

Lys Asn Val

Ser Phe Leu Lys Asp Phe Ser Ser

1 5

<210> 756

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 756

Cys Asn Cys Thr Leu Leu His Gly Lys Ser

1 5 10

<210> 757

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 757

Pro Thr Trp Leu Gln

1 5

<210> 758

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 758

Trp Tyr Pro Ala Pro Leu Ala Glu Gly Cys

Phe Ile Ile Leu Tyr Leu

1 5 10 15

Gly Val Gly Leu

20

<210> 759

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 759

Cys Ser Trp Val Tyr Cys Met Gly Cys Ile

Ile Tyr Ser Ile Val Gln

1 5 10 15

<400> 760

Gln Leu Glu Lys Ala Val Tyr Phe Thr Asp

Ala Cys Leu Val Ile Ile

1

5

10

15

Thr Ser Val Leu

20

<210> 761

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 761

Trp Lys Val Phe Cys Asp Val

1

5

<210> 762

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 762

Asn Leu Cys Phe Leu Tyr Ile Asn Glu Tyr

Ser

1

5

10

<210> 763

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 763

Cys Cys Gly Asn Ala Cys Phe His Leu

1

5

<210> 764

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 764

Ile Val Lys Tyr Val His Glu Ala Leu Leu

Leu Ile Tyr Cys Asn Val

1

5

10

15

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 765

Phe Leu Leu Leu Phe Leu Lys His Ser Val

Leu Leu Ser Ile Leu Cys

1

5

10

15

Thr Leu Val Leu Ser

20

<210> 766

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 766

Thr Cys Arg Cys Val Gln Ile Val His Ile

Tyr Val Leu His Ile Ile

1

5

10

15

Met Leu Phe Ser Ile Asp Ala Ile Leu Tyr

Tyr Val Asn Asn Lys Ser

20

25

30

His Val Gln Arg Glu

35

<210> 767

<211> 4948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 767

gtccgaccgc gctgccttc cttgcagccg cgcc

ccggcc ccatggacgc cctgtgcggt 60

tccggggagc tccgctcaa gttctgggac tcca

acctgt ctgtgcacac agaaaaccg 120

gacctcactc cctgcttcca gaactccctg ctgg

cctggg tgccccgcat ctacctgtgg 180

gtgccctgc cctgtactt gctctacctg cggc

accatt gtcgtggcta catcatctc 240

tcccacctgt ccaagctcaa gatggtcctg ggtg

tcctgc tgtggtgctg ctctggggc 300

gacctttttt actccttcca tggcctggtc catg

gccggg cccctgcccc tgttttcttt 360

gtcaccacct tgggtggtgg ggtcaccatg ctgc

tggcca ccctgctgat acagtatgag 420

ttacaacact attaccacta catctttgtg actg
gggtga agtttcgtac tgggatcatg 1200
gggtgcatct acaggaaggc tctggtatc acca
actcag tcaaactgac gtccactgtg 1260
gggaaattg tcaacctcat gtcagtggat gccc
agcgt tcatggacct tgccccttc 1320
ctcaatctgc tgtggtcagc acccctgcag atca
tcctgg cgatctactt cctctggcag 1380
aacctaggtc cctctgtcct ggctggagtc gctt
tcatgg tcttctgat tccactcaac 1440
ggagctgtgg ccgtgaagat gcgcccctc cagg
taaagc aaatgaaatt gaaggactcg 1500
cgcatcaagc tgatgagtga gatcctgaac ggca
tcaagg tgctgaagct gtacgcctgg 1560
gagcccagct tcctgaagca ggtggagggc atca
ggcagg gtgagctcca gctgctgccc 1620
acggcggcct acctccacac cacaaccacc ttca
cctgga tgtgcagccc ctctctggg 1680
accctgatca ccctctgggt gtacgtgtac gtgg
accaa acaatgtgct ggacgccgag 1740
aaggcctttg tgtctgtgtc ctgtttaat atct
taagac ttcccctcaa catgctgccc 1800
cagttaatca gcaacctgac tcaggccagt gtgt
ctctga aacggatcca gcaattcctg 1860
agccaagagg aacttgacct ccagagtgtg gaaa
gaaaga ccatctccc aggctatgcc 1920
atcaccatac acagtggcac ctccacctgg gccc
aggacc tgccccccac tctgcacagc 1980
ctagacatcc aggtcccga aggggactg gtgg
ccgtgg tggggcctgt gggctgtggg 2040
aagtctccc tgggtctgtc cctgctggga gaga
tggaga agctagaagg caaagtgcac 2100
atgaagggt ccgtggccta tgtgcccag cagg
catgga tccagaactg cactctcag 2160
gaaaactgac ttttcggcaa agccctgaac ccca
agcgt accagcagac tctggaggcc 2220
tgtgccttgc tagctgacct ggagatgctg cctg
gtgggg atcagacaga gattggagag 2280
aagggcatta acctgtctgg gggccagcgg cagc
gggtca gtctggctcg agctgtttac 2340
agtgatgccg atattttctt gctggatgac ccac
tgtccg cgggtgactc tcatgtggcc 2400
aagcacatct ttgaccacgt catcgggcca gaag
gcgtgc tggcaggcaa gacgcgagtg 2460
ctggtgacgc acggcattag ctctctgccc caga
cagact tcatcattgt gctagctgat 2520
ggacagggtg ctgagatggg cccgtaccca gccc
tgctgc agcgaacgg ctctttgccc 2580
aactttctct gcaactatgc cccgatgag gacc
aagggc acctggagga cagctggacc 2640
gcgttgaag gtgcagagga taaggaggca ctgc
tgattg aagacacact cagcaaccac 2700
acggatctga cagacaatga tccagtcacc tatg

accatcatcc cgcaggacc catcctgttc tcgg
 ggacc tgcgcatgaa cctggacccc 4200
 ttcggcagct actcagagga ggacatttg tggg
 ctttgg agctgtcca cctgcacacg 4260
 tttgtgagct cccagccggc aggcctggac ttcc
 agtgct cagagggcgg ggagaatctc 4320
 agcgtgggccc agaggcagct cgtgtgcctg gccc
 gagccc tgctccgcaa gagccgcatc 4380
 ctggttttag acgaggccac agctgccatc gacc
 tggaga ctgacaacct catccaggct 4440
 accatccgca cccagtttga tacctgact gtcc
 tgacca tcgcacaccg gcttaacact 4500
 atcatggact acaccaggt cctggctctg gaca
 aaggag tagtagctga atttgattct 4560
 ccagccaacc tcattgcagc tagaggcatc ttct
 acggga tggccagaga tgctggactt 4620
 gcctaaaata tattcctgag attcctcct ggcc
 tttcct ggttttcac aggaaggaaa 4680
 tgacaccaa tatgtccgca gaatggactt gata
 gcaaac actgggggca ccttaagatt 4740
 ttgcacctgt aaagtgcctt acagggtaac tgtg
 ctgaat gcttagatg aggaaatgat 4800
 cccaagtgg tgaatgacac gcctaaggtc acag
 ctagt ttgagccagtt agactagtcc 4860
 ccggtctccc gattccaac tgagtgttat ttgc
 aactg cactgttttc aaataacgat 4920
 tttatgaaat gaaaaaaaa aaaaaaaaa
 4948

