

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) **公表特許公報** (A) (11)特許出願公表番号

特表2003 - 527089

(P2003 - 527089A)

(43)公表日 平成15年9月16日(2003.9.16)

(51) Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 6 1 K 45/00	2 G 0 4 5
A 6 1 K 45/00		A 6 1 P 1/00	4 B 0 2 4
A 6 1 P 1/00		25/00	4 B 0 6 3
25/00		29/00	4 B 0 6 4
29/00		35/00	4 B 0 6 5

審査請求 未請求 予備審査請求 (全218数) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 517560(P2001 - 517560)

(86)(22)出願日 平成12年8月14日(2000.8.14)

(85)翻訳文提出日 平成14年2月18日(2002.2.18)

(86)国際出願番号 PCT/US00/22315

(87)国際公開番号 W001/012662

(87)国際公開日 平成13年2月22日(2001.2.22)

(31)優先権主張番号 60/149,641

(32)優先日 平成11年8月17日(1999.8.17)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/164,203

(32)優先日 平成11年11月9日(1999.11.9)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 インサイト・ゲノミックス・インコーポレ
イテッド

アメリカ合衆国カリフォルニア州94304・パ
ロアルト・ポータードライブ 3160

(72)発明者 ラル、ブリーティ

アメリカ合衆国カリフォルニア州95054・サ
ンタクララ・ラスドライブ 2382

(72)発明者 ユエ、ヘンリー

アメリカ合衆国カリフォルニア州94087・サ
ニーベイル・ルイスアベニュー 826

(74)代理人 弁理士 大島 陽一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 膜関連タンパク質

(57)【要約】

本発明は、ヒト膜関連タンパク質 (MEMAP) と、M
EMAPを同定しコードするポリヌクレオチドとを提供
する。本発明はまた、発現ベクター、宿主細胞、抗体、
アゴニスト及びアンタゴニストを提供する。更に、本発
明は、MEMAPの発現に関連する疾患を診断、治療ま
たは予防する方法も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の(a)乃至(d)を有する群から選択した実質上単離されたポリペプチド。

(a) 配列番号1、配列番号2、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36及び配列配列番号37を有する群から選択したアミノ酸

(b) 配列番号1、配列番号2、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36及び配列配列番号37を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも70%が同一であるようなアミノ酸配列を有する天然のアミノ酸配列

(c) 配列番号1、配列番号2、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36及び配列配列番号37を有する群から選択したアミノ酸配列を有するアミノ酸配列の生物学的活性断片

(d) 配列番号1、配列番号2、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12

、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36及び配列配列番号37を有する群から選択したアミノ酸配列を有する免疫抗原性断片

【請求項2】 配列番号1、配列番号2、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36及び配列配列番号37を有する群から選択した請求項1に記載の単離されたポリペプチド。

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

【請求項4】 請求項2のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項5】 配列番号38、配列番号39、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号64、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号72、配列番号73及び配列番号74を有する群から選択した請求項4に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項6】 請求項3に記載のポリヌクレオチドに機能的に結合したプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチド。

【請求項7】 請求項6に記載の組換えポリヌクレオチドを用いて形質転

換した細胞。

【請求項 8】 請求項 6 に記載の組換えポリヌクレオチドを含む遺伝形質転換体。

【請求項 9】 請求項 1 に記載のポリペプチドを製造する方法であって、
(a) 組換えポリヌクレオチドを用いて形質転換した細胞を前記ポリペプチドの発現に適した条件下で培養する過程と、
(b) そのように発現した前記ポリペプチドを受容する過程とを有し、
前記組換えポリヌクレオチドが、請求項 1 に記載の前記ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に結合したプロモーター配列を含むことを特徴とする方法。

【請求項 10】 請求項 1 に記載のポリペプチドと特異結合するような単離された抗体。

【請求項 11】 以下の (a) 乃至 (e) を有する群から選択した実質上単離されたポリヌクレオチド。

(a) 配列番号 38、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44、配列番号 45、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 64、配列番号 65、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 69、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 72、配列番号 73 及び配列番号 74 を有する群から選択したポリヌクレオチド配列

(b) 配列番号 38、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44、配列番号 45、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 56、配列番号 57、配列番号 58、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 64、配列番号 65、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 69、配列番号 70、配列番号 71、配列番号 72、配列番号 73 及び配列番号 74 を有する群から選択し

たポリヌクレオチド配列と少なくとも90%が同一であるような天然のポリヌクレオチド配列

(c) (a)のポリヌクレオチドに相補的なポリヌクレオチド配列

(d) (b)のポリヌクレオチドに相補的なポリヌクレオチド配列

(e) (a)~(d)のRNA等価物

【請求項12】 請求項11に記載のポリヌクレオチドの少なくとも60の連続したヌクレオチドを含む単離されたポリヌクレオチド。

【請求項13】 請求項11に記載のポリヌクレオチドの配列を有する標的ポリヌクレオチドをサンプル中から検出する方法であって、

(a) 前記サンプル中の前記標的ポリヌクレオチドに相補的な配列を有する少なくとも20の連続したヌクレオチドを含むプローブを用いて前記サンプルをハイブリダイズする過程と、

(b) 前記ハイブリダイゼーション複合体の存在・不存在を検出し、該複合体が存在する場合にはオプションでその量を検出する過程からなり、

前記プローブと前記標的ポリヌクレオチドの間でハイブリダイゼーション複合体が形成されるような条件下で、前記プローブが前記標的ポリヌクレオチドに特異的にハイブリダイズすることを特徴とする方法。

【請求項14】 前記プローブが少なくとも60の連続したヌクレオチドを含むことを特徴とする請求項13に記載の方法。

【請求項15】 請求項11に記載のポリヌクレオチドの配列を有する標的ポリヌクレオチドをサンプル中から検出する方法であって、

(a) ポリメラーゼ連鎖反応増幅を用いて前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片を増幅する過程と、

(b) 前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片の存在・不存在を検出し、該標的ポリヌクレオチドまたはその断片が存在する場合にはオプションでその量を検出する過程を含むことを特徴とする方法。

【請求項16】 有効量の請求項1のポリペプチドと、薬剤として許容できる賦形剤とを有することを特徴とする成分。

【請求項17】 前記ポリペプチドが、配列番号1、配列番号2、配列番

号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36及び配列配列番号37を有する群から選択したアミノ酸配列を含むことを特徴とする請求項16に記載の成分。

【請求項18】 機能性MEMAPの発現低下に関連する疾患又は病状を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して請求項16に記載の成分を投与する過程を含むことを特徴とする方法。

【請求項19】 請求項1に記載のポリペプチドのアゴニストとして有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 請求項1に記載のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝す過程と、

(b) 前記サンプル中のアゴニスト活性を検出する過程とを含むことを特徴とする方法。

【請求項20】 請求項19に記載の方法によって同定したアゴニスト化合物と、薬剤として許容できる賦形剤とを含むことを特徴とする成分。

【請求項21】 機能性MEMAPの発現低下に関連する疾患又は病状を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して請求項20に記載の成分を投与する過程を含むことを特徴とする方法。

【請求項22】 請求項1に記載のポリペプチドのアンタゴニストとして有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 請求項1に記載のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝す過程と、

(b) 前記サンプル中のアンタゴニスト活性を検出する過程とを含むことを特徴とする方法。

【請求項23】 請求項22に記載の方法によって同定したアンタゴニスト化合物と、薬剤として許容できる賦形剤とを含むことを特徴とする成分。

【請求項24】 機能性MEMAPの過剰発現に関連する疾患又は病状の治療

方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して請求項23に記載の成分を投与する過程を含むことを特徴とする方法。

【請求項25】 請求項1に記載のポリペプチドに特異結合する化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 適切な条件下で請求項1に記載のポリペプチドを少なくとも1つの試験化合物に結合させる過程と、

(b) 請求項1に記載のポリペプチドの試験化合物との結合を検出し、それによって請求項1に記載のポリペプチドに特異結合する化合物を同定する過程とを含むことを特徴とする方法。

【請求項26】 請求項1に記載のポリペプチドの活性を調節する化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 請求項1に記載のポリペプチドの活性が許容された条件下で、請求項1に記載のポリペプチドを少なくとも1つの試験化合物に結合させる過程と、

(b) 請求項1に記載のポリペプチドの活性を試験化合物の存在下で算定する過程と、

(c) 試験化合物の存在下での請求項1に記載のポリペプチドの活性を、試験化合物の不存在下での請求項1に記載のポリペプチドの活性と比較する過程とを含み、

試験化合物の存在下での請求項1に記載のポリペプチドの活性の変化が、請求項1に記載のポリペプチドの活性を調節する化合物を標示することを特徴とする方法。

【請求項27】 請求項5に記載の配列を有する標的ポリヌクレオチドの変異発現の有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 前記標的ポリヌクレオチドの発現に適した条件下で、該標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝す過程と、

(b) 前記標的ポリヌクレオチドの変異発現を検出する過程とを含むことを特徴とする方法。

【請求項28】 試験化合物の毒性を算定する方法であって、

(a) 核酸を含む生物学的サンプルを前記試験化合物で処理する過程と、

(b) 請求項11に記載のポリヌクレオチドの少なくとも20の連続したヌクレオチドを含むプローブと、請求項11に記載のポリヌクレオチドまたはその断片のポリヌクレオチド配列を有する前記生物学的サンプルの標的ポリヌクレオチドとの間に、特定のハイブリタイゼーション複合体が形成されるような条件下で、前記処理されたサンプルの核酸を前記プローブでハイブリタイズする過程と、

(c) 前記ハイブリタイゼーション複合体の量を定量する過程と、

(d) 前記処理された生物学的サンプル中の前記ハイブリタイゼーション複合体の量を、処理されていない生物学的サンプル中の前記ハイブリタイゼーション複合体の量と比較する過程とを含み、

前記処理された生物学的サンプル中の前記ハイブリタイゼーション複合体の量の差が、前記試験化合物の毒性を標示することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****(技術分野)**

本発明は、膜関連タンパク質の核酸配列及びアミノ酸配列に関し、細胞増殖異常、自己免疫/炎症性疾患、神経疾患及び胃腸疾患の診断、治療並びに予防におけるこれらの配列の利用に関する。

【0002】**(発明の背景)**

真核細胞は、原形質膜に取り囲まれており、原形質膜は、細胞を取り囲み、或る環境を周囲と異なる細胞内で維持する。更に、真核生物は、細胞内オルガネラ及び小胞構造を有する点で原核生物と区別される。真核生の化学的組成と原核生物の生化学的組成とを区別するような多くの代謝反応が、これらの構造内で生じる。原形質膜及び、オルガネラ及び小胞を取り囲む膜は、ホスホグリセリド類、脂肪酸、コレステロール、リン脂質、糖脂質、プロテオグリカン及びタンパク質を含む。これらの成分は、関連する膜に同一性及び機能性を与える。

【0003】**膜内在性タンパク質**

既知の膜内在性タンパク質の大多数は、細胞外ドメイン、膜内外ドメイン及び細胞内ドメインにより特徴付けられる膜貫通タンパク質(TM)である。TMドメインは通常、らせん構造の形をとると予測される15~25の疎水アミノ酸を含む。TMタンパク質は、二地性(I型及びII型)及び多地性(III型及びIV型)に分類される(Singer, S.J. (1990) Annu. Rev. Cell Biol. 6:247-96)。二地性タンパク質は膜に1回またがり、多地性タンパク質は複数の膜の内外にまたがるセグメントを含む。シグナル伝達に關与する細胞表面受容体タンパク質として働くTMタンパク質には、成長及び分化因子受容体、ショウジョウバエ(*Drosophila pectanex*)などの受容体相互作用タンパク質及び、縮れたタンパク質、LIV-1タンパク質、NF2タンパク質及びGNS1/SUR4真核膜内在性タンパク質がある。TMタンパク質はまた、ギャップ結合チャンネル(コネキシン)及びイオンチャンネルなどのイオンまたは代謝産物の輸送体として、またはレクチン、インテグリン及びフィブ

ロネクチンなどの細胞付着タンパク質として働く。TMタンパク質は、calveolinなどの小胞オルガネラ形成分子として、または分化のクラスター（CD）抗原、糖タンパク質及びムチンなどの細胞認識分子として働く。

【0004】

多くの膜タンパク質（MP）には、タンパク質を固有の細胞下部位にターゲティングするアミノ酸配列モチーフが含まれる。このようなモチーフの例としては、PDZドメイン、KDEL、RGD、NGR及びGSL配列モチーフ、フォンウィルブランド因子A（vWFA）ドメイン及びEGF様ドメインがある。RGD、NGR及びGSLモチーフ含有ペプチドは、腫瘍脈管構造をターゲティングする癌治療における薬物送達物質として用いられてきた（Arap, W. ら（1998）*Science*, 279:377:380）。更に、MPにはアミノ酸配列モチーフも含まれる。アミノ酸配列モチーフには例えば炭水化物認識ドメイン（CRD）があり、これはC型レクチンドメインとしても知られており、細胞外または細胞内分子との相互作用を媒介する。

【0005】

膜タンパク質はまた、膜脂質と相互作用し、膜脂質の特性を調整し得る。リン脂質スクランブラーゼは、II型原形質膜タンパク質であり、膜小葉間でリン脂質（PL）のカルシウム依存運動を仲介する。原形質膜PLのカルシウム誘発のリモデリングは、血小板抗凝血性活性の発現及び、損傷した或いはアポトーシスの細胞の排除において鍵となる役割を果たす（Zhou Q. ら（1997）*J. Biol. Chem.* 272:18240-18244）。スコット症候群は、出血障害であり、原形質膜PLスクランブラーゼ機能における遺伝的欠陥により引き起こされる（Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) *262890 Platelet Receptor for Factor X, Deficiency of）。

【0006】

アミノ酸残基側鎖の化学修飾は、MPがリン脂質膜など他の分子と相互作用する方法を変化させる。アミノ酸残基側鎖へのこのような化学修飾の例は、グリコサミノグリカン、オリゴ糖、リン脂質、アセチル及びパルミトイル成分、ADPリボース、リン酸及び硫酸基との共有結合形成である。

【0007】

TMタンパク質の1つの機能は、細胞間情報交換を促進することである。スリットタンパク質は、神経系の腹正中線で細胞により発現された細胞外基質タンパク質である。スリットタンパク質は、反発的なガイダンス受容体Roboのリガンドであり、従って反発的な軸索ガイダンスにおいて役割を果たす (Brose, K. ら. (1999) Cell 96:795-806)。

【0008】

場合によっては、TMタンパク質は、細胞膜において輸送体またはチャネルとして役立つ。例えば、マウス輸送体タンパク質 (MTP) は、細胞内膜区画に4つの膜貫通ドメイン及び残基を有する。MTPは、*in vitro*でのヌクレオシドの輸送を仲介することができる。従って、細胞におけるMTPの役割は、ヌクレオシドをサイトゾル及び細胞内オルガネラのルーメンの間に輸送することであり得る (Hogue, D. L. (1996) J. Biol. Chem. 271:9801-9808)。ヒトstomatin様タンパク質 (hSLP-1) は、主として脳において発現されるものであり、C末端における非特異脂質輸送タンパク質ドメインと同様に、赤血球内部膜タンパク質stomatinに類似のN末端ドメインを含む。hSLP-1は、近接して並んだ膜間での脂質輸送に関与していると信じられている線虫行動遺伝子unc-24のヒト相同体である (Seidel, G. and Prohaska, R (1998) Gene 225:23-29)。

【0009】

膜貫通4スーパーファミリー (TM4SF) 即ちテトラスパンファミリーは、III型膜内在性タンパク質をコードする多重遺伝子ファミリーである (Wright, M.D. and Tomlinson, M.G. (1994) Immunol. Today 15:588-594)。TM4SFは、細胞膜を4回横切る膜タンパク質を含む。TM4SFのメンバーには、血小板及び内皮の細胞膜タンパク質、黒色腫関連抗原、白血球表面糖タンパク質、結腸癌腫抗原、腫瘍関連抗原及び、住血吸虫寄生体の表面タンパク質がある (Jankowski, S.A. (1994) Oncogene 9:1205-1211)。TM4SFのメンバーは、相互に約25~30%のアミノ酸配列同一性を共有する。

【0010】

複数のTM4SFメンバーは、シグナル伝達、細胞付着の制御、発達及び腫瘍形成を含む細胞成長及び細胞増殖の調整、腫瘍細胞の転移を含む細胞運動性の調整に

結びつけられてきた。TM4SFタンパク質の発現は様々な腫瘍に関連し、発現のレベルは、細胞の成長中または細胞が活性化された際に変化し得る。

【0011】

腫瘍抗原は、正常細胞に関連する腫瘍細胞において異なって発現された細胞表面分子である。腫瘍抗原は、腫瘍細胞と正常細胞とを免疫学的に区別し、ヒトの癌に対する診断及び治療ターゲットを提供する（タカギ, S. ら (1995) *Int. J. Cancer* 61: 706-715、Liu, E. ら (1992) *Oncogene* 7:1027-1032）。例えば、胆管糖タンパク質コード化遺伝子は、ヒト癌胎児性抗原ファミリーのメンバーであり、ヒト癌胎児性抗原ファミリーは結腸直腸癌腫の重要な腫瘍マーカーである（Hammarstrom, S. (1999) *Semin. Cancer Bio.* 9:67-81）。別の例には、腫瘍随伴のニューロン疾患のマーカーである、ニューロン及び精巢特異タンパク質Ma1がある（Dalmau, J. ら (1999) *Brain* 122:27-39）。

【0012】

細胞表面抗原の別のタイプには、免疫系の白血球細胞において同定されるものが含まれる。これらの抗原は、組織的な、モノクローナル抗体（mAb）ベースの「ショットガン」技術を用いて同定されてきた。ショットガン技術は、未知の細胞表面白血球抗原に方向付けられた数百のmAbsの産物を生み出してきた。細胞表面白血球抗原は、種々の分化された或いは未分化の白血球細胞タイプにおける通常の免疫細胞化学的局在化パターンに基づいて「分化のクラスター」に分類されてきた。所与のクラスターにおける抗原は、1つの細胞表面タンパク質を同定すると推定され、「分化のクラスター」即ち「CD」の指定に割り当てられる。CD抗原により同定されるタンパク質をコードする遺伝子には、標準分子生物学技術によりクローン化及び検証されてきたものもある。CD抗原は、グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）などの脂肪酸含有糖脂質に共有結合で付着した原形質膜に固定された細胞表面タンパク質及び膜貫通タンパク質の両方として特徴付けられてきた（Barclay, A. N. ら (1995) *The Leucocyte Antigen Facts Book*, Academic Press, San Diego, CA, pp. 17-20にレビューされている）。

【0013】

TM細胞表面糖タンパク質CD69は、Tリンパ球の早期活性化抗原である。CD69は

、C型レクチンドメインを有するII型膜内在性タンパク質のスーパーファミリーのメンバーと類似している。CD-69抗原の正確な機能は未知であるが、証拠は、タンパク質が原形質膜を横切って分裂促進シグナルを伝達し、リンパ球の活性化に応じて上方制御されることを示唆している (Hamann, J. ら. (1993) *J. Immunol.* 150:4920-4927)。

【0014】

マクロファージは、老化細胞またはアポトーシスの細胞の排除、サイトカイン産出、造血、骨吸収、抗原輸送及び神経内分泌制御を含む機能に参与している。これらの多様な役割は、固有のマクロファージ原形質膜タンパク質によって影響される。ネズミのマクロファージ制限C型レクチンは、専らマクロファージにおいて発現されたII型膜内在性タンパク質である。骨髄におけるこのタンパク質の強い発現は造血機能を示唆しており、レクチンドメインは細胞間認識に参与していることを示唆している (Baich, S. G. ら (1998) *J. Biol. Chem.* 273:18656-18664)。

【0015】

赤血球の表面は、主要シアロ糖タンパク質グリコホリンA及びBなどの特徴的な糖タンパク質にある。赤血球欠乏グリコホリンAまたはBのいずれか一方は、マラリア寄生虫である熱帯熱マラリア原虫の感染に抵抗性がある (OMIM Entry 111300 Blood Group-MN Locus)。白血球もまた、形質細胞糖タンパク質-1 (PC-1) などの特徴的な表面糖タンパク質を有する。PC-1は、高度に分化した抗体分泌Bリンパ球である形質細胞の表面に発現される。PC-1の細胞外ドメインは、ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (ピロホスファターゼ) 活性を有する (フナコシ, I. ら (1992) *Arch. Biochem. Biophys.* 295:180-187)。ホスホジエステラーゼ活性は、オリゴヌクレオチドからのヌクレオチドサブユニットの加水分解除去に関連している。PC-1の正確な生理学的役割は明らかではないが、PC-1ホスホジエステラーゼ活性増加は、非インスリン依存糖尿病の患者、骨無機質化異常の患者及び腎尿細管機能欠損の患者におけるインスリン抵抗と相関してきた。更に、hPC-1及びmPC-1が、細胞外活性部位を有する膜貫通ホスホジエステラーゼの多重遺伝子ファミリーのメンバーであることは明らかである。これらの酵素は、様々な組

織及び細胞タイプにおいてアデノシンまたはその他のヌクレオチド誘導体などの薬理的に活性な細胞外成分の濃度を調整する役割を果たし得る (Goding, J. W. ら (1998) Immunol. Rev. 161:11-26にレビューされている)。

【0016】

周辺タンパク質及び固定化膜タンパク質

膜の内外にまたがってはいないが、膜アンカーを介して、または膜タンパク質との相互作用を介して原形質膜に付着している膜タンパク質もある。膜アンカーは、共有結合的に翻訳後にタンパク質に結合され、プレニル、ミリスチル及びグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) 基などの成分を含む。周辺タンパク質及び固定化タンパク質の膜局在化は、受容体仲介シグナル伝達などのプロセスにおける機能に重要である。例えば、Rasのプレニル化は、原形質膜への局在化及び、シグナル伝達における正常機能及び腫瘍形成機能に必要である。

【0017】

パンコルチン (pancortin) は、成体げっ歯類の脳皮質に優勢に発現される4つの糖タンパク質の1群である。免疫学的局在化は、パンコルチンが小胞体固定化タンパク質であることを示している。パンコルチンは、構造の中央に共通配列を共有するが、分化プロモーターの使用及び選択的スプライシングによって両端に代替配列を有する。各パンコルチンは、異なって発現される外観を呈し、脳において異なる機能を発揮し得る (ナガノ, T. ら (1998) Mol. Brain Res. 53:13-23)。

【0018】

新たな膜関連タンパク質及びそれらをコードするポリヌクレオチドの発見は、細胞増殖異常、自己免疫/炎症性疾患、神経疾患及び胃腸疾患の診断、治療並びに予防において有用である新たな組成を提供することにより、当分野における要求を満たす。

【0019】

(発明の概要)

本発明は、集合的には「MEMAP」、個別には「MEMAP-1」、「MEMAP-2」、「MEMAP-3」、「MEMAP-4」、「MEMAP-5」、「MEMAP-6」、「MEMAP-7」、「MEMAP-8」、「MEMAP-9」、「MEM

AP-10]、[MEMAP-11]、[MEMAP-12]、[MEMAP-13]、[MEMAP-14]、[MEMAP-15]、[MEMAP-16]、[MEMAP-17]、[MEMAP-18]、[MEMAP-19]、[MEMAP-20]、[MEMAP-21]、[MEMAP-22]、[MEMAP-23]、[MEMAP-24]、[MEMAP-25]、[MEMAP-26]、[MEMAP-27]、[MEMAP-28]、[MEMAP-29]、[MEMAP-30]、[MEMAP-31]、[MEMAP-32]、[MEMAP-33]、[MEMAP-34]、[MEMAP-35]、[MEMAP-36]及び[MEMAP-37]と呼ばれるような実質上精製されたポリペプチドである膜関連タンパク質に特徴がある。或る実施態様において本発明は、(a)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含む、実質上単離されたポリペプチドを提供する。一実施態様では、配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列を含む実質上単離されたポリペプチドを提供する。

【0020】

また、本発明は(a)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含むポリペプチドをコードするような実質上単離されたポリヌクレオチドを提供する。一実施態様では、ポリヌクレオチドは配列番号1乃至37を有する群から選択したポリペプチドをコードする。別の実施態様では、ポリヌクレオチドは配列番号38乃至74を有する群から選択される。

【0021】

本発明は更に、(a)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含むポリペ

チドをコードするような実質上単離されたポリヌクレオチドと機能的に結合したプロモーター配列を有する組換えポリヌクレオチドを提供する。一実施態様では、本発明は組換えポリヌクレオチドを用いて形質転換した細胞を提供する。別の実施態様では、本発明は組換えポリヌクレオチドを含む遺伝形質転換体を提供する。

【0022】

また、本発明は（a）配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列、（b）配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、（c）配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または（d）配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含む実質上単離されたポリペプチドを製造する方法を提供する。製造方法は、（a）組換えポリヌクレオチドを用いて形質転換した細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養する過程と、（b）そのように発現したポリペプチドを受容する過程とを有し、組換えポリヌクレオチドはポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに機能的に結合したプロモーター配列を有する。

【0023】

本発明は更に、（a）配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列、（b）配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、（c）配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または（d）配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含むポリペプチドに特異結合するような実質上単離された抗体を提供する。

【0024】

本発明は更に、（a）配列番号38乃至74を有する群から選択したポリヌクレオチド配列、（b）配列番号38乃至74を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも70%の相同性を有する天然のポリヌクレオチド配列、（c）（a）に相補的なポリヌクレオチド配列、（d）（b）に相補的なポリヌクレオチド配列、または（e）（a）～（d）のRNA等価物を含む実質上単離さ

れたポリヌクレオチドを提供する。一実施態様では、ポリヌクレオチドは少なくとも60の連続したヌクレオチドを有する。

【0025】

本発明は更に、サンプル中の標的ポリヌクレオチドを検出する方法を提供する。ここで、標的ポリヌクレオチドは(a)配列番号38乃至74を有する群から選択したポリヌクレオチド配列、(b)配列番号38乃至74を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも70%の相同性を有する天然のポリヌクレオチド配列、(c)(a)に相補的なポリヌクレオチド配列、(d)(b)に相補的なポリヌクレオチド配列、または(e)(a)~(d)のRNA等価物を含む実質上単離されたポリヌクレオチドを提供する。検出方法は、(a)サンプル中の標的ポリヌクレオチドに相補的な配列からなる少なくとも20の連続したヌクレオチドを含むプローブを用いて該サンプルをハイブリダイズする過程と、(b)ハイブリダイゼーション複合体の存在・不存在を検出し、複合体が存在する場合にはオプションでその量を検出する過程からなり、プローブと標的ポリヌクレオチドの間にハイブリダイゼーション複合体が形成されるような条件下で、プローブは標的ポリヌクレオチドに特異的にハイブリダイズする。一実施態様では、プローブは少なくとも60の連続したヌクレオチドを含む。

【0026】

本発明はまた、サンプル中の標的ポリヌクレオチドを検出する方法を提供する。ここで、標的ポリヌクレオチドは(a)配列番号38乃至74を有する群から選択したポリヌクレオチド配列、(b)配列番号38乃至74を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも70%の相同性を有する天然のポリヌクレオチド配列、(c)(a)に相補的なポリヌクレオチド配列、(d)(b)に相補的なポリヌクレオチド配列、または(e)(a)~(d)のRNA等価物を含む実質上単離されたポリヌクレオチドを提供する。検出方法は、(a)ポリメラーゼ連鎖反応増幅を用いて標的ポリヌクレオチドまたはその断片を増幅する過程と、(b)標的ポリヌクレオチドまたはその断片の存在・不存在を検出し、該標的ポリヌクレオチドまたはその断片が存在する場合にはオプションでその量を検出する過程を含む。

【0027】

本発明は更に、有効量のポリペプチドと薬剤として許容できる賦形剤とを含む成分を提供する。有効量のポリペプチドは、(a)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含む。一実施態様では、成分は配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列を含む。更に本発明は、機能性MEMAPの発現低下に関連する疾患又は病状を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して成分を投与する過程を有する方法を提供する。

【0028】

本発明はまた、(a)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含むポリペプチドのアゴニストとしての有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法を提供する。スクリーニング方法は、(a)ポリペプチドを有するサンプルを化合物に曝す過程と、(b)サンプル中のアゴニスト活性を検出する過程とを含む。一実施態様では、本発明は機能性MEMAPの発現低下に関連する疾患又は病状を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して成分を投与する過程を含む方法を提供する。

【0029】

本発明は更に、(a)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含むポリペプ

チドのアンタゴニストとしての有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法を提供する。スクリーニング方法は、(a)ポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝す過程と、(b)サンプル中のアンタゴニスト活性を検出する過程とを含む。一実施態様で本発明は、この方法によって同定したアンタゴニスト化合物と薬剤として許容できる賦形剤とを含む成分を提供する。別の実施態様では、機能性MEMAPの過剰発現に関連する疾患又は病状を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して成分を投与する過程を含む方法を提供する。

【0030】

本発明は更に、(a)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含むポリペプチドに特異結合する化合物をスクリーニングする方法を提供する。スクリーニング方法は、(a)ポリペプチドを適切な条件下で少なくとも1つの試験化合物に結合させる過程と、(b)試験化合物とのポリペプチドの結合を検出し、それによってポリペプチドに特異結合する化合物を同定する過程とを含む。

【0031】

本発明は更に、(a)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列、(b)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列と少なくとも90%の相同性を有する天然のアミノ酸配列、(c)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の生物学的活性断片、または(d)配列番号1乃至37を有する群から選択したアミノ酸配列の免疫抗原性断片を含むポリペプチドの活性を調節する化合物をスクリーニングする方法を提供する。スクリーニング方法は、(a)ポリペプチドの活性が許容された条件下で、ポリペプチドを少なくとも1つの試験化合物に結合させる過程と、(b)ポリペプチドの活性を試験化合物の存在下で算定する過程と、(c)試験化合物の存在下でのポリペプチドの活性を試験化合物の不存在下でのポリペプチドの活性と比較する過程とを

含み、試験化合物の存在下でのポリペプチドの活性の変化は、ポリペプチドの活性を調節する化合物を標示する。

【0032】

本発明は更に、標的ポリヌクレオチドの変異発現の有効性を確認するために化合物をスクリーニングする方法を提供する。標的ポリヌクレオチドは、配列番号38乃至74を有する群から選択した配列を含む。スクリーニング方法は、(a)標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝す過程と、(b)標的ポリヌクレオチドの変異発現を検出する過程とを含む。

【0033】

本発明は更に、試験化合物の毒性を評価する方法を提供する。毒性評価方法は、(a)核酸を含む生物学的サンプルを試験化合物で処理する過程と、(b)(i)配列番号38乃至74を有する群から選択したポリヌクレオチド配列、(ii)配列番号38乃至74を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも70%の相同性を有する天然のポリヌクレオチド配列、(iii)(i)に相補的なポリヌクレオチド配列、(iv)(ii)に相補的なポリヌクレオチド配列、または(v)(i)~(iv)のRNA等価物を有する群から選択したポリヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドの少なくとも20の連続したヌクレオチドを含むプローブを用いて処理生物学的サンプルの核酸をハイブリダイズする過程とからなる。ハイブリダイゼーションは、生物学的サンプルにおいて前記プローブと標的ポリヌクレオチドの間に固有のハイブリダイゼーション複合体が形成されるような条件下で発生し、前記標的ポリヌクレオチドには、(i)配列番号38乃至74を有する群から選択したポリヌクレオチド配列、(ii)配列番号38乃至74を有する群から選択したポリヌクレオチド配列と少なくとも70%の相同性を有する天然のポリヌクレオチド配列、(iii)(i)に相補的なポリヌクレオチド配列、(iv)(ii)に相補的なポリヌクレオチド配列、及び(v)(i)~(iv)のRNA等価物が含まれる。或いは、標的ポリヌクレオチドは、上記ポリヌクレオチド配列の断片と、(c)ハイブリダイゼーション複合体の量を定量する過程と、(d)処理生物学的サンプル中のハイブリダイゼーション複合体の量を非処理生物学的サンプル中のハイブリダイゼーション複合体と比較する過程とを有し、

処理生物学的サンプル中のハイブリダイゼーション複合体の量の差は試験化合物の毒性を示す。

【0034】

(発明を実施するための形態)

本発明のタンパク質、ヌクレオチド配列及び方法について説明するが、その前に、説明した特定の装置、材料及び方法に本発明が限定されるものではなく、改変し得ることを理解されたい。また、ここで使用する専門用語は特定の実施例を説明する目的で用いたものに過ぎず、特許請求の範囲にのみ限定される本発明の範囲を限定することを意図したものではないことも併せて理解されたい。

【0035】

請求の範囲及び明細書中で用いている単数形の「或る」及び「その(この)」の表記は、文脈から明らかにそうでないとされる場合を除いて複数のものを指す場合もあることに注意しなければならない。従って、例えば「或る宿主細胞」と記されている場合にはそのような宿主細胞が複数あることもあり、「或る抗体」と記されている場合には単数または複数の抗体、及び、当業者に公知の抗体の等価物等についても言及しているのである。

【0036】

本明細書中で用いる全ての専門用語及び科学用語は、特に定義されている場合を除き、当業者に一般に理解されている意味と同じ意味を有する。本明細書で説明するものと類似あるいは同等の任意の装置、材料及び方法を用いて本発明の実施または試験を行うことができるが、ここでは好適な装置、材料、方法について説明する。本発明で言及する全ての刊行物は、刊行物中で報告されていて且つ本発明に関係があるであろう細胞、プロトコル、試薬及びベクターについて説明及び開示する目的で引用しているものである。本明細書のいかなる開示内容も、本発明が先行技術の効力によってこのような開示に対して先行する権利を与えられていないことを認めるものではない。

【0037】

定義

「MEMAP」は、実質上精製されたMEMAPのアミノ酸配列であって、任意の種、特

にウシ、ヒツジ、ブタ、マウス、ウマ及びヒトを含む哺乳動物の種から得たもので、任意の天然物、合成物、半合成物或いは組換え物を起源とするものを指す。

【0038】

「アゴニスト」の語は、MEMAPの生物学的活性を強化または擬態する分子を指す。アゴニストの例として、タンパク質、核酸、糖質、小分子その他の任意の化合物や成分を挙げることができるが、これらはMEMAPと直接相互作用することによって、或いはMEMAPが関与する生物学的経路の構成エレメントに作用することによって、MEMAPの活性を調節する。

【0039】

「対立遺伝子変異体」は、MEMAPをコードする遺伝子の別の形態である。対立遺伝子変異体は、核酸配列における少なくとも1の突然変異から作製し得る。また、変異RNAまたはポリペプチドからも作製し得る。ポリペプチドの構造または機能は、変異することもしないこともある。遺伝子は、天然の対立遺伝子変異体を全く有しないか、1若しくは数個の天然の対立遺伝子変異体を有し得る。一般に対立遺伝子変異体を生じさせる通常の突然変異性変化は、ヌクレオチドの自然欠失、付加または置換に帰するものである。これら各変化は、単独或いは他の変化と共に、所定の配列内で1若しくは数回生じ得る。

【0040】

MEMAPをコードする「変異(altered)」核酸配列は、種々のヌクレオチドを欠失、挿入または置換する核酸配列を有し、MEMAPと同一またはMEMAPの機能的特徴を少なくとも1つ有するポリペプチドを産出する。この定義に含まれるのは、MEMAPをコードするポリヌクレオチドの特定のオリゴヌクレオチドプローブを用いて容易に検出可能或いは検出困難な多型現象と、MEMAPをコードするポリヌクレオチド配列のための正常な染色体遺伝子座以外の遺伝子座に占めるような、対立遺伝子変異体に対する不適切或いは不測のハイブリダイゼーションである。コードされたタンパク質も「変異」し得るものであり、サイレント変化を生ぜしめて結果的に機能的に等価なMEMAPとなるようなアミノ酸残基の欠失、挿入または置換を含み得る。計画的アミノ酸置換は、MEMAPの生物学的または免疫学的活性が保持される限りにおいて、残基の極性、電荷、溶解度、疎水性、親水性及び/また

は両親媒性特性の類似性に基づき行い得る。例えば、負に帯電したアミノ酸にはアスパラギン酸及びグルタミン酸があり、正に帯電したアミノ酸にはリジン及びアルギニンがある。親水性値が近似している非荷電極性側鎖を有するアミノ酸には、アスパラギンとグルタミン、セリンとスレオニンがある。親水性値が近似している非荷電側鎖を有するアミノ酸には、ロイシンとイソロイシンとバリン、グリシンとアラニン、フェニルアラニンとチロシンがある。

【0041】

「アミノ酸」または「アミノ酸配列」の語は、オリゴペプチド、ペプチド、ポリペプチド若しくはタンパク質の配列またはその断片を指し、天然または合成分子を指す。ここで、「アミノ酸配列」は天然のタンパク質分子のアミノ酸配列を指すものであり、「アミノ酸配列」及び類似の語は、アミノ酸配列を、列挙したタンパク質分子に会合する完全な本来のアミノ酸配列に限定しようとするものではない。

【0042】

「増幅」は、核酸配列の追加複製に関連する。増幅は通常、当業者によく知られたポリメラーゼ連鎖反応(PCR)技術を用いて行う。

【0043】

「アンタゴニスト」の語は、MEMAPの生物学的活性を阻害或いは弱める分子を指す。アンタゴニストとしては、抗体などのタンパク質、核酸、糖質、小分子またはその他の任意の化合物や成分を挙げることができるが、これらはMEMAPと直接相互作用することによって、或いはMEMAPが関与する生物学的経路の構成エレメントに作用することによって、MEMAPの活性を調節する。

【0044】

「抗体」の語は、無損傷免疫グロブリンやその断片、例えばFa、F(ab')₂及びFv断片を指すが、これらはエピトープの決定基と結合することができる。MEMAPポリペプチドを結合する抗体は、無損傷ポリペプチドを用いるか或いは免疫抗原として感心のある小ペプチドを含む断片を用いるかして調製することができる。動物(マウス、ラット、ウサギ等)を免疫化するために用いるポリペプチドまたはオリゴペプチドは、翻訳または化学合成されたRNAに由来し得るもので、好みに

応じて担体タンパク質に接合することも可能である。通常用いられる担体であってペプチドと化学結合するものは、ウシ血清アルブミン、サイログロブリン及びキーホールリンペットヘモシアニン (KLH) 等がある。結合ペプチドは、動物を免疫化するために用いる。

【0045】

「抗原決定基」の語は、特定の抗体と接触している分子の領域（即ちエピトープ）を指す。タンパク質またはタンパク質断片を用いて宿主動物を免疫化する場合、タンパク質の多数の領域が、抗原決定基（タンパク質の特定の領域または3次元構造）に特異結合する抗体の産生を誘導し得る。抗原決定基は、抗体に結合するための無損傷抗原（即ち免疫応答を誘導するために用いられる免疫原）と競合し得る。

【0046】

「アンチセンス」の語は、特定の核酸配列の「センス」鎖（コーディング鎖）と塩基対を形成することが可能な任意の成分を指す。アンチセンス成分には、DNAや、RNAや、ペプチド核酸（PNA）や、ホスホロチオ酸、メチルホスホン酸またはベンジルホスホン酸等の修飾されたバックボーン連鎖を有するオリゴヌクレオチドや、2'-メトキシエチル糖または2'-メトキシエトキシ糖等の修飾された糖類を有するオリゴヌクレオチドや、或いは5-メチルシトシン、2'-デオキシウラシルまたは7-デアザ-2'-デオキシグアノシン等の修飾された塩基を有するオリゴヌクレオチドがある。アンチセンス分子は、化学合成または転写を含む任意の方法で製造することができる。相補的アンチセンス分子は、ひとたび細胞に導入されたら、細胞が形成した天然の核酸配列と塩基対を形成し、転写または翻訳を妨害する二重鎖を形成する。「負」若しくは「マイナス（-）」の語がアンチセンス鎖を、「正」若しくは「プラス（+）」がセンス鎖を指すことがある。

【0047】

「生物学的に活性」の語は、天然分子の構造的機能、調節機能または生化学的機能を有するタンパク質を指す。同様に「免疫学的に活性」は、天然、組換えまたは合成のMEMAP、或いはその任意のオリゴペプチドの能力であって、適切な動物または細胞において特定の免疫反応を誘導して特定の抗体と結合し得る能力を

指す。

【0048】

「相補(的)」または「相補性」の語は、塩基対形成によりアニールする2つの一本鎖分子間の関係を説明する。例として、「5'A-G-T3'」とその相補配列「3'T-C-A5'」がある。

【0049】

「所与のポリヌクレオチド配列からなる成分」及び「所与のアミノ酸配列からなる成分」は、大まかに所与のポリヌクレオチド配列またはアミノ酸配列を有する任意の成分を指す。この成分には、乾燥製剤または水溶液が含まれ得る。MEMAPまたはMEMAP断片をコードするポリヌクレオチドからなる成分は、ハイブリダイゼーションプローブとして利用することができる。このプローブは凍結乾燥状態で保存し得るものであり、糖質等の安定化剤と会合し得る。ハイブリダイゼーションにおいては、塩(例えばNaCl)、洗浄剤(例えばドデシル硫酸ナトリウム; SDS)及びその他の構成エレメント(例えばデンハート液、脱脂粉乳、サケの精子のDNA等)を含む水溶液中にプローブを分散させることができる。

【0050】

「コンセンサス配列」は、不必要な塩基を分離するために再配列し、XL-PCRキット(PE Biosystems, Foster City CA)を用いて5'方向及び/または3'方向に伸長させ、更に再配列した核酸配列を指す。或いは、断片アセンブルのコンピュータプログラムを用いて、1若しくは数個のIncyteクローンの、場合によっては1若しくは数個のパブリックドメインESTの、オーバーラップした配列から組み立てた核酸配列を指す。コンピュータプログラムの例としては、GELVIEW断片アセンブルシステム(GCG, Madison WI)やPhrap(University of Washington, Seattle WA)が挙げられる。伸長及びアセンブルを共に行ってコンセンサス配列を決定する配列もある。

【0051】

「保存的アミノ酸置換」は、置換がなされた時に元のタンパク質の特性を殆ど損なわないような置換、即ち、タンパク質の構造と特に機能が保存され、そのような置換による大きな変化がない置換を指す。下表は、タンパク質中で元のアミ

ノ酸と置換され得るアミノ酸と、保存的アミノ酸置換と認められるアミノ酸を示している。

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

保存的アミノ酸置換では通常、(a)置換領域におけるポリペプチドのバックボーン構造、例えば シートや らせん構造、(b)置換部位における分子の電荷または疎水性、及び/または(c)側鎖の大部分を保持する。

【0052】

「欠失」は、結果的に1若しくは数個のアミノ酸またはヌクレオチドが失われてなくなるようなアミノ酸またはヌクレオチド配列における変化を指す。

【0053】

「誘導体」の語は、ポリペプチド配列またはポリヌクレオチド配列の化学修飾を指す。例えば、アルキル基、アシル基、ヒドロキシル基またはアミノ基による水素の置換は、ポリヌクレオチド配列の化学修飾に含まれ得る。ポリヌクレオチド誘導体は、天然分子の生物学的または免疫学的機能を少なくとも1つは保持しているポリペプチドをコードする。ポリペプチド誘導体は、グリコシル化、ポリエチレングリコール化(pegylation)、或いは任意の同様なプロセスであって誘導起源のポリペプチドから少なくとも1つの生物学的若しくは免疫学的機能を保持しているプロセスによって、修飾されたポリペプチドである。

【0054】

「検出可能な標識」は、測定可能な信号を生成することができ、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドに共有結合または非共有結合するようなレポーター分子または酵素を指す。

【0055】

「断片」は、MEMAPまたはMEMAPをコードするポリヌクレオチドの固有部分であって、親配列と同一配列であるが親配列よりも長さが短い配列を指す。断片は、画定された配列の全長から1ヌクレオチド/アミノ酸残基を差し引いた長さよりも短い長さを有し得る。例えば或る断片は、5~1000の連続したヌクレオチドまたはアミノ酸残基を有し得る。プローブ、プライマー、抗原、治療用分子として、或いはその他の目的のために用いられる断片は、少なくとも5、10、15、16、20、25、30、40、50、60、75、100、150、250若しくは少なくとも500の連続したヌクレオチド或いはアミノ酸残基長さとし得る。断片は、分子の特定領域から優先的に選択し得る。例えば、ポリペプチド断片は、所定の配列に示すような最初の250または500アミノ酸(またはポリペプチドの最初の25%または50%)から選択された或る長さの連続したアミノ酸を有し得る。これらの長さは明らかに例として挙げているものであり、本発明の実施例では、配列表、表及び図面を含む明細書に裏付けされた任意の長さであってよい。

【0056】

配列番号38乃至74の断片には、固有のポリヌクレオチド配列領域が含まれ

る。この領域は、配列番号38乃至74を特異的に同定するものであり、例えば同一ゲノム中の配列番号38乃至74以外の配列とは異なるものである。配列番号38乃至74の断片は、例えば、ハイブリダイゼーション及び増幅技術において、或いは関連するポリヌクレオチド配列から配列番号38乃至74を区別する類似の方法において有用である。配列番号38乃至74の断片の正確な長さ及び断片に対応する配列番号38乃至74の領域は、断片に対する意図した目的に基づき当業者が慣例的に決定することが可能である。

【0057】

配列番号1乃至37の断片は、配列番号38乃至74の断片によってコードされる。配列番号1乃至37の断片には、配列番号1乃至37を特異的に同定する固有のアミノ酸配列領域が含まれている。例えば、配列番号1乃至37の断片は、配列番号1乃至37を特異認識する抗体を産出するための免疫抗原性ペプチドとして有用である。配列番号1乃至37の断片及び断片に対応する配列番号1乃至37の領域の正確な長さは、断片に対する意図した目的に基づき当業者が慣例的に決定することが可能である。

【0058】

「完全長」ポリヌクレオチド配列とは、少なくとも1つの翻訳開始コドン（メチオニン等）、オープンリーディングフレーム及び翻訳終止コドンを有する配列である。「完全長」ポリヌクレオチド配列は、「完全長」ポリペプチド配列をコードする。

【0059】

「相同性」の語は、配列類似性即ち2つ以上のポリヌクレオチド配列または2つ以上のポリペプチド配列の配列間で互換可能な配列同一性である。

【0060】

ポリヌクレオチド配列に適用される「一致率」または「一致%」の語は、標準化されたアルゴリズムを用いてアラインメントされた少なくとも2つ以上のポリヌクレオチド配列間で一致する残基の割合を意味する。このようなアルゴリズムは、両配列間のアラインメントを最適化するために比較する配列において、標準化された再現性のある方法でギャップを挿入するので、2つの配列をより有意に

比較できる。

【0061】

ポリヌクレオチド配列間の一致率は、MEGALIGN version 3.12e配列アラインメントプログラムに組込まれているようなCLUSTAL Vアルゴリズムのデフォルトパラメータを用いて決定できる。このプログラムはLASERGENEソフトウェアパッケージの一部であり、一式の分子生物学分析プログラム (DNASTAR, Madison WI) である。CLUSTAL Vについては、Higgins, D.G. and P.M. Sharp (1989) CABIOS 5:151-153及びHiggins, D.G. ら (1992) CABIOS 8:189-191の文献に記載されている。ポリヌクレオチド配列の対をなすアラインメントの場合、デフォルトパラメータは、Ktuple=2、gap penalty=5、window=4、「diagonals saved」=4と設定する。デフォルトとして「重みづけされた」残基の重みづけ表を選択する。CLUSTAL Vは、アラインメントされたポリヌクレオチド配列対間の「類似率」として一致率を報告する。

【0062】

或いは、通常用いられ且つ無料で入手可能な配列比較アルゴリズム一式が米国国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) のBasic Local Alignment Search Tool (BLAST) から提供されている (Altschul, S.F. ら (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410)。このアルゴリズムは、メリーランド州ベセスダにあるNCBIを含めた幾つかの情報源から入手可能であり、インターネット (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) 上でも入手可能である。BLASTソフトウェア一式には様々な配列分析プログラムが含まれており、既知のポリヌクレオチド配列を種々のデータベースから得た別のポリヌクレオチド配列とアラインメントする「blastn」もその1つである。その他にも、2つのヌクレオチド配列を対で直接比較するために用いる「BLAST 2 Sequences」と称されるツールも利用可能である。「BLAST 2 Sequences」は、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gorf/bl2.html>にアクセスして対話形式で利用することが可能である。「BLAST 2 Sequences」ツールは、blastn と blastp (後述) の両者に用いることができる。BLASTプログラムは、一般的には、ギャップ及びデフォルト設定に設定された他のパラメータと共に用いる。例えば、2つのヌクレオチド配列を比較するために、デフォルトパラメータとし

て設定された「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.12 (2000年4月21日) を用いてblastnを実行してもよい。デフォルトパラメータの設定例を以下に示す。

【0063】

Matrix: BLOSUM62

Reward for match: 1

Penalty for mismatch: -2

Open Gap: 5 及び Extension Gap: 2 penalties

Gap x drop-off: 50

Expect: 10

Word Size: 11

Filter: on

一致率は、完全に画定された(例えば特定の配列番号で画定された)配列長さと比較して測定し得る。或いは、より短い長さ、例えばより大きな画定された配列から得られた断片(例えば少なくとも20、30、40、50、70、100または200の連続したヌクレオチドの断片)の長さと比較して一致率を測定してもよい。ここに挙げた長さは単なる例示的なものに過ぎず、表、図及び配列リストを含めた本明細書に記載された配列に裏付けられた任意の配列長さの断片を用いて、一致率を測定し得る長さを説明し得ることを理解されたい。

【0064】

高度の一致率を示さない核酸配列が、それにもかかわらず遺伝子コードの縮重が原因で類似のアミノ酸配列をコードする場合がある。この縮重を利用して核酸配列内で変化を生じさせて、全ての核酸配列が実質上同一のタンパク質をコードするような多数の核酸配列を生成し得ることを理解されたい。

【0065】

ポリペプチド配列に適用される「一致率」または「一致%」の語は、標準化されたアルゴリズムを用いてアラインメントされた少なくとも2以上のポリペプチド配列間で一致する残基の割合を意味する。ポリペプチド配列アラインメントの方法は公知である。保存的アミノ酸置換を考慮するアラインメント方法もある。既に詳述したこのような保存的置換は通常、置換部位の酸性度及び疎水性を保存

するので、ポリペプチドの構造を（従って機能も）保存する。

【0066】

ポリペプチド配列間の一致率は、MEGALIGN version 3.12e配列アラインメントプログラムに組込まれているようなCLUSTAL Vアルゴリズムのデフォルトのパラメータを用いて決定できる（既に説明したのでそれを参照されたい）。CLUSTAL Vを用いて、ポリペプチド配列を2つ1組でアラインメントする際のデフォルトパラメータは、Ktuple=1、gap penalty=3、window=5、「diagonals saved」=5と設定する。デフォルトの残基重み付け表としてPAM250マトリクスを選択する。ポリヌクレオチドアラインメントと同様に、CLUSTAL VIは、アラインメントされたポリペプチド配列対間の「類似率」として一致率を報告する。

【0067】

或いは、NCBI BLASTソフトウェア一式を用いてもよい。例えばポリペプチド配列を2つ1組で比較をする場合、デフォルトパラメータとして設定されたblastpと共に「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.12（2000年4月21日）を使用してもよい。デフォルトパラメータの設定例を以下に示す。

【0068】

Matrix: BLOSUM62

Open Gap: 11 及び Extension Gap: 1 penalties

Gap x drop-off: 50

Expect: 10

Word Size: 3

Filter: on

一致率は、完全に画定された（例えば特定の配列番号で画定された）ポリペプチド配列の長さと比較して測定し得る。一致率は、配列或いは、より短い長さ、例えばより大きな画定されたポリペプチド配列から得られた断片（例えば少なくとも15、20、30、40、50、70または150の連続した残基の断片）の長さと比較して一致率を測定してもよい。ここに挙げた長さは単なる例示的なものに過ぎず、表、図及び配列リストを含めた本明細書に記載された配列に裏付けられた任意の配列長さの断片を用いて、或る長さであってその長さに対して一

致率を測定し得る長さを説明し得ることを理解されたい。

【0069】

「ヒト人工染色体」(HAC)は直鎖状の小染色体であり、6 kb ~ 10 MbのサイズのDNA配列を含み、安定した有糸分裂染色体の分離及び維持に必要な全てのエレメントが含まれている。

【0070】

「ヒト化抗体」の語は、非抗体結合領域におけるアミノ酸配列はヒト抗体により近づくように変異させた抗体分子であって、本来の結合能力はそのまま保持しているような抗体分子を指す。

【0071】

「ハイブリダイゼーション」は、所定のハイブリダイゼーション条件下で塩基対を形成することによって、一本鎖ポリヌクレオチドが相補的鎖とアニーリングするプロセスを指す。特異的ハイブリダイゼーションは、2つの核酸配列が高い相同性を共有することを示すものである。特異的ハイブリダイゼーション複合体は許容されるアニーリング条件下で形成され、「洗浄」ステップ後もハイブリダイズされたままである。洗浄ステップは、ハイブリダイゼーションプロセスのストリンジェンシーを決定する際に特に重要であり、更にストリンジェントな条件では、非特異結合(即ち完全には一致しない核酸鎖間の対の結合)が減少する。核酸配列のアニーリングに対する許容条件は、当分野における当業者が慣例的に決定する。許容条件はハイブリダイゼーション実験の間は一定でよいが、洗浄条件は所望のストリンジェンシーを得るように、従ってハイブリダイゼーション特異性も得るように実験中に変更することができる。アニーリング許容条件は、例えば約6 × SSC、約1% (w/v)のSDS及び約100 µg/mlの変性サケ精子DNAの存在下で温度68 において成立する。

【0072】

一般に、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーは、或る程度、洗浄ステップを実行する温度を基準にして表すことができる。このような洗浄温度は通常、所定のイオン強度及びpHにおける特異配列の融点(T_m)より約5 ~ 20 低くなるように選択する。この T_m は、所定のイオン強度及びpHの下で、完全に一致

するプローブに標的配列の50%がハイブリダイズする温度である。T_mを計算する式及び核酸のハイブリダイゼーション条件はよく知られており、Sambrookら(1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第2版, 1-3巻, Cold Spring Harbor Press, Plainview NYに記載されており、特に2巻の9章を参照されたい。

【0073】

本発明のポリヌクレオチド間のハイブリダイゼーションに対する高ストリンジエンシー条件には、約0.2×SSC及び約1%のSDS存在下で約68℃において1時間の洗浄条件が含まれる。或いは、65℃、60℃、55℃または42℃の温度で行ってもよい。SSC濃度は、約0.1%のSDS存在下で、約0.1~2×SSCの範囲で変化し得る。通常は、遮断剤を用いて非特異ハイブリダイゼーションを阻止する。このような遮断剤には、例えば、約100~200 µg/mlの変性サケ精子DNAがある。特定条件下で、例えばRNAとDNAのハイブリダイゼーションに有機溶剤、例えば約35~50%v/vの濃度のホルムアミドを用いることもできる。洗浄条件の有用なバリエーションは、当業者には自明であろう。ハイブリダイゼーションは、特に高ストリンジエント条件下では、ヌクレオチド間の進化的な類似性を示唆し得る。このような類似性は、ヌクレオチド及びヌクレオチドにコードされるポリペプチドに対する類似の役割を強く示唆している。

【0074】

「ハイブリダイゼーション複合体」の語は、相補的塩基対間の水素結合の形成力によって2つの核酸配列間に形成された複合体を指す。ハイブリダイゼーション複合体は、溶解状態で形成し得る(C₀tまたはR₀t解析等)。或いは、一方の核酸配列が溶解状態で存在し、もう一方の核酸配列が固体支持体(例えば紙、膜、フィルタ、チップ、ピンまたはガラススライド、或いは他の適切な基質であって細胞若しくはその核酸が固定される基質)に固定されているような2つの核酸配列間に形成され得る。

【0075】

「挿入」及び「付加」の語は、1若しくは数個のアミノ酸残基またはヌクレオチド配列を各々付加するようなアミノ酸またはヌクレオチド配列における変化を

指す。

【0076】

「免疫応答」は、炎症、外傷、免疫異常症、伝染性疾患または遺伝性疾患に関連する症状を指し得る。これらの症状は、細胞及び全身の防御系に作用し得る種々の因子、例えばサイトカイン、ケモカイン、その他のシグナル伝達分子の発現によって特徴づけることができる。

【0077】

「免疫抗原性断片」とは、哺乳動物等の生命体に導入されると免疫応答を誘発し得るようなMEMAPのポリペプチドまたはオリゴペプチド断片である。「免疫抗原性断片」の語には、本明細書中で開示したような或いは当分野で既知であるような任意の抗体産出方法において有用なMEMAPの任意のポリペプチドまたはオリゴペプチド断片も含まれる。

