

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-304500

(P2005-304500A)

(43) 公開日 平成17年11月4日(2005.11.4)

|                                        |                |             |
|----------------------------------------|----------------|-------------|
| (51) Int.Cl. <sup>7</sup>              | F I            | テーマコード (参考) |
| C 1 2 N 15/09                          | C 1 2 N 15/00  | 4 B O 2 4   |
| A 6 1 K 38/00                          | A 6 1 K 39/395 | 4 B O 6 3   |
| A 6 1 K 39/395                         | A 6 1 K 39/395 | 4 B O 6 4   |
| A 6 1 K 51/00                          | A 6 1 P 35/00  | 4 B O 6 5   |
| A 6 1 P 35/00                          | A 6 1 P 43/00  | 4 C O 8 4   |
|                                        | 1 O 5          |             |
| 審査請求 未請求 請求項の数 118 書面 (全 559 頁) 最終頁に続く |                |             |

|              |                              |          |                       |
|--------------|------------------------------|----------|-----------------------|
| (21) 出願番号    | 特願2005-117472 (P2005-117472) | (71) 出願人 | 596168317             |
| (22) 出願日     | 平成17年3月14日 (2005.3.14)       |          | ジェネンテック・インコーポレーテッド    |
| (62) 分割の表示   | 特願2001-500766 (P2001-500766) |          | GENENTECH, INC.       |
| 原出願日         | 平成12年3月30日 (2000.3.30)       |          | アメリカ合衆国カリフォルニア・9408   |
| (31) 優先権主張番号 | PCT/US99/12252               |          | 0-4990・サウス・サン・フランシス   |
| (32) 優先日     | 平成11年6月2日 (1999.6.2)         | (74) 代理人 | 100109726             |
| (33) 優先権主張国  | 米国 (US)                      |          | 弁理士 園田 吉隆             |
| (31) 優先権主張番号 | 60/141,037                   | (74) 代理人 | 100101199             |
| (32) 優先日     | 平成11年6月23日 (1999.6.23)       |          | 弁理士 小林 義敦             |
| (33) 優先権主張国  | 米国 (US)                      | (72) 発明者 | アシュケナジ, アヴィ, ジェイ.     |
| (31) 優先権主張番号 | 60/143,048                   |          | アメリカ合衆国 カリフォルニア 944   |
| (32) 優先日     | 平成11年7月7日 (1999.7.7)         |          | 02, サン マテオ, テリータウン スト |
| (33) 優先権主張国  | 米国 (US)                      |          | リート 1456              |
|              |                              | 最終頁に続く   |                       |

(54) 【発明の名称】 ポリペプチドを含有する医薬

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 血管新生、創傷の治癒等に利用可能な新規ポリペプチドを含有する医薬を提供する。

【解決手段】 開示するアミノ酸配列に対して少なくとも80%の配列同一性を有する単離ポリペプチド又はATCC受託番号203091で寄託された核酸分子によってコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも80%の配列同一性を有する単離ポリペプチドを含有せしめて医薬とする。また前記ポリペプチドをコードする核酸分子を含むベクター、前記ポリペプチドに特異的に結合し内皮細胞成長を促進する能力を阻害する抗体又は抗体断片を用いることもできる。更に、前記ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストを同定する方法も提供される。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

図2 (配列番号:2), 図4 (配列番号:6), 図6 (配列番号:8), 図9 (配列番号:14), 図12 (配列番号:20), 図15 (配列番号:23), 図18 (配列番号:28), 図20 (配列番号:30), 図23 (配列番号:33), 図25 (配列番号:36), 図27 (配列番号:41), 図30 (配列番号:47), 図32 (配列番号:52), 図34 (配列番号:57), 図36 (配列番号:62), 図38 (配列番号:67), 図41 (配列番号:73), 図47 (配列番号:84), 図49 (配列番号:95), 図51 (配列番号:97), 図53 (配列番号:99), 図57 (配列番号:103), 図64 (配列番号:113), 図66 (配列番号:115), 図68 (配列番号:117), 図70 (配列番号:119), 図72 (配列番号:124), 図74 (配列番号:129), 図76 (配列番号:135), 図79 (配列番号:138), 図83 (配列番号:146), 図85 (配列番号:148), 図88 (配列番号:151), 図90 (配列番号:153), 図93 (配列番号:156), 図95 (配列番号:158), 図97 (配列番号:160), 図99 (配列番号:165), 図101 (配列番号:167), 図103 (配列番号:169), 図105 (配列番号:171), 図109 (配列番号:175), 図111 (配列番号:177), 図113 (配列番号:179), 図115 (配列番号:181), 図117 (配列番号:183), 図120 (配列番号:189), 図122 (配列番号:194), 図125 (配列番号:197), 図127 (配列番号:199), 図129 (配列番号:201), 図131 (配列番号:203), 図133 (配列番号:205), 図135 (配列番号:207), 図137 (配列番号:209), 図139 (配列番号:211), 図141 (配列番号:213), 図144 (配列番号:216), 図147 (配列番号:219), 図149 (配列番号:221), 図151 (配列番号:223), 図153 (配列番号:225), 図155 (配列番号:227), 図157 (配列番号:229), 図159 (配列番号:231), 図161 (配列番号:236), 図163 (配列番号:241), 図165 (配列番号:246), 図167 (配列番号:248), 図169 (配列番号:250), 図171 (配列番号:253), 図174 (配列番号:256), 図176 (配列番号:258), 図178 (配列番号:260), 図180 (配列番号:262), 図182 (配列番号:264), 図184 (配列番号:266), 図186 (配列番号:268), 図188 (配列番号:270), 図190 (配列番号:272), 図192 (配列番号:274), 図194 (配列番号:276), 図196 (配列番号:278), 図198 (配列番号:281), 図200 (配列番号:283), 図202 (配列番号:285), 図204 (配列番号:287), 図206 (配列番号:289), 図208 (配列番号:291), 図210 (配列番号:293), 図212 (配列番号:295), 図214 (配列番号:297), 図216 (配列番号:299), 図218 (配列番号:301), 図220 (配列番号:303), 図226 (配列番号:309), 図228 (配列番号:314), 図230 (配列番号:319), 図233 (配列番号:326), 図235 (配列番号:334), 図238 (配列番号:340), 図240 (配列番号:345), 図242 (配列番号:347), 図244 (配列番号:349), 図246 (配列番号:351), 図248 (配列番号:353), 図250 (配列番号:355), 図252 (配列番号:357), 図254 (配列番号:359), 図256 (配列番号:361), 図258 (配列番号:363), 図260 (配列番号:365), 図262 (配列番号:367), 図264 (配列番号:369), 図266 (配列番号:371), 図268 (配列番号:373), 図270 (配列番号:375), 図272 (配列番号:377), 図274 (配列番号:379), 図276 (配列番号:381), 図278 (配列番号:387), 図280 (配列番号:389), 図282 (配列番号:394), 図284 (配列番号:399), 図286 (配列番号:401), 図288 (配列番号:403), 図290 (配列番号:408), 図292 (配列番号:410), 図294 (配列番号:412), 図296 (配列番号:414), 図298 (配列番号:416), 図300 (配列番号:418), 図302 (配列番号:420), 図304 (配列番号:422), 図306 (配列番号:424), 図308 (配列番号:495), 図310 (配列番号:497), 図312 (配列番号:499), 図314 (配列番号:501), 図316 (配列番号:503), 図318 (配列番号:505), 図320 (配列番号:507), 図322 (配列番号:509), 図324 (配列番号:511), 図326 (配列番号:513), 図328 (配列番号:515) 及び 図330 (配列番号:517)に示されるアミノ酸配列からなる群から選択されたアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列に対して、少なくとも80%の配列同一性を有する単離された核酸。

## 【請求項 2】

前記ヌクレオチド配列が図1 (配列番号:1), 図3 (配列番号:5), 図5 (配列番号:7), 図8 (配列番号:13), 図11 (配列番号:19), 図14 (配列番号:22), 図17 (配列番号:27), 図19 (配列番号:29), 図22 (配列番号:32), 図24 (配列番号:35), 図26 (配列番号:40), 図29 (配列番号:46), 図31 (配列番号:51), 図33 (配列番号:56), 図35 (配列番号:61), 図37 (配列番号:66), 図40 (配列番号:72), 図46 (配列番号:83), 図48 (配列番号:94), 図50

0 (配列番号:96), 図52 (配列番号:98), 図56 (配列番号:102), 図63 (配列番号:112), 図65 (配列番号:114), 図67 (配列番号:116), 図69 (配列番号:118), 図71 (配列番号:123), 図73 (配列番号:128), 図75 (配列番号:134), 図78 (配列番号:137), 図82 (配列番号:145), 図84 (配列番号:147), 図87 (配列番号:150), 図89 (配列番号:152), 図92 (配列番号:155), 図94 (配列番号:157), 図96 (配列番号:159), 図98 (配列番号:164), 図100 (配列番号:166), 図102 (配列番号:168), 図104 (配列番号:170), 図108 (配列番号:174), 図110 (配列番号:176), 図112 (配列番号:178), 図114 (配列番号:180), 図116 (配列番号:182), 図119 (配列番号:188), 図121 (配列番号:193), 図124 (配列番号:196), 図126 (配列番号:198), 図128 (配列番号:200), 図130 (配列番号:202), 図132 (配列番号:204), 図134 (配列番号:206), 図136 (配列番号:208), 図138 (配列番号:210), 図140 (配列番号:212), 図143 (配列番号:215), 図146 (配列番号:218), 図148 (配列番号:220), 図150 (配列番号:222), 図152 (配列番号:224), 図154 (配列番号:226), 図156 (配列番号:228), 図158 (配列番号:230), 図160 (配列番号:235), 図162 (配列番号:240), 図164 (配列番号:245), 図166 (配列番号:247), 図168 (配列番号:249), 図170 (配列番号:252), 図173 (配列番号:255), 図175 (配列番号:257), 図177 (配列番号:259), 図179 (配列番号:261), 図181 (配列番号:263), 図183 (配列番号:265), 図185 (配列番号:267), 図187 (配列番号:269), 図189 (配列番号:271), 図191 (配列番号:273), 図193 (配列番号:275), 図195 (配列番号:277), 図197 (配列番号:280), 図199 (配列番号:282), 図201 (配列番号:284), 図203 (配列番号:286), 図205 (配列番号:288), 図207 (配列番号:290), 図209 (配列番号:292), 図211 (配列番号:294), 図213 (配列番号:296), 図215 (配列番号:298), 図217 (配列番号:300), 図219 (配列番号:302), 図225 (配列番号:308), 図227 (配列番号:313), 図229 (配列番号:318), 図232 (配列番号:325), 図234 (配列番号:333), 図237 (配列番号:339), 図239 (配列番号:344), 図241 (配列番号:346), 図243 (配列番号:348), 図245 (配列番号:350), 図247 (配列番号:352), 図249 (配列番号:354), 図251 (配列番号:356), 図253 (配列番号:358), 図255 (配列番号:360), 図257 (配列番号:362), 図259 (配列番号:364), 図261 (配列番号:366), 図263 (配列番号:368), 図265 (配列番号:370), 図267 (配列番号:372), 図269 (配列番号:374), 図271 (配列番号:376), 図273 (配列番号:378), 図275 (配列番号:380), 図277 (配列番号:386), 図279 (配列番号:388), 図281 (配列番号:393), 図283 (配列番号:398), 図285 (配列番号:400), 図287 (配列番号:402), 図289 (配列番号:407), 図291 (配列番号:409), 図293 (配列番号:411), 図295 (配列番号:413), 図297 (配列番号:415), 図299 (配列番号:417), 図301 (配列番号:419), 図303 (配列番号:421), 図305 (配列番号:423), 図307 (配列番号:494), 図309 (配列番号:496), 図311 (配列番号:498), 図313 (配列番号:500), 図315 (配列番号:502), 図317 (配列番号:504), 図319 (配列番号:506), 図321 (配列番号:508), 図323 (配列番号:510), 図325 (配列番号:512), 図327 (配列番号:514) 及び 図329 (配列番号:516)に示される配列からなる群から選択されたヌクレオチド配列を含んでなる請求項1に記載の核酸配列。

### 【請求項3】

前記ヌクレオチド配列が図1 (配列番号:1), 図3 (配列番号:5), 図5 (配列番号:7), 図8 (配列番号:13), 図11 (配列番号:19), 図14 (配列番号:22), 図17 (配列番号:27), 図19 (配列番号:29), 図22 (配列番号:32), 図24 (配列番号:35), 図26 (配列番号:40), 図29 (配列番号:46), 図31 (配列番号:51), 図33 (配列番号:56), 図35 (配列番号:61), 図37 (配列番号:66), 図40 (配列番号:72), 図46 (配列番号:83), 図48 (配列番号:94), 図50 (配列番号:96), 図52 (配列番号:98), 図56 (配列番号:102), 図63 (配列番号:112), 図65 (配列番号:114), 図67 (配列番号:116), 図69 (配列番号:118), 図71 (配列番号:123), 図73 (配列番号:128), 図75 (配列番号:134), 図78 (配列番号:137), 図82 (配列番号:145), 図84 (配列番号:147), 図87 (配列番号:150), 図89 (配列番号:152), 図92 (配列番号:155), 図94 (配列番号:157), 図96 (配列番号:159), 図98 (配列番号:164), 図100 (配列番号:166), 図102 (配列番号:168), 図104 (配列番号:170), 図108 (配列番号:174), 図110 (配列番号:176), 図112 (配列番号:178), 図114 (配列番号:180), 図116 (配

列番号:182), 図119 (配列番号:188), 図121 (配列番号:193), 図124 (配列番号:196), 図126 (配列番号:198), 図128 (配列番号:200), 図130 (配列番号:202), 図132 (配列番号:204), 図134 (配列番号:206), 図136 (配列番号:208), 図138 (配列番号:210), 図140 (配列番号:212), 図143 (配列番号:215), 図146 (配列番号:218), 図148 (配列番号:220), 図150 (配列番号:222), 図152 (配列番号:224), 図154 (配列番号:226), 図156 (配列番号:228), 図158 (配列番号:230), 図160 (配列番号:235), 図162 (配列番号:240), 図164 (配列番号:245), 図166 (配列番号:247), 図168 (配列番号:249), 図170 (配列番号:252), 図173 (配列番号:255), 図175 (配列番号:257), 図177 (配列番号:259), 図179 (配列番号:261), 図181 (配列番号:263), 図183 (配列番号:265), 図185 (配列番号:267), 図187 (配列番号:269), 図189 (配列番号:271), 図191 (配列番号:273), 図193 (配列番号:275), 図195 (配列番号:277), 図197 (配列番号:280), 図199 (配列番号:282), 図201 (配列番号:284), 図203 (配列番号:286), 図205 (配列番号:288), 図207 (配列番号:290), 図209 (配列番号:292), 図211 (配列番号:294), 図213 (配列番号:296), 図215 (配列番号:298), 図217 (配列番号:300), 図219 (配列番号:302), 図225 (配列番号:308), 図227 (配列番号:313), 図229 (配列番号:318), 図232 (配列番号:325), 図234 (配列番号:333), 図237 (配列番号:339), 図239 (配列番号:344), 図241 (配列番号:346), 図243 (配列番号:348), 図245 (配列番号:350), 図247 (配列番号:352), 図249 (配列番号:354), 図251 (配列番号:356), 図253 (配列番号:358), 図255 (配列番号:360), 図257 (配列番号:362), 図259 (配列番号:364), 図261 (配列番号:366), 図263 (配列番号:368), 図265 (配列番号:370), 図267 (配列番号:372), 図269 (配列番号:374), 図271 (配列番号:376), 図273 (配列番号:378), 図275 (配列番号:380), 図277 (配列番号:386), 図279 (配列番号:388), 図281 (配列番号:393), 図283 (配列番号:398), 図285 (配列番号:400), 図287 (配列番号:402), 図289 (配列番号:407), 図291 (配列番号:409), 図293 (配列番号:411), 図295 (配列番号:413), 図297 (配列番号:415), 図299 (配列番号:417), 図301 (配列番号:419), 図303 (配列番号:421), 図305 (配列番号:423), 図307 (配列番号:494), 図309 (配列番号:496), 図311 (配列番号:498), 図313 (配列番号:500), 図315 (配列番号:502), 図317 (配列番号:504), 図319 (配列番号:506), 図321 (配列番号:508), 図323 (配列番号:510), 図325 (配列番号:512), 図327 (配列番号:514) 及び図329 (配列番号:516)に示される配列の全長コード化配列からなる群から選択されたヌクレオチド配列を含んでなる請求項1に記載の核酸配列。 10 20 30

【請求項4】

表10に示される任意のATCC登録番号のもとに寄託されたDNAの全長コード化配列を含んでなる単離された核酸。

【請求項5】

請求項1の核酸を含んでなるベクター。

【請求項6】

ベクターで形質転換された宿主細胞によって認識されるコントロール配列と作用可能に連結した請求項5のベクター。

【請求項7】

請求項5のベクターを含んでなる宿主細胞。 40

【請求項8】

前記細胞がCHO細胞である請求項7の宿主細胞。

【請求項9】

前記細胞が大腸菌である請求項7の宿主細胞。

【請求項10】

前記細胞が酵母細胞である請求項7の宿主細胞。

【請求項11】

前記PROポリペプチドの発現に適した条件下での請求項7の宿主細胞の培養、細胞培養から前記PROポリペプチドを回収することを含んでなるPROポリペプチドの製造方法。 50

## 【請求項 1 2】

図2 (配列番号:2), 図4 (配列番号:6), 図6 (配列番号:8), 図9 (配列番号:14), 図12 (配列番号:20), 図15 (配列番号:23), 図18 (配列番号:28), 図20 (配列番号:30), 図23 (配列番号:33), 図25 (配列番号:36), 図27 (配列番号:41), 図30 (配列番号:47), 図32 (配列番号:52), 図34 (配列番号:57), 図36 (配列番号:62), 図38 (配列番号:67), 図41 (配列番号:73), 図47 (配列番号:84), 図49 (配列番号:95), 図51 (配列番号:97), 図53 (配列番号:99), 図57 (配列番号:103), 図64 (配列番号:113), 図66 (配列番号:115), 図68 (配列番号:117), 図70 (配列番号:119), 図72 (配列番号:124), 図74 (配列番号:129), 図76 (配列番号:135), 図79 (配列番号:138), 図83 (配列番号:146), 図85 (配列番号:148), 図88 (配列番号:151), 図90 (配列番号:153), 図93 (配列番号:156), 図95 (配列番号:158), 図97 (配列番号:160), 図99 (配列番号:165), 図101 (配列番号:167), 図103 (配列番号:169), 図105 (配列番号:171), 図109 (配列番号:175), 図111 (配列番号:177), 図113 (配列番号:179), 図115 (配列番号:181), 図117 (配列番号:183), 図120 (配列番号:189), 図122 (配列番号:194), 図125 (配列番号:197), 図127 (配列番号:199), 図129 (配列番号:201), 図131 (配列番号:203), 図133 (配列番号:205), 図135 (配列番号:207), 図137 (配列番号:209), 図139 (配列番号:211), 図141 (配列番号:213), 図144 (配列番号:216), 図147 (配列番号:219), 図149 (配列番号:221), 図151 (配列番号:223), 図153 (配列番号:225), 図155 (配列番号:227), 図157 (配列番号:229), 図159 (配列番号:231), 図161 (配列番号:236), 図163 (配列番号:241), 図165 (配列番号:246), 図167 (配列番号:248), 図169 (配列番号:250), 図171 (配列番号:253), 図174 (配列番号:256), 図176 (配列番号:258), 図178 (配列番号:260), 図180 (配列番号:262), 図182 (配列番号:264), 図184 (配列番号:266), 図186 (配列番号:268), 図188 (配列番号:270), 図190 (配列番号:272), 図192 (配列番号:274), 図194 (配列番号:276), 図196 (配列番号:278), 図198 (配列番号:281), 図200 (配列番号:283), 図202 (配列番号:285), 図204 (配列番号:287), 図206 (配列番号:289), 図208 (配列番号:291), 図210 (配列番号:293), 図212 (配列番号:295), 図214 (配列番号:297), 図216 (配列番号:299), 図218 (配列番号:301), 図220 (配列番号:303), 図226 (配列番号:309), 図228 (配列番号:314), 図230 (配列番号:319), 図233 (配列番号:326), 図235 (配列番号:334), 図238 (配列番号:340), 図240 (配列番号:345), 図242 (配列番号:347), 図244 (配列番号:349), 図246 (配列番号:351), 図248 (配列番号:353), 図250 (配列番号:355), 図252 (配列番号:357), 図254 (配列番号:359), 図256 (配列番号:361), 図258 (配列番号:363), 図260 (配列番号:365), 図262 (配列番号:367), 図264 (配列番号:369), 図266 (配列番号:371), 図268 (配列番号:373), 図270 (配列番号:375), 図272 (配列番号:377), 図274 (配列番号:379), 図276 (配列番号:381), 図278 (配列番号:387), 図280 (配列番号:389), 図282 (配列番号:394), 図284 (配列番号:399), 図286 (配列番号:401), 図288 (配列番号:403), 図290 (配列番号:408), 図292 (配列番号:410), 図294 (配列番号:412), 図296 (配列番号:414), 図298 (配列番号:416), 図300 (配列番号:418), 図302 (配列番号:420), 図304 (配列番号:422), 図306 (配列番号:424), 図308 (配列番号:495), 図310 (配列番号:497), 図312 (配列番号:499), 図314 (配列番号:501), 図316 (配列番号:503), 図318 (配列番号:505), 図320 (配列番号:507), 図322 (配列番号:509), 図324 (配列番号:511), 図326 (配列番号:513), 図328 (配列番号:515) 及び 図330 (配列番号:517)に示されているアミノ酸配列からなる群から選択されたアミノ酸配列に対して、少なくとも80%の配列同一性を有する単離されたPROポリペプチド。

## 【請求項 1 3】

表10に示した任意のATCC登録番号で寄託された核酸分子によってコードされるアミノ酸配列に対して少なくとも80%の配列同一性を有する単離されたPROポリペプチド。

## 【請求項 1 4】

異種アミノ酸配列に融合した請求項12に記載のポリペプチドを含んでなるキメラ分子。

## 【請求項 15】

前記異種アミノ酸配列がエピトープタグ配列である請求項 14 に記載のキメラ分子。

## 【請求項 16】

前記異種アミノ酸配列が免疫グロブリンの Fc 領域である請求項 14 に記載のキメラ分子。

## 【請求項 17】

請求項 12 に記載の PRO ポリペプチドに特異的に結合する抗体。

## 【請求項 18】

前記抗体がモノクローナル抗体である請求項 17 に記載の抗体。

## 【請求項 19】

前記抗体がヒト化抗体である請求項 17 に記載の抗体。

## 【請求項 20】

前記抗体が抗体断片である請求項 17 に記載の抗体。

## 【請求項 21】

図1 (配列番号:1), 図3 (配列番号:5), 図5 (配列番号:7), 図8 (配列番号:13), 図11 (配列番号:19), 図14 (配列番号:22), 図17 (配列番号:27), 図19 (配列番号:29), 図22 (配列番号:32), 図24 (配列番号:35), 図26 (配列番号:40), 図29 (配列番号:46), 図31 (配列番号:51), 図33 (配列番号:56), 図35 (配列番号:61), 図37 (配列番号:66), 図40 (配列番号:72), 図46 (配列番号:83), 図48 (配列番号:94), 図50 (配列番号:96), 図52 (配列番号:98), 図56 (配列番号:102), 図63 (配列番号:112), 図65 (配列番号:114), 図67 (配列番号:116), 図69 (配列番号:118), 図71 (配列番号:123), 図73 (配列番号:128), 図75 (配列番号:134), 図78 (配列番号:137), 図82 (配列番号:145), 図84 (配列番号:147), 図87 (配列番号:150), 図89 (配列番号:152), 図92 (配列番号:155), 図94 (配列番号:157), 図96 (配列番号:159), 図98 (配列番号:164), 図100 (配列番号:166), 図102 (配列番号:168), 図104 (配列番号:170), 図108 (配列番号:174), 図110 (配列番号:176), 図112 (配列番号:178), 図114 (配列番号:180), 図116 (配列番号:182), 図119 (配列番号:188), 図121 (配列番号:193), 図124 (配列番号:196), 図126 (配列番号:198), 図128 (配列番号:200), 図130 (配列番号:202), 図132 (配列番号:204), 図134 (配列番号:206), 図136 (配列番号:208), 図138 (配列番号:210), 図140 (配列番号:212), 図143 (配列番号:215), 図146 (配列番号:218), 図148 (配列番号:220), 図150 (配列番号:222), 図152 (配列番号:224), 図154 (配列番号:226), 図156 (配列番号:228), 図158 (配列番号:230), 図160 (配列番号:235), 図162 (配列番号:240), 図164 (配列番号:245), 図166 (配列番号:247), 図168 (配列番号:249), 図170 (配列番号:252), 図173 (配列番号:255), 図175 (配列番号:257), 図177 (配列番号:259), 図179 (配列番号:261), 図181 (配列番号:263), 図183 (配列番号:265), 図185 (配列番号:267), 図187 (配列番号:269), 図189 (配列番号:271), 図191 (配列番号:273), 図193 (配列番号:275), 図195 (配列番号:277), 図197 (配列番号:280), 図199 (配列番号:282), 図201 (配列番号:284), 図203 (配列番号:286), 図205 (配列番号:288), 図207 (配列番号:290), 図209 (配列番号:292), 図211 (配列番号:294), 図213 (配列番号:296), 図215 (配列番号:298), 図217 (配列番号:300), 図219 (配列番号:302), 図225 (配列番号:308), 図227 (配列番号:313), 図229 (配列番号:318), 図232 (配列番号:325), 図234 (配列番号:333), 図237 (配列番号:339), 図239 (配列番号:344), 図241 (配列番号:346), 図243 (配列番号:348), 図245 (配列番号:350), 図247 (配列番号:352), 図249 (配列番号:354), 図251 (配列番号:356), 図253 (配列番号:358), 図255 (配列番号:360), 図257 (配列番号:362), 図259 (配列番号:364), 図261 (配列番号:366), 図263 (配列番号:368), 図265 (配列番号:370), 図267 (配列番号:372), 図269 (配列番号:374), 図271 (配列番号:376), 図273 (配列番号:378), 図275 (配列番号:380), 図277 (配列番号:386), 図279 (配列番号:388), 図281 (配列番号:393), 図283 (配列番号:398), 図285 (配列番号:400), 図287 (配列番号:402), 図289 (配列番号:407), 図291 (配列番号:409), 図293 (配列番号:411), 図295 (配列番号:413), 図297 (配列番号:415), 図299 (配列番号:417), 図301 (配列番号:419), 図303 (配列

10

20

30

40

50

番号:421), 図305 (配列番号:423), 図307 (配列番号:494), 図309 (配列番号:496), 図311 (配列番号:498), 図313 (配列番号:500), 図315 (配列番号:502), 図317 (配列番号:504), 図319 (配列番号:506), 図321 (配列番号:508), 図323 (配列番号:510), 図325 (配列番号:512), 図327 (配列番号:514) 及び 図329 (配列番号:516)に示されるものからなる群から選択されたヌクレオチド配列を含んでなる核酸配列に対して、少なくとも80%の配列同一性を有する単離された核酸分子。

【請求項 2 2】

図1 (配列番号:1), 図3 (配列番号:5), 図5 (配列番号:7), 図8 (配列番号:13), 図11 (配列番号:19), 図14 (配列番号:22), 図17 (配列番号:27), 図19 (配列番号:29), 図22 (配列番号:32), 図24 (配列番号:35), 図26 (配列番号:40), 図29 (配列番号:46), 図31 (配列番号:51), 図33 (配列番号:56), 図35 (配列番号:61), 図37 (配列番号:66), 図40 (配列番号:72), 図46 (配列番号:83), 図48 (配列番号:94), 図50 (配列番号:96), 図52 (配列番号:98), 図56 (配列番号:102), 図63 (配列番号:112), 図65 (配列番号:114), 図67 (配列番号:116), 図69 (配列番号:118), 図71 (配列番号:123), 図73 (配列番号:128), 図75 (配列番号:134), 図78 (配列番号:137), 図82 (配列番号:145), 図84 (配列番号:147), 図87 (配列番号:150), 図89 (配列番号:152), 図92 (配列番号:155), 図94 (配列番号:157), 図96 (配列番号:159), 図98 (配列番号:164), 図100 (配列番号:166), 図102 (配列番号:168), 図104 (配列番号:170), 図108 (配列番号:174), 図110 (配列番号:176), 図112 (配列番号:178), 図114 (配列番号:180), 図116 (配列番号:182), 図119 (配列番号:188), 図121 (配列番号:193), 図124 (配列番号:196), 図126 (配列番号:198), 図128 (配列番号:200), 図130 (配列番号:202), 図132 (配列番号:204), 図134 (配列番号:206), 図136 (配列番号:208), 図138 (配列番号:210), 図140 (配列番号:212), 図143 (配列番号:215), 図146 (配列番号:218), 図148 (配列番号:220), 図150 (配列番号:222), 図152 (配列番号:224), 図154 (配列番号:226), 図156 (配列番号:228), 図158 (配列番号:230), 図160 (配列番号:235), 図162 (配列番号:240), 図164 (配列番号:245), 図166 (配列番号:247), 図168 (配列番号:249), 図170 (配列番号:252), 図173 (配列番号:255), 図175 (配列番号:257), 図177 (配列番号:259), 図179 (配列番号:261), 図181 (配列番号:263), 図183 (配列番号:265), 図185 (配列番号:267), 図187 (配列番号:269), 図189 (配列番号:271), 図191 (配列番号:273), 図193 (配列番号:275), 図195 (配列番号:277), 図197 (配列番号:280), 図199 (配列番号:282), 図201 (配列番号:284), 図203 (配列番号:286), 図205 (配列番号:288), 図207 (配列番号:290), 図209 (配列番号:292), 図211 (配列番号:294), 図213 (配列番号:296), 図215 (配列番号:298), 図217 (配列番号:300), 図219 (配列番号:302), 図225 (配列番号:308), 図227 (配列番号:313), 図229 (配列番号:318), 図232 (配列番号:325), 図234 (配列番号:333), 図237 (配列番号:339), 図239 (配列番号:344), 図241 (配列番号:346), 図243 (配列番号:348), 図245 (配列番号:350), 図247 (配列番号:352), 図249 (配列番号:354), 図251 (配列番号:356), 図253 (配列番号:358), 図255 (配列番号:360), 図257 (配列番号:362), 図259 (配列番号:364), 図261 (配列番号:366), 図263 (配列番号:368), 図265 (配列番号:370), 図267 (配列番号:372), 図269 (配列番号:374), 図271 (配列番号:376), 図273 (配列番号:378), 図275 (配列番号:380), 図277 (配列番号:386), 図279 (配列番号:388), 図281 (配列番号:393), 図283 (配列番号:398), 図285 (配列番号:400), 図287 (配列番号:402), 図289 (配列番号:407), 図291 (配列番号:409), 図293 (配列番号:411), 図295 (配列番号:413), 図297 (配列番号:415), 図299 (配列番号:417), 図301 (配列番号:419), 図303 (配列番号:421), 図305 (配列番号:423), 図307 (配列番号:494), 図309 (配列番号:496), 図311 (配列番号:498), 図313 (配列番号:500), 図315 (配列番号:502), 図317 (配列番号:504), 図319 (配列番号:506), 図321 (配列番号:508), 図323 (配列番号:510), 図325 (配列番号:512), 図327 (配列番号:514) 及び 図329 (配列番号:516)に示されるものからなる群から選択されたヌクレオチド配列の全長コード化配列に対して、少なくとも80%の配列同一性を有する単離された核酸分子。

【請求項 2 3】

単離された P R O ポリペプチドの細胞外ドメイン。

【請求項 2 4】

関連するシグナルペプチドを欠く単離された P R O ポリペプチド。

【請求項 2 5】

P R O ポリペプチドの細胞外ドメインに対して、少なくとも約 8 0 % のアミノ酸配列同一性を有する単離されたポリペプチド。

【請求項 2 6】

関連するシグナルペプチドを欠く P R O ポリペプチドに対して、少なくとも約 8 0 % のアミノ酸配列同一性を有する単離されたポリペプチド。

【請求項 2 7】

(a) 図 2 (配列番号:2), 図 4 (配列番号:6), 図 6 (配列番号:8), 図 9 (配列番号:14), 図 12 (配列番号:20), 図 15 (配列番号:23), 図 18 (配列番号:28), 図 20 (配列番号:30), 図 23 (配列番号:33), 図 25 (配列番号:36), 図 27 (配列番号:41), 図 30 (配列番号:47), 図 32 (配列番号:52), 図 34 (配列番号:57), 図 36 (配列番号:62), 図 38 (配列番号:67), 図 41 (配列番号:73), 図 47 (配列番号:84), 図 49 (配列番号:95), 図 51 (配列番号:97), 図 53 (配列番号:99), 図 57 (配列番号:103), 図 64 (配列番号:113), 図 66 (配列番号:115), 図 68 (配列番号:117), 図 70 (配列番号:119), 図 72 (配列番号:124), 図 74 (配列番号:129), 図 76 (配列番号:135), 図 79 (配列番号:138), 図 83 (配列番号:146), 図 85 (配列番号:148), 図 88 (配列番号:151), 図 90 (配列番号:153), 図 93 (配列番号:156), 図 95 (配列番号:158), 図 97 (配列番号:160), 図 99 (配列番号:165), 図 101 (配列番号:167), 図 103 (配列番号:169), 図 105 (配列番号:171), 図 109 (配列番号:175), 図 111 (配列番号:177), 図 113 (配列番号:179), 図 115 (配列番号:181), 図 117 (配列番号:183), 図 120 (配列番号:189), 図 122 (配列番号:194), 図 125 (配列番号:197), 図 127 (配列番号:199), 図 129 (配列番号:201), 図 131 (配列番号:203), 図 133 (配列番号:205), 図 135 (配列番号:207), 図 137 (配列番号:209), 図 139 (配列番号:211), 図 141 (配列番号:213), 図 144 (配列番号:216), 図 147 (配列番号:219), 図 149 (配列番号:221), 図 151 (配列番号:223), 図 153 (配列番号:225), 図 155 (配列番号:227), 図 157 (配列番号:229), 図 159 (配列番号:231), 図 161 (配列番号:236), 図 163 (配列番号:241), 図 165 (配列番号:246), 図 167 (配列番号:248), 図 169 (配列番号:250), 図 171 (配列番号:253), 図 174 (配列番号:256), 図 176 (配列番号:258), 図 178 (配列番号:260), 図 180 (配列番号:262), 図 182 (配列番号:264), 図 184 (配列番号:266), 図 186 (配列番号:268), 図 188 (配列番号:270), 図 190 (配列番号:272), 図 192 (配列番号:274), 図 194 (配列番号:276), 図 196 (配列番号:278), 図 198 (配列番号:281), 図 200 (配列番号:283), 図 202 (配列番号:285), 図 204 (配列番号:287), 図 206 (配列番号:289), 図 208 (配列番号:291), 図 210 (配列番号:293), 図 212 (配列番号:295), 図 214 (配列番号:297), 図 216 (配列番号:299), 図 218 (配列番号:301), 図 220 (配列番号:303), 図 226 (配列番号:309), 図 228 (配列番号:314), 図 230 (配列番号:319), 図 233 (配列番号:326), 図 235 (配列番号:334), 図 238 (配列番号:340), 図 240 (配列番号:345), 図 242 (配列番号:347), 図 244 (配列番号:349), 図 246 (配列番号:351), 図 248 (配列番号:353), 図 250 (配列番号:355), 図 252 (配列番号:357), 図 254 (配列番号:359), 図 256 (配列番号:361), 図 258 (配列番号:363), 図 260 (配列番号:365), 図 262 (配列番号:367), 図 264 (配列番号:369), 図 266 (配列番号:371), 図 268 (配列番号:373), 図 270 (配列番号:375), 図 272 (配列番号:377), 図 274 (配列番号:379), 図 276 (配列番号:381), 図 278 (配列番号:387), 図 280 (配列番号:389), 図 282 (配列番号:394), 図 284 (配列番号:399), 図 286 (配列番号:401), 図 288 (配列番号:403), 図 290 (配列番号:408), 図 292 (配列番号:410), 図 294 (配列番号:412), 図 296 (配列番号:414), 図 298 (配列番号:416), 図 300 (配列番号:418), 図 302 (配列番号:420), 図 304 (配列番号:422), 図 306 (配列番号:424), 図 308 (配列番号:495), 図 310 (配列番号:497), 図 312 (配列番号:499), 図 314 (配列番号:501), 図 316 (配列番号:503), 図 318 (配列番号:505), 図 320 (配列番号:507), 図 322 (配列番号:509), 図 324 (配列番号:511), 図 326 (配列番号:513), 図 328 (配列番号:515) 又は 図 330 (配列番号:517) に示すポリペプ



(b)図2 (配列番号:2), 図4 (配列番号:6), 図6(配列番号:8), 図9 (配列番号:14), 図12 (配列番号:20), 図15 (配列番号:23), 図18 (配列番号:28), 図20 (配列番号:30), 図23 (配列番号:33), 図25 (配列番号:36), 図27 (配列番号:41), 図30 (配列番号:47), 図32 (配列番号:52), 図34 (配列番号:57), 図36 (配列番号:62), 図38 (配列番号:67), 図41 (配列番号:73), 図47 (配列番号:84), 図49 (配列番号:95), 図51 (配列番号:97), 図53 (配列番号:99), 図57 (配列番号:103), 図64 (配列番号:113), 図66 (配列番号:115), 図68 (配列番号:117), 図70 (配列番号:119), 図72 (配列番号:124), 図74 (配列番号:129), 図76 (配列番号:135), 図79 (配列番号:138), 図83 (配列番号:146), 図85 (配列番号:148), 図88 (配列番号:151), 図90 (配列番号:153), 図93 (配列番号:156), 図95 (配列番号:158), 図97 (配列番号:160), 図99 (配列番号:165), 図101 (配列番号:167), 図103 (配列番号:169), 図105 (配列番号:171), 図109 (配列番号:175), 図111 (配列番号:177), 図113 (配列番号:179), 図115 (配列番号:181), 図117 (配列番号:183), 図120 (配列番号:189), 図122 (配列番号:194), 図125 (配列番号:197), 図127 (配列番号:199), 図129 (配列番号:201), 図131 (配列番号:203), 図133 (配列番号:205), 図135 (配列番号:207), 図137 (配列番号:209), 図139 (配列番号:211), 図141 (配列番号:213), 図144 (配列番号:216), 図147 (配列番号:219), 図149 (配列番号:221), 図151 (配列番号:223), 図153 (配列番号:225), 図155 (配列番号:227), 図157 (配列番号:229), 図159 (配列番号:231), 図161 (配列番号:236), 図163 (配列番号:241), 図165 (配列番号:246), 図167 (配列番号:248), 図169 (配列番号:250), 図171 (配列番号:253), 図174 (配列番号:256), 図176 (配列番号:258), 図178 (配列番号:260), 図180 (配列番号:262), 図182 (配列番号:264), 図184 (配列番号:266), 図186 (配列番号:268), 図188 (配列番号:270), 図190 (配列番号:272), 図192 (配列番号:274), 図194 (配列番号:276), 図196 (配列番号:278), 図198 (配列番号:281), 図200 (配列番号:283), 図202 (配列番号:285), 図204 (配列番号:287), 図206 (配列番号:289), 図208 (配列番号:291), 図210 (配列番号:293), 図212 (配列番号:295), 図214 (配列番号:297), 図216 (配列番号:299), 図218 (配列番号:301), 図220 (配列番号:303), 図226 (配列番号:309), 図228 (配列番号:314), 図230 (配列番号:319), 図233 (配列番号:326), 図235 (配列番号:334), 図238 (配列番号:340), 図240 (配列番号:345), 図242 (配列番号:347), 図244 (配列番号:349), 図246 (配列番号:351), 図248 (配列番号:353), 図250 (配列番号:355), 図252 (配列番号:357), 図254 (配列番号:359), 図256 (配列番号:361), 図258 (配列番号:363), 図260 (配列番号:365), 図262 (配列番号:367), 図264 (配列番号:369), 図266 (配列番号:371), 図268 (配列番号:373), 図270 (配列番号:375), 図272 (配列番号:377), 図274 (配列番号:379), 図276 (配列番号:381), 図278 (配列番号:387), 図280 (配列番号:389), 図282 (配列番号:394), 図284 (配列番号:399), 図286 (配列番号:401), 図288 (配列番号:403), 図290 (配列番号:408), 図292 (配列番号:410), 図294 (配列番号:412), 図296 (配列番号:414), 図298 (配列番号:416), 図300 (配列番号:418), 図302 (配列番号:420), 図304 (配列番号:422), 図306 (配列番号:424), 図308 (配列番号:495), 図310 (配列番号:497), 図312 (配列番号:499), 図314 (配列番号:501), 図316 (配列番号:503), 図318 (配列番号:505), 図320 (配列番号:507), 図322 (配列番号:509), 図324 (配列番号:511), 図326 (配列番号:513), 図328 (配列番号:515) 又は 図330 (配列番号:517)に示すポリペプチドの細胞外ドメインをコードし、その関連シグナルペプチドを伴うヌクレオチド配列; 又は

(c) 図2 (配列番号:2), 図4 (配列番号:6), 図6 (配列番号:8), 図9 (配列番号:14), 図12 (配列番号:20), 図15 (配列番号:23), 図18 (配列番号:28), 図20 (配列番号:30), 図23 (配列番号:33), 図25 (配列番号:36), 図27 (配列番号:41), 図30 (配列番号:47), 図32 (配列番号:52), 図34 (配列番号:57), 図36 (配列番号:62), 図38 (配列番号:67), 図41 (配列番号:73), 図47 (配列番号:84), 図49 (配列番号:95), 図51 (配列番号:97), 図53 (配列番号:99), 図57 (配列番号:103), 図64 (配列番号:113), 図66 (配列番号:115), 図68 (配列番号:117), 図70 (配列番号:119), 図72 (配列番号:124), 図74 (配列番号:12

30

## 40

50

07), 図137 (配列番号:209), 図139 (配列番号:211), 図141 (配列番号:213), 図144 (配列番号:216), 図147 (配列番号:219), 図149 (配列番号:221), 図151 (配列番号:223), 図153 (配列番号:225), 図155 (配列番号:227), 図157 (配列番号:229), 図159 (配列番号:231), 図161 (配列番号:236), 図163 (配列番号:241), 図165 (配列番号:246), 図167 (配列番号:248), 図169 (配列番号:250), 図171 (配列番号:253), 図174 (配列番号:256), 図176 (配列番号:258), 図178 (配列番号:260), 図180 (配列番号:262), 図182 (配列番号:264), 図184 (配列番号:266), 図186 (配列番号:268), 図188 (配列番号:270), 図190 (配列番号:272), 図192 (配列番号:274), 図194 (配列番号:276), 図196 (配列番号:278), 図198 (配列番号:281), 図200 (配列番号:283), 図202 (配列番号:285), 図204 (配列番号:287), 図206 (配列番号:289), 図208 (配列番号:291), 図210 (配列番号:293), 図212 (配列番号:295), 図214 (配列番号:297), 図216 (配列番号:299), 図218 (配列番号:301), 図220 (配列番号:303), 図226 (配列番号:309), 図228 (配列番号:314), 図230 (配列番号:319), 図233 (配列番号:326), 図235 (配列番号:334), 図238 (配列番号:340), 図240 (配列番号:345), 図242 (配列番号:347), 図244 (配列番号:349), 図246 (配列番号:351), 図248 (配列番号:353), 図250 (配列番号:355), 図252 (配列番号:357), 図254 (配列番号:359), 図256 (配列番号:361), 図258 (配列番号:363), 図260 (配列番号:365), 図262 (配列番号:367), 図264 (配列番号:369), 図266 (配列番号:371), 図268 (配列番号:373), 図270 (配列番号:375), 図272 (配列番号:377), 図274 (配列番号:379), 図276 (配列番号:381), 図278 (配列番号:387), 図280 (配列番号:389), 図282 (配列番号:394), 図284 (配列番号:399), 図286 (配列番号:401), 図288 (配列番号:403), 図290 (配列番号:408), 図292 (配列番号:410), 図294 (配列番号:412), 図296 (配列番号:414), 図298 (配列番号:416), 図300 (配列番号:418), 図302 (配列番号:420), 図304 (配列番号:422), 図306 (配列番号:424), 図308 (配列番号:495), 図310 (配列番号:497), 図312 (配列番号:499), 図314 (配列番号:501), 図316 (配列番号:503), 図318 (配列番号:505), 図320 (配列番号:507), 図322 (配列番号:509), 図324 (配列番号:511), 図326 (配列番号:513), 図328 (配列番号:515) 又は 図330 (配列番号:517)に示され、その関連シグナルペプチドを欠くポリペプチド;

(b)図2 (配列番号:2), 図4 (配列番号:6), 図6 (配列番号:8), 図9 (配列番号:14), 図12 (配列番号:20), 図15 (配列番号:23), 図18 (配列番号:28), 図20 (配列番号:30), 図23 (配列番号:33), 図25 (配列番号:36), 図27 (配列番号:41), 図30 (配列番号:47), 図32 (配列番号:52), 図34 (配列番号:57), 図36 (配列番号:62), 図38 (配列番号:67), 図41 (配列番号:73), 図47 (配列番号:84), 図49 (配列番号:95), 図51 (配列番号:97), 図53 (配列番号:99), 図57 (配列番号:103), 図64 (配列番号:113), 図66 (配列番号:115), 図68 (配列番号:117), 図70 (配列番号:119), 図72 (配列番号:124), 図74 (配列番号:129), 図76 (配列番号:135), 図79 (配列番号:138), 図83 (配列番号:146), 図85 (配列番号:148), 図88 (配列番号:151), 図90 (配列番号:153), 図93 (配列番号:156), 図95 (配列番号:158), 図97 (配列番号:160), 図99 (配列番号:165), 図101 (配列番号:167), 図103 (配列番号:169), 図105 (配列番号:171), 図109 (配列番号:175), 図111 (配列番号:177), 図113 (配列番号:179), 図115 (配列番号:181), 図117 (配列番号:183), 図120 (配列番号:189), 図122 (配列番号:194), 図125 (配列番号:197), 図127 (配列番号:199), 図129 (配列番号:201), 図131 (配列番号:203), 図133 (配列番号:205), 図135 (配列番号:207), 図137 (配列番号:209), 図139 (配列番号:211), 図141 (配列番号:213), 図144 (配列番号:216), 図147 (配列番号:219), 図149 (配列番号:221), 図151 (配列番号:223), 図153 (配列番号:225), 図155 (配列番号:227), 図157 (配列番号:229), 図159 (配列番号:231), 図161 (配列番号:236), 図163 (配列番号:241), 図165 (配列番号:246), 図167 (配列番号:248), 図169 (配列番号:250), 図171 (配列番号:253), 図174 (配列番号:256), 図176 (配列番号:258), 図178 (配列番号:260), 図180 (配列番号:262), 図182 (配列番号:264), 図184 (配列番号:266), 図186 (配列番号:268), 図188 (配列番号:270), 図190 (配列番号:272), 図192 (配列番号:274), 図194 (配列番号:276), 図196 (配列番号:278), 図198 (配列番号:281), 図200 (配列番号:283), 図202 (配列番号:285), 図204