<210> 768

<211> 3648

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 768

aaaagagaca ttgtaatgag gcacaccact aaag
 tgagca tgcccaatta aaaccagtgt 60
 aatataggat aagaaaatct gatttttcaa aaaa
 gatact ctacataaag aatccttcat 120
 ataaaaagtt ctttcttga gtacatttaa agtt
 ttaatt cactcatgta taactgagag 180
 ttctttgag ccttttttag gcaggaggc atgt
 ctgtca tctagcgtgt ggcccagtaa 240
 gtgattatta cattggaatc agttttcag tctt
 ttaaaa taaattctat gccataagaa 300
 taaaagataa agagcaaaat taatgttaac tatt
 tttagc ttattataac tatgtcaaca 360
 agtgtttatt aatacctatt atgggaaagt cact
 gtggtt ggcatgaaa attacatcat 420
 cttaaagca gtattgtcc ccagatggac tcat
 cactag caaagactag gttcattgga 480
 aggcattagg tgagagaatg ggaagatgga gtgg

aatgtgtttt tgcttaaata aagcttttgg tatt
tgttta aattacactt ctgagaagt 1740
ggaaatttta ggatcatctt tgctttgttt cagt
tttgtg atttttgaaa tgaatgttta 1800
gtttactgag ccagttggtc atttcttccct catg
tcgtta agtccagtga gtaagcctga 1860
actgtgaata aattaccaa aacttgctta gaat
ttcatt ttgaagcaat ttgctaata 1920
ttgaagtga tacacattg tagttatggt aaaa
attgta ttgtactaag aatgtaata 1980
atgtctactt tagttgtaa cttttctgat gtca
aaactt tattcattac tgttgatfff 2040
aagaataaga aatcactgcc taaatattac caaa
agccac tgtctctacc cgaacttccc 2100
agtttgggaa agaatcgta gataaaaca aggc
tctgcc ctttctgata ccaaactcca 2160
cagatacttt ctacatctt taaaacatt ttgc
aataac atattgttta taggaagttt 2220
acagggtatg caatgattaa aacttttaag tga
ttgata gttgcaaaag aaaggataat 2280
atttaaggtc agtgagtgc aagacaatct aaag
tttctg taatatctgg ctctctgta 2340
attatagagc aaagtttccc ttacagaatc cttt
tatgaa cagcaagcta gagtctatcc 2400
ctagtggta tagcacctgc tgcgtttttc agga
gacagt taggccaggg tgatttgaat 2460
ggatagatgt gctgttttgc ctgctttag aatt
cagccc agtcttttgt ctctctctct 2520
ctctccctcc tccacctctc cctctctctt ctic
tgcacc agagcctaag gctgcgccac 2580
caagatgctt cttttttcc agaggcttct tttt
tttttt ttttgagatg gagttttgc 2640
ctgttgccca ggctggcatg cagtgcgca atct
tggctg actgcaactt ccacctccg 2700
tgttcacag agtcttttgc ctgacctct ggat
tagctg ggattacagg cacgtgccac 2760
catgcctagc taattttgt gtttttagta gaga
cggggt ttcacatgt tggccaggct 2820
agtctcaaac tcctgacctt aagtatctg cccg
ccttgg cctcccaaag tgctgggatt 2880
acaggcatga gtcaccgtgt cctgcccaga cata
tcaaat ttgacagga ttgtataccc 2940
tttggatctt taggaattaa tttttgcctc tgtc
actcag ctttgtatat tttgaaatgg 3000
agataagtat agggaggtct tgaaggaaa attg
ccagaa ttcccaaacc atgtaacact 3060
cattgagaat tccagatcca ttatatctaa aggg
caagtg aaggaaacag tattgtgaac 3120
tgggtataac tccttggttc ttaactagta catt
cttaat ctgtgagacc caaaggttga 3180
taaacaataa ttttaagattg tacagtactc taaa
cgtctg caaaggtcta gatgttatca 3240
gtatcactag tttttatttc tgccagtagc tccc

ctgcaaaggt ctagatgta tcagtatcac tagt
 ttttat ttctgccagt agctcccttt 600
 taggttacat tgtgtcctc tttccagtgt ggca
 tctgtc attggTTTT cactatggca 660
 agttcattaa aaagcttgct ccattgttat ctic
 aagtaa tgcccataag gagatggaag 720
 atatctgaga caattaaggc tttagcttct aggc
 aagaga aataacgttg cattaattt 780
 caagtttctt tctgctagac ttgaatgtgt ctag
 ccactc taatttatgg gggcttttgg 840
 tttttccta ttgtactttg tatgtagaat tggt
 ttgaaa tatcaagcat atttactttg 900
 aatttgaact ctttcttaat tttgtattta tcct
 ttgaat aaaatgtaa tccaaaaaaa 960
 aaaaaaaaa aaaaaaaaa

978

<210> 770

<211> 2431

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 770

aagaagtcac gtctgctgtt tgtcttggga tgga
 gctgcc ggggacacgg cccctccac 60
 cacaagtggc caagggcatg ttgtggtcgg gaag
 cticac cggtcggccc cggccacctc 120
 acctctgcct gccactcggg gtcttgggcc ctgc
 tgccc ccgagtgcag ctgcaacgcc 180
 ccttttgctt aaagcagcag gccctgccga cagg
 gacctg agcatctttt tcttccttcc 240
 ttggcctctg aggtcctgag agggaactcc ccaa
 ctctcc cgccccagtc agcggtcaca 300
 ggggagtctc tgggccaca acagggccgg cctg
 gtggct gagaccttgg ttgctcctgg 360
 ccacgctcag gaaggccgt gtggtcaggg ctgc
 atttga accggccccg cactggggat 420
 ctgccgaggg ctgggtgctg atgtcccccac cgcg
 ccccc gtcgatgtct ctggccaggc 480
 gcgactcttc gatgaaccgc agctggccag cctg
 tgcttg gagaacatcg acaaaaacac 540
 tgcagacgcc atcaccgagg agggcttcac cgac
 attgac ctggacacgc tggtggtgt 600
 cctggagcgc gacacactgg gcatccgtga ggtg
 cggctg ttcaatgccg ttgtccgctg 660
 gtccgaggcc gagtgtcagc ggcagcagct gcag
 gtgacg ccagagaaca ggcggaaggt 720
 tctgggcaag gccctgggcc tcattcgtt cccg
 ctcatg accatcgagg agttcgctgc 780
 aggtcccgca cagtcgggca tcctggtgga ccgc
 gaggtg gtcagcctct tcctgcactt 840

aggcctagcc ctggcccagg tggtagcgg ttg
 cagtgt ccgttctcat ccacctgatg 2040
 ggcccagata aaggcccccg ctgtccagcc tccc
 tggacg gccctcgcgg tccctgcagc 2100
 ccaagatggg actcagaccc tgtgcccag agct
 cccctg cgcagaatg gggcccagc 2160
 cggcccgcag cgggtccagg agcactgctc gcct
 gtacat actgttgccc tagcccacct 2220
 ggtgccgtgg gagccacccc cagggtctgg gggc
 acaagc ccctcccac tccgggccac 2280
 ggccccacc caccgcgct gtttctgccc tgtg
 actcct ggaacctgcg tcctcccac 2340
 agccatggga ggggtgtcct cctcagacca tgcc
 cccaga tgatTTTTT aaataaagaa 2400
 acaaatgcac ctgcaaaaa aaaaaaaaa a
 2431

<210> 771

<211> 4200

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 771

atttattca acacatcatt ctgaaagaac gtgt
 ggaaaa ctaatgactg agcttctaga 60
 ccaatggtga gtaatggacc gaggcagttt cctg
 gacaat tttattgtct tggttcctgg 120
 atgggcttta cctcttctt cccaaggaca tccc
 aaactg aatgtgagt actggatgtg 180
 actgagaatg acaaaaaaga ctgtcggcaa gtgt
 gtaagt aaatggactg agtgattttg 240
 atcgcatata agtatgaaat tcagagtga tgca
 aaggag tgtttgaatg aggggtgtgt 300
 gagtgtccgt gtgatggaa acatcgtgtc actg
 ggaaga aaatttcggg agctaggaa 360
 tgggtaaag tgaggagtgt ttaagggtga atgt
 ttttga gtctgtgcta gtaacgggtt 420
 cgtgatggtt cccaggagg gacatctggg ggat
 ccacgg ctctcccgc ctgcccgaat 480
 gctctccca caccactcca cactgttgag gcag
 ttgaca ggagccgcag aagaacaag 540
 ggacatcctc actcctgagc cgtccgtgg tctt
 cactct ccttgacctt ttagttccg 600
 gggagaagcg actctggagc ggctcaggag tgag
 gatgtc ccttgttct tctgaggctc 660
 ctgtcaactg cctcaacagt gtggagtggf gtgg
 ggagag cattcggcga ggcgggagga 720
 gccgtggatc cccagatgt cccctcctgg gaac
 catcac gaaccgtta ctgacacaga 780
 ctcaaaaaca ttcaccctta aacctcctc actt
 taccct attccctagc tcccgaatt 840
 ttcttcccag tgacacgatg ttccaatca cacg