【0078】

「マイクロアレイ」の語は、基質上の複数のポリヌクレオチド、ポリペプチドまたはその他の化合物の構成を指す。

【0079】

「エレメント」または「アレイエレメント」の語は、マイクロアレイの環境において、基質の表面上に配置されたハイブリダイズ可能なポリヌクレオチドを指す。

【0080】

「調節(する)」の語は、MEMAPの活性の変化を指す。調節することによって例えば、MEMAPのタンパク質活性、結合特性その他の生物学的、機能的または免疫学的特性が増大または低下し得る。

【0081】

「核酸」及び「核酸配列」の語は、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチドまたはこれらの断片を指す。「核酸」及び「核酸配列」の語は、ゲノム起源または合成起源のDNAまたはRNAであって一本鎖または二本鎖であるか或いはセンス鎖またはアンチセンス鎖を表し得るようなDNAまたはRNAや、ペプチド核酸(PNA)や、任意のDNA様またはRNA様物質を指すこともある。

【0082】

「機能的に結合した」は、第1核酸配列が第2核酸配列と機能的な関係があるように配置された状態を指す。例えば、プロモーターがコード配列の転写または発現に影響を及ぼす場合には、そのプロモーターはそのコード配列に機能的に結合している。同一のリーディングフレーム内で2つのタンパク質コード領域を結合する必要がある場合、一般に、機能的に結合したDNA配列は非常に近接するか、或いは連続し得る。

【0083】

「ペプチド核酸」(PNA)は、アンチセンス分子または抗遺伝子物質であって、リジンを末端とするアミノ酸残基のペプチドバックボーンに結合した、少なくとも約5ヌクレオチドの長さのオリゴヌクレオチドからなるものを指す。末端のリジンは、成分に溶解性を与える。PNAは、相補的一本鎖DNAまたはRNAに優先的に結合して転写の拡張を停止するものであり、ポリエチレングリコール化して細胞におけるPNAの寿命を延長し得る。

【0084】

MEMAPの「翻訳後修飾」は、脂質化、グリコシル化、リン酸化、アセチル化、ラセミ化、タンパク分解性分割及びその他の当分野で既知の修飾を含み得る。これらのプロセスは、合成的または生化学的に発生し得る。生化学的修飾は、MEMAPの酵素環境に依存し、細胞タイプによって変化し得る。

【0085】

「プローブ」は、MEMAP、MEMAPの相補配列またはこれらの断片をコードする核酸配列を指し、同一核酸配列、対立遺伝子核酸配列または関連する核酸配列の検出に用いられる。プローブは、単離されたオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドであって、検出可能な標識またはレポーター分子に結合したものである。典型的な標識には、放射性アイソトープ、リガンド、化学発光試薬及び酵素がある。「プライマー」は、短い核酸、通常はDNAオリゴヌクレオチドであり、相補的塩基対を形成することで標的ポリヌクレオチドにアニーリングされ得る。プライマーは次に、DNAポリメラーゼ酵素によって標的DNA鎖に延在し得る。プライマー対は、例えばポリメラーゼ連鎖反応(PCR)による核酸配列の増幅(及び同定

)に用い得る。

【0086】

本発明に用いるようなプローブ及びプライマーは通常、既知の配列の少なくとも15の連続したヌクレオチドを含んでいる。特異性を高めるために長めのプローブ及びプライマー、例えば開示した核酸配列の少なくとも20、25、30、40、50、60、70、80、90、100または少なくとも150の連続したヌクレオチドからなるようなプローブ及びプライマーを用いてもよい。これよりもかなり長いプローブ及びプライマーもある。表、図面及び配列リストを含む本明細書に裏付けされた任意の長さのヌクレオチドを用いることができるものと理解されたい。

【0087】

プローブ及びプライマーの調製及び使用方法については、Sambrook, J. ら (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第2版, 1-3巻, Cold Spring Harbor Press, Plainview NY、Ausubel, F.M. ら, (1987) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publi. Assoc. & Wiley-Intersciences, New York NY、Innisら (1990) PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications Academic Press, San Diego CA等を参照されたい。PCRプライマー対は、その目的のためのコンピュータプログラム、例えばPrimer (Version 0.5, 1991, Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge MA)を用いるなどして既知の配列から得ることができる。

【0088】

プライマーとして用いるオリゴヌクレオチドは、そのような目的のために当分野でよく知られているソフトウェアを用いて選択する。例えばOLIGO 4.06ソフトウェアは、各100ヌクレオチドまでのPCRプライマー対の選択に有用であり、オリゴヌクレオチド及び最大5,000までの大きめのポリヌクレオチドであって32キロベースまでのインプットポリヌクレオチド配列から得たものを分析するのに有用である。類似のプライマー選択プログラムには、拡張能力のための追加機能が組込まれている。例えば、PrimOUプライマー選択プログラム(テキサス州ダラスにあるテキサス大学南西部医療センターのゲノムセンターから一般向

けに入手可能)は、メガベース配列から特定のプライマーを選択することが可能であり、従ってゲノム全体の範囲でプライマーを設計するのに有用である。Primer3プライマー選択プログラム(マサチューセッツ州ケンブリッジのWhitehead Institute/MITゲノム研究センターから一般向けに入手可能)ではユーザーが「ミスプライミング・ライブラリ」をインプットすることができ、ここでプライマー結合部位として避けたい配列はユーザーが指定する。Primer3は特に、マイクロアレイのためのオリゴヌクレオチドの選択に有用である(後二者のプライマー選択プログラムのソースコードは、各自のソースから得てユーザー固有のニーズを満たすように変更してもよい)。PrimerGenプログラム(英国ケンブリッジ市の英国ヒトゲノムマッピングプロジェクト-リソースセンターから一般向けに入手可能)は、多数の配列アラインメントに基づいてプライマーを設計し、それによって、アラインメントされた核酸配列の最大保存領域または最小保存領域の何れかとハイブリダイズするようなプライマーの選択を可能にする。従って、このプログラムは、固有であって保存されたオリゴヌクレオチド及びポリヌクレオチドの断片の同定に有用である。上記選択方法のいずれかによって同定したオリゴヌクレオチド及びポリヌクレオチドの断片は、ハイブリダイゼーション技術において、例えばPCRまたはシーケンシングプライマーとして、マイクロアレイエレメントとして、或いは核酸のサンプルにおいて完全または部分的相補的ポリヌクレオチドを同定する特異プローブとして有用である。オリゴヌクレオチドの選択方法は、上記の方法に限定されるものではない。

【0089】

「組換え核酸」は天然配列ではない配列であるか或いは人為的に組み合わせなければ離隔しているような配列の2以上のセグメントを人為的に組み合わせで産出した配列を有する配列である。この人為的組合せはしばしば化学合成によって達成するが、より一般的には核酸の単離セグメントの人為的操作によって、例えば前出のSambrookらの文献に記載されているような遺伝子工学的手法によって達成する。組換え核酸の語は、単に核酸の一部を付加、置換または欠失した変異核酸も含む。しばしば組換え核酸には、プロモーター配列に機能的に結合した核酸配列が含まれる。このような組換え核酸は、ベクターの不可欠なエレメントであ

って例えばある細胞を形質転換するために用いられるようなものであり得る。

【0090】

或いはこのような組換え核酸は、ウイルスベクターの不可欠なエレメントであって例えばワクシニアウイルスに基づくものであり得る。ワクシニアウイルスは組換え核酸が発現される哺乳動物のワクチン接種に用いるもので、哺乳動物の防御免疫応答を誘導する。

【0091】

「調節エレメント」は、通常は遺伝子の非翻訳領域に由来する核酸配列であり、エンハンサー、プロモーター、イントロン及び5'及び3'の非翻訳領域(UTR)を含む。調節エレメントは、転写、翻訳またはRNA安定性を調節する宿主またはウイルスタンパク質と相互作用する。

【0092】

「レポーター分子」とは、核酸、アミノ酸または抗体を標識するのに用いられる化学的または生化学的成分である。レポーター分子には、放射性核種、酵素、蛍光剤、化学発光剤、発色剤、基質、補助因子、阻害因子、磁気粒子及びその他の当分野で既知の成分がある。

【0093】

DNA配列に関する「RNA等価物」は、発生した窒素塩基チミンが全てウラシルに置換されていることと、糖のバックボーンがデオキシリボースではなくリボースから構成されていることを除いて、参照DNA配列と同一のヌクレオチド線形配列から構成されている。

【0094】

「サンプル」の語は、その最も広い意味で用いられる。MEMAPをコードする核酸若しくはその断片、またはMEMAP自体を含む疑いのあるサンプルは、体液、細胞から単離された細胞、染色体、細胞小器官または膜からの抽出物、細胞、溶解しているか基質に結合しているゲノムDNA、RNAまたはcDNA、組織、組織プリント等から構成され得る。

【0095】

「特異結合」または「特異的に結合する」の語は、タンパク質またはペプチド

と、アゴニスト、抗体、アンタゴニスト、小分子、任意の天然成分または合成結合成成分との間の相互作用を指す。この相互作用は、タンパク質の特定の構造（例えば抗原決定基即ちエピトープ）であって結合分子が認識するものが存在するか否かに依存していることを意味している。例えば、抗体がエピトープ「A」に対して特異的であれば、エピトープA即ち遊離の非標識A及び抗体を含む反応において、遊離の非標識Aを含むポリヌクレオチドの存在が、抗体に結合する標識Aの量を低減させることになる。

【0096】

「実質上精製された」の語は、自然環境から取り除かれ、或いは単離または分離された核酸またはアミノ酸配列であって、自然に会合するその他の構成エレメントの少なくとも約60%、好ましくは少なくとも約75%、最も好ましいのは少なくとも約90%が遊離しているものを指す。

【0097】

「置換」は、1若しくは数個のアミノ酸またはヌクレオチドを各々別のアミノ酸またはヌクレオチドに置換することを意味する。

【0098】

「基質」は、任意の好適な固体または半固体の支持体を指すものであって、膜、フィルタ、チップ、スライド、ウエハ、ファイバー、磁性非磁性ビーズ、ゲル、管、プレート、ポリマー、微細粒子、毛管が含まれる。基質は、壁、溝、ピン、チャンネル、孔等、様々な表面形態を有することができ、基質表面にはポリヌクレオチドやポリペプチドが結合する。

【0099】

「転写イメージ」は、所与の時間、条件での固有の細胞タイプまたは組織による遺伝子発現の集合的パターンを指す。

【0100】

「形質転換」は、外来性のDNAが宿主細胞に入り込み、宿主細胞を変化させるプロセスを表す。形質転換は、当分野で知られている種々の方法に従って自然条件または人工条件下で生じ得るものであり、外来性の核酸配列を原核または真核宿主細胞に挿入する任意の既知の方法を基にし得る。形質転換の方法は、形質転

換する宿主細胞の種類によって選択する。限定するものではないが形質転換方法には、ウイルス感染、電気穿孔法（エレクトロポレーション）、熱ショック、リポフェクション及び微粒子照射を用いる方法がある。「形質転換された」細胞の語には、限られた時間内に挿入されたDNAやRNAを発現するような一時的に形質転換された細胞のみならず、安定的に形質転換された細胞であってその中に挿入されたDNAが自律的に複製するプラスミドとして或いは宿主の染色体の一部として複製可能であるものも含まれる。

【0101】

本明細書中で用いられる「遺伝形質転換体」とは任意の有機体であり、限定するものではないが動植物を含み、有機体の1若しくは数個の細胞が、ヒトの関与によって、例えば当分野でよく知られている形質転換技術によって導入された異種核酸を有する。核酸の細胞への導入は、直接または間接的に、細胞の前駆物質に導入することによって、計画的な遺伝子操作によって、例えば微量注射法によって或いは組換えウイルスの導入によって行う。遺伝子操作の語は、古典的な交雑育種或いはin vitro受精を指すものではなく、組換えDNA分子の導入を指すものである。本発明に基づいて予期される遺伝形質転換体には、バクテリア、シアノバクテリア、真菌及び動植物がある。本発明の単離されたDNAは、当分野で知られている方法、例えば感染、形質移入、形質転換またはトランス接合によって宿主に導入することができる。本発明のDNAをこのような有機体に移入する技術はよく知られており、前出のSambrookら（1989）等の参考文献に与えられている。

【0102】

特定の核酸配列の「変異体」は、核酸配列1本全部の長さに対して特定の核酸配列と少なくとも40%の配列相同性を有する核酸配列であると定義する。その際、デフォルトパラメータに設定した「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.9（1999年5月7日）と共にblastnを用いる。このような核酸対は、所定の長さに対して、例えば少なくとも50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%またはそれ以上の相同性を示し得る。或る変異体は、例えば「対立遺伝子」変異体（前述）、「スプライス」変異体、「種」変異体または「多型

」変異体として説明し得る。スプライス変異体は参照分子とかなりの相同性を有し得るが、mRNAプロセッシング中のエキソンの交互スプライシングによって通常多数の或いは僅かな数のポリヌクレオチドを有することになる。対応するポリペプチドは、追加機能ドメインを有するか或いは参照分子に存在するドメインが欠落していることがある。種変異体は、種相互に異なるポリヌクレオチド配列である。結果的に生じるポリペプチドは通常、相互にかなりのアミノ酸相同性を有する。多型変異体は、与えられた種の個体間で特定の遺伝子のポリヌクレオチド配列が異なる。また、多型変異体は、1つのヌクレオチド塩基によってポリヌクレオチド配列が変化する「一塩基多型」(SNP)を含み得る。SNPの存在は、例えば特定の個体群、病状または病状性向を示し得る。

【0103】

特定のポリペプチド配列の「変異体」は、ポリペプチド配列の1本の長さ全体で特定のポリペプチド配列に対して少なくとも40%の相同性を有するポリペプチド配列として画定される。ここで、デフォルトパラメータに設定した「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.9(1999年5月7日)を用いてblastpを実行する。このようなポリペプチド対は、所定の長さに対して、例えば少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%またはそれ以上の相同性を示し得る。

【0104】

発明

本発明は、新規な膜関連タンパク質(MEMAP)、MEMAPをコードするポリヌクレオチド、及び、細胞増殖異常及び自己免疫/炎症性疾患の診断、治療並びに予防にこれらの配列を利用する方法の発見に基づくものである。

【0105】

表1は、MEMAPをコードする完全長のヌクレオチド配列の構築に用いたIncyteクローンを示す。列1及び列2は、ポリペプチド及びポリヌクレオチドの配列番号(SEQ ID NO)を各々示している。列3はIncyteクローンのクローンIDを示しており、各MEMAPをコードする核酸はここで同定されたものである。列4はcDNAライブラリを示しており、列3のクローンはここから単離したものである。列5

は、Incyteクローン及びこれに対応するcDNAライブラリを示している。cDNAライブラリが示されていないIncyteクローンは、プールされているcDNAライブラリから得られたものである。列5のIncyteクローンを用いて各MEMAPのコンセンサヌクレオチド配列を構築した。列5のIncyteクローンは、ハイブリダイゼーション技術における断片として有用である。

【0106】

表2の列は、本発明の各ポリペプチドの様々な特性を示している。列1は配列番号 (SEQ ID NO) を、列2は各ポリペプチド中のアミノ酸残基の数を、列3は潜在的リン酸化部位を、列4は潜在的グリコシル化部位を、列5はサイン (signature) 配列及びモチーフを有するアミノ酸残基を、列6はBLAST分析によって同定された相同配列、列7は分析方法と場合によってはその分析方法が利用できる検索可能なデータベースを示している。列7の分析方法を用いて、配列相同性及びタンパク質モチーフから各ポリペプチドの特徴付けを行った。

【0107】

表3の列は、組織特異性と、MEMAPをコードするヌクレオチド配列に関係がある疾患、障害または症状とを示している。表3の列1はヌクレオチドの配列番号を、列2は列1のヌクレオチド配列の断片を示している。これらの断片は、例えば配列番号38乃至74を同定し、配列番号38乃至74と関連するポリヌクレオチド配列とを区別するためのハイブリダイゼーションまたは増幅の技術において有用である。列3は、MEMAPを発現する組織カテゴリーを組織全体に対するMEMAP発現割合として示している。列4は、MEMAPを発現する組織に関連する疾患、障害または症状を、MEMAPを発現する組織全体に対する割合として示している。列5は、各cDNAライブラリをサブクロニングするために用いたベクターを示している。神経組織における配列番号41、配列番号48及び配列番号56の発現、胃腸組織における配列番号52、配列番号65及び配列番号74の発現、造血/免疫組織における配列番号55の発現は、特筆すべきである。

【0108】

表4の列では、cDNAライブラリの作製に用いた組織の説明を示す。MEMAPをコードするcDNAのクローンは、このcDNAライブラリから単離したものである。列1

は、ヌクレオチドの配列番号を、列2はクローン単離源であるcDNAライブラリを、列3は列2のcDNAライブラリに関連する組織の採取源その他の書誌的情報を示している。

【0109】

配列番号38は、77.9～86.0センチモルガンの間隔内で染色体4に、132.7～144.4センチモルガンの間隔内で染色体6に、89.4～103.7センチモルガンの間隔内で染色体14にマッピングする。染色体4の77.9～86.0センチモルガンの間隔には、デオキシシチジンキナーゼ欠失に関連する遺伝子も含まれる。染色体6の132.7～144.4センチモルガンの間隔には、ペルオキシソーム病及び白血病に関連する遺伝子も含まれる。染色体14の89.4～103.7センチモルガンの間隔には、脊髄小脳失調及びプロテアーゼインヒビター欠失に関連する遺伝子も含まれる。配列番号39は、236.2～269.5センチモルガンの間隔内で染色体2に、94.4～97.4センチモルガンの間隔内で染色体Xにマッピングする。染色体2の236.2～269.5センチモルガンの間隔には、クリグラー ナジャー症候群、小口病及びoxaolis Iに関連する遺伝子も含まれる。染色体Xの94.4～97.4センチモルガンの間隔には、シャルコー マリー ツース病、X連鎖重症複合免疫不全、サラセミア / 精神遅滞症候群、メンケス症候群及びコロイデレミアに関連する遺伝子も含まれる。配列番号42は、218.2～232.0センチモルガンの間隔内で染色体1にマッピングする。この間隔には、家族性肥大性心筋症、悪性高熱症及び低カリウム血性周期性麻痺に関連する遺伝子も含まれる。配列番号44は、136.4～145.8センチモルガンの間隔内で染色体7に、28.0～32.9センチモルガンの間隔内で染色体14に、71.5～73.7センチモルガンの間隔内で染色体14にマッピングする。染色体7の136.4～145.8センチモルガンの間隔には、ジホスホグリセリン酸ムターゼ欠乏症に関連する遺伝子も含まれる。配列番号60は、167.6～184.0センチモルガンの間隔内で染色体7に、50.0～59.0センチモルガンの間隔内で染色体14にマッピングする。配列番号63は、101.0～125.8センチモルガンの間隔内で染色体8に、132.4～135.1センチモルガンの間隔内で染色体8にマッピングする。配列

番号67は、145.3～146.4センチモルガンの間隔内で染色体4にマッピングする。

【0110】

本発明には、MEMAPの変異体も含まれる。好適なMEMAPの変異体のアミノ酸配列は、MEMAPアミノ酸配列と少なくとも約80%、約90%、または約95%もの一致率を有し、MEMAPの機能的若しくは構造的特徴を少なくとも1つ有するような変異体である。

【0111】

本発明には、MEMAPをコードするポリヌクレオチドも含まれる。一実施例では、本発明には、MEMAPをコードする配列番号38乃至74を含む群から選択された配列を有するポリヌクレオチド配列が含まれている。配列表に示したような配列番号38乃至74のポリヌクレオチド配列は、配列表に示されているように等価RNA配列と同等の価値を有しているが、窒素塩基チミンの出現はウラシルに置換され、糖のバックボーンはデオキシリボースではなくシリボースから構成されている。

【0112】

本発明には、MEMAPをコードするポリヌクレオチド配列の変異配列も含まれる。具体的には、そのようなポリヌクレオチド配列の変異配列は、MEMAPをコードするポリヌクレオチド配列と少なくとも約70%、或いは少なくとも約85%、または少なくとも約95%もの一致率を有する。本発明の或る実施態様では、配列番号38乃至74からなる群から選択されたアミノ酸配列と少なくとも約70%、或いは少なくとも約85%、または少なくとも約95%もの一致率を有するような配列番号38乃至74からなる群から選択された配列を有するポリヌクレオチド配列の変異配列を含む。上記の任意のポリヌクレオチドの変異体は、MEMAPの機能的若しくは構造的特徴を少なくとも1つ有するアミノ酸配列をコードし得る。

【0113】

当業者であれば、遺伝暗号の縮重の結果、MEMAPをコードする多数のポリヌクレオチド配列（既知の遺伝子または天然の遺伝子のポリヌクレオチド配列と最低

限の類似性しか有しないポリヌクレオチド配列もある)を産出し得ることは理解できよう。従って本発明には、可能コドン選択に基づく組合せの選択によって産出し得るようなありとあらゆる可能性のあるポリヌクレオチド配列変異体を網羅し得る。これらの組合せは、天然のMEMAPのポリヌクレオチド配列に適用されるような標準トリプレット遺伝暗号を基に作られるものであり、このような変異は全て明確に開示されているものと考えられる。

【0114】

MEMAP及びその変異体をコードするヌクレオチド配列は通常、好適に選択されたストリンジェントな条件下で天然のMEMAPのヌクレオチド配列とハイブリダイズ可能であるが、MEMAPまたはその誘導体であって実質上異なるコドンの使用方法があるもの、例えば天然に存在しないコドンの封入があるものをコードするヌクレオチド配列を作り出すことは有益であろう。宿主が特定のコドンを利用する頻度に基づいて、特定の真核又は原核宿主に発生するペプチドの発現率を高めるようにコドンを選択することが可能である。コードされたアミノ酸配列を変えることなくMEMAP及びその誘導体をコードするヌクレオチド配列を実質上変更する別の理由には、天然の配列から作製される転写物より好ましい、例えば半減期が長いなどの特性を有するRNA転写物の作製がある。

【0115】

本発明には、MEMAP、MEMAP誘導体及びこれらの断片をコードするDNA配列またはそれらの断片を完全に合成化学によって作製することも含まれる。作製後、当分野でよく知られている試薬を用いて、この合成配列を任意の様々な入手可能な発現ベクター及び細胞系中に挿入し得る。更に、合成化学を用いてMEMAPまたはその任意の断片をコードする配列に突然変異を誘導し得る。

【0116】

更に本発明には、種々のストリンジェントな条件下で、請求項に記載のポリヌクレオチド配列、特に配列番号38乃至74で示される配列及びそれらの断片にハイブリダイズ可能なポリヌクレオチド配列も含まれる(Wahl, G.M. and S.L. Berger (1987) *Methods Enzymol.* 152:399-407、Kimmel, A.R. (1987) *Methods Enzymol.* 152:507-511.等を参照)。アニーリング条件及び洗浄条件を含めた八

イブリダイゼーション条件は、「定義」の項に記載されている。

【0117】

DNAシーケンシングの方法は当分野でよく知られており、DNAシーケンシング方法を用いて本発明の任意の実施例を実施し得る。DNAシーケンシング方法には酵素を用いることができ、例えばDNAポリメラーゼIのクレノウ断片、SEQUENASE (US Biochemical, Cleveland OH)、Taqポリメラーゼ (PE Biosystems, Foster City CA)、熱安定性T7ポリメラーゼ (Amersham, Pharmacia Biotech, Piscataway NJ) を用いることができる。或いは、例えばELONGASE増幅システム (Life Technologies, Gaithersburg MD) において見られるように、ポリメラーゼと校正エキソヌクレアーゼを併用することができる。好適には、MICROLAB2200液体転移システム (Hamilton, Reno, NV)、PTC200サーマルサイクラー (MJ Research, Watertown MA) 及びABI CATALYST 800サーマルサイクラー (PE Biosystems) 等の装置を用いて配列の準備を自動化する。次に、ABI 373 或いは 377 DNAシーケンシングシステム (PE Biosystems)、MEGABACE 1000 DNAシーケンシングシステム (Molecular Dynamics, Sunnyvale CA) または当分野でよく知られている他の方法を用いてシーケンシングを行う。結果として得られた配列を当分野でよく知られている種々のアルゴリズムを用いて分析する。(Ausubel, F.M. (1997) Short Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York NY, unit 7.7、Meyers, R.A. (1995) Molecular Biology and Biotechnology, Wiley VCH, New York NY, pp. 856-853.等を参照)。

【0118】

MEMAPをコードする核酸配列を、部分的ヌクレオチド配列を利用し且つ当分野でよく知られているPCR法をベースにした種々の方法を用いて伸長させ、プロモーター及び調節要素等の上流配列を検出することができる。例えば、使用し得る方法の1つである制限部位PCR法は、ユニバーサルプライマー及びネステッドプライマーを用いてクローニングベクター内のゲノムDNAから未知の配列を増幅する方法である (Sarkar, G. (1993) PCR Methods Applic 2:318-322等を参照)。別の方法に逆PCR法があり、これは広範な方向に伸長させたプライマーを用いて環状化した鋳型から未知の配列を増幅する方法である。鋳型は、既知のゲノム遺

伝子座及びその周辺の配列からなる制限断片から得る (Triglia, T.ら (1988) *Nucleic Acids Res* 16:8186等を参照)。第3の方法としてキャプチャPCR法があり、これはヒト及び酵母菌人工染色体DNAの既知の配列に隣接するDNA断片をPCR増幅する方法に關与している (Lagerstrom, M.ら (1991) *PCR Methods Applic* 1:111-119等を参照)。この方法では、PCRを行う前に多重制限酵素の消化及び連結反応を用いて未知の配列領域内に組換え二本鎖配列を挿入することが可能である。また、未知の配列を検索するために用い得る別の方法については当分野で知られている。(Parker, J.D.ら (1991) *Nucleic Acids Res.* 19:3055-3060等を参照)。更に、PCR、ネステッドプライマー及びプロモーターファインダーライブラリ (Clontech, Palo Alto CA) を用いてゲノムDNAをウォーキングすることができる。この手順は、ライブラリをスクリーニングする必要がなく、イントロン/エキソン接合部を見つけるのに有用である。全てのPCRベースの方法に対して、市販されているソフトウェア、例えばOLIGO 4.06プライマー分析ソフトウェア (National Biosciences, Plymouth MN) 或いは別の好適なプログラムを用いて、長さが約22~30ヌクレオチド、GC含有率が約50%以上、温度約68~72で鋳型に対してアニーリングするようにプライマーを設計し得る。

【0119】

完全長cDNAをスクリーニングする際は、より大きなcDNAを含むようにサイズ選択したライブラリを用いるのが好ましい。更に、ランダムに初回抗原刺激を受けたライブラリは、しばしば遺伝子の5'領域を有する配列を含み、オリゴd(T)ライブラリが完全長cDNAを作製できない状況に対して好適である。ゲノムライブラリは、5'非転写調節領域への配列の伸長に有用となり得る。

【0120】

市販されているキャピラリー電気泳動システムを用いて、シーケンシングまたはPCR産物のサイズを分析し、またはそのヌクレオチド配列を確認することができる。具体的には、キャピラリーシーケンシングは、電気泳動による分離のための流動性ポリマーと、4つの異なるヌクレオチドに特異的であるような、レーザーで活性化される蛍光色素と、放出された波長の検出に用いるCCDカメラとを有し得る。出力/光の強度は、適切なソフトウェア (PE Biosystems社のGENOTYP

ER、SEQUENCE NAVIGATOR等)を用いて電気信号に変換し得る。サンプルのロードからコンピュータ分析及び電子データ表示までの全プロセスがコンピュータ制御可能である。キャピラリー電気泳動法は、特定のサンプルに少量しか存在しないようなDNA小断片のシーケンシングに特に適している。

【0121】

本発明の別の実施例では、MEMAPをコードするポリヌクレオチド配列またはその断片を、適切な宿主細胞内でMEMAP、MEMAPの断片またはその機能的等価物を発現させるような組換えDNA分子内でクローニングし得る。遺伝暗号固有の宿重に起因して実質的同一或いは機能的等価のアミノ酸配列をコードするような別のDNA配列を作製し、MEMAPの発現に利用し得る。

【0122】

種々の目的(限定するものではないが遺伝子産物のクローニング、プロセッシング、発現の調節を含む)のために、MEMAPコード化配列を変えるための、当分野で通常知られている方法を用いて、本発明のヌクレオチド配列を組み換えることが可能である。遺伝子断片及び合成オリゴヌクレオチドのランダムなフラグメンテーション及びPCR再アセンブリによるDNAシャッフリングを用い、ヌクレオチド配列を組み換えることが可能である。例えば、オリゴヌクレオチド媒介定方向突然変異誘導を利用して、新規な制限部位の生成、グリコシル化パターンの変更、コドン優先の変更、スプライス変異体の生成等を行う突然変異を導入し得る。

【0123】

本発明のヌクレオチドは、MolecularBreeding (Maxygen Inc., Santa Clara CA、米国特許第5,837,458号、Chang, C.-C.ら (1999) Nat. Biotechnol. 17:793-797、Christians, F.C.ら (1999) Nat. Biotechnol. 17:259-264、Cramer, A.ら (1996) Nat. Biotechnol. 14:315-319 に記載)等のDNAシャッフリング技術の対象となり、MEMAPの生物学的特性、例えば生物活性、酵素力、或いは他の分子や化合物との結合力等を変更または向上させ得る。DNAシャッフリングは、遺伝子断片のPCR媒介再組換えを用いて遺伝子変異体のライブラリを生成するプロセスである。ライブラリはその後、その遺伝子変異体を所望の特性に同定するような選択またはスクリーニングにかける。次にこれらの好適な変異体をプールし

、更に反復してDNAシャッフリング及び選択/スクリーニングを行ってもよい。このように、遺伝の多様性は「人為的」品種改良及び急速な分子の進化を経て創生される。例えば、ランダムポイント突然変異を有する単一の遺伝子の断片を再結合し、スクリーニングし、その後所望の特性が最適化されるまでシャッフリングすることができる。或いは、所定の遺伝子を同種または異種のいずれかから得た同一遺伝子ファミリーの相同遺伝子と再結合し、それによって天然に存在する複数の遺伝子の遺伝多様性を、指図された制御可能な方法で最大化させることができる。

【0124】

別の実施例によれば、当分野でよく知られている化学的方法を用いて、MEMAPをコードする配列の全部或いは一部を合成し得る (Caruthers, M.H.ら (1980) *Nucleic Acids Symp. Ser 7:215-223*, Horn, T.ら (1980) *Nucleic Acids Symp. Ser. 7:225-232*等を参照)。或いは、化学的方法を用いてMEMAPそれ自体またはその断片を合成し得る。例えば、種々の液相または固相技術を用いてペプチド合成を行うことができる (Creighton, T. (1984) *Proteins, Structures and Molecular Properties*, WH Freeman, New York NY, pp. 55-60, Roberge, J.Y. ら (1995) *Science 269:202-204*等を参照)。自動合成はABI 431Aペプチドシンセサイザ (Perkin Elmer) を用いて達成し得る。更にMEMAPのアミノ酸配列またはその任意の一部は、直接合成する間及び/または他のタンパク質から得た配列またはその任意の一部と結合する間に変更し、変異型ポリペプチドを生成し得る。

【0125】

ペプチドは、分離用高速液体クロマトグラフィーを用いて実質上精製し得る (Chiez, R.M.and F.Z. Regnier (1990) *Methods Enzymol. 182:392-421*等を参照)。合成ペプチドの組成は、アミノ酸分析またはシーケンシングによって確認することができる (前出のCreighton, pp.28-53等を参照)。

【0126】

生物学的に活性なMEMAPを発現するために、MEMAPをコードするヌクレオチド配列またはその誘導体を好適な発現ベクターに挿入することができる。好適な発現ベクターとは即ち好適な宿主内で挿入されたコーディング配列の転写及び翻訳の

調節に必要な要素を含むベクターである。必要な要素には、ベクター及びMEMAPをコードするポリヌクレオチド配列におけるエンハンサー、構成型及び発現誘導型プロモーター、5'及び3'の非翻訳領域などの調節配列がある。このような要素は、長さ及び特異性が様々である。固有開始シグナルを用いて、MEMAPをコードする配列をより効果的に翻訳することが可能もある。このようなシグナルには、ATG開始コドンと、コザック配列などの近傍の配列が含まれる。MEMAPをコードする配列及びその開始コドン、上流の調節配列が好適な発現ベクターに挿入された場合は、更なる転写調節シグナルや翻訳調節シグナルは必要なくなるであろう。しかしながら、コーディング配列或いはその断片のみが挿入された場合は、インフレームのATG開始コドンを含む外来性の翻訳調節シグナルが発現ベクターに含まれるようにすべきである。外来性の翻訳要素及び開始コドンは、様々な天然物及び合成物を起源とし得る。発現の効率は、用いられる特定の宿主細胞系に好適なエンハンサーを包含することによって高めることができる (Scharf, D. ら (1994) *Results Probl. Cell Differ.* 20:125-162.等を参照)。

【0127】

当業者によく知られている方法を用いて、MEMAPをコードする配列と、好適な転写及び翻訳調節要素とを含む発現ベクターを構築し得る。この方法には、*in vitro*組換えDNA技術、合成技術及び*in vivo*遺伝子組換え技術がある (Sambrook, J. ら (1989) *Molecular Cloning. A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, Plainview NYの4, 8, 16-17章、Ausubel, F.M. ら. (1995) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York NYの9, 13, 16章等を参照)。

【0128】

種々の発現ベクター/宿主系を利用して、MEMAPをコードする配列を保持及び発現し得る。限定するものではないがこのような発現ベクター/宿主系には、組換えバクテリオファージ、プラスミドまたはコスミドDNA発現ベクターで形質転換させた細菌や、酵母菌発現ベクターで形質転換させた酵母菌や、ウイルス発現ベクター (例えばバキュロウイルス) に感染した昆虫細胞系や、ウイルス発現ベクター (例えばカリフラワーモザイクウイルスCaMVまたはタバコモザイクウイル

スTMV)または細菌発現ベクター(例えばTiまたはpBR322プラスミド)で形質転換させた植物細胞系、動物細胞系などの微生物等がある(前出のSambrook、前出のAusubel、Van Heeke, G. and S.M. Schuster (1989) J. Biol. Chem. 264:5503-5509、Bitter, G.A.ら (1987) Methods Enzymol. 153:516-544; Scorer, C.A.ら (1994) Bio/Technology 12:18 1-184; Engelhard, E.K.ら (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3224-3227、Sandig, V.ら (1996) Hum. Gene Ther. 7:1937-1945、タカマツ, N. (1987) EMBOJ. 6:307-311、Coruzzi, G.ら (1984) EMBOJ. 3:1671-1680、Broglie, R.ら (1984) Science 224:838-843、Winter, J.ら (1991) Results Probl. Cell Differ. 17:85-105、『マグローヒル科学技術年鑑』(The McGraw Hill Yearbook of Science and Technology) (1992) McGraw Hill New York NY, pp.191-196、Logan, J. and T. Shenk (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:3655-3659、Harrington, J.J.ら (1997) Nat. Genet. 15:345-355等を参照)。レトロウイルス、アデノウイルス、ヘルペスウイルスまたはワクシニアウイルス由来の発現ベクターまたは種々の細菌性プラスミド由来の発現ベクターを用いて、ポリヌクレオチド配列を標的器官、組織または細胞集団へ輸送することができる(Di Nicola, M.ら (1998) Cancer Gen. Ther. 5(6):350-356、Yu, M.ら (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90(13):6340-6344、Buller, R.M.ら (1985) Nature 317(6040):813-815; McGregor, D.P.ら (1994) Mol. Immunol. 31(3):219-226、Verma, I.M. and N. Somia (1997) Nature 389:239-242等を参照)。本発明は、使用する宿主細胞によって限定されるものではない。

【0129】

細菌系では、MEMAPをコードするポリヌクレオチド配列の使用目的に応じて多数のクローニングベクター及び発現ベクターを選択し得る。例えば、MEMAPをコードするポリヌクレオチド配列の日常的なクローニング、サブクローニング及び増殖には、PBLUESCRIPT (Stratagene, La Jolla CA)またはPSPORT 1 プラスミド (Life Technologies) などの多機能大腸菌ベクターを用いることができる。MEMAPをコードする配列の、ベクターの多数のクローニング部位への連結反応によって、lacZ 遺伝子が破壊され、組換え分子を含む形質転換された細菌を同定する

ための比色スクリーニング法が可能となる。更にこれらのベクターは、クローニングされた配列における *in vitro* 転写、ジデオキシのシーケンシング、ヘルパーファージによる一本鎖の救出、入れ子状態の欠失の生成にも有用であろう (Van Heeke, G. and S.M. Schuster (1989) J. Biol. Chem. 264:5503-5509. 等を参照)。多量のMEMAPが必要な場合、例えば抗体を生成する場合などには、MEMAPの発現をハイレベルで誘導するベクターが使用できる。例えば、強力な誘導性のT5またはT7バクテリオファージプロモーターを含むベクターを使用し得る。

【0130】

酵母の発現系を使用してMEMAPの産物を生成し得る。因子、アルコールオキシダーゼ、PGHプロモーター等の構成型或いは誘導型のプロモーターを含む多数のベクターが、酵母菌サッカロミセス - セレビジエまたは *Pichia pastoris* に使用可能である。更に、このようなベクターは、発現したタンパク質を分泌或いは細胞内への保持のいずれかに誘導し、安定した増殖のために外来配列の宿主ゲノムへの組込みを可能にする (前出のAusubel (1995)、前出のBitter、前出のScorer等を参照)。

【0131】

植物系を使用してMEMAPを発現することも可能である。MEMAPをコードする配列の転写は、ウイルスプロモーター、例えば単独或いはTMV (タカマツ, N. (1987) EMBO J 6:307-311) 由来のオメガリーダー配列と組み合わせて用いられるようなCaMV由来の35S及び19Sプロモーターによって促進される。或いは、RUBISCOの小サブユニット等の植物プロモーターまたは熱ショックプロモーターを用いてもよい (前出のCoruzzi、前出のBroglie、前出のWinter等を参照)。これらの構成物は、直接DNA形質転換または病原体を媒介とする形質移入によって、植物細胞内に導入可能である (『マグローヒル科学技術年鑑』 (The McGraw Hill Yearbook of Science and Technology) (1992) McGraw Hill New York NY, pp.191-196 等を参照)。

【0132】

哺乳動物細胞においては、多数のウイルスベースの発現系を利用し得る。発現ベクターとしてアデノウイルスを用いる場合、MEMAPをコードする配列は、後発

プロモーター及び3連リーダー配列からなるアデノウイルス転写/翻訳複合体に連結反応され得る。可欠E1またはE3領域へウイルスのゲノムを挿入し、宿主細胞でMEMAPを発現する感染ウイルスを得ることが可能である (Logan, J. and T. Shenk (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. 81:3655-3659等を参照)。更に、ラウス肉腫ウイルス (RSV) エンハンサー等の転写エンハンサーを用いて、哺乳動物宿主細胞における発現を増大させ得る。SV40またはEBVをベースにしたベクターを用いてタンパク質を高レベルで発現させることもできる。

【0133】

ヒト人工染色体 (HAC) を用いて、プラスミドに含まれ且つプラスミドから発現するものより大きなDNAの断片を輸送することもできる。治療目的のために約6 kb ~ 10 MbのHACを作製し、従来の輸送方法 (リポソーム、ポリカチオンアミノポリマーまたはベシクル) で供給する (Harrington, J.J. ら (1997) Nat Genet. 15:345-355.等を参照)。

【0134】

長期にわたり哺乳動物系内で組換えタンパク質を産出するためには、株化細胞内でのMEMAPの安定発現が望ましい。例えば、発現ベクターであって複製及び/または内在性発現因子のウイルス起源を含むものと、同一或いは別のベクター上の選択可能マーカ―遺伝子とを用いて、MEMAPをコードする配列を細胞株に形質転換することが可能である。ベクターの導入後、選択培地に移す前に強化培地で約1 ~ 2日間細胞を増殖させることができる。選択可能マーカ―の目的は選択培地への抵抗性を与えることであり、選択可能マーカ―が存在することにより、導入された配列をうまく発現するような細胞の成長及び回収が可能となる。安定的に形質転換された細胞の耐性クローンは、その細胞型に適した組織培養技術を用いて増殖可能である。

【0135】

任意の数の選択系を用いて、形質転換細胞株を回収できる。限定するものではないがこのような選択系には、tk^r単細胞のために用いられるヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子と、apr^r細胞のために用いられるアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ遺伝子がある (Wigler, M. ら (1977) Cell 11:223-2

32、Lowy, I. ら (1980) Cell 22:817-823等を参照)。また、選択の基礎として代謝拮抗物質、抗生物質或いは除草剤への耐性を用いることができる。例えばdhfrはメトトレキセートに対する耐性を与え、neoはアミノグリコシッドネオマイシン及びG-418に対する耐性を与え、alsはクロルスルフロンに対する耐性を、patはホスフィノトリシンアセチルトランスフェラーゼに対する耐性を各々与える (Wigler, M. ら (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:3567-3570、Colbere-Garapin, F. ら (1981) J. Mol. Biol. 150:1-14 等を参照)。この他の選択可能遺伝子、例えば、代謝のための細胞要求を変えるtrpB及びhisDは、文献に記載されている (Hartman, S.C. and R.C. Mulligan (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8047-8051等を参照)。可視マーカー、例えばアノトシアニン、緑色蛍光タンパク質 (GFP; Clontech)、グルクロニダーゼ及びその基質 グルクロニド、またはルシフェラーゼ及びその基質ルシフェリン等を用いてもよい。これらのマーカーを用いて、トランスフォーマントを特定するだけでなく、特定のベクター系に起因する一過性或いは安定したタンパク質発現を定量することが可能である (Rhodes, C.A. (1995) Methods Mol. Biol. 55:121-131等を参照)。

【0136】

マーカー遺伝子発現の存在 / 不存在によって目的の遺伝子の存在が示唆されても、その遺伝子の存在及び発現の確認が必要な場合もある。例えば、MEMAPをコードする配列がマーカー遺伝子配列内に挿入された場合、MEMAPをコードする配列を含む形質転換細胞は、マーカー遺伝子機能の欠落により同定することが可能である。または単一プロモーター制御下で、MEMAPをコードする配列とタンデムにマーカー遺伝子を配置することも可能である。誘導または選択に応答したマーカー遺伝子の発現は通常、タンデム遺伝子の発現も示す。

【0137】

通常は、当業者によく知られている種々の方法を用いて、MEMAPをコードする核酸配列を含み且つMEMAPを発現する宿主細胞を同定することが可能である。限定するものではないが当業者によく知られている方法には、DNA-DNA或いはDNA-RNAハイブリダイゼーション、PCR法、核酸或いはタンパク質の検出及び / または定量を行うための膜系、溶液ベース或いはチップベースの技術を含むタンパク質

バイオアッセイまたはイムノアッセイ技術がある。

【0138】

特異的ポリクローナル抗体または特異的モノクローナル抗体を用いてMEMAPの発現の検出及び計測を行うための免疫学的方法は、当分野で公知である。このような技術の例としては、酵素に結合したイムノソルベントアッセイ (ELISA)、ラジオイムノアッセイ (RIA)、蛍光活性化細胞選別 (FACS) などが挙げられる。MEMAP上の2つの非干渉エピトープに反応するモノクローナル抗体を用いた、2部位モノクローナルベースのイムノアッセイ (two-site, monoclonal-based immunoassay) が好ましいが、競合結合アッセイも用いることもできる。これらのアッセイ及びこれ以外のアッセイは、当分野で公知である (Hampton, R. ら (1990) Serological Methods, a Laboratory Manual. APS Press, St Paul, MN, Sect. IV、Coligan, J. E. ら (1997) Current Protocols in Immunology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience, New York NY、Pound, J.D. (1998) Immunochemical Protocols, Humana Press, Totowa NJ等を参照)。

【0139】

多岐にわたる標識方法及び結合方法が当業者に既知であり、これらの方法は様々な核酸アッセイおよびアミノ酸アッセイに用い得る。MEMAPをコードするポリヌクレオチドに関連する配列を検出するための、標識されたハイブリダイゼーションプローブ或いはPCRプローブを産出する方法には、オリゴ標識化、ニックトランスレーション、末端標識化、または標識されたヌクレオチドを用いるPCR法がある。或いは、MEMAPをコードする配列またはその任意の断片を、mRNAプローブを産出するためのベクターにクローニングすることも可能である。このようなベクターは、当分野において知られており、市販もされており、T7、T3またはSP6等の好適なRNAポリメラーゼ及び標識されたヌクレオチドを加えて、*in vitro*でRNAプローブの合成に用いることができる。このような方法は、例えばAmersham Pharmacia Biotech、Promega (Madison WI)、U.S. Biochemical等から市販されている種々のキットを用いて実行することができる。検出を容易にするために用い得る好適なレポーター分子或いは標識には、基質、補助因子、インヒビター、磁気粒子のほか、放射性核種、酵素、蛍光剤、化学発光剤、発色剤等がある。

【0140】

MEMAPをコードするヌクレオチド配列を用いて形質転換した宿主細胞は、細胞培地からのタンパク質の回収及び発現に適した条件下で培養し得る。形質転換細胞から製造されたタンパク質が分泌されるか細胞内に留まるかは、使用される配列、ベクター、或いはその両者に依存する。当業者であれば理解し得るように、MEMAPをコードするポリヌクレオチドを含む発現ベクターを、原核細胞膜または真核細胞膜を透過するMEMAPの直接分泌を誘導するシグナル配列を含むように設計し得る。

【0141】

更に、宿主細胞株の選択は、挿入した配列の発現を調節する能力または発現したタンパク質を所望の形に処理する能力によって行い得る。限定するものではないがこのようなポリペプチドの修飾には、アセチル化、カルボキシル化、グリコシル化、リン酸化、脂質化及びアシル化がある。タンパク質の「プレプロ」または「プロ」形を切断するような翻訳後処理を利用して、タンパク質のターゲティング、折りたたみ及び/または活性を特定することも可能である。翻訳後の活性のための固有の細胞装置及び特徴のある機構を有する種々の宿主細胞（例えばCHO、HeLa、MDCK、MEK293、WI38等）は、American Type Culture Collection（ATCC, Bethesda, VA）から入手可能であり、外来タンパク質の正しい修飾及び処理を確実にするように選択し得る。

【0142】

本発明の別の実施例では、MEMAPをコードする天然の核酸配列、修飾核酸配列または組換え核酸配列を、上記任意の宿主系において融合タンパク質の翻訳をもたらす異種配列に連結反応させることができる。例えば、市販されている抗体を用いて認識可能な異種部分を含むキメラMEMAPタンパク質は、MEMAP活性阻害剤に対するペプチドライブラリのスクリーニングを促進し得る。また、異種タンパク質部分及び異種ペプチド部分も、市販されている親和性基質を用いて融合タンパク質の精製を促進し得る。限定されるものではないがこのような部分には、グルタチオンSトランスフェラーゼ（GST）、マルトース結合タンパク質（MBP）、チオレドキシン（Trx）、カルモジュリン結合ペプチド（CBP）、6-His、FLAG、c-m

yc、赤血球凝集素(HA)がある。GSTは固定化グルタチオン上で、MBPはマルトース上で、Trxはフェニルアルシンオキシド上で、CBPはカルモジュリン上で、そして6-Hisは金属キレート樹脂上で、同族の融合タンパク質の精製を可能にする。FLAG、c-myc及び赤血球凝集素(HA)は、これらのエピトープ標識を特異的に認識する市販されているモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体を用いて、融合タンパク質の免疫親和性精製を可能にする。また、融合タンパク質を遺伝子操作し、MEMAPが精製後に異種部分から切断され得るように、MEMAPコード配列と異種タンパク質配列の間にタンパク質分解切断部位を含めることもできる。融合タンパク質の発現及び精製方法は、前出のAusubel(1995)10章に記載されている。市販されている種々のキットを用いて融合タンパク質の発現及び精製を促進することもできる。

【0143】

本発明の更に別の実施例では、TNTウサギ網状赤血球可溶化液またはコムギ胚芽抽出系(Promega)を用いて、放射能標識したMEMAPの合成がin vitroで可能である。これらの系は、T7、T3またはSP6プロモーターと機能的に結合したタンパク質コード配列の転写及び翻訳を結合する。翻訳は、例えば³⁵Sメチオニンのような放射能標識したアミノ酸前駆体の存在下で起こる。

【0144】

本発明のMEMAPまたはその断片を用いて、MEMAPに特異結合する化合物をスクリーニングし得る。少なくとも1個から複数個の試験化合物を用いて、MEMAPへの特異結合をスクリーニングし得る。試験化合物の例としては、抗体、オリゴヌクレオチド、タンパク質(例えば受容体)または小分子が挙げられる。

【0145】

一実施例では、このように同定された化合物は、例えばリガンドまたはその断片などのMEMAPの天然リガンド、天然の基質、構造的または機能的な擬態性または自然結合パートナーに密接に関連している(Coligan, J.E.ら(1991) *Current Protocols in Immunology* 1(2)の5章等を参照)。同様にして化合物は、MEMAPが結合する天然受容体に関連し得るか或いは例えばリガンド結合部位などの少なくとも受容体の断片に密接に関連し得る。いずれの場合にも、化合物は既知の

技術を用いて合理的にデザインし得る。一実施例では、このような化合物に対するスクリーニングは、分泌タンパク質としてまたは細胞膜上のいずれかでMEMAPを発現する好適な細胞の生成に参与している。好適な細胞には、哺乳動物、酵母、ショウジョウバエまたは大腸菌からの細胞がある。MEMAPを発現する細胞またはMEMAPを含有する細胞膜断片を試験化合物と接触させ、MEMAPまたは化合物のいずれかの結合、刺激または阻害を分析する。

【0146】

アッセイは、試験化合物をポリペプチドに単純に試験結合し得る。ここで、結合は、フルオロフォア、放射性同位体、酵素抱合体またはその他の検出可能な標識により検出される。例えば、アッセイは少なくとも1つの試験化合物を溶液中でMEMAPと結合するか固体支持体に固定するかのいずれかのステップ及びMEMAPの化合物への結合を検出するステップを有し得る。或いはアッセイは、標識された競争相手の存在下で試験化合物の結合を検出または測定し得る。更にアッセイは、細胞遊離製剤、化学ライブラリまたは天然の生成混合物を用いて実行することができ、試験化合物は、溶液中で遊離させるか固体支持体に固定し得る。

【0147】

本発明のMEMAPまたはその断片を用いて、MEMAPの活性を調整する化合物をスクリーニングし得る。このような化合物には、アゴニスト、アンタゴニスト、或るいは部分的または逆アゴニスト等がある。一実施例においては、MEMAPが少なくとも1つの試験化合物と結合しているような、MEMAPの活性を許容する条件下でアッセイが実行され、試験化合物存在下でのMEMAPの活性が試験化合物不存在下でのMEMAPの活性と比較される。試験化合物存在下でのMEMAPの活性の変化は、MEMAPの活性を調整する化合物を示す。或いは、試験化合物はMEMAPの活性に適した条件下で活性に適した条件下でMEMAPを含むin vitroまたは細胞遊離系と結合し、アッセイが実行される。これらアッセイのいずれかにおいて、MEMAPの活性を調整する試験化合物は間接的にそのようにすることができ、試験化合物と直接接触する必要がなくなる。少なくとも1個から複数個の試験化合物をスクリーニングし得る。

【0148】

別の実施例では、MEMAPまたはその哺乳類同族体をコードするポリヌクレオチドは、胚幹（ES）細胞において相同的組換えを用いて動物モデル系内で「ノックアウト」される。このような技術は当技術分野において公知であり、ヒト疾病の動物モデルの生成に有用である（米国特許第5,175,383号及び第5,767,337号等を参照）。例えば129/SvJ株化細胞等のマウスES細胞は、初期のマウス胎仔に由来し、培養液中で成長する。ES細胞は、ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子等のマーカー遺伝子により分裂させた対象遺伝子（gene of interest）を含むベクターを用いて形質転換される（neo: Capecchi, M.R. (1989) Science 244:1288-1292）。ベクターは、相同的組換えにより宿主ゲノムの対応する領域に統合される。或いは、組織特異的または発達段階特異的な様式で対象遺伝子をノックアウトするCre-loxP系を用いて相同的組換えが発生する（Marth, J.D. (1996) Clin. Invest. 97:1999-2002; Wagner, K.U. ら (1997) Nucleic Acids Res. 25:4323-4330）。形質転換されたES細胞を同定し、例えばC57BL/6マウス系統から採取したマウス細胞胚盤胞に微量注入する。胚盤胞を偽妊娠種雌に外科的に導入し、結果として得られるキメラ子孫の遺伝形質を決め、これを繁殖させてヘテロ接合性系統またはホモ接合性系統を生成する。このようにして産出した遺伝子導入動物は、潜在的治療薬または毒性薬剤を用いて試験し得る。

【0149】

MEMAPをコードするポリヌクレオチドは、ヒト胚盤胞由来のES細胞における *in vitro* でも操作し得る。ヒトES細胞は、内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細胞タイプを含む少なくとも8つの別々の細胞系統に分化する可能性を有する。この細胞系統は、例えば神経細胞、造血系統及び心筋細胞に分化する（Thomson, J.A. ら (1998) Science 282:1145-1147）。

【0150】

MEMAPをコードするポリヌクレオチドは、モデルヒト疾病への「ノックイン」ヒト化動物（ブタ）または遺伝子導入動物（マウスまたはラット）も生成し得る。ノックイン技術を用いて、MEMAPをコードするポリヌクレオチドの或る領域を動物ES細胞に注入し、注入された配列は動物細胞ゲノムに統合する。形質転換された細胞を胞胚に注入し、胞胚を上記のように移植する。ヒトの疾病の治療に関

する情報を得るために、遺伝子導入子孫または近交系について研究し、強力な医薬品を用いて遺伝子導入子孫または近交系を処理する。或いは、MEMAPを過剰発現させるべく例えばMEMAPを乳内に分泌するなどして同系交配させた哺乳動物は、タンパク質の簡便な源としても役立ち得る (Janne, J. ら (1998) *Biotechnol. Annu. Rev.* 4:55-74)。

【0151】

治療

MEMAPの領域と膜関連タンパク質間には、化学的及び構造的類似性、例えば配列及びモチーフとの関連における類似性が存在する。更にMEMAPの発現は、神経組織、胃腸組織、癌、細胞増殖及び自己免疫/炎症に密接に関連している。従ってMEMAPは、細胞増殖、自己免疫/炎症、神経疾患及び胃腸疾患において或る役割を果たすものと考えられる。MEMAPの発現または活性の増大に関連する疾患の治療においては、MEMAPの発現または活性を低下させることが望ましい。また、MEMAPの発現または活性の低下に関連する疾患の治療においては、MEMAPの発現または活性を増大させることが望ましい。

【0152】

従って、或る実施例において、MEMAPの発現または活性の低下に関連した疾患の治療または予防のために、患者にMEMAPまたはその断片や誘導体を投与することが可能である。限定するものではないがこのような疾患の例として細胞増殖異常が含まれ、その中には日光性角化症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、滑液包炎、硬変、肝炎、混合型結合組織病 (MCTD)、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性多血症、乾癬、原発性血小板血症と、腺癌、白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、肉腫、奇形癌を含む癌、具体的には副腎、膀胱、骨、骨髄、脳、乳房、頸部、胆嚢、神経節、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、副甲状腺、陰茎、前立腺、唾液腺、皮膚、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、子宮の癌等が含まれ、また及び自己免疫/炎症性疾患も含まれ、その中には後天性免疫不全症候群 (AIDS)、アジソン病、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー、強直性脊椎炎、アミロイド症、貧血、喘息、動脈硬化、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫多発性内分泌腺障害症 (APECED)、気管支炎、胆

囊炎、接触皮膚炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、肺気腫、リンパ球毒素性一時性リンパ球減少症、胎児赤芽球症、結節性紅斑、萎縮性胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、痛風、グレーブス病、橋本甲状腺炎、過好酸球増加症、過敏性大腸症候群、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋または心膜の炎症、変形性関節症、骨粗しょう症、膵炎、多発性筋炎、乾癬、ライター症候群、リウマチ様関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性アナフィラキシー、全身性紅斑性狼瘡、全身性硬化症、血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、ウェルナー症候群、癌の合併症、血液透析、体外循環、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染、寄生虫感染、原虫感染、寄生虫性感染、及び外傷が含まれ、また神経疾患も含まれ、その中には癲癇、虚血性脳血管障害、脳卒中、大脳新生物、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン病、痴呆、パーキンソン病及びその他の錐体外路障害、筋萎縮性側索硬化及びその他の運動ニューロン障害、進行性神経性筋萎縮症、色素性網膜炎、遺伝性運動失調、多発性硬化症及び他の脱髄疾患、細菌性及びウイルス性髄膜炎、脳膿瘍、硬膜下蓄膿症、硬膜外膿瘍、化膿性頭蓋内血栓性静脈炎、脊髄炎及び神経根炎、ウイルス性中枢神経系疾患と、クールー、クロイツフェルト・ヤコブ病及びゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群を含むプリオン病と、致死性家族性不眠症、神経系性栄養病及び代謝病、神経線維腫症、結節硬化症、小脳網膜血管芽腫、脳3叉神経血管症候群、精神薄弱及びその他の中枢神経系の発生障害、脳性麻痺、神経骨格異常症、自律神経系障害、脳神経障害、脊髄疾患、筋ジストロフィー及びその他の神経骨格疾患、末梢神経系障害、皮膚筋炎及び多発性筋炎と、遺伝性、代謝性、内分泌性及び中毒性ミオパシーと、重症筋無力症、周期性四肢麻痺と、感情障害、不安障害及び精神分裂病を含む精神病と、季節性障害(SAD)と、静座不能、健忘症、緊張病、糖尿病性ニューロパシー、錐体外路性終末欠陥症候群、ジストニー、分裂病性精神障害、帯状疱疹後神経痛、トゥーレット病、進行性核上麻痺、皮質基底核変性症(corticobasal degeneration)及び家族性前頭側頭性健忘症が含まれ、また胃腸疾患も含まれ、その中には嚥下障害、消化性食道炎、食道痙攣、食道狭窄、食道癌、消化不良、消化障害、胃炎、胃癌、食欲不振、悪心、嘔吐、胃不全麻痺、洞または幽門の浮腫、腹部アンギナ、胸焼け、胃腸炎、イレ