(配列番号:287), 図206 (配列番号:289), 図208 (配列番号:291), 図210 (配列番号:293), 図212 (配列番号:295), 図214 (配列番号:297), 図216 (配列番号:299), 図218 (配列番号:301), 図220 (配列番号:303), 図226 (配列番号:309), 図228 (配列番号:314), 図230 (配列番号:319), 図233 (配列番号:326), 図235 (配列番号:334), 図238 (配列番号:340), 図240 (配列番号:345), 図242 (配列番号:347), 図244 (配列番号:349), 図246 (配列番号:351), 図248 (配列番号:353), 図250 (配列番号:355), 図252 (配列番号:357), 図254 (配列番号:359), 図256 (配列番号:361), 図258 (配列番号:363), 図260 (配列番号:365), 図262 (配列番号:367), 図264 (配列番号:369), 図266 (配列番号:371), 図268 (配列番号:373), 図270 (配列番号:375), 図272 (配列番号:377), 図274 (配列番号:379), 図276 (配列番号:381), 図278 (配列番号:387), 図280 (配列番号:389), 図282 (配列番号:394), 図284 (配列番号:399), 図286 (配列番号:401), 図288 (配列番号:403), 図290 (配列番号:408), 図292 (配列番号:410), 図294 (配列番号:412), 図296 (配列番号:414), 図298 (配列番号:416), 図300 (配列番号:418), 図302 (配列番号:420), 図304 (配列番号:422), 図306 (配列番号:424), 図308 (配列番号:495), 図310 (配列番号:497), 図312 (配列番号:499), 図314 (配列番号:501), 図316 (配列番号:503), 図318 (配列番号:505), 図320 (配列番号:507), 図322 (配列番号:509), 図324 (配列番号:511), 図326 (配列番号:513), 図328 (配列番号:515) 又は 図330 (配列番号:517)に示され、その関連シグナルペプチドを伴うポリペプチドの細胞外ドメイン; 又は

(c)図2 (配列番号:2), 図4 (配列番号:6), 図6 (配列番号:8), 図9 (配列番号:14), 図12 (配列番号:20), 図15 (配列番号:23), 図18 (配列番号:28), 図20 (配列番号:30), 図23 (配列番号:33), 図25 (配列番号:36), 図27 (配列番号:41), 図30 (配列番号:47), 図32 (配列番号:52), 図34 (配列番号:57), 図36 (配列番号:62), 図38 (配列番号:67), 図41 (配列番号:73), 図47 (配列番号:84), 図49 (配列番号:95), 図51 (配列番号:97), 図53 (配列番号:99), 図57 (配列番号:103), 図64 (配列番号:113), 図66 (配列番号:115), 図68 (配列番号:117), 図70 (配列番号:119), 図72 (配列番号:124), 図74 (配列番号:129), 図76 (配列番号:135), 図79 (配列番号:138), 図83 (配列番号:146), 図85 (配列番号:148), 図88 (配列番号:151), 図90 (配列番号:153), 図93 (配列番号:156), 図95 (配列番号:158), 図97 (配列番号:160), 図99 (配列番号:165), 図101 (配列番号:167), 図103 (配列番号:169), 図105 (配列番号:171), 図109 (配列番号:175), 図111 (配列番号:177), 図113 (配列番号:179), 図115 (配列番号:181), 図117 (配列番号:183), 図120 (配列番号:189), 図122 (配列番号:194), 図125 (配列番号:197), 図127 (配列番号:199), 図129 (配列番号:201), 図131 (配列番号:203), 図133 (配列番号:205), 図135 (配列番号:207), 図137 (配列番号:209), 図139 (配列番号:211), 図141 (配列番号:213), 図144 (配列番号:216), 図147 (配列番号:219), 図149 (配列番号:221), 図151 (配列番号:223), 図153 (配列番号:225), 図155 (配列番号:227), 図157 (配列番号:229), 図159 (配列番号:231), 図161 (配列番号:236), 図163 (配列番号:241), 図165 (配列番号:246), 図167 (配列番号:248), 図169 (配列番号:250), 図171 (配列番号:253), 図174 (配列番号:256), 図176 (配列番号:258), 図178 (配列番号:260), 図180 (配列番号:262), 図182 (配列番号:264), 図184 (配列番号:266), 図186 (配列番号:268), 図188 (配列番号:270), 図190 (配列番号:272), 図192 (配列番号:274), 図194 (配列番号:276), 図196 (配列番号:278), 図198 (配列番号:281), 図200 (配列番号:283), 図202 (配列番号:285), 図204 (配列番号:287), 図206 (配列番号:289), 図208 (配列番号:291), 図210 (配列番号:293), 図212 (配列番号:295), 図214 (配列番号:297), 図216 (配列番号:299), 図218 (配列番号:301), 図220 (配列番号:303), 図226 (配列番号:309), 図228 (配列番号:314), 図230 (配列番号:319), 図233 (配列番号:326), 図235 (配列番号:334), 図238 (配列番号:340), 図240 (配列番号:345), 図242 (配列番号:347), 図244 (配列番号:349), 図246 (配列番号:351), 図248 (配列番号:353), 図250 (配列番号:355), 図252 (配列番号:357), 図254 (配列番号:359), 図256 (配列番号:361), 図258 (配列番号:363), 図260 (配列番号:365), 図262 (配列番号:367), 図264 (配列番号:369), 図266 (配列番号:371), 図268 (配列番号:373), 図270 (配列番号:375), 図272 (配列番号:377), 図274 (配列番号:379)

10

20

30

40

50

), 図276 (配列番号:381), 図278 (配列番号:387), 図280 (配列番号:389), 図282 (配列番号:394), 図284 (配列番号:399), 図286 (配列番号:401), 図288 (配列番号:403), 図290 (配列番号:408), 図292 (配列番号:410), 図294 (配列番号:412), 図296 (配列番号:414), 図298 (配列番号:416), 図300 (配列番号:418), 図302 (配列番号:420), 図304 (配列番号:422), 図306 (配列番号:424), 図308 (配列番号:495), 図310 (配列番号:497), 図312 (配列番号:499), 図314 (配列番号:501), 図316 (配列番号:503), 図318 (配列番号:505), 図320 (配列番号:507), 図322 (配列番号:509), 図324 (配列番号:511), 図326 (配列番号:513), 図328 (配列番号:515) 又は 図330 (配列番号:517)に示され、その関連シグナルペプチドを欠くポリペプチドの細胞外ドメイン;

に対して少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を有する単離されたポリペプチド。

10

【請求項29】

PRO943ポリペプチドを含有すると推測される試料よりPRO943ポリペプチドを検出する方法において、前記試料をPRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチドと接触せしめ、前記試料中のPRO943/PRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチド抱合体の形成を測定することを含んでなり、前記抱合体の形成が前記試料中のPRO943ポリペプチドの存在を示す方法。

【請求項30】

前記試料が前記PRO943ポリペプチドを発現すると推測される細胞を含んでなる、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

20

前記PRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチドが検出可能なラベルによって標識されている、請求項29に記載の方法。

【請求項32】

前記PRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチドが固体支持体へ付着している、請求項29に記載の方法。

【請求項33】

PRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチドを含有すると推測される試料よりPRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチドを検出する方法において、前記試料をPRO943ポリペプチドと接触せしめ、前記試料中のPRO943/PRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチド抱合体の形成を測定することを含んでなり、前記抱合体の形成が前記試料中のPRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチドの存在を示す方法。

30

【請求項34】

前記試料が前記PRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチドを発現すると推測される細胞を含んでなる、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記PRO943ポリペプチドが検出可能なラベルによって標識されている、請求項33に記載の方法。

【請求項36】

前記PRO943ポリペプチドが固体支持体へ付着している、請求項33に記載の方法。

40

【請求項37】

PRO331ポリペプチドを含有すると推測される試料よりPRO331ポリペプチドを検出する方法において、前記試料をPRO1133ポリペプチドと接触せしめ、前記試料中のPRO331/PRO1133ポリペプチド抱合体の形成を測定することを含んでなり、前記抱合体の形成が前記試料中のPRO331ポリペプチドの存在を示す方法。

【請求項38】

前記試料が前記PRO331ポリペプチドを発現すると推測される細胞を含んでなる、請求項37に記載の方法。

【請求項39】

50

前記PRO1133ポリペプチドが検出可能なラベルによって標識されている、請求項37に記載の方法。

【請求項40】

前記PRO1133ポリペプチドが固体支持体へ付着している、請求項37に記載の方法。

【請求項41】

PRO1133ポリペプチドを含有すると推測される試料よりPRO1133ポリペプチドを検出する方法において、前記試料をPRO331ポリペプチドと接触せしめ、前記試料中のPRO331／PRO1133ポリペプチド抱合体の形成を測定することを含んでなり、前記抱合体の形成が前記試料中のPRO1133ポリペプチドの存在を示す方法 10

【請求項42】

前記試料が前記PRO1133ポリペプチドを発現すると推測される細胞を含んでなる、請求項41に記載の方法。

【請求項43】

前記PRO331ポリペプチドが検出可能なラベルによって標識されている、請求項41に記載の方法。

【請求項44】

前記PRO331ポリペプチドが固体支持体へ付着している、請求項41に記載の方法。

【請求項45】

20

PRO363又はPRO5723ポリペプチドを含有すると推測される試料よりPRO363又はPRO5723ポリペプチドを検出する方法において、前記試料をPRO1387ポリペプチドと接触せしめ、前記試料中のPRO363又はPRO5723／PRO1387ポリペプチド抱合体の形成を測定することを含んでなり、前記抱合体の形成が前記試料中のPRO363又はPRO5723ポリペプチドの存在を示す方法。

【請求項46】

前記試料が前記PRO363又はPRO5723ポリペプチドを発現すると推測される細胞を含んでなる、請求項45に記載の方法。

【請求項47】

前記PRO1387ポリペプチドが検出可能なラベルによって標識されている、請求項45に記載の方法。 30

【請求項48】

前記PRO1387ポリペプチドが固体支持体へ付着している、請求項45に記載の方法。

【請求項49】

PRO1387ポリペプチドを含有すると推測される試料よりPRO1387ポリペプチドを検出する方法において、前記試料をPRO363又はPRO5723ポリペプチドと接触せしめ、前記試料中のPRO363又はPRO5723／PRO1387ポリペプチド抱合体の形成を測定することを含んでなり、前記抱合体の形成が前記試料中のPRO1387ポリペプチドの存在を示す方法。 40

【請求項50】

前記試料が前記PRO1387ポリペプチドを発現すると推測される細胞を含んでなる、請求項49に記載の方法。

【請求項51】

前記PRO363又はPRO5723ポリペプチドが検出可能なラベルによって標識されている、請求項49に記載の方法。

【請求項52】

前記PRO363又はPRO5723ポリペプチドが固体支持体へ付着している、請求項49に記載の方法。

【請求項53】

50

PRO1114ポリペプチドを含有すると推測される試料よりPRO1114ポリペプチドを検出する方法において、前記試料をPRO3301又はPRO9940ポリペプチドと接触せしめ、前記試料中のPRO1114／PRO3301又はPRO9940ポリペプチド抱合体の形成を測定することを含んでなり、前記抱合体の形成が前記試料中のPRO1114ポリペプチドの存在を示す方法。

【請求項54】

前記試料が前記PRO1114ポリペプチドを発現すると推測される細胞を含んでなる、請求項53に記載の方法。

【請求項55】

前記PRO3301又はPRO9940ポリペプチドが検出可能なラベルによって標識されている、請求項53に記載の方法。 10

【請求項56】

前記PRO3301又はPRO9940ポリペプチドが固体支持体へ付着している、請求項53に記載の方法。

【請求項57】

PRO3301又はPRO9940ポリペプチドを含有すると推測される試料よりPRO3301又はPRO9940ポリペプチドを検出する方法において、前記試料をPRO1114ポリペプチドと接触せしめ、前記試料中のPRO3301又はPRO9940／PRO1114ポリペプチド抱合体の形成を測定することを含んでなり、前記抱合体の形成が前記試料中のPRO3301又はPRO9940ポリペプチドの存在を示す方法。 20

【請求項58】

前記試料が前記PRO3301又はPRO9940ポリペプチドを発現すると推測される細胞を含んでなる、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

前記PRO1114ポリペプチドが検出可能なラベルによって標識されている、請求項57に記載の方法。

【請求項60】

前記PRO1114ポリペプチドが固体支持体へ付着している、請求項57に記載の方法。

【請求項61】

PRO1181ポリペプチドを含有すると推測される試料よりPRO1181ポリペプチドを検出する方法において、前記試料をPRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチドと接触せしめ、前記試料中のPRO1181／PRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチド抱合体の形成を測定することを含んでなり、前記抱合体の形成が前記試料中のPRO1181ポリペプチドの存在を示す方法。 30

【請求項62】

前記試料が前記PRO1181ポリペプチドを発現すると推測される細胞を含んでなる、請求項61に記載の方法。

【請求項63】

前記PRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチドが検出可能なラベルによって標識されている、請求項61に記載の方法。 40

【請求項64】

前記PRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチドが固体支持体へ付着している、請求項61に記載の方法。

【請求項65】

PRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチドを含有すると推測される試料よりPRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチドを検出する方法において、前記試料をPRO1181ポリペプチドと接触せしめ、前記試料中のPRO1181／PRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチド抱合体の形成を測定することを含んでなり、前記抱合体の形成が前記試料中のPRO7170、PRO361 50

又はPRO846ポリペプチドの存在を示す方法。

【請求項66】

前記試料が前記PRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチドを発現すると推測される細胞を含んでなる、請求項65に記載の方法。

【請求項67】

前記PRO1181ポリペプチドが検出可能なラベルによって標識されている、請求項65に記載の方法。

【請求項68】

前記PRO1181ポリペプチドが固体支持体へ付着している、請求項65に記載の方法。

10

【請求項69】

生物活性分子をPRO943ポリペプチドを発現している細胞へ関連させる方法において、前記細胞を前記生物活性分子と結合しているPRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチドと接触せしめ、前記PRO943とPRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチドが互いに結合することを可能にするを含んでなり、これにより前記生物活性分子を前記細胞へ関連させる方法。

【請求項70】

前記生物活性分子が毒素、放射線同位元素又は抗体である、請求項69に記載の方法。

【請求項71】

前記生物活性分子が前記細胞の死を生じせしめる、請求項69に記載の方法。

20

【請求項72】

生物活性分子をPRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチドを発現する細胞へ関連させる方法において、前記細胞を前記生物活性分子と結合しているPRO943ポリペプチドと接触せしめ、前記PRO943とPRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチドが互いに結合することを可能にするを含んでなり、これにより前記生物活性分子を前記細胞へ関連させる方法。

【請求項73】

前記生物活性分子が毒素、放射線同位元素又は抗体である、請求項72に記載の方法。

【請求項74】

前記生物活性分子が前記細胞の死を生じせしめる、請求項73に記載の方法。

30

【請求項75】

生物活性分子をPRO331ポリペプチドを発現している細胞へ関連させる方法において、前記細胞を前記生物活性分子と結合しているPRO1133ポリペプチドと接触せしめ、前記PRO331とPRO1133ポリペプチドが互いに結合することを可能にするを含んでなり、これにより前記生物活性分子を前記細胞へ関連させる方法。

【請求項76】

前記生物活性分子が毒素、放射線同位元素又は抗体である、請求項75に記載の方法。

【請求項77】

前記生物活性分子が前記細胞の死を生じせしめる、請求項75に記載の方法。

【請求項78】

生物活性分子をPRO1133ポリペプチドを発現している細胞へ関連させる方法において、前記細胞を前記生物活性分子と結合しているPRO331ポリペプチドと接触せしめ、前記PRO331とPRO1133ポリペプチドが互いに結合することを可能にするを含んでなり、これにより前記生物活性分子を前記細胞へ関連させる方法。

40

【請求項79】

前記生物活性分子が毒素、放射線同位元素又は抗体である、請求項78に記載の方法。

【請求項80】

前記生物活性分子が前記細胞の死を生じせしめる、請求項78に記載の方法。

【請求項81】

生物活性分子をPRO1387ポリペプチドを発現している細胞へ関連させる方法にお

50



いて、前記細胞を前記生物活性分子と結合しているPRO363又はPRO5723ポリペプチドと接触せしめ、前記PRO1387とPRO363又はPRO5723ポリペプチドが互いに結合することを可能にすることを含んでなり、これにより前記生物活性分子を前記細胞へ関連させる方法。

【請求項82】

前記生物活性分子が毒素、放射線同位元素又は抗体である、請求項81に記載の方法。

【請求項83】

前記生物活性分子が前記細胞の死を生じせしめる、請求項81に記載の方法。

【請求項84】

生物活性分子をPRO363又はPRO5723ポリペプチドを発現する細胞へ関連させる方法において、前記細胞を前記生物活性分子と結合しているPRO1387ポリペプチドと接触せしめ、前記PRO1387とPRO363又はPRO5723ポリペプチドが互いに結合することを可能にすることを含んでなり、これにより前記生物活性分子を前記細胞へ関連させる方法。 10

【請求項85】

前記生物活性分子が毒素、放射線同位元素又は抗体である、請求項84に記載の方法。

【請求項86】

前記生物活性分子が前記細胞の死を生じせしめる、請求項84に記載の方法。

【請求項87】

生物活性分子をPRO1114ポリペプチドを発現している細胞へ関連させる方法において、前記細胞を前記生物活性分子と結合しているPRO3301又はPRO9940ポリペプチドと接触せしめ、前記PRO1114とPRO3301又はPRO9940ポリペプチドが互いに結合することを可能にすることを含んでなり、これにより前記生物活性分子を前記細胞へ関連させる方法。 20

【請求項88】

前記生物活性分子が毒素、放射線同位元素又は抗体である、請求項87に記載の方法。

【請求項89】

前記生物活性分子が前記細胞の死を生じせしめる、請求項87に記載の方法。

【請求項90】

生物活性分子をPRO3301又はPRO9940ポリペプチドを発現している細胞へ関連させる方法において、前記細胞を前記生物活性分子と結合しているPRO1114ポリペプチドと接触せしめ、前記PRO1114とPRO3301又はPRO9940ポリペプチドが互いに結合することを可能にすることを含んでなり、これにより前記生物活性分子を前記細胞へ関連させる方法。 30

【請求項91】

前記生物活性分子が毒素、放射線同位元素又は抗体である、請求項90に記載の方法。

【請求項92】

前記生物活性分子が前記細胞の死を生じせしめる、請求項90に記載の方法。

【請求項93】

生物活性分子をPRO1181ポリペプチドを発現している細胞へ関連させる方法において、前記細胞を前記生物活性分子と結合しているPRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチドと接触せしめ、前記PRO1181とPRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチドが互いに結合することを可能にすることを含んでなり、これにより前記生物活性分子を前記細胞へ関連させる方法。 40

【請求項94】

前記生物活性分子が毒素、放射線同位元素又は抗体である、請求項93に記載の方法。

【請求項95】

前記生物活性分子が前記細胞の死を生じせしめる、請求項93に記載の方法。

【請求項96】

生物活性分子をPRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチドを発現し 50

ている細胞へ関連させる方法において、前記細胞を前記生物活性分子と結合しているPRO1181ポリペプチドと接触せしめ、前記PRO1181とPRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチドが互いに結合することを可能にすることを含んでなり、これにより前記生物活性分子を前記細胞へ関連させる方法。

【請求項97】

前記生物活性分子が毒素、放射線同位元素又は抗体である、請求項96に記載の方法。

【請求項98】

前記生物活性分子が前記細胞の死を生じせしめる、請求項96に記載の方法。

【請求項99】

PRO943ポリペプチドを発現している細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法において、前記細胞とPRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチド又は抗-PRO943抗体を接触せしめることを含んでなり、これにより前記PRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチド又は前記抗-943抗体が前記PRO943ポリペプチドと結合し、前記細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法。 10

【請求項100】

前記細胞が死滅せしめられる、請求項99に記載の方法。

【請求項101】

PRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチドを発現している細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法において、前記細胞とPRO943ポリペプチド又は抗-PRO183、抗-PRO184又は抗-PRO185抗体を接触せしめることを含んでなり、これにより前記PRO943ポリペプチド又は前記抗-PRO183、抗-PRO184又は抗-PRO185抗体が前記PRO183、PRO184又はPRO185ポリペプチドと結合し、前記細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法。 20

【請求項102】

前記細胞が死滅せしめられる、請求項101に記載の方法。

【請求項103】

PRO331ポリペプチドを発現している細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法において、前記細胞とPRO1133ポリペプチド又は抗-PRO331抗体を接触せしめることを含んでなり、これにより前記PRO1133ポリペプチド又は前記抗-PRO331抗体が前記PRO331ポリペプチドと結合し、前記細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法。 30

【請求項104】

前記細胞が死滅せしめられる、請求項103に記載の方法。

【請求項105】

PRO1133ポリペプチドを発現している細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法において、前記細胞とPRO331ポリペプチド、又は抗-PRO1133抗体を接触せしめることを含んでなり、これにより前記PRO331ポリペプチド、又は前記抗-PRO1133抗体が前記PRO1133ポリペプチドと結合し、前記細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法。

【請求項106】

前記細胞が死滅せしめられる、請求項105に記載の方法。 40

【請求項107】

PRO1387ポリペプチドを発現している細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法において、前記細胞とPRO363又はPRO5723ポリペプチド又は抗-PRO1387抗体を接触せしめることを含んでなり、これにより前記PRO363又はPRO5723ポリペプチド又は前記抗-1387抗体が前記PRO1387ポリペプチドと結合し、前記細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法。

【請求項108】

前記細胞が死滅せしめられる、請求項107に記載の方法。

【請求項109】

PRO363又はPRO5723ポリペプチドを発現している細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法において、前記細胞とPRO1387又は抗-PRO363又は抗-PRO5723抗体を接触せしめることを含んでなり、これにより前記PRO1387ポリペプチド又は抗-PRO363又は前記抗-PRO5723抗体が前記PRO363又はPRO5723ポリペプチドと結合し、前記細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法。

【請求項110】

前記細胞が死滅せしめられる、請求項109に記載の方法。

【請求項111】

PRO1114ポリペプチドを発現している細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法において、前記細胞とPRO3301又はPRO9940ポリペプチド又は抗-PRO1114抗体を接触せしめることを含んでなり、これにより前記PRO3301又はPRO9940ポリペプチド又は前記抗-PRO1114抗体が前記PRO1114ポリペプチドと結合し、前記細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法。 10

【請求項112】

前記細胞が死滅せしめられる、請求項111に記載の方法。

【請求項113】

PRO3301又はPRO9940ポリペプチドを発現している細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法において、前記細胞とPRO1114ポリペプチド、又は抗-PRO3301又は抗-PRO9940抗体を接触せしめることを含んでなり、これにより前記PRO1114ポリペプチド、又は前記抗-PRO3301又は抗-PRO9940抗体が前記PRO3301又はPRO9940ポリペプチドと結合し、前記細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法。 20

【請求項114】

前記細胞が死滅せしめられる、請求項113に記載の方法。

【請求項115】

PRO1181ポリペプチドを発現している細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法において、前記細胞とPRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチド又は抗-PRO1181抗体を接触せしめることを含んでなり、これにより前記PRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチド又は前記抗-PRO1181抗体が前記PRO1181ポリペプチドと結合し、前記細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法。 30

【請求項116】

前記細胞が死滅せしめられる、請求項115に記載の方法。

【請求項117】

PRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチドを発現している細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法において、前記細胞とPRO1181ポリペプチド、又は抗-PRO7170、抗-PRO361又は抗-PRO846抗体を接触せしめることを含んでなり、これにより前記PRO1181ポリペプチド、又は前記抗-PRO7170、抗-PRO361又は抗-PRO846抗体が前記PRO7170、PRO361又はPRO846ポリペプチドと結合し、前記細胞の少なくとも一つの生物活性を調節する方法。 40

【請求項118】

前記細胞が死滅せしめられる、請求項117に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般的に、新規なDNAの同定及び単離、及び新規なポリペプチドの組換え生産に関する。

【背景技術】

## 【0002】

細胞外タンパク質は、特に、多細胞生物の形成、分化及び維持において重要な役割を担っている。多くの個々の細胞の運命、例えば増殖、泳動、分化又は他の細胞との相互作用は、典型的には、他の細胞及び／又は直近の環境から受け取る情報に支配される。この情報は、しばしば分泌ポリペプチド(例えば、分裂促進因子、生存因子、細胞障害性因子、分化因子、神経ペプチド、及びホルモン)により伝達され、これが、翻って多様な細胞レセプター又は膜結合タンパク質により受け取られ解釈される。これらの分泌ポリペプチド又はシグナル分子は、通常は細胞分泌経路を通過して、細胞外環境におけるその作用部位に到達する。

分泌タンパク質は、製薬、診断、バイオセンサー及びバイオリアクターを含む、様々な産業上の利用性を有している。血栓溶解剤、インターフェロン、インターロイキン、エリスロポエチン、コロニー刺激因子、及び種々の他のサイトカインのような、現在入手可能な大抵のタンパク質薬物は分泌タンパク質である。それらのレセプターはまた、膜タンパクであり、治療又は診断薬剤としての潜在性を有する。新規な未変性分泌タンパク質を同定する努力が産業界及び学術界の両方によってなされている。多くの努力が新規な分泌タンパク質のコード配列を同定するために哺乳類組換えDNAライブラリーのスクリーニングに注がれている。スクリーニング方法及び技術の例は文献に記載されている[例えば、Klein等, Proc. Natl. Acad. Sci. 93;7108-7113(1996);米国特許第5536637号を参照されたい]。

## 【0003】

膜結合タンパク質及びレセプターは、多細胞生物の形成、分化及び維持において重要な役割を担っている。多くの個々の細胞の運命、例えば増殖、遊走、分化又は他の細胞との相互作用は、典型的には他の細胞及び／又は直近の環境から受け取られる情報に支配される。この情報は、しばしば分泌ポリペプチド(例えば、分裂促進因子、生存因子、細胞障害性因子、分化因子、神経ペプチド、及びホルモン)により伝達され、これが次に多様な細胞レセプター又は膜結合タンパク質により受け取られ解釈される。このような膜結合タンパク質及び細胞レセプターは、これらに限定されるものではないが、サイトカインレセプター、レセプターキナーゼ、レセプターホスファターゼ、細胞-細胞間相互作用に関与するレセプター、及びセレクチン及びインテグリンのような細胞接着分子を含む。例えば、細胞の増殖及び分化を調節するシグナルの伝達は、様々な細胞タンパク質のリン酸化により部分的に調節される。そのプロセスを触媒する酵素であるプロテインチロシンキナーゼはまた成長因子レセプターとしても作用する。具体例には、繊維芽細胞増殖因子及び神経成長因子レセプターが含まれる。

膜結合タンパク質及びレセプター分子は、製薬及び診断薬を含む、様々な産業上の利用性を有している。例えば、レセプターイムノアドヘシンはレセプター-リガンド間相互作用を阻止する治療薬として使用することができる。膜結合タンパク質はまた、関連するレセプター／リガンド間相互作用の可能性のあるペプチド又は小分子インヒビターをスクリーニングするために使用することもできる。

新規な未変性レセプタータンパク質を同定するための努力が産業界と学術界の双方によってなされている。多くの努力が、新規なレセプタータンパク質のコード配列を同定するために、哺乳類の組換えDNAライブラリーのスクリーニングに注がれている。

## 【0004】

## 1. PRO281

精巣促進遺伝子転写物(testis enhanced gene transcript)(TEGT)に向けられた遺伝子は、最近ヒトにおいて同定された(Walter等, Genomics 20: 301-404 (1995))。最近の結果は、TEGTタンパク質が哺乳動物精巣において発生的に調節され、タンパク質を核に局在化させる核標的化モチーフを有することを示した(Walter等, Mamm. Genome 5: 216-221 (1994))。このように、TEGTタンパク質は精巣の発達において重要な役割を果たすと考えられる。従って、TEGTタンパク質と相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴付けには大きな興味がある。我々はここに、TEGTタンパク質と相

同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴付けを記載し、ここでPRO281ポリペプチドと命名する。

#### 【0005】

##### 2. PRO276

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO276ポリペプチドと命名する新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

##### 3. PRO189

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO189ポリペプチドと命名する新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0006】

##### 4. PRO190

特に興味深いものは7の膜貫通(7TM)を有するタンパク質、より一般的には、全ての多重膜貫通スパンニングタンパク質である。多重膜貫通スパンニングタンパク質の中では、イオンチャンネル及びトランスポーターである。トランスポーターの例は、Ishida等, J. Biochem., 120(6): 1074-1078 (1996)に記載されたUPD-ガラクトーストランスポーター、及びEckhardt等, PNAS, 93(15): 7572-7576 (1996)に記載されたCMP-シアル酸トランスポーターである。ここで我々は、ここにPRO190ポリペプチドと命名する新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

##### 5. PRO341

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO341ポリペプチドと命名する新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0007】

##### 6. PRO180

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO180ポリペプチドと命名する新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

##### 7. PRO194

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO194ポリペプチドと命名する新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0008】

##### 8. PRO203

酵素タンパク質は食物の消化、巨大分子の生合成、化学エネルギーの利用及び放出の制御、及び生命維持に必要な他のプロセスに参与する化学反応において重要な役割を担っている。ATPaseは、細胞膜を通したイオン及び分子のエネルギー輸送を含む種々の重要な役割を担う酵素のファミリーである。ATPaseを用いる輸送機構は、しばしば細胞性環境からの生体外又は生体内毒素の排除を含み、それにより細胞をこれらの化合物の

10

20

30

40

50

毒性から保護する。Lu等は、グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST) が植物毒素のグルタチオン化を触媒し、特定の  $Mg^{2+}$ -ATPase が細胞質ゾルからのグルタチオンS-複合体の輸送に包含されるという脱毒機構を報告している。Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94(15): 8243-8248 (1997)。この研究及び他者は、GST ATPase 等の ATPase 及び ATPase と配列同一性を持つ新規なタンパク質の同定の重要性を示している。

より一般的には、また興味深いものは、膜を通したイオン及び分子の輸送に含まれるものを含む新規な膜結合タンパク質である。膜結合タンパク質及びレセプターは、多細胞生物の形成、分化及び維持において重要な役割を果たしうる。多くの個々の細胞の運命、例えば増殖、泳動、分化、又は他の細胞との相互作用は、典型的には、他の細胞及び／又は直接の環境から受け取られる情報により支配される。この情報は、しばしば分泌ポリペプチド (例えば、分裂促進因子、生存因子、細胞障害性因子、分化因子、神経ペプチド、及びホルモン) により伝達され、これが、翻って多様な細胞レセプター又は膜結合タンパク質により受け取られ解釈される。このような膜結合タンパク質及び細胞レセプターは、これらに限定されるものではないが、サイトカインレセプター、レセプターキナーゼ、レセプターホスファターゼ、細胞-細胞間相互作用に関与するレセプター、及びセレクトイン及びインテグリンのような細胞接着分子を含む。例えば、細胞増殖及び分化を調節するシグナルの伝達は様々な細胞タンパク質のリン酸化により部分的に調節される。そのプロセスを触媒するタンパク質であるチロシンキナーゼは、成長因子レセプターとしても作用する。例としては線維芽細胞成長因子レセプター及び神経成長因子レセプターが含まれる。

ATPase 及び膜結合タンパク質が担っている重要な生理学的役割に鑑みて、新規な膜結合タンパク質及び ATPase と配列同一性を有するタンパク質を同定するための努力が、産業界及び学術界の両方により現在なされている。我々は、ここで PRO203 ポリペプチドと命名する、GST ATPase に対して配列同一性を有する新規なポリペプチドの同定についてここに記載する。

#### 【0009】

##### 9. PRO290

特に興味深いのは、公知のタンパク質及び核酸と配列同一性を有する新規なタンパク質及び核酸である。この分野で知られた興味のあるタンパク質は、NTII-1、再生を促進する神経タンパク質、FAN、及びベージュを含む。ベージュ又はbgは、好中球、単球及びリンパ球が巨大な細胞質粒子を含む稀な常染色体応答性疾患であるチェディアック-ヒガシ症候群 (CHS) に関連するマウス類似物である。Perou等, J. Biol.Chem. 272 (47): 29790 (1997) 及びBarbosa等, Nature 382: 262 (1996) 参照。

我々は、ここで PRO290 ポリペプチドと命名する、NTII-1、FAN 及びベージュに対して配列同一性を有する新規なポリペプチドの同定についてここに記載する。

##### 10. PRO874

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここに PRO874 ポリペプチドと命名する新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0010】

##### 11. PRO710

サッカロミセスセレヴィシアエにおいて、細胞がDNA複製について適格性になるとDNA複製開始点の染色質構造が変化し、複製因子と開始点DNAとのG1相特異的結合がS相に入ることを調節することを示唆している (Aparicio等, Cell 91: 59-69 (1997))。実際に、サッカロミセスセレヴィシアエにおけるDNA複製の開始は、細胞周期を通して比較的一定のレベルに止まるタンパク質をコードするCDC45遺伝子のタンパク質産物を必要とする (Owens等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 12521-12526 (1997))。CDC45タンパク質は、酵母菌のDNA複製フォークとともに移動しうる複製前複合体の

一部である。DNA複製におけるCDC45タンパク質の明らかな重要性が与えられたので、CDC45と相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴付けは非常に興味深い。ここで我々は、ここにPRO710ポリペプチドと命名する、CDC45タンパク質と相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

## 12. PRO1151

補体タンパク質は血清タンパク質の大きな群を含み、その幾つかは酵素的カスケードにおいて作用し、炎症に含まれるエフェクター分子を生成する。補体タンパク質は、炎症に含まれる細胞の挙動及び機能の調節において特に重要である。補体タンパク質の一つであるC1qは、微生物表面及び補体の古典的経路における抗原-抗体複合体の認識に含まれることが示された(Shapiro等, Curr. Biol. 8(6): 335-338 (1998))。

10

インビボでの炎症及び関連機構の生理学的重要性及び補体C1qタンパク質の特異的な生理学の活性が与えられたので、補体タンパク質に配列類似性を持つ新規な天然のタンパク質を同定するための努力が現在なされている。我々は、ここでPRO1151ポリペプチドと命名する、補体C1qタンパク質に対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴付けについてここに記載する。

## 【0011】

## 13. PRO1282

ロイシンリッチ反復を含む全てのタンパク質はタンパク質-タンパク質相互作用に関与していると考えられている。ロイシンリッチ反復は多様な機能を持つ多くのタンパク質と細胞位置に存在する短い配列モチーフである。リボ核酸インヒビタータンパク質の結晶構造から、ロイシンリッチ反復は $\beta$ - $\alpha$ 構造単位に対応することが明らかになった。これらの単位は、一面が溶媒に暴露された平行な $\beta$ シートを形成するように配置され、タンパク質は珍しい非球状の形状を獲得する。これらの二つの特徴はロイシンリッチ反復を含むタンパク質のタンパク質結合機能の原因であることが示されている。Kobe及びDeisenhofer, Trends Biochem.Sci., 19(10):415-421 (Oct.1994); Kobe及びDeisenhofer, Curr. Opin, Struct. Biol., 5(3): 409-416 (1995)を参照されたい。

20

個体発生の間にコラーゲン原線維を配向し指令する組織オーガナイザーとなり、創傷治癒、組織修復、及び腫瘍ストローマ形成のような病理プロセスに関与するロイシンリッチプロテオグリカンについて研究が報告されている。Iozzo, R.V., Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol., 32(2):141-174 (1997)。創傷治癒、組織修復におけるロイシンリッチタンパク質の関与を示す他の研究は、De La Salle, C.等, Vouv. Rev. Fr. Hematol. (Germany), 37(4):215-222 (1995)であり、出血疾患ベルナル-スーリエ症候群に伴う複合体におけるロイシンリッチモチーフの突然変異を報告しており、Chlemetson, K.J., Thromb. Haemost. (Germany), 74(1):111-116 (July 1995)は、血小板がロイシンリッチ反復を有していることを報告しており、La Jolla Cancer Research FoundationのRuoslahti, E.I.等の国際公開第9110727-Aは、トランスフォーミング成長因子 $\beta$ に結合するデコリンがガンの治療、創傷治癒及び瘢痕化に関与していることを報告している。結合組織、皮膚及び骨のような組織の再成長に関連する創傷治癒及び付随する治療法において；ヒトと動物における体成長を促進することで；及び他の成長関連プロセスを刺激する点で有用であることにおいて、この群のタンパク質に機能が関連しているのはインスリン様成長因子(IGF)である。IGFの酸不安定サブユニット(ALS)はまたIGFの半減期を増大させインビボのIGF複合体の一部である点で興味深い。

30

40

ロイシンリッチ反復を有することが報告されている他のタンパク質は、アルツハイマー病のような神経変性疾患、パーキンソン病のような神経損傷の治療において、及びガンの診断に対して有用であることが報告されているSLITタンパク質である。エール大学のArtavanistsakonas, S.及びRothberg, J. M.の国際公開第9210518-A1を参照。特に興味深いのはLIG-1、すなわちマウス脳のグリア細胞中に特異的に発現され、ロイシンリッチ反復及び免疫グロブリン様ドメインを有する膜糖タンパク質である。Suzuki等, J. Biol. Chem.(U.S.), 271(37):22522 (1996)。ロイシンリッチ反復を有するタンパク質の生物学的機能を報告している他の研究には：Tayar, N.等, Mol.Cell Endocrinol.,

50

(Ireland), 125(1-2):65-70 (Dec.1996)(ゴナドトロピンレセプター関連); Miura, Y.等, Nippon Rinsho (Japan), 54(7):1784-1789 (July 1996)(アポトーシス関連); Harris, P. C.等, J. Am. Soc. Nephrol., 6(4):1125-1133 (Oct.1995)(腎疾患関連)が含まれる。

ロイシンリッチ反復タンパク質は、Kajava, J. Mol. Biol., 277(3): 519-527 (1998), Nagasawa等, Genomics, 44(3): 273-279 (1997), Bengtsson, J. Biol. Chem., 270(43): 25639-25644 (1995), Gaillard等, Cell, 65(7): 1127-1141 (1991)及びOhkuma及びYanagida, Cell, 64(1): 149-157 (1991)にさらに記載され、全てを参考としてここに取り込むものとする。

上記の全ての理由により、ロイシンリッチ反復スーパーファミリーの新規なメンバーは興味深い。より一般的なレベルでは、全ての新規なタンパク質が興味深い。我々は、ここでPRO1282ポリペプチドと命名する、新規なロイシンリッチ反復含有ポリペプチドの同定及び特徴付けについてここに記載する。

10

#### 【0012】

#### 14. PRO358

胚性背側-腹側パターンの確立において中心的な役割を果たしている母性効果遺伝子であるショウジョウバエのToll遺伝子のクローニングは、Hashimoto等, Cell 52, 269-279 (1988)によって報告されている。ショウジョウバエToll遺伝子は、803アミノ酸の細胞質外ドメインと269アミノ酸の細胞質ドメインを持つ複合膜タンパク質をコードする。細胞質外ドメインは潜在的な膜貫通セグメントを有し、多くの膜貫通タンパク質に見出される構造モチーフであるロイシンリッチセグメントの多重コピーを含む。Tollタンパク質はショウジョウバエの胚において背側-腹側パターンを調節し、そのリガンドSpätzleへの結合の際に転写因子Dorsalを活性化する(MorisatoとAnderson, Cell 76,677-688 (1994))。成体ショウジョウバエにおいては、Toll/Dorsalシグナル伝達経路は抗真菌免疫応答に関与する(Lenaitre等, Cell 86,973-983 (1996))。

20

ショウジョウバエTollタンパク質のヒト相同志は、Medzhitov等, Nature 388,394-397 (1997)により記載されている。このヒトTollは、丁度ショウジョウバエTollのように、非LRR領域による分離された21の直列型反復ロイシンリッチモチーフ(ロイシンリッチ領域-LRR)からなる細胞外ドメインと、ヒトインターロイキン-1(IL-1)レセプターの細胞質ドメインに相同な細胞質ドメインを持つI型膜貫通タンパク質である。ヒト株化細胞内に形質移入されたヒトTollの構成的に活性な変異体は、NF- $\kappa$ Bの活性化及び炎症性サイトカインIL-1、IL-6及びIL-8に対するNF- $\kappa$ B調節性遺伝子の発現、並びに未変性T細胞の活性化に必要とされる、同時刺激性分子B7-1の発現を誘導しうることが示された。Tollは脊椎動物において免疫系の非クローンレセプターとして機能し、これが脊椎動物における生得的及び順応免疫応答の双方を活性化するためのシグナルを誘導することができることが示唆されている。上掲のMedzhitov等により報告されたヒトToll遺伝子は脾臓及び末梢血白血球(PBL)に最も強く発現されており、著者は、他の組織におけるその発現はマクロファージ及び樹枝状細胞の存在により、そこでは感染に対する初期警告系として作用しうることが示唆している。公のジェンバンクデータベースは次のToll配列: Toll1(ランダム配列全長cDNA #HUMRSC786-1と同一であるDNAX# HSU88540-1); Toll2(DNAX# HSU88878-1); Toll3(DNAX# HSU88879-1); 及びToll4(上掲のMedzhitov等により報告されたDNA配列と同一であるDNAX# HSU88880-1)を含んでいる。部分Toll配列(Toll5)はDNAX# HSU88881-1としてジェンバンクから入手できる。

30

40

更に、Toll様レセプター(huTLRs1-5)と命名されたショウジョウバエTollタンパク質のヒト相同志が最近クローニングされ、ショウジョウバエの対応物の組織分布構造を写していることが示された(Rock等, Proc.Natl.Acad.Sci. USA 95,588-593 [1998])。あるヒトTLRの構成的に活性な変異体(Tollタンパク質相同志-Medzhitov等, 上掲; TLR4-Rock等, 上掲)の過剰発現はNF- $\kappa$ Bの活性化及び炎症性サイトカイン及び同時刺激性分子の誘導に至る。Medzhitov等, 上掲。

50



我々は、ここでPRO385ポリペプチドと命名する、Tollに対して相同性を有する新規なポリペプチドの同及び特徴付けについてここに記載する。

#### 【0013】

##### 15. PRO1310

特に興味深いのは、カルボキシペプチダーゼに関連するタンパク質である。種々のカルボキシペプチダーゼが文献、例えばKrause等, Immunol. Rev. 161: 119-127 (1998)及びJ. Endocrinol. 155(2): 211-214 (1997)に記載されている。我々は、ここでPRO1310ポリペプチドと命名する、カルボキシペプチダーゼに対して相同性を有する新規なポリペプチドの同及び特徴付けについてここに記載する。

##### 16. PRO698

臭覚神経上皮の細胞外粘膜マトリクスは、臭覚伝達器を内蔵する化学受容性の繊毛の直近において高度に組織化されている。この細胞外マトリクスの主要なタンパク質成分は、オルファクトメジンという臭覚神経上皮で発現される糖タンパク質であり、分子間ジスルフィド結合を形成して高分子を生成する(Yokoe等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 4655-4659 (1993), Bal等, Biochemistry 32: 1047-1053 (1993)及びSnyder等, Biochemistry 30: 9143-9153 (1991))。オルファクトメジンは、臭覚ニューロンの先端樹状突起上の化学受容性繊毛の維持、成長又は分化に影響することが示唆されている。この重要な役割が与えられたので、オルファクトメジンと相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴付けに重大な興味がある。我々は、ここでPRO698ポリペプチドと命名する、オルファクトメジンに対して相同性を有する新規なポリペプチドの同及び特徴付けについてここに記載する。

#### 【0014】

##### 17. PRO732

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO732ポリペプチドと命名する、Diff33タンパク質に配列同一性を持つ新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

##### 18. PRO1120

酵素タンパク質は食物の消化、巨大分子の生合成、化学エネルギーの利用及び放出の制御、及び生命維持に必要な他のプロセスに関与する化学反応において重要な役割を担っている。スルファターゼは、分泌された酵素タンパク質ファミリーであり、種々の重要な代謝的役割を果たし、よって研究及び産業における興味の対象である(例えば、Sleat等, Biochem. J., 324(Pt. 1): 33-39 (1997)参照)。ある種のスルファターゼの欠失が、サンフィリポD症候群を含む種々のヒト疾患に含まれている(Litjens等, Biochem. J., 327(Pt 1): 899-94 (1997); Leipprandt等, J. Inherit Metab. Dis. 18(5): 647-648 (1995);及びFreeman等, Biochem. J., 282(pt2): 605-614 (1992)参照)。ここで我々は、ここにPRO1120ポリペプチドと命名する、スルファターゼタンパク質に配列同一性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0015】

##### 19. PRO537

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO537ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

##### 20. PRO536

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化

10

20

30

40

50

配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO536ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0016】

##### 21. PRO535

イソメラーゼタンパク質は哺乳類における重要な生理学的役割を担う。多くの異なる型のイソメラーゼが同定され特徴付けされており、例えば、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ及びペプチジル-プロリルイソメラーゼを含む。多くのイムノフィリンタンパク質、即ち免疫抑制剤に対するレセプターを提供するタンパク質が、イムノフィリンタンパク質に対するペプチド及びタンパク質基質のシス及びトランスイソメラーゼ間変換を触媒するように機能するペプチジル-プロリルイソメラーゼ活性を発揮することが報告された。そのように、ペプチジル-プロリルイソメラーゼタンパク質に配列同一性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴付けは大きな興味の対象である。ここで我々は、ここにPRO535ポリペプチドと命名する、推定ペプチジル-プロリルイソメラーゼタンパク質に相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

10

##### 22. PRO718

新規な天然の膜貫通タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜貫通タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO718ポリペプチドと命名する、新規な膜貫通ポリペ

20

#### 【0017】

##### 23. PRO872

酵素タンパク質は食物の消化、巨大分子の生合成、化学エネルギーの利用及び放出の制御、及び生命維持に必要な他のプロセスに関与する化学反応において重要な役割を担っている。デヒドロゲナーゼ及びデサチュラーゼは、種々の重要な代謝的役割を果たすタンパク質のファミリーであり、よって研究及び産業における興味の対象である（例えば、Habl e等, Mol. Gen. Genet. 257(2): 167-176; Schneider, C.等, Prot. Expr. Purif. 10(2): 175-179 (1997)参照）。ここで我々は、ここにPRO872ポリペプチドと命名する、デヒドロゲナーゼに配列同一性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記

30

##### 24. PRO1063

コラーゲンは、哺乳類生物における細胞外マトリクス（ECM）の最も豊富なタンパク質を構成する。コラーゲン及びECMの他の巨大分子は、常駐細胞によって貯蔵され三次元の網目構造に組織化される。このECM環境は、細胞泳動の誘導及び形態形成過程中的細胞-対-細胞連絡において必須の役割を担う。再モデル化中のECMの再構成は、存在する巨大分子の局在化した分解、細胞骨格の再配列、細胞転移、及び新たなECM成分の析出を含む競合的多段階プロセスとして起こる。この再構成に含まれるのは、ECMの分解において重要な役割を果たすコラゲナーゼ及びゼラチナーゼ等の酵素である。コラゲナーゼ酵素が担う明らかに重要な役割に鑑みて、これらのタンパク質に相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴付けは非常に興味深い。ここで我々は、ここにPRO1063ポリペプチドと命名する、ヒトIV型コラゲナーゼタンパク質に相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

40

#### 【0018】

##### 25. PRO619

免疫グロブリンは抗体分子、B細胞膜上の抗原に対するレセプター及び血漿細胞の分泌生成物の両方として機能するタンパク質である。全ての抗体分子と同様に、免疫グロブリンは2つの主要な機能：それらが抗原に特異的に結合すること及びそれらが限られた数の生物学的エフェクター機能に参加することを果たす。従って、Igスーパーファミリーの新規なメンバーは常に興味の対象である。

50

特に興味深いのは、未成熟 B 細胞の  $\mu$  鎖に関連する新規な遺伝子産物である、Shirawa 等, EMBO J., 12(5): 1827-1834 (1993); Dul 等, Eur. J. Immunol. 26(4): 906-913 (1996)。さらに、プレ-B 細胞系における  $\mu$  代理鎖複合体の分子成分及び集合が興味深い。Ohnishi 及び Takemori, J. Biol. Chem., 269(45): 28347-28353 (1994); Bauer 等, Curr. Top. Microbiol., 137: 130-135 (1988)。V p r e B 1、V p r e B 2 及び V p r e B 3 と配列同一性により関連する新規な核酸及びペプチドが特に興味深い。免疫グロブリンの組立及び操作は、抗体及びワクチンに関連する全ての産業に影響しうる。