gggactcgcc ccaagactgt ggcttcaagg acca
ccagcc ccttactctt caagccctga 2100
ctgtggagtt ggtagatgcc tctgatcctc agta
ttctct ctggcaatgt tccacggctt 2160
ctccttctctg ggagctggct ccataacttg attt
tcccca aacgtgttg aatccctgct 2220
gccccitagg caccagggt ctgtgtggg tatg
agtga gaggatgggg gtagccagg 2280
cctgggccgt cccaggcagg cccgctggac cctg
atgcta ctctatcca ctgccatga 2340
cggtgccat gccccattgc tggcactgtg ccat
gtggac ggccgagtgc ccttccggcc 2400
ctcctcagcc gtgctgctga ctgagctgac caag
ctactg ttatgcgct tctcccttct 2460
ggtaggctgg caagcatggc cccaggggcc ccca
ccctgg cgccaggctg ctcccttcgc 2520
actatcagcc ctgctctatg gcgctaaca caac
ctgggt atctatcttc agcgttacat 2580
ggacccagc acctaccagg tgctgagtaa tctc
aagatt ggaagcacag ctgtgctcta 2640
ctgcctctgc ctccggcacc gcctctctgt gcgt
cagggg ttagcgctgc tgctgctgat 2700
ggctgcggga gcctgctatg cagcaggggg cctt
caagtt cccgggaaca cccttcccag 2760
tccccctcca gcagctgctg ccagcccat gcc
ctgcat atcactccgc taggcctgct 2820
gctcctcatt ctgtactgcc tcatctcagg ctig
tcgtca gtgtacacag agctgctcat 2880
gaagcgacag cggctgcccc tggcacttca gaac
ctcttc ctctacactt ttgggtgct 2940
tctgaatcta ggtctgcatg ctggcgcggt ctct
ggcca ggcctcctgg aaggtttctc 3000
aggatgggca gcaactgctg tgctgagcca ggca
ctaaat ggactgctca tgtctgctgt 3060
catgaagcat ggcagcagca tcacagcct cttt
gtgggt tcctgctcgc tgggtgtcaa 3120
cgccgtgctc tcagcagtc tgctacggct gcag
ctcaca gccgccttct tcctggccac 3180
attgctcatt ggcctggcca tgcgctgta ctat
ggcagc cgctagtccc tgacaacttc 3240
caccctgatt ccggaccctg tagattgggc gcc
ccacca gatccccctc ccaggccttc 3300
ctccctctcc catcagcagc cctgtaaca gtgc
ctgtg agaaaagctg gagaagtgag 3360
ggcagccagg ttattctctg gaggttgggt gatg
aagggg taccctagg agatgtgaag 3420
tgtgggtttg gtaaggaaa tgcttaccat cccc
cacccc caaccaagt cttccagact 3480
aaagaattaa ggtaacatca atacctaggc ctga
gaaata accccatcct tgttgggcag 3540
ctccctgctt tgtcctgcat gaacagagtt gatg
aaagt ggggtgtggc aacaagtggc 3600
tttccctgcc tactttagtc acccagcaga gcc

cagaagaatt acctcctatt ttggttgatc tcct
agaaaa atctcagggtt aatatttttc 420
attgcggatg tgtcatagca gaaatacgtg acta
caggca gtccagtaac atgaaatctc 480
ctggftacca aagtcggcac attctcttac gtcc
aacaat gcagacttta atttggatg 540
tacattcaat aacaagtgt aaccacaaat ggac
ccagggt tagttgtttt gttttttaat 600
ctcaaacagg caaaatatag gatgaaaaa aatt
atcatt aagcaaaaagt gatcttctgc 660
ttatttttat tcaataatta agtttgatgc tttta
tgtgaa aagctggtat tcctttataa 720
gatctagaag ttaagggctc ctttatatgt gtag
taatcc ctcaagttgc ctaagatcat 780
tttaaggta agctggccta atatattcaa tgag
ataaaa cttagttctt tatctcctct 840
caaacagaag aaaaatgttt tgtttttacc atgg
ttacaa atagatactg gttttttttt 900
ttcaataaa ttcaagtttc taaaccctag ccta
gcctat ctttctttgc catttatact 960
ggttgccctg aatgagggg aactctctta cccc
tgagaa taaccagtta acccctccag 1020
ttctggctca ggtttatag aggggacttc agaa
agtttg tggaaaactg gaattaaaag 1080
ataataataa aaaatataaa cttttcttct caat
ataagc tccatcaagt tcaagatgct 1140
tgtaaagat atcaaccatt tatttagtcc accc
ctgaag aactgagggt cctgggaact 1200
gaaccatatac aatgcaatct tttctacatt atta
actgaa gaaaaatggg tactttttaa 1260
actttttttt ttttaagatta ggaacaaaa agaa
gtcaga aggagccaaa tctggactgt 1320
aagggtgata cctaattggt tcccatcaaa actc
ttacaa aatttctctt ttttgatgag 1380
aggaatgagt agaggcattg tggtcagaa gtct
ctagtg aagctttccc aggcattttt 1440
ctgccgaagc tttggctaac ttttcaaaa cact
cataat aagcacgtta tcattctttg 1500
ttccttcaga aagtcaacaa gaaaatgtc ttga
gcatcc cagaaaactg ttccatgat 1560
ctttgctctt catctgtctg cttttgcttt gact
gaatca cttctgcctc ttggtggcca 1620
ttgccttaat tgtgctttac tatcttcagg atta
tactgg aaagaatgct ttagtatctt 1680
ggtcctactt gttgaaaatt tctattgaaa gctc
tgcttt tgcagctgat cgggatgcag 1740
tggttttggt acccatcgag tggaaagttt actc
aacttt aatttttcag tcaaaattgt 1800
tcaggctgaa ccagttgaga ggcctatagt gttg
gcaatt gtttctgctg ttaatcattg 1860
gtcctcttca gttaggttac aaacaaaatg aatt
tttttc ctctgaaat gatgtggaag 1920
atctgctgct gcaggcttcg tcttcaacat agtc

<213> Homo sapiens

<400> 773

gcgggtttct gcctcaggcc ctgccctgct ctac
tctgcg ctctctgccc gcgccgccgc 60
cgctcagcc tcggccctgc gctgcgcgcc cggc
ccgtgc tgccatggcc tgccgccgc 120
gaagcccgcc gaggcacag agccgctgcg acgg
tgacgc cagcccgcg tccccgcgc 180
gatggagcct gggacggaag cgacagccg acgg
caggcg ctggaggccc gaagacgcc 240
aggaggcaga gcaccgcgcc gccgagcgca gacc
cgagag ctttaccact cctgaaggcc 300
ctaaaccccg ttccagatgc tctgactggg caag
tgcagt tgaagaagat gaaatgagga 360
ccagagttaa caaagaaatg gcaagatata aaag
gaaact cctcatcaat gactttgga 420
gagagagaaa atcatcatca ggaagttctg attc
aaagga gtctatgtct actgtgccg 480
ctgactttga gacagatgaa agtgtcctaa tgag
gagaca gaagcagatc aactatggga 540
agaacacaat tgcctacgat cgttatatta aaga
agtccc aagacacctt cgacaacctg 600
gcattcatcc caagaccctt aataaattta agaa
gtatag tgcacgttca tgggaccagc 660
aatcaaaact ctggaagggt gctctgcatt ttg
ggatcc tccagcggaa gaaggatgtg 720
atttgcaaga aatacaccct gtagacctg aatc
tgcaga aagcagctcc gagccccaga 780
ccagctctca ggatgacttt gatgtgtact ctgg
cacacc caccaagggt agacacatgg 840
acagtcaagt ggaggatgag ttgatttgg aagc
ttgttt aactgaacct ttgagagact 900
tctcagccat gagctaactg ccccctggcg gcc
ggaaga gaaacagctc ctccccgact 960
agggtgaagg ctggccaggc accaagcatg tgtg
tgcact tgtacctggt ggtttctctg 1020
ttagcagtcc attagctcat gctgaattat tttt
gcctta ctttcttaag aacattaat 1080
tttatgtata gtgagtatat ttgcatgtt ttaa
attgta aatggagcta agtccaagaa 1140
agtactttaa gctctctcc agcagcctta attg
cgtaat ccctgttgc ctccagggt 1200
agctgacacg tctacataac tggttttcca cagg
catctt cagtatttgc ttgtcagggt 1260
gactgttttg gatttaacca tgtaatccat ggga
ccaatt gagagtcagc tacttttata 1320
ggcatcaaag tattctcaga cacctttaa atct
ttatgg aaacttaatt ttggccttt 1380
tatcaatatg tcataacagc attctgaagt caga
cattgt taaattgagc tattaacta 1440
atgagtttta tgtaagttat atggtcttaa ttg
gtactt gtaaatagca ctagttagac 1500