ウス、腸管感染、消化性潰瘍、胆石症、胆嚢炎、胆汁うっ滞、膵臓炎、膵臓癌、胆道疾患、肝炎、高ビリルビン血症、硬変症、肝臓の受動性うっ血、ヘパトーム、感染性大腸炎、潰瘍性大腸炎、潰瘍性直腸炎、クローン病、ホイップル病、マロリー ヴァイス症候群、結腸癌、結腸閉塞、過敏性腸症候群、短小腸症候群、下痢、便秘、胃腸出血及び後天性免疫不全症候群（AIDS）腸症、黄疸、肝性脳症、肝腎症候群、肝炎、肝脂肪症、血色素症、ウィルソン病、 α -1-アンチトリプシン欠損症、ライ症候群、原発性硬化性胆管炎、肝梗塞、門脈循環閉塞及び血栓、小葉中心壊死、肝臓紫斑病、肝静脈血栓、肝静脈閉塞症、子癇前症、子癇、妊娠時の急性脂肪肝、妊娠時の肝臓内胆汁うっ滞と、結節性再生及び腺腫、癌腫を含む肝癌が含まれる。

【0153】

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

【0154】

更に別の実施例では、実質的に精製されたMEMAPを含む成分を好適な医薬用担体と共に患者に投与して、限定するものではないが上記した疾患を含むMEMAPの発現または活性の低下に関連した疾患を治療または予防することも可能である。

【0155】

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

【0156】

更に別の実施例では、患者にMEMAPのアンタゴニストを投与して、MEMAPの発現または活性の増大に関連した疾患を治療または予防することが可能である。限定するものではないがこのような疾患の例には、上記した免疫系疾患、生殖障害、神経系疾患及び細胞シグナル伝達障害がある。一実施態様においては、アンタゴニストとして直接的に、或いはMEMAPを発現する細胞または組織に薬剤を輸送するターゲティングまたは輸送機構として間接的にMEMAPと特異結合する抗体を用

いることができる。

【0157】

別の実施例では、MEMAPをコードするポリヌクレオチドの相補体を発現するベクターを患者に投与して、限定するものではないが上記した疾患を含むMEMAPの発現または活性の増大に関連した疾患を治療または予防することも可能である。

【0158】

別の実施例では、本発明の任意のタンパク質、アンタゴニスト、抗体、アゴニスト、相補配列またはベクターを、別の好適な治療薬と組み合わせて投与することもできる。併用療法で用いる好適な治療薬は、当業者が従来 of 医薬原理に従ってを選択し得る。治療薬と組み合わせることにより、上記した種々の疾患の治療または予防に相乗効果をもたらし得る。この方法を用いることにより少量の各薬剤で医薬効果をあげることが可能となり、それによって副作用の可能性を低減し得る。

【0159】

MEMAPのアンタゴニストは、当分野で一般的に知られている方法を用いて製造し得る。具体的には、精製されたMEMAPを用いて抗体を作るか、治療薬のライブラリをスクリーニングして、MEMAPと特異結合するものを同定することが可能である。MEMAPの抗体も、当分野で一般的に知られている方法を用いて製造することが可能である。限定するものではないがこのような抗体には、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、一本鎖抗体、Fab断片及びFab発現ライブラリによって作られた断片が含まれ得る。中和抗体（即ち二量体の形成を阻害する抗体）は通常、治療用に好適である。

【0160】

抗体を産生するために、MEMAP、またはMEMAPの任意の断片またはオリゴペプチドであって免疫抗原性の特性を有するものを注入することによって、ヤギ、ウサギ、ラット、マウス、ヒト、その他を含む種々の宿主を免疫化することができる。宿主の種に応じて、種々のアジュバントを用いて免疫応答を高めることもできる。限定するものではないがこのようなアジュバントには、フロイントアジュバントと、水酸化アルミニウム等のミネラルゲルアジュバントと、リゾレシチン、

ブルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド、油性乳剤、キーホールリンペットヘモシニアン、ジニトロフェノール等の洗浄剤とがある。ヒトに用いられるアジュバントの中では、BCG（カルメット ゲラン杆菌）及びコリネバクテリウム パルヴムが特に好ましい。

【0161】

MEMAPに対する抗体を誘導するために用いるオリゴペプチド、ペプチドまたは断片は、少なくとも約5アミノ酸からなり、一般的には少なくとも約10アミノ酸からなるアミノ酸配列を有するものが好ましい。これらのオリゴペプチド、ペプチドまたは断片は、天然のタンパク質のアミノ酸配列の一部と同一であり且つ小さな天然の分子の全アミノ酸配列を含むことが望ましい。MEMAPアミノ酸の短い伸長部を別のタンパク質（例えばKLH）の配列と融合し、キメラ分子に対する抗体を産生し得る。

【0162】

MEMAPに対するモノクローナル抗体は、抗体分子を産生する任意の技術を用いて、培地内の連続した細胞株によって作製し得る。限定するものではないがこのような技術には、ハイブリドーマ技術、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術及びEBV-ハイブリドーマ技術がある（Kohler, G. ら. (1975) *Nature* 256:495-497、Kozbor, D. ら (1985) *J. Immunol. Methods* 81:31-42、Cote, R.J. ら (1983) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80:2026-2030、Cole, S.P. ら (1984) *Mol. Cell Biol.* 62:109-120等を参照）。

【0163】

更に、「キメラ抗体」を作製するために開発した技術、例えば好適な抗原特異性及び生物学的活性を有する分子を得るためのマウス抗体遺伝子のヒト抗体遺伝子へのスプライシングを用いることが可能である（Morrison, S.L. ら. (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855、Neuberger, M.S. ら (1984) *Nature* 312:604-608、タケダ, S. ら (1985) *Nature* 314:452-454等を参照）。或いは、一本鎖抗体を産生するために説明された技術を適用し、当分野で知られている方法を用いて、MEMAP特異性一本鎖抗体を産生し得る。関連特異性を有するガイデオタイプ組成が異なるような抗体を、ランダムな組合せの免疫グロブリンライ

ブラリからチェーンシャッフリングによって産生することもできる (Burton D.R. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10134-10137等を参照)。

【0164】

抗体の産生は、リンパ球集団における in vivo産生の誘導によって、或いは免疫グロブリンライブラリのスクリーニングまたは文献に開示されているような高特異結合試薬のパネルのスクリーニングによっても行い得る (Orlandi, R. ら (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 3833-3837、Winter, G. ら (1991) Nature 349:293-299等を参照)。

【0165】

MEMAPのための特異結合部位を有する抗体断片を産生することもできる。例えば、限定するものではないがこのような断片には、抗体分子のペプシン消化によって作製されるF(ab')₂断片と、F(ab')₂断片のジスルフィド架橋を減らすことによって作製されるFab断片とがある。或いは、Fab発現ライブラリを作製することによって、モノクローナルFab断片を所望の特異性と迅速且つ容易に同定することが可能となる (Huse, W.D. ら (1989) Science 256:1275-1281等を参照)。

【0166】

種々のイムノアッセイを用いてスクリーニングし、所望の特異性を有する抗体を同定することができる。確立された特異性を有するポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体の何れかを用いる免疫放射線アッセイまたは競合結合アッセイに対する数々のプロトコルは、当分野において公知である。このようなイムノアッセイは通常、MEMAPとその特異性抗体間の複合体形成の計測に關与している。2つの非干渉性MEMAPエピトープに反応するモノクローナル抗体を用いるような、2部位モノクローナルベースのイムノアッセイが一般に利用されるが、競合結合アッセイを利用してもよい (前出のPound)。

【0167】

ラジオイムノアッセイ技術と共に様々な方法、例えばスキャッチャード分析を用いて、MEMAPに対する抗体の親和性を評価し得る。親和性は結合定数Kaで表す。Kaは、平衡状態においてMEMAP抗体複合体のモル濃度を遊離抗体と遊離抗原のモル濃度で除した値であると定義する。ポリクローナル抗体は多様なMEMAPエピ

トープに対する親和性が不均一であり、ポリクローナル抗体試薬のために決定した K_a は、MEMAP抗体の平均親和性または結合活性を表す。モノクローナル抗体は特定のMEMAPエピトープに対して単一特異的であり、モノクローナル抗体試薬のために決定した K_a は、親和性の真の測定値を表す。 K_a 値が約 $10^9 \sim 10^{12}$ L/molの範囲にあるような高親和性抗体試薬は、MEMAP抗体複合体が激しい操作に耐えなければならないイムノアッセイに用いるのが好ましい。 K_a 値が約 $10^6 \sim 10^7$ L/molの範囲にあるような低親和性抗体試薬は、MEMAPが抗体から最終的に活性化状態で解離する必要がある免疫精製及び類似の処理に用いるのが好ましい (Catty, D. (1988) Antibodies, Volume I: A Practical Approach, IRL Press, Washington, DC、Liddell, J. E. and Cryer, A. (1991) A Practical Guide to Monoclonal Antibodies, John Wiley & Sons, New York NY)。

【0168】

ポリクローナル抗体試薬の抗体価及び結合活性を更に評価して、或る下流の適用例に対するこのような試薬の品質及び適性を決定することができる。例えば、少なくとも $1 \sim 2$ mg/ml、好ましくは $5 \sim 10$ mg/mlの特異抗体を含むポリクローナル抗体試薬は、MEMAP抗体複合体を沈殿させる必要がある処理において通常用いられる。抗体の特異性、抗体価、結合活性、様々な適用例における抗体の品質や使用に対する指針については、一般に入手可能である (前出のCatty、同Coliganらの文献等を参照)。

【0169】

本発明の別の実施例では、MEMAPをコードするポリヌクレオチド、MEMAPの任意の断片またはその相補配列を治療目的で使用することができる。ある実施形態では、MEMAPをコードする遺伝子のコード領域または調節領域に相補的な配列またはアンチセンス分子 (DNA、RNA、PNAまたは修飾されたオリゴヌクレオチド) により遺伝子発現の修飾を達成することができる。このような技術は既に当分野ではよく知られており、センスまたはアンチセンスオリゴヌクレオチドまたは大きな断片を、MEMAPをコードする配列のコード領域または制御領域に延在する様々な位置から設計することが可能である (Agrawal, S., ed. (1996) Antisense Therapeutics, Humana Press Inc., Totawa NJ等を参照)。

【0170】

治療に用いる場合、アンチセンス配列を好適な標的細胞に導入するのに好適な任意の遺伝子送達系を用いることができる。アンチセンス配列は、転写時に標的タンパク質をコードする細胞配列の少なくとも一部に相補的な配列を発現する発現プラスミドの形で細胞内に輸送することが可能である (Slater, J.E. ら (1998) *J. Allergy Clin. Immunol.* 102(3):469-475、Scanlon, K.J. ら (1995) 9(13):1288-1296.等を参照)。アンチセンス配列はまた、例えばレトロウイルスやアデノ関連ウイルスベクター等のウイルスベクターを用いて細胞内に導入することもできる (Miller, A.D. (1990) *Blood* 76:271、前出のAusubel、Uckert, W. and W. Walther (1994) *Pharmacol. Ther.* 63(3):323-347等を参照)。その他の遺伝子送達機構には、リポソーム系、人工的なウイルスエンベロープ及び当分野で公知のその他の系が含まれる (Rossi, J.J. (1995) *Br. Med. Bull.* 51(1):217-225; Boado, R.J. ら (1998) *J. Pharm. Sci.* 87(11):1308-1315、Morris, M.C. ら (1997) *Nucleic Acids Res.* 25(14):2730-2736.等を参照)。

【0171】

本発明の別の実施例では、MEMAPをコードするポリヌクレオチドを、体細胞若しくは生殖細胞遺伝子治療に用いることが可能である。遺伝子治療を行うことにより、(i) 遺伝子欠損症 (例えばX染色体鎖遺伝 (Cavazzana-Calvo, M. ら (2000) *Science* 288:669-672) により特徴付けられる重度の複合型免疫欠損(SCID)-X1の場合)、先天性アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症に関連する重度の複合型免疫欠損 (Blaese, R.M. ら (1995) *Science* 270:475-480、Bordignon, C. ら (1995) *Science* 270:470-475)、嚢胞性繊維症 (Zabner, J. ら (1993) *Cell* 75:207-216; Crystal, R.G. ら (1995) *Hum. Gene Therapy* 6:643-666、Crystal, R.G. ら. (1995) *Hum. Gene Therapy* 6:667-703)、サラセミア (thalassaemia)、家族性高コレステロール血症、第VIII因子若しくは第IX因子欠損に起因する血友病 (Crystal, R.G. (1995) *Science* 270:404-410、Verma, I.M. and Somia, N. (1997) *Nature* 389:239-242) を治療し、(ii) 条件的致死性遺伝子産物を発現させ (例えば制御不能な細胞増殖に起因する癌の場合)、(iii) 細胞内の寄生虫 (例えばヒト免疫不全ウイルス(HIV) (Baltimore, D. (1988) *Natu*

re 335:395-396、Poeschla, E. ら (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93:11395-11399)、B型若しくはC型肝炎ウイルス (HBV、HCV)、カンジダアルビカンス及びブラジルパラコキシジオイデス等の真菌寄生虫、並びに熱帯熱マラリア原虫及びトリパノソーマ クルージ等の原虫寄生体に対する防御機能を有するタンパク質を発現させることができる。MEMAPの発現若しくは調節に必要な遺伝子の欠損が疾患を発生させる場合、形質導入した細胞の好適な集団からMEMAPを発現することにより、遺伝子欠損に起因する症状の発現を緩和し得る。

【0172】

本発明の更なる実施例では、MEMAPをコードする哺乳動物発現ベクターを作製し、これらのベクターを機械的手段によってMEMAP欠損細胞に導入することによって、MEMAPの欠損による疾患や異常症を治療する。in vivo或いはex vitroの細胞に用いる機械的導入技術には、(i) 個々の細胞内への直接的なDNA微量注射法、(ii) バリスティック金粒子輸送 (ballistic gold particle delivery)、(iii) リポソーム媒介形質移入、(iv) 受容体媒介遺伝子導入、及び(v) DNAトランスポソンの使用 (Morgan, R.A. and W.F. Anderson (1993) Annu. Rev. Biochem. 62:191-217、Ivics, Z. (1997) Cell 91:501-510、Boulay, J-L. and H. Recipon (1998) Curr. Opin. Biotechnol. 9:445-450) がある。

【0173】

MEMAPの発現に影響を及ぼし得る発現ベクターには、限定するものではないがPCDNA 3.1、EPITAG、PRCCMV2、PREP、PVAXベクター (Invitrogen, Carlsbad CA)、PCMV-SCRIPT、PCMV-TAG、PEGSH/PERV (Stratagene, La Jolla CA) 及びPTET-OFF、PTET-ON、PTRE2、PTRE2-LUC、PTK-HYG (Clontech, Palo Alto CA) がある。MEMAPは、(i) 恒常的に活性なプロモーター (例えばサイトメガロウイルス (CMV)、ラウス肉腫ウイルス (RSV)、SV40ウイルス、チミジンキナーゼ (TK) または アクチン遺伝子)、(ii) 誘導性プロモーター (例えばテトラサイクリン調節性プロモーター (Gossen, M. and H. Bujard (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:5547-5551、Gossen, M. ら (1995) Science 268:1766-1769、Rossi, F.M.V. and H.M. Blau (1998) Curr. Opin. Biotechnol. 9:451-456)、市販のInvitrogen社のT-REXプラスミドに含まれる)、エクジソン誘導性プロモーター (I

Invitrogen社のプラスミドPVGRXR及びPINDから得られる)、FK506/ラパマイシン誘導性プロモーターまたはRU486/ミフェプリストーン誘導性プロモーター(前出のRossi, F.M.V. and H.M. Blau)、または(iii)正常個体由来の、MEMAPをコードする内在性遺伝子の天然のプロモーター若しくは組織特異的プロモーターを用いて、発現させることができる。

【0174】

市販のリポソーム形質転換キット(例えばInvitrogen社から入手可能なPerfect Lipid Transfection Kit)を用いれば、当業者は経験にそれほど頼らないでもポリヌクレオチドを培養中の標的細胞に導入することが可能になる。別の実施例では、リン酸カルシウム法(Graham, F.L. and A.J. Eb (1973) Virology 52:456-467)若しくは電気穿孔法(Neumann, B. ら (1982) EMBO J. 1:841-845)を用いて形質転換を行う。初代細胞にDNAを導入するためには、標準化された哺乳動物の形質移入プロトコルの修飾が必要である。

【0175】

本発明の別の実施例では、MEMAPの発現に関連する遺伝子欠損によって起こる疾患や異常症は、(i)レトロウイルス末端反復配列(LTR)プロモーターまたは独立プロモーターの制御下でMEMAPをコードするポリヌクレオチドと、(ii)好適なRNAパッケージングシグナルと、(iii)追加レトロウイルス・シス作用性RNA配列及び効率的なベクターの増殖に必要なコード配列を伴うRev応答性エレメント(RRE)とからなるレトロウイルスベクターを作製して治療することができる。レトロウイルスベクター(例えばPFB及びPFBNE0)は、Stratagene社から市販されており、刊行データ(Riviere, I. ら (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92:6733-6737)に基づいている。上記データを引用することをもって本明細書の一部とする。ベクターは、好適なベクター産生細胞系(VPCL)において増殖され、VPCLは、標的細胞上の受容体に対する向性を有するエンベロープ遺伝子またはVSVg等の乱交雑エンベロープタンパク質を発現する(Armentano, D. ら (1987) J. Virol. 61:1647-1650、Bender, M.A. ら (1987) J. Virol. 61:1639-1646、Adam, M.A. and A.D. Miller (1988) J. Virol. 62:3802-3806、Dull, T. ら (1998) J. Virol. 72:8463-8471、Zufferey, R. ら (1998) J. Virol. 72:98

73-9880)。Riggに付与された米国特許第5,910,434号("Method for obtaining retrovirus packaging cell lines producing high transducing efficiency retroviral supernatant")は、レトロウイルスパッケージング細胞系を得るための方法について開示しており、これを引用することをもって本明細書の一部とする。レトロウイルスベクターの増殖、細胞集団(例えばCD4⁺ T細胞)の形質導入、及び形質導入した細胞の患者への戻しは、遺伝子治療の分野では当業者に公知の方法であり、多数の文献に記載されている(Ranga, U. ら。(1997) J. Virology 71:7020-7029、Bauer, G. ら(1997) Blood 89:2259-2267、Bonyhadi, M.L. (1997) J. Virol. 71:4707-4716、Ranga, U. ら(1998) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95:1201-1206、Su, L. (1997) Blood 89:2283-2290)。

【0176】

別の実施例では、アデノウイルス系遺伝子治療の輸送系を用いて、MEMAPの発現に関連する1若しくは複数の遺伝子異常を有するような細胞にMEMAPをコードするポリヌクレオチドを輸送する。アデノウイルス系ベクターの作製及びパッケージングについては、当業者に公知である。複製欠損型アデノウイルスベクターは、免疫調節タンパク質をコードする遺伝子を脾臓の無損傷の脾島内に導入するために可変性であることが証明された(Csete, M.E. ら。(1995) Transplantation 27:263-268)。使用できる可能性のあるアデノウイルスベクターは、Armentanoに付与された米国特許第5,707,618号("Adenovirus vectors for gene therapy")に記載されており、引用することをもって本明細書の一部とする。アデノウイルスベクターについては、Antinozzi, P.A. ら(1999) Annu. Rev. Nutr. 19:511-544 及び Verma, I.M. and N. Somia (1997) Nature 18:389:239-242も参照されたい。両文献は、引用することをもって本明細書の一部とする。

【0177】

更に別の実施例では、ヘルペス系遺伝子治療の輸送系を用いて、MEMAPの発現に関連する1若しくは複数の遺伝子異常を有する標的細胞にMEMAPをコードするポリヌクレオチドを輸送する。HSVが向性を有するような中枢神経系の細胞にMEMAPを導入する際には、単純ヘルペスウイルス(HSV)系のベクターの使用は特に役立つ。ヘルペス系ベクターの作製及びパッケージングは、当業者に公知である

。複製適格性単純ヘルペスウイルス（HSV）1型系のベクターは、レポーター遺伝子を霊長類の眼に輸送するために用いられてきた（Liu, X. ら（1999）Exp. Eye Res. 169:385-395）。HSV-1ウイルスベクターの作製についても、DeLucaに付与された米国特許第5,804,413号（"Herpes simplex virus swains for gene transfer"）に開示されており、該特許の引用をもって本明細書の一部とする。米国特許第5,804,413号には、ヒト遺伝子治療を含む目的のために好適なプロモーターの制御下において細胞に導入される少なくとも1つの内在性遺伝子を有するゲノムを含む組換えHSV d92についての記載がある。上記特許はまた、ICP4、ICP27及びICP22のために除去される組換えHSV系統の作製及び使用について開示している。HSVベクターについては、Goins, W.F. ら（1999）J. Virol. 73:519-532 及び Xu, H. ら（1994）Dev. Biol. 163:152-161も参照されたい。両文献は、引用をもって本明細書の一部とする。クローン化ヘルペスウイルス配列の操作、巨大ヘルペスウイルスのゲノムの異なった部分を含む多数のプラスミドを形質移入した後の組換えウイルスの継代、ヘルペスウイルスの成長及び増殖、並びにヘルペスウイルスの細胞への感染は、当業者に公知の技術である。

【0178】

別の実施例では、アルファウイルス（正の一本鎖RNAウイルス）ベクターを用いてMEMAPをコードするポリヌクレオチドを標的細胞に輸送する。プロトタイプのアルファウイルスであるセムリキ森林熱ウイルス（SFV）の生物学的研究が広範に行われており、遺伝子導入ベクターがSFVゲノムに基づいていることが分かった（Garoff, H. and K.-J. Li（1998）Cun. Opin. Biotech. 9:464-469）。アルファウイルスのRNAを複製中に、通常はウイルスカプシドタンパク質をコードするサブゲノムRNAが産出される。このサブゲノムRNAは、完全長のゲノムRNAより高いレベルに複製されるため、酵素活性（例えばプロテアーゼ及びポリメラーゼ）を有するウイルスタンパク質に比べてカプシドタンパク質が過剰産生される。同様に、MEMAPに対するコード配列をカプシドコード領域のアルファウイルスゲノムに導入することにより、ベクター導入細胞において多数のMEMAPコードRNAが産生され、高レベルのMEMAPが合成される。通常はアルファウイルスの感染が数日以内での細胞溶解に関係する一方で、シンドビスウイルス（SIN）の変異体

を有するハムスター正常腎臓細胞 (BHK-21) の持続的な感染を確立する能力は、アルファウイルスの溶解複製を遺伝子治療に適用できるように好適に変更可能であることを示唆している (Dryga, S.A. ら. (1997) *Virology* 228 :74-83)。アルファウイルスの宿主の範囲が広いことにより、様々な細胞タイプへのMEMAPの導入が可能になる。或る集団におけるサブセットの細胞の特定形質導入は、形質導入前に細胞の選別を必要とし得る。アルファウイルスの感染性cDNAクローンの処置方法、アルファウイルスのcDNA及びRNAの形質移入方法及びアルファウイルスの感染方法は、当業者に公知である。

【0179】

例えば開始部位から数えて約 - 10 と約 + 10 の間にある転写開始部位に由来するオリゴヌクレオチドを用いて遺伝子発現を阻害することも可能である。同様に、三重らせん塩基対の形成方法を用いて阻害が可能となる。三重らせん塩基対形成は、ポリメラーゼ、転写因子または調節分子の結合のために十分に開くような二重らせんの能力を阻害するので、三重らせん塩基対形成は有用である。三重らせんDNAを用いる最近の治療の進歩については文献に記載がある (Gee, J.E. ら (1994) in: Huber, B.E. and B.I. Carr, *Molecular and Immunologic Approaches*, Futura Publishing Co., Mt. Kisco, NY, pp.163-177等を参照)。相補配列またはアンチセンス分子もまた、転写物がリボソームに結合するのを阻止することによってmRNAの翻訳を阻止するべく設計することができる。

【0180】

リボザイムは、酵素性RNA分子であり、RNAの特異的切断を触媒するために用い得る。リボザイム作用のメカニズムは、ヌクレオチド鎖切断に先立つ相補的標的RNAへのリボザイム分子の配列特異性ハイブリダイゼーションに参与している。例えば、組換え型のハンマーヘッド型リボザイム分子は、MEMAPをコードする配列のヌクレオチド鎖切断を特異的且つ効果的に触媒する。

【0181】

任意の潜在的RNAターゲット内の特異的リボザイム切断部位は、GUA、GUU、GUC配列を含めたりボザイム切断部位に対する標的分子をスキャンすることによって先ず同定される。一度同定されると、オリゴヌクレオチドを機能不全にするよう

な2次構造の特徴に対して切断部位を含む標的遺伝子の領域に対応する15~20リボヌクレオチドの短いRNA配列を、評価することが可能になる。候補標的の適合性の評価も、リボヌクレアーゼ保護アッセイを用いて相補的オリゴヌクレオチドとのハイブリダイゼーションの実施容易性をテストすることによって行うことができる。

【0182】

本発明の相補的リボ核酸分子及びリボザイムは、核酸分子合成のために当分野でよく知られている任意の方法を用いて作製し得る。任意の方法には、固相ホスホラミダイト化合物等のオリゴヌクレオチドを化学的に合成する方法がある。或いは、HRIPをコードするDNA配列の*in vitro*及び*in vivo*転写によってRNA分子を産出し得る。このようなDNA配列は、T7やSP6等の好適なRNAポリメラーゼプロモーターを用いて多様なベクター内に組み入れることが可能である。或いは、相補的RNAを構成的或いは誘導的に合成するようなこれらcDNA産物を、細胞系、細胞または組織内に導入することができる。

【0183】

細胞内の安定性を高め、半減期を長くするためにRNA分子を修飾し得る。限定するものではないが可能な修飾には、分子の5'末端及び/または3'末端においてフランキング配列を追加したり、分子の主鎖内においてホスホジエステラーゼ結合ではなくホスホロチオネートまたは2'-Oメチルを使用したりすることが含まれる。この概念は、PNAの産出に固有のものであり、これら全ての分子に拡大することができる。それには、内在性エンドヌクレアーゼによって容易には認識されないアデニン、シチジン、グアニン、チミン、及びウリジンにアセチル-、メチル-、チオ-及び同様の修飾をしたものに加えて、非従来型塩基、例えばイノシン、クエオシン(queosine)、ワイプトシン(wybutosine)等を包含することによる。

【0184】

本発明の追加実施例には、MEMAPをコードするポリヌクレオチドの変異発現に有効な化合物をスクリーニングする方法が含まれる。限定するものではないが特異ポリヌクレオチドの変異発現に有効な化合物には、オリゴヌクレオチド、アン

チセンスオリゴヌクレオチド、三重らせん形成オリゴヌクレオチド、転写因子その他のポリペプチド転写制御因子、及び特異ポリヌクレオチド配列と相互作用し得る非高分子化学的実体がある。有効な化合物は、ポリヌクレオチド発現のインヒビターまたはエンハンサーのいずれかとして作用することによりポリヌクレオチド発現を変異し得る。従って、MEMAPの発現または活性の増加に関連する疾病の治療においては、MEMAPをコードするポリヌクレオチドの発現を特異的に阻害する化合物が治療上有益であり、MEMAPの発現または活性の低下に関連する疾病の治療においては、MEMAPをコードするポリヌクレオチドの発現を特異的に促進する化合物が治療上有益であり得る。

【0185】

特異ポリヌクレオチドの変異発現における有効性に対して、少なくとも1個から複数個の試験化合物をスクリーニングし得る。試験化合物は、当分野で通常知られている任意の方法により得られる。このような方法には、ポリヌクレオチドの発現を変異させる場合と、既存の、市販のまたは専売の、天然または非天然の化合物ライブラリから選択する場合と、標的ポリヌクレオチドの化学的及び/または構造的特性に基づく化合物を合理的にデザインする場合と、組合せ的にまたは無作為に生成した化合物のライブラリから選択する場合に有効であることが知られているような化合物の化学修飾がある。MEMAPをコードするポリヌクレオチドを含むサンプルは、少なくとも1つの試験化合物に曝され、このように得られる。サンプルには例えば、無傷細胞、透過化処理した細胞、*in vitro*細胞遊離または再構成された生化学系を有し得る。MEMAPをコードするポリヌクレオチドの発現における変化は、当分野で通常知られている任意の方法でアッセイする。通常、MEMAPをコードするポリヌクレオチドの配列に相補的なヌクレオチド配列を有するプローブを用いたハイブリダイゼーションにより、特異ヌクレオチドの発現を検出する。ハイブリダイゼーション量を定量し、それによって1若しくは複数の試験化合物に曝露される及び曝露されないポリヌクレオチドの発現の比較に対する基礎を形成し得る。試験化合物に曝露されるポリヌクレオチドの発現における変化の検出は、ポリヌクレオチドの発現を変異する際に試験化合物が有効であることを示している。特異ポリヌクレオチドの変異発現に有効な化合物に対し

て、例えば分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) 遺伝子発現系 (Atkins, D. ら (1999) 米国特許第5,932,435号、Arndt, G.M. ら (2000) *Nucleic Acids Res.* 28:E15) またはHeLa細胞等のヒト細胞系 (Clarke, M.L. ら (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 268:8-13) を用いてスクリーニングを実行する。本発明の特定の実施例は、特異的ポリヌクレオチド配列に対するアンチセンス活性のためのオリゴヌクレオチド (デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、ペプチド核酸、修飾オリゴヌクレオチド) の組合せライブラリをスクリーニングすることに関与している (Bruce, T.W. ら (1997) の米国特許第5,686,242号、Bruce, T.W. ら (2000) の米国特許第6,022,691号)。

【0186】

ベクターを細胞または組織に導入する多数の方法が利用可能であり、*in vivo*、*in vitro* 及び *ex vivo* の使用に対して同程度に適している。*ex vivo* 治療の場合、ベクターを患者から採取した肝細胞内に導入し、クローニング増殖して同一患者に自家移植で戻すことができる。トランスフェクション、リボソーム注入またはポリカチオンアミノポリマーによる輸送は、当分野でよく知られている方法を用いて実行することができる (Goldman, C.K. ら (1997) *Nat. Biotechnol.* 15:462-466. 等を参照)。

【0187】

上記の治療方法はいずれも、例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ウサギ、サル等の哺乳動物を含めて治療が必要な全ての対象に適用できる。

【0188】

本発明の追加実施例は、通常薬剤として許容できる賦形剤で処方される活性成分を有する成分の投与に関連する。賦形剤には例えば、セルロース、ゴム及びタンパク質がある。様々な処方が通常知られており、詳細は *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Maack Publishing, Easton PA) の最新版に記載されている。このような成分は、MEMAP、MEMAPに対する抗体、擬態、アゴニスト、アンタゴニスト、またはMEMAPインヒビターから構成し得る。

【0189】

本発明に用いられる成分は、任意の数の経路によって投与することができ、限

定するものではないが経路には、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髄内、クモ膜下腔内、心室内、肺、経皮、皮下、腹腔内、鼻腔内、腸内、局所、舌下または直腸がある。

【0190】

肺から投与する成分は、液状または乾燥粉末状で調製し得る。このような成分は通常、患者が吸入する直前にエアロゾル化する。小分子（例えば伝統的な低分子重量有機薬）の場合には、速効製剤のエアロゾル輸送は当分野で公知である。高分子（例えばより大きなペプチド及びタンパク質）の場合には、当該分野において肺の肺泡領域を介しての肺輸送が最近向上したことにより、インスリン等の薬剤を実質的に血液循環へ輸送することが可能になった（Patton, J.S. らの米国特許第5,997,848号等を参照）。肺輸送は、針注射なしに投与する点で優れており、潜在的に有毒な浸透エンハンサーの必要性をなくす。

【0191】

本発明での使用に適した成分には、所定の目的を達成するために必要なだけの量の活性成分を含有する成分が含まれる。有効投与量の決定は、当業者の能力の範囲内で行う。

【0192】

成分の特殊形状は、MEMAPまたはその断片を含む高分子を直接細胞内輸送するために調製される。例えば、細胞不透過性高分子を含むリポソーム製剤は、細胞融合及び高分子の細胞内輸送を促進し得る。或いは、MEMAPまたはその断片をHIV Tat-1タンパク質から陽イオンN末端部に結合することもできる。このようにして生成された融合タンパク質は、マウスモデル系の脳を含む全ての組織の細胞に形質導入することがわかっている（Schwarze, S.R. ら（1999）Science 285:1569-1572）。

【0193】

任意の化合物に対して、細胞培養アッセイ、例えば新生物性細胞の細胞培養アッセイにおいて、或いは、動物モデル、例えばマウス、ウサギ、イヌまたはブタ等において、先ず治療の有効投与量を推定することができる。動物モデルはまた、好適な濃度範囲及び投与経路を決定するためにも用い得る。このような情報を

用いて、次にヒトに対する有益な投与量及び投与経路を決定することができる。

【0194】

治療上の有効投与量は、症状や容態を回復させるような活性成分量を参考にする。そのような活性成分の例としては、MEMAPまたはその断片、MEMAPの抗体、MEMAPのアゴニスト、アンタゴニストまたはインヒビターがある。薬用有効度及び毒性は、細胞培養または動物実験における標準的な薬剤手法によって、例えばED₅₀（集団の50%の医薬的有効量）またはLD₅₀（集団の50%の致死量）を測定するなどして決定することができる。毒性効果の治療効果に対する投与量の比は、治療指数であり、LD₅₀/ED₅₀比として表すことができる。高い治療指数を示すような成分が望ましい。細胞培養アッセイ及び動物実験から得られたデータは、ヒトに用いるための投与量の範囲を調剤するのに用いられる。このような組成物が含まれる投与量は、毒性を殆ど或いは全く含まず、ED₅₀を含むような血中濃度の範囲にあることが好ましい。用いられる投与形態、患者の感受性及び投与の経路によって、投与量はこの範囲内で様々に変わる。

【0195】

正確な投与量は、治療が必要な被験者に関する要素を考慮して、現場の医者が決定することになる。効果的なレベルの活性成分を与え、或いは所望の効果を維持するべく、投与量及び投与を調節する。被験者に関する要素としては、疾患の重症度、患者の通常健康状態、患者の年齢、体重及び性別、投与の時間及び頻度、薬剤の配合、反応感受性及び治療に対する応答等を考慮する。作用期間が長い成分は、特定の製剤の半減期及びクリアランス率によって3～4日毎に1度、1週間に1度、或いは2週間に1度の間隔で投与し得る。

【0196】

通常の投与量は、投与の経路にもよるが約0.1～100,000 µgであり、合計で約1gまでとする。特定の投与量及び輸送方法に関するガイダンスは文献に記載されており、現場の医者は通常それを利用することができる。当業者は、タンパク質またはインヒビターに対する処方とは異なる、ヌクレオチドに対する処方を利用することになる。同様に、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドの輸送は、特定の細胞、状態、位置等に特異的なものとなる。

【0197】

診断

別の実施例では、MEMAPの発現によって特徴付けられる疾患の診断のために、或いはMEMAPやMEMAPのアゴニスト、アンタゴニストまたは阻害剤で治療を受けている患者をモニターするためのアッセイにおいて、MEMAPを特異的に結合する抗体が用いられることがある。診断目的に有用な抗体は、上記の治療の箇所で記載した方法と同じ方法で調合される。MEMAPの診断アッセイには、抗体及び標識を利用してヒトの体液において或いは細胞や組織のエキスにおいてMEMAPを検出する方法が含まれる。抗体は、修飾して或いは修飾しないで使用し、レポーター分子の共有結合性或いは非共有結合性の接着によって標識化し得る。多様なレポーター分子が当分野で知られており、それらを用いることができる。幾つかのレポーター分子については上記した。

【0198】

MEMAPを測定するための様々なプロトコル、例えばELISA、RIA、FACS等が当分野において知られており、MEMAP発現の修正レベル或いは異常レベルを診断する基準を提供する。複合体の形成に適した条件下でヒト対象等の正常な哺乳動物対象から採取した体液または細胞とMEMAPに対する抗体とを結合させることにより、MEMAP発現の正常値または標準値が決定される。標準複合体形成量は、種々の方法、例えば測光法で定量できる。対象内で発現したMEMAPの量、制御、検体からの病変サンプルを標準値と比較する。標準値と対象との偏差が疾患を診断するパラメータとなる。

【0199】

別の実施例によれば、MEMAPをコードするポリヌクレオチドを診断目的に用いることもできる。用いられることができるポリヌクレオチドには、オリゴヌクレオチド配列、相補的RNA及びDNA分子、そしてPNAが含まれる。ポリヌクレオチドは、検体におけるMEMAPの発現が疾患と関連し得るような該検体における遺伝子発現の検出及び定量に用いることができる。診断アッセイは、MEMAPの不在、存在及び過剰発現を測定するために、そして治療インターベンション中にMEMAPレベルの調製をモニターするために用いることができる。

【0200】

一実施形態では、MEMAPをコードする核酸配列を同定するために、MEMAPまたは密接に関連している分子をコードする、ゲノム配列を含むポリヌクレオチド配列を検出可能なPCRプローブとのハイブリダイゼーションを用いることができる。プローブが、5'調節領域のような高特異領域を有するにせよ、保存されたモチーフのような低特異領域を有するにせよ、MEMAP、突然変異体または関連配列をコードする天然の配列しか同定しないのかどうかは、プローブの特異性及びハイブリダイゼーション或いは増幅のストリンジェンシーが決定することになる。

【0201】

プローブは、関連する配列の検出にも用いることができ、その配列はMEMAPをコードする任意の配列と少なくとも50%の相同性をも有し得る。本発明のハイブリダイゼーションプローブはDNAまたはRNAとすることができ、配列番号38乃至74の配列、或いはMEMAP遺伝子のプロモーター、エンハンサー、イントロンを含むゲノム配列に由来し得る。

【0202】

MEMAPをコードするDNAに対する特異的ハイブリダイゼーションプローブを作製する手段には、MEMAPまたはMEMAP誘導体をコードするポリヌクレオチド配列を、mRNAプローブを作製するためのベクターにクローニングする方法が含まれる。mRNAプローブ作製のためのベクターは、当業者に知られており、市販されており、好適なRNAポリメラーゼ及び好適な標識されたヌクレオチドを加えることによって、in vitroでRNAプローブを合成するために用いられ得る。ハイブリダイゼーションプローブは、種々のレポーターの集団によって標識され得る。レポーター集団の例としては、³²Pまたは³⁵S等の放射性核種、或いはアビジン/ビオチン結合系を介してプローブに結合されたアルカリホスファターゼ等の酵素標識などが挙げられる。

【0203】

MEMAPをコードするポリヌクレオチド配列は、MEMAPの発現に係る疾患の診断の為に用い得る。限定するものではないがこのような疾患の例として限定するものではないがこのような疾患の例として細胞増殖異常が含まれ、その中には日

光性角化症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、滑液包炎、硬変、肝炎、混合型結合組織病（MCTD）、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性多血症、乾癬、原発性血小板血症と、腺癌、白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、肉腫、奇形癌を含む癌、具体的には副腎、膀胱、骨、骨髄、脳、乳房、頸部、胆嚢、神経節、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、副甲状腺、陰茎、前立腺、唾液腺、皮膚、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、子宮の癌等が含まれ、また及び自己免疫/炎症性疾患も含まれ、その中には後天性免疫不全症候群（AIDS）、アジソン病、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー、強直性脊椎炎、アミロイド症、貧血、喘息、動脈硬化、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫多発性内分泌腺障害症（APECED）、気管支炎、胆嚢炎、接触皮膚炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、肺気腫、リンパ球毒素性一時性リンパ球減少症、胎児赤芽球症、結節性紅斑、萎縮性胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、痛風、グレーブス病、橋本甲状腺炎、過好酸球増加症、過敏性大腸症候群、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋または心膜の炎症、変形性関節症、骨粗しょう症、膵炎、多発性筋炎、乾癬、ライター症候群、リウマチ様関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性アナフィラキシー、全身性紅斑性狼瘡、全身性硬化症、血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、ウェルナー症候群、癌の合併症、血液透析、体外循環、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染、寄生虫感染、原虫感染、寄生虫性感染、及び外傷が含まれ、また神経疾患も含まれ、その中には癲癇、虚血性脳血管障害、脳卒中、大脳新生物、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン病、痴呆、パーキンソン病及びその他の錐体外路障害、筋萎縮性側索硬化及びその他の運動ニューロン障害、進行性神経性筋萎縮症、色素性網膜炎、遺伝性運動失調、多発性硬化症及び他の脱髄疾患、細菌性及びウイルス性髄膜炎、脳膿瘍、硬膜下蓄膿症、硬膜外膿瘍、化膿性頭蓋内血栓性静脈炎、脊髄炎及び神経根炎、ウイルス性中枢神経系疾患と、クールー、クロイツフェルト・ヤコブ病及びゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群を含むプリオン病と、致死性家族性不眠症、神経系性栄養病及び代謝病、神経線維腫症、結節硬化症、小脳網膜血管芽腫、脳3叉神経血管症候群、精神薄弱及びその他の中枢神経系の発生障害、脳性麻痺、神経骨格異常症、自律神経系障害、脳

神経障害、脊髄疾患、筋ジストロフィー及びその他の神経骨格疾患、末梢神経系障害、皮膚筋炎及び多発性筋炎と、遺伝性、代謝性、内分泌性及び中毒性ミオパシーと、重症筋無力症、周期性四肢麻痺と、感情障害、不安障害及び精神分裂病を含む精神病と、季節性障害(SAD)と、静座不能、健忘症、緊張病、糖尿病性ニューロパシー、錐体外路性終末欠陥症候群、ジストニー、分裂病性精神障害、帯状疱疹後神経痛、トゥーレット病、進行性核上麻痺、皮質基底核変性症(corticobasal degeneration)及び家族性前頭側頭性健忘症が含まれ、また胃腸疾患も含まれ、その中には嚥下障害、消化性食道炎、食道痙攣、食道狭窄、食道癌、消化不良、消化障害、胃炎、胃癌、食欲不振、悪心、嘔吐、胃不全麻痺、洞または幽門の浮腫、腹部アンギナ、胸焼け、胃腸炎、イレウス、腸管感染、消化性潰瘍、胆石症、胆嚢炎、胆汁うっ滞、膵臓炎、膵臓癌、胆道疾患、肝炎、高ビリルビン血症、硬変症、肝臓の受動性うっ血、ヘパトーム、感染性大腸炎、潰瘍性大腸炎、潰瘍性直腸炎、クローン病、ホイップル病、マロリー ヴァイス症候群、結腸癌、結腸閉塞、過敏性腸症候群、短小腸症候群、下痢、便秘、胃腸出血及び後天性免疫不全症候群(AIDS)腸症、黄疸、肝性脳症、肝腎症候群、肝炎、肝脂肪症、血色素症、ウィルソン病、 α -1-アンチトリプシン欠損症、ライ症候群、原発性硬化性胆管炎、肝梗塞、門脈循環閉塞及び血栓、小葉中心壊死、肝臓紫斑病、肝静脈血栓、肝静脈閉塞症、子癇前症、子癇、妊娠時の急性脂肪肝、妊娠時の肝臓内胆汁うっ滞と、結節性再生及び腺腫、癌腫を含む肝癌が含まれる。MEMAPをコードするポリヌクレオチド配列は、サザン法、ノーザン法、ドットプロット法やその他の膜ベースの技術と、PCR法と、ディップスティック(dipstick)、ピン及びマルチフォーマットELISA様アッセイと、変異MEMAPの発現を検出するために患者から採取した体液または組織を利用するマイクロアレイとにおいて使用し得る。このような定性方法または定量方法は、当分野で公知である。

【0204】

或る形態では、関連する疾患、特に上記した疾患を検出するアッセイにおいて、MEMAPをコードするヌクレオチド配列が有用であり得る。MEMAPをコードするヌクレオチド配列は標準的な方法で標識化され、ハイブリダイゼーション複合体の形成に好適な条件下で、患者から採取した体液または組織のサンプルに添加する

ことができる。好適なインキュベーション期間が経過したらサンプルを洗浄し、シグナルを定量して標準値と比較する。患者サンプルのシグナル量が制御サンプルと比べて著しく変化している場合は、サンプル内のMEMAPをコードするヌクレオチド配列の変異レベルは関連する疾患の存在を示している。このようなアッセイは、動物実験、臨床試験における特定の治療効果を推定するため、或いは個々の患者の治療をモニターするために用いることもできる。

【0205】

MEMAPの発現に関連する疾患の診断基準を提供するために、発現のための正常あるいは標準概要を確立する。これは、ハイブリダイゼーション或いは増幅に好適な条件下で、動物或いはヒトの正常な対象から抽出した体液或いは細胞を、MEMAPをコードする配列またはその断片と結合させることにより達成され得る。実質的に精製されたポリヌクレオチドを既知量用いて行った実験から得た値を正常な対象から得た値と比較することにより、標準ハイブリダイゼーションを定量することができる。このようにして得た標準値は、疾患の徴候を示す患者から得たサンプルから得た値と比較することができる。標準値からの偏差を用いて疾患の存在を証明する。

【0206】

疾患の存在が証明されて治療プロトコルが開始されると、患者の発現レベルが正常な被検者に観察されるレベルに近づき始めたかどうかを測定するため、ハイブリダイゼーションアッセイを通常ベースで繰り返し得る。連続アッセイから得られた結果を用いて、数日から数ヶ月の期間にわたる治療の効果を示し得る。

【0207】

癌に関しては、個体からの生体組織における異常な量の転写物（過少発現または過剰発現）の存在は、疾患の発生素質を示したり、実際に臨床的症状が現れる前に疾患を検出する方法を提供したりし得る。この種のより明確な診断により、医療の専門家が予防方法または積極的な治療法を早くから利用し、それによって癌の発生または更なる進行を防止することが可能となる。

【0208】

MEMAPをコードする配列から設計されたオリゴヌクレオチドを診断上追加的に

利用することは、PCRの利用に關与し得る。これらのオリゴマーは、化学的に合成するか、酵素により生産するか、或いはin vitroで産出し得る。オリゴマーは、好ましくはMEMAPをコードするポリヌクレオチドの断片、或いはMEMAPをコードするポリヌクレオチドと相補的ポリヌクレオチドの断片を含み、最適条件下で特定の遺伝子や条件を識別するべく利用される。また、オリゴマーは、やや緩いストリンジェント条件下で、密接に関連しているDNA或いはRNA配列の検出または定量のため用いることが可能である。

【0209】

或る態様において、MEMAPをコードするポリヌクレオチド配列由来のオリゴヌクレオチドプライマーを用いて一塩基多型 (SNP) を検出し得る。SNPは、多くの場合にヒトの先天性または後天性遺伝病の原因となるような置換、挿入及び欠失である。限定するものではないがSNPの検出方法には、制限酵素切断法 (SSCP) 及び蛍光SSCP (fSSCP) がある。SSCPでは、MEMAPをコードするポリヌクレオチド配列由来のオリゴヌクレオチドプライマーを用いて、ポリメラーゼ連鎖反応法 (PCR) を用いたDNAの増幅を行う。DNAは例えば、病変組織または正常組織、生検サンプル、体液その他に由来し得る。DNA内のSNPは、一本鎖形状のPCR生成物の2次及び3次構造に差異を生じさせる。差異は非変性ゲル中でのゲル電気泳動法を用いて検出可能である。fSSCPでは、オリゴヌクレオチドプライマーを蛍光性に標識する。それによってDNAシーケンシング機などの高処理機器でアンプリマー (amplimer) の検出が可能になる。更に、インシリコSNP (in silico SNP, isSNP) と呼ばれる配列データベース分析法は、一般的なコンセンサス配列に配列されるような個々の重畳するDNA断片の配列を比較することにより、多型を同定し得る。これらのコンピュータベースの方法は、DNAの実験室での調整及び統計モデル及びDNA配列クロマトグラムの自動分析を用いたシーケンシングのエラーに起因する配列の変異をフィルタリングして除去する。別の態様では、例えば高処理MASSARRAYシステム (Sequenom, Inc., San Diego CA) を用いた質量分析によりSNPを検出し、特徴付ける。

【0210】

MEMAPの発現を定量するために用い得る方法には、ヌクレオチドの放射標識ま

たはビオチン標識、調節核酸の相互増幅 (coamplification) 及び標準曲線から得た結果の補間もある (Melby, P.C.ら (1993) J. Immunol. Methods, 159:235-244、Duplaa, C.ら (1993) Anal. Biochem. 212:229-236等を参照)。目的のオリゴマーが種々の希釈液中に存在し、分光光度法または非色応答によって定量が迅速になるような高処理フォーマットのアッセイを行うことによって、複数のサンプルの定量速度を加速することができる。

【0211】

更に別の実施例では、本明細書に記載した任意のポリヌクレオチド配列由来のオリゴヌクレオチドまたはより長い断片を、マイクロアレイにおける標的として用いることができる。多数の遺伝子の関連発現レベルを同時にモニターする転写イメージング技術にマイクロアレイを用いることが可能である。これについては、米国特許第5,840,484号のSeilhamer, J.J. らの"Comparative Gene Transcript Analysis"に記載されており、この引用を以って本明細書の一部となす。マイクロアレイはまた、遺伝変異体、突然変異及び多型の同定に用いることができる。この情報を用いることで、遺伝子機能を決定し、疾患の遺伝的根拠を理解し、疾患を診断し、遺伝子発現の機能としての疾病の進行/後退をモニターし、疾病治療における薬剤の活性を開発及びモニターすることができる。特に、患者にとって最もふさわしく、有効的な治療法を選択するために、この情報を用いて患者の薬理ゲノムプロファイルを開発することができる。例えば、患者の薬理ゲノムプロファイルに基づき、患者に対して高度に有効的で副作用を殆ど示さない治療薬を選択し得る。

【0212】

別の実施例では、MEMAPに特異的な抗体、MEMAPまたはその断片をマイクロアレイ上で要素として用い得る。マイクロアレイを用いて、上記のようなタンパク質間相互作用、薬剤 - 標的相互作用及び遺伝子発現プロファイルをモニターまたは測定し得る。

【0213】

一実施例は、組織または細胞タイプの転写イメージを生成する本発明のポリヌクレオチドの使用に関する。転写イメージは、特定の組織または細胞タイプ

による遺伝子発現の全体的なパターンを表す。全体的な遺伝子発現パターンは、複数の発現された遺伝子及びその相対存在量を所与の条件及び時間で定量することにより分析する (Seilliamerらの米国特許第5,840,484号 "Comparative Gene Transcript Analysis" を参照。該特許の引用を以って本明細書の一部となす)。従って、特定の組織または細胞タイプの転写または逆転写の全体に本発明のポリヌクレオチドまたはその相補体をハイブリダイズすることにより転写イメージを生成し得る。一実施例では、本発明のポリヌクレオチドまたはその相補体が複数のマイクロアレイ上のエレメントのサブセットを有し、高処理フォーマットでハイブリダイゼーションが行われる。結果として生じる転写イメージは、遺伝子活性のプロフィールを提供することになる。

【0214】

転写イメージは、組織、株化細胞、生検または生物学的サンプルから単離した転写物を用いて生成し得る。転写イメージは、組織または生検サンプルの場合には *in vivo* で、株化細胞の場合には *in vitro* で遺伝子発現を反映し得る。

【0215】

本発明のポリヌクレオチドの発現プロフィールを作成するような転写イメージは、工業的及び天然の環境化合物の毒性試験のみならず *in vitro* モデルシステム及び医薬品の前臨床評価と併せて用い得る。全ての化合物は、しばしばフィンガープリントまたは毒物サインと名付けられるような、作用及び毒性のメカニズムを示す特性遺伝子発現パターンを誘導する (Nuwaysir, E.F. ら (1999) *Mol. Carcinog.* 24:153-159; Steiner, S. and N.L. Anderson (2000) *Toxicol. Lett.* 112-113:467-471、特別に引用を以って本明細書の一部となす)。試験化合物が、既知の毒性を有する化合物のサインと類似のサインを有しているのであれば、毒性の特性を共有している可能性がある。これらのフィンガープリントまたはサインは、複数の遺伝子及び遺伝子ファミリーからの発現情報が含まれている場合には、最も有益且つ洗練されたものである。理想的には、発現をゲノム全体で測定することにより、最高品質のサインが与えられる。任意の試験化合物により発現が変異された遺伝子であっても、これらの遺伝子の発現レベルを用いて発現データの残りを規準化し得るので、同様に重要である。規準化手法は、異なる

化合物で処理した後で発現データを比較するのに役立つ。毒物サインのエレメントに対する遺伝子機能の割当は毒性メカニズムの解釈に役立つが、毒性の予測を導くサインを統計学的に一致させるために遺伝子機能の知識は必ずしも必要ではない(例えば米国環境健康科学研究所(National Institute of Environmental Health Sciences)から2000年2月29日に発行され、<http://www.niehs.nih.gov/oc/news/toxchip.htm>で利用可能なPress Release 00-02を参照)。従って、毒物サインを用いた毒物学的スクリーニングにおいては、発現された遺伝子配列を全て含めることは重要且つ望ましいことである。

【0216】

一実施例では、試験化合物内で核酸を含有する生物学的サンプルを処理することにより、試験化合物の毒性を算定する。処理生物学的サンプル中で発現されたを、本発明のポリヌクレオチドに特異的な1若しくは数個のプロープにハイブリダイズし、それによって本発明のポリヌクレオチドに対応する転写レベルを定量し得る。処理生物学的サンプルにおける転写レベルを非処理の生物学的サンプルのレベルと比較する。両サンプルの転写レベルの差は、処理サンプル中において試験化合物により引き起こされる毒性反応を示す。

【0217】

別の実施例は、組織または細胞タイプのプロテオームを分析するための本発明のポリペプチド配列の使用に関連する。プロテオームの語は、特定の組織または細胞タイプにおけるタンパク質発現の全体パターンを指す。プロテオームの各タンパク質成分は、更なる分析のために個別に対象にすることができる。プロテオーム発現パターン即ちプロフィールは、所与の条件下で所与の時間で発現されたタンパク質の数及びその相対存在度を定量することにより分析する。従って、特定の組織または細胞タイプのポリペプチドを分離及び分析することにより、細胞のプロテオームのプロフィールを作成し得る。一実施例では、1次元でサンプルから得たタンパク質を等電点電気泳動により分離し、次に分子量に従って2次元でドデシル硫酸ナトリウムスラブゲル電気泳動により分離するような2次元ゲル電気泳動を用いて分離を達成し得る(前出のSteiner and Anderson)。タンパク質は、通常、クーマシーブルーまたはシルバーまたは蛍光染色などの物質でゲル

を染色することにより、ゲル中で離散して独自に位置するスポットとして可視化される。各タンパク質スポットの光学密度は通常、サンプル中のタンパク質のレベルに比例する。異なるサンプル（例えば試験化合物または治療薬で処理した生物学的サンプル或いは非処理の生物学的サンプルのいずれか）から得た同等に位置するタンパク質スポットの光学密度を比較し、処理に関連するタンパク質スポット密度における任意の変化を同定する。スポットにおけるタンパク質は、例えば化学的または酵素的開裂を利用した標準的な方法を用いて部分的に配列し、質量分析する。スポットにおけるタンパク質の同定は、その部分配列（少なくとも5つの連続するアミノ酸残基が好ましい）を本発明のポリペプチド配列と比較することにより決定し得る。場合によっては、最終的なタンパク質同定のための配列データを更に得ることができる。

