

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) **公表特許公報** (A) (11)特許出願公表番号

特表2003 - 530079

(P2003 - 530079A)

(43)公表日 平成15年10月14日(2003.10.14)

(51) Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 6 1 K 45/00	2 G 0 4 5
A 6 1 K 38/45		48/00	4 B 0 2 4
45/00		A 6 1 P 1/00	4 B 0 5 0
48/00		1/04	4 B 0 6 3
A 6 1 P 1/00		1/16	4 B 0 6 5

審査請求 未請求 予備審査請求 (全197数) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 535570(P2001 - 535570)

(86)(22)出願日 平成12年11月2日(2000.11.2)

(85)翻訳文提出日 平成14年5月1日(2002.5.1)

(86)国際出願番号 PCT/US00/30485

(87)国際公開番号 W001/032888

(87)国際公開日 平成13年5月10日(2001.5.10)

(31)優先権主張番号 60/163,595

(32)優先日 平成11年11月4日(1999.11.4)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 インサイト・ゲノミクス・インコーポレイテッド

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

(72)発明者 タング、ワイ・トム

アメリカ合衆国カリフォルニア州95118・サンノゼ・ランウィックコート 4230

(72)発明者 ユエ、ヘンリー

アメリカ合衆国カリフォルニア州94087・サンニール・ルイスアベニュー 826

(74)代理人 弁理士 大島 陽一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヒトトランスフェラーゼ分子

(57)【要約】

本発明は、ヒトトランスフェラーゼ分子 (HTFS)、及びHTFSを識別及びコードするポリヌクレオチドに関する。本発明はまた、発現ベクター、宿主細胞、抗体、アゴニスト、及びアンタゴニストを提供する。本発明はまた、HTFSの発現に関連する疾患の診断、治療、及び予防の為の方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 単離されたポリペプチドであって、

(a) SEQ ID NO:1乃至SEQ ID NO:42 (SEQ ID NO:1 - 42) からなる群から選択されたアミノ酸配列と、

(b) SEQ ID NO:1 - 42からなる群から選択されたアミノ酸配列と少なくとも90%の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、

(c) SEQ ID NO:1 - 42からなる群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、

(d) SEQ ID NO:1 - 42からなる群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片との前記(a) - (d)で構成される群から選択されたアミノ酸配列を含むことを特徴とする単離されたポリペプチド。

【請求項2】 SEQ ID NO:1 - 42からなる群から選択された請求項1の単離されたポリペプチド。

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

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

【請求項5】 SEQ ID NO:43 - 84からなる群から選択された請求項4の単離されたポリヌクレオチド。

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

【請求項7】 請求項6の組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞。

【請求項8】 請求項6の組換えポリヌクレオチドを含む遺伝子組換え生物。

【請求項9】 請求項1のポリペプチドを生産する方法であって、

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

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

【請求項10】 請求項1のポリペプチドに特異的に結合する単離された抗体。

【請求項11】 単離されたポリヌクレオチドであって、

(a) SEQ ID NO:43 - 84からなる群から選択されたポリヌクレオチド配列と、

(b) SEQ ID NO:43 - 84からなる群から選択されたポリヌクレオチド配列と少なくとも90%の配列同一性を有する天然のポリヌクレオチド配列と、

(c) 前記(a)に相補的なポリヌクレオチド配列と、

(d) 前記(b)に相補的なポリヌクレオチド配列と、

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

【請求項12】 請求項11のポリヌクレオチドの少なくとも60個の連続するヌクレオチドを含む単離されたポリヌクレオチド。

【請求項13】 サンプルにおいて、請求項11に記載のポリヌクレオチド配列を有する標的ポリヌクレオチドを検出する方法であって、

(a) 前記サンプル内の前記標的ポリヌクレオチドと相補的な配列からなる少なくとも20個の連続するヌクレオチドを含むプローブで前記サンプルをハイブリダイズするステップであって、前記プローブと前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片とのハイブリダイゼーション複合体が形成される条件下で、前記プローブが前記標的ポリヌクレオチドと特異的にハイブリダイズする、該ステップと、

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

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

【請求項15】 サンプルにおいて、請求項11のポリヌクレオチド配列を有する標的ポリヌクレオチドを検出する方法であって、

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

(b) 増幅された前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片が存在するか否かを検出し、存在する場合には随意選択でその収量を測定するステップとを含むことを特徴とする標的ポリヌクレオチドの検出方法。

【請求項16】 有効量の請求項1のポリペプチド及び医薬的に容認できる賦形剤を含む組成物。

【請求項17】 前記ポリペプチドが、SEQ ID NO:1-42からなる群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドであることを特徴とする請求項16の組成物。

【請求項18】 機能的HTFSの発現の低下に関連する疾患やその症状の治療方法であって、請求項16の組成物をそのような治療が必要な患者に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

【請求項19】 請求項1のポリペプチドのアゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 請求項1のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、

(b) 前記サンプルのアゴニスト活性を検出するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項20】 請求項19のスクリーニング方法によって同定されたアゴニスト化合物及び医薬的に容認できる賦形剤を含む組成物。

【請求項21】 機能的HTFSの発現の低下に関連する疾患やその症状の治療方法であって、請求項20の組成物をそのような治療が必要な患者に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

【請求項22】 請求項1のポリペプチドのアンタゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 請求項1のポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、

(b) 前記サンプルにおけるアンタゴニスト活性を検出するステップとを含む

ことを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項23】 請求項22のスクリーニング方法によって同定されたアントゴニスト化合物及び医薬的に容認できる賦形剤を含む組成物。

【請求項24】 機能的HTFSの過剰な発現に関連する疾患やその症状の治療方法であって、請求項23の組成物をそのような治療が必要な患者に投与することを含むことを特徴とする治療方法。

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

(a) 請求項1のポリペプチドを好適な条件下で少なくとも1つの試験化合物と結合させるステップと、

(b) 請求項1のポリペプチドと前記試験化合物との結合を検出して、請求項1のポリペプチドと特異的に結合する化合物を同定するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

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

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

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

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

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

【請求項27】 請求項5の配列を含む標的ポリヌクレオチドの発現を変化させるのに効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、

(a) 前記標的ポリヌクレオチドの発現に好適な条件下で、前記標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、

(b) 前記標的ポリヌクレオチドの発現の変化を検出するステップと、
(c) 様々な量の前記化合物の存在下での前記標的ポリヌクレオチドの発現と、前記化合物の不在下での前記標的ポリヌクレオチドの発現とを比較するステップとを含むことを特徴とするスクリーニング方法。

【請求項28】 試験化合物の毒性を評価する方法であって、

(a) 核酸を含む生体サンプルを前記試験化合物で処置するステップと、
(b) 処置した前記生体サンプルの核酸を、請求項11のポリヌクレオチドの連続する少なくとも20個のヌクレオチドを含むプローブと、前記プローブと前記生体サンプルの標的ポリヌクレオチドとの間で特異的なハイブリダイゼーション複合体が形成される条件下でハイブリダイズさせるステップであって、標的ポリヌクレオチドが請求項11のポリヌクレオチドのポリヌクレオチド配列またはその断片を含む、前記ステップと、

(c) ハイブリダイゼーション複合体の収量を測定するステップと、
(d) 前記処置した生体サンプルにおけるハイブリダイゼーション複合体の収量を、未処置の生体サンプルにおけるハイブリダイゼーション複合体の収量とを比較するステップとを含み、

前記処置した生体サンプルにおけるハイブリダイゼーション複合体の収量の差が試験化合物の毒性を示唆することを特徴とする試験化合物の毒性評価方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****(技術分野)**

本発明は、ヒトトランスフェラーゼの核酸配列及びアミノ酸配列に関し、また、細胞増殖異常の疾患、および免疫系の疾患の診断・治療・予防、またヒトトランスフェラーゼ分子の核酸配列及びアミノ酸配列の発現の外因性化合物の効果の評価におけるこれらの配列の利用に関する。

【0002】**(発明の背景)**

トランスフェラーゼは、分子群の転移を触媒する酵素である。反応は、酸化、還元、若しくは共有結合の開裂を伴い、基質または或る種の基質上の特定部位に特異的である場合が多い。トランスフェラーゼは、細胞構成成分の合成及び分解機能、および細胞の調節に必須な反応に関与する。細胞機能には、細胞シグナル伝達、細胞増殖、炎症、アポトーシス、分泌、および排出が含まれる。トランスフェラーゼは、転移される群の型によって分類される場合が多い。例えば、メチルトランスフェラーゼは一炭素メチル基を転移し、アミノトランスフェラーゼは窒素性アミノ基を転移し、同様に命名された酵素は、補酵素Aなどの小さな酵素群は勿論、アルデヒド基、若しくはケトン基、アシル基、グリコシル基、アルキル基又はアリル基、イソプレニル基、saccharyl基、リン含有基、イオウ含有基、若しくはセレンウム含有基を転移する。

【0003】

アシルトランスフェラーゼは、脂肪酸ベータ酸化経路に関与するペルオキシソームカルニチンオクタノイルトランスフェラーゼ、および脂肪酸の代謝及び輸送に関与するミトコンドリアカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼを含む。コリン0-アセチルトランスフェラーゼは、神経伝達物質であるアセチルコリンの生合成を触媒する。

【0004】

アミノトランスフェラーゼは、タンパク質の合成及び分解において重要な役割を果たし、さらに別のプロセスにも貢献する。例えば、アミノトランスフェラー

ゼ5-アミノレブリン酸シンターゼは、ヘム生合成の第一ステップであるグリシンに対するスクシニルCoAの付加を触媒する。別のアミノトランスフェラーゼは、神経の機能及び代謝の為に重要な経路に関与する。例えば、グルタミントランスアミナーゼK(GTK)としても知られるグルタミンフェニルピルビン酸アミノトランスフェラーゼは、ピリドキサルリン酸補助因子を伴う複数の反応を触媒する。GTKは、L-グルタミンとフェニルピルビン酸を2-oxoglutaramate及びL-フェニルアラニンへの可逆的な変換を触媒する。GTKのその他のアミノ酸基質には、L-メチオニン、L-ヒスチジン、及びL-チロシンが含まれる。GTKはまた、キヌレニンのキヌレン酸への変換を触媒する。このキヌレン酸はトリプトファン代謝産物であり、脳におけるN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体のアンタゴニストであって神経調節機能として作用しうる。キヌレニン代謝経路の変化は、複数の神経疾患に関連しうる。GTKはまた、グルタチオンに結合したハロゲン化生体異物の代謝において役割を果たし、ラットでは腎毒性を、ヒトでは神経毒性を引き起こす。GTKは、腎臓、肝臓、及び脳内で発現する。ヒトGTK及びラットGTKの双方は、推定ピリドキサルリン酸結合部位を含む(ExpASY ENZYME: EC 2.6.1.64; Perry, S. J. ら (1993) Mol. Pharmacol. 43: 660-665、Perry, S. ら (1995) FEBS Lett. 360: 277-280、及びAlberatiGiani, D. ら (1995) J. Neurochem. 64: 1448-1455)。この経路に関連する第二のアミノトランスフェラーゼは、キヌレニン/ α -アミノアジピン酸アミノトランスフェラーゼ (AadAT) である。AadATは、リジンの代謝の際、 α -アミノアジピン酸及び α -ケトグルタル酸塩の α -ケトアジペート及びL-グルタメートへの可逆的な変換を触媒する。AadATはまた、キヌレニンからキヌレン酸へのアミノ基の転移も触媒する。サイトゾルAadATは、腎臓、肝臓、及び脳内で発現する(Nakatani, Y. ら (1970) Biochim. Biophys. Acta 198: 219-228、Buchli, R. ら (1995) J. Biol. Chem. 270: 29330-29335)。

【0005】

グリコシルトランスフェラーゼは、膜結合ミクロソーム酵素のファミリーである哺乳動物UDP-glucouronosylトランスフェラーゼを含む。この膜結合ミクロソーム酵素は、薬剤、発癌物質、およびその他の外来物質の解毒および排泄におい

て重要な役割を果たす反応において、glucouronic acidの親油性基質への転移を触媒する。もう1つの哺乳動物グリコシルトランスフェラーゼである哺乳動物UDP-P-ガラクトースセラミドトランスフェラーゼは、神経系のミエリン膜におけるガラクトセレブロシドの合成においてガラクトースのセラミドへの転移を触媒する。UDP-グリコシルトランスフェラーゼは、約50のアミノ酸残基の保存されたシグネチャドメインを共有する(PROSITE: PDOC00359, <http://expasy.hcu.ge.ch/sprot/prosite.html>)。

【0006】

メチルトランスフェラーゼは、様々な薬理的に重要なプロセスに関与する。ニコチンアミドN-メチルトランスフェラーゼは、ニコチンアミド及びその他のピリジンのN-メチル化を触媒する。これは、薬剤及びその他の外来化合物の細胞内処理における重要なステップである。フェニルエタノールアミンN-メチルトランスフェラーゼは、ノルアドレナリンのアドレナリンへの変換を触媒する。6-O-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼはDNAのメチル化を逆転する。これは、発癌に於ける重要なステップである。2つのメチル基のS-アデノシル-L-メチオニンからウロポルフィリノーゲンIIIへの転移を触媒するウロポルフィリン-III Cメチルトランスフェラーゼは、コバラミンの生合成における第1の特異的酵素である。このコバラミンは、悪性貧血において取り込みが減少する食物酵素である。タンパク質-アルギニンメチルトランスフェラーゼは、タンパク質におけるアルギニン残基の翻訳後メチル化を触媒し、それによってグアニジノ基におけるアルギニンのモノメチル化またはジメチル化が生じる。基質には、mRNAのプロセッシング、スプライシング、および輸送に関与するヒストン、ミエリン塩基性タンパク質、および異種核ボ核タンパク質が含まれる。タンパク質-アルギニンメチルトランスフェラーゼは、マイトジェンによってアップレギュレートされるタンパク質、慢性リンパ性白血病に関与するタンパク質、およびインターフェロンと相互作用することから、サイトカイン受容体シグナル伝達におけるメチル化に重要な役割を果たしていると考えられる(Lin, W.-J. ら (1996) *J. Biol. Chem.* 271: 15034-15044; Abramovich, C. ら (1997) *EMBO J.* 16: 260-266; および Scott, H. S. ら (1998) *Genomics* 48: 330340)。

【0007】

ホスホトランスフェラーゼは高エネルギーのリン酸基の転移を触媒する。このため、エネルギーを必要とする反応やエネルギー放出反応に重要である。代謝酵素であるクレアチンキナーゼは、クレアチン/クレアチンリン酸とATP/ADPとの間の可逆的なリン酸の転移を触媒する。グリコシアミンキナーゼはATPからguanoacetateへのリン酸の転移を触媒し、アルギニンキナーゼはATPからアルギニンへのリン酸の転移を触媒する。システイン含有活性部位がこのファミリーに保存されている (PROSITE: PDOC00103)。

【0008】

プレニルトランスフェラーゼは、イソプレニル基の転移を触媒する、サブユニットおよびサブユニットからなるヘテロダイマーである。プレニルトランスフェラーゼの例には、哺乳動物タンパク質であるファルネシルトランスフェラーゼがある。ファルネシルトランスフェラーゼのサブユニットは、それぞれがインバリエントなトリプトファンを備えた34個のアミノ酸からなる5つの反復から構成されている (PROSITE : PDOC00703)。

【0009】

Saccharylトランスフェラーゼは、様々な代謝プロセスに関与する糖化酵素である。例えば、oligosaccharylトランスフェラーゼ-48は糖化後期の最終産物の受容体である。これらの最終産物の蓄積が、糖尿病の合併症である血管障害、大血管障害、腎不全、およびアルツハイマー病で観察される (Thornalley, P. J. (1998) Cell Mol. Biol. (Noisy Le-Grand) 44: 1013-1023)。

【0010】

補酵素A(CoA)トランスフェラーゼは、2つのカルボン酸間のCoAの転移を触媒する。スクシニルCoA:3-オキソ酸CoAトランスフェラーゼ(3-oxoacid CoA transferase)は、例えば、CoAをスクシニルCoAからアセト酢酸などのレシピエントに転移する。アセト酢酸は、ケトン体の代謝に必須であり、糖尿病などの代謝障害によって影響を受けた組織に蓄積される (PROSITE : PDOC00980)。

【0011】

新規のヒトトランスフェラーゼ分子およびそれらをコードするポリヌクレオチ

ドの発見により、細胞増殖の異常、および免疫系の疾患の診断、予防、および治療に有用であり、またヒトトランスフェラーゼ分子の核酸配列およびアミノ酸配列の発現に影響を及ぼす外来化合物の評価に有用な新規の組成物を提供することで当分野のニーズに応えることができる。

【0012】

(発明の要約)

本発明は、総称して「HTFS」、個別にはそれぞれ「HTFS-1」、「HTFS-2」、「HTFS-3」、「HTFS-4」、「HTFS-5」、「HTFS-6」、「HTFS-7」、「HTFS-8」、「HTFS-9」、「HTFS-10」、「HTFS-11」、「HTFS-12」、「HTFS-13」、「HTFS-14」、「HTFS-15」、「HTFS-16」、「HTFS-17」、「HTFS-18」、「HTFS-19」、「HTFS-20」、「HTFS-21」、「HTFS-22」、「HTFS-23」、「HTFS-24」、「HTFS-25」、「HTFS-26」、「HTFS-27」、「HTFS-28」、「HTFS-29」、「HTFS-30」、「HTFS-31」、「HTFS-32」、「HTFS-33」、「HTFS-34」、「HTFS-35」、「HTFS-36」、「HTFS-37」、「HTFS-38」、「HTFS-39」、「HTFS-40」、「HTFS-41」、および「HTFS-42」と呼ぶヒトトランスフェラーゼである精製されたポリペプチドを提供する。本発明の一実施態様では、(a) SEQ ID NO:1乃至42 (SEQ ID NO:1-42) からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1-42とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含む単離されたポリペプチドを提供する。別法では、SEQ ID NO:1-42のアミノ酸配列を含む単離されたポリペプチドを提供する。

【0013】

更に本発明は、(a) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される

一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチドを提供する。別法では、このポリヌクレオチドは、SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたポリペプチドをコードする。別法では、このポリヌクレオチドは、SEQ ID NO:43-84からなる一群から選択される。

【0014】

更に、本発明は、(a) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと機能的に結合されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチドを提供する。別法では、本発明は、この組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞を提供する。更なる別法では、本発明は、この組換えポリヌクレオチドを含む遺伝子組換え生物を提供する。

【0015】

また、本発明は、(a) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1-42とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドの生産方法を提供する。この方法は、(a) このポリペプチドの発現に好適な条件下で、このポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと機能的に結合されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチドで形質転換された細胞を培養するステップと、(b) このように発現したポリペプチドを回収するステップとを含む。

【0016】

更に、本発明は、(a) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90

%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1-42とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドに特異的に結合する単離された抗体を提供する。

【0017】

更に、本発明は、(a) SEQ ID NO:43-84からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、(b) SEQ ID NO:43-84からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と90%以上の配列同一性を有する天然のポリヌクレオチド配列と、(c) 前記(a)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(d) 前記(b)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(e) 前記(a)乃至(d)のRNA等化物とで構成される一群から選択されたポリヌクレオチド配列を含む単離されたポリヌクレオチドを提供する。別法では、このポリヌクレオチドは、少なくとも60個の連続するヌクレオチドを含む。

【0018】

更に本発明は、(a) SEQ ID NO:43-84からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、(b) SEQ ID NO:43-84からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と90%以上の配列同一性を有する天然のポリヌクレオチド配列と、(c) 前記(a)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(d) 前記(b)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(e) 前記(a)乃至(d)のRNA等化物とで構成される一群から選択されたポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を有する標的ポリヌクレオチドをサンプルにおいて検出する方法を提供する。この方法は、(a) 前記サンプル内の標的ポリヌクレオチドと相補的な配列を構成する少なくとも20個の連続するヌクレオチドを含むプローブと前記サンプルをハイブリダイズさせるステップであって、前記プローブと前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片とでハイブリダイゼーション複合体が形成される条件下で、前記プローブが前記標的ポリヌクレオチドに特異的にハイブリダイズする、該ステップと、(b) 前記ハイブリダイゼーション複合体の存在するか否かを検出し、存在する場合には随意選択でその収量を測定するステップとを含む。別法では、前記プロ

ープは、少なくとも60個の連続するヌクレオチドを含む。

【0019】

更に本発明は、(a) SEQ ID NO:43-84からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、(b) SEQ ID NO:43-84からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と90%以上の配列同一性を有する天然のポリヌクレオチド配列と、(c) 前記(a)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(d) 前記(b)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(e) 前記(a)乃至(d)のRNA等化物とで構成される一群から選択されたポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド配列を有する標的ポリヌクレオチドをサンプルにおいて検出する方法を提供する。この方法は、(a) ポリメラーゼ連鎖反応増幅を用いて、前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片を増幅するステップと、(b) 増幅された前記標的ポリヌクレオチドまたはその断片が存在するか否かを検出し、存在する場合には随意選択でその収量を測定するステップとを含む。

【0020】

更に本発明は、(a) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO:1-42とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含む効果的な量のポリペプチド及び好適な医薬用賦形剤を含む組成物を提供する。一実施例では、SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列を含む組成物を提供する。更に、本発明は、患者にこの組成物を投与することを含む、機能的HTFSの発現の低下に関連した疾患やその症状の治療方法を提供する。

【0021】

更に本発明は、(a) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c) SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d) SEQ ID NO

:1-42とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドのアゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法を提供する。この方法は、(a)このポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、(b)このサンプルのアゴニスト活性を検出するステップとを含む。別法では、本発明は、この方法によって同定されたアゴニスト化合物と好適な医薬用賦形剤とを含む組成物を提供する。更なる別法では、本発明は、この組成物の患者への投与を含む、機能的HTFSの発現の低下に関連した疾患やその症状の治療方法を提供する。

【0022】

更に、本発明は、(a)SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b)SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c)SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d)SEQ ID NO:1-42とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドのアンタゴニストとして効果的な化合物をスクリーニングする方法を提供する。この方法は、(a)このポリペプチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、(b)このサンプルのアンタゴニスト活性を検出するステップとを含む。別法では、本発明は、この方法によって同定されたアンタゴニスト化合物と好適な医薬用賦形剤とを含む組成物を提供する。更なる別法では、本発明は、この組成物の患者への投与を含む、機能的HTFSの過剰な発現に関連した疾患やその症状の治療方法を提供する。

【0023】

更に本発明は、(a)SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b)SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c)SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d)SEQ ID NO:1-42とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドに特異的に結合する化合

物をスクリーニングする方法を提供する。この方法は、(a)このポリペプチドを好適な条件下で少なくとも1つの化合物と結合させるステップと、(b)このポリペプチドとこの試験化合物との結合を検出して、このポリペプチドと特異的に結合する化合物を同定するステップとを含む。

【0024】

更に本発明は、(a)SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と、(b)SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列と90%以上の配列同一性を有する天然のアミノ酸配列と、(c)SEQ ID NO:1-42からなる一群から選択されたアミノ酸配列の生物学的に活性な断片と、(d)SEQ ID NO:1-42とからなる一群から選択されたアミノ酸配列の免疫原性断片とで構成される一群から選択されたアミノ酸配列を含むポリペプチドの活性を調節する化合物をスクリーニングする方法を提供する。このスクリーニング方法は、(a)このポリペプチドを、その活性が許容される条件下で少なくとも1つの化合物と結合させるステップと、(b)この試験化合物の存在下でのこのポリペプチドの活性を評価するステップと、(c)この試験化合物の存在下でのこのポリペプチドの活性と、この試験化合物の不在下でのこのポリペプチドの活性とを比較するステップとを含み、この試験化合物の存在下でのこのポリペプチドの活性の変化が、このポリペプチドの活性を調節する化合物の存在を示唆するという特徴を有する。

【0025】

更に本発明は、SEQ ID NO:43-84からなる一群から選択された配列を含む標的ポリヌクレオチドの発現を変化させるのに効果的な化合物をスクリーニングする方法であって、(a)この標的ポリヌクレオチドを含むサンプルを化合物に曝露するステップと、(b)この標的ポリヌクレオチドの発現の変化を検出するステップとを含む、該スクリーニング方法を提供する。

【0026】

本発明はさらに、試験化合物の毒性を評価する方法を提供する。この方法は、(a)核酸を含む生体サンプルを前記試験化合物で処置するステップと、(b)処置した前記生体サンプルの核酸をプローブとハイブリダイズするステップと、(c)ハイブリダイゼーション複合体の収量を測定するステップと、(d)前記

処置した生体サンプルにおけるハイブリダイゼーション複合体の収量を、未処置の生体サンプルにおけるハイブリダイゼーション複合体の収量とを比較するステップとを含み、前記処置した生体サンプルにおけるハイブリダイゼーション複合体の収量の差異が試験化合物の毒性を示唆する。この方法における前記プローブは、(1) SEQ ID NO:43-84からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、(2) SEQ ID NO:43-84からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と少なくとも90%の配列同一性を有する天然のポリヌクレオチド配列と、(3) 前記(1)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(4) 前記(2)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(5) 前記(1)乃至(4)のRNA等価物とで構成される一群から選択されたポリヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドの連続する少なくとも20個のヌクレオチドを含む。また、前記ハイブリダイゼーションは、前記プローブと前記生体サンプルの標的ポリヌクレオチドとの間で特異的なハイブリダイゼーション複合体が形成される条件下で行われる。また、前記標的ポリヌクレオチドが、(1) SEQ ID NO:43-84からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と、(2) SEQ ID NO:43-84からなる一群から選択されたポリヌクレオチド配列と少なくとも90%の配列同一性を有する天然のポリヌクレオチド配列と、(3) 前記(1)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(4) 前記(2)に相補的なポリヌクレオチド配列と、(5) 前記(1)乃至(5)のRNA等価物とを含む。代替的に前記標的ポリヌクレオチドは前記ポリヌクレオチド配列の断片である。

【0027】

(本発明の記載について)

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

【0028】

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

【0029】

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

【0030】

(定義)

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

【0031】

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

【0032】

用語「アレル変異配列」は、HTFSをコードする遺伝子の別の形を指す。アレル変異配列は、核酸配列における少なくとも1つの変異によって生じ、変異mRNA若しくは変異ポリペプチドになり、これらの構造や機能は変わる場合もあれば変わらない場合もある。ある遺伝子は、天然型のアレル変異配列が存在しないもの、1つ或いは多数存在するものがある。一般にアレル変異配列を生じる変異は、又

クレオチドの自然な欠失、付加、或いは置換による。これらの各変異は、単独或いは他の変異と同時に起こり、所定の配列内で一回或いはそれ以上生じる。

【0033】

HTFSをコードする「変異」核酸配列は、様々なヌクレオチドの欠失、挿入、或いは置換が起こっても、HTFSと同じポリペプチド或いはHTFSの機能特性の少なくとも1つを備えるポリペプチドを指す。この定義には、HTFSをコードするポリヌクレオチド配列の正常な染色体の遺伝子座ではない位置でのアレル変異配列との不適当或いは予期しないハイブリダイゼーション、並びにHTFSをコードするポリヌクレオチドの特定のオリゴヌクレオチドプローブを用いて容易に検出可能な或いは検出困難な多形性を含む。コードされたタンパク質も変異され得り、サイレント変化を生じHTFSと機能的に等価となるアミノ酸残基の欠失、挿入、或いは置換を含み得る。意図的なアミノ酸置換は、生物学的或いは免疫学的にHTFSの活性が保持される範囲で、残基の極性、電荷、溶解度、疎水性、親水性、及び/または両親媒性についての類似性に基づいて成され得る。例えば、負に荷電したアミノ酸にはアスパラギン酸及びグルタミン酸が含まれ、正に荷電したアミノ酸にはリシン及びアルギニンが含まれ得る。類似の親水性の値をもち極性非荷電側鎖を有するアミノ酸には、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニンが含まれ得る。類似の親水性の値をもち非荷電側鎖を有するアミノ酸には、ロイシン、イソロイシン、バリン、グリシン、アラニン、フェニルアラニン及びチロシンが含まれ得る。

【0034】

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

【0035】

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

【0036】

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

【0037】

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

【0038】

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

【0039】

本明細書において「アンチセンス」は、特定の核酸配列のセンス（コーディング）鎖と塩基対を形成し得る任意の組成物を指す。アンチセンス成分には、DNAと、RNAと、ペプチド核酸（PNA）と、ホスホロチオネートやメチルホスホネート、ベンジルホスホネート（benzylphosphonate）などの修飾された骨格（backbone linkage）を有するオリゴヌクレオチドと、2'-メトキシエチル糖または2'-メトキシエトキシ糖などの修飾された糖を有するオリゴヌクレオチドと、5-メチル

シトシンまたは2'-deoxyuracil、7-deaza-2'-deoxyguanosineなどの修飾された塩基を有するオリゴヌクレオチドを含み得る。アンチセンス分子は、化学合成や転写を含む任意の方法で作ることができる。相補的アンチセンス分子は、一度細胞に導入されると、細胞によって作られた天然の核酸配列と塩基対となって二重鎖を形成し、転写や翻訳を阻害する。「負」または「マイナス」という表現はアンチセンス鎖であり、「正」または「プラス」という表現はセンス鎖である。

【0040】

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

【0041】

用語「相補的」は、塩基対合によってアニールする2つの一本鎖核酸配列間の関係を指す。例えば、配列「5'AGT3'」が相補的な配列「3'TCA5'」と対をなす。

【0042】

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

【0043】

「コンセンサス配列」は、不要な塩基を分離するためにDNA配列の解析を繰り返す

返し行い、XL-PCRキット (PE Biosystems, Foster City CA) を用いて5'及び/または3'の方向に伸長され、再度シーケンシングされた核酸配列、またはGEL VIEW 断片構築システム (GCG, Madison, WI) またはPhrap (University of Washington, Seattle WA)等の断片構築用のコンピュータプログラムを用いて1つ或いはそれ以上の重複するcDNAやEST、またはゲノムDNA断片から構築された核酸配列を指す。伸長及び重複の両方によって構築されるコンセンサス配列もある。

【0044】

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

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

Tyr His, Phe, Trp

Val Ile, Leu, Thr

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

【0045】

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

【0046】

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

【0047】

「検出可能な標識」は、測定可能な信号を生成し得る、ポリヌクレオチドやポリペプチドに共有結合或いは非共有結合するレポーター分子や酵素を指す。

【0048】

用語「断片」は、HTFSまたはHTFSをコードするポリヌクレオチドの固有の部分であって、その親配列（parent sequence）と同一であるがその配列より長さが短いものを指す。「断片」の最大の長さは、親配列から1つのヌクレオチド/アミノ酸残基を差し引いた長さである。例えば、ある断片は、5～1000個の連続するヌクレオチド或いはアミノ酸残基を含む。プローブ、プライマー、抗原、治療用分子、またはその他の目的に用いる断片は、少なくとも5、10、15、16、20、25、30、40、50、60、75、100、150、250若しくは500個の連続するヌクレオチド或いはアミノ酸残基の長さである。断片

は、優先的に分子の特定の領域から選択される場合もある。例えば、ポリペプチド断片は、所定の配列に示された最初の250若しくは500のアミノ酸（或いは、ポリペプチドの最初の25%または50%）から選択された連続するアミノ酸の所定の長さを含み得る。これらの長さは一例であり、配列表及び表、図面を含む明細書に記載の任意の長さが、本発明の実施例に含まれ得る。

【0049】

SEQ ID NO:43-84の断片は、例えば、この断片を得たゲノム内の他の配列とは異なる、SEQ ID NO:43-84を明確に同定する固有のポリヌクレオチド配列の領域を含む。SEQ ID NO:43-84のある断片は、例えば、ハイブリダイゼーションや増幅技術、またはSEQ ID NO:43-84を関連ポリヌクレオチド配列から区別する類似の方法に有用である。ある断片と一致するSEQ ID NO:43-84の正確な断片の長さや領域は、その断片の目的に基づいて当分野で一般的な技術によって日常的に測定できる。

【0050】

SEQ ID NO:1-42のある断片は、SEQ ID NO:43-84のある断片によってコードされる。SEQ ID NO:1-42のある断片は、特異的にSEQ ID NO:1-42を同定する固有のアミノ酸配列の領域を含む。例えば、SEQ ID NO:1-42のある断片は、特異的にSEQ ID NO:1-42を認識する抗体の作製用の免疫原性ペプチドとして有用である。ある断片と一致するSEQ ID NO:1-42の正確な断片の長さや領域は、その断片の目的に基づいて当分野で一般的な技術によって日常的に測定できる。

【0051】

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

【0052】

「相同性」は、2つ以上のポリヌクレオチド配列間または2つ以上のポリペプチド配列間の配列類似性である。この配列類似性は配列同一性と言い換えることができる。

【0053】

ポリヌクレオチド配列についての用語「パーセントの同一性」又は「%の同一性」とは、標準化されたアルゴリズムを用いてアラインメントされる、2つ以上のポリヌクレオチド配列間の一致する残基の百分率のことである。このようなアルゴリズムは、標準化され再現できる方法で、2つの配列間のアラインメントを最適化するべく、配列にギャップを挿入して、より意味をもつ2つの配列間の比較を行うことができる。

【0054】

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

【0055】

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

ces」は、<http://WWW.ncbi.nlm.nih.gov/gorf/b12.html>にアクセスして、対話形式で利用できる。「BLAST 2 Sequences」ツールは、blastn 及び blastp (以下に記載)の両方に用いることができる。BLASTプログラムは、一般的には、デフォルトを設定するギャップ及び他のパラメーターと共に用いられる。例えば、2つのヌクレオチド配列を比較する場合、ある者は、デフォルトパラメータに設定された「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.12 (April-21-2000)でblastnを使用するであろう。そのようなデフォルトパラメータは、例えば、以下の、

Matrix: BLOSUM62

Reward for match: 1

Penalty for mismatch: -2

Open Gap: 5 及び Extension Gap: 2 penalties

Gap x drop-off: 50

Expect: 10

Word Size: 11

Filter: on

のようにする。

【0056】

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

【0057】

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

【0058】

ポリペプチド配列に用いられる用語「パーセントの同一性」又は「%の同一性」とは、標準化されたアルゴリズムを用いてアラインメントされる2つ以上のポリペプチド配列間の一致する残基の百分率のことである。ポリペプチド配列アラインメントの方法は周知である。アラインメント方法の中には、保存的なアミノ酸置換を考慮したものもある。詳細に上述したこのような保存的な置換は、一般に、置換部位の電荷や疎水性が保存され、ポリペプチドの構造（従って機能も）が保存される。

【0059】

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

【0060】

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

Matrix: BLOSUM62

Open Gap: 11 及び Extension Gap: 1 penalties

Gap x drop-off: 50

Expect: 10

Word Size: 3

Filter: on

のようにする。

【0061】

同一性のパーセントは、例えば、特定の配列番号で決められた、所定のポリペプチド配列の全長に対して測定してもよいし、それより短い長さに対して、例えば、ある大きな所定のポリペプチド配列から得られた断片、例えば、連続する少なくとも15、20または30、40、50、70、150の残基の断片の長さに対して測定してもよい。このような長さは単なる例であり、配列表及び表、図面を含む明細書に記載の配列の任意の長さの断片を用いて、同一性のパーセントが測定される長さを示すことができる。

【0062】

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

【0063】

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

【0064】

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

【0065】

一般に、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーは、洗浄過程を行う際の温度によっても左右される。この洗浄温度は通常、所定のイオン強度とpHにおける特定の配列の熱融点(T_m)より約5~20℃低く選択される。この T_m は、(所定のイオン強度とpHの下)標的の配列の50%が完全に一致するプローブとハイブリダイズする温度である。 T_m を計算する式及び核酸のハイブリダイゼーションの条件は、周知であり、Sambrook, J. 他による, 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第2版の1-3巻, Cold Spring Harbor Press, Plainville NY; 特に2巻の9章に記載されている。

【0066】

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

【0067】

用語「ハイブリダイゼーション複合体」は、相補的な塩基間の水素結合によって、形成された2つの核酸配列の複合体を指す。ハイブリダイゼーション複合体は溶液中(例えば、 C_0t または R_0t 分析)で形成されるか、或いは溶液中の1つの核酸配列と固体の支持物(例えば、紙、膜、フィルター、チップ、ピン、或いはスライドガラス、または細胞及びその核酸を固定する任意の適当な基板)

に固定されたもう一つの核酸配列とで形成され得る。

【0068】

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

【0069】

「免疫応答」は、炎症性疾患及び外傷、免疫異常、感染症、遺伝病などに関連する症状を指す。これらの症状は、細胞系及び全身防衛系に影響を及ぼすサイトカイン及びケモカイン、別の情報伝達分子などの様々な因子の発現という特徴をもつ。

【0070】

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

【0071】

用語「エレメント」または「アレイエレメント」は、マイクロアレイ上に固有の指定された位置を有する、ポリヌクレオチド、ポリペプチドまたはその他の化合物を指す。

【0072】

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

【0073】

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

【0074】

「機能的に結合した」は、第1の核酸配列と第2の核酸配列が機能的な関係にある状態を指す。例えば、プロモーターがコード配列の転写または発現に影響を与える場合、そのプロモーターはそのコード配列に機能的に結合している。一般

に、機能的に結合したDNA配列は、同じ読み枠内で2つのタンパク質をコードする領域が結合する必要がある場合は、非常に近接或いは連続する。

【0075】

「ペプチド核酸(PNA)」は、末端がリシンで終わるアミノ酸残基のペプチド骨格に結合した、少なくとも約5ヌクレオチドの長さのオリゴヌクレオチドを含む、アンチセンス分子又は抗遺伝子剤を指す。この末端のリシンにより、この組成物が溶解性となる。PNAは、相補的な一本鎖DNAやRNAに優先的に結合して転写物の伸長を止め、ポリエチレングリコール化して細胞における寿命を延ばし得る。

【0076】

HTFSの「翻訳後修飾」には、脂質化、グリコシル化、リン酸化、アセチル化、ラセミ化、蛋白分解性切断及びその他の当分野で既知の修飾を含まれ得る。これらのプロセスは、合成或いは生化学的に生じ得る。生化学的修飾は、HTFSの酵素環境に依存し、細胞の種類によって異なり得る。

【0077】

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

【0078】

本発明に用いられるプローブ及びプライマーは、既知の配列の少なくとも15の連続するヌクレオチドを含む。特異性を高めるために、より長いプローブ及びプライマーが用いることも可能である。例えば、開示した核酸配列の連続する少

なくとも20または25、30、40、50、60、70、80、90、100、150のヌクレオチドを含む。プローブ及びプライマーは、上記した例より相当長いものも用いることができ、本明細書の表及び図面、配列表に示された任意の長さのヌクレオチドも用いることができることを理解されたい。

【0079】

プローブ及びプライマーの準備及び使用方法については、例えば、Sambrook, J.他による、1989年、名称「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」、第2版の1-3巻(Cold Spring Harbor Press, Plainview NY)、またはAusubel, F.M.他による、1987年、名称「Current Protocols in Molecular Biology」(Greene Pubi. Assoc. & Wiley-Intersciences, New York NY)、並びに Innis他による、1990年、名称「PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications」(Academic Press, San Diego CA.)を参照されたい。PCR用のプライマーの組は、例えば、Primer (Version 0.5, 1991, Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge MA)などのそのような目的のためのコンピュータプログラムを用いて、ある既知の配列から引き出すことができる。

【0080】

プライマーとして用いるオリゴヌクレオチドは、当分野で周知のプライマー選択用のコンピュータプログラムで選択される。例えば、OLIGO 4.06ソフトウェアは、それぞれが最大100ヌクレオチドまでのPCR用のプライマーの対の選択、及び32,000塩基までの入力ポリヌクレオチド配列から最大5,000ヌクレオチドまでの大きなポリヌクレオチド及びオリゴヌクレオチドの分析に有用である。類似のプライマー選択用プログラムには、能力を拡大する追加の機能が含まれている。例えば、PrimOUプライマー選択プログラム(Genome Center at University of Texas South West Medical Center, Dallas TXより入手可能)は、メガベース配列から特定のプライマーを選択できるため、ゲノムワイドスコープ(genome-wide scope)におけるプライマーの設計に有用である。Primer3プライマー選択プログラム(Whitehead Institute/MIT Center for Genome Research, Cambridge MAより入手可能)によって、ユーザーは、プライマー結合部位として避けたい配列を指定できる「非プライミングライブラリ(mispriming library

)」を入力できる。また、Primer3は、特にマイクロアレイのオリゴヌクレオチドの選択に有用である（後の方の2つのプライマー選択プログラムのソースコードは、それぞれのソースから得ることができ、ユーザーのニーズを満たすように変更することもできる）。PrimerGenプログラム（UK Human Genome Mapping Project Resource Centre, Cambridge UK より入手可能）は、多数の配列アラインメントに基づいてプライマーを設計するため、アラインメントされた核酸配列の最も保存された領域或いは最も保存されていない領域のどちらかとハイブリダイズするプライマーを選択することができる。従って、このプログラムは、固有及び保存されたオリゴヌクレオチドやポリヌクレオチドの断片の同定に有用である。上記した任意の選択方法で同定されたオリゴヌクレオチドやポリヌクレオチドの断片は、例えば、PCR法やシーケンシングプライマー、マイクロアレイエレメント、或いはサンプルの核酸の完全或いは部分的に相補的なポリヌクレオチドを同定する特定のプローブなどの、ハイブリダイゼーション技術に有用である。オリゴヌクレオチドの選択方法は、上記した方法に制限されるものではない。

【0081】

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

【0082】

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

【0083】

「調節エレメント」は、通常は遺伝子の非翻訳領域に由来する核酸配列であり

、エンハンサー、プロモーター、イントロン及び5'及び3'の非翻訳領域(UTR)を含む。調節エレメントは、転写や翻訳、またはRNAの安定性を調節する宿主またはウイルスタンパク質と相互作用する。

【0084】

「レポーター分子」は、核酸、アミノ酸または抗体の標識に用いられる化学的または生化学的な部分である。レポーター分子には、放射性核種、酵素、蛍光剤、化学発光剤、発色剤、基質、補助因子、インヒビター、磁気粒子及びその他の当分野で既知の成分が含まれる。

【0085】

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

【0086】

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

【0087】

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

【0088】

用語「実質的に精製された」は、自然の環境から取り除かれてから、単離或いは

は分離された核酸配列或いはアミノ酸配列であって、自然に結合している組成物が少なくとも約60%除去されたものであり、好ましくは約75%以上の除去、最も好ましいは90%以上除去されたものを指す。

【0089】

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

【0090】

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

【0091】

「転写イメージ」は、所定条件下での所定時間における特定の細胞の種類または組織による集合的遺伝子発現のパターンを指す。

【0092】

「形質転換」とは、外来DNAが受容細胞に導入されるプロセスのことである。形質転換は、当分野で周知の種々の方法により、自然或いは人工の条件下で起こり得り、原核宿主細胞若しくは真核宿主細胞の中に外来核酸配列を挿入する任意の周知の方法によって行うことができる。この形質転換の方法は、形質転換される宿主細胞のタイプによって選択される。この方法には、バクテリオファージまたはウイルス感染、電気穿孔法（エレクトロポレーション）、リポフェクション、及び微粒子照射が含まれるが、これらに限定されるものではない。「形質転換された」細胞には、導入されたDNAが自律的に複製するプラスミドとして或いは宿主染色体の一部として複製可能である安定的に形質転換された細胞が含まれる。さらに、限られた時間に一時的に導入DNA若しくは導入RNAを発現する細胞も含まれる。

【0093】

本明細書における「遺伝子組換え生物」とは、当分野で周知の遺伝子組換え技

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

【0094】

特定の核酸配列の「変異配列」とは、デフォルトパラメーター設定の「BLAST 2 Sequences」ツールVersion 2.0.9 (May-07-1999)を用いるblastnによって、ある核酸配列のある長さに対する該特定の核酸配列の同一性が、少なくとも40%と決定された核酸配列のことである。このような核酸の対は、ある長さにおいて、例えば、少なくとも50%または60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%、或いはそれ以上の同一性を示し得る。ある変異配列は、例えば、「アレル」変異配列(上述)または「スプライス」変異配列、「種」変異配列、「多型」変異配列と表すことができる。スプライス変異配列は基準分子と同一性が極めて高い可能性があるが、mRNAプロセッシング中のエキソンの択一的スプライシングによってポリヌクレオチドの数が多くなったり、少なくなったりする。対応するポリペプチドは、基準分子に存在する追加の機能ドメインを有したり、基準分子に存在するドメインが欠落したりし得る。種変異配列は、種によって異なるポリヌクレオチド配列である。得られるポリペプチドは、互いに高いアミノ酸同一性を有する。多型変異配列は、所定の種と種における特定の遺伝子のポリヌクレオチド配列が異なる。多型変異配列はまた、ポリヌクレオチド配列の1つのヌクレオチドが異なる「1ヌクレオチド多型」(SNP)も含み得る。SNPの存在は、例えば、或る集団、病態、病態の性向を示唆し得る。

【0095】

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

【0096】

(発明)

本発明は、新規のヒトトランスフェラーゼ分子 (HTFS) 及びHTFSをコードするポリヌクレオチドの発見に基づいた、細胞増殖異常疾患及び免疫系疾患の診断、治療、及び予防におけるそれらの組成物の使用に関する。

【0097】

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

【0098】

表2の各列は、本発明の各ポリペプチドの様々な特性を示す。列1は配列番号 (SEQ ID NO)、列2は各ポリペプチドにおけるアミノ酸残基の数、列3は潜在的なリン酸化部位、列4は潜在的なグリコシル化部位、列5はシグネチャ (signature) 配列及びモチーフを有するアミノ酸残基、列6は、関連する引用およびBLAST分析によって同定された相同配列、及び相当する引用を示す。また、引用す

ることを持って本明細書のの一部とする。列7は、分析方法、場合によってはその分析方法が適用できる検索可能なデータベースを示す。列7の分析方法は、配列相同性及びタンパク質モチーフによって各ポリペプチドを特長つけるために用いられた。

【0099】

表3の列は、HTFSをコードするヌクレオチド配列に関連した組織特異性及び疾患、異常症、症状を示している。表3の列1は、ヌクレオチドの配列番号 (SEQ ID NO) を示している。これらのヌクレオチド断片は、例えば、SEQ ID NO:43-84を同定し、SEQ ID NO:43-84と関連するポリヌクレオチド配列とを区別する、ハイブリダイゼーション若しくは増幅の技術において有用である。これらの断片によってコードされるポリペプチドは、例えば、免疫原性ペプチドとして有用である。列2は、HTFSを発現する組織名、及びHTFSを発現する全組織におけるその割合を示す。列3は、HTFSを発現する組織に関連する疾患若しくは異常症、症状、並びにHTFSを発現する全組織におけるそれらの割合を示す。列4は、各cDNAライブラリのサブクローニングに用いたベクターを示す。

【0100】

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

【0101】

SEQ ID NO:44は、第1染色体の170.1~186.4センチモルガン範囲にマッピングされる。SEQ ID NO:46は、第11染色体の58.2~59.5センチモルガン範囲にマッピングされる。SEQ ID NO:48は、第11染色体の67.4~70.9センチモルガン範囲にマッピングされる。SEQ ID NO:49は、第21染色体の51.6センチモルガン~短腕(p)の末端範囲にマッピングされる。SEQ ID NO:52は、第3染色体の63.3~77.4センチモルガン範囲にマッピングされる。SEQ ID NO:59は、第20染色体の50.2~53.6センチモルガン範囲にマッピングされ、第12染色体の113.3~118.9センチモルガン範囲にマッピングされる。SEQ ID NO:60は、第12染色体の62.7~