atgttctcca gagttttaca ttacacttgt ctgt
 cttata attgatattt taggatgttt 660
 ggggttttgt tacaggcaga attggataga taca
 gcccta caaatgtata tgcctcccc 720
 tgaaaaaat tggatgaaaa tctgcacagc aaag
 tgaaac acacagataa taggaacaaa 780
 atgtagticc catgtgcca acaaaataaa tgaa
 atctct gcatgtttgc agcatatctg 840
 ccttttggga atgtaatcaa ggtataatct ttgg
 ctagtg ttatgtgcct gtatttttt 900
 aaaatggtac accagaaaag gactggcagt ctac
 ttctac catagttaa cttcaccctc 960
 ttttaatttca caacatattc ttggaagca ggaa
 gaaatg ctcataaaga ggatcagacc 1020
 ttctttcccg tgaaccagc atttggcgcc atat
 ataagc ctggttaa tggatcatcta 1080
 aagctgtcaa ataagacatt ctgtgaaagg taaa
 catcga aactggttat aagtaaacc 1140
 atcaagccaa caacagggtc ttgagataac cttt
 gaagct tattgtactg gctgcacca 1200
 gaagatgtct gcattactca ttgctaaaaa tgtg
 tagcac agaactgcac taggattaat 1260
 ttgtttacaa gaagaattt aaactctacg ttgt
 gttttc acctacagca gctctattga 1320

37

- 【0097】 ataacatgca tctgaatttt aagttgcaa ggta 遺伝子であるクローン 111 がコードする腫瘍抗原が、
 【図面の簡単な説明】 ctgaa taatttttca tgtgatctt 1380 GK - CTL に HLA - A2402 拘束性かつ用量依存
 【図1】 G K - C T L に H L A - A 2 4 0 2 拘束性かつ用量依存的に認識され、その I F N - 産生を促進することを示
 06) が、H L A - A 2 4 0 2 拘束性かつ用量依存的に腫瘍細胞を認識して I F N - 産生を促進することを示す図である。
 I F N - を産生することを示す図である。 g catggaaaat cata 【図7】 ヒト肺癌細胞株 11 - 18 から得た腫瘍抗原
 【図2】 ヒト肺癌細胞株 1a1ggcctgag から得た腫瘍抗原 0 遺伝子であるクローン 96 がコードする腫瘍抗原が、G
 遺伝子であるクローン 96 がコードする腫瘍 gcttK - CTL に HLA - A2402 拘束性かつ用量依存的
 抗原が、G K - C T L に H L A - A 2 4 0 2 拘束性かつ用量依 560 に認識され、その I F N - 産生を促進することを示す
 用量依存的に認識され、その I F N - 産生を促進する gca 【図8】 ヒト肺癌細胞株 11 - 18 から得た腫瘍抗原
 ことを示す図である。 tatcta cagcattgta caataaac 162010 【図8】 ヒト肺癌細胞株 11 - 18 から得た腫瘍抗原
 【図3】 ヒト肺癌細胞株 aggc - agt から得た腫瘍抗原 gtc 遺伝子であるクローン 122 がコードする腫瘍抗原が、
 遺伝子であるクローン 122 がコードする腫瘍抗原が 680 GK - CTL に HLA - A2402 拘束性かつ用量依存
 GK - CTL に H L A - A 2 4 0 2 拘束性かつ用量依 gtt 的に認識され、その I F N - 産生を促進することを示
 的に認識され、その I F N - 産生を促進する gctt を示す 740 図である。
 示す図である。 gttgtggttaa tgcctgtttt catctgtaa tagt 【図9】 腫瘍抗原遺伝子であるクローン 5 (MRP
 【図4】 ヒト肺癌細胞株 1tgtacac から得た腫瘍抗原 0 3) の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、G K - C
 遺伝子であるクローン 195 がコードする腫瘍抗原が ttg tact T L に認識され、その I F N - 産生を促進することを
 K - C T L に H L A - A 2 4 0 2 拘束性かつ用量依 50 示す図である。
 に認識され、その I F N - 産生を促進することを示す agac 【図10】 腫瘍抗原遺伝子であるクローン 114 また
 図である。 ctgcag atgtgtacag atagttcata 192020 はクローン 19 - 5 - 114 の遺伝子産物由来の腫瘍抗
 【図5】 ヒト肺癌細胞株 1a1tt - gda から得た腫瘍抗原 gca 原ペプチドが、G K - CTL に認識され、その I F N -
 遺伝子であるクローン 195 がコードする腫瘍抗原が、 1080 産生を促進することを示す図である。
 K - C T L に H L A - A 2 4 0 2 拘束性かつ用量依 204 的に認識され、その I F N - 産生を促進する 204 とを示す
 図である。
 【図6】 ヒト肺癌細胞株 11 - 18 から得た腫瘍抗原 50 の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、G K - CTL に認識
 され、その I F N - 産生を促進することを示す図である。

【図12】 腫瘍抗原遺伝子であるクローン83の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図13】 腫瘍抗原遺伝子であるクローン111の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図14】 腫瘍抗原遺伝子であるクローン96(HBP)の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図15】 腫瘍抗原遺伝子であるクローン122(ZFN)の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図16】 腫瘍抗原ペプチド5-503(MRP3-503)が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図17】 腫瘍抗原ペプチド5-692(MRP3-692)が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図18】 腫瘍抗原ペプチド5-765(MRP3-765)が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図19】 腫瘍抗原ペプチド5-1293(MRP3-1293)が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図20】 腫瘍抗原ペプチド114-1-275が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図21】 腫瘍抗原ペプチド114-3-54が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図22】 腫瘍抗原ペプチド50-1-767が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図23】 腫瘍抗原ペプチド50-2-383が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

【図24】 腫瘍抗原ペプチドとインキュベーションした肺癌患者由来のPBMCが、対応する各ペプチドをパルスした細胞を認識してIFN- γ 産生を促進することを示した図である。

【図25】 腫瘍抗原ペプチドとインキュベーションした肺癌患者由来のPBMCが、11-18肺癌細胞

(HLA-A24⁺)を認識してIFN- γ 産生を促進することを示した図である。

【図26】 腫瘍抗原ペプチドとインキュベーションした健康人由来のPBMCをエフェクター細胞とし、対応する各ペプチドをパルスした細胞を標的細胞として反応させたときのIFN- γ 産生量を示した図である。

【図27】 腫瘍抗原ペプチドが、肺癌患者由来のPBMCから、HLA-A24拘束性腫瘍特異的細胞傷害性T細胞を誘導し得ることを示す図である。図中、実線は11-18肺癌細胞(HLA-A24⁺)に対する細胞傷害性を、破線はQG56肺癌細胞(HLA-A24⁻)に対する細胞傷害性を示した。

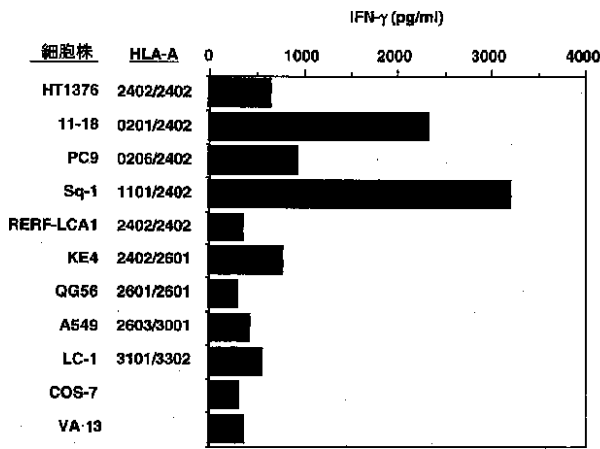
【図28】 腫瘍抗原ペプチド(MRP3-503、MRP3-692、MRP3-765、またはMRP3-1293)とインキュベーションした肺癌患者由来のPBMCが、Sq-1肺癌細胞(HLA-A24⁺)または対応する各ペプチドをパルスした細胞を認識してIFN- γ 産生を促進すること(A図)、および該ペプチドとインキュベーションしたPBMCが、該ペプチドを特異的に認識してIFN- γ 産生を促進すること(B図)を示す図である。