【0218】

MEMAPに特異的な抗体を用いてプロテオームのプロフィールを生成し、MEMAP発現のレベルを定量することもできる。一実施例では、マイクロアレイ上でエレメントとして抗体を用い、マイクロアレイをサンプルに曝して各アレイエレメントとのタンパク質結合のレベルを検出することによって、タンパク質発現レベルを同定する（Lueking, A. ら (1999) *Anal. Biochem.* 270:103-111; Mendozze, L.G. et al. (1999) *Biotechniques* 27:778-788）。検出は、当分野において知られている様々な方法により実行し得る。例えば、サンプル中のタンパク質をチオール反応性またはアミノ反応性蛍光化合物に反応させて各アレイエレメントでの蛍光結合の量を検出し得る。

【0219】

プロテオームレベルでの毒性サインはまた、毒物学的スクリーニングに有益であり、転写レベルでの毒性サインと平行して分析すべきである。組織中のタンパク質には転写とタンパク質存在度との貧弱な相互関係があるものがあるので（Anderson, N.L. and J. Seilhamer (1997) *Electrophoresis* 18:533-537）、転写イメージに著しく影響するものではないがプロテオームのプロフィールを変化させるような化合物を分析する際には、プロテオーム毒性サインが有用であり得る。更に、mRNAの分解が速いために体液中の転写物の分析は困難であり、そのため

プロテオームのプロフィールはそのような場合により信頼でき、情報価値がある。

【0220】

別の実施例では、タンパク質を含む生物学的サンプルを試験化合物で処理することにより試験化合物の毒性を算定する。処理済みの生物学的サンプル中で発現されたタンパク質を分離し、各タンパク質の量を定量できるようにする。各タンパク質の量は、非処理の生物学的サンプルにおける対応するタンパク質の量と比較する。両サンプルのタンパク質量の差は、処理サンプル中の試験化合物に対する毒性反応を示す。個々のタンパク質の同定は、個々のタンパク質のアミノ酸残基をシーケンシングし、これら部分配列を本発明のポリペプチドと比較することにより行う。

【0221】

別の実施例では、タンパク質を含む生物学的サンプルを試験化合物で処理することにより試験化合物の毒性を算定する。生物学的サンプルから得たタンパク質は、本発明のポリペプチドに特異的な抗体を用いてインキュベートする。抗体により認識したタンパク質の量を定量する。処理済みの生物学的サンプルにおけるタンパク質の量を非処理の生物学的サンプルの量と比較する。両サンプルのタンパク質量の差は、処理サンプル中の試験化合物に対する毒性反応を示している。

【0222】

マイクロアレイは、当分野でよく知られている方法を用いて調製し、使用し、そして分析する (Brennan, T.M. ら (1995) の米国特許第5,474,796号、Schena, M. ら (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:10614-10619、Baldeschweiler らの (1995) PCT出願第W095/251116号、Shalon, D. らの (1995) PCT出願第W095/35505号、Heller, R.A. ら (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:2150-2155、Heller, M.J. らの (1997) 米国特許第5,605,662号等を参照)。様々なタイプのマイクロアレイが公知であり、詳細については、DNA Microarrays: A Practical Approach, M. Schena, ed. (1999) Oxford University Press, Londonに記載されている。該文献は、特別に引用することを以って本明細書の一部となす。

【0223】

本発明の別の実施例では、天然のゲノム配列をマッピングする際に有効なハイブリダイゼーションプローブを産出するため、MEMAPをコードする核酸配列を用いることが可能である。コード配列または非コード配列のいずれかを用いることができ、或る例では、コード配列全体で非コード配列が好ましい。例えば、多重遺伝子ファミリーのメンバー内でのコード配列の保存により、染色体マッピング中に望ましくないクロスハイブリダイゼーションが生じる可能性がある。核酸配列は、特定の染色体、染色体の特定領域または人工形成の染色体、例えば、ヒト人工染色体 (HAC)、酵母人工染色体 (YAC)、細菌人工染色体 (BAC)、細菌P1産物、或いは単一染色体cDNAライブラリに対してマッピングされる (Harrington, J.J. ら (1997) *Nat Genet.* 15:345-355、Price, C.M. (1993) *Blood Rev.* 7:127-134、Trask, B.J. (1991) *Trends Genet.* 7:149-154等を参照)。一度マッピングされた本発明の核酸配列は、例えば病状の遺伝を特定の染色体領域の遺伝または制限断片長多型 (RFLP) と関連させるような遺伝子連鎖地図を発生させるのに用い得る。

【0224】

蛍光原位置ハイブリッド形成法 (FISH) は、他の物理的及び遺伝地図データと関連し得る (前出のHeinz-Ulrich, ら (1995) in Meyers, pp. 965-968.等を参照)。遺伝地図データの例は、種々の科学雑誌あるいはOnline Mendelian Inheritance in Man (OMIM) のウェブサイトに見ることができる。物理的染色体地図上のMEMAPをコードする遺伝子の位置と特定の疾患との相関性或いは特定の疾患に対する素因は、その疾患に関係するDNAの領域を画定するのに役立つものであり、従って更に位置クローニングする試みとなり得る。

【0225】

確認された染色体マーカーを用いた結合分析等の物理的マッピング技術及び染色体標本原位置ハイブリッド形成法を用いて、遺伝地図を拡張することができる。例えばマウスなど別の哺乳動物の染色体上に遺伝子を配置することにより、特定のヒト染色体の数或いはアームが分かっていない場合でも関連するマーカーを明らかにし得る。この情報は、位置クローニングその他の遺伝子発見技術を用いて遺伝的疾患を調査する研究者にとって価値がある。疾患または症候群が、血管

拡張性失調症の11q22-23領域等、特定の遺伝子領域への遺伝的結合によって大まかに位置決めがなされると、該領域に対するいかなるマッピングも、更なる調査のための関連遺伝子或いは調節遺伝子を表すことができる (Gatti, R.A.ら (1988) Nature 336:577-580等を参照)。転座、反転等に起因する、健常者、保有者、感染者の三者間における染色体位置の相違を発見するために、本発明のヌクレオチド配列を用いてもよい。

【0226】

本発明の別の実施例では、種々の薬剤スクリーニング技術を以って化合物のライブラリをスクリーニングするために、MEMAP、MEMAPの触媒作用断片、免疫原断片、またはそのオリゴペプチドを用いることができる。薬剤スクリーニングに用いる断片は、溶液中に遊離しているか、固体支持物に固定されるか、細胞表面上に保持されるか、細胞内に位置することになる。MEMAPとテストされる薬剤との結合複合の形成は計測できる。

【0227】

別の薬剤スクリーニング方法は、目的のタンパク質に対して好適な結合親和性を有する化合物を高い処理能力でスクリーニングするために用いられる (Geysen,らの (1984) PCT出願第W084/03564号等を参照)。この方法においては、多数の異なる小さな試験用化合物を固体基質上で合成する。試験用化合物は、MEMAP或いはその断片と反応させ、洗浄する。次に、当分野でよく知られている方法で、結合したMEMAPを検出する。精製したMEMAPはまた、上記した薬剤のスクリーニング技術において用いるプレート上で直接コーティングすることもできる。別の実施例では、非中和抗体を用いてペプチドを捕捉し、ペプチドを固体支持物に固定することもできる。

【0228】

別の実施例では、競合薬スクリーニングアッセイを用いることができる。このアッセイでは、MEMAPを結合することができる中和抗体が、MEMAPを結合するための試験化合物と特異的に競合する。この方法では、抗体が、1若しくは数個の抗原決定因子をMEMAPと共有するペプチドの存在を検出する。

【0229】

別の実施例では、新規技術が現在知られているヌクレオチド配列の特性（限定するものではないがトリプレット遺伝暗号及び特異的塩基対の相互作用等を含む）に依存するのであれば、依然として発展すべきいかなる分子生物学技術においても、MEMAPをコードするヌクレオチド配列を用いることができる。

【0230】

更に詳細に説明せずとも、当業者であれば以上の説明を以って本発明を最大限に利用できるであろう。従って、これ以下に記載する実施例は単なる例示目的にすぎず、いかようにも本発明を限定するものではない。

【0231】

本明細書において開示した全ての特許、特許出願及び刊行物、特に米国特許第60/147,986号及び60/160,807号は、言及することをもって本明細書の一部となす。

【0232】

（実施例）

1 cDNAライブラリの作製

RNAは、Clontech社から購入し、或いは表4に列記した組織から単離した。ホモジナイズしてグアニジニウムイソチオシアネート溶液に溶解した組織もあり、また、ホモジナイズしてフェノールまたは好適な変性剤の混合液に溶解した組織もある。変性剤の混合液は、例えばフェノールとグアニジニウムイソチオシアネートの単相溶液であるTRIZOL (Life Technologies) 等である。結果として得られた溶解物は、塩化セシウムにおいて遠心分離するかクロロホルムで抽出した。イソプロパノールか、酢酸ナトリウムとエタノールか、いずれか一方、或いは別の方法を用いて、溶解物からRNAを沈殿させた。

【0233】

RNAの純度を高めるため、RNAのフェノール抽出及び沈殿を必要な回数繰り返した。場合によっては、DNアーゼでRNAを処理した。殆どのライブラリでは、オリゴd(T)連結常磁性粒子 (Promega)、OLIGOTEXラテックス粒子 (QIAGEN, Valencia CA) またはOLIGOTEX mRNA精製キット (QIAGEN) を用いて、ポリ(A+) RNAを単離した。別法では、別のRNA単離キット、例えばPOLY(A)PURE mRNA精製キット (A

mbion, Austin TX) を用いて組織溶解物からRNAを直接単離した。

【0234】

場合によってはStratagene社にRNAを提供し、対応するcDNAライブラリを同社が作製することもあった。そうでない場合は、当分野で公知の推奨方法または類似の方法を用いて、UNIZAPベクターシステム (Stratagene) またはSUPERSCRIP Tプラスミドシステム (Life Technologies) を用いてcDNAを合成し、cDNAライブラリを作製した (前出のAusubel, 1997, unit 5.1-6.6等を参照)。逆転写は、オリゴd(T)またはランダムプライマーを用いて開始した。合成オリゴヌクレオチドアダプターを二本鎖cDNAに連結反応させ、好適な制限酵素でcDNAを消化した。殆どのライブラリに対して、cDNAのサイズ (300 ~ 1000 bp) 選択は、SEPHACRYL S1000、SEPHAROSE CL2BまたはSEPHAROSE CL4Bカラムクロマトグラフィー (Amersham Pharmacia Biotech)、或いは調製用アガロースゲル電気泳動法を用いて行った。cDNAは、好適なプラスミドのポリリンカーの適合性制限酵素部位に連結反応させた。好適なプラスミドは、例えばPBLUESCRIP Tプラスミド (Stratagene)、pSPORT1プラスミド (Life Technologies) またはpINCY (Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto CA) 等である。組換えプラスミドは、Stratagene社のXL1-Blue、XL1-BlueMRFまたはSOLR、或いはLife Technologies社のDH5、DH10BまたはELECTROMAX DH10Bを含むコンピテント大腸菌細胞に形質転換した。

【0235】

2 cDNAクローンの単離

実施例1で説明したようにして得たプラスミドは、UNIZAPベクターシステム (Stratagene) を用いたin vivo切除によって、或いは細胞溶解によって宿主細胞から回収した。MagicまたはWIZARDミニプレップDNA精製システム (Promega)、AGTCミニプレップ精製キット (Edge Biosystems, Gaithersburg MD)、QIAGEN社のQIAWELL 8 Plasmid、QIAWELL 8 Plus Plasmid及びQIAWELL 8 Ultra Plasmid精製システム、R.E.A.L. Prep 96プラスミドキットの中から少なくとも1つを用いて、プラスミドを精製した。沈殿させた後、0.1 mlの蒸留水に再懸濁して、凍結乾燥して或いは凍結乾燥せずに、4 で保管した。

【0236】

別の実施例では、高処理フォーマットにおいて直接結合PCR法を用いて宿主細胞溶解物からプラスミドDNAを増幅した (Rao, V.B. (1994) Anal. Biochem. 216:1-14)。宿主細胞の溶解及び熱サイクリング過程は、単一反応混合液中で行った。サンプルを処理し、それを384穴プレート内で保管し、増幅したプラスミドDNAの濃度をPICOGREEN色素 (Molecular Probes, Eugene OR) 及びFluoroskan II蛍光スキャナ (Labsystems Oy, Helsinki, Finland) を用いて蛍光分析的に定量した。

【0237】

3 シークエンシング及び分析

実施例2で説明したようにして回収したIncyte cDNAは、以下のように配列決定した。cDNAのシークエンス反応は、標準的方法或いは高処理装置、例えばABI CATALYST 800 サーマルサイクラー (PE Biosystems) またはPTC-200 サーマルサイクラー (MJ Research) をHYDRAマイクロディスペンサー (Robbins Scientific) またはMICROLAB 2200 (Hamilton) 液体転移システムと併用して処理した。cDNAのシークエンス反応は、Amersham Pharmacia Biotech社が提供する試薬またはABIシークエンシングキット、例えばABI PRISM BIGDYE Terminator cycle sequencing ready reaction kit (PE Biosystems) に与えられた試薬を用いて準備した。cDNAのシークエンス反応の電気泳動的分離及び標識したポリヌクレオチドの検出には、MEGABACE 1000 DNAシークエンシングシステム (Molecular Dynamics) が、標準ABIプロトコル及び塩基対呼び出しソフトウェアを用いるABI PRISM 373 または377シークエンシングシステム (PE Biosystems) が、或いはその他の当分野でよく知られている配列解析システムを用いた。cDNA配列内のリーディングフレームは、標準的方法 (前出のAusubel, 1997, unit 7.7に概説) を用いて決定した。幾つかのcDNA配列を選択して、実施例6で開示した方法を用いて配列を伸長させた。

【0238】

cDNA配列に由来するポリヌクレオチド配列を構築し、当業者によく知られたアルゴリズムを利用するソフトウェアの組合せを用いて解析した。利用したツール、プログラム及びアルゴリズムの概略、適用可能な説明、引用文献、閾値パラメ

ータを表5に示す。用いたツール、プログラム及びアルゴリズムを表5の列1に、それらの簡単な説明を列2に示す。列3は好適な引用文献であり、全ての文献はそっくりそのまま引用を以って本明細書の一部となす。適用可能な場合には、列4は2つの配列が一致する強さを評価するために用いたスコア、確率値その他のパラメータを示す(スコアが高ければ高いほど2配列間の相同性が高くなる)。配列の解析は、MACDNASIS PROソフトウェア(日立ソフトウェアエンジニアリング, South San Francisco CA)及びLASERGENEソフトウェア(DNASTAR)を用いて行った。ポリヌクレオチド及びポリペプチド配列アラインメントは、整列させた配列間の一致率をも計算するようなMEGALIGNマルチシーケンスアラインメントプログラム(DNASTAR)に組み入れられた際に、clustalアルゴリズムにより特定されたデフォルトパラメータを用いて生成した。

【0239】

ポリヌクレオチド配列は、ベクター、リンカー及びポリA配列を除去することにより、またあいまいな塩基対をマスクすることによって有効性を確認した。その際、BLAST、動的プログラミング、及び隣接ジヌクレオチド頻度分析に基づくアルゴリズム及びプログラムを用いた。次に、BLAST、FASTA及びBLIMPSに基づくプログラムを用いて、プログラム中の注釈を得るべく、公共のデータベース、例えばGenBankの霊長類及びげっ歯類、哺乳動物、脊椎動物、真核生物のデータベースと、BLOCKS、PRINTS、DOMO、PRODOM及びPFAMの選択に対する配列を問い合わせた。配列はPhred、Phrap及びConsedに基づくプログラムを用いて完全長のポリヌクレオチド配列に構築し、GenMark、BLAST及びFASTAに基づくプログラムを用いてオープンリーディングフレームに対してスクリーニングした。対応する完全長アミノ酸配列を誘導するべく完全長ポリヌクレオチド配列を翻訳し、その後、GenBankデータベース(上記)、SwissProt、BLOCKS、PRINTS、DOMO、PRODOM及びProsite等のデータベース、PFAM等の隠れマルコフモデル(HMM)ベースのタンパク質ファミリーデータベースに対する問合せによって完全長配列を分析した。HMMは、遺伝子ファミリーのコンセンサス1次構造を解析する確率的アプローチである(Eddy, S.R. (1996) *Curr. Opin. Struct. Biol.* 6:361-365等を参照)。

【0240】

完全長ポリヌクレオチド及びアミノ酸配列の構築及び分析に用いる上記のプログラムは、配列番号38乃至74からのポリヌクレオチド配列の断片を同定するためにも使用できる。ハイブリダイゼーション及び増幅に有用な約20～約4000のヌクレオチドの断片は、上記「発明」の項で説明した。

【0241】

4 ポリヌクレオチド発現の分析

ノーザン分析は、転写された遺伝情報の存在を検出するために用いられる実験技術であり、標識されたヌクレオチド配列の、特定の細胞種または組織からのRNAが結合される膜へのハイブリダイゼーションに関与している（前出のSambrook, 7章、同Ausubel, F.M. ら, 4章及び16章等を参照）。

【0242】

BLASTに適用する類似のコンピュータ技術を用いて、GenBankやLifeSeq (Incyte Genomics) 等のヌクレオチドデータベースにおいて同一または関連分子を検索する。ノーザン分析は、多数の膜系ハイブリダイゼーションよりも断然速い。更に、特定の同一を厳密な或いは相同的なものとして分類するか否かを決定するため、コンピュータ検索の感度を変更することができる。検索の基準はプロダクトスコアであり、次式で定義される。

【0243】

【数1】

$$(\text{BLAST スコア} \times \text{配列一致率})$$

$$5 \times (\text{長さ(配列1)}, \text{長さ(配列2)}) \text{の最小値}$$

【0244】

プロダクトスコアは、2つの配列間の類似度及び配列が一致する長さの両者を考慮している。プロダクトスコアは、0～100の規準化された値であり、次のようにして求める。BLASTスコアにヌクレオチドの配列一致率を乗じ、その積を2つの配列の短い方の長さの5倍で除する。高スコアリングセグメント対 (HSP) に一致する各塩基に+5のスコアを割り当て、各不適性塩基対に-4を割り当て

ることにより、BLASTスコアを計算する。2つの配列は、2以上のHSPを共有し得る（ギャップにより離隔され得る）。2以上のHSPがある場合には、最高BLASTスコアの塩基対を用いてプロダクトスコアを計算する。プロダクトスコアは、断片的重畳とBLASTアラインメントの質とのバランスを表す。例えばプロダクトスコア100は、比較した2つの配列の短い方の長さ全体にわたって100%一致する場合のみ得られる。プロダクトスコア70は、一端が100%一致し、70%重畳しているか、他端が88%一致し、100%重畳しているかのいずれかの場合に得られる。プロダクトスコア50は、一端が100%一致し、50%重畳しているか、他端が79%一致し、100%重畳しているかのいずれかの場合に得られる。

【0245】

ノーザン分析の結果は、MEMAPをコードする転写物が作出されたライブラリの分布パーセンテージとして報告される。分析は、器官/組織及び疾患によるcDNAライブラリのカテゴリー分類に関与している。器官/組織のカテゴリーには、心血管、皮膚、発生、内分泌、胃腸、造血/免疫、筋骨格、神経、生殖及び泌尿器がある。疾患/病状のカテゴリーには、癌、炎症、外傷、細胞増殖、神経、貯留（pooled）が含まれる。カテゴリー毎に目的の配列を発現するライブラリ数を数え、それを全カテゴリーのライブラリ数で除した。組織特異発現及び疾患/病状特異発現のパーセント値を表3に示す。

【0246】

5 ポリヌクレオチドをコードするMEMAPの染色体マッピング

配列番号38乃至74を配列するために用いたcDNA配列は、BLAST及びその他のスミス ウォーターマンアルゴリズムのインプリメンテーションを用いて、Incyte LIFESEQのデータベース及びパブリックドメインのデータベースから得た配列と比較した。配列番号38乃至74と一致するデータベースから得た配列は、Phrap（表5）等のアセンブリアルゴリズムを用いて、隣接及びオーバーラップする配列のクラスターに配列した。スタンフォード・ヒトゲノムセンター（SHGC）、ホワイトヘッド・ゲノム研究所（WIGR）、Genethon等の公的な情報源から入手可能な放射線ハイブリッド及び遺伝地図データを用いて、クラスター化された

配列が予めマッピングされたかを測定した。マッピングされた配列がクラスターに含まれている結果、個々の配列番号を含めてそのクラスターの全配列が地図上の位置に割り当てられた。

【0247】

配列番号38、配列番号39、配列番号42、配列番号44、配列番号60、配列番号63及び配列番号67の遺伝地図上の位置については、ヒト染色体の範囲または間隔として「発明」の項に記載した。2つ以上の地図上の位置が、配列番号38、配列番号39、配列番号44、配列番号60及び配列番号63のために報告され、これは、配列番号38、配列番号39、配列番号44、配列番号60及び配列番号63に類似であるが同一ではない予めマッピングされた配列が、各々のクラスターに割り当てられたことを示している。センチモルガン間隔の地図上の位置は、染色体のpアームの末端に関連して測定する(センチモルガン(cM)は、染色体マーカー間の組換え頻度に基づく計測単位である。平均すると、1cMはヒト中のDNAの1メガベース(Mb)にほぼ等しい。尤も、この値は、組換えのホットスポット及びコールドスポットに起因して広範囲に変化する)。cM距離は、配列が各クラスター内に含まれるような放射線ハイブリッドマーカーに対して境界を提供するようなGenethonによってマッピングされた遺伝マーカーに基づく。指示された間隔内に配置された公開配列及びIncyte配列に関連する疾病は、利用可能な場合には「発明」においても報告されている。ヒトゲノム地図及びその他の公衆に利用可能なリソース、例えばNCBIの「GeneMap'99」ウェブサイト(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genemap/>)を用いて、以前に同定した病変遺伝地図が上記の間隔内またはその近傍にあるかどうかを決定することができる。

【0248】

6 ポリヌクレオチドをコードするMEMAPの伸長

配列番号38乃至74の完全長の核酸配列は、完全長分子の適切な断片から設計したオリゴヌクレオチドプライマーを用いて該断片を伸長させて生成した。一方のプライマーは既知の断片の5'伸長を開始するべく合成し、他方のプライマーは既知の断片の3'伸長を開始するべく合成した。開始プライマーの設計は、長さが約22~30ヌクレオチド、GC含有率が50%以上となり、約68~72

の温度で標的配列にアニーリングするように、OLIGO 4.06ソフトウェア (National Biosciences) 或いは別の適切なプログラムを用いて、cDNAから設計した。ヘアピン構造及びプライマー - プライマー二量体を生ずるようなヌクレオチドの伸長は全て回避した。

【0249】

選択したヒトcDNAライブラリを用いて配列を伸長させた。2段階以上の伸長が必要または望ましい場合には、付加的プライマー或いはプライマーのネステッドセットを設計した。

【0250】

当分野でよく知られている方法を利用したPCR法によって、高忠実度の増幅が得られた。PCRは、PTC-200サーマルサイクラー (MJ Research, Inc.) を用いて96穴プレート内で行った。反応混合液には、DNA鋳型、各プライマー200 nmo lと、 Mg^{2+} 、 $(NH_4)_2SO_4$ 及び β -メルカプトエタノールを含む反応緩衝液と、Taq DNAポリメラーゼ (Amersham Pharmacia Biotech) と、ELONGASE酵素 (Life Technologies) と、Pfu DNAポリメラーゼ (Stratagene) が含まれていた。プライマー対PCI A、PCI Bに対して用いたパラメータは次の通りである。

ステップ1 : 94 で3分間

ステップ2 : 94 で15秒

ステップ3 : 60 で1分間

ステップ4 : 68 で2分間

ステップ5 : ステップ2、3、4を20回繰り返す

ステップ6 : 68 で5分間

ステップ7 : 4 で保存

プライマー対T7、SK+に対しては、上記パラメータに代えて以下のパラメータを用いた。

ステップ1 : 94 で3分間

ステップ2 : 94 で15秒

ステップ3 : 57 で1分間

ステップ4 : 68 で2分間

ステップ5： ステップ2、3、4を20回繰り返す

ステップ6： 68 で5分間

ステップ7： 4 で保存

1X TEに溶解したPICOGREEN定量試薬(0.25%(v/v) PICOGREEN、Molecular Probes, Eugene OR) 100 µlと、希釈していないPCR産物0.5 µlとを不透明な蛍光光度計プレート(Coming Costar, Acton MA)の各穴に分配し、DNAを試薬と結合可能なようにさせることによって各穴内のDNA濃度の測定を行った。サンプルの蛍光を計測してDNAの濃度を定量するべくプレートをFluoroskan II (Labsystems Oy, Helsinki, Finland)でスキャンした。反応混合物のアリコート5~10 µlを1%アガロースミニゲル上で電気泳動法によって解析し、どの反応が配列の伸長に成功したかを決定した。

【0251】

伸長させたヌクレオチドは、脱塩及び濃縮して384穴プレートに移し、CviJIコレラウイルスエンドヌクレアーゼ(Molecular Biology Research, Madison WI)を用いて消化し、pUC 18ベクター(Amersham Pharmacia Biotech)への再連結反応前に音波処理またはせん断した。ショットガン・シーケンシングのために、消化したヌクレオチドを低濃度(0.6~0.8%)のアガロースゲル上で分離し、断片を切除し、寒天をAgar ACE(Promega)で消化した。伸長させたクローンをT4リガーゼ(New England Biolabs, Beverly MA)を用いてpUC 18ベクター(Amersham Pharmacia Biotech)に再連結し、Pfu DNAポリメラーゼ(Stratagene)で処理して制限部位のオーバーハングを満たし、コンピテント大腸菌細胞に形質移入した。形質移入した細胞を抗生物質含有培地上で選択し、個々のコロニーを選択してLB/2x carb液体培地の384穴プレート内において37 で一晩培養した。

【0252】

細胞を溶解し、Taq DNAポリメラーゼ(Amersham Pharmacia Biotech)及びPfu DNAポリメラーゼ(Stratagene)を用いてPCRによってDNAを増幅した。その際用いたパラメータは次の通りである。

ステップ1： 94 で3分間

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

DNAは、上記のPICOGREEN試薬 (Molecular Probes) によって定量した。DNAの回収率が低いサンプルは、上記と同一の条件を用いて再増幅した。サンプルは20%ジメチルスルホキシド (1:2, v/v) で希釈し、DYENAMIC energy transfer sequencing primer及びDYENAMIC DIRECT kit (Amersham Pharmacia Biotech) またはABI PRISM BIGDYE Terminator cycle sequencing ready reaction kit (PE Biosystems) を用いてシーケンシングした。

【0253】

同様に、伸長のために設計されたオリゴヌクレオチド及び適切なゲノムライブラリと共に上記手順を用いて5'調節配列を得るために、配列番号38乃至74のヌクレオチド配列が用いられる。

【0254】

7 個々のハイブリダイゼーションプローブの標識化及び使用

配列番号38乃至74由来のハイブリダイゼーションプローブを利用して、cDNA、ゲノムDNAまたはmRNAをスクリーニングする。約20塩基対からなるオリゴヌクレオチドの標識について特に記載するが、より大きなヌクレオチド断片に対しても事実上同一の手順が用いられる。オリゴヌクレオチドは、OLIGO 4.06ソフトウェア (National Biosciences) 等の最新ソフトウェアを用いて設計し、50 pmolの各オリゴマーと、250 μ Ciの[γ - 32 P]アデノシン3リン酸 (Amersham Pharmacia Biotech) と、T4ポリヌクレオチドキナーゼ (DuPont NEN, Boston MA) とを結合することにより標識する。標識したオリゴヌクレオチドは、SEPHADEX G-25超細繊維分子サイズ排除デキストランビードカラム (Amersham Pharmacia Biotech) を用いて実質的に精製する。Ase I、Bgl II、Eco RI、Pst I、Xba IまたはPvu II (DuPont NEN) のいずれか1つのエンドヌクレアーゼで消化されたヒト

ゲノムDNAの典型的な膜ベースのハイブリダイゼーション解析において、毎分 10^7 カウントの標識されたプローブを含むアリコットを用いる。

【0255】

各消化物から得たDNAは、0.7%アガロースゲル上で分画してナイロン膜 (Nytan Plus, Schleicher & Schuell, Durham NH) に移す。ハイブリダイゼーションは、40℃で16時間行う。非特異的シグナルを除去するため、例えば0.1Mクエン酸ナトリウム食塩水及び0.5%ドデシル硫酸ナトリウムに一致する条件下で、プロットを室温で順次洗浄する。オートラジオグラフィーまたはそれに代わるイメージング手段を用いてハイブリダイゼーションパターンを視覚化し、比較する。

【0256】

8 マイクロアレイ

マイクロアレイの表面上でアレイエレメントの連鎖または合成は、フォトリソグラフィ、圧電印刷 (インクジェット印刷; 前出のBalteschweiler等を参照)、機械的マイクロスポッティング技術及びこれらから派生したものをを用いて達成することが可能である。上記各技術において基質は、均一且つ非多孔性の固体とするべきである (前出のSchena (1999).)。推奨する基質には、シリコン、シリカ、スライドガラス、ガラスチップ及びシリコンウエハがある。或いは、ドットプロット法またはスロットプロット法に類似のアレイを利用して、熱的、紫外線の、化学的または機械的結合手順を用いて基質の表面にエレメントを配置及び結合させてもよい。通常のアレイは、手作業で、または利用可能な方法や機械を用いて作製でき、任意の適正数のエレメントを有し得る (Schena, M. ら (1995) Science 270:467-470、Shalon, D. ら (1996) Genome Res. 6:639-645、Marshall, A. and J. Hodgson (1998) Nat. Biotechnol. 16:27-31を参照)。

【0257】

完全長cDNA、発現遺伝子配列断片 (EST)、またはその断片またはオリゴマーは、マイクロアレイのエレメントを構成し得る。ハイブリダイゼーションに好適な断片またはオリゴマーを、LASERGENEソフトウェア (DNASTAR) 等の当分野で公知のソフトウェアを用いて選択することが可能である。アレイエレメントは、生

物学的サンプル中でポリヌクレオチドを用いてハイブリダイズされる。生物学的サンプル中のポリヌクレオチドは、検出を容易にするために蛍光標識またはその他の分子タグに接合される。ハイブリダイゼーション後、生物学的サンプルからハイブリダイズされていないヌクレオチドを除去し、蛍光スキャナを用いて各アレイエレメントにおいてハイブリダイゼーションを検出する。或いは、レーザ脱着及び質量スペクトロメトリを用いてもハイブリダイゼーションを検出し得る。マイクロアレイ上のエレメントにハイブリダイズする各ポリヌクレオチドの相補性の度合及び相対存在度は、算定し得る。一実施例におけるマイクロアレイの調整及び使用について、以下に詳述する。

【0258】

組織または細胞サンプルの準備

グアニジウムチオシアネート法を用いて組織サンプルから全RNAを単離し、オリゴ(dT)セルロース法を用いてポリ(A)⁺RNAを精製する。各ポリ(A)⁺RNAサンプルは、MMLV逆転写酵素、0.05 pg/ μ lのオリゴ(dT)プライマー(21mer)、1 \times 第1鎖緩衝液、0.03 unit/ μ lのRNアーゼ阻害因子、500 μ MのdATP、500 μ MのdGTP、500 μ MのdTTP、40 μ MのdCTP、40 μ MのdCTP-Cy3 (BDS) またはdCTP-Cy5 (Amersham Pharmacia Biotech) を用いて逆転写する。逆転写反応は、GEMBRIGHTキット (Incyte) を用いてポリ(A)⁺RNA含有の25体積ml内で行う。特異制御ポリ(A)⁺RNAは、370 で2時間インキュベートした後、in vitro転写により非コード酵母ゲノムDNAから合成する。各反応サンプル(1つはCy3、もう1つはCy5標識)は、2.5 mlの0.5 M水酸化ナトリウムで処理し、850 で20分間インキュベートし、反応を停止させてRNAを分解する。サンプルは、2つの連続するCHROMA SPIN 30ゲル濾過スピンカラム (CLONTECH Laboratories, Inc. (CLONTECH), Palo Alto CA) を用いて精製し、結合させた後に、1 mlのグリコーゲン(1 mg/ml)、60 mlの酢酸ナトリウム及び300 mlの100%エタノールを用いて両反応サンプルをエタノール沈殿させる。次に、SpeedVAC (Savant Instruments Inc., Holbrook NY) を用いてサンプルを乾燥して仕上げ、14 μ lの5 \times SSC / 0.2% SDS中で再懸濁する。

【0259】

マイクロアレイの準備

本発明の配列を用いて、アレイエレメントを作成する。各アレイエレメントは、クローン化cDNAインサートによりベクター含有細菌性細胞から増幅する。PCR増幅は、cDNAインサートの側面に位置するベクター配列に相補的なプライマーを用いる。30サイクルのPCRで1~2 ngの初期量から5 µgより大きい最終量までアレイエレメントを増幅する。増幅したアレイエレメントは、SEPHACRYL-400 (Amersham Pharmacia Biotech) を用いて精製する。

【0260】

精製したアレイエレメントは、ポリマーコートされたスライドガラス上に固定する。処理中及び処理後に、大量の蒸留水洗液を用いて、0.1%のSDS及びアセトン中で、超音波により顕微鏡スライドガラス (Corning) を洗浄する。スライドガラスは、4%フッ化水素酸 (VWR Scientific Products Corporation (VWR), West Chester PA) 中でエッチングし、蒸留水中で広範囲にわたって洗浄し、95%エタノール中で0.05%アミノプロピルシラン (Sigma) を用いてコーティングする。

【0261】

米国特許第5,807,522号で説明されている方法を用いて、コーティングしたガラス基板にアレイエレメントを付加する。該特許は、引用を以って本明細書の一部となす。平均濃度が100 ng/µlのアレイエレメントDNA 1 µlを高速ロボット装置により開口キャピラリープリントエレメントに充填する。装置はここで、スライド毎に約5 nlのアレイエレメントサンプルをデポジットする。

【0262】

マイクロアレイには、STRATALINKER UV架橋剤 (Stratagene) を用いてUV架橋する。マイクロアレイは、室温において0.2%SDSで1度洗浄し、蒸留水で3度洗浄する。リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) (Tropix, Inc., Bedford MA) 中の0.2%カゼイン中において60 で30分間マイクロアレイをインキュベートした後、前に行ったように0.2%SDS及び蒸留水で洗浄することにより、非特異結合部位をブロックする。

【0263】

ハイブリダイゼーション

ハイブリダイゼーション反応には、 $5 \times \text{SSC}$ 、 0.2% SDSハイブリダイゼーション緩衝液中にCy3及びCy5標識したcDNA合成生成物を各 $0.2 \mu\text{g}$ 含む $9 \mu\text{l}$ のサンプル混合液を用いる。サンプル混合液は、 65°C まで5分間加熱し、マイクロアレイ表面上で等分して 1.8 cm^2 のカバーガラスで覆う。アレイは、顕微鏡スライドより僅かに大きいキャビティを有する防水チェンバーに移行させる。チェンバーのコーナーに $140 \mu\text{l}$ の $5 \times \text{SSC}$ を加えることにより、チェンバー内部を湿度 100% に保持する。アレイを含むチェンバーは、 60°C で約 6.5 時間インキュベートする。アレイは、第1洗浄緩衝液中($1 \times \text{SSC}$ 、 0.1% SDS)において 45°C で10分間洗浄し、第2洗浄緩衝液中($0.1 \times \text{SSC}$)において 45°C で10分間各々3度洗浄して乾燥させる。

【0264】

検出

レポーター標識ハイブリダイゼーション複合体は、Cy3の励起のためには 488 nm 、Cy5の励起のためには 632 nm でスペクトル線を生成し得るInnova 70混合ガス 10 W レーザ(Coherent, Inc., Santa Clara CA)を備えた顕微鏡で検出する。 $20 \times$ 顕微鏡対物レンズ(Nikon, Inc., Melville NY)を用いて、アレイ上に励起レーザ光を集中させる。アレイを含むスライドを顕微鏡のコンピュータ制御X-Yステージに置き、対物レンズを通過してラスタスキャンする。本実施例で用いた $1.8 \text{ cm} \times 1.8 \text{ cm}$ のアレイは、 $20 \mu\text{m}$ の解像度でスキャンした。

【0265】

2つの異なるスキャンのうち、混合ガスマルチラインレーザは2つの蛍光体を連続的に励起する。放射された光は、2つの蛍光体に応じて波長に基づき2つの光電子増倍管検出器(PMT R1477, Hamamatsu Photonics Systems, Bridgewater NJ)に分割される。アレイと光電子増倍管間に設置された好適なフィルタを用いて、シグナルをフィルタリングする。用いる蛍光体の最大発光は、Cy3では 565 nm 、Cy5では 650 nm である。装置は両蛍光体からのスペクトルを同時に記録し得るが、レーザ源において好適なフィルタを用いて各アレイを通常2度スキャンし、蛍光体1つにつき1度スキャンする。

【0266】

スキャンの感度は通常、既知濃度のサンプル混合液に添加されたcDNA対照種が発するシグナル強度を用いて較正する。アレイ上の特定の位置には相補的DNA配列が含まれ、その位置におけるシグナルの強度をハイブリダイジング種の重量比1:100,000に相関させる。異なる源からの2つのサンプル(例えば代表的な試験細胞及び制御細胞)であって各々異なる蛍光体で標識したものを単一のアレイにハイブリダイズし、他と異なって発現された遺伝子を同定する場合には、2つの蛍光体を有する較正cDNAの標識サンプルを標識し、各々等量をハイブリダイゼーション混合液に加えて較正を行う。

【0267】

光電子増倍管の出力は、IBMコンパチブルPCコンピュータにインストールされた12ビットRTI-835Hアナログ-デジタル(A/D)変換ボード(Analog Devices, Inc., Norwood MA)を用いてデジタル化される。デジタル化されたデータは、或るイメージとして表示され、シグナル強度は、リニア20色変換を用いて、青色(低シグナル)から赤色(高シグナル)までに及ぶ擬似カラー範囲にマッピングされる。データは、定量的にも分析される。2つの異なる蛍光体の励起及び測定を同時に行う場合には、先ず、各蛍光体の発光スペクトルを用いて両蛍光体間の(重複発光スペクトルに起因する)光学クロストークにデータを補正する。

【0268】

グリッドは蛍光シグナルイメージ上に重ねられ、それによって各スポットからのシグナルがグリッドの各エレメントに集められる。各エレメント内の蛍光シグナルは統合され、シグナルの平均強度に応じた数値が得られる。シグナル分析に用いるソフトウェアは、GEMTOOLS遺伝子発現分析プログラム(Incyte)である。

【0269】

9 相補的ポリヌクレオチド

MEMAPをコードする配列或いはその任意の一部に対して相補的配列は、天然のMEMAPの発現を検出し、低下させ、または阻害するために用いられる。約15~30塩基対を含むオリゴヌクレオチドの使用について記すが、これより小さな或い

は大きな配列の断片の場合でも本質的に同じ方法を用いることができる。Oligo4.06ソフトウェア (National Biosciences)、及びMEMAPをコードする配列を用いて、適切なオリゴヌクレオチドを設計する。転写を阻害するためには、最も独特な5'配列から相補的オリゴヌクレオチドを設計し、これを用いてプロモーターがコーディング配列に結合するのを阻害する。翻訳を阻害するためには、MEMAPをコードする転写物にリボソームが結合しないように相補的オリゴヌクレオチドをデザインする。

【0270】

10 MEMAPの発現

MEMAPの発現及び精製は、細菌またはウイルスをベースにした発現系を用いて行うことができる。細菌でMEMAPを発現するために、抗生物質耐性及びcDNAの転写レベルを高める誘導性のプロモーターを含む好適なベクターにcDNAをサブクロニングする。このようなプロモーターには、lacオペレーター調節エレメントに関連するT5またはT7バクテリオファージプロモーター及びtrp-lac(tac)ハイブリッドプロモーターが含まれるが、これらに限定するものではない。組換えベクターを、BL21 (DE3)等の好適な細菌宿主に形質転換する。抗生物質耐性をもつ細菌が、イソプロピル-Dチオガラクトピラノシド (IPTG)で誘導されるとMEMAPを発現する。真核細胞でのMEMAPの発現は、一般にバキュロウイルスとして知られているAutographica californica核多面性ウイルス (AcMNPV)を昆虫細胞株または哺乳動物細胞株に感染させて行う。バキュロウイルスの可欠ポリヘドリン遺伝子を、相同的組換え、或いは転移プラスミドの媒介に關与する細菌媒介遺伝子転移のどちらかによって、MEMAPをコードするcDNAと置換する。ウイルスの感染力は維持され、強いポリヘドリンプロモーターによって高いレベルのcDNAの転写が行われる。組換えバキュロウイルスは、多くの場合はSpodoptera frugiperda (Sf9)昆虫細胞に感染に用いられるが、ヒト肝細胞の感染にも用いられることもある。後者の感染の場合は、バキュロウイルスの更なる遺伝的変更が必要になる。(Engelhard, E. K.ら (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3224-3227、Sandig, V.ら (1996) Hum. Gene Ther. 7:1937-1945.等を参照)。

【0271】

殆どの発現系では、融合タンパク質としてMEMAPを合成するのに例えばグルタチオンSトランスフェラーゼ (GST) またはペプチドエピトープ標識、例えばFLAGや6-Hisを用いる。これらを用いることにより、未精製細胞溶解物から組換え融合タンパク質の親和性ベースの精製を迅速に1ステップで行うことができる。GSTは日本住血吸虫からの26kDaの酵素であり、タンパク質の活性及び抗原性を維持した状態で、固定化グルタチオン上で融合タンパク質の精製を可能とする (Amersham Pharmacia Biotech)。精製後、GSTの部分を特定の開発部位においてMEMAPからタンパク質分解的に切断することが可能である。FLAGは8アミノ酸のペプチドであり、市販されているモノクローナル及びポリクローナル抗FLAG抗体 (Eastman Kodak) を用いて免疫親和性精製を可能にする。6ヒスチジン残基が連続して伸長した6-Hisは、金属キレート樹脂 (QIAGEN) 上での精製を可能にする。タンパク質の発現及び精製の方法は、前出のAusubel (1995) 10章、16章に記載されている。これらの方法で精製したMEMAPを直接用いて実施例11及び15のアッセイを行うことができる。

【0272】

1.1 MEMAP活性の実証

MEMAP活性は、一般的な免疫ブロットストラテジーを用いて或いは以下に概略を述べるMEMAP特異活性アッセイによって実証する。一般的なアプローチとして、MEMAPコード化配列を含むベクターにより形質転換した細胞株または組織を、免疫ブロット法によりMEMAP活性に対してアッセイすることができる。形質転換された細胞を3-メルカプトエタノールの存在下でSDS中において変性させ、エタノール沈殿で核酸を除去し、アセトン沈殿でタンパク質を精製する。PH7.5の20mMトリス緩衝液中にペレットを再懸濁し、MEMAPに特異的な抗体でプレコーディングしたプロテインGセファロースを用いてインキュベートする。洗浄後、電気泳動サンプル緩衝液中でセファロースビーズを煮沸し、溶出したタンパク質をSDS-PAGEにかける。タンパク質は、免疫ブロットのためにSDS-PAGEゲルから膜に移行し、第1抗体としてMEMAPに特異的な抗体を用い、第2抗体として第1抗体に特異的な¹²⁵I標識IgGを用いてブロット上でバンドを可視化及び定量することによりMEMAP活性をアッセイする。

【0273】

MEMAP活性のための特異アッセイは、細胞表面上でのMEMAPの発現を測定する。動物（非ヒト）細胞株にcDNAコード化MEMAPを形質移入する。de la Fuente, M.A.らの文献（(1997) Blood 90:2398-2405）に記載されているように、細胞表面タンパク質をビオチンで標識する。MEMAP特異抗体を用いて免疫沈降を行い、免疫沈降したサンプルは、SDS-PAGE及び免疫ブロット技術を用いて分析する。標識された免疫沈殿剤と未標識免疫沈殿剤の比は、細胞表面上に発現されたMEMAPの量に比例する。

【0274】

別の特異アッセイでは、標識された基質のアフリカツメガエル卵母細胞への摂取を測定することによりMEMAP輸送活性をアッセイする。V及びVI段階の卵母細胞にMEMAP mRNA（卵母細胞当たり10 ng）を注入し、OR2培地（82.5 mM NaCl、2.5 mM KCl、1 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、1 mM Na₂HPO₄、5 mM HEPES、3.8 mM NaOH、5 µg/mlゲンタマイシン、pH7.8）において18で3日間インキュベートし、MEMAPタンパク質の発現を許容する。次に卵母細胞を標準摂取培地（100 mM NaCl、2 mM KCl、1 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、10 mM HEPES/Tris pH7.5）に移す。種々の基質（アミノ酸、糖、薬剤、神経伝達物質など）の摂取は、³H基質を卵母細胞に加えることにより開始する。30分間インキュベートした後、Na⁺が遊離した培地で卵母細胞を3回洗浄し、取り込まれた³Hを測定し、対照と比較することにより摂取が終了する。MEMAP活性は、内部に取り入れられた³H基質のレベルに比例する。

【0275】

1.2 機能的アッセイ

MEMAP機能は、哺乳動物細胞培養系において生理学的に高められたレベルでのMEMAPをコードする配列の発現によってアッセイする。cDNAを、cDNAを高いレベルで発現する強いプロモーターを含む哺乳動物発現ベクターにサブクローニングする。選り抜きのベクターには、pCMV SPORTプラスミド（Life Technologies）及びpCR 3.1プラスミド（Invitrogen）が含まれ、どちらもサイトメガロウイルスプロモーターを有する。リポソーム製剤或いは電気穿孔法を用いて、5～10 µ

gの組換えベクターをヒト細胞株、例えば内皮由来または造血由来の細胞株に一時的に形質移入する。更に、標識タンパク質をコードする配列を含む1～2 µgのプラスミドを同時に形質移入する。標識タンパク質の発現により、形質移入細胞と非形質移入細胞を区別する手段が与えられる。また、標識タンパク質の発現によって、cDNAの組換えベクターからの発現を正確に予想できる。標識タンパク質は、例えば緑色蛍光タンパク質(GFP; Clontech)、CD64またはCD64-GFP融合タンパク質から選択できる。自動化された、レーザ光学に基づく技術であるフローサイトメトリー(FCM)を用いて、GFPまたはCD64-GFPを発現する形質移入された細胞を同定し、その細胞のアポトーシス状態や他の細胞特性を評価する。FCMは、細胞死に先行するか或いは同時に発生する現象を診断する蛍光分子の取込を検出して計量する。このような現象として挙げられるのは、プロピジウムヨウ化物によるDNA染色によって計測される核DNA内容物の変化、プロモデオキシウリジンの取込量の低下によって計測されるDNA合成の下方調節、特異抗体との反応性によって計測される細胞表面及び細胞内におけるタンパク質の発現の変化、及び蛍光複合アネキシンVタンパク質の細胞表面への結合によって計測される原形質膜組成の変化とがある。フローサイトメトリー法については、Ormerod, M. G. (1994) *Flow Cytometry Oxford, New York, NY.*に記述がある。

【0276】

遺伝子発現におけるMEMAPの影響は、MEMAPをコードする配列とCD64またはCD64-GFPのいずれかが形質移入された高度に精製された細胞集団を用いて評価することができる。CD64またはCD64-GFPは、形質転換された細胞表面で発現し、ヒト免疫グロブリンG(IgG)の保存領域と結合する。形質転換細胞と非形質転換細胞は、ヒトIgGまたはCD64に対する抗体(DYNAL, Lake Success, NY)で覆われた磁気ビーズを用いて有効に分離することができる。mRNAは、当分野で公知の方法で細胞から精製することができる。MEMAPその他の目的の遺伝子をコードするmRNAの発現は、ノーザン分析或いはマイクロアレイ技術で分析することができる。

【0277】

1.3 MEMAP特異抗体の産生

ポリアクリルアミドゲル電気泳動法(PAGE; Harrington, M.G. (1990) Method

s Enzymol. 182:488-495等を参照) または他の精製技術を用いて実質上精製されたMEMAPを用いて、ウサギを免疫化し、標準プロトコルを用いて抗体を産出する。

【0278】

或いは、LASERGENEソフトウェア(DNASTAR)を用いてMEMAPアミノ酸配列を解析し、免疫抗原性の高い領域を決定する。そして対応するオリゴペプチドを合成し、このオリゴペプチドを用いて当業者によく知られている方法で抗体を生成する。適切なエピトープ、例えばC末端付近或いは隣接する親水性領域にあるエピトープの選択については、当分野で公知である(前出のAusubel, 1995, 11章等を参照)。

【0279】

通常は、長さ約15残基のオリゴペプチドを、Fmocケミストリを用いるABI 431A ペプチドシンセサイザ(PE Biosystems)を用いて合成し、N-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(MBS)を用いた反応によってKLH(Sigma-Aldrich, St. Louis MO)に結合させて、免疫抗原性を高める(前出のAusubel, 1995等を参照)。完全フロイントアジュバントにおいてオリゴペプチド-KLM複合体を用いてウサギを免疫化する。得られた抗血清の抗ペプチド活性及び抗MEMAP活性を検査するには、ペプチドまたはMEMAPを基質に結合し、1%BSAを用いてブロックし、ウサギ抗血清と反応させて洗浄し、さらに放射性ヨウ素で標識したヤギ抗ウサギIgGと反応させる。

【0280】

1.4 特異抗体を用いた天然のMEMAPの精製

天然または組換えMEMAPを、MEMAP特異抗体を用いたイムノアフィニティークロマトグラフィにより実質的に精製する。イムノアフィニティークラムは、抗MEMAP抗体を活性化クロマトグラフィー用樹脂、例えばCNBr活性化セファロース(Amersham Pharmacia Biotech)と共有結合させることにより構築する。結合後に、製造者の使用説明書に従って樹脂をブロックし、洗浄する。

【0281】

MEMAPを含む培養液をイムノアフィニティークラムに通し、MEMAPを優先的に吸

着する条件下（洗浄剤が存在する高イオン強度緩衝液等）でカラムを洗浄する。抗体とMEMAPの結合を破壊する条件（例えばpH 2～3の緩衝液、或いは尿素またはチオシアン酸塩イオン等の高濃度のカオトロップ剤）でカラムを溶出させ、MEMAPを回収する。

【0282】

1.5 MEMAPと相互作用する分子の同定

MEMAPまたは生物学的に活性であるMEMAP断片を¹²⁵Iボルトンハンター試薬で標識する（Bolton A.E. and W.M. Hunter (1973) Biochem. J. 133:529-539等を参照）。マルチウェルプレートの穴の中に予め配列しておいた候補分子を、標識したMEMAPと共にインキュベートして洗浄し、標識したMEMAP複合体を有する任意の穴をアッセイする。MEMAP濃度を変えて得たデータを用いて、候補分子とのMEMAPの数、親和性及び会合の値を計算する。

【0283】

或いは、MEMAPと相互作用する分子は、Fields, S. and O. Songの文献（1989, Nature 340:245-246）に記載されているような酵母2ハイブリッドシステムを用いて分析するか、またはMATCHMAKERシステム（Clontech）等の2ハイブリッドシステムに基づく市販のキットを用いて分析する。

【0284】

高処理の方法で酵母2ハイブリッドシステムを利用し、遺伝子の2大ライブラリにコードされるタンパク質間の全ての相互作用を決定するようなPATHCALLINGプロセス（CuraGen Corp., New Haven CT）にもMEMAPを用い得る（Nandabalan, K. ら（2000）米国特許第6,057,101号）。

【0285】

当業者は、本発明の範囲及び精神から逸脱することなく本発明の記載した方法及びシステムの種々の改変を行い得る。本発明について説明するにあたり特定の好適実施例に関連して説明を行ったが、本発明の範囲が、そのような特定の実施例に不当に制限されるべきではないことを理解されたい。実際に、分子生物学または関連分野の専門家には明らかな、本明細書に記載されている本発明の実施方法の様々な改変は、特許請求の範囲内にあるものとする。

【0286】

(表の簡単な説明)

表1は、MEMAPをコードする完全長の配列をアセンブルするために用いた、ポリペプチド配列及びヌクレオチド配列の配列番号 (SEQ ID NO)、クローン識別番号 (クローンID)、cDNAライブラリ及びcDNA断片を示す。

【0287】

表2は、潜在モチーフと、相同配列と、MEMAPの解析に用いた方法、アルゴリズム及び検索可能なデータベースとを含む各ポリペプチド配列の特徴を示す。

【0288】

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

【0289】

表4は、cDNAライブラリの作製に用いた組織を示す。MEMAPをコードするcDNAクローンはここから単離した。

【0290】

表5は、MEMAPの分析に用いたツール、プログラム、アルゴリズムを、適用可能な説明、引用文献及び閾値パラメータと共に示す。

【表1】

表1-1

ポリペプチド SEQ ID NO:	スクレオチド SEQ ID NO:	クローンID	ライブラリ	断片
1	38	112301	PITUNOT01	003382R1 (HMC1NOT01), 094523R1 (PITUNOT01), 112301H1 (PITUNOT01), 301778X11 (TESTNOT04), 320551X13 (EOSIHET02), 1368852R1 (SCORNON02), 1800784H1 (COLNNOT27), 2117174X17C1 (BRSTTUT02), 2526345F6 (BRAITUT21), 4333609H1 (KIDCTMT01)
2	39	997947	KIDNTUT01	997947H1 (KIDNTUT01), 997947T6 (KIDNTUT01), 1417936X306D1 (KIDNNOT09), 1672062X307V1 (BLADNOT05), 3738956T6 (MENTNOT01), SCCA01437V1, SCCA05013V1, SCCA01691V1, SCCA02873V1
3	40	1521513	BLADTUT04	1222062H1 (NEUTGMT01), 1521513H1 (BLADTUT04), 1521513T1 (BLADTUT04), 3558522F6 (LUNGNOT31), 3558522T6 (LUNGNOT31)
4	41	1863994	PROSNOT19	265171R6 (HNT2AGT01), 1863994H1 (PROSNOT19), 3750444F6 (UTRSNOT18), 4177677F6 (BRAINOT22), 4697638F6 (BRALNOT01), 4774040F6 (BRAQNOT01), SCEA02960V1
5	42	2071941	ISLTNOT01	286350R1 (EOSIHET02), 491305R1 (HNT2AGT01), 724168R1 (SYNOOAT01), 1466668F1 (PANCTTUT02), 2071941H1 (ISLTNOT01), 2071941X11C1 (ISLTNOT01), 3579445H1 (293TF3T01)
6	43	2172512	ENDCNOT03	2172512H1 (ENDCNOT03), 2544419F6 (UTRSNOT11), 2798626H1 (NEPOLNOT01), 3203359H1 (PENCNOT02), g1241299
7	44	2483172	SMCANOT01	217987F1 (STOMNOT01), 1289703F6 (BRAINOT11), 1289703T6 (BRAINOT11), 2211377F6 (SINTFET03), 2483172H1 (SMCANOT01), 2493236H1 (ADRETUT05), 3274006F6 (PROSBFT06)

【表2】

表1-2

ポリペプチド SEQ ID NO:	スクレオチド SEQ ID NO:	クローンID	ライブラリ	断片
8	45	2656128	THYMN0T04	2654722T6 (THYMN0T04), 2656128H1 (THYMN0T04), 2837168F6 (TYLNN0T03)
9	46	5855841	FIBAUNT02	894553T1 (BRSTN0T05), 1296289F1 (PGANN0T03), 1466541T1 (PANC0T02), 2046927F6 (THPLT7T01), 2058873R6 (OVARN0T03), 3800875F6 (SPLNN0T12), 5855841H1 (FIBAUNT02)
10	47	603462	BRSTTUT01	603462H1 (BRSTTUT01), 1487733H1 (UCMCL5T01), 1750451F6 (STOWTUT02), 5182853T6 (LUNGTMT03)
11	48	747681	BRAITUT01	747681H1 (BRAITUT01), 752009R1 (BRAITUT01), 1267874F1 (BRAIN0T09), 1833308R6 (BRAIN0N01), 2673538X19F1 (KIDANN0T19), SBCA07003F3, SCDA07521V1, SCDA04982V1, SCDA07275V1
12	49	919469	RATRN0T02	153337R6 (THPLPLB02), 1525415F6 (UCMCL5T01), 1527804F1 (UCMCL5T01), 1985565R6 (LUNGAST01), 2397811T6 (THPLAZT01), SARBO1416F1, SARA03198F1
13	50	977658	BRSTN0T02	977658H1 (BRSTN0T02), 1873689F6 (LEURN0T02), 2155095F6 (BRAIN0T09), 2186432F6 (PROSN0T26), 2204117F6 (SPLAFET02), 2206291F6 (SPLAFET02), 3255048R6 (OVARTUN01), 3501520H1 (ADREN0T11), 3743427H1 (THYMN0T08)
14	51	1004703	BRSTN0T03	742178H1 (PANCN0T04), 1444583F6 (THYRN0T03), 2068902X15C1 (ISLTN0T01), 2616367F6 (GBLAN0T01), SBVA02190V1
15	52	1334051	COLRN0T13	3222815T6 (COLNNO03), SXBC00794V1, SXBC00639V1
16	53	1336728	COLNNO13	630458R6 (KIDNNO05), 1336728H1 (COLNNO13), SXBC00758V1, SXBC01825V1, SXBC01531V1, SXBC01624V1, SXBC00128V1