70.6センチモルガン範囲にマッピングされる。SEQ ID NO:62は、第11染色体の62.5~70.9センチモルガン範囲にマッピングされる。SEQ ID NO:68は、第11染色体の70.9~72.1センチモルガン範囲にマッピングされる。SEQ ID NO:78は、第23染色体の94.4~97.4センチモルガン範囲にマッピングされ、第2染色体の27.2.5センチモルガン~短腕(p)の末端範囲にマッピングされる。SEQ ID NO:85は、第5染色体の5.5~21.5センチモルガン範囲にマッピングされ、第17染色体の53.9~62.9センチモルガン範囲にマッピングされ、第12染色体の84.7~92.5センチモルガン範囲にマッピングされる。SEQ ID NO:86は、第6染色体の42.0~45.4センチモルガン範囲にマッピングされ、第11染色体の58.2~59.5センチモルガン範囲にマッピングされ、第16染色体の88.1~92.6センチモルガン範囲にマッピングされる。

【0102】

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

【0103】

本発明はまた、HTFSをコードするポリヌクレオチドを提供する。特定の実施例において、本発明は、HTFSをコードするSEQ ID NO:43-84からなる一群から選択された配列を含むポリヌクレオチド配列を提供する。配列表に示したSEQ ID NO:43-84のポリヌクレオチド配列は、窒素系塩基のチミンがウラシルに置換され、糖鎖の背骨がデオキシリボースではなくリボースからなる等価RNA配列を含む。

【0104】

本発明はまた、HTFSをコードするポリヌクレオチド配列の変異配列を含む。詳細には、このようなポリヌクレオチド配列の変異配列は、HTFSをコードするポリヌクレオチド配列と少なくとも70%のポリヌクレオチド配列同一性、或いは少なくとも85%のポリヌクレオチド配列同一性、更には少なくとも95%ものポリヌクレオチド配列同一性を有する。本発明の特定の実施形態は、SEQ ID NO:43-84からなる一群から選択された核酸配列と少なくとも70%のポリヌクレオチ

ド配列同一性、或いは少なくとも85%のポリヌクレオチド配列同一性、更には少なくとも95%ものポリヌクレオチド配列同一性を有するSEQ ID NO:43-84からなる一群から選択された配列を含むポリヌクレオチド配列の変異配列を提供する。上記したポリヌクレオチド変異配列は何れも、HTFSの機能的或いは構造的特徴の少なくとも1つを有するアミノ酸配列をコードする。

【0105】

遺伝暗号の縮重により作り出され得るHTFSをコードする種々のポリヌクレオチド配列には、既知の自然発生する任意の遺伝子のポリヌクレオチド配列と最小の類似性しか有しないものも含まれることを、当業者は理解するであろう。したがって本発明には、可能なコドン選択に基づいた組み合わせの選択によって作り出され得る可能なポリヌクレオチド配列の変異の全てが含まれ得る。これらの組み合わせは、天然のHTFSのポリヌクレオチド配列に適用される標準的なトリプレット遺伝暗号を基に作られ、全ての変異が明確に開示されていると考慮する。

【0106】

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

【0107】

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

をコードする配列の中に突然変異を導入することも可能である。

【0108】

更に本発明には、種々のストリンジェントな条件下で、請求項に記載されたポリヌクレオチド配列、特に、SEQ ID NO:43-84及びそれらの断片とハイブリダイズ可能なポリヌクレオチド配列が含まれる(例えば、Wahl, G.M.及びS.L. Berger (1987) *Methods Enzymol.* 152:399-407; and Kimmel, A.R. (1987) *Methods Enzymol.* 152:507-511.を参照)。アニーリング及び洗浄条件を含むハイブリダイゼーションの条件は、「定義」に記載されている。

【0109】

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

【0110】

当分野で周知のPCR法をベースにした種々の方法で、部分的なヌクレオチド配列を利用して、HTFSをコードする核酸配列を伸長し、プロモーターや調節エレメントなどの上流にある配列を検出する。例えば制限部位PCR法を利用する1つの

方法では、一般的なプライマー及び入れ子プライマー (nested primer) を用いてクローニングベクター内のゲノムDNAから未知の配列を増幅する (例えば、Sarkar, G. (1993) PCR Methods Applic 2:318-322を参照)。逆PCR法を用いる別法では、広範な方向に伸長して環状化した鋳型から未知の配列を増幅するプライマーを用いる。この鋳型は、既知のゲノム遺伝子座及びその周辺の配列を含む制限断片に由来する (例えば、Triglia, T.等 (1988) Nucleic Acids Res 16:8186を参照)。キャプチャPCR法を用いる第3の方法は、ヒト及び酵母菌人工染色体DNAの既知の配列に隣接するDNA断片のPCR増幅を含む (例えば、Lagerstrom, M.他 (1991) PCR Methods Applic 1:111-119を参照)。この方法では、多数の制限酵素による消化及びライゲーションを用いて、PCRを行う前に未知の配列の領域の中に組換え二本鎖配列を挿入することが可能である。また、当分野で周知の別の方法を用いて未知の配列を得ることも可能である。(例えば、Parker, J.D. 他 (1991) Nucleic Acids Res. 19:3055-3060を参照)。更に、PCR、ネスト化プライマー、PROMOTERFINDERライブラリ (Clontech, Palo Alto CA) を用いれば、ゲノムDNA内の歩行が可能である。この方法ではライブラリをスクリーニングする必要がなく、イントロン/エキソン接合部を探すのに有用である。全てのPCR法をベースにした方法では、プライマーは、市販のOLIGO 4.06 Primer Analysis software (National Biosciences, Plymouth MN) 或いは別の好適なプログラムなどを用いて、長さが22~30ヌクレオチド、GC含量が50%以上、約68~72の温度で鋳型に対してアニーリングするよう設計される。

【0111】

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

【0112】

市販のキャピラリー電気泳動システムを用いて、シーケンシングまたはPCR産物のヌクレオチド配列のサイズの分析、または確認が可能である。詳しくは、

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

【0113】

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

【0114】

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

【0115】

本発明のヌクレオチドを、MOLECULARBREEDING (Maxygen Inc., Santa Clara CA; 米国特許第5,837,458号; Chang, C.-C. 他 (1999) Nat. Biotechnol. 17:793-797; Christians, F.C. 他 (1999) Nat. Biotechnol. 17:259-264; Cramer, A. 他 (1996) Nat. Biotechnol. 14:315-319)などのDNAシャフリング技術を用い

でシャフリングして、HTFSの生物学的または酵素的な活性、或いは他の分子や化合物と結合する能力などのHTFSの生物学的特性を変更或いは改良することができる。DNAシャフリングは、PCR法による遺伝子断片の組換えで遺伝子変異体のライブラリを作製するプロセスである。次に、このライブラリを、目的の特性を有する遺伝子変異体を同定するために選択或いはスクリーニングする。これらの好ましい変異体をプールし、DNAシャフリング及び選択/スクリーニングを繰り返す。従って、人工的な育種及び急速な分子の進化によって多様な遺伝子が作られる。例えば、ランダムな位置に変異がある1つの遺伝子の断片を、目的の特性が最適化するまで、組換え及びスクリーニング、シャフリングを実施することもできる。別法では、所定の遺伝子の断片を、同じ或いは異なった種の同じ遺伝子ファミリーの相同な遺伝子の断片で組換え、それによってプロトコルに従った調節可能な方法で、多数の天然遺伝子の遺伝子多様性を最大にすることができる。

【0116】

別の実施例によれば、HTFSをコードする配列は、当分野で周知の化学的方法を用いて、全体或いは一部が合成可能である(例えば、Caruthers, M.H.等(1980) Nucl. Acids Res. Symp. Ser 7:215-223; 及びHorn, T.他(1980) Nucl. Acids Res. Symp. Ser.225-232を参照)。別法として、化学的方法を用いてHTFS自体またはその断片を合成することが可能である。例えば、ペプチド合成は種々の固相技術を用いて実行可能である(例えば、Creighton, T. (1984) Proteins. Structures and Molecular Properties, WH Freeman, New York NY, pp. 55-60; Roberge, J.Y.等(1995) Science 269:202-204を参照)。また、合成の自動化は例えばABI 431Aペプチドシンセサイザー(PE Biosystems)を用いて達成し得る。更にHTFSのアミノ酸配列または任意のその一部は、直接的な合成の際の変更、及び/または化学的方法を用いた他のタンパク質または任意のその一部からの配列との組み合わせにより、天然のポリペプチド配列を有するポリペプチドまたは変異体ポリペプチドを作製することが可能である。

【0117】

このペプチドは、分離用高速液体クロマトグラフィー(例えば、Chiez, R.M. 及び F.Z. Regnier (1990) Methods Enzymol. 182:392-421を参照)を用いて実質

的に精製可能である。合成されたペプチドの組成は、アミノ酸分析或いはシーケンシングにより確認することができる(例えば、Creighton、前出、pp28-53を参照)。

【0118】

生物学的に活性なHTFSを発現させるために、HTFSをコードするヌクレオチド配列またはその誘導体を好適な発現ベクターに挿入する。この発現ベクターは、好適な宿主に挿入されたコーディング配列の転写及び翻訳の調節に必要なエレメントを含む。これらのエレメントには、ベクター及びHTFSをコードするポリヌクレオチド配列におけるエンハンサー、構成型及び発現誘導型のプロモーター、5'及び3'の非翻訳領域などの調節配列が含まれる。このようなエレメントは、その長さ及び特異性が様々である。特定の開始シグナルによって、HTFSをコードする配列のより効果的な翻訳を達成することが可能である。このようなシグナルには、ATG開始コドン及びコザック配列などの近傍の配列が含まれる。HTFSをコードする配列及びその開始コドン、上流の調節配列が好適な発現ベクターに挿入された場合は、更なる転写調節シグナルや翻訳調節シグナルは必要なくなるであろう。しかしながら、コーディング配列或いはその断片のみが挿入された場合は、インフレームのATG開始コドンを含む外来性の翻訳調節シグナルが発現ベクターに含まなければならない。外来性の翻訳要素及び開始コドンは、自然及び合成の様々なものから得ることが可能である。用いられる特定の宿主細胞系に好適なエンハンサーを含めることで発現の効率を高めることが可能である。(例えば、Scharf, D. 他 (1994) Results Probl. Cell Differ. 201 - 18-162.を参照)。

【0119】

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

hn Wiley & Sons, New York NY, ch. 9章及び13章1 - 4章を参照)。

【0120】

種々の発現ベクター/宿主系を利用して、HTFSをコードする配列の保持及び発現が可能である。これらには、限定するものではないが、組換えバクテリオファージ、プラスミド、またはコスミドDNA発現ベクターで形質転換された細菌などの微生物や、酵母菌発現ベクターで形質転換された酵母菌や、ウイルス発現ベクター(例えば、バキュロウイルス)に感染した昆虫細胞系や、ウイルス発現ベクター(例えば、カリフラワーモザイクウイルス、CaMV; タバコモザイクウイルス、TMV)または細菌発現ベクター(例えば、TiまたはpBR 3 2 2 プラスミド)で形質転換された植物細胞系や、動物細胞系などが含まれる(前出のSambrook、前出のAusubel、Van Heeke, G. and S.M. Schuster (1989) *J. Biol. Chem.* 264:5503-5509、Bitter, G.A.他 (1987) *Methods Enzymol.* 153:516-544; Scorer, C.A.ら (1994) *Bio/Technology* 12:18 1-184; Engelhard, E.K. 他 (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:3224-3227、Sandig, V. 他 (1996) *Hum. Gene Ther.* 7:1937-1945、タカマツ, N. (1987) *EMBOJ.* 6:307-311、Coruzzi, G. 他 (1984) *EMBOJ.* 3:1671-1680、Broglie, R. 他 (1984) *Science* 224:838-843、Winter, J. 他 (1991) *Results Probl. Cell Differ.* 17:85-105、『マグローヒル科学技術年鑑』(The McGraw Hill Yearbook of Science and Technology) (1992) McGraw Hill New York NY, pp.191-196、Logan, J. and T. Shenk (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:3655-3659、Harrington, J.J. 他 (1997) *Nat. Genet.* 15:345-355等を参照)。レトロウイルス、アデノウイルス、ヘルペスウイルスまたはワクシニアウイルス由来の発現ベクター、または種々の細菌性プラスミド由来の発現ベクターを用いて、ヌクレオチド配列を標的器官、組織または細胞集団へ輸送することができる(Di Nicola, M. 他 (1998) *Cancer Gen. Ther.* 5(6):350-356、Yu, M. 他(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90(13):6340-6344、Buller, R.M. 他(1985) *Nature* 317(6040):813-815; McGregor, D.P. 他(1994) *Mol. Immunol.* 31(3):219-226、Verma, I.M. and N. Somia (1997) *Nature* 389:239-242等を参照)。本発明は使用される宿主細胞によって限定されるものではない。

【0121】

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

【0122】

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

植物系もHTFSの発現に使用可能である。HTFSをコードする配列の転写は、例えば、CaMV由来の35S及び19Sプロモーターなどのウイルスプロモーターが単独で、或いはTMV(例えば、Coruzzi, 前出、Brogliè, 前出、Winter, 前出を参照)由来のオメガリーダー配列と組み合わせて促進される。これらの作製物は、直接のDNA形質転換或いは病原体を介したトランスフェクションによって、植物細胞の

中に導入可能である。(例えば、The McGraw Hill Yearbook of Science and Technology (1992) McGraw Hill NY, pp.191-196を参照)。

【0123】

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

【0124】

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

【0125】

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

。

【0126】

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

【0127】

マーカー遺伝子の発現の存在 / 不在によって目的の遺伝子の存在が示されても、その遺伝子の存在及び発現の確認が必要な場合もある。例えば、HTFSをコードする配列がマーカー遺伝子配列の中に挿入された場合、HTFSをコードする配列を含む形質転換された細胞は、マーカー遺伝子機能の欠落により特定可能である。または、1つのプロモーターの制御下でマーカー遺伝子がHTFSをコードする配列

と一列に配置することも可能である。誘導または選択に応答したマーカー遺伝子の発現は、通常タンデム遺伝子の発現も示す。

【0128】

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

【0129】

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

【0130】

種々の標識技術及び結合技術が当業者には周知であり、様々な核酸アッセイおよびアミノ酸アッセイに用いられ得る。HTFSをコードするポリヌクレオチドに関連する配列を検出するための、標識されたハイブリダイゼーションプローブ或いはPCRプローブを生成する方法には、オリゴ標識化、ニックトランスレーション、末端標識化、または標識されたヌクレオチドを用いるPCR増幅が含まれる。別法として、HTFSをコードする配列、またはその任意の断片をmRNAプローブを生成

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

【0131】

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

【0132】

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

【0133】

本発明の別の実施例では、HTFSをコードする自然或いは変更された、または組

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

【0134】

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

【0135】

本発明のHTFSまたはその断片を用いて、HTFSに特異結合する化合物をスクリーニングすることができる。少なくとも1つまたは複数の試験化合物を用いて、HTFSへの特異的な結合をスクリーニングすることが可能である。試験化合物の例に

は、抗体、オリゴヌクレオチド、タンパク質（例えば受容体）または小分子が挙げられる。

【0136】

一実施例では、このように同定された化合物は、例えばリガンドやその断片などのHTFSの天然のリガンド、または天然の基質、構造的または機能的な擬態性または自然結合パートナーに密接に関連している（Coligan, J.E. 他（1991）*Current Protocols in Immunology* 1(2)の5章等を参照）。同様に、化合物は、HTFSが結合する天然受容体、或いは例えばリガンド結合部位などの少なくとも受容体のある断片に密接に関連し得る。何れの場合も、既知の技術を用いてこの化合物を合理的に設計することができる。一実施例では、このような化合物に対するスクリーニングには、分泌タンパク質或いは細胞膜上のタンパク質の何れか一方としてHTFSを発現する好適な細胞の作製が含まれる。好適な細胞には、哺乳動物、酵母、大腸菌からの細胞が含まれる。HTFSを発現する細胞またはHTFSを含有する細胞膜断片を試験化合物と接触させて、HTFSまたは化合物の何れかの結合、刺激または阻害を分析する。

【0137】

あるアッセイは、単に試験化合物をポリペプチドに実験的に結合させ、結合を、フルオロフォア、放射性同位体、酵素抱合体またはその他の検出可能な標識により検出することができる。例えば、このアッセイは、少なくとも1つの試験化合物を、溶液中の或いは固体支持物に固定されたHTFSと結合させるステップと、HTFSとこの化合物との結合を検出するステップを含み得る。別法では、標識された競合物の存在下での試験化合物の結合の検出及び測定を行うことができる。更にこのアッセイでは、細胞遊離剤、化学ライブラリまたは天然の生成混合物を用いて実施することができ、試験化合物は、溶液中で遊離させるか固体支持体に固定させる。

【0138】

本発明のHTFSまたはその断片を用いて、HTFSの活性を調整する化合物をスクリーニングすることが可能である。このような化合物には、アゴニスト、アンタゴニスト、或るいは部分的または逆アゴニスト等が含まれる。一実施例では、HTFS

が少なくとも1つの試験化合物と結合する、HTFSの活性が許容される条件下でアッセイを実施し、試験化合物の存在下でのHTFSの活性が試験化合物不在下でのHTFSの活性と比較する。試験化合物の存在下でのHTFSの活性の変化は、HTFSの活性を調整する化合物の存在を示唆する。別法では、試験化合物をHTFSの活性に適した条件下でHTFSを含むin vitroまたは細胞遊離系と結合させてアッセイを実施する。これらアッセイの何れかにおいて、HTFSの活性を調整する試験化合物は間接的に結合することが可能であり、試験化合物と直接接触する必要がない。少なくとも1つから複数の試験化合物をスクリーニングすることができる。

【0139】

別の実施例では、胚性幹細胞（ES細胞）における相同組換えを用いて動物モデル系内で、HTFSまたはその哺乳動物相同体をコードするポリヌクレオチドを「ノックアウト」する。このような技術は当技術分野において周知であり、ヒト疾患動物モデルの作製に有用である（米国特許第5,175,383号及び第5,767,337号等を参照）。例えば129/SvJ細胞株等のマウスES細胞は初期のマウス胚に由来し、培地で増殖させることができる。このES細胞は、ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子（neo: Capecchi, M.R. (1989) Science 244:1288-1292）等のマーカー遺伝子で破壊した目的の遺伝子を含むベクターで形質転換する。このベクターは、相同組換えにより宿主ゲノムの対応する領域に組み込まれる。別法では、Cre-loxP系を用いて相同組換えを行い、組織特異的または発生段階特異的に目的の遺伝子をノックアウトする（Marth, J.D. (1996) Clin. Invest. 97:1999-2002; Wagner, K.U. 他 (1997) Nucleic Acids Res. 25:4323-4330）。形質転換したES細胞を同定し、例えばC57BL/6マウス系等から採取したマウス細胞胚盤胞に微量注入する。胚盤胞を偽妊娠メスに外科的に導入し、得られるキメラ子孫の遺伝形質を決め、これを交配させてヘテロ接合性系またはホモ接合性系を作製する。このようにして作製した遺伝子組換え動物は、潜在的な治療薬や毒性薬剤で検査することができる。

【0140】

HTFSをコードするポリヌクレオチドをin vitroでヒト胚盤胞由来のES細胞において操作することが可能である。ヒトES細胞は、内胚葉、中胚葉及び外胚葉の細

胞の種類を含む少なくとも8つの別々の細胞系統に分化する可能性を有する。これらの細胞系統は、例えば神経細胞、造血系統及び心筋細胞に分化する (Thomson, J.A. 他 (1998) Science 282:1145-1147)。

【0141】

HTFSをコードするポリヌクレオチドを用いて、ヒト疾患をモデルとした「ノックイン」ヒト化動物(ブタ)または遺伝子組換え動物(マウスまたはラット)を作製することが可能である。ノックイン技術を用いて、HTFSをコードするポリヌクレオチドの或る領域を動物ES細胞に注入し、注入した配列を動物細胞ゲノムに組み込ませる。形質転換細胞を胞胚に注入し、胞胚を上記のように移植する。遺伝子組換え子孫または近交系について研究し、潜在的な医薬品を用いて処置し、ヒトの疾患の治療に関する情報を得る。別法では、例えばHTFSを乳汁内に分泌するなどHTFSを過剰発現する哺乳動物近交系は、便利なタンパク質源となり得る (Janne, J. 他 (1998) Biotechnol. Annu. Rev. 4:55-74)。

【0142】

(治療)

HTFSのある領域とヒトトランスフェラーゼのある領域との間に、例えば配列及びモチーフの文脈における化学的及び構造的類似性が存在する。更に、HTFSの発現は、増殖性組織、及び炎症に関連する。従って、HTFSは、細胞増殖異常および免疫系の疾患においてある役割を果たすと考えられる。HTFSの発現若しくは活性の増大に関連する疾患の治療においては、HTFSの発現または活性を低下させることが望ましい。また、HTFSの発現または活性の低下に関連する疾患の治療においては、HTFSの発現または活性を増大させることが望ましい。

【0143】

従って、一実施例において、HTFSの発現または活性の低下に関連した疾患の治療または予防のために、患者にHTFSまたはその断片や誘導体を投与することが可能である。限定するものではないが、このような疾患には、細胞増殖異常及び免疫系の疾患が含まれ、細胞増殖異常の中には日光性角化症及びアテローム性動脈硬化、滑液包炎、硬変、肝炎、混合型結合組織病(MCTD)、骨髓線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性多血症、乾癬、原発性血小板血症、並びに腺癌及び

白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、肉腫、及び奇形癌、具体的には、副腎、膀胱、骨、骨髄、脳、乳房、頸部、胆嚢、神経節、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、副甲状腺、陰茎、前立腺、唾液腺、皮膚、精巣、胸腺、甲状腺、及び子宮の癌が含まれ、免疫系の疾患の中には、炎症及び日光性角化症、後天性免疫不全症候群（AIDS）及び副腎機能不全、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー、強直性脊椎炎、アミロイド症、貧血、動脈硬化症、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、気管支炎、滑液包炎、胆嚢炎、接触皮膚炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、肺気腫、赤芽球症、結節性紅斑、萎縮性胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、痛風、グレーブス病、橋本甲状腺炎、発作性夜間ヘモグロビン尿症、肝炎、過好酸球増加症、過敏性大腸症候群、リンパ球毒素性一時性リンパ球減少症、混合型結合[組]織病(MCTD)、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋又は心膜炎、骨髄線維症、骨関節炎、骨粗しょう症、膵炎、赤血球増加症、多発性筋炎、乾癬、ライター症候群、リウマチ様関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性アナフィラキシー、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、原発性血小板血症、血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、ウェルナー症候群、癌合併症、血液透析、体外循環、外傷、及びリンパ腫、白血病、骨髄腫を含む造血性癌が含まれる。

【0144】

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

【0145】

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

【0146】

更に別の実施例では、限定するものではないが上に列記した疾患を含むHTFSの

発現または活性の低下に関連した疾患の治療または予防のために、HTFSの活性を調節するアゴニストを患者に投与することも可能である。

【0147】

更なる実施例では、HTFSの発現または活性の増大に関連した疾患の治療または予防のために、患者にHTFSのアンタゴニストを投与することが可能である。限定するものではないが、このような疾患の例には、上記した細胞増殖異常疾患及び免疫系疾患が含まれる。一実施態様では、HTFSと特異的に結合する抗体が直接アンタゴニストとして、或いはHTFSを発現する細胞または組織に薬剤を運ぶターゲットング或いは運搬機構として間接的に用いられ得る。

【0148】

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

【0149】

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

【0150】

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

二量体の形成を阻害するもの)が特に好ましい。

【0151】

抗体の産生のためには、ヤギ、ウサギ、ラット、マウス、ヒト及びその他のものを含む種々の宿主が、HTFSまたは任意の断片、または免疫原性の特性を備えるそのオリゴペプチドの注入によって免疫化され得る。宿主の種に応じて、種々のアジュバントを用いて免疫応答を高めることもできる。このようなアジュバントにはフロイントアジュバント、水酸化アルミニウムなどのミネラルゲルアジュバント、リゾレシチン、プルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド、油性乳剤、キーホールリンペットヘモシニアン、及びジニトロフェノールなどの界面活性剤が含まれるが、これらに限定されるものではない。ヒトに用いられるアジュバントの中では、BCG (bacilli Calmette-Guerin) 及びCorynebacterium parvum が特に好ましい。

【0152】

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

【0153】

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

【0154】

更に、「キメラ抗体」作製のために発達したヒト抗体遺伝子にマウス抗体遺伝

子をスプライシングするなどの技術が、好適な抗原特異性及び生物学的活性を備える分子を得るために用いられる（例えば、Morrison, S.L.他. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. 81:4851-4855; Neuberger, M.S.他. (1984) Nature 312:604-608; Takeda, S.等. (1985) Nature 314:452,454を参照）。別法では、当分野で周知の方法を用いて、一本鎖抗体の産生のための記載された技術を適用して、HTFS特異性一本鎖抗体を生成する。関連する特異性を備えるが別のイディオタイプの組成の抗体は、ランダムな組み合わせの免疫グロブリンライブラリから鎖混合によって生成することもできる（例えば、Burton D.R. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. 88:11120-3を参照）。

【0155】

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

【0156】

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

【0157】

種々のイムノアッセイを用いてスクリーニングし、所望の特異性を有する抗体を同定する。隔離された特異性を有するポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体の何れかを用いる競合的な結合、または免疫放射線活性のための数々のプロトコルが、当分野では周知である。通常このようなイムノアッセイには、HTFSとその特異性抗体との間の複合体調整の計測が含まれる。二つの非干渉性HTFSエ

ピトープに対して反応性のモノクローナル抗体を用いる、2部位モノクローナルベースのイムノアッセイが一般に利用されるが、競合的結合アッセイも利用することができる(Pound、前出)。

【0158】

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

【0159】

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

【0160】

本発明の別の実施例では、HTFSをコードするポリヌクレオチド、またはその任意の断片や相補配列が、治療目的で使用することができる。ある実施態様では、

HTFSをコードする遺伝子のコーディング領域や調節領域に相補的な配列やアンチセンス分子（DNA及びRNA、修飾ヌクレオチド）を設計して遺伝子発現を変更することができる。このような技術は当分野では周知であり、センスまたはアンチセンスオリゴヌクレオチドまたは大きな断片が、HTFSをコードする配列の制御領域から、またはコード領域に沿ったさまざまな位置から設計可能である（例として、Agrawal, S., ed. (1996) Antisense Therapeutics, Humana Press Inc., Totawa NJを参照）。

【0161】

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

【0162】

本発明の別の実施例では、HTFSをコードするポリヌクレオチドを、体細胞若しくは生殖細胞の遺伝子治療に用いることが可能である。遺伝子治療は、(i) 遺伝子欠損症（例えば、X染色体連鎖遺伝（Cavazzana-Calvo, M. 他 (2000) Science 288:669-672）によって特徴づけられる重度の複合型免疫欠損（SCID）-X1）、遺伝性アデノシン - デアミナーゼ（ADA）欠損症（Blaese, R.M. 他 (1995) Science 270:475-480; Bordignon, C. 他 (1995) Science 270:470-475）に関連する

重度の複合型免疫欠損、嚢胞性繊維症 (Zabner, J. 他 (1993) Cell 75:207-216 : Crystal, R.G. 他 (1995) Hum. Gene Therapy 6:643-666; Crystal, R.G. 他 (1995) Hum. Gene Therapy 6:667-703)、サラセミア (thalassaemia)、家族性高コレステロール血症、第VIII因子若しくは第IX因子欠損による血友病 (Crystal, R.G. (1995) Science 270:404-410; Verma, I.M. and Somia. N. (1997) Nature 389:239-242) を治療したり、(ii) 条件的致死性遺伝子産物 (例えば、細胞増殖の制御不能による癌の場合) を発現させたり、及び (iii) 細胞内の寄生虫 (例えば、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) (Baltimore, D. (1988) Nature 335:395-396; Poeschla, E. 他 (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93:11395-11399) や、B型若しくはC型肝炎ウイルス (HBV、HCV)、Candida albicans 及び *Paracoccidioides brasiliensis* 等の真菌寄生虫、*Plasmodium falciparum* 及び *Trypanosoma cruzi* 等の原虫寄生体) に対する防御機能を有するタンパク質を発現させて行うことができる。HTFSの発現若しくは調節に必要な遺伝子の欠損が疾患を引き起こす場合、導入した細胞の好適な集団からHTFSを発現させて、遺伝子欠損によって起こる症状の発現を緩和することが可能である。

【0163】

本発明の更なる実施例では、HTFSの欠損による疾患や異常症は、HTFSをコードする哺乳動物発現ベクターを作製して、これらのベクターを機械的手段によってHTFS欠損細胞に導入することによって治療する。in vivo 或いは ex vitro の細胞に用いる機械的な導入技術には、(i) 個々の細胞内へのDNAのマイクロインジェクション、(ii) 金粒子の打ち込み、(iii) リポソーム仲介性トランスフェクション、(iv) 受容体仲介性遺伝子導入、及び (v) DNAトランスポゾン (Morgan, R.A. and W.F. Anderson (1993) Annu. Rev. Biochem. 62:191-217; Ivics, Z. (1997) Cell 91:501-510; Boulay, J-L. and H. Recipon (1998) Curr. Opin. Biotechnol. 9:445-450) の使用が含まれる。

【0164】

HTFSの発現に影響を及ぼし得る発現ベクターには、限定するものではないが、PCDNA 3.1、EPITAG、PRCCMV2、PREP、PVAXベクター (Invitrogen, Carlsbad CA)、PCMV-SCRIPT、PCMV-TAG、PEGSH / PERV (Stratagene, La Jolla CA)、PTET-OFF

、PTET-ON、PTRE2、PTRE2-LUC、PTK-HYG (Clontech, Palo Alto CA)が含まれる。HTFSを発現させるために、(i)恒常的に活性なプロモーター(例えば、サイトメガロウイルス(CMV)、ラウス肉腫ウイルス(RSV)、SV40ウイルス、チミジンキナーゼ(TK)、若しくは - アクチン遺伝子等)、(ii)誘導性プロモーター(例えば、市販されているT-REXプラスミド(Invitrogen)に含まれている、テトラサイクリン調節性プロモーター(Gossen, M. and H. Bujard (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:5547-5551; Gossen, M. 他 (1995) Science 268:1766-1769; Rossi, F.M.V. and H.M. Blau (1998) Curr. Opin. Biotechnol. 9:451-456))、エクジソン誘導性プロモーター(市販されているプラスミドPVGRXR及びPINDに含まれている: Invitrogen)、FK506/ラパマイシン誘導性プロモーター、またはRU486/ミフェプリストーン誘導性プロモーター(Rossi, F.M.V. and H.M. Blau, 前出)、または(iii)正常な個体に由来するHTFSをコードする内在性遺伝子の天然のプロモーター若しくは組織特異的プロモーターを用いることが可能である。

【0165】

市販のリポソーム形質転換キット(例えば、Invitrogenが販売しているPERFECT LIPID及びTRANSFECTION KIT)を用いれば、当業者は経験にそれほど頼らないでもポリヌクレオチドを培養中の標的細胞に導入することが可能である。別法では、リン酸カルシウム法(Graham, F.L. and A.J. Eb (1973) Virology 52:456-467)若しくは電気穿孔法(Neumann, B. 他 (1982) EMBO J. 1:841-845)を用いて形質転換を行う。初代細胞にDNAを導入するためには、これらの標準的な哺乳動物トランスフェクションプロトコルを変更する必要がある。

【0166】

本発明の別の実施例では、HTFSの発現に関連する遺伝子欠損によって起こる疾患や異常症は、(i)レトロウイルス末端反復配列(LTR)プロモーター若しくは独立したプロモーターのコントロール下でHTFSをコードするポリヌクレオチドと、(ii)好適なRNAパッケージングシグナルと、(iii)追加のレトロウイルス・シス作用性RNA配列及び効率的なベクターの増殖に必要なコーディング配列を伴うRev応答性エレメント(RRE)とからなるレトロウイルスベクターを作製して治

療することができる。レトロウイルスベクター（例えば、PFB及びPFBNE0）はStratagene社から入手可能であり、公表データ（Riviere, I. 他. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92:6733-6737）に基づいている。上記データを引用することをもって本明細書の一部とする。このベクターは、VSVg（Armentano, D. 他 (1987) J. Virol. 61:1647-1650; Bender, M.A. 他 (1987) J. Virol. 61:1639-1646; Adam, M.A. and A.D. Miller (1988) J. Virol. 62:3802-3806; Dull, T. 他 (1998) J. Virol. 72:8463-8471; Zufferey, R. 他 (1998) J. Virol. 72:9873-9880）等の乱交雑エンベロープタンパク質若しくは標的細胞上の受容体に対する親和性を有するエンベロープ遺伝子を発現する好適なベクター産生細胞系（VPCL）において増殖される。RIGGに付与された米国特許第5,910,434号（「Method for obtaining retrovirus packaging cell lines producing high transducing efficiency retroviral supernatant」）において、レトロウイルスパッケージング細胞系を得るための方法が開示されており、引用することをもって本明細書の一部とする。レトロウイルスベクターの増殖、ある細胞集団（例えば、CD4⁺T細胞）の形質導入、並びに形質導入した細胞を患者に戻す方法は、遺伝子治療の分野では周知であり、多数の文献に記載されている（Ranga, U. 他. (1997) J. Virol. 71:7020-7029; Bauer, G. 他 (1997) Blood 89:2259-2267; Bonyhadi, M.L. (1997) J. Virol. 71:4707-4716; Ranga, U. 他 (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95:1201-1206; Su, L. (1997) Blood 89:2283-2290）。

【0167】

別法では、アデノウイルス系遺伝子治療の送達系を用いて、HTFSの発現に関連する1或いは複数の遺伝子異常を有する細胞にHTFSをコードするポリヌクレオチドを送達する。アデノウイルス系ベクターの作製及びパッケージングは当分野では周知である。複製欠損型アデノウイルスベクターは、免疫調節タンパク質をコードする遺伝子を隣臓の無損傷の隣島の中に導入するために可変性であることが証明された（Csete, M.E. 他. (1995) Transplantation 27:263-268）。使用できる可能性のあるアデノウイルスベクターが、米国特許第5,707,618号（「Adenovirus vectors for gene therapy」）に記載されており、引用することをもって本明細書の一部とする。アデノウイルスベクターについてはまた、Antinozzi, P

.A. 他 (1999) *Annu. Rev. Nutr.* 19:511-544; and Verma, I.M. and N. Somia (1997) *Nature* 18:389:239-242を参照し、引用することをもって本明細書の一部とする。

【0168】

別法では、ヘルペス系遺伝子治療の送達系を用いて、HTFSの発現に関連する1
或いは複数の遺伝子異常を有する標的細胞にHTFSをコードするポリヌクレオチド
を送達する。単純疱疹ウイルス(HSV)系のベクターは、HSV親和性の中枢神経細
胞にHTFSを導入する際に特に重要である。ヘルペス系ベクターの作製及びパッケ
ージングは当分野では周知である。複製適格性の単純疱疹ウイルス(HSV) I型系
のベクターは、霊長類の眼にレポーター遺伝子を送達するために用いられてきた
(Liu, X. 他 (1999) *Exp. Eye Res.* 169:385-395)。HSV-1ウイルスベクターの
作製は、DeLucaに付与された米国特許第5,804,413号(Herpes simplex virus swa
ins for gene transfer)に記載されており、引用することをもって本明細書の一
部とする。米国特許第5,804,413号には、ヒト遺伝子治療を含む目的のために、
好適なプロモーターのコントロールの下で、細胞に導入される少なくとも1つの
内在性遺伝子を含むゲノムからなる組換えHSV d92についての記載がある。また
上記特許には、ICP4、ICP27及びICP22のために除去される組換えHSV株の作製及
び使用方法が開示されている。HSVベクターについては、Goins, W.F. 他 (1999)
J. Virol. 73:519-532 and Xu, H. 他 (1994) *Dev. Biol.* 163:152-161を参照
し、引用することをもって本明細書の一部とする。クローニングされたヘルペス
ウイルス配列の操作や、巨大ヘルペスウイルスのゲノムの異なった部分を含む多
数のプラスミドをトランスフェクトした後の組換えウイルスの継代、ヘルペスウ
イルスの成長及び増殖、並びにヘルペスウイルスの細胞への感染は当分野で周知
の技術である。

【0169】

別法では、ウイルス(正の一本鎖RNAウイルス)ベクターを用いてHTFSをコ
ードするポリヌクレオチドを標的細胞に送達する。プロトタイプのウイルスで
あるセムリキ森林熱ウイルス(Semliki Forest Virus, SFV)の生物学的な研究
が広範に行われ、遺伝子伝達ベクター(gene transfer vector)がSFVゲノムに

に基づいていることが分かった (Garoff, H. and K.-J. Li (1998) *Cun. Opin. Biotech.* 9:464-469)。 ウイルスRNAの複製中に、通常はウイルスカプシドタンパク質をコードするサブゲノムRNAが作り出される。このサブゲノムRNAが完全長のゲノムRNAより高いレベルで複製されるため、酵素活性 (例えばプロテアーゼ及びポリメラーゼ) を有するウイルスタンパク質に対してカプシドタンパク質が過剰に産生される。同様に、HTFSをコードする配列を ウイルスゲノムのカプシドをコードする領域に導入することによって、ベクター導入細胞において多数のHTFSをコードするRNAが産生され、高いレベルでHTFSが合成される。通常は ウイルス感染は2~3日以内の細胞溶解に関係するが、シンドビスウイルス (SIN) の変異体を有するハムスターの正常な腎細胞 (BHK-21) の持続的な感染を確立する能力は、 ウイルスの溶解性の複製が遺伝子治療に適用できるように好適に変更することが可能であることを示唆している (Dryga, S.A. 他. (1997) *Virology* 228 :74-83)。様々な宿主に ウイルスを導入できることから、様々なタイプの細胞にHTFSを導入することができる。ある集団における細胞のサブセットの特定の形質導入には、形質導入する前に細胞のソーティングを必要とする場合がある。 ウイルスの感染性cDNAクローンの操作、 ウイルスcDNA及びRNAのトランスフェクション、並びに ウイルスの感染方法は当分野で周知である。

【0170】

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

【0171】

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

【0172】

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

【0173】

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

【0174】

RNA分子を修飾することによって、細胞内の安定性を高め、半減期を長くすることができる。可能な修飾には、分子の5'及び/または3'端部でのフランキング配列の追加、または分子のバックボーン内でのホスホジエステラーゼ結合よりむしろホスホリボチオネート又は2' Oメチルの使用が含まれるが、これらに限定されるものではない。PNAの生成に固有のこの概念は、内在性のエンドヌクレ

アーゼによって容易には認識されないアデニン、シチジン、グアニン、チミン、及びウリジンのアセチル -、メチル -、チオ -、及び同様の修飾形態だけでなく、イノシン、キューエオシン (queosine)、及びワイプトシン (wybutosine) などの従来のものでない塩基を含めることによって、これらの分子の全体に拡大することができる。

【0175】

本発明の更なる実施例は、HTFSをコードするポリヌクレオチドの発現の変化に有効な化合物をスクリーニングする方法を含む。特定のポリヌクレオチドの発現の変化に有効な化合物には、限定するものではないが、特定のポリヌクレオチド配列と相互作用可能な非高分子化学物質、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、三重らせん形成オリゴヌクレオチド、転写因子やその他のポリペプチド転写調節因子が含まれる。有効な化合物は、ポリヌクレオチド発現のインヒビター或いはエンハンサーとして作用し、ポリヌクレオチドの発現を変化させ得る。従って、HTFSの発現または活性の増加に関連する疾患の治療においては、HTFSをコードするポリヌクレオチドの発現を特異的に阻害する化合物が治療上有用であり、HTFSの発現または活性の低下に関連する疾患の治療においては、HTFSをコードするポリヌクレオチドの発現を特異的に促進する化合物が治療上有用であり得る。

【0176】

特定のポリヌクレオチドの発現の変化の有効性を調べるために、少なくとも1個から複数個の試験化合物をスクリーニングすることができる。試験化合物は、有効な化合物の化学修飾を含む当分野で周知の任意の方法で得ることができる。このような方法は、ポリヌクレオチドの発現を変化させる場合、一般に市販されている或いは専売の天然または非天然の化合物ライブラリから選択する場合、標的ポリヌクレオチドの化学的及び/または構造的特性に基づいて化合物を合理的にデザインする場合、更に組合せ的にまたは無作為に生成した化合物のライブラリから選択する場合に有効である。HTFSをコードするポリヌクレオチドを含むサンプルは、少なくとも1つの試験化合物に曝露して得る。サンプルには、例えば無傷細胞、透過化処理した細胞、*in vitro*細胞遊離系または再構成生化学系が含

まれ得る。HTFSをコードするポリヌクレオチドの発現における変化は、当分野で周知の任意の方法でアッセイする。通常、HTFSをコードするポリヌクレオチドの配列に相補的なヌクレオチド配列を有するプローブを用いたハイブリダイゼーションにより、特定のヌクレオチドの発現を検出する。ハイブリダイゼーションの収量を定量し、その値が1 或いは複数の試験化合物に曝露される及び曝露されないポリヌクレオチドの発現の比較における基準となり得る。試験化合物に曝露されるポリヌクレオチドの発現の変化が検出される場合は、ポリヌクレオチドの発現の変化に試験化合物が有効であることを示している。特定のポリヌクレオチドの発現の変化に有効な化合物を調べるために、例えば *Schizosaccharomyces pombe* 遺伝子発現系 (Atkins, D. 他 (1999) 米国特許第5,932,435号、Arndt, G.M. 他 (2000) *Nucleic Acids Res.* 28:E15) または HeLa 細胞等のヒト細胞株 (Clark e, M.L. 他 (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 268:8-13) を用いてスクリーニングする。本発明の特定の実施例は、特異的ポリヌクレオチド配列に対するアンチセンス活性を調べるための、各オリゴヌクレオチド (デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、ペプチド核酸、及び修飾オリゴヌクレオチド) の組み合わせライブラリのスクリーニングを含む (Bruice, T.W. 他 (1997) 米国特許第5,686,242号、Bruice, T.W. 他 (2000) 米国特許第6,022,691号)。

【0177】

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

【0178】

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

【0179】

本発明の別の実施例は、上記した全ての治療効果のために、医学上認められる担体と共に医薬品或いは無菌組成物の投与に関連する。賦形剤は、例えば、糖、デンプン、セルロース、ガム質(gum)、及びタンパク質が含まれる。様々な製剤が一般的に知られており、最新版のRemington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing, Easton PA)で詳細に述べられている。このような組成物は、HTFS、HTFSの抗体、擬態、アゴニスト、アンタゴニスト、又はHTFSのインヒビターなどからなる。

【0180】

本発明に用いられる組成物は、様々な経路を用いて投与するが可能である。この経路には、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、骨髄内、クモ膜下、心室内、経皮、皮下、腹腔内、鼻腔内、腸内、局所、舌下、または直腸が含まれるがこれらに限定されるものではない。

【0181】

肺投与用の組成物は、液状または乾燥粉末状に調製することができる。このような組成物は通常、患者が吸入する直前にエアロゾル化する。小分子（例えば、従来の低分子量有機薬剤）の場合には、速効製剤のエアロゾル輸送が当分野で周知である。高分子（例えばより大きなペプチドやタンパク質）の場合には、肺の肺胞領域を介する肺輸送の技術が近年向上したため、インスリン等の薬剤を実際に血中に輸送することが可能となった（Patton, J.S. 他, 米国特許第5,997,848号等を参照）。肺輸送は、針注射を用いなくて投与できるという点で優れており、潜在的に有毒な浸透エンハンサーが必要でなくなる。

【0182】

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

【0183】

組成物の特殊な形状は、HTFSまたはその断片を含む高分子を直接細胞内に輸送するべく調製される。例えば、細胞不透過性高分子を含むリポソーム製剤は、細胞融合及び高分子の細胞内輸送を促進し得る。別法では、HTFSまたはその断片を

HIV Tat-1タンパク質の陽イオンN末端部に結合することもできる。このようにして作製された融合タンパク質は、マウスモデル系の脳を含む全ての組織の細胞に形質導入されることが確認されている (Schwarze, S.R. 他 (1999) Science 285 :1569-1572)。

【0184】

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

【0185】

医学的に効果的な薬用量は、症状や容態を回復させる、たとえばHTFS又はその断片、HTFSの抗体、HTFSのアゴニストまたはアンタゴニスト、インヒビターなどの活性処方成分の量に関連する。薬用有効度及び毒性は、たとえば、 ED_{50} (服用に対して集団の50%に医薬的效果がある用量) または LD_{50} (服用に対して集団の50%に致命的である用量) 統計を計算するなど、細胞培養または動物実験における標準的な薬剤手法によって決定することができる。毒性効果と治療効果との薬用量比は治療指数であり、 LD_{50} / ED_{50} と示すことができる。高い治療指数を示す組成物が望ましい。細胞培養アッセイ及び動物実験から得られたデータが、ヒトへの適用のために、薬用量の範囲を調剤するのに用いられる。このような組成物が含まれる薬用量は、毒性を殆ど或いは全く含まず、 ED_{50} を含む血中濃度の範囲であることが望ましい。薬用量は、用いられる投与形態及び患者の感受性、投与の経路によって、この範囲内で様々である。

【0186】

正確な薬用量は、治療が必要な患者に関する要素を考慮して、実務者によって決められるであろう。薬用量及び投与は、効果的なレベルの活性成分を与えるため或いは所望の効果を維持するために調節される。薬用量の要素として考慮されるものには、疾患の重症度、患者の一般的な健康状態、年齢、体重、及び患者の

性別、投与の時間及び頻度、併用する薬剤、反応感受性、及び治療に対する応答が含まれる。作用期間が長い組成物は、三日か四日に一度、一週間に一度、二週間に一度、特定の製剤の半減期及びクリアランス率によって左右され、投与され得る。

【0187】

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

【0188】

(診断)

別の実施例では、HTFSに特異的に結合する抗体が、HTFSの発現によって特徴付けられる疾患の診断、またはHTFSやHTFSのアゴニストまたはアンタゴニスト、インヒビターで治療を受けている患者をモニターするためのアッセイに用いられる。診断に有用な抗体は、治療のところで記載した方法と同じ方法で製剤される。HTFSの診断アッセイには、抗体及び標識を用いてヒトの体液或いは細胞や組織から採取されたものからHTFSを検出する方法が含まれる。これらの抗体は、修飾をして或いはしないで使用され、レポーター分子の共有結合性或いは非共有結合性の接着によって標識化され得る。当分野で周知の種々のレポーター分子が用いられるが、その内の幾つかは上記した。

【0189】

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

のHTFSの発現の量、制御及び疾患、生検組織からのサンプルが基準値と比較される。基準値と被験者との間の偏差が、診断の指標となる。

【0190】

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

【0191】

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

【0192】

プローブはまた、関連する配列の検出に利用され、HTFSをコードする任意の配列と少なくとも50%の配列同一性を有し得る。目的の本発明のハイブリダイゼーションプローブには、DNAあるいはRNAが可能であり、SEQ ID NO:43-84の配列、或いはHTFS遺伝子のプロモーター、エンハンサー、イントロンを含むゲノム配列に由来し得る。

【0193】

HTFSをコードするDNAに対して特異的なハイブリダイゼーションプローブの作製方法には、HTFS及びHTFS誘導体をコードするポリヌクレオチド配列をmRNAプローブの作製のためのベクターにクローニングする方法がある。このようなベクターは市販されており、当業者には周知であり、好適なRNAポリメラーゼ及び好適

な標識されたヌクレオチドを加えることによって、*in vitro*でRNAプローブを合成するために用いられる。ハイブリダイゼーションプローブは、例えば³²P 或いは³⁵Sなどの放射性核種、或いはアビジン/ビオチン (biotin) 結合系によってプローブに結合されたアルカリホスファターゼなどの酵素標識等の種々のレポーターの集団によって標識され得る。

