

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4097178号  
(P4097178)

(45) 発行日 平成20年6月11日(2008.6.11)

(24) 登録日 平成20年3月21日(2008.3.21)

(51) Int.Cl.

F I

<b>C 1 2 N</b>	<b>15/09</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 1 2 N</b>	<b>15/00</b>	<b>Z N A A</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>35/76</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>35/76</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>39/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>39/00</b>	<b>H</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>39/395</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>39/395</b>	<b>Z</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>48/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>48/00</b>	

請求項の数 17 (全 379 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-306811 (P2001-306811)  
 (22) 出願日 平成13年10月2日(2001.10.2)  
 (65) 公開番号 特開2003-270 (P2003-270A)  
 (43) 公開日 平成15年1月7日(2003.1.7)  
 審査請求日 平成16年9月28日(2004.9.28)  
 (31) 優先権主張番号 特願2000-304155 (P2000-304155)  
 (32) 優先日 平成12年10月3日(2000.10.3)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)  
 (31) 優先権主張番号 特願2001-121452 (P2001-121452)  
 (32) 優先日 平成13年4月19日(2001.4.19)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 304058240  
 株式会社グリーンペプタイド  
 福岡県久留米市通町10番4号  
 (74) 代理人 100088904  
 弁理士 庄司 隆  
 (72) 発明者 伊東 恭悟  
 佐賀県三養基郡基山町けやき台2丁目25  
 番地9号  
 (72) 発明者 山田 亮  
 福岡県小郡市三国ヶ丘2-113  
 審査官 斎藤 真由美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腫瘍抗原

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

H L A - A 2 4 分子結合モチーフを有する配列表の配列番号1から配列番号17のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド。

【請求項2】

請求項1に記載のペプチドを含む医薬。

【請求項3】

請求項1に記載のペプチドを含む癌ワクチン。

【請求項4】

肺癌または腎癌の治療に用いる請求項2または3に記載の医薬または癌ワクチン。

10

【請求項5】

請求項1に記載のペプチドを含む細胞傷害性T細胞の誘導剤。

【請求項6】

請求項1に記載のペプチドを使用することを特徴とする生体外での細胞傷害性T細胞の誘導方法。

【請求項7】

請求項1のペプチドをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖。

【請求項8】

請求項1のペプチドをコードするポリヌクレオチドをその一部に含むポリヌクレオチドであって、配列表の配列番号767から配列番号774のいずれか1に記載のポリヌクレ

20

オチドまたはその相補鎖。

【請求項 9】

ペプチドが細胞傷害性 T 細胞を誘導するおよび / または細胞傷害性 T 細胞により認識されるペプチドである、請求項 8 に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖。

【請求項 10】

請求項 7 から 9 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖を含有する組換えベクター。

【請求項 11】

組換えベクターが発現組換えベクターである請求項 10 に記載の組換えベクター。

【請求項 12】

請求項 10 または 11 に記載の組換えベクターを導入されてなる形質転換体。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の形質転換体を培養する工程を含む、請求項 1 に記載のペプチドまたは請求項 8 から 9 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドがコードするペプチドの製造方法。

【請求項 14】

請求項 1 に記載のペプチドを免疫学的に認識する抗体。

【請求項 15】

請求項 1 に記載のペプチドおよび / または H L A - A 2 4 と相互作用して少なくとも H L A - A 2 4 拘束性細胞傷害性 T 細胞による該ペプチドの認識を増強する化合物、および / または請求項 7 から 9 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用してその発現を増強する化合物の同定方法であって、請求項 1 に記載のペプチド、請求項 7 から 9 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖、請求項 10 または 11 に記載の組換えベクター、請求項 12 に記載の形質転換体、または請求項 14 に記載の抗体のうちの少なくとも 1 つを用いることを特徴とする方法であって、請求項 1 に記載のペプチドをパルスした抗原提示細胞による C T L の誘導および / または該抗原提示細胞の C T L による認識を、C T L からの I F N - 産生量を指標にして測定する実験系を用い、この系に被検物質である化合物を加えることにより、C T L による請求項 1 に記載のペプチドの認識を増強する化合物を選別する同定方法。

【請求項 16】

請求項 1 に記載のペプチド、請求項 7 から 9 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖、請求項 10 または 11 に記載の組換えベクター、請求項 12 に記載の形質転換体、および請求項 14 に記載の抗体のうちの少なくとも 1 つを含有することを特徴とする癌治療に用いる医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 7 から 9 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドを定量的あるいは定性的に測定する方法であって、腫瘍細胞株を用いて、対象核酸について、相応する m R N A の発現についてノザンプロット法でおこなう方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

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

10

20

30

40

50

## 【0002】

## 【従来の技術】

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

10

## 【0003】

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

20

## 【0004】

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

30

## 【0005】

また、腫瘍拒絶抗原遺伝子、およびT細胞抗原レセプター(TCR)を含む特異免疫に関与する分子が、過去10年において、メラノーマ、食道癌、およびその他の癌で同定されてきており、進行癌または転移性癌においてペプチドによる特異的免疫療法が検討されてきている。

## 【0006】

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

40

## 【0007】

しかしながら、同定されている腫瘍抗原はメラノーマ由来のものが多く、発病頻度の高い上皮性の癌や腺癌由来の腫瘍抗原についての報告は少ない。また、癌の多様性を考えると、全ての癌細胞において同一の腫瘍抗原が同程度発現されているとは考えられない。もち

50

ろん、単一の腫瘍抗原を用いて細胞傷害性T細胞を活性化させる癌ワクチン療法によっても、該腫瘍抗原を有する癌の治療効果は得られる。しかし、癌の治療において特異的な細胞傷害性T細胞を惹起し、かつ癌の多様性に対応して高い治療効果を得るためには、癌の多様性に応じた数多くの新たな腫瘍抗原を発見し利用することが重要である。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

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

【0009】

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

【0010】

【課題解決のための手段】

本発明者らは、HLA-A24と腫瘍抗原ペプチドとを認識して活性化されるHLA-A24拘束性腫瘍特異的細胞傷害性T細胞(GK-CTL)を、肺癌患者由来の腫瘍浸潤リンパ球(Tumour-Infiltrating Lymphocyte)(TIL)から樹立し、この腫瘍特異的細胞傷害性T細胞に認識され得る腫瘍抗原をコードする遺伝子を、遺伝子発現クローニング法を用いて、ヒト肺腺癌細胞株11-18(HLA-A2402/0201)のcDNAライブラリーから単離・同定し、さらに、得られた遺伝子にコードされる腫瘍抗原に基づいて、該腫瘍抗原のエピトープを有するペプチドを見い出して、本発明を完成した。

【0011】

すなわち本発明は、

- (1) 配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド、
- (2) 配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドからなる医薬、
- (3) 配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを含有する癌ワクチン、
- (4) 肺癌または腎癌の治療に用いる前記(2)または(3)の医薬または癌ワクチン、
- (5) 配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを含有する細胞傷害性T細胞の誘導剤、
- (6) 配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドを使用することを特徴とする細胞傷害性T細胞の誘導方法、
- (7) 配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードするポリヌクレオチドまたはその相補鎖、
- (8) 配列表の配列番号1から配列番号766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードするポリヌクレオチドであって、配列表の配列番号767から配列番号774のいずれか1に記載のポリヌクレオチドまたはその相補鎖、
- (9) 配列番号767から配列番号774のいずれか1に記載のポリヌクレオチドであっ

10

20

30

40

50

て、該ポリヌクレオチドがコードするポリペプチドが細胞傷害性T細胞を誘導するおよび/または細胞傷害性T細胞により認識される、ポリヌクレオチドまたはその相補鎖、  
 (10) 前記(7)から(9)のいずれかのポリヌクレオチドまたはその相補鎖とストリ  
 ンジェントな条件下でハイブリダイゼーションするポリヌクレオチド、  
 (11) 前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチドまたはその相補鎖を含有  
 する組換えベクター、  
 (12) 組換えベクターが発現組換えベクターである前記(11)の組換えベクター、  
 (13) 前記(11)または(12)の組換えベクターを導入されてなる形質転換体、  
 (14) 前記(12)の組換えベクターを導入されてなる形質転換体を培養する工程を含  
 む、前記(1)のペプチドの製造方法、  
 (15) 前記(1)のペプチドを免疫学的に認識する抗体、  
 (16) 前記(1)のペプチドおよび/またはHLA-A24と相互作用して少なくとも  
 HLA-A24拘束性細胞傷害性T細胞による該ペプチドの認識を増強する化合物、およ  
 び/または前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチド若しくはその相補鎖と  
 相互作用してその発現を増強する化合物の同定方法であって、前記(1)のペプチド、前  
 記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチドまたはその相補鎖、前記(11)若  
 しくは(12)の組換えベクター、前記(13)の形質転換体、または前記(15)の抗  
 体のうちの少なくとも1つを用いることを特徴とする方法、  
 (17) 前記(16)の方法により得られる化合物、  
 (18) 前記(1)のペプチドの少なくとも1つに対するHLA-A24拘束性細胞傷害  
 性T細胞による認識を増強する化合物、または前記(7)から(10)のいずれかのポリ  
 ヌクレオチド若しくはその相補鎖と相互作用してその発現を増強する化合物、  
 (19) 前記(1)のペプチド、前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチド  
 またはその相補鎖、前記(11)または(12)の組換えベクター、前記(13)の形質  
 転換体、前記(15)の抗体、および前記(17)または(18)の化合物のうちの少な  
 くとも1つを含有することを特徴とする癌治療に用いる医薬組成物、  
 (20) 前記(1)のペプチドまたは前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオ  
 チドを定量的あるいは定性的に測定する方法、  
 (21) 前記(16)または(20)の方法に使用する試薬キットであって、前記(1)  
 のペプチド、前記(7)から(10)のいずれかのポリヌクレオチド、前記(11)若し  
 くは(12)の組換えベクター、前記(13)の形質転換体、または前記(15)の抗体  
 を少なくとも1つ以上含んでなる試薬キット、  
 からなる。

#### 【0012】

##### 【発明の実施の形態】

(腫瘍抗原遺伝子の同定)

本発明者らは、日本人の多数においてみられるHLA-A分子の型であるHLA-A24  
 と腫瘍抗原ペプチドとを認識して活性化されるHLA-A24拘束性腫瘍特異的細胞傷害  
 性T細胞を、既報(J. Immunol., 163: 4994~5004, 1999)に  
 記載の方法で、肺癌患者由来の腫瘍浸潤リンパ球(Tumour-Infiltrating  
 Lymphocyte)(TIL)から樹立した。以下、この細胞をGK-CTL  
 と呼ぶ。このGK-CTLに認識され得る腫瘍抗原をコードする遺伝子を、遺伝子発現ク  
 ローニング法を用いて、ヒト肺癌細胞株である11-18細胞(HLA-A2402/0  
 201)のcDNAライブラリーから単離・同定した。さらに、得られた遺伝子にコード  
 される腫瘍抗原に基づいて、該腫瘍抗原のエピトープを有するペプチドを見出した。

#### 【0013】

本明細書においてペプチドとは、ペプチド結合または修飾されたペプチド結合により互い  
 に結合している2個またはそれ以上のアミノ酸を含む物質を意味し、蛋白質、ポリペプ  
 チド、オリゴペプチド等を包含する。以降、アミノ酸配列を表記する場合、1文字にて表記  
 する場合と3文字にて表記する場合がある。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 4 】

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

## 【 0 0 1 5 】

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

## 【 0 0 1 6 】

(腫瘍抗原遺伝子の単離・同定)

本発明に係る腫瘍抗原をコードする遺伝子の単離・同定は、後述する実施例に詳細に示したように、11-18細胞のcDNAとHLA-A2402cDNAとをCOS-7細胞に共遺伝子導入し、該導入遺伝子が発現された細胞のうち、GK-CTLからのIFN- $\gamma$ 産生を促進するものを選択することにより行った。その結果、GK-CTLによりHLA-A24拘束性に認識される遺伝子産物をコードする7種類のcDNAクローン、すなわちクローン5、クローン114、クローン50、クローン83、クローン111、クローン96、およびクローン122が得られた。

## 【 0 0 1 7 】

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

## 【 0 0 1 8 】

クローン5の塩基配列は、GenBank(アクセッション番号:Y17151、AF104943、AF085692、AF085690、AF009670、NM\_003786)に登録されたMRP3遺伝子(Multidrug Resistance-associated Protein 3)のものと高い相同性が認められた。MRP3遺伝子は、ABC(ATP-binding cassette)トランスポーターに属し、その機能として多剤耐性への関与が報告されている。

10

20

30

40

50

## 【0019】

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

10

## 【0020】

クローン50の塩基配列は、GenBank (アクセッション番号：AK000393) に登録されている機能未知の遺伝子であるKIAA4184 (ヒトcDNA FLJ20386 *flis*) のものと高い相同性が認められた。しかしクローン50には多型や変異のある可能性がある。

## 【0021】

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

20

## 【0022】

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

## 【0023】

クローン96の塩基配列は、GenBank (アクセッション番号：NM\_006527、Z71188) に登録されたHBP遺伝子 (Hairpin-Binding Protein, histone) のものと相同であった。HBP遺伝子は、RNA結合蛋白質としてヒストンmRNA前駆体のプロセッシングへの関与が報告されているが、腫瘍抗原としての報告はなされていない。

30

## 【0024】

クローン122は、GenBank (アクセッション番号：NM\_006007、AF062347、AF062346) に登録された機能未知のZFN216遺伝子 (Zinc Finger Protein 216) の新規選択的スプライシング変異体 ( *alternative splicing variant* ) である。クローン122は2004bpの塩基よりなり、塩基配列第232番目～第2004番目は、NM\_006007の塩基配列第653番目～2425番目と同一であるが、5末端側の塩基配列が異なる。

40

## 【0025】

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

## 【0026】

これら8つの遺伝子は腫瘍抗原をコードする遺伝子であり、上記のように細胞で発現させ

50

ると、HLA-A24拘束性のCTLにより認識され、該CTLを活性化できる。これら各遺伝子がコードするアミノ酸配列を、各遺伝子毎にフレーム1(FL1)、フレーム2(FL2)、およびフレーム3(FL3)の全読み取り枠について推定した。その結果得られた5個以上のアミノ酸からなるペプチドを、FL1、FL2、およびFL3についてそれぞれ、クローン5は配列表の配列番号18~24、配列番号25~79、および配列番号80~117；クローン114は配列表の配列番号118~175、配列番号176~232、および配列番号233~289；クローン19-5-114は配列表の配列番号290~304、配列番号305~321、および配列番号322~332；クローン50は配列表の配列番号333~344、配列番号345~350、および配列番号351~365；クローン83は配列表の配列番号366~406、配列番号407~437、および配列番号438~479；クローン111は配列表の配列番号480~529、配列番号530~572、および配列番号573~611；クローン96は配列表の配列番号612~631、配列番号632~663、および配列番号664~675；並びにクローン122は配列表の配列番号676~702、配列番号703~732、および配列番号733~766；に記載した。

10

## 【0027】

(腫瘍抗原ペプチドの同定)

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

20

## 【0028】

合成した各ペプチドを、HLA-A2402を遺伝子導入したC1R細胞にパルスし、この細胞とGK-CTLとを共に培養して該GK-CTLから産生されるIFN- $\gamma$ を測定し、これを指標にしてGK-CTLにより認識されるペプチドの選択を行った。合成したペプチドのうち、17種類のペプチド(配列表の配列番号1~17)(表1)が、GK-CTLにより認識され、GK-CTLのIFN- $\gamma$ 産生を促進した。GK-CTLによって認識される上記17種類のペプチドのうち、MRP3由来の4種類、クローン114由来の1種類、クローン19-5-114由来の1種類、クローン50由来の2種類のペプチドについて、CTL活性化作用の用量依存性を検討したところ、いずれも用量依存的にGK-CTLにより認識され、該GK-CTLのIFN- $\gamma$ 産生を促進した。また、MRP3由来の4種類、クローン114由来の2種類、クローン50由来の2種類、クローン83由来の2種類、クローン111由来の1種類、クローン96由来の1種類のペプチドについて、癌患者から得た末梢血単核細胞からCTLを誘導し得るかを検討したところ、これらのペプチドはいずれも癌患者から得た末梢血単核細胞から、標的細胞を認識してIFN- $\gamma$ の産生を促進し且つ該標的細胞を傷害することが可能なCTLをインビトロで誘導した。すなわち、本発明において、HLA-A24拘束性にCTLを誘導および/または活性化することのできる17種類の腫瘍抗原ペプチドを得ることができた。さらに、MRP3由来のペプチドで誘導された上記CTLによる標的細胞の認識が、該標的細胞のMRP3発現に関連することを見出し、上記CTLは該CTLの誘導に用いたペプチドを特異的に認識することにより、該ペプチドを発現する腫瘍細胞を傷害することを確認した。

30

40

## 【0029】

【表1】

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

10

20

## 【 0 0 3 0 】

(ペプチド)

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

30

40

## 【 0 0 3 1 】

配列表の配列番号1、配列番号2、配列番号3、または配列番号4に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、クローン5のFL1にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号18に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号5に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、クローン114のFL2にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号230に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号6に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、クローン19-5-114のFL3にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号322に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号7または配列番号8に記載の

50

アミノ酸配列からなるペプチドはそれぞれ、クローン50のFL1またはFL2にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号344または配列番号347に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号9または配列番号10に記載のアミノ酸配列からなるペプチドはクローン83のFL2にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号427に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号11または配列番号12に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、クローン83のFL3にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号447に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号13に記載のアミノ酸配列からなるペプチドはクローン111のFL3にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号606に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号14または配列番号15に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、クローン96のFL3にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号668に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。配列表の配列番号17に記載のアミノ酸配列からなるペプチドはクローン122のFL3にコードされるペプチドであり、配列表の配列番号737に記載のアミノ酸配列からなるペプチドに含まれている。したがって、配列表の配列番号18、配列番号230、配列番号322、配列番号344、配列番号347、配列番号427、配列番号447、配列番号606、配列番号668、または配列番号737に記載のアミノ酸配列からなるペプチドも、腫瘍抗原としてHLA-A24拘束性CTLにより認識されるので、該CTLの誘導および/または活性化のために好ましく使用できる。また、配列表の配列番号16に記載のアミノ酸配列からなるペプチドは、公知遺伝子ZFN216の遺伝子産物由来のペプチドであるが、このペプチドがHLA-A24拘束性CTLに認識される腫瘍抗原ペプチドであるという報告はない。

#### 【0032】

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

#### 【0033】

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

#### 【0034】

(ポリヌクレオチド)

本発明に係るポリヌクレオチドは、ヒト肺癌細胞株11-18より得られた上記遺伝子1~8であって、配列表の配列番号767~774のいずれか1に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドまたはその相補鎖である。配列表の配列番号767に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号18~24(FL1)、配列番号25~79(FL2)、および配列番号80~117(FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号768に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号118~175(FL1)、配列番号176~23

10

20

30

40

50

2 (FL2)、および配列番号233~289 (FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号769に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号290~304 (FL1)、配列番号305~321 (FL2)、および配列番号322~332 (FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号770に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号333~344 (FL1)、配列番号345~350 (FL2)、および配列番号351~365 (FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号771に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号366~406 (FL1)、配列番号407~437 (FL2)、および配列番号438~479 (FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号772に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号480~529 (FL1)、配列番号530~572 (FL2)、および配列番号573~611 (FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号773に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号612~631 (FL1)、配列番号632~663 (FL2)、および配列番号664~675 (FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。配列表の配列番号774に記載の塩基配列からなるポリヌクレオチドは配列表の配列番号676~702 (FL1)、配列番号703~732 (FL2)、および配列番号733~766 (FL3)のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチドをコードしている。

10

20

**【0035】**

また、本発明に係るポリヌクレオチドは、配列表の配列番号1~766のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなるペプチド、好ましくは配列番号1~17のいずれか1に記載のアミノ酸配列からなる腫瘍抗原ペプチドをコードするものおよびその相補鎖であってもよい。さらに、本発明に係るポリヌクレオチドは、本発明に係るペプチドの腫瘍抗原エピートープをコードする領域に対応する少なくとも約15個以上、好ましくは約21~30個以上の塩基配列からなるポリヌクレオチドおよびその相補鎖であってもよい。この有用なポリヌクレオチドの選択および塩基配列の決定は、例えば公知の蛋白質発現系を利用して、発現させたペプチドのCTLによる認識および/またはCTL誘導能の確認を行うことにより可能である。

30

**【0036】**

さらに、上記ポリヌクレオチドにストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドも本発明の範囲に包含される。ポリヌクレオチド分子としてDNA分子を代表例にとると、「DNA分子にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするDNA分子」は、例えばMolecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrookら編、コールド・スプリング・ハーバー・ラボラトリー・プレス、コールド・スプリング・ハーバー、ニューヨーク、1989年)等に記載の方法によって得ることができる。ここで、「ストリンジェントな条件下でハイブリタイズする」とは、例えば、6×SSC、0.5%SDSおよび50%ホルムアミドの溶液中で42にて加温した後、0.1×SSC、0.5%SDSの溶液中で68にて洗浄する条件でも依然として陽性のハイブリタイズのシグナルが観察されることを表す。

40

**【0037】**

上記ポリヌクレオチドは、HLA-A24を有する細胞で発現させたときに、HLA-A24拘束性の抗原特異的なCTLを誘導することおよび/または該CTLにより認識されることができる。また、該ポリヌクレオチドは、その3末端にポリ(A)構造を有しているが、ポリ(A)の数は腫瘍抗原として作用するアミノ酸のコード部位に影響するものではなく、該ポリヌクレオチドの有するポリ(A)の数は特に限定されるものではない。

**【0038】**

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

50

## 【 0 0 3 9 】

(組換えベクター)

上記ポリヌクレオチドを適当なベクターDNAに組み込むことにより、組換えベクターが得られる。用いるベクターDNAは、宿主の種類および使用目的により適宜選択される。ベクターDNAは、天然に存在するものを抽出したもののほか、増殖に必要な部分以外のDNAの部分が一部欠落しているものでもよい。例えば、染色体、エピソームおよびウイルス由来のベクター、例えば細菌プラスミド由来、バクテリオファージ由来、トランスポゾン由来、酵母エピソーム由来、挿入エレメント由来、酵母染色体エレメント由来、例えばパキウウイルス、パポウウイルス、SV40、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、鶏痘ウイルス、仮性狂犬病ウイルスおよびレトロウイルス等のウイルス由来のベクター、並びにそれらを組み合わせたベクター、例えばプラスミドおよびバクテリオファージの遺伝学的エレメント由来のベクター、例えばコスミドおよびファージミド等をあげることができる。また、目的により発現ベクターやクローニングベクター等を用いることができる。

10

## 【 0 0 4 0 】

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

20

## 【 0 0 4 1 】

(形質転換体)

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

30

## 【 0 0 4 2 】

(ペプチドの製造)

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

40

## 【 0 0 4 3 】

本発明に係るペプチドは、通常のペプチド化学において知られる方法でも製造できる。例

50

えば、ペプチド合成(丸善)1975年、“Peptide Synthesis, Inter-science, New York, 1996”が例示されるが、無論既知の方法が広く利用可能である。

#### 【0044】

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

10

#### 【0045】

(抗体)

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

20

#### 【0046】

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

#### 【0047】

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

30

#### 【0048】

モノクローナル抗体を生産するためには、上記の免疫手段が施された動物から抗体産生細胞(例えば、脾臓またはリンパ節由来のリンパ球)を回収し、自体公知の永久増殖性細胞(例えば、P3-X63-Ag8株等のミエローマ株)への形質転換手段を導入することによって行われる。例えば、抗体産生細胞と永久増殖性細胞とを自体公知の方法で融合させてハイブリドーマを作成してこれをクローン化し、上記ペプチドを特異的に認識する抗体を産生するハイブリドーマを選別し、該ハイブリドーマの培養液から抗体を回収する。

40

#### 【0049】

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

#### 【0050】

(スクリーニング)

上記ペプチド、これらをコードするポリヌクレオチドおよびその相補鎖、上記組換えベクター、該組換えベクターを導入されてなる形質転換体、またはこれらを免疫学的に認識する抗体は、単独または複数を組み合わせることにより、CTLによる該ペプチドの認識を増強し得る物質の同定に有効な手段を提供する。同定方法は、自体公知の医薬品スクリー

50

ニングシステムを利用して構築できる。例えば、実施例に示したように、腫瘍抗原ペプチドをパルスした抗原提示細胞によるCTLの誘導および/または該抗原提示細胞のCTLによる認識を、CTLからのIFN- $\gamma$  産生量を指標にして測定する実験系を用い、ここに被検物質を加えることにより、CTLによる本発明に係るペプチドの認識を増強する物質を選別できる。この実験系は同定方法の1つを説明するものであり、本発明に係る同定方法はこれに限定されない。

#### 【0051】

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

#### 【0052】

(医薬組成物)

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

#### 【0053】

また、本発明に係るペプチド、該ペプチドをコードするポリヌクレオチドおよびその相補鎖、本発明に係る組換えベクター、該組換えベクターを導入した細胞、該ペプチドを免疫学的に認識する抗体、該ペプチドおよび/またはHLA-A24と相互作用してCTLによる該ペプチドの認識を増強する化合物、または該ポリヌクレオチドと相互作用してその発現を増強する化合物を、単独または複数組み合わせることで利用することにより、これらのうち少なくとも1つを含有する医薬組成物を提供できる。HLA-A領域の多型の1つであるHLA-A24対立遺伝子(allele)は、日本人の人口の約60%(多くは、その95%の遺伝型がA2402である)、コーカサス人の20%、アフリカ人の12%でみられることから、本発明に係る医薬組成物は、多数の患者においてその効果を期待できる。

#### 【0054】

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

#### 【0055】

具体的には、例えば本発明に係るペプチドからなる医薬、さらに本発明に係るペプチドを含有する医薬組成物は、いわゆる癌ワクチンとして使用できる。このとき、細胞性免疫の賦活のために、本発明に係るペプチドは適当なアジュバントの存在または非存在下で、単独で用いるかまたは担体に結合して用いる。担体は、それ自体が人体に対して有害作用をおこさなければ特に限定されず、例えばセルロース、重合アミノ酸、アルブミン等が例示される。剤形は、自体公知のペプチドを製剤化する手段を応用して適宜選択できる。その

10

20

30

40

50

投与量は、CTLによる当該ペプチドの認識の程度により変化するが、一般的には活性本体として0.01mg~100mg/日/成人ヒト、好ましくは0.1mg~10mg/日/成人ヒトである。これを数日乃至数ヶ月に1回投与する。

【0056】

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

【0057】

癌ワクチンとして本発明に係るペプチドを使用する場合、1つのペプチドのみでも癌ワクチンとして有効であるが、複数の種類の上記ペプチドを組み合わせることもできる。癌患者のCTLは複数の腫瘍抗原を認識する細胞の集団であるため、1種類のペプチドを癌ワクチンとして使用するより複数を組み合わせる癌ワクチンとして使用する方が、より高い効果が得られるときがある。

さらに、本発明に係るペプチド、例えばMRP3の腫瘍細胞株における発現が、一般的に知られている抗癌剤、例えばドキソルビシンやシスプラチン等によって増加することが報告されていることから(Eur. J. Cancer, 32: 94-657, 1996)(Multidrug Resistance in Cancer Cells: 98-107, New York: John Wiley & Sons, 1996)[J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda), 92: 1295-1302, 2000]、本発明に係るペプチド、医薬組成物、または癌ワクチンを、これら抗癌剤と共に用いたときに、癌に対する高い防止および/または治療効果が得られることがあることは容易に想到できる。

【0058】

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

【0059】

(診断のための測定方法および試薬)

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

【0060】

本発明に係るペプチドの発現または活性に関連した疾患の診断手段は、例えば当該ペプチドをコードしているポリヌクレオチドとの相互作用や反応性を利用して、相応する核酸の存在量を決定すること、および/または当該ペプチドについて個体中の生体内分布を決定すること、および/または当該ペプチドの存在、個体由来の試料中の存在量を決定することによって行われる。すなわち、本発明に係るペプチドまたはこれらをコードしている核酸を診断マーカーとして定性的にあるいは定量的に測定する。試料中の当該ペプチドまた

10

20

30

40

50

はこれらをコードしている核酸の定量的または定性的な測定法は当業者に周知の方法を利用できる。このような測定法には、ラジオイムノアッセイ、競合結合アッセイ、ウェスタンブロット分析および酵素免疫固相法（ELISA）等がある。また、核酸は、例えば増幅、PCR、RT-PCR、RNAアーゼ保護、ノーザンブロットイングおよびその他のハイブリダイゼーション法を用いてRNAレベルでの検出および定量ができる。

【0061】

測定される試料として、個体由来の細胞、例えば血液、尿、唾液、髄液、組織生検または剖検材料等を例示できる。また、測定される核酸は、上記各試料から自体公知の核酸調製法により得られる。核酸は、ゲノムDNAを検出に直接使用してもよく、あるいは分析前にPCR若しくはその他の増幅法を用いることにより酵素的に増幅してもよい。RNAまたはcDNAを同様に用いてもよい。また、正常遺伝子型との比較において、増幅生成物のサイズ変化により欠失および挿入を検出できる。増幅DNAを標識した上記ペプチドをコードするDNAにハイブリダイゼーションさせることにより点突然変異を同定できる。

10

【0062】

上記測定により本発明に係るペプチドおよび該ペプチドをコードするDNAの変異、減少、増加を検出することにより、当該ペプチドが関連する疾患、例えば、肺癌、腎癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、および口腔癌等の診断が可能になる。

【0063】

【実施例】

以下に実施例をあげて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定

20

【実施例1】

（HLA-A24拘束性CTLの樹立）

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

30

【0064】

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

【0065】

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

40

【0066】

【実施例2】

（腫瘍抗原をコードするcDNAクローンの単離・同定）

実施例1で得たGK-CTLにより認識されるヒト肺癌細胞株11-18の腫瘍抗原をコードする遺伝子は、既知の方法（J. Immunol., 163: 4997~5004,

50

1999)に準拠して単離・同定した。まず、11-18細胞のpoly(A)<sup>+</sup>RNAをcDNAに転換してSalIアダプターにライゲーションし、発現ベクターpCMV-SPORT-2(Invitrogen社製)に挿入した。また、HLA-A2402のcDNAを、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)によって得、真核細胞発現ベクターpCR3(Invitrogen社製)にクローン化した。

【0067】

11-18細胞から得られた上記cDNAクローンは100クローンずつプールし、各ウエル毎にプールしたcDNAの200ngと、HLA-A2402のcDNAの200ngとを、100μlのlipofectamine(Invitrogen社製)/Opti-MEM(Invitrogen社製)1:200混液中で30分間混合した。この混合物の50μlをCOS-7細胞( $1 \times 10^5$ )に加え、6時間インキュベーションして共遺伝子導入した。次いで10%FCSを含むRPMI-1640培地を加えて2日間培養し、GK-CTL( $2 \times 10^4$ )を各ウエルに添加した。さらに18時間インキュベーションした後に、上清の100μlを採り、産生されたIFN- $\gamma$ をELISAで測定し、cDNAライブラリーのプールをスクリーニングした。このとき、ネガティブコントロールとして遺伝子を導入していないCOS-7細胞を標的細胞としてGK-CTLによるIFN- $\gamma$ 産生を検討し、産生されたIFN- $\gamma$ の値をバックグラウンドとして各測定値から減算した。

【0068】

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

【0069】

得られたcDNAクローンの塩基配列の決定は、DNAシーケンシングキット(Perkin-Elmer社製)を用い、ABI PRISM<sup>TM</sup>377DNA Sequencer(Perkin-Elmer社製)を使用して、ダイデオキシヌクレオチドシーケンシング法により行った。さらに、得られた各塩基配列(配列表の配列番号767~774)から、各遺伝子がコードするアミノ酸配列をフレーム1、フレーム2、フレーム3の読み取り枠について推定した。また、クローン19-5-114は、シーケンシングの結果、クローン114の選択的スプライシング変異体であることが判明した。

【0070】

【実施例3】

(GK-CTLサブラインの樹立)

GK-CTLサブラインは、GK-CTL親株から、限界希釈培養(0.3、0.5、1、2および4細胞/ウエル)によって樹立した〔J. Immunol., 163, 4997~5004, 1999〕。これらのサブラインは、上記遺伝子の各100ng/ウエルとHLA-A2402cDNAの100ng/ウエルとを共遺伝子導入したCOS-7細

10

20

30

40

50

胞または腫瘍細胞と細胞比 1 : 1 で培養し、その I F N - 産生量を指標にして選択したものである。これらサブラインのうち、4 種類の C T L サブラインがクローン 5 ( M R P 3 )、3 種類の C T L サブラインがクローン 5 0、5 種類の C T L サブラインがクローン 8 3、3 種類の C T L サブラインがクローン 9 6 ( H B P )、3 種類の C T L サブラインがクローン 1 1 1、1 種類の C T L サブラインがクローン 1 1 4、および 2 種類の C T L サブラインがクローン 1 2 2 ( Z F N ) を発現した C O S - 7 細胞に対して反応性を示した(表 2)。すなわち、C T L サブラインにより、認識する腫瘍抗原ペプチドが異なることが判明した。このことから、G K - C T L、すなわち癌患者の C T L は複数の腫瘍抗原を認識する細胞の集団であることが示唆された。

【 0 0 7 1 】

【表 2】

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

【 0 0 7 2 】

【実施例 4】

(腫瘍抗原ペプチドの調製およびその C T L 誘導活性)

実施例 2 で単離・同定した腫瘍抗原をコードする 8 種類の遺伝子から腫瘍抗原ペプチドを得るために、まず H L A - A 2 4 に結合し得るモチーフ(規則的配列)に基づいて、既報 [ K a w a n o K . e t a l . , C a n c e r R e s . 6 0 : 3 5 5 0 - 3 5 5 8 ( 2 0 0 0 ) ] [ I b e M . e t a l . , I m m u n o g e n e t i c s 4 4 : 2 3 3 - 2 4 1 ( 1 9 9 6 ) ] に記載の方法により、上記遺伝子 1 ~ 8 がコードするアミノ酸配列、並びに当該遺伝子と高い相同性を有する M R P 3、H B P、および Z F N の遺伝子産物のアミノ酸配列から、それぞれ異なる 9 m e r または 1 0 m e r のペプチドを設計し、合計 7 2 種類のペプチド(70%以上の純度)を自体公知の方法で合成した。31 種類はクローン 5 (表 3)、10 種類はクローン 1 1 4 (表 4)、1 種類はクローン 1 9 - 5 - 1 1 4 (表 4 のペプチド 1 1 4 - 3 - 5 4)、6 種類はクローン 5 0 (表 5)、11 種類はクローン 8 3 (表 6)、2 種類はクローン 1 1 1 (表 7)、7 種類はクローン 9 6 (表 8)、3 種類はクローン 1 2 2 (表 9)、1 種類は Z F N 遺伝子(表 9 のペプチド 1 2 2 - 2 0) がコードするアミノ酸配列から設計したペプチドである。