【表3】

表1-3

ポリペプチド SEQ ID NO:	ヌクレオチド SEQ ID NO:	クローンID	ライブラリ	断片
17	54	1452856	PENITUT01	873008R1 (LUNGAST01), 1452856H1 (PENITUT01), 2433573H1 (BRAVUNT02), 2444932F6 (THP1NOT03), 2858295F6 (SININOT03)
18	55	1562471	SPLNNOT04	286237F1 (EOSIHET02), 1562471H1 (SPLNNOT04), 1880730F6 (LEUKNOT03), 3420608F6 (UCMCNOT04), SEMA00968V1, SXEC01387V1, SEMA02301V1
19	56	1618158	BRAITUT12	967563R1 (BRSTNOT05), 1618158H1 (BRAITUT12), 1785271F6 (BRAINOT10), 2074680F6 (ISL1NOT01), 2822196H1 (ADRETTUT06)
20	57	1656935	URETTUT01	1656935F6 (URETTUT01), 1656935H1 (URETTUT01), 2827605F6 (TLYMNOT03), 5272146H1 (OVARIN02), G1482116
21	58	1859305	PROSNOT18	079372F1 (SYNORAB01), 639845R1 (BRSTNOT03), 1859305H1 (PROSNOT18), 3328091F6 (HEAONOT04), 3354812F6 (PROSNOT28), 5510642H1 (BRADDIR01)
22	59	1949083	PITUNOT01	1287161H1 (BRAINOT11), 1949083H1 (PITUNOT01), 1949083R6 (PITUNOT01), 1949083T6 (PITUNOT01), 3814131F6 (TONSNOT03)
23	60	1996357	BRSTTUT03	260527R6 (HNT2RAT01), 260527T6 (HNT2RAT01), 1313441F1 (BLADTUT02), 1442781R1 (THYENOT03), 1996357H1 (BRSTTUT03), 1996357T6 (BRSTTUT03), 4262451H1 (BSCNDIT02), SAZA00147F1
24	61	2061330	OVARNOT03	2061330H1 (OVARNOT03), 2724233T6 (LUNGUTUT10), 5104031T6 (PROSTUS20)
25	62	2346947	TESTTUT02	2346947F6 (TESTTUT02), 2346947H1 (TESTTUT02), 4051345F6 (SINTNOT18)

【表4】

表1-4

ポリペプチド SEQ ID NO:	ヌクレオチド SEQ ID NO:	クローンID	ライブラリ	断片
26	63	2795577	NPOLNOT01	867213R6 (BRAITUT03), 2381770H1 (ISLTNOT01), 2795577CT1 (NPOLNOT01), 2795577H1 (NPOLNOT01)
27	64	3255825	OVARTUN01	3255825CT1 (OVARTUN01), 3255825H1 (OVARTUN01)
28	65	3393430	LUNGNOT28	2187169H1 (PROSNOT26), 3393256H1 (LUNGNOT28), 3393430H1 (LUNGNOT28), 3395774H1 (LUNGNOT28), 4689688H1 (LIVRTUT12), 4895996H1 (LIVRTUT12), 4896461F6 (LIVRTUT12), 4984527F6 (LIVRTUT10), 4992946H1 (LIVRTUT11)
29	66	3490990	EPICNOT01	1235428F1 (LUNGFET03), 1662973T6 (BRSTNOT09), 2362021H1 (LUNGFET05), 2362021R6 (LUNGFET05), 3490990H1 (EPICNOT01)
30	67	3635154	LIVRNOT03	027592H1 (SFLNFET01), 3635154H1 (LIVRNOT03), g1012932
31	68	4374347	CONFNOT03	860875X11 (BRAITUT03), 898143R6 (BRSTNOT05), 4374347H1 (CONFNOT03)
32	69	4596747	COLSTUT01	137213R1 (SYNORAB01), 545568R6 (OVARNOT02), 1235402F1 (LUNGFET03), 1268010F1 (BRAINT09), 1271078F1 (TESTTUT02), 1301951F6 (BRSTNOT07), 1994442R6 (BRSTTUT03), 2343102H1 (TESTTUT02), 3274538F6 (PROSBPT06), 4596747H1 (COLSTUT01)
33	70	5052680	BRSTNOT33	1973688H1 (UCMCL5T01), 3926410F6 (KIDNNOT19), 4501839F6 (BRAVXT02), 5052680F6 (BRSTNOT33), 5052680H1 (BRSTNOT33), 5186780F6 (LUNGMT04)
34	71	5373575	BRAINOT22	262776T6 (HNT2AGT01), 1234057F1 (LUNGFET03), 1741526R6 (HIPONON01), 1871204F6 (SKINBIT01), 2192479F6 (THYRTUT03), 2556849H1 (THYMNOT03), 2722451T6 (LUNGFUT10), 4114985H1 (UTRSTUT07), 5373575H1 (BRAINT02)

表1-5

ポリペプチド SEQ ID NO:	スケレオチド SEQ ID NO:	クローンID	ライブラリ	断片
35	72	5524468	LIVRDIR01	4024068F6 (BRAXNOT02), 5524468H1 (LIVRDIR01), SXBC01952V1
36	73	5944279	COLADIT05	1662182H1 (BRSTNOT09), 1698677F6 (BLADTUT05), 1916639R6 (PROSNOT06), 1916639T6 (PROSNOT06), 2298565R6 (BRSTNOT05), 2298565T6 (BRSTNOT05), 2583019F6 (KIDNTUT13), 2870903F6 (THYENOT10), 3970715H1 (PROSTUT10), 3971695H1 (PROSTUT10), 5944279H1 (COLADIT05)
37	74	6114480	SINITMT04	1579843F6 (DUODNOT01), 1579843T6 (DUODNOT01), 4181024T6 (SINITUT03), 6114480H1 (SINITMT04), SXBC00007V1, SXBC00504V1, SCSA05104V1

表2-1

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	潜在的リン酸化 部位	潜在的グリコ シル化部位	サイン(signature)配列、 モチーフ、ドメイン	相同性配列	分析方法
1	351	S31 T116 S169 T229 T2 S209 T306	N128	シグナルペプチド M1-A33	腫瘍随伴 ニューロン抗原Ma1 [ヒト] g4104634	BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN
2	458	T198 S27 S37 T87 S251 S257 S325 S373 S405 S422 T454 T210 S228 S401 Y93	N75 N159 N279 N445	シグナルペプチド M1-T24 糖タンパク質サイン: C199-L448	Pancortin-3 [ハツカネズミ] g3218528	BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN HMNER BLAST-PRODOM
3	219	T51 S120 S163 T175 T181 S3 T12 T45 S75 S104 S128	N2 N62 N107	シグナルペプチド M1-C42 膜貫通ドメイン I32-F49 C型レクチンドメイン: C80-E206	ネズミの マクロファージ C型レクチン [ハツカネズミ] g5821286	BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN HMNER HMNER-PFAM BLIMPS-BLOCKS PROFILESAN BLAST-DOMO
4	276	S213 S91 S113 S35 S70 S76 S147 T163 S206		シグナルペプチド M1-G31 膜貫通ドメイン I184-F201 細胞付着配列: R149-D151		BLAST-GenBank MOTIFS HMNER

【表7】

表2-2

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	潜在的リン酸化 部位	潜在的グリコ シル化部位	サイン(signature)配列、 モチーフ、ドメイン	相同性配列	分析方法
5	375	S18 S205 T286 S3 S120 S197 T260 Y85		膜貫通ドメイン W139-R158; F173-H191 P232-Q254 膜貫通タンパク質サイン: I95-C369	膜貫通タンパク質 [分裂酵母] g1065898	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER BLAST-DOMO BLAST-PRODOM
6	249	T7 T135 T170 S204 Y154	N18 N92 N147		脂質スクランブ ラーゼ [ヒト] g4092081	BLAST-GenBank MOTIFS
7	353	T162 T4 S97 T115 S165 S194 T225 S242 S17 S47 S205	N299	シグナルペプチド M1-A33	腫瘍随伴 ニューロン抗原Ma [ヒト] g4104634	BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN
8	194	T12 S115 S29 S99 S187	N95 N147	シグナルペプチド M1-C50 膜貫通ドメイン L38-L56 C型レクチンドメイン: C75-E194	レクチン様NK細胞 受容体LIT1 [ヒト] g6651065	BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN HMMER HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS BLAST-DOMO
9	322	S304 S48 S146 S72 T133 S255 S280	N20 N60 N70	シグナルペプチド M1-A50		BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN

表2-3

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	潜在的リン酸化 部位	潜在的グリコ シル化部位	サイン(signature)配列、 モチーフ、ドメイン	相同性配列	分析方法
10	335	S125 S140 S183 S222 T252		膜貫通ドメイン G71-L94; A255-I283 Gufa 膜貫通タンパク質 ドメイン L12-H101; G180-G335 グリコサミノグリカン 付着部位: S310-G313	Gufa タンパク質 [Thermotoga maritima] g4982315	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER BLAST-PRODOM BLAST-DOMO
11	620	S49 S108 T146 S300 T348 T349 S607 S4 S128 S183 S234 T420 S460 S467 S543 Y597	N144 N202 N264 N274 N293 N341 N492 N505 N526 N542	膜貫通ドメイン M563-W582 免疫グロブリンドメイン: G439-A499 多ロイシン繰返しサイン: L337-L350 糖タンパク質ホルモン 受容体ドメイン: T40-L198	スリット2 [[ドブネズミ] g4585574	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER HMMER-PFAM BLIMPS-PRINTS BLAST-DOMO

表2-4

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	潜在的リン酸化 部位	潜在的グリコ シル化部位	サイン(signature)配列、 モチーフ、ドメイン	相同性配列	分析方法
12	491	T231 T232 S253 T482 S185 S276	N56 N220 N229	膜貫通ドメイン I115-I142; I184-V201 F422-F441 膜貫通タンパク質ドメイン L8-Y215; I396-F471	胚上皮タンパク質 に選択的に 発現されたもの [ハツカネズミ] 96715148 PB39 [ヒト] 93462515	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER BLAST-PRODOM
13	580	S557 S10 T34 S51 T92 T210 S343 T12 S217 T222 S268 S296 T417 T523 S550	N159 N179 N220 N230	膜貫通ドメイン F297-F313; I356-I373 L496-I514 リパーゼセリン活性部位: L104-A113		MOTIFS HMMER
14	455	T53 T182 S239 S69 S135 S202 T280 S355 S372 Y38	N67 N180 N243	膜貫通ドメイン V81-V99; I343-I361 S375-V392; W425-Y442 グリコサミノグリカン 付着部位: S162-G165	推定上の Gタンパク質結合 受容体 [ヒト] 96649579	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER

表2-5

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	潜在的リン酸化 部位	潜在的グリコ シル化部位	サイン(signature)配列、 モチーフ、ドメイン	相同性配列	分析方法
15	277	S265 T66 T225 S268 S273 S30 S49 S61 S152 S193 Y242	N29 N38 N47 N48 N92 N160 N210	膜貫通ドメイン K9-F27 刷子縁タンパク質 ドメイン: Y8-R277 RGD細胞付着配列: R113-D115	AdRab-A刷子 縁膜タンパク質 [カイウサギ] g1762	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER BLAST-PRODOM
16	647	S490 T50 S67 S105 T110 S121 T220 S249 S264 S272 S322 T389 S469 T501 S639 S132 T155 S242 S324 T381 T400 S522 S554	N261	シグナルペプチド M1-A22 膜貫通ドメイン L328-L347; M406-L424 L559-A578; W618-L638 Gufa 膜貫通タンパク質 ドメイン E485-L640 グリコサミノグリカン 付着部位: S34-G37	LIV-1タンパク質 [ヒト] g1256001	BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN HMMER BLAST-PRODOM
17	406	S29 S215 S236 T69	N23	膜貫通ドメイン Q76-V95; W286-S313 M367-I384		MOTIFS HMMER

表2-6

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	潜在的リン酸化 部位	潜在的グリコ シル化部位	サイン(signature)配列、 モチーフ、ドメイン	相同性配列	分析方法
18	290	T221 S44 S69 S71 S81 T94 T101 T113 T131 S216 Y284	N88	シグナルペプチド M1-A19 膜貫通ドメイン P160-M181 免疫グロブリンドメイン: R33-I110 膜貫通糖タンパク質 ドメイン: I22-D116	NK抑制受容体 [ヒト] g6707799 CMRF-35-H9 白血球抗原 [ヒト] g4103066	BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN HMMER HMMER-FFAM BLAST-PRODOM BLAST-DOMG
19	390	S7 T68 S153 T23 T166 T281 Y20 Y37	N5 N88 N330 N367	免疫グロブリン及び MHCタンパク質: T90-P112; F242-V259 糖タンパク質抗原サイン: L61-V72; V92-I113		MOTIFS BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRODOM
20	427	S13 S41 S65 S66 S99 T150 S323 S324 S101 S275 S353 S367 T399 Y71	N106 N148 N171 N233 N312	ムチン糖タンパク質前駆体 ドメイン: V136-P142	胃ムチン [イノシシ] g915208	BLAST-GenBank MOTIFS BLIMPS-PRODOM

表2-7

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	潜在的リン酸化 部位	潜在的グリコ シル化部位	サイン(signature)配列、 モチーフ、ドメイン	相同性配列	分析方法
21	459	T4 S60 S66 S116 T176 S16 T235	N14 N158 N323	膜貫通ドメイン F202-V219; I246-L268 W343-L367; P417-P440	前立腺の 6回膜貫通型 上皮抗原 [ヒト] g6572948	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER
22	229	S13 S118 T155 Y24		膜貫通ドメイン I93-V111; V132-L150 F164-V182 膜貫通タンパク質ドメイン S156-V182		MOTIFS HMMER BLIMPS-PRODOM
23	311	S85 S234 S236 S269 S80 S119 S186 T294	N22	膜貫通ドメイン W58-I76; P152-K177 A216-Y232		MOTIFS HMMER
24	92	S47 T54 T12 S70	N62		HERV-F エンペロープ 糖タンパク質 [ヒト] g2587024	BLAST-GenBank MOTIFS
25	258	S34 T33 S148 S243		膜貫通ドメイン I39-I57; F86-L106 V122-I140; L190-S210		MOTIFS HMMER

表2-8

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	潜在的リン酸化 部位	潜在的グリコ シル化部位	サイン(signature)配列、 モチーフ、ドメイン	相同性配列	分析方法
26	226	S56 S128 T196 T167 Y194	N54 N187 N198	シグナルペプチド M1-P50 膜貫通ドメイン T23-L43; M72-A89 I101-I124; I158-N178 膜貫通4ファアミリ-サイン: A70-I120 リソソーム関連 膜貫通タンパク質 ドメイン: C15-Y223	MTP(マウス輸送体 タンパク質) [ハツカネズミ] g1276631	BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN HMMER PROFILES SCAN BLAST-PRODOM
27	136	S3 S132		シグナルペプチド M1-R53 膜貫通ドメイン I10-L28; T26-I50 F70-L89 膜貫通タンパク質ドメイン D31-V104		MOTIFS SPSCAN HMMER BLAST-PRODOM

表2-9

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	潜在的リン酸化 部位	潜在的グリコ シル化部位	サイン(signature)配列、 モチーフ、ドメイン	相同性配列	分析方法
28	458	T408 T98 S126 S170 T334	N96 N151 N293 N332	シグナルペプチド M1-A20 膜貫通ドメイン L10-N30 膜糖タンパク質サイン: L9-V101; L64-Q457 嗅覚リガンド 結合ドメイン: T67-S452	潜在的リガンド (臭気物質) 結合タンパク質 [ドブネズミ] 957732	BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN HMMER BLAST-PRODOM BLAST-DOMO
29	368	S24 T166 T302 S12 S134 Y307	N17		フアジー (組織極性に関与 するTMタンパク質) [キイロシヨウ ジヨウバエ] 92564657	BLAST-GenBank MOTIFS
30	91	T44 S84		シグナルペプチド M1-A19 膜貫通ドメイン P58-S82 グリコホリンA タンパク質サイン: T22-S32; I63-G91 グリコホリンドメイン: M1-R86	プレグリコ ホリンB [ヒト] 94803699	BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN HMMER BLIMPS-BLOCKS PROFILESKAN BLAST-PRODOM BLAST-DOMO

表2-10

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	潜在的リン酸化 部位	潜在的グリコ シル化部位	サイン(signature)配列、 モチーフ、ドメイン	相同性配列	分析方法
31	295	S96 T113 S129 T155 T125 T157 T187 S222 T231 T263 Y212	N111 N169 N223	シグナルペプチド M1-G48 膜貫通ドメイン L241-L259 免疫グロブリンドメイン: K159-V216 癌胎児抗原ドメイン: I38-P147 糖タンパク質抗原 ドメイン: M1-V140; Y141-Y234 G239-S295	胆管糖タンパク質 [ハツカネズミ] g31.2590	BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN HMMER HMMER-PFAM BLAST-PRODOM BLAST-DOMO
32	724	T39 S47 T171 S205 T224 S225 T241 S285 S301 T323 S352 T353 S439 S509 S517 S537 T659 T707 S8 S18 S49 S72 T85 T159 S173 S271 S367 S560 S588 Y499	N279 N348	膜貫通ドメイン I611-F630 膜タンパク質ドメイン: T4-L209		MOTIFS HMMER BLAST-DOMO

表2-11

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	潜在的リン酸化 部位	潜在的グリコ シル化部位	サイン(signature)配列、 モチーフ、ドメイン	相同性配列	分析方法
33	331	S117 S147 S149 T320 S138 S174 T274 T319 S328 Y198	N222	シグナルペプチド M1-S16 膜貫通ドメイン A67-N87; I118-C134 W240-V269; L294-Y310 膜貫通タンパク質ドメイン A6-T311	推定上のゴルジ UDP-GlcNAc輸送体 [分裂酵母] g3738167	BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN HMMER BLAST-PRODOM
34	398	T42 T158 S271 S28 S285 T334 S375		膜貫通ドメイン I59-L79 バンド7ファミリードメイン: F64-A231, A78-V90; R116-L154 Stomatin サイン: T84-L106; L131-P152 T166-L183; I186-G209 L54-Q227	Stomatin様 タンパク質UNC24 [ヒト] g5326747	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS BLIMPS-PRINTS BLAST-PRODOM BLAST-DOMO
35	220	S199 T120 S192	N107	シグナルペプチド M1-G19 多ロイシンリピート: A62-F85; Q86-S109 G110-G133; A134-R157 A158-S181; H184-P207	多ロイシン 膜貫通タンパク質 に類似 [ヒト] g2781386	BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN HMMER HMMER-PFAM BLIMPS-PRINTS

【表17】

表2-12

ポリペプチド SEQ ID NO:	アミノ酸 残基	潜在的リン酸化 部位	潜在的グリコ シル化部位	サイン(signature)配列、 モチーフ、ドメイン	相同性配列	分析方法
36	706	T564 T74 T113 S291 S452 S632 S14 T42 S66 T115 T142 S286 T551 T575 S701	N101	膜貫通ドメイン F158-M178; L344-V368 L425-L442; M478-F498 A581-I604; L641-V665 グリコサミノグリカン 付着部位: S223-G226	LAK-4P [ヒト] g7209574	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER
37	466	T326 S10 T46 T105 S187 S98 T164 T310 S321 Y388	N368	シグナルペプチド M1-G23 膜貫通ドメイン A236-I255 SPRYドメイン: A338-S464; E123-S136 E322-W343; V407-F420 ブチロフィリンドメイン: W19-C114	ブチロフィリン様 受容体 [ヒト] g4587209	BLAST-GenBank MOTIFS SPSCAN HMMER HMMER-PFAM BLIMPS-PFAM BLAST-PRODOM BLAST-DOMO

冊 3 - 1

ヌクレオチド SEQ ID NO	選択された断片	発現組織 (割合)	疾患又は症状 (割合)	ベクター
38	844-888	神経 (0.377) 生殖 (0.180) 心血管 (0.115) 胃腸 (0.115)	癌 (0.410) 炎症/外傷 (0.296) 細胞増殖 (0.131)	PBLUESCRIPT
39	579-623	発達 (0.400) 筋骨格 (0.200) 神経 (0.200) 泌尿器 (0.200)	癌 (0.400) 細胞増殖 (0.400)	PSPORT1
40	336-380	心血管 (0.267) 造血/免疫 (0.200) 内分泌 (0.133) 生殖 (0.133)	癌 (0.400) 炎症/外傷 (0.400) 細胞増殖 (0.133)	pINCY
41	596-640	神経 (0.588) 胃腸 (0.118) 生殖 (0.118)	炎症/外傷 (0.470) 癌 (0.235) 細胞増殖 (0.176)	pINCY
42	1281-1325	生殖 (0.237) 造血/免疫 (0.145) 神経 (0.145)	癌 (0.441) 炎症/外傷 (0.323) 細胞増殖 (0.178)	pINCY
43	227-271	生殖 (0.444) 皮膚 (0.222) 内分泌 (0.111) 胃腸 (0.111) 神経 (0.111)	癌 (0.333) 細胞増殖 (0.222) 炎症/外傷 (0.222)	pINCY

【表19】

表3-2

ヌクレオチド SEQ ID NO	選択された断片	発現組織 (割合)	疾患又は症状 (割合)	ベクター
4 4	1368-1412	神経 (0.339) 生殖 (0.278) 胃腸 (0.104)	癌 (0.478) 炎症/外傷 (0.278) 細胞増殖 (0.165)	pINCY
4 5	543-587	造血/免疫 (0.500) 胃腸 (0.188)	炎症/外傷 (0.500) 癌 (0.250) 細胞増殖 (0.188)	pINCY
4 6	280-324	生殖 (0.267) 神経 (0.233) 胃腸 (0.112)	癌 (0.483) 炎症/外傷 (0.345) 細胞増殖 (0.155)	pINCY
4 7	380-424 875-919	生殖 (0.412) 胃腸 (0.176) 心血管 (0.118)	癌 (0.647) 炎症/外傷 (0.178)	PSPORT1
4 8	272-316 1514-1558	神経 (0.645) 発達 (0.129)	癌 (0.355) 細胞増殖 (0.258) 神経 (0.194)	PSPORT1
4 9	282-326 768-812	造血/免疫 (0.238) 胃腸 (0.155) 生殖 (0.143)	癌 (0.381) 炎症/外傷 (0.381) 細胞増殖 (0.202)	PSPORT1
5 0	597-641 1074-1118	生殖 (0.214) 神経 (0.196) 造血/免疫 (0.143)	癌 (0.464) 炎症/外傷 (0.304) 細胞増殖 (0.196)	PSPORT1
5 1	973-1017	生殖 (0.266) 神経 (0.234) 造血/免疫 (0.125)	癌 (0.516) 炎症/外傷 (0.359) 細胞増殖 (0.109)	PSPORT1

【表20】

表 3 - 3

ヌクレオチド SEQ ID NO	選択された断片	発現組織 (割合)	疾患又は症状 (割合)	ベクター
5 2	299-343	胃腸 (1.000)	癌 (0.500) 炎症/外傷 (0.500)	pINCY
5 3	380-424 1199-1243	胃腸 (0.289) 生殖 (0.244) 心血管 (0.111) 造血/免疫 (0.111)	癌 (0.578) 炎症/外傷 (0.311) 細胞増殖 (0.178)	pINCY
5 4	1135-1179	神経 (0.195) 生殖 (0.186) 胃腸 (0.144) 造血/免疫 (0.750)	癌 (0.449) 炎症/外傷 (0.305) 細胞増殖 (0.144)	pINCY
5 5	325-369 820-864	神経 (0.583)	癌 (0.125) 癌 (0.458) 炎症/外傷 (0.250)	pINCY
5 6	487-531 1090-1134	生殖 (0.429) 造血/免疫 (0.286) 筋骨格 (0.143) 泌尿器 (0.143)	癌 (0.571) 炎症/外傷 (0.286) 細胞増殖 (0.143)	pINCY
5 7	569-613 1360-1405	生殖 (0.350) 神経 (0.150) 心血管 (0.100) 胃腸 (0.100) 造血/免疫 (0.100) 泌尿器 (0.100)	癌 (0.500) 炎症/外傷 (0.500)	pINCY
5 8	272-472 551-595 812-1012 1523-1567			

【表 2 1】

表3-4

スクレオチド SEQ ID NO	選択された断片	発現組織 (割合)	疾患又は症状 (割合)	ペクター
59	217-261	神経 (0.286) 発達 (0.143) 胃腸 (0.143) 造血/免疫 (0.143) 生殖 (0.143)	炎症/外傷 (0.428) 癌 (0.357) 細胞増殖 (0.143)	PBLUESCRIPT
60	444-488	神経 (0.207) 生殖 (0.207) 胃腸 (0.130) 造血/免疫 (0.130)	癌 (0.467) 炎症/外傷 (0.359) 細胞増殖 (0.163)	PSPORT1
61	643-687	生殖 (0.464) 内分泌 (0.143) 心血管 (0.107) 胃腸 (0.107)	癌 (0.500) 炎症/外傷 (0.321)	PSPORT1
62	146-344 390-434 506-704 786-830	胃腸 (0.500) 造血/免疫 (0.250) 生殖 (0.250)	癌 (0.750) 炎症/外傷 (0.250)	pINCY
63	163-207	生殖 (0.315) 胃腸 (0.161) 心血管 (0.147)	癌 (0.594) 細胞増殖 (0.231) 炎症/外傷 (0.210)	pINCY
64	201-506 525-569 606-912 975-1280 1362-1406	胃腸 (0.455) 心血管 (0.273) 生殖 (0.189)	癌 (0.455) 炎症/外傷 (0.367) 細胞増殖 (0.189)	PSPORT1

【表22】

表 3 - 5

ヌクレオチド SEQ ID NO	選択された断片	発現組織 (割合)	疾患又は症状 (割合)	ベクター
65	703-747	胃腸 (0.667) 心血管 (0.167) 生殖 (0.167)	癌 (1.000)	pINCY
66	271-315 319-363	神経 (0.314) 生殖 (0.314) 発達 (0.114) 泌尿器 (0.114)	癌 (0.429) 細胞増殖 (0.171) 炎症/外傷 (0.143)	pINCY
67	319-363	発達 (0.364) 造血/免疫 (0.364) 胃腸 (0.182)	細胞増殖 (0.727) 癌 (0.273) 炎症/外傷 (0.182)	pINCY
68	812-856	生殖 (0.444) 神経 (0.222) 内分泌 (0.111) 造血/免疫 (0.111) 筋骨格 (0.111)	癌 (0.556) 炎症/外傷 (0.333)	pINCY
69	596-640 1577-1621	生殖 (0.255) 神経 (0.184) 発達 (0.122) 胃腸 (0.122)	癌 (0.429) 炎症/外傷 (0.337) 細胞増殖 (0.255)	pINCY
70	379-675 703-747 766-1062 1081-1347	神経 (0.467) 造血/免疫 (0.200) 生殖 (0.133) 泌尿器 (0.133)	癌 (0.467) 細胞増殖 (0.267) 炎症/外傷 (0.267)	pINCY

【表 2 3】

表 2-6

ヌクレオチド SEQ ID NO	選択された断片	発現組織 (割合)	疾患又は症状 (割合)	ペクター
7 1	18-62	神経 (0.265) 生殖 (0.206) 筋骨格 (0.147)	癌 (0.500) 炎症/外傷 (0.264) 細胞増殖 (0.147)	pINCY
7 2	290-488 507-704 759-803	胃腸 (0.333) 造血/免疫 (0.333) 神経 (0.333)	炎症/外傷 (0.667) 癌 (0.333)	pINCY
7 3	649-693 1711-1755	生殖 (0.392) 胃腸 (0.294) 心血管 (0.118)	癌 (0.686) 炎症/外傷 (0.294)	pINCY
7 4	704-748	胃腸 (0.923)	癌 (0.462) 炎症/外傷 (0.385)	pINCY

【表 2 4】

ヌクレオチド SEQ ID NO	ライブラリ	ライブラリの説明
38	PITUNOT01	PITUNOT01 ライブラリは、Clontech 社から入手した RNA (CLON 6584-2, ロット 35278) を用いて作製した。RNA は、外傷で死亡した 16~70 歳の白人男女ドナー 18 人のプールから採取した下垂体から単離したものである。
39	KIDNTUT01	KIDNTUT01 ライブラリは、生後 8 ヶ月の女児から腎尿管切除術の際に採取した腎臓腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、90% の腎実質を伴うウィルムス腫瘍 (腎芽細胞腫) を示していた。患者は、外科手術前にヘパリン抗凝血療法を受けていた。
40	BLADTUT04	BLADTUT04 ライブラリは、60 歳の白人男性から根治膀胱切除及び前立腺切除、精管切除の際に採取した膀胱腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、グレード 3 の左膀胱移行性上皮癌を示していた。ドーム及び三角で上皮内癌が見つかった。家族歴には、I 型糖尿病、胃の悪性新生物、アテローム硬化性冠動脈疾患及び急性心筋梗塞があった。
41	PROSNOT19	PROSNOT19 ライブラリは、59 歳白人男性から所属リンパ節切除を伴う根治前立腺切除の際に採取した病変前立腺組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、腺線維筋腫性過形成を示していた。関連腫瘍組織は、病理学的には腺癌 (Gleason グレード 3+3) を示していた。患者には、前立腺特異抗原 (PSA) の上昇が見られた。患者の病歴には、結腸憩室症、石綿肺症及び血栓性静脈炎があった。家族歴には、良性高血圧、多発骨髄腫、高脂血症及びリウマチ様関節炎が含まれる。
42	ISLTNOT01	ISLTNOT01 ライブラリは、プールされた脾臓島細胞の採集物から単離した RNA を用いて作製した。

【表 25】

ヌクレオチド SEQ ID NO	ライブラリ	ライブラリの説明
4 3	ENDCNOT03	ENDCNOT03 ライブラリは、新生児期の白人男児から採取した皮膚微小血管内皮細胞から単離した RNA を用いて作製した。
4 4	SMCANOT01	SMCANOT01 ライブラリは、或る男性から心臓移植の際に取出された心臓から採取した大動脈平滑筋細胞株から単離した RNA を用いて作製した。
4 5	THYMNOT04	THYMNOT04 ライブラリは、無酸素症で死亡した 3 歳の白人男児から採取した胸腺組織から単離した RNA を用いて作製した。
4 6	FIBAUNT02	FIBAUNT02 ライブラリは、65 歳の白人女性から採取した未処理の大動脈外膜線維芽細胞から単離した RNA を用いて作製した。
4 7	BRSTTUT01	BRSTTUT01 ライブラリは、55 歳の白人女性から片側拡大単純乳房切断の際に採取した乳房腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、浸潤性グレード 4 乳房腫瘍を示していた。患者の病歴には、心房性頻脈及び良性乳房新生物があった。家族歴には、心血管疾患、脳血管疾患及び抑うつ障害があった。
4 8	BRAITUT01	BRAITUT01 ライブラリは、50 歳の白人女性から前頭葉切除の際に採取した脳腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、巣状壊死及び広汎性石灰化を伴う再発性グレード 3 オリゴ星状細胞腫を示していた。患者の病歴には、言語障害及び癲癇が含まれる。患者の脳は、放射線照射もされており、総照射量は 5,082 であった。家族歴には、脳腫瘍が含まれる。
4 9	RATRNOT02	RATRNOT02 ライブラリは、射創により死亡した 39 歳の白人男性の右心房組織から単離した RNA を用いて作製した。

【表 2 6】

ヌクレオチド SEQ ID NO	ライブラリ	ライブラリの説明
5 0	BRSTNOT02	BRSTNOT02 ライブラリは、55 歳白人女性から片側拡大単純乳房切除の際に採取した病変乳房組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、異型性を伴わない管過形成、嚢胞形成、硬化性腺症及びアポクリン化生によって特徴付けられる増殖性線維嚢胞の変化を示していた。また、関連腫瘍組織は、病理学的には浸潤性グレード 4 の乳房腺癌を示していた。患者の病歴には、心房性頻脈及び良性新生物があった。家族歴には、心血管疾患及び脳血管疾患があった。
5 1	BRSTNOT03	BRSTNOT03 ライブラリは、54 歳の白人女性から根治的両側乳房切除の際に採取した病変乳房組織から単離した RNA を用いて作製した。関連腫瘍組織は、病理学的には残留性の浸潤性グレード 3 乳腺管腺癌を示していた。患者の病歴には、腎臓感染及び尖圭コンジロームがあった。家族歴には、良性高血圧症、高脂血症及び結腸の悪性新生物が含まれていた。
5 2	COLNNOT13	COLNNOT13 ライブラリは、中等度の慢性潰瘍性大腸炎を患う 28 歳の白人男性の上行結腸組織から単離した RNA を用いて作製された。
5 3	COLNNOT13	COLNNOT13 ライブラリは、中等度の慢性潰瘍性大腸炎を患う 28 歳の白人男性の上行結腸組織から単離した RNA を用いて作製された。
5 4	PENITUT01	PENITUT01 ライブラリは、64 歳の白人男性の陰茎から陰茎切断の際に採取した腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、陰茎包皮内壁を含み陰茎龟头に至る肉芽腫性浸潤性グレード 4 扁平上皮癌を示していた。患者の病歴には、大腸の良性新生物、アテローム硬化性冠動脈疾患、狭心症、痛風及び肥満があった。家族歴には、悪性口頭新生物、慢性リンパ性白血病及び慢性肝疾患が含まれていた。

【表 27】

ヌクレオチド SEQ ID NO	ライブラリ	ライブラリの説明
5 5	SPLNNOT04	SPLNNOT04 ライブラリは、大脳無酸素症で死亡した 2 歳のヒスパニック系男児の脾臓組織から単離した RNA を用いて作製した。
5 6	BRAITUT12	BRAITUT12 ライブラリは、40 歳の白人女性の左前頭葉から大脳脊髄膜病変の切除の際に採取した脳腫瘍組織から単離した RNA を用いて作成した。病理学的には、グレード 4 大円形細胞性星状膠腫を示していた。
5 7	URETTUT01	URETTUT01 ライブラリは、69 歳の白人男性の右尿管腫瘍組織から尿管切除及びリンパ節切除の際に単離した RNA を用いて作成した。病理学的には、浸潤性グレード 3 移行細胞癌を示していた。患者の病歴には、良性結腸新生物、喫煙、喘息、肺気腫、急性十二指腸潰瘍及び前立腺過形成症があった。家族歴には、アテローム性冠動脈疾患、うっ血性心不全及び悪性肺新生物があった。
5 8	PROSNOT18	PROSNOT18 ライブラリは、58 歳白人男性から根治的膀胱切除、根治前立腺切除及び胃ファイステル形成の際に採取した病変前立腺組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、腺線維筋腫性過形成を示しており、この組織はグレード 3 の移行性細胞癌に関連している。患者の病歴には、口峽炎及び気腫があった。家族歴には、急性心筋梗塞、アテローム硬化性冠動脈疾患及び II 型糖尿病があった。
5 9	PITUNOT01	PITUNOT01 ライブラリは、Clontech 社から入手した RNA (CLON 6584*2, ロット 35278) を用いて作製した。RNA は、外傷で死亡した 16~70 歳の白人男女ドナー 18 人のプールから採取した下垂体から単離したものである。

【表 28】

【表 29】

ヌクレオチド SEQ ID NO	ライブラリ	ライブラリの説明
60	BRSTTUT03	BRSTTUT03 ライブラリは、58 歳の白人女性から片側拡大単純乳房切断の際に採取した乳房腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、多中心性浸潤性グレード 4 小葉癌を示していた。左側乳房の上外側 4 分の 1 区に腫瘍塊が認められ、左側乳房の下外側 4 分の 1 区に 3 つの独立した小節が認められた。患者の病歴には、皮膚癌、リウマチ性心疾患、変形性関節症及び結核があった。家族歴には、脳血管障害、冠動脈瘤、乳癌、前立腺癌、アテローム性冠動脈疾患及び I 型糖尿病があった。
61	OVARNOT03	OVARNOT03 ライブラリは、43 歳の白人女性から卵巣及び卵巣摘出の際に採取した卵巣組織から単離した RNA を用いて作製した。関連腫瘍組織は、病理学的にはグレード 2 粘液性嚢胞腺癌を示していた。患者の病歴には、僧帽弁疾患、肺炎及びウイルス性肝炎が含まれる。家族歴には、アテローム硬化性冠動脈疾患、膀胱癌、ストレス反応、脳血管疾患、乳癌及び子宮癌が含まれる。
62	TESTTUT02	TESTTUT02 ライブラリは、31 歳の白人男性から片側睪丸摘除の際に採取した睪丸腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、精上皮腫を示していた。
63	NPOLNOT01	NPOLNOT01 ライブラリは、78 歳の白人男性から鼻ポリープ切除の際に採取した鼻ポリープ組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、鼻ポリープ及び著しい好酸球増加症を示していた。患者の病歴には、喘息及び鼻ポリープがあった。

【表 30】

ヌクレオチド SEQ ID NO	ライブラリ	ライブラリの説明
6 4	OVARTUN01	このノーマライズされたライブラリは、ある卵巣腫瘍ライブラリから入手した 536 万個の独立クローンから作製した。RNA は、58 歳の白人女性の左卵巣から腹式子宮全摘出、片側卵巣摘出及び鼠径ヘルニア修復の際に採取した腫瘍組織から単離した。病理学的には、結腸起源の転移性グレード 3 腺癌を示しており、左卵巣に嚢胞性及び壊死性の腫瘤を、左卵巣間膜に小結節を形成していた。単一壁内平滑筋腫が子宮筋層で見つかった。この子宮頸部は、軽度の慢性嚢胞性子宮頸炎を示していた。患者の病歴には、良性高血圧症、濾胞性卵巣嚢胞、結腸癌、良性結腸新生物及び変形性関節症があった。家族歴には、気腫、心筋梗塞、アテローム硬化性冠動脈疾患、良性高血圧症、高脂血症及び原発性結核性複合体があった。ノーマライゼーション及びハイブリダイゼーション条件は、Soares 他 (PNAS (1994) 91:9928) 及び Bonaldo 他 (Genome Research (1996) 6:791) に従った。
6 5	LUNGNOT28	LUNGNOT28 ライブラリは、53 歳の男性から採取した肺組織から単離した RNA を用いて作成した。関連腫瘍組織は、病理学的にはグレード 4 の腺癌を示していた。
6 6	EPIGNOT01	EPIGNOT01 ライブラリは、71 歳の男性から右副甲状腺生検を伴う喉頭摘出の際に採取した喉頭蓋組織から単離した RNA を用いて作成した。
6 7	LIVRNOT03	LIVRNOT03 ライブラリは、妊娠 20 週目でパト一症候群 (リソミー 13) により死亡した白人男胎児から採取した肝臓組織から単離した RNA を用いて作成した。

ヌクレオチド SEQ ID NO	ライブラリ	ライブラリの説明
68	CONFNOT03	CONFNOT03 ライブラリは、71歳の男性から部分結腸切除及び永久結腸フィステル形成の際に採取した腸間膜脂肪組織から単離したRNAを用いて作成した。病理学的には、膿瘍形成を伴う憩室炎 (diverticulosis 及び diverticulitis) に関連した腸間膜脂肪組織を示していた。約50の憩室が注目され、その中の1つは穿孔処埋され、腸間膜脂肪に近接して膿瘍形成に関連していた。患者は、心房性細動を呈していた。患者の病歴には、ウイルス性肝炎、血管腫及び colon の憩室炎が含まれる。家族歴には、外因性喘息、アテローム硬化性冠状動脈疾患及び心筋梗塞が含まれる。
69	COLSTUT01	COLSTUT01ライブラリは、62歳の白人男性のS状結腸からS状結腸切除及び永久結腸フィステル形成の際に採取した結腸腫瘍組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、筋層を介した浸潤を伴う浸潤性グレード2の腺癌を示していた。患者の病歴には、高脂質血症、白内障疾患及び皮膚炎が含まれる。家族歴には、良性高血圧、アテローム硬化性冠状動脈疾患、高脂質血症、乳癌及び前立腺癌が含まれる。
70	BRSTNOT33	BRSTNOT33ライブラリは、46歳の白人女性から乳房再建を伴う片側拡大単純乳房切除の際に採取した右乳房組織から単離したRNAを用いて作製した。関連する腫瘍組織は、病理学的にはアポクリン機能を有する浸潤性グレード3の管型腺癌、外側4分の1区に腫瘍塊を形成する核グレード3を示していた。50%以上の管内成分があった。患者の病歴には、乳癌が含まれる。

【表 3 1】

【表 3 2】

ヌクレオチド SEQ ID NO	ライブラリ	ライブラリの説明
7 1	BRAINOT22	BRAINOT22ライブラリは、45歳の黒人男性から脳葉摘除の際に採取した右側頭葉組織から単離したRNAを用いて作製した。関連する腫瘍組織は、病理学的には右側頭葉のdysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT) を示していた。病理学的には、広汎性多小脳回症及び軽度から中等度の（優勢軟膜下及び皮質下）神経膠症を示し、慢性発作障害と矛盾がない。患者は、難治性痙攣性癲癇を示していた。家族歴には、頸部新生物が含まれる。右側頭葉領域硬膜は、脳脊髄幹の石灰化偽腫瘍と一致していた。患者の病歴には、肥満症、髄膜炎、背痛、不特定の睡眠無呼吸、急性ストレス反応、後天性性膝奇形及び慢性副鼻腔炎が含まれる。家族歴には、肥満症、良性高血圧、肝硬変、肥満症、高脂質血症、脳血管疾患及びII型糖尿病が含まれる。
7 2	LIVRDIR01	LIVRDIR01ライブラリは、63歳の白人女性から肝臓移植の際に採取した病変肝臓組織から単離したRNAを用いて作製した。患者の病歴には、原発性胆汁性肝硬変があった。血清学的には、抗ミトコンドリア抗体に対して陽性だった。
7 3	COLADIT05	COLADIT05ライブラリは、32歳の白人男性から腹腔内の結腸全切除、腹会陰直腸切除及び一時的回腸フイステル形成の際に採取した上行結腸組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、連続的に上行結腸の中央部から直腸へ遠位に拡張した慢性潰瘍性大腸炎を示していた。これは、粘膜及び粘膜下組織に限定された炎症及び陰窩膿瘍形成によって特徴的に特徴付けられた。末端回腸は、陰窩膿瘍形成を示す回腸炎及び直腸粘膜を呈していた。患者の病歴には、喫煙が含まれる。家族歴には、潰瘍性大腸炎、乳房の悪性新生物及び急性心筋梗塞が含まれる。

ヌクレオチド SEQ ID NO	ライブラリ	ライブラリの説明
74	SINITMT04	<p>SINITMT04ライブラリは、70歳の白人女性から右結腸半側切除、切開肝生検、軟性S状結腸鏡検査、結腸鏡検査及び永久結腸フィステル形成の際に採取した回腸組織から単離したRNAを用いて作製した。関連する腫瘍組織は、病理学的には回盲弁へ2 cmの位置に位置する潰瘍化塊を形成する浸潤性グレード2の腺癌を示していた。腫瘍は、固有筋層を通過して漿膜の脂肪組織に浸潤した。(16個中)1つの所属リンパ節が転移性腺癌の微小焦点に陽性であった。患者の病歴には、悪性乳房新生物、II型糖尿病、高脂血症、ウイルス性肝炎、不特定の甲状腺疾患、変形性関節症及び悪性皮膚新生物が含まれる。家族歴には、乳癌、アテローム硬化性冠状動脈疾患、良性高血圧、脳血管疾患、卵巣癌及び高脂血症が含まれる。</p>

【表 33】

プログラム名	説明	引用文献	パラメーター閾値
ABI FACTURA	核酸配列においてベクター配列を除去して不明瞭な塩基をマスキングするプログラム	PE Biosystems, Foster City, CA.	
ABI/PARACEL FDF	アミノ酸又は核酸配列の比較や注釈付けに有用な高速データファイル	PE Biosystems, Foster City, CA. Paracel Inc., Pasadena, CA	ミスマッチ<50%
ABI AutoAssembler BLAST	核酸配列を構築するプログラム アミノ酸及び核酸配列の配列類似性検索に有用な基本ローカルアライメント検索ツール。BLAST には、blastp 及び blastn、blastx、tblastn、tblastx の 5 つの機能がある。	PE Biosystems, Foster City, CA. Altschul, S.F.ら(1990) J. Mol. Biol. 215:403-410、Altschul, S.F.ら(1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402.	ESTs: 確率値=1.0E-8 以下 完全長配列: 確率値=1.0E-10 以下
FASTA	問合わせの配列と同種の配列のグループとの類似性を検索する Pearson と Lipman のアルゴリズム。FASTA は、少なくとも 5 つの機能 fasta、tfasta、fastx、tfastx、及び ssearch からなる。	Pearson, W.R. and D.J. Lipman (1988) Proc.Natl. Acad Sci. 85:2444-2448、 Pearson, W.R.(1990) Methods Enzymol. 183: 63-98、Smith, T.F. and M. S. Waterman (1981) Adv.Appl. Math. 2:482-489.	EST : fasta E 値=1.06E-6 アセンブル済の EST : fasta 同一性=95%以上 一致長さ=200 塩基以上 fastx E 値=1.0E-8 以下 完全長配列:fastx スコア=100 以上
BLIMPS	配列を、BLOCKS 及び PRINTS データベースにおける配列と一致させて、遺伝子ファミリー及び配列相同性、構造的ファミリープリンター領域を検索するプログラム向上サーチャー	Itemkoff, S and J.G. Henikoff, Nucl. Acid Res., 19:6565-72, 1991. J.G. Henikoff and S.Henikoff (1996) Methods Enzymol. 266:88-105、 Artwood, T.K.ら(1997) J. Chem. Inf. Comput. Sci. 37: 417-424.	スコア=1000 以上 スコア/強度=0.75 以上 確率値=1.0E-3 以下 (適用可能な場合)
HMMER	PFAM 等の、タンパク質ファミリーセンサス配列の隠れマルコフモデルに基づいたデータベースに対する問合せ配列を検索するアルゴリズム	Krogh, A.ら(1994) J. Mol. Biol., 235:1501-1531、Sonnhammer, E.L.L.ら(1988) Nucleic Acids Res. 26:320-322.	個々のタンパク質ファミリーによって、スコア=(PFAM ヒットに) 10-50 ヒット

【表 3 4】

プログラム名	説明	引用文献	パラメーター閾値
ProfileScan	Prosite で定義された配列パターンと一致するタンパク質配列において構造的モチーフ及び配列モチーフを検索するアルゴリズム	Gribskov, M.ら (1988) CABIOS 4:61-66, Gribskov, M.ら (1989) Methods Enzymol. 183:146-159, Bairoch, A.ら (1997) Nucleic Acids Res. 25:217-221.	ノーマライズされた質のスコア ≧ 特定の Prosite モチーフのための GCG 指定された「HIGH」値 通常、スコア=1.4.2.1
Phred	高い感度及び確率で自動配列決定装置の痕跡を検査する塩基呼び出しアルゴリズム	Ewing, B.ら (1998) Genome Res. 8:175-185, Ewing, B. and P. Green (1998) Genome Res. 8:186-194.	
Phrap	Smith-Waterman アルゴリズムの効率的利用に基づくプログラムである SWAT や CrossMatch を含む Phils 改訂アセンブリプログラム。配列の相同性の検索及び DNA 配列の構築に有用。	Smith, T.F. and M. S. Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2:482-489, Smith, T.F. and M.S. Waterman (1981) J. Mol. Biol. 147:195-197, Green, P., University of Washington, Seattle, WA.	スコア=120 以上 一致長さ=56 以上
Consed	Phrap アセンブリを編集及び観察するグラフィックツール	Gordon, D.ら (1998) Genome Res. 8:195-202.	
SPScan	分泌シグナルペプチドの存在するかどうかタンパク質配列をスクリーンするウエイトマトリックス分析プログラム	Nielson, H.ら (1997) Protein Engineering 10: 1-6, Claverie, J.M. and S. Audic (1997) CABIOS 12: 431-439.	スコア=3.5 以上
Motifs	Prosites で定義されたものと一致するパターンに対してアミノ酸配列を検索するプログラム	Bairoch, A.ら (1997) Nucleic Acids Res. 25:217-221, Wisconsin Package Program Manual, version 9, page M51-59, Genetics Computer Group, Madison, WI.	