【0194】

HTFSをコードするポリヌクレオチド配列を用いて、HTFSの発現に関連する疾患を診断することが可能である。限定するものではないが、このような疾患には、細胞増殖異常及び免疫系の疾患が含まれ、細胞増殖異常の中には日光性角化症及びアテローム性動脈硬化、滑液包炎、硬変、肝炎、混合型結合組織病 (MCTD)、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性多血症、乾癬、原発性血小板血症、並びに腺癌及び白血病、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫、肉腫、及び奇形癌、具体的には、副腎、膀胱、骨、骨髄、脳、乳房、頸部、胆嚢、神経節、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、膵臓、副甲状腺、陰茎、前立腺、唾液腺、皮膚、精巣、胸腺、甲状腺、及び子宮の癌が含まれ、免疫系の疾患の中には、炎症及び日光性角化症、後天性免疫不全症候群 (AIDS) 及び副腎機能不全、成人呼吸窮迫症候群、アレルギー、強直性脊椎炎、アミロイド症、貧血、動脈硬化症、喘息、アテローム性動脈硬化症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、気管支炎、滑液包炎、胆嚢炎、接触皮膚炎、クローン病、アトピー性皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病、肺気腫、赤芽球症、結節性紅斑、萎縮性胃炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、痛風、グレーブス病、橋本甲状腺炎、発作性夜間ヘモグロビン尿症、肝炎、過好酸球増加症、過敏性大腸症候群、リンパ球毒素性一時的リンパ球減少症、混合型結合[組]織病(MCTD)、多発性硬化症、重症筋無力症、心筋又は心膜炎症、骨髄線維症、骨関節炎、骨粗しょう症、膵炎、赤血球増加症、多発性筋炎、乾癬、ライター症候群、リウマチ様関節炎、強皮症、シェーグレン症候群、全身性アナフィラキシー、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、原発性血小板血症、血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、ウェルナー症候群、癌合併症、血液透析、体外循環、外傷、及びリンパ腫、白血病、骨髄腫を含む造血性癌が含まれる。HTFSをコードするポリヌクレオチド配列は、サザーン

法やノーザン法、ドットプロット法、或いはその他の膜系の技術、PCR法、ディップスティック (dipstick)、ピン (pin)、ELISA式アッセイ、及び変異HTFSの発現を検出するために患者から採取した体液或いは組織を利用するマイクロアレイに使用することが可能である。このような質的或いは量的方法は、当分野では周知である。

【0195】

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

【0196】

HTFSの発現に関連する疾患の診断の基準となるものを提供するために、正常あるいは標準的な発現の概要が確立される。これは、ハイブリダイゼーション或いは増幅に好適な条件の下、動物或いはヒトの何れかの正常な被験者から抽出された体液或いは細胞と、HTFSをコードする配列或いはその断片とを結合させることにより達成され得る。標準的なハイブリダイゼーションは、正常な被験者から得た値と周知の量の実質的に精製されたポリヌクレオチドが用いられる実験からの値とを比較することによって定量可能である。正常なサンプルから得た標準的な値を、疾患の症状を示す被験者から得た値と比較可能である。基準値と被験者の値との偏差を用いて罹患しているかどうかを決定する。

【0197】

疾患の存在が確定され、治療プロトコルが開始されると、ハイブリダイゼーションアッセイを通常ベースで繰り返して、被験者における発現のレベルが正常な

患者に示される値に近づき始めたかどうかを推定することが可能である。繰り返して行ったアッセイの結果を、数日から数ヶ月の期間の治療の効果を見るのに用いることができる。

【0198】

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

【0199】

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

【0200】

或る実施態様において、HTFSをコードするポリヌクレオチド配列由来のオリゴヌクレオチドプライマーを用いて、一塩基多型(SNP)を検出し得る。SNPは、ヒトの先天性または後天性遺伝病の原因となる場合が多いヌクレオチドの置換、挿入及び欠失である。限定するものではないが、SNPの検出方法には、一本鎖立体構造多型(SSCP)及び蛍光SSCP(fSSCP)法が含まれる。SSCPでは、HTFSをコードするポリヌクレオチド配列由来のオリゴヌクレオチドプライマーを用いたポリメラーゼ連鎖反応(PCR)でDNAを増幅する。このDNAは、例えば病変或いは正常な組織、生検サンプル、体液等に由来し得る。このDNA内のSNPは、一本鎖形状のPCR産物の2次及び3次構造に差異を生じさせる。この差異は非変性ゲル中でのゲル電気泳動法を用いて検出可能である。fSSCPでは、オリゴヌクレオチドプラ

イマーを蛍光標識することによって、DNAシーケンシング装置などのハイスループット機器でアンプリマー (amplimer) の検出をすることが可能になる。更に、インシリコSNP (in silico SNP : isSNP) と呼ばれる配列データベース分析法は、共通のコンセンサス配列の構築に用いられる個々の重複するDNA断片の配列を比較することによって、多型を同定することができる。これらのコンピュータベースの方法は、DNA配列クロマトグラムの自動分析及び統計モデルを用いたシーケンシングエラーや研究室でのDNAの調整に起因する配列のばらつきを排除する。別法では、例えばハイスループットのMASSARRAYシステム (Sequenom, Inc., San Diego CA) を用いた質量分析によりSNPを検出し、特徴付ける。

【0201】

HTFSの発現を定量するために用いられ得る方法には、ヌクレオチドの放射標識或いはビオチン標識、調節核酸の相互増幅 (coamplification)、及び標準的な曲線に結果が加えられたものが含まれる (例えば、Melby, P.C.等(1993) J. Immunol. Methods, 159:235-44 ; Duplaa, C.等(1993) Anal. Biochem. 229-236を参照)。多数のサンプルの定量速度は、目的のオリゴマーやポリヌクレオチドが種々の希釈液に含まれ、分光光度法或いは非色応答によって定量が迅速なハイスループット型のアッセイを用いることで加速された。

【0202】

更に別の実施例では、本明細書で記載した任意のポリヌクレオチド配列に由来するオリゴヌクレオチドまたはより長い断片を、マイクロアレイにおける標的として用いることができる。マイクロアレイを転写イメージング技術に用いて、多数の遺伝子の相対発現レベルを同時にモニタリングすることができる。これについては、Seilhamer, J.J.他に付与された米国特許第5,840,484号 (名称「Comparative Gene Transcript Analysis」) に記載されており、この引用を以って本明細書の一部とする。マイクロアレイはまた、遺伝子変異、突然変異及び多型の同定に用いることができる。この情報を用いて、遺伝子機能を決定し、疾患の遺伝的根拠を解明し、疾患を診断し、遺伝子発現に関連する疾病の進行/後退をモニタリングし、疾患の治療における治療薬の開発や活性のモニタリングを行うことができる。特に、患者にとって最適かつ有効な治療法を選択するために、この情

報を用いて患者の薬理ゲノムプロフィールを作成することができる。例えば、患者の薬理ゲノムプロフィールに基づいて、患者に対して極めて効果的でありながら副作用を殆ど示さない治療薬を選択することができる。

【0203】

別の実施例では、HTFSに特異的な抗体、HTFSまたはその断片をマイクロアレイ上でエレメントとして用いることができる。マイクロアレイを用いて、上記のようにタンパク質間相互作用、薬剤 - 標的相互作用及び遺伝子発現プロフィールをモニタリング及び測定することが可能である。

【0204】

或る実施例は、或る組織または細胞型の転写イメージを生成する本発明のポリヌクレオチドの使用に関連する。転写イメージは、特定の組織または細胞型により遺伝子発現の包括的パターンを表す。包括的遺伝子発現パターンは、所定の条件下で所定の時間に発現した遺伝子の数及び相対存在量を定量することにより分析される (Seilliamer 他、米国特許第5,840,484号の"Comparative Gene Transcript Analysis" を参照。この特許に言及することを以って本明細書の一部とする)。従って、特定の組織または細胞型の転写物全体または逆転写物全体に本発明のポリヌクレオチドまたはその相補配列をハイブリダイズすることにより、転写イメージが生成され得る。或る実施例では、本発明のポリヌクレオチドまたはその相補配列がマイクロアレイ上に複数のエレメントのサブセットを構成するハイスループット型でハイブリダイゼーションさせる。結果として得られる転写イメージは、遺伝子活性のプロフィールとなり得る。

【0205】

転写イメージは、組織、細胞株、生検サンプル、またはその他の生体サンプルから単離した転写物を用いて生成し得る。従って、転写イメージは、組織または生検サンプルの場合には *in vivo*、または細胞株の場合には *in vitro* における遺伝子発現を反映する。

【0206】

本発明のポリヌクレオチドの発現プロフィールを示す転写イメージはまた、合成化合物または天然化合物の毒性試験のみならず、*in vitro* モデル系及び薬剤の

前臨床評価に関連して使用され得る。全ての化合物は、作用及び毒性の機構を示唆する、頻繁に分子フィンガープリント若しくは毒性シグネチャと称されるような特徴的な遺伝子発現パターンを引き起こす (Nuwaysir, E.F. 他 (1999) Mol. Carcinog. 24:15 3-159、Steiner, S. and N.L. Anderson (2000) Toxicol. Lett. 112-113:467-471、また言及することを以って本明細書の一部とする)。試験化合物が、毒性を有する既知の化合物のシグネチャと同一のシグネチャを有する場合には、毒性特性を共有している可能性が高い。フィンガープリンまたはシグネチャが、より多くの遺伝子及び遺伝子ファミリーからの発現情報を含んでいれば、より有用かつ正確になる。理想としては、発現のゲノム全域にわたって測定し、最高品質のシグネチャを提供することである。任意の試験化合物によっても発現が変化しない遺伝子も同様に重要である。それは、これらの遺伝子の発現レベルを用いて残りの発現データを標準化することができるためである。標準化処置は、異なる化合物で処理した後の発現データの比較に有用である。毒性シグネチャのエLEMENTへの遺伝子機能を割り当てることは毒性機構の解明に役立つが、毒性の予測につながるシグネチャの統計的な一致には遺伝子機能の知識は必要ではない (例えば2000年2月29日にNational Institute of Environmental Health Sciencesより発行されたPress Release 00-02を参照されたい。これについては<http://www.niehs.nih.gov/oc/news/toxchip.htm>で入手可能である)。従って、毒性シグネチャを用いる毒性スクリーニングにおいて、全ての発現した遺伝子配列を含めることは重要でありまた望ましいことである。

【0207】

或る実施例では、試験化合物の毒性は、核酸を含有する生体サンプルをその試験化合物で処置して評価する。処置した生体サンプル中で発現した核酸は、本発明のポリヌクレオチドに特異的な1若しくは複数のプローブでハイブリダイズさせ、それによって本発明のポリヌクレオチドに対応する転写レベルを定量することができる。処理した生体サンプル中の転写レベルを、非処理生体サンプル中のレベルと比較する。両サンプルの転写レベルの差が、処理されたサンプル中で試験化合物が引き起こす毒性反応を示唆する。

【0208】

別の実施例は、本発明のポリペプチド配列を用いて組織または細胞型のプロテオームを分析することに関連する。「プロテオーム」という用語は、特定のある組織または細胞型におけるタンパク質発現の包括的パターンを指す。プロテオームを構成する各タンパク質は、更に個々に分析することができる。プロテオーム発現パターン即ちプロフィールは、所定の条件下で所定の時間に発現したタンパク質の数及びそれらの相対的な存在量を定量することにより分析する。従って、ある細胞のプロテオームのプロフィールは、特定の組織または細胞型のポリペプチドを分離及び分析することにより作成し得る。或る実施例では、このような分離は2次元ゲル電気泳動によって行う。この2次元ゲル電気泳動法では、まず、1次元の等電点電気泳動によりサンプルからタンパク質を分離し、次に、2次元のドデシル硫酸ナトリウムスラブゲル電気泳動により分子量に従って分離する（前出のSteiner and Anderson）。これらのタンパク質は、通常クーマシーブルーまたはシルバーまたは蛍光染色などの染色剤を用いてゲルを染色して、分散した個別の位置にあるスポットとしてゲル中で可視化される。各タンパク質スポットの光学密度は、通常サンプル中のタンパク質レベルに比例する。異なるサンプル、例えば試験化合物または治療薬で処置済みまたは未処置のいずれかの生体サンプルから得られる等位置にあるタンパク質スポットの光学密度を比較し、処置に関連するタンパク質スポット密度の変化を調べる。スポット内のタンパク質は、例えば化学的または酵素的に切断した後、質量分析する標準的な方法を用いて部分的にシーケンシングする。スポット内のタンパク質の同一性は、好適には少なくとも5個の連続するアミノ酸残基であるその部分的な配列を、本発明のポリペプチド配列と比較することにより決定し得る。場合によっては、決定的なタンパク質同定のための更なる配列が得られる。

【0209】

プロテオームのプロフィールは、HTFSに特異的な抗体を用いてHTFS発現レベルを定量することによっても作成可能である。或る実施例では、マイクロアレイ上のエレメントとして抗体を用い、マイクロアレイをサンプルに曝露して各アレイエレメントへのタンパク質結合レベルを検出することによりタンパク質発現レベルを定量する（Lueking, A. ら. (1999) Anal. Biochem. 270:103-111、Mendoz

e, L.G. ら. (1999) *Biotechniques* 27:778-788)。検出は当分野で既知の様々な方法で行うことができ、例えば、チオール反応性またはアミノ反応性蛍光化合物を用いてサンプル中のタンパク質を反応させ、各アレイエレメントにおける蛍光結合の量を検出し得る。

【0210】

プロテオームレベルでの毒性シグネチャも中毒学的スクリーニングに有用であり、転写レベルでの毒性シグネチャと並行して分析するべきである。或る組織における或るタンパク質では、転写物の存在量とタンパク質の存在量との相関性が低いことがあるため (Anderson, N.L. and J. Seilhamer (1997) *Electrophoresis* 18:533-537)、プロテオーム毒性シグネチャは、転写イメージにはそれ程影響しないがプロテオームのプロフィールを変化させる化合物の分析において有用たり得る。更に、体液中での転写の分析は、mRNAが急速に分解するため困難である。しがたがって、このような場合にはプロテオームのプロフィール作成はより信頼でき、情報価値がある。

【0211】

別の実施例では、試験化合物の毒性は、タンパク質を含む生体サンプルをその試験化合物で処置して評価する。処置された生体サンプル中で発現したタンパク質を分離して、各タンパク質の量が定量できるようにする。各タンパク質の量を、未処置生体サンプル中の対応するタンパク質の量と比較する。両サンプル中のタンパク質の量の差は、処置されたサンプル中の試験化合物に対する毒性反応を示唆する。個々のタンパク質は、それらのアミノ酸残基をシーケンシングし、これらの部分配列を本発明のポリペプチドと比較することで同定する。

【0212】

別の実施例では、試験化合物の毒性は、タンパク質を含む生体サンプルをその試験化合物で処置することにより評価する。生体サンプルから得たタンパク質を、本発明のポリペプチドに特異的な抗体と共にインキュベートする。その抗体により認識されたタンパク質の量を定量する。処置された生体サンプル中のタンパク質の量を、未処置生体サンプル中のタンパク質の量と比較する。両サンプルのタンパク質量の差が、処置サンプル中の試験化合物に対する毒性反応を示唆する

。

【0213】

当分野で周知の方法でマイクロアレイを準備して使用し、分析する。(例えば、Brennan, T.M. 他 (1995) 米国特許第5,474,796号;Schena, M. 他 (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. 93:10614-10619; Baldeschweiler 他(1995) PCT出願番号W095/251116; Shalon, D.他 (1995) PCT出願番号W095/35505; Heller, R.A. 他(1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94:2150-2155; 及び Heller, M.J. 他 (1997) 米国特許第5,605,662号を参照)。様々なタイプのマイクロアレイが周知であり、詳細については、DNA Microarrays: A Practical Approach, M. Schena, ed. (1999) Oxford University Press, Londonに記載されている。また、この文献を引用することを以って本明細書の一部とする。

【0214】

本発明の別の実施例ではまた、HTFSをコードする核酸配列を用いて、天然のゲノム配列をマッピングするのに有用なハイブリダイゼーションプローブを作製することが可能である。コーディング配列または非コーディング配列の何れかを用いることができるが、或る例では、コーディング配列より非コード配列が好ましい。例えば、多重遺伝子ファミリーのメンバー間にコーディング配列が保存されていることにより、染色体マッピング時に望ましくない交差ハイブリダイゼーションが生じる可能性がある。この配列は、特定の染色体、染色体の特定領域または人工の染色体、例えば、ヒト人工染色体 (HAC)、酵母人工染色体 (YAC)、細菌人工染色体 (BAC)、細菌P1産物、或いは単一染色体cDNAライブラリに対してマッピングされる (Harrington, J.J. ら (1997) Nat Genet. 15:345-355、Price, C.M. (1993) Blood Rev. 7:127-134、Trask, B.J. (1991) Trends Genet. 7:149-154等を参照)。一度マッピングすると、本発明の核酸配列を用いて、例えば病状の遺伝と特定の染色体領域やまたは制限断片長多型 (RFLP) の遺伝とが相関するような遺伝子連鎖地図を作成可能である (Lander, E.S. and D. Botstein (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:7353-7357を参照)。

【0215】

in situ蛍光ハイブリダイゼーション (FISH) は、他の物理的及び遺伝子地図

データと相関し得る（例えば、Heinz-Ulrich, 他による(1995) in Meyers, 前出, pp. 965-968を参照）。遺伝子地図データの例は、種々の科学誌あるいはOnline Mendelian Inheritance in Man (OMIM) のワールドワイドウェブのサイトで見付けることができる。物理的な染色体地図上のHTFSをコードする遺伝子の位置と特定の疾患との相関性、或いは特定の疾患に対する素因が、このような疾患と関連するDNA領域の決定に役立つため、更なる位置を決定するクローニングが行われる。

【0216】

染色体標本のin situハイブリダイゼーション、及び確定した染色体マーカーを用いた結合分析などの物理的マッピング技術を用いて、遺伝子地図を拡張することもできる。マウスなどの別の哺乳動物の染色体上に遺伝子を配置させることにより、たとえ正確なヒト染色体の位置が分かっていなくても、関連するマーカーが明らかになる場合が多い。この情報は、位置クローニング或いは別の遺伝子発見技術を用いて遺伝的疾患の研究をしている研究者にとって価値がある。疾患や症候群に關与する1つ或いは複数の遺伝子の位置が、例えば血管拡張性失調症の11q22-23などの特定の遺伝子領域に遺伝子結合によって大まかに決定されると、その領域に対するどの配列マッピングも、さらなる調査のための関連する遺伝子或いは調節遺伝子を表す（例えば、Gatti, R.A.他による(1988) Nature 336:577-580を参照）。また、目的の本発明のヌクレオチド配列を用いて、正常者、保有者、即ち感染者の間の、転位置、反転などによる染色体位置の違いを検出することもある。

【0217】

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

【0218】

薬剤スクリーニングに用いる別の方法は、目的のタンパク質に対して、好適な結合親和性を有する化合物のスクリーニング処理能力を高めるために用いられる（例えば、Geysen,他による(1984) PCT出願番号 W084/03564を参照）。この方法では、相当な数の異なる小さな試験用化合物が、プラスチックピン或いは他の基板の上に合成される。試験用化合物は、HTFS、或いはその断片と反応してから洗浄される。次に、結合されたHTFSが、当分野で周知の方法で検出される。精製されたHTFSはまた、前記した薬剤をスクリーニングする技術に用いられるプレート上で直接被覆することもできる。別法では、非中和抗体を用いて、ペプチドを捕らえ、固体支持物に固定することもできる。

【0219】

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

【0220】

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

【0221】

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

【0222】

前述した及び以下に記載した全ての特許出願、特許、刊行物、特に米国特許出願番号60/163,595に言及することをもって本明細書の一部とする。

【0223】

(実施例)

1 cDNAライブラリの作製

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

【0224】

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

【0225】

ある場合には、Stratagene社にRNAを提供し、Stratagene社が対応するcDNAライブラリを作製した。そうでない場合は、UNIZAPベクターシステム(Stratagene)またはSUPERSRIPT プラスミドシステム(Life Technologies)を用いて当分野で周知の推奨方法または類似の方法でcDNAを合成してcDNAライブラリを作製した。(例えば、Ausubel, 1997, 前出, ユニット5.1-6.6を参照)。逆転写は、オリゴd(T)またはランダムプライマーを用いて開始した。合成オリゴヌクレオチドアダプターを二本鎖cDNAに結合させてから、好適な1つの制限酵素或いは複数の制限酵素でcDNAを消化した。殆どのライブラリでは、SEPHACRYL S 1000または SEPHAROSE CL2B、SEPHAROSE CL4Bカラムクロマトグラフィー(Amersham Pharmacia Biotech)、アガロースゲル電気泳動法によってcDNAの大きさ(300~1000bp)を選択した。PBLUESCRIPTプラスミド(Stratagene)またはpSPORT1プラスミド(Life Technologies)、pcDNA2.1プラスミド(Invitrogen Carlsbad CA)、pINCYプラスミド(Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto CA)などの好適なプラスミドのポリリンカーの適

合性制限酵素部位にcDNAを結合させた。この組換えプラスミドを、Stratagene社のXL1-Blue, XL1-BlueMRF、SOLR、またはLife Technologies社のDH5 またはDH10B、ELECTROMAX DH 10Bを含むコンピテント大腸菌細胞に導入し組み込んだ。

【0226】

2 cDNAクローンの単離

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

【0227】

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

【0228】

3 シークエンシング及び分析

実施例2に記載したようにプラスミドにおいて回収したインサイト社cDNAは、以下に示すようにシークエンシングした。cDNAのシークエンシング反応は、標準的な方法で、或いはABI CATALYST 800 (PE Biosystems) thermal cylerまたはPTC-200 thermal cyler (MJ Research)とHYDRAマイクロディスペンサー(Robbins Scientific) またはMICROLAB 2200 (Hamilton) 液体転移システムとの組み合わせなどのハイスルーブット装置で行った。cDNAのシークエンシング反応の準備には、Amersham Pharmacia Biotech社の試薬、またはABI PRISM BIGDYE Terminato

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

【0229】

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

【0230】

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

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

【0231】

完全長のポリヌクレオチド配列及びアミノ酸配列の構築及び分析に用いる上記のプログラムは、SEQ ID NO:43-84からのポリヌクレオチド配列の断片の同定にも使用できる。約20~4000個までのヌクレオチドの断片はハイブリダイゼーション及び増幅に有用であり、上記の発明で説明した。

【0232】

4 ポリヌクレオチド発現の分析

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

【0233】

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

【0234】

【数1】

(BLAST スコア×配列一致率)

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

【0235】

として定義される積スコアである。積スコアは、0～100の標準化された値であり、以下のように求める。BLASTスコアにヌクレオチド配列の一致率を乗じ、その積を2つの配列の短い方の長さの5倍で除する。高スコアのセグメントの対(HSP)において一致する各塩基に+5のスコアを割り当て、各不適性塩基対に-4を割り当てることにより、BLASTスコアを計算する。2つの配列は、2以上のHSPを共有し得る(ギャップにより離隔される)。2以上のHSPがある場合には、最高BLASTスコアの塩基対を用いて積スコアを計算する。積スコアは、BLASTアラインメントの断片的重複と質とのバランスを表す。例えば積スコア100は、比較した2つの配列の短い方の長さ全体にわたって100%一致する場合にのみ得られる。積スコア70は、100%の一致で一端が70%重畳しているか、或いは88%一致で他端が100%重畳しているかの何れかの場合である。積スコア50は、100%の一致で一端が50%重畳しているか、或いは79%の一致で他端が100%重畳しているかの何れかの場合である。

【0236】

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

【0237】

5 HTFSをコードするポリヌクレオチドの染色体マッピング

SEQ ID NO:43-84を構築するために用いたcDNA配列を、BLAST及びSmith-Waterm

anアルゴリズムを用いて、インサイト社LIFESEQデータベース及び公共のドメインデータベースの配列と比較した。SEQ ID NO:43-84と一致するこれらのデータベースの配列を、Phrap (表5)などの構築アルゴリズムを使用して、連続及び重複した配列のクラスターに組み入れた。Stanford Human Genome Center (SHGC)、Whitehead Institute for Genome Research (WIGR)及びGenethonなどの公共の情報源から入手できる放射線ハイブリッド (radiation hybrid) 及び遺伝子マッピングのデータを用いて、クラスター化した配列がすでにマッピングされているかを調べる。クラスターにマッピングされた配列が含まれている場合は、そのクラスターの全ての配列 (特定のSEQ ID NOを含む) をそのマッピング位置に割り当てた。

【0238】

SEQ ID NO:44、46、48、49、52、59、60、62、68、78、85、及びSEQ ID NO:86の遺伝子地図の位置は、ヒト染色体の区間即ち範囲として本明細書の発明の部分に記載した。SEQ ID NO:59、78、85、及びSEQ ID NO:86に対して2つ以上の遺伝子地図の位置が報告されるということは、SEQ ID NO:59、78、85、及びSEQ ID NO:86に類似性を有するが完全には同一でない以前にマッピングした配列がそれぞれの対応するクラスターに組み入れられたことを示唆する。センチモルガンで示したマッピング位置の範囲は、染色体の短腕 (p) の末端から測定した (センチモルガン (cM) は、同一染色体上の遺伝子間の乗換え率に基づいた距離を表す単位である。平均すると、1 cMはヒトの染色体の1メガベースに概ね等しいが、組換え率の高い部分と低い部分があるため、大きく変化し得る)。距離cMは、配列がそれぞれのクラスターに含まれている放射線ハイブリッドマーカの境界を検出できるGenethonによってマッピングされた遺伝子マーカーに基づいている。例えばNCBI "GeneMap '99" World Wide Web site (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genemap/>) のように公衆利用可能なヒトゲノムマップ及び別の情報が、先に同定された病変遺伝子を上述の範囲内にマッピングするのか、その周辺にマッピングするのかを決定することに用いられ得る。

【0239】

6 HTFSをコードするポリヌクレオチドの伸長

SEQ ID NO:43-84の完全長の核酸配列は、完全長分子の好適な断片から設計したオリゴヌクレオチドプライマーを用いてその完全長分子の好適な断片を伸長して作製した。一方のプライマーは既知の断片の5'の伸長を開始するために合成し、他方のプライマーは既知の断片の3'の伸長を開始するために合成した。開始プライマーは、OLIGO 4.06ソフトウェア (National Biosciences) 或いは他の適切なプログラムを用いて、約22個から約30個のヌクレオチドの長さで約50%以上のGC含量を有し、かつ約68~72の温度で標的配列にアニールするように設計した。ヘアピン構造及びプライマー-プライマー二量体が生じないようにヌクレオチドを伸長した。

【0240】

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

【0241】

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

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

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

た。

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

【0242】

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

【0243】

伸長したヌクレオチドを脱塩及び濃縮してから384ウェルプレートに移し、CviJIコレラウィルスエンドヌクレアーゼ(Molecular Biology Research, Madison WI)で消化し、pUC 18ベクター(Amersham Pharmacia Biotech)に再連結する前に音波処理またはせん断を行った。ショットガンシーケンシングのために、消化したヌクレオチドを低濃度(0.6~0.8%)のアガロースゲル上に分離して断片を切断し、寒天をAgar ACE (Promega)で消化した。T4リガーゼ(New England Biolabs, Beverly MA)を用いて伸長したクローンをpUC 18ベクター(Amersham Pharmacia Biotech)に再連結し、Pfu DNAポリメラーゼ(Stratagene)で制限部位の延び出しを処理してコンピテント大腸菌細胞に形質移入した。形質移入した細胞を選択して抗生物質を含む培地に移し、それぞれのコロニーを切りとってLB/2Xカルベニシリン培養液の384ウェルプレートに37 で一晩培養した。

【0244】

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

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

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

【0245】

同様に上述の手順で、SEQ ID NO:43-84のヌクレオチド配列を利用し、この伸長のために設計したオリゴヌクレオチドと好適なゲノムライブラリを用いて5調節配列を得た。

【0246】

7 個々のハイブリダイゼーションプローブの標識化及び使用法

SEQ ID NO:43-84から導き出されたハイブリダイゼーションプローブを用いて、cDNA、mRNA、またはゲノムDNAをスクリーニングする。約20塩基対からなるオリゴヌクレオチドの標識について特に記すが、より大きなcDNAフラグメントの場合でも基本的に同じ手順を用いる。オリゴヌクレオチドを、OLIG04.06ソフトウェア(National Bioscience)のような最新式のソフトウェアを用いてデザインし、50pmolの各オリゴマーと、250µCiの[³²P]アデノシン三リン酸(Amersham, Chicago, IL)及びT4ポリヌクレオチドキナーゼ(DuPont NEN, Bost

on MA) とを組み合わせるにより標識する。標識されたオリゴヌクレオチドを、SEPHADEX G-25超精細排除デキストランビードカラム (Amersham Pharmacia Biotech) を用いて実質的に精製する。毎分 10^7 カウントの標識されたプローブを含むアリコットを、次のエンドヌクレアーゼ、Ase I、Bgl II、Eco RI、Pst I、XbaI 或いは Pvu II (DuPont NEN) の1つを用いて切断したヒトゲノム DNA の典型的な膜ベースのハイブリダイゼーション解析において用いる。

【0247】

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

【0248】

8 マイクロアレイ

マイクロアレイ上のアレイエレメントの連結または合成は、フォトリソグラフィ、ピエゾプリント (インクジェットプリンター、前出の Baldeschweiler 等を参照)、機械的マイクロスポッティング技術及びこれらから派生したものをを用いて達成することが可能である。上記各技術において基板は、均一な非多孔性の固体とするべきである (Schena (1999). 前出)。推奨する基板には、シリコン、シリカ、スライドガラス、ガラスチップ及びシリコンウエハがある。別法では、ドットプロット法またはスロットプロット法に類似のアレイを利用して、熱や紫外線、または化学的或いは機械的な結合手段で基板の表面にエレメントを配置して結合させることができる。通常のアレイは利用可能な方法や機械を用いて作製でき、任意の適正な数のエレメントを含めることができる (Schena, M. 他 (1995) Science 270:467-470、Shalon, D. 他 (1996) Genome Res. 6:639-645、Marshall, A. and J. Hodgson (1998) Nat. Biotechnol. 16:27-31. を参照)。

【0249】

完全長cDNA、発現遺伝子配列断片 (EST)、或いはそれらの断片やオリゴマーが、マイクロアレイのエLEMENTとなり得る。ハイブリダイゼーションに好適な断片やオリゴマーを、LASERGENEソフトウェア (DNASTAR) などの当分野で周知のソフトウェアを用いて選択することが可能である。このアレイELEMENTを、生体サンプル中のポリヌクレオチドとハイブリダイズさせる。生体サンプル中のポリヌクレオチドは、検出を容易にするために蛍光標識またはその他の分子タグに結合する。ハイブリダイゼーションの後、生体サンプルからハイブリダイズしなかったヌクレオチドを除去し、蛍光スキャナを用いて各アレイELEMENTにおけるハイブリダイゼーションを検出する。別法では、レーザー脱離及び質量スペクトロメトリーを用いてもハイブリダイゼーションを検出し得る。マイクロアレイ上のELEMENTにハイブリダイズする各ポリヌクレオチドの相補性の程度及び相対的存在量は、算定することができる。一実施例におけるマイクロアレイの調整及び使用について、以下に詳述する。

【0250】

組織または細胞サンプルの準備

グアニジウムチオシアネート法を用いて組織サンプルから全RNAを単離し、オリゴ(dT)セルローズ法を用いてポリ(A)⁺RNAを精製する。各ポリ(A)⁺RNAサンプルは、MLLV逆転写酵素、0.05 pg/ μ lのオリゴ(dT)プライマー (21mer)、1 \times 第1鎖緩衝液、0.03単位/ μ lのRNアーゼインヒビター、500 μ M dATP、500 μ M dGTP、500 μ M dTTP、40 μ M dCTP、40 μ M dCTP-Cy3 (BDS) またはdCTP-Cy5 (Amersham Pharmacia Biotech) を用いて逆転写する。この逆転写反応は、GEMBRIGHTキット (Incyte) を用いて、200 ngのポリ(A)⁺RNAを含む25 ml容量で行う。特異的なコントロールポリ(A)⁺RNAは、in vitro転写により非コーディング酵母ゲノムDNAから合成する。37 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベートした後、各反応サンプル (一方はCy3標識、他方はCy5標識) は、2.5 mlの0.5 M 水酸化ナトリウムで処理し、85 $^{\circ}$ Cで20分間インキュベートし、反応を停止させてRNAを変性する。サンプルは、2つの連続するCHROMA SPIN 30ゲル濾過スピナカラム (CLONTECH Laboratories, Inc. (CLONTECH), Palo Alto CA) を用いて精製する。結合後、2つの反応サンプルを、1 mlのグリコーゲン (1 mg/ml)、6

0 mlの酢酸ナトリウム及び300 mlの100%エタノールを用いてエタノール沈殿させる。サンプルは次に、SpeedVAC (Savant Instruments Inc., Holbrook NY)を用いて乾燥して仕上げ、14 μ l 5 \times SSC / 0.2% SDS中で再懸濁する。

【0251】

マイクロアレイの準備

本発明の配列を用いて、アレイエレメントを作製する。各アレイエレメントは、クローン化cDNA挿入断片を含むベクターを含有する細菌性細胞から増幅する。PCR増幅は、cDNA挿入断片に隣接するベクター配列に相補的なプライマーを用いる。30サイクルのPCRによって、1~2 ngの初期量から5 μ gを超える最終量までアレイエレメントを増幅する。増幅されたアレイエレメントは、SEPHACRYL-400 (Amersham Pharmacia Biotech)を用いて精製する。

【0252】

精製したアレイエレメントを、ポリマーコートされたスライドガラス上に固定する。顕微鏡スライドガラス (Corning) は、処理中及び処理後に大量の蒸留水での洗浄と、0.1%のSDS及びアセトン中で超音波による洗浄を行う。スライドガラスは、4%フッ化水素酸 (VWR Scientific Products Corporation (VWR), West Chester PA) 中でエッチングし、蒸留水中で広範囲にわたって洗浄し、95%エタノール中の0.05%アミノプロピルシラン (Sigma) でコーティングする。コーティングしたスライドガラスは、110 $^{\circ}$ Cの天火で硬化させる。

【0253】

米国特許第5,807,522号に記載されている方法を用いて、コーティングしたガラス基板にアレイエレメントを付加する。この特許に引用することを以って本明細書の一部とする。平均濃度が100 ng/ μ lのアレイエレメントDNA 1 μ lを高速機械装置により開放型キャピラリープリンティングエレメント (open capillary printing element) に充填する。次にこの装置が、スライド毎に約5 nlのアレイエレメントサンプルを分注する。

【0254】

マイクロアレイには、STRATALINKER UVクロスリンカー (Stratagene) を用いてUV架橋する。マイクロアレイは、室温において0.2% SDSで1回洗浄し、蒸留

水で3回洗浄する。非特異的な結合部位は、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) (Tropix, Inc., Bedford MA) における0.2%カゼイン中で60℃で30分間マイクロアレイをインキュベートし、その後上述したように0.2%SDS及び蒸留水で洗浄することによってブロックする。

【0255】

ハイブリダイゼーション

ハイブリダイゼーション反応液は、5×SSC、0.2%SDSハイブリダイゼーション緩衝液にCy3及びCy5標識したcDNA合成産物を各0.2µg含む9µlのサンプル混合体を含めたものである。サンプル混合液を、65℃で5分間加熱し、マイクロアレイ表面上に一定量分注してから1.8cm²のカバーガラスで覆う。このアレイを、顕微鏡スライドより僅かに大きいキャビティを有する防水チェンバーに移す。チャンバーの角に140µlの5×SSCを加えて、チャンバー内を湿度100%に保持する。このアレイを含むチャンバーを、60℃で約6.5時間インキュベートする。アレイは、第1洗浄緩衝液中(1×SSC, 0.1%SDS)において45℃で10分間、第2洗浄緩衝液中(0.1×SSC)において45℃で10分間それぞれ3回洗浄し、その後乾燥させる。

【0256】

検出

レポーター標識されたハイブリダイゼーション複合体は、Cy3を励起するための488nm、及びCy5を励起するための632nmのスペクトル線を生成し得るInnova 70混合ガス10Wレーザー (Coherent, Inc., Santa Clara CA) を備えた顕微鏡で検出する。20倍の顕微鏡対物レンズ (Nikon, Inc., Melville NY) を用いて、アレイ上に励起レーザー光を集中させる。このアレイを含むスライドを顕微鏡のコンピュータ制御X-Yステージに置き、対物レンズを通してラスタスキャンする。本実施例で用いた1.8cm×1.8cmのアレイは、20µmの解像度でスキャンする。

【0257】

2つの異なるスキャンにおいて、混合ガスマルチラインレーザーは2つの蛍光体を連続的に励起する。放射された光は、波長に基づいて2つの蛍光体に対応す

る2つの光電子増倍管検出器 (PMT R1477, Hamamatsu Photonics Systems, Bridgewater NJ) に分割される。アレイと光電子増倍管との間に配設された好適なフィルターを用いて信号をフィルタリングする。用いる蛍光体の最大発光は、Cy3では565nm、Cy5では650nmである。装置は両方の蛍光体からのスペクトルを同時に記録できるが、レーザー源に好適なフィルターを用いて、蛍光体1つにつき1回スキャンし、各アレイを通常2回スキャンする。

【0258】

スキャンの感度は通常、既知濃度のサンプル混合体に添加されるcDNAコントロール種により生成されるシグナル強度を用いて較正する。アレイ上の特定の位置には相補的DNA配列を含め、その位置におけるシグナルの強度がハイブリダイズする種の重量比1:100,000に相関するようにする。異なる試料(例えば検査細胞及びコントロール細胞を代表する)からの2つのサンプルを、各々異なる蛍光体で標識し、他と異なって発現する遺伝子を同定するために単一のアレイにハイブリダイズさせる場合には、較正は2つの蛍光体を有する較正するcDNAのサンプルを標識して、ハイブリダイゼーション混合液に各々等量を加えて行う。

【0259】

光電子増倍管の出力は、IBMコンパチブルPCコンピュータにインストールされた12ビットRTI-835Hアナログ-デジタル(A/D)変換ボード(Analog Devices, Inc., Norwood MA)を用いてデジタル化される。デジタル化されたデータは、リニア20色変換を用いてシグナル強度が青色(低シグナル)から赤色(高シグナル)までの擬似カラー範囲にマッピングされるイメージとして表示される。データはまた、定量的に分析される。2つの異なる蛍光体を同時に励起して測定する場合には、各蛍光体の発光スペクトルを用いて、先ずデータは蛍光体間の光学的漏話(重複発光スペクトルに起因する)に対して補正される。

【0260】

グリッドを蛍光シグナルイメージ上に重畳して、各スポットからのシグナルがグリッドの各エレメントに中央に位置するようにする。各エレメント内の蛍光シグナルを統合し、シグナルの平均強度に対応する数値を得る。シグナル分析に用いるソフトウェアは、GEMTOOLS遺伝子発現分析プログラム(Incyte)である。

【0261】

9 相補的ポリヌクレオチド

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

【0262】

1.0 HTFSの発現

HTFSの発現及び精製は、細菌若しくはウイルスを基にした発現系を用いて行うことができる。細菌でHTFSが発現するために、抗生物質耐性及びcDNAの転写レベルを高める誘導性のプロモーターを含む好適なベクターにcDNAをサブクローニングする。このようなプロモーターには、lacオペレーター調節エレメントに関連するT5またはT7バクテリオファージプロモーター及びtrp-lac(tac)ハイブリッドプロモーターが含まれるが、これらに限定されるものではない。組換えベクターを、BL21(DE3)などの好適な細菌宿主に形質転換する。抗生物質耐性をもつ細菌が、イソプロピル-Dチオガラクトピラノシド(IPTG)で誘発されるとHTFSを発現する。真核細胞でのHTFSの発現は、昆虫細胞株または哺乳動物細胞株に一般にバキュロウイルスとして知られているAutographica californica核多面性ウイルス(AcMNPV)を感染させて行う。バキュロウイルスの非必須ポリヘドリン遺伝子を、相同組換え或いは転移プラスミドの媒介を伴う細菌の媒介による遺伝子転移のどちらかによって、HTFSをコードするcDNAと置換する。ウイルスの感染力は維持され、強いポリヘドリンプロモーターによって高いレベルのcDNAの転写が行われる。組換えバキュロウイルスは、多くの場合はSpodoptera frugiperda (Sf9)昆

虫細胞に感染に用いられるが、ヒト肝細胞の感染にも用いられることもある。後者の感染の場合は、バキュロウイルスの更なる遺伝的変更が必要になる。(例えば、Engelhard, E. K.他 (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3224-3227; Sandig, V. 他 (1996) Hum. Gene Ther. 7:1937-1945.を参照)。

【0263】

殆どの発現系では、HTFSが、例えばグルタチオンSトランスフェラーゼ(GST)、またはFLAGや6-Hisなどのペプチドエピトープ標識で合成された融合タンパク質となるため、未精製の細胞溶解物からの組換え融合タンパク質の親和性ベースの精製が素早く1回で行うことができる。Schistosoma japonicumからの26キログルトンの酵素GSTによって、タンパク質の活性及び抗原性を維持した状態で固定されたグルタチオンで融合タンパク質の精製が可能となる(Amersham Pharmacia Biotech)。精製の後、GST部分を特定の操作部位でHTFSからタンパク質的に切断できる。アミノ酸8個のペプチドであるFLAGで、市販のモノクローナル及びポリクローナル抗FLAG抗体(Eastman Kodak)を用いた免疫親和性の精製が可能となる。6個の連続するヒスチジン残基のストレッチである6-Hisによって、金属キレート樹脂(QIAGEN)で精製が可能となる。タンパク質の発現及び精製の方法は、Ausubel (1995,前出, ch 10, 16)に記載されている。これらの方法で精製したHTFSを直接用いて以下の実施例11及び15のアッセイを行うことができる。

【0264】

1.1 HTFSの活性の実証

ガラクトシルトランスフェラーゼの活性は、放射能アッセイに於いてUDPガラクトースからGlcNAc終結オリゴ糖鎖(GlcNAc-terminated oligosaccharide)へのガラクトースの転移を測定することで決定される(Kolbinger, Fら、(1998) J. Biol. Chem. 273: 58-65)。HTFSのサンプルは、14 μ lのアッセイストック溶液(180 mMのカコジル酸ナトリウム、pH 6.5、1 mg/mlのウシ血清アルブミン、0.26 mMのUDP-ガラクトース、2 μ lのUDP- [3 H] ガラクトース)、1 μ lのMnCl₂ (500 mM)、及び2.5 μ lのGlcNAc 0- (CH₂)₈CO₂Me (硫酸ジメチル中37 mg/ml)、60分間、37 °Cでインキュベートされる。この反応は、1 mlの水の添加によって停止され、C18 Sep-Pakカートリッジ(Waters)へと導入され、カラムは未反

応のUDP- [³H] ガラクトースを取り除くために5 mlの水で2回洗浄される。 [³H] ガラクトシル化GlcNAc 0- (CH₂)₈CO₂Meは、水による洗浄の間カラムに結合したままであり、5 mlのメタノールで溶出される。溶出メタノール中の放射活性は液体シンチレーションカウンタによって測定される。この放射活性は、開始サンプルに於けるガラクトシルトランスフェラーゼの活性に比例する。

【0265】

代替例では、メチルトランスフェラーゼの活性が、ドナー基質からアクセプター基質への放射標識したメチル基の転移を測定する方法で決定される(Bokar, J. A.ら、既出)。反応混合物(最終容量50 μl)は、15 mMのHEPES、pH 7.9、1.5 mMのMgCl₂、10 mMのジチオスレイトール、3% ポリビニルアルコール、1.5 μCi [メチル-³H] AdoMet (0.375 μM AdoMet) (DuPont-NEN)、0.6 μg HTFS、およびアクセプター基質(0.4 μgの [³⁵S] RNA若しくは6-メルカプトプリン(6-MP)、最終濃度1 mM)を含む。反応混合液は、30 で30分間インキュベートされ、次に65 で5分間インキュベートされる。

【0266】

[メチル-³H]RNAの解析は、次のように行われる。1) 50 μlの2 xバッファ(20 mMのtris-HCl、pH 7.6、1 MのLiCl、1 mMのEDTA、1%のドデシル硫酸ナトリウム(SDS))と、50 μlのオリゴd (T)-セルロース (1 xバッファ中に10 mg/ml)とが、反応混合液に加えられ、攪拌しながら30分間室温でインキュベートされる。2) 反応混合液は、真空装置に取り付けられた96-穴プレートに移される。3) 各々のサンプルは、2.4 mlで、0.5 %SDS、0.1 %SDSを含むか、若しくはSDSを全く含んでいない1 xオリゴd (T)バッファの3種類の2.4 mlのアリコットで連続的に洗浄される。4) RNAは、300 μlの水で96-穴プレートの中で溶かされ、液体シンチレーション (liquid scintillant) を含むシンチレーションバイアルに移され、そこで放射活性が測定される。

【0267】

[メチル-³H]6-MPの解析は、次のように行われる。1) 反応混合液に500 μlの0.5 Mホウ酸塩バッファ (pH 10.0) が加えられ、さらにトルエン中の20%(v/v)イソアミルアルコール2.5 mlが加えられる。2) サンプルは、10秒間、強くボル

テックスされ混合される。3) 700 gで10分間遠心分離された後、15 mlの有機相が0.5 mlの無水エタノール及び液体シンチレーションを含むシンチレーションバイアルに移され、放射活性が決定される。4) 得られた結果に対して、有機相中に抽出された6-MP有機相(およそ41%)の補正がなされる。

【0268】

1.2 機能のアッセイ

HTFSの機能は、哺乳動物細胞培養系において生理学的に高められたレベルでのHTFSをコードする配列の発現によって評価する。cDNAを、cDNAを高いレベルで発現する強いプロモーターを含む哺乳動物発現ベクターにサブクローニングする。このようなベクターには、pCMV SPORT™ (Life Technologies.)及びpCR 3.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA)が含まれ、どちらもサイトメガロウイルスプロモーターを含んでいる。5 ~ 10 µgの組換えベクターを、例えば内皮由来か造血由来のヒト細胞株にリポソーム製剤或いは電気穿孔法によって一時的に形質移入する。更に、標識タンパク質をコードする配列を含む1 ~ 2 µgのプラスミドを同時に形質移入する。標識タンパク質の発現により、形質移入された細胞と形質移入されていない細胞とを区別できる。また、標識タンパク質の発現によって、cDNAの組換えベクターからの発現を正確に予想できる。このような標識タンパク質には、緑色蛍光タンパク質(GFP; Clontech)、及びCD64またはCD64-GFP融合タンパク質が含まれる。レーザー光学に基づいた技術を利用した自動流動細胞計測法(FCM)を用いて、GFPまたはCD64-GFPを発現する形質移入された細胞を同定し、その細胞のアポトーシス状態や他の細胞特性を評価する。また、FCMで、先行した或いは同時の細胞死の現象を診断する蛍光分子の取り込みを検出して計量する。これらの現象には、プロピジウムヨウ化物でのDNAの染色によって計測される核DNA内容物の変化と、プロモデオキシウリジンの取り込み量の低下によって計測されるDNA合成の下方調節と、特異的な抗体との反応性によって計測される細胞表面及び細胞内のタンパク質の発現の変化と、蛍光複合アネキシンVタンパク質の細胞表面への結合によって計測される原形質膜組成の変化とが含まれる。流動細胞計測法は、Ormerod, M. G.による(1994) Flow Cytometry Oxford, New York, NY.に記載されている。