【 0 0 7 3 】

【表 3】

10

20

30

40

## クローン5 (MRP3)

ペプチド	長さ	アミノ酸配列	
MRP3-174	9	: F Y I H F A L V L	
MRP3-177	9	: H F A L V L S A L	
MRP3-206	10	: P Y P E T S A G F L	
MRP3-310	10	: S F L I S A C F K L	
MRP3-316	9	: C F K L I Q D L L	
MRP3-349	10	: G F L V A G L M F L	10
MRP3-356	10	: M F L C S M M Q S L	
MRP3-372	10	: H Y I F V T G V K F	
MRP3-419	9	: R F M D L A P F L	
MRP3-457	9	: A F M V L L I P L	
MRP3-475	9	: A F Q V K Q M K L	
MRP3-503	9	: L Y A W E P S F L	
MRP3-529	9	: A Y L H T T T T F	
MRP3-555	9	: V Y V D P N N V L	20
MRP3-574	9	: L F N I L R L P L	20
MRP3-692	9	: A Y V P Q Q A W I	
MRP3-765	9	: V Y S D A D I F L	
MRP3-896	9	: T Y V V Q K Q F M	
MRP3-902	9	: Q F M R Q L S A L	
MRP3-977	10	: L Y V G Q S A A A I	
MRP3-1110	9	: L F T V V I L P L	
MRP3-1128	9	: F Y A A T S R Q L	
MRP3-1163	10	: A Y N R S R D F E I	30
MRP3-1187	9	: P Y I I S N R W L	
MRP3-1200	9	: E F V G N C V V L	
MRP3-1231	10	: S Y S L Q V T F A L	
MRP3-1293	10	: N Y S V R Y R P G L	
MRP3-1297	10	: R Y R P G L D L V L	
MRP3-1375	10	: L F S G T L R M N L	
MRP3-1406	10	: T F V S S Q P A G L	
MRP3-1517	10	: F Y G M A R D A G L	40

【 0 0 7 4 】

【 表 4 】

## クローン114 およびクローン19-5-114

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

10

【 0 0 7 5 】

【表 5】

## クローン50

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

20

30

【 0 0 7 6 】

【表 6】

## クローン83

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

40

【 0 0 7 7 】

【表 7】

50

## クローン111

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

【0078】

【表8】

## クローン96(HBP)

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

10

【0079】

【表9】

## クローン122(ZFN)

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

20

30

【0080】

上記合成した各ペプチド(終濃度10 $\mu$ M)を、HLA-A2402を遺伝子導入したC1R細胞(以下、C1R/A2402細胞と呼ぶ)と、5%CO<sub>2</sub>-95%Airにて37 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベーションし、当該各ペプチドを細胞表面上に発現したHLA-A2402に結合させた。このように各ペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞を標的細胞(T)として用いた。また、GK-CTLをエフェクター細胞(E)として用いた。標的細胞1 $\times$ 10<sup>4</sup>個とエフェクター細胞2 $\times$ 10<sup>4</sup>個とを混合し(E/T比=2)、18時間インキュベーションした。インキュベーション後の上清の100 $\mu$ lを回収してELISAによりIFN- $\gamma$ を測定した。ペプチドをパルスしていないC1R/A2402細胞に対するCTLのIFN- $\gamma$ 産生をバックグラウンドとして、各測定値から減算した。その結果、上記表1に示す17種類のペプチドがそれぞれGK-CTLに認識され、GK-CTLのIFN- $\gamma$ 産生を促進した。結果を図9~図15に示した。

40

【0081】

さらに、GK-CTLによって認識される上記17種類のペプチドのうち、クローン5由来の4種類(ペプチド5-503、5-692、5-765、および5-1293)、クローン114由来の1種類(ペプチド114-1-275)、クローン19-5-114由来の1種類(ペプチド114-3-54)、クローン50由来の2種類(ペプチド50-1-767および50-2-383)について、用量依存性を検討したところ、いずれも用量依存的にGK-CTLに認識され、GK-CTLのIFN- $\gamma$ 産生を促進した(図

50

16~23)。

【0082】

【実施例5】

(ペプチドによる癌患者末梢血単核細胞からのCTL誘導)

実施例4で得た腫瘍抗原ペプチドのうち、クローン50由来の2種類(ペプチド50-1-767および50-2-383)、クローン83由来の2種類(ペプチド83-3-297および83-3-301)、クローン96由来の1種類(ペプチド96-3-380)、クローン111由来の1種類(ペプチド111-3-815)、クローン114由来の1種類(ペプチド114-1-275)、並びにクローン19-5-114由来の1種類(ペプチド114-3-54)について、ヒト末梢血単核細胞(PBMC)からのインビトロでのCTL誘導能を、IFN- $\gamma$ 産生を指標にして検討した。PBMCは、6人のHLA-A24陽性の肺癌患者並びに6人の健常人の末梢血からそれぞれ常法通り調製した。まず、PBMCの $1 \times 10^5$ 個を96ウエルU底型マイクロカルチャープレート(Nunc社製)の各ウエルに加え、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の上記各ペプチドと共に $200 \mu\text{l}$ の培養培地中でインキュベーションした。培地は45%RPMI-1640、45%AIM-V(Invitrogen社)、10%牛胎児血清(FCS)、 $100 \text{U}/\text{ml}$ のヒト・インターロイキン-2、および $0.1 \mu\text{M}$  MEMノンエッセンシャル・アミノ酸溶液(Invitrogen社)からなるものを用いた。培養3日目毎に半量の培地を除き、対応する各ペプチドを含む上記組成の培地と交換した。このように培地交換によるペプチド刺激を5回行い、最終刺激を行った翌日に細胞を回収して洗浄した後に標的細胞と反応させ、上清に産生されるIFN- $\gamma$ 量を実施例4と同様に測定した。標的細胞としては、11-18肺癌細胞(HLA-A24<sup>+</sup>)または対応する各ペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞を用いた。このとき、QG56細胞(HLA-A24<sup>-</sup>)またはHIVペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞に対するCTLのIFN- $\gamma$ 産生をバックグラウンドとして、11-18肺癌細胞または各ペプチドをパルスしたC1R/A2402細胞を標的細胞として用いたときに得られた測定値から減算した。また、エプスタイン・バー・ウイルス(EBV)由来のHLA-A24結合モチーフに適合するペプチドを陽性コントロールとして使用した。

【0083】

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

【0084】

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

【0085】

10

20

30

40

50

また、ペプチドで5回刺激した肺癌患者由来の上記P B M Cを、さらにペプチド非存在下且つI L - 2 ( 1 0 0 u n i t s / m l ) 存在下で1ヶ月間培養した後、得られた細胞の11 - 18肺癌細胞に対する細胞傷害性を、E / T比2 . 5 : 1 ~ 2 0 : 1における標準的な6時間の<sup>51</sup>Cr遊離試験で測定し、得られた結果を%特異的溶解で表した(図27)。同時にH L A - A 2 4<sup>-</sup>腫瘍細胞であるQ G 5 6肺癌細胞に対する細胞傷害性を測定した。

#### 【0086】

その結果、上記でペプチド刺激された肺癌患者由来のP B M Cは、E / T比に依存してH L A - A 2 4<sup>+</sup>腫瘍細胞である11 - 18肺癌細胞を認識し、細胞傷害性を示した。しかし、H L A - A 2 4<sup>-</sup>腫瘍細胞であるQ G 5 6細胞に対しては細胞傷害性は示さなかった。代表的な例を図27に示す。すなわち、上記8種類のペプチドは、肺癌患者のP B M Cから、H L A - A 2 4拘束性に腫瘍細胞を認識して細胞傷害性を示すC T Lを誘導した。

#### 【0087】

##### 【実施例6】

実施例4で得た腫瘍抗原ペプチドのうち、M R P 3由来の4種類のペプチド(M R P 3 - 5 0 3、M R P 3 - 6 9 2、M R P 3 - 7 6 5およびM R P 3 - 1 2 9 3)について、ヒト末梢血単核細胞(P B M C)からのインビトロでのC T L誘導能を、I F N - 産生を指標にして検討した。P B M Cは、いずれもH L A - A 2 4陽性の、肺癌患者3人、腎癌患者4人、および大腸癌患者2人、並びに健常人3人の末梢血からそれぞれ常法通り調製した。得られたP B M Cと上記ペプチド各10 μ Mとを実施例5と同様に培養し、ペプチド刺激を4回行った。最終刺激を行った翌日に細胞を回収して洗浄した後に標的細胞と反応させ、上清に産生されるI F N - 量を実施例4と同様に測定した。標的細胞としては、S q - 1肺癌細胞(H L A - A 2 4<sup>+</sup>)または対応する各ペプチドをパルスしたC 1 R / A 2 4 0 2細胞を用いた。このとき、Q G 5 6細胞(H L A - A 2 4<sup>-</sup>)またはペプチドをパルスしていないC 1 R / A 2 4 0 2細胞に対するC T LのI F N - 産生をバックグラウンドとして、S q - 1肺癌細胞または各ペプチドをパルスしたC 1 R / A 2 4 0 2細胞を標的細胞として用いたときに得られた測定値から減算した。また、エプスタイン・バー・ウイルス(E B V)由来のH L A - A 2 4結合モチーフに適合するペプチドを陽性コントロールとして、H I V由来のペプチドを陰性コントロールとして使用した。その結果を図28および図29に示した。

#### 【0088】

図28は、肺癌患者由来のP B M Cについての結果を代表例として示したものである。図28のAから明らかなように、M R P 3由来の4種類のペプチドとそれぞれインキュベーションした該P B M Cは、S q - 1肺癌細胞(H L A - A 2 4<sup>+</sup>)または刺激に用いた各ペプチドと同じペプチドをパルスしたC 1 R / A 2 4 0 2細胞を認識してI F N - 産生を促進した。すなわち、上記4種類のペプチドは、これらペプチドを認識してI F N - 産生を促進するH L A - A 2 4拘束性C T Lを、肺癌患者のP B M Cからインビトロで誘導できた。さらに、該誘導されたC T Lについて、ペプチド認識の特異性を検討した結果、図28のBに示したように、各ペプチドにより誘導されたC T Lは、刺激に用いた各ペプチドをパルスしたC 1 R / A 2 4 0 2細胞を認識してI F N - 産生を促進したが、他のペプチドをパルスした細胞の認識およびI F N - 産生量は低かった。すなわち、各ペプチドにより誘導されたC T Lは、該誘導に用いたペプチドを特異的に認識することが判明した。

#### 【0089】

また、図29に示したように、上記4種類の各ペプチドにより刺激された肺癌患者3人、腎癌患者4人、および大腸癌患者2人から得たP B M Cは、刺激に用いた各ペプチドと同じペプチドをパルスしたC 1 R / A 2 4 0 2細胞および/またはS q - 1肺癌細胞(H L A - A 2 4<sup>+</sup>)を認識してI F N - 産生を促進した(図29のAおよびB)。一方、健常人から得たP B M Cにおいては、これらのペプチドで刺激しても、上記標的細胞に対するI F N - 産生量は低かった。すなわち、上記4種類のペプチドはこれらペプチドを認

10

20

30

40

50

識してIFN- $\gamma$ 産生を促進するHLA-A24拘束性CTLを、肺癌患者、腎癌患者、および大腸癌患者のPBMCからインビトロで誘導できた。

【0090】

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

10

【0091】

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

20

【0092】

さらに、上記CTLによる腫瘍細胞の認識は、該腫瘍細胞のMRP3発現に関連していることを確認した。すなわち、上記CTLは、HLA-A24<sup>+</sup>であってMRP3を発現しているSq-1肺癌細胞とTUHR-10TKB腎癌細胞を認識してIFN- $\gamma$ 産生を促進したが、HLA-A24<sup>+</sup>であってMRP3の発現が低いCaki-1腎癌細胞、HLA-A24<sup>-</sup>であってMRP3の発現が低いKUR-1腎癌細胞、およびHLA-A24<sup>-</sup>であってMRP3を発現しているQG56肺癌細胞に対する認識の程度およびIFN- $\gamma$ 産生量が低かった。その結果を、肺癌患者由来のPBMCからMRP3由来のペプチドにより誘導されたCTLを例として図31のAに示した。さらに、本来MRP3の発現が低いCaki-1腎癌細胞にMRP3-692をパルスすると、図31のBに示したように、MRP3-692の刺激で誘導されたCTLに認識されることを見出した。一方、HIVペプチドでパルスしたCaki-1腎癌細胞は、MRP3-692の刺激で誘導されたCTLに認識されなかった。

30

【0093】

また、各種腫瘍細胞株を用いてそのMRP3 mRNAの発現をノザンプロットングにより検討したところ、検討した肺癌細胞株、卵巣癌細胞株、および腎癌細胞株各10種類のうち、腎癌細胞株2種類を除く全てで、MRP3の発現が確認された(肺癌細胞株: 11-18、QG56、SQ-1、RERF-LCM、SLC1-Sq、LC65A、RERF-LCA1、LK79、PC-9、および1-87; 卵巣癌細胞株: KOC-3S、KOC-5C、KOC-7C、TYK-nu、RMUG-S、RMG-1、TOC-2、MCAS、RTSG、およびRKN; 腎癌細胞株: PC93、RC30-14、PC3、VMRC-RCW、TUHR-4TKB、TUHR-10TKB、RCC-10RGB、およびLNCap)。一方、非腫瘍性細胞株であるCOS-7細胞、VA13細胞、および293T細胞や、EBV形質転換細胞であるSS-EBB細胞では、MRP3の発現は低かった。また、肺癌、腎癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、および口腔癌の各患者由来の種々組織においてもMRP3の発現が認められた。このことから、上記MRP3由来

40

50

のペプチドは、上記検討において用いた 11 - 18 肺癌細胞や Sq - 1 肺癌細胞だけでなく、MRP3 を発現している様々な腫瘍細胞に対して HLA - A24 拘束性に細胞傷害性を示す CTL を誘導できると考えられる。すなわち、MRP3 由来のペプチドは、種々の癌、例えば肺癌、腎癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、および口腔癌等の防止および/または治療に有用である。

【0094】

【発明の効果】

本発明により、HLA - A24 拘束性の細胞傷害性 T 細胞を誘導および/または活性化せしめることができ、上皮性癌および腺癌等の、例えば肺癌等の特異的免疫療法が可能になる。HLA - A24 対立遺伝子 (allele) は、日本人の人口の約 60% (多くは、その 95% の遺伝型が A2402 である)、コーカサス人の 20%、アフリカ人の 12% でみられる。従って、本発明は、癌治療において多大な貢献を期待し得る。また、本発明は、上皮性癌および腺癌等の、T 細胞による認識に関する分子の基礎的研究にも多大に寄与するものである。

10

【0095】

【配列表フリーテキスト】

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

20

30

【0096】

【配列表】

## SEQUENCE LISTING

- <110> ITOH, Kyogo
- <120> Tumor Antigen
- <130> NP01-1093 10
- <140>
- <141>
- <150> JP P2000-304155
- <151> 2000-10-03 20
- <150> JP P2001-121452
- <151> 2001-04-19
- <160> 774
- <170> PatentIn Ver. 2.1 30
- <210> 1
- <211> 9
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220>
- <223> Description of Artificial Sequence:Designed peptide acting as a tumor antigen 40

<400> 1

Leu Tyr Ala Trp Glu Pro Ser Phe Leu

1

5

<210> 2

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

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

20

<400> 2

Ala Tyr Val Pro Gln Gln Ala Trp Ile

1

5

<210> 3

30

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

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

40

<400> 3

Val Tyr Ser Asp Ala Asp Ile Phe Leu  
1 5

<210> 4

<211> 10

10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

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

20

<400> 4

Asn Tyr Ser Val Arg Tyr Arg Pro Gly Leu  
1 5 10

<210> 5

<211> 10

30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

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

40

<400> 5

Ile Tyr Gly Gly Phe Trp Phe Phe Pro Ile  
1                      5                      10

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

10

<213> Artificial Sequence

<220>

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

<400> 6

20

Ile Phe Gln Thr Asn Met Asp Ser Leu  
1                      5

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

30

<213> Artificial Sequence

<220>

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

<400> 7

40

Val Phe Leu Pro Cys Asp Ser Trp Asn Leu

1                    5                    10

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence 10

<220>

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

<400> 8

Met Phe Lys Glu Pro Val Glu Val Leu 20

1                    5

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence 30

<220>

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

<400> 9

Leu Tyr Thr Phe Gly Val Leu Leu Asn Leu 40

1                    5                    10

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

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

<400> 10

Phe Phe Leu Ala Thr Leu Leu Ile Gly Leu

1                      5                      10

20

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

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

<400> 11

Ser Phe Lys His Ser Phe Ala Tyr Thr Leu

1                      5                      10

40

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

10

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

<400> 12

Ser Phe Ala Tyr Thr Leu Asn Phe Ile Leu  
1                    5                    10

20

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

30

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

<400> 13

Lys Tyr Cys Val Leu Val Trp Ala Ile  
1                    5

40

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

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

10

<400> 14

Lys Tyr Leu Lys Leu Ser Ser Ser Glu Leu

1

5

10

20

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

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

30

<400> 15

Ile Phe Ser Tyr Cys Leu Ser Gly Gly Leu

1

5

10

40

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

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

10

<400> 16

Phe Tyr Gly Asn Pro Arg Thr Asn Gly Met  
1                    5                    10

<210> 17

20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

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

30

<400> 17

Asp Tyr Lys Ala Glu Ala Ala Ala Lys Ile  
1                    5                    10

40

<210> 18

<211> 1541

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

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

Ala Leu Val Leu Ser Ala Leu Ile Leu Ala Cys Phe Arg Glu Lys Pro	
195	200 205
Pro Phe Phe Ser Ala Lys Asn Val Asp Pro Asn Pro Tyr Pro Glu Thr	
210	215 220
Ser Ala Gly Phe Leu Ser Arg Leu Phe Phe Trp Trp Phe Thr Lys Met	
225	230 235 240
Ala Ile Tyr Gly Tyr Arg His Pro Leu Glu Glu Lys Asp Leu Trp Ser	10
	245 250 255
Leu Lys Glu Glu Asp Arg Ser Gln Met Val Val Gln Gln Leu Leu Glu	
260	265 270
Ala Trp Arg Lys Gln Glu Lys Gln Thr Ala Arg His Lys Ala Ser Ala	
275	280 285
Ala Pro Gly Lys Asn Ala Ser Gly Glu Asp Glu Val Leu Leu Gly Ala	20
290	295 300
Arg Pro Arg Pro Arg Lys Pro Ser Phe Leu Lys Ala Leu Leu Ala Thr	
305	310 315 320
Phe Gly Ser Ser Phe Leu Ile Ser Ala Cys Phe Lys Leu Ile Gln Asp	
	325 330 335
Leu Leu Ser Phe Ile Asn Pro Gln Leu Leu Ser Ile Leu Ile Arg Phe	
340	345 350
Ile Ser Asn Pro Met Ala Pro Ser Trp Trp Gly Phe Leu Val Ala Gly	30
355	360 365
Leu Met Phe Leu Cys Ser Met Met Gln Ser Leu Ile Leu Gln His Tyr	
370	375 380
Tyr His Tyr Ile Phe Val Thr Gly Val Lys Phe Arg Thr Gly Ile Met	
385	390 395 400
Gly Val Ile Tyr Arg Lys Ala Leu Val Ile Thr Asn Ser Val Lys Arg	40
	405 410 415
Ala Ser Thr Val Gly Glu Ile Val Asn Leu Met Ser Val Asp Ala Gln	

	420		425		430	
Arg Phe Met Asp Leu Ala Pro Phe Leu Asn Leu Leu Trp Ser Ala Pro						
	435		440		445	
Leu Gln Ile Ile Leu Ala Ile Tyr Phe Leu Trp Gln Asn Leu Gly Pro						
	450		455		460	
Ser Val Leu Ala Gly Val Ala Phe Met Val Leu Leu Ile Pro Leu Asn						
465		470		475		480
Gly Ala Val Ala Val Lys Met Arg Ala Phe Gln Val Lys Gln Met Lys						
	485		490		495	
Leu Lys Asp Ser Arg Ile Lys Leu Met Ser Glu Ile Leu Asn Gly Ile						
	500		505		510	
Lys Val Leu Lys Leu Tyr Ala Trp Glu Pro Ser Phe Leu Lys Gln Val						
	515		520		525	
Glu Gly Ile Arg Gln Gly Glu Leu Gln Leu Leu Arg Thr Ala Ala Tyr						
530		535		540		20
Leu His Thr Thr Thr Thr Phe Thr Trp Met Cys Ser Pro Phe Leu Val						
545		550		555		560
Thr Leu Ile Thr Leu Trp Val Tyr Val Tyr Val Asp Pro Asn Asn Val						
	565		570		575	
Leu Asp Ala Glu Lys Ala Phe Val Ser Val Ser Leu Phe Asn Ile Leu						
	580		585		590	
Arg Leu Pro Leu Asn Met Leu Pro Gln Leu Ile Ser Asn Leu Thr Gln						
595		600		605		30
Ala Ser Val Ser Leu Lys Arg Ile Gln Gln Phe Leu Ser Gln Glu Glu						
610		615		620		
Leu Asp Pro Gln Ser Val Glu Arg Lys Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ala						
625		630		635		640
Ile Thr Ile His Ser Gly Thr Phe Thr Trp Ala Gln Asp Leu Pro Pro						
	645		650		655	40



	885		890		895	
Leu Ser Asn His Thr Asp Leu Thr Asp Asn Asp Pro Val Thr Tyr Val						
	900		905		910	
Val Gln Lys Gln Phe Met Arg Gln Leu Ser Ala Leu Ser Ser Asp Gly						
	915		920		925	
Glu Gly Gln Gly Arg Pro Val Pro Arg Arg His Leu Gly Pro Ser Glu						
	930		935		940	
Lys Val Gln Val Thr Glu Ala Lys Ala Asp Gly Ala Leu Thr Gln Glu						
	945		950		955	
Glu Lys Ala Ala Ile Gly Thr Val Glu Leu Ser Val Phe Trp Asp Tyr						
	965		970		975	
Ala Lys Ala Val Gly Leu Cys Thr Thr Leu Ala Ile Cys Leu Leu Tyr						
	980		985		990	
Val Gly Gln Ser Ala Ala Ala Ile Gly Ala Asn Val Trp Leu Ser Ala						
	995		1000		1005	
Trp Thr Asn Asp Ala Met Ala Asp Ser Arg Gln Asn Asn Thr Ser Leu						
	1010		1015		1020	
Arg Leu Gly Val Tyr Ala Ala Leu Gly Ile Leu Gln Gly Phe Leu Val						
	1025		1030		1035	
Met Leu Ala Ala Met Ala Met Ala Ala Gly Gly Ile Gln Ala Ala Arg						
	1045		1050		1055	
Val Leu His Gln Ala Leu Leu His Asn Lys Ile Arg Ser Pro Gln Ser						
	1060		1065		1070	
Phe Phe Asp Thr Thr Pro Ser Gly Arg Ile Leu Asn Cys Phe Ser Lys						
	1075		1080		1085	
Asp Ile Tyr Val Val Asp Glu Val Leu Ala Pro Val Ile Leu Met Leu						
	1090		1095		1100	
Leu Asn Ser Phe Phe Asn Ala Ile Ser Thr Leu Val Val Ile Met Ala						
	1105		1110		1115	
					1120	

10

20

30

40

Ser Thr Pro Leu Phe Thr Val Val Ile Leu Pro Leu Ala Val Leu Tyr			
1125	1130	1135	
Thr Leu Val Gln Arg Phe Tyr Ala Ala Thr Ser Arg Gln Leu Lys Arg			
1140	1145	1150	
Leu Glu Ser Val Ser Arg Ser Pro Ile Tyr Ser His Phe Ser Glu Thr			
1155	1160	1165	
Val Thr Gly Ala Ser Val Ile Arg Ala Tyr Asn Arg Ser Arg Asp Phe			10
1170	1175	1180	
Glu Ile Ile Ser Asp Thr Lys Val Asp Ala Asn Gln Arg Ser Cys Tyr			
1185	1190	1195	1200
Pro Tyr Ile Ile Ser Asn Arg Trp Leu Ser Ile Gly Val Glu Phe Val			
1205	1210	1215	
Gly Asn Cys Val Val Leu Phe Ala Ala Leu Phe Ala Val Ile Gly Arg			20
1220	1225	1230	
Ser Ser Leu Asn Pro Gly Leu Val Gly Leu Ser Val Ser Tyr Ser Leu			
1235	1240	1245	
Gln Val Thr Phe Ala Leu Asn Trp Met Ile Arg Met Met Ser Asp Leu			
1250	1255	1260	
Glu Ser Asn Ile Val Ala Val Glu Arg Val Lys Glu Tyr Ser Lys Thr			
1265	1270	1275	1280
Glu Thr Glu Ala Pro Trp Val Val Glu Gly Ser Arg Pro Pro Glu Gly			30
1285	1290	1295	
Trp Pro Pro Arg Gly Glu Val Glu Phe Arg Asn Tyr Ser Val Arg Tyr			
1300	1305	1310	
Arg Pro Gly Leu Asp Leu Val Leu Arg Asp Leu Ser Leu His Val His			
1315	1320	1325	
Gly Gly Glu Lys Val Gly Ile Val Gly Arg Thr Gly Ala Gly Lys Ser			40
1330	1335	1340	
Ser Met Thr Leu Cys Leu Phe Arg Ile Leu Glu Ala Ala Lys Gly Glu			

1345	1350	1355	1360	
Ile Arg Ile Asp Gly Leu Asn Val Ala Asp Ile Gly Leu His Asp Leu				
	1365	1370	1375	
Arg Ser Gln Leu Thr Ile Ile Pro Gln Asp Pro Ile Leu Phe Ser Gly				
	1380	1385	1390	
Thr Leu Arg Met Asn Leu Asp Pro Phe Gly Ser Tyr Ser Glu Glu Asp				
	1395	1400	1405	10
Ile Trp Trp Ala Leu Glu Leu Ser His Leu His Thr Phe Val Ser Ser				
	1410	1415	1420	
Gln Pro Ala Gly Leu Asp Phe Gln Cys Ser Glu Gly Gly Glu Asn Leu				
	1425	1430	1435	1440
Ser Val Gly Gln Arg Gln Leu Val Cys Leu Ala Arg Ala Leu Leu Arg				
	1445	1450	1455	
Lys Ser Arg Ile Leu Val Leu Asp Glu Ala Thr Ala Ala Ile Asp Leu				20
	1460	1465	1470	
Glu Thr Asp Asn Leu Ile Gln Ala Thr Ile Arg Thr Gln Phe Asp Thr				
	1475	1480	1485	
Cys Thr Val Leu Thr Ile Ala His Arg Leu Asn Thr Ile Met Asp Tyr				
	1490	1495	1500	
Thr Arg Val Leu Val Leu Asp Lys Gly Val Val Ala Glu Phe Asp Ser				
	1505	1510	1515	1520
Pro Ala Asn Leu Ile Ala Ala Arg Gly Ile Phe Tyr Gly Met Ala Arg				
	1525	1530	1535	
Asp Ala Gly Leu Ala				
	1540			

<210> 19

<211> 18

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Asn Ile Phe Leu Arg Phe Pro Pro Gly Leu Ser Trp Phe Ser Ser Gly

1 5 10 15

Arg Lys

10

<210> 20

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 20

His Gln Ile Cys Pro Gln Asn Gly Leu Asp Ser Lys His Trp Gly His

1 5 10 15

Leu Lys Ile Leu His Leu

20

30

<210> 21

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Ser Ala Leu Gln Gly Asn Cys Ala Glu Cys Phe Arg

1 5 10

40

<210> 22

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 22

Gly Asn Asp Pro Gln Val Val Asn Asp Thr Pro Lys Val Thr Ala Ser

1

5

10

15

Leu Ser Gln Leu Asp

20

20

<210> 23

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Ser Pro Val Ser Arg Phe Pro Thr Glu Cys Tyr Leu His Thr Ala Leu

1

5

10

15

Phe Ser Asn Asn Asp Phe Met Lys

20

30

<210> 24

<211> 5

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 24

Lys Lys Lys Lys Lys  
1 5

10

<210> 25

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

20

Ser Asp Arg Ala Arg Leu Pro Cys Ser Arg Ala Pro Ala Pro Trp Thr  
1 5 10 15

Pro Cys Ala Val Pro Gly Ser Ser Ala Pro Ser Ser Gly Thr Pro Thr  
20 25 30

Cys Leu Cys Thr Gln Lys Thr Arg Thr Ser Leu Pro Ala Ser Arg Thr  
35 40 45

Pro Cys Trp Pro Gly Cys Pro Ala Ser Thr Cys Gly Ser Pro Cys Pro  
50 55 60

30

Ala Thr Cys Ser Thr Cys Gly Thr Ile Val Val Ala Thr Ser Ser Ser  
65 70 75 80

Pro Thr Cys Pro Ser Ser Arg Trp Ser Trp Val Ser Cys Cys Gly Ala  
85 90 95

Ser Pro Gly Arg Thr Phe Phe Thr Pro Ser Met Ala Trp Ser Met Ala  
100 105 110

40

Gly Pro Leu Pro Leu Phe Ser Leu Ser Pro Pro Trp Trp Trp Gly Ser

115  
 Pro Cys Cys Trp Pro Pro Cys  
 130 135

120

125

<210> 26

<211> 35

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Tyr Ser Met Ser Gly Cys Arg Ala Tyr Ser Leu Arg Gly Ser Ser Leu  
 1 5 10 15  
 Ser Ser Gly Ser Cys Val Trp Ser Ala Pro Ser Ser His Ser Ala Pro  
 20 25 30  
 Arg Ser Phe  
 35

20

<210> 27

<211> 84

30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Pro Arg Gln Arg Val Arg Ser Gln Thr Pro Ser Ala Ser Pro Pro Ser  
 1 5 10 15  
 Thr Ser Thr Leu Pro Trp Tyr Ser Leu Pro Ser Ser Trp Pro Ala Ser  
 20 25 30

40

Gly Arg Asn Leu His Phe Ser Pro Gln Arg Met Ser Thr Leu Thr Pro  
           35                          40                          45  
 Thr Leu Arg Pro Ala Leu Ala Phe Ser Pro Ala Cys Phe Ser Gly Gly  
           50                          55                          60  
 Ser Gln Arg Trp Pro Ser Met Ala Thr Gly Ile Pro Trp Arg Arg Arg  
   65                          70                          75                          80  
 Thr Ser Gly Pro

10

<210> 28

<211> 56

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 28

Arg Lys Arg Thr Asp Pro Arg Trp Trp Cys Ser Ser Cys Trp Arg His  
   1                  5                          10                          15  
 Gly Gly Ser Arg Lys Ser Arg Arg His Asp Thr Arg Leu Gln Gln His  
                   20                          25                          30  
 Leu Gly Lys Met Pro Pro Ala Arg Thr Arg Cys Cys Trp Val Pro Gly  
           35                          40                          45  
 Pro Gly Pro Gly Ser Pro Pro Ser  
   50                          55

30

<210> 29

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 29

Arg Pro Cys Trp Pro Pro Ser Ala Pro Ala Ser Ser Ser Val Pro Ala  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Ser Leu Ser Arg Thr Cys Ser Pro Ser Ser Ile His Ser Cys Ser  
                   20                    25                    30  
 Ala Ser

10

<210> 30

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 30

Ser Gly Leu Ser Pro Thr Pro Trp Pro Pro Pro Gly Gly Ala Ser Trp  
 1                    5                    10                    15  
 Trp Leu Gly

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 31

Cys Ser Cys Ala Pro  
 1                    5

40

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

10

Ser Tyr Asn Thr Ile Thr Thr Thr Ser Leu

1 5 10

<210> 33

<211> 68

<212> PRT

20

<213> Homo sapiens

<400> 33

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

1 5 10 15

Ser Pro Thr Gln Ser Asn Val Arg Pro Leu Trp Gly Lys Leu Ser Thr

20 25 30

30

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

35 40 45

Ile Cys Cys Gly Gln His Pro Cys Arg Ser Ser Trp Arg Ser Thr Ser

50 55 60

Ser Gly Arg Thr

65

40

<210> 34

<211> 13

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 34

Val Pro Leu Ser Trp Leu Glu Ser Leu Ser Trp Ser Cys

10

1

5

10

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 35

Phe His Ser Thr Glu Leu Trp Pro

1

5

<210> 36

30

<211> 6

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 36

Arg Cys Ala Pro Ser Arg

1

5

40

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 37

10

Arg Thr Arg Ala Ser Ser

1

5

<210> 38

<211> 5

20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 38

Thr Ala Ser Arg Cys

1

5

30

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 39

40

Ser Cys Thr Pro Gly Ser Pro Ala Ser

1 5

<210> 40

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens 10

<400> 40

Ser Arg Trp Arg Ala Ser Gly Arg Val Ser Ser Ser Cys Cys Ala Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Trp 20

<210> 41

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens 30

<400> 41

Ser Pro Ser Gly Cys Thr Cys Thr Trp Thr Gln Thr Met Cys Trp Thr

1 5 10 15

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

20 25

40

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 42

Asp Phe Pro Ser Thr Cys Cys Pro Ser

1

5

10

<210> 43

<211> 6

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

20

<400> 43

Leu Arg Pro Val Cys Leu

1

5

<210> 44

<211> 6

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

30

<400> 44

Asn Gly Ser Ser Asn Ser

1

5

40

<210> 45

<211> 40

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 45

Ala Lys Arg Asn Leu Thr Pro Arg Val Trp Lys Glu Arg Pro Ser Pro

1

5

10

15

10

Gln Ala Met Pro Ser Pro Tyr Thr Val Ala Pro Ser Pro Gly Pro Arg

20

25

30

Thr Cys Pro Pro Leu Cys Thr Ala

35

40

20

<210> 46

<211> 33

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 46

Thr Ser Arg Ser Arg Lys Gly His Trp Trp Pro Trp Trp Gly Leu Trp

1

5

10

15

30

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

20

25

30

Ser

40

<210> 47

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Lys Ala Lys Cys Thr

1 5

10

<210> 48

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

20

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

1 5 10 15

Leu Phe Arg Lys Thr Cys Phe Ser Ala Lys Pro

20 25

<210> 49

30

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

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

1 5 10

40

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

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

<210> 51  
 <211> 15 30  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 51  
 Arg Thr Ala Leu Ala Ser Cys Pro Arg Gln Thr Ser Ser Leu Cys  
   1                  5                  10                  15 40

<210> 52

<211> 53

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Leu	Met	Asp	Arg	Cys	Leu	Arg	Trp	Ala	Arg	Thr	Gln	Pro	Cys	Cys	Ser	10
1				5				10					15			
Ala	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Thr	Phe	Ser	Ala	Thr	Met	Pro	Pro	Met	Arg	
			20					25					30			
Thr	Lys	Gly	Thr	Trp	Arg	Thr	Ala	Gly	Pro	Arg	Trp	Lys	Val	Gln	Arg	
		35					40					45				
Ile	Arg	Arg	His	Cys												20
	50															

<210> 53

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 53

Leu	Lys	Thr	His	Ser	Ala	Thr	Thr	Arg	Ile
1				5				10	

<210> 54

<211> 14

<212> PRT

40

<213> **Homo sapiens**

<400> 54

Gln Thr Met Ile Gln Ser Pro Met Trp Ser Arg Ser Ser Leu

1

5

10

10

<210> 55

<211> 26

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 55

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

1

5

10

15

20

Gly Thr Trp Val His Gln Arg Arg Cys Arg

20

25

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 56

Gln Arg Arg Arg Gln Met Gly His

1

5

40

<210> 57

<211> 66

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Pro	Arg	Arg	Arg	Lys	Gln	Pro	Leu	Ala	Leu	Trp	Ser	Ser	Val	Cys	Ser	10
1				5					10					15		
Gly	Ile	Met	Pro	Arg	Pro	Trp	Gly	Ser	Val	Pro	Arg	Trp	Pro	Ser	Val	
			20				25						30			
Ser	Cys	Met	Trp	Val	Lys	Val	Arg	Leu	Pro	Leu	Glu	Pro	Met	Cys	Gly	
		35					40					45				
Ser	Val	Pro	Gly	Gln	Met	Met	Pro	Trp	Gln	Thr	Val	Asp	Arg	Thr	Thr	20
	50						55				60					
Leu	Pro															
65																