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> INCYTE GENOMICS, INC.
 LAL, Preeti
 YUE, Henry
 TANG, Y. Tom
 BANDMAN, Olga
 BURFORD, Neil
 AZIMZAI, Yalda
 BAUGHN, Mariah R.
 LU, Dyung Aina M.
 PATTERSON, Chandra

<120> MEMBRANE ASSOCIATED PROTEINS

<130> PF-0731 PCT

<140> To Be Assigned
 <141> Herewith

<150> 60/149,641; 60/164,203
 <151> 1999-08-17; 1999-11-09

<160> 74
 <170> PERL Program

<210> 1
 <211> 351
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 112301CD1

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

185 190 195
 Gln Val Pro Asp Val Glu Lys Arg Arg Arg Leu Leu Glu Ser Leu
 200 205 210
 Arg Gly Pro Ala Leu Asp Val Ile Arg Val Leu Lys Ile Asn Asn
 215 220 225
 Pro Leu Ile Thr Val Asp Glu Cys Leu Gln Ala Leu Glu Glu Val
 230 235 240
 Phe Gly Val Thr Asp Asn Pro Arg Glu Leu Gln Val Lys Tyr Leu
 245 250 255
 Thr Thr Tyr Gln Lys Asp Glu Glu Lys Leu Ser Ala Tyr Val Leu
 260 265 270
 Arg Leu Glu Pro Leu Leu Gln Lys Leu Val Gln Arg Gly Ala Ile
 275 280 285
 Glu Arg Asp Ala Val Asn Gln Ala Arg Leu Asp Gln Val Ile Ala
 290 295 300
 Gly Ala Val His Lys Thr Ile Arg Arg Glu Leu Asn Leu Pro Glu
 305 310 315
 Asp Gly Pro Ala Pro Gly Phe Leu Gln Leu Leu Val Leu Ile Lys
 320 325 330
 Asp Tyr Glu Ala Ala Glu Glu Glu Glu Ala Leu Leu Gln Ala Ile
 335 340 345
 Leu Glu Gly Asn Phe Thr
 350

<210> 2

<211> 458

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 997947CD1

<400> 2

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

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

<210> 3

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1521513CD1

<400> 3

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

155 160 165
 Asp Val Gly Glu Pro Asn Asn Ile Ala Thr Leu Glu Asp Cys Ala
 170 175 180
 Thr Met Arg Asp Ser Ser Asn Pro Arg Gln Asn Trp Asn Asp Val
 185 190 195
 Thr Cys Phe Leu Asn Tyr Phe Arg Ile Cys Glu Met Val Gly Ile
 200 205 210
 Asn Pro Leu Asn Lys Gly Lys Ser Leu
 215

<210> 4
 <211> 276
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1863994CD1

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

<210> 5
 <211> 375
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2071941CD1

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

<210> 6
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2172512CD1

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

<210> 7

<211> 353

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 2483172CD1

<400> 7

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

Met Pro Ala Glu Met Leu Asn Tyr Ile Leu Asp Asn Val Ile Gln
 140 145 150
 Pro Leu Val Glu Ser Ile Trp Tyr Lys Arg Leu Thr Leu Phe Ser
 155 160 165
 Gly Arg Asp Ile Pro Gly Pro Gly Glu Glu Thr Phe Asp Pro Trp
 170 175 180
 Leu Glu His Thr Asn Glu Val Leu Glu Glu Trp Gln Val Ser Asp
 185 190 195
 Val Glu Lys Arg Arg Arg Leu Met Glu Ser Leu Arg Gly Pro Ala
 200 205 210
 Ala Asp Val Ile Arg Ile Leu Lys Ser Asn Asn Pro Ala Ile Thr
 215 220 225
 Thr Ala Glu Cys Leu Lys Ala Leu Glu Gln Val Phe Gly Ser Val
 230 235 240
 Glu Ser Ser Arg Asp Ala Gln Ile Lys Phe Leu Asn Thr Tyr Gln
 245 250 255
 Asn Pro Gly Glu Lys Leu Ser Ala Tyr Val Ile Arg Leu Glu Pro
 260 265 270
 Leu Leu Gln Lys Val Val Glu Lys Gly Ala Ile Asp Lys Asp Asn
 275 280 285
 Val Asn Gln Ala Arg Leu Glu Gln Val Ile Ala Gly Ala Asn His
 290 295 300
 Ser Gly Ala Ile Arg Arg Gln Leu Trp Leu Thr Gly Ala Gly Glu
 305 310 315
 Gly Pro Ala Pro Asn Leu Phe Gln Leu Leu Val Gln Ile Arg Glu
 320 325 330
 Glu Glu Ala Lys Glu Glu Glu Glu Ala Glu Ala Thr Leu Leu
 335 340 345
 Gln Leu Gly Leu Glu Gly His Phe
 350

<210> 8

<211> 194

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 2656128CD1

<400> 8

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

```

          170          175          180
Met Val Ser Tyr Pro Gly Ser Arg Arg Val Cys Leu Phe Glu
          185          190
<210> 9
<211> 322
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5855841CD1

<400> 9
Met Ser Ser Leu Gly Gly Gly Ser Gln Asp Ala Gly Gly Ser Ser
  1      5      10      15
Ser Ser Ser Thr Asn Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Gly Pro
  20      25      30
Lys Ala Gly Ala Ala Asp Lys Ser Ala Val Val Ala Ala Ala Ala
  35      40      45
Pro Ala Ser Val Ala Asp Asp Thr Pro Pro Pro Glu Arg Arg Asn
  50      55      60
Lys Ser Gly Ile Ile Ser Glu Pro Leu Asn Lys Ser Leu Arg Arg
  65      70      75
Ser Arg Pro Leu Ser His Tyr Ser Ser Phe Gly Ser Ser Gly Gly
  80      85      90
Ser Gly Gly Gly Ser Met Met Gly Gly Glu Ser Ala Asp Lys Ala
  95      100     105
Thr Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Leu Leu Ala Asn Gly His Asp
  110     115     120
Leu Ala Ala Ala Met Ala Val Asp Lys Ser Asn Pro Thr Ser Lys
  125     130     135
His Lys Ser Gly Ala Val Ala Ser Leu Leu Ser Lys Ala Glu Arg
  140     145     150
Ala Thr Glu Leu Ala Ala Glu Gly Gln Leu Thr Leu Gln Gln Phe
  155     160     165
Ala Gln Ser Thr Glu Met Leu Lys Arg Val Val Gln Glu His Leu
  170     175     180
Pro Leu Met Ser Glu Ala Gly Ala Gly Leu Pro Asp Met Glu Ala
  185     190     195
Val Ala Gly Ala Glu Ala Leu Asn Gly Gln Ser Asp Phe Pro Tyr
  200     205     210
Leu Gly Ala Phe Pro Ile Asn Pro Gly Leu Phe Ile Met Thr Pro
  215     220     225
Ala Gly Val Phe Leu Ala Glu Ser Ala Leu His Met Ala Gly Leu
  230     235     240
Ala Glu Tyr Pro Met Gln Gly Glu Leu Ala Ser Ala Ile Ser Ser
  245     250     255
Gly Lys Lys Lys Arg Lys Arg Cys Gly Met Cys Ala Pro Cys Arg
  260     265     270
Arg Arg Ile Asn Cys Glu Gln Cys Ser Ser Cys Arg Asn Arg Lys
  275     280     285
Thr Gly His Gln Ile Cys Lys Phe Arg Lys Cys Glu Glu Leu Lys
  290     295     300
Lys Lys Pro Ser Ala Ala Leu Glu Lys Val Met Leu Pro Thr Gly
  305     310     315
Ala Ala Phe Arg Trp Phe Gln
  320
<210> 10
<211> 335
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

```

<221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 603462CD1

<400> 10

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

<210> 11

<211> 620

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 747681CD1

<400> 11

Met	Gln	Val	Ser	Lys	Arg	Met	Leu	Ala	Gly	Gly	Val	Arg	Ser	Met
1				5					10					15
Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Ala	Cys	Trp	Gln	Pro	Ile	Leu	Leu	Leu	Val

Leu Cys Ile Ala Ala Asn Ala Gly Gly Asn Asp Ser Met Pro Ala
 500 505 510
 His Leu His Val Arg Ser Tyr Ser Pro Asp Trp Pro His Gln Pro
 515 520 525
 Asn Lys Thr Phe Ala Phe Ile Ser Asn Gln Pro Gly Glu Gly Glu
 530 535 540
 Ala Asn Ser Thr Arg Ala Thr Val Pro Phe Pro Phe Asp Ile Lys
 545 550 555
 Thr Leu Ile Ile Ala Thr Thr Met Gly Phe Ile Ser Phe Leu Gly
 560 565 570
 Val Val Leu Phe Cys Leu Val Leu Leu Phe Leu Trp Ser Arg Gly
 575 580 585
 Lys Gly Asn Thr Lys His Asn Ile Glu Ile Glu Tyr Val Pro Arg
 590 595 600
 Lys Ser Asp Ala Gly Ile Ser Ser Ala Asp Ala Pro Arg Lys Phe
 605 610 615
 Asn Met Lys Met Ile
 620
 <210> 12
 <211> 491
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 919469CD1

 <400> 12
 Met Ala Gly Gln Gly Leu Pro Leu His Val Ala Thr Leu Leu Thr
 1 5 10 15
 Gly Leu Leu Glu Cys Leu Gly Phe Ala Gly Val Leu Phe Gly Trp
 20 25 30
 Pro Ser Leu Val Phe Val Phe Lys Asn Glu Asp Tyr Phe Lys Asp
 35 40 45
 Leu Cys Gly Pro Asp Ala Gly Pro Ile Gly Asn Ala Thr Gly Gln
 50 55 60
 Ala Asp Cys Lys Ala Gln Asp Glu Arg Phe Ser Leu Ile Phe Thr
 65 70 75
 Leu Gly Ser Phe Met Asn Asn Phe Met Thr Phe Pro Thr Gly Tyr
 80 85 90
 Ile Phe Asp Arg Phe Lys Thr Thr Val Ala Arg Leu Ile Ala Ile
 95 100 105
 Phe Phe Tyr Thr Thr Ala Thr Leu Ile Ile Ala Phe Thr Ser Ala
 110 115 120
 Gly Ser Ala Val Leu Leu Phe Leu Ala Met Pro Met Leu Thr Ile
 125 130 135
 Gly Gly Ile Leu Phe Leu Ile Thr Asn Leu Gln Ile Gly Asn Leu
 140 145 150
 Phe Gly Gln His Arg Ser Thr Ile Ile Thr Leu Tyr Asn Gly Ala
 155 160 165
 Phe Asp Ser Ser Ser Ala Val Phe Leu Ile Ile Lys Leu Leu Tyr
 170 175 180
 Glu Lys Gly Ile Ser Leu Arg Ala Ser Phe Ile Phe Ile Ser Val
 185 190 195
 Cys Ser Thr Trp His Val Ala Arg Thr Phe Leu Leu Met Pro Arg
 200 205 210
 Gly His Ile Pro Tyr Pro Leu Pro Pro Asn Tyr Ser Tyr Gly Leu
 215 220 225
 Cys Pro Gly Asn Gly Thr Thr Lys Glu Glu Lys Glu Thr Ala Glu
 230 235 240
 His Glu Asn Arg Glu Leu Gln Ser Lys Glu Phe Leu Ser Ala Lys
 245 250 255
 Glu Glu Thr Pro Gly Ala Gly Gln Lys Gln Glu Leu Arg Ser Phe

260 265 270
 Trp Ser Tyr Ala Phe Ser Arg Arg Phe Ala Trp His Leu Val Trp
 275 280 285
 Leu Ser Val Ile Gln Leu Trp His Tyr Leu Phe Ile Gly Thr Leu
 290 295 300
 Asn Ser Leu Leu Thr Asn Met Ala Gly Gly Asp Met Ala Arg Val
 305 310 315
 Ser Thr Tyr Thr Asn Ala Phe Ala Phe Thr Gln Phe Gly Val Leu
 320 325 330
 Cys Ala Pro Trp Asn Gly Leu Leu Met Asp Arg Leu Lys Gln Lys
 335 340 345
 Tyr Gln Lys Glu Ala Arg Lys Thr Gly Ser Ser Thr Leu Ala Val
 350 355 360
 Ala Leu Cys Ser Thr Val Pro Ser Leu Ala Leu Thr Ser Leu Leu
 365 370 375
 Cys Leu Gly Phe Ala Leu Cys Ala Ser Val Pro Ile Leu Pro Leu
 380 385 390
 Gln Tyr Leu Thr Phe Ile Leu Gln Val Ile Ser Arg Ser Phe Leu
 395 400 405
 Tyr Gly Ser Asn Ala Ala Phe Leu Thr Leu Ala Phe Pro Ser Glu
 410 415 420
 His Phe Gly Lys Leu Phe Gly Leu Val Met Ala Leu Ser Ala Val
 425 430 435
 Val Ser Leu Leu Gln Phe Pro Ile Phe Thr Leu Ile Lys Gly Ser
 440 445 450
 Leu Gln Asn Asp Pro Phe Tyr Val Asn Val Met Phe Met Leu Ala
 455 460 465
 Ile Leu Leu Thr Phe Phe His Pro Phe Leu Val Tyr Arg Glu Cys
 470 475 480
 Arg Thr Trp Lys Glu Ser Pro Ser Ala Ile Ala
 485 490

<210> 13

<211> 580

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 977658CD1

<400> 13

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

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

<210> 14

<211> 455

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1004703CD1

<400> 14

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

Lys Gln Met Ala Pro
455

<210> 15
<211> 277
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1334051CD1

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

<210> 16
<211> 647
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1336728CD1

<400> 16
Met Ala Ser Leu Val Ser Leu Glu Leu Gly Leu Leu Leu Ala Val
1 5 10 15
Leu Val Val Thr Ala Thr Ala Ser Pro Pro Ala Gly Leu Leu Ser

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

Leu Pro Tyr Met Ile Thr Leu Gly Asp Ala Val His Asn Phe Ala
 500 505 510
 Asp Gly Leu Ala Val Gly Ala Ala Phe Ala Ser Ser Trp Lys Thr
 515 520 525
 Gly Leu Ala Thr Ser Leu Ala Val Phe Cys His Glu Leu Pro His
 530 535 540
 Glu Leu Gly Asp Phe Ala Ala Leu Leu His Ala Gly Leu Ser Val
 545 550 555
 Arg Gln Ala Leu Leu Asn Leu Ala Ser Ala Leu Thr Ala Phe
 560 565 570
 Ala Gly Leu Tyr Val Ala Leu Ala Val Gly Val Ser Glu Glu Ser
 575 580 585
 Glu Ala Trp Ile Leu Ala Val Ala Thr Gly Leu Phe Leu Tyr Val
 590 595 600
 Ala Leu Cys Asp Met Leu Pro Ala Met Leu Lys Val Arg Asp Pro
 605 610 615
 Arg Pro Trp Leu Leu Phe Leu Leu His Asn Val Gly Leu Leu Gly
 620 625 630
 Gly Trp Thr Val Leu Leu Leu Leu Ser Leu Tyr Glu Asp Asp Ile
 635 640 645
 Thr Phe

<210> 17

<211> 406

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1452856CD1

<400> 17

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

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

<210> 18
 <211> 290
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1562471CD1

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

	305		310		315
Asp Gly Lys Glu	Leu Val Leu Glu Arg	Val Pro Ala Glu Leu	Asn		
	320		325		330
Gly Ser Met Tyr	Arg Cys Thr Ala Gln	Asn Pro Leu Gly Ser	Thr		
	335		340		345
Asp Thr His Thr	Arg Leu Ile Val Phe	Glu Asn Pro Asn Ile	Pro		
	350		355		360
Arg Gly Thr Glu	Asp Ser Asn Gly Ser	Ile Gly Pro Thr Gly	Ala		
	365		370		375
Arg Leu Thr Leu	Val Leu Ala Leu Thr	Val Ile Leu Glu Leu	Thr		
	380		385		390

<210> 20
 <211> 427
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1656935CD1

<400> 20

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

```

305 310 315
Gly Asn Ala Val Val Arg Tyr Ser Ser Lys Glu Glu Gly Leu Pro
320 325 330
Lys Ala Gln Glu Val Leu Cys Thr Ile Val Arg Pro Trp Glu Thr
335 340 345
Leu Ser His Ser Leu Gly Pro Ser Phe Arg Leu Val Gly Thr Lys
350 355 360
Glu Val Gly Ile Arg Val Ser Phe Lys Pro Pro Glu Gly Pro Gly
365 370 375
Arg Ile Gly Gln Ser Thr Ile Phe Gln Gly Leu Ala Gln Phe His
380 385 390
Asp Gln Arg Gly Val Ser Lys Leu Thr Gly Arg Gly Gly Ile His
395 400 405
Arg Pro Arg Gly Arg Gly Lys Ala Ser His Gln Leu Ala His Met
410 415 420
Arg His Cys Glu Leu Thr Phe
425

<210> 21
<211> 459
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1859305CD1

<400> 21
Met Glu Lys Thr Cys Ile Asp Ala Leu Pro Leu Thr Met Asn Ser
1 5 10 15
Ser Glu Lys Gln Glu Thr Val Cys Ile Phe Gly Thr Gly Asp Phe
20 25 30
Gly Arg Ser Leu Gly Leu Lys Met Leu Gln Cys Gly Tyr Ser Val
35 40 45
Val Phe Gly Ser Arg Asn Pro Gln Lys Thr Thr Leu Leu Pro Ser
50 55 60
Gly Ala Glu Val Leu Ser Tyr Ser Glu Ala Ala Lys Lys Ser Asp
65 70 75
Ile Ile Ile Ile Ala Ile His Arg Glu His Tyr Asp Phe Leu Thr
80 85 90
Glu Leu Thr Glu Val Leu Asn Gly Lys Ile Leu Val Asp Ile Ser
95 100 105
Asn Asn Leu Lys Ile Asn Gln Tyr Pro Glu Ser Asn Ala Glu Tyr
110 115 120
Leu Ala His Leu Val Pro Gly Ala His Val Val Lys Ala Phe Asn
125 130 135
Thr Ile Ser Ala Trp Ala Leu Gln Ser Gly Ala Leu Asp Ala Ser
140 145 150
Arg Gln Val Phe Val Cys Gly Asn Asp Ser Lys Ala Lys Gln Arg
155 160 165
Val Met Asp Ile Val Arg Asn Leu Gly Leu Thr Pro Met Asp Gln
170 175 180
Gly Ser Leu Met Ala Ala Lys Glu Ile Glu Lys Tyr Pro Leu Gln
185 190 195
Leu Phe Pro Met Trp Arg Phe Pro Phe Tyr Leu Ser Ala Val Leu
200 205 210
Cys Val Phe Leu Phe Phe Tyr Cys Val Ile Arg Asp Val Ile Tyr
215 220 225
Pro Tyr Val Tyr Glu Lys Lys Asp Asn Thr Phe Arg Met Ala Ile
230 235 240
Ser Ile Pro Asn Arg Ile Phe Pro Ile Thr Ala Leu Thr Leu Leu
245 250 255
Ala Leu Val Tyr Leu Pro Gly Val Ile Ala Ala Ile Leu Gln Leu
260 265 270

```

```

Tyr Arg Gly Thr Lys Tyr Arg Arg Phe Pro Asp Trp Leu Asp His
275 280 285
Trp Met Leu Cys Arg Lys Gln Leu Gly Leu Val Ala Leu Gly Phe
290 295 300
Ala Phe Leu His Val Leu Tyr Thr Leu Val Ile Pro Ile Arg Tyr
305 310 315
Tyr Val Arg Trp Arg Leu Gly Asn Leu Thr Val Thr Gln Ala Ile
320 325 330
Leu Lys Lys Glu Asn Pro Phe Ser Thr Ser Ser Ala Trp Leu Ser
335 340 345
Asp Ser Tyr Val Ala Leu Gly Ile Leu Gly Phe Phe Leu Phe Val
350 355 360
Leu Leu Gly Ile Thr Ser Leu Pro Ser Val Ser Asn Ala Val Asn
365 370 375
Trp Arg Glu Phe Arg Phe Val Gln Ser Lys Leu Gly Tyr Leu Thr
380 385 390
Leu Ile Leu Cys Thr Ala His Thr Leu Val Tyr Gly Gly Lys Arg
395 400 405
Phe Leu Ser Pro Ser Asn Leu Arg Trp Tyr Leu Pro Ala Ala Tyr
410 415 420
Val Leu Gly Leu Ile Ile Pro Cys Thr Val Leu Val Ile Lys Phe
425 430 435
Val Leu Ile Met Pro Cys Val Asp Asn Thr Leu Thr Arg Ile Arg
440 445 450
Gln Gly Trp Glu Arg Asn Ser Lys His
455
<210> 22
<211> 229
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1949083CD1

<400> 22
Met Leu Pro Val Ser Arg Thr Cys Leu Leu Glu Ser Ser Thr Arg
1 5 10 15
Leu Lys Pro His Glu Ala Gln Asn Tyr Arg Lys Lys Ala Leu Trp
20 25 30
Val Ser Trp Phe Ser Ile Ile Val Thr Leu Ala Leu Ala Val Ala
35 40 45
Ala Phe Thr Val Ser Val Met Arg Tyr Ser Ala Ser Ala Phe Gly
50 55 60
Phe Ala Phe Asp Ala Ile Leu Asp Val Leu Ser Ser Ala Ile Val
65 70 75
Leu Trp Arg Tyr Ser Asn Ala Ala Ala Val His Ser Ala His Arg
80 85 90
Glu Tyr Ile Ala Cys Val Ile Leu Gly Val Ile Phe Leu Leu Ser
95 100 105
Ser Ile Cys Ile Val Val Lys Ala Ile His Asp Leu Ser Thr Arg
110 115 120
Leu Leu Pro Glu Val Asp Asp Phe Leu Phe Ser Val Ser Ile Leu
125 130 135
Ser Gly Ile Leu Cys Ser Ile Leu Ala Val Leu Lys Phe Met Leu
140 145 150
Gly Lys Val Leu Thr Ser Arg Ala Leu Ile Thr Asp Gly Phe Asn
155 160 165
Ser Leu Val Gly Gly Val Met Gly Phe Ser Ile Leu Leu Ser Ala
170 175 180
Glu Val Phe Lys His Asp Ser Ala Val Trp Tyr Leu Asp Gly Ser
185 190 195
Ile Gly Val Leu Ile Gly Leu Thr Ile Phe Ala Tyr Gly Val Lys

```

200 205 210
 Leu Leu Ile Asp Met Val Pro Lys Val Arg Gln Thr Arg His Tyr
 215 220 225
 Glu Met Phe Glu

<210> 23
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1996357CD1

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

<210> 24
 <211> 92
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2061330CD1

<400> 24
Met Arg Phe Ile Phe Leu Lys Phe Trp Thr Tyr Thr Val Arg Ala
1 5 10 15
Ser Thr Asp Leu Thr Gln Thr Gly Asp Cys Ser Gln Cys Thr His
20 25 30
Gln Val Thr Glu Val Gly Gln Gln Ile Lys Thr Ile Phe Leu Phe
35 40 45
Tyr Ser Tyr Tyr Glu Cys Met Glu Thr Ile Lys Glu Thr Cys Leu
50 55 60
Tyr Asn Ala Thr Gln Tyr Lys Val Cys Ser Pro Arg Asn Asp Arg
65 70 75
Pro Asp Val Cys Tyr Asn Pro Ser Glu Pro Pro Ala Pro Pro Phe
80 85 90
Leu Lys

<210> 25
<211> 258
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2346947CD1

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

<210> 26
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2795577CD1

<400> 26
 Met Lys Met Val Ala Pro Trp Thr Arg Phe Tyr Ser Asn Ser Cys
 1 5 10 15
 Cys Leu Cys Cys His Val Arg Thr Gly Thr Ile Leu Leu Gly Val
 20 25 30
 Trp Tyr Leu Ile Ile Asn Ala Val Val Leu Leu Ile Leu Leu Ser
 35 40 45
 Ala Leu Ala Asp Pro Asp Gln Tyr Asn Phe Ser Ser Ser Glu Leu
 50 55 60
 Gly Gly Asp Phe Glu Phe Met Asp Asp Ala Asn Met Cys Ile Ala
 65 70 75
 Ile Ala Ile Ser Leu Leu Met Ile Leu Ile Cys Ala Met Ala Thr
 80 85 90
 Tyr Gly Ala Tyr Lys Gln Arg Ala Ala Trp Ile Ile Pro Phe Phe
 95 100 105
 Cys Tyr Gln Ile Phe Asp Phe Ala Leu Asn Met Leu Val Ala Ile
 110 115 120
 Thr Val Leu Ile Tyr Pro Asn Ser Ile Gln Glu Tyr Ile Arg Gln
 125 130 135
 Leu Pro Pro Asn Phe Pro Tyr Arg Asp Asp Val Met Ser Val Asn
 140 145 150
 Pro Thr Cys Leu Val Leu Ile Ile Leu Leu Phe Ile Ser Ile Ile
 155 160 165
 Leu Thr Phe Lys Gly Tyr Leu Ile Ser Cys Val Trp Asn Cys Tyr
 170 175 180
 Arg Tyr Ile Asn Gly Arg Asn Ser Ser Asp Val Leu Val Tyr Val
 185 190 195
 Thr Ser Asn Asp Thr Thr Val Leu Leu Pro Pro Tyr Asp Asp Ala
 200 205 210
 Thr Val Asn Gly Ala Ala Lys Glu Pro Pro Pro Tyr Val Ser
 215 220 225
 Ala

<210> 27
 <211> 136
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 3255825CD1

<400> 27
 Met Ile Ser Ile Thr Glu Trp Gln Lys Ile Gly Val Gly Ile Thr
 1 5 10 15
 Gly Phe Gly Ile Phe Phe Ile Leu Phe Gly Thr Leu Leu Tyr Phe
 20 25 30
 Asp Ser Val Leu Leu Ala Phe Gly Asn Leu Leu Phe Leu Thr Gly
 35 40 45
 Leu Ser Leu Ile Ile Gly Leu Arg Lys Thr Phe Trp Phe Phe Phe
 50 55 60
 Gln Arg His Lys Leu Lys Gly Thr Ser Phe Leu Leu Gly Gly Val
 65 70 75

```

Val Ile Val Leu Leu Arg Trp Pro Leu Leu Gly Met Phe Leu Glu
      80      85      90
Thr Tyr Gly Phe Phe Ser Leu Phe Lys Gly Phe Phe Pro Val Ala
      95     100     105
Phe Gly Ser Trp Ala Met Ser Ala Thr Ser Pro Ser Trp Val Arg
      110     115     120
Cys Ser Gly Asp Phe Lys Ala Leu Ala Arg Trp Ser Glu Lys Gln
      125     130     135
Arg

<210> 28
<211> 458
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3393430CD1

<400> 28
Met Ala Trp Ala Ser Arg Leu Gly Leu Leu Leu Ala Leu Leu Leu
  1      5      10      15
Pro Val Val Gly Ala Ser Thr Pro Gly Thr Val Val Arg Leu Asn
      20      25      30
Lys Ala Ala Leu Ser Tyr Val Ser Glu Ile Gly Lys Ala Pro Leu
      35      40      45
Gln Arg Ala Leu Gln Val Thr Val Pro His Phe Leu Asp Trp Ser
      50      55      60
Gly Glu Ala Leu Gln Pro Thr Arg Ile Arg Ile Leu Asn Val His
      65      70      75
Val Pro Arg Leu His Leu Lys Phe Ile Ala Gly Phe Gly Val Arg
      80      85      90
Leu Leu Ala Ala Ala Asn Phe Thr Phe Lys Val Phe Arg Ala Pro
      95     100     105
Glu Pro Leu Glu Leu Thr Leu Pro Val Glu Leu Leu Ala Asp Thr
      110     115     120
Arg Val Thr Gln Ser Ser Ile Arg Thr Pro Val Val Ser Ile Ser
      125     130     135
Ala Cys Ser Leu Phe Ser Gly His Ala Asn Glu Phe Asp Gly Ser
      140     145     150
Asn Ser Thr Ser His Ala Leu Leu Val Leu Val Gln Lys His Ile
      155     160     165
Lys Ala Val Leu Ser Asn Lys Leu Cys Leu Ser Ile Ser Asn Leu
      170     175     180
Val Gln Gly Val Asn Val His Leu Gly Thr Leu Ile Gly Leu Asn
      185     190     195
Pro Val Gly Pro Glu Ser Gln Ile Arg Tyr Ser Met Val Ser Val
      200     205     210
Pro Thr Val Thr Ser Asp Tyr Ile Ser Leu Glu Val Asn Ala Val
      215     220     225
Leu Phe Leu Leu Gly Lys Pro Ile Ile Leu Pro Thr Asp Ala Thr
      230     235     240
Pro Phe Val Leu Pro Arg His Val Gly Thr Glu Gly Ser Met Ala
      245     250     255
Thr Val Gly Leu Ser Gln Gln Leu Phe Asp Ser Ala Leu Leu Leu
      260     265     270
Leu Gln Lys Ala Gly Ala Leu Asn Leu Asp Ile Thr Gly Gln Leu
      275     280     285
Arg Ser Asp Asp Asn Leu Leu Asn Thr Ser Ala Leu Gly Arg Leu
      290     295     300
Ile Pro Glu Val Ala Arg Gln Phe Pro Glu Pro Met Pro Val Val
      305     310     315
Leu Lys Val Arg Leu Gly Ala Thr Pro Val Ala Met Leu His Thr

```

```

320          325          330
Asn Asn Ala Thr Leu Arg Leu Gln Pro Phe Val Glu Val Leu Ala
335          340          345
Thr Ala Ser Asn Ser Ala Phe Gln Ser Leu Phe Ser Leu Asp Val
350          355          360
Val Val Asn Leu Arg Leu Gln Leu Ser Val Ser Lys Val Lys Leu
365          370          375
Gln Gly Thr Thr Ser Val Leu Gly Asp Val Gln Leu Thr Val Ala
380          385          390
Ser Ser Asn Val Gly Phe Ile Asp Thr Asp Gln Val Arg Thr Leu
395          400          405
Met Gly Thr Val Phe Glu Lys Pro Leu Leu Asp His Leu Asn Ala
410          415          420
Leu Leu Ala Met Gly Ile Ala Leu Pro Gly Val Val Asn Leu His
425          430          435
Tyr Val Ala Pro Glu Ile Phe Val Tyr Glu Gly Tyr Val Val Ile
440          445          450
Ser Ser Gly Leu Phe Tyr Gln Ser
455

<210> 29
<211> 368
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3490990CD1

<400> 29
Met Phe Gly Gln Asn Leu Glu Val Gln Leu Ser Ser Ala Arg Thr
1          5          10          15
Glu Asn Thr Thr Val Val Trp Lys Ser Phe His Asp Ser Ile Thr
20          25          30
Leu Ile Val Leu Ser Ser Glu Val Gly Ile Ser Glu Leu Arg Leu
35          40          45
Glu Arg Leu Leu Gln Met Val Phe Gly Ala Met Val Leu Leu Val
50          55          60
Gly Leu Glu Glu Leu Thr Asn Ile Arg Asn Val Glu Arg Leu Lys
65          70          75
Lys Asp Leu Arg Ala Ser Tyr Cys Leu Ile Asp Ser Phe Leu Gly
80          85          90
Asp Ser Glu Leu Ile Gly Asp Leu Thr Gln Cys Val Asp Cys Val
95          100         105
Ile Pro Pro Glu Gly Ser Leu Leu Gln Glu Ala Leu Ser Gly Phe
110         115         120
Ala Glu Ala Ala Gly Thr Thr Phe Val Ser Leu Val Val Ser Gly
125         130         135
Arg Val Val Ala Ala Thr Glu Gly Trp Trp Arg Leu Gly Thr Pro
140         145         150
Glu Ala Val Leu Leu Pro Trp Leu Val Gly Ser Leu Pro Pro Gln
155         160         165
Thr Ala Arg Asp Tyr Pro Val Tyr Leu Pro His Gly Ser Pro Thr
170         175         180
Val Pro His Arg Leu Leu Thr Leu Thr Leu Leu Pro Ser Leu Glu
185         190         195
Leu Cys Leu Leu Cys Gly Pro Ser Pro Pro Leu Ser Gln Leu Tyr
200         205         210
Pro Gln Leu Leu Glu Arg Trp Trp Gln Pro Leu Leu Asp Pro Leu
215         220         225
Arg Ala Cys Leu Pro Leu Gly Pro Arg Ala Leu Pro Ser Gly Phe
230         235         240
Pro Leu His Thr Asp Ile Leu Gly Leu Leu Leu Leu His Leu Glu
245         250         255

```

Leu Lys Arg Cys Leu Phe Thr Val Glu Pro Leu Gly Asp Lys Glu
 260 265 270
 Pro Ser Pro Glu Gln Arg Arg Arg Leu Leu Arg Asn Phe Tyr Thr
 275 280 285
 Leu Val Thr Ser Thr His Phe Pro Pro Glu Pro Gly Pro Pro Glu
 290 295 300
 Lys Thr Glu Asp Glu Val Tyr Gln Ala Gln Leu Pro Arg Ala Cys
 305 310 315
 Tyr Leu Val Leu Gly Thr Glu Glu Pro Gly Thr Gly Val Arg Leu
 320 325 330
 Val Ala Leu Gln Leu Gly Leu Arg Arg Leu Leu Leu Leu Ser
 335 340 345
 Pro Gln Ser Pro Thr His Gly Leu Arg Ser Leu Ala Thr His Thr
 350 355 360
 Leu His Ala Leu Thr Pro Leu Leu
 365

<210> 30

<211> 91

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 3635154CD1

<400> 30

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

<210> 31

<211> 295

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 4374347CD1

<400> 31

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

```

          95                100                105
Asp Leu His Phe Gln Asn Val Thr Leu Glu Asp Thr Gly Tyr Tyr
          110                115                120
Asn Leu Gln Val Thr Tyr Arg Asn Ser Gln Ile Glu Gln Ala Ser
          125                130                135
His His Leu Arg Val Tyr Glu Ser Val Ala Gln Pro Ser Ile Gln
          140                145                150
Ala Ser Ser Thr Thr Val Thr Glu Lys Gly Ser Val Val Leu Thr
          155                160                165
Cys His Thr Asn Asn Thr Gly Thr Ser Phe Gln Trp Ile Phe Asn
          170                175                180
Asn Gln Arg Leu Gln Val Thr Lys Arg Met Lys Leu Ser Trp Phe
          185                190                195
Asn His Val Leu Thr Ile Asp Pro Ile Arg Gln Glu Asp Ala Gly
          200                205                210
Glu Tyr Gln Cys Glu Val Ser Asn Pro Val Ser Ser Asn Arg Ser
          215                220                225
Asp Pro Leu Lys Leu Thr Val Lys Tyr Asp Asn Thr Leu Gly Ile
          230                235                240
Leu Ile Gly Val Leu Val Gly Ser Leu Leu Val Ala Ala Leu Val
          245                250                255
Cys Phe Leu Leu Leu Arg Lys Thr Gly Arg Ala Ser Asp Gln Ser
          260                265                270
Asp Phe Arg Glu Gln Gln Pro Pro Ala Ser Thr Pro Gly His Gly
          275                280                285
Pro Ser Asp Ser Ser Asp Ser Ser Ile Ser
          290                295
<210> 32
<211> 724
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4596747CD1

<400> 32
Met Phe Asp Thr Thr Pro His Ser Gly Arg Ser Thr Pro Ser Ser
  1          5          10
Ser Pro Ser Leu Arg Lys Arg Leu Gln Leu Leu Pro Pro Ser Arg
  20         25         30
Pro Pro Pro Glu Pro Glu Pro Gly Thr Met Val Glu Lys Gly Ser
  35         40         45
Asp Ser Ser Ser Glu Lys Gly Gly Val Pro Gly Thr Pro Ser Thr
  50         55         60
Gln Ser Leu Gly Ser Arg Asn Phe Ile Arg Asn Ser Lys Lys Met
  65         70         75
Gln Ser Trp Tyr Ser Met Leu Ser Pro Thr Tyr Lys Gln Arg Asn
  80         85         90
Glu Asp Phe Arg Lys Leu Phe Ser Lys Leu Pro Glu Ala Glu Arg
  95        100        105
Leu Ile Val Asp Tyr Ser Cys Ala Leu Gln Arg Glu Ile Leu Leu
  110       115       120
Gln Gly Arg Leu Tyr Leu Ser Glu Asn Trp Ile Cys Phe Tyr Ser
  125       130       135
Asn Ile Phe Arg Trp Glu Thr Thr Ile Ser Ile Gln Leu Lys Glu
  140       145       150
Val Thr Cys Leu Lys Lys Glu Lys Thr Ala Lys Leu Ile Pro Asn
  155       160       165
Ala Ile Gln Ile Cys Thr Glu Ser Glu Lys His Phe Phe Thr Ser
  170       175       180
Phe Gly Ala Arg Asp Arg Cys Phe Leu Leu Ile Phe Arg Leu Trp
  185       190       195

```

Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Glu	Lys	Thr	Leu	Ser	Pro	Arg	Glu	Leu	Trp
				200					205					210
His	Leu	Val	His	Gln	Cys	Tyr	Gly	Ser	Glu	Leu	Gly	Leu	Thr	Ser
				215					220					225
Glu	Asp	Glu	Asp	Tyr	Val	Ser	Pro	Leu	Gln	Leu	Asn	Gly	Leu	Gly
				230					235					240
Thr	Pro	Lys	Glu	Val	Gly	Asp	Val	Ile	Ala	Leu	Ser	Asp	Ile	Thr
				245					250					255
Ser	Ser	Gly	Ala	Ala	Asp	Arg	Ser	Gln	Glu	Pro	Ser	Pro	Val	Gly
				260					265					270
Ser	Arg	Arg	Gly	His	Val	Thr	Pro	Asn	Leu	Ser	Arg	Ala	Ser	Ser
				275					280					285
Asp	Ala	Asp	His	Gly	Ala	Glu	Glu	Asp	Lys	Glu	Glu	Gln	Val	Asp
				290					295					300
Ser	Gln	Pro	Asp	Ala	Ser	Ser	Ser	Gln	Thr	Val	Thr	Pro	Val	Ala
				305					310					315
Glu	Pro	Pro	Ser	Thr	Glu	Pro	Thr	Gln	Pro	Asp	Gly	Pro	Thr	Thr
				320					325					330
Leu	Gly	Pro	Leu	Asp	Leu	Leu	Pro	Ser	Glu	Glu	Leu	Leu	Thr	Asp
				335					340					345
Thr	Ser	Asn	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	Gly	Glu	Glu	Ala	Asp	Leu	Ala
				350					355					360
Ala	Leu	Leu	Pro	Asp	Leu	Ser	Gly	Arg	Leu	Leu	Ile	Asn	Ser	Val
				365					370					375
Phe	His	Val	Gly	Ala	Glu	Arg	Leu	Gln	Gln	Met	Leu	Phe	Ser	Asp
				380					385					390
Ser	Pro	Phe	Leu	Gln	Gly	Phe	Leu	Gln	Gln	Cys	Lys	Phe	Thr	Asp
				395					400					405
Val	Thr	Leu	Ser	Pro	Trp	Ser	Gly	Asp	Ser	Lys	Cys	His	Gln	Arg
				410					415					420
Arg	Val	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Pro	Ile	Ser	Asn	Pro	Leu	Gly	Pro
				425					430					435
Lys	Ser	Ala	Ser	Val	Val	Glu	Thr	Gln	Thr	Leu	Phe	Arg	Arg	Gly
				440					445					450
Pro	Gln	Ala	Gly	Gly	Cys	Val	Val	Asp	Ser	Glu	Val	Leu	Thr	Gln
				455					460					465
Gly	Ile	Pro	Tyr	Gln	Asp	Tyr	Phe	Tyr	Thr	Ala	His	Arg	Tyr	Cys
				470					475					480
Ile	Leu	Gly	Leu	Ala	Arg	Asn	Lys	Ala	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ser
				485					490					495
Glu	Ile	Arg	Tyr	Arg	Lys	Gln	Pro	Trp	Ser	Leu	Val	Lys	Ser	Leu
				500					505					510
Ile	Glu	Lys	Asn	Ser	Trp	Ser	Gly	Ile	Glu	Asp	Tyr	Phe	His	His
				515					520					525
Leu	Glu	Arg	Glu	Leu	Ala	Lys	Ala	Glu	Lys	Leu	Ser	Leu	Glu	Glu
				530					535					540
Gly	Gly	Lys	Asp	Ala	Arg	Gly	Leu	Leu	Ser	Gly	Leu	Arg	Arg	Arg
				545					550					555
Lys	Arg	Pro	Leu	Ser	Trp	Arg	Ala	His	Gly	Asp	Gly	Pro	Gln	His
				560					565					570
Pro	Asp	Pro	Asp	Pro	Cys	Ala	Arg	Ala	Gly	Ile	His	Thr	Ser	Gly
				575					580					585
Ser	Leu	Ser	Ser	Arg	Phe	Ser	Glu	Pro	Ser	Val	Asp	Gln	Gly	Pro
				590					595					600
Gly	Ala	Gly	Ile	Pro	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Ile	Ser	Ile	Val	Ile
				605					610					615
Cys	Val	Ser	Leu	Ile	Ile	Leu	Ile	Ala	Leu	Asn	Val	Leu	Leu	Phe
				620					625					630
Tyr	Arg	Leu	Trp	Ser	Leu	Glu	Arg	Thr	Ala	His	Thr	Phe	Glu	Ser
				635					640					645
Trp	His	Ser	Leu	Ala	Leu	Ala	Lys	Gly	Lys	Phe	Pro	Gln	Thr	Ala
				650					655					660
Thr	Glu	Trp	Ala	Glu	Ile	Leu	Ala	Leu	Gln	Lys	Gln	Phe	His	Ser

Asn

<210> 34
 <211> 398
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 5373575CD1

<400> 34

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

380
 Glu Ala Val Leu Arg Ala Leu Lys
 395
 <210> 35
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 5524468CD1

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

 <210> 36
 <211> 706
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 5944279CD1

 <400> 36
 Met Glu Glu Asn Pro Thr Leu Glu Ser Glu Ala Trp Gly Ser Ser
 1 5 10 15
 Arg Gly Trp Leu Ala Pro Arg Glu Ala Arg Gly Gly Pro Ser Leu
 20 25 30
 Ser Ser Val Leu Asn Glu Leu Pro Ser Ala Ala Thr Leu Arg Tyr
 35 40 45
 Arg Asp Pro Gly Val Leu Pro Trp Gly Ala Leu Glu Glu Glu Glu
 50 55 60
 Glu Asp Gly Gly Arg Ser Arg Lys Ala Phe Thr Glu Val Thr Gln
 65 70 75

Thr	Glu	Leu	Gln	Asp	Pro	His	Pro	Ser	Arg	Glu	Leu	Pro	Trp	Pro
				80					85					90
Met	Gln	Ala	Arg	Arg	Ala	His	Arg	Gln	Arg	Asn	Ala	Ser	Arg	Asp
				95					100					105
Gln	Val	Val	Tyr	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Thr	Asp	Arg	Trp	Ala	Arg
				110					115					120
Leu	Leu	Arg	Arg	Ser	Lys	Glu	Lys	Thr	Lys	Glu	Gly	Leu	Arg	Ser
				125					130					135
Leu	Gln	Pro	Trp	Ala	Trp	Thr	Leu	Lys	Arg	Ile	Gly	Gly	Gln	Phe
				140					145					150
Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Ser	Tyr	Phe	Ser	Leu	Leu	Arg	Phe	Leu	Leu
				155					160					165
Leu	Leu	Asn	Val	Leu	Ala	Ser	Val	Leu	Met	Ala	Cys	Met	Thr	Leu
				170					175					180
Leu	Pro	Thr	Trp	Leu	Gly	Gly	Ala	Pro	Pro	Gly	Pro	Pro	Gly	Pro
				185					190					195
Asp	Ile	Ser	Ser	Pro	Cys	Gly	Ser	Tyr	Asn	Pro	His	Ser	Gln	Gly
				200					205					210
Leu	Val	Thr	Phe	Ala	Thr	Gln	Leu	Phe	Asn	Leu	Leu	Ser	Gly	Glu
				215					220					225
Gly	Tyr	Leu	Glu	Trp	Ser	Pro	Leu	Phe	Tyr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Pro
				230					235					240
Arg	Pro	Arg	Leu	Ala	Val	Thr	Tyr	Leu	Cys	Trp	Ala	Phe	Ala	Val
				245					250					255
Gly	Leu	Ile	Cys	Leu	Leu	Leu	Ile	Leu	His	Arg	Ser	Val	Ser	Gly
				260					265					270
Leu	Lys	Gln	Thr	Leu	Leu	Ala	Glu	Ser	Glu	Ala	Leu	Thr	Ser	Tyr
				275					280					285
Ser	His	Arg	Val	Phe	Ser	Ala	Trp	Asp	Phe	Gly	Leu	Cys	Gly	Asp
				290					295					300
Val	His	Val	Arg	Leu	Arg	Gln	Arg	Ile	Ile	Leu	Tyr	Glu	Leu	Lys
				305					310					315
Val	Glu	Leu	Glu	Glu	Thr	Val	Val	Arg	Arg	Gln	Ala	Ala	Val	Arg
				320					325					330
Thr	Leu	Gly	Gln	Gln	Ala	Arg	Val	Trp	Leu	Val	Arg	Val	Leu	Leu
				335					340					345
Asn	Leu	Leu	Val	Val	Ala	Leu	Leu	Gly	Ala	Ala	Phe	Tyr	Gly	Val
				350					355					360
Tyr	Trp	Ala	Thr	Gly	Cys	Thr	Val	Glu	Leu	Gln	Glu	Met	Pro	Leu
				365					370					375
Val	Gln	Glu	Leu	Pro	Leu	Leu	Lys	Leu	Gly	Val	Asn	Tyr	Leu	Pro
				380					385					390
Ser	Ile	Phe	Ile	Ala	Gly	Val	Asn	Phe	Val	Leu	Pro	Pro	Val	Phe
				395					400					405
Lys	Leu	Ile	Ala	Pro	Leu	Glu	Gly	Tyr	Thr	Arg	Ser	Arg	Gln	Ile
				410					415					420
Val	Phe	Ile	Leu	Leu	Arg	Thr	Val	Phe	Leu	Arg	Leu	Ala	Ser	Leu
				425					430					435
Val	Val	Leu	Leu	Phe	Ser	Leu	Trp	Asn	Gln	Ile	Thr	Cys	Gly	Gly
				440					445					450
Asp	Ser	Glu	Ala	Glu	Asp	Cys	Lys	Thr	Cys	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Lys
				455					460					465
Gln	Leu	Pro	Cys	Trp	Glu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Glu	Met	Tyr	Lys
				470					475					480
Leu	Leu	Leu	Phe	Asp	Leu	Leu	Thr	Val	Leu	Ala	Val	Ala	Leu	Leu
				485					490					495
Ile	Gln	Phe	Pro	Arg	Lys	Leu	Leu	Cys	Gly	Leu	Cys	Pro	Gly	Ala
				500					505					510
Leu	Gly	Arg	Leu	Ala	Gly	Thr	Gln	Glu	Phe	Gln	Val	Pro	Asp	Glu
				515					520					525
Val	Leu	Gly	Leu	Ile	Tyr	Ala	Gln	Thr	Val	Val	Trp	Val	Gly	Ser
				530					535					540
Phe	Phe	Cys	Pro	Leu	Leu	Pro	Leu	Leu	Asn	Thr	Val	Lys	Phe	Leu

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

<210> 37
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 6114480CD1

<400> 37
 Met Ala Phe Val Leu Ile Leu Val Leu Ser Phe Tyr Glu Leu Val
 1 5 10 15
 Ser Gly Gln Trp Gln Val Thr Gly Pro Gly Lys Phe Val Gln Ala
 20 25 30
 Leu Val Gly Glu Asp Ala Val Phe Ser Cys Ser Leu Phe Pro Glu
 35 40 45
 Thr Ser Ala Glu Ala Met Glu Val Arg Phe Phe Arg Asn Gln Phe
 50 55 60
 His Ala Val Val His Leu Tyr Arg Asp Gly Glu Asp Trp Glu Ser
 65 70 75
 Lys Gln Met Pro Gln Tyr Arg Gly Arg Thr Glu Phe Val Lys Asp
 80 85 90
 Ser Ile Ala Gly Gly Arg Val Ser Leu Arg Leu Lys Asn Ile Thr
 95 100 105
 Pro Ser Asp Ile Gly Leu Tyr Gly Cys Trp Phe Ser Ser Gln Ile
 110 115 120
 Tyr Asp Glu Glu Ala Thr Trp Glu Leu Arg Val Ala Ala Leu Gly
 125 130 135
 Ser Leu Pro Leu Ile Ser Ile Val Gly Tyr Val Asp Gly Gly Ile
 140 145 150
 Gln Leu Leu Cys Leu Ser Ser Gly Trp Phe Pro Gln Pro Thr Ala
 155 160 165
 Lys Trp Lys Gly Pro Gln Gly Gln Asp Leu Ser Ser Asp Ser Arg
 170 175 180
 Ala Asn Ala Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Asp Val Glu Ile Ser Ile
 185 190 195
 Ile Val Gln Glu Asn Ala Gly Ser Ile Leu Cys Ser Ile His Leu
 200 205 210
 Ala Glu Gln Ser His Glu Val Glu Ser Lys Val Leu Ile Gly Glu
 215 220 225

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

<210> 38

<211> 2801

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 112301CB1

<400> 38

cgccttcccc gagcgagacc aaaacaggtg gaatccgggc tggagccgga gctccggcgg 60
 cgcgggtggc ggcacgtccc tccagacagt accacaggca cctggagtac cggcatcggc 120
 cgctgtggcc cccgagtgtc cgtcagagcc taggggagcc tgcctcccg cgctcgtcg 180
 gggcccggcc aggcacctg gccgcccggc cacggacgcy ggcacgagca ctgatcacg 240
 gctgctggac ctccggcaagt tgacaagatt tctctggggc accgcgagg attactttga 300
 atttcgggtg tcgcctgtgg tctggcatat ttagaactta agtctattat ttcgggcacc 360
 atgactttga ggcttttaga agactgggtc agggggatgg acatgaacc tcggaaagcg 420
 ctattgattg ccggcatctc ccagagctgc agtgtggcag aaatcgagga ggctctgcag 480
 gctggtttag ctcccctggg ggagtacaga ctgcttggaa ggatgttcag gagggatgag 540
 aacaggaaaag tagccttagt agggcttact gcggagacta gtcaagccct ggtcccctaag 600
 gagataccgg gaaaaggggg tatctggaga gtgatcttta agccccctga ccagataat 660
 acatttttaa gcagattaaa tgaattttta gcgggagagg gcatgacagt gggtgagttg 720
 agcagagctc ttggacatga aaatggctcc ttagaccag agcaggcat gatcccggaa 780
 atgtgggccc ctatgttggc acaggcatta gaggctcttc agcctgccct gcaatgcttg 840
 aagtataaaa agctgagagt gttctcgggc agggagtctc cagaaccagg agaagaagaa 900
 tttggacgct ggatgtttca tactactcag atgataaagg cgtggcagg gccagatgta 960
 gagaagagaa ggcgattgct agagagcctt cgaggcccag cacttgatgt tattcgtgtc 1020
 ctcaagataa acaatccttt aattactgtc gatgaatgtc tgcaggctct tgaggaggta 1080
 tttgggggta cagataatcc tagggagttg caggtcaaat atctaaccac ttaccagaag 1140

```

gatgagggaaa agttgtcggc ttatgtacta aggctggagc ctttgttaca gaagctggta 1200
cagagaggag caattgagag agatgctgtg aatcaggccc gcctagacca agtcattgct 1260
ggggcagctcc acaaaaacaat tcgcagagag cttaatctgc cagaggatgg cccagcccct 1320
ggtttcttgc agttattggt actaataaag gattatgagg cagctgagga ggaggaggcc 1380
cttctccagg caatattgga aggtaatttc acctgagtct cagggaacca cgaaggata 1440
tggcaatgag tagagcatga aggtagaaca gtctatatac tcttgtgaca catacaatcc 1500
ctaccttggt ctgccaaagta actcattttt gtgcaattct cagtataagc cctttgtcgt 1560
ttctgtgcct atttaaagtc tcctaaaggt gtaattgact aggaaggatg tagttctaca 1620
ctgccattta cctattttaa ttcatccttg tgaatatcct tgttgttgtt gttgagacag 1680
agtctcgtcc tgtcaccagc gctggagtgc agtgacgtga tcttggctca ctgcatectc 1740
cgctctccag gtttaagcta ttctcctgcc tcagttgccc gagtagctgg gactacagga 1800
atgactcacc acaccagct aagttttgca ttatcagtag agacggggtt tctccatact 1860
ggtcaggctg gtctcgaact cctgacctca agtgatccac ctgcccttggc ctoccaaagt 1920
gctgggatta caggcgtgag ccaccacacc cagcctcagt tcccttattt taataattgt 1980
cctatttctg ggggttgcta taaagattac atgagacttt aatgggaaag tatttaggac 2040
agtgtatggg acaaaagttag taccagacat gcataaggca tttgaaaacc tgggtgcttt 2100
ctctctcact cttaccattt atagacaggg gtcatataat ttttttgtt gagacggagt 2160
ctcgtctgtg ggcccaggct ggagagcagt ggtgtgatct cagctcatgg gttcaagcga 2220
ttctcgtgcc tttagctccc gagtagctgg gactataggc atgcccacc agggccagcc 2280
aatttttata ttttagtag agatggggtt tctccatggt agccaggcta cccaggctgg 2340
tctcgatctc ctgacctcag gtgatccacc cacctggggc tccc aaagtg ctgggattac 2400
aggcgtgagc cactgcccc tgacctctta cactttttct ttgagactgg gtccgacagt 2460
cgcacagtga gactccatct cctatgaaaa aaaagattgg cctagcgtct ggctcagggc 2520
tgtaatccca gcactttggg aggccaaagg gggcggatca caaggtcagg agatcagggc 2580
cagcatggcc aacatggtga caccctgttt ctactaaaaa taaaaaaata attagccggg 2640
catggtggcg catgcctata gtgtcagcta ctctggagaa tcgcttgaac cggggagggc 2700
gaggttgcag tgagccgaga ttgcgtcact gcactacagc ctgggcaaca gagcgagact 2760
ccgtctcag aaaaaaaaaag ttttgggtgcc aaccggacga g 2801

```

<210> 39

<211> 2656

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 997947CB1

<220>

<221> unsure

<222> 2554, 2587, 2604, 2606, 2611, 2644, 2646-2647, 2651

<223> a, t, c, g, or other

<400> 39

```

ccactctcta gagctcccgg actcctagct ctgagaatgc ctgcggaatg atcgcccccc 60
agggcggctg cgcggctgc cgctcgtgct gttattgcta ctgctgctgc cgccgctct 120
gcttccactc ggcctgact ggcaggcaga aagtcaact gacgaggaa aggtctctgc 180
agtgagtgga gagcctacat aaaagagagt aaagaggggc aaaaaccag atcagaatgc 240
aggcgacgtc caacctctc aacctcctgc tgctgtcttt gtttgcggga ttagatcctt 300
ccaagactca gattagctct aaagaagggt ggcaggtgta cagctcagct caggatcctg 360
atgggcggtg catttgaca gttgtgtctc cagaacaaaa cctgtgttcc cgggatgcca 420
aaagcaggca acttcgcaa ctactggaaa aggttcagaa catgtcccag tctattgaag 480
tcttaaactt gagaactcag agagatttcc aatatgtttt aaaaatggaa acccaaatga 540
aagggctgaa ggcaaaattt cggcagattg aagatgatcg aaagacactt atgaccaagc 600
attttcagga gttgaaagag aaaatggacg agctcctgcc tttgatcccc gtgctggaac 660
agtacaaaac agatgctaag ttaatcacc agttcaagga ggaaataagg aatctgtctg 720
ctgtcctcac tggatttcag gaggaaattg gtgcctatga ctacgaggaa ctacaccaa 780
gagtgctgag cttggaaaca agacttcgtg actgcatgaa aaagctaaca tgtggcaaac 840
tgatgaaaat cacaggccca gttacagtca agacatctgg aaccogattt ggtgcttga 900
tgacagacc tttagcatct gagaaaaaca acagagtctg gtacatggac agttatacta 960
acaataaaat tgttcgtgaa tacaatcaa ttgcagactt tgtcagttgg gctgaatcaa 1020
ggacatacaa ccttcttcc aagtgggcag gaactaacca tgttgtctac aatggctcac 1080
tctattttaa caagtatcag agtaatatca tcatcaata cagctttgat atggggagag 1140

```

```

tgcttgccca acgaagcctg gagtatgctg gttttcataa tgtttacccc tacacatggg 1200
gtggattctc tgacatcgac ctaatggctg atgaaatcgg gctgtgggct gtgtatgcaa 1260
ctaaccagaa tgcaggcaat attgtcatca gccaaacttaa ccaagatacc ttggaggtga 1320
tgaagagctg gagcactggc taccccaaga gaagtgcagg ggaatccttc atgatctgtg 1380
ggacactgta tgtcaccaac tcccacttaa ctggagccaa ggtgtattat tctattcca 1440
ccaaaacctc cacatatgag tacacagaca ttcccttcca taaccaatac ttccacatat 1500
ccatgcttga ctacaatgca agagatcgag ctctctatgc ctggaacaat gccaccagg 1560
tgctgttcaa tgtcacctt ttccatatca tcaagacaga ggatgacaca taggcaaatg 1620
tgacatgttt tcattgattt aaacagtgtg atttgtgata aactctataa gacccttcc 1680
gtttttttct tccattattt ttttcatcat ttctccaaag caaagcattt ttattgtaaa 1740
gttgtgtgtt caaaaacata gctgagcttg tctaacttac catggttgaa acacatctta 1800
acttctaaat ttacaaggcc tatcatgtcc ttgtcatgaa aagcactaaa aaaaaaaga 1860
gtttaagtgg ctaaagtcat agttttgcaa gagattaatg atctgcctta tattagagtc 1920
agagactaat ggtggcctaa atgcacgaat gtctttttt tttaaaactg tcatttttta 1980
ctgtcttttg ctccatatca ggaatatatt tggtaggaat taggagaaca aaaagcactt 2040
ttatccattt tatttcttta aaaaatgtaa ggatttcatt tatattgaaa aataatatta 2100
atcattttgc tttaacaca atctctgat gcggtgctgt acagtcattt ttaaatctct 2160
tgctaacatt ttattggcag tatgtatttc taccattgta accaccattg tgctattgta 2220
tctcttcaat tctgtgaaag taatatTTTT tataaatac actgaaattt aaactcagta 2280
attgagbcca ttttcaagtg tggtaagaa taatcttctt ggcttacccc ttacataag 2340
cattataaac taaaatgaaa accaaaccag acacctgaca tagagtcttt atttacccc 2400
aagttttttg ggccactgac attgaatgca acaactgatt tcatacaact gagttactct 2460
gttcaactcca ctgaatgcaa cccatatagt ttcttgacaca aggtgcactt ggattctaaa 2520
tattggattt gagttgactc tactcattta ttanaacta aagaaatttt gttcttcata 2580
gttaaangta cttagcattta attnanattt nacatacaac ttgcaataat gaaattcctt 2640
atgncnngac nctgaa 2656

```

<210> 40
<211> 968
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1521513CB1

```

<400> 40
tctacatcta tcggagctga acttctctaaa agacaaagtg tttatctttc aagattcatt 60
ctccctgaat cttaccaaca aaacactcct gagagaaaag aaagagaggg agggagagaa 120
aaagagagag agagaaacaa aaaaccaaag agagagaaaa aatgaattca tctaaatcat 180
ctgaaacaca atgcacagag agaggatgct tctcttccca aatgttctta tggactgttg 240
ctgggatccc catcctattt ctcaagtgcct gtttcatcac cagatgtggt gtgacatttc 300
gcactcttca aacctgtgat gagaaaaagt ttcagctacc tgagaatttc acagagctct 360
cctgctacaa ttatggatca ggttcagtca agaattgttg tccattgaac tgggaatatt 420
ttcaatccag ctgctacttc ttttctactg acaccatttc ctgggcgtta agtttaaaga 480
actgctcagc catgggggct cacctggttg ttatcaactc acaggaggag caggaattcc 540
tttctacaaa gaaacctaaa atgagagagt tttttattgg actgtcagac caggttgtcg 600
agggtcagtg gcaatgggtg gacggcacac ctttgacaaa gtctctgagc ttctgggatg 660
tagggagacc caacaacata gctaccctgg aggactgtgc caccatgaga gactcttcaa 720
acccaaggca aaattggaat gatgtaacct gtttctctca ttattttcgg atttgtgaaa 780
tggtaggaat aaatcctttg aacaaggaa aatctcttta agaacagaag gcacaactca 840
aatgtgtaaa gaaggaagag caagaacatg gccacacca ccgcccaca cgagaaattt 900
gtgcgctgaa cttcaaagga cttcataagt atttgttact ctgatataaa taaaaataag 960
tagtttta 968

```

<210> 41
<211> 1837
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1863994CB1

```

<400> 41
ccccagcccc gctcagtcgc gagcgcccc agtcgtcgcg ccgcccgcgc aagcatgcag 60
taaaggctga aaatctgggt cacagctgag gaagacctca gacatggagt ccaggatgtg 120
gectgcgctg ctgctgtccc acctcctccc tctctggcca ctgctgttgc tgcccctccc 180
accgectgct cagggctctt catcctcccc tcgaacccca ccagccccag cccgcccccc 240
gtgtgccagg ggaggcccc cggccccacg tcatgtgtgc gtgtgggagc gagcacctcc 300
accaagccga tctcctcggg tcccaagatc acgtcggcaa gtctctgctg gcactgcacc 360
ccccccacc ccatcaggct ttgaggagg gcccctcca tcccaatacc cctgggctat 420
cgtgtgggggt cccaccgtgt ctcgagagga tggaggggac cccaactctg ccaatcccgg 480
atctctggac tatggttttg cagccccca tgggctcgca accccacacc ccaactcaga 540
ctccatgcga ggtgatggag atgggcttat ccttgagag gcacctgcca ccctgcccgc 600
attcctgttc gggggcctg ggaaggtgt ggacccccag ctctatgtca caattaccat 660
ctccatcatc attgttctcg tggccactgg catcatcttc aagtctctgt gggaccgcag 720
ccagaagcga cgcagacct cagggcagca aggtgccctg aggcaggagg agagccagca 780
gccactgaca gacctgtccc cggctggagt cactgtgctg ggggccttcg gggactcac 840
taccctgacc cctgaccatg aggagcccc agggggacc cggcctggga tgccccacc 900
caagggggct ccagccttc agtgaaccg gtgagggcag gggcaatggg atgggagggc 960
aaagagggaa ggcaacttag gtcttcagag ctggggggg ggtgcctctt ggatgggtag 1020
tgaggaggca ggcgtggcct cccacagccc ctggcctcc caagggggct ggaccagctc 1080
ctctctggga ggcaccttc cttctcccag tctctcagga tctgtgtcct attctctgct 1140
gccataact ccaactctgc cctctttggt ttttctcat gccacctgtt ctaagacaac 1200
tctgcctctt taacctgat tccccctctt tgtctgaac tccccctctt attctggcct 1260
acccttgggt tctgactgt gccctttccc tctctctctc aggatcccc tgggaaatct 1320
gtgatgcccc caatgttggg gtgcagcaca gcaggaggcc aaggggcccg cacagcccc 1380
atcccactga ggggtgggca gctgtgggga gctggggcca caggggctcc tggctcctgc 1440
cccttgaca ccaccggaa cactccccag ccccacgggc aatcctatct gctgcctctc 1500
ctgcagggtg gggcctcaca tatctgtgac ttgggtccc tgtcccacc ctgtgtgact 1560
cacatgaaag ccttgacac tcacctccac cttcacaggc catttgaca cgctcctgca 1620
ccctctcccc gtccataccg ctccgctcag ctgactctca tgttctctcg tctcacattt 1680
gcactctctc cttcccacat tctgtgctca gctcactcag tggtcagcgt ttccctgaca 1740
ctttacctct catgtgcggt tcccggcctg atgttgggtt ggtgtgcggc gtgctcactc 1800
tctcctcat gaacaccac ccacctcgtt tccgacc 1837

```

```

<210> 42
<211> 2124
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2071941CB1