【0269】

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

【0270】

1.3 HTFSに特異的な抗体の産生

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

【0271】

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

【0272】

通常、約15残基の長さのオリゴペプチドを、Applied BiosystemsのABI 431Aペプチドシンセサイザー(PE Biosystems)を用いてfmoc法のケミストリにより合成し、N-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(MBS)を用いた反応によりKLH(Sigma-Aldrich, St. Louis MO)に結合させて、免疫原性を高める(例えば、前出のAusubel, 1995を参照)。フロイントの完全アジュバントにおいてオリゴペプチド-KLH複合体を用いてウサギを免疫化する。

得られた抗血清の抗ペプチド活性及び抗HTFS活性を検査するには、ペプチドまたはHTFSを基板に結合し、1%BSAを用いてブロッキング処理し、ウサギ抗血清と反応させて洗浄し、さらに放射性ヨウ素標識されたヤギ抗ウサギIgGと反応させる。

【0273】

1.4 特異的抗体を用いる天然HTFSの精製

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

【0274】

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

【0275】

1.5 HTFSと相互作用する分子の同定

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

【0276】

別法では、HTFSと相互作用する分子を、Fields, S.及びO. Song(1989, Nature 340:245-246)に記載の酵母2-ハイブリッドシステム(yeast two-hybrid syst

em) やMATCHMAKERシステム(Clontech)などの2 - ハイブリッドシステムに基づいた市販のキットを用いて分析する。

【0277】

HTFSはまた、ハイスループット型の酵母2ハイブリッドシステムを使用するPATHCALLINGプロセス(CuraGen Corp., New Haven CT) に用いて、遺伝子の2つの大きなライブラリによってコードされるタンパク質間の全ての相互作用を決定することができる(Nandabalan, K. 他(2000) 米国特許第6,057,101号)。

【0278】

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

【0279】

(表の簡単な説明)

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

【0280】

表2は、潜在モチーフ及び相同配列を含む各ポリペプチド配列の特徴、並びにHTFSの解析に用いた方法、アルゴリズム、及び検索可能なデータベースを示す。

【0281】

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

【0282】

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

【0283】

表5は、本発明のポリヌクレオチド及びポリペプチドの分析に用いたツール、プログラム、及びアルゴリズム、並びにその説明、引用文献、閾値パラメーターを示す。

【表1】

表1-1

ポリペプチド SEQ ID NO:	ヌクレオチド SEQ ID NO:	クローンID	ライブラリ	断片
1	43	016233	HUVELPB01	016233H1 (HUVELPB01), 016233X2 (HUVELPB01), 1594237F1 (BRAINT014), 1610803F6 (COLNNTUT06), 1610803H1 (COLNNTUT06),
2	44	078336	SYNORAB01	078336F1 (SYNORAB01), 078336H1 (SYNORAB01), 078336R1 (SYNORAB01),
3	45	130117	TESTNOT01	130117H1 (TESTNOT01), 130117R6 (TESTNOT01), 873599R1 (LUNGAST01), 873599T1 (LUNGAST01), 3115426H1 (BRSTNOT17), 3673668H1 (PLACNOT07), SBXA05022D1,
4	46	267495	HNT2NOT01	267495H1 (HNT2NOT01), 267495R6 (HNT2NOT01), 1644251F6 (HEAREF01), 2284760R6 (BRAINON01), 2284760T6 (BRAINON01), 2959833H1 (ADREN09), 3040044H1 (BRSTNOT16),
5	47	410533	BRSTNOT01	410533F1 (BRSTNOT01), 410533H1 (BRSTNOT01), 550006R1 (BEPINOT01), 769358T6 (COLNCR01), 1215984R1 (BRSTTUT01), 1856825T6 (PROSN018), 2512020H1 (CONUTUT01), 93095236
6	48	852708	NGANNT01	852708H1 (NGANNT01), 915483R1 (BRSTNOT04), 1549163H1 (PROSN06), 1618977X17R1 (BRAITUT12), 1968356R6 (BRSTNOT04),
7	49	972944	MUSCNOT02	972944H1 (MUSCNOT02), 1339880F1 (COLNNTUT03), 1398783T1 (BRAITUT08), 1534517F1 (SPLNNT04), 2193889H1 (THYRTUT03), 2543627H1 (UTRSNOT11), 2617014H2 (GBLANOT01), 277792H1 (OVARNTUT03),
8	50	997730	KIDNNTUT01	529402R6 (BRAINOT03), 997730H1 (KIDNNTUT01), 1800104F6 (COLNNT27), 4507277F6 (OVARNTUT01), 5512391H1 (BRADDIR01),
9	51	1285944	COLNNT016	161632F1 (ADENINE01), 775071R6 (COLNNT05), 1285944F6 (COLNNT16), 1285944H1 (COLNNT16), 1907959F6 (CONNTUT01), 3243618H1 (BRAINT019), 5058828H1 (COLATNT01),
10	52	1293207	PGANNT03	959637R1 (BRSTTUT03), 1293207H1 (PGANNT03), 3119913F6 (LUNGNTUT13),

【表2】

表1-2

ポリペプチド SEQ ID NO:	ヌクレオチド SEQ ID NO:	クローンID	ライブラリ	断片
11	53	1308125	COLNFET02	937858H1 (CERVNOT01), 1308125F6 (COLNFET02), 1308125H1 (COLNFET02),
12	54	1439670	PANCNOT08	264074H1 (HNT2AGT01), 1438620F1 (PANCNOT08), 1439670H1 (PANCNOT08), 2671159F6 (ESOGTUT02), 4970569H1 (KIDEUNCL0),
13	55	1444281	THYRNOT03	1439532T1 (PANCNOT08), 1444281F1 (THYRNOT03), 1444281H1 (THYRNOT03), 5203108H1 (STOMNOT08),
14	56	1450140	PLACNOT02	1424388R1 (BEPINON01), 1450140F6 (PLACNOT02), 1450140H1 (PLACNOT02), 2102011H1 (BRAITUT02), 2159622H1 (ENDCNOT02), 2187314F6 (PROSNOT26), 2288117H1 (BRAINON01), 3326995H1 (HEAONOT04), 3504033H1 (ADRENOT11),
15	57	1604828	LUNGNOT15	078714F1 (SYNORAB01), 476529R6 (MMLR2DT01), 791628R6 (PROSTUT03), 1604828H1 (LUNGNOT15), 2849341H1 (BRSTTUT13),
16	58	1644023	HEARFET01	1644023CT1 (HEARFET01), 1644023H1 (HEARFET01), 1820555F6 (GBLATUT01), 1930930F6 (COLNTUT03),
17	59	1723402	BLADNOT06	1358516F1 (LUNGNOT09), 1378995F1 (LUNGNOT10), 1476828F1 (CORPNOT02), 1723402H1 (BLADNOT06), 4380622H1 (LUNGNOT37),
18	60	1740585	HIPONON01	1740585H1 (HIPONON01), 2816878F6 (BRSTNOT14), 2816878T6 (BRSTNOT14), 4511074H1 (EPIMNOT01),
19	61	1810925	PROSTUT12	087350R6 (LIVRNOT01), 1810925F6 (PROSTUT12), 1810925H1 (PROSTUT12), 1811144F6 (PROSTUT12), 1928529R6 (BRSTNOT02), 2764684H1 (BRSTNOT12), 4642657H1 (PROSTMT03), SXAF04161V1, SXAF03292V1,
20	62	1915064	PROSTUT04	726814R1 (SYNOOAT01), 1404593H1 (LATRUTUT02), 1496266T1 (PROSNON01), 1533375F6 (SPLNNOT04), 1915064H1 (PROSTUT04), 2127869H1 (KIDNNOT05), 2722924H1 (LUNGUTUT10),
21	63	2185608	PROSNOT26	762593F1 (BRAITUT02), 1393863F1 (THYRNOT03), 2070989X15C1 (ISLTNOT01), 2185608H1 (PROSNOT26), 2449814X13D2 (ENDANOT01),

【表3】

表 1-3

ポリペプチド SEQ ID NO:	ヌクレオチド SEQ ID NO:	クローン ID	ライブラリ	断片
22	64	2228862	PROSN016	1510361F6 (LUNGNOT14), 1510361T6 (LUNGNOT14), 1812107F6 (PROSTUT12), 2228862H1 (PROSN016), 2718666F6 (THYRN009), 2989512H1 (KIDNFET02), 2995876H1 (OVRTUT07), 3520458R6 (LUNGNON03), 3594956H1 (FIBNOT01), 4071960H1 (KIDNNOT26), 4871845H1 (COLDN0T01),
23	65	2235577	PANCTUT02	1570357F1 (UTRSNOT05), 2157703F6 (BRAINOT09), 2235577H1 (PANCTUT02), SBFA00645F1, SBFA02725F1,
24	66	2271680	PROSN001	2235211R1 (PANCTUT01), 1726945T6 (PROSN014), 2271680H1 (PROSN001), 2660011F6 (LUNGTUT09), 2863738H1 (KIDNNOT20), 2866674F6 (KIDNNOT20), 3142517F6 (SMCCNOT02),
25	67	2325603	OVARNOT02	320787R6 (EOSIHET02), 1594544F1 (BRAINOT14), 1597366F6 (BRAINOT14), 2325603H1 (OVARNOT02),
26	68	2356055	LUNGNOT20	2356055H1 (LUNGNOT20), 2356055T6 (LUNGNOT20), 3390020H1 (LUNGTUT17), SBFA00796F1, SBFA00170F1,
27	69	2448909	ENDANOT01	2448909H1 (ENDANOT01), 2615665F6 (GBLANOT01), 2937323F6 (THYMFET02), g1241402
28	70	2631212	COLNTUT15	159493H1 (ADENINB01), 1439529F6 (PANCTUT08), 1626907F6 (COLNPOT01), 1746019H1 (STOMTUT02), 2631212F6 (COLNTUT15), 2631212H1 (COLNTUT15), 2671521H1 (ESOGTUT02), 2871743H1 (THYRN0T10), 2909832H1 (KIDNTUT15), 3077960H1 (BONEUNT01), 3689194H1 (HEARNOT01), 4583971H1 (OVARNOT13), 5674918H1 (293TF2T01),
29	71	2678733	KIDNFET02	434046R6 (THYRN0T01), 2678733H1 (KIDNFET02), 3536993H1 (KIDNNOT25), 3585231H1 (293TF4T01), 3843364H1 (DENDNOT01), 4729211H1 (GBLADIT01), 5535276H1 (HEARFET05),
30	72	2768571	COLANOT02	609405R6 (COLNNOT01), 782088R6 (MYOMNOT01), 2598685F6 (UTRSNOT10), 2768571F6 (COLANOT02), 2768571H1 (COLANOT02), 5058513H1 (COLATMT01), SAQA02758F1, SAQA03638F1, SAQA00977F1,

【表 4】

表1-4

ポリペプチド SEQ ID NO:	スクレオチド SEQ ID NO:	クローンID	ライブラリ	断片
31	73	3189062	THYMN04	2018279F6 (THP1NOT01), 2759759H1 (THP1AZS08), 2777307T6 (OVARTUT03), 3189062H1 (THYMN04), 3269328F6 (BRAINOT20), 4289573H1 (BRABDIR01), 5275252F6 (OVARDIN02),
32	74	3243884	BRAINOT19	266876T6 (HNT2NOT01), 606598H1 (BRSTTUT01), 2203588X49C1 (SPLNFET02), 2837749T6 (DRGLNOT01), 3037267F6 (SMCCNOT02), 3243884H1 (BRAINOT19), 4009730H1 (MUSCNOT10),
33	75	3400578	UTRSNOT16	966455T6 (BRSTNOT05), 2049034T6 (LIVRFET02), 2640820H1 (LUNGTUT08), 3400578CT1 (UTRSNOT16), 3400578H1 (UTRSNOT16),
34	76	3422577	UCMCNOT04	019009X308V1 (HUVLPB01), 019009X312D1 (HUVLPB01), 934792H1 (CERVNOT01), 14933507R6 (PROSN01), 1554828H1 (BLADTUT04), 2751872H1 (THP1AZS08), 3422577H1 (UCMCNOT04), 5019159H1 (PANCNOT22),
35	77	3706809	PENCNOT07	292348H1 (TMLR3DT01), 1319573T1 (BLADNOT04), 1444394F6 (THYRN03), 1456216F1 (COLNFET02), 1456216R1 (COLNFET02), 2414862F6 (HNTJAZT01), 2717052H1 (THYRN09), 3706809H1 (PENCNOT07), 440059R6 (THYRN01), 463957R6 (LATRN01), 3745914H1 (THYMN08), SBOA01668D1, SBOA00128D1, 2888759F6 (LUNGFET04), 4000776H1 (HNT2AZS07), 4000776R6 (HNT2AZS07), 4000776T6 (HNT2AZS07),
36	78	3745914	THYMN08	1427681F1 (SINTBST01), 4071304H1 (KIDNNOT26), 4332229H1 (KIDCTMT01), 5342286H1 (CONFN05), 5390966H1 (KIDNNOT32), g1102520
37	79	4000776	HNT2AZS07	1215288R6 (BRSTTUT01), 1749984T6 (STOMTUT02), 4187556H1 (BRSTNOT31), 4344970H1 (LYMBTXT01), 1748734T6 (STOMTUT02), 2703005F6 (OVARTUT10), 3697713H1 (SININ05), 5392302H1 (KIDNNOT32),
38	80	4071304	KIDNNOT26	
39	81	4344970	LYMBTXT01	
40	82	5392302	KIDNNOT32	

【表5】

表1-5

ポリペプチド SEQ ID NO:	ヌクレオチド SEQ ID NO:	クローンID	ライブラリ	断片
41	83	5555235	TONSDIT01	1503473T1 (BRAITUT07), 3199747T6 (PENCNOT02), 4556633H1 (KERAUNT01), 5208015H1 (BRAFN0T02), 5555235H1 (TONSDIT01),
42	84	5573296	TYMNOT08	130117R6 (TESTNOT01), 873599R1 (LUNGAST01), 1356271F6 (LUNGNOT09), 1844333T6 (COLNNOT08), 3115426H1 (BRSTNOT17), 3673668H1 (PLACNOT07), 4339255H1 (BRAUNOT02), 5573296H1 (TYMNOT08), SBXA05492D1, SBXA02308D1,

【表6】

表2-1

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシル化可能部位	サイン(signature)配列、モチーフ、及びドメイン	同定 (Identification)	分析方法
1	261	T238 T97 S118 T157 S31 T97 S118 S164 S172 T200 S234 S248 S257		ホスホリプロキナーゼ プロファイル: D147-P199 ホスホリプロキナーゼ ファミリアサイン: V131-F149 R166-S183 Y185-I208 ホスホリプロキナーゼ (キナーゼ/トランスフェラーゼ) 領域: L22-G232 ATP/GTP結合部位 モチーフA(P-ループ): G27-S34	g471981 ウリジンキナーゼ [ハツカネズミ]	BLAST-GenBank MOTIFS PROFILES SCAN BLIMPS-PRINTS BLAST-PRODOM BLAST-DOMO
2	197	S37	N82		g2104536 予測 グリコシルトランスフェラーゼ [シロイヌナズナ]	BLAST-GenBank MOTIFS
3	378	S69 S107 T293 T359 S109 S145 T181 T214 S217		膜貫通ドメイン: L336-M355 仮想膜内外 タンパク質領域: Y169-T297 K43-L162 アシルトランスフェラーゼ様 領域: V20-Y320	g8886001 リソスファチジン酸 アシルトランスフェラーゼ	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER BLAST-PRODOM BLAST-DOMO

【表7】

表2-2

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション可能部位	サイン(signature)配列、モチーフ、及びドメイン	同一性 (Identification)	BLAST-GenBank MOTIFS BLIMPS-BLOCKS BLAST-PRODOM BLAST-DOMO
4	285	S27 T90 S144 S271 T16 T139 T236 Y49 Y187 Y187	N110 N275	ウロポルフィリン-III G-メチルトランスフェラーゼ サイン: I5-L31	g171416 DPH5 (Diphthine シンターゼ/ Diphthami 生合成 メチルトランスフェラーゼ) (EC 2.1.1.98) [サッカロミセス-セレビジエ]	BLAST-GenBank MOTIFS BLIMPS-BLOCKS BLAST-PRODOM BLAST-DOMO
5	301	S101 S166 T185 S26 T219 T233		CDP-アルコールホスファチジル トランスフェラーゼプロファイル: F133-A187 CDP-アルコールホスファチジル トランスフェラーゼ様領域: W107-A207	g2414601 ホスファチジルシンターゼ (トランスフェラーゼ) [分裂酵母ホソベ]	BLAST-GenBank MOTIFS PROFILES SCAN BLAST-DOMO
6	253	T3 S12 T63 T96 S135 T108 T122 T137		SH3ドメイン: E33-H87 アルギニン-N-メチルトランスフェラーゼ 2様領域 (EC 2.1.1.-): G85-T137 M1-E34	g1655625 アルギニン メチルトランスフェラーゼ [ヒト]	BLAST-GenBank MOTIFS HMMEP-PFAM BLAST-PRODOM
7	390	T43 S141 S153 S370 S2 S17 T54 S252	N251	S-マロニルトランスフェラーゼ様 領域: L66-K359	g5139348 マロニルトランスフェラーゼ (アシルキヤリアータンパク質) [アブラナ]	BLAST-GenBank MOTIFS BLAST-DOMO
8	373	S101 S292 S6 T27 T119 T120 T149 T276	N114 N203 N282 N328	シグナルペプチド: M1-G23 リボ酸リガーゼ様領域: I33-I307	g2780412 リボイルトランスフェラーゼ [Bos taurus]	BLAST-GenBank MOTIFS BLAST-DOMO HMMEP

【表 8】

表2-3

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション可能部位	サイン(signature)配列、モチーフ、及びドメイン	同定 (Identification)	分析方法
9	371	S233 S317 T365 S297 S341 S2 S117 S120 S146 S163 S204 S233 T355	N103 N249 N257	シグナルペプチド: M1-H23	g2104536 予測 グリコシルトランスフェラーゼ [シロイヌナズナ]	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER SPSCAN
10	123	S32 S94		S-アデノシルメチオニン シンセターゼ(メチオニン アデノシルトランスフェラーゼ) プロファイル: N49-L117		MOTIFS PROFILES SCAN
11	85	S4 S41 T63 T73 S3 S68			g2511715 推定ホスファチジル イノシトール-4-リン酸塩5- キナーゼ [シロイヌナズナ]P=2.1e- 05	BLAST-GenBank MOTIFS
12	184	T87 T171 S145			g7406641 グルコサミン-6-リン酸 アセルトランスフェラーゼ (EMeg32) [ハツカネズミ] Boehmelt, G. S (2000) J. Biol. Chem. 275:12821-12832.	BLAST-GenBank MOTIFS
13	169	T20 T70 T59 S96 T150	N18 N82		g9998952	BLAST-GenBank MOTIFS

【表9】

表2-4

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション可能部位	サイン(signature)配列、モチーフ、及びドメイン	同定 (Identification)	分析方法
14	357	S6 S223 S302 T26 T254 S346		タンパク質-L-インオアルパラギン酸 (D-アスパラギン酸) O-メチルトランスフェラーゼ サイン: C67-H114 (スコア: 強度=0.73) G148-II191 (スコア: 強度=0.60) タンパク質-L-インオアルパラギン酸 (D-アスパラギン酸) O-メチルトランスフェラーゼ 様領域: L14-L219	g2621917 L-インオアルパラチル タンパク質カルボキシル メチルトランスフェラーゼ	BLAST-GenBank MOTIFS BLIMPS-BLOCKS BLAST-PRODOM
15	100	T87 S27	N26	シグナルペプチド: M1-W22 or M1-S27 膜貫通ドメイン: V7-F21 アルファ13 ガラクトシルトランスフェラーゼ様 領域: M1-R84	g7717225 アルファ13 ガラクトシルトランスフェラーゼ [Platyrrhini] Henion, T.R.ら (1994) Glycobiology 4:193-201.	BLAST-GenBank MOTIFS BLAST-DOMO BLAST-PRODOM HMMER SPSCAN
16	199	S130 T131 S34 S43 T84 S88 T171 S173 S14 T47 S76 S130	N29 N113	ウリジンキナーゼサイン: T3-A20 S31-E42 ATP/GTP結合部位 モチーフA(プループ): G10-T17	g6224931 ウリジンキナーゼ [Danio rerio]	BLAST-GenBank MOTIFS BLIMPS-PRINTS

表2-5

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション可能部位	サイン(signature)配列、モチーフ、及びドメイン	同定 (Identification)	分析方法
17	244	S73 T95 S110 S53 S69 S149 S208	N203	シグナルペプチド: M1-S29 膜貫通ドメイン: I7-G26 ubiE/COQ5 メチルトランスフェラーゼ サイン: Q132-V176	g5458322 ユビキノン/メナキノン合成 メチルトランスフェラーゼ (ubiE) [Pyrococcus abyss]	BLAST-GenBank MOTIFS BLIMPS-BLOCKS HMMER
18	358	S171 T10 T245 T287 S158 T263 T279 T287	N105	シグナルペプチド: M1-S32 ポリスクレオチドキナーゼ/5' ヒドロキシルトランスフェラーゼ様 領域: (P=1.3e-04) L20-M59, Y135-K211 ATP/GTP結合部位 モチーフA(p-ループ): G25-S32		MOTIFS HMMER BLAST-PRODOM
19	302	S20 S48 S109 S151 S265 S7 S24 S122 S144 S273	N5 N142		g2828262 アラキルアシル-CoA: アミノ酸 N- アシルトランスフェラーゼ [Bos taurus]	BLAST-GenBank MOTIFS
20	234	S103 S153 T202 S6 T61 S79 S103 S130 T137			g4200446 FYVEフィンガー含有 ホスホイジンチドキナーゼ [ハツカネズミ] Shisheva, A. S (1999) Mol. Cell. Biol. 19:623-634.	BLAST-GenBank MOTIFS

【表11】

表2-6

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション可能部位	サイン(signature)配列、モチーフ、及びドメイン	同定 (Identification)	分析方法
21	403	S116 S129 T212 T218 S231 S363 T53 S178 T218 T247 T286 Y176 Y257	N134	グリコシルトランスフェラーゼ/ queuine tRNA- リボシルトランスフェラーゼ様 領域: M17-M377	g7415808 tRNA-グアニントランス フェラーゼ [ハツカネズミ]	BLAST-GenBank MOTIFS BLAST-PRODOM
22	487	T47 S24 T47 T80 T85 T146 T389 T93 S269 T272 T283 S310 T437 Y52 Y52	N181 N237	膜貫通ドメイン: W314-M340 F127-L143 ホスファチジルシリンタンターゼ I (膜内外トランスフェラーゼ)様 領域: R44-W429	g2190007 ホスファチジルセリン シクターゼ II [チャイニーズハムスター]	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER BLAST-PRODOM
23	246	S66 T142 S212 S206	N64 N140	ubiE/COQ5 メチルトランスフェラーゼ サイン: F123-S167 V185-D196 L203-K245 コピキノンメチルトランス フェラーゼ様領域: I134-K245	g8777363 コピキノン/メナキノン 生合成メチルトランス フェラーゼ様 [シロイヌナズナ] Sato, S. & (2000) DNA Res. 7:31-63.	BLAST-GenBank MOTIFS BLIMPS-BLOCKS BLAST-PRODOM
24	410	S108 S114 T131 S160 S245 S333 S3 S63 S76	N295 N362	シグナルペプチド: M1-T25 メチルトランスフェラーゼ/ demethylubiquinone様 領域: V133-H370	g7673361 メチルトランスフェラーゼ COQ3 [ヒト] Jonassen, T. and Clarke, C.F. (2000) J. Biol. Chem. 275:12381- 12387.	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER BLAST-DOMO

【表 1 2】

表2-7

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション可能部位	サイン(signature)配列、モチーフ、及びドメイン	同定 (identification)	分析方法
25	253	S71 S171 S244 S16 T81 T223 S240 S244	N2		g2414623 推定 ホストトランスフェラーゼ [分裂酵母ポンベ]	BLAST-GenBank MOTIFS
26	303	T6 T58 S77 T82 S248 S253 T87 S121 T198 S250 T257		NNMT/PNMT/TEMT メチルトランスフェラーゼ ファミリアサイン: Q12-L38, L42-D85 F86-W107, A110-A134 L156-L199 NNMT/PNMT/TEMT メチルトランスフェラーゼファミリア ドメイン: M1-K233	g6580815 トリプタミンN- メチルトランスフェラーゼ [ヒト] Thompson, M.A. 5 (1999) Genomics 61:285- 297.	BLAST-GenBank MOTIFS
27	307	S67 S76 S172 T8 S28 T58 S116 S154 S172 T259	N26		g6466950 推定リポース-1,5- 2リン酸エステル カルボキシラーゼ/ オキシゲナーゼ スモールサブユニット N-メチルトランスフェラーゼ1 [シロイヌナズナ]	BLAST-GenBank MOTIFS
28	169	S4 S30 S119 T134	N117	アセチルトランスフェラーゼ(GNAT) サイン (E=0.01): C79-G89 (スコア =976) A120-F129 アセチルトランスフェラーゼ様 領域: D33-E130	g7688322 2ジンクフィンガーを有する 推定GNATファミリア アセチルトランスフェラーゼ [分裂酵母ポンベ]	BLAST-GenBank MOTIFS BLIMPS-PFAM BLAST-PRODOM
29	389	T200 T341 S90 T282 T369 T374	N292	ホスホリボシルグリシンアミド ホルミルトランスフェラーゼ様 領域: V50-L216	g3288685 糸粒体メチオニル-tRNA トランスホルミラーゼ [Bos taurus]	BLAST-GenBank MOTIFS BLAST-DOMO

【表13】

表2-8

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシル化可能部位	サイン(signature)配列、モチーフ、及びドメイン	同定 (Identification)	分析方法
30	600	T74 T175 T96 T179 T278 S313 S138 S148 S155 T171 S181 T191 S211 T245 S282 S359 S557 T595 Y268 Y554	N300 N311 N331 N375 N460	シグナルペプチド: M1-A30 シアリルトランスフェラーゼ ファミラーサイン: I363-S417 G511-T556 ゴルジトランスフェラーゼ/ アルファ-N-アセチルガラクトサミニド シアリルトランスフェラーゼ様 領域 (E.C.2.4.99.3): G426-R590	G6491775 GalNAcアルファ-2,6- シアリルトランスフェラーゼ I [ハツカネズミ] Lee, Y.C.ら (1999) J. Biol. Chem. 274:11958- 11967.	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER BLIMPS-PFAM BLAST-PRODOM
31	448	S8 T65 S313 S353 T388 S14 T30 S95 T223	N221	Preorrin-6 メチルトランスフェラーゼ様 領域 (P=9.7e-09): E224-G309		BLAST-GenBank MOTIFS BLAST-PRODOM
32	346	S324 T10 S152 S295 S324 T2 T10 T37 T107 S117 S152 T270 T282	N46 N150	リボソームRNAアデニン ジメチラーゼドメイン: Q35-D305 リボソームRNAアデニン ジメチラーゼサイン: T44-R89 I138-I151 I212-I233	S2073482 ジメチルアデニン トランスフェラーゼ [羨修チフスリケツチア]	BLAST-GenBank MOTIFS BLIMPS-BLOCKS HMMER-PFAM BLAST-DOMO BLAST-PRODOM

【表14】

表2-9

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシレーション可能部位	サイン(signature)配列、モチーフ、及びドメイン	同定 (Identification)	分析方法
33	173	S38 S101	N113	シグナルペプチド: M1-A24 ヌクレオシドジホスフェート キナーゼドメイン: K76-E143 ヌクレオシドジホスフェート キナーゼ-活性部位 プロフィール: A94-W140 ヌクレオシドジホスフェート キナーゼ(トランスフェラーゼ)様 領域: L11-D134	g3228530 6型ヌクレオシド ジホスフェートキナーゼ NM23-H6 [ヒト]	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER HMMER-PFAM PROFILESCAN BLAST-PRODOM BLAST-DOMO
34	445	S21 T31 S33 S37 S47 T144 S440 T441 S63 S255 T329 T415 T427	N61 N295	膜貫通ドメイン: L77-C100 F168-V186 I223-F242 ホスファチジン酸 シチジルトランスフェラーゼ ドメイン: L59-I401 ホスファチジン酸 シチジルトランスフェラーゼ サイン: G221-I252 K253-G266 L342-C385 シチジルトランスフェラーゼ様 領域: W124-I401	g1915972 CDP- ジアシルグリセロール シナーゼ [ヒト]	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER HMMER-PFAM BLIMPS-BLOCKS BLAST-DOMO BLAST-PRODOM

【表15】

表2-10

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシル化可能部位	サイン(signature)配列、モチーフ、及びドメイン	同定 (Identification)	分析方法
35	420	S105 S66 S85 T86 S147 S299		シグナルペプチド: M1-R28 SpoU rRNAメチラーゼ ファミリ-サイン (P<0.011): P220-A230 I380-E401	g7226378 RNA メチルトランスフェラーゼ TmHファミリ- [髄膜炎菌 MC58] Tettelin, H. 5 (2000) Science 287:1809- 1815.	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER BLIMPS-PFAM
36	354	T146 T70 T80 T176 T257 T258 S111 T146 T176 S203 S223 S224 S297 Y84 Y213	N256 N286	シグナルペプチド: M1-S26 M1-A30 UDP-グルコース:糖タンパク質 グルコシルトランス フェラーゼ前駆体 [ドブネズミ] (E.C.2.4.1.-): S26-G354	g7677176 UDP-グルコース 糖タンパク質: グルコシルトランス フェラーゼ前駆体 [ドブネズミ] C. Tessier, D. 5 (2000) Glycobiology 10:403-412.	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER SPSCAN BLAST-PRODOM
37	198	S6 T147 S160 T165 S183 S190 S2 S3 S51 T55 S128 S152 T165		ホスホリボシルグリシンアミド ホルミルトランスフェラーゼ 活性化部位プロファイル: S48-G105		MOTIFS PROFILES SCAN
38	296	S110 T139 S171 T233 S263 S17 S25 S123 T129 T139 S193			g2828262 アラルキルアシル-CoA: アミノ酸 N- アシルトランスフェラーゼ [Bos taurus]	BLAST-GenBank MOTIFS
39	214	T173 T89 T113 S164 T173		N-6アデニン-特異DNA メチラーゼサイン (N-末端領域)及びモチーフ: V100-A143, L119-Y125	g5052364 推定 N6-DNA- メチルトランスフェラーゼ; N6AMT1 [ヒト]	BLAST-GenBank MOTIFS PROFILES SCAN BLIMPS-PRINTS

【表16】

表2-11

SEQ ID NO:	アミノ酸残基	リン酸化可能部位	グリコシル化可能部位	サイン(signature)配列、モチーフ、及びドメイン	同定 (identification)	分析方法
40	322	T159 T191 S201 S213 S245 T247 S286 T32 T256	N199 N284 N292	pKB ファミリーの炭水化物 キナーゼドメイン: G52-A274 pKB ファミリーの炭水化物 キナーゼドメイン: F51-G66 G228-G240 V262-L275 pKB ファミリーの炭水化物 キナーゼドメイン: T32-F97 C241-S301 リボキナーゼドメイン: C20-T41 F47-G66 N119-N132 Q188-A203 V232-V243	g4959404 リボキナーゼ RdsK [Lactobacillus sakei]	BLAST-GenBank MOTIFS PROFILES SCAN BLIMPS-PRINTS BLIMPS-BLOCKS BLAST-DOMO BLAST-PRODOM
41	87	T12		ロダネーゼ(チオ硫酸 スルフトランスフェラーゼ) (E.C.2.8.1.1) C-末端 ドメイン: G33-H86		MOTIFS PROFILES SCAN
42	378	S69 S107 T293 T359 S109 S145 T181 T214 S217		膜貫通ドメイン: L336-M355 アシルトランスフェラーゼ様 領域: V20-Y320	g8886001 リゾホスファチジン酸 アシルトランスフェラーゼ ドメイン [ET]	BLAST-GenBank MOTIFS HMMER BLAST-DOMO

【表17】

表3-1

SEQ ID NO:	発現組織(割合)	疾患又は症状(割合)	
43	生殖 胃腸 造血/免疫 (0.286) (0.250) (0.179)	癌細胞増殖 炎症 (0.500) (0.321) (0.214)	PBLUESCRIPT
44	神経 生殖 心血管 (0.276) (0.276) (0.172)	癌細胞増殖 炎症 (0.448) (0.207) (0.207)	PBLUESCRIPT
45	生殖 筋骨格 神経 (0.269) (0.192) (0.154)	癌炎症 細胞増殖 (0.346) (0.269) (0.269)	PBLUESCRIPT
46	生殖 胃腸 造血/免疫 (0.269) (0.135) (0.135)	癌細胞増殖 炎症 (0.462) (0.365) (0.173)	PBLUESCRIPT
47	生殖 胃腸 心血管 (0.317) (0.183) (0.167)	癌細胞増殖 炎症 (0.633) (0.200) (0.200)	PBLUESCRIPT
48	生殖 神経 心血管 (0.252) (0.175) (0.175)	癌細胞増殖 炎症 (0.437) (0.223) (0.223)	PSPORT1
49	神経 生殖 内分泌 (0.250) (0.156) (0.156)	癌炎症 細胞増殖 (0.469) (0.250) (0.125)	PSPORT1
50	生殖 神経 心血管 (0.278) (0.222) (0.222)	癌炎症 外傷 (0.556) (0.389) (0.167)	PSPORT1
51	生殖 神経 胃腸 (0.238) (0.214) (0.143)	癌炎症 細胞増殖 (0.488) (0.238) (0.179)	pINCY
52	生殖 胃腸 心血管 (0.302) (0.151) (0.132)	癌細胞増殖 炎症 (0.472) (0.226) (0.132)	pINCY
53	生殖 胃腸 発達 (0.500) (0.250) (0.250)	癌炎症 細胞増殖 (0.500) (0.250) (0.250)	pINCY

【表 18】

表3-2

SEQ ID NO:	発現組織(割合)	疾患又は症状(割合)	
54	胃腸 生殖 心血管 (0.375) (0.250) (0.188)	癌 細胞増殖 外傷 (0.625) (0.250) (0.188)	pINCY
55	内分泌 胃腸 造血/免疫 泌尿器 (0.250) (0.250) (0.250) (0.250)	癌 炎症 (0.750) (0.250)	pINCY
56	生殖 神経 心血管 (0.286) (0.143) (0.179)	癌 炎症 細胞増殖 (0.500) (0.179) (0.179)	pINCY
57	生殖 筋骨格 心血管 (0.235) (0.235) (0.176)	癌 炎症 (0.588) (0.294)	pINCY
58	生殖 胃腸 心血管 (0.269) (0.135) (0.135)	癌 細胞増殖 外傷 炎症 (0.558) (0.135) (0.115) (0.115)	pINCY
59	生殖 神経 心血管 (0.245) (0.286) (0.143)	癌 炎症 細胞増殖 (0.490) (0.224) (0.122)	pINCY
60	生殖 神経 心血管 (0.385) (0.231) (0.154)	癌 炎症 外傷 (0.538) (0.154) (0.231)	PSPORT1
61	生殖 泌尿器 胃腸 (0.474) (0.263) (0.211)	癌 炎症 細胞増殖 (0.579) (0.158) (0.158)	pINCY
62	生殖 神経 胃腸 (0.270) (0.140) (0.160)	癌 炎症 細胞増殖 (0.472) (0.160) (0.151)	PSPORT1
63	生殖 神経 (0.245) (0.286)	癌 炎症 細胞増殖 (0.510) (0.180) (0.130)	pINCY

【表 19】

表3-3

SEQ ID NO:	発現組織(割合)	疾患又は症状(割合)	Vector
64	生殖 神経 心血管 (0.341) (0.136) (0.136)	癌 炎症 細胞増殖 (0.591) (0.114) (0.250)	PINCY
65	生殖 神経 心血管 造血/免疫 (0.310) (0.190) (0.121) (0.121)	癌 炎症 細胞増殖 (0.483) (0.276) (0.155)	PINCY
66	生殖 神経 心血管 泌尿器 (0.304) (0.174) (0.130) (0.130)	癌 炎症 細胞増殖 (0.522) (0.174) (0.261)	PSPORT1
67	生殖 神経 造血/免疫 (0.169) (0.271) (0.203)	癌 炎症 細胞増殖 (0.339) (0.322) (0.169)	PSPORT1
68	心血管 生殖 神経 発達 (0.429) (0.286) (0.143) (0.143)	癌 細胞増殖 外傷 (0.571) (0.143) (0.143)	PINCY
69	発達 心血管 造血/免疫 生殖 (0.375) (0.250) (0.125) (0.250)	癌 炎症 細胞増殖 (0.375) (0.125) (0.625)	PBLUESCRIPT
70	生殖 神経 胃腸 (0.198) (0.148) (0.210)	癌 炎症 細胞増殖 (0.494) (0.247) (0.185)	PINCY
71	泌尿器 神経 内分泌 (0.182) (0.182) (0.182)	癌 炎症 細胞増殖 (0.273) (0.273) (0.273)	PINCY
72	胃腸 生殖 神経 (0.500) (0.367) (0.100)	癌 炎症 外傷 (0.567) (0.233) (0.100)	PINCY

【表 20】

表3-4

SEQ ID NO:	発現組織(割合)	疾患又は症状(割合)	ペクター
73	生殖 神経 造血/免疫	癌 炎症 細胞増殖 外傷	PSPORT1
74	生殖 神経 心血管	癌 炎症 細胞増殖	pINCY
75	生殖 胃腸 心血管	癌 炎症 細胞増殖	pINCY
76	生殖 神経 心血管	癌 炎症 細胞増殖	pINCY
77	生殖 神経 胃腸 造血/免疫 泌尿器	癌 炎症 細胞増殖	pINCY
78	生殖 神経 心血管 内分泌	癌 炎症 細胞増殖	pINCY
79	神経 排泄	細胞増殖	PSPORT1
80	泌尿器 神経 胃腸	癌 炎症	pINCY
81	生殖 筋骨格 心血管	癌 炎症	pINCY
82	胃腸 造血/免疫 心血管	癌 炎症 細胞増殖	pINCY

【表 2 1】

表3-5

ヌクレオチド SEQ ID NO:	発現組織(割合)	疾患又は症状(割合)	ベクター
83	生殖 神経 心血管 (0.227) (0.170) (0.182)	癌 炎症 細胞増殖 (0.500) (0.239) (0.205)	P=NCY
84	生殖 神経 筋骨格 (0.269) (0.154) (0.193)	癌 炎症 細胞増殖 (0.346) (0.269) (0.269)	P=NCY

【表22】

表 4-1

ライブラリの説明	
アミノ酸 配列番号	ライブラリ
4 3	HUVELPB01 ライブラリは、サイトカイン/LPSで刺激された HUV-EC-C (ATCC CRL 1730) 細胞から単離された RNA を用いて作製された。RNA は、9 6 時間に渡り 4 ユニット/ml の TNF- α 及び 2 ユニット/ml の γ IFN、または 5 時間に渡り 1 ユニット/ml の IL-1 β 及び 100ng/ml の LPS の何れかで処理された HUV-EC-C 細胞の 2 つのプールから単離された。
4 4	SYNORAB01 このライブラリは、リウマチ様関節炎の 6 8 歳の白人女性から採取した滑膜組織から単離した RNA を用いて作製した。
4 5	TESTN0T01 ライブラリは、肝疾患で死亡した 3 7 歳の白人男性の精巣組織より単離した RNA を用いて作製された。患者の病歴には、肝硬変、黄疸、及び肝機能不全があった。
4 6	HNT2N0T01 ライブラリは、(関係付けられた神経性前駆体の性状特性を示すようなヒト奇形嚢由来の) hNT2 株化細胞から単離した RNA を用いて Stratagene (STR937230) で作製した。
4 7	BRSTN0T01 ライブラリは、自動車事故で死亡した 56 歳の白人女性の乳房組織から単離した RNA を用いて作製した。
4 8	NGANN0T01 ライブラリは、9 歳白人男児の胸壁軟組織の切除の際に採取した神経節腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、節細胞腫を示していた。家族歴には喘息が含まれる。
4 9	MUSCN0T02 ライブラリは、1 2 歳の白人男児の腰筋細胞より単離された RNA を用いて作成された。
5 0	KIDNTUT01 ライブラリは、8 ヶ月の女児から腎尿管切除術の際に採取した腎臓腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病変は、90% の腎実質を含むウィルムス腫瘍 (腎芽細胞腫) を示していた。患者の既往症には、ヘパリン抗凝血療法があった。
5 1	COLNNT16 ライブラリは、6 2 歳白人男性の S 状結腸切除及び永久結腸フィステル形成手術中に採取した S 状結腸組織から単離した RNA を用いて作製した。
5 2	PGANN0T03 ライブラリは、試験的開腹術の際に 46 歳の白人男性の腹腔内の部位から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、良性のバラガングリオーマを示しており、それは英膜に侵入していないグレード 2 の腎細胞癌 (明細胞タイプ) に関連していた。外科的縁は腫瘍に対して陰性であった。
5 3	COLNFET02 ライブラリは、妊娠期間 2 0 週間で死亡した白人の女胎児の結腸組織から単離した RNA を用いて作製した。

表4-2

アミノ酸配列番号	ライブラリ	ライブラリの説明
5 4	PANCN0T08	ライブラリは、65歳の白人女性の根治亜全腺切除の際に採取した膵臓組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、関連腫瘍組織は、浸潤性グレード2の腺癌を示していた。手術歴は、全腺摘除術、胆嚢切除、腹式子宮摘出が含まれる。患者の病歴には、II型糖尿病、変形性関節症、心血管疾患、大腸の良性心生物、及び白内障があった。家族歴には、心血管疾患、II型糖尿病、及び胃癌が含まれる。
5 5	THYRN0T03	ライブラリは、28歳の白人女性から完全甲状腺切除の際に左甲状腺から採取した甲状腺組織から単離した RNA で作製した。病理学的には、左甲状腺に存在する腺腫状過形成の小結節を示していた。関連腫瘍組織は、病理学的には左甲状腺によく被包化された腫瘍集塊を形成している優性小胞状腺腫を示していた。>THYRN0T03 ライブラリは、13歳の白人女性から完全甲状腺切除の際に採取した左甲状腺組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、リンパ球性甲状腺炎を示していた。
5 6	PLACN0T02	ライブラリは、妊娠21週目に早産で生まれたヒスパニック女胎児の胎盤組織から単離した RNA を用いて作製した。血清学的に母親の血液は、CMV (サイトメガロウイルス) に対しては陰性であった。
5 7	LUNGN0T15	ライブラリは、69歳の白人男性の肺の部分切除の際に肺組織から単離した RNA を用いて作製した。関連腫瘍組織は、病理学的には残存性グレード3の浸潤性扁平上皮癌を示していた。患者の既往症には、急性心筋梗塞、前立腺肥大症、および悪性皮膚新生物があった。家族歴には、脳血管疾患、I型糖尿病、急性心筋梗塞、アテローム性冠動脈疾患があった。
5 8	HEARFEI01	ライブラリは、妊娠18週目のヒスパニック系男性胎児より取り除いた心臓組織より単離した RNA を用いて作成された。
5 9	BLANDN0T06	ライブラリは、根治的前立腺切除術、根治的胆嚢切除術および尿路変更術の際に、66歳の白人男性から切除された後壁の膀胱組織から単離された RNA を用いて作製された。関連する腫瘍組織に対する病理学報告は、尿路上皮および膀胱の前壁におけるグレード3の移行性の細胞癌腫を示していた。患者の病歴には、肺腫瘍および緩解期におけるタバコの濫用が含まれていた。患者の家族歴には、悪性の乳房腫瘍、結核、脳血管性の疾患、アテローム硬化型の冠動脈疾患、及び肺癌が含まれていた。

【表24】

表4-3

アミノ酸配列番号	ライブラリ	ライブラリの説明
60	HIPONON01	ライブラリは、海馬ライブラリから得た113万の独立したクローンから作製した。RNAは、頭蓋内出血で死亡した72歳の白人女性の海馬組織から単離した。患者の病歴には、鼻の癌、高血圧症及び関節炎があった。ノーマライゼーション及びハイブリダイゼーションの条件は、Soaresら Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1994) 91:9928を用いた。
61	PROSTUT12	ライブラリは、65歳白人男性の根治前立腺切除中に採取した前立腺腫瘍組織から単離したポリA RNAを用いて作製した。病理学的には、腺癌 (Gleason グレード 2+2) を示していた。腺線維筋腫性過形成も示していた。患者には、前立腺特異的抗原 (PSA) の上昇も見られた。
62	PROSTUT04	ライブラリは、57歳の白人男性から根治前立腺切除、両精巣切除及び所属リンパ節切除の際に採取した前立腺腫瘍組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、腺癌 (Gleason グレード 3+3) を示していた。患者の病歴には、大腸の良性新生物及び1型糖尿病が含まれる。家族歴には、前立腺の悪性新生物及び1型糖尿病が含まれる。
63	PROSN0T26	ライブラリは、65歳の白人男性から根治前立腺切除の際に採取した前立腺組織から単離した RNA を用いて作製した。マツチする腫瘍組織の病理学的には、腺癌 (Gleason グレード 3+4) を示していた。左右の前立腺尖及び膀胱の底 (base) の手術縁は、腫瘍に対して陽性であった。患者には、前立腺特異的抗原 (PSA) の上昇も見られた。患者の病歴には、良性の高血圧があった。家族歴には、悪性胃新生物が含まれた。
64	PROSN0T16	ライブラリは、根治的な前立腺切除術の際に68歳の白人男性から取除かれた病変前立腺組織から単離された RNA を用いて作製された。病理学報告は、腺線維筋腫性過形成を示していた。関連する腫瘍組織に対する病理学報告は、腺癌 (Gleason グレード 3+4) を示していた。患者は、前立腺特異的抗原 (PSA) の上昇を呈していた。この入院の際に患者は重症筋無力症と診断された。患者の病歴には、骨関節炎および1型の糖尿病が含まれていた。家族歴には、良性高血圧症、急性心筋梗塞症、高脂血症、及び動脈硬化性の冠動脈疾患が含まれていた。
65	PANCTUT02	ライブラリは、年齢45歳の白人女性から根治的膵十二指腸切除術の際に採取した膵腫瘍組織から単離し RNA で作製した。病変は、グレード4未分化癌を示していた。家族歴には、良性高血圧症、高脂血症、及びアテローム硬化性冠動脈疾患が含まれていた。

【表25】

表4-4

アミノ酸配列番号	ライブラリ	ライブラリの説明
66	PROSN001	ライブラリは、前立腺ライブラリからの独立したクローン4、 4×10^6 個から作製され規準化された。RNAは、銃で自殺した28歳の白人男性から採取した前立腺組織から作製した。この際の規準化及びハイブリダイゼーションの条件には、かなり長い(19時間)アニーリングを用いた Soares, M.B.他(1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:9228-9232 を採用した。
67	OVAR002	ライブラリは、心筋梗塞で死亡した59歳の白人女性より取り除いた卵巣組織より単離したRNAを用いて作製した。病歴には、心筋症、冠状動脈疾患、前心筋梗塞、高コレステロール血症、高血圧、及び筋炎があった。
68	LUNG020	ライブラリは、61歳の白人男性から採取した右上葉肺組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、汎細葉性肺気腫を示していた。患者の病歴には、狭心症及び胃潰瘍が含まれる。家族歴には、硬膜下出血、癌、アテローム性冠動脈疾患及び肺炎が含まれる。
69	ENDAN001	ライブラリは、ある男性の心臓移植の際に外植心臓から採取した大動脈内皮細胞組織から単離したRNAを用いて作製した。
70	COLNTUT15	ライブラリは、64歳白人女性の回腸造瘻及び卵管卵巣摘出を伴った左結腸半切除の際に採取した結腸腫瘍組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、グレード3の浸食腺癌を示していた。患者の病歴には、甲状腺低下及び抑うつ、貧血があった。家族歴には、大腸癌及び子宮癌が含まれていた。
71	KIDNFET02	ライブラリは、妊娠23週目で生まれた左心低形成の白人胎児(男児)から採取した腎臓組織から単離したRNAを用いて作製した。
72	COLAN002	ライブラリは、25歳の白人女性から大腸の多数区域切除の際に病変上行結腸組織から単離したRNAを用いて作製した。病理学的には、全結腸切除検体を含み2cmの付着回腸を残した中程度から重度の活動性潰瘍性大腸炎を示していた。大雑把に、検体は直腸近位からの連続関与を示し、著しい粘膜萎縮はあったが跳躍病変は見られなかった。患者の病歴には、良性の大腸腫瘍が含まれる。以前に受けた外科手術には、ポリープ切除が含まれる。