ここで我々は、ここに P R O 6 1 9 ポリペプチドと命名する、V p r e B タンパク質に相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 26. P R O 9 4 3

繊維芽成長因子 (F G F) タンパク質は種々の活性を示し、細胞表面繊維芽成長因子レセプターへの結合によって作用する。多くの繊維芽成長因子レセプターが同定され特徴付けされており、酸性及び塩基性 F G F の両方に高い親和性が示された繊維芽成長因子レセプター 4 を含む (Ron 等, J. Biol. Chem. 268: 5388-5394 (1994) 及び Stark 等, Development 113: 641-651 (1991))。F G F ファミリーのタンパク質及びそれらが結合する細胞表面レセプターの明らかな重要性が与えられたので、F G F レセプターファミリーに相同性を持つ新規なポリペプチドの同定は非常に興味深い。ここで我々は、ここに P R O 9 4 3 ポリペプチドと命名する、繊維芽成長因子レセプター 4 タンパク質に相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0019】

#### 27. P R O 1 1 8 8

ヌクレオチドピロホスホヒドロラーゼの同定は、ピロリン酸カルシウム 2 水和物 (C P P D) 沈着症、関節炎、及び他の関節疾患においてこれらの分泌分子が果たす潜在的な役割により興味の対象である (Masuda 等, J. Rheumatol. (1997) 24(8): 1588-1594; 及び Terkeltaub 等, Arthritis Rheum (1998) 37(6): 934-941 参照)。ここで我々は、ここに P R O 1 1 8 8 ポリペプチドと命名する、ヌクレオチドピロホスホヒドロラーゼに相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 28. P R O 1 1 3 3

ネトリン (netrin) は、成長する軸索を導く分子であり、ハエ、線虫及び脊椎動物で配列及び機能において極めて類似している。さらに、ネトリンレセプターは 3 つ全ての動物群において同定されており、軸索誘導において重要で保存的な役割を持つことが示された。ネトリン及びそれらのレセプターは、文献、例えば Varela-Echavarria 及び Guthrie, Gene s Dev., 11(5): 545-557 (1997); Guthrie, Curr. Biol., 7(1): R6-R9 (1997); 及び Keynes 及び Cook, Neuron, 17(6): 1031-1034 (1996) にさらに記載されている。それらのニューロンとの関係により、ネトリン及びそれらの関連タンパク質は興味の対象である。特に興味深いのは、ネトリンと配列同一性又は類似性を持つ分子である。ここで我々は、ここに P R O 1 1 3 3 ポリペプチドと命名する、ネトリンに相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0020】

#### 29. P R O 7 8 4

興味深いのは、細胞内シグナル伝達、代謝、輸送及び他の経路に含まれる膜結合及びレセプタータンパク質である。例えば、小胞体及びゴルジ装置の膜結合タンパク質は、タンパク質輸送において重要な役割を担う。s e c 2 2 タンパク質は、分泌生成物がその合成部位から最終的な目的地に運ばれる基底膜輸送反応に含まれる小胞体膜結合タンパク質である。輸送経路での s e c 2 2 の役割は多くの研究者により報告されている (Tang 等, Biochem Biophys Res Commun 243(3): 885-891 (1998); Hay 等, J. Biol. Chem. 271(10): 5671-5679 (1996); 及び Newman 等, Mol. Cell. Biol. 10(7): 3405-3414 (1990))。ここで我々は、ここに P R O 7 8 4 ポリペプチドと命名する、s e c 2 2 に相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 30. P R O 7 8 3

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO783ポリペプチドと命名する、新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0021】

##### 31. PRO820

免疫グロブリン分子は多くの重要な哺乳動物の生理学的プロセスにおいて役割を担う。免疫グロブリンの構造は広範に研究され、未変性の免疫グロブリンは明確なドメインを有し、その一方が免疫グロブリン分子の定常ドメイン又はFc領域であることが良く知られている。免疫グロブリンのFcドメインは、抗原認識及び結合に直接含まれないが、その対応する抗原との複合体形成しない又は複合体形成した免疫グロブリンが血清中を循環している又は細胞表面上にあるFcレセプターに結合する能力を媒介する。免疫グロブリンのFcドメインがFcレセプター分子に結合する能力は、例えば、望ましくない外来粒子に対する免疫反応の監視を含む種々の重要な活性をもたらす。よって、Fcレセプターに関連する分子は興味の対象である。Fcレセプターは、Tominaga等, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 168(2): 683-689 (1990); Zhang等, *Immuno.*, 39(6): 423-427 (1994)にさらに記載されている。ここで我々は、ここにPRO820ポリペプチドと命名する、Fcレセプターに相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

10

20

##### 32. PRO1080

真核生物細胞の小成分内でのタンパク質の折り畳み及びタンパク質複合体の組立は、Hsp70タンパク質ファミリーの異なるメンバーにより触媒される。これらの事象におけるHsp70タンパク質のシャペロン機能は、DnaJ-様タンパク質ファミリーのメンバーによって調節され、それは互いに特異的に適合する種々のHsp70とDnaJ-様タンパク質対の直接相互作用を介して起こる。酵母タンパク質生合成経路における特定例のDnaJ-Hsp70とポリペプチドとの相互作用を用いたDnaJ-様タンパク質の機能多様性は、Cyr等, *Trends Biochem. Sci.*, 19(4): 176-181 (1994)にさらに記載されている。DnaJタンパク質及び酵母小胞体におけるトランスロコン垂複合体及びポリペプチド転座への分泌前駆ポリペプチドの結合におけるその包含は、Lyman及びSchekman, *Cell* 188(1): 85-96 (1997)及びLyman及びShekman, *Experientia* 52(12): 1042-1049 (1996)に各々さらに記載されている。よって、DnaJタンパク質は興味の対象であり、DnaJに関連するタンパク質、特にDnaJタンパク質に配列同一性を持つものも同様である。ここで我々は、ここにPRO1080ポリペプチドと命名する、DnaJタンパク質に相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

30

#### 【0022】

##### 33. PRO1079

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1079ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

40

##### 34. PRO793

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO793ポリペプチドと命名する、新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0023】

##### 35. PRO1016

50

酵素タンパク質は食物の消化、巨大分子の生合成、化学エネルギーの利用及び放出の制御、及び生命維持に必要な他のプロセスに関与する化学反応において重要な役割を担っている。アシルトランスフェラーゼは部位をアシル化する酵素である。アシル-グリセロール-ホスフェートアシルトランスフェラーゼは、基質としてのリソホスファチジル酸に作用できる。リソホスファチジル酸はホスファチジル酸に変換され、よって膜に見いだされるホスファチジルエタノールアミンの形成に役割を果たす。Brown等, *Plant Mol. Biol.*, 26(1): 211-223 (1994)参照。よって、アシルトランスフェラーゼはアシル化を必要とする分子の生合成において重要な役割を果たす。ここで我々は、ここにPRO1016ポリペプチドと命名する、アシルトランスフェラーゼタンパク質に相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

10

### 36. PRO1013

新規な天然のタンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規なタンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1013ポリペプチドと命名する、新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0024】

### 37. PRO937

ヘパリン硫酸プロテオグリカンのグリピカン(glypican)ファミリーは、発育中の神経系の主要な表面プロテオグリカンである。グリピカンファミリーのメンバーは、増殖しているニューロン前駆体が分化したニューロンに変換させる間に細胞周期進行の調節において役割を担うと考えられている。Lander等, *Perspect Dev. Neurobiol* 3(4): 347-358 (1996)。グリピカンファミリーのプロテオグリカンは、神経発達において他の重要な役割を果たし(Lander等, 上掲)、グリピカンファミリーメンバーが発達中の腎臓でも見られるように他の組織においてもである(Watanabe等, *J. Cell Biol.* 130(5): 1207-1218 (1995))。従って、グリピカンファミリーのタンパク質の新規なメンバーの同定は研究及び産業上で興味深い。

20

ここに記載されるのは、ここでPRO937ポリペプチドと命名されるグリピカンファミリータンパク質に配列同一性を有する新規なポリペプチドの同定された特徴付けである。

30

### 38. PRO842

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO842ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0025】

### 39. PRO839

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO839ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

40

### 40. PRO1180

メチルトランスフェラーゼ酵素はドナー分子からアクセプタ分子へのメチル基に移動を触媒する。メチルトランスフェラーゼ酵素は、例えば、原核生物の原形質膜及び真核生物細胞の内ミトコンドリア膜での電子輸送鎖を含む多くの異なる生物学的プロセスにおいて極めて重要な役割を担う(Barkovich等, *J. Biol. Chem.* 272: 9182-9188 (1997), Dibrov等, *J. Biol. Chem.* 272: 9175-9181 (1997), Lee等, *J. Bacteriol.*, 179: 1748-1754 (1997), 及びMarbiois等, *Arch. Biochem. Biophys.* 313: 83-88 (1994)参照)。メチルト

50

ランスフェラーゼ酵素は、ともに呼吸電子伝達鎖のイソプレノイド機ノン成分に必要とされるユビキノン（コエンザイムQ）及びメナキノン（ビタミンK2）の生合成に必須であることが示されている。メチルトランスフェラーゼ酵素の明らかな重要性が与えられたので、メチルトランスフェラーゼの新規な相同体の同定は非常に興味深い。ここで我々は、ここにPRO1180ポリペプチドと命名する、メチルトランスフェラーゼ酵素に相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0026】

##### 41. PRO1134

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1134ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

##### 42. PRO830

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO830ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0027】

##### 43. PRO1115

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1115ポリペプチドと命名する、新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

##### 44. PRO1277

新規な天然のタンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力がなされている。これらの努力の多くは、新規なレセプター及び他のタンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。興味深いのは、種々のヒトの疾患及び障害において役割を担うタンパク質の同定である。例えば、耳のタンパク質及びそれらが聴覚で担う機能の同定は、聴覚障害及び難聴の原因の理解を導く。Coch-B2はそのようなタンパク質の一つであり、内耳（蝸牛）において特異的に発現されることが見出された。それは同定され、聴覚損傷において果たしうる役割が研究された（Robertson等, Genomics (1994) 23(1): 52-50; Robertson等, Genomics (1997) 46(3): 345-354）。ここで我々は、ここにPRO1277ポリペプチドと命名する、Coch-B2と配列同一性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0028】

##### 45. PRO1135

グリコシル化は、段階-及び組織特異的方式におけるタンパク質の物理化学的及び生物学的特性の調節のための重要なメカニズムである。サッカロミセスセレヴィシアエにおけるグリコシル化に含まれる重要な酵素の一つはアルファ1, 2-マンノシダーゼという、N-結合オリゴ糖の形成中にMan9GlcNAc2をMan8GlcNAc2に変換する酵素である。サッカロミセスセレヴィシアエのアルファ1, 2-マンノシダーゼ酵素は、酵母から哺乳動物に保存されるクラスIアルファ1, 2-マンノシダーゼのメンバーである。グリコシル化及びグリコシル化によって調節される物理化学的活性においてアルファ1, 2-マンノシダーゼにより果たされる重要な役割が与えられたので、1又は複数のマンノシダーゼと相同性を持つ新規なポリペプチドの同定は非常に興味深い。ここで我々は、ここにPRO1135ポリペプチドと命名する、アルファ1, 2-マンノシダーゼタンパク質に相同性を持つ

10

20

30

40

50

新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 46. PRO1114

インターフェロン (INFs) は脊椎動物で生じる分泌タンパク質の大きなファミリーを含んでいる。それらは最初、それらの抗ウイルス活性について命名されたが、増加しつつある証拠は細胞成長及び分化における INFs の重要な役割を支持している (Jaramillo等, Cancer Investigation 13(3): 327-338 (1995))。INFs は、正常及び形質転換されたフェノタイプを持つ広範な細胞の成長を阻害する能力を有する負の成長因子である。INF 治療は、カポジ肉腫、慢性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、及び毛様細胞白血病などのヒト悪液質の治療、並びに B 型肝炎などの感染疾患の治療において有効であることが示された (Gamliel等, Scanning Microscopy 2(1): 485-492 (1988), Einhorn等, Med. Oncol. & Tumor Pharmacother. 10: 25-29 (1993), Ringenberg等, Missouri Medicine 85(1): 21-26 (1988), Saraco等, Journal of Gastroenterology and hepatology 10: 668-673 (1995), Gonzalez-Mateos等, hepato-Gastroenterology 42: 893-899及び Mala guarnera等, Pharmacotherapy 17(5): 998-1005 (1997))。

10

インターフェロンは、その一次配列に基づいて二つの主要なグループに分類することができる。I 型インターフェロン、IFN- $\alpha$  及び IFN- $\beta$  は、IFN- $\alpha$  遺伝子ファミリーからなるイントロンのない遺伝子のスーパーファミリーと共通の祖先遺伝子から生じたと思われる単一の IFN- $\beta$  遺伝子によりコードされている。I 型インターフェロンは殆どの細胞型により生産されうる。II 型 IFN、又は IFN- $\gamma$  は、リンパ球 (T 細胞及びナチュラルキラー細胞) に限定され、非特異的 T 細胞アクチベータ又は特異的抗原によりインビボで刺激される。

20

I 型及び II 型 INFs の双方が類似の抗ウイルス及び抗増殖効果をつくりだすけれども、それらは別個の細胞表面レセプターに作用し、結合は一般に種特異的である (Langer 等, Immunol. Today 9:393-400 (1988))。IFN- $\alpha$  及び IFN- $\beta$  の両方とも同一の高親和性型 I レセプターに競合的に結合する一方、IFN- $\gamma$  は別の II 型レセプターに結合する。IFN タンパク質の効果が細胞表面インターフェロンレセプターへの結合を介して媒介されることは明らかであるが、細胞表面上の IFN レセプターの存在と数は、IFN への細胞の感度を一般には反映しない。このように、新規なインターフェロンレセプタータンパク質の同定と特徴づけは極めて興味深い。

我々は、ここで「PRO1114 インターフェロンレセプター」ポリペプチドと命名する、新規なインターフェロンレセプターポリペプチドの同定と特徴づけをここに記載する。従って、本発明の PRO1114 ポリペプチドは新規な細胞表面インターフェロンレセプターを表す。

30

#### 【0029】

#### 47. PRO828

グルタチオンペルオキシダーゼは、それらが環状動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、血小板過剰凝集及びプロ凝集体及びプロ炎症成分の合成の危険に対する防御において重要な役割を担うので興味深い。グルタチオンペルオキシダーゼは、過酸化水素及び過酸化脂質の還元に含まれ、翻ってシクロオキシゲナーゼ及びリポオキシゲナーゼ経路の活性を調節する。これは最終的にエイコサノイドの生成に影響し、血小板の凝集促進及び凝集阻害段階の間の平衡を調節する。グルタチオンペルオキシダーゼのこれら及び他の活性及び機能は、Ursini等, Biomed. Environ. Sci 19(2-3); Vitoux等, Ann. Biol. Clin (Paris) 54(5): 181-187 (1996); 及び Mirault等, Ann N.Y. Acad. sci. 738: 104-115 (1994) によってさらに詳細に議論されている。

40

ここで我々は、ここに PRO828 ポリペプチドと命名する、グルタチオンペルオキシダーゼと配列同一性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 48. PRO1009

長鎖アシル-CoA 合成酵素は、遊離の脂肪酸をアシル-CoA エステルに変換する。この合成酵素は興味深い特徴が報告されている。特に、アルポート症候群、橢円赤血球症及び精神的遅滞を有する二人の少年が、長鎖アシル-CoA 合成酵素 4 が局在化している大

50

きな欠失を持つことが報告されている。即ち、この酵素の不在は精神的遅滞又は家族におけるアルポート症候群に関連する他の徴候において役割を果たすと考えられる。Piccini等, Genomics, 47(39: 350-358 (1998)。さらに、アシルコエンザイム A 合成酵素の阻害剤、トリアシン C は、スーパーオキシド生成及びヒト好中球による脱顆粒を阻害することが報告された。よって、G プロテインでの  $O_2$  生成及び脱顆粒の活性化の調節又は続く段階におけるアシル-C o A の役割があることが示唆されている。Korchak等, J. Biol. Chem., 269(48): 30281-30287 (1994)。長鎖アシル-C o A 合成酵素は、超長鎖アシル-C o A 合成酵素を記載した報告でも議論されている。Uchiyama等, J. Biol. Chem 271(48):30360(1994)。よって長鎖アシル-C o A 合成酵素、特にそれと配列同一性を持つ新規なポリペプチドは興味の対象である。

10

我々は、ここで PRO1009 ポリペプチドと命名する、長鎖アシル-C o A 合成酵素に対して配列同一性を有する新規なポリペプチドの同定についてここに記載する。

#### 【0030】

##### 49. PRO1007

グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)固着プロテオグリカンは一般的に細胞表面に局在化し、よって多くの成長因子、細胞接着分子及び細胞外マトリクス成分に対する細胞の反応の調節に含まれることが知られている。転移関連 GPI 固着タンパク質(MAGPIAP)は、これらの細胞表面タンパク質の一つであり転移に含まれることがわかっている。転移は、形質転換された又は悪性の細胞が移動し、癌を一方の部位から他方へ拡げる癌の形態である。従って、転移及び MAGPIAP に関連するポリペプチドの同定

20

我々は、ここで PRO1007 ポリペプチドと命名する、MAGPIAP に対して配列同一性を有する新規なポリペプチドの同定についてここに記載する。

##### 50. PRO1056

哺乳類の細胞膜は種々の細胞及び組織の構造的完全性及び活性に関する非常に重要な機能を果たす。膜の生理において特に関心があるのは、種々の生理学的、薬理的及び細胞プロセスを直接制御するように作用する膜貫通イオンチャンネルの研究である。カルシウム(Ca)、ナトリウム(Na)、塩化物(Cl)及びカリウム(K)チャンネルを含む数多くのイオンチャンネルが同定されており、各々が詳細に分析されて、脊椎動物及び昆虫の細胞の生理学的プロセスにおけるその役割が決定されている。これらの役割は、イオンのホメオスタシスの維持及び細胞内シグナル伝達などのことを含む。イオンチャンネルの明らかな重要性が分かっているので、位置又は複数のイオンチャンネルに対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴付けにはかなりの関心がある。我々は、ここで PRO1056 ポリペプチドと命名する、塩素イオンチャンネルタンパク質に対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについてここに記載する。

30

#### 【0031】

##### 51. PRO826

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換え DNA ライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここに PRO826 ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

40

##### 52. PRO819

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換え DNA ライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここに PRO819 ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0032】

##### 53. PRO1006

50



新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1006ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 54. PRO1112

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1112ポリペプチドと命名する、新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

10

#### 【0033】

#### 55. PRO1074

多くの膜結合酵素タンパク質が、代謝、巨大分子の生合成、化学エネルギーの利用及び放出の制御、及び生命維持に必要な他のプロセスに關与する化学反応において重要な役割を担っている。ガラクトシルトランスフェラーゼは、種々の重要な代謝的役割を担う酵素のファミリーであり、よって研究及び産業上の興味の対象である。ガラクトシルトランスフェラーゼの同定及び細胞発達、維持及び機能不全においてそれらが果たす役割に関する多くの参考文献が発行されている。

ここで我々は、ここにPRO1074ポリペプチドと命名する、ガラクトシルトランスフェラーゼに相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

20

#### 56. PRO1005

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1005ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0034】

#### 57. PRO1073

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1073ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

30

#### 58. PRO1152

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1152ポリペプチドと命名する、新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

40

#### 【0035】

#### 59. PRO1136

PDZドメイン含有タンパク質は細胞-細胞結合及び膜タンパク質レセプター及びイオンチャンネルの局在化を助ける(Daniels等, Nat. Struct. Biol. 5: 317-325 (1998)及びUllmer等, FEBS Lett. 424: 63-68 (1998))。PDZドメインは特定の標的膜タンパク質のC-末端残基と相互作用する。それらの結合特異性及び配列相同性に基づいて、PDZドメインは2つのクラス、クラスI及びクラスIIに分けられ、これらのタンパク質に相同性を持つ新規なポリペプチドの同定は有意な興味の対象である。ここで我々は、ここにPRO1136ポリペプチドと命名する、PDZドメイン含有タンパク質と相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

50

## 60. PRO813

表面活性タンパク質は哺乳動物肺系において極めて重要な役割を担う。研究され良く特徴付けされた一つの哺乳動物タンパク質は、肺性表面活性関連プロテインCである。例えば、Qanbar等, Am. J. Physiol. 271: L572-L580 (1996)は、。肺性表面活性関連プロテインCのパルミトイル化のリン脂質混合物の表面活性に対する影響を研究した。特に、著者は肺性表面活性関連プロテインCのパルミトイル化が脂質の再拡散及びフィルム安定性に大きく影響し、よって表面活性機能に極めて重要であることを主張した。哺乳類生物において表面活性タンパク質によって果たされる重要な役割が与えられたので、1又は複数の表面活性タンパク質と相同性を持つ新規なポリペプチドの同定は非常に興味深い。ここで我々は、ここにPRO813ポリペプチドと命名する、肺性表面活性関連タンパク質に相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

10

## 【0036】

## 61. PRO809

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO809ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

## 62. PRO791

特に興味深いのは、公知のタンパク質及び核酸と配列同一性を有する新規なタンパク質である。例えば、主要組織適合性複合体(MHC)とある程度の配列同一性を持つ新規なタンパク質が興味の対象である。MHC複合体は、移植された組織が自己として許容されるか(組織適合性)外来として拒絶されるか(組織不適合性)の決定において主要な役割を果たす複数の遺伝子座の領域である。さらに、MHCは体液性及び細胞媒介の両方の免疫反応の進行において中心的役割を担う。クラスI、II及びIIIのMHC抗原があり、すべてこの分野で知られている。クラスI抗原は、ほぼ全ての有核細胞の表面で発現された糖タンパク質であり、Tc細胞の活性化に必要な変化した自己細胞のペプチド抗原を表示する。MHCクラスI抗原の組立は、Kvist及びLevy, Semin. Immunol., 5(2): 105-116 (1993)及びMaffei等, Hum Immunol., 54(2): 91-103 (1997)において更に記載されている。

20

30

我々は、ここでPRO791ポリペプチドと命名する、種々のMHC-I抗原と配列同一性を有する新規なポリペプチドの同定についてここに記載する。

## 【0037】

## 63. PRO1004

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1004ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

## 64. PRO1111

40

タンパク質-タンパク質相互作用はレセプター及び抗原複合体及びシグナル伝達機構に関連するものを含む。タンパク質-タンパク質相互作用の基となる構造的及び機能的機構についてよく知られているように、タンパク質-タンパク質相互作用は、タンパク質-タンパク質相互作用の特定の結果を調節するように更に容易に操作することができる。従って、タンパク質-タンパク質相互作用の基となる機構は科学及び医学界にとって興味深い。

ロイシンリッチ反復を含む全てのタンパク質はタンパク質-タンパク質相互作用に関与していると考えられている。ロイシンリッチ反復は多様な機能を持つ多くのタンパク質と細胞位置に存在する短い配列モチーフである。リボ核酸インヒビタータンパク質の結晶構造から、ロイシンリッチ反復は $\beta$ - $\alpha$ 構造単位に対応することが明らかになった。これらの単位は、一面が溶媒に暴露された平行な $\beta$ シートを形成するように配置され、タンパク

50

質は珍しい非球状の形状を獲得する。これらの二つの特徴はロイシンリッチ反復を含むタンパク質のタンパク質結合機能の原因であることが示されている。Kobe及びDeisenhofer, Trends Biochem.Sci., 19(10):415-421 (Oct.1994)を参照されたい。

個体発生の間にコラーゲン原線維を配向し指令する組織オーガナイザーとなり、創傷治癒、組織修復、及び腫瘍ストローマ形成のような病理プロセスに関与するロイシンリッチプロテオグリカンについて研究が報告されている。Iozzo, R.V., Crit.Rev.Biochem.Mol. Biol., 32(2):141-174 (1997)。創傷治癒、組織修復におけるロイシンリッチタンパク質の関与を示す他の研究は、De La Salle, C.等, Vouv.Rev.Fr.Hematol. (Germany), 37(4): 215-222 (1995)であり、出血疾患ベルナル-スーリエ症候群に伴う複合体におけるロイシンリッチモチーフの突然変異を報告しており、Chlemetson, K.J., Thromb. Haemost. (Germany), 74(1):111-116 (July 1995)は、血小板がロイシンリッチ反復を有していることを報告しており、La Jolla Cancer Research FoundationのRuoslahti, E.I.等のW0911072 7-Aは、トランスフォーミング成長因子 $\beta$ に結合するデコリンがガンの治療、創傷治癒及び瘢痕化に関与していることを報告している。結合組織、皮膚及び骨のような組織の再成長に関連する創傷治癒及び付随する治療法において；ヒトと動物における体成長を促進することで；及び他の成長関連プロセスを刺激する点で有用であることにおいて、この群のタンパク質に機能に関連しているのはインスリン様成長因子(IGF)である。IGFの酸不安定サブユニット(ALS)はまたIGFの半減期を増大させインビボのIGF複合体の一部である点で興味深い。

ロイシンリッチ反復を有することが報告されている他のタンパク質は、アルツハイマー病のような神経変性疾患、パーキンソン病のような神経損傷の治療において、及びガンの診断に対して有用であることが報告されているSLITタンパク質である。エール大学のArtavanistsakonas, S.及びRothberg, J.M.のW09210518-A1を参照。また興味深いのはLIG-1、すなわちマウス脳のグリア細胞中に特異的に発現され、ロイシンリッチ反復及び免疫グロブリン様ドメインを有する膜糖タンパク質である。Suzuki等, J.Biol.Chem.(U.S.), 271(37):22522 (1996)。ロイシンリッチ反復を有するタンパク質の生物学的機能を報告している他の研究には：Tayar, N.等, Mol.Cell Endocrinol., (Ireland), 125(1-2):65-70 (Dec.1996)(ゴナドトロピンレセプター関連)；Miura, Y.等, Nippon Rinsho (Japan), 54(7):1784-1789 (July 1996)(アポトーシス関連)；Harris, P.C.等, J.Am.Soc.Nephrol., 6(4):1125-1133 (Oct.1995)(腎疾患関連)が含まれる。

ここで我々は、ここにPRO1111ポリペプチドと命名する、LIGに相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0038】

#### 65. PRO1344

因子Cは、種々の生物体の凝血カスケードに親密に含まれるタンパク質である。凝血カスケードは、因子Cを含む多数の異なる媒介タンパク質を含み、それら全ての活性はこのカスケードの正しい機能に必須である。異常な凝血カスケード機能は種々の重大な異常を招き、従って凝血カスケードタンパク質の活性は特に興味深い。このように、一又は複数の凝血カスケードタンパク質と相同性を有する新規なポリペプチドを同定するための努力が現在なされている。

ここで我々は、ここにPRO1344ポリペプチドと命名する、因子Cタンパク質に相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 66. PRO1109

糖タンパク質上の糖鎖は、タンパク質コンホメーション、輸送及び安定性のみならず、細胞-細胞及び細胞-マトリクス相互作用にとっても重要である。 $\beta$ -1, 4-ガラクトシルトランスフェラーゼは、タンパク質上の糖鎖の生成に含まれる酵素であり、 $\beta$ -1, 4-ガラクトシルトランスフェラーゼは、ゴルジ装置内の複合体型N-グリカンにおいてガラクトースを末端N-アセチルグルコサミノグリカンに移動させるのに作用する(Asano等, EMBO J. 16: 1850-1857 (1997))。さらに、 $\beta$ -1, 4-ガラクトシルトランスフェラーゼは妊娠中の細胞-細胞相互作用及び胚形成初期に細胞表面に分布したこの酵素の亜集団を

介して直接含まれることが示唆された。特に、Lu等, Development 124: 4121-4131 (1997)及びLarson等, Biol. Reprod. 57: 442-453 (1997)は、 $\beta$ -1, 4-ガラクトシルトランスフェラーゼが種々の哺乳動物種からの精子の表面上で発現されることを示し、それにより妊娠における重要な役割を示唆した。上記に鑑みて、 $\beta$ -1, 4-ガラクトシルトランスフェラーゼと配列同一性を有する新規なポリペプチドは興味深い。

ここで我々は、ここにPRO1109ポリペプチドと命名する、 $\beta$ -1, 4-ガラクトシルトランスフェラーゼに相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0039】

##### 67. PRO1383

nmb遺伝子は、転移性ヒト黒色腫細胞系において分化的に発現され、pMEL17というメラニン細胞特異的タンパク質の前駆体と有意な相同性を示す新規な遺伝子である(Weternan等, Int. J. Cancer 60: 73-81 (1995))。腫瘍特異的細胞表面ポリペプチドマーカーの同定に対する興味があるため、nmbと相同性を持つ新規なポリペプチドはかなり興味深い。ここで我々は、ここにPRO1383ポリペプチドと命名する、nmbタンパク質に相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

##### 68. PRO1003

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1003ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0040】

##### 69. PRO1108

リゾホスファチジル酸アシルトランスフェラーゼ(LPAA T)は、脂質代謝においてリゾホスファチジル酸(LPA)をホスファチジル酸(PA)に変換する酵素である。LPAは膜リン脂質代謝において中間体として作用するリン脂質である。種々のLPAA T酵素が種々の種で同定されている(例えば、Aguado等, J. Biol. Chem. 273: 4096-4105 (1998), Stamp等, Biochem. J. 326: 455-461 (1997), Eberhart等, J. Biol. Chem. 272: 20299-20305 (1997)及びWest等, DNA Cell Biol. 16: 691-701 (1997)参照)。細胞膜維持を含む種々の用途におけるLPAA Tの明らかな重要性が与えられたので、LPAA Tに相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴づけに有意な興味がある。ここで我々は、ここにPRO1108ポリペプチドと命名する、LPAA Tに相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

##### 70. PRO1137

研究及び産業上興味深い分泌ポリペプチドの特定クラスはリボシルトランスフェラーゼである。Braren等は、新規なリボシルトランスフェラーゼ遺伝子ファミリーメンバーの同定及びクローニングにESTデータベースの使用を記載している(Adv. Exp. Med. Biol. 419: 163-168 (1997))。リボシルトランスフェラーゼは、タンパク質の翻訳後改変(Saxty等, J. Leukoc. Biol., 63(1): 15-21 (1998))及び多形核好中球白血球における糸状アクチンの組立及び化学走性の仲介(Kefakas等, Adv. Exp. Med. Biol. 419: 241-244 (1997))を含む種々の代謝機能において役割を担うと同定されている。

ここに記載するのは、ここでPRO1137ポリペプチドと命名する、リボシルトランスフェラーゼに相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけである。

#### 【0041】

##### 71. PRO1138

新規な天然のレセプタータンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規なレセプタータンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。特に興味深いのは、感染との闘い及び損傷組織の修復、及び造血系の細胞

10

20

30

40

50

の他の活性において重要な役割を担うので、造血系の細胞に見られる膜結合タンパク質の同定である。例えば、CD84白血球抗原は、Igスーパーファミリーの新たなメンバーとして最近同定された (de la Fuente等, Blood, 90(6): 2398-2405 (1997))。

ここに記載するのは、ここでPRO1138ポリペプチドと命名する、CD84白血球抗原に相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけである。

#### 72. PRO1054

主要尿タンパク質複合体 (MUP) のタンパク質、リポカリンファミリーのメンバーであるタンパク質は、揮発性フェロモンへの結合に作用し、臭覚系の鋤鼻の感覚上皮と相互作用する。このように、MUPファミリーにおけるタンパク質は、異なる性の哺乳動物間の接近プロセスに強く関連している。多くの異なるMUPファミリーのメンバーが同定及び特徴付けされており、種々の程度のアミノ酸配列相同性を持つことが示された (例えば、Mucignat等, Chem. Senses 23: 67-70 (1998), Ferrari等, FEBS Lett. 401: 73-77 (1997)及びBishop等, EMBO J. 1: 615-620 (1982)参照)。MUPファミリーのタンパク質の生理学的及び生物学的重要性が与えられたので、このファミリーの新規なメンバーの同定及び特徴付けはかなり興味深い。ここで我々は、ここにPRO1054ポリペプチドと命名する、MUPファミリーのタンパク質と相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0042】

#### 73. PRO994

L6細胞表面抗原は、肺、乳、結腸、及び卵巣癌で高度に発現され、マウスモノクローナル抗体及びそれらのヒト化対応物に対する潜在的治療標的として注目を集めている (Marken等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 3503-3507 (1992))。この腫瘍関連細胞表面抗原をコードするcDNAはCOS細胞で発現され、3つの膜貫通ドメインを持つ202アミノ酸のポリペプチドをコードすることが示された。L6抗原は、例えばCD63及びCO-029を含む細胞成長の調節に含まれる多数の細胞表面タンパク質、また腫瘍細胞で高度に発現されるタンパク質に関連することが示された。このように、癌治療の潜在的標的としてのL6腫瘍細胞抗原に相同性を有する新規なポリペプチドの同定は極めて興味深い。ここで我々は、ここにPRO994ポリペプチドと命名する、L6細胞表面腫瘍細胞関連抗原と相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 74. PRO812

ステロイド結合タンパク質は、ステロイド機能を伴う多くの生理学的プロセスにおいて重要な役割を担う。特に、良く特徴付けされている一つのステロイド結合タンパク質関連ポリペプチドは、前立腺結合タンパク質の成分1である、前立腺結合タンパク質の成分1は、マウス腹側前立腺の主要な分泌糖タンパク質である前立腺結合タンパク質のサブユニットFに特異的であることが示された (Peeters等, Eur. J. Biochem. 123: 55-62 (1982)及びLiao等, J. Biochem. 257: 122-125 (1982))。前立腺結合タンパク質の成分1のアミノ酸配列が同定され、配列はグルタミン酸が非常に豊富であり、全体として高度な酸性であった。このタンパク質は、前立腺のステロイドホルモンに対する反応において重要な役割を担う。ここで我々は、ここにPRO812ポリペプチドと命名する、前立腺ステロイド結合タンパク質c1と相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0043】

#### 75. PRO1069

特に興味深いのは、チャンネル阻害因子 (CHIF) 及びMAT-8等のイオン伝導に含まれる新規な膜結合タンパク質の同定であり、それらは最近報告されている (Wald等, Am. J. Physiol. 272(5 pt 2): F617-F623 (1997); Capurro等, Am. J. Physiol. 271(3 pt 1): C753-C762 (1996); Wald等, Am. J. Physiol. 271(2 pt 2): F322-F329 (1996); 及び Morrison等, J. Biol. Chem. 270(5): 2176-2182 (1995)参照)。

ここに記載するのは、ここでPRO1069ポリペプチドと命名する、CHIF及びMAT-8ポリペプチドに相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけである。

## 76. PRO1129

チトクロムP-450は、薬物及び化学酸化の主要な経路を代表するホモタンパク質のスーパーファミリーである (Horsmans, *Acta gastroenterol. Belg.* 60: 2-10 (1997))。このスーパーファミリーは、ファミリー、サブファミリー、及び／又は単一の酵素に分けられる。最近の報告は、チトクロムP-450アイソザイムに関する非常に詳細な情報を提供し、シサプリド及び抗ヒスタミン薬のような通常処方される薬物との生死に関わる相互作用の認識の増加を与えた (Michalets, *Pharmacotherapy* 18: 84-112 (1998)及びSinger等, *J. Am. Acad. Dermatol.* 37: 765-771 (1997))。この情報が与えられたので、チトクロムP-450ファミリーのタンパク質の新規なメンバーの同定は有意に興味深い。ここで我々は、ここにPRO1129ポリペプチドと命名する、チトクロムP-450と  
10 相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

## 【0044】

## 77. PRO1068

ウロテンシンは神経分泌タンパク質であり、平滑筋収縮 (Yano等, *Gen. Comp. Endocrinol.* 96(3): 412-413 (1994))、動脈血圧及び心拍速度の調節 (le Mevel等, *Am. J. Physiol.* 271(5 Pt 2): R1335-R1343 (1996))、及びコルチコステロイド分泌 (feuilloy等, *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* 48(2-3): 287-292 (1994))を含む種々の生理学的プロセスにおけるそれらの潜在的役割のため興味深い。

ここで我々は、ここにPRO1068ポリペプチドと命名する、ウロテンシンと相同性  
20 を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

## 78. PRO1066

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1066ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

## 【0045】

## 79. PRO1184

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化  
30 配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1184ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

## 80. PRO1360

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1360ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

## 81. PRO1029

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化  
40 配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1029ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

## 【0046】

## 82. PRO1139

肥満は最もありふれた栄養性疾患であり、最近の疫学的研究によると、20歳以上の米国人の約三分の一が罹っている。Kuczmarski等, *J. Am. Med. Assoc.* 272, 205-11 (1994)。  
50 肥満は、心臓血管疾患、II型糖尿病、高血圧、高グリセリド血症、リポタンパク質

欠乏症、及び幾つかの癌形態を含む種々の重大な健康上の問題の原因となる。Pi-Sunyer, F.X., *Anns. Int. Med.* 119, 655-60 (1993); Colfitz, G.A., *Am. J. Clin. Nutr.* 55, 503S-507S (1992)。単一遺伝子変異（肥満又は「ob」変異）は、マウスで肥満及びI型糖尿病をもたらした。Friedman, *Genomics* 11, 1054-1062 (1991)。Zhang等, *Nature* 372, 425-431 (1994)は、マウスob遺伝子及びそのヒト相同体のクローニング及び配列決定を最近報告し、ob遺伝子産物が、体脂肪蓄積のサイズを調節する脂肪組織からのシグナル伝達経路の一部として機能することを示唆した。20年以上前に実施された並体結合実験は、ob遺伝子の2つの変異体コピーを有する遺伝的肥満マウス（ob/obマウス）は食物摂取を調節する満腹因子を生成せず、糖尿病（db/db）マウスは生成するが満腹因子に反応しないことを予測した。Coleman及びHummel, *Am. J. Physiol.* 217, 1298-1304 (1969); Coleman, *Diabetol.* 9, 294-98 (1973)。OBタンパク質は、例えば米国特許第5,532,336号、第5,552,522号、第5,552,523号、第5,552,514号、第5,554,727号に開示されている。3つの独立した研究チームによる最近の報告は、組換えOB遺伝子の毎日の注射が、肉眼で見て肥満したob/obマウスでは食物摂取を阻害して体重及び脂肪を減少させたがdb/dbマウスではしなかったことを示しており（Pellemounter等, *Science* 269, 540-43 [1995]; Halaas等, *Science* 269, 543-46 [1995]; Camfield等, *Science* 269, 546-49 [1995])、obタンパク質は初期の交差循環研究で提案されたような満腹因子であることを示唆している。

OBタンパク質のレセプター（OB-R）は、Tartaglia等, *Cell* 83, 1263-71 (1995)に開示されている。OB-Rは、クラスIサイトカインレセプターファミリーメンバーの単一の膜スパンニングレセプター相同体である（Tartaglia, 上掲; Bazan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 6934-6938 [1990]）。異なる長さの細胞質ドメインを持つBO-Rをコードする2つの5'-非翻訳領域及び幾つかの3'-選択的スプライシング変異体が、マウス、ラット及びヒトで記載されている（Chen等*Cell* 84, 491-495 [1996]; Chua等, *Science* 271, 994-996 [1996]; Tartaglia等, 上掲; Wang等, *FEBS Lett.* 392: 87-90 [1996]; Phillips等, *Nature Genet.* 13, 18-19 [1996]; Cioffi等, *Nature Med.*, 2: 585-589 [1996]）。OBタンパク質のレセプターでありうるヒト血液タンパク質レセプターが1996年3月21日に発行されたPCT出願の公報W0 96/08510に記載されている。

Bailleul等, *Nucl acids Res.* 25, 2752-2758 (1997)は、OB-R遺伝子のヒトmRNAスプライシング変異体を同定し、それはレプチンレセプター遺伝子関連タンパク質（OB-RGRP）と称される新規なタンパク質を潜在的にコードする。このタンパク質はレプチンレセプター自身とは配列同一性を示さない。著者はOB-RGRP遺伝子はOB-R遺伝子とそのプロモーター及び2つのエキソンを共有することを見出し、インビボでのレプチンに対する全生理学的反応を誘発するにはOB-R及びOB-RGRPの協同的発現が必要であることを示唆した。

#### 【0047】

#### 83. PRO1309

タンパク質-タンパク質相互作用はレセプター及び抗原複合体及びシグナル伝達機構を含む。タンパク質-タンパク質相互作用の基となる構造的及び機能的機構についてよく知られているように、タンパク質-タンパク質相互作用は、タンパク質-タンパク質相互作用の特定の結果を調節するように更に容易に操作することができる。従って、タンパク質-タンパク質相互作用の基となる機構は科学及び医学界にとって興味深い。

ロイシンリッチ反復を含む全てのタンパク質はタンパク質-タンパク質相互作用に関与していると考えられている。ロイシンリッチ反復は多様な機能を持つ多くのタンパク質と細胞位置に存在する短い配列モチーフである。リボ核酸インヒビタータンパク質の結晶構造から、ロイシンリッチ反復は $\beta$ - $\alpha$ 構造単位に対応することが明らかになった。これらの単位は、一面が溶媒に暴露された平行な $\beta$ シートを形成するように配置され、タンパク質は珍しい非球状の形状を獲得する。これらの二つの特徴はロイシンリッチ反復を含むタンパク質のタンパク質結合機能の原因であることが示されている。Kobe及びDeisenhofer, *Trends Biochem.Sci.*, 19(10):415-421 (Oct.1994); Kobe及びDeisenhofer, *Curr. Opin*

. Struct. Biol., 5(3): 409-416 (1995)を参照されたい。

個体発生の間にコラーゲン原線維を配向し指令する組織オーガナイザーとなり、創傷治癒、組織修復、及び腫瘍ストローマ形成のような病理プロセスに関与するロイシンリッチプロテオグリカンについて研究が報告されている。Iozzo, R.V., Crit.Rev.Biochem.Mol. Biol., 32(2):141-174 (1997)。創傷治癒、組織修復におけるロイシンリッチタンパク質の関与を示す他の研究は、De La Salle, C.等, Vouv.Rev.Fr.Hematol. (Germany), 37(4): 215-222 (1995)であり、出血疾患ベルナル-スーリエ症候群に伴う複合体におけるロイシンリッチモチーフの突然変異を報告しており、Chlemetson, K.J., Thromb. Haemost. (Germany), 74(1):111-116 (July 1995)は、血小板がロイシンリッチ反復を有していることを報告しており、La Jolla Cancer Research FoundationのRuoslahti, E.I.等のW0911072 10 7-Aは、トランスフォーミング成長因子 $\beta$ に結合するデコリンがガンの治療、創傷治癒及び瘢痕化に関与していることを報告している。結合組織、皮膚及び骨のような組織の再成長に関連する創傷治癒及び付随する治療法において；ヒトと動物における体成長を促進することで；及び他の成長関連プロセスを刺激する点で有用であることにおいて、この群のタンパク質に機能が関連しているのはインスリン様成長因子(I G F)である。I G Fの酸不安定サブユニット(A L S)はまたI G Fの半減期を増大させインビボのI G F複合体の一部である点で興味深い。

ロイシンリッチ反復を有することが報告されている他のタンパク質は、アルツハイマー病のような神経変性疾患、パーキンソン病のような神経損傷の治療において、及びガンの診断に対して有用であることが報告されているS L I Tタンパク質である。エール大学の 20 Artavanistsakonas, S.及びRothberg, J.M.のW09210518-A1を参照。また興味深いのはL I G - 1、すなわちマウス脳のグリア細胞中に特異的に発現され、ロイシンリッチ反復及び免疫グロブリン様ドメインを有する膜糖タンパク質である。Suzuki等, J.Biol.Chem.(U.S.), 271(37):22522 (1996)。ロイシンリッチ反復を有するタンパク質の生物学的機能を報告している他の研究には：Tayar, N.等, Mol.Cell Endocrinol., (Ireland), 125(1-2):65-70 (Dec.1996)(ゴナドトロピンレセプター関連)；Miura, Y.等, Nippon Rinsho (Japan), 5 4(7):1784-1789 (July 1996)(アポトーシス関連)；Harris, P.C.等, J.Am.Soc.Nephrol., 6(4):1125-1133 (Oct.1995)(腎疾患関連)が含まれる。

従って、タンパク質-タンパク質相互作用をよりよく理解するためにロイシンリッチ反復を有する新規なタンパク質を同定するために産業上及び学術上の両方の努力がなされている。特に興味深いのは、ロイシンリッチ反復を有し、血小板糖タンパク質V、S L I T 30 及びA L S等のロイシンリッチ反復を持つことが知られたタンパク質との相同性を有するタンパク質である。努力の多くは、ロイシンリッチ反復を持つ新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えD N Aライブラリのスクリーニングに集中している。

#### 【0048】

##### 84. PRO1028

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えD N Aライブラリのスクリーニングに集中している 40 。ここで我々は、ここにPRO1028ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

##### 85. PRO1027

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えD N Aライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1027ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0049】

##### 86. PRO1107



特に興味深いのは、公知のタンパク質と或る程度の配列同一性を有する新規なタンパク質である。公知のタンパク質はPC-1、アルカリホスホジエステラーゼI及びヌクレオチドピロホスファターゼ活性を持つエクト-酵素を含み、Belli等, Eur. J. Biochem., 228(3): 669-676 (1995)にさらに記載されている。ホスホジエステラーゼはFuss等, J. Neurosci., 17(23): 9095-9103 (1997)及びScott等, Hepatology, 25(4): 99-1002 (1997)にも記載されている。ホスホジエステラーゼIは、オリゴ樹状細胞機能に含まれる新規なアドヘシン分子及び／又は（自己毒素に関連する）サイトカインとして記載されている。上掲のFuss。

我々は、ここでPRO1107ポリペプチドと命名する、PC-1と相同性を有する新規なポリペプチドの同定についてここに記載する。

10

#### 87. PRO1140

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1140ポリペプチドと命名する、新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0050】

#### 88. PRO1106

ミトコンドリアはエネルギー生成の第一の原因であるので、ミトコンドリアに関連するタンパク質は興味の対象である。最近、Weber等, PNAS USA, 94(16): 8509-8514 (1997)に記載されているように、ミトコンドリア溶質キャリアスーパーファミリーの新たなCa<sup>++</sup>依存性のメンバーからのcDNAが、ウサギ小腸cDNAライブラリから単離された。このトランスポーターは、N-末端に4つの伸長因子-ハンドモチーフを持ち、ペルオキシソームに局在化することが報告されたが、破片はミトコンドリア内にも見られる。よって、このトランスポーター、及びこれ及びミトコンドリア溶質キャリアスーパーファミリーの他のメンバーと配列同一性を持つタンパク質は興味深い。

20

ここで我々は、ここにPRO1106ポリペプチドと命名する、ペルオキシソームカルシウム依存性溶質キャリアタンパク質と相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 89. PRO1291

30

ブチロフィリン(butyrophilin)は、哺乳類の乳の脂肪球膜に結合した全タンパク質の40%以上を構成している乳糖タンパク質である。ブチロフィリンmRNAの発現は、妊娠終期での乳脂肪の生成の開始と相関しており、乳汁分泌期を通して維持されていることが示されている。ブチロフィリンはウシ、マウス及びヒトにおいて同定されており(Taylor等, Biochim. Biophys. Acta 1306:1-4(1996)、Ishii等, Biochim. Biophys. Acta 1245: 285-292(1995)、Mather等, J. Dairy Sci. 76:3832-3850(1993)及びBanghart等, J. Biol. Chem. 273:4171-4179(1998)を参照)、脂肪グロブリン膜内に取り込まれるI型膜貫通タンパク質である。ブチロフィリンは、キサンチンデヒドロゲナーゼ／オキシダーゼ及び授乳の間の尖端表面からの乳脂肪小球の発芽と放出において機能する他のタンパク質との複合体の集合体に対する主要な足場としての役割を果たしうることが示唆されている(Banghart等, 上掲)。

40

ブチロフィリンは、哺乳類の乳生成において明らかに重要な役割を担っているので、新規なブチロフィリン相同体の同定にはかなりの関心がある。我々は、ここでPRO1291ポリペプチドと命名する、ブチロフィリンに対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについてここに記載する。