【図29】 腫瘍抗原ペプチド(MRP3-503、MRP3-692、MRP3-765、またはMRP3-1293)により刺激された、肺癌患者3人、腎癌患者4人、および大腸癌患者2人から得たPBMCが、刺激に用いた各ペプチドと同じペプチドをパルスした細胞(A図)および/またはSq-1肺癌細胞(HLA-A24⁺)(B図)を認識してIFN- γ 産生を促進することを示す図である。

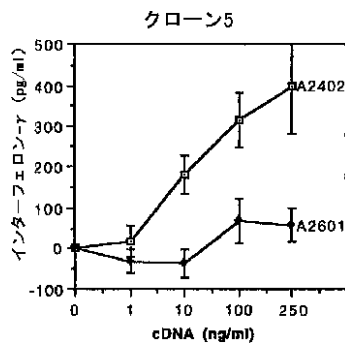
【図30】 腫瘍抗原ペプチド(MRP3-503、MRP3-692、MRP3-765、またはMRP3-1293)が、肺癌患者または腎癌患者のPBMCから、HLA-A24拘束性腫瘍特異的細胞傷害性T細胞を誘導し得ることを、Sq-1肺癌細胞および/または11-18肺癌細胞(A図)、あるいはMRP3-503若しくはMRP3-765をパルスした細胞(B図)に対する細胞傷害性を例として示す図である。A図において、QG56肺癌細胞(HLA-A24⁻)は陰性対照である。B図において、HIVは陰性対照であるペプチドを、765および503はそれぞれのペプチドをパルスした細胞を意味し、ペプチドなしは、ペプチドをパルスしていない細胞を意味する。

【図31】 腫瘍抗原ペプチド(MRP3-692、MRP3-765、またはMRP3-1293)の刺激で肺癌患者由来のPBMCから誘導されたCTLによる腫瘍細胞の認識が、該腫瘍細胞のMRP3発現に関連していることを示す図である(A図)。B図は、本来MRP3の発現が低いCaki-1腎癌細胞にMRP3-692をパルスすると、MRP3-692の刺激で誘導されたCTLにより認識されることを示す図である。