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Gly	Trp	Ala	Ser	Met	Leu	Leu											
1				5													
																	40

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 59

Glu Phe Cys Lys Gly Ser Trp

1

5

10

<210> 60

<211> 42

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 60

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

1

5

10

15

Cys Cys Thr Arg His Cys Cys Thr Thr Arg Tyr Ala Arg His Ser Pro

20

25

30

Ser Leu Thr Pro His His Gln Ala Ala Ser

35

40

30

<210> 61

<211> 54

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

40

<400> 61

Thr Ala Ser Pro Arg Thr Ser Met Ser Leu Met Arg Phe Trp Pro Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Ser Ser Cys Cys Ser Ile Pro Ser Ser Thr Pro Ser Pro Leu Leu  
                   20                    25                    30  
 Trp Ser Ser Trp Pro Ala Arg Arg Ser Ser Leu Trp Ser Ser Cys Pro  
                   35                    40                    45  
 Trp Leu Cys Ser Thr Pro  
                   50

10

<210> 62

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 62

Cys Ser Ala Ser Met Gln Pro His His Gly Asn  
 1                    5                    10

<210> 63

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 63

Ser Gly Trp Asn Gln Ser Ala Ala His Leu Ser Thr Pro Thr Phe Arg  
 1                    5                    10                    15  
 Arg Gln

40

<210> 64

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ser Ser Pro Thr Gly Gly

35

20

<210> 65

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 65

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

1 5 10 15

Tyr Leu Pro Ser Ser Gly Gly Ala Ala

20 25

40

<210> 66

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 66

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

1

5

10

10

<210> 67

<211> 55

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 67

Cys Gln Ile Trp Asn Leu Thr Ser Trp Leu Trp Arg Gly Ser Arg Ser

1

5

10

15

Thr Pro Arg Gln Arg Gln Arg Arg Pro Gly Trp Trp Lys Ala Ala Ala

20

25

30

Leu Pro Lys Val Gly Pro His Val Gly Arg Trp Ser Ser Gly Ile Ile

35

40

45

30

Leu Cys Ala Thr Gly Arg Ala

50

55

<210> 68

<211> 22

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

40

<400> 68

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

1 5 10 15

Gly Leu Ala Ser Leu Pro

20

10

<210> 69

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

20

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

1 5 10 15

Leu Met Ala Ser Met Trp Gln Thr Ser Ala Ser Met Thr Cys Ala Leu

20 25 30

Ser

30

<210> 70

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

40

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

1 5 10 15

<210> 71

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 71

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

1 5 10 15

Trp Ser Cys Pro Thr Cys Thr Arg Leu

20 25

20

<210> 72

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ala Arg Ala Ala Ser Trp Phe

35 40

40

<210> 73

<211> 28

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 73

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

1                    5                    10                    15

10

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

20                    25

<210> 74

<211> 21

<212> PRT

20

<213> **Homo sapiens**

<400> 74

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

1                    5                    10                    15

Ser Trp Thr Lys Glu

20

30

<210> 75

<211> 30

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

40

<400> 75

Leu Asn Leu Ile Leu Gln Pro Thr Ser Leu Gln Leu Glu Ala Ser Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Thr Gly Trp Pro Glu Met Leu Asp Leu Pro Lys Ile Tyr Ser  
                   20                    25                    30

<210> 76

10

<211> 57

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Asp Phe Leu Leu Ala Phe Pro Gly Phe His Gln Glu Gly Asn Asp Thr  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Tyr Val Arg Arg Met Asp Leu Ile Ala Asn Thr Gly Gly Thr Leu  
                   20                    25                    30  
 Arg Phe Cys Thr Cys Lys Val Pro Tyr Arg Val Thr Val Leu Asn Ala  
                   35                    40                    45  
 Leu Asp Glu Glu Met Ile Pro Lys Trp  
                   50                    55

20

30

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Met Thr Arg Leu Arg Ser Gln Leu Val

40

1 5

<210> 78

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 78

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

1

5

10

15

His Cys Phe Gln Ile Thr Ile Leu

20

20

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Asn Glu Lys Lys Lys Lys Lys

1

5

30

<210> 80

<211> 138

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 80

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

10

20

30

<210> 81

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ala Ala Ala Gly Arg Thr Val Phe Gly Gly Pro His Tyr Leu Leu Val

40

1                    5                    10                    15  
 Pro Val Cys Gly Leu Arg His Arg Pro Ile Pro Leu Gln Asp Pro Phe  
                   20                    25                    30  
 Ser Gln Gly Arg Gly  
                   35

10

<210> 82  
 <211> 40  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 82  
 Asp Leu Arg Pro Leu Pro Leu His His Leu Leu His Pro Leu Cys Pro  
   1                    5                    10                    15  
 Gly Thr Leu Cys Pro His Leu Gly Leu Leu Gln Gly Glu Thr Ser Ile  
                   20                    25                    30  
 Phe Leu Arg Lys Glu Cys Arg Pro  
                   35                    40

20

30

<210> 83  
 <211> 283  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 83  
 Asp Gln Arg Trp Leu Ser Leu Pro Pro Val Phe Leu Val Val His Lys  
   1                    5                    10                    15

40

Asp Gly His Leu Trp Leu Pro Ala Ser Pro Gly Gly Glu Gly Pro Leu	
20	25
Val Pro Lys Gly Arg Gly Gln Ile Pro Asp Gly Gly Ala Ala Ala Ala	
35	40
Gly Gly Met Glu Glu Ala Gly Lys Ala Asp Gly Thr Thr Gln Gly Phe	
50	55
Ser Ser Thr Trp Glu Lys Cys Leu Arg Arg Gly Arg Gly Ala Ala Gly	10
65	70
Cys Pro Ala Gln Ala Pro Glu Ala Leu Leu Pro Glu Gly Pro Ala Gly	
85	90
His Leu Arg Leu Gln Leu Pro His Gln Cys Leu Leu Gln Ala Tyr Pro	
100	105
Gly Pro Ala Leu Leu His Gln Ser Thr Ala Ala Gln His Pro Asp Gln	20
115	120
Val Tyr Leu Gln Pro His Gly Pro Leu Leu Val Gly Leu Pro Gly Gly	
130	135
Trp Ala Asp Val Pro Val Leu His Asp Ala Val Ala Asp Leu Thr Thr	
145	150
Leu Leu Pro Leu His Leu Cys Asp Trp Gly Glu Val Ser Tyr Trp Asp	
165	170
His Gly Cys His Leu Gln Glu Gly Ser Gly Tyr His Gln Leu Ser Gln	30
180	185
Thr Cys Val His Cys Gly Gly Asn Cys Gln Pro His Val Ser Gly Cys	
195	200
Pro Ala Leu His Gly Pro Cys Pro Leu Pro Gln Ser Ala Val Val Ser	
210	215
Thr Pro Ala Asp His Pro Gly Asp Leu Leu Pro Leu Ala Glu Pro Arg	40
225	230
Ser Leu Cys Pro Gly Trp Ser Arg Phe His Gly Leu Ala Asp Ser Thr	

	245	250	255	
Gln Arg Ser Cys Gly Arg Glu Asp Ala Arg Leu Pro Gly Lys Ala Asn				
	260	265	270	
Glu Ile Glu Gly Leu Ala His Gln Ala Asp Glu				
	275	280		

10

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 27

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 84

Asp Pro Glu Arg His Gln Gly Ala Glu Ala Val Arg Leu Gly Ala Gln				
1	5	10	15	
Leu Pro Glu Ala Gly Gly Gly His Gln Ala Gly				
	20	25		

20

&lt;210&gt; 85

&lt;211&gt; 54

&lt;212&gt; PRT

<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 85

Ala Pro Ala Ala Ala His Gly Gly Leu Pro Pro His His Asn His Leu				
1	5	10	15	
His Leu Asp Val Gln Pro Leu Pro Gly Asp Pro Asp His Pro Leu Gly				
	20	25	30	

40

Val Arg Val Arg Gly Pro Lys Gln Cys Ala Gly Arg Arg Glu Gly Leu  
                   35                                  40                                  45  
 Cys Val Cys Val Leu Val  
                   50

<210> 86 10  
 <211> 35  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 86  
 Tyr Leu Lys Thr Ser Pro Gln His Ala Ala Pro Val Asn Gln Gln Pro 20  
   1                  5                                  10                                  15  
 Asp Ser Gly Gln Cys Val Ser Glu Thr Asp Pro Ala Ile Pro Glu Pro  
                   20                                  25                                  30  
 Arg Gly Thr  
                   35

<210> 87 30  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 87  
 Pro Pro Glu Cys Gly Lys Lys Asp His Leu Pro Arg Leu Cys His His 40  
   1                  5                                  10                                  15  
 His Thr Gln Trp His Leu His Leu Gly Pro Gly Pro Ala Pro His Ser



<213> Homo sapiens

<400> 89

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

1 5 10 15

Gln

10

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

20

Cys Arg Tyr Phe Leu Ala Gly

1 5

<210> 91

<211> 14

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 91

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

1 5 10

40

<210> 92

<211> 21

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 92

Pro Arg His Arg Ala Arg Arg Arg Ala Gly Arg Gln Asp Ala Ser Ala

1                    5                                    10                                    15

10

Gly Asp Ala Arg His

20

<210> 93

<211> 12

<212> PRT

20

<213> **Homo sapiens**

<400> 93

Leu Pro Ala Pro Asp Arg Leu His His Cys Ala Ser

1                    5                                    10

30

<210> 94

<211> 24

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 94

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

1                    5                                    10                                    15

40

Leu Ser Leu Gln Leu Cys Pro Arg

20

<210> 95

<211> 17

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 95

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

1

5

10

15

Gly

20

<210> 96

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

30

Gly Gly Thr Ala Asp

1

5

<210> 97

<211> 12

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 97

Arg His Thr Gln Gln Pro His Gly Ser Asp Arg Gln  
 1 5 10

<210> 98

10

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Ser Ser His Leu Cys Gly Pro Glu Ala Val Tyr Glu Thr Ala Glu Cys  
 1 5 10 15

20

Pro Val Leu Arg Trp Gly Gly Thr Gly Ser Ala Cys Thr Pro Glu Ala  
 20 25 30

Pro Gly Ser Ile Arg Glu Gly Ala Gly Asp Arg Gly Glu Gly Arg Trp  
 35 40 45

Gly Thr Asp Pro Gly Gly Glu Ser Ser His Trp His Cys Gly Ala Gln  
 50 55 60

30

Cys Val Leu Gly Leu Cys Gln Gly Arg Gly Ala Leu Tyr His Ala Gly  
 65 70 75 80

His Leu Ser Pro Val Cys Gly Ser Lys Cys Gly Cys His Trp Ser Gln  
 85 90 95

Cys Val Ala Gln Cys Leu Asp Lys  
 100

40

<210> 99

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 99

Cys His Gly Arg Gln

1

5

10

<210> 100

<211> 56

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 100

Thr Glu Gln His Phe Pro Glu Ala Gly Arg Leu Cys Cys Phe Arg Asn

1

5

10

15

Ser Ala Arg Val Leu Gly Asp Ala Gly Ser His Gly His Gly Ser Gly

20

25

30

Trp His Pro Gly Cys Pro Cys Val Ala Pro Gly Thr Ala Ala Gln Gln

35

40

45

30

Asp Thr Leu Ala Thr Val Leu Leu

50

55

<210> 101

<211> 18

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

40

<400> 101

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

1 5 10 15

Cys Arg

10

<210> 102

<211> 89

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

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

1 5 10 15

His Leu His Ser Cys Gly His His Gly Gln His Ala Ala Leu His Cys

20 25 30

Gly His Pro Ala Pro Gly Cys Ala Leu His Leu Ser Ala Ala Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Thr Tyr Leu Leu Pro Leu Phe Gly Asp Ser Asp Trp Cys Gln Cys His

65 70 75 80

Pro Gly Leu Gln Pro Gln Pro Gly Phe

85

30

40

<210> 103

<211> 75



50 55 60  
 Glu Gly Gly Asp Arg Gly Pro His Trp Gly Trp Gln Val Phe His Asp  
 65 70 75 80  
 Pro Leu Pro Val Pro His Pro Gly Gly Gly Lys Gly  
 85 90

10

<210> 105  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 105  
 Trp Pro Gln Cys Gly Arg His Arg Pro Pro  
 1 5 10

20

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

30

<400> 106  
 Pro Ala Leu Ser Ala Asp His His Pro Ala Gly Pro His Pro Val Leu  
 1 5 10 15  
 Gly Asp Pro Ala His Glu Pro Gly Pro Leu Arg Gln Leu Leu Arg Gly  
 20 25 30  
 Gly His Leu Val Gly Phe Gly Ala Val Pro Pro Ala His Val Cys Glu  
 35 40 45

40

Leu Pro Ala Gly Arg Pro Gly Leu Pro Val Leu Arg Gly Arg Gly Glu  
50 55 60  
Ser Gln Arg Gly Pro Glu Ala Ala Arg Val Pro Gly Pro Ser Pro Ala  
65 70 75 80  
Pro Gln Glu Pro His Pro Gly Phe Arg Arg Gly His Ser Cys His Arg  
85 90 95  
Pro Gly Asp 10

<210> 107

<211> 11

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

20

<400> 107

Gln Pro His Pro Gly Tyr His Pro His Pro Val  
1 5 10

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

30

<400> 108

Tyr Leu His Cys Pro Asp His Arg Thr Pro Ala  
1 5 10

40



Ile Pro Glu Ile Ser Ser Trp Pro Phe Leu Val Phe Ile Arg Lys Glu  
                   20  25  30  
 Met Thr Pro Asn Met Ser Ala Glu Trp Thr  
                   35  40

<210> 11210  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 112  
 Gln Thr Leu Gly Ala Pro20  
   1  5

<210> 113  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens30

<400> 113  
 Asp Phe Ala Pro Val Lys Cys Leu Thr Gly  
   1  5  10

<210> 11440  
 <211> 5  
 <212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 114

Ser Pro Ser Gly Glu

1 5

10

<210> 115

<211> 14

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 115

Phe Glu Pro Val Arg Leu Val Pro Gly Leu Pro Ile Pro Asn

1 5 10

20

<210> 116

<211> 10

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

30

<400> 116

Val Leu Phe Ala His Cys Thr Val Phe Lys

1 5 10

<210> 117

<211> 10

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

Arg Phe Tyr Glu Met Lys Lys Lys Lys Lys  
1 5 10

10

<210> 118

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 118

Lys Arg Asp Ile Val Met Arg His Thr Thr Lys Val Ser Met Pro Asn  
1 5 10 15

30

<210> 119

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Asn Gln Cys Asn Ile Gly  
1 5

40

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

10

<400> 120

Glu Asn Leu Ile Phe Gln Lys Arg Tyr Ser Thr

1                      5                      10

<210> 121

<211> 10

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

20

<400> 121

Arg Ile Leu His Ile Lys Ser Ser Phe Leu

1                      5                      10

30

<210> 122

<211> 8

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 122

Ser Phe Asn Ser Leu Met Tyr Asn

1                      5

40

<210> 123

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 123

Ala Leu Phe Arg Gln Gly Gly Met Ser Val Ile

1

5

10

<210> 124

<211> 18

20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

Val Ile Ile Thr Leu Glu Ser Val Phe Gln Ser Phe Lys Ile Asn Ser

1

5

10

15

Met Pro

30

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 125

Lys Ile Lys Ser Lys Ile Asn Val Asn Tyr Phe  
1 5 10

<210> 126

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 126

Leu Ile Ile Thr Met Ser Thr Ser Val Tyr  
1 5 10

20

<210> 127

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Tyr Leu Leu Trp Glu Ser His Cys Gly Trp His  
1 5 10

30

<210> 128

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 128

Lys Leu His His Leu  
1 5

<210> 129

<211> 33

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Ser Ser Ile Cys Pro Gln Met Asp Ser Ser Leu Ala Lys Thr Arg Phe  
1 5 10 15  
Ile Gly Arg His Arg Val Arg Glu Trp Glu Asp Gly Val Glu Ala Gly  
20 25 30

20

Cys

<210> 130

<211> 5

30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Ser Ala Val Ser Glu  
1 5

40

<210> 131

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 131

Phe Cys Leu Leu Glu

1

5

10

<210> 132

<211> 32

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 132

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

1

5

10

15

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

20

25

30

30

<210> 133

<211> 18

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 133

Tyr Ala Lys Met Lys Thr Lys His Tyr Cys Tyr Pro Lys Gly Thr Gly

1

5

10

15

40

## Ala Trp

⟨210⟩ 134

⟨211⟩ 7

⟨212⟩ PRT

⟨213⟩ **Homo sapiens**

10

⟨400⟩ 134

Cys Ala Asp Gly Ala Val Gly

1

5

⟨210⟩ 135

20

⟨211⟩ 16

⟨212⟩ PRT

⟨213⟩ **Homo sapiens**

⟨400⟩ 135

Glu Ser Tyr Tyr Arg Phe Ser Leu Leu Gly Phe Ile Gly Gly Ser Tyr

1

5

10

15

30

⟨210⟩ 136

⟨211⟩ 7

⟨212⟩ PRT

⟨213⟩ **Homo sapiens**

40

⟨400⟩ 136

Asp Glu Ile Val Leu Ser Phe

1 5

<210> 137

<211> 48

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 137

Ile Gln Ile Ser Cys Leu Glu Leu Val Leu Arg Met Gly Val Ile Lys

1 5 10 15

Glu Phe Phe Val Phe Leu Phe Val Cys Leu Phe Trp Leu Leu Ser Asn

20 25 30

20

Thr Pro Leu Thr Phe Ile Ser Ile Ile Leu Gln Arg Lys Glu Thr Asn

35 40 45

<210> 138

<211> 50

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 138

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

1 5 10 15

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

20 25 30

40

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

	35	40	45	
Cys His				
50				
<210>	139			
<211>	7			10
<212>	PRT			
<213>	Homo sapiens			
<400>	139			
Ile Cys Glu Gly Gln Arg Asn				
1		5		
				20
<210>	140			
<211>	35			
<212>	PRT			
<213>	Homo sapiens			
<400>	140			30
Tyr Phe His Phe Met Ile Phe Thr Leu Val Asn Phe Val Tyr Lys Asn				
1		5	10	15
Thr Arg Gln Ser Val Leu Pro Met Glu Thr Gly Phe Arg Leu Leu Cys				
	20		25	30
Phe Tyr Cys				
35				40

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

Ser Leu Lys Phe Arg Asn Ala Asn Thr

1

5

10

<210> 142

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 142

Ile Ser Phe Phe Leu Thr Ile Leu Glu Asp Cys

1

5

10

<210> 143

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 143

Tyr Phe Asp Ile Phe Leu Ala

1

5

40

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 144

10

Thr Tyr Leu Gln Ile Cys Asp Ser Asp Ser Gln

1

5

10

<210> 145

<211> 8

<212> PRT

20

<213> **Homo sapiens**

<400> 145

Leu Gln Thr Asn Asn Ile Gln Gly

1

5

30

<210> 146

<211> 17

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 146

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

1

5

10

15

40

Phe

<210> 147

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 147

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

1

5

10

15

Gly

20

<210> 148

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Arg Glu His Leu Trp Lys Phe Ser Asn Tyr Leu Ser Tyr Tyr Thr Val

1

5

10

15

Cys Arg Met Asn Val Glu Met Ile Leu Leu Ala Phe

20

25

30

<210> 149

<211> 11

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 149

Met Phe Cys Gly Leu Asn Val Phe Leu Leu Lys  
 1                    5                    10

10

<210> 150

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Ser Phe Trp Tyr Leu Phe Lys Leu His Phe Leu Arg Ser Gly Asn Phe  
 1                    5                    10                    15  
 Arg Ile Ile Phe Ala Leu Phe Gln Phe Cys Asp Phe  
                   20                    25

20

<210> 151

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 151

Asn Glu Cys Leu Val Tyr  
 1                    5

40

<210> 152

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 152

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

1

5

10

10

<210> 153

<211> 18

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 153

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

1

5

10

15

Ile Cys

30

<210> 154

<211> 19

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 154

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

1

5

10

15

40

Leu Arg Met

<210> 155

<211> 47

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 155

Ser Met Ser Thr Leu Val Val Asn Ile Ser Asp Val Lys Thr Leu Phe

1

5

10

15

Ile Thr Val Asp Phe Lys Asn Lys Lys Ser Leu Pro Lys Tyr Tyr Gln

20

25

30

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

35

40

45

20

<210> 156

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 156

Ile Lys Gln Arg Leu Cys Pro Phe

1

5

<210> 157

<211> 11

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

Tyr Gln Thr Pro Gln Ile Leu Ser His Ile Phe

1 5 10

10

<210> 158

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

20

His Ile Val Tyr Arg Lys Phe Thr Gly Tyr Ala Met Ile Lys Thr Phe

1 5 10 15

Lys

<210> 159

<211> 10

30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

Ile Asp Ser Cys Lys Arg Lys Asp Asn Ile

1 5 10

40

<210> 160

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

Val	Ala	Arg	Gln	Ser	Lys	Val	Ser	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Ile	10
1				5					10				15			
Ile	Glu	Gln	Ser	Phe	Pro	Tyr	Arg	Ile	Leu	Leu						
			20					25								

<210> 161

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Ser	Leu	Ser	Leu	Val	Val	Ile	Ala	Pro	Ala	Ala	Phe	Phe	Arg	Arg	Gln	
1				5					10				15			
Leu	Gly	Gln	Gly	Asp	Leu	Asn	Gly									30
				20												

<210> 162

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 162

Met Cys Cys Phe Ala Cys Leu  
 1 5

<210> 163

<211> 92

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

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

20

30

<210> 164

<211> 78

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

Leu Ile Phe Val Phe Leu Val Glu Thr Gly Phe His His Val Gly Gln

1 5 10 15

Ala Ser Leu Lys Leu Leu Thr Leu Ser Asp Leu Pro Ala Leu Ala Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Lys Phe Asp Arg Tyr Cys Ile Pro Phe Gly Ser Leu Gly Ile Asn

50 55 60

Phe Cys Leu Cys His Ser Ala Leu Tyr Ile Leu Lys Trp Arg

65 70 75

10

20

<210> 165

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

Gly Gly Leu Gly Arg Lys Ile Ala Arg Ile Pro Lys Pro Cys Asn Thr

1 5 10 15

His

30

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 166

Glu Phe Gln Ile His Tyr Ile

1 5

<210> 167

10

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

Arg Ala Ser Glu Gly Asn Ser Ile Val Asn Trp Val

1 5 10

20

<210> 168

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 168

Ser Val Arg Pro Lys Gly

1 5

<210> 169

40

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Asp Cys Thr Val Leu

1 5

10

<210> 170

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Thr Ser Ala Lys Val

1 5

20

<210> 171

<211> 57

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 171

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

40

Asn Ala His Lys Glu Met Glu Asp Ile

50

55

<210> 172

<211> 7

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 172

Ala Arg Glu Ile Thr Leu His

1

5

20

<210> 173

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

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

1

5

10

15

30

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

20

25

30

Phe

<210> 174

40

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

Asn Ile Lys His Ile Tyr Phe Glu Phe Glu Leu Phe Leu Asn Phe Val

1 5 10 15

Phe Ile Leu

10

<210> 175

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 175

Ile Lys Cys Lys Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys

1 5 10

<210> 176

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 176

Gly Thr Pro Leu Lys

1 5

40

<210> 177

<211> 9

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 177

10

Ala Cys Pro Ile Lys Thr Ser Val Ile

1

5

<210> 178

<211> 13

<212> PRT

20

<213> **Homo sapiens**

<400> 178

Phe Phe Lys Lys Asp Thr Leu His Lys Glu Ser Phe Ile

1

5

10

30

<210> 179

<211> 39

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 179

Lys Val Leu Ser Cys Ser Thr Phe Lys Val Leu Ile His Ser Cys Ile

1

5

10

15

40

Thr Glu Ser Ser Phe Glu Pro Phe Leu Gly Arg Glu Ala Cys Leu Ser  
                   20                                  25                                  30  
 Ser Ser Val Trp Pro Ser Lys  
                   35

<210> 18010  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 180  
 Leu Leu His Trp Asn Gln Phe Phe Ser Leu Leu Lys  
   1                                  5                                  1020

<210> 181  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens30

<400> 181  
 Ile Leu Cys His Lys Asn Lys Arg  
   1                                  5

<210> 18240  
 <211> 12  
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

Arg Ala Lys Leu Met Leu Thr Ile Phe Ser Leu Leu  
 1                    5                    10

10

<210> 183

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Leu Cys Gln Gln Val Phe Ile Asn Thr Tyr Tyr Gly Lys Val Thr Val  
 1                    5                    10                    15  
 Val Gly Ile Glu Asn Tyr Ile Ile Phe Lys Ala Val Phe Val Pro Arg  
                   20                    25                    30  
 Trp Thr His His  
                   35

20

30

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

Gln Arg Leu Gly Ser Leu Glu Gly Ile Gly  
 1                    5                    10

40

<210> 185

<211> 34

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

10

<400> 185

Glu Asn Gly Lys Met Glu Try Arg Arg Val Val Lys Val Leu Ser Val

1

5

10

15

Ser Asp Phe Val Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Cys Leu Gly Ala Tyr Cys

20

25

30

Val Ser

20

<210> 186

<211> 11

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 186

30

Glu Val Lys Gly Ile Cys Lys Val Ser Tyr Lys

1

5

10

<210> 187

<211> 13

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

40

<400> 187

Pro Ile Asn Leu Leu Thr Thr Val Leu Asn Met Gln Arg

1                    5                    10

<210> 188

10

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

Lys Pro Ser Ile Thr Ala Thr Gln Arg Glu Leu Val Leu Gly Asp Val

1                    5                    10                    15

20

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

20                    25                    30

<210> 189

<211> 20

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 189

Glu Val Val Thr Glu Met Arg Leu Phe Tyr Leu Phe Glu Tyr Arg Ser

1                    5                    10                    15

Leu Val Leu Ser

20

40

<210> 190

<211> 19

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 190

Arg	Ser	Phe	Leu	Phe	Phe	Cys	Leu	Phe	Val	Cys	Phe	Gly	Ser	Leu	Val	10
1				5					10					15		
Ile	Leu	Leu														

<210> 191

<211> 32

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 191

His	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	Lys	Glu	Arg	Lys	Pro	Thr	Glu	Met	Phe	
1				5					10					15		
Ala	Leu	Thr	Asn	Ile	Leu	Ile	Ser	Ser	Leu	Gly	Phe	Phe	Phe	Pro	Phe	
			20						25					30		30

<210> 192

<211> 6

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 192

40

Leu Leu Tyr Ala Thr Thr

1 5

<210> 193

<211> 37

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 193

Val Ile Phe Leu Lys Lys His Asn Val Ile Glu Ser Ile Ile Glu Lys

1 5 10 15

Asp His Ser His Ile Glu Phe Val Lys Ala Lys Glu Ile Glu Gly Ser

20 25 30

20

Asp Ile Phe Ile Leu

35

<210> 194

<211> 53

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 194

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

1 5 10 15

Val Ser Asp Tyr Phe Val Phe Thr Val Arg Val Ser Ser Leu Glu Met

20 25 30

40

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

35 40 45  
 Ile Leu Ile Ser Ser  
 50

<210> 195

<211> 40

10

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 195

Leu Asp Glu Phe Lys His Ile Phe Arg Ser Val Thr Val Thr Ala Asn  
 1 5 10 15  
 Arg Thr Asp Asn Ile Ser Phe Lys Pro Ile Ile Ser Arg Val Lys Ile  
 20 25 30  
 Lys Ile Ile Val Lys Val Arg Leu  
 35 40

20

<210> 196

<211> 12

30

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 196

Asn Tyr Ala Ile Leu Thr Phe Lys Ser Val Ile Thr  
 1 5 10

40

<210> 197

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

His Gln Asn Val Met

1 5

10

<210> 198

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 198

Ile Met Ala Ser Glu Asn Ile Phe Gly Asn Ser Gln Ile Thr Phe Leu

1 5 10 15

Thr Thr Leu Phe Ala Glu

20

30

<210> 199

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

Leu Ser Glu Cys Ser Val Gly

40

1

5

<210> 200

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 200

Met Cys Phe Cys Leu Asn Lys Ala Phe Gly Ile Cys Leu Asn Tyr Thr

1

5

10

15

Ser

20

<210> 201

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

Glu Val Glu Ile Leu Gly Ser Ser Leu Leu Cys Phe Ser Phe Val Ile

1

5

10

15

Phe Glu Met Asn Val

20

30

<210> 202

<211> 21

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 202

Phe Thr Glu Pro Val Gly His Phe Phe Leu Met Ser Leu Ser Pro Val

1

5

10

15

Ser Lys Pro Glu Leu

20

10

<210> 203

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 203

Ile Asn Tyr Gln Lys Leu Ala

1

5

<210> 204

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 204

Asn Phe Ile Leu Lys Gln Phe Ala Asn Ile

1

5

10

40

<210> 205

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 205

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

1

5

10

10

<210> 206

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 206

Glu Cys Asn Gln Cys Leu Leu

1

5

<210> 207

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 207

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

1

5

10

15

40

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



<210> 210

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 210

Gln Asp Asn Leu Lys Phe Leu

1

5

<210> 211

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 211

Tyr Leu Ala Leu Cys

1

5

30

<210> 212

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

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

40

1                    5                    10                    15

Tyr Pro

⟨210⟩ 213

⟨211⟩ 9

⟨212⟩ PRT 10

⟨213⟩ Homo sapiens

⟨400⟩ 213

His Leu Leu Arg Phe Ser Gly Asp Ser

1                    5

20

⟨210⟩ 214

⟨211⟩ 36

⟨212⟩ PRT

⟨213⟩ Homo sapiens

⟨400⟩ 214

Met Asp Arg Cys Ala Val Leu Pro Ala Cys Arg Ile Gln Pro Ser Leu 30

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

Cys Thr Arg Ala

35

40

⟨210⟩ 215

<211> 18

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 215

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

1

5

10

15

10

Phe Phe

<210> 216

<211> 36

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 216

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Gln Pro Leu Asp

35

30

<210> 217

<211> 11

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

40

<400> 217

Leu Gly Leu Gln Ala Arg Ala Thr Met Pro Ser  
 1                    5                    10

<210> 218

<211> 14

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 218

Arg Arg Gly Phe Thr Met Leu Ala Arg Leu Val Ser Asn Ser  
 1                    5                    10

20

<210> 219

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

30

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

<210> 220

<211> 20

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 220

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

1 5 10 15

Pro Leu Asp Leu

20

10

<210> 221

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 221

Glu Leu Ile Phe Ala Ser Val Thr Gln Leu Cys Ile Phe

1 5 10

20

<210> 222

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 222

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

1 5 10 15

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

20 25 30

40

Gly Gln Val Lys Glu Thr Val Leu

35

40

<210> 223

<211> 9

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

10

<400> 223

Thr Gly Tyr Asn Ser Leu Val Leu Asn

1

5

<210> 224

20

<211> 5

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 224

Tyr Ile Leu Asn Leu

1

5

30

<210> 225

<211> 7

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

40

<400> 225

Asp Pro Lys Val Asp Lys Gln

1 5

<210> 226

<211> 19

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 226

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

1 5 10 15

Gln Tyr His

20

<210> 227

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 227

30

Phe Leu Phe Leu Pro Val Ala Pro Phe

1 5

<210> 228

<211> 53

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 228

Val Thr Leu Leu Ser Ser Phe Gln Cys Gly Ile Cys His Trp Phe Phe  
 1                    5                    10                    15  
 Thr Met Ala Ser Ser Leu Lys Ser Leu Leu His Cys Tyr Leu Gln Val  
                   20                    25                    30  
 Met Pro Ile Arg Arg Trp Lys Ile Ser Glu Thr Ile Lys Ala Leu Ala  
                   35                    40                    45  
 Ser Arg Gln Glu Lys  
                   50

10

<210> 229

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 229

Arg Cys Ile Lys Phe Gln Val Ser Phe Cys  
 1                    5                    10

30

<210> 230

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 230

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

40



<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 233

Lys Arg His Cys Asn Glu Ala His His

1

5

10

<210> 234

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 234

20

Ser Glu His Ala Gln Leu Lys Pro Val

1

5

<210> 235

<211> 31

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 235

Tyr Arg Ile Arg Lys Ser Asp Phe Ser Lys Lys Ile Leu Tyr Ile Lys

1

5

10

15

Asn Pro Ser Tyr Lys Lys Phe Phe Leu Val Val His Leu Lys Phe

20

25

30

40

<210> 236

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 236

10

Leu Arg Val Pro Leu Ser Pro Phe

1

5

<210> 237

<211> 25

<212> PRT

20

<213> Homo sapiens

<400> 237

Ala Gly Arg His Val Cys His Leu Ala Cys Gly Pro Val Ser Asp Tyr

1

5

10

15

Tyr Ile Gly Ile Ser Phe Ser Val Phe

20

25

30

<210> 238

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 238

Asn Lys Phe Tyr Ala Ile Arg Ile Lys Asp Lys Glu Gln Asn

1 5 10

<210> 239

<211> 46

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 239

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

1 5 10 15

Ile Met Gly Lys Ser Leu Trp Leu Ala Leu Lys Ile Thr Ser Ser Leu

20 25 30

20

Lys Gln Tyr Leu Ser Pro Asp Gly Leu Ile Thr Ser Lys Asp

35 40 45

<210> 240

<211> 5

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 240

Val His Trp Lys Ala

1 5

40

<210> 241

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 241

Gly Glu Arg Met Gly Arg Trp Ser Gly Gly Gly Leu Leu Lys Cys Cys

1

5

10

15

10

Gln

<210> 242

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 242

Val Ile Leu Ser Thr

1

5

<210> 243

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 243

Ile Met Val His Val Trp Gly His Ile Val Phe His Lys Lys

1

5

10

40

<210> 244

<211> 5

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 244

10

Lys Val Phe Ala Lys

1 5

<210> 245

<211> 5

<212> PRT

20

<213> **Homo sapiens**

<400> 245

Ala Thr Asn Asp Pro

1 5

30

<210> 246

<211> 45

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 246

40

Gln Gln Ser Leu Ile Cys Lys Asp Glu Asn Gln Ala Leu Leu Leu Pro

1 5 10 15

Lys Gly Asn Trp Cys Leu Val Met Cys Arg Trp Gly Cys Trp Leu Arg  
                   20                  25                  30  
 Glu Leu Leu Gln Val Phe Ser Leu Arg Phe His Arg Arg  
                   35                  40                  45

<210> 247 10  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 247  
 Asp Cys Phe Ile Phe Leu Asn Thr Asp Leu Leu Ser  
   1                  5                  10 20

<210> 248  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens 30

<400> 248  
 Val Ser Ser Glu Asp Gly Ser Asn Lys Gly Val Phe Cys Phe Phe Val  
   1                  5                  10                  15  
 Cys Leu Phe Val Leu Ala Pro  
                   20