#### 【0051】

#### 90. PRO1105

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中して

50

いる。ここで我々は、ここにPRO1105ポリペプチドと命名する、新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 91. PRO511

興味深いタンパク質は、Robo-1という、Noel等, J. Biol. Chem. 273(7): 3878-3883 (1998)に記載されたように骨及び成長板軟骨で選択的に発現されるウロキナーゼプラスミノージェンアクチベーターレセプター／CD59／Ly-6／ヘビ毒素ファミリーの新規なメンバーと配列同一性を持つものを含む。Robo-1は、骨の成長及び再構築において新たな役割を果たすと考えられる。また興味深いタンパク質は、ホスホリパーゼインヒビターと配列同一性を持つものも含む。

ここに我々は、ここでPRO511ポリペプチドと命名する、ウロキナーゼプラスミノージェンアクチベーターレセプター及びホスホリパーゼインヒビターに対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについてここに記載する。

#### 【0052】

#### 92. PRO1104

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1104ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 93. PRO1100

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1100ポリペプチドと命名する、新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0053】

#### 94. PRO836

興味深いのは、管腔タンパク質、又は小胞体（ER）に特異的なタンパク質である。特に興味深いのは、公知のタンパク質と配列同一性を有する新規なタンパク質である。公知のタンパク質は、SLS1などのタンパク質を含む。サッカロミセスセレヴィシアエにおいて、SLS1はミトコンドリア代謝に含まれるミトコンドリアの不可欠な膜タンパク質であると報告されている。Rouillard等, Mol. Gen. Genet., 252(6): 700-708 (1996)。酵母菌、Yarrowia lipolyticaにおいて、SLS1遺伝子産物（SLS1p）がERの管腔タンパク質として振る舞うことが報告された。SPS1pはプレタンパク質転座プロセスにおいて作用し、転座ポリペプチドと直接相互作用してそれらの転移を促進し及び／又はERにおける折り畳みを助けると考えられる。Bosirame等, J. Biol. Chem., 271(20): 11668-11675 (1996)。

ここに我々は、ここでPRO836ポリペプチドと命名する、SLS1に対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについてここに記載する。

#### 95. PRO1141

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1141ポリペプチドと命名する、新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0054】

#### 96. PRO1132

プロテアーゼは哺乳類及び非哺乳類生物における多数の非常に重要な生物学的プロセスに関与している酵素タンパク質である。種々のセリン含有タンパク質に対して特異的な活性を示すセリンプロテアーゼを含む、種々の異なる哺乳類及び非哺乳類生物からの多くの

10

20

30

40

50

異なるプロテアーゼ酵素が同定され、特徴づけられている。哺乳類のプロテアーゼ酵素は生物学的プロセス、例えばタンパク質の消化、活性化、不活性化、又はペプチドホルモン活性の変調、及びタンパク質及び酵素の物理学的特性の改変において、重要な役割を担っている。

ニューロプシンは新規なセリンプロテアーゼであり、そのmRNAは中枢神経系で発現される。マウスニューロプシンはクローン化され、研究により海馬可塑性に含まれることが示された。またニューロプシンは細胞外マトリクス改変及び細胞遊走にも関連することが示された。一般的には、Chen等, *Neurosci.* 7(2): 5088-5097 (1995)及びChen等, *J. Histochem.*, 46: 313-320 (1998)を参照のこと。

興味深い他のセリンプロテアーゼはエナメルマトリクスセリンプロテアーゼである。歯科エナメルの成熟は有機マトリクスの分解を促進する。阻害実験は、この分解がセリン型のプロテアーゼに関連することを示した。エナメル成熟に関連するプロテアーゼは、例えば、Simmer等, *J. Dent. Res.*, 77(2): 377-386, Overall及びLimeback, *Biochem J.*, 256(3): 96-972 (1988)及びmoradian-Oldak, *Connect Tissue Res.*, 35(1-4): 231-238 (1996)に記載されている。

ここに我々は、ここでPRO1132ポリペプチドと命名する、セリンプロテアーゼに対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定についてここに記載する。

#### 【0055】

#### 97. PRO1346

「TIE」又は「tie」という略語は頭文字であり、「チロシンキナーゼ含有Ig及びEGF相同ドメイン」を意味し、血管内皮細胞及び初期造血細胞でほぼ排他的に発現され、EGF様ドメイン、及び一般に「免疫グロブリン(Ig)様」折り畳みと呼ばれる鎖内ジスルフィド結合で安定化された細胞外折り畳み単位の特徴とするレセプターチロシンキナーゼの新規なファミリーを表すのに作られた。ヒト白血病細胞(tie)からのチロシンキナーゼ相同体cDNA断片は、Partanen等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 8913-8917 (1990)に記載されている。このヒト「TIE」レセプターのmRNAは、全てのヒト胎児及びマウス胚組織で検出され、心臓及び血管内皮細胞に局在化していると報告された。Korhonen等, *Blood* 80, 2548-2555 (1992); PCT出願公報W0 93/14124 (1993年7月22日発行)。ヒトTIEのラット相同体は「TIE-1」と呼ばれ、Maisonpierré等, *Oncogene* 8, 1631-1637 (1993)によって同定された。「TIE-2」と呼ばれる他のTIEレセプターは、最初にラットで同定され(Dumont等, *Oncogene* 8, 1293-1301 (1993))、「ork」と呼ばれるTIE-2のヒト相同体は米国特許第5,447,860号(Ziegler)に記載されている。TIE-2のマウス相同体は最初「tek」と命名された。脳毛細管cDNAライブラリからのマウスTIE-2レセプターのクローニングはPCT出願公報W0 95/13387 (1995年5月18日発行)に記載されている。TIE-2は血管内皮でほぼ排他的に発現されるレセプターチロシンキナーゼである。TIE-2ノックアウトマウスは微小血管形成の欠損により死亡する。従って、TIEレセプターは、血管形成に活動的に含まれ、造血でも役割を果たすと考えられる。確かに、可溶性TIE-2レセプターの腫瘍血管形成を阻害する能力を示した最近の結果(Lin等, *J. Clin. Invest.* 100(8), 2072-2078 [1997])は、TIE-2が病理的血管成長において役割を担うことを示すと解釈された。他の研究では、TIE-2発現は血管形成中の成人組織及び静止期の組織で試験された。TIE2発現は、甲状腺濾胞腺癌変異及び子宮発達中及び創傷治癒において、血管形成中のラット組織における新生血管の内皮に免疫組織学的に位置づけられた。またTIE-2は、広範な成人組織において静止期血管(静脈、動脈、及び毛細管)の全スペクトルで発現されたと報告された。Wong等, *Circ. Res.* 81(4), 567-574(1997)。TIE-2は成人血管形成及び血管維持において2つの機能を持つことが示唆された。

ヒトTIE-2リガンドの発現クローニングはPCT出願公報W096/11269 (1996年4月18日発行)及び米国特許第5,521,073号 (1996年5月28日発行)に記載されている。TIE-2リガンドNL7d「htie-2リガンド1」又は「hTL1」をコードするλgt10と命名されたベクターはATCCに登録番号75928で寄託された。「htie-2

10

20

30

40

50

2」又は「h T L 2」と命名された他のT I E - 2リガンドをコードするプラスミドはA T C Cに登録番号7 5 9 2 8で入手可能である。この第2のリガンドは、T A I - 2レセプターのアンタゴニストとして記載された。T I E - 2レセプターの分泌されたヒト及びマウスリガンドの同定は、Davis等, Cell 87, 1161-1169 (1996)に報告されている。血管形成における役割及び造血中の潜在的な作用を反映して「アンギオポエチン-1 (Angiopoietin-1)」と命名されたヒトリガンドは、W096/11269において「h t i e - 2 1」又は「h T L - 1」のように様々に呼ばれているリガンドと同じリガンドである。アンギオポエチン-1は、後に血管形成の役割を果たし、V E G Fとは区別される (Suri等, Cell 87, 1171-1180 (1996))。腫瘍成長に必要な病理的血管形成の間にT I E - 2は明らかにアップレギュレートされるので (Kaipainen等, Cancer Res. 54, 6571-6577 (1994))、アンギオポエチン-1は腫瘍血管を特異的に標的化するのに更に有用であることが示唆された (Davis等, 上掲)。

10

ここに我々は、ここでP R O 1 3 4 6ポリペプチドと命名する、新規なT I Eリガンドポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0056】

##### 98. P R O 1 1 3 1

低密度リポタンパク質 (LDL)レセプターは、そのリガンド、アポリポタンパク質 (apo) B - 1 0 0及びa p o Eに対する高親和結合性により、リポタンパク質粒子の細胞への取り込みを媒介する、コレステロールホメオスタシスにおいて鍵となる役割を担っている膜結合タンパク質である。L D Lレセプターのリガンド結合ドメインは、約40のアミノ酸からなる7つのシステインリッチの反復部を含み、各反復部は、3つの反復内ジスルフィド結合を形成する6つのシステインを含んでいる。これらの独特の構造的な特徴により、L D Lレセプターにはa p o B - 1 0 0及びa p o Eと特異的に相互作用する能力が付与され、これにより細胞膜を通過してこれらのリポタンパク質を輸送すること、及びそれらの成分を代謝することが可能になる。L D Lレセプターの細胞外ドメインを含む可溶性断片には、その特異的なリポタンパク質リガンドと相互作用する能力が保持されていることが示されている (Simmons等, J. Biol. Chem. 272:25531-25536(1997))。L D Lレセプターは、Javitt, FASEB J., 9(13): 1378-1381 (1995), van B E r k e l等, Atherosclerosis, 118 Suppl: S43-S50 (1995)及びHerz及びWillnow, Ann. NY Acad. Sci., 737: 14-19 (1994)にさらに記載されている。よって、L D Lレセプターと配列同一性を持つタンパク質は興味深い。

20

30

ここに我々は、ここでP R O 1 1 3 1ポリペプチドと命名する、L D Lレセプターに対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

##### 99. P R O 1 2 8 1

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えD N Aライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにP R O 1 2 8 1ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0057】

##### 100. P R O 1 0 6 4

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えD N Aライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにP R O 1 0 6 4ポリペプチドと命名する、新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

##### 101. P R O 1 3 7 9

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えD N Aライブラリのスクリーニングに集中している

50

。ここで我々は、ここにPRO1379ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

【0058】

102. PRO844

プロテアーゼは哺乳類及び非哺乳類生物における多数の非常に重要な生物学的プロセスに参与している酵素タンパク質である。種々の異なる哺乳類及び非哺乳類生物からの多くの異なるプロテアーゼ酵素が同定され、特徴づけられている。哺乳類のプロテアーゼ酵素は生物学的プロセス、例えばタンパク質の消化、活性化、不活性化、又はペプチドホルモン活性の変調、及びタンパク質及び酵素の物理学的特性の改変において、重要な役割を担っている。よって、プロテアーゼは興味深い。また、プロテアーゼインヒビターも興味深い。

10

特に興味深いのはセリンプロテアーゼである、或る研究において、セリンプロテアーゼインヒビター抗白血球プロテイナーゼ (aLP) を注射した場合、それが正常ラットの関節及び関節外軟骨に蓄積されることが報告された。この軟骨蓄積、プロテオグリカン欠乏関節軟骨の喪失の生理学的経路は、プロテイナーゼ機能と阻害の間の局所的均衡の維持を与えると考えられる。Burkhardt等, J. Rheumatol., 24(6): 1145-1154 (1997)。さらに、aLP及び他のプロテアーゼインヒビターは、骨髓補助細胞によって生成されるプロテイナーゼの中和による造血細胞おインビトロ成長において役割を担うことが報告された。Gosklink等, J. Exp. Med., 184(4): 1305-1312 (1996)。また興味深いのはaLPの変異体である。aLPの酸化耐性変異体は、肺気腫を持つ動物モデルに有意な治療効果を有すると報告された。Steffens等, Agents Actions suppl., 42: 111-121 (1993)。よって、セリンプロテアーゼインヒビターは興味深い。

20

ここに我々は、ここでPRO844ポリペプチドと命名する、セリンプロテアーゼインヒビターに対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定についてここに記載する。

【0059】

103. PRO848

興味深い膜結合タンパク質はイオンチャンネル等のチャンネルを含む。さらに、興味深い膜結合タンパク質は、細胞内空胞又はオルガネラに結合した酵素、例えばトランスフェラーゼを含む。例えば、興味の対象となるペプチドは、Kurosawa等, J. Biol. Chem., 269(2): 1402-1409 (1994)に記載されたようなGalNAcアルファ2, 6-シアリルトランスフェラーゼである。このペプチドは分泌のために構築され、その触媒活性を維持する。発現された酵素はアシアロムシン及びアシアロフェツインに向けられるが試験した他の糖タンパク質には向けられない活性を示した。シアリル化は重要な機能なので、このようなシアリルトランスフェラーゼ、及び配列同一性に関連するペプチドは興味深い。

30

ここに我々は、ここでPRO848ポリペプチドと命名する、シアリルトランスフェラーゼに対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定についてここに記載する。

104. PRO1097

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1097ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

40

【0060】

105. PRO1153

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1153ポリペプチドと命名する、新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

106. PRO1154

50

アミノペプチダーゼNは、正しく投与されたペプチド薬の酵素的分解を起こす。よって、アミノペプチダーゼNは、インヒビターを開発及び同定してペプチド薬の有効性をそれらの分解を阻害することにより向上させる研究に使用された。またアミノペプチダーゼは一般的にペプチドを分解するための用途に興味の対象である。従って、アミノペプチダーゼ、特に新規のアミノペプチダーゼは興味深い。アミノペプチダーゼN及びそのインヒビターは、Bernkop-Schnurch及びMarschutz, Pharm. Res., 14(2): 181-185 (1997); Lerche等, Mam. genome, 7(9): 712-713 (1996); Papapertropoulos等, Immunopharmacology, 32(1-3): 153-156 (1996); Miyachi等, J. Med. Chem., 41(3): 263-265 (1998);及びOlson等, Adv. Exp. Med. Biol., 421: 47-57(1997)にさらに記載されている。

ここに我々は、ここでPRO1154ポリペプチドと命名する、アミノペプチダーゼN 10  
に対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定についてここに記載する。

#### 【0061】

##### 107. PRO1181

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここに我々は、ここにPRO1181ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

##### 108. PRO1182

コングルチニンは、当初は脊椎動物のレクチンタンパク質として記載され、4つの特徴あるドメイン、(1)N末端システイン-リッチドメイン、(2)コラーゲン様ドメイン、(3)ネックドメイン及び(4)炭水化物認識ドメイン(CRD)を有するC型レクチンのファミリーに属すウシ血清タンパク質である。最近の報告では、ウシコングルチニンはそのレクチン特性のために、インフルエンザA型ウイルスによる血球凝集を阻害可能であることが実証されている(Eda等, Biochem. J. 316:43-48(1996))。また、コングルチニン等のレクチンは、補体媒介メカニズムであるために、免疫グロブリン非依存性防御分子(defense molecules)として機能しうることが示唆されている。よって、コングルチニンはインビトロにおける免疫複合体の精製、及びインビボにおける患者の血漿からの循環免疫複合体の除去に有用であることが示されている(Lim等, Biochem. Biophys. Res. Commun. 218:260-266(1996))。我々は、ここでPRO1182ポリペプチドと命名する、コングルチニン 20  
タンパク質に対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについてここに記載する。 30

#### 【0062】

##### 109. PRO1155

サブスタンスP及び関連タンパク質、ニューロキニンA及びニューロキニンBは、筋肉細胞レセプターへの作用を通して直接的に及びニューロンレセプターを通して間接的に回腸の収縮を誘発する化合物として報告されている。この作用は、ムスカリン性レセプターを介した筋肉収縮を起こすアセチルコリンの放出を導く。また、ニューロキニンBはニューロン性サブスタンスPレセプターの最も有力なアゴニストであることがわかり、ニューロキニンBはエンケファリンアミドによって阻害されうると報告された。Laufer等, PNAS 40  
USA 82(21): 74444-7448 (1985)。さらに、ニューロキニンBは神経保護及び認識性の向上を提供すると報告され、従って、アルツハイマー病を含む神経変性疾患の治療に有用であると考えられている。Wenk等, Behav. Brain Res., 83(1-2): 129-133 (1997)。また、タキキニンはChawla等, J. Comp. Neurol., 384(3): 429-442 (1997)に記載されている。よって、タキキニン、特にニューロキニンBに関連するものが興味深い。

ここに我々は、ここでPRO1155ポリペプチドと命名する、ニューロキニンBタンパク質に対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定についてここに記載する。

##### 110. PRO1156

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化 50

配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1156ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0063】

##### 111. PRO1098

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1098ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

10

##### 112. PRO1127

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1127ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0064】

##### 113. PRO1126

臭覚神経上皮の細胞外粘膜マトリクスは、臭覚伝達器を内蔵する化学受容性の繊毛の直近において高度に組織化されている。この細胞外マトリクスの主要なタンパク質成分は、オルファクトメジンという臭覚神経上皮で発現される糖タンパク質であり、分子間ジスルフィド結合を形成して高分子を生成する(Yokoe等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 4655-4659 (1993), Bal等, Biochemistry 32: 1047-1053 (1993)及びSnyder等, Biochemistry 30: 9143-9153 (1991))。オルファクトメジンは、臭覚ニューロンの尖端樹状突起上の化学受容性繊毛の維持、成長又は分化に影響することが示唆されている。この重要な役割が与えられたので、オルファクトメジンと相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴づけに重大な興味がある。我々は、ここでPRO1126ポリペプチドと命名する、オルファクトメジンタンパク質に対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについてここに記載する。

20

##### 114. PRO1125

特に興味深いのは、複数のTrp-Asp(WD)反復を持つタンパク質である。WDタンパク質は、WDで終端する高度に保存された反復単位からなる。これらは原核生物ではなく真核生物に見られる。これらは、細胞分割、細胞運命の決定、遺伝子転写、遺伝子転写、膜貫通シグナル伝達、mRNA改変及び小胞融合などの細胞機能を調節する。WDは、Ner等, Nature, 371 (6495): 297-300 (1994); Jiang及びStruhl, Nature, 391 (6666): 493-496 (1998); 及びDesaliva等, Genetics, 148(2): 657-667 (1998)にさらに記載されている。よって、このスーパーファミリーのメンバーは全て興味深い。

30

#### 【0065】

##### 115. PRO1186

デンドロアスピスポリレピス(Dendroaspis polylepis)(ブラックマンバ)毒液からのプロテインAは、10の半システイン残基を含む81アミノ酸を含む。毒液は、一方では武器として、他方では毒液又は類似の毒の効果を覆す又は阻害する薬剤を同定するアッセイにおける用途において興味深い。ブラックマンバ(black mamba)毒液は、Int. J. Biochem., 17(6): 695-699 (1985)及びJoubert及びStrydom, Hoppe Seylers Z Physiol. Chem., 361(12): 1787-1794 (1980)に更に記載されている。

40

ここに我々は、ここでPRO1186ポリペプチドと命名する、ヘビ毒液プロテインAに対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定について記載する。

##### 116. PRO1198

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化

50

配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1198ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

【0066】

117. PRO1158

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1158ポリペプチドと命名する、新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

10

118. PRO1159

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1159ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

【0067】

119. PRO1124

イオンチャンネルは、最終境界、脳への入口と考えられる。イオンチャンネル及びこれらのチャンネルを制御するレセプターは、細胞から細胞に伝えられるイオン又は神経パルスの通過に責任を負い、よってイオンチャンネルは伝達を司る。それらの脳における重要な役割に加えて、イオンチャンネルは心臓並びに血圧においても重要な役割を担う。またイオンチャンネルは、他の重要な身体機能及び状態、並びに疾患、例えば嚢胞性線維症などとも関連する。これら全ての理由により、ナトリウム、カリウム、及びカルシウムチャンネル等のイオンチャンネル、並びにそれらの関連タンパク質及びレセプターは興味深い。例えば、嚢胞性線維症膜貫通伝達調節器である塩素イオンチャンネルタンパク質の欠失から嚢胞性線維症がもたらされると報告されている。McGill等, Dig. Dis. Sci., 41(3) 540-542 (1996)。塩素イオンチャンネルは、少なくともFinn等, PNAS USA, 90(12): 5691-569 (1993)及びFinn等, Mol. Cell Biochem., 114(1-2): 21-26(1992)に更に記載されている。

20

30

また興味深いのは、接着分子は細胞-細胞シグナル伝達及び相互作用に含まれることが知られているので、接着分子に関連する分子である。より一般的には、全ての新規な膜結合タンパク質が興味の対象である。膜結合タンパク質とレセプターは、多細胞生物の形成、分化及び維持において重要な役割を果たしうる。多くの個々の細胞の運命、例えば増殖、遊走、分化、又は他の細胞との相互作用は、典型的には、他の細胞及び／又は直接の環境から受け取られる情報により支配される。この情報は、しばしば分泌ポリペプチド(例えば、分裂促進因子、生存因子、細胞障害性因子、分化因子、神経ペプチド、及びホルモン)により伝達され、これが、次に多様な細胞レセプター又は膜結合タンパク質により受け取られ解釈される。このような膜結合タンパク質及び細胞レセプターは、これらに限定されるものではないが、サイトカインレセプター、レセプターキナーゼ、レセプターホスファターゼ、細胞-細胞間相互作用に関与するレセプター、チャンネル、トランスポーター、及びセレクチン及びインテグリンのような細胞接着分子を含む。例えば、細胞増殖及び分化を調節するシグナルの伝達は様々な細胞タンパク質のリン酸化により部分的に調節される。そのプロセスを触媒する酵素であるタンパク質チロシンキナーゼは、成長因子レセプターとしても作用しうる。例としては線維芽細胞成長因子レセプター及び神経成長因子レセプターが含まれる。

40

膜結合タンパク質は、外膜及び細胞内膜及びオルガネラに結合したものを含む。膜結合タンパク質及びレセプター分子は、製薬及び診断剤としてのものを含む様々な産業上の利用性を有している。例えば、レセプターイムノアドヘシンはレセプター-リガンド相互作用をブロックする治療剤として使用することができる。膜結合タンパク質はまた、関連す

50



るレセプター／リガンド相互作用の潜在的なペプチド又は小分子インヒビターのスクリーニングに使用することもできる。

産業界と学術研究機関の双方により、新規な未変性のレセプタータンパク質を同定するための努力がなされている。多くの努力が、新規なレセプタータンパク質に対するコード配列を同定するための哺乳動物組み換えDNAライブラリーのスクリーニングに注がれている。ここに、塩素イオンチャンネルタンパク質及び肺上皮細胞接着分子-1 (ECAM-1) に対して配列同一性を持つポリペプチド及びそれをコードする核酸を提供する。

#### 【0068】

##### 120. PRO1287

フリンジ(Fringe)は、ショウジョウバエ羽の成虫原基の背側区画にあるノッチのセレート(serrate)-媒介活性化を阻害するタンパク質である。Fleming等, Development, 124(15): 2973-81 (1997)。従って、フリンジタンパク質は、発生におけるその役割並びにセレート、特にセレートのシグナル伝達能力を調節するその能力の両方について興味深い。また興味深いのは、発生及び／又はセレート様分子の調節において役割を持つ新規なポリペプチドである。特に興味深いのは、フリンジに相同性を持つ新規なポリペプチドである。

ここに我々は、ここでPRO1287ポリペプチドと命名する、フリンジタンパク質に対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定についてここに記載する。

##### 121. PRO1312

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリーのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1312ポリペプチドと命名する、新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0069】

##### 122. PRO1192

ミエリンの膜結合タンパク質は、それらが不正な髄鞘形成を伴う種々の神経系疾患に含まれ得るので興味の対象である。ミエリンは細胞性鞘であり、グリア細胞から形成され、軸索を取り囲み、種々の電気化学的特性を向上させニューロンの栄養的支持を提供する軸索プロセスである。ミエリンは、末梢神経系(PNS)においてシュワン細胞から、中枢神経系(CNS)においてオリゴ樹状細胞から形成される。中枢及び末梢ニューロンでの不正な髄鞘形成は多くの病理において発生し、神経系での不正なシグナル伝達を導く。様々な脱髄疾患の中で多発性硬化症が最も注記される。

両生類、は虫類、鳥類及び哺乳類のCNSミエリンの優勢な不可欠の膜タンパク質は、プロテオリピドタンパク質(PLP)及びPO、PNSミエリンにおける主要な糖タンパク質である(Schlieess及びStoffel, Biol. Chem. Hoppe Seyler (1991) 372(9): 865-874)。ミエリンの膜結合タンパク質の重要性に鑑みて、種々のミエリンタンパク質を同定するために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている(Stratmann及びJeserich, J. Neurochem (1995) 64(6): 2427-2436参照)。

##### 123. PRO1160

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリーのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1160ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0070】

##### 124. PRO1187

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリーのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1187ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチ

ドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 1 2 5. PRO 1 1 8 5

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO 1 1 8 5ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0 0 7 1】

#### 1 2 6. PRO 3 4 5

ヒトのテトラネクチン(tetranectin)は、DNAの約12kbpをスパンする遺伝子にコードされる202アミノ酸タンパク質である(Berglund等, FEBS Lett. 309: 15-19 (1992))。テトラネクチンは種々の組織で発現され、主にプラスミノーゲン結合タンパク質として機能することが示された。テトラネクチンは、C型レクチンの明確な群に分類されるが、コレクチン(collectin)タンパク質と類似の構造及び機能を持ちうる(Nielsen等, FEBS Lett. 412(2): 388-396 (1997))。最近の研究では、血清テトラネクチンの可変性が、例えば卵巣及び結腸直腸癌を含む種々の型の癌の存在を予見しうると報告された(Hogdall等, Acta Oncol. 35: 63-69 (1996), Hogdall等, Eur. J. Cancer 31A(6): 888-894 (1995)及びTuxen等, Cancer Treat. Rev. 21(3): 215-245 (1995))。このように、テトラネクチンタンパク質と構造的及び機能的類似性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけには有意な興味がある。

ここに我々は、ここでPRO 3 4 5ポリペプチドと命名する、テトラネクチンに対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定についてここに記載する。

#### 1 2 7. PRO 1 2 4 5

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO 1 2 4 5ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0 0 7 2】

#### 1 2 8. PRO 3 5 8

セリンプロテアーゼインヒビターは、それらが異化を阻害し、組織の再生に関係することもあるので興味の対象である。例えば、肝臓再生に関連する血漿タンパク質をコードする遺伝子がクローン化され、再生関連セルピン-1(RASP-1)と称される(New等, Biochem. Biophys. Res. Commun., 223(2) 404-412 (1996))。セリンプロテアーゼインヒビターは興味の対照だが、特に興味深いのは、RASP-1等の公知のセリンプロテアーゼインヒビターと配列同一性を持つものである。

ここに我々は、ここでPRO 3 5 8ポリペプチドと命名する、RASP-1に対して相同性を有する新規なポリペプチドの同定についてここに記載する。

#### 1 2 9. PRO 1 1 9 5

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO 1 1 9 5ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0 0 7 3】

#### 1 3 0. PRO 1 2 7 0

レクチンによる炭水化物の認識は、真核生物生理の様々な側面において重要な役割を担うことがわかった。多数の異なる動物及び植物レクチンファミリーが存在するが、最近最も注目を集めているのはカルシウム依存性、又はC型のレクチンである。例えば、セレクチンファミリーのカルシウム依存性レクチンによる、内皮細胞又は白血球上の炭水化物残

10

20

30

40

50

基の認識は、白血球の炎症部位への輸送が極めて重要であることがわかった。Lasky, L., Ann. Rev. Biochem., 64, 113-139 (1995)。これらの接着性相互作用の生物物理学的分析は、この場合に生じたレクチン-炭水化物結合が、脈管構造の高い剪断条件下での白血球と内皮との接着を可能にすることを示唆した。よって、そのようなレクチンによる迅速な炭水化物認識は、血流の高い剪断したで必要なリガンドの迅速な獲得を可能にする。この場合のC型レクチンの生理学的用途は、急性炎症の部位で起こる事が観察された白血球のローリング現象に必要な、これらの相互作用の比較的低い親和性によっても支持される。マンノース結合タンパク質 (Weis等, Science 254, 1608-1615 [1991]; Weis等, Nature 360 127-134 [1992]) 及びE-セレクトイン (Graves等, Nature 367(6463), 532-538 [1994]) の結晶構造は、種々の突然変異誘発分析 (Erbe等, J. Cell. Biol. 119(1), 215-227 [1992]; Drickamer, Nature 360, 183-186 [1992]; Iobst等, J. Biol. Chem., 169(22), 15505-15511 [1994]; Kogan等, J. Biol. chem/ 270(23), 14047-14055 [1995]) と共に、C型レクチンが、一般的に、クラスター形成した炭水化物の迅速な認識に関連するという仮定に一致する。また、これらのデータは、C型レクチンが、炭水化物の迅速で比較的低親和性の認識を通して重要な生理学的現象を行うことを示唆した。

多くの生物学的プロセスにおけるレクチンタンパク質の明らかな重要性が与えられたので、新規なレクチンタンパク質又はレクチンタンパク質と配列相同性を持つタンパク質を作る努力が現在なされている。ここで我々は、ここにPRO1270ポリペプチドと命名する、レクチンタンパク質に相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0074】

##### 131. PRO1271

新規な天然の膜結合タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な膜結合タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1271ポリペプチドと命名する、新規な膜貫通ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

##### 132. PRO1375

タンパク質L1CAM、G6PD及びP55は、各々種々の知られた疾患状態に関連している。よって、ヒト疾患遺伝子L1CAM、G6PD及びP55のFugu rubripes相同体の遺伝子位置を分析した。この分析は、推定タンパク質2 (PUT2)、GENBANK位置AF026198、登録AF026198の同定をもたらした (GENBANK提出データ参照)。よって、PUT2及びPUT2に配列同一性を持つタンパク質は興味深い。

#### 【0075】

##### 133. PRO1385

新規な天然の分泌タンパク質を同定し特徴づけるために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている。これらの努力の多くは、新規な分泌タンパク質についてのコード化配列を同定するための哺乳動物組換えDNAライブラリのスクリーニングに集中している。ここで我々は、ここにPRO1385ポリペプチドと命名する、新規な分泌ポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

##### 134. PRO1387

ミエリンの膜結合タンパク質は、それらが不正な髄鞘形成を伴う種々の神経系疾患に含まれ得るので興味の対象である。ミエリンは細胞性鞘であり、グリア細胞から形成され、軸索を取り囲み、種々の電気化学的特性を向上させニューロンの栄養的支持を提供する軸索プロセスである。ミエリンは、末梢神経系 (PNS) においてシュワン細胞から、中枢神経系 (CNS) においてオリゴ樹状細胞から形成される。中枢及び末梢ニューロンでの不正な髄鞘形成は多くの病理において発生し、神経系での不正なシグナル伝達を導く。様々な脱髄疾患の中で多発性硬化症が最も注記される。

両生類、は虫類、鳥類及び哺乳類のCNSミエリンの優勢な不可欠の膜タンパク質は、プロテオリピドタンパク質 (PLP) 及びPO、PNSミエリンにおける主要な糖タンパ

ク質である (Schlieess及びStoffel, Biol. Chem. Hoppe Seyler (1991) 372(9): 865-874)。ミエリンの膜結合タンパク質の重要性に鑑みて、種々のミエリンタンパク質を同定するために産業上及び学術上の両方の努力が現在なされている (Stratmann及びJeserich, J. Neurochem (1995) 64(6): 2427-2436参照)。

ここで我々は、ここにPRO1387ポリペプチドと命名する、ミエリンタンパク質に相同性を持つ新規なポリペプチドの同定及び特徴づけについて記載する。

#### 【0076】

##### 135. PRO1384

興味の対象となっているレセプタータンパク質の一つのクラスは、ナチュラルキラー細胞で発現されるNKG2ファミリーのII型膜貫通分子である。CD94に共有結合している事が示されたこれらのタンパク質は、異なるHLA-Aロタイプのナチュラルキラー細胞媒介認識に含まれ (Plougastel, B.等, Eur. J. Immunol. (1997) 27(11): 2835-2839)、主要組織適合性複合体(MHC)クラスIと相互作用して機能的活性を阻害又は活性化する (Ho, EL.等, Proc. Natl. acad. Sci. (1998) 95(11): 6320-6325)。従って、レセプタータンパク質のこのファミリーのメンバーを同定し特徴付けする事は興味深い (Houchins JP,等, J. Exp. Med. (1991) 173(4): 1017-1020)。

#### 【発明の開示】

#### 【0077】

##### 1. PRO281

本出願において「PRO281」と命名する新規なポリペプチドをコードする、精巢促進遺伝子転写物(TEGT)タンパク質をコードする核酸と相同性を有するcDNAクローン(DNA16422-1209)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO281ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図2(配列番号: 2)のアミノ酸残基約1又は約15から約345の配列を有するPRO281ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図1(配列番号: 1)のヌクレオチド約80又は約122から約1114の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO281ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号209929のヒトタンパク質cDNA(DNA16422-1209)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号209929のヒトタンパク質cDNA(DNA16422-1209)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図2(配列番号: 2)のアミノ酸残基1又は約15から約345の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験DNA分子を、(a)図2(配列番号: 2)のアミノ酸残基1又は約15から約345の配列を有するPRO281ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好

ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に試験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 10 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO281 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、およびその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 2 (配列番号：2) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 14 まで伸びると仮に同定されている。複数の膜貫通ドメインは、PRO281 アミノ酸配列 (図 2、配列番号：2) のアミノ酸位置約 83 からアミノ酸位置約 105、アミノ酸位置約 126 からアミノ酸位置約 146、アミノ酸位置約 158 からアミノ酸位置約 177、アミノ酸位置約 197 からアミノ酸位置約 216、アミノ酸位置約 218 からアミノ酸位置約 238、アミノ酸位置約 245 からアミノ酸位置約 265、及びアミノ酸位置約 271 からアミノ酸位置約 290 まで伸びるものとして仮に同定されている。

10

他の態様では、本発明は、(a) 図 2 (配列番号：2) の残基 1 又は約 15 から約 345 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

20

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO281 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 1 (配列番号：1) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO281 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO281 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 2 (配列番号：2) の残基 1 又は約 15 から約 345 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

30

他の態様では、本発明は、図 2 (配列番号：2) のアミノ酸残基 1 又は約 15 から約 345 に含まれる配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO281 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 2 (配列番号：2) の残基 1 又は約 15 から約 345 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO281 ポリペプチドに関する。

40

またさらなる態様では、本発明は、図 2 (配列番号：2) のアミノ酸残基 1 又は約 15 から約 345 の配列、又はその抗-PRO281 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO281 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO281 断片は、天然 PRO281 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 試験 DNA 分子を、(a) 図 2 (配列番号：2) のアミノ酸残基約 1 又は約 15 から約 345 の配列を有する PRO281 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合

50

は、(i i) 試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO281ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特別な実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO281抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO281ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO281ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO281ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

## 【0078】

### 2. PRO276

本出願において「PRO276」と命名され、二つの膜貫通ドメインを有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA16435-1208)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO276ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図4(配列番号:6)のアミノ酸残基約1から約251の配列を有するPRO276ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図3(配列番号:5)の残基約180から約932の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO276ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a) ATCC寄託番号209930のヒトタンパク質cDNA(DNA16435-1208)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号209930のヒトタンパク質cDNA(DNA16435-1208)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は(a) 図4(配列番号:6)のアミノ酸残基約1から約251の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b) (a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験DNA分子を、(a) 図4(配列番号:6)のアミノ酸残基約1から約251の配列を有するPRO276ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に試験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも約50ヌクレオチド、好ましくは約100ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、PRO276ポリペプチドをコードするDNAを含む単離

された核酸分子を、その可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体として提供するか、又はそのようなコード核酸分子に相補的である。膜貫通ドメインは、アミノ酸約98-116及び152-172にある。

他の態様では、本発明は、(a)図4(配列番号：6)の残基1から約251のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO276ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。 10

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO276ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO276ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図4(配列番号：6)の残基1から251を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図4(配列番号：6)のアミノ酸残基1から約251の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO276ポリペプチドに関する。 20

さらなる態様では、本発明は、図4(配列番号：6)の残基1から251のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO276ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図4(配列番号：6)のアミノ酸残基1から約251の配列、又はその抗-PRO276抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO276ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO276断片は、天然PRO276ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。 30

またさらなる態様では、本発明は、(i)試験DNA分子を、(a)図4(配列番号：6)のアミノ酸残基約1から約251の配列を有するPRO276ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(i i)試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(i i i)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 40

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO276ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO276抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO276ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO276ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO276ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

【0079】

### 3. PRO189

本出願において「PRO189」と命名する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA21624-1391)が同定された。PRO189ポリペプチドはサイトゾルの脂肪酸結合ドメインを有している。

一実施態様では、本発明はPRO189ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図6(配列番号:8)のアミノ酸残基約1から約367の配列を有するPRO189ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。 10

他の態様では、本発明は、図5(配列番号:7)の残基約200から約1300の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO189ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号209917のヒトタンパク質cDNA(DNA21624-1391)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号21624のヒトタンパク質cDNA(DNA21624-1391)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。 20

またさらなる態様では、本発明は(a)図6(配列番号:8)のアミノ酸残基約1から約367の配列と少なくとも80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験DNA分子を、(a)図6(配列番号:8)のアミノ酸残基約1から約367の配列を有するPRO189ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に試験DNA分子を単離することにより製造された、単離された核酸分子に関する。 30

さらなる態様では、本発明は、図6(配列番号:8)の残基1から約367のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された核酸分子PRO189ポリペプチドに関する。 40

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO189ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO189ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図6(配列番号:8)の残基1から367を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図6(配列番号:8)のアミノ酸残基1から約367の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO189ポリペプチドに関する。 50



さらなる態様では、本発明は、図6(配列番号：8)の残基1から367のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された核酸分子PRO189ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、(i)試験DNA分子を、(a)図6(配列番号：8)のアミノ酸残基約1から約367の配列を有するPRO189ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO189ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO189抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO189ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO189ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO189ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0080】

#### 4. PRO190

本出願人は、7つの膜貫通ドメインを有し、CMP-シアル酸及びUDP-ガラクトーストランスポーターと配列同一性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAを同定し、このポリペプチドを本出願において「PRO190」と命名した。

一実施態様では、本発明はPRO190ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸分子は図9(配列番号：14)のアミノ酸残基1から424を有するPRO190ポリペプチドをコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに結合したままである。単離された核酸配列は、PRO190をコードする核酸配列を含む1998年6月2日にDNA23334-1392としてATCCに寄託されたベクターのcDNA挿入物を含んでもよい。

他の実施態様は、本発明はPRO190ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然配列PRO190ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図9(配列番号：14)の1から424の残基を含んでなるアミノ酸配列を含む。本発明のさらなる実施態様は、膜貫通ドメインを除く単離されたPRO190ポリペプチドに係る。場合によっては、PRO190ポリペプチドは、1998年6月2日にDNA23334-1392としてATCCに寄託されたベクターのcDNA挿入物にコードされるポリペプチドの発現により得られ又は得られうる。

他の実施態様では、本発明は、配列番号：15の核酸配列を含む発現配列タグ(EST)を提供する。

#### 【0081】

#### 5. PRO341

本出願において「PRO341」と命名する新規な膜貫通ポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA26288-1239)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO341ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

10

20

30

40

50

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 1 2 (配列番号：20) のアミノ酸残基約 1 又は約 18 から約 458 の配列を有する PRO341 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 1 1 (配列番号：19) のヌクレオチド約 380 又は約 431 から約 1753 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO341 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 209792 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 26288-1239) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 209792 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 26288-1239) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

一態様では、(a) 図 1 2 (配列番号：20) のアミノ酸残基 1 または約 18 から約 458 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験 DNA 分子を、(a) 図 1 2 (配列番号：20) のアミノ酸残基 1 又は約 18 から約 458 の配列を有する PRO341 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に試験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 165 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO341 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 1 2 (配列番号：20) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 17 まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、PRO341 アミノ酸配列 (図 1 2、配列番号：20) のアミノ酸位置約 171 からアミノ酸位置約 190、アミノ酸位置約 220 からアミノ酸位置約 239、アミノ酸位置約 259 からアミノ酸位置約 275、アミノ酸位置約 286 からアミノ酸位置約 305、アミノ酸位置約 316 からアミノ酸位置約 335、アミノ酸位置約 353 からアミノ酸位置約 378、及びアミノ酸位置約 396 からアミノ酸位置約 417 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 1 2 (配列番号：20) の残基 1 又は約 18 から約 458 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO341 ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 1 1 (

10

20

30

40

50

配列番号：19) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO341ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO341ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図12(配列番号：20)の残基1又は約18から約458を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図12(配列番号：20)のアミノ酸残基1又は約18から約458の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO341ポリペプチドに関する。 10

さらなる態様では、本発明は、図12(配列番号：20)の残基1又は約18から約458のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO341ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図12(配列番号：20)のアミノ酸残基1又は約18から約458の配列、又はその抗-PRO341抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO341ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO341断片は、天然PRO341ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。 20

またさらなる態様では、本発明は、(i)試験DNA分子を、(a)図12(配列番号：20)のアミノ酸残基約1又は約18から約458の配列を有するPRO341ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

他の実施態様では、本発明は配列番号：21(図13参照)の核酸配列を含んでなり、ここにDNA12920と命名される、発現配列タグ(EST)を提供する。 30

#### 【0082】

#### 6. PRO180

本出願において、複数の膜貫通ドメインを有し、「PRO180」と命名する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA26843-1389)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO180ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図15(配列番号：23)のアミノ酸残基約1から約266の配列を有するPRO180ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。 40

他の態様では、本発明は、図14(配列番号：22)のヌクレオチド約121から約918の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO180ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203099のヒトタンパク質cDNA(DNA26843-1389)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配 50

列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 203099 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 26843-1389) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 15 (配列番号: 23) のアミノ酸残基約 1 から約 266 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

10

さらなる態様では、本発明は、試験 DNA 分子を、(a) 図 15 (配列番号: 23) のアミノ酸残基約 1 から約 266 の配列を有する PRO180 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に試験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 50 ヌクレオチド、好ましくは約 100 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、PRO180 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子を、その可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体として提供するか、又はそのようなコード核酸分子に相補的である。膜貫通ドメインは図 15 に示す。PRO180 は配列番号: 23 のアミノ酸約 13-33 の II 型膜貫通ドメインを有していると考えられる。

20

他の態様では、本発明は、(a) 図 15 (配列番号: 23) の残基 1 から約 266 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO180 ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

30

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO180 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO180 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 15 (配列番号: 23) の残基 1 から約 266 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 15 (配列番号: 23) のアミノ酸残基 1 から約 266 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO180 ポリペプチドに関する。

40

さらなる態様では、本発明は、(a) 図 15 (配列番号: 23) の残基 1 から約 266 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる単離された PRO180 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 15 (配列番号: 23) のアミノ酸残基 1 から約 266 の配列、又はその抗-PRO180 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO180 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO180 断片は、天

50

然 P R O 1 8 0 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 試験 DNA 分子を、(a) 図 1 5 (配列番号：2 3) のアミノ酸残基約 1 から約 2 6 6 の配列を有する P R O 1 8 0 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合は、(i i) 試験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

10

さらに他の実施態様では、本発明は天然 P R O 1 8 0 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗 - P R O 1 8 0 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 P R O 1 8 0 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 P R O 1 8 0 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、P R O 1 8 0 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

他の実施態様では、本発明は、図 1 6 (配列番号：2 4) の核酸配列を含む発現配列タグ (E S T) (D N A 1 2 9 2 2) を提供する。

20

【0 0 8 3】

## 7. P R O 1 9 4

本出願人は、新規な膜貫通ポリペプチドをコードする c D N A クローンを同定し、このポリペプチドを本出願において「P R O 1 9 4」と命名した。

一実施態様では、本発明は P R O 1 9 4 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸は図 1 8 (配列番号：2 8) のアミノ酸残基 1 ~ 2 6 4 を有する P R O 1 9 4 ポリペプチドをコードする DNA を含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに結合したままである。他の態様では、単離された核酸は、図 1 8 (配列番号：2 8) のアミノ酸残基約 1 8 ~ 2 6 4 又は図 1 8 (配列番号：2 8) のアミノ酸 1 又は約 1 8 ~ X を有する P R O 1 9 4 ポリペプチド、但し、X は図 1 8 (配列番号：2 8) の 9 6 ~ 1 0 5 の任意のアミノ酸である、をコードする核酸を含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度、場合によっては高度な緊縮性条件下でそれに安定に結合したままである。単離された核酸配列は、P R O 1 9 4 をコードする核酸配列を含む 1 9 9 8 年 6 月 2 日に A T C C 2 0 9 9 2 6 として寄託された D N A 2 6 8 4 4 - 1 3 9 4 ベクターの c D N A 挿入物を含んでもよい。

30

他の実施態様は、本発明は P R O 1 9 4 ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然配列 P R O 1 9 4 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 1 8 (配列番号：2 8) の残基 1 ~ 2 6 4 を含むアミノ酸配列を含んでいる。本発明のさらなる実施態様は、図 1 8 (配列番号：2 8) のアミノ酸約 1 8 ~ 2 6 4 又は図 1 8 (配列番号：2 8) のアミノ酸 1 又は約 1 8 ~ X を有する P R O 1 9 4 ポリペプチド、但し、X は図 1 8 (配列番号：2 8) の 9 6 ~ 1 0 5 の任意のアミノ酸である、に関する。場合によっては、P R O 1 9 4 ポリペプチドは、1 9 9 8 年 6 月 2 日に A T C C 2 0 9 9 2 6 として寄託された D N A 2 6 8 4 4 - 1 3 9 4 ベクターの c D N A 挿入物にコードされるポリペプチドの発現により得られ又は得られうる。

40

【0 0 8 4】

## 8. P R O 2 0 3

本出願人は、グルタチオン-S-トランスフェラーゼと配列同一性を有する新規なポリペプチドをコードする c D N A を同定し、このポリペプチドを本出願において「P R O 2

50

03」と命名した。

一実施態様では、本発明はPRO203ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸は図20（配列番号：30）のアミノ酸残基1から347を有するPRO203ポリペプチドをコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに結合したままである。他の態様では、単離された核酸は、図20（配列番号：30）のアミノ酸残基X～347を有するPRO203ポリペプチド、但し、Xは図20（配列番号：30）の83～92の任意のアミノ酸である、をコードする核酸を含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度、場合によっては高度な緊縮性条件下でそれに安定に結合したままである。単離された核酸配列は、PRO203をコードする核酸配列を含む1998年6月2日にATCC 209920として寄託されたDNA 30862-1396ベクターのcDNA挿入物を含んでもよい。

10

他の実施態様は、本発明は単離されたPRO203ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然配列PRO203ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図20（配列番号：30）の残基1から347を含むアミノ酸配列を含んでいる。本発明のさらなる実施態様は、図20（配列番号：30）のアミノ酸X～347を有するPRO203ポリペプチド、但し、Xは図20（配列番号：30）の83～92の任意のアミノ酸である、に関する。場合によっては、PRO203ポリペプチドは、1998年6月2日にATCC 20992として寄託されたDNA 30862-1396ベクターのcDNA挿入物にコードされるポリペプチドの発現により得られ又は得られうる。

20

他の実施態様では、本発明は、図21（配列番号：31）の核酸配列を含み、DNA 15618としてここに命名された発現配列タグ（EST）を提供する。

#### 【0085】

#### 9. PRO290

本出願において「PRO290」と命名するポリペプチドをコードするcDNAクローン（DNA 35680-1212）が同定された。PRO290ポリペプチドはNTII-1、FAN及びページュと配列同一性を有する。

一実施態様では、本発明はPRO290ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

30

一態様では、単離された核酸は、（a）図23（配列番号：33）のアミノ酸残基約1又は約1から約1003の配列を有するPRO290ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図22（配列番号：32）の残基約293から約3301の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO290ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は（a）ATCC寄託番号209790のヒトタンパク質cDNA（DNA 35680-1212）にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号209790のヒトタンパク質cDNA（DNA 35680-1212）にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

40

またさらなる態様では、本発明は、（a）図23（配列番号：33）のアミノ酸残基約1から約1003の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少な