```

```

<400> 42
gtgacgcggc tgcggagggt acgccccagg tcgcccgcgc cttcccggcg ggggagggcg 60
ctgaagatcg gggccgctcg gccgcaggcg cctccagcgc cgcgggatgt agcgcggggg 120
accgcgcccc ccagcagagc ccgcttgccc ggcttgtcta ccatcagagg gagatctctg 180
ccccctgggg ctgagagacc ccaaccttcc cccaagctga agctgcaggg tattgaggtg 240
ccagccagat gtcttccac aaaggatctg tgggtggcaca ggggaatggg gctcctgcca 300
gtaacagggg agctgacacg gtggaactgg ctgaaactgg acccctgcta gaagagaagg 360
gcaaaccgggt aatcgccaac ccacccaaag ctgaagaaga gcaaaccatgc ccagtgcgcc 420
aggaagaaga ggaggagggt cgggtactga cacttcccc gcaagcccac cacgccatgg 480
agaagatgga agagtttgtg tacaaggtct gggagggagc ttggaggggt atccccatag 540
atgtgctccc tgactggcta aaggacaacg actatctgct acatggctat agacctcca 600
tgcccctctt tgggcttgc ttcaagagca tcttccgcat tcatagagaa actggcaaca 660
tctggaccca tctgcttggg ttctgtgctt tctctttttt gggaaatctg accatgctca 720
gaccaaatat gtacttcatg gccctctac aggagaaggt ggtttttggg atgttctttt 780
tgggtgcagt gctctgcctc agcttctcct ggctctttca caccgtctat tgtcattcag 840
agaaagtctc tcggactttt tccaaactgg actatcagg gattgctctt ctaattatgg 900
ggagctttgt cccctggctc tatlattcct tctactgctc cccacagcca cggctcatct 960
acctctccat cgtctgtgct ctgggcatct ctgccatcat tgtggcgcag tgggaccggg 1020
tgccactcc taagcaccgg cagacaagag cagggctggt cctgggactt ggcttgagtg 1080
gcgtcgtgcc caccatgcac tttactatcg ctgagggctt tgtcaaggcc accacagtgg 1140
gccagatggg ctggttcttc ctcatggctg tgatgtacat cactggagct ggcctttatg 1200

```

```

ctgctcgaat tcctgagcgc ttctttcctg gaaaatttga catatgggtc cagtctcacc 1260
agattttcca tgtcctgggtg gtggcagcag cctttgtcca ctctatgga gtctccaacc 1320
ttcaggaatt ccgttacggc ctagaaggcg gctgtactga tgacaccctt ctctgagcct 1380
tcccacctgc ggggtggagg aggaacttcc caagtgtctt taaaaataac ttctttgctg 1440
aagtggagg aagagtctga gttgtctggt tctagaagaa acctcttaga gaattcagta 1500
ccaaccaagc ttcagcccac tttcacacc actgggcaat aaactttcca ttccattct 1560
cctagctgg gatggggcat ggtcaaaact agccatcccc tcctcagcaa ggcatctacc 1620
ggccccctac agagacagta ctttgaact catgttgaga tttaccctc tcctccaacc 1680
atgtccctcc cttaccccca tcttaactt tgtatcctgg ctataacag gccatccatt 1800
ttttagcacc acttttcaaa aacaattata taccctgtc ccatctttct agggcctgga 1860
tctgcttata gagcaggaag aataaagcca ccaactttta cctagcccgg ctaatcatgg 1920
aagtgtgtcc aggettcaag taacttgagt tttaatTTTT tttttttct tggcagagta 1980
atgtaaaatt taaatgggga aagatattta atatttaata ctaagcttta aaaagaacc 2040
tgctatcatt gctatgtatc ttgatgcaaa gactatgatg ttaataaaaag aaagtacaga 2100
agagacttgg cattcaaaaa aaaa

```

<210> 43
<211> 993
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2172512CB1

```

<400> 43
ccgcgcgctt actttgttta taacttgaaa aatcctctcc gtctcccttc cctgctctct 60
ttcctttccc tttcctctgc cagtacaact agaccggcg tctggcgtcc cgggtgccc 120
gcattctgcg gggcagggcg attaattgga attcttcaaa atgtcagggtg tggtaaccac 180
agcccctgaa cagcctgcag gtgaaatgga aaatcaaaaca aaaccaccag atccaaggcc 240
tgatgctcct cctgaatata gttctcattt tttaccagga ccccctggaa cagctgtccc 300
tccactact ggctaccocag gaggcttgcc tatgggatac tacagtccac agcaaccag 360
taccttccct ttgtaccagc cagttggtgg tatccatcct gtccggatc agcctggcaa 420
atatcctatg ccaaatcagt ctgttccaat aacatggatg ccaggggccaa ctccatggc 480
aaactgcctt cctggctctg aatacttagt tcagtggac aacatacatg ttcttcagca 540
ttttgagcct ctggaaatga tgacatgttt tgaactaat aatagatatg atattaaaa 600
caactcagac cagatggttt acattgtaac cgaagacaca gatgacttta ccaggaatgc 660
ctatcggaca ctaaggccct tctcctccg ggtcactgat tgtatgggccc gagaaatcat 720
gacaatgcag agacccttca gatgcacctg ctgttcttc tgttgcctc ctgccagaca 780
agagctggag gtgcagtgtc ctccctggtg caccattggc tttgttgcgg aacattggaa 840
cctgtgcagg gcggtgtaca gcatccaaaa aaaaaaaaaa aaaattgccc cgcaagctta 900
ttcccttag tgaggttaat ttttgggggc atgtgccgtg gcagtgccgtt ggtgttgggtg 960
gttgtgtggg ggtgggggtg gggttggtgg ggt

```

<210> 44
<211> 2214
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2483172CB1

```

<400> 44
ggctctcggc ccagcgcgcc tgcttcgcc gcccgccgtc gctcctcgcc cgctgcacga 60
cgacgcgacg cccctgtgc agggggcgga cccgacogga cccagaccca gagcaagat 120
ggcgcagggc gcgtgactgc ctccagctcc cccagctcgg ctccagctgc acctacggac 180
tgactgtggg ggcagagaag ggcgagatca ggactctgtc tttgttaac gtgactgcat 240
gaaggtcgcc tccctcgggc ctacttgggt ggagtgtctg gtattgttct aaggccagga 300
gcacgggtgag ccacagtctg ttggtagaat ttggcgtctt gatagttgag aaaatggcga 360
tgacactggt ggaagactgg tgccggggga tggatgtgaa ctcccagaga gctctgttag 420
tctggggcat cccagtgaac tgtgatgagg ctgaaatcga agagaccctc caggctgcga 480

```

```

tgccccaggt ctctaccga atgcttggga gaatgttctg gagggaagaa aatgcgaaag 540
cagccttatt agagctcact ggcgctgtag attacccgc gatccccagg gagatgccgg 600
gcaaaggagg ggtctggaaa gtgttattta agcccccaac ttctgatgct gaatttttag 660
aaagattgca cctcttcccta gctagagagg ggtggaccgt gcaagatgtt gcccggtgcc 720
ttgggtttca gaacctact cgcaccccg gcccagagat gccagcagag atgctaaact 780
atattttgga taatgttatt cagcctcttg ttgagtcac atggtacaag aggctgacac 840
ttttctcggg gagggacatc ccagggcctg gagaggaaac ctttgatccc tggctggagc 900
acactaatga ggtcctagag gagtggcagg tgtccgatgt agaaaagagg cgcggttga 960
tggagagtct tagagcccc gccgctgatg ttattcgcac cottaagtcc aacaacccc 1020
cgataaccac tgcgaatgc ctgaaggcgc ttgagcagg gtttgggagc gttgagagct 1080
ctagggatgc ccagatcaaa tttctgaaca cttatcagaa cccgggagaa aaattgtctg 1140
cttatagtcat ggtctggag cctctgctac agaaggtggt agagaagggg gccattgata 1200
aagataatgt gaaccaggcc cgcctagagc aggtcattgc cggggccaac cacagcgggg 1260
ccatccgaag gcagctgtgg cttaccgggg ctggggaagg gccagcccca aacctcttc 1320
agttgctggt gcagatccgt gaggaggaag ccaaggagga ggaggaggag gctgaggcca 1380
cccttctgca gttagccctg gaaggcact tctgagtgcc aggaaaggca gcttagtgc 1440
agacctagat cacagctact tttctgtcc ctgtggggtc ttacagatgt gtctctgagt 1500
agtaaggct tagccttgtt ctgttttgtt gttttttgga ggggaaggtt agtcaggcct 1560
gagtattcat gtaacattct aaaattgtgc cagcagcac cgtgaacgac tgcaatgcaa 1620
gcgggtcctg ctgctgtaag taaagggttg gttggacaca gcgcttagt caegctgtca 1680
tcatggacat cataatcagt tgtgaaaaac acggaacct atgacactc ttattccaca 1740
ctgaatgtga aattgcatgt tcagatgttt actacgaggc ctggctcaca ggaagtgttc 1800
agtaaaagta tgcactgtta gattactgat aacgcggata gatttttgtt taccataaat 1860
tgttccagat ttatattaat ggaaggaaat gtgcatttat tagctattac tcaactttac 1920
aatgcaaaaca tcttatttct catctttaa catgtcgacc agttaaattg aaaagtattc 1980
tgagactgca aaatggggtg ttaaaaaata ctgcagttac ggagctgtgt aaaccagttt 2040
ctcattgcat aagatacaga tgtaaatgct atggagaggt tgatatgcac ctgtacagta 2100
attcactccc ccatttcaca ttttgtcag agaatagttc ttgttcatac tgagtgttct 2160
aaatttgaag ttatatatac aaattaaaa attttaaaaa ttcaaaaaaa aaaa 2214

```

<210> 45

<211> 897

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 2656128CB1

<400> 45

```

gcaaaatgca tgacagtaac aatgtggaga aagacattac accatctgaa ttgcctgcaa 60
accagggttg tctgcattca aaagagcatt ctattaaagc taccttaatt tggcgottat 120
ttttcttaat catgtttctg acaatcatag tgtgtggaat ggttgctgct ttaagcgcga 180
taagagctaa ctgccatcaa gagccatcag tatgtcttca agctgcatgc ccagaaagct 240
ggattgggtt tcaaagaaag tgtttctatt tttctgatga caccaagaac tggacatcaa 300
gtcagagggt ttgtgactca caagatgctg atcttgctca ggttgaaagc ttccaggaac 360
tgaatttctt gttgagatat aaaggcccat ctgatcactg gattgggctg agcagagaac 420
aaggccaacc atggaatgg ataaatggta ctgaatggac aagacagtta gtcatgaaag 480
aagatgggtg caacttgtat gttgcaaagg ttccacaagt tcctcgaatg aatccaagac 540
ctgtcatggt ttcctatcct gggagcagga gagtgtgcct atttgaatga caaagggtgc 600
agtagtgcca ggcactacac agagaggaag tggatttgtt ccaaatcaga tatacatgtc 660
tagatgttac agcaaagccc caactaatct ttagaagcat attggaactg ataactccat 720
tttaaaatga gcaaagaatt tatttcttat accaacaggt atatgaaaat atgctcaata 780
tcactaataa ctgggaaaat acaaatcaaa atcatagtaa aatattacct gttttcatgg 840
tgctaattatt acctgttctc ccactgctaa tgacataccc gagactgagt aatttaa 897

```

<210> 46

<211> 2167

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 5855841CB1

```

<400> 46
gccggggccg gagttcgctg caagtcggcg gaaagtttgg ctgcgcgggg tccccgaag 60
ttcagagtga agacatttcc acctggacac ctgacctatg gcctgcctcg agcagcgagg 120
cccaccaggc atctctgttg tgggcagcag ggcagggtcc tggctctgtg accctcggca 180
gttggcaggc tccctctgca gtggggctcg gccctcggcc ccacctatgc gagcctcggc 240
ggtggctccc aggatgccgg cggcagtagc agcagcagca ccaatggcag cggtgggcagt 300
ggcagcgctg gcccaaaggc aggagcagca gacaagagtg cagtgggtggc tgcggccgca 360
ccagcctcag tggcagatga cacaccaccc cccgagcgtc ggaacaagag cggtatcctc 420
agttagcccc tcaacaagag cctgcgccgc tcccgcgccg tctcccacta ctcttctttt 480
ggcagcagtg gtggtagtgg cggtgggcagc atgatggggc gagagtctgc tgacaaggcc 540
actgcggctg cagccgctgc ctccctgttg gccaatgggc atgacctggc ggcggccatg 600
gcggtggaca aaagcaaccc tacctcaaag cacaaaagtg gtgctgtggc cagcctgtcg 660
agcaaggcag agcgggcccac ggagctggca gccgagggac agctgacgct gcagcagttt 720
gcgcagtcca cagagatgct gaagcgcgtg gtgcaggagc atctcccgcg gatgagcgag 780
gcggtgtctg ccctgcctga catggaggct gtggcagggt ccgaagccct caatggccag 840
tccgacttcc cctacctggg cgctttcccc atcaaccagg gcctctctcat tatgaccccg 900
gcaggtgtgt tccctggccga gagcgcgctg cacatggcgg gcctggctga gtaccccctg 960
caggggagagc tggcctctgc catcagctcc ggcaagaaga agcggaaacg ctgcgccatg 1020
tgcgcgctg gccggcgccg catcaactgc gagcagtgca gcagttgtag gaatcgaaag 1080
actggccatc agatttgcaa attcagaaaa tgtgaggaac tcaaaaagaa gccttccgct 1140
gctctggaga aggtgatgct tccgacggga gccgccttcc ggtggtttca gtgacggcgg 1200
cggaaaccga agctgcctc tccgtgcaat gtcactgctc gtgtggtctc cagcaaggga 1260
ttcgggcaaa gacaaacgga tgcaccgctc tttagaacca aaaatattct ctacagatt 1320
tcattctctg ttttatatat atattttttg ttgtcgtttt aacatctcca cgtcccctag 1380
ataaaaagaa aaagaaaaaa atttaaactg ctttttcgga agaacaacaa caaaaaagag 1440
gtaaagacga atctataaag taccgagact tcctgggcaa agaatggaca atcagtttcc 1500
ttcctgtgtc gatgtcgatg ttgtctgtgc aggagatgca gtttttgtgt agagaatgta 1560
aattttctgt aaccttttga aatctagtta ctaataagca ctactgtaat tttagcacgt 1620
ttaactccac cctcatttaa acttcctttg attcttccg accatgaaat agtgcatagt 1680
ttgcctggag aatccactca cgttcataaa gagaatgttg atggcgccgt gtagaagccg 1740
ctctgtatcc atccacgctg gcagagctgc cagcagggag ctcacagaag gggagggagc 1800
accagccag ctgagctgca cccacagtcc cgagactggg atccccacc ccaacagtga 1860
ttttggaaaa aaaaatgaaa gttctgttcc tttatccatt gcgatctggg gagcccctc 1920
tcgatatttc caatcctggc tacttttctt agagaaaata agtccttttt ttctggcctt 1980
gctaattggc acagaagaaa gggcttcttt gcgtggtccc ctgctggtgg ggtggtgccc 2040
ccagggggcc cctgcggcc tggccccccc tgcccacggc cagcttctct ctgatgaaca 2100
tgctgtttgt attgttttag gaaaccaggc tgttttgtga ataaaacgaa tgcattgtttg 2160
tgtcacg 2167

```

```

<210> 47
<211> 1235
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 603462CB1

```

```

<400> 47
gtggagccgg cgagagagtg gcagcggggg ctgatggaag tgcagtgggg gctggagagg 60
gcaccctact gtatccagca tgctccaagg ccacagctct gtgttccagg ccttgctggg 120
gaccttcttc acctggggga tgacagcagc tggggcagct ctcggttctg tattctctag 180
tggacagagg cggatccttag atggaagtct tggctttgct gcaggggtca tgttggcagc 240
ttcctattgg tctcttctgg ccccagcagt tgagatggcc acgtcctctg gggcctctcg 300
tgccctttgc ttcttccctg tggctgttgg cttcaccttt ggagcggctt ttgtctactt 360
ggctgacctc ctgatgcctc acttgggtgc agcagaagac ccccagacgy ccctggcact 420
gaacttcggc tctacgttga tgaagaagaa gtctgatcct gagggctccg cgctgctctt 480
ccctgagagt gaactttcca tccggataga caagagttag aatgggtgag catatcagag 540
aaagaaggcg gcagccactg gccttcagaa gggctctgct gtcctgtgct cttctcagag 600
gaatctggca cagcccggcg gcagcagctg gaggaggatc gcaactgctc tcttggccat 660
cactatacac aacgttccag agggctctcg tgttggagtt ggatttgggg ctatagaaaa 720

```

```

gacggcatct gctacctttg agagtgccag gaatttggcc attggaatcg ggatccagaa 780
tttccccgag ggectggctg tcagccttcc cttgcgaggg gcaggcttct ccacctggag 840
agctttctcg tatgggcagc tgagcggcat ggtggagccc ctggccgggg tctttggtgc 900
ctttgcccgtg gtgctggctg agcccactct gcctacgct ctggcctttg ctgcccgtgc 960
catggctctac gtggctcatgg acgacatcat ccccgaagcc cagatcagtg gtaatgggaa 1020
actggcatcc tgggctcca tcctgggatt tgtagtgatg atgtcactgg acgttggcct 1080
gggctagggc tgagacgctt cggaccccgg gaaaggccat acgaagaaac agcagtgggt 1140
ggcttctatg ggacaacaag cttctttctt cacattaata cttttttctt tcctctcttc 1200
ttcatctcat tatcctgatt gactctaatt ataata 1235

```

<210> 48
<211> 2257
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 747681CB1

```

<400> 48
ccgagccgag cggaccgaag gcgcccoga gatgcaggtg agcaagagga tgctggcggg 60
gggctgagag agcatgccca gcccctctct ggctgctgg cagcccactc tcctgctggt 120
gctgggctca gtgctgtcag gctcggccac gggctgccc ccccgtgcg agtgctccgc 180
ccaggaccgc gctgtgctgt gccaccgcaa gcgctttgtg gcagtcccc agggcatccc 240
caccgagacg cgctgctggt acctaggcaa gaaccgcatc aaaacgctca accaggacga 300
gttcgccagc ttcccgcacc tggaggagct ggagctcaac gagaacatcg tgagcggcgt 360
ggagccccgc gccttcaaca acctcttcaa cctccggacg ctgggtctcc gcagcaaccg 420
cctgaagctc atcccgttag gcgtcttcaac tggcctcagc aacctgacca agctggacat 480
cagcgagaac aagattggtt tctgctgga ctacatggtt caggacctgt acaacctcaa 540
gtcactggag gttggcgaca atgacctcgt ctacatctct caccgcgctc tcagcggcct 600
caacagctcg gagcagctga cgctggagaa atgcaactg acctccatcc ccaccgggc 660
gctgtcccac ctgcacggcc tcatcgtcct gaggctccgg cacctcaaca tcaatgccat 720
ccgggactac tcttcaaga ggctctaccg actcaagctc ttggagatct cccactggcc 780
ctacttggac accatgacac ccaactgcct ctacggctc aacctgacgt cctgttccat 840
cacacactcg aatctgaccg ctgtgcctta cctggccgtc cgcaccttag tctatctccg 900
cttctcaac ctctctaca accccatcag caccattgag ggctccatgt tgcatgagct 960
gctccggctg caggagatcc agctggtggg cgggcagctg gccgtgggtg agccctatgc 1020
cttccgcggc ctcaactacc tgcgctgct caatgtctct ggcaaccagc tgaccacact 1080
ggaggaatca gcttccact cgggtgggcaa cctggagaca ctacactg actccaacc 1140
gctggcctgc gaactgctggc tcctgtgggt gttccggcgc cgtggcggc tcaacttcaa 1200
ccggcagcag cccacgtgcg ccacgcccga gtttgtccag ggcaaggagt tcaaggactt 1260
ccctgatgtg ctactgccc aactactcaac ctgcccgcgc gcccgcatcc gggaccgcaa 1320
ggcccagcag gtgtttgtgg acgagggcca cacggtgcag tttgtgtgcc gggccgatgg 1380
cgaccgccg cccgccatcc tctggctctc accccgaaag cacctggtct cagccaagag 1440
caatggggcg ctacacagt tccctgatgg cacgctggag gtgcgctacg cccaggtaca 1500
ggacaacggc acgtacctgt gcctcgggc caacgcgggc ggcaacgact ccatgcccgc 1560
ccacctgcat gtgcgcagct actcggccga ctggcccact cagcccaaca agaccttgc 1620
ttcatctcc aaccagccgg gcgagggaga ggccaacagc acccgccca ctgtgcttt 1680
cccttgcac atcaagacct tcatcatcgc caccacctg ggcttcatct ctttctctgg 1740
cgtcgtctct ttctgctgg tctgtctggt tctctggagc cggggcaagg gcaacaaaa 1800
gcacaacatc gagatcgagt atgtgcccc aaagtgcgac gcaggcatca gctccgccga 1860
cgcgccccgc aagtccaaca tgaagatgat atgaggccgg gcgggggggc agggaccccc 1920
ggcgggccgg gcaggggaag gggcctggcc gccacctgct cactctccag tccttcccac 1980
ctcctcccta ccttctaca caegtctct tctcctcc cgcctccgtc cctgtctgct 2040
ccccgccagc cctcaccacc tgccctcct ctaccaggac ctcagaagcc cagacctggg 2100
gacccccact acacaggggc attgacagac tggagttgaa agccgacgaa cccacacggc 2160
gcagagtcaa taattcaata aaaaagttac gaactttctc tgtaacttgg gtttcaataa 2220
ttatggattt ttatgaaaac ttgaaataaa aaaaaaa 2257

```

<210> 49
<211> 2359
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 919469CB1

<400> 49
gtgggatttg aagatccact ccacttctgc toatggcggg ccagggcctg cccctgcacg 60
tggccacact gctgactggg ctgctggaat gcoctggcct tgctggcgtc ctctttggct 120
ggccttccact agtgtttgc ttcaagaatg aagattactt taaggatctg tgtggaccag 180
atgctggggc gattggcaat gccacagggc aggtgactg caaagcccag gatggagagt 240
tctcactcat cttcaccctg gggctcctca tgaacaactt catgacattc cccactggct 300
acatctttga cgggttcaag accaccgtgg cagcctcat agccatattt ttctacacca 360
ccgcccact catcatagcc ttcacctctg caggctcagc cgtgctgctc ttcttgcca 420
tgccaatgct caccattggg ggaatcctgt ttctcatcac caacctgcag attgggaacc 480
tatttgcca acaccgttcg accatcatca ctctgtaca tggagcattt gactcttctc 540
cggcagctt ccttattatt aagcttcttt atgaaaagg catcagcctc agggcctcct 600
tcatcttcat ctctgtctgc agtacctggc atgtagcag cactttctc ctgatgcccc 660
gggggacat cccataccca ctgccccca actacagcta tggcctgtgc cctgggaatg 720
gcaccacaaa ggaagagaag gaaacagctg agcatgaaaa cagggagcta cagtcaaagg 780
agttctttc agcgaaggaa gagaccccag gggcagggca gaagcaggaa ctccgctcct 840
ctggagacta cgtttctct cggcgtttg cctggcacct ggtgtggctg tctgtgatac 900
agttgtggca ctacctctc attggcactc tcaactcctt gctgaccaac atggccggtg 960
gggacatggc acgagtcagc acctacacaa atgcctttgc cttcactcag ttccggagtgc 1020
tgtgtgccc ctggaatggc ctgctcatgg accggcttaa acagaagtac cagaaggaag 1080
caagaagac aggttcctcc actttggcgg tggcctctg ctgcacgggtg ccttcgctgg 1140
ccctgacatc cctgctgtgc ctgggcttcg cctctgtgc ctcagtcccc atcctccctc 1200
tccagtacct caccttcatc ctgcaagtga tcagccgctc cttcctctat gggagcaacg 1260
cggccttctc cacccttgc ttccttcag agcactttgg caagctctt gggctggtga 1320
tggccttgc ggctgtggg tctctgctc agttcccat cttcaccctc atcaaaggct 1380
ccctcagaa tgaccattt tacgtgaatg tgatgttcat gcttgccatt cttctgacat 1440
tcttocacc ctttctggta tatcgggaat gccgtacttg gaaagaaagt cctctgcaa 1500
ttgcatagtt cagaagcct cacttttcag ccccgaggat ggttttgttc atcttccacc 1560
accttgagg acctcgtgc caaaaagact ttgcctatcc cagcaaaaca cacacacaca 1620
cacacacaca cacaaaataa agacacacaa ggacgtctgc gcagcaagaa aagaatctca 1680
gttgccaagc agattgatat cacacagact caaagcaaaag gcatgtggaa cttctttatt 1740
tcaaaacaga agtctctcct tgcacttagc cttggcagac ccttgactcc aggggagatg 1800
acctggggga ggaagtgtgt caactatttc tttaggcctg ttggctccg aagcctatat 1860
gtgcctggat cctctgccac gggttaaatt ttcaggtgaa gagtgaggtt gtcatggcct 1920
cagctatgct tcttggtct cctcaagag tgcagccttg gctagagaac tcacagctct 1980
gggaaaaaga ggaagcagaca gggttccctg gcccagctc cagcccagcc actgatgctg 2040
gatgaccttg gcctgacct ggtctggtct cagaatcact tttccatct gtaaaattga 2100
gatgaatttt ggtgttgaat gttcttctc gagcagatgt cctagaaggt tttaggaata 2160
gtgacagagt caggccacc caagggccat gggagccagc tgacctgctt gaccgaagga 2220
ttctgacag actatctttg gggatgttt caagaaggga tataagttat ttactttggg 2280
catttaaaag aaaatttctc tcgggaataa ttttatagaa aaataaagct tctgtgtcta 2340
aggcaaaaaa aaaaaaaaaa 2359

<210> 50
<211> 2052
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 977658CB1

<400> 50
gggtttgaag ccgcccgcg agggagcgg gtcgcagtga cagcggcggg cgatcggacc 60
caggctgccc cgccgtaccc gcctgcgtcc cgcgctccc cccagcatg acagccccgg 120
cgggtccgcg cggtcagag accgagcggc ttctgacccc caaccccggg tatgggaccc 180
agggggggcc ttcaccggcc cctccgacac ccccagaaga ggaagacctt cgcgctcgtc 240
tcaaatactt tttcatgagt cctcgcgaca agtttcgagc caagggccgc aagccctgca 300
agctgatgct gcaagtggtc aagatcctgg tggtcacggt gcagctcctc ctgtttgggc 360
tcagtaatca gctggctgtg acattccggg aagagaacac catcgcttcc cgacacctct 420

```

tcctgctggg ctactcggac ggagcggatg acaccttcgc agcctacacg cgggagcagc 480
tgtaccaggc catcttccat gctgtggacc agtacctggc gttgctgac gtgtcactgg 540
gccggtatgc gtatgtccgt ggtgggggtg acccttggac caatggctca gggcttgcctc 600
tctgccagcg gtactaccac cgaggeccag tggaccggcc caacgacaca tttgacattg 660
atccgatggg ggttactgac tgcattccag tggatccccc cgagcggccc cctccgcccc 720
ccagcgacga tctcaccctc ttggaaagca gctccagtta caagaacctc acgctcaaat 780
tccacaagct ggtcaatgtc accatccact tccggctgaa gaccattaac ctccagagcc 840
tcatcaataa tgagatcccg gactgtata ccttcagcgt cctgatcacg tttgacaaca 900
aagcacacag tggcgggatc cccatcagcc tggagacca gccccacatc caggagtgtg 960
agcaccaccg tgtcttccag cacggagaca acagcttccg gctcctggtt gacgtgtgtg 1020
tcatcctcac ctgtccctcg tccttctctc tctgcccggc ctactcctt cgaggcttcc 1080
tgctgcagaa tgagtttgtg gggttcatgt ggcggcagcg gggacgggtc atcagcctgt 1140
gggagcggct ggaatttgtc aatggctggg acatcctgct cgtcaccagc gatgtgctca 1200
ccatctcggg caccatcatg aagatcggca tccaggccaa gaacttggcg agctacgacg 1260
tctgcagcat cctcctgggc acctcagcgc tgcctgggtg ggtgggctgt atccgctacc 1320
tgaccttctt ccacaactac aatatctca tgcacacact ggggtgtggc ctgccagcg 1380
tcatggcctt ctgtctgtgc gtggtgtca tctacctggg ctactgcttc tgtgtgtgga 1440
tcgtgctggg gccctatcat gtgaagtcc gctcactctc catggtgtct gagtgcctgt 1500
tctcgtctcat caatggggac gacatgtttg tgacgttcgc cccatgcag gcgcagcagg 1560
gccgcagcag cctgggtgtg ctcttctccc agctctacct ttactccttc atcagcctct 1620
tcatctacat ggtgctcagc ctcttctatc cgtcctcac cggcgcctac gacacatca 1680
agcatcccgg cggcgcagcg gcagaggaga gcgagctgca ggctacatc gcacagtgcc 1740
aggacagccc cacctccggc aagtccggcc gcgggagcgg ctgggcctgc agccttctct 1800
gctgctgcgg aagggacccc tcggaggagc attcgcctgt ggtgaattga ttcgacctga 1860
ctgccgttgg accgtaggcc ctggactgca gagaccccc ccccgcacc cgcttattta 1920
tttgtagggg ttgcttttaa ggatcggctc cctgtcggc ccgaggaggg cctggacctt 1980
tcgtgtcggg ccttggggg cggggagact ggggtggggg ggtgttgaat aaaagggaaa 2040
ataaaaaaaaa aa 2052

```

<210> 51

<211> 1939

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1004703CB1

<400> 51

```

cttgatggcg tgggctgga gagccgcagt cccggctgca gcacctggga gaaggcagac 60
cgtgtgaggg ggcctgtggc ccagcgtgct gtggcctcgg ggagtgggaa gtggaggcag 120
gagccttctt tacacttcgc catgagtttc ctcatcgact ccagcatcat gattacctcc 180
cagatactat tttttggatt tgggtggctt ttcttcatgc gccaatgttt taagactat 240
gagatacgtc agtatgttgt acaggtgatc ttctccgtga cgtttgcatt ttcttgcacc 300
atgtttgagc tcatcatctt tgaatctta ggagtattga atagcagctc ccgttatttt 360
cactggaaaa tgaacctgtg tgaattctg ctgacccctg ttttcatggt gcctttttac 420
attgcttatt ttattgtgag caatatccga ctactgcata aacaacgact gcttttttcc 480
tgtctcttat ggctgacctt tatgtatttc ttctggaaac taggagatct ctttccatt 540
ctcagcccaa aacatgggat cttatccata gaacagctca tcagccgggt tgggtgtgatt 600
ggagtgactc tcatggctct tctttctgga tttgggtgtg tcaactgccc atacacttac 660
atgtcttact tccctaggaa tgtgactgac acggatattc tagccctgga acggcagctg 720
ctgcaaacca tggatatgat cataagcaaa aagaaaagga tggcaatggc acggagaaca 780
atgttccaga agggggaagt gcataacaaa ccatcaggtt tctggggaat gataaaaagt 840
gttaccactt cagcatcagg aagtgaaaat ctactctta ttcaacagga agtggatgct 900
ttggaagaat taagcaggca gctttttctg gaaacagctg atctatatgc tacciaaggag 960
agaatagaat actccaaaac ctccaagggg aaatatttta attttcttg tttacttttc 1020
tctatttact gtgtttggaa aattttcatg gctaccatca atattgtttt tgatcgagtt 1080
gggaaaacgg atcctgtcac aagaggcatt gagatcactg tgaattatct gggaaatcaa 1140
tttgatgtga agttttggtc ccaacacatt tcttctatc ttgttggaa atcatcgtc 1200
acatccatca gaggattgct gatcactctt accaagttct tttatgccc ctctagcagt 1260
aagtccctca atgtcattgt cctgctatta gcacagataa tgggcatgta ctttgtctcc 1320
tctgtgctgc tgatccgaat gagtatgctt ttagaatacc gcaccataat cactgaagtc 1380
cttggagaac tgcagttcaa cttctatcac cgttggtttg atgtgatctt cctggctcagc 1440

```

```

gctctctcta gcatactcct cctctatttg gctcacaaac aggcaccaga gaagcaaatg 1500
gcaccttgaa ctttaagccta ctacagactg ttagaggcca gtggtttcaa aatttagata 1560
taagaggggg gaaaaatgga accagggcct gacattttat aaacaaacaa aatgctatgg 1620
tagcattttt caccttcata gcatactcct tccccgtcag gtgatactat gaccatgagt 1680
agcatcagcc agaacatgag agggagaact aactcaagac aatactcagc agagagcadc 1740
ccgtgtggat atgaggctgg tgtagaggcg gagaggagcc aagaaactaa aggtgaaaaa 1800
tacactggaa ctctggggca agacatgtct atggtagctg agccaaacac gtaggatttc 1860
cgttttaagg ttcacatgga aaaggttata gctttgocct gagattgact cattaataac 1920
agagactgta aaaaaaaaaa

```

<210> 52
 <211> 1138
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1334051CB1

```

<400> 52
caaactgcaa cttatatctg caatttatbt tggatatagac aagaggatg ccagtagcac 60
actggtggct tcagaagaaa ttctcaacac ctagctcgcc agagagtcta tgtatgggat 120
tgaacaatct gtaaactaaa ggatccta atcatgaaata agtatgataa attataagtc 180
actattggca ctggtgttta tattagcctc ctggatcatt tttacagttt tccagaactc 240
cacaaagggt tggctctgctc taaacttatt catctccctc cattactgga acaactccac 300
aaagtcctta tcccctaaaa caccactgat atcattaaag ccaactaacag agactgaact 360
cagaataaag gaaatcatag agaaactaga tcagcagatc ccaccagac ctttcaccca 420
cgtgaacacc accaccagcg ccacacatag cacagccacc atcctcaacc ctcgagatac 480
gtactgcagg ggagaccagc tgcacatcct gctggagggt agggaccact tgggacgcag 540
gaagcaatat ggccggggatt tcttgaggcc caggatgtct tccccagcgc tgatggcagg 600
tgcttcagga aaggtgactg acttcaacaa cggcacctac ctggctcagct tcaactctgt 660
ctgggagggc caggctctc tgtctctgct gctcatccac cccagtgaaag ggggtgcagc 720
tctctggagt gcaaggaaacc aaggctatga cagggtgatc ttcactggcc agtttgtcaa 780
tggcacttcc caagtccact ctgaatgtgg cctgatccta aacacaaatg ctgaattgtg 840
ccagtacctg gacaacagag accaagaagg cttctactgt gtgaggctc aacacatgcc 900
ctgtgctgca ctcaactcaca tgtattctaa gaacaagaaa gtttcttacc ttagcaaca 960
agaaaagagc ctctttgaaa ggtaaaaata attacttctt gagactacct gtgcaaatat 1020
tgtgatttgg cctatatact gatccaaaga aaagtcttgt gagtgtatta attttgggtg 1080
tctttagtaa gagccttggg ggaaaggatc tgtgaattca tttagagaca gtgcccat 1138

```

<210> 53
 <211> 2117
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1336728CB1

```

<400> 53
tggccacagc aacacccact gagcacgctg ggagctgagt atggcgctcc tggctctgct 60
ggagctgggg ctgcttctgg ctgtgctggt ggtgacggcg acggcgctcc cgcctgctgg 120
tctgctgagc ctgctcacct ctggccaggg cgtctggat caagaggctc tggggcgcc 180
gttaaatagc ctggcgacc gtgtgcactg caccaacggg ccgtgtggaa agtgctgtc 240
tgtggaggac gccctgggcc tgggagagcc tgaggggtca gggctgcccc cgggcccgg 300
cctggaggcc aggtacgtcg cccgcctcag tgcgcccccc gtccctgtacc tcagcaaccc 360
cgagggcacc tgtgaggaca ctggggctgg cctctggggc tctcatgcag accacctcct 420
ggccctgctc gagagcccca aggccctgac cccgggctg agctggctgc tgcagaggat 480
gcagggcccg gctgcccggc agaccccaaa gaaggcctgc gtagatatec ctcagctgct 540
ggagggggcg gtggggggcg gggctccggg cagtgtctgg ggcgtcctgg ctgcccctg 600
ggaccatgtc aggagcgggt ctgtctcca cgccttgcg agccctcagt acttctgtga 660
ctttgtgttc cagcagcaca gcagcaggt cctatgacg ctggccgagc tgtcagcct 720
gatgcagcgc ctgggggtgg gcagggagcc ccacagtgc cacagtcac ggcacaggg 780

```

```

agccagcagc cgggaccctg tgcccctcat cagctccagc aacagctcca gtgtgtggga 840
cacggatgac ctgagtgccg gggacgtgat ggctgcatat ggactgtcgg aacaggctgg 900
ggtgaccccg gaggcctggg cccaactgag ccctgcctcg ctccaacagc agctgagtgg 960
agcctgcacc tcccagtcca ggcccccggt ccaggaccag ctcagccagt cagagaggta 1020
tctgtacggc tccctggcca cgctgctcat ctgcctctgc gcggtctttg gcctcctgct 1080
gctgacctgc actggctgca ggggggtcac ccaactacatc ctgcagacct tccctgagcct 1140
ggcagtggtg gcactcactg gggacgctgt cctgcatctg acgcccagg tgctggggct 1200
gcatacacac agogaagagg gcctcagccc acagcccacc tggcgctcc tggctatgct 1260
ggccgggctc tacgccttct tccctgttga gaacctcttc aatctcctgc tggccaggga 1320
cccgaggac ctggaggacg ggcctgctgg ccacagcagc catagccacg ggggccacag 1380
ccacggtgtg tccctgcagc tggcaccag cgagctccgg cagcccagg cccccacga 1440
gggctccgcg gcagacctgg tggcggagga gagcccggag ctgctgaacc ctgagcccag 1500
gagactgagc ccagagttga ggctactgcc ctatatgatc actctgggag acgcccgtgca 1560
caacttcgcc gacgggctgg ccgtggggcg cgcttcctga tccctcctga agaccgggct 1620
ggccacctcg ctggccgtgt tctgccacga gttgccacac gagctggggg acttcggcgc 1680
cttctgcaac cggggctgt cctgctgcca agcactgctg ctgaacctgg cctccgacct 1740
cacggccttc gctggtctct acgtggcact cgcggttgga gtcagcgagg agagcgaggc 1800
ctggatcctg gcagtggcca ccggcctggt cctctacgta gcaactctgc acatgctccc 1860
ggcgatgttg aaagtacggg acccgcgggc ctggctcctc ttctgctgc acaacgtggg 1920
cctgctgggc ggctggaccg tccctgctgt gctgtccctg taagaggatg acatcacctt 1980
ctgataccct gcctagtc ccacaccttg acttaagatc ccacacctca caaacctaca 2040
gcccagaaac cagaagcccc tatagaggcc ccagtcccaa ctccagtaaa gacactcttg 2100
tccttggaaa aaaaaaa 2117

```

<210> 54

<211> 1495

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1452856CB1

<400> 54

```

ctgaaatccc gcgaggatca accgagctcg ccgaaaggag ggaggaacgt atcccttctg 60
gaggctgtct cagggggcag agggaccgga ccggaagtga cgtgagcggg ttccggttgt 120
ctggagccca gcgcggggtg tgagagtccg taaggagcag ctccaggat cctgagatcc 180
ggagcagccg ggtcggagc ggctcctcaa gagttactga tctatgaaat ggcagagaat 240
ggaaaaaatt gtgaccagag acgtgtagca atgaacaagg aacatcataa tggaaatttc 300
acagaccctt cttcagtga tgaaaagaag aggagggagc ggaagaaaag gcagaatatt 360
gtcctgtgga gacagccgct cattaccttg cagtattttt ctctggaaat ccttgaatc 420
ttgaaggaaat ggacctcaaa attatggcat cgtcaagca ttgtggtgtc tttttactg 480
ctgcttgctg tgcttatagc tacgtattat gttgaaggag tgcatcaaca gtatgtgcaa 540
cgtatagaga aacagtttct tttgtatgcc tactggatag gcttaggaat tttgtcttct 600
gttgggcttg gaacagggct gcacaccttt ctgctttatc tgggtccaca tatagcctca 660
gttacattag ctgcttatga atgcaattca gtttaatttc ccgaaccacc ctatcctgat 720
cagattattt gtccagatga agagggcact gaaggaacca tttctttgtg gagtatcatc 780
tcaaaagtta ggattgaagc ctgcatgtgg ggtatcggta cagcaatcgg agagctgcct 840
ccatatttca tggccagagc agctcgctc tcaggtgctg aaccagatga tgaagagtat 900
caggaatttg aagagatgct ggaacatgca gactctgca aagactttgc ctcccgggcc 960
aaactggcag ttcaaaaact agtacagaaa gttggatttt ttggaatttt ggcctgtgct 1020
tcaattccaa atcctttatt tgatctggct ggaataacgt gtggacactt tctggtacct 1080
ttttggacct tctttggtgc aaccctaatt ggaaaagcaa taataaaaat gcatacccag 1140
aaaaattttg ttataataac attcagcaag cacatagtgg agcaaatggt ggctttcatt 1200
ggtgctgtcc ccggcatagg tccatctctg cagaagccat ttcaggagta cctggaggct 1260
caacggcaga agcttcacca caaaaagcga atgggacacac cacagggaga aaactgggtg 1320
tccctgatgt ttgaaaagtt ggtcgttgtc atggtgtgtt acttcatcct atctcatt 1380
aactccatgg cacaaaagta tgccaacgca atccagcagc ggttgaactc agaggagaaa 1440
actaataaag tagagaaagt tttaaactgc agaaattgga gtggatgggt tctgc 1495

```

<210> 55

<211> 1747

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1562471CB1

<400> 55

```

accagcagaa ggctgggagt ctgtagtttg ttctgctgc caggctccac tgaggggaaac 60
ggggacctgt ctgaagagaa gatgcccctg ctgacactct acctgctcct cttctggctc 120
tcaggctact ccattgccac tcaaatcacc ggtccaacaa cagtgaatgg ctgggagcgg 180
ggctccttga ccgtgcagtg tgtttacaga tcaggctggg agacctactt gaagtgggtg 240
tgtcagggag ctatttggcg tgactgcaag atccttggtt aaaccagtgg gtccagagcag 300
gaggtgaaga gggaccgggt gtccatcaag gacaatcaga aaaaccgcac gttcactgtg 360
accatggagg atctcatgaa aactgatgct gacacttact ggtgtggaat tgagaaaaact 420
ggaaatgacc ttgggggtcac agttcaagtg accattgacc cagcaccagt cacccaagaa 480
gaaactagca gctccccaac tctgaccggc caccacttgg acaacaggca caagctcctg 540
aagctcagtg tctcctgccc cctcatcttc accatattgc tgctgctttt ggtggccggc 600
tcactcttgg cttggaggat gatgaagtac cagcagaaa gaggccggat gtccccagag 660
caggtactgc agccccggg gggcgacctc tgctatgcag acctgacctt gcagctggcc 720
ggaaacctcc ccgaaaaggc taccacgaag ctttctctcg cccaggttga ccaggtggaa 780
gtggaatatg tcaccatggc ttccttgccc aaggaggaca tttcctatgc atctctgacc 840
ttgggtgctg aggatcagga accgacctac tgcaacatgg gccacctcag tagccacctc 900
cccggcaggg gccctgagga gccacgggaa tacagcacca tcagcaggcc tttagctgca 960
ctccaggtcc cttcttggac cccaggtgtg gaggcacact ctgcctcatc gaccgtctgc 1020
cccctgctcc cctcatcagg accaaccggg ggactgggtg ctctgcttga tcagccagca 1080
ttgcccctag ctctgggttg ggcttggggc caagtctcag ggggcttcta ggagttgggg 1140
ttttctaaac gtcccctcct ctctacata gttgaggagg gggctagggg tatgctctgg 1200
ggctttcatg ggaatgatga agatgataat gagaaaaatg ttatcattat tatcatgaag 1260
taccattatc ataatacaat gaacctttat ttattgccta ccacatgtta tgggctgaat 1320
aatggcccc aaagatatct gtgtcctaact cctcagaact tgtgactgtt accttctgtg 1380
gcagaaaggg acagtgcaga tgtatgtaag ttaaggactt tgagatagag aggttattct 1440
tgctgattca ggtgggcccc aaatatcacc acaagggtcc tcataagaaa gaggccagaa 1500
ggtcaaaagag gttagagaaa agtgatgatg gaagtggacg tgggtgtgac gtgagcaggg 1560
gccatgaatg ccgcagcctt cagatgccag aaagggaaa gaaatggatt ccctgcctgg 1620
agcctccaaa agaaaaccagc cctgccccag ccttgacttg agcccattga aactgatctt 1680
gagctcctgg cctccagaat tgcaggagaa taaatttgtg ttgtttttaa tgaaaaaaa 1740
aaaaaaaa 1747

```

<210> 56

<211> 1473

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1618158CB1

<400> 56

```

acagcgggac agccccggcag ccttgggett ccagcgctgg cttcatcgcc acctccctgc 60
cttctcccac ttccgcattc ttaggtgacg gatggtggca ccatcaagca aaagatcttc 120
accttcgacg ccatgttctc caccaactac tcacacatgg agaactaccg caagcgagag 180
gacctggtgt accagtccac tgtgaggctg cccgagggtc ggatctcaga caatggtccc 240
tatgagtgcc atgtgggcat ctacgaccgc gccaccaggg agaaggtggt cctggcatca 300
ggcaacatct tctcaacgt catggctcct cccacctcca ttgaagtggg ggctgctgac 360
acaccagccc ccttcagccg ctaccaagcc cagaacttca cgctggtctg catcgtgtct 420
ggaggaaaaac cagcacccat ggtttatttc aaacgagatg gggaaaccaat cgacgcagtg 480
cccctatcag agccaccagc tgcgagctcc ggccccctac aggacagcag gcccttccgc 540
agccttctgc accgtgacct ggatgacacc aagatgcaga agtcaactgt cctcctggac 600
gccgagaacc ggggtgggcg acctacaag gagcggccct cccgtggcct gaccccagat 660
cccaacatcc tctccagcc aaccacagag aacataccag agacggtcgt gagccgtgag 720
tttcccgcct ggggtccacag cgcgagccc acctacttcc tgcgccacag ccgcaccccg 780
agcagtgcg gcaactgtgga agtacgtgcc ctgctcactt ggacctcaa cccacagatc 840
gacaacgagg ccctcttcag ctgcgaggtc aagcaccag ctctgtcgat gcccattgac 900

```

```

gcagaggtca cgctggttgc ccccaaagga cccaaaattg tgatgacgcc cagcagagcc 960
cgggttaggg acacagtgag gattctggtc catgggtttc agaacgaagt cttcccggag 1020
cccatgttca cgtggacgcg ggttggggagc cgcctcctgg acggcagcgc tgagttcgac 1080
gggaaggagc tgggtgctgga gcggttccc gccgagctca atggctccat gtatcgctgc 1140
accgccaga acccactggg ctcccaccac acgcacaccc ggctcatcgt gtttgaaaac 1200
ccaaatatcc caagaggaac ggaggactct aatggttcca ttggccccac tgggtccccg 1260
ctcaccttgg tgcctgcctt gacagtgatt ctggagctga cgtgaaggca cccgccccgg 1320
ccactccatc aggcactgac atctccacga ccggttttca tttctttctt aaactatttc 1380
cagtcttgtt cttagtctct ttccatctgt gtcttggett cttcagtcgg ttttaattaa 1440
acaaacagaa caattttccc caaaaaaaaa aaa 1473

```

<210> 57
<211> 1591
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1656935CB1

```

<400> 57
attaaacgac tcactatagg gaatttggcc ctccaggcaa gaattcggca cgagggcttc 60
tataggagag ctttagaatg aagtcattta gaggagcagg cgaatcctaa ccgcactctt 120
ctcttttagt ggactgaacc caaacatgaa tgtcaacagc atggacatga ccggtggctt 180
gtcggtgaa gacccatccc agtcccagtc acgcctcccc cagtggacgc accccaacte 240
catggataac ttgccacgtg ccgcttcccc cctggagcag aaccctagca agcatgggtc 300
tatctctgga ggctaaagca ttgggcctcc aggttaagtcc tccattgatg actcctatgg 360
ccggtacgat ttaatccaga acagtggatc accagccagt cctcccgtag ctgttcccc 420
tagctggtca cgtgccaaat ctgacagtga taaaatctca aatggctcta gcatcaactg 480
gccccagaa ttccatccgg gagttccatg gaaaggactg cagaatattg accctgagaa 540
tgaccctgac ctactcctg gcagtgtccc cactgggctt accatcaaca ccaccatcca 600
ggatgtcaac cgctacctcc tcaagagtgg agggctctcc ccgccatcat ctcagaatgc 660
cacgctgcct tcttcgagtg cctggccact cagtgcctcc ggctacagta gctctttcag 720
cagcattgca tcgcaceta gtgttgacag taaactgtca gacatcaaat cgacgtggtc 780
ctctggccct acctcccaca cgcaagcctc tctgtctcat gaactatgga agtgccccag 840
aaacagtact gcacccacga ggccacctcc agggttaacc aatcccgaag cctcctccac 900
ctggggtgcc agccccctcg gctggaccag ctccctactcc tcgggttctg cctggagcac 960
cgacacctca ggaagaacca gcagtggctt cgttcttcca aacctcactc ccagattga 1020
tggttctaaa ctgcggacat tgtgtttgca acatgggctt cttatcacat tccacctgaa 1080
tctgactcaa ggcaatgctg ttgtccggta cagctccaag gaggagggtt tgccaaaggc 1140
ccaggaagtc ctctgcacaa ttgtgcgtcc ttgggagaca cttagccatt ccttgggccc 1200
gagtttccgc ttggttgaa cgaaggaagt tggaaatcgg gtttccttta agccgcaga 1260
gggcccaggc cgcaattggc agagcacaat tttccaaggt ctggcacaat tccacgacca 1320
gaggggctgt tccaagctca caggacgtgg cgggattcac aggccacgcg ggaggggcaa 1380
ggcttctcac caacttgca atatgagaca ttgtgaatta acattttaag agcgttgcca 1440
ctaattggga caatcatcgg acaaggacc ttgagttcaat tttgtaaagt gccctgttat 1500
aaatgtttgc cgtgtagaat aaaggtttct ttccactata tcccattgta tcgggatata 1560
tcacatcgta acagtgttat tttgggaaga a 1591

```

<210> 58
<211> 1858
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1859305CB1

```

<400> 58
gcaggcggc cgaaacttcc ctctaccgac ccggcccggc gcgcgcaccg ttggcgctgg 60
accgttctcc cttggaagcg cctctccctc aggtctcaag aactgttttg agatgcagga 120
attcatctaa ttttcaactg cggcgaggtt gtgagagccc tagcatctga aagtggctga 180
cttgcgagtt gtatggaga aaacttgtat agatgcactt cctcttacta tgaattcttc 240

```

```

agaaaagcaa gagactgtat gtatttttgg aactggtgat tttggaagat cactgggatt 300
gaaaatgctc cagtggtggtt attctgttgt ttttggaaagt cgaaaccccc agaagaccac 360
cctactgccc agtgggtgcag aagtcttgag ctattcagaa gcagccaaga agtctgacat 420
cataatcata gcaatccaca gagagcatta tgattttctc acagaattaa ctgaggttct 480
caatggaaaa atattggtag acatcagcaa caacctcaaa atcaatcaat atccagaatc 540
taatgcagag taccttgctc atttggtgcc aggagcccac gtggtaaaaag catttaacac 600
catctcagcc tgggctctcc agtcaggagc actggatgca agtcggcagg tgtttgtgtg 660
tggaaatgac agcaaaagcca agcaaaagagt gatggatatt gttcgtaatc ttggacttac 720
tccaatggat caaggatcac tcattggcagc caaagaaatt gaaaagtacc cctgcaagct 780
atctccaatg tggagggtcc ccttctatct gtctgctgtg ctgtgtgtct tcttgttttt 840
ctattgtgtt ataagagacg taatctaccc ttatgtttat gaaaagaaag ataatacatt 900
tcgtatggct atttccattc caaatcgtat ctttccaata acagcactta cactgcttgc 960
tttggtttac tcocctggtg ttattgctgc cattctacaa ctgtaccgag gcacaaaata 1020
ccgtcgatcc ccagactggc ttgaccactg gatgctttgc cgaaagcagc ttggcttggg 1080
agctctggga ttgccttcc ttcatgtcct ctacacactt gtgattccta ttcgatatta 1140
tgtacgatgg agattgggaa acttaaccgt taccagggca atactcaaga aggagaatcc 1200
tcttagcacc caactcagcct ggctcagtga ttcatatgtg gctttgggaa tacttggggt 1260
ttttctgttt gtactcttgg gaatcacttc ttggccatct gttagcaatg cagtcaactg 1320
gagagagtcc cgatttgtcc agtccaaact gggttatttg acctgatct tgtgtacagc 1380
ccacacctg gtgtacggtg ggaagagatt cctcagccct tcaaatctca gatggtatct 1440
tcttgcagcc tacgtggttag ggcttatcat tcttgcact gtgctgggtga tcaagtttgt 1500
cctaatacatg ccatgtgttag acaacacctc tacaaggatc cgccagggct gggaaaggaa 1560
ctcaaaacac tagaaaaagc attgaaatga aaatcaatat ttgaaacaaa gttcaattta 1620
gctggatttc tgaactatgg ttttgaatgt ttaaagaaga atgatgggta cagttaggaa 1680
agtttttttc ttacaccgtg actgagggaa acattgcttg tctttgagaa attgactgac 1740
atactggaag agaaccacct tttatctcag gttagtgaag aatcagtgca ggtccctgac 1800
tcttattttc ccagaggcca tggagctgag attgagacta gccttgtggt tttcacac 1858

```

```

<210> 59
<211> 1454
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1949083CB1

```

```

<400> 59
caccctgggt tcttcccctg tggccctgca aggcataatca tgcttctctgt ctctaggacc 60
tgcttactag aaagcagcac ccgcctgaaa cctcacgaag cccagaacta caggaagaag 120
gcattgtggg tgtcctgggt ctccatcatt gtaccctcgg ccctcgcggt ggctgccttt 180
actgtctccg ttatgaggta cagcgctctt gcttttgggt ttgcatttga tggcatcctg 240
gacgtcctgt catcggcgat tgtcctgtgg cgttacagca acgcggccgc tgtgactctt 300
gccataggg agtacatagc ctgtgtcatt ttgggggtga tattccttct gtcattccata 360
tgtatagtgg tcaaaagccat ccatgacctc tcaactaggc tgctcccaga agtggacgat 420
ttcctgttca gtgtctccat tttaaagtggg attcctttgca gcatcctggc cgtgttgaag 480
ttcatgctgg ggaaggttct gaccagtaga gcactcataa cagatggggt taactcctc 540
gtgggtggcg tgatgggctt ctccattctt ctgagcgcgg aagtgttcaa gcatgactcg 600
gcggtctggt acctggacgg cagcataggg gttctgatcg gcctcaccat atttgcctat 660
ggggtcaaac tctcctcaga catggtgccc aaggtgaggc agacacgtca ctacgagatg 720
tttgagtgaa gggggccagc atccgcatga gaccatcgag atgaggagtt cccacatagg 780
caaaggggtc caatatttaa ctgaacatct ggtttctttt tggaaagtttt ctttcacatg 840
gtttgtcatt acaagacaag gtctgcccag ccaggtggat ctaccttgc cccatcactt 900
gccgccccca tcaaacatgt tgggacaatg cccataggaa tggacctcct tccccgtctc 960
cagctgggac tggcgttttt tagtctctgg agtatgatgg ttctcatggg taggatgaga 1020
tctttggcag aaaggtcttc ggtggtgctc tgagcctgcy ctgcatagga ctgagcagac 1080
ccacctcctc cagcttgggt ggccctgcca ctctgtggtc caagtctctc ctttctctggc 1140
aggctttaag ggaagattgt accctcacc ctttacatac ccagaatcat cagtatgtca 1200
cttcttaatt tctatcagtg tatctcatta tttcatactg ttttactaat cctaagtcta 1260
aacagatttg ctcaaaagga gaccattcta ttttttaag tacttagtga tacacgtata 1320
agctttgcat ggacgaatta aataagcaca ttgacctttt cttgtacatt cagaacctga 1380
acatcoatgt gaaaactggg tccatttttg agagatgtga aactacagtt tatatgtaat 1440
aaataaatat aata 1454

```

<210> 60
 <211> 2310
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1996357CB1