40  
 <210> 249

<211> 21

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 249

Tyr Ser Ser Asp Ile Tyr Phe Tyr Tyr Ser Ser Lys Lys Gly Asn Gln

1

5

10

15

10

Leu Lys Cys Leu Leu

20

<210> 250

<211> 31

<212> PRT

20

<213> *Homo sapiens*

<400> 250

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

1

5

10

15

Ser Asn Lys Arg Thr Asn Val Asn Tyr Cys Met Leu Gln Leu Lys

20

25

30

30

<210> 251

<211> 19

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

40

<400> 251

Arg Ser Thr Met Ser Leu Lys Val Leu Leu Lys Arg Ile Ile Val Thr  
 1 5 10 15  
 Leu Asn Leu

<210> 252

<211> 48

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 252

Arg Pro Lys Lys Leu Lys Gly Val Ile Phe Ser Phe Tyr Asp Ile His  
 1 5 10 15  
 Ile Ser Lys Phe Cys Val Gln Glu Tyr Gln Ala Glu Cys Phe Thr His  
 20 25 30  
 Gly Asn Arg Phe Gln Ile Thr Leu Phe Leu Leu Leu Glu Ser Gln Val  
 35 40 45

20

<210> 253

<211> 10

30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 253

His Leu Asn Gln Phe Phe Ser His Tyr Thr  
 1 5 10

40

<210> 254

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 254

Arg Leu Leu Ile Phe

1 5

10

<210> 255

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 255

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

1 5 10

<210> 256

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 256

Gln Pro Ile Gly Leu Ile Ile Leu Ala Ser Asn Gln

1 5 10

40

<210> 257

<211> 5

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 257

10

Tyr Pro Gly Leu Lys

1 5

<210> 258

<211> 9

<212> PRT

20

<213> **Homo sapiens**

<400> 258

Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Leu Tyr

1 5

30

<210> 259

<211> 11

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 259

40

Leu Asp Ile Lys Met Leu Cys Asn Tyr His Lys

1 5 10

<210> 260

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 260

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Leu Trp Val Glu Cys Val Phe Ala

35 40

20

<210> 261

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 261

Ile Lys Leu Leu Val Phe Val

1 5

<210> 262

<211> 9

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 262

Ile Thr Leu Leu Glu Lys Trp Lys Phe

1

5

10

<210> 263

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 263

Asp His Leu Cys Phe Val Ser Val Leu

1

5

20

<210> 264

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 264

Met Phe Ser Leu Leu Ser Gln Leu Val Ile Ser Ser Ser Cys Arg

1

5

10

15

<210> 265

<211> 6

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 265

Val Ser Leu Asn Cys Glu

1 5

10

<210> 266

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 266

20

Ile Thr Lys Asn Leu Leu Arg Ile Ser Phe

1 5 10

<210> 267

<211> 12

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 267

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

1 5 10

40

<210> 268

<211> 18

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 268

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

1

5

10

15

10

His Phe

<210> 269

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 269

Cys Gln Asn Phe Ile His Tyr Cys

1

5

<210> 270

<211> 49

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 270

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

1

5

10

15

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

20

25

30

40

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

35

40

45

Leu

<210> 271

<211> 8

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 271

Glu Val Tyr Arg Val Cys Asn Asp

1

5

20

<210> 272

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 272

30

Leu Gln Lys Lys Gly

1

5

<210> 273

<211> 10

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

Tyr Leu Arg Ser Val Ser Ser Lys Thr Ile  
 1                      5                      10

<210> 274

10

<211> 46

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

Ser Phe Cys Asn Ile Trp Leu Ser Val Asn Tyr Arg Ala Lys Phe Pro  
 1                      5                      10                      15  
 Leu Gln Asn Pro Phe Met Asn Ser Lys Leu Glu Ser Ile Pro Ser Gly  
                     20                      25                      30  
 Tyr Ser Thr Cys Cys Val Phe Gln Glu Thr Val Arg Pro Gly  
                     35                      40                      45

20

<210> 275

30

<211> 75

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

Phe Glu Trp Ile Asp Val Leu Phe Cys Leu Leu Val Glu Phe Ser Pro  
 1                      5                      10                      15  
 Val Phe Gly Leu Ser Leu Ser Leu Pro Pro Pro Pro Leu Pro Leu Ser

40

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

10

<210> 276

<211> 46

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 276

Leu Gln Leu Pro Pro Pro Val Phe Thr Arg Val Phe Cys Leu Ser Leu  
 1 5 10 15  
 Trp Ile Ser Trp Asp Tyr Arg His Val Pro Pro Cys Leu Ala Asn Phe  
 20 25 30  
 Cys Val Phe Ser Arg Asp Gly Val Ser Pro Cys Trp Pro Gly  
 35 40 45

30

<210> 277

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 277

Ser Gln Thr Pro Asp Leu Lys

1 5

<210> 278

<211> 25

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 278

Ser Ala Arg Leu Gly Leu Pro Lys Cys Trp Asp Tyr Arg His Glu Ser

1 5 10 15

Pro Cys Pro Ala Gln Thr Tyr Gln Ile

20 25

20

<210> 279

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 279

Gln Val Leu Tyr Thr Leu Trp Ile Phe Arg Asn

1 5 10

<210> 280

<211> 31

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 280

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

1 5 10 15

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

20 25 30

10

<210> 281

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 281

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

1 5 10

<210> 282

<211> 55

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 282

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

1 5 10 15

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

20 25 30

40

Leu Tyr Ser Thr Leu Asn Val Cys Lys Gly Leu Asp Val Ile Ser Ile  
                   35                                  40                                  45  
 Thr Ser Phe Tyr Phe Cys Gln  
           50  55

<210> 28310  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 283  
 Leu Pro Phe Arg Leu His Cys Cys Pro Leu Ser Ser Val Ala Ser Val20  
   1                  5                                  10                                  15  
 Ile Gly Phe Ser Leu Trp Gln Val His  
                           20                                  25

<210> 284  
 <211> 9  
 <212> PRT30  
 <213> Homo sapiens

<400> 284  
 Lys Ala Cys Ser Ile Val Ile Phe Lys40  
   1                          5

<210> 285

<211> 11

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 285

Gly Asp Gly Arg Tyr Leu Arg Gln Leu Arg Leu

1

5

10

10

<210> 286

<211> 22

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 286

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

1

5

10

15

Ala Arg Leu Glu Cys Val

20

30

<210> 287

<211> 25

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 287

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

1

5

10

15

40

Val Leu Lys Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu

20

25

<210> 288

<211> 9

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 288

Phe Cys Ile Tyr Pro Leu Asn Lys Met

1

5

20

<210> 289

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 289

Ile Gln Lys Lys Lys Lys Lys

1

5

30

<210> 290

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 290

Leu Ile Cys Glu Val Ser His  
 1 5

<210> 291

<211> 10

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 291

Ser Leu Ser Pro Ser Val Cys Val Phe Leu  
 1 5 10

20

<210> 292

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 292

Ser Thr Cys Val His Thr His Thr Gln Ile Tyr  
 1 5 10

30

<210> 293

<211> 67

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 293

Ile Ser Lys Thr Lys Ile Lys Asn Lys Glu Val Ile Phe Ser Lys Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Gly Ile Asn Phe Cys Leu Cys His Ser Ala Leu Tyr Ile Leu

50 55 60

Lys Trp Arg

65

10

20

<210> 294

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 294

Gly Gly Leu Gly Arg Lys Ile Ala Arg Ile Pro Lys Pro Cys Asn Thr

1 5 10 15

His

30

<210> 295

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 295

Glu Phe Gln Ile His Tyr Ile

1 5

<210> 296

10

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 296

Arg Ala Ser Glu Gly Asn Ser Ile Val Asn Trp Val

1 5 10

20

<210> 297

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 297

Ser Val Arg Pro Lys Gly

1 5

<210> 298

40

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 298

Asp Cys Gln Tyr Ser Lys Arg Leu Gln Arg Ser Arg Cys Tyr Gln Tyr

1 5 10 15

His

10

<210> 299

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 299

20

Phe Leu Phe Leu Pro Val Ala Pro Phe

1 5

<210> 300

<211> 53

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 300

Val Thr Leu Leu Ser Ser Phe Gln Cys Gly Ile Cys His Trp Phe Phe

1 5 10 15

Thr Met Ala Ser Ser Leu Lys Ser Leu Leu His Cys Tyr Leu Gln Val

20 25 30

40

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

35  
 Ser Arg Gln Glu Lys  
 50

40

45

<210> 301

<211> 10

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 301

Arg Cys Ile Lys Phe Gln Val Ser Phe Cys  
 1 5 10

20

<210> 302

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 302

30

Met Cys Leu Ala Thr Leu Ile Tyr Gly Gly Phe Trp Phe Phe Pro Ile  
 1 5 10 15

Val Leu Cys Met  
 20

<210> 303

40

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 303

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

1 5 10 15

Leu Ile Leu Tyr Leu Ser Phe Glu

20

10

<210> 304

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 304

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

1 5 10

<210> 305

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 305

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

1 5 10 15

Val Ser Phe Tyr Lys Ala His Val Tyr Thr His Thr His Lys Tyr Thr

40

	20	25	30	
Glu Ser				
<210> 306				
<211> 12				
<212> PRT				10
<213> Homo sapiens				
<400> 306				
Thr Glu Tyr Gln Lys Pro Lys Ser Arg Thr Lys Lys				
1	5	10		
				20
<210> 307				
<211> 17				
<212> PRT				
<213> Homo sapiens				
<400> 307				
Tyr Phe Pro Asn Lys His Gly Phe Pro Pro Lys Val Leu Gly Leu Gln				
1	5	10	15	
Ala				30
<210> 308				
<211> 20				
<212> PRT				40
<213> Homo sapiens				

<400> 308

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

1 5 10 15

Pro Leu Asp Leu

20

10

<210> 309

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 309

20

Glu Leu Ile Phe Ala Ser Val Thr Gln Leu Cys Ile Phe

1 5 10

<210> 310

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 310

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

1 5 10 15

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

20 25 30

40

Gly Gln Val Lys Glu Thr Val Leu

35

40

<210> 311

<211> 9

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

10

<400> 311

Thr Gly Tyr Asn Ser Leu Val Leu Asn

1

5

<210> 312

20

<211> 5

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 312

Tyr Ile Leu Asn Leu

1

5

30

<210> 313

<211> 7

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

40

<400> 313

Asp Pro Lys Val Asp Lys Gln

1 5

<210> 314

<211> 25

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 314

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ser Phe Tyr Phe Cys Gln

20 25

20

<210> 315

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 315

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

1 5 10 15

Ile Gly Phe Ser Leu Trp Gln Val His

20 25

40

<210> 316

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 316

Lys Ala Cys Ser Ile Val Ile Phe Lys

1

5

10

<210> 317

<211> 11

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 317

Gly Asp Gly Arg Tyr Leu Arg Gln Leu Arg Leu

1

5

10

<210> 318

<211> 22

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 318

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

1

5

10

15

Ala Arg Leu Glu Cys Val

40

20

<210> 319

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 319

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

1

5

10

15

Val Leu Lys Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu

20

25

20

<210> 320

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 320

Phe Cys Ile Tyr Pro Leu Asn Lys Met

1

5

30

<210> 321

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 321

Ile Gln Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys  
1 5

<210> 322

<211> 78

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 322

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

20

30

<210> 323

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 323

Gln Val Leu Tyr Thr Leu Trp Ile Phe Arg Asn

1                      5                      10

<210> 324

<211> 31

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 324

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

1                      5                      10                      15

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

                    20                      25                      30                      20

<210> 325

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 325

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

1                      5                      10

<210> 326

<211> 36

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 326

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

1 5 10 15

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

20 25 30

10

Leu Ser Val Leu

35

<210> 327

<211> 5

<212> PRT

20

<213> Homo sapiens

<400> 327

Thr Ser Ala Lys Val

1 5

30

<210> 328

<211> 57

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 328

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

1 5 10 15

40

Gly Tyr Ile Val Val Leu Phe Pro Val Trp His Leu Ser Leu Val Phe  
                          20                          25                          30  
His Tyr Gly Lys Phe Ile Lys Lys Leu Ala Pro Leu Leu Ser Ser Ser  
                          35                          40                          45  
Asn Ala His Lys Glu Met Glu Asp Ile  
                          50                          55

10

<210> 329  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 329  
Ala Arg Glu Ile Thr Leu His  
  1                          5

20

<210> 330  
<211> 33  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

30

<400> 330  
Ile Ser Ser Phe Phe Leu Leu Asp Leu Asn Val Ser Ser His Ser Asn  
  1                          5                          10                          15  
Leu Trp Gly Leu Leu Val Phe Ser Tyr Cys Thr Leu Tyr Val Glu Leu  
                          20                          25                          30  
Phe

40

<210> 331

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 331

Asn Ile Lys His Ile Tyr Phe Glu Phe Glu Leu Phe Leu Asn Phe Val

1

5

10

15

Phe Ile Leu

<210> 332

20

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 332

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

1

5

10

30

<210> 333

<211> 63

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 333

Lys Lys Ser Cys Leu Leu Phe Val Leu Gly Trp Ser Cys Arg Gly His  
 1 5 10 15  
 Gly Pro Ser His His Lys Trp Pro Arg Ala Cys Cys Gly Arg Glu Ala  
 20 25 30  
 Ser Pro Val Gly Pro Gly His Leu Thr Ser Ala Cys His Ser Gly Ser  
 35 40 45  
 Trp Ala Leu Leu Pro Pro Glu Cys Ser Cys Asn Ala Pro Phe Ala 10  
 50 55 60

<210> 334

<211> 49

<212> PRT

<213> Homo sapiens 20

<400> 334

Ser Ser Arg Pro Cys Arg Gln Gly Pro Glu His Leu Phe Leu Pro Ser  
 1 5 10 15  
 Leu Ala Ser Glu Val Leu Arg Gly Asn Ser Pro Thr Leu Pro Pro Gln  
 20 25 30  
 Ser Ala Val Thr Gly Glu Ser Leu Gly Pro Gln Gln Gly Arg Pro Gly 30  
 35 40 45  
 Gly

<210> 335

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens 40

<400> 335

Asp Leu Gly Gly Ser Trp Pro Arg Ser Gly Arg Pro Val Trp Ser Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Leu His Leu Asn Arg Pro Arg Thr Gly Asp Leu Pro Arg Ala Gly Cys  
                   20                    25                    30

10

<210> 336

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 336

Cys Pro His Arg Ala Pro Arg Arg Cys Leu Leu Pro Gly Ala Thr Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Arg

20

<210> 337

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 337

Thr Ala Ala Gly Gln Pro Val Pro Gly Glu His Arg Gln Lys His Cys  
 1                    5                    10                    15  
 Arg Arg His His Arg Gly Gly Leu His Arg His

40

20

25

<210> 338

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 338

Pro Gly His Ala Gly Gly Cys Pro Gly Ala Arg His Thr Gly His Pro  
 1                    5                    10                    15

<210> 339

<211> 81

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 339

Gly Ala Ala Val Gln Cys Arg Cys Pro Leu Val Arg Gly Arg Val Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Ala Ala Ala Ala Ala Gly Asp Ala Arg Glu Gln Ala Glu Gly Ser Gly  
                   20                    25                    30  
 Gln Gly Pro Gly Pro His Ser Leu Pro Ala His Asp His Arg Gly Val  
                   35                    40                    45  
 Arg Cys Arg Ser Arg Thr Val Gly His Pro Gly Gly Pro Arg Gly Gly  
                   50                    55                    60  
 Gln Pro Leu Pro Ala Leu His Arg Gln Pro Gln Ala Thr Ser Gly Val  
 65                    70                    75                    80  
 His

30

40

<210> 340

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 340

Pro Ala Pro Leu Leu Pro Ala Trp Glu Gly Val Gln His Gln Pro Leu

1 5 10 15

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

20 25

20

<210> 341

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 341

Pro His Gln Val Leu Ser Gln Gln Ala His Leu Arg Gly Gly Ile Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Tyr Ser His Arg

35

30

40

<210> 342



<210> 343

<211> 102

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 343

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

20

30

<210> 344

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 344

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

<210> 345

<211> 85

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

20

30

40

<400> 345

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

10

20

<210> 346

<211> 46

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 346

Glu	Gly	Thr	Pro	Gln	Leu	Ser	Arg	Pro	Ser	Gln	Arg	Ser	Gln	Gly	Ser
1				5					10					15	
Leu	Trp	Ala	His	Asn	Arg	Ala	Gly	Leu	Val	Ala	Glu	Thr	Leu	Val	Ala
			20					25					30		
Pro	Gly	His	Ala	Gln	Glu	Gly	Pro	Cys	Gly	Gln	Gly	Cys	Ile		
		35					40					45			

40

<210> 347

<211> 323

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 347

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

10

20

30

40

Gln Val Glu Ser Arg Trp Gly Tyr Ser Gly Thr Ser Asp Arg Ile Arg  
180 185 190

Phe Ser Val Asn Lys Arg Ile Phe Val Val Gly Phe Gly Leu Tyr Gly  
195 200 205

Ser Ile His Gly Pro Thr Asp Tyr Gln Val Asn Ile Gln Ile Ile His  
210 215 220

Thr Asp Ser Asn Thr Val Leu Gly Gln Asn Asp Thr Gly Phe Ser Cys  
225 230 235 240

Asp Gly Ser Ala Ser Thr Phe Arg Val Met Phe Lys Glu Pro Val Glu  
245 250 255

Val Leu Pro Asn Val Asn Tyr Thr Ala Cys Ala Thr Leu Lys Gly Pro  
260 265 270

Asp Ser His Tyr Gly Thr Lys Gly Leu Arg Lys Val Thr His Glu Ser  
275 280 285

Pro Thr Thr Gly Ala Lys Thr Cys Phe Thr Phe Cys Tyr Ala Ala Gly  
290 295 300

Asn Asn Asn Gly Thr Ser Val Glu Asp Gly Gln Ile Pro Glu Val Ile  
305 310 315 320

Phe Tyr Thr

10

20

30

<210> 348

<211> 221

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 348

Ala Ala Arg His Arg His Arg Pro Pro Ser Val Gly Ile Ala Glu Pro  
1 5 10 15

40

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

10

20

30

40



1 5 10

<210> 351

<211> 72

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 351

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Gly Arg Pro Arg Pro Pro His Leu Cys Leu Pro Leu Gly Val Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gln Ala Leu Pro Thr Gly Thr

65 70

20

30

<210> 352

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 352

Ala Ser Phe Ser Ser Phe Leu Gly Leu

1 5

40

<210> 353

<211> 148

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 353

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

20

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

30

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

115 120 125

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

130 135 140

Ser Ser Cys Arg

145

40

<210> 354

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 354

10

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

1

5

10

15

Ala Ser Arg Ser

20

<210> 355

20

<211> 97

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 355

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

1

5

10

15

30

Thr Ala Arg Trp Ser Ala Ser Ser Cys Thr Ser Pro Ser Thr Pro Ser

20

25

30

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

35

40

45

Ser Ala Ala Ser Thr Ala Ser Ser Arg Trp Arg Val Ala Gly Ala Thr

50

55

60

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

65

70

75

80

40

Trp	Trp	Asp	Leu	Gly	Cys	Met	Asp	Pro	Ser	Thr	Gly	Pro	Pro	Thr	Thr
				85					90					95	

Lys

<210> 356

<211> 65

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 356

Thr	Ser	Arg	Leu	Phe	Thr	Pro	Ile	Ala	Thr	Pro	Ser	Trp	Ala	Arg	Thr
1				5					10					15	
Thr	Arg	Ala	Ser	Ala	Ala	Thr	Ala	Gln	Pro	Ala	Pro	Ser	Ala	Ser	Cys
			20					25					30		
Ser	Arg	Ser	Arg	Trp	Arg	Cys	Cys	Pro	Thr	Ser	Thr	Thr	Arg	Pro	Val
		35				40						45			
Pro	Arg	Ser	Arg	Ala	Gln	Thr	Pro	Thr	Thr	Ala	Pro	Lys	Ala	Cys	Ala
	50					55					60				

Arg

65

30

<210> 357

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 357

His Thr Ser Arg Pro Pro Arg Ala Pro Arg Pro Ala Ser Pro Phe Ala  
 1 5 10 15  
 Thr Arg Pro Gly Thr Thr Met Ala His Pro Trp Arg Thr Ala Arg Ser  
 20 25 30  
 Pro Arg Ser Ser Ser Thr Pro Arg Leu Pro Asp Thr Asp Thr Ala Leu  
 35 40 45  
 Pro Pro Trp Gly 10  
 50

<210> 358

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens 20

<400> 358

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

100  
 His Leu Arg Phe Pro Phe Leu Cys  
 115 120

105

110

<210> 359

<211> 68

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 359

Glu Pro Ala Trp Val Ala Leu Leu Pro Glu Pro Trp Val Pro Asp Leu  
 1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Phe Leu Ser Val Tyr Gln Asp Thr Gly Pro Thr Cys  
 20 25 30

20

His Val Pro Glu Ala Thr Gln Ala Gln Pro Ala Gly Arg Ser His Cys  
 35 40 45

Leu Asp Ala Gly Leu Ser Ser Ala His Ala Gly Phe Ser Val Gly Thr  
 50 55 60

Ala Pro Ala Gly  
 65

30

<210> 360

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 360

Pro Trp Pro Arg Trp

1 5

<210> 361

<211> 14

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 361

Ala Val Cys Ser Val Arg Ser His Pro Pro Asp Gly Pro Arg

1 5 10

20

<210> 362

<211> 53

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 362

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

1 5 10 15

30

Pro Lys Met Gly Leu Arg Pro Cys Ala Pro Glu Leu Pro Cys Arg Arg

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ile Leu Leu Pro

50

40

<210> 363

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 363

10

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Leu

20

<210> 364

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 364

30

Leu Leu Glu Pro Ala Ser Ser Pro Lys Pro Trp Glu Gly Cys Pro Pro

1

5

10

15

Gln Thr Met Pro Pro Asp Asp Phe Phe Lys

20

25

<210> 365

<211> 11

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 365

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

10

<210> 366

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 366

Ile Leu Phe Asn Thr Ser Phe  
1 5

20

<210> 367

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 367

Lys Asn Val Trp Lys Thr Asn Asp  
1 5

<210> 368

<211> 39

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 368

Ala Ser Arg Pro Met Val Ser Asn Gly Pro Arg Gln Phe Pro Gly Gln

1 5 10 15

Phe Tyr Cys Leu Gly Ser Trp Met Gly Phe Thr Ser Phe Phe Pro Arg

10

20 25 30

Thr Ser Gln Thr Glu Cys Glu

35

<210> 369

<211> 16

20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 369

Leu Asp Val Thr Glu Asn Asp Lys Lys Asp Cys Arg Gln Val Cys Lys

1 5 10 15

30

<210> 370

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 370

40

Val Ile Leu Ile Ala Tyr Lys Tyr Glu Ile Gln Ser Val Cys Lys Gly

1                    5                    10                    15  
 Val Phe Glu

<210> 371  
 <211> 30  
 <212> PRT 10  
 <213> Homo sapiens

<400> 371  
 Gly Trp Cys Glu Cys Pro Cys Asp Trp Lys His Arg Val Thr Gly Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Ile Ser Gly Ala Arg Glu Trp Gly Lys Val Arg Ser Val  
 20                    25                    30 20

<210> 372  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens 30

<400> 372  
 Met Phe Leu Ser Leu Cys  
 1                    5

<210> 373  
 <211> 47 40  
 <212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 373

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

1 5 10 15

Pro Pro Ala Ser Pro Asn Ala Leu Pro Thr Pro Leu His Thr Val Glu

20 25 30

10

Ala Val Asp Arg Ser Arg Arg Arg Asn Lys Gly His Pro His Ser

35 40 45

<210> 374

<211> 24

<212> PRT

20

<213> **Homo sapiens**

<400> 374

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

1 5 10 15

Ser Asp Ser Gly Ala Ala Gln Glu

20

30

<210> 375

<211> 46

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

40

<400> 375

Gly Cys Pro Leu Phe Leu Leu Arg Leu Leu Ser Thr Ala Ser Thr Val  
 1                    5                    10                    15  
 Trp Ser Gly Val Gly Arg Ala Phe Gly Glu Ala Gly Gly Ala Val Asp  
                   20                    25                    30  
 Pro Pro Asp Val Pro Ser Trp Glu Pro Ser Arg Thr Arg Tyr  
                   35                    40                    45

10

<210> 376

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 376

20

His Arg Leu Lys Asn Ile His Pro

1                    5

<210> 377

<211> 39

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 377

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

40

Asn Thr Pro Leu His Thr Leu

35

&lt;210&gt; 378

&lt;211&gt; 52

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

10

&lt;400&gt; 378

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

20

Glu Pro Arg Gln

50

&lt;210&gt; 379

&lt;211&gt; 24

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

30

&lt;400&gt; 379

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

1

5

10

15

Ala Gln His Tyr Pro His Ile Tyr

20

40

<210> 380

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 380

Met Ser Gly Thr Arg Thr

1

5

<210> 381

<211> 27

20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 381

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

1

5

10

15

Ser Gly Phe Leu Met Asp Leu Ile Lys Gly Pro

30

20

25

<210> 382

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 382

Leu Ser Leu Leu Pro Phe Leu His Thr Ala Cys Tyr Ile Lys Phe Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Arg Leu Met  
                   20

10

<210> 383

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 383

Val Thr Gly Ser Asp Pro Ile Cys Gln Ser Leu Pro Gly Pro His Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Asn Ser Val Leu Phe Asn Ala Phe Leu Ser Leu Pro Leu Pro Ser Gln  
                   20                    25                    30  
 Glu Ala Phe Ile Gly Lys Gly Leu Ser Gly Ser Pro His Pro Leu Pro  
                   35                    40                    45  
 Ile Pro Ser Phe  
                   50

20

30

<210> 384

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 384

Ala Arg Gly Gly Ala

1 5

<210> 385

<211> 34

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 384

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Thr Trp His Phe Ser Arg Thr Ser Trp Lys Ala Cys Ser

20 25 30

20

Gly Val

<210> 386

<211> 31

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 386

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

1 5 10 15

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

20 25 30

40

<210> 387

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 387

Gly	His	Gln	Gln	Tyr	Trp	Ala	Leu	Leu	Trp	Ala	Pro	Ala	Leu	Ala	Ser	10
1				5					10						15	
Met	Arg	Leu	Arg	His	Met	Leu	Cys	Pro	Thr	Trp	Arg	Arg	His			
			20						25						30	

<210> 388

<211> 75

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 388

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

<210> 389

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 389

10

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

1

5

10

15

Leu Leu Phe Lys Pro

20

<210> 390

20

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 390

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

1

5

10

15

30

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

20

25

30

Ile Pro Ala Ala Pro

35

<210> 391

40

<211> 64

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 391

Pro Pro Arg Val Leu Cys Gly Tyr Glu Cys Arg Gly Trp Gly Tyr Ala  
 1                    5                    10                    15  
 Arg Pro Gly Pro Ser Gln Ala Gly Pro Leu Asp Pro Asp Ala Thr Pro  
                   20                    25                    30  
 Ile His Cys His Val Arg Cys Pro Cys Pro Ile Ala Gly Thr Val Pro  
                   35                    40                    45  
 Cys Gly Arg Pro Ser Ala Leu Pro Ala Leu Leu Ser Arg Ala Ala Asp  
                   50                    55                    60

10

20

<210> 392

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 392

Ala Asp Gln Ala Thr Val Met Arg Leu Leu Pro Ser Gly Arg Leu Ala  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Met Ala Pro Gly Ala Pro Thr Leu Ala Pro Gly Cys Ser Leu Arg  
                   20                    25                    30  
 Thr Ile Ser Pro Ala Leu Trp Arg  
                   35                    40

30

40

<210> 393

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 393

Gln Gln Pro Gly Asp Leu Ser Ser Ala Leu His Gly Pro Gln His Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Pro Gly Ala Glu  
                   20

10

<210> 394

<211> 238

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 394

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

20

30

40

Pro Gly Thr Ser Glu Pro Leu Pro Leu His Phe Trp Cys Ala Ser Glu  
                   100                                  105                                  110  
 Ser Arg Ser Ala Cys Trp Arg Arg Leu Trp Pro Arg Pro Pro Gly Arg  
                   115                                  120                                  125  
 Phe Leu Arg Met Gly Ser Thr Arg Gly Ala Glu Pro Gly Thr Lys Trp  
                   130                                  135                                  140  
 Thr Ala His Val Cys Cys His Glu Ala Trp Gln Gln His His Thr Pro  
 145                                  150                                  155                                  160  
 Leu Cys Gly Val Leu Leu Ala Gly Gly Gln Arg Arg Ala Leu Ser Ser  
                   165                                  170                                  175  
 Pro Ala Thr Ala Ala Ala His Ser Arg Leu Leu Pro Gly His Ile Ala  
                   180                                  185                                  190  
 His Trp Pro Gly His Ala Pro Val Leu Trp Gln Pro Leu Val Pro Asp  
                   195                                  200                                  205  
 Asn Phe His Pro Asp Ser Gly Pro Cys Arg Leu Gly Ala Thr Thr Arg  
                   210                                  215                                  220  
 Ser Pro Ser Gln Ala Phe Leu Pro Leu Pro Ser Ala Ala Leu  
 225                                  230                                  235

10

20

<210> 395

<211> 35

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 395

Gln Val Pro Cys Glu Lys Ser Trp Arg Ser Glu Gly Ser Gln Val Ile  
   1                                  5                                  10                                  15  
 Leu Trp Arg Leu Val Asp Glu Gly Val Pro Leu Gly Asp Val Lys Cys

40

	20	25	30	
Gly Phe Gly				
35				

<210> 396  
 <211> 19 10  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 396				
Gly Asn Ala Tyr His Pro Pro Pro Pro Thr Lys Phe Phe Gln Thr Lys				
1	5	10	15	
Glu Leu Arg				20

<210> 397  
 <211> 40  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens 30

<400> 397				
His Gln Tyr Leu Gly Leu Arg Asn Asn Pro Ile Leu Val Gly Gln Leu				
1	5	10	15	
Pro Ala Leu Ser Cys Met Asn Arg Val Asp Glu Ser Gly Val Trp Ala				
	20	25	30	
Thr Ser Gly Phe Pro Cys Leu Leu				
35	40			40

<210> 398

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 398

10

Ser Pro Ser Arg Ala Thr Gly Ala Gly

1

5

<210> 399

<211> 46

<212> PRT

20

<213> Homo sapiens

<400> 399

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

1

5

10

15

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

20

25

30

30

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

35

40

45

<210> 400

<211> 14

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 400

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

1 5 10

<210> 401

10

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 401

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

1 5 10 15

20

Glu Cys Ser Pro Trp Ala Leu Ala

20

<210> 402

<211> 20

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 402

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

1 5 10 15

Arg Tyr Pro Leu

20

40

<210> 403

<211> 28

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 403

10

Glu Val Pro Cys Phe Pro Leu Trp Gly Leu Pro Leu Pro Ser Ser Leu

1

5

10

15

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

20

25

<210> 404

20

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 404

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

1

5

10

15

30

<210> 405

<211> 6

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

40

<400> 405

Asp Leu Asn Lys Val Phe

1 5

<210> 406

<211> 16

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 406

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

1 5 10 15

20

<210> 407

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 407

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

1 5 10 15

30

Glu Leu Leu Asp Gln Trp

20

<210> 408

<211> 36

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 408

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

1 5 10 15

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

20 25 30

10

Ser Asp Trp Met

35

<210> 409

<211> 17

<212> PRT

20

<213> Homo sapiens

<400> 409

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

1 5 10 15

Glu

30

<210> 410

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 410

40

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

1                    5                    10                    15  
 Glu Gly Gly Val Ser Val Arg Val Ile Gly Asn Ile Val Ser Leu Gly  
                   20                    25                    30  
 Arg Lys Phe Arg Glu Leu Gly Asn Gly Val Lys  
                   35                    40

10

<210> 411  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 411  
 Gly Val Phe Lys Gly Glu Cys Phe  
   1                    5

20

<210> 412  
 <211> 61  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

30

<400> 412  
 Val Cys Ala Ser Asn Gly Phe Val Met Val Pro Arg Arg Gly His Leu  
   1                    5                    10                    15  
 Gly Asp Pro Arg Leu Leu Pro Pro Arg Arg Met Leu Ser Pro His His  
                   20                    25                    30  
 Ser Thr Leu Leu Arg Gln Leu Thr Gly Ala Ala Glu Glu Thr Arg Asp  
                   35                    40                    45

40

Ile Leu Thr Pro Glu Pro Leu Arg Gly Leu His Ser Pro  
 50 55 60

<210> 413

<211> 77

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 413

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

20

30

<210> 414

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 414

Leu Pro Lys Phe Ser Ser Gln

40

1

5

<210> 415

<211> 66

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

10

<400> 415

His Asp Val Ser Asn His Thr Asp Thr His Thr Thr Leu Ile Gln Thr  
 1 5 10 15

Leu Leu Cys Ile His Ser Glu Phe His Thr Tyr Met Arg Ser Lys Ser  
 20 25 30

Leu Ser Pro Phe Thr Tyr Thr Leu Ala Asp Ser Leu Phe Cys His Ser  
 35 40 45

20

Gln Ser His Pro Val Thr His Ile Gln Phe Gly Met Ser Leu Gly Arg  
 50 55 60

Lys Arg  
 65

30

<210> 416

<211> 23

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 416

Ser Pro Ser Arg Asn Gln Asp Asn Lys Ile Val Gln Glu Thr Ala Ser  
 1 5 10 15

40

Val His Tyr Ser Pro Leu Val

20

<210> 417

<211> 37

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 417

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

1

5

10

15

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

20

25

30

20

Ser Val Val Val Ser

35

<210> 418

<211> 17

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 418

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

1

5

10

15

Ile

40

<210> 419

<211> 5

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 419

Asn Ser Cys Gln Gly

1 5

10

<210> 420

<211> 17

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

20

<400> 420

Cys Lys Leu Leu Val Gln Ile Pro Ser Val Ser Pro Phe Leu Ala Leu

1 5 10 15

Ile

30

<210> 421

<211> 19

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 421

Ile Leu Cys Phe Ser Met Leu Phe Phe Leu Cys His Cys His Leu Arg

1 5 10 15

40

Lys Leu Leu

<210> 422

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 422

Glu Lys Val Phe Leu Ala His Pro Ile Pro Ser Gln Phe Pro Ala Ser

1

5

10

15

Asp Gly Ile Glu Gln Gly Val Gly Leu Ser Gln Thr Ala Gly Ala Ser

20

25

30

Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Ser Ala

35

40

20

<210> 423

<211> 101

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 423

Gly Pro Gly Ile Ser Gln Glu Pro Ala Gly Lys Pro Ala Ala Ala Cys

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

40

Glu Gly Ile Ser Ser Ile Gly Leu Cys Cys Gly His Leu His Trp His  
           50                          55                          60  
 Leu Cys Gly Ser Gly Ile Cys Cys Ala Gln Arg Gly Glu Asp Ile Lys  
       65                          70                          75                          80  
 Gly Leu Phe Ala Val Ala Thr Gln Gly Ala Arg Leu Ala Leu Gly Ala  
                                   85                          90                          95  
 Met Glu Glu Ala Gly  
                           100

10

<210> 424

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 424

Ala Ala Gln Pro Ser Gly Gly Asp Thr Leu Ser Gly Phe Pro Ser Cys  
       1                          5                          10                          15  
 His Pro Phe Ala Ile Ser Asn Phe Pro Ala Thr Phe Ile Leu Ala Ser  
                           20                          25                          30  
 Leu Pro Ala Asp Cys Gly Gln  
                           35