50

くとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験 DNA 分子を、(a) 図 23 (配列番号: 33) のアミノ酸残基約 1 から約 1003 の配列を有する PRO290 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に試験 DNA 分子を単離することにより製造された、単離された核酸分子に関する。

他の態様では、本発明は、(a) 図 23 (配列番号: 33) の残基 1 から約 1003 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。 10

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO290 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO290 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 23 (配列番号: 33) の残基 1 から 1003 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 23 (配列番号: 33) のアミノ酸残基 1 から約 1003 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO290 ポリペプチドに関する。 20

さらなる態様では、本発明は、図 23 (配列番号: 33) の残基 1 から 1003 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO290 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 試験 DNA 分子を、(a) 図 23 (配列番号: 33) のアミノ酸残基約 1 から約 1003 の配列を有する PRO290 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(i i) 試験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 30

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO290 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO290 抗体である。 40

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO290 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 PRO290 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO290 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

## 【0086】

### 10. PRO874

本出願人は、新規なマルチスパン膜貫通ポリペプチドをコードする cDNA を同定し、 50

このポリペプチドは本出願において「PRO874」と命名した。

一実施態様では、本発明はPRO874ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸分子は図25（配列番号：36）のアミノ酸残基1から321を有するPRO874ポリペプチドをコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに結合したままである。他の態様では、単離された核酸は、図25（配列番号：36）のアミノ酸約Xから321を有するPRO874ポリペプチド、但しX図25（配列番号：36）の約270から約279の任意のアミノ酸である、をコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度、場合によっては高度な緊縮性条件下でそれに安定に結合したままである。単離された核酸配列は、PRO874をコードする核酸配列を含む1998年6月2日にATCC209922として寄託されたDNA40621-1440ベクターのcDNA挿入物を含んでもよい。

他の実施態様は、本発明は単離されたPRO874ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然配列PRO874ポリペプチドを提供し、それはある種の実施態様では、図25（配列番号：36）の残基1から321を含むアミノ酸配列を含んでいる。本発明のさらなる実施態様は、図25（配列番号：36）のアミノ酸X～321を有するPRO874ポリペプチド、但し、Xは図25（配列番号：36）の270～279の任意のアミノ酸である、に関する。場合によっては、PRO874ポリペプチドは、1998年6月2日にATCC209922として寄託されたDNA40621-1440ベクターのcDNA挿入物にコードされるポリペプチドの発現により得られ又は得られうる。

#### 【0087】

##### 11. PRO710

本出願人は、CDC45タンパク質と相同性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAを同定し、このポリペプチドを本出願において「PRO710」と命名した。

一実施態様では、本発明はPRO710ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸分子は図27（配列番号：41）のアミノ酸残基1から566を有するPRO710ポリペプチドをコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに結合したままである。他の態様では、単離された核酸は、図27（配列番号：41）のアミノ酸残基約33～566又は図27（配列番号：41）のアミノ酸1又は約33～Xを有するPRO710ポリペプチド、但し、Xは図27（配列番号：41）の449～458の任意のアミノ酸である、をコードする核酸を含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度、場合によっては高度な緊縮性条件下でそれに安定に結合したままである。単離された核酸配列は、PRO710をコードする核酸配列を含む1998年5月27日にATCC209907として寄託されたDNA44161-1434ベクターのcDNA挿入物を含んでもよい。

他の実施態様は、本発明は単離されたPRO710ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然配列PRO710ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図27（配列番号：41）の残基1から566を含むアミノ酸配列を含んでいる。本発明のさらなる実施態様は、図27（配列番号：41）のアミノ酸約33～566又は図27（配列番号：41）のアミノ酸1又は約33～Xを有するPRO710ポリペプチド、但し、Xは図27（配列番号：41）の449～458の任意のアミノ酸である、に係わる。

場合によっては、PRO710ポリペプチドは、1998年5月27日にATCC209907として寄託されたDNA44161-1434ベクターのcDNA挿入物にコードされるポリペプチドの発現により得られ又は得られうる。

他の実施態様では、本発明は、図28（配列番号：42）のヌクレオチド配列を含み、



ここでDNA 38190と命名された、発現配列タグ（EST）を提供する。

【0088】

12. PRO1151

本出願において「PRO1151」と命名する新規なポリペプチドをコードする、C1qタンパク質をコードする核酸と相補性を有するcDNAクローン（DNA 44694-1500）が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1151ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、（a）図30（配列番号：47）のアミノ酸残基約1又は約21から約259の配列を有するPRO1151ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図29（配列番号：46）のヌクレオチド約272または約332から約1048の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1151ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は（a）ATCC寄託番号203114のヒトタンパク質cDNA（DNA 44694-1500）にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203114のヒトタンパク質cDNA（DNA 44694-1500）にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、（a）図30（配列番号：47）のアミノ酸残基1又は約21から約259の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験DNA分子を、（a）図30（配列番号：47）のアミノ酸残基1又は約21から約259の配列を有するPRO1151ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が（a）又は（b）に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に試験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも約10ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っていないPRO1151ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図30（配列番号：47）のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約20まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、（a）図30（配列番号：47）の残基1又は約21から約259のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO115

10

20

30

40

50

1 ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約 20 から約 80 スクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 スクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 スクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 スクレオチド長であり、図 29 (配列番号：46) に示すスクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1151 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1151 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 30 (配列番号：47) の残基 1 又は約 21 から約 259 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 30 (配列番号：47) のアミノ酸残基 1 又は約 21 から約 259 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1151 ポリペプチドに関する。 10

さらなる態様では、本発明は、図 30 (配列番号：47) の残基 1 又は約 21 から約 259 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1151 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 30 (配列番号：47) のアミノ酸残基 1 又は約 21 から約 259 の配列、又はその抗-PRO1151 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1151 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1151 断片は、天然 PRO1151 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。 20

またさらなる態様では、本発明は、(i) 試験 DNA 分子を、(a) 図 30 (配列番号：47) のアミノ酸残基約 1 又は約 21 から約 259 の配列を有する PRO1151 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合は、(i i) 試験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 30

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1151 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1151 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1151 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 PRO1151 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1151 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。 40

#### 【0089】

#### 13. PRO1282

ロイシンリッチ反復タンパク質と配列同一性を有し、本出願において「PRO1282」と命名する新規なポリペプチドをコードする、cDNA クローン (DNA 45495-1550) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1282 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 32 (配列番号：52) のアミノ酸残基約 24 から約 673 の配列を有する PRO1282 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は 50

(b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 31 (配列番号: 51) の残基約 189 から約 2138 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO1282 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203156 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 45495-1550) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 203156 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 45495-1550) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 32 (配列番号: 52) のアミノ酸残基約 24 から約 673 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験 DNA 分子を、(a) 図 32 (配列番号: 52) のアミノ酸残基約 24 から約 673 の配列を有する PRO1282 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に試験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 50 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1282 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 32 (配列番号: 52) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 23 まで伸びると仮に同定されている。PRO1282 アミノ酸配列 (図 32、配列番号: 52) のアミノ酸位置約 579 からアミノ酸位置約 599 まで伸びる膜貫通ドメインが仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 32 (配列番号: 52) の残基 24 から約 673 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1282 ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1282 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1282 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 32 (配列番号: 52) の残基 24 から 673 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 32 (配列番号: 52) のアミノ酸残基 24 から約 673 の

10

20

30

40

50

配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1282 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 32 (配列番号：52) の残基 24 から約 673 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1282 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 32 (配列番号：52) のアミノ酸残基 24 から約 673 の配列、又はその抗-PRO1282 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1282 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1282 断片は、天然 PRO1282 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 試験 DNA 分子を、(a) 図 32 (配列番号：52) のアミノ酸残基約 24 から約 673 の配列を有する PRO1282 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合は、(i i) 試験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1282 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1282 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1282 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 PRO1282 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1282 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0090】

#### 14. PRO358

出願人は、本出願において「PRO358」と命名する新規なヒト T o l l ポリペプチドをコードする、新規な cDNA クローンを同定した。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 34 (配列番号：57) のアミノ酸 20 から 575 を有する PRO358 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。相補的な DNA 分子は好ましくは、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそのようなコード化核酸配列に結合したままである。

さらなる実施態様では、単離された核酸分子は図 34 (配列番号：57) のアミノ酸 1 から 811 の配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドと、少なくとも約 90 % の配列同一性、好ましくは 95 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む。

特定の実施態様では、本発明は、N-末端シグナル配列を持っているか持っていない、また各全長配列の膜貫通領域を持っているか持っていない天然又は変異体 PRO358 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸は、図 34 (配列番号：57) のアミノ酸残基 1 ~ 811 を有する成熟した全長天然 PRO358 ポリペプチドをコードする DNA を含むか、そのようなコード核酸配

列に相補的である。他の態様では、本発明はN-末端シグナル配列を持っていない天然PRO358ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子に関し、あるいはそのようなコード化核酸配列に相補的である。さらに他の実施態様では、本発明は全長天然PRO358タンパク質の膜貫通ドメインが欠失又は不活性化した形態をコードする核酸に関する。

他の実施態様では、本発明はATCC番号209431で1997年11月7日に寄託されたクローン(DNA47361-1249)を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

特定の実施態様では、本発明は、図34(配列番号:57)のアミノ酸20から811の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、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリヌクレオチド、又はそのようなポリヌクレオチドの相補鎖を含んでなるベクターを提供する。特定の実施態様では、ベクターは、N-末端シグナル配列(アミノ酸約1から19)を持っているか持っていない新規なToll相同体(PRO358)をコードするDNA、又はその膜貫通ドメイン(アミノ酸約576-595)欠失又は不活性化変異体、又は成熟タンパク質の細胞外ドメイン(アミノ酸約20から595)、又はこれらの配列の任意のものを含むタンパク質を含む。そのようなベクターを含んでなる宿主細胞もまた提供される。

他の実施態様では、本発明は単離されたPRO358ポリペプチドを提供する。本発明は、さらに、単離された天然配列PRO358ポリペプチド、又はその変異体を提供する。特に、本発明は単離された天然配列PRO358ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図34(配列番号:57)の残基20から575、または20から811、または1から811を含むアミノ酸配列を含んでいる。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO358ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO358抗体である。

またさらなる実施態様では、本発明は、天然PRO358ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストを同定するためのスクリーニングアッセイに関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO358ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

本発明は、さらに、PRO358ポリペプチドと特異的に結合する抗体を、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

本発明はまた有効量のPRO358ポリペプチドのアンタゴニストを患者に投与することを含んでなる敗血症性ショックを治療する方法に関する。特定の実施態様では、アンタゴニストは天然PRO358ポリペプチドに特異的に結合する阻止抗体である。

#### 【0091】

##### 15. PRO1310

カルボキシペプチダーゼX2と配列同一性を有し、本出願において「PRO1310」と命名する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA47394-1572)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1310ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図36(配列番号:62)のアミノ酸残基約26から約765の配列を有するPRO1310ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図35A-B(配列番号:61)の残基約401から約2593の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1310ポリペプチドをコ

ードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203109 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 47394-1572) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 203109 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 47394-1572) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。

10

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 36 (配列番号: 62) のアミノ酸残基約 26 から約 765 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験 DNA 分子を、(a) 図 36 (配列番号: 62) のアミノ酸残基約 26 から約 765 の配列を有する PRO1310 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に試験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 50 ヌクレオチド、好ましくは少なくとも約 100 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。他の態様では、本発明は、

20

(a) 図 36 (配列番号: 62) の残基 26 から約 765 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記の単離された核酸配列の任意のものによりコードされた、単離された PRO1310 ポリペプチドを提供する。

30

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1310 ポリペプチドを提供し、それは、ある実施態様では、図 36 (配列番号: 62) の残基 26 から 765 を含んでなるアミノ酸配列を含む。

他の態様では、本発明は、図 36 (配列番号: 62) のアミノ酸残基 26 から約 765 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1310 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 36 (配列番号: 62) の残基 26 から 765 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1310 ポリペプチドに関する。

40

またさらなる態様では、本発明は、図 36 (配列番号: 62) のアミノ酸残基 26 から約 765 の配列、又はその抗-PRO1310 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1310 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1310 断片は、天然 PRO1310 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 試験 DNA 分子を、(a) 図 36 (配列番号: 62) のアミノ酸残基約 26 から約 765 の配列を有する PRO1310 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で

50

ハイブリッド形成させ、試験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(i i)試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(i i i)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1310ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1310抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1310ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO1310ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。 10

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1310ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0092】

##### 16. PRO698

本出願人は、オルファクトメジン(olfcatomedin)と相同性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローンを同定し、このポリペプチドを本出願において「PRO698」と命名した。 20

一実施態様では、本発明はPRO698ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸分子は図38(配列番号:67)のアミノ酸残基1から510を有するPRO698ポリペプチドをコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに結合したままである。他の態様では、単離された核酸分子は図38(配列番号:67)のアミノ酸残基21から510を有するPRO698ポリペプチドをコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに結合したままである。単離された核酸配列は、PRO698をコードする核酸配列を含む1998年5月27日にATCC209904として寄託されたDNA48320-1433ベクターのcDNA挿入物を含んでもよい。 30

他の実施態様は、本発明は単離されたPRO698ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然配列PRO698ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図38(配列番号:67)の1から510の残基を含んでなるアミノ酸配列を含む。本発明のさらなる実施態様は、図38(配列番号:67)のアミノ酸約1から510からなるPRO698ポリペプチドにむけられる。場合によっては、PRO698ポリペプチドは、1998年5月27日にATCC209904として寄託されたDNA48320-1433ベクターのcDNA挿入物にコードされるポリペプチドの発現により得られ又は得られうる。

他の実施態様では、本発明は、配列番号:15の核酸配列を含む発現配列タグ(EST)を提供する。 40

#### 【0093】

##### 17. PRO732

本出願人は、ヒト胎盤タンパク質Diff33と相同性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローンを同定し、このポリペプチドを本出願において「PRO732」と命名した。

一実施態様では、本発明はPRO732ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸分子は図41(配列番号:73)のアミノ酸残基1から453を有するPRO732ポリペプチドをコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場 50

合によっては高度の緊縮性条件下でそれに結合したままである。他の態様では、単離された核酸は、図41（配列番号：73）のアミノ酸残基約29～453又は図41（配列番号：73）のアミノ酸1又は約29～Xを有するPRO732ポリペプチド、但し、Xは図41（配列番号：73）の31～40の任意のアミノ酸である、をコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度、場合によっては高度な緊縮性条件下でそれに安定に結合したままである。単離された核酸配列は、PRO732をコードする核酸配列を含む1998年6月2日にATCC209924として寄託されたDNA48320-1435ベクターのcDNA挿入物を含んでもよい。

他の実施態様は、本発明は単離されたPRO732ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然配列PRO732ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図41（配列番号：73）の1から453の残基を含んでなるアミノ酸配列を含む。本発明のさらなる実施態様は、図41（配列番号：73）のアミノ酸約29～453又は図41（配列番号：73）のアミノ酸1又は約29～Xを有するPRO732ポリペプチド、但し、Xは図41（配列番号：73）の31～40の任意のアミノ酸である、に係わる。

場合によっては、PRO732ポリペプチドは、1998年6月2日にATCC209924として寄託されたDNA48334-1435ベクターのcDNA挿入物にコードされるポリペプチドの発現により得られ又は得られうる。

他の実施態様では、本発明は図42（配列番号：74）の核酸配列を含み、ここにDNA20239と命名された、発現配列タグ（EST）を提供する。

他の実施態様では、本発明は図43（配列番号：75）の核酸配列を含み、ここにDNA38050と命名された、発現配列タグ（EST）を提供する。

他の実施態様では、本発明は図44（配列番号：76）の核酸配列を含み、ここにDNA40683と命名された、発現配列タグ（EST）を提供する。

他の実施態様では、本発明は図45（配列番号：77）の核酸配列を含み、ここにDNA42580と命名された、発現配列タグ（EST）を提供する。

#### 【0094】

#### 18. PRO1120

出願人は、スルファターゼと相同性を有し、本出願において「PRO1120」と命名する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン（DNA48606-1479）が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1120ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、（a）図47（配列番号：84）のアミノ酸残基約18から約867の配列を有するPRO1120ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図46A-B（配列番号：83）の残基約659から約3208の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1120ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は（a）ATCC寄託番号203040のヒトタンパク質cDNA（DNA48606-1479）にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203040のヒトタンパク質cDNA（DNA48606-1479）にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、（a）図47（配列番号：84）のアミノ酸残基約1

10

20

30

40

50



8 から約 8 6 7 の配列と少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験 DNA 分子を、(a) 図 4 7 (配列番号：8 4) のアミノ酸残基約 1 8 から約 8 6 7 の配列を有する PRO 1 1 2 0 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合に試験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 5 0 ヌクレオチド、好ましくは 1 0 0 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO 1 1 2 0 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 4 7 (配列番号：8 4) の配列のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 1 7 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 4 7 (配列番号：8 4) の残基 1 8 から約 8 6 7 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO 1 1 2 0 ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約 2 0 から約 8 0 ヌクレオチド長、好ましくは約 2 0 から約 6 0 ヌクレオチド長、より好ましくは約 2 0 から約 5 0 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 2 0 から約 4 0 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO 1 1 2 0 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO 1 1 2 0 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 4 7 (配列番号：8 4) の残基 1 8 から 8 6 7 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 4 7 (配列番号：8 4) のアミノ酸残基 1 8 から約 8 6 7 の配列に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO 1 1 2 0 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 4 7 (配列番号：8 4) の残基 1 8 から 8 6 7 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO 1 1 2 0 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 4 7 (配列番号：8 4) のアミノ酸残基 1 8 から約 8 6 7 の配列、又はその抗-PRO 1 1 2 0 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO 1 1 2 0 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO 1 1 2 0 断片は、天然 PRO 1 1 2 0 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 試験 DNA 分子を、(a) 図 4 7 (配列番号：8 4) のアミノ酸残基約 1 8 から約 8 6 7 にの配列を有する PRO 1 1 2 0 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合

10

20

30

40

50

は、(i i) 試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1120ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1120抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1120ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO1120ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1120ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0095】

##### 19. PRO537

本出願において「PRO537」と命名する新規な分泌ポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA49141-1431)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO537ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図49(配列番号: 95)のアミノ酸残基約1又は約32から約115の配列を有するPRO537ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図48(配列番号: 94)のヌクレオチド約97又は約190から約441の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO537ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a) ATCC寄託番号203003のヒトタンパク質cDNA(DNA49141-1431)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203003のヒトタンパク質cDNA(DNA49141-1431)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図49(配列番号: 95)のアミノ酸残基約1又は約32から約115の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験DNA分子を、(a) 図49(配列番号: 95)のアミノ酸残基1又は約1又は約32から約115の配列を有するPRO537ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に試験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも約10ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO537ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸

分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図49(配列番号：95)のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約31まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a)図49(配列番号：95)の残基1又は約32から約115のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO537ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長であり、図48(配列番号：94)に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO537ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO537ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図49(配列番号：95)の残基1又は約32から約115を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図49(配列番号：95)のアミノ酸残基1又は約32から約115の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO537ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図49(配列番号：95)の残基1又は約32から約115のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO537ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図49(配列番号：95)のアミノ酸残基1又は約32から約115の配列、又はその抗-PRO537抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO537ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO537断片は、天然PRO537ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i)試験DNA分子を、(a)図49(配列番号：95)のアミノ酸残基約1又は約32から約115にの配列を有するPRO537ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

#### 【0096】

#### 20. PRO536

本出願において「PRO536」と命名する新規な分泌ポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA49142-1430)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO536ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図51(配列番号：97)のアミノ酸残基約1又は約26から約313の配列を有するPRO536ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、

好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 50 (配列番号：96) のヌクレオチド約 48 又は約 123 から約 986 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO536 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203002 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 49142-1430) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 203002 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 49142-1430) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 51 (配列番号：97) のアミノ酸残基約 1 又は約 26 から約 313 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験 DNA 分子を、(a) 図 51 (配列番号：97) のアミノ酸残基 1 又は約 1 又は約 26 から約 313 の配列を有する PRO536 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に試験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 10 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO536 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 51 (配列番号：97) の配列のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 25 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 51 (配列番号：97) の残基 1 又は約 26 から約 313 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO536 ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 50 (配列番号：96) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO536 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO536 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 51 (配列番号：97) の残基 1 又は約 26 から約 313 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 51 (配列番号：97) のアミノ酸残基 1 又は約 26 から約 313 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少な

10

20

30

40

50

くとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO536 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 51 (配列番号：97) の残基 1 又は約 26 から約 313 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO536 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 51 (配列番号：97) のアミノ酸残基 1 又は約 26 から約 313 の配列、又はその抗-PRO536 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO536 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO536 断片は、天然 PRO536 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。 10

またさらなる態様では、本発明は、(i) 試験 DNA 分子を、(a) 図 51 (配列番号：97) のアミノ酸残基約 1 又は約 26 から約 313 にの配列を有する PRO536 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(ii) 試験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (iii) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 20

#### 【0097】

#### 21. PRO535

本出願において「PRO535」と命名する新規なポリペプチドをコードする、推定ペプチジル-プロリル異性化酵素をコードする核酸と相同性を有する cDNA クローン (DNA49143-1429) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO536 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 53 (配列番号：99) のアミノ酸残基約 1 又は約 26 から約 201 の配列を有する PRO535 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。 30

他の態様では、本発明は、図 52 (配列番号：98) のヌクレオチド約 78 又は約 153 から約 680 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO535 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203013 のヒトタンパク質 cDNA (DNA49143-1429) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 203013 のヒトタンパク質 cDNA (DNA49143-1429) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。 40

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 53 (配列番号：99) のアミノ酸残基約 1 又は約 26 から約 201 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験 DNA 分子を、(a) 図 53 (配列番号：99) のア 50

ミノ酸残基 1 又は約 26 から約 201 の配列を有する PRO535 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に試験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 10 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO535 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。PRO535 アミノ酸配列 (図 53、配列番号：99) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 25 まで伸びるシグナルペプチドが仮に同定されている。複数の膜貫通ドメインは、PRO535 アミノ酸配列 (図 53、配列番号：99) のアミノ酸位置約 55 からアミノ酸位置約 155 まで伸びるものとして仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 53 (配列番号：99) の残基 1 又は約 26 から約 201 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO535 ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 52 (配列番号：98) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO535 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO535 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 53 (配列番号：99) の残基 1 又は約 26 から約 201 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 53 (配列番号：99) のアミノ酸残基 1 又は約 26 から約 201 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO535 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 53 (配列番号：99) の残基 1 又は約 26 から約 201 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO535 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 53 (配列番号：99) のアミノ酸残基 1 又は約 26 から約 201 の配列、又はその抗-PRO535 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO535 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO537 断片は、天然 PRO535 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 試験 DNA 分子を、(a) 図 53 (配列番号：99) のアミノ酸残基約 1 又は約 26 から約 201 にの配列を有する PRO535 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有す

10

20

30

40

50

る場合は、(i i) 試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO535ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO535抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO535ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO535ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO535ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

他の実施態様では、本発明は図54(配列番号:100)の核酸配列を含み、ここにDNA30861と命名された、発現配列タグ(EST)を提供する。

他の実施態様では、本発明は図55(配列番号:101)の核酸配列を含み、ここにDNA36351と命名された、発現配列タグ(EST)を提供する。

#### 【0098】

#### 22. PRO718

本出願人は、新規なテトラスパン膜(tetraspan membrane)ポリペプチドをコードするcDNAクローンを同定し、このポリペプチドは本出願において「PRO718」と命名される。

一実施態様では、本発明はPRO718ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸は図57(配列番号:103)のアミノ酸残基1から157を有するPRO718ポリペプチドをコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに結合したままである。他の態様では、単離された核酸は、図57(配列番号:103)のアミノ酸残基X~157を有するPRO718ポリペプチド、但し、Xは図57(配列番号:103)の143~152の任意のアミノ酸である、をコードする核酸を含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度、場合によっては高度な緊縮性条件下でそれに安定に結合したままである。単離された核酸配列は、PRO718をコードする核酸配列を含む1998年6月2日にATCC209919として寄託されたDNA49647-1398ベクターのcDNA挿入物を含んでもよい。

他の実施態様は、本発明は単離されたPRO718ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然配列PRO718ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図57(配列番号:103)の1から157の残基を含んでなるアミノ酸配列を含む。本発明のさらなる実施態様は、図57(配列番号:103)のアミノ酸X~157を有する単離されたPRO718ポリペプチド、但し、Xは図57(配列番号:103)の143~152の任意のアミノ酸である、に係わる。場合によっては、PRO718ポリペプチドは、1998年6月2日にATCC209919として寄託されたDNA49647-1398ベクターのcDNA挿入物にコードされるポリペプチドの発現により得られ又は得られうる。

他の実施態様では、本発明は図58(配列番号:104)の核酸配列を含み、ここにDNA15386と命名された、発現配列タグ(EST)を提供する。

他の実施態様では、本発明は図59(配列番号:105)の核酸配列を含み、ここにDNA16630と命名された、発現配列タグ(EST)を提供する。

他の実施態様では、本発明は図60(配列番号:106)の核酸配列を含み、ここにDNA16829と命名された、発現配列タグ(EST)を提供する。

他の実施態様では、本発明は図61(配列番号:107)の核酸配列を含み、ここにDNA28357と命名された、発現配列タグ(EST)を提供する。

10

20

30

40

50

他の実施態様では、本発明は図 6 2 (配列番号：108) の核酸配列を含み、ここに DNA 43512 と命名された、発現配列タグ (EST) を提供する。

#### 【0099】

#### 23. PRO872

本出願人は、デヒドロゲナーゼと相同性を有する新規なポリペプチドをコードする cDNA、DNA 49819-1439、を同定し、このポリペプチドを本出願において「PRO872」と命名した。

一実施態様では、本発明は PRO872 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 6 4 (配列番号：113) のアミノ酸残基約 1 又は約 19 から約 610 の配列を有する PRO872 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 6 3 (配列番号：112) の残基約 68 又は約 1834 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO872 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) 1998 年 6 月 2 日に寄託された ATCC 寄託番号 209931 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 49819-1439) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 209931 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 49819-1439) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。

またさらなる態様では、本発明は、図 6 4 (配列番号：113) のアミノ酸残基約 1 又は約 19 から約 610 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、を含んでなる単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO872 細胞外ドメイン (ECD) をコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、(すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された) 変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、PRO872 アミノ酸配列 (図 6 4、配列番号：113) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 18 まで伸びるものと仮に同定されている。第一の膜貫通ドメイン領域が、PRO872 アミノ酸配列 (図 6 4、配列番号：113) のアミノ酸位置約 70 からアミノ酸位置約 87 まで伸びるものと仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 6 4 (配列番号：113) の残基 1 又は約 19 から約 610 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO872 ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコ



ードされる単離されたPRO872ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO872ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図64(配列番号：113)の残基1又は約19から610を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図64(配列番号：113)のアミノ酸残基1又は約19から610の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO872ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図64(配列番号：113)の残基1又は約19から610のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO872ポリペプチドに関する。

他の態様では、本発明は、図64(配列番号：113)のアミノ酸残基1又は約19～X、但し、Xは図64(配列番号：113)の66～75の任意のアミノ酸残基である、と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなるPRO872細胞外ドメインに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図64(配列番号：113)のアミノ酸残基1又は約19から約610の配列、又はその抗-PRO872抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO872ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO872断片は、天然PRO872ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

他の態様では、本発明は、抗体が産生されうるエピトープを提供するのに十分に長いPRO872ポリペプチド断片に関する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO872ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO872抗体である。

またさらなる実施態様では、本発明は、天然PRO872ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストを同定するためのスクリーニングアッセイに関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO872ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

## 【0100】

### 24. PRO1063

本出願人は、ヒトIV型コラゲナーゼと相同性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローンを同定し、このポリペプチドは本出願において「PRO1063」と命名される。

一実施態様では、本発明はPRO1063ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸は図66(配列番号：115)のアミノ酸残基1から301を有するPRO1063ポリペプチドをコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに結合したままである。他の態様では、単離された核酸は、図66(配列番号：115)のアミノ酸残基約22～301を有するPRO1063ポリペプチドをコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度、場合によっては高度な緊縮性条件下でそれに安定に結合したままである。単離された核酸配列は、PRO1063をコードする核酸配列を含む1998年6月2日にATCC209932として寄託されたDNA49820-1427ベクターのcDNA挿入物を含んでもよい。

他の実施態様は、本発明は単離されたPRO1063ポリペプチドを提供する。特に、

本発明は単離された天然配列 P R O 1 0 6 3 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 6 6 (配列番号: 1 1 5) の 1 から 3 0 1 の残基を含んでなるアミノ酸配列を含む。本発明のさらなる実施態様は、図 6 6 (配列番号: 1 1 5) のアミノ酸約 2 2 ~ 3 0 1 を有する単離された P R O 1 0 6 3 ポリペプチドに係わる。場合によっては、P R O 1 0 6 3 ポリペプチドは、1 9 9 8 年 6 月 2 日に A T C C 2 0 9 9 3 2 として寄託された D N A 4 9 8 2 0 - 1 4 2 7 ベクターの c D N A 挿入物にコードされるポリペプチドの発現により得られ又は得られうる。

#### 【0 1 0 1】

#### 2 5 . P R O 6 1 9

本出願において「P R O 6 1 9」と命名する新規なポリペプチドをコードする c D N A クローン (D N A 4 9 8 2 1 - 1 5 6 2) が同定された。P R O 6 1 9 ポリペプチドは V p r e B 遺伝子、特に V p r e B 3 遺伝子と配列同一性を有する。 10

一実施態様では、本発明は P R O 6 1 9 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 6 8 (配列番号: 1 1 7) のアミノ酸残基約 1 又は 2 1 から約 1 2 3 の配列を有する P R O 6 1 9 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。 20

他の態様では、本発明は、図 6 7 (配列番号: 1 1 6) の残基約 8 1 又は約 1 4 1 から約 4 4 9 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含む P R O 6 1 9 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。 20

さらなる態様では、本発明は (a) A T C C 寄託番号 2 0 9 9 8 1 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 4 9 8 2 1 - 1 5 6 2) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、A T C C 寄託番号 2 0 9 9 8 1 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 4 9 8 2 1 - 1 5 6 2) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A を含む。 30

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 6 8 (配列番号: 1 1 7) のアミノ酸残基約 1 又は 2 1 から約 1 2 3 の配列と少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする D N A、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験 D N A 分子を、(a) 図 6 8 (配列番号: 1 1 7) のアミノ酸残基 1 又は約 1 又は 2 1 から約 1 2 3 の配列を有する P R O 6 1 9 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、D N A 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合に試験 D N A 分子を単離することにより製造された、単離された核酸分子に関する。 40

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない P R O 6 1 9 ポリペプチドをコードする D N A を含む単離された核酸分子を可溶性形態で提供する。シグナルペプチドは、図 6 8 (配列番号: 1 1 7) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 2 0 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 6 8 (配列番号: 1 1 7) の残基 1 又は約 2 1 から約 1 2 3 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好まし 50

くは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO619 ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、約 40 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO619 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO619 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 68 (配列番号: 117) の残基 1 又は 21 から 123 を含むアミノ酸配列を含んでいる。 10

他の態様では、本発明は、図 68 (配列番号: 117) のアミノ酸残基 1 又は 21 から 123 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO619 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 68 (配列番号: 117) の残基 1 又は 21 から 123 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO619 ポリペプチドに関する。 20

またさらなる態様では、本発明は、(i) 試験 DNA 分子を、(a) 図 68 (配列番号: 117) のアミノ酸残基約 1 又は 21 から約 123 にの配列を有する PRO619 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(ii) 試験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (iii) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 30

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO619 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO619 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO619 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 PRO619 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO281 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。 40

## 【0102】

### 26. PRO943

本出願において「PRO943」と命名する新規なポリペプチドをコードする線維芽細胞成長因子 レセプター-4 をコードする核酸と相同性を有する cDNA クローン (DNA52192-1369) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO943 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 70 (配列番号: 119) のアミノ酸残基約 1 又は約 18 から約 504 の配列を有する PRO943 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性 50

、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 69 (配列番号：118) のヌクレオチド約 150 又は約 201 から約 1661 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO943 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203042 のヒトタンパク質 cDNA (DNA52192-1369) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 203042 のヒトタンパク質 cDNA (DNA52192-1369) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 70 (配列番号：119) のアミノ酸残基 1 又は約 18 から約 504 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験 DNA 分子を、(a) 図 70 (配列番号：119) のアミノ酸残基 1 又は約 18 から約 504 の配列を有する PRO943 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に試験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 10 のヌクレオチドを有する、単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO943 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 70 (配列番号：119) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 17 まで伸びると仮に同定されている。アミノ酸位置約 376 からアミノ酸位置約 396 まで伸びる複数の膜貫通ドメインが仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 70 (配列番号：119) の残基 1 又は約 18 から約 504 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO943 ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 69 (配列番号：118) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO943 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO943 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 70 (配列番号：119) の残基 1 又は約 18 から約 504 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 70 (配列番号：119) のアミノ酸残基 1 又は約 18 から約 504 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO943 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 70 (配列番号：119) の残基 1 又は約 18 から約 504 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO943 ポリペプチドに関する。

10

またさらなる態様では、本発明は、図 70 (配列番号：119) のアミノ酸残基 1 又は約 18 から約 504 の配列、又はその抗-PRO943 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO943 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO943 断片は、天然 PRO943 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 試験 DNA 分子を、(a) 図 70 (配列番号：119) のアミノ酸残基約 1 又は約 18 から約 504 の配列を有する PRO943 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合は、(ii) 試験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (iii) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

20

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO943 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO943 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO943 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 PRO943 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO943 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

30

#### 【0103】

#### 27. PRO1188

スクレオチドピロホスホヒドラーゼと相同性を持ち、本出願において「PRO1188」と命名する新規なポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 52598-1518) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1188 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 72 (配列番号：124) のアミノ酸残基約 22 から約 1184 の配列を有する PRO1188 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

40

他の態様では、本発明は、図 71 (配列番号：123) の残基約 199 から約 3687 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO1188 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203107 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 52598-1518) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする

50

DNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203107のヒトタンパク質cDNA(DNA52598-1518)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図72(配列番号:124)のアミノ酸残基約22から約1184の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。 10

さらなる態様では、本発明は、試験DNA分子を、(a)図72(配列番号:124)に含まれるアミノ酸残基約22から約1184の配列を有するPRO1188ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に試験DNA分子を単離することにより製造された、単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明はPRO1188ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、それはN-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持って 20  
も持たなくてもよく、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図72(配列番号:124)のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約21まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a)図72(配列番号:124)の残基22から約1184のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1188ポリペプチドを提供する。 30

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1188ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図72(配列番号:124)の残基22から1184を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図72(配列番号:124)のアミノ酸残基22から約1184の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1188ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、(a)図72(配列番号:124)の22から1184のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするアミノ酸配列を含む単離されたPRO1188ポリペプチドに関する。 40

またさらなる態様では、本発明は、(i)試験DNA分子を、(a)図72(配列番号:124)のアミノ酸残基約22から約1184の配列を有するPRO1188ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培 50

養し、そして ( i i i ) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 P R O 1 1 8 8 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗 - P R O 1 1 8 8 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 P R O 1 1 8 8 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 P R O 1 1 8 8 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、P R O 2 8 1 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する 10

#### 【 0 1 0 4 】

#### 2 8 . P R O 1 1 3 3

ネトリン - 1 a と相同性を持ち、本出願において「P R O 1 1 3 3」と命名する新規なポリペプチドをコードする c D N A クローン ( D N A 5 3 9 1 3 - 1 4 9 0 ) が同定された。

一実施態様では、本発明は P R O 1 1 3 3 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、( a ) 図 7 4 (配列番号 : 1 2 9 ) のアミノ酸残基約 1 9 から約 4 3 8 の配列を有する P R O 1 1 3 3 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は ( b ) ( a ) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。 20

他の態様では、本発明は、図 7 3 (配列番号 : 1 2 8 ) の残基 3 2 0 から約 1 5 7 9 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含む P R O 1 1 3 3 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は ( a ) A T C C 寄託番号 2 0 3 1 6 2 のヒトタンパク質 c D N A ( D N A 5 3 9 1 3 - 1 4 9 0 ) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は ( b ) ( a ) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、A T C C 寄託番号 2 0 3 1 6 2 のヒトタンパク質 c D N A ( D N A 5 3 9 1 3 - 1 4 9 0 ) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A を含む。 30

またさらなる態様では、本発明は、( a ) 図 7 4 (配列番号 : 1 2 9 ) のアミノ酸残基約 1 9 から約 4 3 8 の配列と少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする D N A 、又は ( b ) ( a ) の D N A 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。 40

さらなる態様では、本発明は、試験 D N A 分子を、( a ) 図 7 4 (配列番号 : 1 2 9 ) に含まれるアミノ酸残基約 1 9 から約 4 3 8 の配列を有する P R O 1 1 3 3 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は ( b ) ( a ) の D N A 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、D N A 分子が ( a ) 又は ( b ) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合に試験 D N A 分子を単離することにより製造された、単離された核酸分子に関する。他の態様では、本発明は、( a ) 図 7 4 (配列番号 : 1 2 9 ) の残基 1 9 から約 4 3 8 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % 50

ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1133ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1133ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1133ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図74(配列番号:129)の残基19から438を含むアミノ酸配列を含んでいる。 10

また他の態様では、本発明は、図74(配列番号:129)のアミノ酸残基19から約438の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる単離されたPRO1133ポリペプチドに関する。

他の態様では、本発明は、図74(配列番号:129)のアミノ酸残基19から438の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1133ポリ 20

ペプチドに関する。またさらなる態様では、本発明は、図74(配列番号:129)のアミノ酸残基19から約438の配列、又はその抗-PRO1133抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1133ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1133断片は、天然PRO1133ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i)試験DNA分子を、(a)図74(配列番号:129)のアミノ酸残基約19から約438の配列を有するPRO1133ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペ 30

プチドを提供する。さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1133ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1133抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1133ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO1133ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。 40

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO281ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

## 【0105】

### 29. PRO784

本出願において「PRO784」と命名する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA53978-1443)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO784ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図76(配列番号:135)のアミノ酸残基約1 50



6 から約 228 の配列を有する PRO784 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 75 (配列番号：134) の残基 182 から約 820 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO784 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 209983 のヒトタンパク質 cDNA (DNA53978-1443) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 209983 のヒトタンパク質 cDNA (DNA53978-1443) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 76 (配列番号：135) のアミノ酸残基約 16 から約 228 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験 DNA 分子を、(a) 図 76 (配列番号：135) に含まれるアミノ酸残基約 16 から約 228 の配列を有する PRO784 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に試験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 50 ヌクレオチド、好ましくは 100 ヌクレオチドを有する、単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持って いるか持っていない PRO784 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 76 (配列番号：135) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 15 まで伸びると仮に同定されている。PRO784 アミノ酸配列 (図 76、配列番号：135) のアミノ酸位置約 68 からアミノ酸位置約 87 まで伸びる第一の膜貫通ドメインが仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 76 (配列番号：135) の残基 16 から約 228 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO784 ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO784 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO784 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 76 (配列番号：135) の残基 16 から 228 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

10

20

30

40

50

また他の態様では、本発明は、図 7 6 (配列番号：1 3 5) のアミノ酸残基 1 6 から約 2 2 8 の配列と少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる単離された P R O 7 8 4 ポリペプチドに関する。

他の態様では、本発明は、図 7 6 (配列番号：1 3 5) の残基 1 6 から 2 2 8 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含む単離された P R O 7 8 4 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 7 6 (配列番号：1 3 5) のアミノ酸残基 1 6 から約 2 2 8 の配列、又はその抗-P R O 7 8 4 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された P R O 7 8 4 ポリペプチドに関する。好ましくは、この P R O 7 8 4 断片は、天然 P R O 7 8 4 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、( i ) 試験 D N A 分子を、( a ) 図 7 6 (配列番号：1 3 5) のアミノ酸残基約 1 6 から約 2 2 8 の配列を有する P R O 7 8 4 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は ( b ) ( a ) の D N A 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験 D N A 分子が ( a ) 又は ( b ) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合は、( i i ) 試験 D N A 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして ( i i i ) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 P R O 7 8 4 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-P R O 7 8 4 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 P R O 7 8 4 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 P R O 7 8 4 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、P R O 7 8 4 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0 1 0 6】

#### 3 0 . P R O 7 8 3

本出願人は、新規なマルチスパン膜貫通ポリペプチドをコードする c D N A クローンを同定し、このポリペプチドを本出願において「P R O 7 8 3」と命名した。

一実施態様では、本発明は P R O 7 8 3 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸は図 7 9 (配列番号：1 3 8) のアミノ酸残基 1 から 4 8 9 を有する P R O 7 8 3 ポリペプチドをコードする D N A を含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに結合したままである。他の態様では、単離された核酸は、図 7 9 (配列番号：1 3 8) のアミノ酸 1 ~ X を有する P R O 7 8 3 ポリペプチド、但し、X は図 7 9 (配列番号：1 3 8) の 1 9 ~ 2 8 の任意のアミノ酸である、をコードする D N A を含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度、場合によっては高度な緊縮性条件下でそれに安定に結合したままである。単離された核酸配列は、P R O 7 8 3 をコードする核酸配列を含む 1 9 9 8 年 6 月 2 日に A T C C 2 0 9 9 2 1 として寄託された D N A 5 3 9 9 6 - 1 4 4 2 ベクターの c D N A 挿入物を含んでもよい。

他の実施態様は、本発明は単離された P R O 7 8 3 ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然配列 P R O 7 8 3 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、

10

20

30

40

50

図79 (配列番号: 138)の1から489の残基を含んでなるアミノ酸配列を含む。本発明のさらなる実施態様は、図79 (配列番号: 138)のアミノ酸1〜約Xを有するPRO783ポリペプチド、但し、Xは図79 (配列番号: 138)の19〜28の任意のアミノ酸である、に係わる。場合によっては、PRO783ポリペプチドは、1998年6月2日にATCC209921として寄託されたDNA53996-1442ベクターのcDNA挿入物にコードされるポリペプチドの発現により得られ又は得られうる。

他の実施態様では、本発明は図80 (配列番号: 139)の核酸配列を含み、ここにDNA45201と命名された、発現配列タグ(EST)を提供する。

他の実施態様では、本発明は図81 (配列番号: 140)の核酸配列を含み、ここにDNA14575と命名された、発現配列タグ(EST)を提供する。

10

### 【0107】

#### 31. PRO820

本出願において「PRO820」と命名する新規なポリペプチドをコードする免疫グロブリンγFcレセプターと配列同一性を有するcDNAクローン(DNA56041-1416)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO820ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図83(配列番号: 146)のアミノ酸残基約1又は16から約124の配列を有するPRO820ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。アミノ酸又は核酸を指すためにここで使用されているところの「又は」という用語は、ここに提供する二つの別の実施態様、すなわち1-24又は他の実施態様の16-124を指すことを意味している。

20

他の態様では、本発明は、図82(配列番号: 145)の残基約115または160から約486の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO820ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203021のヒトタンパク質cDNA(DNA56041-1416)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203021のヒトタンパク質cDNA(DNA56041-1416)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

30

またさらなる態様では、本発明は、(a)図83(配列番号: 146)のアミノ酸残基約1又は16から約124の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

40

さらなる態様では、本発明は、試験DNA分子を、(a)図83(配列番号: 146)に含まれるアミノ酸残基約1又は16から約124の配列を有するPRO820ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に試験DNA分子を単離することにより製造される単離された核酸分子に関する。

他の態様では、本発明は、(a)図83(配列番号: 146)の残基1又は16から約1

50

24のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO820ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO820ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図83(配列番号:146)の残基1又は16から124を含むアミノ酸配列を含んでいる。

また他の態様では、本発明は、図83(配列番号:146)のアミノ酸残基1又は16から約124の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる単離されたPRO820ポリペプチドに関する。 10

さらなる態様では、本発明は、図83(配列番号:146)の残基1又は16から124のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含む単離されたPRO820ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、(i)試験DNA分子を、(a)図83(配列番号:146)のアミノ酸残基約1又は16から約124の配列を有するPRO820ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 20

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO820ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO820抗体である。 30

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO820ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO820ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO281ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0108】

#### 32. PRO1080

本出願において「PRO1080」と命名する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA56047-1456)が同定された。PRO1080ポリペプチドはDnaJタンパク質と配列同一性を有する。 40

一実施態様では、本発明はPRO1080ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図85(配列番号:148)のアミノ酸残基約1又は23から約358の配列を有するPRO1080ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。アミノ酸又は核酸を指すためにここで使用されているところの「又は」という用語は、 50

ここに提供する二つの別の実施態様、すなわち 1-358 又は他の実施態様の 23-358 を指すことを意味している。

他の態様では、本発明は、図 84 (配列番号: 147) の残基 159 または 225 から約 1232 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO1080 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 209948 のヒトタンパク質 cDNA (DNA56047-1456) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 209948 のヒトタンパク質 cDNA (DNA56047-1456) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 85 (配列番号: 148) のアミノ酸残基約 1 又は 23 から約 358 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験 DNA 分子を、(a) 図 85 (配列番号: 148) に含まれるアミノ酸残基約 1 又は 23 から約 358 の配列を有する PRO1080 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に試験 DNA 分子を単離することにより製造される単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は PRO1080 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子を提供し、それは N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っても持たなくてもよい。シグナルペプチドは、図 85 (配列番号: 148) のアミノ酸位置 1 からアミノ酸位置約 22 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 85 (配列番号: 148) の残基 1 又は 16 から約 358 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1080 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1080 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 85 (配列番号: 148) の残基 1 又は 23 から 358 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

また他の態様では、本発明は、図 85 (配列番号: 148) のアミノ酸残基 1 又は 23 から約 358 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる単離された PRO1080 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 85 (配列番号: 148) の残基 1 又は 23 から 358 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含む単離された PRO1080 ポリペプチドに関する。

10

20

30

40

50

またさらなる態様では、本発明は、(i) 試験DNA分子を、(a) 図85(配列番号：148)のアミノ酸残基約1又は23から約358の配列を有するPRO1080ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii) 試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1080ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1080抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1080ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO1080ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO281ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

他の実施態様では、本発明は、図86(配列番号：149)の核酸配列を含み、DNA36527としてここに命名された発現配列タグ(EST)を提供する。

#### 【0109】

#### 33. PRO1079

本出願において「PRO1079」と命名する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA56050-1455)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1079ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図88(配列番号：151)のアミノ酸残基約30から約226の配列を有するPRO1079ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図87(配列番号：150)の残基270から約860の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1079ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a) ATCC寄託番号203011のヒトタンパク質cDNA(DNA56050-1455)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203011のヒトタンパク質cDNA(DNA56050-1455)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図88(配列番号：151)のアミノ酸残基約30から約226の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験DNA分子を、(a) 図88(配列番号：151)に含まれるアミノ酸残基約30から約226の配列を有するPRO1079ポリペプチドを

10

20

30

40

50

コードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に試験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも約50ヌクレオチド、好ましくは100ヌクレオチドを有する、単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明はPRO1079ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、それはN-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持って持たなくてもよい。シグナルペプチドは、図88(配列番号:151)のアミノ酸位置1からアミノ酸位置約29まで伸びると仮に同定されている。

10

他の態様では、本発明は、(a)図88(配列番号:151)の残基30から約226のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1079ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1079ポリペプチドを提供する。

20

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1079ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図88(配列番号:151)の残基30から226を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図88(配列番号:151)のアミノ酸残基30から約226の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる単離されたPRO1079ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図88(配列番号:151)の残基30から226のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含む単離されたPRO1079ポリペプチドに関する。

30

また他の態様では、本発明は、図88(配列番号:151)のアミノ酸残基30から約226の配列、又はその抗-PRO1079抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1079ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1079断片は、天然PRO1079ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i)試験DNA分子を、(a)図88(配列番号:151)のアミノ酸残基約30から約226の配列を有するPRO1079ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