【表26】

表4-5

ライブラリの説明	
アミノ酸配列番号	ライブラリ
7 3	THYMN04
7 4	BRAIN019
7 5	UTRSN016
7 6	UCMCN0T04
7 7	PENCN0T07
7 8	THYMN0T08

ライブラリの説明

ノーマライズされた胸腺ライブラリは、無酸素症で死亡した三歳の白人男児より取り除いた RNA を用いて作製した。ライブラリは、27 歳の白人男性の左前頭葉から脳葉切除の際に採取した病変脳組織より単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、顕著なグリオシスで特徴付けられる局所的に深い白質病変、石灰化及び、遠隔周産期損傷と一致するヘモジデリン沈着マクロファージを示していた。この組織は、慢性の発作と一致する軟膜下及び皮質下で優勢な、軽度から中度の汎発性グリオシスも示した。近心の側頭構造を含む左側頭葉は、近心側頭硬化症と一致して、海馬セクタ CA1 に於いて、局所的に顕著な錐体細胞損失及びグリオシスを示した。GFAP は、星状細胞に対して陽性であった。患者は、難治性癲癇、局所性癲癇、半身不随及び不特定の脳損傷を示していた。患者の病歴には、脳性麻痺、歩行異常及びうつ病があった。家族歴には、脳癌があった。ライブラリは、腫式子宮摘出術、直腸癌修復、及び両側卵巣摘出術の際に 4 8 歳の白人女性より採取した子宮内腺組織から単離した RNA を用いて作製された。病理学的には、慢性的子宮頸管炎を示し、子宮内腺は増殖性が弱かった。子宮、卵管、卵巣、及び腹膜よりの試料は、右卵巣及び腹膜表面を局所的に伴う子宮内腺症を示した。関連腫瘍組織の病理学的には単一粘膜下平滑筋腫を示し、ヒアリン型壊死を伴う広範囲なヒアリン変化を示した。左卵巣は、黄体嚢胞を含んだ。病歴には高脂血症及び脳膜炎が有った。家族歴には、良性高血圧、高脂血症、心房性細動、アテローム性冠動脈疾患、及び 2 型糖尿病があった。ライブラリは、年齢も性別もばらばらである複数の個人の臍帯血液から得た単核細胞から単離した RNA を用いて作製した。細胞は、G-CSF を用いて処理した。ライブラリは、ある男性から採取した陰茎右海綿体組織から単離した RNA を用いて作製した。ライブラリは、生後 4 ヶ月の白人男児の全胸腺摘出及び低体温法を用いた房室弁管欠陥の開心修復の際に胸腺組織から単離した RNA を用いて作製した。患者には、先天性心臓奇形及びうっ血性心不全、ダウン症が見られた。既往症には早産があり、異常甲狀腺機能テスト及び左右血管心臓造形法を受けていた。

【表 27】

表4-6

アミノ酸配列番号	ライブラリ	ライブラリの説明
79	HNT2AZS07	ライブラリは、0.35 マイクロモルの AZ で3日間処理された (委任 (committed) ニューロン前駆物質特性を示すヒト奇形腫由来の) hNT2 細胞株より単離された RNA を用いて作成された。サブトラクションのためのハイブリダイゼーションプロトコルは、未処理の hNT2 細胞より同時に構築されたライブラリを由来とした。AZ 処理ライブラリよりの 3.08M のクロロソールは、未処理ライブラリよりの 3.04M クロロソールとの 3 ラウンドのサブトラクティブハイブリダイゼーションに従った。サブトラクティブハイブリダイゼーション条件は、Swaroop ら (NAR (1991) 19: 1954) 及び Bonaldo ら (Genome Research (1996) 6: 791) の方法を基とした。
80	KIDNNT26	ライブラリは、53 歳の白人女性から尿管切除の際に採取した左腎臓髓質及び皮質組織から単離した RNA を用いて作製した。関連腫瘍組織の病理学的には、腎臓の下側極に關与するグレード 2 の腎細胞癌を示した。患者の病歴には、高脂質血症、不整脈、子宮出血、脳血管障害、及びアテローム性冠動脈疾患が含まれる。家族歴には、脳血管障害、アテローム硬化型冠動脈疾患があった。
81	LYMBTX01	ライブラリは、53 歳の女性より摘出した、慢性骨髄白血病の前駆細胞に由来する処理 K-562 細胞株より単離した RNA を用いて作製された。細胞は、13 日間 1 マイクロモルの 9cis レチノイン酸 (RA) で処理された。
82	KIDNNT32	ライブラリは、頭蓋内出血及び脳血管発作で死亡した 49 歳の白人男性より摘出した腎臓組織より単離した RNA を用いて作製された。患者の病歴には喫煙があった。
83	TONSD101	ライブラリは、6 歳の白人男児のアデノイド口蓋扁桃摘出術の際に口蓋扁桃組織から単離した RNA を用いて作製した。病理学的には、口蓋扁桃のリンパ組織過形成を示していた。家族歴には、祖父の甲狀腺機能減退症、同胞の良性の皮膚新生物が含まれていた。
84	TYMNT08	ライブラリは、ある白人男性 (40~50 歳) から採取したアネルギー性アロジェニック T リンパ球組織から単離した RNA を用いて作製した。この細胞は、OKT3 mAb (1 µg/ml) の OKT3 でコートした組織培養フラスコ及び 5% のヒト血清の存在下で 3 日間インキュベートした。

【表 28】

表5-1

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

【表29】

表5-2

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

【配列表】

SEQUENCE LISTING

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

<120> HUMAN TRANSFERASE MOLECULES

<130> PF-0753 PCT

<140> To Be Assigned
<141> Herewith

<150> 60/163,595
(151) 1999-11-04

<160> 84
<170> PERL Program

<210> 1
<211> 261
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 016233CD1

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

215
 Gln Asp Ile Leu Asn Gly Gly Pro Ser Lys Arg Gln Thr Asn Gly 220 225
 230 235 240
 Cys Leu Asn Gly Tyr Thr Pro Ser Arg Lys Arg Gln Ala Ser Glu 250 255
 245
 Ser Ser Ser Arg Pro His 260
 260

<210> 2
 <211> 197
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 078336CD1

<400> 2
 Met Phe Tyr Leu Val Val Phe Leu Asn Ser Gly Asp Ile Gln Glu
 1 5 10 15
 Leu Tyr Asp Thr Thr Leu Ala Leu Gly His Ala Ala Ala Phe Ser
 20 25 30
 Asp Asp Cys Asp Leu Pro Ser Ala Gln Asp Ile Asn Arg Leu Val
 35 40 45
 Gly Leu Gln Asn Thr Tyr Met Gly Tyr Leu Asp Tyr Arg Lys Lys
 50 55 60
 Ala Ile Lys Asp Leu Gly Ile Ser Pro Ser Thr Cys Ser Phe Asn
 65 70 75
 Pro Gly Val Ile Val Ala Asn Met Thr Glu Trp Lys His Gln Arg
 80 85 90
 Ile Thr Lys Gln Leu Glu Lys Trp Met Gln Lys Asn Val Glu Glu
 95 100 105
 Asn Leu Tyr Ser Ser Ser Leu Gly Gly Gly Val Ala Thr Ser Pro
 110 115 120
 Met Leu Ile Val Phe His Gly Lys Tyr Ser Thr Ile Asn Pro Leu
 125 130 135
 Trp His Ile Arg His Leu Gly Trp Asn Pro Asp Ala Arg Tyr Ser
 140 145 150
 Glu His Phe Leu Gln Glu Ala Lys Leu Leu His Trp Asn Gly Arg
 155 160 165
 His Lys Pro Trp Asp Phe Pro Ser Val His Asn Asp Leu Trp Glu
 170 175 180
 Ser Trp Phe Val Pro Asp Pro Ala Gly Ile Phe Lys Leu Asn His
 185 190 195
 His Ser

<210> 3
 <211> 378
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 130117CD1

<400> 3
 Met Asp Leu Ala Gly Leu Leu Lys Ser Gln Phe Leu Cys His Leu
 1 5 10 15
 Val Phe Cys Tyr Val Phe Ile Ala Ser Gly Leu Ile Ile Asn Thr
 20 25 30
 Ile Gln Leu Phe Thr Leu Leu Leu Trp Pro Ile Asn Lys Gln Leu
 35 40 45
 Phe Arg Lys Ile Asn Cys Arg Leu Ser Tyr Cys Ile Ser Ser Gln
 50 55 60
 Leu Val Met Leu Leu Glu Trp Trp Ser Gly Thr Glu Cys Thr Ile
 65 70 75

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

<210> 4
 <211> 285
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 267495CD1

<400> 4
 Met Leu Tyr Leu Ile Gly Leu Gly Leu Gly Asp Ala Lys Asp Ile
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Gly Leu Glu Val Val Arg Arg Cys Ser Arg Val Tyr
 20 25 30
 Leu Glu Ala Tyr Thr Ser Val Leu Thr Val Gly Lys Glu Ala Leu
 35 40 45
 Glu Glu Phe Tyr Gly Arg Lys Leu Val Val Ala Asp Arg Glu Glu
 50 55 60
 Val Glu Gln Glu Ala Asp Asn Ile Leu Lys Asp Ala Asp Ile Ser
 65 70 75
 Asp Val Ala Phe Leu Val Val Gly Asp Pro Phe Gly Ala Thr Thr
 80 85 90
 His Ser Asp Leu Val Leu Arg Ala Thr Lys Leu Gly Ile Pro Tyr
 95 100 105

```

Arg Val Ile His Asn Ala Ser Ile Met Asn Ala Val Gly Cys Cys
      110      115
Gly Leu Gln Leu Tyr Lys Phe Gly Glu Thr Val Ser Ile Val Phe
      125      130
Trp Thr Asp Thr Trp Arg Pro Glu Ser Phe Phe Asp Lys Val Lys
      140      145
Lys Asn Arg Gln Asn Gly Met His Thr Leu Cys Leu Leu Asp Ile
      155      160
Lys Val Lys Glu Gln Ser Leu Glu Asn Leu Ile Lys Gly Arg Lys
      170      175
Ile Tyr Glu Pro Pro Arg Tyr Met Ser Val Asn Gln Ala Ala Gln
      185      190
Gln Leu Leu Glu Ile Val Gln Asn Gln Arg Ile Arg Gly Glu Glu
      200      205
Pro Ala Val Thr Glu Glu Thr Leu Cys Val Gly Leu Ala Arg Val
      215      220
Gly Ala Asp Asp Gln Lys Ile Ala Ala Gly Thr Leu Arg Gln Met
      230      235
Cys Thr Val Asp Leu Gly Glu Pro Leu His Ser Leu Ile Ile Thr
      245      250
Gly Gly Ser Ile His Pro Met Glu Met Glu Met Leu Ser Leu Phe
      260      265
Ser Ile Pro Glu Asn Ser Ser Glu Ser Gln Ser Ile Asn Gly Leu
      275      280

```

```

<210> 5
<211> 301
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 410533CD1

```

```

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

```

```

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

```

```

<210> 6
<211> 253
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 852708CD1

```

```

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

```

```

<210> 7
<211> 390
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 972944CD1

```

```

<400> 7

```

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

<210> 8
 <211> 373
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 997730CD1

<400> 8
 Met Leu Ile Pro Phe Ser Met Lys Asn Cys Phe Gln Leu Leu Cys
 1 5 10 15
 Asn Cys Gln Val Pro Ala Ala Gly Phe Lys Lys Thr Val Lys Asn

20
 Gly Leu Ile Leu Gln Ser Ile Ser Asn Asp Val Tyr Gln Asn Leu 30
 35
 Ala Val Glu Asp Trp Ile His Asp His Met Asn Leu Glu Gly Lys 45
 50
 Pro Ile Leu Phe Phe Trp Gln Asn Ser Pro Ser Val Val Ile Gly 60
 65
 Arg His Gln Asn Pro Trp Gln Glu Cys Asn Leu Asn Leu Met Arg 75
 80
 Glu Glu Gly Ile Lys Leu Ala Arg Arg Arg Ser Gly Gly Gly Thr 90
 95
 Val Tyr His Asp Met Gly Asn Ile Asn Leu Thr Phe Phe Thr Thr 105
 110
 Lys Lys Lys Tyr Asp Arg Met Glu Asn Leu Lys Leu Ile Val Arg 120
 125
 Ala Leu Asn Ala Val Gln Pro Gln Leu Asp Val Gln Ala Thr Lys 135
 140
 Arg Phe Asp Leu Leu Leu Asp Gly Gln Phe Lys Ile Ser Gly Thr 150
 155
 Ala Ser Lys Ile Gly Arg Thr Thr Ala Tyr His His Cys Thr Leu 165
 170
 Leu Cys Ser Thr Asp Gly Thr Phe Leu Ser Ser Leu Leu Lys Ser 180
 185
 Pro Tyr Gln Gly Ile Arg Ser Asn Ala Thr Ala Ser Ile Pro Ser 195
 200
 Leu Val Lys Asn Leu Leu Glu Lys Asp Pro Thr Leu Thr Cys Glu 210
 215
 Val Leu Met Asn Ala Val Ala Thr Glu Tyr Ala Ala Tyr His Gln 225
 230
 Ile Asp Asn His Ile His Leu Ile Asn Pro Thr Asp Glu Thr Leu 240
 245
 Phe Pro Gly Ile Asn Ser Lys Ala Lys Glu Leu Gln Thr Trp Glu 255
 260
 Trp Ile Tyr Gly Lys Thr Pro Lys Phe Ser Ile Asn Thr Ser Phe 270
 275
 His Val Leu Tyr Glu Gln Ser His Leu Glu Ile Lys Val Phe Ile 285
 290
 Asp Ile Lys Asn Gly Arg Ile Glu Ile Cys Asn Ile Glu Ala Pro 300
 305
 Asp His Trp Leu Pro Leu Glu Ile Arg Asp Lys Leu Asn Ser Ser 315
 320
 Leu Ile Gly Ser Lys Phe Cys Pro Thr Glu Thr Thr Met Leu Thr 330
 335
 Asn Ile Leu Leu Arg Thr Cys Pro Gln Asp His Lys Leu Asn Ser 345
 350
 Lys Trp Asn Ile Leu Cys Glu Lys Ile Lys Gly Ile Met 360
 365
 370

<210> 9
 <211> 371
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1285944CD1

<400> 9
 Met Ser Phe Arg Lys Val Asn Ile Ile Ile Leu Val Leu Ala Val 15
 1 5 10
 Ala Leu Phe Leu Leu Val Leu His His Asn Phe Leu Ser Leu Ser 30
 20 25
 Ser Leu Leu Arg Asn Glu Val Thr Asp Ser Gly Ile Val Gly Pro 45
 35 40
 Gln Pro Ile Asp Phe Val Pro Asn Ala Leu Arg His Ala Val Asp 60
 50 55
 Gly Arg Gln Glu Glu Ile Pro Val Val Ile Ala Ala Ser Glu Asp

```

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

```

<210> 10
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1293207CD1

```

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

```

Lys Phe Trp 110 115 120

 <210> 11
 <211> 85
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1308125CD1

 <400> 11
 Met Ser Ser Ser Arg Met Glu Gly Lys Ala Lys Tyr Ile Leu Pro
 1 5 10 15
 Thr Glu Thr Ile Tyr Val Gly Glu Met Lys Asp Gly Met Phe His
 20 25 30
 Gly Glu Gly Thr Leu Tyr Phe Pro Ser Gly Ser Gln Tyr Asp Ala
 35 40 45
 Ile Trp Glu Asn Gly Leu Ala Ile Lys Val Trp Leu Asn Ser Pro
 50 55 60
 Ile Trp Thr His Leu Glu Lys Ser Pro Arg Ala Ile Thr Ile Val
 65 70 75
 Glu Thr Ala Ser Ile Thr Gln Ser Arg Gly
 80 85

 <210> 12
 <211> 184
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1439670CD1

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

<210> 13
 <211> 169
 <212> PRT .

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1444281CD1

<400> 13

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

<210> 14

<211> 357

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1450140CD1

<400> 14

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

```

185
Thr Gln Ile Met Arg Thr Gly Gln Asn Thr Trp Glu Ser Lys Asn 190
200 205 210
Ile Leu Ala Val Ser Phe Ala Pro Leu Val Gln Pro Ser Lys Asn 215
220 225
Asp Asn Gly Lys Pro Asp Ser Val Gly Leu Pro Pro Cys Ala Val 230
235 240
Arg Asn Leu Gln Asp Leu Ala Arg Ile Tyr Ile Arg Arg Thr Leu 245
250 255
Arg Asn Phe Ile Asn Asp Glu Met Gln Ala Lys Gly Ile Pro Gln 260
265 270
Arg Ala Pro Pro Lys Arg Lys Arg Lys Arg Val Lys Gln Arg Ile 275
280 285
Asn Thr Tyr Val Phe Val Gly Asn Gln Leu Ile Pro Gln Pro Leu 290
295 300
Asp Ser Glu Glu Asp Glu Lys Met Glu Glu Asp Ile Lys Glu Glu 305
310 315
Glu Glu Lys Asp His Asn Glu Ala Met Lys Pro Glu Glu Pro Pro 320
325 330
Gln Asn Leu Leu Arg Glu Lys Ile Met Lys Leu Pro Leu Pro Glu 335
340 345
Ser Leu Lys Ala Tyr Leu Thr Tyr Phe Arg Asp Lys
350 355

```

```

<210> 15
<211> 100
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1604828CD1

```

```

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

```

```

<210> 16
<211> 199
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1644023CD1

```

```

<400> 16
Met Lys Thr Phe Ile Ile Gly Ile Ser Gly Val Thr Asn Ser Gly
1 5 10 15
Lys Thr Thr Leu Ala Lys Asn Leu Gln Lys His Leu Pro Asn Cys
20 25 30
Ser Val Ile Ser Gln Asp Asp Phe Phe Lys Pro Glu Ser Glu Ile
35 40 45
Glu Thr Asp Lys Asn Gly Phe Leu Gln Tyr Asp Val Leu Glu Ala
50 55 60

```

Leu Asn Met Glu Lys Met Met Ser Ala Ile Ser Cys Trp Met Glu
65 70 75
Ser Ala Arg His Ser Val Val Ser Thr Asp Gln Glu Ser Ala Glu
80 85 90
Glu Ile Pro Ile Leu Ile Ile Glu Gly Phe Leu Leu Phe Asn Tyr
95 100 105
Lys Pro Leu Asp Thr Ile Trp Asn Arg Ser Tyr Phe Leu Thr Ile
110 115 120
Pro Tyr Glu Glu Cys Lys Arg Arg Arg Ser Thr Arg Val Tyr Gln
125 130 135
Pro Pro Asp Ser Pro Gly Tyr Phe Asp Gly His Val Trp Pro Met
140 145 150
Tyr Leu Lys Tyr Arg Gln Glu Met Gln Asp Ile Thr Trp Glu Val
155 160 165
Val Tyr Leu Asp Gly Thr Lys Ser Glu Glu Asp Leu Phe Leu Gln
170 175 180
Val Tyr Glu Asp Leu Ile Gln Glu Leu Ala Lys Gln Lys Cys Leu
185 190 195
Gln Val Thr Ala

<210> 17
<211> 244
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1723402CD1

<400> 17
Met Glu Leu Thr Ile Phe Ile Leu Arg Leu Ala Ile Tyr Ile Leu
1 5 10 15
Thr Phe Pro Leu Tyr Leu Leu Asn Phe Leu Gly Leu Trp Ser Trp
20 25 30
Ile Cys Lys Lys Trp Phe Pro Tyr Phe Leu Val Arg Phe Thr Val
35 40 45
Ile Tyr Asn Glu Gln Met Ala Ser Lys Lys Arg Glu Leu Phe Ser
50 55 60
Asn Leu Gln Glu Phe Ala Gly Pro Ser Gly Lys Leu Ser Leu Leu
65 70 75
Glu Val Gly Cys Gly Thr Gly Ala Asn Phe Lys Phe Tyr Pro Pro
80 85 90
Gly Cys Arg Val Thr Cys Ile Asp Pro Asn Pro Asn Phe Glu Lys
95 100 105
Phe Leu Ile Lys Ser Ile Ala Glu Asn Arg His Leu Gln Phe Glu
110 115 120
Arg Phe Val Val Ala Ala Gly Glu Asn Met His Gln Val Ala Asp
125 130 135
Gly Ser Val Asp Val Val Val Cys Thr Leu Val Leu Cys Ser Val
140 145 150
Lys Asn Gln Glu Arg Ile Leu Arg Glu Val Cys Arg Val Leu Arg
155 160 165
Pro Gly Gly Ala Phe Tyr Phe Met Glu His Val Ala Ala Glu Cys
170 175 180
Ser Thr Trp Asn Tyr Phe Trp Gln Gln Val Leu Asp Pro Ala Trp
185 190 195
His Leu Leu Phe Asp Gly Cys Asn Leu Thr Arg Glu Ser Trp Lys
200 205 210
Ala Leu Glu Arg Ala Ser Phe Ser Lys Leu Lys Leu Gln His Ile
215 220 225
Gln Ala Pro Leu Ser Trp Glu Leu Val Arg Pro His Ile Tyr Gly
230 235 240
Tyr Ala Val Lys

<210> 18

<211> 358
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1740585CD1

<400> 18
 Met Lys Thr Ala Glu Asn Ile Arg Gly Thr Gly Ser Asp Gly Pro
 1 5 10 15
 Arg Lys Arg Gly Leu Cys Val Leu Cys Gly Leu Pro Ala Ala Gly
 20 25 30
 Lys Ser Thr Phe Ala Arg Ala Leu Ala His Arg Leu Gln Gln Glu
 35 40 45
 Gln Gly Trp Ala Ile Gly Val Val Ala Tyr Asp Asp Val Met Pro
 50 55 60
 Asp Ala Phe Leu Ala Gly Ala Arg Ala Arg Pro Ala Pro Ser Gln
 65 70 75
 Trp Lys Leu Leu Arg Gln Glu Leu Leu Lys Tyr Leu Glu Tyr Phe
 80 85 90
 Leu Met Ala Val Ile Asn Gly Cys Gln Met Ser Val Pro Pro Asn
 95 100 105
 Arg Thr Glu Ala Met Trp Glu Asp Phe Ile Thr Cys Leu Lys Asp
 110 115 120
 Gln Asp Leu Ile Phe Ser Ala Ala Phe Glu Ala Gln Ser Cys Tyr
 125 130 135
 Leu Leu Thr Lys Thr Ala Val Ser Arg Pro Leu Phe Leu Val Leu
 140 145 150
 Asp Asp Asn Phe Tyr Tyr Gln Ser Met Arg Tyr Glu Val Tyr Gln
 155 160 165
 Leu Ala Arg Lys Tyr Ser Leu Gly Phe Cys Gln Leu Phe Leu Asp
 170 175 180
 Cys Pro Leu Glu Thr Cys Leu Gln Arg Asn Gly Gln Arg Pro Gln
 185 190 195
 Ala Leu Pro Pro Glu Thr Ile His Leu Met Arg Arg Lys Leu Glu
 200 205 210
 Lys Pro Asn Pro Glu Lys Asn Ala Trp Glu His Asn Ser Leu Thr
 215 220 225
 Ile Pro Ser Pro Ala Cys Ala Ser Glu Ala Ser Leu Glu Val Thr
 230 235 240
 Asp Leu Leu Leu Thr Ala Leu Glu Asn Pro Val Lys Tyr Ala Glu
 245 250 255
 Asp Asn Met Glu Gln Lys Asp Thr Asp Arg Ile Ile Cys Ser Thr
 260 265 270
 Asn Ile Leu His Lys Thr Asp Gln Thr Leu Arg Arg Ile Val Ser
 275 280 285
 Gln Thr Met Lys Glu Ala Lys Asp Glu Gln Val Leu Pro His Asn
 290 295 300
 Leu Lys Leu Leu Ala Glu Glu Leu Asn Lys Leu Lys Ala Glu Phe
 305 310 315
 Leu Glu Asp Leu Lys Gln Gly Asn Lys Lys Tyr Leu Cys Phe Gln
 320 325 330
 Gln Thr Ile Asp Ile Pro Asp Val Ile Ser Phe Phe His Tyr Glu
 335 340 345
 Lys Asp Asn Ile Val Gln Lys Tyr Phe Ser Lys Gln His
 350 355

<210> 19
 <211> 302
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1810925CD1

<400> 19
 Met Ile Leu Leu Asn Asn Ser His Lys Leu Leu Ala Leu Tyr Lys
 1 5 10 15
 Ser Leu Ala Arg Ser Ile Pro Glu Ser Leu Lys Val Tyr Gly Ser
 20 25 30
 Val Tyr His Ile Asn His Gly Asn Pro Phe Asn Met Glu Val Leu
 35 40 45
 Val Asp Ser Trp Pro Glu Tyr Gln Met Val Ile Ile Arg Pro Gln
 50 55 60
 Lys Gln Glu Met Thr Asp Asp Met Asp Ser Tyr Thr Asn Val Tyr
 65 70 75
 Arg Met Phe Ser Lys Glu Pro Gln Lys Ser Glu Glu Val Leu Lys
 80 85 90
 Asn Cys Glu Ile Val Asn Trp Lys Gln Arg Leu Gln Ile Gln Gly
 95 100 105
 Leu Gln Glu Ser Leu Gly Glu Gly Ile Arg Val Ala Thr Phe Ser
 110 115 120
 Lys Ser Val Lys Val Glu His Ser Arg Ala Leu Leu Leu Val Thr
 125 130 135
 Glu Asp Ile Leu Lys Leu Asn Ala Ser Ser Lys Ser Lys Leu Gly
 140 145 150
 Ser Trp Ala Glu Thr Gly His Pro Asp Asp Glu Phe Glu Ser Glu
 155 160 165
 Thr Pro Asn Phe Lys Tyr Ala Gln Leu Asp Val Ser Tyr Ser Gly
 170 175 180
 Leu Val Asn Asp Asn Trp Lys Arg Gly Lys Asn Glu Arg Ser Leu
 185 190 195
 His Tyr Ile Lys Arg Cys Ile Glu Asp Leu Pro Ala Ala Cys Met
 200 205 210
 Leu Gly Pro Glu Gly Val Pro Val Ser Trp Val Thr Met Asp Pro
 215 220 225
 Ser Cys Glu Val Gly Met Ala Tyr Ser Met Glu Lys Tyr Arg Arg
 230 235 240
 Thr Gly Asn Met Ala Arg Val Met Val Arg Tyr Met Lys Tyr Leu
 245 250 255
 Arg Gln Lys Asn Ile Pro Phe Tyr Ile Ser Val Leu Glu Glu Asn
 260 265 270
 Glu Asp Ser Arg Arg Phe Val Gly Gln Phe Gly Phe Phe Glu Ala
 275 280 285
 Ser Cys Glu Trp His Gln Trp Thr Cys Tyr Pro Gln Asn Leu Val
 290 295 300
 Pro Phe

<210> 20
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1915064CD1

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

95
 Glu Ala Glu Phe Tyr Asp Lys Gln Leu Lys Val Leu Leu Ser Gly 100
 110 115 120
 Ala Thr Phe Leu Val Thr Phe Gly Asn Ser Glu Lys Pro Glu Thr 125
 130 135
 Met Thr Cys Arg Leu Ser Asn Asn Gln Arg Tyr Leu Phe Leu Asp 140
 145 150
 Gly Asp Ser His Tyr Glu Ile Glu Ile Val His Ile Ser Thr Val 155
 160 165
 Gln Ile Leu Thr Glu Gly Phe Pro Pro Gly Gly Gly Asn Ala Arg 170
 175 180
 Ala Thr Gly Met Phe Leu Gln Tyr Thr Val Pro Gly Thr Glu Gly 185
 190 195
 Val Thr Gln Leu Lys Leu Thr Val Val Glu Asp Val Thr Val Gly 200
 205 210
 Arg Arg Gln Ala Val Ala Trp Leu Val Ala Met His Lys Ala Ala 215
 220 225
 Lys Leu Leu Tyr Glu Ser Arg Asp Gln 230

<210> 21
 <211> 403
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2185608CD1

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

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

<210> 22
 <211> 487
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2228862CD1

<400>	22																
Met	Arg	Arg	Gly	5	Glu	Arg	Arg	Asp	Ala	10	Gly	Arg	Pro	Arg	Pro	Glu	15
				20						25							30
Ser	Pro	Val	Pro	35	Ala	Gly	Arg	Ala	Ser	40	Leu	Glu	Glu	Pro	Pro	Asp	45
Gly	Pro	Ser	Ala	50	Gly	Gln	Ala	Thr	Gly	55	Pro	Gly	Glu	Gly	Arg	Arg	60
Ser	Thr	Glu	Ser	65	Glu	Val	Tyr	Asp	Asp	70	Gly	Thr	Asn	Thr	Phe	Phe	75
Trp	Arg	Ala	His	80	Thr	Leu	Thr	Val	Leu	85	Phe	Ile	Leu	Thr	Cys	Thr	90
Leu	Gly	Tyr	Val	95	Thr	Leu	Leu	Glu	Glu	100	Thr	Pro	Gln	Asp	Thr	Ala	105
Tyr	Asn	Thr	Lys	110	Arg	Gly	Ile	Val	Ala	115	Ser	Ile	Leu	Val	Phe	Leu	120
Cys	Phe	Gly	Val	125	Thr	Gln	Ala	Lys	Asp	130	Gly	Pro	Phe	Ser	Arg	Pro	135
His	Pro	Ala	Tyr	140	Trp	Arg	Phe	Trp	Leu	145	Cys	Val	Ser	Val	Val	Tyr	150
Glu	Leu	Phe	Leu	155	Ile	Phe	Ile	Leu	Phe	160	Gln	Thr	Val	Gln	Asp	Gly	165
Arg	Gln	Phe	Leu	170	Lys	Tyr	Val	Asp	Pro	175	Lys	Leu	Gly	Val	Pro	Leu	180
Pro	Glu	Arg	Asp	185	Tyr	Gly	Gly	Asn	Cys	190	Leu	Ile	Tyr	Asp	Pro	Asp	195
Asn	Glu	Thr	Asp	200	Pro	Phe	His	Asn	Ile	205	Trp	Asp	Lys	Leu	Asp	Gly	210
Phe	Val	Pro	Ala	215	His	Phe	Leu	Gly	Trp	220	Tyr	Leu	Lys	Thr	Leu	Met	225
Ile	Arg	Asp	Trp	230	Trp	Met	Cys	Met	Ile	235	Ile	Ser	Val	Met	Phe	Glu	240
Phe	Leu	Glu	Tyr	245	Ser	Leu	Glu	His	Gln	250	Leu	Pro	Asn	Phe	Ser	Glu	255
Cys	Trp	Trp	Asp	260	His	Trp	Ile	Met	Asp	265	Val	Leu	Val	Cys	Asn	Gly	270
Leu	Gly	Ile	Tyr	275	Cys	Gly	Met	Lys	Thr	280	Leu	Glu	Trp	Leu	Ser	Leu	285
Lys	Thr	Tyr	Lys	285	Trp	Gln	Gly	Leu	Trp	290	Asn	Ile	Pro	Thr	Tyr	Lys	295
Gly	Lys	Met	Lys	300	Arg	Ile	Ala	Phe	Gln	305	Phe	Thr	Pro	Tyr	Ser	Trp	310

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

<210> 23
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2235577CD1

<400> 23
 Met Asn Asp Met Met Ser Leu Gly Ile His Arg Val Trp Lys Asp 15
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Trp Lys Met His Pro Leu Pro Gly Thr Gln Leu Leu 30
 20 25 30
 Asp Val Ala Gly Gly Thr Gly Asp Ile Ala Phe Arg Phe Leu Asn 45
 35 40 45
 Tyr Val Gln Ser Gln His Gln Arg Lys Gln Lys Arg Gln Leu Arg 60
 50 55 60
 Ala Gln Gln Asn Leu Ser Trp Glu Glu Ile Ala Lys Glu Tyr Gln 75
 65 70 75
 Asn Glu Glu Asp Ser Leu Gly Gly Ser Arg Val Val Val Cys Asp 90
 80 85 90
 Ile Asn Lys Glu Met Leu Lys Val Gly Lys Gln Lys Ala Leu Ala 105
 95 100 105
 Gln Gly Tyr Arg Ala Gly Leu Ala Trp Val Leu Gly Asp Ala Glu 120
 110 115 120
 Glu Leu Pro Phe Asp Asp Asp Lys Phe Asp Ile Tyr Thr Ile Ala 135
 125 130 135
 Phe Gly Ile Arg Asn Val Thr His Ile Asp Gln Ala Leu Gln Glu 150
 140 145 150
 Ala His Arg Val Leu Lys Pro Gly Gly Arg Phe Leu Cys Leu Glu 165
 155 160 165
 Phe Ser Gln Val Asn Asn Pro Leu Ile Ser Arg Leu Tyr Asp Leu 180
 170 175 180
 Tyr Ser Phe Gln Val Ile Pro Val Leu Gly Glu Val Ile Ala Gly 195
 185 190 195
 Asp Trp Lys Ser Tyr Gln Tyr Leu Val Glu Ser Ile Arg Arg Phe 210
 200 205 210
 Pro Ser Gln Glu Glu Phe Lys Asp Met Ile Glu Asp Ala Gly Phe

His Lys Val Thr Tyr Glu Ser Leu Thr Ser Gly Ile Val Ala Ile 225
 230 235 240
 His Ser Gly Phe Lys Leu 245

<210> 24
 <211> 410
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2271680CD1

<400> 24
 Met Trp Ser Gly Arg Lys Leu Gly Ser Ser Gly Gly Trp Phe Leu
 1 5 10 15
 Arg Val Leu Gly Pro Gly Gly Cys Asn Thr Lys Ala Ala Arg Pro
 20 25 30
 Leu Ile Ser Ser Ala Val Tyr Val Lys Asn Gln Leu Ser Gly Thr
 35 40 45
 Leu Gln Ile Lys Pro Gly Val Phe Asn Glu Tyr Arg Thr Ile Trp
 50 55 60
 Phe Lys Ser Tyr Arg Thr Ile Phe Ser Cys Leu Asn Arg Ile Lys
 65 70 75
 Ser Phe Arg Trp Ser Phe Thr Ser Val Ala Gln Ala Gly Val Gln
 80 85 90
 Trp Cys Asp Leu Gly Ser Leu Gln Pro Pro Pro Gly Phe Lys
 95 100 105
 Arg Phe Ser Cys Leu Ser Leu Leu Ser His Trp Asp Tyr Arg Tyr
 110 115 120
 Pro Trp Ala Arg Leu Tyr Ser Thr Ser Gln Thr Thr Val Asp Ser
 125 130 135
 Gly Glu Val Lys Thr Phe Leu Ala Leu Ala His Lys Trp Trp Asp
 140 145 150
 Glu Gln Gly Val Tyr Ala Pro Leu His Ser Met Asn Asp Leu Arg
 155 160 165
 Val Pro Phe Ile Arg Asp Asn Leu Leu Lys Thr Ile Pro Asn His
 170 175 180
 Gln Pro Gly Lys Pro Leu Leu Gly Met Lys Ile Leu Asp Val Gly
 185 190 195
 Cys Gly Gly Gly Leu Leu Thr Glu Pro Leu Gly Arg Leu Gly Ala
 200 205 210
 Ser Val Ile Gly Ile Asp Pro Val Asp Glu Asn Ile Lys Thr Ala
 215 220 225
 Gln Cys His Lys Ser Phe Asp Pro Val Leu Asp Lys Arg Ile Glu
 230 235 240
 Tyr Arg Val Cys Ser Leu Glu Glu Ile Val Glu Glu Thr Ala Glu
 245 250 255
 Thr Phe Asp Ala Val Val Ala Ser Glu Val Val Glu His Val Ile
 260 265 270
 Asp Leu Glu Thr Phe Leu Gln Cys Cys Cys Gln Val Leu Lys Pro
 275 280 285
 Gly Gly Ser Leu Phe Ile Thr Thr Ile Asn Lys Thr Gln Leu Ser
 290 295 300
 Tyr Ala Leu Gly Ile Val Phe Ser Glu Gln Ile Ala Gly Ile Val
 305 310 315
 Pro Lys Gly Thr His Thr Trp Glu Lys Phe Val Ser Pro Glu Thr
 320 325 330
 Leu Glu Ser Ile Leu Glu Ser Asn Gly Leu Ser Val Gln Thr Val
 335 340 345
 Val Gly Met Leu Tyr Asn Pro Phe Ser Gly Tyr Trp His Trp Ser
 350 355 360
 Glu Asn Thr Ser Leu Asn Tyr Ala Ala His Ala Val Lys Ser Arg
 365 370 375
 Val Gln Glu His Pro Ala Ser Ala Glu Phe Val Leu Lys Gly Glu

Thr Glu Glu Leu Gln Ala Asn Ala Cys Thr Asn Pro Ala Val His
 380 385 390
 395 400 405
 Glu Lys Leu Lys Lys
 410

<210> 25
 <211> 253
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2325603CD1

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

<210> 26
 <211> 303
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2356055CD1

<400> 26
 Met Lys Gly Gly Phe Thr Gly Gly Asp Glu Tyr Gln Lys His Phe
 1 5 10 15
 Leu Pro Arg Asp Tyr Leu Ala Thr Tyr Tyr Ser Phe Asn Gly Ser
 20 25 30
 Pro Ser Pro Glu Ala Glu Met Leu Lys Phe Asn Leu Glu Cys Leu
 35 40 45

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

<210> 27
 <211> 307
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2448909CD1

<400> 27
 Met Gln Lys Gly Lys Gly Arg Thr Ser Arg Ile Arg Arg Arg Lys
 1 5 10 15
 Leu Cys Gly Ser Ser Glu Ser Arg Gly Val Asn Glu Ser His Lys
 20 25 30
 Ser Glu Phe Ile Glu Leu Arg Lys Trp Leu Lys Ala Arg Lys Phe
 35 40 45
 Gln Asp Ser Asn Leu Ala Pro Ala Cys Phe Pro Gly Thr Gly Arg
 50 55 60
 Gly Leu Met Ser Gln Thr Ser Leu Gln Glu Gly Gln Met Ile Ile
 65 70 75
 Ser Leu Pro Glu Ser Cys Leu Leu Thr Thr Asp Thr Val Ile Arg
 80 85 90
 Ser Tyr Leu Gly Ala Tyr Ile Thr Lys Trp Lys Pro Pro Pro Ser
 95 100 105
 Pro Leu Leu Ala Leu Cys Thr Phe Leu Val Ser Glu Lys His Ala
 110 115 120
 Gly His Arg Ser Leu Trp Lys Pro Tyr Leu Glu Ile Leu Pro Lys
 125 130 135
 Ala Tyr Thr Cys Pro Val Cys Leu Glu Pro Glu Val Val Asn Leu
 140 145 150

Leu Pro Lys Ser Leu Lys Ala Lys Ala Glu Glu Gln Arg Ala His
 155 160 165
 Val Gln Glu Phe Phe Ala Ser Ser Arg Asp Phe Phe Ser Ser Leu
 170 175 180
 Gln Pro Leu Phe Ala Glu Ala Val Asp Ser Ile Phe Ser Tyr Ser
 185 190 195
 Ala Leu Leu Trp Ala Trp Cys Thr Val Asn Thr Arg Ala Val Tyr
 200 205 210
 Leu Arg Pro Arg Gln Arg Glu Cys Leu Ser Ala Glu Pro Asp Thr
 215 220 225
 Cys Ala Leu Ala Pro Tyr Leu Asp Leu Leu Asn His Ser Pro His
 230 235 240
 Val Gln Val Lys Ala Ala Phe Asn Glu Glu Thr His Ser Tyr Glu
 245 250 255
 Ile Arg Thr Thr Ser Arg Trp Arg Lys His Glu Glu Val Phe Ile
 260 265 270
 Cys Tyr Gly Pro His Asp Asn Gln Arg Leu Phe Leu Glu Tyr Gly
 275 280 285
 Phe Val Ser Val His Asn Pro His Ala Cys Val Tyr Val Ser Arg
 290 295 300
 Gly Trp Asn Gln Leu Cys Ser
 305

<210> 28
 <211> 169
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2631212CD1

<400> 28
 Met Lys Gly Ser Arg Ile Glu Leu Gly Asp Val Thr Pro His Asn
 1 5 10 15
 Ile Lys Gln Leu Lys Arg Leu Asn Gln Val Ile Phe Pro Val Ser
 20 25 30
 Tyr Asn Asp Lys Phe Tyr Lys Asp Val Leu Glu Val Gly Glu Leu
 35 40 45
 Ala Lys Leu Ala Tyr Phe Asn Asp Ile Ala Val Gly Ala Val Cys
 50 55 60
 Cys Arg Val Asp His Ser Gln Asn Gln Lys Arg Leu Tyr Ile Met
 65 70 75
 Thr Leu Gly Cys Leu Ala Pro Tyr Arg Arg Leu Gly Ile Gly Thr
 80 85 90
 Lys Met Leu Asn His Val Leu Asn Ile Cys Glu Lys Asp Gly Thr
 95 100 105
 Phe Asp Asn Ile Tyr Leu His Val Gln Ile Ser Asn Glu Ser Ala
 110 115 120
 Ile Asp Phe Tyr Arg Lys Phe Gly Phe Glu Ile Ile Glu Thr Lys
 125 130 135
 Lys Asn Tyr Tyr Lys Arg Ile Glu Pro Ala Asp Ala His Val Leu
 140 145 150
 Gln Lys Asn Leu Lys Val Pro Ser Gly Gln Asn Ala Asp Val Gln
 155 160 165
 Lys Thr Asp Asn

<210> 29
 <211> 389
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2678733CD1

<400> 29
 Met Arg Val Leu Val Arg Arg Cys Trp Gly Pro Pro Leu Ala His
 1 5 10 15
 Gly Ala Arg Arg Gly Arg Pro Ser Pro Gln Trp Arg Ala Leu Ala
 20 25 30
 Arg Leu Gly Trp Glu Asp Cys Arg Asp Ser Arg Val Arg Glu Lys
 35 40 45
 Pro Pro Trp Arg Val Leu Phe Phe Gly Thr Asp Gln Phe Ala Arg
 50 55 60
 Glu Ala Leu Arg Ala Leu His Ala Ala Arg Glu Asn Lys Glu Glu
 65 70 75
 Glu Leu Ile Asp Lys Leu Glu Val Val Thr Met Pro Ser Pro Ser
 80 85 90
 Pro Lys Gly Leu Pro Val Lys Gln Tyr Ala Val Gln Ser Gln Leu
 95 100 105
 Pro Val Tyr Glu Trp Pro Asp Val Gly Ser Gly Glu Tyr Asp Val
 110 115 120
 Gly Val Val Ala Ser Phe Gly Arg Leu Leu Asn Glu Ala Leu Ile
 125 130 135
 Leu Lys Phe Pro Tyr Gly Ile Leu Asn Val His Pro Ser Cys Leu
 140 145 150
 Pro Arg Trp Arg Gly Pro Ala Pro Val Ile His Thr Val Leu His
 155 160 165
 Gly Asp Thr Val Thr Gly Val Thr Ile Met Gln Ile Arg Pro Lys
 170 175 180
 Arg Phe Asp Val Gly Pro Ile Leu Lys Gln Glu Thr Val Pro Val
 185 190 195
 Pro Pro Lys Ser Thr Ala Lys Glu Leu Glu Ala Val Leu Ser Arg
 200 205 210
 Leu Gly Ala Asn Met Leu Ile Ser Val Leu Lys Asn Leu Pro Glu
 215 220 225
 Ser Leu Ser Asn Gly Arg Gln Gln Pro Met Glu Gly Ala Thr Tyr
 230 235 240
 Ala Pro Lys Ile Ser Ala Gly Thr Ser Cys Ile Lys Trp Glu Glu
 245 250 255
 Gln Thr Ser Glu Gln Ile Phe Arg Leu Tyr Arg Ala Ile Gly Asn
 260 265 270
 Ile Ile Pro Leu Gln Thr Leu Trp Met Ala Asn Thr Ile Lys Leu
 275 280 285
 Leu Asp Leu Val Glu Val Asn Ser Ser Val Leu Ala Asp Pro Lys
 290 295 300
 Leu Thr Gly Gln Ala Leu Ile Pro Gly Ser Val Ile Tyr His Lys
 305 310 315
 Gln Ser Gln Ile Leu Leu Val Tyr Cys Lys Asp Gly Trp Ile Gly
 320 325 330
 Val Arg Ser Val Met Leu Lys Lys Ser Leu Thr Ala Thr Asp Phe
 335 340 345
 Tyr Asn Gly Tyr Leu His Pro Trp Tyr Gln Lys Asn Ser Gln Ala
 350 355 360
 Gln Pro Ser Gln Cys Arg Phe Gln Thr Leu Arg Leu Pro Thr Lys
 365 370 375
 Lys Lys Gln Lys Lys Thr Val Ala Met Gln Gln Cys Ile Glu
 380 385

<210> 30
 <211> 600
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 2768571CD1

<400> 30
 Met Arg Ser Cys Leu Trp Arg Cys Arg His Leu Ser Gln Gly Val
 1 5 10 15
 Gln Trp Ser Leu Leu Leu Ala Val Leu Val Phe Phe Leu Phe Ala