30

<210> 425

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 425

Phe Leu Ser Leu His Pro Gly Phe Leu Leu Pro Leu Pro Ser Ser Met  
 1                    5                    10                    15

Gly Leu Ala Pro Arg Leu Trp Leu Gln Gly Pro Pro Ala Pro Tyr Ser  
                   20                    25                    30

Ser Ser Pro Asp Cys Gly Val Gly Arg Cys Leu  
                   35                    40

10

<210> 426

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 426

Ser Ser Val Phe Ser Leu Ala Met Phe His Gly Phe Ser Phe Leu Gly  
 1                    5                    10                    15

Ala Gly Ser Ile Thr  
                   20

30

<210> 427

<211> 344

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 427

Phe Ser Pro Asn Val Leu Gln Ser Leu Leu Pro Leu Ser His Pro Gly  
 1                    5                    10                    15

40

Ser Cys Val Gly Met Ser Val Glu Asp Gly Gly Met Pro Gly Leu Gly	
20	25
Arg Pro Arg Gln Ala Arg Trp Thr Leu Met Leu Leu Leu Ser Thr Ala	
35	40
Met Tyr Gly Ala His Ala Pro Leu Leu Ala Leu Cys His Val Asp Gly	
50	55
Arg Val Pro Phe Arg Pro Ser Ser Ala Val Leu Leu Thr Glu Leu Thr	10
65	70
Lys Leu Leu Leu Cys Ala Phe Ser Leu Leu Val Gly Trp Gln Ala Trp	
85	90
Pro Gln Gly Pro Pro Pro Trp Arg Gln Ala Ala Pro Phe Ala Leu Ser	
100	105
Ala Leu Leu Tyr Gly Ala Asn Asn Asn Leu Val Ile Tyr Leu Gln Arg	20
115	120
Tyr Met Asp Pro Ser Thr Tyr Gln Val Leu Ser Asn Leu Lys Ile Gly	
130	135
Ser Thr Ala Val Leu Tyr Cys Leu Cys Leu Arg His Arg Leu Ser Val	
145	150
Arg Gln Gly Leu Ala Leu Leu Leu Leu Met Ala Ala Gly Ala Cys Tyr	
165	170
Ala Ala Gly Gly Leu Gln Val Pro Gly Asn Thr Leu Pro Ser Pro Pro	30
180	185
Pro Ala Ala Ala Ala Ser Pro Met Pro Leu His Ile Thr Pro Leu Gly	
195	200
Leu Leu Leu Leu Ile Leu Tyr Cys Leu Ile Ser Gly Leu Ser Ser Val	
210	215
Tyr Thr Glu Leu Leu Met Lys Arg Gln Arg Leu Pro Leu Ala Leu Gln	40
225	230
Asn Leu Phe Leu Tyr Thr Phe Gly Val Leu Leu Asn Leu Gly Leu His	

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

10

20

<210> 428

<211> 60

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 428

30

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

40

<210> 429

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 429

Ser Val Gly Leu Val Lys Glu Met Leu Thr Ile Pro His Pro Gln Pro

1

5

10

15

Ser Ser Ser Arg Leu Lys Asn

20

20

<210> 430

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 430

Gly Asn Ile Asn Thr

1

5

30

<210> 431

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 431

Glu Ile Thr Pro Ser Leu Leu Gly Ser Ser Leu Leu Cys Pro Ala  
 1                    5                    10                    15

<210> 432

<211> 39

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 432

Thr Glu Leu Met Lys Val Gly Cys Gly Gln Gln Val Ala Phe Leu Ala  
 1                    5                    10                    15  
 Tyr Phe Ser His Pro Ala Glu Pro Leu Glu Leu Ala Ser Pro Ala Gln  
                   20                    25                    30  
 Pro Trp Cys Met Thr Leu Pro  
                   35

20

<210> 433

<211> 25

30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 433

Gly Ile Leu Thr Leu Pro Leu Ser Cys Lys Lys Ala Gln Leu Pro Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Ile Ile Gln Pro Leu Pro Lys Pro Leu  
                   20                    25

40

<210> 434

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 434

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

Glu Gly Trp Ala

                  35

20

<210> 435

<211> 74

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 435

Leu Ile Ser Gly Asn Val Ala Pro Gly Pro Trp Leu Lys Pro Thr Leu

1                    5                    10                    15

Leu Thr Ser Leu Phe Thr Leu Arg Ala Val Leu Lys Pro Ala Thr His

                  20                    25                    30

Ser Glu Ala Pro Arg Arg Tyr His Ala Ser His Ser Gly Ala Cys Pro

                  35                    40                    45

40

Cys Leu Ala Val Ser Gln Leu Pro Thr Ala Trp Gly Ser Ser Ala Gln



<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 438

Phe Ile Gln His Ile Ile Leu Lys Glu Arg Val Glu Asn

1                    5                    10

10

<210> 439

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 439

20

Trp Thr Glu Ala Val Ser Trp Thr Ile Leu Leu Ser Trp Phe Leu Asp

1                    5                    10                    15

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

20                    25

<210> 440

30

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 440

Val Thr Gly Cys Asp

1                    5

40

<210> 441

<211> 8

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 441

10

Gln Lys Arg Leu Ser Ala Ser Val

1

5

<210> 442

<211> 10

<212> PRT

20

<213> **Homo sapiens**

<400> 442

Val Asn Gly Leu Ser Asp Phe Asp Arg Ile

1

5

10

30

<210> 443

<211> 9

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 443

Asn Ser Glu Cys Met Gln Arg Ser Val

1

5

40

<210> 444

<211> 13

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

10

<400> 444

Leu Glu Thr Ser Cys His Trp Glu Glu Asn Phe Gly Ser

1

5

10

<210> 445

<211> 18

20

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 445

Ser Glu Glu Cys Leu Arg Val Asn Val Phe Glu Ser Val Leu Val Thr

1

5

10

15

Gly Ser

30

<210> 446

<211> 27

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

40

<400> 446

Trp Phe Pro Gly Gly Asp Ile Trp Gly Ile His Gly Ser Ser Arg Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Glu Cys Ser Pro His Thr Thr Pro His Cys  
 20 25

<210> 447

10

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 447

Gln Glu Pro Gln Lys Lys Gln Gly Thr Ser Ser Leu Leu Ser Arg Ser  
 1 5 10 15  
 Val Val Phe Thr Leu Leu Asp Leu Phe Ser Ser Gly Glu Lys Arg Leu  
 20 25 30

20

Trp Ser Gly Ser Gly Val Arg Met Ser Leu Val Ser Ser Ala Ala Pro  
 35 40 45  
 Val Asn Cys Leu Asn Ser Val Glu Trp Cys Gly Glu Ser Ile Arg Arg  
 50 55 60

Gly Gly Arg Ser Arg Gly Ser Pro Arg Cys Pro Leu Leu Gly Thr Ile  
 65 70 75 80  
 Thr Asn Pro Leu Leu Ala Gln Thr Gln Lys His Ser Pro Leu Asn Thr  
 85 90 95

30

Pro His Phe Thr Pro Phe Pro Ser Ser Arg Asn Phe Leu Pro Ser Asp  
 100 105 110  
 Thr Met Phe Pro Ile Thr Arg Thr Leu Thr Pro Pro Ser Phe Lys His  
 115 120 125

40

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

130                      135                      140  
 Ser Val His Leu Leu Thr His Leu Pro Thr Val Phe Phe Val Ile Leu  
 145                      150                      155                      160  
 Ser His Ile Gln Ser Leu Thr Phe Ser Leu Gly Cys Pro Trp Glu Glu  
                                  165                      170                      175  
 Arg Gly Lys Ala His Pro Gly Thr Lys Thr Ile Lys Leu Ser Arg Lys  
                                  180                      185                      190  
 Leu Pro Arg Ser Ile Thr His His Trp Ser Arg Ser Ser Ala Leu Pro  
                                  195                      200                      205  
 Thr His Leu Leu Asn Val Arg His  
                                  210                      215

10

<210> 448

20

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 448

Asn Ile Val Ala Lys Thr Asp Trp Ser Arg Leu Ser Arg Ser Ser  
     1                      5                      10                      15

30

<210> 449

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

40

<400> 449

Trp Phe Pro Asp Gly Pro Asn

1 5

<210> 450

<211> 97

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 450

Arg Ser Leu Ala Val Pro Pro Ala Phe Pro Thr Tyr Cys Leu Leu Tyr

1 5 10 15

Lys Ile Leu Val Lys Val Asp Val Ser Tyr Trp Phe Arg Ser His Leu

20 25 30

20

Ser Val Pro Ser Trp Pro Ser Phe Glu Phe Cys Ala Phe Gln Cys Phe

35 40 45

Ser Phe Phe Ala Thr Ala Ile Ser Gly Ser Phe Tyr Arg Lys Arg Ser

50 55 60

Phe Trp Leu Thr Pro Ser Pro Pro Asn Ser Gln Leu Leu Met Glu Leu

65 70 75 80

Ser Lys Gly Trp Gly Leu Val Arg Leu Leu Glu Pro Ala Ser Arg Leu

85 90 95

30

Ser

<210> 451

<211> 98

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens



Ser Ser Ala Cys Thr Leu Asp Ser Phe Phe Pro Phe Leu Ala Pro Trp  
 50 55 60  
 Asp Ser Pro Gln Asp Cys Gly Phe Lys Asp His Gln Pro Leu Thr Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Ala Leu Thr Val Glu Leu Val Asp Ala Ser Asp Pro Gln Tyr Ser  
 85 90 95  
 Leu Trp Gln Cys Ser Thr Ala Ser Pro Ser Trp Glu Leu Ala Pro 10  
 100 105 110

<210> 453

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens 20

<400> 453

Leu Asp Phe Pro Gln Thr Cys Cys Asn Pro Cys Cys Pro Leu Ala Thr  
 1 5 10 15  
 Gln Gly Leu Val Trp Val  
 20

30

<210> 454

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 454

Arg Met Gly Val Cys Gln Ala Trp Ala Val Pro Gly Arg Pro Ala Gly

40

1                    5                    10                    15  
 Pro

<210> 455  
 <211> 34  
 <212> PRT 10  
 <213> Homo sapiens

<400> 455  
 Cys Tyr Ser Tyr Pro Leu Pro Cys Thr Val Pro Met Pro His Cys Trp  
 1                    5                    10                    15  
 His Cys Ala Met Trp Thr Ala Glu Cys Pro Ser Gly Pro Pro Gln Pro  
                   20                    25                    30                    20  
 Cys Cys

<210> 456  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens 30

<400> 456  
 Pro Ser Tyr Cys Tyr Ala Pro Ser Pro Phe Trp  
 1                    5                    10

<210> 457 40  
 <211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 457

Ala Gly Lys His Gly Pro Arg Gly Pro His Pro Gly Ala Arg Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

10

<210> 458

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 458

Ser Ile Phe Ser Val Thr Trp Thr Pro Ala Pro Thr Arg Cys

1 5 10

<210> 459

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 459

Val Ile Ser Arg Leu Glu Ala Gln Leu Cys Ser Thr Ala Ser Ala Ser

1 5 10 15

Gly Thr Ala Ser Leu Cys Val Arg Gly

40

20

25

<210> 460

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 460

Trp Leu Arg Glu Pro Ala Met Gln Gln Gly Ala Phe Lys Phe Pro Gly

1

5

10

15

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

20

25

30

Cys Ile Ser Leu Arg

20

35

<210> 461

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 461

Ala Cys Cys Ser Ser Phe Cys Thr Ala Ser Ser Gln Ala Cys Arg Gln

1

5

10

15

Cys Thr Gln Ser Cys Ser

20

40

<210> 462

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 462

Ser Asp Ser Gly Cys Pro Trp His Phe Arg Thr Ser Ser Ser Thr Leu 10

1 5 10 15

Leu Val Cys Phe

20

<210> 463

<211> 24 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 463

Val Cys Met Leu Ala Ala Ala Leu Ala Gln Ala Ser Trp Lys Val Ser

1 5 10 15

Gln Asp Gly Gln His Ser Trp Cys 30

20

<210> 464

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens* 40

<400> 464

Met Asp Cys Ser Cys Leu Leu Ser  
1 5

<210> 465

<211> 55

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 465

Ser Met Ala Ala Ala Ser His Ala Ser Leu Trp Cys Pro Ala Arg Trp  
1 5 10 15  
Trp Ser Thr Pro Cys Ser Gln Gln Ser Cys Tyr Gly Cys Ser Ser Gln  
20 25 30  
Pro Pro Ser Ser Trp Pro His Cys Ser Leu Ala Trp Pro Cys Ala Cys  
35 40 45  
Thr Met Ala Ala Ala Ser Pro  
50 55

20

30

<210> 466

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 466

Ile Gly Arg His His Gln Ile Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ser Pro  
1 5 10 15

40

Ile Ser Ser Pro Val Thr Ser Ala Leu  
                    20                    25

<210> 467

<211> 5

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 467

Glu Lys Leu Glu Lys

1                    5

20

<210> 468

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 468

Gly Gln Pro Gly Tyr Ser Leu Glu Val Gly Gly

1                    5                    10

30

<210> 469

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 469

Arg Gly Thr Pro Arg Arg Cys Glu Val Trp Val Trp Leu Arg Lys Cys  
 1                    5                    10                    15  
 Leu Pro Ser Pro Thr Pro Asn Gln Val Leu Pro Asp  
                   20                    25

10

<210> 470

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 470

Arg Ile Lys Val Thr Ser Ile Pro Arg Pro Glu Lys  
 1                    5                    10

20

<210> 471

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 471

Pro His Pro Cys Trp Ala Ala Pro Cys Phe Val Leu His Glu Gln Ser  
 1                    5                    10                    15

<210> 472

<211> 31

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 472

Lys	Trp	Gly	Val	Gly	Asn	Lys	Trp	Leu	Ser	Leu	Pro	Thr	Leu	Val	Thr				
1				5				10						15					
Gln	Gln	Ser	His	Trp	Ser	Trp	Leu	Val	Gln	Pro	Ser	His	Gly	Ala					10
			20				25						30						

<210> 473

<211> 72

<212> PRT

<213> Homo sapiens 20

<400> 473

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

<210> 474

40

<211> 10

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 474

Pro Leu Gly Pro Gly Leu Ser Arg His Ser

1                      5                                      10

10

<210> 475

<211> 5

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

20

<400> 475

Pro Leu Cys Ser Pro

1                      5

<210> 476

<211> 22

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

30

<400> 476

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

1                      5                                      10                                      15

Leu Gly Pro Ala Pro Ala

40

20

<210> 477

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 477

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

1

5

10

15

<210> 478

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 478

Asp Gln Val Gln Glu Thr Cys Ser Ser Ile Ser Val Ser Leu Thr Ala

1

5

10

15

30

<210> 479

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 479

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

40

1	5	10	15	
Lys Lys Lys				
<210> 480				
<211> 45				
<212> PRT				10
<213> Homo sapiens				

<400> 480				
Glu Pro Ser Thr Gly Arg Val Gly Phe Ala Ala Glu Gln Ala Ala Pro				
1	5	10	15	
Ser Trp Gly Leu Ala Ala Arg Arg Pro Ala Gln Tyr Cys Lys Ile Asp				
	20	25	30	20
Val Lys Gly Met Val Phe Thr Pro Leu His Gln Arg Thr				
	35	40	45	

<210> 481				
<211> 85				
<212> PRT				30
<213> Homo sapiens				

<400> 481				
Val Ile Ser Ser Phe Gly Pro Leu Phe Tyr Ala Ile Met Tyr Val Ile				
1	5	10	15	
Glu Ser Ala Arg Gln Arg Pro Pro Lys Arg Lys Tyr Leu Ser Ser Gly				
	20	25	30	40
Arg Lys Ser Val Phe Gln Lys Leu Tyr Asp Leu Tyr Ile Glu Glu Cys				

35 40 45  
 Glu Lys Glu Pro Glu Val Lys Ile Pro Arg Pro Phe Asp Cys Pro Met  
 50 55 60  
 Lys Lys Glu Ser Cys Leu Asn Ile Trp Met Gln Lys Asn Tyr Leu Leu  
 65 70 75 80  
 Phe Trp Leu Ile Ser  
 85

10

<210> 482

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 482

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

<210> 483

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 483

Gln Lys Tyr Val Thr Thr Gly Ser Pro Val Thr  
 1 5 10

40

<210> 484

<211> 18

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 484

Asn Leu Leu Val Thr Lys Val Gly Thr Phe Ser Tyr Val Gln Gln Cys 10

1

5

10

15

Arg Leu

<210> 485

<211> 6

<212> PRT

20

<213> *Homo sapiens*

<400> 485

Phe Val Met Tyr Ile Gln

1

5

30

<210> 486

<211> 29

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 486

Gln Val Ile Thr Thr Asn Gly Pro Arg Leu Val Val Leu Phe Phe Asn 40

1

5

10

15

Leu Lys Gln Ala Lys Tyr Arg Met Lys Lys Asn Tyr His  
 20 25

<210> 487

<211> 12

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 487

Ala Lys Val Ile Phe Cys Leu Phe Leu Phe Asn Asn  
 1 5 10

20

<210> 488

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 488

Lys Ala Gly Ile Pro Leu  
 1 5

30

<210> 489

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 489

Asp Leu Glu Val Lys Gly Leu Phe Ile Cys Val Val Ile Pro Gln Val  
 1                    5                    10                    15

Ala

<210> 490

10

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 490

Asp His Phe Lys Val Lys Leu Ala  
 1                    5

20

<210> 491

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 491

Phe Phe Ile Ser Ser Gln Thr Glu Glu Lys Cys Phe Val Phe Thr Met  
 1                    5                    10                    15  
 Val Thr Asn Arg Tyr Trp Phe Phe Phe Phe Gln Ile Ile Gln Val Ser  
                   20                    25                    30

Lys Pro

40

<210> 492

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 492

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

10

1

5

10

15

Gly Thr Leu Leu Pro Leu Arg Ile Thr Ser

20

25

<210> 493

<211> 9

20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 493

Pro Leu Gln Phe Trp Leu Ser Val Ile

1

5

30

<210> 494

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 494

40

Gly Asp Phe Arg Lys Phe Val Glu Asn Trp Asn

1 5 10

<210> 495

<211> 23

<212> PRT

<213> **Homo sapiens** 10

<400> 495

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

1 5 10 15

Gln Val Gln Asp Ala Cys Lys

20

20

<210> 496

<211> 5

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 496

30

Tyr Gln Pro Phe Ile

1 5

<210> 497

<211> 23

<212> PRT

40

<213> **Homo sapiens**

<400> 497

Ser Thr Pro Glu Glu Leu Arg Val Leu Gly Thr Glu Pro Tyr Gln Cys

1 5 10 15

Asn Leu Phe Tyr Ile Ile Asn

20

10

<210> 498

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 498

20

Arg Lys Met Gly Thr Phe

1 5

<210> 499

<211> 17

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 499

Glu Thr Lys Arg Ser Gln Lys Glu Pro Asn Leu Asp Cys Lys Val His

1 5 10 15

Thr

40

<210> 500

<211> 18

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 500

Trp	Phe	Pro	Ile	Lys	Thr	Leu	Thr	Lys	Phe	Leu	Phe	Phe	Asp	Glu	Arg	10
1				5				10					15			
Asn Glu																

<210> 501

<211> 28

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 501

Arg	His	Cys	Gly	Ala	Glu	Val	Ser	Ser	Glu	Ala	Phe	Pro	Gly	Ile	Phe	
1				5				10					15			
Leu Pro Lys Leu Trp Leu Thr Phe Ser Lys His Ser																
			20					25								30

<210> 502

<211> 37

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 502

40

Ala Arg Tyr His Ser Leu Phe Leu Gln Lys Val Asn Lys Gln Asn Val  
 1                    5                    10                    15  
 Leu Ser Ile Pro Glu Asn Cys Phe His Asp Leu Cys Ser Ser Ser Val  
                   20                    25                    30  
 Cys Phe Cys Phe Asp  
                   35

10

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

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

20

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

30

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

40

<210> 505

<211> 6

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 505

Tyr Leu Gly Pro Thr Cys

1

5

10

<210> 506

<211> 28

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 506

Lys Phe Leu Leu Lys Ala Leu Leu Leu Gln Leu Ile Gly Met Gln Trp

1

5

10

15

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

20

25

30

<210> 507

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 507

Phe Phe Ser Gln Asn Cys Ser Gly

1

5

40

<210> 508

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 508

Glu Ala Tyr Ser Val Gly Asn Cys Phe Cys Cys

1

5

10

<210> 509

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 509

Ser Leu Val Leu Phe Ser

1

5

30

<210> 510

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 510

Val Thr Asn Lys Met Asn Phe Phe Pro Arg Lys Leu Met Trp Lys Ile

40

1	5	10	15
Cys Cys Cys Arg Leu Arg Leu Gln His Ser Leu Val Pro Ser			
	20	25	30

<210> 511

<211> 24

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 511

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

1	5	10	15
---	---	----	----

His Lys Leu Phe Lys Lys His Gln

20

20

<210> 512

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 512

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

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

<210> 513

40

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 513

Cys Leu Phe Leu Leu Gln Phe

1 5

10

<210> 514

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 514

20

Gln Asn Ser Cys Cys Ser Gly Lys Gly Cys Phe Gln Thr Asp Val Leu

1 5 10 15

Ser Phe Leu Val Phe Gln Thr Arg Phe Cys Ser Asp Met Leu

20 25 30

<210> 515

30

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 515

Gln Leu Ser Thr Cys Leu Phe Trp Cys Lys Lys Phe

1 5 10

40

<210> 516

<211> 7

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 516

10

Asn Leu Cys Ile Val Phe Ser

1

5

<210> 517

<211> 13

<212> PRT

20

<213> **Homo sapiens**

<400> 517

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

1

5

10

30

<210> 518

<211> 18

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 518

Asp Val His Phe Thr Lys Val Phe Ser Cys Leu Thr Ile Val Arg Asn

1

5

10

15

40

Asn Tyr

<210> 519

<211> 6

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

10

<400> 519

Val Lys Arg Lys Tyr Gln

1

5

<210> 520

20

<211> 5

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 520

His Val Ile Ile Asn

1

5

30

<210> 521

<211> 5

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

40

<400> 521

Ala Ser Val His Gln

1 5

<210> 522

<211> 10

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 522

Leu Pro Ser Ile Val Phe Trp Phe Gly Leu

1 5 10

20

<210> 523

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 523

Cys Cys His Leu Gln Lys Asp

1 5

30

<210> 524

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 524

Lys Leu Leu Lys Glu Tyr Trp Lys Thr Glu Lys Leu Ile Gly Tyr His  
 1                    5                    10                    15

Gln Ser Leu Leu Gly His Gln Ile Leu Thr Leu Lys Ile Asp Lys Gly  
                   20                    25                    30

Glu Asn Ile Ile Phe Ile Leu Pro Phe Leu Leu  
                   35                    40

10

<210> 525

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 525

Leu Arg Glu Asn Ser  
 1                    5

<210> 526

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 526

Glu Asn Phe Gln Leu Ile Gly Ala Lys Glu Met Ile Asp Phe  
 1                    5                    10

40

<210> 527

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 527

Ser	Ser	Glu	Ser	Arg	Gln	Gln	Tyr	Phe	Leu	Asp	Val	Lys	Thr	Ile	Arg	10
1				5					10						15	

<210> 528

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens 20

<400> 528

Val	Asn	Gly	Lys	Phe	Tyr	Asn	Val	Glu	Ile
1				5					10

<210> 529

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 529

Ser	Asn	Pro	Leu	Ile	Glu	Asp	Glu	Thr	Val	Asn	Tyr	Cys	Val	Pro	Pro	40
1					5										15	
Gly	Leu	Met	Gln	Glu	Thr	Val	His	Asn	Ser	Ser	Asn	Ser	Thr	Asn	Lys	



<210> 532

<211> 51

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 532

10

Cys Met Ser Leu Lys Val Pro Asp Arg Asp Leu Leu Lys Gly Asn Thr

1

5

10

15

Tyr Gln Val Glu Glu Asn Leu Tyr Phe Lys Asn Phe Met Thr Cys Ile

20

25

30

Leu Lys Asn Val Lys Lys Asn Leu Lys Leu Arg Phe Arg Asp His Ser

35

40

45

Thr Ala Leu

20

50

<210> 533

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 533

Arg Arg Arg Val Ala

1

5

<210> 534

40

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 534

Ile Phe Gly Cys Arg Arg Ile Thr Ser Tyr Phe Gly  
 1                    5                    10

10

<210> 535

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 535

Ser Pro Arg Lys Ile Ser Gly  
 1                    5

20

<210> 536

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 536

Tyr Phe Ser Leu Arg Met Cys His Ser Arg Asn Thr  
 1                    5                    10

40

<210> 537

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 537

Leu Gln Ala Val Gln

1

5

10

<210> 538

<211> 22

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 538

His Glu Ile Ser Trp Leu Pro Lys Ser Ala His Ser Leu Thr Ser Asn

1

5

10

15

Asn Ala Asp Phe Asn Leu

20

30

<210> 539

<211> 6

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 539

Cys Thr Phe Asn Asn Lys

1

5

40

<210> 540

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 540

Pro Gln Met Asp Pro Gly

1

5

<210> 541

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 541

Leu Phe Cys Phe Leu Ile Ser Asn Arg Gln Asn Ile Gly

1

5

10

30

<210> 542

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 542

Lys Lys Ile Ile Ile Lys Gln Lys

40

1 5

<210> 543

<211> 24

<212> PRT

<213> **Homo sapiens** 10

<400> 543

Phe Ser Ala Tyr Phe Tyr Ser Ile Ile Lys Phe Asp Ala Leu Cys Glu

1 5 10 15

Lys Leu Val Phe Leu Tyr Lys Ile

20

20

<210> 544

<211> 8

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 544

30

Lys Leu Arg Val Ser Leu Tyr Val

1 5

<210> 545

<211> 50

<212> PRT

40

<213> **Homo sapiens**

<400> 545

Ser Leu Lys Leu Pro Lys Ile Ile Leu Arg Ser Ser Trp Pro Asn Ile

1

5

10

15

Phe Asn Glu Ile Lys Leu Ser Ser Leu Ser Pro Leu Lys Gln Lys Lys

20

25

30

Asn Val Leu Phe Leu Pro Trp Leu Gln Ile Asp Thr Gly Phe Phe Phe

10

35

40

45

Phe Lys

50

<210> 546

<211> 21

20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 546

Phe Lys Phe Leu Asn Pro Ser Leu Ala Tyr Leu Ser Leu Pro Phe Ile

1

5

10

15

Leu Val Ala Leu Lys

30

20

<210> 547

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 547

Gly Glu Leu Ser Tyr Pro  
1 5

<210> 548

<211> 26

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 548

Pro Val Asn Pro Ser Ser Ser Gly Ser Val Leu Tyr Glu Gly Thr Ser  
1 5 10 15  
Glu Ser Leu Trp Lys Thr Gly Ile Lys Arg  
20 25

20

<210> 549

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 549

Thr Phe Leu Leu Asn Ile Ser Ser Ile Lys Phe Lys Met Leu Val Asn  
1 5 10 15  
Asp Ile Asn His Leu Phe Ser Pro Pro Leu Lys Asn  
20 25

40



20

&lt;210&gt; 552

&lt;211&gt; 57

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

10

&lt;400&gt; 552

Ala Ser Gln Lys Thr Val Ser Met Ile Phe Ala Leu His Leu Ser Ala  
 1                    5                    10                    15

Phe Ala Leu Thr Glu Ser Leu Leu Pro Leu Gly Gly His Cys Leu Asn  
                   20                    25                    30

Cys Ala Leu Leu Ser Ser Gly Leu Tyr Trp Lys Glu Cys Phe Ser Ile  
                   35                    40                    45

20

Leu Val Leu Leu Val Glu Asn Phe Tyr  
                   50                    55

&lt;210&gt; 553

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

30

&lt;400&gt; 553

Lys Leu Cys Phe Cys Ser  
 1                    5

40

<210> 554

<211> 53

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 554

Ser	Gly	Cys	Ser	Gly	Phe	Gly	Thr	His	Arg	Val	Glu	Ser	Leu	Leu	Asn	10
1			5					10				15				
Phe	Asn	Phe	Ser	Val	Lys	Ile	Val	Gln	Ala	Glu	Pro	Val	Glu	Arg	Pro	
			20					25				30				
Ile	Val	Leu	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Val	Asn	His	Trp	Ser	Ser	Ser	Val	
		35						40				45				
Arg	Leu	Gln	Thr	Lys												20
		50														

<210> 555

<211> 6

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 555

Ile	Phe	Phe	Leu	Val	Asn
1			5		

<210> 556

<211> 30

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 556

Cys Gly Arg Ser Ala Ala Ala Gly Phe Val Phe Asn Ile Val Leu Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

10

<210> 557

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 557

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

1 5 10 15

Leu Pro Leu Lys Leu His His Gln Phe Asp Val Cys Ser Cys Phe Ser

20 25 30

Phe Ser Arg Ile Pro Val Ala Leu Val Lys Ala Val Phe Lys Leu Met

35 40 45

30

Ser Tyr Pro Ser

50

<210> 558

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 558

Cys Phe Lys Leu Gly Ser Val Gln Thr Cys Tyr Asn Ser Leu Val His

1 5 10 15

Val Tyr Phe Gly Ala Lys Ser Phe Glu Thr Tyr Val

20 25

10

<210> 559

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 559

20

Phe Phe Leu Asn Thr His Phe Ser

1 5

<210> 560

<211> 16

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 560

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

1 5 10 15

40

<210> 561

<211> 20

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 561

Gly Ile Ile Thr Lys Ser Lys Glu Asn Ile Ser Asn Gly Ser Tyr Pro

1

5

10

15

10

Phe Cys Asp Met

20

<210> 562

<211> 29

<212> PRT

20

<213> **Homo sapiens**

<400> 562

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

1

5

10

15

Gly Tyr Asn Val Val Ile Tyr Lys Lys Ile Lys Ser Tyr

20

25

30

<210> 563

<211> 16

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

40

<400> 563

Lys Asn Ile Gly Lys Gln Lys Asn Ser Leu Val Thr Ile Arg Val Cys

1

5

10

15

<210> 564

<211> 6

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 564

Gly Ile Arg Phe Leu Leu

1

5

20

<210> 565

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 565

Arg Leu Ile Lys Glu Arg Ile

1

5

30

<210> 566

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 566

Tyr Leu Ser Cys Pro Ser Cys Tyr Glu Leu Tyr Phe Arg Gln Pro Ser  
 1                            5                            10                            15

Asn

<210> 567

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 567

Gly Lys Ile Leu Arg Lys Ile Ser Ser  
 1                            5

20

<210> 568

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 568

Lys Phe Glu Ser Leu Asn Glu Val Val Asn Leu Asp Ser Ser Ile Ser  
 1                            5                            10                            15

Trp Met

<210> 569

40

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 569

Lys Pro Leu Asp Asp Arg Leu Met Gly Asn Phe Ile Met

1 5 10

10

<210> 570

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 570

20

Lys Ser Asp Gln Thr His

1 5

<210> 571

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 571

Leu Lys Met Arg Gln Ser Ile Ile Val Tyr Leu Leu Val

1 5 10

40

<210> 572

<211> 22

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 572

Cys Lys Arg Gln Tyr Thr Thr Val Val Ile Ala Pro Ile Lys Asn Ser

1

5

10

15

10

Cys Pro Lys Lys Lys Lys

20

<210> 573

<211> 28

<212> PRT

20

<213> *Homo sapiens*

<400> 573

Ala Phe Asp Gly Ala Gly Gly Leu Cys Cys Arg Ala Gly Gly Ala Val

1

5

10

15

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

20

25

30

<210> 574

<211> 28

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

40

<400> 574

Arg His Gly Val His Pro Thr Ser Ser Ala Tyr Ile Ser Tyr Leu Phe  
 1                      5                      10                      15  
 Phe Trp Thr Leu Ile Leu Cys His Asn Val Cys His  
                          20                      25

<210> 575 10  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 575  
 Lys Cys Pro Thr Glu Thr Ser  
 1                      5 20

<210> 576  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens 30

<400> 576  
 Lys Glu Ile Pro Ile Lys Trp Lys Lys Ile Cys Ile Ser Lys Thr Leu  
 1                      5                      10                      15

<210> 577  
 <211> 98 40  
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 577

Asp Ser Glu Thr Ile Arg Leu Pro Tyr Glu Glu Gly Glu Leu Leu Glu

1 5 10 15

Tyr Leu Asp Ala Glu Glu Leu Pro Pro Ile Leu Val Asp Leu Leu Glu

20 25 30

10

Lys Ser Gln Val Asn Ile Phe His Cys Gly Cys Val Ile Ala Glu Ile

35 40 45

Arg Asp Tyr Arg Gln Ser Ser Asn Met Lys Ser Pro Gly Tyr Gln Ser

50 55 60

Arg His Ile Leu Leu Arg Pro Thr Met Gln Thr Leu Ile Cys Asp Val

65 70 75 80

His Ser Ile Thr Ser Asp Asn His Lys Trp Thr Gln Val Ser Cys Phe

85 90 95

20

Val Phe

<210> 578

<211> 6

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 578

Ser Gln Thr Gly Lys Ile

1 5

40

<210> 579

<211> 18

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 579

Asp Glu Lys Lys Leu Ser Leu Ser Lys Ser Asp Phe Leu Leu Ile Phe

1

5

10

15

10

Ile Gln

<210> 580

<211> 18

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 580

Leu Ser Leu Met Leu Tyr Val Lys Ser Trp Tyr Ser Phe Ile Arg Ser

1

5

10

15

Arg Ser

30

<210> 581

<211> 16

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 581

Gly Ser Leu Tyr Met Cys Ser Asn Pro Ser Ser Cys Leu Arg Ser Phe

1

5

10

15

40

<210> 582

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 582

Gly Gln Ala Gly Leu Ile Tyr Ser Met Arg

1                      5                      10

<210> 583

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 583

Asn Leu Val Leu Tyr Leu Leu Ser Asn Arg Arg Lys Met Phe Cys Phe

1                      5                      10                      15

Tyr His Gly Tyr Lys

20

30

<210> 584

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 584

Ile Leu Val Phe Phe Phe Ser Asn Asn Ser Ser Phe  
1 5 10

<210> 585

<211> 11

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 585

Pro Ile Phe Leu Cys His Leu Tyr Trp Leu Pro  
1 5 10

20

<210> 586

<211> 48

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 586

30

Asn Glu Gly Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asn Asn Gln Leu Thr Pro Pro  
1 5 10 15  
Val Leu Ala Gln Cys Tyr Met Arg Gly Leu Gln Lys Val Cys Gly Lys  
20 25 30  
Leu Glu Leu Lys Asp Asn Asn Lys Lys Tyr Lys Leu Phe Phe Ser Ile  
35 40 45

40

<210> 587

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 587

Ala Pro Ser Ser Ser Arg Cys Leu

1

5

10

<210> 588

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 588

Met Ile Ser Thr Ile Tyr Leu Val His Pro

1

5

10

<210> 589

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 589

Arg Thr Glu Gly Pro Gly Asn

1

5

40

<210> 590

<211> 10

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 590

10

Thr Ile Ser Met Gln Ser Phe Leu His Tyr

1

5

10

<210> 591

<211> 28

<212> PRT

20

<213> **Homo sapiens**

<400> 591

Leu Lys Lys Asn Gly Tyr Phe Leu Asn Phe Phe Phe Leu Arg Leu Gly

1

5

10

15

Asn Lys Lys Lys Ser Glu Gly Ala Lys Ser Gly Leu

20

25

30

<210> 592

<211> 17

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

40

<400> 591

Gly Ala Tyr Leu Met Val Ser His Gln Asn Ser Tyr Lys Ile Ser Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Phe