40

【0110】

### 34. PRO793

本出願において「PRO793」と命名する新規なポリペプチドをコードするcDNA

50

クローン (DNA 56110-1437) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO793 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 90 (配列番号: 153) のアミノ酸残基約 1 から約 138 の配列を有する PRO793 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 89 (配列番号: 152) の残基 2 ヌクレオチド 77 から約 490 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO793 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203113 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 56110-1437) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 203113 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 56110-1437) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 90 (配列番号: 153) のアミノ酸残基約 1 から約 138 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験 DNA 分子を、(a) 図 90 (配列番号: 153) に含まれるアミノ酸残基約 1 から約 138 の配列を有する PRO793 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に試験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 10 ヌクレオチドを有する、単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、開始メチオニンを持っているか持っていない PRO793 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。PRO793 アミノ酸配列 (図 90、配列番号: 153) のアミノ酸位置約 12 からアミノ酸位置約 30、アミノ酸位置約 33 からアミノ酸位置約 52、アミノ酸位置約 69 からアミノ酸位置約 89、及びアミノ酸位置約 93 からアミノ酸位置約 109 まで伸びる膜貫通ドメインが仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 90 (配列番号: 153) の残基 1 から約 138 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO793 ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 89 (配列番号: 152) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。



他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO793ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO793ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図90(配列番号：153)の残基1から138を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図90(配列番号：153)のアミノ酸残基1から約138の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる単離されたPRO793ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図90(配列番号：153)の残基1から138のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含む単離されたPRO793ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図90(配列番号：153)のアミノ酸残基1から約138の配列、又はその抗-PRO793抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO793ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO793断片は、天然PRO793ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i)試験DNA分子を、(a)図90(配列番号：153)のアミノ酸残基約1から約138の配列を有するPRO793ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮条件下でハイブリッド形成させ、試験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

他の実施態様では、本発明は 図91(配列番号：154)の核酸配列を含んでなり、ここにDNA50177と命名される、発現配列タグ(EST)を提供する。

【0111】

### 35. PRO1016

本出願において「PRO1016」と命名する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA56113-1378)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1016ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図93(配列番号：156)のアミノ酸残基約1または19から約378の配列を有するPRO1016ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。アミノ酸又は核酸を指すためにここで使用されているところの「又は」という用語は、ここに提供する二つの別の実施態様、すなわち1-378又は他の実施態様の19-378を指すことを意味している。

他の態様では、本発明は、図92(配列番号：155)の残基約168または222から約1301の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1016ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203049のヒトタンパク質cDNA(DNA56113-1378)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする

10

20

30

40

50

DNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203049のヒトタンパク質cDNA(DNA56113-1378)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図93(配列番号:156)のアミノ酸残基約1または19から約378の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。 10

さらなる態様では、本発明は、試験DNA分子を、(a)図93(配列番号:156)に含まれるアミノ酸残基約1または19から約378の配列を有するPRO1016ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に試験DNA分子を単離することにより製造された、単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1016ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図93(配列番号:156)のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約18まで伸びると仮に同定されている。PRO1016アミノ酸配列(図93、配列番号:156)のアミノ酸位置約332からアミノ酸位置約352まで伸びる膜貫通ドメインが仮に同定されている。 20

他の態様では、本発明は、(a)図93(配列番号:156)の残基1または19から約378のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。 30

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1016ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1016ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図93(配列番号:156)の残基1または19から378を含むアミノ酸配列を含んでいる。

また他の態様では、本発明は、図93(配列番号:156)のアミノ酸残基1または19から約378の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる単離されたPRO1016ポリペプチドに関する。 40

さらなる態様では、本発明は、図93(配列番号:156)の残基1または19から378のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含む単離されたPRO1016ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、(i)試験DNA分子を、(a)図93(配列番号:156)のアミノ酸残基約1または19から約378の配列を有するPRO1016ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮条件下でハイブリッド形成させ、試験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは 50

少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1016ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1016抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1016ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO1016ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO189ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0112】

##### 36. PRO1013

本出願人は、P120と配列同一性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローンを同定し、本出願においてこのポリペプチドを「PRO1013」と命名した。

一実施態様では、本発明はPRO1013ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸は、図95(配列番号：158)のアミノ酸残基1から409を有するPRO1013ポリペプチドをコードするDNAを含んでなり、又はそのコード化核酸配列に相補的であり、そして少なくとも中程度の、場合によっては高度に緊縮性の条件下で安定して結合したままである。単離された核酸配列は、PRO1013をコードするヌクレオチド配列を含むATCC56410-1414として1998年6月2日に寄託されたベクターのcDNA挿入断片を含んでもよい。

他の実施態様では、本発明は単離されたPRO1013ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然配列PRO1013ポリペプチドを提供し、一実施態様では、図95(配列番号：158)の残基1から409を含むアミノ酸配列を含む。場合によっては、PRO1013ポリペプチドはDNA56410-1414としてATCCに1998年6月2日に寄託されたベクターのcDNA挿入断片によってコードされるポリペプチドの発現によって得られ、又は得られうる。

#### 【0113】

##### 37. PRO937

本出願人は、グリピカンファミリータンパク質に相同性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローンを同定し、本出願においてこのポリペプチドを「PRO937」と命名した。

一実施態様では、本発明はPRO937ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸は、図97(配列番号：160)のアミノ酸残基1から556を有するPRO937ポリペプチドをコードするDNAを含んでなり、又はそのコード化核酸配列に相補的であり、そして少なくとも中程度の、場合によっては高度に緊縮性の条件下で安定して結合したままである。他の態様では、単離された核酸は図97(配列番号：160)のアミノ酸残基約23から556を有するPRO937ポリペプチドをコードするDNAを含んでなり、又はそのコード化核酸配列に相補的であり、そして少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下で安定して結合したままである。単離された核酸配列は、PRO937をコードするヌクレオチド配列を含むATCC209902として1998年5月27日に寄託されたDNA56436-1448ベクターのcDNA挿入断片を含んでもよい。

他の実施態様では、本発明は単離されたPRO937ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然配列PRO937ポリペプチドを提供し、一実施態様では、図97(配列番号：160)の残基1から556を含むアミノ酸配列を含む。本発明のさらな

る実施様態は図97(配列番号:160)のアミノ酸約23から556を含んでなるPRO937ポリペプチドに関する。場合によっては、PRO937ポリペプチドはATCC209902として1998年5月27日に寄託されたDNA56436-1448ベクターのcDNA挿入断片によってコードされるポリペプチドの発現によって得られ、又は得られうる。

#### 【0114】

#### 38. PRO842

本出願で「PRO842」と命名された新規な分泌ポリペプチドをコード化するcDNAクローン(DNA56855-1447)が同定された。

一実施様態では、本発明はPRO842ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供する。 10

一様態では、単離された核酸は、(a)図99(配列番号:165)のアミノ酸残基約23から約119の配列を有するPRO842ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図98(配列番号:164)の残基約219から約509の核酸の相補鎖に対してハイブリッド形成するDNAを含むPRO842ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。 20

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203004のヒトタンパク質cDNA(DNA56855-1447)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203004のヒトタンパク質cDNA(DNA56855-1447)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図99(配列番号:165)のアミノ酸残基約23から約119の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。 30

さらなる態様では、本発明は、試験DNA分子を、(a)図99(配列番号:165)のアミノ酸残基約23から約119の配列を有するPRO842ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に試験DNA分子を単離することにより製造される、少なくとも約50ヌクレオチド、好ましくは少なくとも約100ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。 40

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO842ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子、およびその可溶性、すなわち欠失又は不活性化された膜貫通ドメイン変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図99(配列番号:165)のアミノ酸位置1からアミノ酸位置約22まで伸びると仮に同定されている。

他の様態では、本発明は、(a)図99(配列番号:165)の残基23から約119のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少 50

なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO842 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記で定義された単離された核酸配列の任意のものにコードされる単離された PRO842 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO842 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 99 (配列番号: 165) の残基 23 から 119 を含むアミノ酸配列を含んでいる。 10

他の態様では、本発明は、図 99 (配列番号: 165) のアミノ酸残基 23 から約 119 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO842 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 99 (配列番号: 165) の残基 23 から 119 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO842 20

またさらなる態様では、本発明は、図 99 (配列番号: 165) のアミノ酸残基 23 から約 119 の配列、又はその抗-PRO842 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO842 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO842 断片は、天然 PRO842 ポリペプチドの定性的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 試験 DNA 分子を、(a) 図 99 (配列番号: 165) のアミノ酸残基約 23 から約 119 の配列を有する PRO842 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(ii) 試験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (iii) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 30

#### 【0115】

#### 39. PRO839

本出願で「PRO839」と命名された新規なポリペプチドをコード化する cDNA クローン (DNA 56859-1445) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO839 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。 40

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 101 (配列番号: 167) のアミノ酸残基約 24 から約 87 の配列を有する PRO839 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 100 (配列番号: 166) 残基約 71 から約 262 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO839 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203019 のヒトタンパク質 c 50

DNA (DNA 56859-1445) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 203019 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 56859-1445) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 101 (配列番号: 167) のアミノ酸残基約 24 から約 87 の配列に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、試験 DNA 分子を、(a) 図 101 (配列番号: 167) のアミノ酸残基約 24 から約 87 の配列を有する PRO839 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合には、試験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも 50 ヌクレオチド、好ましくは少なくとも 100 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO839 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、およびその可溶性、すなわち欠失又は不活性化された膜貫通ドメイン変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 101 (配列番号: 167) の配列のアミノ酸位置 1 からアミノ酸位置約 23 まで伸びると仮に同定されている。

他の様態では、本発明は、(a) 図 101 (配列番号: 167) の残基 24 から約 87 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO839 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記で定義した任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO839 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO839 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 101 (配列番号: 167) の残基 24 から 87 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 101 (配列番号: 167) のアミノ酸残基 24 から約 87 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO839 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 101 (配列番号: 167) の残基 24 から 87 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO839 ポリペプチドに関する。

10

20

30

40

50

またさらなる態様では、本発明は、図101(配列番号：167)のアミノ酸残基24から約87の配列、又は抗-PRO839抗体に結合するのに十分なその断片を含んでなる、単離されたPRO839ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO839断片は、天然PRO839ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i)試験DNA分子を、(a)図101(配列番号：167)のアミノ酸残基約24から約87の配列を有するPRO839ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、試験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)試験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

10

#### 【0116】

#### 40. PRO1180

本出願人は、本出願において「PRO1180」と命名された、新規なポリペプチドをコードする、メチルトランスフェラーゼ酵素をコードする核酸と相同性を有するcDNAクローン(DNA56860-1510)を同定した。

一実施態様では、本発明はPRO1180ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

20

一態様では、単離された核酸は、(a)図103(配列番号：169)のアミノ酸残基約1又は約24から約277の配列を有するPRO1180ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図102(配列番号：168)のヌクレオチド78又は約147から約908の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1180ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

30

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号209952のヒトタンパク質cDNA(DNA56860-1510)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号209952のヒトタンパク質cDNA(DNA56860-1510)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、図103(配列番号：169)のアミノ酸残基1又は約24から約277の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。

40

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1180ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図103(配列番号：169)の配列のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約23まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、図103(配列番号：169)の残基1又は約24から約277に含まれるアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約80%ポジティブ、好ましく

50

は少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1180 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 スクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 スクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 スクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 スクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1180 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1180 ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図 103 (配列番号: 169) の残基 1 又は約 24 から約 277 を含むアミノ酸配列を含んでいる。 10

他の態様では、本発明は、図 103 (配列番号: 169) のアミノ酸残基 1 又は約 24 から約 277 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1180 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 103 (配列番号: 169) の残基 1 又は約 24 から約 277 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1180 ポリペプチドに関する。 20

さらに他の態様では、本発明は、図 103 (配列番号: 169) のアミノ酸残基 1 又は約 24 から約 277 の配列、又は抗-PRO1180 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1180 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1180 断片は、天然 PRO1180 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

他の態様では、本発明は、抗体が産生されうるエピトープを提供するのに十分に長い PRO1180 ポリペプチドの断片に関する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1180 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1180 抗体である。 30

さらなる実施態様では、本発明は天然 PRO1180 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストを同定するためのスクリーニング方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1180 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0117】

#### 41. PRO1134

本出願において「PRO1134」と命名された、新規な分泌ポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 56865-1491) が同定された。 40

一実施態様では、本発明は PRO1134 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 105 (配列番号: 171) のアミノ酸残基 1 又は約 24 から約 371 の配列を有する PRO1134 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 104 (配列番号: 170) のヌクレオチド約 153 又は約 222 から約 1265 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO113 50



4 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203022 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 56865-1491) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203022 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 56865-1491) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

10

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 105 (配列番号: 171) のアミノ酸残基 1 又は約 24 から約 371 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験 DNA 分子を、(a) 図 105 (配列番号: 171) のアミノ酸残基 1 又は約 24 から約 371 の配列を有する PRO1134 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 10 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

20

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1134 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 105 (配列番号: 171) の配列のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 23 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 105 (配列番号: 171) の残基 1 又は約 24 から約 371 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

30

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1134 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 104 (配列番号: 170) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1134 ポリペプチドを提供する。

40

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1134 ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図 105 (配列番号: 171) の残基 1 又は約 24 から約 371 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 105 (配列番号: 171) のアミノ酸残基 1 又は約 24 から 371 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1134 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 105 (配列番号: 171) の残基 1 又は約 24 から約 371 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少な

50

くとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1134 ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図 105 (配列番号: 171) のアミノ酸残基 1 又は約 24 から約 371 の配列、又はその抗-PRO1134 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1134 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1134 断片は、天然 PRO1134 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 105 (配列番号: 171) のアミノ酸残基約 1 又は約 24 から約 371 の配列を有する PRO1134 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(ii) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (iii) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 10

他の実施態様では、本発明は、配列番号: 172 のヌクレオチド配列を含むここに DNA 52353 と命名された発現配列タグ (EST) を提供する (図 106 を参照)。

他の実施態様では、本発明は、配列番号: 173 のヌクレオチド配列を含むここに DNA 55725 と命名された発現配列タグ (EST) を提供する (図 107 を参照)。 20

#### 【0118】

#### 42. PRO830

本出願において「PRO830」と命名された、新規な分泌ポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 56866-1342) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO830 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 109 (配列番号: 175) のアミノ酸残基約 1 又は約 34 から約 87 の配列を有する PRO830 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。 30

他の態様では、本発明は、図 108 (配列番号: 174) のヌクレオチド約 154 又は約 253 から約 414 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO830 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203023 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 56866-1342) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203023 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 56866-1342) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。 40

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 109 (配列番号: 175) のアミノ酸残基 1 又は約 34 から約 87 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験 DNA 分子を、(a) 図 109 (配列番号: 175) 50

のアミノ酸残基 1 又は約 34 から約 87 の配列を有する PRO830 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 10 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO830 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 109 (配列番号：175) の配列のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 33 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 109 (配列番号：175) の残基 1 又は約 34 から約 87 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO830 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 108 (配列番号：174) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO830 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO830 ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図 109 (配列番号：175) の残基 1 又は約 34 から約 87 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 109 (配列番号：175) のアミノ酸残基 1 又は約 34 から 87 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO830 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 109 (配列番号：175) の残基 1 又は約 34 から約 87 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO830 ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図 109 (配列番号：175) のアミノ酸残基 1 又は約 34 から約 87 の配列、又はその抗-PRO830 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO830 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO830 断片は、天然 PRO830 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 109 (配列番号：175) のアミノ酸残基約 1 又は約 34 から約 87 の配列を有する PRO830 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合は、(i i) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

10

20

30

40

50

## 【0119】

## 43. PRO1115

本出願において「PRO1115」と命名された、新規な膜貫通ポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA56868-1478)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1115ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図111(配列番号:177)のアミノ酸残基約21から約445の配列を有するPRO1115ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。 10

他の態様では、本発明は、図110(配列番号:176)の残基約249から約1523の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1115ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203024のヒトタンパク質cDNA(DNA56868-1478)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203024のヒトタンパク質cDNA(DNA56868-1478)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。 20

またさらなる態様では、本発明は、(a)図111(配列番号:177)のアミノ酸残基約21から約445の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a)図111(配列番号:177)のアミノ酸残基約21から約445の配列を有するPRO1115ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも約50ヌクレオチド、好ましくは少なくとも約100ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。 30

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っておらず、一又は複数のその膜貫通ドメインが欠失あるいは不活化されている、PRO1115ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図111(配列番号:177)のアミノ酸位置1からアミノ酸位置20まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、PRO115アミノ酸配列のアミノ酸位置約35-54、75-97、126-146、185-204、333-350及び352-371から伸びると仮に同定されている(図111, 配列番号:177)。 40

他の態様では、本発明は、(a)図111(配列番号:177)の残基約21から約445に含まれるアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO111 50

5 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1115ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1115ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図111(配列番号：177)の残基約21から約445を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図111(配列番号：177)のアミノ酸残基21から約445の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1115ポリペプチドに関する。 10

さらなる態様では、本発明は、図111(配列番号：177)の残基約21から約445のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1115ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図111(配列番号：177)のアミノ酸残基21から約445の配列、又はその抗-PRO1115抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1115ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1115断片は、天然PRO1115ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。 20

またさらなる態様では、本発明は、(i)被験DNA分子を、(a)図111(配列番号：177)のアミノ酸残基約21から約445の配列を有するPRO1115ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 30

#### 【0120】

#### 44. PRO1277

本出願において「PRO1277」と命名された、Coch-5B2と相同性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA56869-1545)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1277ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図113(配列番号：179)のアミノ酸残基約27から約678の配列を有するPRO1277ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。 40

他の態様では、本発明は、図112(配列番号：178)の残基約266から約2221の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1277ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203161のヒトタンパク質cDNA(DNA56869-1545)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配 50

列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は A T C C 寄託番号 2 0 3 1 6 1 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 5 6 8 6 9 - 1 5 4 5) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 1 1 3 (配列番号: 1 7 9) のアミノ酸残基約 2 7 から約 6 7 8 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験 DNA 分子を、(a) 図 1 1 3 (配列番号: 1 7 9) のアミノ酸残基約 2 7 から約 6 7 8 の配列を有する PRO 1 2 7 7 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 50 ヌクレオチド、好ましくは少なくとも約 100 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO 1 2 7 7 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 1 1 3 (配列番号: 1 7 9) のアミノ酸位置 1 からアミノ酸位置約 2 6 まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、PRO 1 2 7 7 アミノ酸配列のアミノ酸位置約 1 8 1 からアミノ酸位置約 2 0 0 (図 1 1 3、配列番号: 1 7 9) まで伸びるものとして仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 1 1 3 (配列番号: 1 7 9) の残基 2 7 から約 6 7 8 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO 1 2 7 7 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO 1 2 7 7 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO 1 2 7 7 ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図 1 1 3 (配列番号: 1 7 9) の残基 2 7 から 6 7 8 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 1 1 3 (配列番号: 1 7 9) のアミノ酸残基 2 7 から約 6 7 8 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO 1 2 7 7 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 1 1 3 (配列番号: 1 7 9) の残基 2 7 から 6 7 8 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO 1 2 7 7 ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図 1 1 3 (配列番号: 1 7 9) のアミノ酸残基 2 7 から約

678の配列、又はその抗-PRO1277抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1277ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1277断片は、天然PRO1277ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i)被験DNA分子を、(a)図113(配列番号：179)のアミノ酸残基約27から約678の配列を有するPRO1277ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 10

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1277ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1277抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1277ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO1277ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1277ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。 20

#### 【0121】

#### 45. PRO1135

本出願人は、 $\alpha$ 1, 2-マンノシダーゼと相同性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローンを同定し、該ポリペプチドを本出願において「PRO1135」と命名した。

一実施態様では、本発明はPRO1135ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸は、図115(配列番号：181)のアミノ酸残基1から541を有するPRO1135ポリペプチドをコードするDNAを含んでなり、又はそのコード化核酸配列に相補的であり、そして少なくとも中程度で、場合によっては高い緊縮性条件下で安定して結合したままである。他の態様では、単離された核酸は図115(配列番号：181)のアミノ酸残基約22から541を有するPRO1135ポリペプチドをコードするDNAを含んでなり、又はそのコード化核酸配列に相補的であり、そして少なくとも中程度で、場合によっては高い緊縮性条件下で安定して結合したままである。単離された核酸配列は、PRO1135をコードするヌクレオチド配列を含むATCC209925として1998年6月2日に寄託されたDNA56870-1492ベクターのcDNA挿入断片を含んでもよい。 30

さらなる実施態様では、本発明は単離されたPRO1135ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然の配列PRO1135ポリペプチドを提供し、一実施態様では、図115(配列番号：181)の残基1から541を有するアミノ酸配列を含む。本発明の別の実施態様では、図115(配列番号：181)のアミノ酸約22から541を有するPRO1135ポリペプチドに関する。任意的には、PRO1135ポリペプチドはATCC209925として1998年6月2日に寄託されたDNA56870-1492ベクターのcDNA挿入断片によってコードされるポリペプチドの発現によって得られ、又は得られうる。 40

#### 【0122】

#### 46. PRO1114

本出願において「PRO1114インターフェロンレセプター」と命名された、新規なインターフェロンレセプターポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA57033-1403)が同定された。 50

一実施態様では、本発明は P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 1 1 7 (配列番号：1 8 3) のアミノ酸残基約 1 又は約 3 0 から約 3 1 1 の配列を有する P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 1 1 6 (配列番号：1 8 2) のヌクレオチド約 2 5 0 又は約 3 3 7 から約 1 1 8 2 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含む P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) A T C C 寄託番号 2 0 9 9 0 5 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 5 7 0 3 3 - 1 4 0 3) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は A T C C 寄託番号 2 0 9 9 0 5 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 5 7 0 3 3 - 1 4 0 3) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 1 1 7 (配列番号：1 8 3) のアミノ酸残基 1 又は約 3 0 から約 3 1 1 の配列と少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする D N A、又は (b) (a) の D N A の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験 D N A 分子を、(a) 図 1 1 7 (配列番号：1 8 3) のアミノ酸残基 1 又は約 3 0 から約 3 1 1 の配列を有する P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、D N A 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合に被験 D N A 分子を単離することにより製造された、少なくとも 1 0 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドをコードする D N A を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 1 1 7 (配列番号：1 8 3) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 2 9 まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターアミノ酸配列のアミノ酸位置約 2 3 0 からアミノ酸位置約 2 5 5 (図 1 1 7、配列番号：1 8 3) まで伸びるものとして仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 1 1 7 (配列番号：1 8 3) の残基 1 又は約 3 0 から約 3 1 1 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする D N A、又は (b) (a) の D N A の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 2 0 から約 8 0 ヌクレオチド長、好ましくは約 2 0 から約 6 0 ヌクレオチド長、より好ましくは約 2 0 から約 5 0 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 2 0 から約 4 0

10

20

30

40

50



ヌクレオチド長であり、図 1 1 6 (配列番号：1 8 2) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図 1 1 7 (配列番号：1 8 3) の残基 1 又は約 3 0 から約 3 1 1 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 1 1 7 (配列番号：1 8 3) のアミノ酸残基 1 又は約 3 0 から 3 1 1 の配列に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 1 1 7 (配列番号：1 8 3) の残基 1 又は約 3 0 から約 3 1 1 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図 1 1 7 (配列番号：1 8 3) のアミノ酸残基 1 又は約 3 0 から約 3 1 1 の配列、又はその抗-P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプター抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドに関する。好ましくは、この P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプター断片は、天然 P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、( i ) 被験 DNA 分子を、( a ) 図 1 1 7 (配列番号：1 8 3) のアミノ酸残基約 1 又は約 3 0 から約 3 1 1 の配列を有する P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドをコードする DNA 分子、又は ( b ) ( a ) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が ( a ) 又は ( b ) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合は、( i i ) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして ( i i i ) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプター抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、P R O 1 1 1 4 インターフェロンレセプターポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

他の実施態様では、本発明は、配列番号：1 8 4 のヌクレオチド配列を含むここに D N A 4 8 4 6 6 と命名された発現配列タグ ( E S T ) を提供する (図 1 1 8 を参照)。

#### 【 0 1 2 3 】

#### 4 7 . P R O 8 2 8

本出願人は、本出願において「P R O 8 2 8」と命名された、グルタチオンペルオキシダーゼと相同性を有する新規なポリペプチドをコードする c D N A クローンを同定された。

10

20

30

40

50

一実施態様では、本発明はPRO828ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸は、図120(配列番号：189)のアミノ酸残基1から187を有するPRO828ポリペプチドをコードするDNAを含んでなり、又はそのコード化核酸配列に相補的であり、そして少なくとも中程度で、場合によっては高い緊縮性条件下で安定して結合したままである。他の態様では、単離された核酸は図120(配列番号：189)のアミノ酸残基約22から187を有するPRO828ポリペプチドをコードするDNAを含んでなり、又はそのコード化核酸配列に相補的であり、そして少なくとも中程度で、場合によっては高い緊縮性条件下で安定して結合したままである。単離された核酸配列は、PRO828をコードするヌクレオチド配列を含むATCC209903として1998年5月27日に寄託されたDNA57037-1444ベクターのcDNA挿入断片を含んでもよい。

さらなる実施態様では、本発明は単離されたPRO828ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然の配列PRO828ポリペプチドを提供し、一実施態様では、図120(配列番号：189)の残基1から187を有するアミノ酸配列を含む。本発明の別の実施態様では、図120(配列番号：189)のアミノ酸約22から187を有するPRO828ポリペプチドに関する。任意的には、PRO828ポリペプチドはATCC209903として1998年5月27日に寄託されたDNA57037-1444ベクターのcDNA挿入断片によってコードされるポリペプチドの発現によって得られ、又は得られうる。

#### 【0124】

#### 48. PRO1009

本出願において「PRO1009」と命名された、新規なポリペプチドをコードする長鎖アシル-CoA合成酵素相同体、長鎖アシル-CoA合成酵素及び長鎖アシル-CoA合成酵素リガーゼと配列同一性を有するcDNAクローン(DNA57129-1413)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1009ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図122(配列番号：194)のアミノ酸残基約1又は約23から約615の配列を有するPRO1009ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。アミノ酸又は核酸を指すためにここで使われる「又は」という語句は、ここで提供される2つの別の二者択一の実施態様を意味し、すなわち1-615または23-615を意味する。

他の態様では、本発明は、図121(配列番号：193)の残基約41又は約107から約1885の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1009ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号209977のヒトタンパク質cDNA(DNA57129-1413)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号209977のヒトタンパク質cDNA(DNA57129-1413)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図122(配列番号：194)のアミノ酸残基約1又は約23から約615の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好

ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験 DNA 分子を、(a) 図 122 (配列番号: 194) のアミノ酸残基 1 又は約 23 から約 615 の配列を有する PRO1009 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された、単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持って 10  
いるか持っていない PRO1009 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 122 (配列番号: 194) のアミノ酸位置 1 からアミノ酸位置約 22 まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、PRO1009 アミノ酸配列のアミノ酸位置約 140-161、213-229 及び 312-334 (図 122、配列番号: 194) から伸びるものとして仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 122 (配列番号: 194) の残基 1 又は 23 から約 615 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、 20  
最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1009 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1009 ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図 122 (配列番号: 194) の残基 1 又は約 23 から約 615 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 122 (配列番号: 194) のアミノ酸残基 1 又は 23 から 615 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1009 ポリペプチドに関する。 30

さらなる態様では、本発明は、図 122 (配列番号: 194) の残基 1 又は 23 から約 615 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1009 ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図 122 (配列番号: 194) のアミノ酸残基 1 又は 23 から約 615 の配列、又はその抗-PRO1009 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1009 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1009 断片は、天然 PRO1009 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。 40

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 122 (配列番号: 194) のアミノ酸残基約 1 又は約 23 から約 615 の配列を有する PRO1009 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(ii) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (iii) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 50

さらに他の実施態様では、本発明は天然 P R O 1 0 0 9 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-P R O 1 0 0 9 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 P R O 1 0 0 9 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 P R O 1 0 0 9 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、P R O 1 0 0 9 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

他の実施態様では、本発明は、図 1 2 3 (配列番号：1 9 5) のヌクレオチド配列を含むここに D N A 5 0 8 5 3 と命名された発現配列タグ (E S T) を提供する。 10

#### 【0 1 2 5】

##### 4 9. P R O 1 0 0 7

本出願人は、M A G P I A P と配列同一性を有する新規なポリペプチドをコードする c D N A クローンと同定し、該ポリペプチドを本出願において「P R O 1 0 0 7」と命名した。

一実施態様では、本発明は P R O 1 0 0 7 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸は、図 1 2 5 (配列番号：1 9 7) のアミノ酸残基 1 から 3 4 6 を有する P R O 1 0 0 7 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなり、又はそのコード化核酸配列に相補的であり、そして少なくとも中 20  
程度で、場合によっては高い緊縮性条件下で安定して結合したままである。単離された核酸配列は、P R O 1 0 0 7 をコードするヌクレオチド配列を含む D N A 5 7 6 9 0 - 1 3 7 4 として A T C C に 1 9 9 8 年 6 月 9 日に寄託されたベクターの c D N A 挿入断片を含んでもよい。

他の実施態様では、本発明は単離された P R O 1 0 0 7 ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然の配列 P R O 1 0 0 7 ポリペプチドを提供し、一実施態様では、図 1 2 5 (配列番号：1 9 7) の残基 1 から 3 4 6 を有するアミノ酸配列を含む。本発明の別の実施態様では、P R O 1 0 0 7 ポリペプチドの単離された細胞外ドメインに関する。 30  
任意的には、P R O 1 0 0 7 ポリペプチドは D N A 5 7 6 9 0 - 1 3 7 4 として A T C C に 1 9 9 8 年 6 月 9 日に寄託されたベクターの c D N A 挿入断片によってコードされるポリペプチドの発現によって得られ、又は得られうる。

#### 【0 1 2 6】

##### 5 0. P R O 1 0 5 6

本出願において「P R O 1 0 5 6」と命名された、新規なポリペプチドをコードする塩素イオンチャンネルタンパク質をコードする核酸と相同性を有する c D N A クローン (D N A 5 7 6 9 3 - 1 4 2 4) が同定された。

一実施態様では、本発明は P R O 1 0 5 6 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 1 2 7 (配列番号：1 9 9) のアミノ酸残基約 1 又は約 1 9 から約 1 2 0 の配列を有する P R O 1 0 5 6 ポリペプチドをコードする D N A 40  
分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 1 2 6 (配列番号：1 9 8) のヌクレオチド約 5 6 又は約 1 1 0 から約 4 1 5 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含む P R O 1 0 5 6 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) A T C C 寄託番号 2 0 3 0 0 8 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 5 7 6 9 3 - 1 4 2 4) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする 50

DNA分子、又は(b)(a)の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203008のヒトタンパク質cDNA(DNA57693-1424)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図127(配列番号:199)のアミノ酸残基1又は約19から約120の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。 10

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a)図127(配列番号:199)のアミノ酸残基1又は約19から約120の配列を有するPRO1056ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも10ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1056ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図127(配列番号:199)のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約18まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、PRO1056アミノ酸配列のアミノ酸位置約39からアミノ酸位置約58(図127、配列番号:199)まで伸びるものとして仮に同定されている。 20

他の態様では、本発明は、(a)図127(配列番号:199)の残基1又は約19から約120に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。 30

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1056ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長であり、図126(配列番号:198)に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1056ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1056ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図127(配列番号:199)の残基1又は約19から約120を含むアミノ酸配列を含んでいる。 40

他の態様では、本発明は、図127(配列番号:199)のアミノ酸残基1又は約19から約120の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1056ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図127(配列番号:199)の残基1又は約19から約120のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好まし 50

くは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1056 ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図 127 (配列番号: 199) のアミノ酸残基 1 又は約 19 から約 120 の配列、又はその抗-PRO1056 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1056 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1056 断片は、天然 PRO1056 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 127 (配列番号: 199) のアミノ酸残基約 1 又は約 19 から約 120 の配列を有する PRO1056 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(ii) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (iii) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 10

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1056 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1056 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1056 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 PRO1056 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。 20

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1056 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0127】

##### 51. PRO826

本出願において「PRO826」と命名された、新規な分泌ポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 57694-1341) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO826 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。 30

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 129 (配列番号: 201) のアミノ酸残基約 1 又は約 23 から約 99 の配列を有する PRO826 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 128 (配列番号: 200) のヌクレオチド約 13 又は約 79 から約 309 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO826 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。 40

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203017 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 57694-1341) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203017 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 57694-1341) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 129 (配列番号: 201) のアミノ酸残基 1 又は約 23 から約 99 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも 50

も約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験 DNA 分子を、(a) 図 129 (配列番号: 201) のアミノ酸残基 1 又は約 23 から約 99 の配列を有する PRO826 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも 10 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

10

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO826 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 129 (配列番号: 201) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 22 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 129 (配列番号: 201) の残基 1 又は約 23 から約 99 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

20

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO826 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 128 (配列番号: 200) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO826 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO826 ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図 129 (配列番号: 201) の残基 1 又は約 23 から約 99 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

30

他の態様では、本発明は、図 129 (配列番号: 201) のアミノ酸残基 1 又は約 23 から約 99 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO826 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 129 (配列番号: 201) の残基 1 又は約 23 から約 99 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO826 ポリペプチドに関する。

40

また他の態様では、本発明は、図 129 (配列番号: 201) のアミノ酸残基 1 又は約 23 から約 99 の配列、又はその抗-PRO826 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO826 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO826 断片は、天然 PRO826 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 129 (配列番号: 201) のアミノ酸残基約 1 又は約 23 から約 99 の配列を有する PRO826 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少

50

なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合は、( i i ) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして ( i i i ) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

#### 【 0 1 2 8 】

#### 5 2 . P R O 8 1 9

出願人は、本出願において「 P R O 8 1 9 」と命名された、新規な分泌ポリペプチドをコードする c D N A クローン ( D N A 5 7 6 9 5 - 1 3 4 0 ) を同定した。

一実施態様では、本発明は P R O 8 1 9 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、( a ) 図 1 3 1 (配列番号： 2 0 3 ) のアミノ酸残基約 1 又は約 2 5 から約 5 2 の配列を有する P R O 8 1 9 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は ( b ) ( a ) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 1 3 0 (配列番号： 2 0 2 ) のヌクレオチド約 4 6 又は約 1 1 8 から約 2 0 1 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含む P R O 8 1 9 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は ( a ) A T C C 寄託番号 2 0 3 0 0 6 のヒトタンパク質 c D N A ( D N A 5 7 6 9 5 - 1 3 4 0 ) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は ( b ) ( a ) の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は A T C C 寄託番号 2 0 3 0 0 6 のヒトタンパク質 c D N A ( D N A 5 7 6 9 5 - 1 3 4 0 ) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、( a ) 図 1 3 1 (配列番号： 2 0 3 ) のアミノ酸残基 1 又は約 2 5 から約 5 2 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする D N A 、又は ( b ) ( a ) の D N A の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験 D N A 分子を、( a ) 図 1 3 1 (配列番号： 2 0 3 ) のアミノ酸残基 1 又は約 2 5 から約 5 2 の配列を有する P R O 8 1 9 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は ( b ) ( a ) の D N A 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、D N A 分子が ( a ) 又は ( b ) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に被験 D N A 分子を単離することにより製造された、少なくとも 10 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない P R O 8 1 9 ポリペプチドをコードする D N A を含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 1 3 1 (配列番号： 2 0 3 ) の配列のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 2 4 まですら伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、( a ) 図 1 3 1 (配列番号： 2 0 3 ) の残基 1 又は約 2 5 から約 5 2 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする D N

10

20

30

40

50



A, 又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO819 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 スクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 スクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 スクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 スクレオチド長であり、図 130 (配列番号: 202) に示すスクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO819 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO819 ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図 131 (配列番号: 203) の残基 1 又は約 25 から約 52 を含むアミノ酸配列を含んでいる。 10

他の態様では、本発明は、図 131 (配列番号: 203) のアミノ酸残基 1 又は約 25 から約 52 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO819 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 131 (配列番号: 203) の残基 1 又は約 25 から約 52 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO819 ポリペプチドに関する。 20

さらに他の態様では、本発明は、図 131 (配列番号: 203) のアミノ酸残基 1 又は約 25 から約 52 の配列、又は抗-PRO819 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO819 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO819 断片は、天然 PRO819 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 131 (配列番号: 203) のアミノ酸残基約 1 又は約 25 から約 52 の配列を有する PRO819 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合は、(i i) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 30

#### 【0129】

#### 53. PRO1006

本出願において「PRO1006」と命名された、新規なポリペプチドをコードするチロシンタンパク質キナーゼであると信じられるヴィルッド (v i r u d) タンパク質と配列同一性を有する cDNA クローン (DNA 57699-1412) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1006 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。 40

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 133 (配列番号: 205) のアミノ酸残基約 1 又は約 24 から約 392 の配列を有する PRO1006 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。ここで使われる「又は」という語句は、アミノ酸又は核酸を意味し、例えば、1-392、又は他の実施態様では 24-392 のように、ここで提供される 2 つの別の代替できる実施態様を意味する。

他の態様では、本発明は、図 132 (配列番号: 204) の残基約 28 又は約 97 から約 50

1203の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1006ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は、(a) ATCC 寄託番号 203020 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 57699-1412) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203020 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 57699-1412) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

10

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 133 (配列番号: 205) のアミノ酸残基約 1 又は約 24 から約 392 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験 DNA 分子を、(a) 図 133 (配列番号: 205) のアミノ酸残基約 1 又は約 24 から約 392 の配列を有する PRO1006 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された、単離された核酸分子に関する。

20

他の態様では、本発明は、(a) 図 133 (配列番号: 205) の残基 1 又は約 24 から約 392 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1006 ポリペプチドを提供する。

30

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1006 ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図 133 (配列番号: 205) の残基 1 又は約 24 から約 392 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 133 (配列番号: 205) のアミノ酸残基 1 又は約 24 から約 392 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1006 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 133 (配列番号: 205) の残基 1 又は約 24 から約 392 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1006 ポリペプチドに関する。

40

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 133 (配列番号: 205) のアミノ酸残基約 1 又は約 24 から約 392 の配列を有する PRO1006 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(ii) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条

50

件下で培養し、そして ( i i i ) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 P R O 1 0 0 6 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗 - P R O 1 0 0 6 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 P R O 1 0 0 6 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 P R O 1 0 0 6 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、P R O 1 0 0 6 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。 10

#### 【 0 1 3 0 】

#### 5 4 . P R O 1 1 1 2

本出願人は、多重膜貫通ドメインを有し、「M T Y 2 0 B 1 1 \_ 1 3」と命名された D a y h o f f データベースに見出されたペプチドである結核菌ペプチドとある程度の配列同一性を有する新規なポリペプチドをコードする c D N A クローンを同定し、該新規ポリペプチドを本出願において「P R O 1 1 1 2」と命名した。

一実施態様では、本発明は P R O 1 1 1 2 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、( a ) 図 1 3 5 (配列番号：2 0 7) のアミノ酸残基 1 又は約 1 4 から約 2 6 2 の配列を有する P R O 1 1 1 2 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は ( b ) ( a ) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。 20

他の態様では、本発明は、図 1 3 4 (配列番号：2 0 6) の残基約 2 0 又は約 5 9 から約 8 0 9 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含む P R O 1 1 1 2 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は ( a ) 1 9 9 8 年 6 月 9 日に D N A 5 7 7 0 2 - 1 4 7 6 で A T C C 寄託されたヒトタンパク質 c D N A にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A 分子に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は 1 9 9 8 年 6 月 9 日に D N A 5 7 7 0 2 - 1 4 7 6 で A T C C 寄託されたヒトタンパク質 c D N A にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる。 30

またさらなる態様では、本発明は、( a ) 図 1 3 5 (配列番号：2 0 7) のアミノ酸残基 1 又は約 1 4 から約 2 6 2 の配列と少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子に関する。 40

特定の態様では、本発明は、N - 末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない P R O 1 1 1 2 ポリペプチドをコードする D N A を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 1 3 5 (配列番号：2 0 7) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 1 3 まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、図 1 3 5 (配列番号：2 0 7) のアミノ酸位置約 5 8 - 7 6 , 9 9 - 1 1 3 , 1 4 1 - 1 5 9 及び 2 0 3 - 2 2 2 から伸びるものとして仮に同定されている。 50

他の態様では、本発明は、図 1 3 5 (配列番号：2 0 7)の残基 1 又は約 1 4 から約 2 6 2 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO 1 1 1 2 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 6 0 から約 1 0 0 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO 1 1 1 2 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO 1 1 1 2 ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図 1 3 5 (配列番号：2 0 7)の残基 1 又は約 1 4 から約 2 6 2 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 1 3 5 (配列番号：2 0 7)のアミノ酸残基 1 又は約 1 4 から約 2 6 2 の配列に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO 1 1 1 2 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 1 3 5 (配列番号：2 0 7)の残基 1 又は約 1 4 から約 2 6 2 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO 1 1 1 2 ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図 1 3 5 (配列番号：2 0 7)のアミノ酸残基 1 又は約 1 4 から約 2 6 2 の配列、又はその抗-PRO 1 1 1 2 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO 1 1 1 2 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO 1 1 1 2 断片は、天然 PRO 1 1 1 2 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

他の態様では、本発明は、抗体が産生されうるエピトープを提供するのに十分に長い PRO 1 1 1 2 の断片に関する。

#### 【0 1 3 1】

#### 5 5. PRO 1 0 7 4

本出願人は、ガラクトシルトランスフェラーゼと相同性を有する新規なポリペプチドをコードする c DNA クローン、DNA 5 7 7 0 4 - 1 4 5 2 を同定し、該ポリペプチドを本出願において「PRO 1 0 7 4」と命名した。

一実施態様では、本発明は PRO 1 0 7 4 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 1 3 7 (配列番号：2 0 9)のアミノ酸残基 1 から約 3 3 1 の配列を有する PRO 1 0 7 4 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 1 3 6 (配列番号：2 0 8)の残基約 3 2 2 から約 1 3 1 4 を有するの核酸配列の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO 1 0 7 4 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 2 0 9 9 5 3 のヒトタンパク質 c DNA (DNA 5 7 7 0 4 - 1 4 5 2)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する DNA を含

10

20

30

40

50

んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はA T C C 寄託番号 2 0 9 9 5 3 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 5 7 7 0 4 - 1 4 5 2 ) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A 分子を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、図 1 3 7 (配列番号： 2 0 9 ) のアミノ酸残基 1 から約 3 3 1 の配列と少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、開始メチオニンを持っているか持っていない P R O 1 0 7 4 細胞外ドメイン ( E C D ) をコードする D N A を含む単離された核酸分子、及びその可溶性変異体 (すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化したもの) を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。 P R O 1 0 7 4 アミノ酸配列 (図 1 3 7 、配列番号： 2 0 9 ) において、 I I 型膜貫通ドメイン領域は、アミノ酸位置約 2 0 から約 3 9 まで伸びるものとして試験的に同定している。

他の態様では、本発明は、図 1 3 7 (配列番号： 2 0 9 ) の残基 1 から約 3 3 1 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする D N A を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる P R O 1 0 7 4 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 2 0 から約 8 0 ヌクレオチド長、好ましくは約 2 0 から約 6 0 ヌクレオチド長、より好ましくは約 2 0 から約 5 0 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 2 0 から約 4 0 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された P R O 1 0 7 4 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 P R O 1 0 7 4 ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図 1 3 7 (配列番号： 2 0 9 ) の残基 1 から約 3 3 1 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 1 3 7 (配列番号： 2 0 9 ) のアミノ酸残基 1 から 3 3 1 の配列に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 0 7 4 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 1 3 7 (配列番号： 2 0 9 ) の残基 1 から約 3 3 1 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 0 7 4 ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図 2 (配列番号： 3 ) のアミノ酸残基 X から約 3 3 1 の配列に対して (ここで X とは図 1 3 7 (配列番号： 2 0 9 ) のアミノ酸残基 3 5 から 4 4 のどれか 1 つ)、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる P R O 1 0 7 4 細胞外ドメインに関する。

また他の態様では、本発明は、図 1 3 7 (配列番号： 2 0 9 ) のアミノ酸残基 1 から約 3 3 1 の配列、又はその抗 - P R O 1 0 7 4 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された P R O 1 0 7 4 ポリペプチドに関する。好ましくは、この P R O 1 0 7 4 断片は、天然 P R O 1 0 7 4 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

他の態様では、本発明は、抗体が産生されうるエピトープを提供するのに十分に長い P R O 1 0 7 4 の断片に関する。

10

20

30

40

50

さらに他の実施態様では、本発明は P R O 1 0 7 4 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-P R O 1 0 7 4 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 P R O 1 0 7 4 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法の選別に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、上記で同定した P R O 1 0 7 4 ポリペプチドを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0132】

#### 56. P R O 1 0 0 5

本出願において「P R O 1 0 0 5」と命名された、新規なポリペプチドをコードする c D N A クローン (D N A 5 7 7 0 8 - 1 4 1 1) が同定された。 10

一実施態様では、本発明は P R O 1 0 0 5 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 1 3 9 (配列番号: 2 1 1) のアミノ酸残基約 2 1 から約 1 8 5 の配列を有する P R O 1 0 0 5 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 1 3 8 (配列番号: 2 1 0) の残基約 9 0 から約 5 8 4 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含む P R O 1 0 0 5 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。 20

さらなる態様では、本発明は (a) A T C C 寄託番号 2 0 3 0 2 1 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 5 7 7 0 8 - 1 4 1 1) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は A T C C 寄託番号 2 0 3 0 2 1 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 5 7 7 0 8 - 1 4 1 1) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる。 30

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 1 3 9 (配列番号: 2 1 1) のアミノ酸残基約 2 1 から約 1 8 5 の配列に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする D N A 、又は (a) の D N A の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験 D N A 分子を、(a) 図 1 3 9 (配列番号: 2 1 1) のアミノ酸残基約 2 1 から約 1 8 5 の配列を有する P R O 1 0 0 5 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、D N A 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合に被験 D N A 分子を単離することにより製造された、少なくとも 5 0 ヌクレオチド、好ましくは少なくとも 1 0 0 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。 40

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列を持っているか持っていない P R O 1 0 0 5 ポリペプチドをコードする D N A を含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 1 3 9 (配列番号: 2 1 1) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 2 0 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 1 3 9 (配列番号: 2 1 1) の残基 2 1 から約 1 8 5 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも 50

約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1005 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 スクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 スクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 スクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 スクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1005 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1005 ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図 139 (配列番号: 211) の残基 21 から約 185 を含むアミノ酸配列を含んでいる。 10

他の態様では、本発明は、図 139 (配列番号: 211) のアミノ酸残基 21 から約 185 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1005 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 139 (配列番号: 211) の残基 21 から 185 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1005 ポリペプチドに関する。 20

また他の態様では、本発明は、図 139 (配列番号: 211) のアミノ酸残基 21 から約 185 の配列、又はその抗-PRO1005 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1005 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1005 断片は、天然 PRO1005 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 139 (配列番号: 211) のアミノ酸残基約 21 から約 185 の配列を有する PRO1005 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(i i) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 30

#### 【0133】

#### 57. PRO1073

本出願において「PRO1073」と命名された、新規なポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 57710-1451) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1073 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。 40

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 141 (配列番号: 213) のアミノ酸残基約 32 から約 299 の配列を有する PRO1073 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 140 (配列番号: 212) の残基約 438 又は約 1224 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO1073 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は（a）ATCC寄託番号203048のヒトタンパク質cDNA(DNA57710-1451)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203048のヒトタンパク質cDNA(DNA57710-1451)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、（a）図141(配列番号：213)のアミノ酸残基約32から約299の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は（b）（a）のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、（a）図141(配列番号：213)のアミノ酸残基約32から約299の配列を有するPRO1073ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が（a）又は（b）に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも50ヌクレオチド、好ましくは少なくとも100ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1073ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図141(配列番号：213)の配列のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約31まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、（a）図141(配列番号：213)の残基32から約299のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNAの相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1073ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1073ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1073ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図141(配列番号：213)の残基32から299を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図141(配列番号：213)のアミノ酸残基32から約299の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1073ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図141(配列番号：213)の残基32から299のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1073ポリペプチドに関する。

10

20

30

40

50



また他の態様では、本発明は、図141(配列番号：213)のアミノ酸残基32から約299の配列、又はその抗-PRO1073抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1073ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1073断片は、天然PRO1073ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i)被験DNA分子を、(a)図141(配列番号：213)のアミノ酸残基約32から約299の配列を有するPRO1073ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合、(ii)被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 10