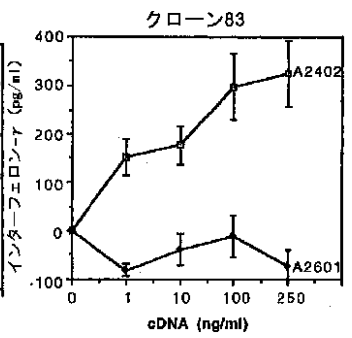
【図1】



【図2】

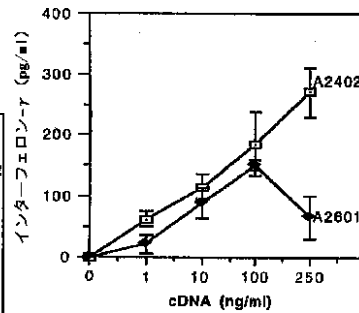


【図5】



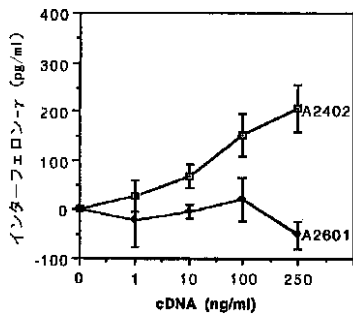
【図6】

クローン111



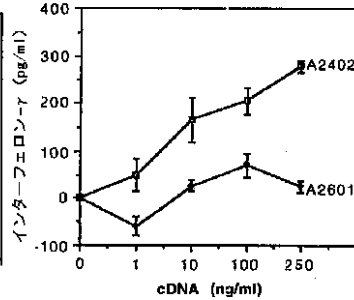
【図3】

クローン114

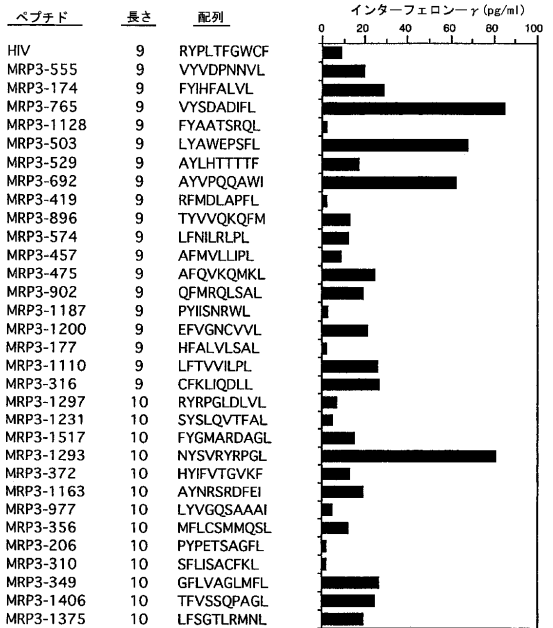


【図4】

クローン50

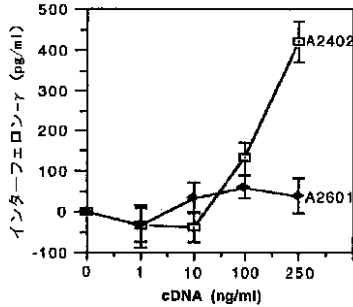


【図9】



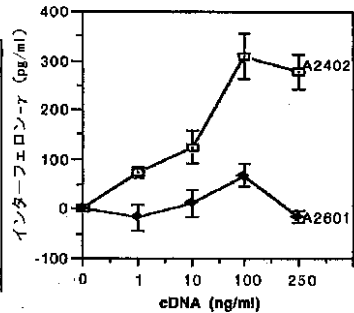
【図7】

クローン96

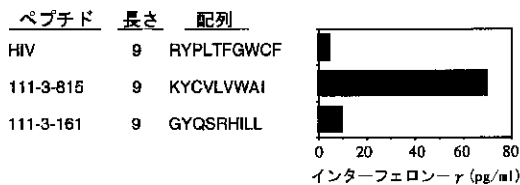


【図8】

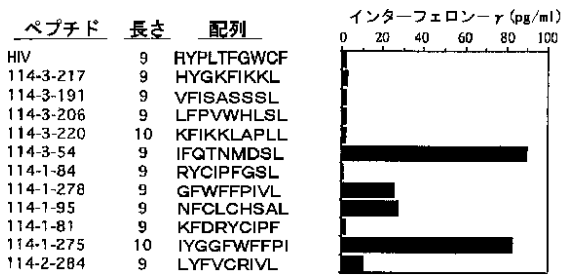
クローン122



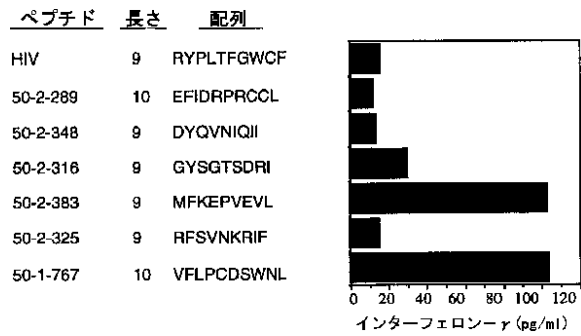
【図13】



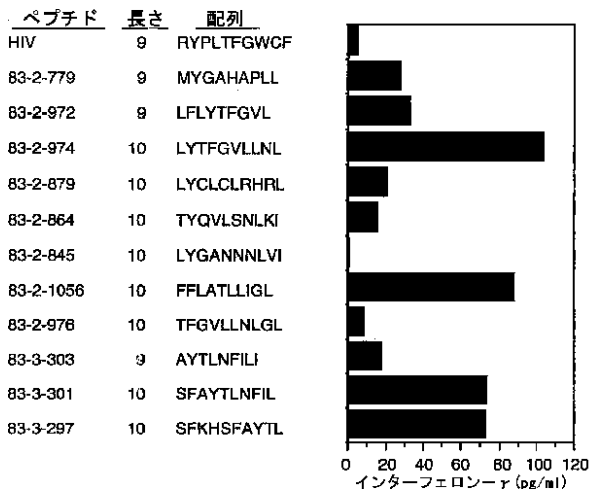
【図10】



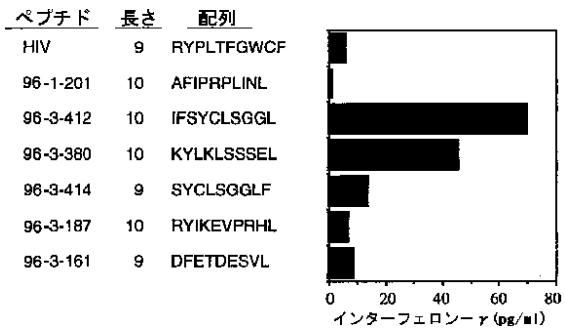
【図11】



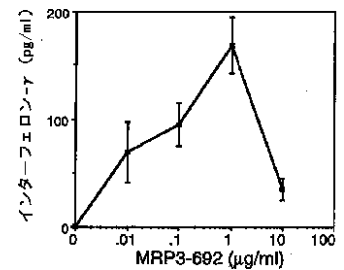
【図12】



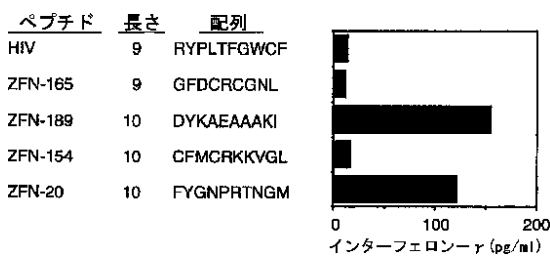
【図14】



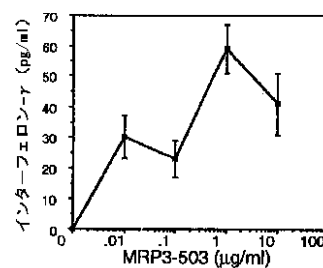