				20					25					30
Leu	Pro	Ser	Phe	Ile	Lys	Glu	Pro	Gln	Thr	Lys	Pro	Ser	Arg	His
				35					40					45
Gln	Arg	Thr	Glu	Asn	Ile	Lys	Glu	Arg	Ser	Leu	Gln	Ser	Leu	Ala
				50					55					60
Lys	Pro	Lys	Ser	Gln	Ala	Pro	Thr	Arg	Ala	Arg	Arg	Thr	Thr	Ile
				65					70					75
Tyr	Ala	Glu	Pro	Val	Pro	Glu	Asn	Asn	Ala	Leu	Asn	Thr	Gln	Thr
				80					85					90
Gln	Pro	Lys	Ala	His	Thr	Thr	Gly	Asp	Arg	Gly	Lys	Glu	Ala	Asn
				95					100					105
Gln	Ala	Pro	Pro	Glu	Glu	Gln	Asp	Lys	Val	Pro	His	Thr	Ala	Gln
				110					115					120
Arg	Ala	Ala	Trp	Lys	Ser	Pro	Glu	Lys	Glu	Lys	Thr	Met	Val	Asn
				125					130					135
Thr	Leu	Ser	Pro	Arg	Gly	Gln	Asp	Ala	Gly	Met	Ala	Ser	Gly	Arg
				140					145					150
Thr	Glu	Ala	Gln	Ser	Trp	Lys	Ser	Gln	Asp	Thr	Lys	Thr	Thr	Gln
				155					160					165
Gly	Asn	Gly	Gly	Gln	Thr	Arg	Lys	Leu	Thr	Ala	Ser	Arg	Thr	Val
				170					175					180
Ser	Glu	Lys	His	Gln	Gly	Lys	Ala	Ala	Thr	Thr	Ala	Lys	Thr	Leu
				185					190					195
Ile	Pro	Lys	Ser	Gln	His	Arg	Met	Leu	Ala	Pro	Thr	Gly	Ala	Val
				200					205					210
Ser	Thr	Arg	Thr	Arg	Gln	Lys	Gly	Val	Thr	Thr	Ala	Val	Ile	Pro
				215					220					225
Pro	Lys	Glu	Lys	Lys	Pro	Gln	Ala	Thr	Pro	Pro	Pro	Ala	Pro	Phe
				230					235					240
Gln	Ser	Pro	Thr	Thr	Gln	Arg	Asn	Gln	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Asn
				245					250					255
Phe	Lys	Ser	Glu	Pro	Arg	Trp	Asp	Phe	Glu	Glu	Lys	Tyr	Ser	Phe
				260					265					270
Glu	Ile	Gly	Gly	Leu	Gln	Thr	Thr	Cys	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	Ile
				275					280					285
Lys	Ala	Ser	Lys	Ser	Leu	Trp	Leu	Gln	Lys	Leu	Phe	Leu	Pro	Asn
				290					295					300
Leu	Thr	Leu	Phe	Leu	Asp	Ser	Arg	His	Phe	Asn	Gln	Ser	Glu	Trp
				305					310					315
Asp	Arg	Leu	Glu	His	Phe	Ala	Pro	Pro	Phe	Gly	Phe	Met	Glu	Leu
				320					325					330
Asn	Tyr	Ser	Leu	Val	Gln	Lys	Val	Val	Thr	Arg	Phe	Pro	Pro	Val
				335					340					345
Pro	Gln	Gln	Gln	Leu	Leu	Ala	Ser	Leu	Pro	Pro	Ala	Gly	Ser	Leu
				350					355					360
Arg	Cys	Ile	Thr	Cys	Ala	Val	Val	Gly	Asn	Gly	Gly	Ile	Leu	Asn
				365					370					375
Asn	Ser	His	Met	Gly	Gln	Glu	Ile	Asp	Ser	His	Asp	Tyr	Val	Phe
				380					385					390
Arg	Leu	Ser	Gly	Ala	Leu	Ile	Lys	Gly	Tyr	Glu	Gln	Asp	Val	Gly
				395					400					405
Thr	Arg	Thr	Ser	Phe	Tyr	Gly	Phe	Thr	Ala	Phe	Ser	Leu	Thr	Gln
				410					415					420
Ser	Leu	Leu	Ile	Leu	Gly	Asn	Arg	Gly	Phe	Lys	Asn	Val	Pro	Leu
				425					430					435
Gly	Lys	Asp	Val	Arg	Tyr	Leu	His	Phe	Leu	Glu	Gly	Thr	Arg	Asp
				440					445					450
Tyr	Glu	Trp	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Met	Asn	Gln	Thr	Val	Met	Ser
				455					460					465
Lys	Asn	Leu	Phe	Trp	Phe	Arg	His	Arg	Pro	Gln	Glu	Ala	Phe	Arg
				470					475					480
Glu	Ala	Leu	His	Met	Asp	Arg	Tyr	Leu	Leu	Leu	His	Pro	Asp	Phe
				485					490					495
Leu	Arg	Tyr	Met	Lys	Asn	Arg	Phe	Leu	Arg	Ser	Lys	Thr	Leu	Asp
				500					505					510
Gly	Ala	His	Trp	Arg	Ile	Tyr	Arg	Pro	Thr	Thr	Gly	Ala	Leu	Leu
				515					520					525

Leu Leu Thr Ala Leu Gln Leu Cys Asp Gln Val Ser Ala Tyr Gly
 530 535 540
 Phe Ile Thr Glu Gly His Glu Arg Phe Ser Asp His Tyr Tyr Asp
 545 550 555
 Thr Ser Trp Lys Arg Leu Ile Phe Tyr Ile Asn His Asp Phe Lys
 560 565 570
 Leu Glu Arg Glu Val Trp Lys Arg Leu His Asp Glu Gly Ile Ile
 575 580 585
 Arg Leu Tyr Gln Arg Pro Gly Pro Gly Thr Ala Lys Ala Lys Asn
 590 595 600

<210> 31
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 3189062CD1

<400> 31
 Met Arg Glu Asn Val Val Val Ser Asn Met Glu Arg Glu Ser Gly
 1 5 10 15
 Lys Pro Val Ala Val Val Ala Val Val Thr Glu Pro Trp Phe Thr
 20 25 30
 Gln Arg Tyr Arg Glu Tyr Leu Gln Arg Gln Lys Leu Phe Asp Thr
 35 40 45
 Gln His Arg Val Glu Lys Met Pro Asp Gly Ser Val Ala Leu Pro
 50 55 60
 Val Leu Gly Glu Thr Leu Pro Glu Gln His Leu Gln Glu Leu Arg
 65 70 75
 Asn Arg Val Ala Pro Gly Ser Pro Cys Met Leu Thr Gln Leu Pro
 80 85 90
 Asp Pro Val Pro Ser Lys Arg Ala Gln Gly Cys Ser Pro Ala Gln
 95 100 105
 Lys Leu Cys Leu Glu Val Ser Arg Trp Val Val Gly Arg Gly Val
 110 115 120
 Lys Trp Ser Ala Glu Leu Glu Ala Asp Leu Pro Arg Ser Trp Gln
 125 130 135
 Arg His Gly Asn Leu Leu Leu Ser Glu Asp Cys Phe Gln Ala
 140 145 150
 Lys Gln Trp Lys Asn Leu Gly Pro Glu Leu Trp Glu Thr Val Ala
 155 160 165
 Leu Ala Leu Gly Val Gln Arg Leu Ala Lys Arg Gly Arg Val Ser
 170 175 180
 Pro Asp Gly Thr Arg Thr Pro Ala Val Thr Leu Leu Leu Gly Asp
 185 190 195
 His Gly Trp Val Glu His Val Asp Asn Gly Ile Arg Tyr Lys Phe
 200 205 210
 Asp Val Thr Gln Cys Met Phe Ser Phe Gly Asn Ile Thr Glu Lys
 215 220 225
 Leu Arg Val Ala Ser Leu Ser Cys Ala Gly Glu Val Leu Val Asp
 230 235 240
 Leu Tyr Ala Gly Ile Gly Tyr Phe Thr Leu Pro Phe Leu Val His
 245 250 255
 Ala Gly Ala Ala Phe Val His Ala Cys Glu Trp Asn Pro His Ala
 260 265 270
 Val Val Ala Leu Arg Asn Asn Leu Glu Ile Asn Gly Val Ala Asp
 275 280 285
 Arg Cys Gln Ile His Phe Gly Asp Asn Arg Lys Leu Lys Leu Ser
 290 295 300
 Asn Ile Ala Asp Arg Val Ile Leu Gly Leu Ile Pro Ser Ser Glu
 305 310 315
 Glu Gly Trp Pro Ile Ala Cys Gln Val Leu Arg Gln Asp Ala Gly
 320 325 330
 Gly Ile Leu His Ile His Gln Asn Val Glu Ser Phe Pro Gly Lys

Asn	Leu	Gln	Ala	Leu	Gly	Val	Ser	Lys	Val	Glu	Lys	Glu	His	Trp	345
				350					355					360	
Leu	Tyr	Pro	Gln	Gln	Ile	Thr	Thr	Asn	Gln	Trp	Lys	Asn	Gly	Ala	
				365					370					375	
Thr	Arg	Asp	Ser	Arg	Gly	Lys	Met	Leu	Ser	Pro	Ala	Thr	Lys	Pro	
				380					385					390	
Glu	Trp	Gln	Arg	Trp	Ala	Glu	Ser	Ala	Glu	Thr	Arg	Ile	Ala	Thr	
				395					400					405	
Leu	Leu	Gln	Gln	Val	His	Gly	Lys	Pro	Trp	Lys	Thr	Gln	Ile	Leu	
				410					415					420	
His	Ile	Gln	Pro	Val	Lys	Ser	Tyr	Ala	Pro	His	Val	Asp	His	Ile	
				425					430					435	
Val	Leu	Asp	Leu	Glu	Cys	Cys	Pro	Cys	Pro	Ser	Val	Gly			
				440					445						

<210> 32

<211> 346

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 3243884CD1

<400> 32

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

Gln	Leu	Phe	Ala	Tyr	Asn	Phe	Arg	Glu	310	Glu	Leu	Lys	Arg	Arg	Lys	315
									320							330
Ser	Lys	Asn	Glu	Glu	Lys	Glu	Glu	Asp	340	Asp	Ala	Glu	Asn	Tyr	Arg	345
Leu																

<210> 33
 <211> 173
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 3400578CD1

<400> 33
 Met Ala Ser Ile Leu Arg Thr Pro Gln Ala Leu Gln Leu Thr Leu
 1 5 10 15
 Ala Leu Ile Lys Pro Asp Ala Val Ala His Pro Leu Ile Leu Glu
 20 25 30
 Ala Val His Gln Gln Ile Leu Ser Asn Lys Phe Leu Ile Val Arg
 35 40 45
 Met Arg Glu Leu Leu Trp Arg Lys Glu Asp Cys Gln Arg Phe Tyr
 50 55 60
 Arg Glu His Glu Ala Gly Pro Ile Arg Ala Tyr Ile Leu Ala His
 65 70 75
 Lys Asp Ala Ile Gln Leu Trp Arg Thr Leu Met Gly Pro Thr Arg
 80 85 90
 Val Phe Arg Ala Arg His Val Ala Pro Asp Ser Ile Arg Gly Ser
 95 100 105
 Phe Gly Leu Thr Asp Thr Arg Asn Thr Thr His Gly Ser Asp Ser
 110 115 120
 Val Val Ser Ala Ser Arg Glu Ile Ala Ala Phe Phe Pro Asp Phe
 125 130 135
 Ser Glu Gln Arg Trp Tyr Glu Glu Glu Glu Pro Gln Leu Arg Cys
 140 145 150
 Gly Pro Val Cys Tyr Ser Pro Glu Gly Gly Val His Tyr Val Ala
 155 160 165
 Gly Thr Gly Gly Leu Gly Pro Ala
 170

<210> 34
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 3422577CD1

<400> 34
 Met Thr Glu Leu Arg Gln Arg Val Ala His Glu Pro Val Ala Pro
 1 5 10 15
 Pro Glu Asp Lys Glu Ser Glu Ser Glu Ala Lys Val Asp Gly Glu
 20 25 30
 Thr Ala Ser Asp Ser Glu Ser Arg Ala Glu Ser Ala Pro Leu Pro
 35 40 45
 Val Ser Ala Asp Asp Thr Pro Glu Val Leu Asn Arg Ala Leu Ser
 50 55 60
 Asn Leu Ser Ser Arg Trp Lys Asn Trp Trp Val Arg Gly Ile Leu
 65 70 75
 Thr Leu Ala Met Ile Ala Phe Phe Phe Ile Ile Ile Tyr Leu Gly
 80 85 90
 Pro Met Val Leu Met Ile Ile Val Met Cys Val Gln Ile Lys Cys
 95 100 105

Phe His Glu Ile Ile Thr Ile Gly Tyr Asn Val Tyr His Ser Tyr
 110 115 120
 Asp Leu Pro Trp Phe Arg Thr Leu Ser Trp Tyr Phe Leu Leu Cys
 125 130 135
 Val Asn Tyr Phe Phe Tyr Gly Glu Thr Val Thr Asp Tyr Phe Phe
 140 145 150
 Thr Leu Val Gln Arg Glu Glu Pro Leu Arg Ile Leu Ser Lys Tyr
 155 160 165
 His Arg Phe Ile Ser Phe Thr Leu Tyr Leu Ile Gly Phe Cys Met
 170 175 180
 Phe Val Leu Ser Leu Val Lys Lys His Tyr Arg Leu Gln Phe Tyr
 185 190 195
 Met Phe Gly Trp Thr His Val Thr Leu Leu Ile Val Val Thr Gln
 200 205 210
 Ser His Leu Val Ile His Asn Leu Phe Glu Met Ile Trp Phe
 215 220 225
 Ile Val Pro Ile Ser Cys Val Ile Cys Asn Asp Ile Met Ala Tyr
 230 235 240
 Met Phe Gly Phe Phe Phe Gly Arg Thr Pro Leu Ile Lys Leu Ser
 245 250 255
 Pro Lys Lys Thr Trp Glu Gly Phe Ile Gly Gly Phe Phe Ala Thr
 260 265 270
 Val Val Phe Gly Leu Leu Leu Ser Tyr Val Met Ser Gly Tyr Arg
 275 280 285
 Cys Phe Val Cys Pro Val Glu Tyr Asn Asn Asp Thr Asn Ser Phe
 290 295 300
 Thr Val Asp Cys Glu Pro Ser Asp Leu Phe Arg Leu Gln Glu Tyr
 305 310 315
 Asn Ile Pro Gly Val Ile Gln Ser Val Ile Gly Trp Lys Thr Val
 320 325 330
 Arg Met Tyr Pro Phe Gln Ile His Ser Ile Ala Leu Ser Thr Phe
 335 340 345
 Ala Ser Leu Ile Gly Pro Phe Gly Gly Phe Phe Ala Ser Gly Phe
 350 355 360
 Lys Arg Ala Phe Lys Ile Lys Asp Phe Ala Asn Thr Ile Pro Gly
 365 370 375
 His Gly Gly Ile Met Asp Arg Phe Asp Cys Gln Tyr Leu Met Ala
 380 385 390
 Thr Phe Val Asn Val Tyr Ile Ala Ser Phe Ile Arg Gly Pro Asn
 395 400 405
 Pro Ser Lys Leu Ile Gln Gln Phe Leu Thr Leu Arg Pro Asp Gln
 410 415 420
 Gln Leu His Ile Phe Asn Thr Leu Arg Ser His Leu Ile Asp Lys
 425 430 435
 Gly Met Leu Thr Ser Thr Thr Glu Asp Glu
 440 445

<210> 35
 <211> 420
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 3706809CD1

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

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

<210> 36
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 3745914CD1

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

```

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

```

```

<210> 37
<211> 198
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4000776CD1

```

```

<400> 37
Met Ser Ser Lys Arg Ser His Tyr Asp Ser Ala Leu Lys Arg Lys
1      5      10      15
Val Ile Val Tyr Ala Glu Lys His Gly Asn Arg Ala Ala Gly Arg
20     25     30
Thr Phe Asp Ile Ser Glu Ala Asn Ile Arg Arg Trp Arg Asn Asp
35     40     45
Arg Asn Ser Ile Phe Ser Cys Lys Ala Thr Thr Lys Cys Phe Thr
50     55     60
Gly Pro Lys Lys Gly Arg Tyr Pro Gln Val Asp Glu Ala Val Leu
65     70     75
Arg Phe Val Ser Glu Thr Arg Ala Lys Gly Leu Pro Ile Thr Arg
80     85     90
Gln Ala Met Gln Leu Lys Ala Gly Glu Val Ala Lys Thr Leu Gly
95     100    105
Ile Asp Glu Thr Lys Phe Lys Ala Thr Arg Gly Trp Cys Asp Arg
110    115    120
Phe Met Arg Arg Ala Gly Leu Ser Leu Arg His Gln Thr Ser Phe

```

Cys Pro Lys Leu 125 Thr Ala Ile Lys 130 Lys Thr Val Leu Glu 135
 140 145 150
 His Ser Phe Lys Lys Cys Cys Ile Thr Ser Thr Leu Asp Asn Thr
 155 160 165
 Gly Arg Asp Val Leu Trp Lys Asn Ala Asp Ile Asn Asp Cys Gly
 170 175 180
 Leu Lys Ser Asp Ser Glu Glu Leu Asp Ser Glu Tyr Glu Val Ile
 185 190 195
 Ile Ile Thr

<210> 38
 <211> 296
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 4071304CD1

<400> 38
 Met Met Leu Pro Leu Gln Gly Ala Gln Met Leu Gln Met Leu Glu
 1 5 10 15
 Lys Ser Leu Arg Lys Ser Leu Pro Ala Ser Leu Lys Val Tyr Gly
 20 25 30
 Thr Val Phe His Ile Asn His Gly Asn Pro Phe Asn Leu Lys Ala
 35 40 45
 Val Val Asp Lys Trp Pro Asp Phe Asn Thr Val Val Val Cys Pro
 50 55 60
 Gln Glu Gln Asp Met Thr Asp Asp Leu Asp His Tyr Thr Asn Thr
 65 70 75
 Tyr Gln Ile Tyr Ser Lys Asp Pro Gln Asn Cys Gln Glu Phe Leu
 80 85 90
 Gly Ser Pro Glu Leu Ile Asn Trp Lys Gln His Leu Gln Ile Gln
 95 100 105
 Ser Ser Gln Pro Ser Leu Asn Glu Ala Ile Gln Asn Leu Ala Ala
 110 115 120
 Ile Lys Ser Phe Lys Val Lys Gln Thr Gln Arg Ile Leu Tyr Met
 125 130 135
 Ala Ala Glu Thr Ala Lys Glu Leu Thr Pro Phe Leu Leu Lys Ser
 140 145 150
 Lys Ile Leu Ser Pro Ser Gly Gly Lys Pro Lys Ala Ile Asn Gln
 155 160 165
 Glu Met Phe Lys Leu Ser Ser Met Asp Val Thr His Ala His Leu
 170 175 180
 Val Asn Lys Phe Trp His Phe Gly Gly Asn Glu Arg Ser Gln Arg
 185 190 195
 Phe Ile Glu Arg Cys Ile Gln Thr Phe Pro Thr Cys Cys Leu Leu
 200 205 210
 Gly Pro Glu Gly Thr Pro Val Cys Trp Asp Leu Met Asp Gln Thr
 215 220 225
 Gly Glu Met Arg Met Ala Gly Thr Phe Ala Glu Tyr Arg Leu His
 230 235 240
 Gly Leu Val Thr Tyr Val Ile Tyr Ser His Ala Gln Lys Leu Gly
 245 250 255
 Lys Leu Gly Phe Pro Val Tyr Ser His Val Asp Tyr Ser Asn Glu
 260 265 270
 Ala Met Gln Lys Met Ser Tyr Thr Leu Gln His Val Pro Ile Pro
 275 280 285
 Arg Ser Trp Asn Gln Trp Asn Cys Val Pro Leu
 290 295

<210> 39
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 4344970CD1

<400> 39
 Met Ala Gly Glu Asn Phe Ala Thr Pro Phe His Gly His Val Gly
 1 5 10 15
 Arg Gly Ala Phe Ser Asp Val Tyr Glu Pro Ala Glu Asp Thr Phe
 20 25 30
 Leu Leu Leu Asp Ala Leu Glu Ala Ala Ala Ala Glu Leu Ala Gly
 35 40 45
 Val Glu Ile Cys Leu Glu Val Gly Ser Gly Ser Gly Val Val Ser
 50 55 60
 Ala Phe Leu Ala Ser Met Ile Gly Pro Gln Ala Leu Tyr Met Cys
 65 70 75
 Thr Asp Ile Asn Pro Glu Ala Ala Ala Cys Thr Leu Glu Thr Ala
 80 85 90
 Arg Cys Asn Lys Val His Ile Gln Pro Val Ile Thr Asp Leu Val
 95 100 105
 Lys Gly Leu Leu Pro Arg Leu Thr Glu Lys Val Asp Leu Leu Val
 110 115 120
 Phe Asn Pro Pro Tyr Val Val Thr Pro Pro Gln Glu Val Gly Ser
 125 130 135
 His Gly Ile Glu Ala Ala Trp Ala Gly Gly Arg Asn Gly Arg Glu
 140 145 150
 Val Met Asp Arg Phe Phe Pro Leu Val Pro Asp Leu Leu Ser Pro
 155 160 165
 Arg Gly Leu Phe Tyr Leu Val Thr Ile Lys Glu Asn Asn Pro Glu
 170 175 180
 Glu Ile Leu Lys Ile Met Lys Thr Lys Gly Leu Gln Gly Thr Thr
 185 190 195
 Ala Leu Ser Arg Gln Ala Gly Gln Glu Thr Leu Ser Val Leu Lys
 200 205 210
 Phe Thr Lys Ser

<210> 40
 <211> 322
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 5392302CD1

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

```

155
Met Ala Arg Arg Ser Gly Val Lys Thr Leu Phe Asn Pro Ala Pro 165
170
Ala Ile Ala Asp Leu Asp Pro Gln Phe Tyr Thr Leu Ser Asp Val 180
185
Phe Cys Cys Asn Glu Ser Glu Ala Glu Ile Leu Thr Gly Leu Thr 195
200
Val Gly Ser Ala Ala Asp Ala Gly Glu Ala Ala Leu Val Leu Leu 210
215
Lys Arg Gly Cys Gln Val Val Ile Ile Thr Leu Gly Ala Glu Gly 225
230
Cys Val Val Leu Ser Gln Thr Glu Pro Glu Pro Lys His Ile Pro 240
245
Thr Glu Lys Val Lys Ala Val Asp Thr Thr Gly Ala Gly Asp Ser 255
260
Phe Val Gly Ala Leu Ala Phe Tyr Leu Ala Tyr Tyr Pro Asn Leu 270
275
Ser Leu Glu Asp Met Leu Asn Arg Ser Asn Phe Ile Ala Ala Val 285
290
Ser Val Gln Ala Ala Gly Thr Gln Ser Ser Tyr Pro Tyr Lys Lys 300
305
Asp Leu Pro Leu Thr Leu Phe 310
320

```

```

<210> 41
<211> 87
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5555235CD1

```

```

<400> 41
Met Ser Thr Ser Val Pro Gln Gly His Thr Trp Thr Gln Arg Val
1 5 10 15
Lys Lys Asp Asp Glu Glu Glu Asp Pro Leu Asp Gln Leu Ile Ser
20 25 30
Arg Ser Gly Cys Ala Ala Ser His Phe Ala Val Gln Glu Cys Met
35 40 45
Ala Gln His Gln Asp Trp Arg Gln Cys Gln Pro Gln Val Gln Ala
50 55 60
Phe Lys Asp Cys Met Ser Glu Gln Gln Ala Arg Arg Gln Glu Glu
65 70 75
Leu Gln Arg Arg Gln Glu Gln Ala Gly Ala His His
80 85

```

```

<210> 42
<211> 378
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 5573296CD1

```

```

<400> 42
Met Asp Leu Ala Gly Leu Leu Lys Ser Gln Phe Leu Cys His Leu
1 5 10 15
Val Phe Cys Tyr Val Phe Ile Ala Ser Gly Leu Ile Ile Asn Thr
20 25 30
Ile Gln Leu Phe Thr Leu Leu Leu Trp Pro Ile Asn Lys Gln Leu
35 40 45
Phe Arg Lys Ile Asn Cys Arg Leu Ser Tyr Cys Ile Ser Ser Gln
50 55 60
Leu Val Met Leu Leu Glu Trp Trp Ser Gly Thr Glu Cys Thr Ile
65 70 75

```

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

<210> 43
 <211> 1322
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 016233CB1

<400> 43
 gcagcatcac gctgacctct gcctgggatg taaaccggac cagccgctgc gggcaaagga 60
 aggcctcttg ctccttcggg aaaccagcc ccgtcaccgg gctccgagcg gctcgcaggc 120
 gagcgacagc gacctcagcc ccggcagcgc ccagcggcgg ctgcggaaag cggagggagt 180
 ccgacgcggg cgcgggcggg gagcgtgctt ccgttcgcac aggcagcggg aggaggggcg 240
 gcgcaacca tggccgggga cagcagcag accctgcaga accaccagca gcccaacggc 300
 ggcgagccct tccttatagg cgtcagcggg ggaacagcta gcggcaagtc ttccgtgtgt 360
 gctaagatcg tgcagctcct ggggcagaat gaggtggact atcgccagaa gcaggtggtc 420
 atcctgagcc aggatagctt ctaccgtgtc cttacctcgg agcagaaggc caaagccctg 480
 aagggccagt tcaacttga ccaccggat gcctttgaca atgaactcat tctcaaaaca 540
 ctcaaagaaa tcaactgaagg gaaaacagtc cagatccccg tgtatgactt tgtctcccat 600
 tcccgggaagg aggagacagt tactgtctat cccgcagacg tgggtgctct tgaagggatc 660
 ctggccttct actcccagga ggtacgagac ctgttccaga tgaagctttt tgtggataca 720
 gatcgggaca cccggctctc acgcagagta ttaagggaca tcagcagagag aggcagggat 780
 cttgagcaga ttttatctca gtacattacg ttctcaagc ctgcctttga ggaattctgc 840

```

ttgccaacaa agaagtatgc tgatgtgatc atccctagag gtgcagataa tctggtggcc 900
atcaacctca tcgtgcagca catccaggac atcctgaaatg gagggccctc caaacggcag 960
accaatggct gtctcaacgg ctacaccctc tcacgcaaga ggcagycatc ggagtccagc 1020
agcaggccgc attgaccctg ctccatcgga cccagccccc tatctccaag agacagagga 1080
ggggtcagga ggcactgctc atctgtacat actgtttcct atgacattac tgtatttaag 1140
aaaacacctt ggagatgaaa tgcctttgat ttttttttc tttttgtact ttggaacgac 1200
aaaatgaaac agaacttgac cctgagctta aataacaaaa ctgtgccaac tactactggc 1260
gatgcctaat tatgaatcca acgtgtaacc agttataaat acatatatat ataaaaaaaa 1320
aa

```

<210> 44
<211> 1302
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 078336CB1

```

<400> 44
aagttttggg gtttaaatgt tgtgttctat ctcttccact acaaacagga tacgcattgg 60
tgtggtatct acttagcaac agaaataaag aaattagatc agtgccagtt tgaactcatc 120
atccagtgcc tttctaaatc tgtaggcaag actcttaata aataaaatag caagccactt 180
gaaatcaggy atccaatact cttctcccat agcaaaatca agagctgttt aagctctaag 240
gctctatcta gcccaaaaac aaatgctata atgttttact tgggtggtgtt tctaaattca 300
ggtgatatac aagaactgta tgacaccacc ttggccctgg gccacgcggc ggctttctca 360
gatgactgcg atttgcccctc tgctcaggac ataaacagac tcgtgggact tcagaacaca 420
tatatgggct atctggacta ccggaagaag gccatcaagg accttggcat cagcccagc 480
acctgctctt tcaatcctgg tgtgattggt gccaacatga cagaatggaa gcaccagcgc 540
atcaccaagc aatttgagaa atggatgcaa aagaatgtgg aggaaaacct ctatagcagc 600
tccttgggag gaggggtggc cacctcccca atgctgattg tgtttcatgg gaaatattcc 660
acaattaacc ccctgtggca cataaggcac ctgggctgga atccagatgc cagatattcg 720
gagcattttc tgcaggaagc taaattactc cactggaatg gaagacataa accttgggac 780
ttccctagtg ttcacaacga cttatgggaa agctgggttg ttccctgacc tcaggggata 840
tttaaaccta taccacatag ctgatataac tctaccctta aaatattccc tgtagagaaa 900
tgtggaattg tccctttgta gccaaactata acattgttct ttatgaatat tacctttgat 960
acatatgatc cacaatataa aaacccaaaa ctactgtgtg caaattatac ctgggacctt 1020
ataggcattg attaacctct ttaagtacat gtgataacta tggaaatcaa gattatgtga 1080
ctgaaaaaca taaaggaaga gaccatctc gataacagca atcaacctgc ttaattctga 1140
atgacaatta tatccacaaa tttttaaaac ttctacatgt atttttcaca tgaagatctc 1200
cttaacaggt tgccaacctt ttcttttata aaactattac attttaaata tggacgtctg 1260
aaaaataaaa tattcatcat tttttatgaaa aaaaaaaaaa aa 1320

```

<210> 45
<211> 1771
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 130117CB1

```

<400> 45
tgacttacag ctcttataaa ctagtggcaa tttctgaacc cagccggctc catctcagct 60
tctggtttct aagtccatgt gccaaaaggct gccaggaagg agacgccttc ctgagtcctg 120
gatctttctt ccttctggaa atctttgact gtgggtagtt atttatttct gaataagagc 180
gtccacgcat catggacctc gcgggactgc tgaagtctca gttcctgtgc cacctggctc 240
tetgctacgt ctttattgcc tcagggctaa tcatcaacac cattcagctc ttcactctcc 300
tcctctggcc cattaacaag cagctcttcc ggaagatcaa ctgcagactg tccatttga 360
tctcaagcca gctggtgatg ctgctggagt ggtggtcggg cacggaatgc accatcttca 420
cggaccgctg cgcctacctc aagtatggga aggaaaatgc catcgtggtt tcaaccaca 480
agtttgaaat tgactttctg tgtggctgga gcctgtccga acgctttggg ctggttagggg 540
gctccaaggt cctggccaag aaagagctgg cctatgtccc aattatcggc tggatgtggt 600
acttcaccga gatggtcttc tgttcgcgca agtgggagca ggatcgcaag acggttgcca 660
ccagtttgca gcacctccgg gactaccctg agaagtattt tttcctgatt cactgtgagg 720
gcacacgggt cacggagaag aagcatgaga tcagcatgca ggtggcccg gccaaggggc 780
tgctctgctc caagcatcac ctggtgcccac gaaccaaggg cttcgcctac accgtgagga 840

```

```

gcttgagaaa tgtagtttca gctgtatatg actgtacact caatttcaga aataatgaaa 900
atccaacact gctgggagtc ctaaaccgaa agaaatacca tgcagatttg tatggttagga 960
ggatcccact ggaagacatc cctgaagacg atgacgagtg ctccggcctgg ctgcacaagc 1020
tctaccagga gaaggatgcc ttccaggagg agtactacag gacggggcacc ttcccagaga 1080
cgccccatgt gcccccccg gggccctgga cctcctgtgaa ctggctgttt tgggcctcgc 1140
tgggtcctta cccctttctc cagttectgg tcagcatgat caggagcggg tcttccctga 1200
cgctggccag ctccatcctc gtcttctttg tggcctctgt gggagtctga tggatgattg 1260
gtgtgacgga aattgacaag ggctctgcct acggcaacte tgacagcaag cagaaactga 1320
atgactgact cagggagggt tcaccatccg aagggaacct tggggaactg gtggcctctg 1380
catatcctcc ttagtgggac acggtgacaa aggctgggtg agccccctgt gggcacggcg 1440
gaagtccagc cctctccagc cagggagtct ggtctcaagg ccggatgggg aggaagatgt 1500
tttgtaatct tttttcccc atgtgcttta gtgggctttg gttttctttt tgtgcgagtg 1560
tgtgtgagaa tggctgtgtg gtgagtgtga actttgttct gtgatcatag aaagggtatt 1620
ttaggctgca ggggagggca gggctgggga ccgaagggga caagttcccc tttcatcctt 1680
tgggtctgag tttctgtaa ccttgggtg ccagagataa agtgaaaagt gcttttaggtg 1740
agatgactaa attatgcctc caagaaaaa a 1771

```

```

<210> 46
<211> 1755
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 267495CB1

```

```

<400> 46
caatccgaag gacaggaagg ccatcttaga ttgataagcc atcttatgtt cccagtatct 60
gtctgaaata attatatcct gagagctctc gtagtgtgaa gctttcttct acatgtaaaa 120
ttccacaggg aaccatgttt ttoaaacaaa ggcataagaa cccaggctta ggaagcgggt 180
gtttaagcca tgggttagag ggctcgtgag cacgcccgat cctttccctg aggctatgaa 240
acgggtgctc cacggaactc tctcggccga ctgacctttc gccgcccctgc cccagcagcc 300
ggcgggtttc ttcagtggag ccgggctctg gtctccgag cccagttagc cgtagcccg 360
gccccctccc gctagtctga aagtgcagta aaggcaccag cattttgctg caccgtagtg 420
aggcggcggt cgtgggcttt ttctctgcac ggagccggcg cttttgcagt tgcctctgctg 480
gaaaggtggt agttaagaat ttgtaaaggc cagagaacta cctacgattc tctcagcggg 540
ctctcttctc ctcaagtttg aaatgcttta tctcatcggg ttgggctctg gagatgccaa 600
ggacatcaca gtcaagggtc tggaaagttg tagacgtgc agtcgagtgt atctggaagc 660
ctacacctca gtccctaact tagggaagga agccttggaa gagttttatg gaagaaaatt 720
ggttggtgct gatagagaag aagtggaaca agaagcagat aatattttaa aggatgctga 780
tatcagtgat gttgcattcc ttgtggttgg tgatccattt gggggccaca cacacagtga 840
tcttgttcta agagcaacaa agctgggaat tccttataga gttattcaca atgcctccat 900
aatgaatgct gtaggctgct gtggtttaca gttatataag tttggagaga cagttttctat 960
tgtttttttg acagacactt ggagaccaga aagcttcttt gacaaaagtga agaagaacag 1020
acaaaatggc atgcacacat tatgtttact agacatcaaa gtaaaaggagc agtcttttga 1080
aaatctaact aagggaagga agatctatga acctccacgg tatatgagtg taaccaagc 1140
agcccagcag cttctggaga ttgttcaaaa tcaaaagata cgaggagaag aaccagcagt 1200
taccgaggag acactttgtg ttggcttagc cagggttggg gccgacgacc agaaaattgc 1260
agcaggcact ttaaggcaaa tgtgcaactg ggacttggga gaaccattgc attccttgat 1320
catcacagga ggcagcatac atccaatgga gtgggagatg ctaagtctgt ttccatacc 1380
agaaaatagc tcagaatctc aaagcatcaa tggactttga acatagatat ttaccattgt 1440
ctgatgtaaa tttcagccat atatggattg atatggtttg gatgtatccc cacccaagtc 1500
tcatcttgaa ttttaatcct cataattccc agtggtttgt gtaggtaatt gaatcatggg 1560
ggcagtttcc ctcatgctat tctcatgata gtgagcttcc atgagatctg atggttttat 1620
aagtgccttg catttcccc actggctctc attctcctc ttgcgcctct gtgaagaggt 1680
gccttccacc gtgattgtta agtttctgta ggccttccca gccatgtgga actgtgagtc 1740
gaaaattaac cctct 1755

```

```

<210> 47
<211> 1811
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 410533CB1

```

```

<400> 47
gcggccgcag ggccatgcta gccttgcgog tggcgcgog ctcgtggggg gccctgcgog 60
gcgccgcttg ggctccggga acgcccgcga gtaagcgag cgcctgctgg gccctgctgc 120
cgcccgtgcc ctgctgcttg ggctgectgg ccgaacgctg gaggctgctg cgggcccctc 180
ttggcttgcg gctgcccggg atcggccagc ggaaccactg ttcgggcgcg ggaagggcg 240
ctcccaggcc agcggccgga cggggcgccg ctcccgaagc cccgggcggc cagtggggcc 300
cggcgagcac ccccagcctg tatgaaaacc catggacaat cccgaatatg ttgtcaatga 360
cgagaattgg cttggcccca gttctgggct atttgattat tgaagaagat ttaatatgt 420
cactaggagt ttttgcttta gctggactaa cagatttgtt ggatggattt attgctcga 480
actgggcca tcaaagatca gcttgggaa gtgctcttga tccactgct gataaaatac 540
ttatcagtat cttatatggt agcttgacct atgcagatct tattccagtt ccacttactt 600
acatgatcat ttcgagagat gtaatgttga ttgctgctgt tttttatgtc agataccgaa 660
ctcttccaac accacgaaca ctigccaagt atttcaatcc ttgctatgcc actgctaggt 720
taaaaccaac attcatcagc aagggtgaata cagcagtcga gttaatcttg gtggcagctt 780
ctttggcagc tccagttttc aactatgctg acagcattta tcttcagata ctatgggtgt 840
ttacagcttt caccacagct gcacagctt atagttaact cattaatggc cgaagactg 900
ttcaggtgat aaaagactga tgaagtcac cctcactgt tagtaaggaa gcagtataca 960
tcaatgggaa cagggcccat ggaatgtac aggagtcttc ctattttggt gttcagcttg 1020
aaaaaggact tgtcaaatc aactgtgtca tcaaaattha agtaatgtgc attgaaaata 1080
aggttgatca tgggaatatg cagaatttcc aatgtattht taaatacaaa taaaattgta 1140
atttagaatt tttaatctta ggtttcttga ttaatthata agagatcaat tattgtcagt 1200
cttttttgtg tgttttttaa aaacatagtc cagagcatgg gcagaattga cacctctctt 1260
ttaagtgaat tttggattgc tcacaaagca ctaggaaatg tcatggggtt caaatatata 1320
tctacacaaa ctgggcaata catthttgtt tgatthttag gtctgtgtat acattaacag 1380
ttcatgtaat taatacttga tcatttggga taatgaaagt gaagttagtt gtagatgagg 1440
taaagttata aaagagatta aaaatgcggt aactthttta gataataatc atacagaagg 1500
tatgaagttc attttcggta gtcttccaac ctctcaggtg cctaataatc tatgtttgag 1560
gataacaggt aacaaagata gtccagatag gagaacgtgt ctattagtct ttgcatctaa 1620
aaggcagtga gttacgttcc tgccttccac tgtgtttctg acatagcaat gtttgtttga 1680
tattggaacc tggattcata ttttatgtaa ataatatcaa gctgtatatt ttcaaaggt 1740
tttttaaac tttggagactc tttctttgt taagcagtta aaggaataaa agagctgaa 1800
aaaaaaaaa a
1811

```

```

<210> 48
<211> 1003
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 852708CB1

```

```

<400> 48
tcccacgct cgcgggacgc gtggggcgac gcgtgggogc acgcgtgggg cgggtggctca 60
ggctectgga aaggaccgtc caccctccg cgtggcggt gtggacgogc aactcagcgg 120
agaaacgcga ttgagaaatg gaaaagaaaa tgaataaat cagcagttat gaggcagagc 180
ctaagagaac tatggcaaca tcaggtgact gtcccagaag tgaatcgag ggagaagagc 240
ctgctgagtg cagtgaggcg ggtctcctgc aggagggagt acagccagag gagtttgtyg 300
ccatcgcgga ctacgctgcc accgatgaga ccagctcag ttttttgaga ggagaaaaaa 360
ttcttatcct gagacaaacc actgcagatt ggtggtgggg tgagcgtgog ggctgctgtg 420
ggtacattcc ggcaaaccat gtggggaagc acgtggatga gtacgacccc gaggacacgt 480
ggcaggatga agagtacttc ggcagctatg gaactctgaa actccacttg gagatgttgg 540
cagaccagcc acgaacaact aaataccaca gtgtcatcct gcagaataaa gaatccctga 600
cggataaagt catcctggag gtgggctgtg ggactgggat catcagtctc tctgtgac 660
actatgogcg ccctagagcg gtgtacgog tggaggccag tgagatggca cagcacacgg 720
ggcagctggt cctgcagaac gcctttgctg acatcatcac cgtgtaccag cagaaggtgg 780
aggatgtggt gctgcccag aaggtggaog tgetggtgtc tgagtggatg gggacctgoc 840
tgctgggtgag ggccggcgctg cgggcagctg ggggcccggag ctggggggct tctgagcacg 900
ggctcggctg ggccaacctc aggatctcaa gggctcgtgog tgattcattt tgatgttttc 960
cctaagtga ggtctaatta atttcttgtg tggaaaaaaa aaa
1003

```

```

<210> 49
<211> 1687
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>

```

<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 972944CB1

```

<400> 49
gtcggccacgg taacgcgcgc gggcaggtgt cggaccatga gcgtcocgggt cgcacgggta 60
gcggtgggtca ggggcttggg cgccagctac cgcgcggcgc cctcagagctt cccgggtgcct 120
ccgcccgggcg cccaggggtgt agcgggagctg ctgcgagatg cgaccggggc ggaggaggag 180
gcgcccctggg cggcgacgga gggcggaatg cggggccagt gctcctgtgt gctcttcccg 240
ggccagggca gccaggtggg gggcatgggc cgcggtctgc tcaactaccg gcgctccgc 300
gaactctacg ccgcccggcg ccgctgtctg ggctacgacc tgctggaact gaggcctgcac 360
gggcccagag agaccctgga ccgcaccctg cactgtcagc ccgcgatctt cgtggcatcg 420
ctggccgctg tcgagaaact acatcacctg cagccctcgg tgattgagaa ctgtgttgc 480
gctgctggat tcagtgtggg agagtttgca gccctagtgt ttgccggagc catggaattt 540
gctgaaggtt tgatgacagt gaaaatccga gctgaggcca tgcagggaag ttcagaagct 600
gtcccagctg ggatgctgtc tgtcctcggc cagcctcagt ccaagttcaa ctgcgctgt 660
ttggaagccc gggaaactct caagtcttta ggcatagaga acccctgatg tgaagtgtcc 720
aactacctct ttccagattt caggggtgatt tcaggacacc aagaggctct acggtttctc 780
cagaagaatt cctctaagtt tcatttcaga cgcaccagga tgttgccggg tagtggcgca 840
ttccacaccc gccctatgga gccagcccctg gagcccctga cgcaagcttt aaagggcagtc 900
gacattaaga agcctctggt ttctgtctac tccaacgtcc acgcccagatg atacaggcat 960
cccgggcaca tccacaagct gctggcccag cagctgggtc ccccagtgaa gtgggagcag 1020
acgatgcatg ccatatacga aaggaaaaag ggcagggggg tcccccaaac ttcgaagta 1080
ggcccctggca ggcagctggg agccatcctg aagagctgta acatgcaggc ctggaagtcc 1140
tacagccgct tggatgtgct gcagaccctc gaacatgtgg acctggacc tcaggagccc 1200
ccgagatgac tgcagggggc tcaaatgcga tgaccctc tgctcctctg aggagaggc 1260
gtaggctgtg cctgtcggcc cctaccttcc taatggctcc tctctgagg agtgaaaggg 1320
atgtgtttgc aacgtgcttt gaaggccaca taaaaagccc taaaaatgag tatttcttta 1380
catgaccacg tccatttctc cccttggaa aacgtttgg acgttgggaa gaatgatgc 1440
acagggctgt tgtgtgggga agctggaatc ctggcccgc ctctgcagc cctgcacat 1500
aggcaggtgt gccatctcag cgggaagggg aggactggct gctgcagcct gtctgtct 1560
gtgagtgtct agaacatgct ggtgtggcct caatttcagc cagtgcagg ggagcccctc 1620
caccacccc agcctgcccc ccagggtctc tttgtcaaaa atctgaaagg ttttagaaaa 1680
aaaaaaa

```

<210> 50
<211> 1239
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 997730CB1

```

<400> 50
ctcagcaggc cgtgggtacg accggaagcc gcagcatgct gatcccattt tcaatgaaga 60
attgcttcca gttactttgt aactgccagg tcccagcagc tggctttaa aaaacagtaa 120
aaaatgggct cattttacag tcaatttcca atgatgtcta tcaaaatctg gctgtggaag 180
actggatcca tgaccatag aatctagaag gcaaaccaat tctattcttt tggcagaatt 240
ctcccctgtg tgtaattggg aggcatacaa atccttggca ggaatgtaac ctgaaatctaa 300
tgagagaaga aggtataaaa ctggctcggg gaagaagtgg aggaggaaca gtctaccatg 360
atatgggtaa tatcaatttg actttcttta caaccaaaa aaagtatgat agaatgaaa 420
atctgaaatt aattgtgaga gctctgaatg ctgtccaacc ccagctggat gtgcaggcta 480
ccaaaagatt tgaccttcta cctgatggac agtttaaaat ctcaggaaca gcttctaaga 540
tcggccggac tactgcctat caccattgca ctttattatg tagtactgat gggagttcc 600
tgtctcttt gctaaagagc ccttaccagg ggatcaggag caatgcact gctagcatac 660
cttcttagt gaaaaatctt ttggaaaagg atcccactct gacctgtgaa gtactaatga 720
atgctgttgc tacagagtat gctgcctatc atcaaatgaa taatcacatt cacctaataa 780
acccaacgga tgagacactg ttctctggaa taaatagcaa agccaaagaa ctgcaaacct 840
gggagtggat atatggcaa actccaaagt ttagtataaa tacttctctt catgtgttat 900
atgaacagtc acacttggaa attaaagtat tcatagacat aaagaatgga agaattgaaa 960
tttgaatat tgaagcacct gatcattggt tgccattgga aatacgtgac aaattaaatt 1020
caagtcttat tggcagtaag ttttgcccaa ctgaaactac catgctaaca aatataattac 1080
ttaaacatg tccacaagac cacaaactaa acagttaaat gaatatctc tgtgaaaaaa 1140
ttaagggaat aatgtgattc caagtaaatg tcttaataca gtttcaatta gaaaataaaa 1200
tgtctcatal ttgtcattg tatgtcaaaa aaaaaaaaa 1239

```

<210> 51

<211> 1594
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1285944CB1

<400> 51
 gtcggagccc taaccagggg tatctctgag cctggtggga tccccggagc gtcacatcac 60
 ttccgatca cttcaagtg gttaaaaact aatatttata tgacagaaga aaaagatgtc 120
 attccgtaaa gtaaacatca tcatcttggc cctggctggt gctctcttct tactggtttt 180
 gcaccataac ttccctcagct tgagcagttt gttaaaggaat gaggttacag attcaggaat 240
 tgtaggccct caacctatag actttgtccc aaatgctctc cgacatgcag tagatgggag 300
 acaaggggag attcctgtgg tcatcgctgc atctgaagac aggcttgggg gggccattgc 360
 agctataaac agcattcagc acaacactcg ctccaatgtg attttctaca ttgttactct 420
 caacaatata gcagaccatc tccggtcctg gctcaacagt gattccctga aaagcatcag 480
 atacaanaat gtcaattttg accctaaaact tttggaagga aaagtaaagg aggatcctga 540
 ccagggggaa tccatgaaac ctttaacctt tgcaaggttc tacttgccaa ttctggttcc 600
 cagcgcaaag aaggccatat acatggatga tgatgtaatt gtgcaagggtg atattcttgc 660
 cctttacaat acagcactga agccaggaca tgcagctgca ttttcagaag attgtgattc 720
 agcctctact aaagtgtgca tccgtggagc aggaaaccag tacaattaca ttggctatct 780
 tgactataaa aaggaaagaa ttcgtaagct tccatgaaa gccagcactt gctcatttaa 840
 tcctggagtt tttgttgcaa acctgacgga atggaaacga cagaatataa ctaaccaact 900
 ggaanaaatgg atgaaactca atgtagaaga gggactgtag agcagaacc tggctggtag 960
 catcacaaca cctcctctgc ttatcgtatt ttatcaacag cactctacca tcgatcctat 1020
 gtggaatgct cgccaccttg gttccagtgc tggaaaacga tattcaactc agtttgtaaa 1080
 ggctctact ttactccatt ggaatggaca tttgaagcca tggggaaagga ctgcttcata 1140
 tactgatggt tgggaaaaat ggtatattcc agaccaaca ggcaaatca acctaactcg 1200
 aagatatacc gagatctcaa acataaagtg aaacagaatt tgaactgtaa gcaagcattt 1260
 ctgaggaagt cctggaagat agcatgcctg ggaagtaaca gttgctaggc tccaatgctc 1320
 atcggtagca agccatggaa aaagatgtgt cagctaggta aagatgacaa actgccctgt 1380
 ctggcagtca gcttccaga cagactatag actataaata tgtctccatc tgcttacca 1440
 agtgttttct tactacaatg ctgaatgact ggaagaaga actgatatgg ctagtccagc 1500
 tagctggtag agataattca aaactgctgt tggttttaat tttgtaacct gtygcctgat 1560
 ctgtaataaa aacttacatt tttcaaaaa aaaa 1594

<210> 52
 <211> 700
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 1293207CB1