<210> 593

<211> 9

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 593

Val Glu Ala Leu Trp Cys Arg Ser Leu  
 1                    5

20

<210> 594

<211> 45

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 594

30

Ser Phe Pro Arg His Phe Ser Ala Glu Ala Leu Ala Asn Phe Leu Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Thr Leu Ile Ile Ser Thr Leu Ser Phe Phe Val Pro Ser Glu Ser Gln  
                   20                    25                    30  
 Gln Ala Lys Cys Leu Glu His Pro Arg Lys Leu Phe Pro  
                   35                    40                    45

40

<210> 595

<211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 595

Ser Leu Leu Phe Ile Cys Leu Leu Leu Leu

1 5 10

10

<210> 596

<211> 78

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 596

Leu Asn His Phe Cys Leu Leu Val Ala Ile Ala Leu Ile Val Leu Tyr

1 5 10 15

Tyr Leu Gln Asp Tyr Thr Gly Lys Asn Ala Leu Val Ser Trp Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Val Leu Val Pro Ile Glu Trp Lys Val Tyr Ser Thr Leu Ile

50 55 60

Phe Gln Ser Lys Leu Phe Arg Leu Asn Gln Leu Arg Gly Leu

65 70 75

30

40

<210> 597

<211> 25

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 597

Cys Trp Gln Leu Phe Leu Leu Leu Ile Ile Gly Pro Leu Gln Leu Gly

1

5

10

15

10

Tyr Lys Gln Asn Glu Phe Phe Ser Ser

20

25

<210> 598

<211> 14

<212> PRT

20

<213> **Homo sapiens**

<400> 598

Ile Asp Val Glu Asp Leu Leu Leu Gln Ala Ser Ser Ser Thr

1

5

10

30

<210> 599

<211> 11

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 599

Ser Cys Pro Phe Leu Lys Gln Val Thr His Leu

1

5

10

40

<210> 600

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 600

Thr Ala Ala Phe Phe Glu Ala Phe Phe Ser

1                    5                    10

<210> 601

<211> 35

20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 601

Thr Phe Gln Lys Ala Ser Val Ile Ser Gln Phe Phe His Ser Ser Phe

1                    5                    10                    15

Thr Ile Asn Leu Met Phe Val Leu Ala Ser Val Leu Ala Glu Phe Leu

20                    25                    30

30

Leu Leu Trp

35

<210> 602

<211> 5

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 602

Arg Leu Phe Ser Asn

1 5

10

<210> 603

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 603

Cys Leu Ile Leu Leu Ser Val Ser Asn

1 5

20

<210> 604

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 604

Val Leu Phe Arg His Val Ile Thr Ala

1 5

<210> 605

<211> 48

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 605

Tyr Met Phe Ile Leu Val Gln Lys Val Leu Lys Pro Met Tyr Ser Phe  
 1                    5                    10                    15  
 Phe Leu Ile Leu Ile Phe His Lys Leu Phe Lys Asp Pro Leu Tyr Met  
                   20                    25                    30  
 Arg Cys Pro Leu His Lys Ser Val Gln Leu Pro Asp Tyr Ser Glu Glu  
                   35                    40                    45

10

<210> 606

<211> 76

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 606

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

20

30

40

<210> 607

<211> 52

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 607

10

Arg Arg Glu Tyr Asn Ile Tyr Pro Ala Leu Leu Val Met Asn Cys Ile

1

5

10

15

Leu Gly Ser Gln Val Thr Glu Gly Lys Phe Leu Gly Lys Phe Pro Ala

20

25

30

Asn Arg Cys Lys Arg Asn Asp Arg Leu Leu Lys Asn Lys Ser Leu Lys

35

40

45

Val Leu Met Lys

20

50

<210> 608

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 608

Thr Ala Val Phe Leu Gly Cys Glu Asn His

1

5

10

<210> 609

40

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 609

Cys Arg Asn Leu Ile Lys Pro Thr Asp

1 5

10

<210> 610

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 610

20

Asp Ser Gln Leu Leu Cys Thr Ser Trp Phe Asp Ala Arg Asp Ser Thr

1 5 10 15

Gln Gln

<210> 611

<211> 9

30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 611

Arg Thr Leu Val Gln Lys Lys Lys Lys

1 5

40



<400> 613

Gly Pro Glu Leu Thr Lys Lys Trp Gln Asp Ile Lys Gly Asn Ser Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Met Thr Leu Glu Glu Arg Glu Asn His His Gln Glu Val Leu Ile  
                   20                    25                    30  
 Gln Arg Ser Leu Cys Leu Leu Cys Arg Leu Thr Leu Arg Gln Met Lys  
                   35                    40                    45  
 Val Ser  
                   50

10

<210> 614

<211> 76

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 614

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

30

40

<210> 615

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 615

Thr	Leu	Asn	Leu	Gln	Lys	Ala	Ala	Pro	Ser	Pro	Arg	Pro	Ala	Leu	Arg	10
1				5				10						15		
Met	Thr	Leu	Met	Cys	Thr	Leu	Ala	His	Pro	Pro	Arg					
			20					25								

<210> 616

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 616

Asp	Thr	Trp	Thr	Val	Lys	Trp	Arg	Met	Ser	Leu	Ile	Trp	Lys	Leu	Val	
1				5				10						15		
																30

<210> 617

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 617

Glu Thr Ser Gln Pro

40

1 5

<210> 618

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens 10

<400> 618

Ala Asn Cys Pro Leu Ala Ala Arg Lys Arg Asn Ser Ser Ser Pro Thr

1 5 10 15

Arg Trp Lys Ala Gly Gln Ala Pro Ser Met Cys Val His Leu Tyr Leu

20 25 30

Val Val Ser Leu Leu Ala Val His

35 40

20

<210> 619

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens 30

<400> 619

Leu Met Leu Asn Tyr Phe Cys Leu Thr Phe Leu Arg Asn Ile Asn Phe

1 5 10 15

Met Tyr Ser Glu Tyr Ile Leu His Val Leu Asn Cys Lys Trp Ser

20 25 30

40

<210> 620

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 620

Val Gln Glu Ser Thr

1 5

10

<210> 621

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 621

Ser Ser Leu Pro Ala Ser Leu Ile Ala

1 5

<210> 622

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 622

Ser Leu Leu Ser Ser Arg Val Ser

1 5

40

<210> 623

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 623

10

His Val Tyr Ile Thr Gly Phe Pro Gln Ala Ser Ser Val Ile Ala Cys

1

5

10

15

Gln Val Asp Cys Phe Gly Phe Asn His Val Ile His Gly Thr Asn

20

25

30

<210> 624

20

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 624

Glu Ser Ala Thr Phe Ile Gly Ile Lys Val Phe Ser Asp Thr Phe Asn

1

5

10

15

30

Ile Phe Met Glu Thr

20

<210> 625

<211> 12

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 625

Phe Leu Ala Phe Tyr Gln Tyr Val Ile Thr Ala Phe

1

5

10

<210> 626

10

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 626

Ser Gln Thr Leu Leu Asn

1

5

20

<210> 627

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 627

Ala Ile Lys Leu Met Ser Phe Met

1

5

<210> 628

40

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 628

Phe Gly Thr Cys Lys

1 5

10

<210> 629

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 629

Leu Asp Ser Leu Glu Tyr Ser Lys Ser

1 5

<210> 630

<211> 57

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 630

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

1 5 10 15

Asn Leu Pro Cys Lys Ile Ala Val Asn Asp Asn Val Tyr Arg Phe Ser

20 25 30

40



50

<210> 633

<211> 45

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

10

<400> 633

Arg Gln Pro Ala Val Pro Arg Ala Met Glu Pro Gly Thr Glu Ala Gln

1 5 10 15

Ser Arg Arg Gln Ala Leu Glu Ala Arg Arg Arg Arg Gly Gly Arg Ala

20 25 30

Pro Arg Arg Arg Ala Gln Thr Arg Glu Leu Tyr His Ser

35 40 45

20

<210> 634

<211> 6

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 634

Thr Pro Phe Gln Met Leu

1 5

40

<210> 635

<211> 5

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 635

Leu Gly Lys Cys Ser

1

5

10

<210> 636

<211> 5

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

20

<400> 636

Asn Glu Asp Gln Ser

1

5

<210> 637

<211> 6

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

30

<400> 637

Gln Arg Asn Gly Lys Ile

1

5

40

<210> 638

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 638

Lys Glu Thr Pro His Gln

1

5

10

<210> 639

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 639

Leu Trp Lys Arg Glu Lys Ile Ile Ile Arg Lys Phe

1

5

10

<210> 640

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 640

Phe Lys Gly Val Tyr Val Tyr Cys Ala Gly

1

5

10

40

<210> 641

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 641

10

Lys Cys Pro Asn Glu Glu Thr Glu Ala Asp Gln Leu Trp Glu Glu His

1

5

10

15

Asn Cys Leu Arg Ser Leu Tyr

20

<210> 642

20

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 642

Arg Ser Pro Lys Thr Pro Ser Thr Thr Trp His Ser Ser Gln Asp Pro

1

5

10

15

30

<210> 643

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 643

Ser Thr Phe Met Gly Pro Ala Asn Gln Thr Leu Glu Gly Gly Ser Ala  
 1                    5                    10                    15  
 Phe Leu Gly Ser Ser Ser Gly Arg Arg Met  
                   20                    25

<210> 644

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 644

Phe Ala Arg Asn Thr Pro Cys Arg Pro  
 1                    5

20

<210> 645

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 645

Ile Cys Arg Lys Gln Leu Arg Ala Pro Asp Gln Leu Ser Gly  
 1                    5                    10

<210> 646

<211> 18

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 646

Cys Val Leu Trp His Thr His Gln Gly Glu Thr His Gly Gln Ser Ser

1 5 10 15

Gly Gly

10

<210> 647

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 647

20

Phe Gly Ser Leu Phe Asn

1 5

<210> 648

<211> 45

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 648

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

1 5 10 15

Gly Arg Glu Thr Ala Pro Pro Arg Leu Gly Gly Arg Leu Ala Arg His

20 25 30

40

Gln Ala Cys Val Cys Thr Cys Thr Trp Trp Phe Leu Cys

35

40

45

<210> 649

<211> 6

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

10

<400> 649

Gln Ser Ile Ser Ser Cys

1

5

<210> 650

20

<211> 7

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 650

Ile Ile Phe Ala Leu Leu Ser

1

5

30

<210> 651

<211> 14

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

40

<400> 651

Glu Thr Leu Ile Leu Cys Ile Val Ser Ile Phe Cys Met Phe

1                      5                      10

<210> 652

<211> 18

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 652

Ile Val Asn Gly Ala Lys Ser Lys Lys Val Leu Glu Ala Leu Phe Gln

1                      5                      10                      15

Arg Ala

20

<210> 653

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 653

30

Leu Arg Asn Pro Cys Cys Pro Pro Gly

1                      5

<210> 654

<211> 5

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 654

Ala Asp Thr Ser Thr

1 5

<210> 655

10

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 655

Leu Val Phe His Arg His Leu Gln Leu Leu Leu Val Arg Trp Thr Val

1 5 10 15 20

Leu Asp Leu Thr Met

20

<210> 656

<211> 11

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 656

Ser Met Gly Pro Ile Glu Ser Gln Leu Leu Leu

1 5 10

40

<210> 657

<211> 24

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 657

Ala Ser Lys Tyr Ser Gln Thr Pro Leu Ile Ser Leu Trp Lys Leu Asn

1

5

10

15

10

Phe Trp Pro Phe Ile Asn Met Ser

20

<210> 658

<211> 8

<212> PRT

20

<213> *Homo sapiens*

<400> 658

Gln His Ser Glu Val Arg His Cys

1

5

30

<210> 659

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 659

Ile Glu Leu Leu Asn

1

5

40

<210> 660

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 660

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

1

5

10

15

Ser

<210> 661

20

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 661

Asn Thr Pro Arg Val Arg Ala Ala Glu Trp Ser Asp Leu Glu Arg Thr

1

5

10

15

Phe

30

<210> 662

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 662

Asn Asn Gln Leu Ile Tyr His Val Lys Leu Leu  
 1                    5                    10

<210> 663

<211> 39

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 663

Met Ile Met Cys Thr Asp Phe Leu Phe Lys Tyr Ser Ile Val Asn Phe  
 1                    5                    10                    15  
 Leu Leu Arg Leu Leu Arg Phe Tyr Cys Phe Cys Met Gly Tyr Cys Lys  
                   20                    25                    30  
 Asn Lys Lys Glu Arg Thr Leu  
                   35

20

<210> 664

<211> 304

30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 664

Gly Phe Leu Pro Gln Ala Leu Pro Cys Ser Thr Leu Arg Ser Leu Pro  
 1                    5                    10                    15  
 Ala Pro Pro Pro Pro Gln Pro Arg Pro Cys Ala Ala Arg Pro Ala Arg  
                   20                    25                    30

40

Ala Ala Met Ala Cys Arg Pro Arg Ser Pro Pro Arg His Gln Ser Arg	
35	40
Cys Asp Gly Asp Ala Ser Pro Pro Ser Pro Ala Arg Trp Ser Leu Gly	
50	55
Arg Lys Arg Arg Ala Asp Gly Arg Arg Trp Arg Pro Glu Asp Ala Glu	
65	70
Glu Ala Glu His Arg Gly Ala Glu Arg Arg Pro Glu Ser Phe Thr Thr	10
85	90
Pro Glu Gly Pro Lys Pro Arg Ser Arg Cys Ser Asp Trp Ala Ser Ala	
100	105
Val Glu Glu Asp Glu Met Arg Thr Arg Val Asn Lys Glu Met Ala Arg	
115	120
Tyr Lys Arg Lys Leu Leu Ile Asn Asp Phe Gly Arg Glu Arg Lys Ser	
130	135
Ser Ser Gly Ser Ser Asp Ser Lys Glu Ser Met Ser Thr Val Pro Ala	
145	150
Asp Phe Glu Thr Asp Glu Ser Val Leu Met Arg Arg Gln Lys Gln Ile	
165	170
Asn Tyr Gly Lys Asn Thr Ile Ala Tyr Asp Arg Tyr Ile Lys Glu Val	
180	185
Pro Arg His Leu Arg Gln Pro Gly Ile His Pro Lys Thr Pro Asn Lys	30
195	200
Phe Lys Lys Tyr Ser Arg Arg Ser Trp Asp Gln Gln Ile Lys Leu Trp	
210	215
Lys Val Ala Leu His Phe Trp Asp Pro Pro Ala Glu Glu Gly Cys Asp	
225	230
Leu Gln Glu Ile His Pro Val Asp Leu Glu Ser Ala Glu Ser Ser Ser	
245	250
Glu Pro Gln Thr Ser Ser Gln Asp Asp Phe Asp Val Tyr Ser Gly Thr	40



<210> 667

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 667

Val Tyr Phe Ala Cys Phe Lys Leu

1 5

<210> 668

<211> 51

20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 668

Met Glu Leu Ser Pro Arg Lys Tyr Leu Lys Leu Ser Ser Ser Glu Leu

1 5 10 15

Asn Cys Val Ile Pro Val Val Leu Gln Gly Lys Leu Thr Arg Leu His

30

20 25 30

Asn Trp Phe Ser Thr Gly Ile Phe Ser Tyr Cys Leu Ser Gly Gly Leu

35 40 45

Phe Trp Ile

50

40

<210> 669

<211> 23

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 669

Pro Cys Asn Pro Trp Asp Gln Leu Arg Val Ser Tyr Phe Tyr Arg His

1

5

10

15

10

Gln Ser Ile Leu Arg His Leu

20

<210> 670

<211> 28

<212> PRT

20

<213> *Homo sapiens*

<400> 670

Tyr Leu Tyr Gly Asn Leu Ile Phe Gly Leu Leu Ser Ile Cys His Asn

1

5

10

15

Ser Ile Leu Lys Ser Asp Ile Val Lys Leu Ser Tyr

20

25

30

<210> 671

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

40

<400> 671

Thr Asn Glu Phe Tyr Val Ser Tyr Met Val Leu Ile Trp Tyr Leu  
 1                    5                    10                    15

<210> 672

<211> 20

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 672

Ile Ala Leu Val Arg Leu Phe Arg Ile Leu Gln Glu Leu Gly Gln Gln  
 1                    5                    10                    15

Ser Gly Ala Ile  
                   20

20

<210> 673

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 673

Lys Glu His Phe Lys Thr Ile Ser  
 1                    5

<210> 674

<211> 11

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 674

Cys Val Gln Ile Phe Cys Ser Asn Ile Gln Leu

1                      5                      10

10

<210> 675

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 675

Asp Cys Tyr Val Ser Ile Ala Phe Val Trp Asp Ile Ala Lys Ile Lys

1                      5                      10                      15

Arg Lys Glu Pro Ser

20

20

<210> 676

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 676

Arg Ser Phe Tyr Lys Ile Arg Glu Ala Ser Ser Met Val Ile Gly Arg

1                      5                      10                      15

Asn Phe Ser Asp Leu Asn Gln Val Leu Met Leu Lys Trp Lys Ile Leu

20

25

30

40

Phe Lys Ala Cys Ile Phe Lys Glu Tyr Leu  
 35 40

<210> 677

<211> 143

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 677

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

20

30

40

<210> 678

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 678

10

Glu Asn Ile Lys Glu Gln Met His Gly His Phe Ser Leu Met Phe Ser

1

5

10

15

Arg Val Leu His Tyr Thr Cys Leu Ser Tyr Asn

20

25

<210> 679

20

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 679

Tyr Phe Arg Met Phe Gly Cys Leu Leu Gln Ala Glu Leu Asp Arg Tyr

1

5

10

15

30

Ser Pro Thr Asn Val Tyr Ala Leu Pro

20

25

<210> 680

<211> 20

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 680

Lys Lys Leu Asp Glu Asn Leu His Ser Lys Val Lys His Thr Asp Asn

1

5

10

15

Arg Asn Lys Met

20

10

<210> 681

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 681

20

Phe Pro Cys Ala Lys Gln Asn Lys

1

5

<210> 682

<211> 17

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 682

Asn Leu Cys Met Phe Ala Ala Tyr Leu Pro Phe Gly Asn Val Ile Lys

1

5

10

15

Val

40

<210> 683

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 683

Ser	Leu	Ala	Ser	Val	Met	Cys	Leu	Tyr	Phe	Phe	Lys	Met	Val	His	Gln	10
1				5					10					15		
Lys	Arg	Thr	Gly	Ser	Leu	Leu	Leu	Pro								
			20					25								

<210> 684

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 684

Leu	Asn	Phe	Thr	Leu	Phe	Asn	Phe	Thr	Thr	Tyr	Ser	Leu	Glu	Ala	Gly	
1				5					10				15			
Arg	Asn	Ala	His	Lys	Glu	Asp	Gln	Thr	Phe	Phe	Pro	Val	Lys	Pro	Val	30
			20					25					30			
Phe	Gly	Ala	Ile	Tyr	Lys	Pro	Gly									
		35					40									

<210> 685

<211> 14

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 685

Ile Gly His Leu Lys Leu Ser Asn Lys Thr Phe Cys Glu Arg  
 1                    5                    10

10

<210> 686

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 686

Thr Ser Lys Leu Val Ile Ser Lys Thr Ile Lys Pro Thr Thr Gly Ser  
 1                    5                    10                    15

20

<210> 687

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 687

Ser Leu Leu Tyr Trp Pro Ala Pro Glu Asp Val Cys Ile Thr His Cys  
 1                    5                    10                    15

<210> 688

<211> 30

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 688

Lys Cys Val Ala Gln Asn Cys Thr Arg Ile Asn Leu Phe Thr Arg Arg

1                    5                    10                    15

Asn Leu Asn Ser Thr Phe Gly Phe His Ile Gln Gln Leu Tyr

10

                  20                    25                    30

<210> 689

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 689

Ile Leu Ser Cys Lys Gly Ile

1                    5

<210> 690

30

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 690

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

1                    5                    10                    15

40

Met Phe Lys Ala Phe

20

<210> 691

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 691

Lys Thr Ser Val Leu Asn Val Thr Val Pro Phe Cys Met Glu Asn His

1 5 10 15

Asn Gln His Gly Cys Ser Arg Leu Leu Ser Gly Ile Gln Arg His Leu

20 25 30

Gln Arg Ala Ala Leu Ser Tyr Cys Thr Trp Val

35 40

20

<210> 692

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 692

Asp Ser Ser Val Leu Gly Cys Ile Ala Trp Ala Ala Leu Ser Thr Ala

1 5 10 15

Leu Tyr Asn Asn Asn

20

40

<210> 693

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 693

Lys Arg Gln Tyr Thr Ser Leu Met Leu Val Trp

1

5

10

10

<210> 694

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 694

Ser Leu Leu Cys Tyr Asn Gly Arg Phe Phe Val Met Tyr Glu Thr Cys

1

5

10

15

Val Phe Tyr Ile

20

30

<210> 695

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 695

Met Ser Ile Val Ser Val Val Val Met Pro Val Phe Ile Cys Lys

40

1                    5                    10                    15

<210> 696

<211> 9

<212> PRT

<213> **Homo sapiens** 10

<400> 696

Leu Ser Met Tyr Thr Arg His Tyr Phe

1                    5

<210> 697 20

<211> 13

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 697

Phe Ile Ala Met Phe Ser Pro Ser Phe Tyr Phe Tyr Ser

1                    5                    10 30

<210> 698

<211> 11

<212> PRT

<213> **Homo sapiens** 40

<400> 698

Ser Ile Gln Phe Cys Phe Gln Phe Tyr Val Pro

1 5 10

<210> 699

<211> 8

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 699

Val Arg Pro Ala Asp Val Tyr Arg

1 5

20

<210> 700

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 700

Phe Ile Phe Met Tyr Cys Thr

1 5

30

<210> 701

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40



<400> 704

Leu Ala Gly Ile Ser Gln Ile

1 5

<210> 705

10

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 705

Asn Gly Arg Phe Cys Leu Lys Leu Val Phe Ser Arg Asn Thr Tyr Lys

1 5 10 15

20

His Phe Tyr Gln Ala Ser Ser Cys Phe Ser

20 25

<210> 706

<211> 6

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 706

Ile Leu Pro Phe Leu Thr

1 5

40

<210> 707

<211> 25

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 707

Gln Ile Cys Val Phe Val Leu Phe Ser Cys His Ser Ala Gln Ser Ile

1

5

10

15

10

Ser Phe Ser Ala Gln Tyr Phe Ser Glu

20

25

<210> 708

<211> 21

<212> PRT

20

<213> **Homo sapiens**

<400> 708

Ile Ala Gln Thr Lys Glu Lys Gln Met Phe His Val Gln Lys Glu Ser

1

5

10

15

Trp Ser Tyr Arg Val

20

30

<210> 709

<211> 14

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

40

<400> 709

Leu Pro Met Trp Lys Phe Val Leu Trp Thr Ser Pro Leu Leu

1 5 10

<210> 710

<211> 6

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 710

Gln Ala Gln Leu Ser Val

1 5

20

<210> 711

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 711

Leu Gln Ser Arg Ser Cys Ser Lys Asn Gln Lys Arg Glu Ser Ser Cys

1 5 10 15

30

Cys Gly

<210> 712

<211> 10

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 712

Lys Asn Ser Glu Asn Ile Asn Tyr Phe Leu

1                      5                      10

<210> 713

10

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 713

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

1                      5                      10                      15                      20

Cys Met Ala Ile Phe Leu

20

<210> 714

<211> 51

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 714

Cys Ser Pro Glu Phe Tyr Ile Thr Leu Val Cys Leu Ile Ile Asp Ile

1                      5                      10                      15

Leu Gly Cys Leu Gly Val Cys Tyr Arg Gln Asn Trp Ile Asp Thr Ala

20                      25                      30

40

Leu Gln Met Tyr Met Pro Ser Pro Glu Lys Asn Trp Met Lys Ile Cys

35  
 Thr Ala Lys  
 50

40

45

<210> 715

<211> 32

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 715

Asn Thr Gln Ile Ile Gly Thr Lys Cys Ser Ser His Val Pro Asn Lys  
 1 5 10 15

Ile Asn Glu Ile Ser Ala Cys Leu Gln His Ile Cys Leu Leu Gly Met  
 20 25 30

20

<210> 716

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 716

Ser Arg Tyr Asn Leu Trp Leu Val Leu Cys Ala Cys Ile Phe Leu Lys  
 1 5 10 15

Trp Tyr Thr Arg Lys Gly Leu Ala Val Tyr Phe Tyr His Ser  
 20 25 30

40

<210> 717

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 717

Thr	Ser	Pro	Ser	Leu	Ile	Ser	Gln	His	Ile	Leu	Trp	Lys	Gln	Glu	Glu	10
1				5					10					15		
Met	Leu	Ile	Lys	Arg	Ile	Arg	Pro	Ser	Phe	Pro						
			20					25								

<210> 718

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 718

Asn	Gln	Tyr	Leu	Ala	Pro	Tyr	Ile	Ser	Leu	Val	Lys	Leu	Val	Ile		
1				5					10				15			

30

<210> 719

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 719

Ser	Cys	Gln	Ile	Arg	His	Ser	Val	Lys	Gly	Lys	His	Arg	Asn	Trp	Leu	
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	--

40

1 5 10 15

<210> 720

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens 10

<400> 720

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

1 5 10 15

Tyr Cys Thr Gly Leu His Gln Lys Met Ser Ala Leu Leu Ile Ala Lys

20 25 30

Asn Val 20

<210> 721

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens 30

<400> 721

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

1 5 10

<210> 722

<211> 13 40

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 722

Thr Leu Arg Leu Val Phe Thr Tyr Ser Ser Ser Ile Glu

1

5

10

10

<210> 723

<211> 5

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 723

His Ala Ser Glu Phe

1

5

20

<210> 724

<211> 6

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

30

<400> 724

Val Ala Lys Val Ser Glu

1

5

<210> 725

<211> 27

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 725

Phe	Phe	Met	Cys	Ile	Phe	Cys	Arg	Met	Phe	Trp	Phe	Lys	Lys	Glu	Cys				
1				5				10						15					
Leu	Lys	Leu	Phe	Lys	Arg	Leu	Gln	Phe	Leu	Met									10
			20					25											

<210> 726

<211> 65

<212> PRT

<213> Homo sapiens 20

<400> 726

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

<210> 727

<211> 16

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 727

Cys Leu Ser Gly Asn Asn His Phe Cys Val Ile Met Glu Gly Phe Leu

1

5

10

15

10

<210> 728

<211> 10

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

20

<400> 728

Cys Met Lys Leu Val Phe Phe Ile Tyr Lys

1

5

10

<210> 729

<211> 8

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

30

<400> 729

Cys Leu Phe Ser Ser Val Asn Ser

1

5

40

<210> 730

<211> 59

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 730

Val	Cys	Thr	Arg	Gly	Thr	Thr	Ser	Asp	Leu	Leu	Gln	Cys	Ser	Val	Leu	10
1				5					10					15		
Val	Phe	Thr	Phe	Ile	Leu	Lys	Ala	Phe	Ser	Phe	Ala	Phe	Asn	Phe	Met	
			20					25					30			
Tyr	Leu	Ser	Ser	Glu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Cys	Thr	Asp	Ser	Ser	Tyr	
		35					40					45				
Leu	Cys	Ile	Ala	His	Asn	His	Ala	Ile	Gln	His						20
	50						55									

<210> 731

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 731

Cys	Tyr	Ile	Val	Leu	Cys	Lys										
1				5												

<210> 732

<211> 6

<212> PRT

40

<213> Homo sapiens

<400> 732

Lys Pro Cys Thr Glu Gly

1 5

10

<210> 733

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 733

Ile Phe Leu Gln Asn

1 5

20

<210> 734

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 734

Tyr Gly Asp Trp Gln Glu Phe Leu Arg Phe Glu Ser Ser Ser Asp Val

1 5 10 15

Lys Met Glu Asp Ser Val

20

40

<210> 735

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 735

Ser Leu Tyr Phe Gln Gly Ile Leu Ile Asn Ile Phe Ile Arg His Leu 10

1 5 10 15

Pro Val Ser Leu Lys Tyr Phe Leu Phe

20 25

<210> 736

<211> 6 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 736

Leu Lys Asn Val Ser Gln

1 5

30

<210> 737

<211> 102

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 737

40

Met Leu Asp Lys Phe Val Phe Leu Ser Phe Ser Val Val Thr Gln Pro

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

10

20

<210> 738

<211> 13

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 738

30

Ile Thr Ser Cys Glu Glu Thr Glu Thr Leu Phe Leu Phe  
                          1                    5                    10

<210> 739

<211> 6

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

40

<400> 739

Tyr Ile Val Gly Lys His

1 5

<210> 740

10

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 740

Arg Ala Asp Ala Trp Pro Phe Phe Phe Asp Val Leu Gln Ser Phe Thr

1 5 10 15

20

Leu His Leu Ser Val Leu

20

<210> 741

<211> 11

30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 741

Asp Val Trp Val Phe Val Thr Gly Arg Ile Gly

1 5 10

40

<210> 742

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 742

Ile	Gln	Pro	Tyr	Lys	Cys	Ile	Cys	Pro	Pro	Leu	Lys	Lys	Ile	Gly	10
1				5				10					15		

<210> 743

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens 20

<400> 743

Lys	Ser	Ala	Gln	Gln	Ser	Glu	Thr	His	Arg
1			5					10	

<210> 744

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 744

Glu	Gln	Asn	Val	Val	Pro	Met	Cys	Gln	Thr	Lys
1			5					10		

40

<210> 745

<211> 22

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 745

10

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

1

5

10

15

Gln Gly Ile Ile Phe Gly

20

<210> 746

20

<211> 7

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 746

Cys Tyr Val Pro Val Phe Phe

1

5

30

<210> 747

<211> 20

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

40

<400> 747



<213> **Homo sapiens**

<400> 750

Ala Trp Leu Asn Trp Ser Ser Lys Ala Val Lys

1 5 10

10

<210> 751

<211> 9

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

<400> 751

Lys Val Asn Ile Glu Thr Gly Tyr Lys

1 5

20

<210> 752

<211> 10

<212> PRT

<213> **Homo sapiens**

30

<400> 752

Asn His Gln Ala Asn Asn Arg Val Leu Arg

1 5 10

<210> 753

<211> 27

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 753

Pro	Leu	Lys	Leu	Ile	Val	Leu	Ala	Cys	Thr	Arg	Arg	Cys	Leu	His	Tyr	
1				5					10					15		
Ser	Leu	Leu	Lys	Met	Cys	Ser	Thr	Glu	Leu	His						10
			20					25								

<210> 754

<211> 51

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 754

Phe	Val	Tyr	Lys	Lys	Lys	Phe	Lys	Leu	Tyr	Val	Trp	Phe	Ser	His	Thr	
1				5					10					15		
Ala	Ala	Leu	Leu	Asn	Asn	Met	His	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Gln	Arg	Tyr	
			20					25					30			30
Leu	Asn	Asn	Phe	Ser	Cys	Ala	Ser	Phe	Val	Glu	Cys	Phe	Gly	Ser	Arg	
		35						40					45			
Lys	Asn	Val														
		50														

<210> 755

<211> 8

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 755

Ser Phe Leu Lys Asp Phe Ser Ser

1

5

10

<210> 756

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 756

20

Cys Asn Cys Thr Leu Leu His Gly Lys Ser

1

5

10

<210> 757

<211> 5

<212> PRT

30

<213> Homo sapiens

<400> 757

Pro Thr Trp Leu Gln

1

5

40

<210> 758

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 758

Trp Tyr Pro Ala Pro Leu Ala Glu Gly Cys Phe Ile Ile Leu Tyr Leu

1

5

10

15

10

Gly Val Gly Leu

20

<210> 759

<211> 16

<212> PRT

20

<213> *Homo sapiens*

<400> 759

Cys Ser Trp Val Tyr Cys Met Gly Cys Ile Ile Tyr Ser Ile Val Gln

1

5

10

15

30

<210> 760

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 760

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

1

5

10

15

40

Thr Ser Val Leu

20

<210> 761

<211> 7

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 761

Trp Lys Val Phe Cys Asp Val

1

5

20

<210> 762

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 762

Asn Leu Cys Phe Leu Tyr Ile Asn Glu Tyr Ser

1

5

10

30

<210> 763

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 763

Cys Cys Gly Asn Ala Cys Phe His Leu  
1 5

<210> 764

<211> 18

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 764

Ile Val Lys Tyr Val His Glu Ala Leu Leu Leu Ile Tyr Cys Asn Val  
1 5 10 15  
Gln Ser

20

<210> 765

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 765

Phe Leu Leu Leu Phe Leu Lys His Ser Val Leu Leu Ser Ile Leu Cys  
1 5 10 15  
Thr Leu Val Leu Ser  
20

40

<210> 766



ttggcctgct tcagggagaa acctccattt ttctccgcaa agaatgtcga ccctaacccc 660  
 taccctgaga ccagcgcctgg cttctctctc cgccctgttt tctgggtggt cacaagatg 720  
 gccatctatg gctaccggca tcccciggag gagaaggacc tctggtcctt aaaggaagag 780  
 gacagatccc agatgggtgt gcagcagctg ctggaggcat ggaggaagca ggaaaagcag 840  
 acggcacgac acaaggcttc agcagcacct gggaaaaatg cctccggcga ggacgagggtg 900  
 ctgctgggtg cccggcccag gccccggaag cctctcttcc tgaaggccct gctggccacc 960  
 ttcggtcca gcttctctat cagtgcctgc ttcaagctta tccaggacct gctctcttcc 1020  
 atcaatccac agctgctcag catcttgatc aggtttatct ccaaccccat gggccccctc 1080  
 tgggtgggct tcttgggtggc tgggtgatg ttctgtgct ccatgatgca gtcgctgatc 1140  
 ttacaacact attaccacta catctttgtg actgggggtga agtttcgtac tgggatcatg 1200  
 ggtgtcatct acaggaaggc tctggttatc accaactcag tcaaacgtgc gtccactgtg 1260  
 ggggaaattg tcaacctcat gtcagtggat gccagcgcct tcatggacct tgcaccttcc 1320  
 ctcaatctgc tgtggtcagc accctgcag atcatcttgg cgatctactt cctctggcag 1380  
 aacctaggtc cctctgtcct ggctggagtc gctttcatgg tcttgcctgat tccactcaac 1440  
 ggagctgtgg ccgtgaagat gcgcgccttc caggtaaagc aatgaaatt gaaggactcg 1500  
 cgcataagc tgatgagtga gatctgaac ggcatcaagg tgcgaagct gtacgcctgg 1560  
 gagcccagct tctgaagca ggtggagggc atcaggcagg gtgagctcca gctgctgcgc 1620  
 acggcggcct acctccacac cacaaccacc ttaccctgga tgtgcagccc ctctctgggtg 1680  
 acctgatca cctctgggtg gtacgtgtac gttgacccaa acaatgtgct ggacgccgag 1740  
 aaggcctttg tgtctgtgtc ctgtttaat atcttaagac ttcccccaa catgctgccc 1800  
 cagttaatca gcaacctgac tcaggccagt gtgtctctga aacggatcca gcaattcctg 1860  
 agccaagagg aacttgacc ccagagtgtg gaaagaaaga ccatctccc aggetatgcc 1920  
 atcaccatac acagtggcac ctccaccctg gcccaggacc tgcacctcac tctgcacagc 1980  
 ctgacatcc aggtcccga aggggcactg gtggccgtgg tggggcctgt gggctgtggg 2040  
 aagtctccc tgggtctgct cctgctggga gagaatggaga agctagaagg caaagtgcac 2100  
 atgaagggtc ccgtggccta tgtgccccag caggcatgga tccagaactg cactcttcag 2160  
 gaaaacgtgc ttttcggcaa agcccigaac cccaagcgt accagcagac tctggaggcc 2220  
 tgtgcttgc tagctgacct ggagatgctg cctgggtgggg atcagacaga gatggagag 2280  
 aagggcatta acctgtctgg gggccagcgg cagcgggtca gctctggctg agctgtttac 2340