【図17】



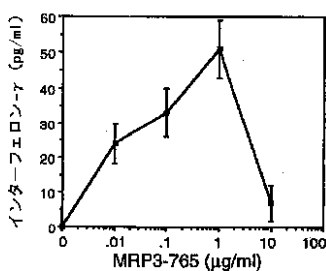
【図15】



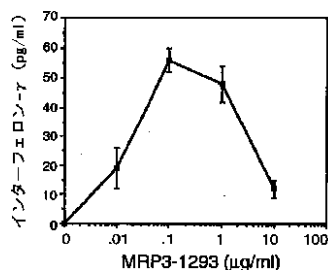
【図16】



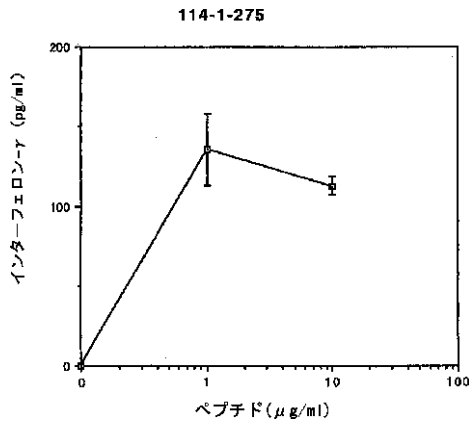
【図18】



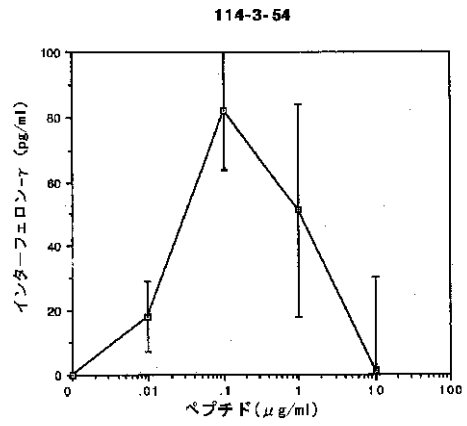
【図19】



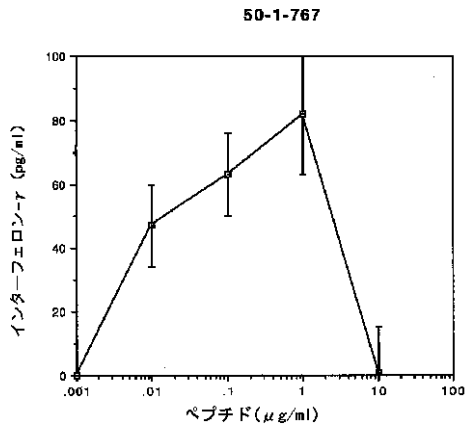
【図20】



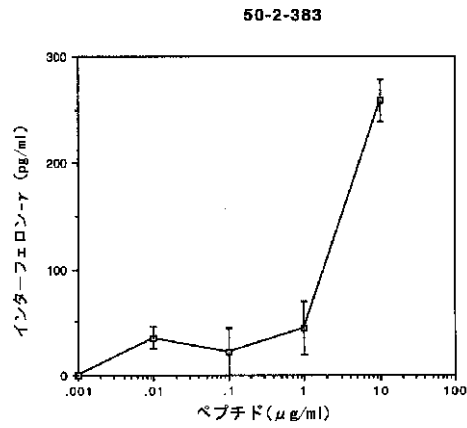
【図21】



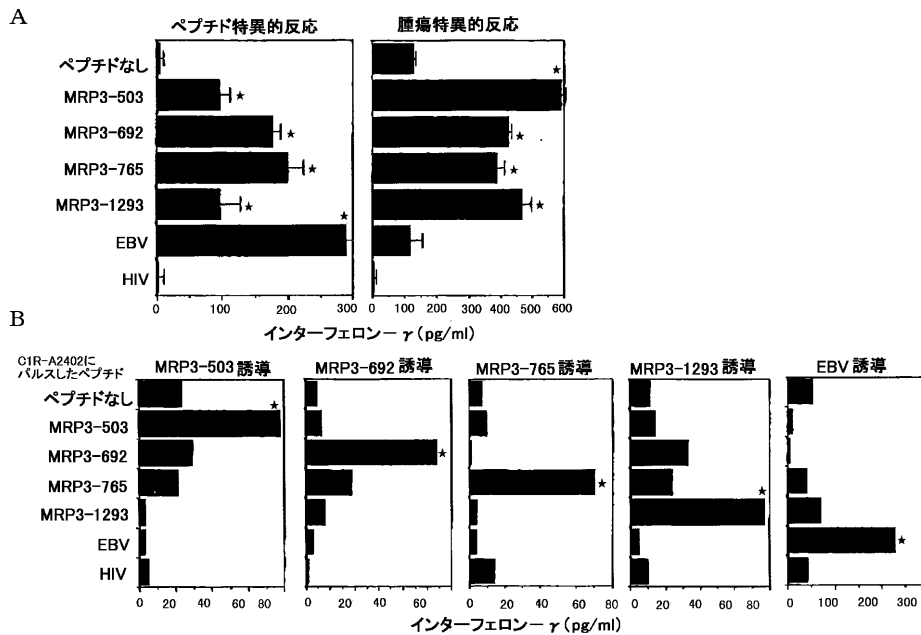
【図22】



【図23】

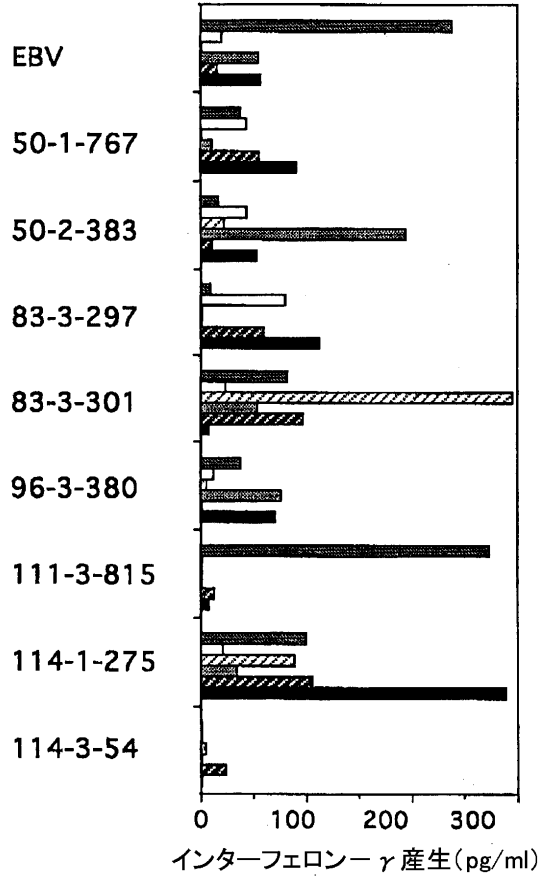


【図28】



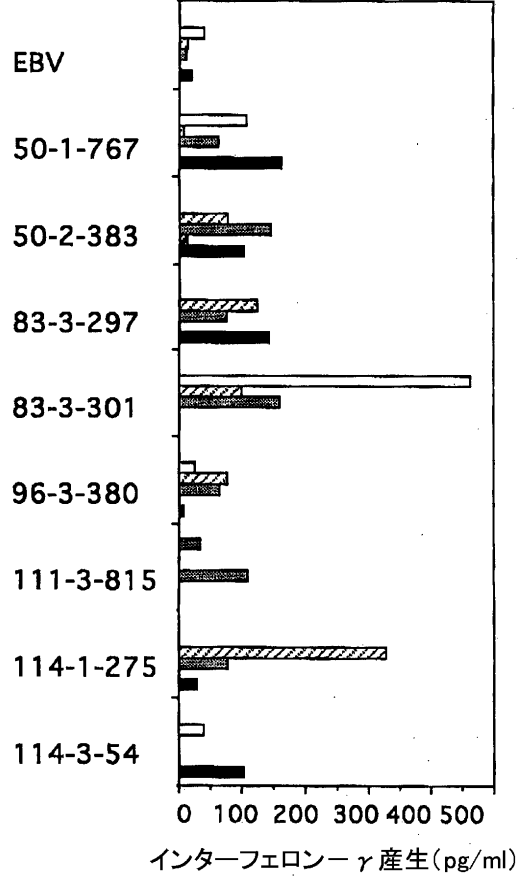
【図24】

エフェクター細胞:肺癌患者PBMC
標的細胞:ペプチドをパルスしたC1R/A2402

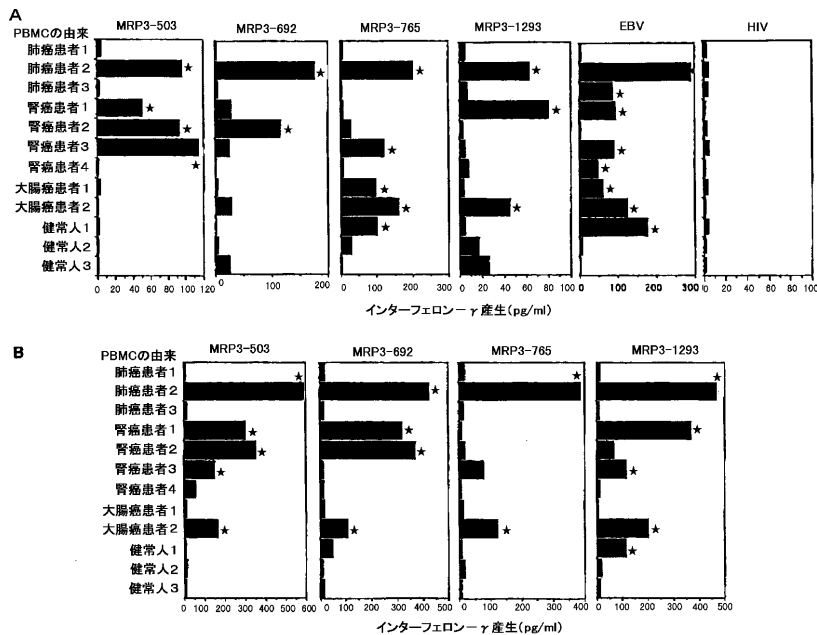


【図25】

エフェクター細胞:肺癌患者PBMC
標的細胞:11-18肺癌細胞

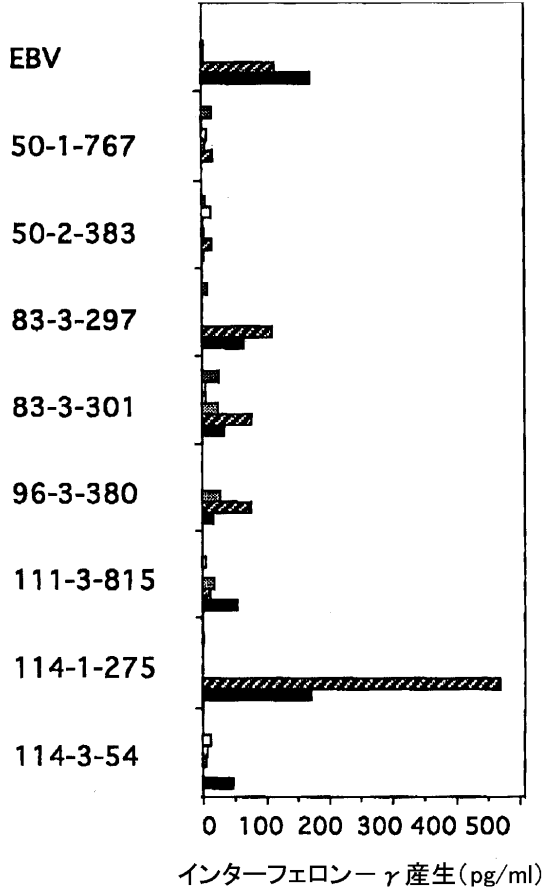


【図29】

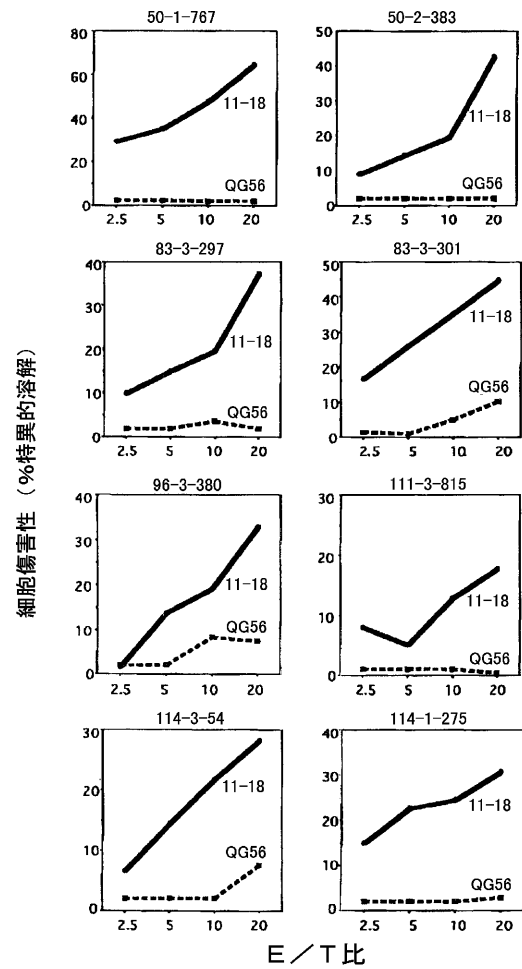


【図26】

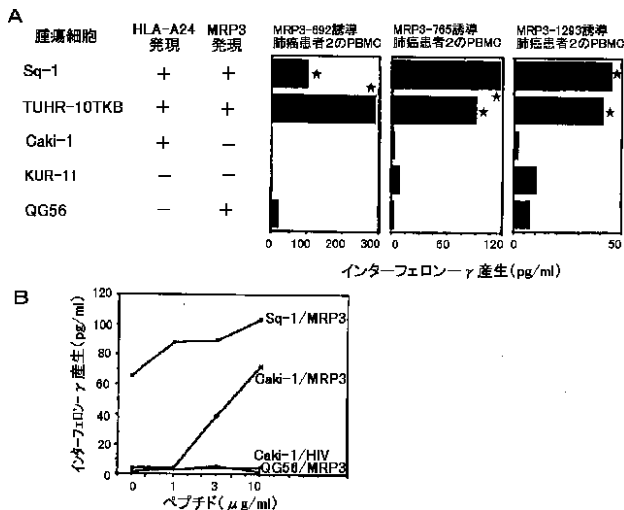
エフェクター細胞: 健常人PBMC
標的細胞: ペプチドをパルスしたC1R/A2402