#### 【0134】

#### 58. PRO1152

本出願において「PRO1152」と命名された、新規な膜貫通ポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA57711-1501)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1152ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図144(配列番号：216)のアミノ酸残基約1又は約29から約479の配列を有するPRO1152ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。 20

他の態様では、本発明は、図143(配列番号：215)のヌクレオチド約58又は約142から約1494の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1152ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203047のヒトタンパク質cDNA(DNA57711-1501)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203047のヒトタンパク質cDNA(DNA57711-1501)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。 30

またさらなる態様では、本発明は、(a)図144(配列番号：216)のアミノ酸残基1又は約29から約479の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。 40

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a)図144(配列番号：216)のアミノ酸残基1又は約29から約479の配列を有するPRO1152ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも300ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。 50

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1152ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図144(配列番号：216)のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約28まで伸びると仮に同定されている。多種の膜貫通ドメインは、PRO1152アミノ酸配列(図144、配列番号：216)の、アミノ酸位置約133からアミノ酸位置約155、アミノ酸位置約168からアミノ酸位置約187、アミノ酸位置約299からアミノ酸位置約247、アミノ酸位置約264からアミノ酸位置約285、アミノ酸位置約309からアミノ酸位置約330、アミノ酸位置約371からアミノ酸位置約390、及びアミノ酸位置約441からアミノ酸位置約464まで伸びるものとして仮に同定されている。 10

他の態様では、本発明は、(a)図144(配列番号：216)の残基1又は約29から約479に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1152ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長であり、図143(配列番号：215)に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。 20

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1152ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1152ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図144(配列番号：216)の残基1又は約29から約479を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図144(配列番号：216)のアミノ酸残基1又は約29から約479の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1152ポリペプチドに関する。 30

さらなる態様では、本発明は、図144(配列番号：216)の残基1又は約29から約479のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1152ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図144(配列番号：216)のアミノ酸残基1又は約29から約479の配列、又はその抗-PRO1152抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1152ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1152断片は、天然PRO1152ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。 40

またさらなる態様では、本発明は、(i)被験DNA分子を、(a)図144(配列番号：216)のアミノ酸残基約1又は約29から約479の配列を有するPRO1152ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

他の実施態様では、本発明は、配列番号：217のヌクレオチド配列を含むここにDN 50

A 5 5 8 0 7 と命名された核酸分子を提供する（図 1 4 5 を参照）。

【0135】

59. PRO1136

本出願において「PRO1136」と命名された、新規なポリペプチドをコードする P D Z ドメイン含有タンパク質をコードする核酸と相同性を有する c D N A クローン（D N A 5 7 8 2 7 - 1 4 9 3）が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1136 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、（a）図 1 4 7（配列番号：219）のアミノ酸残基約 1 又は約 16 から約 632 の配列を有する PRO1136 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は（b）（a）の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 1 4 6（配列番号：218）のヌクレオチド約 216 又は約 261 から約 2111 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含む PRO1136 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は（a）A T C C 寄託番号 203045 のヒトタンパク質 c D N A（D N A 5 7 8 2 7 - 1 4 9 3）にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は（b）（a）の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は A T C C 寄託番号 203045 のヒトタンパク質 c D N A（D N A 5 7 8 2 7 - 1 4 9 3）にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、（a）図 1 4 7（配列番号：219）のアミノ酸残基 1 又は約 16 から約 632 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする D N A、又は（b）（a）の D N A の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験 D N A 分子を、（a）図 1 4 7（配列番号：219）のアミノ酸残基 1 又は約 16 から約 632 の配列を有する PRO1136 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は（b）（a）の D N A 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、D N A 分子が（a）又は（b）に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に被験 D N A 分子を単離することにより製造された、少なくとも 10 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っていない PRO1136 ポリペプチドをコードする D N A を含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 1 4 7（配列番号：219）のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 15 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、（a）図 1 4 7（配列番号：219）の残基 1 又は約 16 から約 632 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする D N A、又は（b）（a）の D N A の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO113

10

20

30

40

50

6 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 1 4 6 (配列番号：218) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1136 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1136 ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図 1 4 7 (配列番号：219) の残基 1 又は約 16 から約 632 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 1 4 7 (配列番号：219) のアミノ酸残基 1 又は約 16 から約 632 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1136 ポリペプチドに関する。 10

さらなる態様では、本発明は、図 1 4 7 (配列番号：219) の残基 1 又は約 16 から約 632 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1136 ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図 1 4 7 (配列番号：219) のアミノ酸残基 1 又は約 16 から約 632 の配列、又はその抗-PRO1136 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1136 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1136 断片は、天然 PRO1136 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。 20

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 1 4 7 (配列番号：219) のアミノ酸残基約 1 又は約 16 から約 632 の配列を有する PRO1136 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合は、(i i) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 30

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1136 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1136 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1136 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 PRO1136 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1136 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。 40

#### 【0136】

#### 60. PRO813

出願人は、本出願において「PRO813」と命名された、新規な分泌ポリペプチドをコードする肺胞界面活性物質結合タンパク質 C と相同性を有する cDNA クローン (DNA57834-1339) を同定した。

一実施態様では、本発明は PRO813 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 1 4 9 (配列番号：221) のアミノ酸残基約 1 又は約 27 から約 176 の配列を有する PRO813 ポリペプチドをコードする DNA 50

分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図148(配列番号:220)のヌクレオチド約109又は約187から約636の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO813ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号209954のヒトタンパク質cDNA(DNA57834-1339)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号209954のヒトタンパク質cDNA(DNA57834-1339)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図149(配列番号:221)のアミノ酸残基1又は約27から約176の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO813ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図149(配列番号:221)のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約26まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、図149(配列番号:221)の残基1又は約27から約176に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO813ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO813ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO813ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図149(配列番号:221)の残基1又は約27から約176を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図149(配列番号:221)のアミノ酸残基1又は約27から約176の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO813ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図149(配列番号:221)の残基1又は約27から約176のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO813ポリペプチドに関する。

10

20

30

40

50

また他の態様では、本発明は、図149(配列番号：221)のアミノ酸残基1又は約27から約176の配列、又はその抗-PRO813抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO813ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO813断片は、天然PRO813ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

他の態様では、本発明は、抗体が産生されうるエピトープを提供するのに十分に長いPRO813の断片に関する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO813ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO813抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は天然PRO813ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストを同定するためのスクリーニング方法に関する。 10

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO813ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

### 【0137】

#### 61. PRO809

本出願において「PRO809」と命名された、新規なポリペプチドをコードするヘパラン硫酸プロテオグリカンと配列同一性を有するcDNAクローン(DNA57836-1338)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO809ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。 20

一態様では、単離された核酸は、(a)図151(配列番号：223)のアミノ酸残基約1又は19から約265の配列を有するPRO809ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。ここで使われる「又は」という語句は、アミノ酸又は核酸を意味し、例えば、1-265、又は他の実施態様では19-265のように、ここで提供される2つの別の代替できる実施態様を意味する。

他の態様では、本発明は、図150(配列番号：222)の残基約63又は117から約867の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO809ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。 30

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203025のヒトタンパク質cDNA(DNA57836-1338)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203025のヒトタンパク質cDNA(DNA57836-1338)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。 40

またさらなる態様では、本発明は、(a)図151(配列番号：223)のアミノ酸残基約1又は19から約265の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a)図151(配列番号：223)のアミノ酸残基約1又は19から約265の配列を有するPRO809ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同 50

一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された単離された核酸分子に関する。

他の態様では、本発明は、(a) 図 151 (配列番号：223) の残基 1 又は 19 から約 265 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上に記載された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO809 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO809 ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図 151 (配列番号：223) の残基 1 又は 19 から 265 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 151 (配列番号：223) のアミノ酸残基 1 又は 19 から約 265 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO809 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 151 (配列番号：223) の残基 1 又は 19 から 265 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO809 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 151 (配列番号：223) のアミノ酸残基約 1 又は 19 から約 265 の配列を有する PRO809 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(ii) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (iii) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO809 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO809 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO809 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 PRO809 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO809 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

## 【0138】

### 62. PRO791

本出願において「PRO791」と命名された、新規なポリペプチドをコードする MHC クラス I 抗原と配列同一性を有する cDNA クローン (DNA 57838-1337) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO791 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 153 (配列番号：225) のアミノ酸残基約 1 又は 26 から約 246 の配列を有する PRO791 ポリペプチドをコードする DNA 分

10

20

30

40

50

子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。ここでアミノ酸又は核酸を指すために使用されるところの「又は」という用語は、ここに提供される2つの別の実施態様、すなわち1-246、又は他の実施様態の26-246を意味する。

他の態様では、本発明は、図152(配列番号:224)の残基約9又は84から約746の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO791ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203014のヒトタンパク質cDNA(DNA57838-1337)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203014のヒトタンパク質cDNA(DNA57838-1337)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図153(配列番号:225)のアミノ酸残基1又は26から約246の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a)図153(配列番号:225)のアミノ酸残基1又は26から約246の配列を有するPRO791ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された単離された核酸分子に関する。

他の態様では、本発明は、(a)図153(配列番号:225)の残基1又は26から約246のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO791ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO791ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図153(配列番号:225)の残基1又は26から246を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図153(配列番号:225)のアミノ酸残基1又は26から約246の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO791ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図153(配列番号:225)の残基1又は26から246のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO791ポリペプチドに関する。

10

20

30

40

50



またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験DNA分子を、(a) 図153(配列番号：225)のアミノ酸残基約1又は26から約246の配列を有するPRO791ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii) 被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO791ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO791抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO791ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO791ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO791ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0139】

#### 63. PRO1004

本出願において「PRO1004」と命名された、新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA57844-1410)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1004ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図155(配列番号：227)のアミノ酸残基約25から約115の配列を有するPRO1004ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図154(配列番号：226)の残基約191から約463の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1004ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a) ATCC寄託番号203010のヒトタンパク質cDNA(DNA57844-1410)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203010のヒトタンパク質cDNA(DNA57844-1410)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図155(配列番号：227)のアミノ酸残基約25から約115の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b) (a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a) 図155(配列番号：227)のアミノ酸残基約25から約115の配列を有するPRO1004ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性

10

20

30

40

50

、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも 50 ヌクレオチド、好ましくは少なくとも 100 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1004 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 155 (配列番号：227) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 24 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 155 (配列番号：227) の残基 25 から約 115 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。 10

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1004 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1004 ポリペプチドを提供する。 20

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1004 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 155 (配列番号：227) の残基 25 から 115 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 155 (配列番号：227) のアミノ酸残基 25 から約 115 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1004 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 155 (配列番号：227) の残基 25 から 115 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1004 ポリペプチドに関する。 30

また他の態様では、本発明は、図 155 (配列番号：227) のアミノ酸残基 25 から約 115 の配列、又はその抗-PRO1004 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1004 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1004 断片は、天然 PRO1004 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 155 (配列番号：227) のアミノ酸残基約 25 から約 115 の配列を有する PRO1004 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合は、(i i) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 40

#### 【0140】

#### 64. PRO1111

本出願において「PRO1111」と命名された、LIG と配列同一性を有する新規なポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 58721-1475) が同定され 50

た。

一実施態様では、本発明はPRO1111ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図157(配列番号:229)のアミノ酸残基約1から約653の配列を有するPRO1111ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図156(配列番号:228)の残基約57から約2015の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1111ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203110のヒトタンパク質cDNA(DNA58721-1475)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203110のヒトタンパク質cDNA(DNA58721-1475)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図157(配列番号:229)のアミノ酸残基約1から約653の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a)図157(配列番号:229)のアミノ酸残基約1から約653の配列を有するPRO1111ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより生産される、少なくとも約50のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約100のヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。特定の態様では、本発明は、PRO1111ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を可溶性形態、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体として提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。膜貫通ドメインは、PRO1111アミノ酸配列のアミノ酸位置約21-40(II型)及び528-548(図157、配列番号:229)から伸びるものとして仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a)図157(配列番号:229)の残基1から約653のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1111ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1111ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1111ポリペプチドを提供し、

10

20

30

40

50

それは一実施態様では、図 1 5 7 (配列番号：2 2 9)の残基 1 から 6 5 3 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 1 5 7 (配列番号：2 2 9)のアミノ酸残基 1 から約 6 5 3 の配列に対して、少なくとも約 8 0 %の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 %の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 %の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 %の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 1 1 1 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 1 5 7 (配列番号：2 2 9)の残基 1 から 6 5 3 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 8 0 %ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 %ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 %ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 %ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 1 1 1 ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図 1 5 7 (配列番号：2 2 9)のアミノ酸残基 1 から約 6 5 3 の配列、又はその抗-P R O 1 1 1 1 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された P R O 1 1 1 1 ポリペプチドに関する。好ましくは、この P R O 1 1 1 1 断片は、天然 P R O 1 1 1 1 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i)被験 DNA 分子を、(a)図 1 5 7 (配列番号：2 2 9)のアミノ酸残基約 1 から約 6 5 3 の配列を有する P R O 1 1 1 1 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a)の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a)又は (b)に対して、少なくとも約 8 0 %の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 %の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 %の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 %の配列同一性を有する場合、(i i)被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 P R O 1 1 1 1 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-P R O 1 1 1 1 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 P R O 1 1 1 1 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 P R O 1 1 1 1 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、P R O 1 1 1 1 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0 1 4 1】

#### 6 5. P R O 1 3 4 4

本出願において「P R O 1 3 4 4」と命名された、新規なポリペプチドをコードする C 因子をコードする核酸に相同性を有する c D N A クローン (D N A 5 8 7 2 3 - 1 5 8 8) が同定された。

一実施態様では、本発明は P R O 1 3 4 4 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図 1 5 9 (配列番号：2 3 1)のアミノ酸残基約 1 又は約 2 4 から約 7 2 0 の配列を有する P R O 1 3 4 4 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a)の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 %の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 %の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 %の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 %の配列同一性を有する D N A を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 1 5 8 (配列番号：2 3 0)のヌクレオチド約 2 6 又は約 9 5 から約 2 1 8 5 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含む P R O 1 3 4 4 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は

緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203133 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 58723-1588) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203133 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 58723-1588) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 159 (配列番号：231) のアミノ酸残基 1 又は約 24 から約 720 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。 10

さらなる態様では、本発明は、被験 DNA 分子を、(a) 図 159 (配列番号：231) のアミノ酸残基 1 又は約 24 から約 720 の配列を有する PRO1344 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも 10 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。 20

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1344 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 159 (配列番号：231) の配列のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 23 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 159 (配列番号：231) の残基 1 又は約 24 から約 720 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。 30

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1344 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 158 (配列番号：230) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離核酸配列にコードされる単離 PRO1344 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1344 ポリペプチドを提供し、それはある実施態様では、図 159 (配列番号：231) の残基 1 又は約 24 から約 720 を含むアミノ酸配列を含んでいる。 40

他の態様では、本発明は、図 159 (配列番号：231) のアミノ酸残基 1 又は約 24 から約 720 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1344 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 159 (配列番号：231) の残基 1 又は約 24 から約 720 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ま 50

しくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1344 ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図 159 (配列番号: 231) のアミノ酸残基 1 又は約 24 から約 720 の配列、又はその抗-PRO1344 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1344 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1344 断片は、天然 PRO1344 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 159 (配列番号: 231) のアミノ酸残基約 1 又は約 24 から約 720 の配列を有する PRO1344 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(ii) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (iii) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

10

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1344 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1344 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1344 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 PRO1344 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

20

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1344 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0142】

#### 66. PRO1109

本出願において「PRO1109」と命名された、新規なポリペプチドをコードする、 $\beta$ -1, 4-ガラクトシルトランスフェラーゼをコードする核酸と相同性を有する cDNA クローン (DNA 58737-1473) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1109 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

30

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 161 (配列番号: 236) のアミノ酸残基約 1 又は約 28 から約 344 の配列を有する PRO1109 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 160 (配列番号: 235) のヌクレオチド約 119 又は約 200 から約 1150 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO1109 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

40

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203136 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 58737-1473) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203136 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 58737-1473) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 161 (配列番号: 236) のアミノ酸残基

50

1又は約28から約344の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a)図161(配列番号:236)のアミノ酸残基1又は約28から約344の配列を有するPRO1109ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも10ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

10

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1109ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図161(配列番号:236)のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約27まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a)図161(配列番号:236)の残基1又は約28から約344のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

20

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1109ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長であり、図160(配列番号:235)に示すヌクレオチド配列から誘導される。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離核酸配列にコードされる単離されたPRO1109ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1109ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図161(配列番号:236)の残基1又は約28から約344を含むアミノ酸配列を含んでいる。

30

他の態様では、本発明は、図161(配列番号:236)のアミノ酸残基1又は約28から約344の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1109ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図161(配列番号:236)の残基1又は約28から約344のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1109ポリペプチドに関する。

40

また他の態様では、本発明は、図161(配列番号:236)のアミノ酸残基1又は約28から約344の配列、又はその抗-PRO1109抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1109ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1109断片は、天然PRO1109ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i)被験DNA分子を、(a)図161(配列番号:236)のアミノ酸残基約1又は約28から約344の配列を有するPRO1109ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なく

50

とも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(i i) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1109 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1109 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1109 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 PRO1109 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。 10

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1109 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0143】

#### 67. PRO1383

本出願において「PRO1383」と命名された、新規なポリペプチドをコードするヒト黒色腫細胞発現タンパク質 nmb をコードする核酸に相同性を有する cDNA クローン (DNA58743-1609) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1383 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。 20

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 163 (配列番号: 241) のアミノ酸残基 1 又は約 25 から約 423 の配列を有する PRO1383 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 162 (配列番号: 240) のヌクレオチド約 122 又は約 194 から約 1390 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO1383 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。 30

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203154 のヒトタンパク質 cDNA (DNA58743-1609) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203154 のヒトタンパク質 cDNA (DNA58743-1609) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 163 (配列番号: 241) のアミノ酸残基 1 又は約 25 から約 423 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。 40

さらなる態様では、本発明は、被験 DNA 分子を、(a) 図 163 (配列番号: 241) のアミノ酸残基 1 又は約 25 から約 423 の配列を有する PRO1383 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に被験 D 50



N A 分子を単離することにより製造された、少なくとも 10ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない P R O 1 3 8 3 ポリペプチドをコードする D N A を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 1 6 3 (配列番号：2 4 1) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 2 4 まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、P R O 1 3 8 3 アミノ酸配列 (図 1 6 3、配列番号：2 4 1) のアミノ酸位置約 3 3 9 からアミノ酸位置約 3 6 2 まで伸びるものとして仮に同定されている。

10

他の態様では、本発明は、(a) 図 1 6 3 (配列番号：2 4 1) の残基 1 又は約 2 5 から約 4 2 3 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる P R O 1 3 8 3 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 2 0 から約 8 0 ヌクレオチド長、好ましくは約 2 0 から約 6 0 ヌクレオチド長、より好ましくは約 2 0 から約 5 0 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 2 0 から約 4 0 ヌクレオチド長であり、図 1 6 2 (配列番号：2 4 0) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

20

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離核酸配列にコードされる単離された P R O 1 3 8 3 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 P R O 1 3 8 3 ポリペプチドを提供し、それは或る実施態様では、図 1 6 3 (配列番号：2 4 1) の残基 1 又は約 2 5 から約 4 2 3 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 1 6 3 (配列番号：2 4 1) のアミノ酸残基 1 又は約 2 5 から約 4 2 3 の配列に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 3 8 3 ポリペプチドに関する。

30

さらなる態様では、本発明は、図 1 6 3 (配列番号：2 4 1) の残基 1 又は約 2 5 から約 4 2 3 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 3 8 3 ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図 1 6 3 (配列番号：2 4 1) のアミノ酸残基 1 又は約 2 5 から約 4 2 3 の配列、又はその抗-P R O 1 3 8 3 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された P R O 1 3 8 3 ポリペプチドに関する。好ましくは、この P R O 1 3 8 3 断片は、天然 P R O 1 3 8 3 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 D N A 分子を、(a) 図 1 6 3 (配列番号：2 4 1) のアミノ酸残基約 1 又は約 2 5 から約 4 2 3 の配列を有する P R O 1 3 8 3 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖と、緊縮条件下でハイブリッド形成させ、被験 D N A 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合は、(i i) 被験 D N A 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

40

さらに他の実施態様では、本発明は天然 P R O 1 3 8 3 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-P

50

RO1383抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1383ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO1383ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1383ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0144】

#### 68. PRO1003

出願人は、本出願において「PRO1003」と命名された、新規な分泌ポリペプチドをコードするcDNAクローン、DNA58846-1409を同定した。 10

一実施態様では、本発明はPRO1003ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図165(配列番号：246)のアミノ酸残基1又は約25から約84の配列を有するPRO1003ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図164(配列番号：245)の残基約41又は約113から約292の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1003ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。 20

さらなる態様では、本発明は(a)1998年6月9日に寄託されたATCC寄託番号209957のヒトタンパク質cDNA(DNA58846-1409)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号209957のヒトタンパク質cDNA(DNA58846-1409)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。 30

またさらなる態様では、本発明は、図165(配列番号：246)のアミノ酸残基1又は約25から約84の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の態様では、本発明は、図165(配列番号：246)の残基1又は約25から約84に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子に関する。 40

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1003ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1003ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1003ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図165(配列番号：246)の残基1又は約25から約84を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図165(配列番号：246)のアミノ酸残基1又は約25か 50

ら約 84 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1003 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 165 (配列番号：246) の残基 1 又は約 25 から約 84 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1003 ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図 165 (配列番号：246) のアミノ酸残基 1 又は約 25 から約 84 の配列、又はその抗-PRO1003 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1003 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1003 断片は、天然 PRO1003 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

他の態様では、本発明は、抗体が産生されうるエピトープを提供するのに十分に長い PRO1003 の断片に関する。

#### 【0145】

#### 69. PRO1108

出願人は、本出願において「PRO1108」と命名された、新規な分泌ポリペプチドをコードする LPAAT タンパク質をコードする核酸に相同性を有する cDNA クローン (DNA58848-1472) を同定した。

一実施態様では、本発明は PRO1108 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 167 (配列番号：248) のアミノ酸残基約 1 から約 456 の配列を有する PRO1108 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 166 (配列番号：247) のヌクレオチド約 77 から約 1444 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO1108 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 209955 のヒトタンパク質 cDNA (DNA58848-1472) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 209955 のヒトタンパク質 cDNA (DNA58848-1472) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、図 167 (配列番号：248) のアミノ酸残基 1 から約 456 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1108 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。膜貫通ドメインは、PRO1108 アミノ酸配列 (図 167、配列番号：248) のアミノ酸位置約 22 からアミノ酸位置約 42、アミノ酸位置約 156 からアミノ酸位置約 176、アミノ酸位置約 180 からアミノ酸位置約 199 及びア

ミノ酸位置約 369 からアミノ酸位置約 388 まで伸びる I I 型ドメインであるとして仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、図 167 (配列番号：248) の残基 1 から約 456 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1108 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1108 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1108 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 167 (配列番号：248) の残基 1 から約 456 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 167 (配列番号：248) のアミノ酸残基 1 から約 456 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1108 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 167 (配列番号：248) の残基 1 から約 456 のアミノ酸配列と比較したときに、少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1108 ポリペプチドに関する。

また他の態様では、本発明は、図 167 (配列番号：248) のアミノ酸残基 1 から約 456 の配列、又はその抗-PRO1108 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1108 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1108 断片は、天然 PRO1108 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

他の態様では、本発明は、抗体が産生されうるエピトープを提供するのに十分に長い PRO1108 の断片に関する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1108 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1108 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は天然 PRO1108 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストを同定するためのスクリーニング方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1108 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0146】

##### 70. PRO1137

本出願人は、リボシルトランスフェラーゼと相同性を有する新規なポリペプチドをコードする cDNA クローン、DNA 58849-1494 を同定し、該ポリペプチドは本出願において「PRO1137」と命名した。

一実施態様では、本発明は PRO1137 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 169 (配列番号：250) のアミノ酸残基 1 又は約 15 から約 240 の配列を有する PRO1137 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一

10

20

30

40

50

性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 168 (配列番号：249) の残基約 77 又は約 119 から約 796 を有する核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO1137 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) 1998 年 6 月 9 日に寄託された ATCC 寄託番号 209958 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 58849-1494) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に 10 対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 209958 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 58849-1494) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 169 (配列番号：250) のアミノ酸残基 1 又は約 15 から約 240 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。 20

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1137 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、又はそのようなコード DNA 分子の相補鎖を提供する。シグナルペプチドは、図 169 (配列番号：250) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 14 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 169 (配列番号：250) の残基 1 又は約 15 から約 240 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1137 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。 30

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1137 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1137 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 169 (配列番号：250) の残基 1 又は約 15 から約 240 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 169 (配列番号：250) のアミノ酸残基 1 又は約 15 から 240 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1137 ポリペプチドに関する。 40

さらなる態様では、本発明は、図 169 (配列番号：250) の残基 1 又は約 15 から約 240 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1137 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 169 (配列番号：250) のアミノ酸残基 1 又は約 15 から約 240 の配列、又はその抗-PRO1137 抗体に結合するのに十分な断片 50

を含んでなる、単離されたPRO1137ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1137断片は、天然PRO1137ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

他の態様では、本発明は、抗体が産生されうるエピトープを提供するのに十分に長いPRO1137の断片に関する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1137ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1137抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は天然PRO1137ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストを同定するためのスクリーニング方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、上述したPRO1137ポリペプチドを、製薬的に許容される担体と組み合わせて含んでなる組成物に関する。

#### 【0147】

##### 71. PRO1138

本出願人は、CD84白血球抗原と相同性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン、DNA58850-1495を同定し、該ポリペプチドは本出願において「PRO1138」と命名した。

一実施態様では、本発明はPRO1138ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図171(配列番号：253)のアミノ酸残基1又は約23から約335の配列を有するPRO1138ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図170(配列番号：252)の残基約38又は約104から約1042を有する配列に含まれる核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1138ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a) 1998年6月9日に寄託されたATCC寄託番号209956のヒトタンパク質cDNA(DNA58850-1495)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号209956のヒトタンパク質cDNA(DNA58850-1495)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図171(配列番号：253)のアミノ酸残基1又は約23から約335の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1138細胞外ドメイン(ECD)をコードするDNAを含む単離された核酸分子、及びその可溶性変異体(即ち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化されている)を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図171(配列番号：253)のアミノ酸位置1からアミノ酸位置約22まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメイン領域は、PRO1138アミノ酸配列(図171、配列番号：253)のアミノ酸位置約224からアミノ酸位置約250まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図171(配列番号：253)の残基1又は約23から

10

20

30

40

50

約 335 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1138 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1138 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1138 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 171 (配列番号：253) の残基 1 又は約 23 から約 335 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 171 (配列番号：253) のアミノ酸残基 1 又は約 23 から 335 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1138 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 171 (配列番号：253) の残基 1 又は約 23 から約 335 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1138 ポリペプチドに関する。

他の態様では、本発明は、図 171 (配列番号：253) のアミノ酸残基 1 又は約 23 から X の配列（ここで X は図 171 (配列番号：253) のアミノ酸残基 219 から 228 の任意のもの）に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、PRO1138 細胞外ドメインに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 171 (配列番号：253) のアミノ酸残基 1 又は約 23 から約 335 の配列、又はその抗-PRO1138 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1138 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1138 断片は、天然 PRO1138 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

他の態様では、本発明は、抗体が産生されうるエピトープを提供するのに十分に長い PRO1138 の断片に関する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1138 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1138 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1138 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストを同定するためのスクリーニング方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、上述の PRO1138 ポリペプチドを、製薬的に許容される担体と組み合わせて含んでなる組成物に関する。

他の実施態様では、本発明は、図 172 (配列番号：254) のヌクレオチド配列を含んでなる DNA 49140 とここで命名したヌクレオチド配列を提供する。

【0148】

72. PRO1054

出願人は、本出願において「PRO1054」と命名された、新規なポリペプチドをコードする、主要尿タンパク質 (MUPS) をコードする核酸と相同性を有する cDNA クローン (DNA 58853-1423) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1054 ポリペプチドをコードする DNA を含んでな

10

20

30

40

50

る単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図174 (配列番号：256) のアミノ酸残基約1又は約19から約180の配列を有するPRO1054ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図173 (配列番号：255) のヌクレオチド約46又は約100から約585の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1054ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a) ATCC寄託番号203016のヒトタンパク質cDNA (DNA58853-1423) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203016のヒトタンパク質cDNA (DNA58853-1423) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図174 (配列番号：256) のアミノ酸残基1又は約19から約180の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a) 図174 (配列番号：256) のアミノ酸残基1又は約19から約180の配列を有するPRO1054ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a) 又は(b) に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも約10ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1054ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図174 (配列番号：256) のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約18まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図174 (配列番号：256) の残基1又は約19から約180に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1054ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長であり、図173 (配列番号：255) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1054ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1054ポリペプチドを提供し、



それは或る種の実施態様では、図 1 7 4 (配列番号：2 5 6) の残基 1 又は約 1 9 から約 1 8 0 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 1 7 4 (配列番号：2 5 6) のアミノ酸残基 1 又は約 1 9 から 1 8 0 の配列に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 0 5 4 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 1 7 4 (配列番号：2 5 6) の残基 1 又は約 1 9 から約 1 8 0 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 0 5 4 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 1 7 4 (配列番号：2 5 6) のアミノ酸残基 1 又は約 1 9 から約 1 8 0 の配列、又はその抗-P R O 1 0 5 4 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された P R O 1 0 5 4 ポリペプチドに関する。好ましくは、この P R O 1 0 5 4 断片は、天然 P R O 1 0 5 4 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、( i ) 被験 D N A 分子を、( a ) 図 1 7 4 (配列番号：2 5 6) のアミノ酸残基約 1 又は約 1 9 から約 1 8 0 の配列を有する P R O 1 0 5 4 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は ( b ) ( a ) の D N A 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 D N A 分子が ( a ) 又は ( b ) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合は、( i i ) 被験 D N A 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして ( i i i ) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 P R O 1 0 5 4 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-P R O 1 0 5 4 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 P R O 1 0 5 4 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 P R O 1 0 5 4 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、P R O 1 0 5 4 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0 1 4 9】

#### 7 3. P R O 9 9 4

出願人は、本出願において「P R O 9 9 4」と命名する新規なポリペプチドをコードする、腫瘍関連抗原 L 6 をコードする核酸と相同性を有する c D N A クローン ( D N A 5 8 8 5 5 - 1 4 2 2 ) が同定された。

一実施態様では、本発明は P R O 9 9 4 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、( a ) 図 1 7 6 (配列番号：2 5 8) のアミノ酸残基約 1 から約 2 2 9 の配列を有する P R O 9 9 4 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は ( b ) ( a ) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 1 7 5 (配列番号：2 5 7) のヌクレオチド約 3 1 から約 7 1 7 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含む P R O 9 9 4 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリ

10

20

30

40

50

ッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203018 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 58855-1422) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203018 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 58855-1422) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 176 (配列番号：258) のアミノ酸残基 1 から約 229 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。 10

さらなる態様では、本発明は、被験 DNA 分子を、(a) 図 176 (配列番号：258) のアミノ酸残基 1 から約 229 の配列を有する PRO994 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 10 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。 20

特別な態様では、本発明は、開始メチオニンを持っているか持っていない PRO994 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメイン欠失又は不活性化変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。複数の膜貫通ドメインが、PRO994 アミノ酸配列 (図 176、配列番号：258) のアミノ酸位置約 10 からアミノ酸位置約 31、アミノ酸位置約 50 からアミノ酸位置約 72、アミノ酸位置約 87 からアミノ酸位置約 110、及びアミノ酸位置約 191 からアミノ酸位置約 213 までものとして仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 176 (配列番号：258) の残基 1 又から約 229 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。 30

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO994 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 175 (配列番号：257) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1054 ポリペプチドを提供する。 40

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO994 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 176 (配列番号：258) の残基 1 又から約 229 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 176 (配列番号：258) のアミノ酸残基 1 又から 229 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO994 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 176 (配列番号：258) の残基 1 又から約 229 の 50

アミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO994 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 176 (配列番号：258) のアミノ酸残基 1 又から約 229 の配列、又はその抗-PRO994 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO994 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO994 断片は、天然 PRO994 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 176 (配列番号：258) のアミノ酸残基約 1 又から約 229 の配列を有する PRO994 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合は、(i i) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO994 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO994 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO994 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 PRO994 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO994 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0150】

#### 74. PRO812

出願人は、本出願において「PRO812」と命名する新規なポリペプチドをコードする、前立腺ステロイド結合タンパク質 c1 をコードする核酸と相同性を有する cDNA クローン (DNA 59205-1421) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO812 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 178 (配列番号：260) のアミノ酸残基約 1 又は約 16 から約 83 の配列を有する PRO812 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 177 (配列番号：259) のヌクレオチド約 55 又は約 100 から約 303 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO812 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203009 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59205-1421) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203009 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59205-1421) にコードされる同じ

成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図178 (配列番号：260) のアミノ酸残基1又は約16から約83の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a) 図178 (配列番号：260) のアミノ酸残基1又は約16から約83の配列を有するPRO812ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖と、中程度の緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a) 又は(b) に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも約10ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO812ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図178 (配列番号：260) のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約15まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図178 (配列番号：260) の残基1又は約16から約83のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO812ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長であり、図177 (配列番号：259) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO812ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO812ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図178 (配列番号：260) の残基1又は約16から約83を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図178 (配列番号：260) のアミノ酸残基1又は約16から約83の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO812ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図178 (配列番号：260) の残基1又は約16から約83のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO812ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図178 (配列番号：260) のアミノ酸残基1又は約16から約83の配列、又はその抗-PRO812抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO812ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO812断片は、天然PRO812ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験DNA分子を、(a) 図178 (配列番号：260) のアミノ酸残基約1又は約16から約83の配列を有するPRO812ポリ

ペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(iii)被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO812ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO812抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO812ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO812ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO812ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0151】

##### 75. PRO1069

本出願人は、CHIFと相同性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン、DNA59211-1450を同定し、該ポリペプチドを本出願において「PRO1069」と命名した。

一実施態様では、本発明はPRO1069ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図180(配列番号:262)のアミノ酸残基約1又は約17から約89の配列を有するPRO1069ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図179(配列番号:261)の残基約197又は約245から約463を有する核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1069ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号209960のヒトタンパク質cDNA(DNA59211-1450)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号209960のヒトタンパク質cDNA(DNA59211-1450)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図180(配列番号:262)のアミノ酸残基1又は約17から約89の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1069細胞外ドメイン(ECD)をコードするDNAを含む単離された核酸分子、及びその可溶性変異体(すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化されたもの)を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナ

10

20

30

40

50

ルペプチドは、図180（配列番号：262）のアミノ酸位置1からアミノ酸位置約16まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメイン領域は、PRO1069アミノ酸配列（図180、配列番号：262）のアミノ酸位置約36からアミノ酸位置約59まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、（a）図180（配列番号：262）の残基1又は約17から約89のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1069ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1069ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列PRO1069ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図180（配列番号：262）の残基1又は約17から約89を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図180（配列番号：262）のアミノ酸残基1又は約17から89の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1069ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図180（配列番号：262）の残基1又は約17から約89のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1069ポリペプチドに関する。

他の態様では、本発明は、図180（配列番号：262）のアミノ酸残基1又は約17からXの配列（ここでXは図180（配列番号：262）のアミノ酸残基32から41の任意のもの）に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、PRO1069細胞外ドメインに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図180（配列番号：262）のアミノ酸残基1又は約17から約89の配列、又はその抗-PRO1069抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1069ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1069断片は、天然PRO1069ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

他の態様では、本発明は、抗体が産生されうるエピトープを提供するのに十分に長いPRO1069ポリペプチドの断片に関する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1069ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1069抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1069ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストを同定するためのスクリーニング方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、上述のPRO1069ポリペプチドを、製薬的に許容される担体と組み合わせて含んでなる組成物に関する。

#### 【0152】

#### 76. PRO1129

本出願人は、本出願において「PRO1129」と命名した、新規なポリペプチドをコ

10

20

30

40

50

ードするチトクロム P-450 ファミリーメンバーをコードする核酸と相同性を有する cDNA クローン (DNA 59213-1487) を同定した。

一実施態様では、本発明は PRO1129 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 182 (配列番号: 264) のアミノ酸残基約 1 又から約 524 の配列を有する PRO1129 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 181 (配列番号: 263) のヌクレオチド約 42 又は約 1613 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO1129 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 209959 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59213-1487) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 209959 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59213-1487) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 182 (配列番号: 264) のアミノ酸残基 1 から約 524 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1129 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。II 型膜貫通ドメインは、PRO1129 アミノ酸配列 (図 182、配列番号: 264) のアミノ酸位置約 13 からアミノ酸位置約 32、及びアミノ酸位置約 77 からアミノ酸位置約 102 まで伸びるものとして仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 182 (配列番号: 264) の残基 1 から約 524 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1129 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1129 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1129 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 182 (配列番号: 264) の残基 1 から約 524 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 182 (配列番号: 264) のアミノ酸残基 1 から約 524 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1129 ポリペプチドに関する。

10

20

30

40

50

さらなる態様では、本発明は、図182(配列番号：264)の残基1から約524のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1129ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図182(配列番号：264)のアミノ酸残基1から約524の配列、又はその抗-PRO1129抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1129ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1129断片は、天然PRO1129ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

他の態様では、本発明は、抗体が産生されうるエピトープを提供するのに十分に長いPRO1129ポリペプチドの断片に関する。 10

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1129ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1129抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1129ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストを同定するためのスクリーニング方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、上述のPRO1129ポリペプチドを、製薬的に許容される担体と組み合わせて含んでなる組成物に関する。

#### 【0153】

#### 77. PRO1068

本出願において「PRO1068」と命名された、ウロテンシンと相同性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA59214-1449)が同定された。 20

一実施態様では、本発明はPRO1068ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図184(配列番号：266)のアミノ酸残基約21から約124の配列を有するPRO1068ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。 30

他の態様では、本発明は、図183(配列番号：265)の残基約102又は約413の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO281ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203046のヒトタンパク質cDNA(DNA59214-1449)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203046のヒトタンパク質cDNA(DNA59214-1449)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。 40

またさらなる態様では、本発明は、(a)図184(配列番号：266)のアミノ酸残基約21から約124の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a)図184(配列番号：266)のアミノ酸残基約21から約124の配列を有するPRO1068ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッ 50



ド形成させ、DNA分子が（a）又は（b）に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも約50ヌクレオチド、好ましくは少なくとも約100ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1068ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図184（配列番号：266）のアミノ酸位置1からアミノ酸位置約20まで伸びると仮に同定されている。

10

他の態様では、本発明は、（a）図184（配列番号：266）の残基21から約124のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1068ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1068ポリペプチドを提供する。

20

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1068ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図184（配列番号：266）の残基21又は124を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図184（配列番号：266）のアミノ酸残基21から約124の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1068ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図184（配列番号：266）の残基21から約124のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1068ポリペプチドに関する。

30

またさらなる態様では、本発明は、図184（配列番号：266）のアミノ酸残基21から約124の配列、又はその抗-PRO1068抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1068ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1068断片は、天然PRO1068ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、（i）被験DNA分子を、（a）図184（配列番号：266）のアミノ酸残基約21から約124の配列を有するPRO1068ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験DNA分子が（a）又は（b）に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、（i i）被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして（i i i）細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

40

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1068ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1068抗体である。

50

さらなる実施態様では、本発明は、天然 P R O 1 0 6 8 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 P R O 1 0 6 8 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、P R O 1 0 6 8 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0154】

#### 78. P R O 1 0 6 6

本出願人は、本出願において「P R O 1 0 6 6」と命名した、新規な分泌ポリペプチドをコードする c D N A クローン (D N A 5 9 2 1 5 - 1 4 2 5) を同定した。

一実施態様では、本発明は P R O 1 0 6 6 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 1 8 6 (配列番号：2 6 8) のアミノ酸残基約 1 又は約 2 4 から約 1 1 7 の配列を有する P R O 1 0 6 6 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 1 8 5 (配列番号：2 6 7) のヌクレオチド約 1 7 6 又は約 2 4 5 から約 5 2 7 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含む P R O 1 0 6 6 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) A T C C 寄託番号 2 0 9 9 6 1 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 5 9 2 1 5 - 1 4 2 5) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A 分子に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、A T C C 寄託番号 2 0 9 9 6 1 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 5 9 2 1 5 - 1 4 2 5) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A を含む。

またさらなる態様では、本発明は、図 1 8 6 (配列番号：2 6 8) のアミノ酸残基 1 又は約 2 4 から約 1 1 7 の配列と少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない P R O 1 0 6 6 ポリペプチドをコードする D N A を含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 1 8 6 (配列番号：2 6 8) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 2 3 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 1 8 6 (配列番号：2 6 8) の残基 1 又は約 2 4 から約 1 1 7 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする D N A 分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる P R O 1 0 6 6 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 2 0 から約 8 0 ヌクレオチド長、好ましくは約 2 0 から約 6 0 ヌクレオチド長、より好ましくは約 2 0 から約 5 0 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 2 0 から約 4 0 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコ

10

20

30

40

50

ードされる単離されたPRO1066ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1066ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図186(配列番号：268)の残基1又は約24から約117を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図186(配列番号：268)のアミノ酸残基1又は約24から約117の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1066ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図186(配列番号：268)の残基1又は約24から約117のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1066ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図186(配列番号：268)のアミノ酸残基1又は約24から約117の配列、又はその抗-PRO1066抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1066ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1066断片は、天然PRO1066ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

他の態様では、本発明は、抗体が産生されうるエピトープを提供するのに十分に長いPRO1066ポリペプチドの断片に関する。

#### 【0155】

#### 79. PRO1184

本出願人は、本出願において「PRO1184」と命名した、新規な分泌ポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA59220-1514)を同定した。

一実施態様では、本発明はPRO1184ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図188(配列番号：270)のアミノ酸残基約1又は約39から約142の配列を有するPRO1184ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、配列番号：269の残基約106又は約220から約531の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1184ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。他の態様では、本発明は、配列番号：269の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1184ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号のヒトタンパク質DNA59220-1514にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号のヒトタンパク質DNA59220-1514にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、配列番号：270のアミノ酸残基1又は約39から約142の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された

核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持って  
いるか持っていないPRO1184ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核  
酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提  
供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、配列  
番号：270のアミノ酸位置1からアミノ酸位置約38まで伸びると仮に同定されている  
。

他の態様では、本発明は、配列番号：270の残基1又は約39から約142のアミノ  
酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%  
ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも  
約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された  
核酸分子に関する。

10

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO118  
4ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80  
ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20か  
ら約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコ  
ードされる単離されたPRO1184ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列PRO1184ポリペプチドを提供し、  
それは一実施態様では、配列番号：270の残基1又は約39から約142を含むアミノ  
酸配列を含んでいる。

20

他の態様では、本発明は、配列番号：270のアミノ酸残基1又は約39から約142  
の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配  
列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なく  
とも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1184ポ  
リペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、配列番号：270の残基1又は約39から約142のア  
ミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約8  
5%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少な  
くとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO118  
4ポリペプチドに関する。

30

またさらなる態様では、本発明は、配列番号：270のアミノ酸残基1又は約39から  
約142の配列、又はその抗-PRO1184抗体に結合するのに十分な断片を含んでな  
る、単離されたPRO1184ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1184  
断片は、天然PRO1184ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

他の態様では、本発明は、抗体が産生されうるエピトープを提供するのに十分に長いP  
RO1184ポリペプチドの断片に関する。

#### 【0156】

#### 80. PRO1360

本出願において「PRO1360」と命名された新規なポリペプチドをコードするcD  
NAクローン(DNA59488-1603)が同定された。

40

一実施態様では、本発明はPRO1360ポリペプチドをコードするDNAを含んでな  
る単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図190(配列番号：272)のアミノ酸残基  
約30から約285の配列を有するPRO1360ポリペプチドをコードするDNA分子  
、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、  
好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列  
同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図189(配列番号：271)の残基約140から約908の  
核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1360ポリペプチドをコード

50

する単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203157 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59488-1603) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 203157 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59488-1603) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。

10

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 190 (配列番号: 272) のアミノ酸残基約 30 から約 285 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験 DNA 分子を、(a) 図 190 (配列番号: 272) のアミノ酸残基約 30 から約 285 の配列を有する PRO1360 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、中程度の緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 50 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

20

他の態様では、本発明は、(a) 図 190 (配列番号: 272) の残基 30 から約 285 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1360 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

30

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1360 ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1360 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 190 (配列番号: 272) の残基 30 から約 285 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 190 (配列番号: 272) のアミノ酸残基 30 から約 285 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1360 ポリペプチドに関する。

40

さらなる態様では、本発明は、図 190 (配列番号: 272) の残基 30 から約 285 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1360 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 190 (配列番号: 272) のアミノ酸残基 30 から約 285 の配列、又はその抗-PRO1360 抗体に結合するのに十分な断片を含んで

50

なる、単離されたPRO1360ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1360断片は、天然PRO1360ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i)被験DNA分子を、(a)図190(配列番号：272)のアミノ酸残基約30から約285の配列を有するPRO1360ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 10

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1360ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1360抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1360ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO1360ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1360ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。 20

#### 【0157】

#### 81. PRO1029

本出願において「PRO1029」と命名した、新規な分泌ポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA59493-1420)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1029ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図192(配列番号：274)のアミノ酸残基約1又は約20から約86の配列を有するPRO1029ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。 30

他の態様では、本発明は、図191(配列番号：274)のヌクレオチド約39又は約96から約296の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1029ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203050のヒトタンパク質cDNA(DNA59493-1420)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203050のヒトタンパク質cDNA(DNA59493-1420)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。 40

またさらなる態様では、本発明は、(a)図192(配列番号：274)のアミノ酸残基1又は約20から約86の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a)図192(配列番号：274) 50

のアミノ酸残基 1 又は約 20 から約 86 の配列を有する PRO1029 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、中程度の緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 10 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1029 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 192 (配列番号：274) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 14 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 192 (配列番号：274) の残基 1 又は約 20 から約 86 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1029 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 191 (配列番号：273) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO109 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1029 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 192 (配列番号：274) の残基 1 又は約 20 から約 86 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 192 (配列番号：274) のアミノ酸残基 1 又は約 20 から約 86 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1029 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 192 (配列番号：274) の残基 1 又は約 20 から約 86 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1029 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 192 (配列番号：274) のアミノ酸残基 1 又は約 20 から約 86 の配列、又はその抗-PRO1029 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1029 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1029 断片は、天然 PRO1029 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 192 (配列番号：274) のアミノ酸残基約 1 又は約 20 から約 86 の配列を有する PRO1029 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合は、(i i) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造され

10

20

30

40

50

たポリペプチドを提供する。

【0158】

82. PRO1139

本出願人は、当初PRO1139と命名された新規なヒトタンパク質をコードするcDNAクローン(DNA59497-1496)を同定した。

一実施態様では、本発明は、(a)図194(配列番号:276)のアミノ酸残基約29から約131の配列を有するPRO1139ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

10

他の実施態様では、本発明は、図193(配列番号:275)の残基約80から約391のポリヌクレオチド配列の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる実施態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号209941のヒトタンパク質cDNA(DNA59497-1496)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号209941のヒトタンパク質cDNA(DNA59497-1496)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

20

またさらなる態様では、本発明は、図194(配列番号:276)のアミノ酸残基約29から約131の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っておらず、また図194、配列番号:276のアミノ酸位置約33からアミノ酸位置約52;アミノ酸位置約71からアミノ酸位置約89;及びアミノ酸位置約98からアミノ酸位置約120までそれぞれ伸展しているものとして同定された膜貫通領域を持つか持たない、天然又は変異体PRO1139ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸は、図194、配列番号:276のアミノ酸残基1から131を有する成熟した全長天然PRO1139ポリペプチドをコードするDNAを含んでなるか、そのようなコード化核酸配列に相補的である。

30

他の実施態様では、本発明は、図194(配列番号:276)の残基約29から約131のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。

40

他の実施態様では、本発明は単離されたPRO1139ポリペプチドを提供する。特に、本発明は、単離された天然配列PRO1139ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図194(配列番号:276)の残基29から131を含むアミノ酸配列を含んでいる。本発明はまた上述した単離された核酸分子の任意のものによりコードされるPRO1139ポリペプチドの変異体を提供する。特定の変異体には、これに限定されるものではないが、N-末端シグナル配列を欠くか、及び／又は欠失又は不活性化された少なくとも1つの膜貫通ドメインを有する全長天然配列PRO1139の欠失(切断)変異体が含まれる。変異体は特にアミノ酸残基33-52、71-8、及び98-120の間の膜貫通領域の一又は複数を欠失又は不活性化し、さらにN-末端シグナル配列(アミノ酸残基