10

20

30

40

agtgaigccg atattttctt gctggatgac ccactgtccg cggtaggactc tcatgtggcc 2400  
 aagcacatct ttgaccacgt catcgggcca gaaggcgtgc tggcaggcaa gacgcgagtg 2460  
 ctggtagcgc acggcattag ctccctgccc cagacagact tcatcatigt gctagctgat 2520  
 ggacaggigt ctgagatggg cccgtacceca gccctgctgc agcgcacacgg ctcccttgcc 2580  
 aactttctct gcaactatgc ccccgatgag gaccaagggc acctggagga cagctggacc 2640  
 gcgttggaaag gtgcagagga taaggaggca ctgctgattg aagacacact cagcaaccac 2700  
 acggatciga cagacaatga tccagtcacc tatgtggtcc agaagcagtt tatgagacag 2760  
 ctgagtgccc tgtctcaga tggggagggc cagggctggc ctgtaccccg gaggcacctg 2820  
 ggtccatcag agaagggtgca ggtgacagag gcgaaggcag atggggcact gaccacaggag 2880  
 gagaaagcag ccattggcac tgtggagctc agtggittct gggattatgc caaggccgtg 2940  
 gggctctgta ccacgtggc catctgtctc ctgtatgtgg gtcaaagtc ggcctgccatt 3000  
 ggagccaatg tgtggctcag tgcctggaca aatgatgcca tggcagacag tagacagaac 3060  
 aacacttccc tgaggctggg cgtctatgct gccttaggaa ttctgcaagg gtctctggtg 3120  
 atgctggcag ccattggccat ggcagcgggt ggcatccagg ctgcccgtgt gttgcaccag 3180  
 gcactgctgc acaacaagat acgctcgcca cagtccttct ttgacaccac accatcaggc 3240  
 cgcateciga actgcttctc caaggacatc tatgtctgtg atgaggttct ggccccgtgc 3300  
 atctcattgc tgcctaatc ctcttcaac gccatctcca ctcttgggt catcatggcc 3360  
 agcacgcccgc tcttactgt ggtcatctg cccctggctg tgcctacac cttagtgagc 3420  
 cgcttctatg cagccacatc acggcaactg aagcggctgg aatcagtcag ccgctcacct 3480  
 atctactccc acttttggga gacagtgact ggtgccagtg tcatccgggc ctacaaccgc 3540  
 agccgggatt ttgagatcat cagtgatact aagggtgatg ccaaccagag aagctgctac 3600  
 cctacatca tctccaaccg gtggctgagc atcggagtgg agttcgtggg gaactgcgtg 3660  
 gtgctctttg ctgcaatatt tgcctcacc gggaggagca gcctgaacct ggggctggtg 3720  
 ggctttctg tgtctactc ctgtcaggtg acatttgcct tgaactggat gatacgaatg 3780  
 atgtcagatt tggaaatcaa catcgtggct gttgagaggg tcaaggagta ctccaagaca 3840  
 gagacagagg cgcctgggt ggtggaaggc agccgcccct ccgaagggtg gccccacgt 3900  
 ggggagggtg agttccggaa ttattctgtg cgtaccggc cgggctaga cctgggtgctg 3960  
 agagacciga gctgcatgt gcacgggtgc gagaaggtgg ggatcgtggg ccgcactggg 4020  
 gctggcaagt ctccatgac ccttggctg tccgcatcc tggaggcggc aaagggtgaa 4080

10

20

30

40

atccgcattg atggcctcaa tgtggcagac atcggcctcc atgacctgcg ctctcagctg 4140  
 accatcatcc cgcaggacce catcctgttc tgggggacce tgcgcatgaa cctggacccc 4200  
 ttccggcagct actcagagga ggacatttgg tgggctttgg agctgtccca cctgcacacg 4260  
 tttgtgagct cccagccggc aggcctggac ttccagtgct cagagggcgg ggagaatctc 4320  
 agcgtgggccc agaggcagct cgtgtgcccg gcccgagccc tgcctccgcaa gagccgcatac 4380  
 ctggtttttag acgaggccac agctgccata gacctggaga ctgacaacct catccaggct 4440  
 accatccgca cccagtttga taccitgcaat gtccitgacca tgcacacacc gcttaacact 4500  
 atcatggact acaccagggt cctggctcctg gacaaaaggag tagtagctga atttgattct 4560  
 ccagccaacc tcattgcagc tagaggcaatc ttctacggga tggccagaga tgcitggactt 4620  
 gcctaaaata tattcctgag atttctctct ggccittctt ggttttcctc aggaaggaaa 4680  
 tgacacaaa taigtccgca gaatggactt gatagcaaac actgggggca ccttaagatt 4740  
 ttgcacctgt aaagtgcctt acagggtaac tgtgctgaat gcttttagatg aggaaatgat 4800  
 ccccaagtgg tgaatgacac gcctaaggtc acagctagtt tgagccagtt agactagctc 4860  
 ccggtctccc gattcccac tgagtgttat ttgcacactg cactgttttc aaataacgat 4920  
 tttatgaaat gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4948

10

20

<210> 768

<211> 3648

<212> DNA

<213> Homo sapiens

30

<400> 768

aaaagagaca ttgtaatgag gcacaccact aaagttagca tgcccaatta aaaccagtgt 60  
 aatataggat aagaaaatct gatttttcaa aaaagatact ctacataaag aatccttcat 120  
 ataaaaagt ttttcttgta gtacatttaa agttttaatt cactcatgta taactgagag 180  
 ttccittgag cccitttttag gcagggaggc atgtctgtca tctagcgtgt ggcccagtaa 240  
 gtgattatta cattggaatc agtttttcag tcttttaaaa taaattctat gccataagaa 300  
 taaaagataa agagcaaaat taatgttaac tatttttagc ttattataac taigtcaaca 360

40

agtgtttatt aataacctatt atgggaaagt cactgtgggtt ggcatigaaa attacatcat 420  
 ctttaaagca gtatttgtcc ccagatggac tcatcactag caaagactag gttcattgga 480  
 aggcataggg tgagagaatg ggaagatgga gtggaggcgg gttgttaaag tgcgtcagt 540  
 gagtgatitg gtctacttga ataatgggtcc atgtttgggg gcatattgtg tttcataaga 600  
 agtgaaaggt atttgcaaag taagctacaa atgaccata aatctgttaa caacagtcct 660  
 taataigcaa agatgaaaac caagcattac tgcctaccaa agggaactgg tgcctgggta 720  
 tgtgcagatg gggctgttgg ttaagagagc tattacaggt tttctctctt aggtttcata 780  
 ggaggtagtt actgagatga gattgtttta tctttttgaa tacagatctc ttgtcttgag 840  
 ttagttctga ggatgggagt aataaaggag ttttttgttt ttttgtttgt ttgtttgttt 900  
 tgctctctta gtaatactcc tctgacattt atttctatta ttcttcaaag aaaggaaacc 960  
 aactgaaatg ttgtctttaa caaacatttt aataagttct ctgggttttt ttttccctt 1020  
 ttaaaaaaat tagcatatac catagcaata aaagaactaa tgttaactat tgtatgctac 1080  
 aacttaagtg atttttctaa agaagcaciaa tgcattigaa agtattatg aaaaggatca 1140  
 tagtcacatt gaatttgtga aggccaaaga aatigaaggg agtgatattt tcattttatg 1200  
 atattcacat tagtaaatit tgtgtacaag aataccaggc agagtgtttt acctatggaa 1260  
 acaggttca gattactttg tttttactgt tagagtctca agtttagaaa tgcctaacact 1320  
 taaatcagtt tttttctcac tatactttaa gattgttaat attttgatat ctctctagct 1380  
 tgaatgaatt aaacatatct tcagatctgt gacagtgaca gccaatagga ctgataatat 1440  
 tagcttcaaa ccaataatat ccagggttaa aataaaaaatc atagtgaag taggattgta 1500  
 aaattatgct atattaactt ttaagtcctgt aataacttga catcaaaatg ttatgtaatt 1560  
 accataaata atggctagcg agaacatctt tggaaattct caaattacct ttcttactac 1620  
 actgtttgca gaatgaatgt agaaatgatc ctgttagctt tctgaatgtt ctgtgggttg 1680  
 aatgtgtttt tgcctaaata aagcttttgg tatttgttta aattacactt ctgagaagt 1740  
 ggaaatttta ggatcatctt tgccttgttt cagttttgtg atttttgaaa tgaatgttta 1800  
 gtttactgag ccagttggtc atttcttctt catgtctgta agtccagiga gtaagcctga 1860  
 actgtgaata aattacaaa aacttgccta gaatttcatt ttgaagcaat ttgctaatat 1920  
 ttgaagtgtg tacacatttg tagttaigtg aaaaattgta ttgtactaag aatgtaatca 1980  
 atgtctactt tagttgtaaa catttctgat gtcaaaactt tattcattac tgttgatttt 2040  
 aagaataaga aatcactgcc taaatattac caaaagccac tgtctctacc cgaacttccc 2100

10

20

30

40

agtttgggaa agaatcgta gataaaacaa aggctctgcc ctttctgata ccaaactcca 2160  
 cagatacitt ctcacatctt ttaaaacatt ttgcaataac atattgttta taggaagttt 2220  
 acagggtatg caatgattaa aacttttaag tgaattgata gttgcaaaag aaaggataat 2280  
 atttaaggtc agtgagtagc aagacaatct aaagtttctg taatatctgg ctctctgtta 2340  
 attatagagc aaagtttccc ttacagaatc cttttatgaa cagcaagcta gagtctatcc 2400  
 ctagtggta tagcacctgc tgcgtttttc aggagacagt taggccaggg tgatttgaat 2460  
 ggatagaigt gctgttttgc ctgctttag aattcagccc agtcttttgg ctctctctct 2520  
 ctctccctcc tccacctctc cctctctctt ctctcgcacc agagcctaag gctgcgccac 2580  
 caagaigcgt cttttttcc agaggcttct ttttttttt ttttgagatg gagttttgct 2640  
 ctgttgccca ggcctggcatg cagtgcctga atcttggctg actgcaactt ccacctcccg 2700  
 tgttcacacg agtcttttgc ctacacctct ggatttagctg ggattacagg cacgtgccac 2760  
 catgcctagc taattttgt gtttttagta gagacggggt ttcaccatgt tggccaggct 2820  
 agtctcaaac tctgacctt aagtgatctg cccgccttgg cctcccaaag tgcitgggatt 2880  
 acaggcaiga gtcaccgtgt cctgcccaga catacaaat ttgacaggta ttgtataccc 2940  
 tttggatctt taggaattaa tttttgctc tgtcactcag ctttgtatat ttgaaatgg 3000  
 agataagiat agggaggctt tggaaaggaaa attgccagaa tcccaaacc atgtaacact 3060  
 cattgagaat tccagatcca ttatactaa agggcaagtg aaggaaacag tattgtgaac 3120  
 tgggtataac tcttgggtc ttaactagta cattcttaat ctgtgagacc caaaggttga 3180  
 taaacaataa ttttaagattg tacagtactc taaacgtctg caaaggctca gatgttatca 3240  
 gtatcactag tttttatttc tgcctagtag tcccttttag gttacattgt tgtctctttt 3300  
 ccagtgtggc atctgtcatt ggtttttcac tatggcaagt tcattaataaa gcttgcctca 3360  
 ttgttatctt caagtaatgc ccataaggag atggaagata tctgagacaa ttaaggcttt 3420  
 agcttctagg caagagaaat aacgttgcct taaatttcaa gtttcttct gctagacttg 3480  
 aatgtgtcta gccactctaa tttatggggg cttttggttt tttcctattg tactttgtat 3540  
 gtagaatigt ttgaaatat caagcatatt tactttgaat ttgaactctt tcttaatttt 3600  
 gtatttatcc ttgaaataa atgtaaacc aaaaaaaaa aaaaaaaa 3648

10

20

30

40

<211> 978

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 769

```

ctaataatgag aagtcagtc ttagctctgca taatctctgt ctcctctgt gctgctcttt 60
ctataaagca catggtgaca cacacacaca caaatatact gaaagctagg gtaagttcta 120
aactgaatat caaaaaccaa aatcaagaac aaagaagtga tattttccaa acaaacatgg 180
attcctctcc aaagtctcgg gattacagcc atgagtcacc gtgtcctgcc cagacataac 240
aaatttgaca ggtattgtat accctttgga tctttaggaa ttaatttttg cctctgtcac 300
tcagctttgt atattttgaa atggagataa gtatagggag gctttggaag gaaaattgcc 360
agaattccca aacctgttaa cactcatgga gaattccaga tccattatat ctaaagggca 420
agtgaaggaa acagtattgt gaactgggta taactccttg gttcttaact agtacattct 480
taatctgiga gacccaaagg ttgataaaca ataatttaag attgtcagta ctctaaacgt 540
ctgcaaaggt ctagatgta tcagtatcac tagttttat ttctgccagt agctccttt 600
taggttacat tgtgtctctc ttccagctgt ggcactctgc attggttttt cactatggca 660
agttcattaa aaagcttgcct ccattgttat ctccaagtaa tgcccataag gagatggaag 720
atatctgaga caattaagcc tttagcttct aggcaagaga aataacgttg cattaaattt 780
caagtttctt tctgctagac ttgaatgigt ctagccactc taatttatgg gggcttttgg 840
tttttcccta ttgtactttg tatgtagaat tgttttggaa tatcaagcat atttactttg 900
aatttgaact ctttcttaat ttgtatitta tcttttgaat aaaatgtaaa tccaaaaaaaa 960
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa                                     978

```

<210> 770

<211> 2431

<212> DNA

<213> Homo sapiens

10

20

30

40

<400> 770

aagaagtcac gtcctcgtt tgccttggga tggagctgcc ggggacacgg cccctcccac 60  
 cacaagtggc caagggcatg ttgtggctgg gaagcttcac cggctggccc cggccacctc 120  
 acctcgcct gccactcggg gtcctggggc ctgcctcccc ccgagtcag ctgcaacgcc 180  
 ccttttgcct aaagcagcag gccctgccga cagggacctg agcatctttt tcttcttcc 240  
 ttggcctctg aggtcctgag agggaaactcc ccaactctcc cgtcccagtc agcggtcaca 300  
 ggggagtctc tgggcccaca acagggccgg cctggctggct gagaccttgg tggctcctgg 360  
 ccacgctcag gaaggcccggt gttgtcaggg ctgcatttga accggccccg cactggggat 420  
 ctgccgaggc ctgggtgctg atgtccccac cgcgcccccc gtctatgctt ctgtccaggc 480  
 ggcactcttc gatgaaccgc agctggccag cctgtgcctg gagaacatcg acaaaaacac 540  
 tgcagacgcc atcaccgagg agggcttcac cgacattgac ctggacacgc tggctgctgt 600  
 cctggagcgc gacacactgg gcatccgiga ggtgcggctg ttcaatgccg ttgtccgctg 660  
 gtccgaggcc gagtctcagc ggcagcagct gcaggtgacg ccagagaaca ggcggaaggc 720  
 tctgggcaag gccctgggccc tcatctgctt cccgctcatg accatcgagg agttcgtctg 780  
 aggtcccgca cagctgggca tcttggctga ccgagaggtg gtcagcctct tcttgcactt 840  
 caccgtcaac cccaagccac gagtggagtt catgtaccgg ccccgctgct gccctgcgtg 900  
 gaaggagtgc agcatcaacc gcttccagca ggtggagagt cgttggggct acagcgggac 960  
 cagtgaccgc atcaggttct cagtcacaac gcgcatcttc gtgggtggat ttgggctgta 1020  
 tggatccatc caccggccca ccgactacca agtgaacatc cagattatc acaccgatag 1080  
 caacaccgtc ttgggcccaga acgacacggg cticagctgc gacggctcag ccagcaccit 1140  
 ccgctcatg ttcaaggagc cgggtggaggt gctgcccac gtcaactaca cggcctgtgc 1200  
 cacgtcaag ggcccagact cccactacgg caccaaaggc ctgcgcaagg tgacacacga 1260  
 gtgcccacc acgggcgcca agacctgctt caccitttgc tacgcgcccg ggaacaacaa 1320  
 tggcacaicc gtggaggacg gccagatccc cgaggctatc ttctacacct aggcctgccc 1380  
 acaccgacac cgtcttccc ccttggggat agccgagccc caggccatca tctgctgctg 1440  
 gggccccccc accacgcggt gccaggccca gtgtccccca ggccgtctgt ccactccatg 1500  
 ccactttct cagcatcagg acggggttgc cctgtgttca ccacgagtgt ggcctgctgga 1560  
 tcagggcagc cggggagggt gccaggccag tggccaggcc ctgtggagac aatcccicag 1620

10

20

30

40

gactagggac agggctgtgc cggccigggc cagggcccac ggacccgcag ctcagggcgc 1680  
 ctgccacgt cgtctgccgg cggctgcgcc cgggcgtccc tcgcgtctct teactgcaca 1740  
 ttgcaatgca ttigcgattc ccatttctct gctaggagcc agcctgggtg gcgctgctcc 1800  
 cagagccgtg ggtcccagac cttgcgttcc ttttgttctt gtccgtttat caggacacgg 1860  
 gccccacctg tcacgtgccc gaggccaccc aagcccagcc tgcggggcgt tcccactgcc 1920  
 tggatgccgg cttagattct gcgcacgcag gattcagtgt ggggacggcc cctgccggat 1980  
 aggcctagcc ctggcccagg tggtagcggg ttigcagtgt ccgttctcat ccacctgatg 2040  
 ggcccagata aaggcccccg ctgtccagcc tccciggacg gccctcgcgg tccctgcagc 2100  
 ccaagatggg actcagaccc tgtgccccag agctcccctg ccgcagaatg gggccccagc 2160  
 cgccccgac cgggtccagg agcactgctc gccgttacat actgttggcc tagcccacct 2220  
 ggtgccgtgg gagccacccc cagggtcgtg gggcacaagc cctcctccac tccgggccac 2280  
 ggccccacc caccctcgtt gttctgccc tgtgactcct ggaacctgcg tctcctccaa 2340  
 agccatggga ggggtgtcct cctcagacca tgcctccaga tgattttttt aaataaagaa 2400  
 acaaatgcac ctgcaaaaaa aaaaaaaaaa a 2431

10  
20

<210> 771

<211> 4200

<212> DNA

<213> Homo sapiens

30

<400> 771

atittattca acacatcatt ctgaaagaac gtgtggaaaa ctaatgactg agcttctaga 60  
 ccaatggiga gtaatggacc gaggcagttt cctggacaat ttatttgtct tggttcctgg 120  
 atgggcitta cctctttctt cccaaggaca tcccaaactg aatgtgagtg actggatgtg 180  
 actgagaatg acaaaaaaga ctgtcggcaa gtgtgtaagt aatggactg agtgattttg 240  
 atcgcatata agtatgaaat tcagagigta tgcaaaggag tgtttgaaat agggigggtg 300  
 gagtgtccgt gtgattggaa acatcgtgtc actgggaaga aaatttcggg agctagggaa 360  
 tggggtaaag tgaggagtgt ttaagggiga atgtttttga gtcgtgtcta gtaacgggtt 420

40

cgtgatgggt cccaggaggg gacatciggg ggatccacgg ctctcccgc ctgcccgaat 480  
 gctctcccca caccactcca cactgttagg gcagttgaca ggagccgcag aagaaacaag 540  
 ggacatcttc actctgagc cgctccgtag tcttactct ccttgacct tttagttccg 600  
 gggagaagcg actctggagc ggctcaggag tgaggatgtc ccttgttct tctgcccctc 660  
 ctgtcaactg cctcaacagt gtaggaggtt gtagggagag cattcggcga ggcgggagga 720  
 gccgtggatc ccccagatgt cccctctgg gaaccatcac gaacccgta ctgacacaga 780  
 ctcaaaaaca ttaccctta aacactcttc actttacccc attccttagc tcccgaaatt 840  
 ttcttcccag tgacacgatg ttccaatca cacggacact cacaccacc tcaattcaaac 900  
 actccttggc atacactctg aatttcatac ttatatgca tcaaaatcac tcagtccatt 960  
 tacttacaca ctgcccgaca gtctttttg tcaattctag tcacatccag tcaactecat 1020  
 tcagtttggg atgtccttgg gaagaaagag gtaaagccca tccaggaacc aagacaataa 1080  
 aattgtccag gaaactgctt cggctcatta ctaccattg gtctagaagc tcagcattac 1140  
 ccacacattt actaaatgtc aggcactaga acatagtagc caagacagac tggtcacgac 1200  
 ttcaaggag ctcataatgg agtcagtgtt ggtttctga tggacctaat taaaggtecc 1260  
 tagctgtccc tctgctttt cctacatact gcttgctata taaaattctt gtcaaggttg 1320  
 atgtaagtta ctggttcaga tccatctgt cagtccttc ctggccctca ttggaattct 1380  
 gtgctttica atgctttctt ttctttgcca ctgcatctc aggaagcttt tataggaaaa 1440  
 ggtctttctg gctcacccca tcccccca attcccagct ctgatggaa ttgagcaagg 1500  
 ggtggggctt agtcagactg ctggagccag cctctgctt gtcttaggat tctctgctta 1560  
 agcttaagga cctggcattt ctcaagaacc agctggaaag cctgcagcgg cgtgtagaag 1620  
 acgaagtcaa cagtaggagtg ggccaggatg gctcgtctgt gtctccccg ttctcaagg 1680  
 gatctctggc tggctatgtg gtggccaaac tgagggcatc agcagtattg ggctttgctg 1740  
 tgggcacctg cactggcatc tatgcccctc aggcataatg tgtgcccac gtaggagaaga 1800  
 cattaaggga ctatttgag ttgctacgca aggggcccga ctagctctag gtgccatgga 1860  
 agaggcagga tgagcagctc agccttcagg tggagacact ttatciggat tccccagctg 1920  
 tcaatcattt gctatctcca actttctgct caccctcctc cttgctccc ttctgcaga 1980  
 ttgtggacag tagttctca gccctcacc tggattcctt ctccccctc ctagctccat 2040  
 gggactcggc ccaagactgt ggcctcaagg accaccagcc ccttactctt caagccctga 2100  
 ctgtggagtt ggttagatgcc tctgatcttc agtattctct ctggcaatgt tccacggctt 2160

10

20

30

40

ctcttctctg ggagctggct ccataacttg attttcccca aacgtgttgc aatccctgct 2220  
 gccccctagc caccaggggt cttgtgtggg tatgagtgtg gaggatgggg giatgccagg 2280  
 ctggggccgt cccaggcagg cccgcctggac cctgatgcta ctctatacca ctgccatgta 2340  
 cggtgcccat gccccattgc tggcactgtg ccatgtggac ggccgagtgc ccttccggcc 2400  
 ctctcagcc gtgctgtga ctgagctgac caagctactg ttatgcgect tctcccttct 2460  
 ggtaggctgg caagcatggc cccagggggc cccacctggc cgcaggtg ctcccttctg 2520  
 actatcagcc ctgctctatg gcgctaacaa caacctgggt atctatctc agcgttacat 2580  
 ggaccccagc acctaccagg tgcctagtaa tctcaagatt ggaagcacag ctgtgctcta 2640  
 ctgctctgct cctcggcacc gctctctgt gcctcagggg ttagcctgct tgcctctgat 2700  
 ggctgcggga gccctgctatg cagcaggggg ccttcaagtt cccgggaaca ccttccag 2760  
 tccccctcca gcagctgctg ccagcccat gcccctgcat atcactcgc taggcctgct 2820  
 gctctcatt ctgtactgcc tcatctcagg ctgtctgca gtgtacacag agctgctcat 2880  
 gaagcgacag cggctgcccc tggcacttca gaacctctc ctctacactt ttgggtgtgt 2940  
 tctgaatcta ggtctgcatg ctggcggcgg ctctggccca ggctctctgg aaggtttctc 3000  
 aggatgggca gcactctgtg tgcctagcca ggcactaaat ggactgctca tgcctgctgt 3060  
 catgaagcat ggcagcagca tccacagcct cttgtgtgtg tctgctctgc tgggtgctaa 3120  
 cgcctgctc tccagctcc tgcctaggct gcagctcaca gccgcttct tcttggccac 3180  
 atgtctcatt ggcttggcca tgcgctgtg ctatggcagc cgtagctcc tgacaacttc 3240  
 caccctgatt cgggacctg tagatgggc gccaccacca gatccctct cccagcttct 3300  
 ctccctctcc catcagcagc cctgtaacaa gtgcttgtg agaaaagctg gagaagttag 3360  
 ggcagccagg ttattctctg gaggttgggt gatgaagggg tacccttagg agatgtgaag 3420  
 tgtgggtttg gtttaaggaaa tgcctaccat ccccccccc caaccaagtt ctccagact 3480  
 aaagaattaa ggtaacatca atacctaggc ctgagaaata accccatcct tgttgggcag 3540  
 ctccctgctt tgcctgcat gaacagagtt gatgaaagt gggtgtgggc aacaagtggc 3600  
 tttcttggc tactttagtc acccagcaga gccactggag ctggctagtc cagcccagcc 3660  
 atggctcatg actcttccat aaggatcct caccctcca cttctatgca agaaggccca 3720  
 gttgccacag attatacaac cattaccaa accactctga cagctctctc cagttccagc 3780  
 aatgcttaga gacatgctc ctgcccctc cacagtgtg ctccccacac ctagcctttg 3840  
 ttctggaaac cccagagagg gctgggcttg actcatctca gggaatgtag cccctgggcc 3900

10

20

30

40

ctggcctaag cgcacactcc tgacctctct gttcacctcg agggctgtct tgaagcccgc 3960  
 taccactct gaggtctcta ggaggtacca tgcttcccac tctggggcct gccccgtcct 4020  
 agcagcticc cagctcccaa cagccctgggg aagctctgca cagagtgacc tgagaccagg 4080  
 tacaggaaac ctgtagctca atcagtgctct cttaactgc ataagcaata agatcttaat 4140  
 aaagtcttct aggcctgtagg gttgttctca caaccacagc caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4200

10

<210> 772

<211> 2952

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 772

gagccttcca cggggcgggt gggctttgct gccgagcagg cggcgccgtc ttggggccta 60  
 gcggcgaggc gaccgcaca gtactgtaag attgatgta aaggcatggt gttcacccca 120  
 ctteatcagc gtacataagt tctcttctt ttggaccct tattttatgc cataatgtat 180  
 gtcattgaaa gtgcccgaca gagacctcct aaaaggaaat acctatcaag tggaagaaaa 240  
 tctgtatttc aaaaacttta tgacttgtat attgaagaat gtgaaaaaga acctgaagtt 300  
 aagattccga gaccattcca ctgccctatg aagaaggaga gttgcttgaa tatttggatg 360  
 cagaagaatt acctctatt ttggttgatc tcttagaaaa atctcaggtt aatatttttc 420  
 attgccgatg tgcatagca gaaatacgtg actacaggca gtccagtaac atgaaatctc 480  
 ctggttacca aagtcggcac attctcttac gtccaacaat gcagacttta atttgtgatg 540  
 tacattcaat aacaagtgat aaccacaaat ggaccagggt tagttgtttt gttttttaat 600  
 ctcaaacagg caaaatatag gatgaaaaaa aattatcatt aagcaaaagt gattttctgc 660  
 ttatttttat tcaataatta agtttgaigc tttatgigaa aagctgggat tccittataa 720  
 gatctagaag ttaaggtct ctttatagt gtagtaatcc ctcaagtgc ctaagatcat 780  
 ttttaaggica agctggccta atatatcaa tgagataaaa cttagttctt tctctctct 840  
 caaacagaag aaaaatgttt tgtttttacc atggttacia atagatactg gttttttttt 900  
 ttcaaatata ttcaagtttc taaaccctag cctagcctat ctttctttgc catttatact 960

20

30

40

ggttgccitg aaatgagggg aactctctta cccctgagaa taaccagtta acccctccag 1020  
 ttctggctca gtgttatatg aggggacttc agaaagtttg tggaaaactg gaattaaaag 1080  
 ataataataa aaaatataaa ctttcttct caatataagc tccatcaagt tcaagatgct 1140  
 tgtaaatgat atcaaccatt tatttagtcc acccctgaag aactgagggg cctgggaact 1200  
 gaaccatata aatgcaatct tttctacatt attaactgaa gaaaaatggg tacttttta 1260  
 actttttttt ttttaagatta ggaaacaaaa agaagtcaga aggagccaaa tctggactgt 1320  
 aagggtgcata cctaaggtt tcccatcaaa actcttaca aatttctctt tttgatgag 1380  
 aggaatgagt agaggcattg tgggtcagaa gtctctagt aagcttccc aggcattttt 1440  
 ctgccgaagc ttggctaac tttctcaaaa cactcataat aagcacgita tcattctttg 1500  
 ttcttcaga aagtcacaa gcaaaatgtc ttgagcatcc cagaaaactg ttccatgat 1560  
 ctttgcctt catctgtctg cttttgctt gactgaatca cttctgctc ttgggtggcca 1620  
 ttgccttaat tgtgctttac tatcttcagg attatactgg aaagaatgct ttagtatctt 1680  
 ggtcctactt gtigaaaatt tctatigaaa gctctgctt tgcagctgat cgggatgcag 1740  
 tggttttggg acccatcgag tggaaagtt actcaacttt aattttcag tcaaaattgt 1800  
 tcaggctgaa ccagttgaga ggctatagt gtggcaatt gttctgctg ttaatcattg 1860  
 gtctcttca gttaggttac aaacaaaatg aattttttc ctcgtaaatt gatgtggaag 1920  
 atctgctgct gcaggcttcg tctcaacat agcttgtcc cttcttaaaa caagttacc 1980  
 atttgtaaac tctgcttcc tttgagcat tctctcata aactttcaa aaagcatcag 2040  
 tgattcaca attctccac tcaagcttca ccatcaatt gatgtttgtt ctgcttcag 2100  
 ttttagcaga attctgttg ctctggtaa ggctgtttc aaactgatgt cttatcttc 2160  
 ttagtgttc aaactaggtt ctgttcagac atgttataac agcttagtac atgtttatt 2220  
 tggtgcaaaa agttttgaaa cctatgtata gtttttctt aatactcatt tttcataaac 2280  
 tttttaaaga ccccttgtat atgagaigt cacttcacaa aagtgttcag ttgctgact 2340  
 atagtgagga ataattacta agtcaaaaga aaatatcagt aatggtagtt atccttctg 2400  
 tgacatgiga ttataaacta agcttcagtt catcagtaac taccaagiat tggttttgg 2460  
 tttgggctat aatgtgtca tctacaaaa gattaaaagc tattaaaaga atattggaaa 2520  
 acagaaaaac tcatgggta ccatcagagt ttgctagggc atcagattct tactctgaag 2580  
 attgataaag gagagaatat aatatttct ctgccctct tgttatgaac tgtattttag 2640  
 gcagccaagt aactgagggg aaattcttag gaaaatttcc agctaatagg tgcaaaagaa 2700

10

20

30

40

atgatagact tttaaaaaat aaaagttaga aagtcctaat gaagtagtga atctagacag 2760  
cagtattict tggatgtgaa aaccattaga tgataggta atgggaaatt ttataatgta 2820  
gaaatctgat caaacccact gattgaagat gagacagtca attattigtgt acctcctggt 2880  
ttgatgcaag agacagtaca caacagtagt aatagcacca ataaagaact ctgtgccaaa 2940  
aaaaaaaaaa aa 2952

10

<210> 773

<211> 1716

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 773

20

gcgggttict gcctcaggec ctgcccigtct ctactctgcg ctctctgccc gcgccgccgc 60  
cgctcagcc tggcccctgc gctgcgcgcc cggcccgtgc tgccatggcc tgccgcccgc 120  
gaagcccgcc gaggcctcag agccgcctgcg acggtagcgc cagcccgcgc tccccgcgc 180  
gatggagcct gggacggaag cgcagagccg acggcaggcg ctggaggccc gaagacgccg 240  
aggaggcaga gcaccgcggc gccgagcgca gacccgagag ctttaccact cctgaaggcc 300  
ctaaaccccg ttccagatgc tctgactggg caagtgccagt tgaagaagat gaaatgagga 360  
ccagagttaa caaagaaatg gcaagatata aaaggaaact cctcatcaat gactttggaa 420  
gagagagaaa atcatcatca ggaagttctg attcaaagga gtctatgtct actgtgccgg 480  
ctgactttag gacagatgaa agtgtcctaa tgaggagaca gaagcagatc aactatggga 540  
agaacacaat tgccctacgat cgttatatta aagaagtccc aagacacctt cgacaacctg 600  
gcattcatcc caagaccctt aataaatita agaagtatag tgcacgtica tgggaccagc 660  
aatcaaaact ctggaagggtg gctctgcatt ttgggatcc tccagcggaa gaaggatgtg 720  
atttgcaaga aatacacctt gtagaccttg aatctgcaga aagcagctcc gagccccaga 780  
ccagctctca ggatgacttt gatgtgtact ctggcacacc caccaagggtg agacacatgg 840  
acagtcaagt ggaggatgag ttgatattgg aagcttgitti aactgaacct ttgagagact 900

30

40

tctcagccat gagctaactg ccccciggcg gccaggaaga gaaacagctc cccccgact 960  
 aggtggaagg ctggccaggc accaagcatg tgtgigcact tgtacctggt ggtttctctg 1020  
 ttagcagicc attagctcat gctgaattat ttttgcctta ctttcttaag aaacattaat 1080  
 tttatgtata gtgagtatat tttgcatggt ttaaattgta aatggagcta agtccaagaa 1140  
 agtacttgaa gctctcttcc agcgagctta attgcgtaat cctgtttgic ctccagggtta 1200  
 agctgacacg tctacataac tggttttcca caggcatctt cagttatigc ttgtcagggtg 1260  
 gactgttttg gatttaacca tghtaatccat gggaccaatt gagagtcagc tacttttata 1320  
 ggcatcaaag tattctcaga cacctttaat atctttatgg aaacttaatt tttggccttt 1380  
 tatcaatatg tcataacagc attctgaagt cagacattgt taaattgagc tattaaacta 1440  
 atgagtttta tghtaagttat atggtcttaa ttgggtactt gtaaatagca ctagtttagac 1500  
 tctttagaat actccaagag ttagggcagc agagiggagc gatttagaaa gaacatttta 1560  
 aaacaatcag ttaatttacc atgtaaaaatt gctgtaaatg ataatgtgta cagattttct 1620  
 gttcaaatat tcaattgtaa acttcttggt aagactgta cgtttctatt gcttttgat 1680  
 gggatatigc aaaaataaaa aggaaagaac cctctt 1716