<400> 52
 cccggcctgc ggtgggcagc agctcaggtt ctccaaatca ttgcgtagtt ccgaataacc 60
 tcggccacac ctggccttct ccattgctcgg aataacttcc tgcagcgacc aacaggctaa 120
 agagggggaa gggatccagc accggctcct cctccggcaa ccacggtggg agcggcggag 180
 gaaatggaca taaaccggg tgtgaaaagc cagggaaatga agcccgggg agcggggaat 240
 ctgggattca gaactctgag acgtctcctg ggatgtttaa ctttgacact ttctggaaga 300
 attttaaatc caagctgggt ttcatcaact gggatgceat aaacaagaac caggtocccg 360
 ccccagcac ccgagccctc ctctacttca gccgactctg ggaggatttc aacagaaca 420
 ctcttttctt caactggaaa gcaattattg aggggtcggg cgcgatcaca ctgcagaaac 480
 gtgcaggcag agccgatcag aactacaatt acaaccagca tgcgatatcc actgccatg 540
 gtgggaagta ctcagtcagg acccctgcaa aggggggagt ctacacctct tectcggtc 600
 cccgggtgca acctggcctg ctgcagtggt tgaagttttg gtaggtgagt gtcagagtga 660
 gccgaccag gccacatcct ggcagtgagg gcacagtcac 700

<210> 53
 <211> 536
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1308125CB1

<400> 53

```
gttttaggcg agttggagat gtctgtgaga ggtctgaaca gtgatgtcca gttcaaggat 60
ggagggcaaa gccaaagtaca tcctccctac cgaacaata tatgttgggg aaatgaagga 120
tggcatgttt cacggcgagg gaacctgtta ctccccagc ggaagccaat acgacgccat 180
ttgggaaaac ggattggcca taaaggatag gctcaactca ccaatatgga ccacactaga 240
aaaaatcccca agggctatta cgattgtgga gacggcttct ataaccagat cacgagggta 300
gtcaaggact ataggaaccg ctttctaaga aacgcagatg atgacgagca tgagtggatc 360
accctgacct gtcgaagggg ctaggatgag atcgtggggtc acaggcccga gccgtgaact 420
ctgtggctgc ctcccaccaga ggtttccatc tgcctacta gcattggctg ccttggggga 480
cgggctgtag ttctagaacc tgattttaac tcaggaataa agactttctg cgggtca 536
```

<210> 54

<211> 1130

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1439670CB1

<400> 54

```
agagggcagg tggaggcgtt ggcgctgcca cgtctgggcc gcggttccca actgtggcgc 60
gggcggtgga ggaggagggt gggctggcgc tgaagccgga tccggatccg gtgctgtgca 120
cactgggtggg ggagagtccg acgcgcctgg ctaggagcgc cgaccgcagg gcctctacgg 180
accttacttag aaaaatgaaa cctgatgaaa ctctctatgt tgacccaagt ctactcaaag 240
aagtggactg gagtcagaat acagctacat tttctccagc catttcccca acacatcctg 300
gagaaggcct ggttttgagg cctctttgta ctgctgactt aaatagagggt ttttttaagg 360
tattgggtca gctaacagag actggagttg tcagccctga acaatttatg aaatcctttg 420
agcatatgaa gaaatctggg gattattatg ttacagttgt agaagatgtg actctaggac 480
agattgttgc tacggcaact ctgattatag aacataaatt catccattcc tgtgctaaga 540
gaggaagagt agaagatgtt gtgttagtg atgaatgcag aggaaagcag cttggcaaat 600
tgattattac aacccttact ttgctaagca agaactgaa ctgtttacaag attacccttg 660
aatgtctacc acaaaatggt ggtttctata aaaagtttgg atatactgta tctgaagaaa 720
actacatgtg tcggagggtt ctaaagtaaa aatcttgtaa gaaaattgtc aaaggggcta 780
atgctacaag gctacactct tctagagtt gaaatatttt gttgctgcag ccgagtgacc 840
tccataaata ctggactgaa aaacattgt aatactacaa gtataatgac atttagaaga 900
ttactttggg ctgggtgggac atgctgtgaa tttagattac aaatgaatat tataacaggg 960
gatgattttt aaccaaaccg aatatatttt taacttggat cttttcttgc attgtatttt 1020
ttctaaaagg tttggcatcc ctatcttggg aaggtcagga ggtatgggtt aaataaaggg 1080
agttaaatat ggtctggcta atccgggtgt ttggcctcat tttataaaaa 1130
```

<210> 55

<211> 930

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 1444281CB1

<400> 55

```
ctccgagagc gggccgggct cagttcagct gctgtccaga cccggatcgg caacagtgcc 60
gcctccagac gttctcctgc cgtcgcgccg cccgtcccag cgccccagc cctcccgcga 120
gggcgccccg ggacggaagg atccaccagt ctgtcggcgc ccgcccgtct cgtggctgcc 180
gtcgcctgcg tcgtggtggt agtctccgcc gtcgcctggg ccatggccaa ttacatccac 240
gtccctcccc gctcccggga ggtgcccaag ctgaaactca ccgttcagga tcaggaggag 300
catcgtgccg gggagggggc cctgagcctc ctgcaacacc tgcggcctca ctgggacccc 360
caggagggtga ccctgcagct ctccacagat ggaatcacia ataaactat tggtgtttac 420
gtgggaaaca ccattgagga tgtagtcctg gtgagaattt atggcaataa gactgagtta 480
ttagtcgatc gagatgagga agtaaagagt tttcagtggt tgcaggctca tgggtgtgca 540
ccacaactct actgtacctt caataatgga ctatgctatg aatttataca aggagaagca 600
ctggatccaa agcatgtctg caaccagccc attttcagtt tatcatcgtt gactctttgc 660
aaaggaaaaa ctacaagatg ttttgatta accggctgca gagggccaag gcttctgctt 720
agttttttct agtttagtgt tgagttgaag tgttatacat ttcttactgc cgattgctta 780
ttacttaatt gttcatgttt tcagagttct tgcctattaa aattttatta atttgggtaa 840
```

caattctttg ttctttacgt tgttcattat ttaatttaat atattatggt ttctataaag 900
aataatgtca tatatgcttg atcatttttg 930

<210> 56
<211> 1687
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1450140CB1

<400> 56
gtccgcgggg agctgcccct gtgcccgtgg ctctctgcgc atgcccggac cccgggggct 60
cgggagtcgg ggaggtctcg gctgctccag tcgcggggtcc gggcccgcgc tctccactcg 120
gcgggtggcg ccggtgtggt attgtggtgg tagcggcgctc tggctgctgc ggaccccgcc 180
gagtcctagc gcctggcctg cgcgcgcctg cccgcgccac aggattaatt tatttttggg 240
aatcaagtgc aatattggaa gccatttcta ctaattttat ttcactttta aatztatgat 300
ttgatttgaa tactatcatg ggaggagctg tgagtgctgg ggaagataat gatgacttaa 360
ttgataaatt aaaagaagct cagtatatcc gtactgaaag agtggagcaa gccttcagag 420
cgattgatcg tggagattac tatttggaag gctacagaga caatgcttac aaagacttag 480
cctgggaagca tggaaacatc cactttgctg caccttgcat ttattctgaa gtatggaaag 540
cattgaaact tcaaccagga ttgtcttttc ttaacctggg aagtggacc ggatatttaa 600
gtacaatggt gggcttaatt ttaggctcct ttggaataaa tcatgggatt gagcttcatt 660
cagatgtggt ggaatagcc aaggaaaaac tggagagctt catcaaaaat agttagatct 720
ttgataaatt tgagtctgt gaacctgcat ttgtgttgg taattgctc cagatagctt 780
ctgacagtca tcagtatgat cgaatttatt gtggagctgg agtacagaaa gaccatgaaa 840
actacatgaa aatattacta aaagtggag gcatattagt catgctata gaggatcagt 900
taacacagat tatgccaact ggacagaaca ctgggaaag taaaaatcc cttgctgttt 960
catttgctcc acttgctcaa ccaagtaaga atgataatgg caaacagat tctgtgggac 1020
tcctcctctg tgctgtcagg aatctacagg acttgctcg tatttaccat cgacgcacac 1080
ttagaaattt cataaatgat gagatgcagg ccaaggggat tectcaaagg gctccacca 1140
aaaggaaaag aaagagagtt aaacagagaa ttaacactta cgtatttgg ggtaatcagc 1200
ttattcctca gcctctagac agtgaagagg atgaaaaaat ggaagaggat atcaaagaag 1260
aggaggaaaa agatcacaat gaagcaatga agccagagga gccacctcaa aatttactga 1320
gagaaaaaat catgaagctg cccctcctg aatctttaa agcttacttg acatatttta 1380
gagacaaaata acttagatca agaagaaaaa tgctactga taattcctt argcttgaaa 1440
atgtagcatt tgttaggagt taaaagagag aattatttct tcatcagag caaattatag 1500
tggaaaaaaa aatcacttgt ttctgtcagt aacacaaat atgtattcag tgaataaaag 1560
aatccctttt ataaaaatc tttttcttta aatcttggaa aaatgttgt tttagctcaga 1620
gtgatttcaa agtggaaatg aacagtagtc aagacttgt tactataaat ccttttctga 1680
ttcctta 1687

<210> 57
<211> 1262
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1604828CB1

<400> 57
ggacgccgcg cctcctctcg ggccggagcg cgcggtggct gatcagagcg cgtagggctt 60
cgccgggtgccc gggcgctggg cgccggtcctg ctccagcccag ctccaccgcg gccggccctc 120
ggcgccctgg ttctcgggat caggagaaaa taatgaaatg cagaggaaaa gtaattctgt 180
caatgctggt tgtctcaact gtgatcattg tgttttggga atttatcaac agcacagaag 240
actctttctt gtggatata cactcaaaaa acccagaagt tgatgacagc agtgctcaga 300
agggctgggt gtttctgagc tggtttaaca atgggatcca caattatcaa caaggggaag 360
aagacataga caaagaaaaa ggaagagagg agaccaaaagg aaggaaaaatg acacaacaga 420
gcttcggcta tgggactggt ttaatccaaa cttgaaggaa tccgaataac taactggac 480
tctggtttct tgactcagtc cttctagaag acctggactg agagatcatg cggttaagga 540
gtgtgtaaca ggccgaccac ctgttgggac tgcgagattc tcaaggggaa ggactgggtc 600
tcatttctcc catctcagcg cttagcagga tgacctggta tagagcaggg aactgggaaa 660
tftgggtcag gggatcagac actccagtgt ggtcttttat ataaattaaa tggcaaaagg 720
ctccatcccc ttctccttct ttctaccct ccactttatc tgcaaaatgg gaatgatgat 780
aacacccact tcatagaatg gtcatgaaga tcaaatgaga gaataaaagt caagcactta 840

```

gcctctggtg cacaataagt attaataaag tatacctatt cctccttttc cttttttaa 900
aataatatta ccaaatgtcc agcttataca catttacaag acttagctag tgggctatgt 960
tagagctact aaaagatcct tgacaagcta aaactaagat gcaatgaatg aggtgtaacg 1020
aacaagagag ttttaagtcc agaaatgggt acagaagtat aagacagctg tgtgggtgtt 1080
ttttggtttt tggtttctgg ttacaatct cgtoattcaa caaagatggg agttttatag 1140
aactaaaagc accatgtaag ctactaaaaa caacaacaaa aaaggctcat catttctcag 1200
tctgaattga caaaaaatgcc aatgcaaaaa aaaaatgatta ctttttattt taaaaaaaaa 1260
aa

```

```

<210> 58
<211> 1330
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1644023CB1

```

```

<400> 58
gcgaagcggg cgtgcgccag tgcagtgcg cgggcccgcg gcgactccc ataggggaag 60
gcccagctcg cgcaggggag cgcggaagag gccaaagctag ccggaacccc gccccgcccc 120
gccccgcccc aacgggggct ggaacccgyc gccgagagta gagaaaaggg gcctctggtg 180
accgccccta cctggcatcc ctctaaccga ggaggagcgt ggggaaaaggg gctgtggggc 240
tctcggggag cgagctgcgg gttagcgggc actgggtaca ggccgcgcct tggctgtcgc 300
ctctgccgct gtgtttggga ggaactcgaac tggcgcagg aaatattagg aagctgtgat 360
tttcaagct aattatgaaa acatttatca ttggaatcag tgggtgtgaca aacagtggca 420
aacaacact ggctaagaat ttgcagaaac acctcccaaa ttgcagtgtc atatctcagg 480
atgatttctt caagccagag tctgagatag agacagataa aaatggattt ttgcagtacg 540
atgtgcttga agcacttaac atggaaaaaa tgatgtcagc catttctcgc tggatggaaa 600
gcgcaagaca ctctgtggta tcaacagacc aggaaagtgc tgaggaaatt cccattttaa 660
tcatcgaagg ttttcttctt ttaattata agcccttga cactatatgg aatagaagct 720
atttctgac gattccatat gaagaatgta aaaggaggag gagtacaagg gtctatcagc 780
ctccagactc tccgggatac ttgatggcc atgtgtggcc catgtatcta aagtacagac 840
aagaaatgca ggacatcaca tgggaagtgt tgtacctgga tggacaacaaa tctgaagagg 900
acctcttttt gcaagtatat taagatctaa tacaagaact agcaaagcaa aagtgttgc 960
aagtgcagc ataaagacgg aacacaacaa atccttctg aagtgaatta ggaactcca 1020
aggagtaatt taagaacctt caccaagata caatgtatac tgtggtacaa tgacagccat 1080
tgttccatat gtttgatttt tattgcacat ggttttccca acatgtggaa caataaatat 1140
ccatgccaat ggacaggact gtaccttagc aagttgtctc ctctccaggg agcgcataga 1200
tacagcagag ctccacagtga gtcagaaagt ctccacttcc tgaacatagc tctataacaa 1260
tgattgtcaa acctttctaa ctggagctca gagtaagaaa taaagattac atcacaatcc 1320
aaaaaaaaa

```

```

<210> 59
<211> 1110
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1723402CB1

```

```

<400> 59
taagctgaat cgactgctgc caaacatcta ttaggcaaaa ttggcctctt gcccatgatt 60
tgactttcca gcacagccag ttcttttct cctctgcagc tgattggctc tggagtgtgg 120
ccagaagcct ctctcctgca attaaaggag tccgggtctct aactgttgat ctgtttttt 180
ccctctgag caatggagct taccatctt atcctgagac tggccattta catcctgaca 240
tttcccttgt acctgctgaa ctttctgggc ttgtggagct ggatatgcaa aaaaatggttc 300
ccctacttct tgggtgagggt cactgtgata tacaacgaac agatggcaag caagaagcgg 360
gagctcttca gtaacctgca ggagtttgcg ggcccctccg ggaaactctc cctgctggaa 420
gtgggctgtg gcacgggggc caacttcaag ttctaccac ctgggtgcag ggtgacctgt 480
attgacccca accccaactt tgagaagtgt ttgatcaaga gcattgcaga gaaccgacac 540
ctgcagtttg agcgctttgt ggtagctgcc ggggagaaca tgcaccaggt ggctgatggc 600
tctgtggatg tgggtgctctg caccctgggt ctgtgctctg tgaagaacca ggagcggatt 660
ctcccgagg tgtgcagagt gctgagaccg ggaggggctt tctatttcat ggagcatgtg 720
gcagctgagt gttcagcttg gaattacttc tggcaacaag tccctggatcc tgctggcac 780
cttctgtttg atgggtgcaa cctgaccaga gagagctgga aggccttggg cggggccagc 840

```

```

ttctctaage tgaagctgca gcaatccag gccccactgt cctgggagtt ggtgcccct 900
catatctatg gatatgctgt gaaatagtg gagctggcag ttaagagctg aatggctcaa 960
agaatttaaa gcttcagttt tacatthaaa atgctaagtg ggagaagaga aacctttttt 1020
ttggggggcg gtttttttgg tttgttgttg gttttttttt tttttttggc ctgggtgaca 1080
agagcaagac tccgtctcaa aaaaaaaaaa 1110

```

```

<210> 60
<211> 1153
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1740585CB1

```

```

<400> 60
ggtagagcgg agacgacgct ccagactcc tccggtctcc cggggcagca tgaagaccgc 60
cgagaacatc agaggaaccg gcagcgacgg gcccgggaaa cgaggcctct gcgtcctctg 120
tggcctcccc ggggcaggaa aatcgacttt cgcgcgcgcc ctgcccacc ggctgcagca 180
ggagcagggg tgggcatcgc gtgttgctgc gtatgatgac gtcagcccg acgctttct 240
cgccggggca agagcgcgac cggcgccatc ccaatggaaa ttgcttcgac aggactgtt 300
gaagtaccct gaatacttct tgatggctgt cattaatggg tgcagatgt ctgtcccacc 360
caacaggact gaagccatgt gggaagattt tataacctgc ttaaaggatc aagatctgat 420
atthttctgca gcatttgagg cccagtcttg ctacctctta acaaaaactg ctgtttctag 480
acctttgttt ttggttttgg atgacaattt ttattatcag agtatgagat atgaagtcta 540
ccagctggct cggaaatatt cattgggctt ttgccagctc tttttagatt gtcctcttga 600
gacctgttta cagaggaatg gccagagacc acaggcactg cctcctgaga ccattccacc 660
gatcgcaaga aagctagaaa agcccaacc tgagaaaaat gcttgggaac acaacagcct 720
cacaattccc agtccagcat gtgcttcgga ggccagcctg gaagtgactg atttattgct 780
cactgctttg gaaaatccag taaaatatgc tgaggacaat atggaaacaaa aggacacaga 840
cagaattatt ttccaacta acattcttca taaaactgat cagacactcc gaaggattgt 900
atctcagaca atgaaggaag caaaagatga acaagtgtct cctcacaact tgaagcttct 960
agcagaagaa cttaacaagc tcaaagcaga gtttttggaa gacctaaaac aaggaaacaa 1020
aaaatctctg tgccttcagc aaaccattga cataccagat gtcatttctt tttttcatta 1080
tgagaaagat aatattgtac agaagtattt ttcaaagcag cattaataatt tctgaactgc 1140
caaaaaaaaa aaa 1153

```

```

<210> 61
<211> 1955
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1810925CB1

```

```

<400> 61
gggcaggcta agagatcttc ttttaattca gctgcttaa gacgggaact gataactgta 60
gtgtatcctc tgcctttttt ctatctatt ggaggaagct cagatggtgt cacaagaagg 120
atctgaagtg gagcttctag tatccccagg agcgcgaagt gaacacggaa ggtacctgca 180
ggatccaatt gtgtccattg atctctcaga gtggctgagg ataataagat ttcttcttca 240
aggctcctca gtctgaagca tcccacagaa tgatcctact gaataactcc cataagctgc 300
tggccctata caaatccttg gccaggagca tccctgagtc cctgaagggt tatggctctg 360
tgtatcacat caatcacggg aacccttca acatggaggt gctgggtgat tctggcctg 420
aatatcagat ggttattatc cggcctcaa agcaggagat gactgatgac atggattcat 480
acacaaactg atatcgtatg ttctccaaag agcctcaaaa atcagaagaa gttttgaaaa 540
atgtgagat cgtaaactgg aaacagagac tccaaatcca aggtcttcaa gaaagttag 600
gtgaggggat aagagtggct acattttcaa agtcagttaa agtagagcat tgcagagcac 660
tctccttggc tacggaagat attctgaagc tcaatgcctc cagtaaaagc aagcttggaa 720
gctgggctga gacaggccac ccagatgatg aatttgaag tgaaactccc aactttaagt 780
atgccagct ggatgtctct tattctgggc tggtaaatga caactggaag cgagggaaaga 840
atgagaggag cctgcattac atcaagcct gcatagaaga cctgccagca gctgtatgc 900
tcggcccaga gggagtcccc gtctcatggg taaccatgga cccttcttgt gaagtaggaa 960
tggcctacag catggaaaaa taccgaagga caggcaacat ggcacgagtg atggtcgat 1020
acatgaaata tctgcgtcag aagaatattc cattttacat ctctgtgttg gaagaaaatg 1080
aagactcccc cagatttgtg gggcagtttg gtttcttga ggcctcctgt gagtggcacc 1140
aatggacttg ctaccacagc aatctagttc cattttagac aatgaagctg cttagtaate 1200

```

```

tctgccaaagc catctcttaa tattaaagca gacaccacag aatagatttc ttcacttaca 1260
aatgcataatt gggcacttat aatacagcag gaactcttct cacctggagc cttgatgtta 1320
aaagacacag ccatgctctt gaggagctta caatcctggc tggaggcagg ggagggtata 1380
ttctttaaat atgcttaagt gttatagggg aagacggggg taccagtaaa catgtaacta 1440
gaaagccagg ctccagttctt acctctggga atcagaactc tttatgcaac ttggttaata 1500
gaatctacta tctggaagat aaatgaagga ttttaataaa attttcaata gaataaacct 1560
aatctgtatg gatactttat caaaaatgaa tgtccctgct atttctggat ttatgaggca 1620
atggtacact aaagaatgga atcagttcag tgagtagaaa ggtatccaag gtgaagcctg 1680
agacgaatgg ctttcccagg ctaccctcca tcactgttgt acagaaaaga aatccagaga 1740
atcaaatgga ctggccttgg gggctctctgc tatggaaatg ccattttttg tgtctccttt 1800
ctcctactct ttctcacatc ctcttcatga ttgacgcatg gcacaaggca aggtgtggcc 1860
tgcgagtctg gttgaaagtt cagcctttgg tgtttgcaca actgctaaca aaagggggaca 1920
ggggaattcc ggggaaaatt ttgcccctaa ggttg 1955

```

<210> 62
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 1915064CB1

```

<400> 62
tcgggcggtg ccccgggctg ggcgaggggc cgggtgcggg gccgctggcc gagaggctga 60
ggggcgctca tgtctctcga ggtgtccgcg cgcgcgcagc ccaagaagct ggtgcgctcc 120
ccgagcggcc tgcgcctggt gcccgaaacac cgcgcctctc gaagcccggt cggcctggag 180
gagccgcagt gggctccgga caaggagtgt cggagatgta tgcagtgtga cgccaagt 240
gactttctca ccagaaagca ccactgtcgc cgtcggggga agtgctctcg cgacagggtc 300
tgcagccaga aggtgcctct gccggcgcatg tgcctttgtgg accccgtgcg gcagtgcgcy 360
gagtgcgccc tgggtctcct caaggaggcg gagtctctac acaagcagct caaagtgtc 420
ctgagcggag ccaccttct cgtcacgttt ggaaactcag agaaacctga aactatgact 480
tgtcgtcttt ccaataacca gagatacttg tttctggatg gagacagcca ctatgaaatc 540
gaaattgtac acatttccac cgtgcagatc ctacagaag gtttccctcc tggaggaggc 600
aacgcacggg ccacagggcat gttcctgcag tatacagtgc cggggacgga ggtgtgacc 660
cagctgaagc tgacagtggg ggaggacgtg actgtgggca ggaggcaggc ggtggcgtgg 720
ctagtggcca tgcacaaggc tgccaagctc ctctatgaat ctcgggacca gtaactctac 780
gtggggctga gcttgagta cgtgtggtca ccaggactga gtcgcttggg acagcagagc 840
ctgctccttg cgtaccacag ggattaatcc tgcctgtgct gggaaatgca actcactcat 900
gtatttggag aaacaggagt gttcacttat ctagtgcaat atgttcacag ttatattaatg 960
ctttaaacag cttcatgttt tagaatttgt gtattgtcca tacttaattg ggggtgggag 1020
agactgaget acactactgc taaactat 1080
cgcaggctca ctagaaggtt ctggcccac aatattcatt tcatttaatt ctccacaga 1140
accagtttgg gcagtaggaa ctcaggctc tggctgcag tggagcctgt tcgcctctaa 1200
tagccagttt acagcacttg ccttagcctt tttcacagac ttgtccact acctgtcac 1260
taatttgggg cttctgggct gtgagtgatc ctttgatact tcaccaaggg gaacgtgggg 1320
gctttgtggt ttgtactttt cactcactat ttcactttat taagatgact gtacagcaat 1380
ttgtatataa agcttatgat taaaaactat tttgaacata aaaaaaaaaa aaaa 1434

```

<210> 63
<211> 1360
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2185608CB1

```

<400> 63
ccgataacga acgagactct ggcattgctaa ctagtgcag tcaagatggc gggagcagct 60
accaggctt ccctggagtc ggccccacgg atcatgcggc tgggtgycga atgcagccgc 120
tccagggccc gggcaggcga gctgtggctg ccgcatggga cagtggccac tctgtgttc 180
atgccagtgg gcacgcaggc caccatgaag ggcacacaga ccgaacagct ggacgctctg 240
ggttgccgca tctgctggg caatacctac catctgggtc taaggccggg acccgagctg 300
atccagaaag ocaacggctc ccacggcttc atgaattggc ctcataatct gctaaccggc 360
agcggcgggt tccagatggt gtcgctggtg tctctgtccg aggtgacgga ggaggcgctc 420
cgcttccgct cccctacga cggcaatgag accctgctga gcccgagaa atccgtgacg 480

```

```

atccagaatg cgctgggctc ggacatcatc atgcagctgg acgacgtggt tagcagtact 540
gtgactgggc cacgtgtgga ggaggccatg tacagggtcaa tccgctggct ggaccgggtc 600
atgcagccc atcagcggcc ggacaagcag aacctcttcg ccattatcca ggggtgggctg 660
gacgcagatc tccgggccac ctgcctttaa gagatgacca agcgagacgt gcctggcttc 720
gccatcgggg gcctgagcgg ggtgagagc aagtgcagt tctggcggat ggtggcgctg 780
agcacctctc ggctgcccga ggacaagccc cgatatctga tgggggttgg ctatgccact 840
gatctggtag tctgcgtggc tcttggatgt gacatgttcg actgcgtctt cccacacag 900
acagcgcgct ttggctctgc cctggtgccc actgggaacc tgcagttagg gaagaagggtg 960
tttgagaagg acttcggccc catagaccog gagtgcacct gccccacgtg ccaaaagcac 1020
agccgcgcct tctgcacgc actgctgcac agtgacaaca cggcccgctc gcaccacctc 1080
acgggtccaca acatcgctca ccagctgcag ctcatgagcg ccgtccgcac cagcatctgt 1140
gagaagcgtc tcccggactt cgtgcgggac ttcattggggc ccatgtacgg ggatcccacc 1200
ctctgtccca cctgggccac tgacgctctg gcctctgttg gaatcacact gggctgacct 1260
ggcattggga gagggaagga ggaaggaagg gaggggaggg ctggaagata ctgaaggatt 1320
cctttttgaa aggttttttt tattgtaact taaaaaaaaa 1360

```

```

<210> 64
<211> 2277
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2228862CB1

```

```

<400> 64
aaacgccatg cggagggggc agcgcagga cgcggacgt ccgcgcccg agtcccgggt 60
gcccgcgggc agggcctcgc tggaggagcc gcctgacggg ccgtctgcog gccaagccac 120
cgggcccggc gagggccgcc gcagcaccga gtcgaggtc tacgacgacg gccaacacac 180
cttcttcttg cgagcccaca ccttaaccgt gctcttcac ctcacctgta cgtttggcta 240
tgtgacgtc tggaggaaa cacctcagga cagggcctac aacaccaaga gaggtattgt 300
ggccagatt ttggtttct tatgttttgg agtcacaaa gctaaagacg gccatttttc 360
cagacctcat ccagcttact ggaggttttg gctctgcgtg agtggtgtct acgagctggt 420
tctcatcttt atactcttcc agactgtcca ggacggccgg cagtttctaa agtatgttga 480
ccccaaagct ggagtcccac tgcagagag agactacggg ggaaactgcc tcatctacga 540
cccagacaat gagactgacc cctttcacaa catctgggac aagttggatg gctttgttcc 600
cgcgcacttt cttggctggt acctgaagac cctgatgatc cgagactggt ggatgtgcat 660
gatcatcagc gtgatgttcg agttcctgga gtacagcctg gagcaccagc tgcccactt 720
cagcgagtgc tgggtgggatc actggatcat ggacgtgctc gtctgcaacg ggctgggcat 780
ctactgcggc atgaagacco ttgagtggct gtcctgaag acgtacaagt gccagggcct 840
ctggaacatt cggacctaca agggcaagat gaagaggatc gccttcagt tcacgctga 900
cagctggggt cgcttcgagt ggaagccggc ctccagcctg cgtcgtggc tggccgtgtg 960
cggcatcatc ctgggtgtcc tgttggcaga actgaacacg ttctacctga agtttgtgct 1020
gtggatgccc ccggagcact acctggtcct cctgcggctc gtcttcttcg tgaacgtggg 1080
tggcgtggcc atgcgtgaga tctacgactt catggatgac ccgaagcccc acaagaagct 1140
gggcccgcag gcctggctgg tggcggccat cacggccacg gagctgctca tctgtgtgaa 1200
gtacgacccc cacacgctca cctgtcctc gtccttctac atctcccagt gctggacct 1260
cggctccgtc ctggcgctca cctggaccgt ctggcgcttc ttctgcggg acatcacatt 1320
gaggtacaag gagaccgggt gccagaagtg gcagaacaag gatgaccagg gcagcaccgt 1380
cggcaacggg gaccagcacc cactggggct ggacgaagac ctgctggggc ctgggggtggc 1440
cgagggcgag ggagcaccaa ctccaaactg acctgggccc tggctgcctc gtgagcctcc 1500
cagagcccag gcctccgtgg cctcctctc tgtgagtccc accaggagcc acgtgcccgg 1560
ccttgcctc aaggtttttt gcttttctcc tgtcacctg gcgaggctga aggcgagggg 1620
tggaggaggg ccagcacag cctcatctcc atgtgtacac gtgtgtacgt gtgtatgct 1680
gtgtgtacgc gtgtgtacgc gcgtgtgtac acatgcgtgg ccgcctgtgg tgtgacgtg 1740
tgctctgggc tccgagctt ctccagagct gggagctggc tggcgtggca agggcatgct 1800
ctggggcagt gtgtcctca ggaaccaggg tectcctcc cctttctgct tggtcagccc 1860
cgtggcctct ggcccacaa gctcccgtgc acccagccat ggtgtggtcc aggcagggac 1920
atctcggtac cctttctgca ctccgtggc cctgggtgcg ctgaggctcg gaggcgtcta 1980
cactggctcc acatccactt ccccgcagc tctgtggggc gctcgtccac aaacactccg 2040
tggctgagag gcagcggatc caggcagcga tgctgagcca cctcctcga gccctcctt 2100
cacacagacc accccggagg acacgtggat gatgggtca gagatcactg agctgccct 2160
caagggggcc tggaaaccgg gtgctgggtt catgctgcct ccgtggctcc aaggtgaggg 2220
tcattctcac gagcaaagag aaccaataaa gtgacaacga acgtcaaaaa aaaaaa 2277

```

```

<210> 65
<211> 1592

```

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2235577CB1

<400> 65
 ccaagatggc ggccccggg agctgtgctc tatggagcta ttggggccgt ggggtggctgc 60
 gggcgatgcg gggctgccag ctctcgggc ttctgtagctc ttggcccggg gacctactaa 120
 gtgctcggct cttgtcccaa gagaagcggg cagcggaaac gcactttggg ttgagactg 180
 tgtcgggaaga ggagaagggg ggcaaagaac tcctttaatg tgaaagtttt tctgggcatc 240
 acttcttctg ggacatcttc aacctttttg tcacagctcc atttcttgtt catgtttgtc 300
 atcaggtgtt tgaaagtgtg gctaagaagt atgatgtgat gaatgatatg atgagtcttg 360
 gtatccatcg tgtttggaag gatttgetgc tctggaagat gcacccgctt cctgggacct 420
 agctgcttga tgttctgga ggacacagtg acattgcatt coggttcctt aattatgttc 480
 agtcccagca tcagagaaaa cagaagagtc agttaagggc ccaacaaaat ttatcctggg 540
 aagaaattgc caaagagtac cagaatgaag aagattcctt gggcgggtct cgtgtcgtgg 600
 tgtgtgacat caacaaggag atgctaaagg ttgaaagca gaaagccttg gctcaaggat 660
 acagagcttg acttgcattg gtattaggag atgctgaaga actgccctt gatgatgaca 720
 agtttgata ttacaccatt gcctttggga tccggaatgt cacacacatt gatcaggcac 780
 tccaggaagc tcatcgggtg ctgaaaccag gaggacggtt tctctgtctg gaatttagcc 840
 aagtgaacaa tcccctcata tccaggctt atgatctata tagcttcag gtcacccctg 900
 tctcgggaga ggtcatcgct ggagactgga agtctatca gtacctgta gagagtatcc 960
 gaaggtttcc gtctcaggaa gaggttcaagg acatgataga agatgcaggc ttcacaagg 1020
 tgacttacga aagtctaaca tcaggcatctg tggccattca tcttggttc aaactttaat 1080
 tcttttccca tcatyagca tgaaccagtc atatcctgtt gaaagcctgg aactgaagga 1140
 taatctggca aatgagacag cagcagagca tctctctta aggatacgtg ccttggaact 1200
 atgtttgaat cgaacagctc caaagtggaa gaacaaattc ttgtcacttt ttacagctt 1260
 tctttggagc tgcttcagtc catctcccag aggcatttgg tctgtatctt tgcctcaactg 1320
 ctaatttctc ttggctgtag ggtgtgtggt taaggtacaa ccaccctaa agctcagttt 1380
 tgaagtgagt gtatttatag cttctctgct ggtgctgctt tctagagggg tgatagatca 1440
 tttgaaccca atgacaattt ttaaccagaa aatttaattg tacctgaatc aacctttcag 1500
 cctaggacga agtctaggcc caagttagag tattaatgat catgagaatt gtgtgctgaa 1560
 ccagtaaacg agtttacctt ttaaaaaaaaa aa 1592

<210> 66
<211> 1390
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2271680CB1

<400> 66
 gatcgtttgt cgcgatgtgg agtggccgta agctgggctc ctccgggggt tggtttttaa 60
 gagtgcctggg gcctygagggc tgtaatacaa aagctgcgcy tcccttaatt tctcggcgg 120
 tttatgtgaa gaaccagctc agtgggactc tacagattaa accaggggtt ttcaatgaat 180
 acagaacctt atggttcaaaa tcttacagga cgtcttttc ctgtttgaac agaataaaga 240
 gtttcagggt gagtttcaact tctggttccc aggctggagt acaatgggtg gatcctggct 300
 cactgcaacc tccacctccc gggttcaagc gattctcctg cctgagctc ctgagtcatt 360
 gggattacag gtaccttgg gcgagactgt acagtacttc ccaaacact gtcgacagcg 420
 gtgaggtaaa aacctcttgg gccctggctc acaaatggty ggatgaacaa ggagtatatg 480
 cacctcttca ttccatgaat gacctgaggg tgccatttat tagggacaat cttctgaaaa 540
 caatctctaa tcaccagcca gaaaaacctt tgttggggat gaagattctt gacgttggct 600
 gtggtgggtg gctgttaact gaacctctag ggcggcttgg ggcttcagtt attggaatcg 660
 accctgtgga tgagaacatt aaaacagcac aatgccataa atcatttgat ccagtcctgg 720
 ataagagaat agagtacaga gtgtgttccc tggaaagat tgtggaagag actgcagaaa 780
 catttgatgc tgtttagct tctgaagtgt tagaacatgt gattgatcta gaaacatttt 840
 tacagtctg ctgtcaagt ttaaaaaccg gtggttcttt attcattact acaatcaaca 900
 aaacacaact ttctatgcc ttgggaattg tttttcaga gcaaatgca ggtattgtac 960
 caaaggtac tcatacatgg gagaagtgt tttcacctga aacactagag agcattctgg 1020
 aatcaaatgg tctgtcagtt caaacagtg taggaatgct ctataacccc tctcaggtt 1080
 actggcattg gagtgaaaat accagcctta actatgcagc tcatgctgtg aaatccaggg 1140
 tccaggaaca cccagcctct gctgagtttg ttttaaaggg agaaacagaa gactccaag 1200
 ctaatgctg caccaatcca gctgtgcatg aaaagctgaa gaaatgaatt gttcttgaga 1260

```
actatagtaa tatggcttgg atatctgatg ttttcaaata caagaaatgt acaatttatc 1320
ctttgagaga gaatcatgaa gaaaagaagg tcaataaaaa gggctaaaaac cttggaaaaa 1380
aaaaaaaaaa 1390
```

```
<210> 67
<211> 899
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

```
<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2325603CB1
```

```
<400> 67
ttcattggcg ggtccgccgc ggtcggaggat cctggaggtc ttaacatga acttctctgg 60
aggagggagg caggaagcag cagggtccag gagtagaagg gctcccagac cccgagaaca 120
ggaccgagac gtgcagctgt ccaaggctct gtcctatgcc ctgcccctatg gggccttgaa 180
gctggggctt cccatgggag ctgatggctt cgtgccctcg ggcaccctcc tgcagtggcc 240
ccagttccgc ggcttctctg ctgaagatgt gcagcgcgtg gtggacacca ataggaagca 300
gcggttcgcc ctgcagctgg gggatcccag cactggcctt ctcatccggg ccaaccaggg 360
ccattccctg caggtaacct agttggagct gatgcccctg gagacaccgc aggccttggc 420
cccgatgcta gtccatggta cattctggaa gcactggcca tccatcctac tcaaaggcct 480
gtcctgccag ggaaggacgc acattcacct ggcccaggga ctgcctggag accccgggat 540
catcagtgcc atgcccgtccc attgtgaaat agctgtgttc atcgatggac ccttggctct 600
ggcagatgga atacccttct tccgctctgc caatggggtg attctgactc caggaataac 660
tgatggcttc ctccctccca agtacttcaa ggaggcctg cagctacgcc ctaccgaaa 720
gcccccttcc ttggctggtg atgaagagac agagtgtcag agtagcccca agcacagctc 780
cagagaaagg aggggatcc aacaataaaa tattaattta taaaaaagaa attttaaaaa 840
gtaacaagaa agaactcgtt tgaaacatg tttcatcatc ctgtaaaaaa aaaaaaaaaa 899
```

```
<210> 68
<211> 1041
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

```
<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2356055CB1
```

```
<400> 68
gacgtaggac ctgatagcaa ggagggggca catttcaggg acaccatgaa gggtggtctc 60
actgggggtg atgagtacca gaagcacttc ctgcccaggg actacttggc tacttactac 120
agcttcaatg gcagcccctc acccgaggcc gagatgctga agtttaactt ggaatgtctc 180
cacaagacct toggccctgg aggcctccaa ggggacacgc tgattgacat tggctcaggt 240
cctaccatct accaagttct tgctgcctgt gattcctcc aagacatcac tctctccgac 300
tttaccgacc gcaaccggga ggagctggaa aagtggctga agaaggagcc gggggcctat 360
gactggacc cagcggtgaa attcgcctgt gagctggaag gaaacagcgg ccgatgggg 420
gagaaggagg agaagctgcg ggcagcggtg aagcgggtgc tcaagtgcga tgtccacctg 480
ggcaaccgcg tggcccggc tgtgittgct ctgcggact gtgtgctcac cctgtggcc 540
atggagtgtg cctgctgtag ccttgatgcc taccgcgctg ccctgtgcaa ccttgcctca 600
ctgctcaagc cgggtggcca cctggtgacc actgtcacgc ttoggctccc gtccactgty 660
gtggggaagc gtgaatttcc ctgctggccc ctggagaaag aggaggtggc agccaggcaa 720
tgtccaggag aggagattgc caaggaaagg aggctacaaa tgccccctcc ttgtgatgtc 780
aggacctccc ttagcagcgg atctggccaa gacacagggg aaagacacag gatccagacc 840
cggggctctg ctccctggac ggctcagctc agagagtcag ctggctgcct ggaaggagag 900
agtcggcaag ggtgtgaggg aatctttggg tgctgtggaa gctgttctac cttatgaaat 960
ggggctggga tggactgagt gactatgctg tgctctgtca tttgtccgta agtactcgct 1020
gcatactctg atgcgctgat g 1041
```

```
<210> 69
<211> 1106
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

```
<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2448909CB1
```

<400> 69

```

acggccagtg caagctaaaa ttaaccctca ctaaagggaa taagcttgcg gccgccgcgc 60
ctagaactgt atttcagaaa aaagaaacta cagtttttagc atgcagaaag gaaaagggag 120
aacaagccgg atcagaagac gaaaactctg cggaaagtctc gaatcaagag gagtgaatga 180
gagccacaag totgaattta tagagctgag gaagtggctg aaagctagga agtttcaaga 240
ttcaaaacta ggcctgctt gttttccagg tacaggaaga gggctgatga gtcaaacatc 300
cctgcaggag ggacagatga ttatttcggt gcctgagagt tgcctgctca ccacggacac 360
agtgattcga agctacttag gggcatacat tactaagtgg aagcctcctc catctcctct 420
gctggcgctg tgcacctttt tagtttcaga aaagcatgct gggcaccgat ctctttggaa 480
gccttacctg gagattttac ccaaggcgta tacctgccct gttttgttgg agccggaagt 540
gggtgaacctt cttcccaaat ctttaaaagc aaaggctgaa gagcagagag ccacagtgca 600
ggagtctctt gcttccctca gagacttttt ctcttctctg cagcctctgt ttgcggaggc 660
tgttgacagc atcttcagct acagtgccct gctgtgggct tgggtgaccg tcaacaccag 720
agcgtgtgac ctgaggccca ggcagcggga atgctcttct gcagagccgg acacctgtgc 780
actcgtctccg tacctggacc tgcctgaatca tagccacat gtccaggtaa aagcagcgtt 840
taatgaagaa actcattctt acgaaattag aacgacttca cgttggagaa agcatgaaga 900
ggatctcatc tgttacggcc ctcaacgataa tcaacggctg ttccctggaa acggtattgt 960
ttctgtccat aatcctcatg ctgtgtttta tgtctcaaga ggttggaaat aactttgttc 1020
ttaacattaa cactatataa ttttttccc catttggaga tgtgtatttt cagttttaat 1080
aaaaatatca aaaccttaaa aaaaaa

```

<210> 70

<211> 2405

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 2631212CB1

<400> 70

```

cagcgggtct ggctggcggc agcggcggga gggagccgag agacccagat gcacgtgtgg 60
agaagcggcg gcacaagcgc ggcggcggga gacactcccc cccccaccag actcaagccc 120
tcactcagct ctgcggcctc tcgttgctcg cacagctccc tgcccaggct aggaggccgg 180
cttcgggggt tgagtgggcc gagctaaggg tgcggagacc taagggcggc gactacgacg 240
gcggtgatata cgggtgtaac gacggcctca gcaggcgggg aagatgaaag gtagccggat 300
cgagctggga gatgtgacac cacacaatat taaacagttg aaaagattga atcaggtcat 360
ctttccagtc agctacaatg acaagttcta caaggatgtg ctggaggttg gcgagctagc 420
aaaacttgcc tatttcaatg atattgctgt aggtgcagta tgctgtaggg tggatcattc 480
acagaatcag aagagacttt acatcatgac actagatgtg ctggcacctt accgaaggct 540
aggaatagga actaaaaatg taaatcatgt cttaaacatc tgtgaaaaag atggtacttt 600
tgacaacatt tatctgcatg tccagatcag caatgagtcg gcaattgact tctacaggaa 660
gtttggtctt gagattattg agacaaaagaa gaactactat aagaggatag agcccgcaga 720
tgctcatgtg gcagagaaa acctcaaagt tccttctggt cagaatgcag atgtgcaaaa 780
gacagacaac tgaacaaatt acaaatgaac tttcttgcac ttgcttgcg ccaaaataaa 840
gagagggcca ttgattcctc ccccacccca acacttttct tttaaagctt ttctccctcc 900
ttgtctttgt ttttctttct tcctttcctt ttctctgaga gttttaatac tttcaaggac 960
tttaaaaaaa taatcatggt tgaattggtt tctcttattt ttgtgaggtg gtttgaagga 1020
aggacaaggt agatctgttt agttttgcag ttgaagttag atggctcctaa acatttaatt 1080
gtcaataaat ttcaaattta atgtcctgct ttcacattga agggcagagc ctacaaaaca 1140
ttgtatattt caaaagacaa aaagaagcag cagcagatc ttgttctcta attcatagac 1200
aagttgagtg tgtttgtggt actttgggtt tttaaacact ttgggatact aatccctaga 1260
cattgccttc actccacctt tagtccctct gagcactctc tcgggagttg gaacattggt 1320
atccttgtaa gaaatactaa gcttatgttg atttttaaagt aattatatac tctctctctg 1380
ctggtgggtg gggcagtttg gtttagtgtt atactttggt ctaagtattt gagttaaact 1440
gcttttttgc taatgagttg gctgggtggt agcaggtttg ttttctctgc tgttgattgt 1500
tactagtggc attaactttt agaatttggg ctggtgagat taattttttt taataacca 1560
gctagagata tggcctttaa ctgacctaaa gaggtgtggt gtgatttaat ttttcccgt 1620
tcctttttct tcagtaaac caacaatagt ctaaccttaa aaattgagtt gatgtcctta 1680
taggtcacta cccctaaata aaactgaagc aggtgttttc tcttgacat actaaaaaat 1740
acctaaaagg aagcttagat gggctgtgac acaaaaaaatt caattactgt catctaagtc 1800
cagctgttaa aagtgtggcc actgagcatt tgattttata ggaaaaaata gtatttttga 1860
gaataacata gctgtgctat tgcacatctg ttggaggaca tcccagattt gcttatactc 1920
agtgctgtg atattgagtt taaggatttg aggcaggggt aattattaaa catattgctt 1980
ctattcttgg aaaaatagaa gtgtaaaatg ttaataatac aaatgtcact gtgacctcct 2040
ccactgagag gactggttta tgcagatca ttttccggca cacacggagt ggctttgaca 2100
gattgataac tttgtaagat gggagacatc tgaatatctc atgttttctt tttgtagtcc 2160

```

```

catctccact atttagaaa gttctcagac tttaaaataa tgcacagggc ttgagctttc 2220
tgtcaattga cttttaaagg aagtttcatt catatttata ctcttatgta aaattgctgg 2280
ataaagtctc atttccaaat atgttaaattg acaaaattat tttataaaat gtttatgcac 2340
actttataac cttaagtttt tatttgagaa tgtgaaagta caaagtgcag tagacttcaa 2400
caatc 2405

```

```

<210> 71
<211> 1239
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2678733CB1

```

```

<400> 71
ggcgatgagg gtggttggtgc ggcgctggtg gggctcctccg ctggctcatg gcgccaggcg 60
tgggaggccg agtccccagt ggcgagcact ggcccgactc ggctgggagg actgccggga 120
ctccagagtc cgcgagaagc ctccctggcg ggtgctcttc ttcggcacgg accagtctgc 180
ccgcgaggcg ctgcgggccc tgcaagccgc cagggaaaac aaagaagaag agttaatcga 240
caaaactggag gtgggtcaca tgcttcccc atcacaaaa ggactgccag tgaagcaata 300
tctgtgtcag tctcagcttc cgttatatga gtggcgggat gtgggatctg gagaatatga 360
tggtggagta gtggctctct ttggccgact tttgaatgag gctcttatc ttaaatttcc 420
ctatggcata ttgaatgttc atcccagttg cctcccgaga tggcgtggcc cagcccctgt 480
aatccataca gtgcttcacg gagacacagt tactggagta acaattatgc aaattagacc 540
taaaaggttt gatgtaggcc caattctcaa acaagaaact gttcctgtgc caccaagag 600
cactgcaaaag gaattggaag cagtgtgttc aagactgggt gccaacatgc tcatctcagt 660
tttgaaaaat ttgcctgaaa gtctgagcaa tggaaagcag cagccaatgg agggggcgac 720
ttacgcccct aagatttctg ctggtaccag ttgtataaaa tgggaggaac aaacttcaga 780
acaaatattc agactttacc gtgccattgg aaatataatt ccgttgcaga cgtctggat 840
ggcgaatacc attaaacttc tggatttggg agaagttaac agttcagtcc ttgctgatcc 900
aaaattaacg ggacaggctc ttattccagg atcagtaata taccacaaac agtcacaaat 960
actatgggtt tattgcaagg atggttggat tgggtgtcga tcagtgatgc tcaagaaatc 1020
actaacagct actgacttct acaatggata tttgcacccc ttgtaccaga aaaattccca 1080
agctcaacca agccaatgca gatttcagac tctcagactt ccaacaaaga agaagcagaa 1140
aaaaactggt gctatgcaac aatgcattga gtagttagga agaagatgga taaaaacctc 1200
ttacatattt gtaatttatt aaaaacctta tttacaagg 1239

```