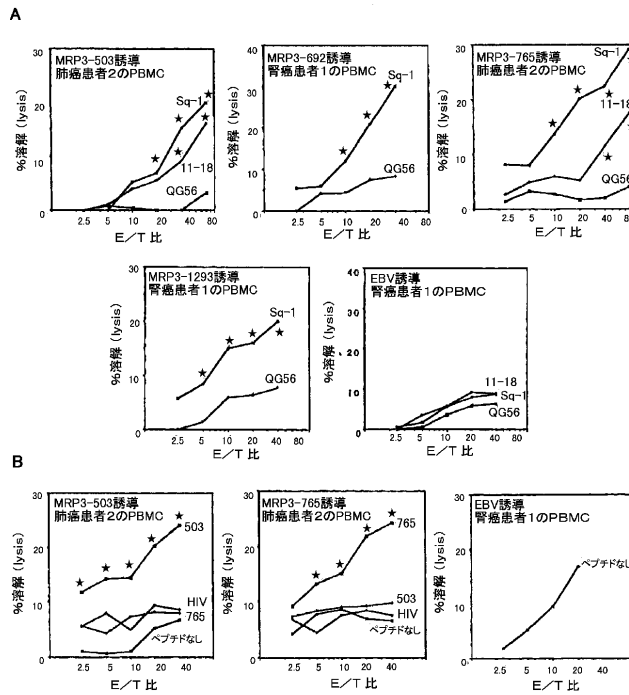
【図27】



【図31】



【図30】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 P 35/00
 C 0 7 K 14/47
 16/30
 C 1 2 N 1/15
 1/19
 1/21
 5/10
 C 1 2 P 21/02
 C 1 2 Q 1/68
 G 0 1 N 33/15
 33/50
 33/53
 33/566
 33/574

識別記号

F I

C 0 7 K 14/47
 16/30
 C 1 2 N 1/15
 1/19
 1/21
 C 1 2 P 21/02
 C 1 2 Q 1/68
 G 0 1 N 33/15
 33/50
 33/53
 33/566
 33/574
 C 1 2 N 15/00
 5/00

テ-マ-コ-ト' (参考)

4 C 0 8 4
 4 C 0 8 5
 4 C 0 8 7
 4 H 0 4 5
 C
 Z
 Z
 Z
 D
 M
 Z N A A
 A

F ターム(参考) 2G045 AA25 AA40 BA11 BB50 DA12
DA13 DA14 DA36 FB02 FB03
4B024 AA01 AA11 BA36 CA04 CA09
CA20 DA02 DA03 EA04 GA13
HA11 HA13 HA14 HA17
4B063 QA01 QA05 QQ21 QQ41 QQ43
QQ53 QQ79 QQ89 QR08 QR32
QR35 QR40 QR42 QR56 QR62
QR77 QR80 QS16 QS25 QS31
QS34 QX02 QX10
4B064 AG31 CA01 CA10 CA19 CC01
CC24 DA05 DA14
4B065 AA01X AA58X AA72X AA90X
AA93Y AA94X AB01 AC14
BA02 BA05 BA30 BD50 CA24
CA45 CA46
4C084 AA13 NA14 ZB262
4C085 AA03 BB31 CC03 CC22 DD62
4C087 BC83 CA12 NA14 ZB26
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40
DA75 DA86 EA28 EA51 FA20
FA71 FA74

专利名称(译)	肿瘤抗原		
公开(公告)号	JP2003000270A	公开(公告)日	2003-01-07
申请号	JP2001306811	申请日	2001-10-02
[标]申请(专利权)人(译)	伊东恭悟		
申请(专利权)人(译)	伊藤KyoSatoru		
[标]发明人	伊東恭悟 山田亮		
发明人	伊東 恭悟 山田 亮		
IPC分类号	G01N33/50 A61K35/76 A61K35/761 A61K35/763 A61K39/00 A61K39/395 A61K48/00 A61P35/00 C07K14/47 C07K16/30 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12P21/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/566 G01N33/574		
FI分类号	A61K35/76 A61K39/00.H A61K39/395.Z A61K48/00 A61P35/00 C07K14/47 C07K16/30 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12Q1/68.Z G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/53. M G01N33/566 G01N33/574 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.A A61K35/761 A61K35/763 C12N15/00.A C12N15/00.AZN.A C12N5/00.101 C12N5/10		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/AA40 2G045/BA11 2G045/BB50 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045 /DA36 2G045/FB02 2G045/FB03 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA36 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/CA20 4B024/DA02 4B024/DA03 4B024/EA04 4B024/GA13 4B024/HA11 4B024/HA13 4B024 /HA14 4B024/HA17 4B063/QA01 4B063/QA05 4B063/QQ21 4B063/QQ41 4B063/QQ43 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QQ89 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR40 4B063/QR42 4B063 /QR56 4B063/QR62 4B063/QR77 4B063/QR80 4B063/QS16 4B063/QS25 4B063/QS31 4B063/QS34 4B063/QX02 4B063/QX10 4B064/AG31 4B064/CA01 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CC01 4B064 /CC24 4B064/DA05 4B064/DA14 4B065/AA01X 4B065/AA58X 4B065/AA72X 4B065/AA90X 4B065 /AA93Y 4B065/AA94X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/BA05 4B065/BA30 4B065/BD50 4B065/CA24 4B065/CA45 4B065/CA46 4C084/AA13 4C084/NA14 4C084/ZB262 4C085/AA03 4C085 /BB31 4C085/CC03 4C085/CC22 4C085/DD62 4C087/BC83 4C087/CA12 4C087/NA14 4C087/ZB26 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/DA86 4H045 /EA28 4H045/EA51 4H045/FA20 4H045/FA71 4H045/FA74		
代理人(译)	庄司隆		
优先权	2000304155 2000-10-03 JP 2001121452 2001-04-19 JP		
其他公开文献	JP2003000270A5 JP4097178B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

从人类肺癌衍生的细胞系中找到一种被细胞毒性T细胞识别的分子(肿瘤抗原)。解决方案:从人类肺癌患者中,建立了HLA-A24限制性肿瘤特异性细胞毒性T细胞(GK-CTL),该细胞通过识别HLA-A24和肿瘤抗原肽而被激活。使用基因表达克隆方法,从人肺癌来源的细胞系11-18的cDNA文库中分离并鉴定了可以被特异性细胞毒性T细胞识别的编码肿瘤抗原的基因。基于该基因编码的肿瘤抗原,发现了具有肿瘤抗原表位的肽。

ノロウイルス(群)の1種型別はトキ

ペプチド	長さ	アミノ酸配列
MRP3-174	9	F Y I H F A L V L V L
MRP3-177	9	H F A L V L S A L L
MRP3-206	10	P Y P E T S A G F L
MRP3-310	10	S F L I S A C F K L
MRP3-316	9	C F K L I Q D L L
MRP3-349	10	G F L V A G L M F L
MRP3-356	10	M F L C S M M Q S L
MRP3-372	10	H Y I F V T G V K P
MRP3-419	9	R F M D L A P F L
MRP3-457	9	A F M V L L I P L
MRP3-475	9	A F Q V K Q M K L
MRP3-503	9	L Y A W E P S F L
MRP3-529	9	A Y L H T T T F L
MRP3-555	9	V Y V D P N N V L
MRP3-574	9	L F N I L R L P L
MRP3-692	9	A Y V F Q O A W I
MRP3-765	9	V Y S D A D I F L
MRP3-896	9	T Y V V Q K Q F M
MRP3-902	9	Q F M R Q L S A L
MRP3-977	10	L Y V G O S A A A
MRP3-1110	9	L F T V V I L P L
MRP3-1128	9	F Y A A T S R Q L
MRP3-1163	10	A Y N R S R D F E I
MRP3-1187	9	P Y I I S N R W L
MRP3-1200	9	E F V G N C V V L
MRP3-1231	10	S Y S L Q V T F A L
MRP3-1293	10	N Y S V R Y R P G L
MRP3-1297	10	R Y R P G L D L V L
MRP3-1375	10	L F S G T L R M N L
MRP3-1406	10	T F V S S Q P A G L
MRP3-1517	10	F Y G M A R D A G L

クローン114 およびクローン19-5-114 【表4】

ペプチド	長さ	アミノ酸配列
114-1-81	9	K F D R Y C I P F
114-1-84	9	R Y C I P F G S L