10

20

<210> 774

<211> 2004

<212> DNA

<213> Homo sapiens

30

<400> 774

cgatcttttt acaaaattag agaagcaagt agtatggtag ttggcaggaa ttctcagat 60  
 ttgaatcaag ttctgatggt aaaatggaag attctgttta aagcttgtat ttccaaggaa 120  
 tacttataaa catttttatc aggcacttcc ctgtttctct taaatacttc cttttttgac 180  
 ttaaaaatgt tagccagtga atgcttgaca aatttgtgtt ttgttccttt tcagttgtca 240  
 ctcagcccag tccatcagtt tctcagccca gtacttctca gagtgaagaa aaagctccig 300  
 aattgcccac accaaagaaa aacagatggt tcatgtgcag aaagaaagtt ggtcttacag 360  
 ggtttgactg ccgatgtgga aatttgtttt gttgacttca ccgttactct gacaagcaca 420

40

actgtccgta tgattacaaa gcagaagctg cagcaaaaat cagaaaagag aatccagtig 480  
 ttgtggciga aaaaattcag agaataaaa ttacttcttg tgaagagact gaaactttgt 540  
 ttttatttta atatatcgta ggaaaacatt aaagagcaga tgcattggcca tttttctttg 600  
 atgttctcca gagttttaca ttacacttgt ctgtcttata attgatattt taggatgttt 660  
 ggggtgtttgt tacaggcaga attggataga tacagcccta caaatgtata tgccctcccc 720  
 tgaaaaaaat tggatgaaaa tctgcacagc aaagigaaac acacagataa taggaacaaa 780  
 atgtagticc catgtgccaa acaaaaataa tgaaatctct gcatgtttgc agcatatctg 840  
 ccttttggga atgtaatcaa ggtataatct ttggctagtg ttatgtgcct gtatTTTTTT 900  
 aaaatggtac accagaaaag gactggcagt ctacttctac catagttaaa ctccaccctc 960  
 ttttaattca caacatattc tttggaagca ggaagaaatg ctcataaaga ggatcagacc 1020  
 ttctttcccg tgaaccaggt atttggcgcc atatataagc ctggttaaat tggtcactca 1080  
 aagctgtcaa ataagacatt ctgtgaaagg taaacatcga aactggttat aagtaaaaacc 1140  
 atcaagccaa caacagggtc ttgagataac ctttgaagct tattgtactg gccctgcacca 1200  
 gaagatgtct gcattactca ttgctaaaaa tgtgtagcac agaactgcac taggattaat 1260  
 ttgtttacaa gaagaaatit aaactctacg ttitggtttc acatacagca gctctattga 1320  
 ataacatgca tctgaatitit aagtgtcaaa ggtatctgaa taattttica tgtgcatctt 1380  
 ttgtcgaatg ttttggttca agaaagaatg ttttaaagctt tttaaaagac ttcagttctt 1440  
 aatgtaactg tacccttctg catggaaaat cataaccaac atggctgcag tagacttctt 1500  
 agtggtatcc agcgcactit gcagagggct gcittatcat attgtacttg ggtgtaggac 1560  
 tctagtgttc ttgggtgtat tgcattggct gcattatcta cagcattgta caataacaac 1620  
 tagaaaaggc agtatacttc actgatgctt gctctgtaat aatcacttct gigtataat 1680  
 ggaaggttit ttgtgatgta tgaacttgt gttttttata tataaatgag tatagttagt 1740  
 gttgtggtaa tgccgtttit catctgtaaa tagttaagta tgtacacgag gcactacttc 1800  
 tgatttattg caatgttcag tcttagttit tacttttatt cttaaagcat tcagttttgc 1860  
 tttcaatitit atgtacctta gtctgagtt agacctgcag atgtgtacag atagttcata 1920  
 tttatgtatt gcacataatc atgctattca gcattgatgc tatattgtat tatgtaata 1980  
 ataaaagcca tgtacagagg gaaa 2004

10

20

30

40

【 0 0 9 7 】

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 GK - CTL (HLA - A2402 / A0206) が、HLA - A24 拘束性に腫瘍細胞を認識して IFN - を産生することを示す図である。

【 図 2 】 ヒト肺癌細胞株 11 - 18 から得た腫瘍抗原遺伝子であるクローン 5 (MRP3) がコードする腫瘍抗原が、GK - CTL に HLA - A2402 拘束性かつ用量依存的に認識され、その IFN - 産生を促進することを示す図である。

【 図 3 】 ヒト肺癌細胞株 11 - 18 から得た腫瘍抗原遺伝子であるクローン 114 がコードする腫瘍抗原が、GK - CTL に HLA - A2402 拘束性かつ用量依存的に認識され、その IFN - 産生を促進することを示す図である。

50

【図4】 ヒト肺癌細胞株11-18から得た腫瘍抗原遺伝子であるクローン50がコードする腫瘍抗原が、GK-CTLにHLA-A2402拘束性かつ用量依存的に認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図5】 ヒト肺癌細胞株11-18から得た腫瘍抗原遺伝子であるクローン83がコードする腫瘍抗原が、GK-CTLにHLA-A2402拘束性かつ用量依存的に認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図6】 ヒト肺癌細胞株11-18から得た腫瘍抗原遺伝子であるクローン111がコードする腫瘍抗原が、GK-CTLにHLA-A2402拘束性かつ用量依存的に認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図7】 ヒト肺癌細胞株11-18から得た腫瘍抗原遺伝子であるクローン96がコードする腫瘍抗原が、GK-CTLにHLA-A2402拘束性かつ用量依存的に認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図8】 ヒト肺癌細胞株11-18から得た腫瘍抗原遺伝子であるクローン122がコードする腫瘍抗原が、GK-CTLにHLA-A2402拘束性かつ用量依存的に認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図9】 腫瘍抗原遺伝子であるクローン5(MRP3)の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図10】 腫瘍抗原遺伝子であるクローン114またはクローン19-5-114の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図11】 腫瘍抗原遺伝子であるクローン50の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図12】 腫瘍抗原遺伝子であるクローン83の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図13】 腫瘍抗原遺伝子であるクローン111の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図14】 腫瘍抗原遺伝子であるクローン96(HBP)の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図15】 腫瘍抗原遺伝子であるクローン122(ZFN)の遺伝子産物由来の腫瘍抗原ペプチドが、GK-CTLに認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図16】 腫瘍抗原ペプチド5-503(MRP3-503)が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図17】 腫瘍抗原ペプチド5-692(MRP3-692)が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図18】 腫瘍抗原ペプチド5-765(MRP3-765)が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図19】 腫瘍抗原ペプチド5-1293(MRP3-1293)が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図20】 腫瘍抗原ペプチド114-1-275が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図21】 腫瘍抗原ペプチド114-3-54が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図22】 腫瘍抗原ペプチド50-1-767が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図23】 腫瘍抗原ペプチド50-2-383が、ペプチド用量依存的にGK-CTLに認識され、そのIFN-産生を促進することを示す図である。

【図24】 腫瘍抗原ペプチドとインキュベーションした肺癌患者由来のPBMCが、対

10

20

30

40

50

応する各ペプチドをパルスした細胞を認識してIFN- $\gamma$ 産生を促進することを示した図である。

【図25】 腫瘍抗原ペプチドとインキュベーションした肺癌患者由来のPBMCが、11-18肺癌細胞(HLA-A24<sup>+</sup>)を認識してIFN- $\gamma$ 産生を促進することを示した図である。

【図26】 腫瘍抗原ペプチドとインキュベーションした健常人由来のPBMCをエフェクター細胞とし、対応する各ペプチドをパルスした細胞を標的細胞として反応させたときのIFN- $\gamma$ 産生量を示した図である。

【図27】 腫瘍抗原ペプチドが、肺癌患者由来のPBMCから、HLA-A24拘束性腫瘍特異的細胞傷害性T細胞を誘導し得ることを示す図である。図中、実線は11-18肺癌細胞(HLA-A24<sup>+</sup>)に対する細胞傷害性を、破線はQG56肺癌細胞(HLA-A24<sup>-</sup>)に対する細胞傷害性を示した。

【図28】 腫瘍抗原ペプチド(MRP3-503、MRP3-692、MRP3-765、またはMRP3-1293)とインキュベーションした肺癌患者由来のPBMCが、Sq-1肺癌細胞(HLA-A24<sup>+</sup>)または対応する各ペプチドをパルスした細胞を認識してIFN- $\gamma$ 産生を促進すること(A図)、および該ペプチドとインキュベーションしたPBMCが、該ペプチドを特異的に認識してIFN- $\gamma$ 産生を促進すること(B図)を示す図である。

【図29】 腫瘍抗原ペプチド(MRP3-503、MRP3-692、MRP3-765、またはMRP3-1293)により刺激された、肺癌患者3人、腎癌患者4人、および大腸癌患者2人から得たPBMCが、刺激に用いた各ペプチドと同じペプチドをパルスした細胞(A図)および/またはSq-1肺癌細胞(HLA-A24<sup>+</sup>)(B図)を認識してIFN- $\gamma$ 産生を促進することを示す図である。

【図30】 腫瘍抗原ペプチド(MRP3-503、MRP3-692、MRP3-765、またはMRP3-1293)が、肺癌患者または腎癌患者のPBMCから、HLA-A24拘束性腫瘍特異的細胞傷害性T細胞を誘導し得ることを、Sq-1肺癌細胞および/または11-18肺癌細胞(A図)、あるいはMRP3-503若しくはMRP3-765をパルスした細胞(B図)に対する細胞傷害性を例として示す図である。A図において、QG56肺癌細胞(HLA-A24<sup>-</sup>)は陰性対照である。B図において、HIVは陰性対照であるペプチドを、765および503はそれぞれのペプチドをパルスした細胞を意味し、ペプチドなしは、ペプチドをパルスしていない細胞を意味する。

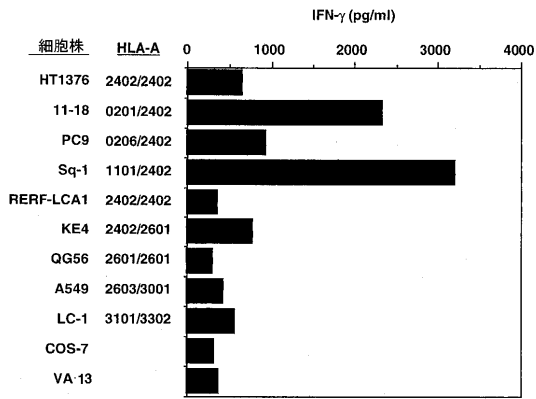
【図31】 腫瘍抗原ペプチド(MRP3-692、MRP3-765、またはMRP3-1293)の刺激で肺癌患者由来のPBMCから誘導されたCTLによる腫瘍細胞の認識が、該腫瘍細胞のMRP3発現に関連していることを示す図である(A図)。B図は、本来MRP3の発現が低いCaki-1腎癌細胞にMRP3-692をパルスすると、MRP3-692の刺激で誘導されたCTLにより認識されることを示す図である。

10

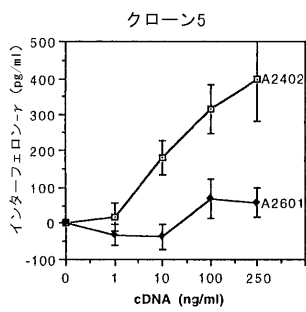
20

30

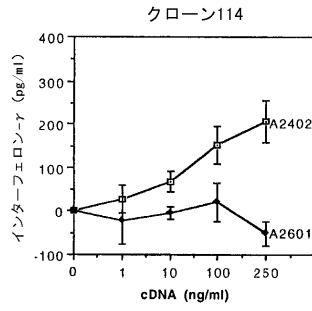
【 図 1 】



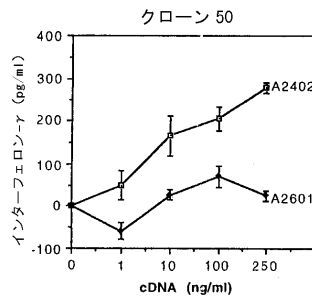
【 図 2 】



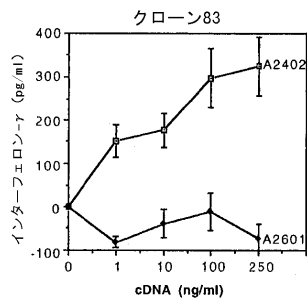
【 図 3 】



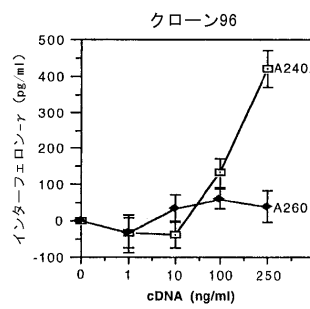
【 図 4 】



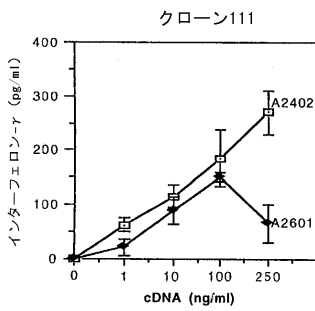
【 図 5 】



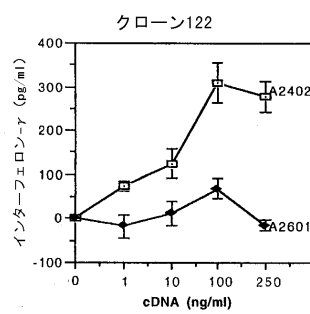
【 図 7 】



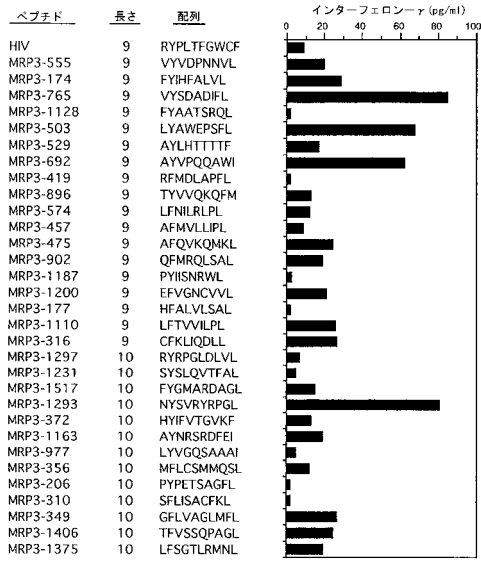
【 図 6 】



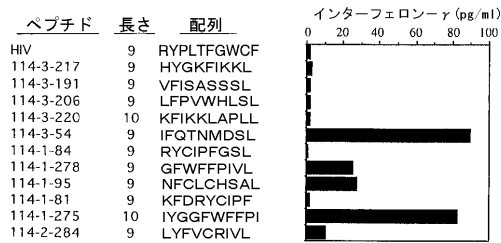
【 図 8 】



【 図 9 】



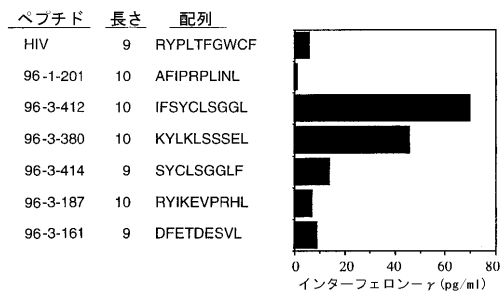
【 図 10 】



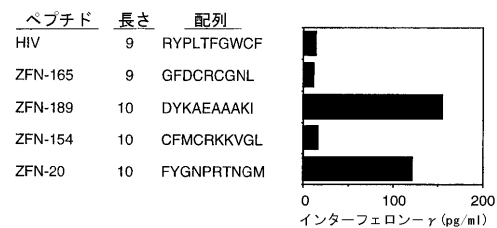
【 図 13 】



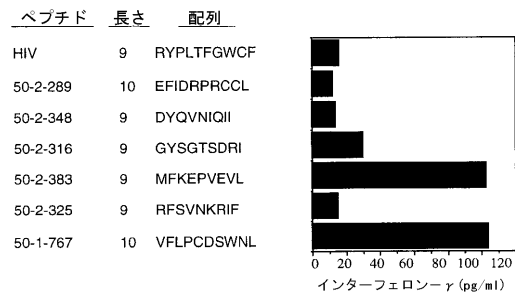
【 図 14 】



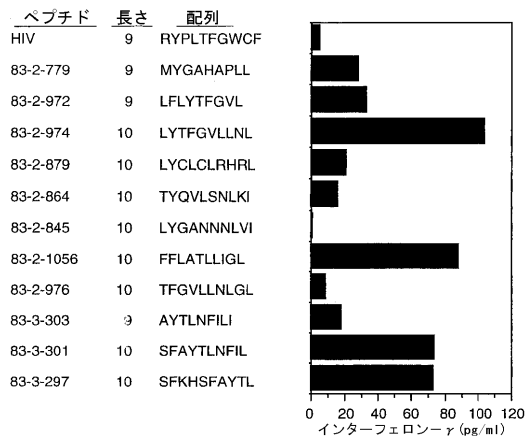
【 図 15 】



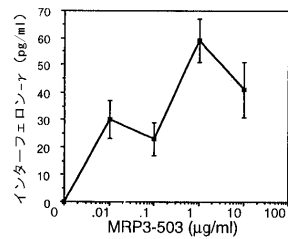
【 図 11 】



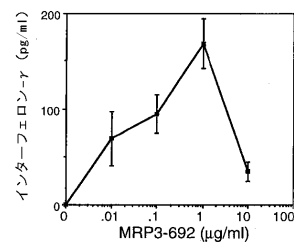
【 図 12 】



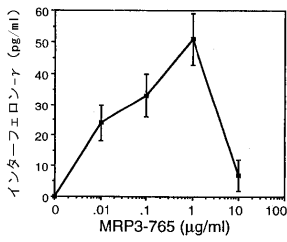
【 図 16 】



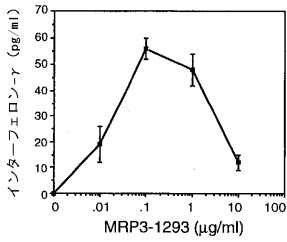
【 図 17 】



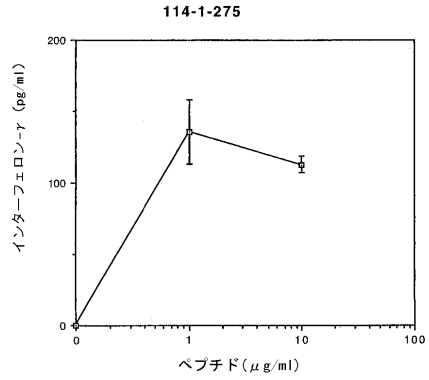
【 図 18 】



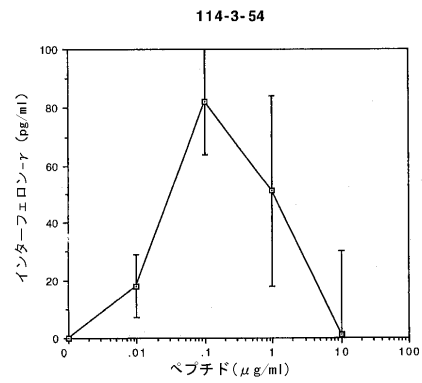
【 図 19 】



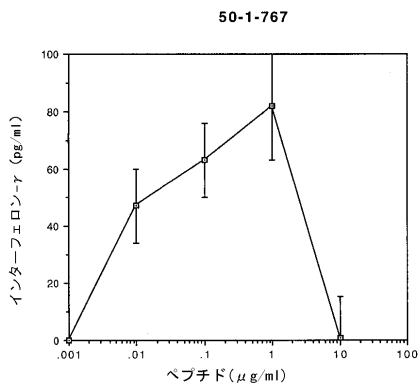
【 図 20 】



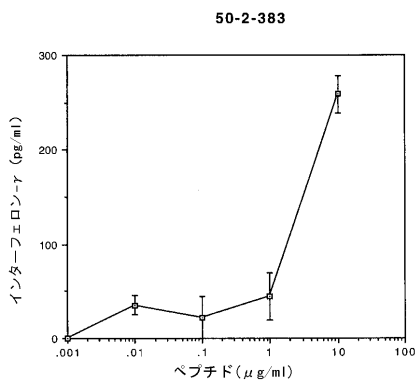
【 図 21 】



【 図 22 】

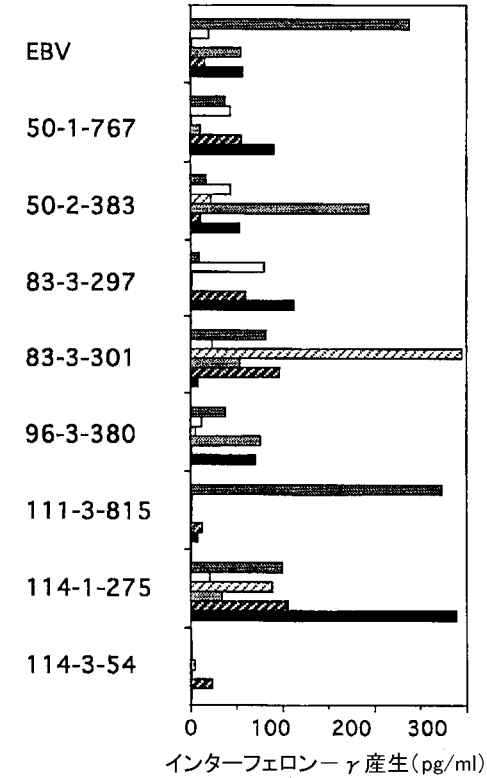


【 図 23 】



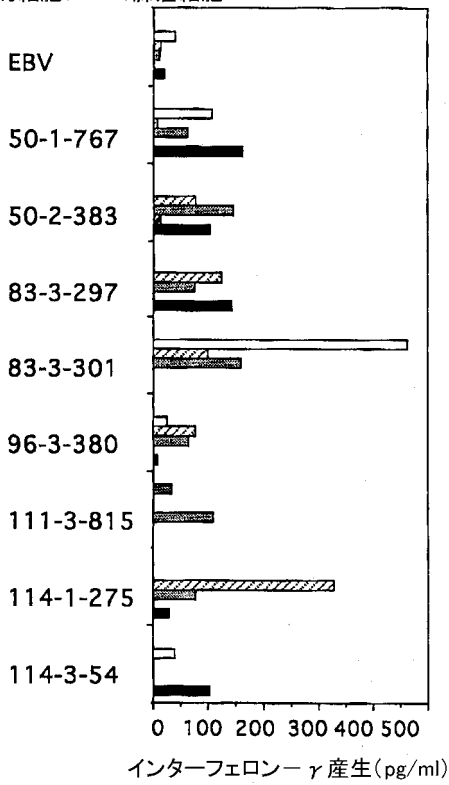
【 図 24 】

エフェクター細胞: 肺癌患者PBMC  
 標的細胞: ペプチドをパルスしたC1R/A2402



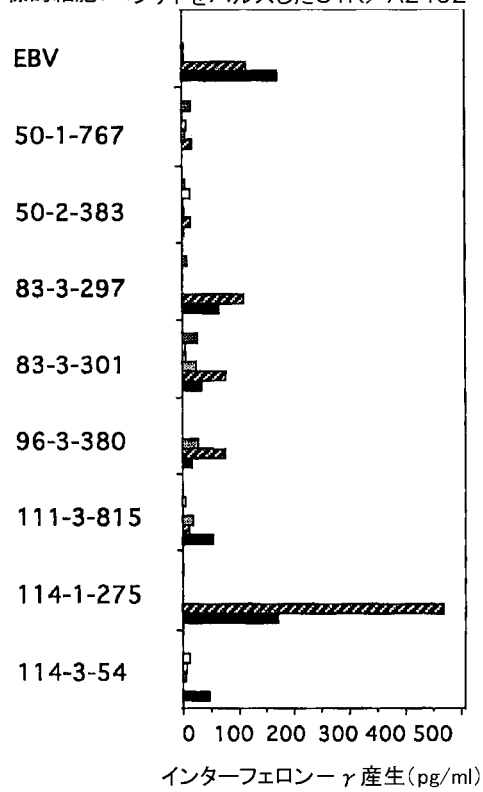
【図 25】

エフェクター細胞: 肺癌患者PBMC  
標的細胞: 11-18肺癌細胞

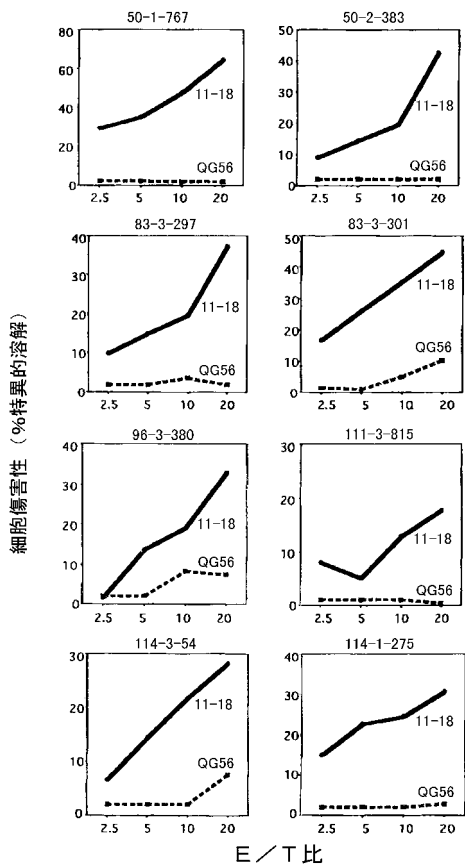


【図 26】

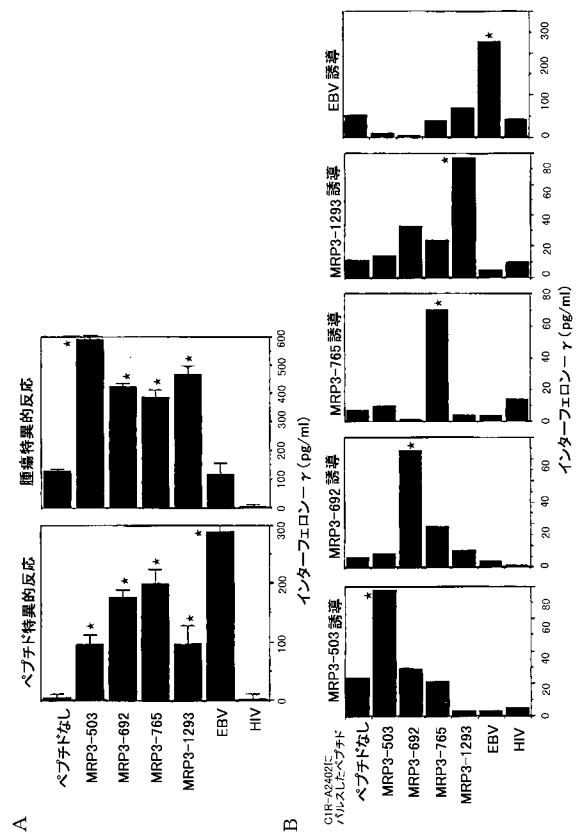
エフェクター細胞: 健常人PBMC  
標的細胞: ペプチドをパルスしたC1R/A2402



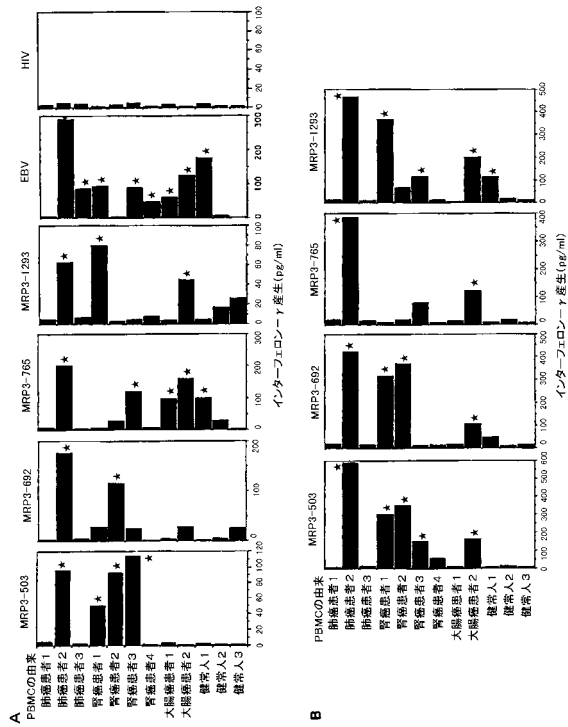
【図 27】



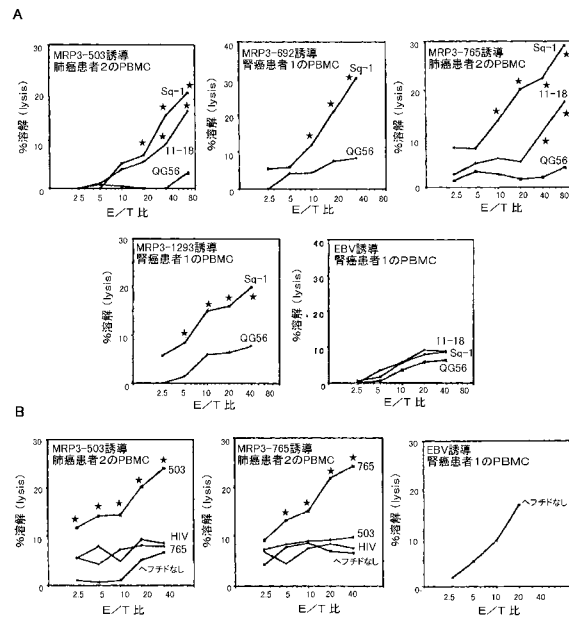
【図 28】



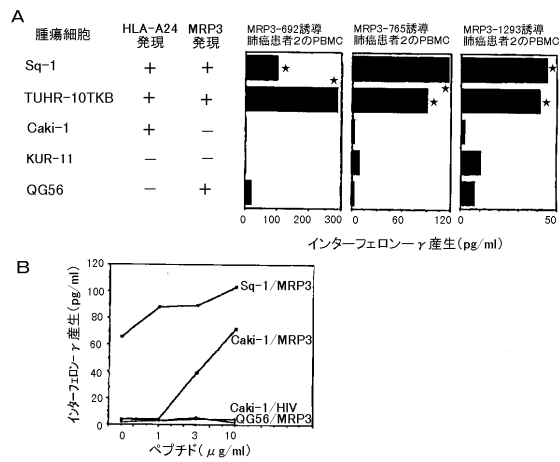
【 図 29 】



【 図 30 】



【 図 31 】



## フロントページの続き

## (51) Int.Cl.

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**  
**C 0 7 K 14/47 (2006.01)**  
**C 0 7 K 16/30 (2006.01)**  
**C 1 2 N 1/15 (2006.01)**  
**C 1 2 N 1/19 (2006.01)**  
**C 1 2 N 1/21 (2006.01)**  
**C 1 2 N 5/10 (2006.01)**  
**C 1 2 P 21/02 (2006.01)**  
**C 1 2 Q 1/68 (2006.01)**  
**G 0 1 N 33/15 (2006.01)**  
**G 0 1 N 33/50 (2006.01)**  
**G 0 1 N 33/53 (2006.01)**  
**G 0 1 N 33/566 (2006.01)**  
**G 0 1 N 33/574 (2006.01)**

## F I

**A 6 1 P 35/00**  
**C 0 7 K 14/47**  
**C 0 7 K 16/30**  
**C 1 2 N 1/15**  
**C 1 2 N 1/19**  
**C 1 2 N 1/21**  
**C 1 2 N 5/10 A**  
**C 1 2 P 21/02 C**  
**C 1 2 Q 1/68 Z**  
**G 0 1 N 33/15 Z**  
**G 0 1 N 33/50 Z**  
**G 0 1 N 33/53 D**  
**G 0 1 N 33/53 M**  
**G 0 1 N 33/566**  
**G 0 1 N 33/574**

## (58) 調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C12N 15/00-90  
 C12N 1/00-9/99  
 C12P 21/00-08  
 C07K 14/00-16/46  
 C12Q 1/00-70  
 A61K 31/00-48/00  
 A61P 1/00-43/00  
 G01N 33/00-98  
 PubMed、MEDLINE(STN)  
 BIOSIS/WPI(DIALOG)  
 GenBank/DDBJ/EMBL/GeneSeq  
 UniProt/GeneSeq

专利名称(译)	肿瘤抗原		
公开(公告)号	<a href="#">JP4097178B2</a>	公开(公告)日	2008-06-11
申请号	JP2001306811	申请日	2001-10-02
[标]申请(专利权)人(译)	伊东恭悟		
申请(专利权)人(译)	伊藤KyoSatoru		
当前申请(专利权)人(译)	有限公司GreenPeptide		
[标]发明人	伊東恭悟 山田亮		
发明人	伊東 恭悟 山田 亮		
IPC分类号	C12N15/09 A61K35/76 A61K39/00 A61K39/395 A61K48/00 A61P35/00 C07K14/47 C07K16/30 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/566 G01N33/574 A61K35/761 A61K35/763		
FI分类号	C12N15/00.ZNAA A61K35/76 A61K39/00.H A61K39/395.Z A61K48/00 A61P35/00 C07K14/47 C07K16/30 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/00.A C12P21/02.C C12Q1/68.Z G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/566 G01N33/574 A61K35/761 A61K35/763 C12N15/00.A C12N15/00.AZN.A C12N5/00.101 C12N5/10		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/AA40 2G045/BA11 2G045/BB50 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FB02 2G045/FB03 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA36 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/CA20 4B024/DA02 4B024/DA03 4B024/EA04 4B024/GA13 4B024/HA11 4B024/HA13 4B024/HA14 4B024/HA17 4B063/QA01 4B063/QA05 4B063/QQ21 4B063/QQ41 4B063/QQ43 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QQ89 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR40 4B063/QR42 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QR77 4B063/QR80 4B063/QS16 4B063/QS25 4B063/QS31 4B063/QS34 4B063/QX02 4B063/QX10 4B064/AG31 4B064/CA01 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CC01 4B064/CC24 4B064/DA05 4B064/DA14 4B065/AA01X 4B065/AA58X 4B065/AA72X 4B065/AA90X 4B065/AA93Y 4B065/AA94X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/BA05 4B065/BA30 4B065/BD50 4B065/CA24 4B065/CA45 4B065/CA46 4C084/AA13 4C084/NA14 4C084/ZB262 4C085/AA03 4C085/BB31 4C085/CC03 4C085/CC22 4C085/DD62 4C087/BC83 4C087/CA12 4C087/NA14 4C087/ZB26 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/DA86 4H045/EA28 4H045/EA51 4H045/FA20 4H045/FA71 4H045/FA74		
代理人(译)	庄司隆		
审查员(译)	斋藤真由美		
优先权	2000304155 2000-10-03 JP 2001121452 2001-04-19 JP		
其他公开文献	JP2003000270A5 JP2003000270A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		
摘要(译)			

要解决的问题：从源自人肺癌的细胞株中找出细胞毒性T细胞识别的分子（肿瘤抗原）。解决方案：从人肺癌患者建立HLA-A24限制性肿瘤特异性细胞毒性T细胞（GK-CTL），其识别HLA-A24和肿瘤抗原肽并由其活化。通过基因表达克隆方法从人肺癌来源的细胞株11-18的cDNA文库中分离并鉴定编码能够被肿瘤特异性细胞毒性T细胞识别的肿瘤抗原的基因。此外，基于获得的基因中编码的肿瘤抗原，发现具有肿瘤抗原表位的肽。

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

[ 0 0 7 2 ]