```

<210> 72
<211> 2295
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 2768571CB1

```

```

<400> 72
aaactcagca cttgcccggag tggctcattg ttaagacaaa ggggtgtgca ttcctggcca 60
ggaaacctga gcggtgagac tcccagctgc ctacatcaag gccccaggac atgcagaacc 120
ttctctaga acccgaccca ccaccatgag gtctgctctg tggagatgca ggcacctgag 180
ccaaggcgtc cagtggctct tgcttctggc tgctctggtc ttctttctct tgccttggc 240
ctcttttatt aaggagcctc aaacaaagcc ttccaggcat caacgcacag agaacattaa 300
agaaaggctc ctacagtccc tggcaaagcc taagtcccag gcaccacaa gggcaaggag 360
gacaaccatc tatgcagagc cagtgccaga gaacaatgcc ctcaacacac aaaccagcc 420
caaggcccac accaccggag acagaggaaa ggaggccaac caggcaccgc cggaggagca 480
ggacaagggt ccccacacag cacagagggc agcatggaag agcccagaaa aagagaaaaac 540
catggtgaac aactgtcac ccagagggca agatgcaggg atggcctctg gcaggacaga 600
ggcacaatca tggaaagacc aggacacaaa gacgacccaa ggaaatggg gccagaccag 660
gaagctgacg gcctccagga cgggtgtcaga gaagcaccag ggcaaagcgg caaccacagc 720
caagacgctc attcccaaaa gtcagcacag aatgctggct cccacaggag cagtgtcaac 780
aaggacgaga cagaaaggag tgaccacagc agtcatccca cctaaggaga agaaacctca 840
ggccacccca ccccctgccc ctctccagag ccccacgacg cagagaaaacc aaagactgaa 900
ggcggccaac ttcaaatctg agcctcggtg ggattttgag gaaaaataca gcttcgaaat 960
aggagccctt cagacgactt gcctgactc tgtgaagatc aaagcctcca agtcgctgtg 1020
gctccagaaa ctctttctgc ccaacctcac tctctctctg gactccagac acttcaacca 1080
gagtgagtgg gaccgctggt aacactttgc accacccttt ggcttcatgg agetcaacta 1140

```

ctccttgggtg	cagaaggtcg	tgacacgctt	ccctccagtg	ccccagcagc	agctgctcct	1200
ggccagcctc	cccgctggga	gcctccggtg	catcacctgt	gccgtggtgg	gcaacggggg	1260
catcctgaac	aactcccaca	tgggccagga	gatagacagt	cacgactacg	tgttccgatt	1320
gagcggagct	ctcattaag	gctacgaaca	ggatgtgggg	actcggacat	ccttctacgg	1380
ctttaccgcc	ttctccctga	cccagtcact	ccttataattg	ggcaatcggg	gtttcaagaa	1440
cgtgcctctt	gggaaggacg	tcogctactt	gcacttcctg	gaaggcacc	gggactatga	1500
gtggctggaa	gcactgctta	tgaatcagac	gggtgatgtca	aaaaaccttt	tctggttcag	1560
gccacagacc	caggaagctt	ttcgggaagc	cctgcacatg	gacagggtacc	tgttgctgca	1620
cccagacttt	ctccgataca	tgaagaacag	gtttctgagg	tctaagacc	tgatgggtgc	1680
ccactggagg	atataccgcc	ccaccactgg	ggccctcctg	ctgctcactg	cccttcagct	1740
ctgtgaccag	gtgagtgtt	atggcttcat	cactgagggc	catgagcgt	ttctgatca	1800
ctactatgat	acatcatgga	agcggctgat	cttttacata	aaccatgact	tcaagctgga	1860
gagagaagtc	tggaagcggc	tacacgatga	agggataatc	cggctgtacc	agcgtcctgg	1920
tcccgaact	gccaaagcca	agaactgacc	ggggccaggg	ctgccatggt	ctccttgctc	1980
gctccaaggc	acaggataca	gtgggaatct	tgagactott	tggccatttc	ccatggctca	2040
gactaagctc	caagcccttc	aagagttcca	agggaaact	tgaaccatgg	acaagactct	2100
ctcaagatgg	caaatggcta	attgaggttc	tgaagtctct	cagtacattg	ctgtagggtcc	2160
tgaggccagg	gattttaat	taaatgggtg	gatgggtggc	caataccaca	attcctgctg	2220
aaaaacactc	ttccagtcga	aaagcttctt	gatacagaaa	aaagagcctg	gatttacaga	2280
aacatataga	tctgg					2295

<210> 73
 <211> 2182
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 3189062CB1

<400> 73						
ccggcatggc	cggggtgagct	gcaggcttcc	ttatttaaga	ccgggaattt	agtcagcctg	60
gtgagccgac	tctgaggaga	tgagtatcgt	ctgaggtgat	gagagagaat	gtggttggtta	120
gcaacatgga	gagagaaagt	gggaagcccg	tggctgttgt	cgcagttgtg	actgagcctt	180
ggtttaccga	gcgatacaga	gaatatctcc	agaggcagaa	actctttgat	acacagcacc	240
gtgtgaaaaa	gatgccggat	ggctcgggtg	cgctaccggg	gctgggagag	acgcttccag	300
agcagcacct	gcaggagctg	aggaatcgtg	ttgccccagg	cagtcctctg	atgctcacgc	360
agctcccggg	tctgttctct	tcaagagggg	cccagggttg	ttcacctgcc	caaaaattgt	420
gtcttgaggt	gagtcgctgg	gtggtgggtc	ggggagtcaa	gtggtcagcc	gagttggagg	480
ctgattttgcc	ccgatcatgg	caacggcatg	gtaatctctt	gtrtctgagt	gaagactggt	540
tccaagccaa	gcagttgaaa	aatctgggac	cggaactctg	ggagaccgtt	gccttggcac	600
ttggcgtcca	gcgtttggca	aaacgagggc	gggtatcacc	ggatgggtact	cgaactccag	660
cagtgacact	gctgctgggt	gaccatggct	gggtagagca	tgtggataat	ggtatccgtt	720
ataagtttga	cgtgaccag	tgtatgttct	cctttgaaa	catcactgag	aagcttccag	780
tggcatcggt	gtcctgtgct	ggagaagtgc	tggtggatct	ctatgcaggg	attggttatt	840
ttacattgcc	tttccctagtt	catgctgggt	ctgccttcgt	ccatgcttgt	gagtggaatc	900
cccattgctgt	agttgctctg	agaaataacc	ttgagatcaa	tggagtagca	gatcgggtgcc	960
aaatacactt	tggagataac	agaaaactga	agctctcaaa	tattgcagat	agggatgatcc	1020
tggggctgat	tcccagctct	gaagaaggct	ggcccattgc	ctgcccaagt	ttaaggcagg	1080
atgctggagg	catttttgc	atccaccaaa	atgtggaatc	tttcccagg	aagaatcttc	1140
aggctcttgg	agtcagcaaa	gtagagaaag	agcattggct	gtatcctcag	caaattacca	1200
ccaaccaatg	gaaaaatgga	gctaccaggg	attctagggg	aaaaatgctg	tcaccagcca	1260
ccaagccaga	gtggcaaaag	tgggcagaat	ctgcagaaac	togaatcgc	actcttcttc	1320
agcaggtgca	tgggaaaacca	tggaagacac	aaattctgca	calccaacca	tgaaaatcct	1380
atgctcccca	tgtggatcac	atagtcctgg	atctggaatg	ctgcccctgt	ccttcagttg	1440
gctagaggag	gtagatcctg	ggacacatgy	gatccacgtg	cgagtggccc	ttaaatgtat	1500
cagttcagtc	caggttgtea	tcccttttgt	cccctgggtga	tcagtttttt	tcatatttta	1560
tagccctgaa	agcaggctct	agatcaattc	aaattatttc	atthgtcttt	cattgataac	1620
agaaaatgaa	atacctgttt	gggagaagca	gcatggccca	ttgaaatgag	gctcatctgt	1680
gcaattatga	attccaatt	ctgacctcag	ttctggaatt	gaagtttcag	tatgttttgg	1740
cctcgggttt	cgttatttgc	aaaatgagag	tttctttgaa	ctgtctcag	tgactattaa	1800
gcaactatac	acaggacatc	ggttatttta	gagtgaaaga	cacagtgctt	tttccaaatt	1860
gctctggcta	ccatatagaa	aattgactga	aggagggcca	agatggaac	agagagacca	1920
gtgagggagg	ttctgtggtt	gtccaggtct	gaggtgatgg	taacttggac	tcggatgggt	1980
gtaatgggag	gtagattgat	atgataaata	aaattgacag	accaagcaat	ggaatcagaa	2040
ttaagtcctt	aacatgaagc	tgctttgtta	ttatgactga	ctaaattaga	gagagaagg	2100
aacaaaaatt	atthtagtgt	atthccattc	ccttactgtg	gcattcctaa	atgattgtga	2160

ggggttgtct tataaatttg gt

2182

<210> 74
<211> 1288
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3243884CB1

<400> 74
cgtttctttc ggagcggcgg tgaaggctct gggtgaggta ggggtggatg gtgcttgccg 60
cgtatcatgg ctgcctccgg aaaactcagc acttgccgctc tccctccggt gccacagatt 120
cgagaaatca ttaagttggt aagactgcaa gcagcgaagc agctatcaca gaatttctc 180
ctggacttga ggctgacaga taagattgta aggaaagctg gcaatctgac aaatgcttat 240
gtttacgaag tgggcctcgg gccaggggga atcacaagat ctattcttaa tgccgacgctc 300
gctgaacttc tgggtggtga aaaggacact cgatttattc ctggattaca gatgctttct 360
gatgcagcac ctgggaaact gagaattggt catggagatg tcttgacatt taaggtagaa 420
aaggcttttt cagaaaagtct taaaagacc cctggagatg atcctcmeta tgtaaatatt 480
attggaatc tgccttttag tgtttcaact ccactgatta tcaagtggct tgaanaatatt 540
tcctgtagag atggaccttt tgtttatggc agaactcaga tgactttgac ttttcaaaag 600
gaagtggcag agagacttgc agccaataca ggaagcaaac agcgtagtgc cctctctgtt 660
atggtcagat acctctgcaa tgttcgacac atctttacaa ttccaggaca agcttttgtc 720
cccaaaccag aggtggacgt gggcgtggtg cacttcactc ccttgatata gcccaagata 780
gagcagccat tcaagctggt ggaaaaagtg gttcagaatg tatttcagtt ccgaaggaaa 840
tactgccatg gagggctcag aatggtattc cctgaagcgc agcgtctgga aagcacgggc 900
aggctgtagc agttggcaga catagacct actctcggc cccgccagct ctccatctca 960
cactttaaga gcctctgtga tgtatacaga aaaatgtgtg atgaagacc acaactcttt 1020
gcatataatt tcagagaaga actcaagcga agaaaaagca aaaatgaaga aaaagaagat 1080
gatgacgcag agaattacag actctagctg ctgcctgggg gcgagcagcc taccagatgt 1140
cgatttgcac tacgtggagc ttcttatata ggtactcttt tgtctttaca gaatgacgat 1200
acaaatgcca atgaccagat gtgacttatt ttccttttac tatacagctt ggcagagaaa 1260
ataaatatca tcaaaataaga aaaaaaaaa 1288

<210> 75
<211> 1130
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3400578CB1

<400> 75
gggaacccg cagccggact tctgctgcac tggggctccg aatgaccag aatctgggggt 60
gggcttaggc cccgggagtg agatggcctc aatcttgca acgcctcagg ctctccagct 120
cactctagcc ctgatcaagc ctgacgcagt cgcccatcca ctgattctgg aggtgttca 180
tcagcagatt ctaagcaaca agttcctgat tgtacgaatg agagaactac tgtggagaaa 240
ggaagattgc cagaggtttt accgagagca tgaagccggg ccaatccgag cctacatcct 300
tgcccacaag gatgccatcc agctctggag gacgctcatg ggaccacca gagtgttccg 360
agcagcccat gtggcccccag attctatccg tgggagtttc ggcctcactg acaccgcaa 420
caccacccat ggttcggact ctgtgggttc agccagcaga gagattgcag ccttcttccc 480
tgacttcagt gaacagcgct ggtatgagga ggaagagccc cagttgcgct gtggccctgt 540
gtgctatagc ccagagggag gtgtccacta tgtagctgga acaggaggcc taggaccagc 600
ctgatgcagg tctatgaaga ccagtgttag tgcccagact tctcctagac atctagteta 660
aaacattctc ctaggaccag ggaagcctgg cttacagtgc catttctgct gggcaccacc 720
acctgcctga gggcctagct caccacagca catcctccag gatctagcct tctatctacc 780
tcttctctgg aatgtttatg gtggttcaga agaatgatga ctctctttg ctgagaactg 840
ttcatccttc ttcaagaaga agcttgccag gccgggcagc gtgctcagc ctataatccc 900
agcactttgg gaggccgagg cgggcggatc acaaggctcag gaattcgaga ccagcctgac 960
caacatgggt aaaccccac tctactaaaa atacaacaat tagccaggca tgggtggtgca 1020
tgctgtaat cccagctact cagaggetga ggcaggagaa ttgcttgatc ctggggaggca 1080
gaggggtcag tgagccgaga tctgtccatt gcactccagc ctgagggagg 1130

<210> 76
<211> 1815

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3422577CB1

```

<400> 76
gacggcactg ggtggggccg agctccaggg ctggctgctg ggctgctaag ggaactgtga 60
gccgctcaga gccgcgcgcc tcccggggcg ggcggggccg gccgtgggag tccgcgcgtg 120
cccgcgcaga gctgcctgct ccggcggtt cgctgctagc tcgcggcgac gtcggggcca 180
ttttcccagg atgacagagc tgaggcagag ggtggcccat gagccggtg cgccaccga 240
ggacaaggag tcagagtcag aagcaaaggt agatggagag actgcatcgg acagtgagag 300
ccgggcagaa tccgcacccc tgcagtcctc tgcagatgat accccggagg tccccaatag 360
ggccctttcc aacttgtctt caagatggaa gaactgggtg gtgagaggca tctgacttt 420
ggccatgatt gcatttttct tcatcatcat ttacctggga ccaatggtt tgatgataat 480
cgtgatgtgc gttcagatta agtgtttcca tgagataatc actattggct acaacgtcta 540
ccactcatat gatctgcctt ggttcaggac gctcagctgg tactttctcc tgtgtgtaa 600
ctatttcttc tatggtgaga cagtgacgga ttacttcttc accctgggtc agagagaaga 660
gcctttgcgg attctcagta aataccaccg gttcatttcc ttactctct atctaatagg 720
attctgcatg tttgtactga gtctgggtcaa gaagcattat cgactgcagt tctacatgtt 780
tggtgggacc catgtgacat tgcgtattgt tgtaacacag tcacatcttg ttatccaca 840
cctatttgaa ggaatgatct ggttcattgt ccccatatct tgtgtgatct gtaatgacat 900
catggcctat atgtttggct tttcttttgg tcggacccca ctcatcaagc tgtccccga 960
gaagacctgg gaaggcttca ttggggcctt ctttgctact gtgggtgttg gcctctgct 1020
gtcctatgtg atgtccgggt acagatgctt tgtctgcctt gtggagtaca acaatgacac 1080
caacagcttc actgtggact gtgagccctc ggacctgttt cgcctgcagg agtacaacat 1140
tccctggggt atccagtcag tcatggctg gaaaacggtc cggatgtacc ccttcagat 1200
tcacagcatc gctctctcca cctttgcctc gctcattggc cctttggag gattcttcgc 1260
aagtggattc aaacgagcct ttaaaatcaa agactttgcc aataccattc ctggccatgg 1320
aggcatcatg gatcgtttg actgccagta tctgatggcc acctttgtca atgtatacat 1380
cgccagtttt atcagaggcc ctaaccceaag caaactgatt cagcagttcc tgactttacg 1440
gccagatcag cagctccaca tctcaaacac gctgcggctc catctgatcg acaaagggat 1500
gctgacatcc accacagagg acgagtaggg gccaccagg gccaggagaa caggaaacaga 1560
actgagcagg ggcaggtctc caaggcaagc ccagctgggtg tgacttagac aatgacgagg 1620
cttcaactca ctgtcttttt tttttttttt tggagggtat tttttatttg tgggttcaaa 1680
aatctgtgat atacagtcta tgtgtttaga atttgtgttg taagtaaaact acagctttga 1740
gttggaaaga agtcacgggt tgtaaaacca tttggatttt ttaaaaaca aagtattaat 1800
aatctggaag acggt 1815

```

<210> 77
<211> 1740
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3706809CB1

```

<400> 77
tgacgcagcc cgggtctcag ggaacatggc ggcgctgggt agaccgcga ggtttgtcgt 60
gcgaccgttg ctgcaggtgg tccaggcttg ggacctgac gcgaggcgt gggctccggc 120
gctgcggcgg agcccagtg aagtgggtgt tccttcggga gagggtgttg aacagaagcg 180
cgctcctggg aagcagcccc gcaaggcacc atctgagggc agtgcccagg agcaacgaga 240
gaaacaaccg ctcgaggagt ccgcatcccg cgctcccagc acctgggaag agtctgggct 300
tcgctacgat aaagcttata ccggggacag gaggctgagc agtgtaatga caatagtaa 360
gtccaggcca tttcgggaaa aacaagggaa gatcctgctg gaaggtcgca ggctcattc 420
agacgtctc aaggctggag ctgtgccaaa aatgttcttc tttagccgtc tagaatacct 480
aaaggagtgg ccagtcgata agctgaaagg tgtcagcctc attaagggtg aatttgagga 540
tatcaaggat tggctccgac tcgtaacgcc acaaggaata atggggattt ttgccaagcc 600
tgaccatggt aagatgacat atccaaagac tcagcttcag cattcactgc ctttattatt 660
gatttgtgac aatctccgtg acctgggaa cctggggaca attctgagat ctgcagctgg 720
ggcaggctgc agcaaaagt tactcaccaa aggctgtgtg gatgcctggg agccaaaggt 780
gctccggcgg ggtatggcgc cacatttccc gatgccatt atcaataatc tggaaatgga 840
aacgtgccc aattacctgc cccctgacac tcgggtctat gtggctgaca actgtggcct 900
ttatgccag gctgagatgt ctaataaagc tagtgacctt ggcctgggtg gtgatcaacg 960
agtgatgaag tttcacaagt atgaggaaga ggaagatgta gaaaccggag ccagtcaaga 1020

```

```

ttggtgcct catggtgagg ttcagagtta cgactcggac tggacagagg cgcgggcagc 1080
tgtggtgatt ggcggggaga cctacggcgt gagcctggag tccctgcagc tggccgagag 1140
cactggtggc aagaggctgc tgatccccgt tgtgcctggt gtggacagcc tcaactcggc 1200
catggcggca agcatcctgc ttttcgaagg gaaaagacag ctgccccggg gggcgggagg 1260
cttgagcagg gacagaggtt accactgagg acgcagaagt gacttctgct tgaggacgtc 1320
tgcagctcct cctacaccag cacactggtg ggaggctggc ggagtcagtg actatggccc 1380
ccacgttcag gaggaaagtg tgatgccctc atacagttac agggaaaaata agaacttcct 1440
cagaagaac aggtccgaat tcttctctgc gcgtcactga ttttgagggt cttttttctc 1500
ttggtgacaa taggtgacct acgtggctct gtgtgttttt aaaaattgtc caccaagaag 1560
cactttgtgc ccagaaagtt cctgaagcat catcctggca gggagggcc tgcctccacca 1620
gctggtgggt gtttgaatc gccaaagcacc agctataggt cacagccaca tcaactcacag 1680
ctgatcactg gttggtggaa aataaactat gagcagcaga ttacgttaaa aaaaaaaaaa 1740

```

```

<210> 78
<211> 1225
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 3745914CB1

```

```

<400> 78
cgggaagagc cggccgaagc gtggcggcca cagactgtgg gtaccgggtc cgagggactc 60
gcgcttttct ctccgtgcca tggcgccagc gaaagccacg aacgtggtgc ggctgctact 120
aggctccaca gcgctgtggc tttcgcagct cggctccggg acggtcgcgg cgtccaagtc 180
ggtgactgcc cacttggccg cgaagtggcc cgagaccccc ctgctgctgg aggcaagtga 240
atztatggca gaagaaagta atgaaaaatt ttggcagttt ttggaaactg tcaagaatt 300
agcaatttat aagcaaacag aatcagatta ttcttattac aacttaatcc tgaagaaagc 360
tggacagttt ctagacaatt tacacatcaa ccttttaaag tttgctttct ctataagggc 420
atactcccca gotattcaga tgtttcagca gattgcagct gatgagccac caccagatgg 480
ttgtaatgca tttgtggtta ttcataagaa gcacacctgt aaaattaatg agattaaaaa 540
gctgtgaag aaagctgctt caaggactag acctatctta ttaaaggag atcacaatt 600
tctacaaaac aaagagaact taccagtggg gattctctat gccgaaatgg gtactagaac 660
atttagtgca tttcacaagag tattgtctga aaaagctcaa aatgaggaaa tctgtatgt 720
tcttcgcat tatattcaga aaccaagctc acggaatg tacttatctg ggtatggtgt 780
ggagctagca attaagagta cagaatacaa agcactggat gataccaaac ttaaaactgt 840
gactaatact actgtagagg atgagactga acaaatgaa gttcaaggat ttctctttgg 900
gaaactaaaa gaaatatatt cagatcttag agataatctg acagcattcc aaaaatacct 960
gattgagagt aacaacaata tgatgccttt gaaagtctgg gaactacaag atcttagttt 1020
tcaagcagct tctcaataa tgtccgctcc agtttatgat gccattaat taatgaaaga 1080
catttcacag aacttcccca taaaagccag agtccaaatg attggtaatg tcttaattgg 1140
atgaatattg tgtggagtac ttttttgcca agaggatgtc tegtgaact gcttccatga 1200
atactgatgt tacattaaac atata 1225

```

```

<210> 79
<211> 800
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<223> Incyte ID No: 4000776CB1

```

```

<400> 79
atttacagct tgtcatcgtg tcatccctt aaccaacatg tgttttgttg gtatcaaatg 60
tgtcagggtt aattgacatt ttaaaatgct ttcaaaaaga tcacactatg attcagcatt 120
gaaacgaaaa gttattgtgt atgcagaaaa gcatggaaac agagcagcag ggcgtacatt 180
tgatattagt gaagcaataa ttcgtcgtc gagaaatgat cgcaattcca tttttctctg 240
caaagcaaca acaaaatggt ttacgggacc taagaaaggt aggtaccac aagtagatga 300
agctgtacta cgtttcgtca gtgagacag tgcaaaagga ttgcctatca cagccaagc 360
aatgcaattg aaggcaggag aagttgccaa aacctagga attgatgaaa caaaattcaa 420
agccacaaga ggctggtgtg accgattcat gcgtcgagca ggactatcat taaggcatca 480
aacatcgttt tgtcccagc tcccactgc cattaacacg aagacagtgt tggagcactc 540
tttcaagaag tgctgcataa ccagtactct tgacaacacc gggagagcgt tctgtggaa 600
aaatgcagac atcaatgact gtggtttgaa aagtattcca gaagagtgtg attcagaata 660
tgaagttata attataactt aaccaattta tttcacacat tttctttaca tatgcacaag 720

```

attgatgtga taaaaatctg ttttaactcaa agcgcgtgttt caataaatat aaacattttc 780
 tgtgatatga aaaaaaaaaa 800

<210> 80
 <211> 1163
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 4071304CB1

<400> 80
 atcaaaatTT actctgcgag actctgctga actggctgca tcagggagaa atttcatctc 60
 ccagaagggt gttgctcatc gttttctccc ggaacatctc gcagagacta gcttttcagg 120
 ctaagggtatc ctccatgatg ttaccattgc aagggtgcca gatgctgcag atgctggaga 180
 aatccttgag gaagagcctc ccagcatcct taaaggttta tggaaactgtc tttcacataa 240
 accatggaaa tccattcaat ctgaaggctg tgggtggaca gtggcctgat ttttaatacag 300
 tggttgtctg ccctcaggag caggatatga cagatgacct tgatcactat accaatactt 360
 accaaatcta ctccaaagat ccccaaaact gtcaggaatt ccttggatca ccagaactca 420
 tcaactggaa acagcattta cagattcaaa gttcacagcc tagcctgaat gaggctatac 480
 aaaaTcttgc agccattaag tctttcaaag tcaaacaaac acaacgcatt ctctatatgg 540
 cagctgaaac agccaaggaa ctgactcctt tctgctgaa atcaaagatt ttatctccca 600
 gtggtggcaa acccaaggcc atcaaccaag agatgtttaa actctcatcc atggatgta 660
 cccatgctca cttggtgaat aaattctggc attttgggtg taatgagagg agccagagat 720
 tcattgagcg ctgcattcag acctttccca cctgctgtct cctggggcct gaggggacc 780
 ctgtgtgctg ggatctaatg gaccagactg gagagatgag aatggcaggc accttcgagg 840
 aataccggct ccatggcctt gtgacgtatg tcacttattc ccacgcccag aaattgggca 900
 aacttgggtt tctgtcttat tctcatgtag actacagcaa tgaagctatg caaaaaatga 960
 gttacacact gcaacatggt cccattccca gaagctggaa ccagtggaac tgtgtacctc 1020
 tgtgatgcca atcctgaaca taagacagtg ttgggcagggt ctgggcgat aatttgagga 1080
 gtggatggtg gatgggaaga attaattaag cggctgcaag ctatttcct ttagtgaggg 1140
 ttaattttag cttgcaggct acg 1163

<210> 81
 <211> 888
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Incyte ID No: 4344970CB1

<400> 81
 aaggactatg gcaggggaga acttcgctac gccgttccac gggcacgtgg gccgcggcgc 60
 cttcagcgac gtgtacgagc ccgaggagga cacgtttctg cttttggacg cgetcgaggc 120
 agcggctgcc gaactggcag gactggaaat atgcctggaa gttagggtcag ggtctgggtg 180
 agtatctgca ttcctagcct ctatgatagg ccctcaggct tegtacatgt gcactgatat 240
 caaccctgag gcagcagctt gtaccctaga gacagcacgc tgtaacaaag ttcacattca 300
 accagttatt acagatttgg tcaaaggcct gctaccaaga ttgaccgaaa aagttagctt 360
 tctggtgttt aatccccctt atgtagtac tccacctcaa gaggtaggaa gtcacggaat 420
 agaggcagct tgggctggtg gcagaaatgg tcgggaagtc atggacaggt tttttccct 480
 ggttccagat ctctttccac caagaggatt attctattta gttaccatta aagaaaacaa 540
 cccagaagaa attttgaaa taatgaagac aaaaggtctg caaggaacca ctgcactttc 600
 cagacaagca ggccaagaaa ctctttcagt cctcaagttc accaagtctt agcatacagt 660
 gtgtgccag aactactgga aactgaatgc atttagcata ttttgaaact gaagtcattc 720
 attaggtaac aaggaatttt atcagaaatt tgtcattaaa aaaaggtaga aagtggaac 780
 attcccttcc agtcaggcct atagaattat ttgcacaagt acaagtaaat atgtgtatta 840
 tatttatagt ttgcatttta aatatagaaa ttatgtatga aaaaaaaa 888

<210> 82
 <211> 1163
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 5392302CB1

<400> 82

```

gtggcgctctc tggttacggg gtogggcaaa gggcagaggt caccgtccag gttggacagc 60
agcacctttg agcgatggcg gcgtctgggg aacccacagag gcagtggcaa gaggaggtgg 120
cggcgggtgt agtgggtggg tctgcatga ccgacctggt cagtcttact tctcgtttgc 180
caaaaactgg agaaaccatc catggacata agttttttat tggccttggg gggaaaggtg 240
ccaaccagtg tgtccaagct gctcggettg gagcaatgac gtccatggtg tgtaaggtg 300
gcaaagattc ttttggcaat gattatatag aaaacttaaa acagaatgat atttctacag 360
aatttacata tcagactaaa gatgctgcta caggaaactgc ttctataatt gtcaataatg 420
aaggccagaa tatcattgtc atagtggctg gagcaaatat acttttgaat acggaggatc 480
tgagggcagc agccaatgtc attagcagag ccaaagtcat ggtctgccag ctgaaataa 540
ctccagcaac ttctttggaa gccctaacaa tggcccgag gagtggagtg aaaaccttgt 600
tcaatccagg ccctgccatt gctgacctgg atccccagtt ctacacctc tcagatgtgt 660
tctgtctcaa tgaagtggag gctgagattt taactggcct cacgggtggc agcggtggcag 720
atgctgggga ggctgcatta gtgctcttga aaaggggctg ccaggtggta atcattacct 780
taggggctga aggatgtgtg gtgctgtcac agacagaacc tgagccaaag cacattccca 840
cagagaaagt caaggctgtg gataccacgg gtgctggtga cagctttgtg ggagctctgg 900
ccttctacct ggcttactat ccaaactgtt ccttggaga catgctcaac agatccaatt 960
tcattgcagc agtcagtgtc caggctgcag gaacacagtc atcttacct tcaaaaaaag 1020
accttccgct tactctgttt tgattgctat tagtcccaaa ataaatatac ctgggaataa 1080
aatgtacttg ggggtggctg ctctggcta atgcttatta gaaaatgtcc tcgtcccgtg 1140
tctttgcaaa tattagtatt ggg                                     1163

```

<210> 83

<211> 931

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 5555235CB1

<400> 83

```

gcgaggacag aggtgggctc aacaccaaga ggccaccaat gaaaacgtga ctttttcaca 60
ttcccogccc ctcccgctgt cacgctcccc acgaggggct ggttccctgaa aggatgtaca 120
gaggatcccc aaccgcctgc gaaacccaag ccgcccgcta ggagcgtgcg ttcggggcct 180
cttctcccac ctgttcgact ccccatcccc aggatgtcaa cctcagtccc tcaaggccat 240
acctggacc aacgggtgaa gaaagacgat gaggaggagg acccgctgga ccagctgatc 300
tcccgtctctg gctgtgctgc ctcccacttt gcagtgcagg agtgcatggc ccagcaccag 360
gactggcggc aatgccagcc acaggtgcag gcgttcaagg attgcatgag tgaacagcag 420
gcyagggcgg ccagaggagc caagaacaag cgggtgcca ccaatgagc 480
cccaaaccac ctatcccag tagatggccc tgccaagacc agcaccagc aagattatag 540
aggaagaaat cctaaatgct ggtgtgggag gtctaaaaaca tggggagagt ttttggatct 600
ggagttgaga gccatgggtt tggacatgac tggcacaaac agctgtcata tgttcattgt 660
cagatgtcat acattctcag ctgtcttgtt ccaccagtat ttaccaggaa acaaaagaat 720
gtgttaaggg atgctcccc accccacatc ttaagtcaat gtgccaagta ctgagatgat 780
tttagggaca ttttatttta aattaaattt acaatctaataa ggtaaatgga ttacctaat 840
agtgccttct tctttcatca cttgttctgg atgtttcaat cagtttagtg gaaggaaaaa 900
taaatgggga aactttttat tcaaaaaaaaa a                                     931

```

<210> 84

<211> 1794

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<223> Incyte ID No: 5573296CB1

<400> 84

```

agctcttata aactagtggc aatttttgaa cccagccggc tccatctcag cttctggttt 60
ctaagtccat gtgccaaagg ctgccaggaa ggagacgcct tctgagtc tggatctttc 120
ttccttctgg aaatcttga ctgtgggtag ttatttattt ctgaataaga gcgtccacgc 180
atcatggacc tcgcccggact gctgaagtct cagttcctgt gccacctggt cttctgctac 240
gtctttattg cctcagggct aatcatcaac accattcagc tcttcaactc cctcctctgg 300
cccattaaca agcagetctt ccggaagatc aactgcagac tgtcctattg catctcaagc 360

```

cagctggtga	tgctgctgga	gtggtggtcg	ggcacggaat	gcaccatctt	cacggacccg	420
cgcgccctacc	tcaagtatgg	gaaggaaaaat	gccatcgtgg	ttctcaacca	caagtttgaa	480
attgactttc	tgtgtggctg	gagcctgtcc	gaacgctttg	ggctgttagg	gggctccaag	540
gtcctggcca	agaagagct	ggcctatgtc	ccaattatcg	gctggatgtg	gtacttcacc	600
gagatggctt	tctgttcgcg	caagtgggag	caggatcgca	agacggttgc	caccagtttg	660
cagcaacctcc	gggactacc	cgagaagtat	tttttctga	ttcactgtga	gggcacacgg	720
ttcacggaga	agaagcatga	gatcagcatg	caggtggccc	gggccaagg	gctgcctcgc	780
ctcaagcadc	acctgttgoc	acgaaccaag	ggcttcgcca	tcacggtgag	gagcttgaga	840
aatgtagttt	cagctgtata	tgactgtaca	ctcaatttca	gaaataatga	aaatccaaca	900
ctgctgggag	tcctaaacgg	aaagaaatac	catgcagatt	tgtatgttag	gaggatccca	960
ctggaagaca	tcctgaaga	cgatgacgag	tgctcggcct	ggctgcacaa	gctctaccag	1020
gagaaggatg	cctttcagga	ggagtactac	aggacgggca	ccttcccaga	gacgcccattg	1080
gtgccccccc	ggcggccctg	gaccctcgtg	aactggctgt	tttgggcctc	gctggtgctc	1140
taccctttct	tccagttcct	ggtcagcatg	atcaggagcg	ggtcttccct	gacgctggcc	1200
agcttcatcc	tctgtctctt	tgtggcctct	gtgggagttc	gatggatgat	tggtgtgacg	1260
gaaattgaca	agggctctgc	ctacggcaac	tctgacagca	agcagaaact	gaatgactga	1320
ctcagggagg	tgtcaccatc	cgaagggaac	cttggggaac	tggtggcctc	tgcatatcct	1380
ccttagtggg	acacggtgac	aaaggctggg	tgagccctg	ctgggcacgg	cggaaagtcac	1440
gacctctcca	gccagggagt	ctggtctcaa	ggccggatgg	ggaggaagat	gttttgtaat	1500
ctttttttcc	ccatgtgctt	tagtgggctt	tggttttctt	tttgtgagag	tgtgtgtgag	1560
aatggctgtg	tggtgagtgt	gaactttggt	ctgtgatcat	agaaagggtg	ttttaggctg	1620
caggggaggg	cagggctggg	gaccgaaggg	gacaagttcc	cctttcatcc	tttgggtgctg	1680
agttttctgt	aacccttgg	tgccagagat	aaagtgaaaa	gtgcttttag	tgagatgact	1740
aaattatgcc	tccaagaaaa	aaaaattaaa	gtgcttttct	gggtcaaaaa	aaaa	1794

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No. PCT/US 00/30485
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C12N15/54 A61K38/45	C12N9/10 G01N33/50
	C12N9/12 C12Q1/68	A01K67/00 C07K16/40
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 C12N A01K C07K A61K G01N C12Q		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
BIOSIS, EMBL		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	INHAENG YUH ET AL: "Up-regulated uridine kinase gene identified by RLCS in the ventral horn after crush injury to rat sciatic nerves" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS., vol. 266, 1999, pages 104-109, XP000990179 ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL., US ISSN: 0006-291X the whole document --- -/--	1,3, 12-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"Z" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 March 2001		28. 06. 01
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer ESPEN, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 00/30485

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE EMBL [Online] Database entry Q92528, AC Q92528, 1 February 1997 (1997-02-01) OZAKI K ET AL: "5'-terminal region of UMK" XP002163961 AA sequence</p>	1
X	<p>-& DATABASE EMBL [Online] Database entry HSD335, AC D78335, 1 November 1996 (1996-11-01) OZAKI K ET AL: "Human mRNA for 5'-terminal region of UMK" XP002163962 cDNA sequence</p>	1,3, 12-14
X	<p>--- DATABASE EMBL [Online] Database entry A11741539, AC A1741539, 28 June 1999 (1999-06-28) NATIONAL CANCER INSTITUTE, CANCER GENOME ANATOMY PROJECT (CGAP): "Homo sapiens cDNA clone, 5'-terminal region of UMK" XP002163963 EST sequence</p>	11,12
Y	<p>--- ROPP P A ET AL: "Cloning and expression of a cDNA encoding uridine kinase from mouse brain" ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, vol. 336, 1996, pages 105-112, XP000992365 NEW YORK, US, US ISSN: 0003-9861 figure 1</p>	1,11-14
Y	<p>--- DATABASE EMBL [Online] Database entry AW141796; AC AW141796, 2 November 1999 (1999-11-02) LEE N H ET AL: "Bento Soares Rattus cDNA clone; 5' end similar to uridine kinase" XP002163964 EST sequence</p>	1,11-14
Y	<p>--- AHMED N K ET AL: "SOME PROPERTIES OF URIDINE CYTIDINE KINASE EC-2.7.1.48 FROM A HUMAN MALIGNANT LYMPHOMA" CANCER RESEARCH, vol. 39, no. 8, 1979, pages 3102-3106, XP000992407 ISSN: 0008-5472 abstract</p> <p>-----</p>	1,11-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/US 00/30485
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

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

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

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

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
in part 1-19, 22, 25-28

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

Invention 1; Claims: in part 1-19,22,25-28; all as far as applicable

Polypeptide being a human transferase molecule and relating to SEQ ID NO 1, polynucleotide coding for said transferase and relating to SEQ ID NO 43; cell transformed with said polynucleotide; transgenic organism comprising said polynucleotide; method for producing said polypeptide; antibody binding to said polypeptide; methods for detecting a target nucleotide in a sample; pharmaceutical composition comprising said polypeptide; methods for screening for an agonist/antagonist of said polypeptide; method for screening for a compound binding to said polypeptide; method for screening for a compound that modulates the activity of said polypeptide; method for screening for a compound that alters the expression of a target nucleotide; method for assessing toxicity of a test compound

Inventions 2-42; Claims: in part 1-19,22,25-28; all as far as applicable

As invention 1 but limited to subject-matter relating to SEQ ID NOs 2-42 and 44-84;
wherein invention 2 is limited to SEQ ID NOs 2 and 44;
wherein invention 3 is limited to SEQ ID NOs 3 and 45; etc.
...
and invention 42 is limited to SEQ ID NOs 42 and 84.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 20,21,23,24

Claims 20 and 23 refer to an agonist/antagonist of the polypeptide of claim 1 without giving a true technical characterization. Moreover, no such compounds are defined in the application. In consequence, the scope of said claims is ambiguous and vague, and their subject-matter is not sufficiently disclosed and supported (Art. 5 and 6 PCT). No search can be carried out for such purely speculative claims whose wording is, in fact, a mere recitation of the result to be achieved. The above comment also applies to claims 21 and 24.

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト' (参考)
A 6 1 P 1/04		A 6 1 P 3/10	4 C 0 8 4
1/16		7/00	4 H 0 4 5
3/10		7/06	
7/00		9/10	1 0 1
7/06		11/00	
9/10	1 0 1	11/06	
11/00		13/12	
11/06		17/00	
13/12		17/06	
17/00		19/02	
17/06		19/10	
19/02		25/00	
19/10		29/00	
25/00		31/18	
29/00		35/00	
31/18		35/02	
35/00		37/06	
35/02		37/08	
37/06		C 0 7 K 16/40	
37/08		C 1 2 N 1/15	
C 0 7 K 16/40		1/19	
C 1 2 N 1/15		1/21	
1/19		9/10	
1/21		C 1 2 Q 1/48	Z
5/10		1/68	A
9/10		G 0 1 N 33/15	Z
C 1 2 Q 1/48		33/50	Z
1/68		33/53	M
G 0 1 N 33/15		33/566	
33/50		C 1 2 N 15/00	Z N A A
33/53		5/00	A
33/566		A 6 1 K 37/52	

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

- (72)発明者 ヒルマン、ジェニファー・エル
アメリカ合衆国カリフォルニア州94040・
マウンテンビュー・#17・モンロードライ
ブ 230
- (72)発明者 ラル、ブリーティ
アメリカ合衆国カリフォルニア州95054・
サンタクララ・ラスドライブ 2382
- (72)発明者 バンドマン、オルガ
アメリカ合衆国カリフォルニア州94043・
マウンテンビュー・アンナアベニュー
366
- (72)発明者 パターソン、チャンドラ
アメリカ合衆国カリフォルニア州94025・
メンロパーク・#1・シャーウッドウェイ
490
- (72)発明者 シー、レオ・エル
アメリカ合衆国カリフォルニア州94303・
パロアルト・アパートメント ビー・タン
ランドドライブ 1081
- (72)発明者 アジムザイ、ヤルダ
アメリカ合衆国カリフォルニア州94552・
カストロバレー・ボールダーキャニオンド
ライブ 5518
- (72)発明者 リュ、デュング・アイナ・エム
アメリカ合衆国カリフォルニア州95123・
サンノゼ・コイドライブ 233
- (72)発明者 ボーグン、マライア・アール
アメリカ合衆国カリフォルニア州94577・
サンレアンドロ・サンティアゴロード
14244

F ターム(参考) 2G045 AA34 AA35 CB01 DA13 DA36
FA12 FA29 FB02 FB08 FB12
GC15
4B024 AA01 AA11 BA10 CA04 CA09
FA02 HA01 HA14
4B050 CC03 DD11 LL01 LL03
4B063 QA19 QQ43 QR08 QR55 QR62
QS25 QS34
4B065 AB01 BA02 CA29 CA44 CA46
4C084 AA02 AA03 AA06 AA07 AA13
AA17 BA01 BA02 BA20 BA21
BA22 CA53 DC25 NA14 ZA022
ZA452 ZA512 ZA592 ZA752
ZA812 ZA892 ZA942 ZA972
ZB112 ZB132 ZB262 ZB272
ZC352 ZC552
4H045 AA11 DA75 EA50

专利名称(译)	人类转移酶分子		
公开(公告)号	JP2003530079A	公开(公告)日	2003-10-14
申请号	JP2001535570	申请日	2000-11-02
[标]申请(专利权)人(译)	洞察Genomics公司		
申请(专利权)人(译)	洞察基因组公司		
[标]发明人	タングワイトム ユエヘンリー ヒルマンジェニファーエル ラルプリーティ バンドマンオルガ パターソンチャンドラ シーレオエル アジムザイヤルダ リュデュングアイナエム ボーグンマライアアール		
发明人	タング、ワイトム ユエ、ヘンリー ヒルマン、ジェニファー・エル ラル、プリーティ バンドマン、オルガ パターソン、チャンドラ シー、レオ・エル アジムザイ、ヤルダ リュ、デュング・アイナ・エム ボーグン、マライア・アール		
IPC分类号	G01N33/50 A61K38/00 A61K38/45 A61K45/00 A61K48/00 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P3/10 A61P7/00 A61P7/06 A61P9/10 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/12 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P19/10 A61P25/00 A61P29/00 A61P31/18 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/06 A61P37/08 C07K16 /40 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N9/10 C12N9/12 C12N15/09 C12N15/54 C12Q1/48 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/566		
CPC分类号	A01K2217/05 A61K38/00 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/12 A61P17 /00 A61P17/06 A61P19/02 A61P19/10 A61P25/00 A61P29/00 C12N9/10 C12N9/1205		
FI分类号	A61K45/00 A61K48/00 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P3/10 A61P7/00 A61P7/06 A61P9/10.101 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/12 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P19/10 A61P25/00 A61P29 /00 A61P31/18 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/06 A61P37/08 C07K16/40 C12N1/15 C12N1/19 C12N1 /21 C12N9/10 C12Q1/48.Z C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.M G01N33/566 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.A A61K37/52		
F-TERM分类号	2G045/AA34 2G045/AA35 2G045/CB01 2G045/DA13 2G045/DA36 2G045/FA12 2G045/FA29 2G045 /FB02 2G045/FB08 2G045/FB12 2G045/GC15 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA10 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/FA02 4B024/HA01 4B024/HA14 4B050/CC03 4B050/DD11 4B050/LL01 4B050 /LL03 4B063/QA19 4B063/QQ43 4B063/QR08 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34 4B065/AB01 4B065/BA02 4B065/CA29 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA03 4C084 /AA06 4C084/AA07 4C084/AA13 4C084/AA17 4C084/BA01 4C084/BA02 4C084/BA20 4C084/BA21 4C084/BA22 4C084/CA53 4C084/DC25 4C084/NA14 4C084/ZA022 4C084/ZA452 4C084/ZA512		

4C084/ZA592 4C084/ZA752 4C084/ZA812 4C084/ZA892 4C084/ZA942 4C084/ZA972 4C084/ZB112
 4C084/ZB132 4C084/ZB262 4C084/ZB272 4C084/ZC352 4C084/ZC552 4H045/AA11 4H045/DA75
 4H045/EA50

優先権 60/163595 1999-11-04 US

外部链接 [Espacenet](#)

摘要(译)

本发明涉及人转移酶分子 (HTFS) 和鉴定和编码HTFS的多核苷酸。 本发明还提供表达载体，宿主细胞，抗体，激动剂和拮抗剂。 本发明还提供了用于诊断，治疗和预防与HTFS表达有关的疾病的方法。

核苷酸 SEQ ID NO.	ヌクレオチド SEQ ID NO.	コード	タイプ	断片
1	43	016233	HTFELP01	016233H (HTFELP01), 016233E (HTFELP01), 1394277F (HTFELP01), 1610603F (COLMWT06), 1610603H (COLMWT06),
2	44	078336	STW0A01	078336F (STW0A01), 078336H (STW0A01), 078336L (STW0A01),
3	45	130117	TESWV01	130117H (TESWV01), 130117E (TESWV01), 873599A (JMKASV01), 873599T (JMKASV01), 3115426H (RESWV01), 3673668H (PALACW07), SBKX050220,
4	46	267465	HWZ0W01	267465H (HWZ0W01), 267465E (HWZ0W01), 1444251F6 (HWZ0W01), 2384760E6 (HWZ0W01), 2284760F6 (HWZ0W01), 3159333H (ADK0W09), 3100144H (RESWV01),
5	47	410333	RESWV01	410333F (RESWV01), 410333H (RESWV01), 500168H (RESWV01), 763159E (COLMWT01), 1153946H (RESWV01), 186629E6 (RESWV01), 232209H (COLMWT01), 829232E
6	48	852708	IGAMW01	852708H (IGAMW01), 854638E (RESWV01), 154916H (RESWV01), 1618977H (HWZ0W01), 1985356E (RESWV01),
7	49	972844	MUSWV02	972844H (MUSWV02), 1339480F (COLMWT03), 1398783F (HWZ0W01), 1514517F (SPANW04), 2193889H (HWZ0W01), 2543627H (UPSWW01), 2617014E2 (HWZ0W01), 2777792H (CWAPW02),
8	50	997730	KL0WV01	997730E6 (HWZ0W01), 997730H (KL0WV01), 1800104F6 (COLMWT07), 457277E6 (CWAPW01), 5512391H (HWZ0W01),
9	51	128584	COLMWT01	161632F (COLMWT01), 715071E (COLMWT09), 1085446E (COLMWT01), 128584H (COLMWT01), 1807859E6 (COLMWT01), 1431613H (HWZ0W01), 5088838H (COLMWT01),
10	52	1251207	PGAMW03	1251207H (PGAMW03), 1251207H (PGAMW03), 311911F6 (COLMWT01),