<400> 60
 ggccccggatg ttccgggtgcag ctgccagatc cgctgatcta gtgcttctcg aaaaaaacct 60
 tcaggcggcc catggctgtc gatattcaac cagcatgcct tggactttat tgtgggaaga 120
 ccctattatt taaaaatggc tcaactgaaa tatatggaga atgtggggta tgcccaagag 180
 gacagagaaac gaatgcacag aaatattgtc agccttgac agaatctcct gaactttatg 240
 attggtctcta tcttggattt atggcaatgc ttccctctgtg tttacattgg ttcttcattg 300
 aatggctactc ggggaaaaag agttccagcg cacttttcca acacatcact gcattatttg 360
 aatgcagcat ggcagctatt atcaccttac ttgtgagtga tccagttggt gttctttata 420
 ttccgttcctg tccagctattg atgctttctg actggtacac gatgctttac aacccaagtc 480
 cagattactgt taccacagta cactgtactc atgaagccgt ctaccacta tataccattg 540
 tatttatcta ttacgcattc cttctggtat taatgatgct gctccgacct cttctgggtga 600
 agaagattgc atgtgggtta gggaaatctg atcgatttaa aagtatttat gctgcaactt 660
 acttcttccc aattttaacc gtgcttcagg cagttggtgg aggcctttta tattacgctt 720
 tcccatacat tatattagtg ttatcttttg ttactctggc tgtgtacatg tctgcttctg 780
 aatatagagaa ctcgctatgat cttctgggta gaaagaaaag acttattggt ctcttcagcc 840
 actgggttact tcatgcctat ggaataatct ccatttccag agtggataaa cttgagcaag 900
 atttgcccct tttggtcttg gtacctacac cagccccttt ttacttggtc actgcaaaat 960
 ttaccgaacc ttcaaggata ctctcagaag gagccaatgg aactgagtg tagacatgtg 1020
 aatatgcaaa aacctgagaa gtgctcctaa taaaaaagta aatcaatctt aacagtgat 1080
 gagaactatt ctatcatata tgggaacaag attgtcagta tatcttaag tttgggtttg 1140
 tctttgtttt gtttatgggt agacttacag acttggaaaa tgcaaaaactc tgtaatactc 1200
 tgttacacag ggtaaatatta tctgctacac tggaggccg ctaggagacc cttgcttctc 1260
 tcaacagttc agctgttctt tagggcaaaa tcatgttct gtgtacctag caatgtgttc 1320
 ccattttatt aagaaaagct ttaacacgtg taatctgcag tccttaacag tggcgttaatt 1380
 gtacgtactc gttgtgtttc agtttgtttt tcacctataa tgaattgtaa aaacaacat 1440
 acttgtgggg tctgatagca aacatagaaa tgatgtatat tgttttttgt tatctattta 1500
 ttttcatcaa tacagtattt tgatgtattg caaaaataga taataattta tataacaggt 1560
 tttctgttta tagattgggt caagatttgt ttggattatt gttcctgtaa agaaaacaat 1620
 aataaaaagc ttacctacat aaaatttcaa actgtaaat agtttctctc catactcgg gtatatatac 1740
 atagtatgga agtaattcaa agagataact atttcacttt gtgacatctc tgaattagga 1800
 tgcatcttac aactgatggc ttattagggt taatgaaata cagaagatac acagtataaa 1860
 aagggttttc ctgtggttgg tttgtggtt gtgatagtg ttctgtgatg tttatgcttt 1920
 gaaggcctta agactcatgg ttgcaacct ggaagcaaaa tgaattttt agctcttaac 1980
 ctaacaacct gaccatgttt atccattttt attgtttaga agtttattta ctgatacttg 2040
 gtggagggtg tgtgaattag ttaaatttta aatgtttaag acttctatta acagctgcaa 2100
 aatatgaaag taagtgcact cacttttctc gtagtagtct gtcttttgaa ttcacagcag 2160
 ttgtatcctt gagttacttt gttaatgtat ttttctcagt acatttaacc actgggaaat 2220
 gaacccttgt acgaatgtgt ttcttctctc ctgtaggaat aaaaaataaa tataaaaatt 2280
 ttatttgtat tgcaacaaaa aaaaaaaaaa 2310

<210> 61
 <211> 744
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2061330CB1

<400> 61
 agtgggtgtgt tacctgccga cagcataaag cgaggcaagg tccagccgtt ccgccccgca 60
 tacaagctta tggagcagcc ccctttgaag atctccaggt ggacttcaca gagatgtcaa 120
 agtgtagagg tgatcgagtg tggatcaaga actggaacgt agcctctttg tgtccactgt 180

```

ggaaggacc ccagactgtc gttctgagca ctcccaccgc tgtgaaggta gaaggaatcc 240
cagcctggat ccaccacagc catgtaaaac ctgcagcgcc tgaaacctgg gaggcaagac 300
caagcccaga caaccctgac agagtgacct tgaagaagac gacaagccct gctccagtca 360
caccgggaag ctgactgggc cagcgacggc cgaagcctga ggaagctcat catgagattc 420
atthttctta aatthttggc ttatacagta agggcttcaa ctgatcttac tcaaactggg 480
gactgttccc agtgtactca tcaggtcacc gaagtaggac agcaaatata aacaatcttt 540
ctgttctata gttattatga atgtatggaa acaataaaag aaacttgttt gtataatgcc 600
actcagtaca aggtatgtag cccgagaaat gaccgacctg atgtgtgtta taacctatct 660
gagcccctg caccaccgtt ttgaaataa gaataagaac tggccttttc ctagggtata 720
caagtaaaat aataactaga acag

```

```

<210> 62
<211> 1109
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2346947CB1

```

```

<220>
<221> unsure
<222> 30
<223> a, t, c, g, or other

```

```

<400> 62
gaagcagtc agagaggaga ggggagcgn agtgccgctg agcaaaaggcc ttcaccatgg 60
ccgagtcgcc cggctgctgc tccgtctggg cccgctgcct ccactgcctg tatagctgcc 120
actggaggaa atgcccaga gagaggatgc aaaccagcaa gtgcgactgt atctggtttg 180
gcctgctcct cctcaccttc ctcccttccc tgagctggct gtacatcggg ctogtccttc 240
tcaatgacct gcacaacttc aatgaattcc tctccgcgg ctggggacac tggatggact 300
ggtccctggc attcctgctg gtcattcttc tactggtcac atatgcatcc ttgctattgg 360
tcttgccctc gctcctgagg ctttgtagac agcccctgca tctgcacagc ctccacaagg 420
tgctgctgct cctcattatg ctgcttgctg cggctggcct tgggggactg gacatccaat 480
ggcagcagga gtggcatagc ttgctgtgtt cactgcaggc cacagcccca ttccttcata 540
ttggagcagc cgttgaattt gccctcctgg cctggcctgt ggctgatacc ttctaccgta 600
tccaccgaag aggtcccaag attctgctac tgctcctatt ttttggagtt gtcctggctc 660
tctacttggc ccccctatgc atctcctcac cctgcatcat ggaaccagga gacttaccac 720
ccaagcctgg gctggaggga caccgagggg ccccctatgc ggctcccag aacacctga 780
tgtccttggc gaagacagct gaatgcggac tactgtgttt gagactgatg tgatggtcag 840
ctccgatggg gtccccttcc tcatgcatga tgagcacctc agcaggacca cgaatgtagc 900
ctctgtatc ccaaccgaa tcacagccca cagcagtgac ttctcctgga ctgaactgaa 960
gagactcaat gctggatcct ggttccctaga gaggcgacct ttctgggggg ccaaaccgct 1020
ggcagccctc gatcagaaag aggctgagag tcagtcggta ccagcattag aagagctatt 1080
ggaggaagct gcagccctca accctttca

```

```

<210> 63
<211> 2511
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2795577CB1

```

```

<400> 63
gcagccgctg ccttcggagc gaagggtacc gaccggcgag aagctcggag ctctcggggt 60
atcgaggagg caggcccgcg ggcgcacggg cgagcgggcc gggagccgga gcggcggagg 120
agcccgcagc agcggcggg cgggctccag gcgagggcgt cgacgctcct gaaaacttgc 180
gcgcgcgctc gcggcactgc gcccgagcgg atgaagatgg tcgcgccctg gacgcgggtc 240
tactccaaca gctgctgctt gtgctgcat gtccgcaccg gcaccatcct gctcggcgct 300
tggatctga tcataaatgc tgggtactg ttgattttat tgagtgcctt ggctgatccg 360
gatcagtata acttttcaag ttctgaactg ggagggtgact ttgagttcat ggatgatgcc 420

```

```

aacatgtgca ttgccattgc gatttctctt ctoatgatcc tgatatgtgc tatggctact 480
tacggagcgt acaagcaacg cgcagcctgg atcatcccat tcttctgtta ccagatcttt 540
gactttgccc tgaacatggt ggttgcaatc actgtgctta tttatccaaa ctccattcag 600
gaatacatac ggcaactgcc tcctaatttt ccctacagag atgatgtcat gtcagtgaat 660
cctaacctggt tggtccttat tattctctctg tttattagca ttatcttgac ttttaaggg 720
tacttgatta gctgtgtttg gaactgctac cgatacatca atggtaggaa ctctctgat 780
gtcctgggttt atgttaccag caatgacact acggtgctgc taccocgta tgatgatgcc 840
actgtgaatg gtgctgcaa ggagccaccg ccaccttacg tgcctgcta agccttcaag 900
tgggcgggagc tgagggcagc agcttgactt tgcagacatc tgagcaatag ttctgttatt 960
tcacttttgc catgagcctc tctgagcttg tttgttctg aaatgctact ttttaaaatt 1020
tagatgtagg attgaaaact gtagttttca acatatgctt tgctggaaca ctgtgataga 1080
ttaactgtag aatttctctt gtacgattgg ggtataatg ggcttcaacta accttcccta 1140
ggcattgaaa cttcccccaa atctgatgga cctagaagtc tgettttcta cctgtgggg 1200
ccc aaagtgg ggcatttttc tctctgttcc ctctcttttg aaaaatgtaa ataaaaacc 1260
aaatagacaa ctttttcttc agccattcca gcatagagaa caaacctta tggaaacagg 1320
aatgtcaatt gtgtaatcat tgttctaatt aggtaaatag aagtccttat gtatgtgtta 1380
caagaatttc ccccaaca caactttatga ctgaagttca atgacagttt gtgtttgggt 1440
gtaaaggatt ttctccatgg cctgaattaa gaccattaga aagcaccagg ccgtggggagc 1500
agtgaccatc tgctgactgt tcttgtggat ctgtgttcca gggacatggg gtgacatgcc 1560
tcgtatgtgt tagaggggtg aatggatgtg tttggcgtcg catgggatct ggtgccccctc 1620
ttctcctgga ttcacatccc caccagggc ccgcttttac taagtgttct gccctagatt 1680
ggttcaagga ggtcatccaa ctgactttat caagtggat tgggatata ttgatatact 1740
tctgcctaac aacatggaaa agggttttct tttccctgca agctacatcc tactgctttg 1800
aacctccaag tatgtctagt caccttttaa aatgtaaaca ttttcagaaa aatgaggatt 1860
gccttctctg tatgcgcttt ttacctgac tacctgaatt gcaagggatt tttatatatt 1920
catatgttac aaagtcagca actctctctg tggttcatta ttgaatgtgc tgtaaattaa 1980
tcggtttgca attaaaaaca ggtttgcccc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa caatacgaaa caacaagaac agcaagaatc aaaaagctta 2100
aaatcctcga gtgcacaatg aagaaaacag gggggcgccc ctctaggggt cccagttctg 2160
gtcgggggtg ttggggggac tgagcccttc ctatagggac ccctaattc tgatttcagg 2220
ggcggggcgg tttttaaaaa gcgcggttaa cgggggaaac acccctgggg gttatcccc 2280
ctcttttaag cggcgtgttg gtgggaaaga caccgcccct ttttgcgccc aagtgggggg 2340
atatatctcc cgggtgaggg cgccctctac ccgatatctg gcctttcccc agaagttttg 2400
cccgcgcctt ctactttggg gactttgggt gccgccacct ttattaaggg ggcgtttata 2460
ccagcggcgg gggtttgtgg gcgtcctcgc gcgggaggcc cgctccacc t 2511

```

```

<210> 64
<211> 788
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3255825CB1

```

```

<400> 64
cccacgcgtc cgcagctgcg tctctggggc cacgctccac ttgcccgctt ccaccggaa 60
agccccccag gctgagtgcg gcatgatctc catcaccgaa tggcagaaga ttgggtgtggg 120
gatcaccgggt ttcggcatct tcttcatcct ctttggaaaca ctctctgact ttgattccgt 180
gctcctggcc tttgaaacc tgctgttctt gacgggcctg tccctcatca ttggcctgag 240
gaagaccttt tggttcttct tccaacggca caaactcaag ggaaccagct tctcctgtgg 300
gggtgtgggt atcgtgctcc tacgctggcc cctcctcggc atgttctctg aaacctacgg 360
attcttcagc ctctttaagg gctttttccc tgtcgccttc ggttctctgg caatgtctgc 420
aacatcccc tccctgggtgc gctgttccgg agacttcaag gcactagctc gatggtctga 480
aaaacagaga tgagctcctt gaacttggat cattggttga gggggctaga gggagaatgg 540
gaaccacccc ctcagtcccc tgcactgact cactccccga catatccgga cctccccaa 600
tccagaagga aggaatggag ctgagcaact gacgtcaaat ccccaagtcg actcaagagg 660
ctgccaggaa gcagagatgc agacccaag gagactgggc tggggctggt atcacacct 720
cactctatat ttatgggagg aaaagtgaag attaaattcc caagttgtgc gtgtgtctaa 780
aaaaaaaaa

```

```

<210> 65
<211> 1831

```

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3393430CB1

<400> 65
gccttataaa gtagcctctg catctgcctg cctcgggagc aggagggcta ccctggggct 60
gagagttcac ctgtctcagg aaccacctga gccacagat cctgtgggca ggggaccagg 120
cagccatggc ttgggcaagt aggctgggcc tgctgctggc actgctgctg cccgtggctg 180
gtgcctccac gccaggcacc gtggtcctgac tcaacaaggc agcattgagc tacgtgtctg 240
aaattgggaa agcccctctc cagcggggccc tgcaggctcac tgtccctcat ttcttggact 300
ggagtggaga ggcgcttcag cccaccagga tccggattct gaatgtccat gtgccccgcc 360
tccacctgaa attcattgct ggtttcggag tgcgcctgct gccagcagct aatattactt 420
tcaaggtctt tcgcgccccca gagcccctgg agctgacgct gcctgtggaa ctgctggctg 480
acacccgcgt gaccagagc tccatcagga cccctgtggt cagcatctct gccctgctct 540
tattctcggg ccacgccaac gagtttgatg gcagtaacag cacctcccac gcgctgctgg 600
tcttggtgca gaagcacatt aaagtgtctt tgagtaacaa gctgtgctct agcatctcca 660
actgggtgca ggtgttcaat gtccacctgg gcaccttaat tggcctcaac cccgtgggtc 720
ctgagtccca gatcogctat tccatggtca gtgtgcccac tgtcaccagt gactacattt 780
ccctggaagt caatgctgct ctcttctctg tgggcaagcc catcatcctg cccacgggat 840
caaccctttt tbtgttgcca aggcattgtg gtaccgaggc ctccatggcc accgtgggct 900
tctcccagca gctgtttgac tctgcgctcc tctgtgctga gaaggccggt gccctcaacc 960
tggacatcac agggcagctg aggtcggatg acaacctgct gaacacctct gctctgggct 1020
ggctcatccc ggaggtggcc cgcagtttcc cccagcccac gcctgtggtg ctcaaggtgc 1080
ggctgggtgc cagacctgtg cacacctctg acacaaacaa cgccacctg cggctgcagc 1140
ccttctgtga ggtcctggcc acagcctcca actcggcttt ccagtcctc ttctccctgg 1200
atgtgtgagt gaacttgaga ctccagctct ctgtgtccaa ggtgaagctt caggggacca 1260
cgtctgtgct gggggatgct cagctcacgg tggcctcctc caacgtgggc ttcattgata 1320
cagatcaggt cgcacactg atgggcaccg tttttgagaa gccctgctg gaccatctca 1380
atgctctctt ggccatggga attgcccctc ctgggtgtgt caacctccac tatgtgcc 1440
ctgagatctt tgtctatgag ggctacgtgg tgatataccag tggactcttc taccagagct 1500
gaggcaagac cactgggagg cctgagagtg ggccagctcg ctgctcaggc gaatttctca 1560
tttcaaggcca ctggggaaac tgaggcaaaa ccatacttag tcatcaccaa caagctggac 1620
tgcttagctg ggctgtttta tcttccctga gtgctgggt ctccctccct cacttctgcc 1680
ctttcccttc ctccctctct tctctccct cttccctcat ctccccctc ctctctctgc 1740
cccaccccag gggggagcag actgctctct caggctgtat agacctgccc tcttgcatca 1800
aacaacttct cttagactgc aaaaaaaaa a 1831

<210> 66
<211> 1499
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3490990CB1

<400> 66
tgtttgagtt ggggtgaagaa ggcgggaagt taatcctctt ccaatcagct ccccatctcg 60
ccctctggcg gctcgggacc acaggccgag ttactctgat taccgccatg ctccaagacc 120
cgcactgaca gtccccacct cccgttctct gtcatcgggt ccctcaatgg agtccacatg 180
tttgggcaga atctggaggt gcagctgagc tctgctgagga ccgagaacac gactgtgggtg 240
tggaaaagct tccatgacag catcacctctc attgttctgt catctgaggt gggcatctct 300
gagctgagggc tggagagact actccaaatg gtgtttggag ccatggtcct tcttgtggga 360
cttgaagaac tgaccaatat ccgcaacgtg gagagactga agaaggactt gaggggcagt 420
tattgcctca tcgacagctt cctgggggac tgggagctca tccggggacct gaccaggtgt 480
gtggactgcg tgattcctcc agaggggtcc ctcttgacag aagccctctc cgggttccgt 540
gaggccgcyg gcacgacctt cgtcagctcg gtggtgtccg gccgggtggt ggcagcaaca 600
gagggttggt ggcggctggg gacgcccag gccgtgctgc tcccctggct ggtggggtcc 660
ctgcccgcgc agaccgctcg cgactaccg gtgtacctac cgcacgggag ccccacggct 720
ccacaccggc tctgacctc gactctgctg ccgagcctgg agctgtgtct actctgcggg 780

```

ccgagcccac ccctcagcca gttgtatcca cagcttctgg agcgctgggt gcagccactg 840
ctggaccctg tgcgggctct tctgcccgtt ggaccccggg cgctgcccag tggcttcccc 900
cttcacacag acatcctcgg gctgctgtct ctccacctgg aactgaagcg ctgcctcttc 960
accgtggagc ccttggggga taaagagcct tcaccagaac agcgccggcg cctcctccga 1020
aactctetata ccctggtcac ctcccagcac ttcccaccag agccagggcc accagagaag 1080
acagaagatg aggtctacca ggcccagctg cccagagctt gctacctggt gttggggact 1140
gaggaaccag gcacaggagt gcgtctgggt gccttgcagc tggggcttcg gcggctgctg 1200
ctgctgctgt ctccccagag tcccaccatc gggctgcgaa gcctggccac ccacactctg 1260
catgccctca ccccacttct ttgactacct agcagtgggt gatggacaca gacatggggc 1320
tgttagcgtc tctctgttta ttgcctcaca ataatacaca gcccctggat ggggaggggg 1380
taggaggggc tacaacaggg tgggggtggg ggggaggaga catccacttc cctggcccct 1440
ctcccctctg tgcttggggg ggaaggggag ggagggggac tcccctaac ccccagaa 1499

```

```

<210> 67
<211> 365
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3635154CB1

```

```

<400> 67
gtttttttgc actaacttca ggagccagct cgtgatctca ggatgtatgg aaaaataatc 60
tttgtattac tattgtcaga aattgtgagc atatcagcat caagtaccac tgggtggtgca 120
atgcacactt caacctcttc ttcagtcaca aagagttaca tctcatcaca gacaaatgga 180
gaaacgggac aacttgtcca tcgtttcact gtaccagctc ctgtagtgat aatactcatt 240
attttgtgtg tgatggctgg tattattgga acgatcctct tattttctta cagttttcgc 300
cgactgataa agggctgagg gtgtagcctg catgctgccg atcttctctc gaaccggccg 360
cattg 365

```

```

<210> 68
<211> 1102
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4374347CB1

```

```

<400> 68
gaggacagag caggcagcag agaccatggg gccccctca gcttgtcccc acagagaatg 60
catcccctgg caggggctct tgctcacagc ctcaacttta actttctgga acgcaccac 120
cactgcctgg ctctttattg catcagcgcc ctttgaagtt gctgaagggg agaatgttca 180
tctctctgtg gtttatctgc ccgagaatct ttacagctat ggctggtaca aagggaaaac 240
ggtggagccc aaccagctaa tcgcagcata tgtaatagac actcacgtaa ggactccagg 300
gcctgcatac agcggtcgag agacaatct acccagtgga gatctgcatt tccagaacgt 360
caccctagag gacacgggat actacaacct acaagtcaca tacagaaatt ctgagattga 420
acaggcatct caccatctcc gtgtatacga gtcagtggct cagccctcca tccaagccag 480
cagcaccaca gtcacagaga agggctccgt ggtcctgacc tgccacacaa ataacactgg 540
aacctctttc cagtggattt tcaacaacca gcgtctgcag gtcacgaaga ggatgaagct 600
gtcctgggtt aaccatgtgc tcacataga ccccatcagg caggaggacg ctggggagta 660
tcagtgtgag gtctccaacc cagtcagctc caacaggagc gaccccctca agctgactgt 720
aaaatgatgac aacctctag goactctgat cggggtcctg gttgggagtc ttctggtggc 780
tgcacttgtg tgtttctgc tctccgaaa aactggcagg gccagcgatc agagtgactt 840
cagggagcag cagccccag cctccacccc cggccatgga ccctctgaca gctctgacag 900
ctccatctcc taggaattgc tacactctga cacaaacatt tactgctgga tccaccacaa 960
agcagatgtg gcttcttagg ttctctctgg agctgctcct gtgggttgat ggagcgtccc 1020
tgaagcccc agccctgggg atggggaagg acatggagcc tgagccagag aaccagctct 1080
gagtctctgag gagacacagg cc 1102

```

```

<210> 69
<211> 2546

```

```

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4596747CB1

<400> 69
ccccggggcgc gccccaccgcg ccgcatccat gttcgcacac acaccccact ctggccggag 60
cacgccaagc agctcccocat cgtcccgaa acggctgcag ctccctgccc caagccggcc 120
cccacctgag ccagaaccag gcaccatggt ggagaaggga tcagatagct cctcagagaa 180
gggtgggggtg cctgggaccc ccagcaccga gagcctagcc agccggaaact tcatccgcaa 240
cagcaagaag atgcagagct ggtacagtat gctgagcccc acttataagc agcgtaatga 300
ggacttccgg aaactgttca gcaaactccc cgaagcagaa cgcctcattg tggattactc 360
ctgccccttg cagcgtgaga tccctgctcca gggccgcctc tacctctctg agaactggat 420
ctgcttctac agcaacatct tccgctggga gaccacgac tccatccagc tgaaggaa 480
gacatgtctg aagaaggaaa agacggccaa gctgatcccc aacgccatcc agatctgcac 540
ggagagcgag aagcatttct tcaacttctt tggggcccgt gaccgctgct tcctcctcat 600
cttccgcctc tggcagaatg cactgcttga aaagacgctg agtccccgcg agctctggca 660
cctgggtgcat cagtgtctacg gctcagagct gggcctcacc agtgaggatg aggactatgt 720
ctcccccttg cagctgaacg gtctggggac ccccaggaa gtgggagatg tgatcgccct 780
gagcgacatc acctcctcgg gggcagctga ccgacgccag gagccaagcc cagtgggttc 840
gcgcgctggc catgtcacgc ccaaccttcc ccgagccagc agcgacgcag acctatggggc 900
agaggaggac aaggaggagc aggtagacag ccagccagac gcctcctcca gccagcaagt 960
gaccccggtg gctgaacccc cgagcacaga gcccaccag cctgacgggc ccaccacct 1020
gggccccttg gatctgctgc ccagtggga gctattgaca gacacaagta actcctcttc 1080
atccactggg gaggaagcgg acttggctgc cctgcttccc gacctctccg gccgcctctc 1140
catcaactct gtcttccatg tgggcgctga gcggctccag cagatgctct tctcgactc 1200
gcccttcttc cagggcttcc tacagcagtg caagttcaca gacgtgacgc tgagccccctg 1260
gagtggggac agcaagtgcc accagcgcgg ggtgctgacg tacaccatcc ccatcagcaa 1320
cccactgggc cccaagagcg cctccgtggt ggagacacag acgctgttcc ggcgcgggcc 1380
ccagccgggc ggggtgtgtgg tggactccga ggtgctgacg cagggcatcc cctaccagga 1440
ctaactctac actgcccacc gctactgcat cctgggtctg gcccggaaca aggcgcygct 1500
ccgagtgtct tctgagatcc gctaccgaaa gcagccgtgg agcctggtga agtctctcat 1560
tgagaagaac tcgtggagcg gcattgaaga ctatttccac catctggagc gagagctcgc 1620
caaggctgag aagctgtctc tggaggaagg cgggaaggat gcccgggct tgctatccgg 1680
cctgcggcgg cggaagcggc cctgagctg gcgggetcac ggggacgggc cccagcacc 1740
agatcctgac ccctgtgccc gggccggcat tcacacctcg ggctccctca gctcccgtt 1800
ctccgaacca tctgtggacc agggcccgg ggccaggcat cccagtgcct tggttctct 1860
cagcattgtg atctgtgtga gccttatcat cctcatgcc ctcaacgtcc tgctcttcta 1920
ccgctctctg tccctggaaa ggacagccca cacctttgag tcctggcaca gcctggccct 1980
ggccaagggc aagttcccc agacggccac agagtgggccc gagatcctgg cgtgcagaa 2040
gcaattccac agcgtggagg tgcacaagtg gaggcagatc ctgcgggct cctggagct 2100
cctggatgag atgaagtctt cgctggagaa gctgcaccaa ggcatcacag tctcagaccc 2160
tccctttgac acccagcccc ggcccgatga cagcttttcc tgaggacccc ggccacgcag 2220
ctgttcccc acatggacag atggacacac agagcctcgg cggccactgc tggcacggtg 2280
tgagcgcag gcattcccc cccgcccctc ccgacggccc aaccaggggc tgtgcagacg 2340
tggggaccac ggaaccgaga tgcacttag accagggagc tggcccggcc tctggcaggc 2400
ccccactaa cttattttgc ccggctgagg ttgtgggggg cgcctcctgg ggtgcacgat 2460
tcctcagct ctgggtttaa tgtattatat ttatttgggg ccgacagtcg cccaataaag 2520
ggtcagaagt gaaaaataaa aaaaaa 2546

<210> 70
<211> 1845
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5052680CB1

<400> 70
ctctggcgga ctgcctggcg gaagcgggaa cgtcgcaccc tgaggtaaag gtgcacggca 60

```

```

tcctgggaca tgtagtctgg ccggggctcg gacgccccct cggatgaatg ggaccgaagc 120
tgactgcgaa ctacagcttc ttggcagcgt cgggtgttggc cgcgggagaa ggggagaccg 180
cggcggcccc cagtgcagagc ggctttccag gacgggtgcga tgtgctgcgc agcgaagagg 240
caggaggccg gcttcctggg gtagcgggtac aggcggggcgc ttactctgtg cgcttgcttc 300
cccaacctg caccggccat ggcgccggcc ttggcgggtgg gcctgggtgt cgcaggctgc 360
tgcagtaacg tgatcttctc agagctcctg gcccggaagc atccaggatg tgggaacatt 420
gtgacatttg cacatTTTT atttattgct gtggaaggct tctcttttga agctgatttg 480
ggaaggaagc caccagctat cccaataagg tactatgcca taatgggtgac catgttcttc 540
accgtgagcg tggagaacaa ctatgcctcg aatctcaaca ttgcatgccc cctgcatatg 600
atatattagat cgggttctct aattgccaac atgattctag gaattatcat tttgaagaaa 660
agatacagta tattcaata tacctccatt gccctgggtg ctgtggggat atttatttgc 720
acttttatgt gcgcaaaagca ggtgacttcc cagtccagct tgagtgcgaa tgatggattc 780
caggcatttg tgggtgggt actaggtatt ggggcattga cttttgctct tctgatgtca 840
gcaaggatgg ggaattcca agagactctc tacaacgat ttgggaaaca ctccaaggag 900
gctttgtttt ataatacagc ccttccactt ccgggtttcg tcttcttggc ttctgatatt 960
tatgaccatg cagttctatt caataagtct gagttatatg aaattcccgt catcggagtg 1020
accctgccc aatgtggtt ctacctctc atgaacatca tcaactcagta cgtgtgcatc 1080
cgggggtgtg ttatctcac cacggaatgc gcctccctca ccgtcacgct cgtcgtgacc 1140
ctacgcaaat ttgtgagcct catcttttcc atcttgtact tccagaacc cttcaccctg 1200
tggcactggc tgggcacctt gtttctctc attgggacct taatgtacac agaggtgtgg 1260
aacaacctag ggaccacaaa aagtgcctc cagaaggaca gcaagaagaa ctgaggctcg 1320
tctggagtac gtgaccagt gtcgtcgtga ggggtggacc ctgtgaaggt ctgaccaccg 1380
tttcgctttt gtaaatgccc agctaccgcc agtgctgagc cagccgtgca aaaggaaatc 1440
ttcaggaggg gacttctcac gttgctcaga ctgacacatg tagactaaat agaaacctc 1500
caaccctaaa atagaaaaaa gaacaggtct agactattga acagggcatt cattatttc 1560
tgttttgttt accgacatat tcagatttat tcttgtttc tgaattctga gtctcctgaa 1620
caaaaggctt actatccatg gtcttggaaa agattgtccc ttctcttctg gttgtaatgc 1680
atctctgcta cagcagtcac tgcctcctg tgacctatc cttttgtct cccatccact 1740
tttcttctt cagcagcacc tcacagtcag tcagacgctg caggcaccac tatcaccagg 1800
agtggccaag taaaccgaga caccagtaac agcagggtgg acttc 1845

```

<210> 71

<211> 1940

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 5373575CB1

<400> 71

```

gtctcctgtc aaaagccatg ctccggcaggt ctgggtaccg ggcgctgcc ctgggtgatt 60
ttgaccgctt ccagcagtcg agcttcggct ttctgggctc gcagaagggc tgctgtccc 120
cggagcgggg cgcgctgggg acaggggccc atgtacccca gagctggccc tctgcctct 180
gtcatggcct catcagtttc ctggggttct tgcctgctgtt ggtcacctc cccatttctg 240
gctggtttgc cctgaagatt gtgccacct acgagcggat gattgtgttc cgctggggc 300
ggatccgcac ccccaggga cctggcatgg ttctgctctt gccttcatt gactccttc 360
agaggggtgga tctgaggaca cgagccttca acgtccctcc ctgcaagctg gcctotaagg 420
acggggctgt gctgtccgtg ggagccgatg tccagtttcc catctgggac ccgtgctgt 480
cggtgatgac tgtgaaagac ctgaacacag ccacacgcat gacagcccag aacgcatga 540
ccaaggccct gctcaagagg ccgctgcggg agatccagat ggagaagctc aagatcagcg 600
accagcttct gctggagatc aacgatgtga ccagggcctg ggggctggag gtagaccgcg 660
tggagctggc agtggaggcc gtgctccagc cgccccagga cagcccagct gggcccaacc 720
tggacagcac cctccagcag ctggccctgc acttctctggg aggaagcatg aactcaatgg 780
caggaggtgc cccgtccccc gggccagcag acaccgtgga gatgggtgag gaagtggagc 840
cacctgcccc tcaagttggg gccaggtcca gtccgaagca gcctctggcg gaggggctac 900
tgactgctct acagcccttc ctgtctgagg ccctggctcag ccaagtcggg gctgctacc 960
agttcaatgt cgtcctgccc agcggcaacc aaagcgccta cttctggac ctactacag 1020
gacgaggaag agtgggacac ggggtgcctg atggcatccc tgatgtggtg gtggagatgg 1080
ccgaggcaga cctcggggcc ctgctatgca gagagctgog gccctgggg gcctacatga 1140
gtggacggct gaaggtgaag ggcgacctgg ctatggccat gaagctggag gctgtcctca 1200
gggcctttaa gttagcagcct tggctgactt tccagagccc agtcccagc ctggcaccaa 1260
gcccggggg cctcttggag gaggaggtgt tcatctgcac cacagagagt tgaggccta 1320

```

```

acaaatttca ggcccagcca agagcccatg aatggaggct gcaggaggct gaggccgct 1380
gccatgcacg tctcccctac agtgggttctc tggacaaggc tttgtccatc cgggtcccca 1440
gctgagtgcc cagcgcctgag ctgggtgcac ggtgtgattc caggaggaga gccaggcctg 1500
ccttgccctg ctggcttctc gactggagag acaggaccca cagaaacagc ctgacagcag 1560
ctggtttggc ccttgtgtga gggaccaagc atgtggcca ggctctaagc tctgcgggga 1620
ttggagaggg atggggaggg aagggaaaggc agctccaaga agaggtccct gtggcgaagt 1680
tacctgggga tcctggctgg ccacacctcc tggctgcagt ccaggcccct gctggcggga 1740
ttgggcatgg gaaggagcag ggcttctgc ttccttggcg ctgtcccaa agatttctga 1800
ctcatctgcc agctctgtcc tgcattgctg gcgagctggg gccagggca gcatgaagga 1860
gagccctgag ttctgtgctt cttaccagag gtttgcaagc ctcagacaaa taaatgtggt 1920
gtttacaatg taaaaaaaaa

```

```

<210> 72
<211> 880
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5524468CB1

```

```

<400> 72
gcgaagccga agggagcggc gctaagagtg ccgcaccgcc tcacaacctg ggaaccggag 60
agttagggcc gtcggctggc aagaaccgcc cgtgctctcc cggcaagggc catccggtgc 120
caccatgtgc gcaactagagc agaagagggg gagtcctgga actgcaacct gcacagagct 180
gctctgtact gtccctgggtg gtcgcccga tgacctggtt ggtgctgctg gggacactgc 240
tctgcatgct gcgcttggg ttaggcaccc cggactccga gggtttccc ccccgctgac 300
tccacaactg cccctacaaa tgtatctgcy ctgcccact gctaagctgc actggcctag 360
ggctgcagga cgtgccagcc gagttacctg ccgctactgc ggacctgac ctgagccaca 420
acgcgctcca gcgctgccc ccggctggt tggcgcctcc cttccagctg cgcgcctgac 480
acctagacca caacgaacta gatgcctgg gtggggcgt cttcgtcaac gccaccggcc 540
tgaggctgct cgatctatca tctaaccgt tgcgggcgt tggccgccac gacctcgagc 600
ggctgggggc gctggagaag ctgcttctgt tcaataaccg cttggtgcac ttggacgagc 660
atgccttcca cggcctgccc gcgctcagcc atctctacct gggctgcaac gaactcgct 720
cgttctcctt cgaccacctg caggtctgga gcgcaacca cctgcttact ctggacctct 780
cctcaaccg gctgggacac atctcctgac ctgagctggc cgcgctgccc gccttctca 840
agaaccgct ctacctgac gacaacacat aaaaaaaaaa 880

```

```

<210> 73
<211> 2403
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5944279CB1

```

```

<400> 73
agccacctgc tggccaggta cccctccctt acctggggca gtgtctgct ggtggcaact 60
agagacagcc cagcctgggc catggaagaa aaccgacct tggaatcaga agcctggggc 120
tcctctaggg ggtgctggc cccccggag gccagaggag gccatcgct gtcttctgtg 180
ctgaacgagc tgcccagtgc tgccacctt cggtaaccag acctgggggt gctgccttgg 240
ggggcgtgag aggagagga ggaggatgga ggaaggagca gaaaggcctt cacagaagtc 300
accagacag agctgcagga cctcaccct tccgggaac tgccctggcc catgcaggcc 360
agacgggac acaggcaaag aatgccagc agggaccagg tggctatgct ctctggaact 420
aagacggacc gatggcggc gctacttcgg aggtccaagg agaaaacaaa ggaagcctg 480
cgaagcctgc agcctgggc gtggacactg aagaggatcg gggccagtt tggcgcggc 540
acggagtcct acttctccct gctgcgcttc ctgctccttc ttaacgtgct ggcctctgtg 600
ctcatggcct gcatgacgct gctgcccacc tggttgggag gcgctcccc aggcctccc 660
ggccccgaca tctctcgcc ctgcccctcc tataaccctc actcccagg cctggtcacc 720
tttgccacc agctcttcaa cttgctctcg ggtgaggggt acctggaatg gtcccctctc 780
ttctatggct tctaccgccc ccgcccagc ctggcggtca cctacctgtg ctgggccttt 840
gcgctggccc tcatctgct cctgctcatc ctgcatcgct cgggtgctg gctgaagcag 900

```

```

acactgctgg cggagtcgga ggctctgacc agctacagcc accgggtggt ctcggcctgg 960
gacttcggtc tctcggggga cgtccacgtg cggctgcgcc agcgcacat cttgtacgaa 1020
ttaaaggctg agctggagga gacagtgggt cggcgccagg ctgctgggct gacgctgggc 1080
cagcaagcca gggtttgggt ggtgcgggtg ctgctcaacc tgctgggtgt cgcgctcctg 1140
ggggcagcct tctatggcgt ctactgggct acgggggtgca cctggagct gcaggagatg 1200
ccccttgcc aggagtggcc actgctgaag cttgggggtga attaccttc gtccatcttc 1260
atcgctgggg tcaattttgt gctgccgccc gtgttcaagc tcattgctcc actggagggc 1320
tacactcgga gtcgccagat cgtttttatc ctgctcagga cegtgtttct tcgctcggc 1380
tccctgggtg tccctgctct ctctctctgg aatcagatca cttgtggggg cgactccgag 1440
gctgaggact gcaaaacctg tggctacaat tacaacaac ttccgtgctg ggagactgtc 1500
ctggggccagg aaatgtacaa acttctgctc tttgatctgc tgactgtctt ggcagtcgag 1560
ctgctcatcc agtttccctg aaagctcctc tgtggcctct gtccctgggg gctgggtcgt 1620
ctggcgggga cccaggagtt ccagggtccc gacgaggtgc tggggctcat ctacgcgag 1680
acgggtggtct gggtggggag tttttctgct cctttactgc ccctgcttaa cacggtcaag 1740
ttcctgctgct tttctacct gaagaagctt accctctctc ccactgctc cccgctgctc 1800
cgcaccttc gggcctccgc ggcgaatttc tttttccctc tggctctctc cctgggtctg 1860
gctcctcca gcgttcccct gctttacaga atcttctga tcccgcctc taagctttgt 1920
ggtccattcc gggggcagtc gtccatctgg gccagatcc ctgagtctat ttccagcctc 1980
cctgagacca cccagaatct cctctctctc ctgggggacc aggttttgc tgtgccccct 2040
ctgctgatct ccagcatcct gatggcgtac actgtggctc tggctaactc ctacggagcg 2100
ctcatctctg agctcaaacg ctacagacag acggaggcgc agaataaagt cttctggca 2160
cggcgctgct tggcctgac ctccaccaaa cggctctctt gacccccgca gccacgctcc 2220
cgttttcaga ccccaggccc attgtaagct taggtcaca catctgtaa ctaggagaa 2280
tggagaagac tccacgcctc tccagctttg gtatctggag atttccagg cccctcggc 2340
ccacgctcct gactctcggg tgatcttctc tgtatcaata aatacagcc aggttgggtg 2400
gcc

```

<210> 74

<211> 2850

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 6114480CB1

<400> 74

```

cggctcgagc ggctcgagtg aagagcctct ccacggctcc tgcgctgag acagctggcc 60
tgacctccaa atcatccatc caccctgct gtcactctgt ttcatagtgt gagatcaacc 120
cacaggaata tccatggctt ttgtgctcat tttggttctc agtttctac agctgggtgc 180
aggacagtg caagtcactg gaccgggcaa gtttgtccag gccttgggtg gggaggagcg 240
cgtgttctcc tgcctcctct ttcttgagac cagtgcagag gctatggaag tgcggttctt 300
caggaatcag ttccatgctg ttgtccacct ctacagagat ggggaagact gggaaatctaa 360
gcagatgcca cagtatcgag ggagaactga gtttgtgaa gactccattg caggggggag 420
tgtctctcta aggctaaaaa acatcactcc ctccggacatc ggctgtatg ggtgctgggt 480
cagttcccag atttacgatg aggaggccac ctgggagctg cgggtggcag cactgggctc 540
acttctctc atttccatcg tgggatatgt tgacggaggt atccagttac tctgcctgct 600
ctcaggctgg ttccccagc ccacagccaa gtggaaaagg ccacaaggac aggatttgtc 660
ttcagactcc agagcaaatg cagatgggta cagcctgtat gatgtggaga tctccattat 720
agtccaggaa aatgctggga gcataatgtg ttccatccac cttgctgagc agagtcatga 780
ggtggaatcc aaggtattga taggagagac gtttttccag cctcacctt ggcgctggc 840
ttctatttta ctcgggttac tctgtggtgc cctgtgtggt gttgtcatgg ggtgataat 900
tgttttctc aaatccaaag ggaaaatcca ggcggaactg gactggagaa gaaagcagc 960
acaggcagaa ttgagagacg cccggaacaa cgcagtgag gtgactctgg atccagagac 1020
ggctaccocg aagctctgct tttctgatct gaaaactgta acccatagaa aagctccca 1080
ggaggtgct cactctgaga agagatttac aaggaagagt gtgtggctt ctacgggttt 1140
ccaagcagg agacattact gggaggtgga cgtgggaca aatgtagggt ggtatgtgg 1200
agtgtgctg gatgacgtag acagggggaa gaacaatgtg actttgtct ccaacaatg 1260
gtattgggtc ctacagactg caacagaaca tttgtatttc acattcaat cccattttat 1320
cagcctcccc cccagcacc ctcctacac agtaggggtc ttctggact atgaggggtg 1380
gaccatctcc ttcttcaata ccaatgacca gtcccttatt tataccctgc tgacatgtca 1440
gtttgaagc ttgttgagac cctatatcca gcatgcatg tatgacgag aaaaaggggac 1500
tcccatattc atatgtccag tgtcctgggg atgagacaga gaagacctg cttaaagggc 1560

```

```

ccccaccac agaccagac acagccaagg gagagtgtc cggacagtg gcccagett 1620
cctctcggga gcctgcgcac agagagtac gccccccact ctccttagg gagctgaggt 1680
tcttctgccc tgagccctgc agcagcggca gtcacagctt ccagatgagg ggggattggc 1740
ctgaccctgt gggagtcaaa agccatggct gccctgaagt ggggacggaa tagactcaca 1800
ttaggtttag tttgtgaaaa ctccatccag ctaagcgatc ttgaacaagt cacaacctcc 1860
caggctcctc atttgctagt cacggacagt gattcctgcc tcacagtgga agattaaaga 1920
gacaacgaat gtgaatcatg cttgcaggtt tgagggcaca gtgtttgcta atgatgtgtt 1980
tttatattat acatcttccc accataaact ctgtttgctt attccacatt aatttacttt 2040
tctctatacc aaatcaccca tggaatagtt attgaacacc tgctttgtga ggtcaaaga 2100
ataaagagga ggtaggattt ttcactgatt ctataagccc agcattacct gatacaaaa 2160
ccaggcaaaag aaaacagaag aagaggaagg aaaactacag gtccatatcc ctcattaaca 2220
cagacacaaa aattctaaat aaaattttaa caaattaaac taaacaatat atttaaagat 2280
gatataaac tactcagtgt ggtttgtccc acaaatgcag agttggttta atatttaaat 2340
atcaaccagt gtaattcagc acattaatag agtaggaaag aaaccatagg aaggagagac 2400
gaaggaaaaga gaaaaggggg cgccccact agtgagctgg caccocgggg atttccggc 2460
gcgactctc aggggggtag cgggtatcga agcagctttg aagacggaga ctccgggggg 2520
gccgggacca aattcccca gagggcggt tateggcgcg cgctggcctc ggtgttaaac 2580
gccggagtgg gaaccaggg gtaccaagtt agggcttgag ccgaccgtat gttgggcttc 2640
cagctagaga ctgcaaggaa agaagaagga ggctagaggc caggatagtg gagagagaac 2700
agacgcgaga acaaggggaa atgaggacgc gaggggagag atgaggagag atagagatgt 2760
gaccgagcag gaggagagcc gggaccggag aggcaacgga gaagtgcga acgaagaaag 2820
acaagggagc gaaggaacgc agaagtggaa

```

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No. PCT/US 00/22315
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C12N15/12 C07K14/47 C07K14/705 C07K16/18 C07K16/28 C12Q1/68 A61K38/17 A01K67/027 G01N33/50		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C12N C07K C12Q A61K A01K G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBL, STRAND, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^o	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE EMBL [Online] EMBL; ID AA984180, AC A984180, 28 May 1998 (1998-05-28) HILLIER L ET AL.: "am82a04.s1 Stratagene schizo brain S11 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:1629582 3', mRNA sequence" XP002159906 Note: 99.6 % nt seq identity with SEQ ID NO:1 in 500 nt overlap. the whole document --- -/--	1-19,22, 25-28
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
^o Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 February 2001		Date of making of the international search report 15.05.01
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer van de Kamp, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 00/22315

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE EMBL [Online] EMBL; ID AI243841, AC AI243841, 5 November 1998 (1998-11-05) STRAUSBERG R: "qh89e04.x1 Soares NFL T GBC S1 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:1854174 3' similar to contains element MER26 repetitive element ; , mRNA sequence" XP002159907 Note: 100.0 % nt seq identity with SEQ ID NO:1 in 412 nt overlap. the whole document ---</p>	1-19,22, 25-28
X	<p>DATABASE EMBL [Online] embl; ID AC005924, AC AC005924, 5 November 1998 (1998-11-05) MUZNY D ET AL.: "Homo sapiens Chr.14 PAC RPC14-794B2 (Roswell Park Cancer Institute Human PAC Library) complete sequence" XP002159908 Note: 93.4 % nt seq identity of nt 17917-19843 with SEQ ID NO:1 in 1932 nt overlap. page 13 ---</p>	3-5, 11-15
A	<p>DALMAU J ET AL.: "Mal, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders" BRAIN, vol. 122, no. 1, January 1999 (1999-01), pages 27-39, XP002159905 Note: 54.7 % aa seq identity of Mal with SEQ ID NO:38 in 333 aa overlap. abstract page 33, left-hand column, line 17 -page 34, left-hand column, line 2; figure 5 page 37, left-hand column, line 9-15 ---</p>	1-7,9-15
A	<p>WD 98 21328 A (KATO SEISHI ;PROTEGENE INC (JP); SEKINE SHINGO (JP); SAGAMI CHEM R) 22 May 1998 (1998-05-22) the whole document ---</p>	
A	<p>WD 98 22491 A (MILLENNIUM BIOTHERAPEUTICS INC) 28 May 1998 (1998-05-28) the whole document ---</p>	
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 00/22315

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>YOKOYAMA-KOBAYASHI M ET AL.: "Selection of cDNAs encoding putative type II membrane proteins on the cell surface from a human full-length cDNA bank" GENE, vol. 228, no. 1-2, 4 March 1999 (1999-03-04), pages 161-167, XP004159146 the whole document -----</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US 00/22315
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark (1): Although claims 18, 21 and 24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. Concerning claims 21 and 24, see also Remark (2).
2. Claims Nos.: 20, 21, 23, 24
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-28 all partially

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. Claims: 1-28 (all partially)

An isolated polypeptide comprising or consisting of the amino acid sequence of SEQ ID NO:1 or homologs or fragments thereof, an isolated polynucleotide encoding a polypeptide as said, a recombinant polynucleotide containing a polynucleotide as said linked to a promoter, a host cell and a transgenic organism containing a recombinant polynucleotide as said, a method for producing a polypeptide as said, an antibody binding to a polypeptide as said, an isolated polynucleotide comprising a nucleotide sequence of SEQ ID NO:38 or homologs or fragments thereof, methods of detecting a target polynucleotide having a nucleotide sequence of a polynucleotide as said, a pharmaceutical composition comprising a polypeptide as said and the use of a composition as said in medical treatment, methods for screening for a compound that is effective as an agonist or an antagonist of a polypeptide as said, and compositions comprising a agonist or an antagonist as said as well as the use of compositions as said in medical treatment, methods for screening for a compound that binds to a polypeptide as said, that modulates the activity of a polypeptide as said, or that alters the expression of a polynucleotide as said, and a method for assessing the toxicity of a test compound involving the detection of a polynucleotide as said.

2. Claims: 1-28 (all partially)

As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 2 and 39.

3. Claims: 1-28 (all partially)

As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 3 and 40.

4. Claims: 1-28 (all partially)

As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 4 and 41.

5. Claims: 1-28 (all partially)

As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 5 and 42.

6. Claims: 1-28 (all partially)

As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 6 and 43.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

7. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 7 and 44.
8. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 8 and 45.
9. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 9 and 46.
10. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 10 and 47.
11. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 11 and 48.
12. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 12 and 49.
13. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 13 and 50.
14. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 14 and 51.
15. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 15 and 52.
16. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 16 and 53.
17. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 17 and 54.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

18. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 18 and 55.
19. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 19 and 56.
20. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 20 and 57.
21. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 21 and 58.
22. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 22 and 59.
23. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 23 and 60.
24. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 24 and 61.
25. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 25 and 62.
26. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 26 and 63.
27. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 27 and 64.
28. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 28 and 65.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

29. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 29 and 66.
30. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 30 and 67.
31. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 31 and 68.
32. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 32 and 69.
33. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 33 and 70.
34. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 34 and 71.
35. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 35 and 72.
36. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 36 and 73.
37. Claims: 1-28 (all partially)
As invention 1, but concerning SEQ ID NOs 37 and 74.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 20, 21, 23, 24

Remark (2): Claims 20, 21, 23 and 24 refer to agonists and antagonists of the polypeptide, and to compositions comprising such agonists and antagonists, without giving a true technical characterisation. Moreover, no specific compounds are defined in the application. In consequence, the scope of said claims is ambiguous and vague, and their subject-matter is not sufficiently disclosed and supported (Art. 5 and 6 PCT). No search can be carried out for such purely speculative claims whose wording is, in fact, a mere recitation of the results to be achieved.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 00/22315

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9821328 A	22-05-1998	AU 4885297 A EP 0941320 A	03-06-1998 15-09-1999
WO 9822491 A	28-05-1998	US 5952171 A AU 5354798 A EP 0948519 A	14-09-1999 10-06-1998 13-10-1999

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト' (参考)	
A 6 1 P	35/00	A 6 1 P	37/06	4 C 0 8 4
	37/06	C 0 7 K	14/705	4 H 0 4 5
C 0 7 K	14/705		16/28	
	16/28	C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/15		1/19	
	1/19		1/21	
	1/21	C 1 2 P	21/02	C
	5/10	C 1 2 Q	1/02	A
C 1 2 P	21/02		1/68	Z
C 1 2 Q	1/02	G 0 1 N	33/15	Z
	1/68		33/50	M
G 0 1 N	33/15		33/53	
	33/50		33/566	
	33/53	C 1 2 N	15/00	Z N A A
	33/566		5/00	A

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

(72)発明者 タング、ワイ・トム
アメリカ合衆国カリフォルニア州95118・
サンノゼ・ランウィックコート 4230

(72)発明者 バンドマン、オルガ
アメリカ合衆国カリフォルニア州94043・
マウンテンビュー・アンナアベニュー
366

(72)発明者 パーフォード、ニール
アメリカ合衆国カリフォルニア州94122・
サンフランシスコ・フォースアベニュー
1308

- (72)発明者 アジムザイ、ヤルダ
 アメリカ合衆国カリフォルニア州94545・
 ヘイワード・ロックスプリングスドライブ
 2045
- (72)発明者 ボーゲン、マライア・アール
 アメリカ合衆国カリフォルニア州94577・
 サンレアンドロ・サンティアゴロード
 14244
- (72)発明者 リュ、デュング・アイナ・エム
 アメリカ合衆国カリフォルニア州95136・
 サンノゼ・パークベルモントプレイス 55
- (72)発明者 パターソン、チャンドラ
 アメリカ合衆国カリフォルニア州94025・
 メンロパーク・# 1・シャーウッドウェイ
 490

F ターム(参考) 2G045 AA34 AA35 BB46 BB51 DA13
 DA36 FB02 FB05 FB12 GC15
 4B024 AA01 AA11 BA31 BA44 CA04
 CA07 CA09 CA11 DA02 DA05
 DA11 EA02 EA03 EA04 FA02
 GA11 GA25 HA01 HA03 HA11
 4B063 QA01 QA17 QA18 QA19 QQ42
 QQ52 QR08 QR33 QR55 QR59
 QR62 QR77 QR80 QR82 QS05
 QS25 QS34 QS36 QX02
 4B064 AG01 CA01 CA19 CC24 DA01
 DA13
 4B065 AA01X AA57X AA90X AA93Y
 AB01 AB02 BA01 BA08 CA24
 CA25 CA44 CA46
 4C084 AA17 NA14 ZA012 ZA662
 ZB082 ZB262
 4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10
 BA41 CA40 DA76 DA86 EA20
 EA50 FA72 FA74

专利名称(译)	膜相关蛋白		
公开(公告)号	JP2003527089A	公开(公告)日	2003-09-16
申请号	JP2001517560	申请日	2000-08-14
[标]申请(专利权)人(译)	洞察Genomics公司		
申请(专利权)人(译)	洞察基因组公司		
[标]发明人	ラルプリーティ ユエヘンリー タングワイトム バンドマンオルガ バーフォードニール アジムザイヤルダ ボーグンマライアアール リュデュングアイナエム パターソンチャンドラ		
发明人	ラル、プリーティ ユエ、ヘンリー タング、ワイトム バンドマン、オルガ バーフォード、ニール アジムザイ、ヤルダ ボーグン、マライア・アール リュ、デュング・アイナ・エム パターソン、チャンドラ		
IPC分类号	G01N33/50 A61K38/00 A61K45/00 A61P1/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/06 C07K14/47 C07K14/705 C07K16/28 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12N15/12 C12P21/02 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/566		
CPC分类号	A01K2217/05 A61K38/00 A61P1/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/06 C07K14/47 C07K14/705		
FI分类号	A61K45/00 A61P1/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/06 C07K14/705 C07K16/28 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.M G01N33/566 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.A		
F-TERM分类号	2G045/AA34 2G045/AA35 2G045/BB46 2G045/BB51 2G045/DA13 2G045/DA36 2G045/FB02 2G045/FB05 2G045/FB12 2G045/GC15 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA31 4B024/BA44 4B024/CA04 4B024/CA07 4B024/CA09 4B024/CA11 4B024/DA02 4B024/DA05 4B024/DA11 4B024/EA02 4B024/EA03 4B024/EA04 4B024/FA02 4B024/GA11 4B024/GA25 4B024/HA01 4B024/HA03 4B024/HA11 4B063/QA01 4B063/QA17 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR08 4B063/QR33 4B063/QR55 4B063/QR59 4B063/QR62 4B063/QR77 4B063/QR80 4B063/QR82 4B063/QS05 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX02 4B064/AG01 4B064/CA01 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065/AA90X 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AB02 4B065/BA01 4B065/BA08 4B065/CA24 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZA012 4C084/ZA662 4C084/ZB082 4C084/ZB262 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA72 4H045/FA74		
优先权	60/149641 1999-08-17 US 60/164203 1999-11-09 US		

摘要(译)

本发明提供了鉴定和编码MEMAP的人膜相关蛋白 (MEMAP) 和多核苷酸。本发明还提供表达载体, 宿主细胞, 抗体, 激动剂和拮抗剂。此外, 本发明还提供了用于诊断, 治疗或预防与MEMAP表达有关的疾病的方法。

核苷酸 SEQ ID NO.	氨基酸 位置	核苷酸 SEQ ID NO.	氨基酸 位置
1	38	111201	3780001
			0633581 (AMCAGDQD), 0645281 (PTMWDQ), 1120141 (ATWWDQ), 3017781 (TSSWDQ), 1055143 (ESLHWQ), 1366581 (SCWWDQ), 1407841 (CQWWDQ), 2117407 (HRSWQD), 2363495 (BRLTQD), 433469H (LTKWQD)
2	39	931941	3120001
			3079491 (LAWWDQ), 5954795 (LAWWDQ), 4419365 (LAWWDQ), 1672624 (LAWWDQ), 3738959 (LAWWDQ), 3004913 (LAWWDQ), 3004913 (LAWWDQ), 3004913 (LAWWDQ), 3004913 (LAWWDQ), 3004913 (LAWWDQ)
3	40	1521513	3120004
			1122063 (LAWWDQ), 1521513 (LAWWDQ), 1521513 (LAWWDQ), 3558226 (LAWWDQ), 3558226 (LAWWDQ)
4	41	1463994	3680013
			1657186 (LAWWDQ), 1658941 (LAWWDQ), 3734445 (LAWWDQ), 4776776 (LAWWDQ), 4676386 (LAWWDQ), 4776776 (LAWWDQ), 4776776 (LAWWDQ), 4776776 (LAWWDQ)
5	42	2071941	1520001
			2465501 (LAWWDQ), 431051 (LAWWDQ), 741461 (LAWWDQ), 1466661 (LAWWDQ), 2071941 (LAWWDQ), 2071941 (LAWWDQ), 2071941 (LAWWDQ), 3579451 (LAWWDQ)
6	43	2173512	3000003
			2173512 (LAWWDQ), 2444595 (LAWWDQ), 2796261 (LAWWDQ), 3003558 (LAWWDQ), 3141399 (LAWWDQ)
7	44	2440172	3000001
			2173971 (LAWWDQ), 1287029 (LAWWDQ), 1287016 (LAWWDQ), 2111776 (LAWWDQ), 2431281 (LAWWDQ), 2431281 (LAWWDQ), 2431281 (LAWWDQ), 2431281 (LAWWDQ)