50



1-28) 及び／又は開始メチオニンが欠失した図194 (配列番号: 276) の全長成熟ポリペプチドの変異体を含む。

さらなる実施態様では、本発明は、図194 (配列番号: 276) の残基約29から約131のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1139ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図194 (配列番号: 276) のアミノ酸残基約29から約131の配列、又はその抗-PRO1139抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1139ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1139断片は、天然PRO1139ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1139ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1139抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1139ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストを同定するためのスクリーニング方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1139ポリペプチド (変異体を含む)、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

本発明はまた有効量のPRO1139ポリペプチドを患者に投与することを含んでなる肥満症を治療する方法に関する。特定の実施態様では、アンタゴニストは天然PRO1130ポリペプチドに特異的に結合する阻止抗体である。

#### 【0159】

#### 83. PRO1309

本出願において「PRO1309」と命名したロイシンリッチ反復を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン (DNA59588-1571) が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1309ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図196 (配列番号: 278) のアミノ酸残基約35から約522の配列を有するPRO1309ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図195 (配列番号: 277) の残基約822又は約2285の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1309ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a) ATCC寄託番号203106のヒトタンパク質cDNA (DNA59588-1571) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203106のヒトタンパク質cDNA (DNA59588-1571) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図196 (配列番号: 278) のアミノ酸残基約35から約522の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

10

20

30

40

50

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a) 図196(配列番号：278)のアミノ酸残基約35から約522の配列を有するPRO1309ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖と、中程度の緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも約50ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特別な態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1309ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図196(配列番号：278)のアミノ酸位置1からアミノ酸位置約34まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、PRO1309アミノ酸配列(図196、配列番号：278)のアミノ酸位置約428からアミノ酸位置約450まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図196(配列番号：278)の残基約35から約522のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1309ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1309ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1309ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図196(配列番号：278)の残基35から522を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図196(配列番号：278)のアミノ酸残基約35から約522の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1309ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図196(配列番号：278)の残基35から522のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1309ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図196(配列番号：278)のアミノ酸残基35から約522の配列、又はその抗-PRO1309抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1309ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1309断片は、天然PRO1309ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験DNA分子を、(a) 図196(配列番号：278)のアミノ酸残基約35から約522の配列を有するPRO1309ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場

10

20

30

40

50

合は、(i i) 被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1309ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1309抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1309ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO1309ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1309ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

10

#### 【0160】

#### 84. PRO1028

出願人は、分泌された新規なポリペプチドをコードするcDNAクローンを同定し、ここで該ポリペプチドを本出願において「PRO1028」と命名した。

一実施態様では、本発明はPRO1028ポリペプチドをコードする単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸分子は図198(配列番号: 281)のアミノ酸残基1から197を有するPRO1028ポリペプチドをコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに安定して結合したままである。単離された核酸配列は、PRO1028をコードする核酸配列を含む1998年6月9日にDNA59603-1419としてATCCに寄託されたベクターのcDNA挿入物を含んでもよい。

20

他の実施態様では、本発明はPRO1028ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然配列PRO1028ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図198(配列番号: 281)の1から197の残基を含んでなるアミノ酸配列を含む。場合によっては、PRO1028ポリペプチドは、1998年6月9日にDNA59603-1419としてATCCに寄託されたベクターのcDNA挿入物にコードされるポリペプチドの発現により得られ又は得られうる。

#### 【0161】

#### 85. PRO1027

本出願において「PRO1027」と命名した新規なポリペプチドをコードする、II型フィブロネクチンコラーゲン結合ドメインを有するcDNAクローン(DNA59605-1418)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1027ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図200(配列番号: 283)のアミノ酸残基約1又は約34から約77の配列を有するPRO1027ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。ここでアミノ酸又は核酸を指すために使用されるところの「又は」という用語は、個々に提供される二つの別の実施態様、つまり1-77、又は他の実施態様の34-77を指す意味である。

40

他の態様では、本発明は、図199(配列番号: 282)のヌクレオチド約31又は約130から約261の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1027ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203005のヒトタンパク質cDNA(DNA59605-1418)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする

50

DNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203005のヒトタンパク質cDNA(DNA59605-1418)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図200(配列番号:283)のアミノ酸残基1又は約34から約77の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。 10

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a)図200(配列番号:283)のアミノ酸残基1又は約34から約77の配列を有するPRO1027ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、中程度の緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された、単離された核酸分子に関する。

他の態様では、本発明は、(a)図200(配列番号:283)の残基1又は約34から約77のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。 20

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1027ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列PRO1027ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図200(配列番号:283)の残基1又は約34から約77を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図200(配列番号:283)のアミノ酸残基1又は約34から約77の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1027ポリペプチドに関する。 30

さらなる態様では、本発明は、図200(配列番号:283)の残基1又は約34から約77のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1027ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、(i)被験DNA分子を、(a)図200(配列番号:283)のアミノ酸残基約1又は約34から約77の配列を有するPRO1027ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 40

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1027ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1027抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 P R O 1 0 2 7 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 P R O 1 0 2 7 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、P R O 1 0 2 7 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0162】

##### 86. P R O 1 1 0 7

本出願人は、P C - 1 と配列同一性を有する新規なポリペプチドをコードする c D N A クローンと同定し、該ポリペプチドを本出願において「P R O 1 1 0 7」と命名した。

一実施態様では、本発明は P R O 1 1 0 7 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸分子は図 2 0 2 (配列番号: 2 8 5) のアミノ酸残基 1 から 4 7 7 を有する P R O 1 1 0 7 ポリペプチドをコードする D N A を含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに安定して結合したままである。他の態様では、単離された核酸分子は図 2 0 2 (配列番号: 2 8 5) のアミノ酸残基約 2 3 から 4 7 7 又は図 2 0 2 (配列番号: 2 8 5) のアミノ酸残約 1 又は 2 3 から 4 2 8 ± 5 を有する P R O 1 1 0 7 ポリペプチドをコードする D N A を含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに安定して結合したままである。単離された核酸配列は、P R O 1 1 0 7 をコードするヌクレオチド配列を含む 1 9 9 8 年 6 月 9 日に D N A 5 9 6 0 6 - 1 4 7 1 として A T C C に寄託されたベクターの c D N A 挿入断片を含んでもよい。

他の実施態様では、本発明は P R O 1 1 0 7 ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然配列 P R O 1 1 0 7 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 2 0 2 (配列番号: 2 8 5) の 1 から 4 7 7 の残基を含んでなるアミノ酸配列を含む。本発明のさらなる実施態様は、図 2 0 2 (配列番号: 2 8 5) のアミノ酸約 2 3 から 4 7 7 又は図 2 0 2 (配列番号: 2 8 5) のアミノ酸約 1 または 2 3 から 4 2 8 ± 5 を含んでなる P R O 1 1 0 7 ポリペプチドに関する。場合によっては、P R O 1 1 0 7 ポリペプチドは、1 9 9 8 年 6 月 9 日に寄託された D N A 5 9 6 0 6 - 1 4 7 1 ベクターの c D N A 挿入断片によりコードされるポリペプチドを発現させることにより得られ又は得られうる。

#### 【0163】

##### 87. P R O 1 1 4 0

本出願人は、新規なマルチスパン膜貫通ポリペプチドをコードする c D N A クローン、D N A 5 9 6 0 7 - 1 4 9 7 を同定し、該ポリペプチドを本出願において「P R O 1 1 4 0」と命名した。

一実施態様では、本発明は P R O 1 1 4 0 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 2 0 4 (配列番号: 2 8 7) のアミノ酸残基 1 から約 2 5 5 の配列を有する P R O 1 1 4 0 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 2 0 3 (配列番号: 2 8 6) の残基約 2 1 0 から約 9 7 4 を有する核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含む P R O 1 1 4 0 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) A T C C 寄託番号 2 0 9 9 4 6 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 5 9 6 0 7 - 1 4 9 7) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9

0%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号209946のヒトタンパク質cDNA(DNA5907-1497)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図204(配列番号:287)のアミノ酸残基1から約255の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNAに関する。

特定の態様では、本発明は、開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1140細胞外ドメイン(ECD)をコードするDNAを含む単離された核酸分子、及びその可溶性変異体(すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化したもの)を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。図204に示したPRO1140アミノ酸配列(配列番号:287)において、膜貫通ドメイン領域は、アミノ酸位置約101から約118、約141から約161、及び約172から約191まで伸びるものとして試験的に同定している。 10

他の態様では、本発明は、図204(配列番号:287)の残基1から約255のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1140ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。 20

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1140ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1140ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図204(配列番号:287)の残基1から約255を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図204(配列番号:287)のアミノ酸残基1から約255の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1140ポリペプチドに関する。 30

さらなる態様では、本発明は、図204(配列番号:287)の残基1から約255のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1140ポリペプチドに関する。

他の態様では、本発明は、図204(配列番号:287)のアミノ酸残基1からXの配列(ここでXは図204(配列番号:287)のアミノ酸残基96から105の任意のもの)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、PRO1140細胞外ドメインに関する。 40

またさらなる態様では、本発明は、図204(配列番号:287)のアミノ酸残基1から約255の配列、又はその抗-PRO1140抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1140ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1140断片は、天然PRO1140ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

他の態様では、本発明は、抗体が産生されうるエピトープを提供するのに十分な長さのPRO1140ポリペプチドの断片にも関する。 50

## 【0164】

## 88. PRO1106

本出願人は、ペルオキシソームカルシウム依存性溶質キャリアと配列同一性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAを同定し、このポリペプチドは本出願において「PRO1106」と命名した。

一実施態様では、本発明はPRO1106ポリペプチドをコードする単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸分子は図206（配列番号：289）のアミノ酸残基1から469を有するPRO1106ポリペプチドをコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに安定に結合したままである。単離された核酸配列は、PRO1106をコードするヌクレオチド配列を含む1998年6月9日にATCCに寄託されたDNA59609-1470ベクターのcDNA挿入断片を含んでもよい。

他の実施態様では、本発明はPRO1106ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然配列PRO1106ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図206（配列番号：289）の1から469の残基を含んでなるアミノ酸配列を含む。場合によっては、PRO1106ポリペプチドは、1998年6月9日にATCCに寄託されたDNA59609-1470ベクターのcDNA挿入断片にコードされるポリペプチドの発現により得られ又は得られうる。

## 【0165】

## 89. PRO1291

本出願において「PRO1291」と命名した新規なポリペプチドをコードする、ブチロフィリンをコードする核酸と相同性を有するcDNAクローン（DNA59610-1556）が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1291ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、（a）図208（配列番号：291）のアミノ酸残基約1又は約29から約282の配列を有するPRO1291ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図207（配列番号：290）のヌクレオチド約61又は約145から約906の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1291ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は（a）ATCC寄託番号209990のヒトタンパク質cDNA（DNA59610-1556）にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号209990のヒトタンパク質cDNA（DNA59610-1556）にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、（a）図208（配列番号：291）のアミノ酸残基1又は約29から約282の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、（a）図208（配列番号：291）のアミノ酸残基1又は約29から約282の配列を有するPRO1291ポリペプチドを

コードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、中程度の緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも約10ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1291ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図208(配列番号:291)のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約28まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、PRO1291アミノ酸配列(図208、配列番号:291)のアミノ酸位置約258からアミノ酸位置約281まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a)図208(配列番号:291)の残基1又は約29から約282のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1291ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長であり、図207(配列番号:290)に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1291ポリペプチドを提供する。

特別な態様では、本発明は単離された天然配列PRO1291ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図208(配列番号:291)の残基1又は約29から約282を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図208(配列番号:291)のアミノ酸残基1又は約29から約282の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1291ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図208(配列番号:291)の残基1又は約29から約282のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1291ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図208(配列番号:291)のアミノ酸残基1又は約29から約282の配列、又はその抗-PRO1291抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1291ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1291断片は、天然PRO1291ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i)被験DNA分子を、(a)図208(配列番号:291)のアミノ酸残基約1又は約29から約282の配列を有するPRO1291ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を

10

20

30

40

50



有する場合は、(i i) 被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1291ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1291抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1291ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO1291ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1291ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

10

#### 【0166】

##### 90. PRO1105

本出願人は、2つの膜貫通ドメインを有する新規なポリペプチドをコードするcDNAを同定し、このポリペプチドを本出願において「PRO1105」と命名した。

一実施態様では、本発明はPRO1105ポリペプチドをコードする単離された核酸分子を提供する。一態様では、単離された核酸分子は図210(配列番号: 293)のアミノ酸残基1から180を有するPRO1105ポリペプチドをコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに安定して結合したままである。他の態様では、単離された核酸分子は図210(配列番号: 293)のアミノ酸残基約20から180を有するPRO1105ポリペプチドをコードするDNAを含むか、又はそのようなコード化核酸配列に相補的であり、少なくとも中程度の、場合によっては高度の緊縮性条件下でそれに安定して結合したままである。単離された核酸配列は、PRO1105をコードするヌクレオチド配列を含む1998年6月9日にATCCに寄託されたDNA59612-1466ベクターのcDNA挿入断片を含んでもよい。

20

他の実施態様では、本発明はPRO1105ポリペプチドを提供する。特に、本発明は単離された天然配列PRO1105ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図210(配列番号: 293)の1から180の残基を含んでなるアミノ酸配列を含む。本発明のさらなる実施態様は、図210(配列番号: 293)のアミノ酸約1から179及び100から約144を含んでなるPRO1105ポリペプチドに関する。場合によっては、PRO1105ポリペプチドは、1998年6月9日にATCCに寄託されたDNA59612-1466ベクターのcDNA挿入断片によりコードされるポリペプチドを発現させることにより得られ又は得られうる。

30

#### 【0167】

##### 91. PRO511

本出願において「PRO1026」と命名した、新規なポリペプチドをコードする、Robo-1及びホスホリパーゼ阻害剤と配列同一性を有するcDNAクローン(DNA59613-1417)が同定された。

40

一実施態様では、本発明はPRO1026ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図212(配列番号: 295)のアミノ酸残基約1又は約26から約237の配列を有するPRO1026ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。ここでアミノ酸又は核酸を指すために使用されるところの「又は」という用語は、個々に提供される二つの別の実施態様、つまり1-237、又は他の実施態様の26-237を指す意味である。

50

他の態様では、本発明は、図 2 1 2 (配列番号：2 9 5) のヌクレオチド約 2 3 3 又は約 3 0 8 から約 9 4 3 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO 1 0 2 6 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 2 0 3 0 0 7 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 5 9 6 1 3 - 1 4 1 7) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 2 0 3 0 0 7 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 5 9 6 1 3 - 1 4 1 7) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。

10

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 2 1 2 (配列番号：2 9 5) のアミノ酸残基 1 又は約 2 6 から約 2 3 7 の配列と少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験 DNA 分子を、(a) 図 2 1 2 (配列番号：2 9 5) のアミノ酸残基 1 又は約 2 6 から約 2 3 7 の配列を有する PRO 1 0 2 6 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、中程度の緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された、単離された核酸分子に関する。

20

他の態様では、本発明は、(a) 図 2 1 2 (配列番号：2 9 5) の残基 1 又は約 2 6 から約 2 3 7 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO 1 0 2 6 ポリペプチドを提供する。

30

特別な態様では、本発明は単離された天然配列 PRO 1 0 2 6 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 2 1 2 (配列番号：2 9 5) の残基 1 又は約 2 6 から約 2 3 7 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 2 1 2 (配列番号：2 9 5) のアミノ酸残基 1 又は約 2 6 から約 2 3 7 の配列に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO 1 0 2 6 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 2 1 2 (配列番号：2 9 5) の残基 1 又は約 2 6 から約 2 3 7 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO 1 0 2 6 ポリペプチドに関する。

40

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 2 1 2 (配列番号：2 9 5) のアミノ酸残基約 1 又は約 2 6 から約 2 3 7 の配列を有する PRO 1 0 2 6 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を

50

有する場合は、(i i) 被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1026ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1026抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1026ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO1026ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1026ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

10

#### 【0168】

#### 92. PRO1104

本出願において「PRO1104」と命名した新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA59616-1465)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1104ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図214(配列番号: 297)のアミノ酸残基1又は約23から約341の配列を有するPRO1104ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。ここでアミノ酸又は核酸を指すために使用されるところの「又は」という用語は、個々に提供される二つの別の実施態様、つまり1-341、又は他の実施態様の23-341を指す意味である。

20

他の態様では、本発明は、図213(配列番号: 296)のヌクレオチド約109又は約175から約1131の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1104ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

30

さらなる態様では、本発明は(a) ATCC寄託番号209991のヒトタンパク質cDNA(DNA59616-1465)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号209991のヒトタンパク質cDNA(DNA59616-1465)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図214(配列番号: 297)のアミノ酸残基1又は約23から約341の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

40

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a) 図214(配列番号: 297)のアミノ酸残基1又は約23から約341の配列を有するPRO1104ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された、単離された核酸分子に関する。

50

他の態様では、本発明は、(a) 図 2 1 4 (配列番号：2 9 7) の残基 1 又は約 2 3 から約 3 4 1 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上述した任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO 1 1 0 4 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO 1 1 0 4 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 2 1 4 (配列番号：2 9 7) の残基 1 又は約 2 3 から約 3 4 1 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

10

他の態様では、本発明は、図 2 1 4 (配列番号：2 9 7) のアミノ酸残基 1 又は約 2 3 から約 3 4 1 の配列に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO 1 1 0 4 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 2 1 4 (配列番号：2 9 7) の残基 1 又は約 2 3 から約 3 4 1 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO 1 1 0 4 ポリペプチドに関する。

20

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 2 1 4 (配列番号：2 9 7) のアミノ酸残基約 1 又は約 2 3 から約 3 4 1 の配列を有する PRO 1 1 0 4 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮条件下でハイブリッド形成させ、試験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合は、(i i) 試験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

30

#### 【0 1 6 9】

#### 9 3. PRO 1 1 0 0

本出願において「PRO 1 1 0 0」と命名された、複数の膜貫通ドメインを有する新規なポリペプチドをコードする c DNA クローン (DNA 5 9 6 1 9 - 1 4 6 4) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO 1 1 0 0 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 2 1 6 (配列番号：2 9 9) のアミノ酸残基約 1 又は 2 1 から約 3 2 0 の配列を有する PRO 1 1 0 0 ポリペプチドコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。ここで使用されるところのアミノ酸又は核酸に関しての「又は」という用語は、二つの別の実施態様、つまり 1 - 3 2 0、又は他の実施態様の 2 1 - 3 2 0 を意味する。

40

他の態様では、本発明は、図 2 1 5 (配列番号：2 9 8) の残基約 3 3 又は 9 3 から約 9 9 2 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含んでなる PRO 1 1 0 0 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 2 0 3 0 4 1 のヒトタンパク質 c DNA (DNA 5 9 6 1 9 - 1 4 6 4) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配

50

列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は A T C C 寄託番号 2 0 3 0 4 1 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 5 9 6 1 9 - 1 4 6 4) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 2 1 6 (配列番号：2 9 9) のアミノ酸残基約 1 又は 2 1 から約 3 2 0 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

10

さらなる態様では、本発明は、(a) 図 2 1 6 (配列番号：2 9 9) のアミノ酸残基約 1 又は 2 1 から約 3 2 0 の配列を有する PRO 1 1 0 0 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に、被験 DNA 分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っていない PRO 1 1 0 0 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。

20

他の態様では、本発明は、(a) 図 2 1 6 (配列番号：2 9 9) の残基 1 又は 2 1 から約 3 2 0 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO 1 1 0 0 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO 1 1 0 0 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 2 1 6 (配列番号：2 9 9) の残基 1 又は 2 1 から 3 2 0 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

30

他の態様では、本発明は、図 2 1 6 (配列番号：2 9 9) のアミノ酸残基 1 又は 2 1 から約 3 2 0 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO 1 1 0 0 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 2 1 6 (配列番号：2 9 9) の残基 1 又は 2 1 から 3 2 0 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO 1 1 0 0 ポリペプチドに関する。

40

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 2 1 6 (配列番号：2 9 9) の約 1 又は 2 1 から約 3 2 0 のアミノ酸残基の配列を有する PRO 1 1 0 0 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し；被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合、(i i) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

50

さらに他の実施態様では、本発明は天然 P R O 1 1 0 0 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-P R O 1 1 0 0 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 P R O 1 1 0 0 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然 P R O 1 1 0 0 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、P R O 1 1 0 0 ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0170】

#### 94. P R O 8 3 6

本出願において「P R O 8 3 6」と命名された新規なポリペプチドをコードする S L S 1 とある配列同一性を有する c D N A クローン (D N A 5 9 6 2 0 - 1 4 6 3) が同定された。

一実施態様では、本発明は P R O 8 3 6 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 2 1 8 (配列番号: 3 0 1) のアミノ酸残基約 1 又は 3 0 から約 4 6 1 の配列を有する P R O 8 3 6 ポリペプチドコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。ここで使用されるところのアミノ酸又は核酸に関しての「又は」という用語は、ここに提供された二つの別の実施態様、つまり 1 - 4 6 1 と、他の実施態様の 3 0 - 4 6 1 を意味する。

他の態様では、本発明は、図 2 1 7 (配列番号: 3 0 0) の残基約 6 5 又は 1 5 2 から約 1 4 4 7 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含んでなる P R O 8 3 6 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) A T C C 寄託番号 2 0 9 9 8 9 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 5 9 6 2 0 - 1 4 6 3) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は A T C C 寄託番号 2 0 9 9 8 9 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 5 9 6 2 0 - 1 4 6 3) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 2 1 8 (配列番号: 3 0 1) のアミノ酸残基約 1 又は 3 0 から約 4 6 1 の配列と少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする D N A、又は (a) の D N A の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、(a) 図 2 1 8 (配列番号: 3 0 1) のアミノ酸残基約 1 又は 3 0 から約 4 6 1 の配列を有する P R O 8 3 6 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 D N A 分子をハイブリッド形成させ、D N A 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合に、被験 D N A 分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

他の態様では、本発明は、(a) 図 2 1 8 (配列番号: 3 0 1) の残基 1 又は 3 0 から約 4 6 1 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少な

10

20

30

40

50

くとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO836 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO836 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 218 (配列番号: 301) の残基 1 又は約 30 から 461 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 218 (配列番号: 301) のアミノ酸残基 1 又は 30 から約 461 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO836 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 218 (配列番号: 301) の残基 1 又は 30 から 461 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO836 ポリペプチドに関する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 218 (配列番号: 301) の約 1 又は 30 から約 461 のアミノ酸残基の配列を有する PRO836 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合、(i i) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO836 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO836 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO836 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然 PRO836 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO836 ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0171】

#### 95. PRO1141

本出願において「PRO1141」と命名された新規な膜貫通ポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 59625-1498) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1141 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 220 (配列番号: 303) のアミノ酸残基 1 又は約 20 から約 247 の配列を有する PRO1141 ポリペプチドコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 219 (配列番号: 302) の残基 204 又は約 261 から約 944 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含んでなる PRO1141 ポ

10

20

30

40

50

リペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は、(a) ATCC 寄託番号 209992 タンパク質 cDNA (DNA 59625-1498) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 209992 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59625-1498) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 220 (配列番号：303) のアミノ酸残基 1 又は約 20 から約 247 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、(a) 図 220 (配列番号：303) のアミノ酸残基 1 又は約 20 から約 247 の配列を有する PRO1141 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に、被験 DNA 分子を単離することにより生産された、少なくとも約 10 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1141 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 220 (配列番号：303) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 19 まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、PRO1141 アミノ酸配列 (図 220、配列番号：303) のアミノ酸位置約 38 からアミノ酸位置約 57、アミノ酸位置約 67 からアミノ酸位置約 83、アミノ酸位置約 117 からアミノ酸位置約 139 及びアミノ酸位置約 153 からアミノ酸位置約 170 まで伸びるものとして仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 220 (配列番号：303) の残基 1 又は約 20 から約 247 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1141 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 219 (配列番号：302) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1141 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1141 ポリペプチドを提供し、それはある実施態様では、図 220 (配列番号：303) の残基 1 又は約 20 から約 247 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 220 (配列番号：303) のアミノ酸残基 1 又は約 20 から約 247 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは

10

20

30

40

50



少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1141 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 220 (配列番号: 303) の残基 1 又は約 20 から約 247 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1141 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 220 (配列番号: 303) のアミノ酸残基 1 又は約 20 から約 247 に含まれる配列、又はその抗-PRO1141 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1141 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1141 断片は、天然 PRO1141 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 220 (配列番号: 303) の約 1 又は約 20 から約 247 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1141 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合、(ii) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(iii) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

他の実施態様では、本発明は、配列番号: 304 のヌクレオチド配列を含むここに DNA A33128 と命名された発現配列タグ (EST) を提供する (図 221 を参照)。

他の実施態様では、本発明は、配列番号: 305 のヌクレオチド配列を含むここに DNA A34256 と命名された発現配列タグ (EST) を提供する (図 222 を参照)。

他の実施態様では、本発明は、配列番号: 306 のヌクレオチド配列を含むここに DNA A47941 と命名された発現配列タグ (EST) を提供する (図 223 を参照)。

他の実施態様では、本発明は、配列番号: 307 のヌクレオチド配列を含むここに DNA A54389 と命名された発現配列タグ (EST) を提供する (図 224 を参照)。

#### 【0172】

#### 96. PRO1132

本出願において「PRO1132」と命名されたセリンプロテアーゼ及びトリプシノーゲンと配列同一性を有する新規なポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 59767-1489) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1132 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 226 (配列番号: 309) のアミノ酸残基約 23 から約 293 の配列を有する PRO1132 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 225 (配列番号: 308) のヌクレオチド約 420 又は約 1232 に含まれる核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO1132 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203108 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59767-1489) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含

10

20

30

40

50

んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、A T C C 寄託番号 2 0 3 1 0 8 のヒトタンパク質 c D N A ( D N A 5 9 7 6 7 - 1 4 8 9 ) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A を含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 2 2 6 (配列番号: 3 0 9) のアミノ酸残基約 2 3 から約 2 9 3 の配列と少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする D N A、又は (a) の D N A 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験 D N A 分子を、(a) 図 2 2 6 (配列番号: 3 0 9) のアミノ酸残基約 2 3 から約 2 9 3 の配列を有する P R O 1 1 3 2 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖と、中程度の緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、D N A 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合に被験 D N A 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 5 0 ヌクレオチド、好ましくは少なくとも約 1 0 0 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

他の態様では、本発明は、(a) 図 2 2 6 (配列番号: 3 0 9) の残基約 2 3 から約 2 9 3 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる P R O 1 1 3 2 ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約 2 0 から約 8 0 ヌクレオチド長、好ましくは約 2 0 から約 6 0 ヌクレオチド長、より好ましくは約 2 0 から約 5 0 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 2 0 から約 4 0 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された P R O 1 1 3 2 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 P R O 1 1 3 2 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 2 2 6 (配列番号: 3 0 9) の残基約 2 3 から約 2 9 3 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 2 2 6 (配列番号: 3 0 9) のアミノ酸残基約 2 3 から約 2 9 3 の配列に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 1 3 2 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 2 2 6 (配列番号: 3 0 9) の残基約 2 3 から約 2 9 3 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 1 3 2 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 2 2 6 (配列番号: 3 0 9) のアミノ酸残基約 2 3 から約 2 9 3 の配列、又はその抗-P R O 1 1 3 2 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された P R O 1 1 3 2 ポリペプチドに関する。好ましくは、この P R O 1 1 3 2 断片は、天然 P R O 1 1 3 2 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 D N A 分子を、(a) 図 2 2 6 (配列番号: 3 0 9) のアミノ酸残基約 2 3 から約 2 9 3 の配列を有する P R O 1 1 3 2 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 D N A 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場

合は、(i i) 被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1132ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特別な実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1132抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1132ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO1132ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1132ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

10

#### 【0173】

#### 97. PRO1346

本出願において「PRO1346」(又はNL7)と命名された、既知のTIEリガンドと相同性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA59776-1600)が同定された。

一実施態様では、本発明はNL7ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図228(配列番号: 314)のアミノ酸残基約51から約461の配列を有するNL7ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

20

他の態様では、本発明は、図227(配列番号: 313)のヌクレオチド約1-3(ATG)から約1381-1383(TAGストップコドンの前のCGC)の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むNL7ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a) ATCC寄託番号203128のヒトタンパク質cDNA(DNA59776-1600)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203128のヒトタンパク質cDNA(DNA59776-1600)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

30

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図228(配列番号: 314)のアミノ酸残基約51から約461の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

40

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a) 図228(配列番号: 314)のアミノ酸残基約51から約461の配列を有するNL7ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖と、中程度の緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも約1000ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

50

特定の態様では、本発明は、開始メチオニンを持っているか持っていないNL7ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子、又はその可溶型、すなわち膜貫通ドメイン欠失又は不活性化変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。膜貫通ドメインはNL7アミノ酸配列（図228、配列番号：314）のアミノ酸位置約31からアミノ酸位置約50まで伸びるものとして仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、（a）図228（配列番号：314）の残基約51から約461に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

10

さらなる態様では、本発明は、天然NL7ポリペプチドの断片をコードする、少なくとも約200塩基長の単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたNL7ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列NL7ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図228（配列番号：314）の残基約51から約461を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図228（配列番号：314）のアミノ酸残基約51から約461の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたNL7ポリペプチドに関する。

20

さらなる態様では、本発明は、図228（配列番号：314）の残基約51から約461のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたNL7ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図228（配列番号：314）のアミノ酸残基約51から約461の配列、又はその抗-NL7抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたNL7ポリペプチドに関する。好ましくは、このNL7断片は、天然NL7ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

30

またさらなる態様では、本発明は、（i）被験DNA分子を、（a）図228（配列番号：314）のアミノ酸残基約51から約461の配列を有するNL7ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験DNA分子が（a）又は（b）に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、（ii）被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして（iii）細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

40

さらに他の実施態様では、本発明は天然NL7ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特別な実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-NL7抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然NL7ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然NL7ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、NL7ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

【0174】

98. PRO1131

50

本出願において「PRO1131」と命名されたLDLレセプターと配列同一性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA59777-1480)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1131ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図230(配列番号:319)のアミノ酸残基約1から約280の配列を有するPRO1131ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

10

他の態様では、本発明は、図229(配列番号:318)の残基約144から約983の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1131ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203111のヒトタンパク質cDNA(DNA59777-1480)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203111のヒトタンパク質cDNA(DNA59777-1480)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

20

またさらなる態様では、本発明は、(a)図230(配列番号:319)のアミノ酸残基約1から約280の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(a)のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a)図230(配列番号:319)のアミノ酸残基約1から約280の配列を有するPRO1131ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも約50のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約100のヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

30

特定の態様では、本発明は、PRO1131ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子をその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体として提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。膜貫通ドメインは、図230、配列番号:319のアミノ酸位置約49-74と伸びるものとして仮に同定されている。

40

他の態様では、本発明は、(a)図230(配列番号:319)の残基約1から約280に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1131ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコ

50

ードされる単離されたPRO1131ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列PRO1131ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図230(配列番号：319)の残基1から約280を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図230(配列番号：319)のアミノ酸残基約1から約280の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1131ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図230(配列番号：319)の残基1から約280に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1131ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図230(配列番号：319)のアミノ酸残基約1から約280の配列、又はその抗-PRO1131抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離されたPRO1131ポリペプチドに関する。好ましくは、このPRO1131断片は、天然PRO1131ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i)被験DNA分子を、(a)図230(配列番号：319)のアミノ酸残基約1から約280の配列を有するPRO1131ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1131ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特別な実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1131抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1131ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO1131ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1131ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

他の実施態様では、本発明は、図231(配列番号：320)のヌクレオチド配列を含むDNA43546とここで命名した発現配列タグ(EST)を提供する。

#### 【0175】

#### 99. PRO1281

本出願において「PRO1281」と命名された新規な分泌ポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA59820-1549)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1281ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図233(配列番号：326)のアミノ酸残基約16から約775の配列を有するPRO1281ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図232(配列番号：325)の残基約273から約2552

の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1281ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は、(a) ATCC 寄託番号 203129 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59820-1549) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 203129 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59820-1549) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。

10

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 233 (配列番号：326) のアミノ酸残基約 16 から約 775 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験 DNA 分子を、(a) 図 233 (配列番号：326) のアミノ酸残基約 16 から約 775 の配列を有する PRO1281 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 50 のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約 100 のヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

20

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1281 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 233 (配列番号：326) のアミノ酸位置 1 からアミノ酸位置約 15 まで伸びると仮に同定されている。

30

他の態様では、本発明は、(a) 図 233 (配列番号：326) の残基 16 から約 775 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1281 ポリペプチドコード化配列の断片に係る。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1281 ポリペプチドを提供する。

40

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1281 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 233 (配列番号：326) の残基 16 から約 775 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 233 (配列番号：326) のアミノ酸残基 16 から約 775 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1281 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 233 (配列番号：326) の残基 16 から約 775 の

50

アミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアの アミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1281 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 233 (配列番号：326) のアミノ酸残基 16 から約 775 の配列、又はその抗-PRO1281 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1281 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1281 断片は、天然 PRO1281 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 233 (配列番号：326) のアミノ酸残基約 16 から約 775 の配列を有する PRO1281 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(i i) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

10

#### 【0176】

100. PRO1064

本出願において「PRO1064」と命名された新規な膜貫通ポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 59827-1426) が同定された。

20

一実施態様では、本発明は PRO1064 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 235 (配列番号：334) のアミノ酸残基約 1 又は約 25 から約 153 の配列を有する PRO1064 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 234 (配列番号：333) のヌクレオチド約 532 又は約 604 から約 990 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO1064 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

30

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203089 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59827-1426) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 203089 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59827-1426) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。

40

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 235 (配列番号：334) のアミノ酸残基約 1 又は約 25 から約 153 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験 DNA 分子を、(a) 図 235 (配列番号：334) のアミノ酸残基約 1 又は約 25 から約 153 の配列を有する PRO1064 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配

50



列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された、少なくとも約 10 ヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1064 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 235 (配列番号：334) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 24 まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、PRO1064 アミノ酸配列 (図 235、配列番号：334) のアミノ酸位置約 89 からアミノ酸位置約 110 まで伸びると仮に同定されている。

10

他の態様では、本発明は、(a) 図 235 (配列番号：334) の残基 1 又は約 25 から約 153 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1064 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 234 (配列番号：333) に示すヌクレオチド配列から誘導されうる。

20

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1064 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1064 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 235 (配列番号：334) の残基 1 又は約 25 から約 153 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 235 (配列番号：334) のアミノ酸残基 1 又は約 25 から約 153 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1064 ポリペプチドに関する。

30

さらなる態様では、本発明は、図 235 (配列番号：334) の残基 1 又は約 25 から約 153 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1064 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 235 (配列番号：334) のアミノ酸残基 1 又は約 25 から約 153 の配列、又はその抗-PRO1064 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1064 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1064 断片は、天然 PRO1064 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

40

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 235 (配列番号：334) のアミノ酸残基約 1 又は約 25 から約 153 の配列を有する PRO1064 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(i i) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造さ

50

れたポリペプチドを提供する。

他の実施態様では、本発明は、配列番号：335のヌクレオチド配列を含むここでDNA 45288と命名した発現配列タグ（EST）を提供する（図236を参照）。

【0177】

101. PRO1379

本出願において「PRO1379」と命名された新規な分泌ポリペプチドをコードするcDNAクローン（DNA59828-1608）が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1379ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、（a）図238（配列番号：340）のアミノ酸残基約18から約574の配列を有するPRO1379ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図237（配列番号：339）の残基約61から約1731に含まれる核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1379ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は（a）ATCC寄託番号203158のヒトタンパク質cDNA（DNA59828-1608）にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203158のヒトタンパク質cDNA（DNA59828-1608）にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、（a）図238（配列番号：340）のアミノ酸残基約18から約574の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は（a）のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、（a）図238（配列番号：340）のアミノ酸残基約18から約574の配列を有するPRO1379ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が（a）又は（b）に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された、少なくとも約50のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約100のヌクレオチドを有する単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っていないPRO1379ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図238（配列番号：340）のアミノ酸位置1からアミノ酸位置約17まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、（a）図238（配列番号：340）の残基18から約574のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO137

9 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1379 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1379 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 238 (配列番号：340) の残基 18 から 574 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 238 (配列番号：340) のアミノ酸残基 18 から約 574 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1379 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 238 (配列番号：340) の残基 18 から 574 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1379 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、図 238 (配列番号：340) のアミノ酸残基 18 から約 574 の配列、又はその抗-PRO1379 抗体に結合するのに十分な断片を含んでなる、単離された PRO1379 ポリペプチドに関する。好ましくは、この PRO1379 断片は、天然 PRO1379 ポリペプチドの質的な生物学的活性を保持している。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 238 (配列番号：340) のアミノ酸残基約 18 から約 574 の配列を有する PRO1379 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合は、(i i) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

#### 【0178】

#### 102. PRO844

本出願において「PRO844」と命名された新規なポリペプチドをコードする、プロテアーゼ阻害剤と配列同一性を有する cDNA クローン (DNA 59838-1462) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO844 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 240 (配列番号：345) のアミノ酸残基約 1 又は約 20 から約 111 の配列を有する PRO844 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。ここで使用されるところのアミノ酸又は核酸に関しての「又は」という用語は、ここに提供される二つの別の実施態様、つまり 1-111 又はもう一つの実施態様の 20-111 を意味する。

他の態様では、本発明は、図 239 (配列番号：344) の残基約 5 又は 62 から約 337 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含む PRO844 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

10

20

30

40

50

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 209976 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59838-1462) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC 寄託番号 209976 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59838-1462) にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 240 (配列番号: 345) のアミノ酸残基約 1 又は 20 から約 111 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

10

さらなる態様では、本発明は、被験 DNA 分子を、(a) 図 240 (配列番号: 345) のアミノ酸残基約 1 又は 20 から約 111 の配列を有する PRO844 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、中程度の緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された単離された核酸分子に関する。

20

他の態様では、本発明は、(a) 図 240 (配列番号: 345) の残基 1 又は 20 から約 111 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO844 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO844 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 240 (配列番号: 345) の残基 1 又は 20 から 111 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

30

他の態様では、本発明は、図 240 (配列番号: 345) のアミノ酸残基 1 又は 20 から約 111 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO844 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 240 (配列番号: 345) の残基 1 又は 20 から 111 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO844 ポリペプチドに関する。

40

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 240 (配列番号: 345) のアミノ酸残基約 1 又は 20 から約 111 の配列を有する PRO844 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(ii) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (iii) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO844 ポリペプチドのアゴニスト及びア

50

ンタゴニストに関する。特別な実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO844抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO844ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO844ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO844ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0179】

#### 103. PRO848

10

本出願において「PRO848」と命名された新規なポリペプチドをコードするシアリトランスフェラーゼと配列同一性を有するcDNAクローン(DNA59839-1461)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO848ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図242(配列番号:347)のアミノ酸残基約1又は36から約600の配列を有するPRO848ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。ここで使用されるところのアミノ酸又は核酸を指すためにここで使用されるところの「又は」という用語は、ここに提供される二つの別の実施態様、つまり1-600又はもう一つの実施態様の36-600を意味する。 20

他の態様では、本発明は、図241(配列番号:346)の残基約1又は251から約1945の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO848ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号209988ヒトタンパク質cDNA(DNA59839-1461)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号209988のヒトタンパク質cDNA(DNA59839-1461)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。 30

またさらなる態様では、本発明は、(a)図242(配列番号:347)のアミノ酸残基約1又は36から約600の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(a)のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。 40

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a)図242(配列番号:347)のアミノ酸残基約1又は36から約600の配列を有するPRO848ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された単離された核酸分子に関する。

他の態様では、本発明は、(a)図242(配列番号:347)の残基1又は36から約600のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好まし 50

くは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO848 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO848 ポリペプチドを提供し、それは或る種の実施態様では、図 242 (配列番号: 347) の残基 1 又は 36 から 600 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 242 (配列番号: 347) のアミノ酸残基 1 又は 36 から約 600 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO848 ポリペプチドに関する。 10

さらなる態様では、本発明は、図 242 (配列番号: 347) の残基 1 又は 36 から 600 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO848 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 242 (配列番号: 347) のアミノ酸残基約 1 又は 36 から約 600 の配列を有する PRO848 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合は、(i i) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (i i i) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 20

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO848 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特別な実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO848 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO848 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然 PRO848 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。 30

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO848 ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0180】

##### 104. PRO1097

本出願人は、グリコプロテアーゼファミリータンパク質及びアシルトランスフェラーゼ Ch o A c t a s e / C O T / C P T ファミリーからのドメインをその中に有する新規な分泌ポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 59841-1460) を同定し、該ポリペプチドを本出願において「PRO1097」と命名した。 40

一実施態様では、本発明は PRO1097 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 244 (配列番号: 349) のアミノ酸残基約 1 又は 21 から約 91 の配列を有する PRO1097 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。アミノ酸又は核酸を指すここで使用されるところの「又は」という用語は、ここに提供される二つの別の実施態様、つまり 1-91 又はもう一つの一実施態様の 21-91 を意 50

味する。

他の態様では、本発明は、図243(配列番号：348)の残基約3又は63から約275の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1097ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は、(a)ATCC寄託番号203044のヒトタンパク質cDNA(DNA59841-1460)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号203044のヒトタンパク質cDNA(DNA59841-1460)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図244(配列番号：349)のアミノ酸残基約1又は21から約91の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a)図244(配列番号：349)のアミノ酸残基約1又は21から約91の配列を有するPRO1097ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に被験DNA分子を単離することにより製造された単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明はPRO1097ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、それはN-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っても持たなくてもよい。シグナルペプチドは、図244(配列番号：349)のアミノ酸位置1からアミノ酸位置約20まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a)図244(配列番号：349)の残基1又は21から約91のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離されたPRO1097ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列PRO1097ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図244(配列番号：349)の残基1又は21から91を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図244(配列番号：349)のアミノ酸残基1又は21から約91の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1097ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図244(配列番号：349)の残基1又は21から91のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1097ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、(i)被験DNA分子を、(a)図244(配列番

10

20

30

40

50

号：349)のアミノ酸残基約1又は21から約91の配列を有するPRO1097ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合は、(ii)被験DNA分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして(iii)細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1097ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1097抗体である。

10

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1097ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することによる、天然PRO1097ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1097ポリペプチド、又は上記のアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0181】

##### 105. PRO1153

本出願において「PRO1153」と命名された新規なポリペプチドをコードする、二つの膜貫通ドメインを有し非常にプロリンリッチであるcDNAクローン(DNA59842-1502)が同定された。

20

一実施態様では、本発明はPRO1153ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図246(配列番号：351)のアミノ酸残基約1から約197の配列を有するPRO1153ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図245(配列番号：350)の残基約92から約682の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含むPRO1153ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

30

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号209982のヒトタンパク質cDNA(DNA59842-1502)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好ましい実施態様では、核酸は、ATCC寄託番号209982のヒトタンパク質cDNA(DNA59842-1502)にコードされるのと同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含む。

40

またさらなる態様では、本発明は、(a)図246(配列番号：351)のアミノ酸残基約1から約197の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、被験DNA分子を、(a)図246(配列番号：351)のアミノ酸残基約1から約197の配列を有するPRO1153ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して、少なくとも約80%の配列同一性、

50



好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に被験 DNA 分子を単離することにより製造された単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は PRO1153 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、あるいはそのようなコード化核酸分子に相補的である。膜貫通ドメインは、PRO1153 アミノ酸配列 (図 246、配列番号: 351) のアミノ酸位置約 10-28 及び 85-110 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 246 (配列番号: 351) の残基 1 から約 197 に含まれるアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖を含む単離された核酸分子に関する。 10

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された任意の単離された核酸配列にコードされる単離された PRO1153 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1153 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 246 (配列番号: 351) の残基 1 から 197 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 246 (配列番号: 351) のアミノ酸残基 1 から約 197 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1153 ポリペプチドに関する。 20

さらなる態様では、本発明は、図 246 (配列番号: 351) の残基 1 から 197 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1153 ポリペプチドに関する。

またさらなる態様では、本発明は、(i) 被験 DNA 分子を、(a) 図 246 (配列番号: 351) のアミノ酸残基約 1 から約 197 の配列を有する PRO1153 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下でハイブリッド形成させ、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合は、(ii) 被験 DNA 分子を含む宿主細胞をポリペプチドの発現に適した条件下で培養し、そして (iii) 細胞培地からポリペプチドを回収することにより製造されたポリペプチドを提供する。 30

#### 【0182】

106. PRO1154

本出願において「PRO1154」と命名された新規なアミノペプチダーゼをコードする cDNA クローン (DNA 59846-1503) が同定された。 40

一実施態様では、本発明は PRO1154 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 248 (配列番号: 353) のアミノ酸残基約 1 又は 35 から約 941 の配列を有する PRO1154 ポリペプチドコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 247 (配列番号: 352) の残基約 86 又は 188 から約 50

2908の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含んでなるPRO1154ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は、(a) ATCC寄託番号209978のヒトタンパク質cDNA(DNA59846-1503)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号209978のヒトタンパク質cDNA(DNA59846-1503)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図248(配列番号：353)のアミノ酸残基約1又は35から約941の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、(a)図248(配列番号：353)のアミノ酸残基約1又は35から約941の配列を有するPRO1154ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に、被験DNA分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

他の態様では、本発明は、(a)図248(配列番号：353)の残基1又は35から約941のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の態様では、本発明は、配列番号：353のアミノ酸1又は35から約73を有するポリペプチドをコードするDNAから本質的になる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離されたPRO1154ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列PRO1154ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図248(配列番号：353)の残基1又は35から941を含むアミノ酸配列を含んでいる。

特定の態様では、本発明は配列番号：353のアミノ酸1又は35から約73を有するポリペプチドを提供する。

他の態様では、本発明は、図248(配列番号：353)のアミノ酸残基1又は35から約941の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1154ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図248(配列番号：353)の残基1又は35から941のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1154ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図248(配列番号：353)のアミノ酸残基1又は35から約941の配列、又は抗-PRO1154抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片を含んでなる、単離されたPRO1154ポリペプチドに関する。好ましく

は、PRO1154断片は天然PRO1154ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図248 (配列番号：353) の約1又は35から約941のアミノ酸残基の配列を有するPRO1154ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成し、被験DNA分子が(a) 又は(b) に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合、(ii) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験DNA分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(iii) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。 10

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1154ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1154抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1154ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然PRO1154ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1154ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。 20

#### 【0183】

107. PRO1181

本出願において「PRO1181」と命名された新規な分泌ポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA59847-1511)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1181ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図250 (配列番号：355) のアミノ酸残基約1又は約16から約437の配列を有するPRO1181ポリペプチドコードするDNA分子、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。 30

他の態様では、本発明は、図249 (配列番号：354) のヌクレオチド約17又は約62から約1327の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含んでなるPRO1181ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a) ATCC寄託番号203098のヒトタンパク質cDNA(DNA59847-1511)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203098のヒトタンパク質cDNA(DNA59847-1511)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。 40

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図250 (配列番号：355) のアミノ酸残基1又は約16から約437の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b) (a) のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも10のヌクレオチドを有し、(a) 図250 50

(配列番号：355)のアミノ酸残基1又は約16から約437の配列を有するPRO1181ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に、被験DNA分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを伴うか伴わないPRO1181ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード核酸分子に相補的であるものを提供する。シグナルペプチドは、図250(配列番号：355)の配列のアミノ酸残基約1からアミノ酸位置約15まで伸びるものとして試験的に同定された。膜貫通ドメインは図250のアミノ酸位置243-260にある。

他の態様では、本発明は、(a)図250(配列番号：355)の残基1又は約16から約437のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1181ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長であり、図249(配列番号：354)に示したヌクレオチド配列から取り出されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離されたPRO1181ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列PRO1181ポリペプチドを提供し、それはある実施態様では、図250(配列番号：355)の残基1又は約16から約437を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図250(配列番号：355)のアミノ酸残基1又は約16から約437の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1181ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図250(配列番号：355)の残基1又は約16から約437のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1181ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図250(配列番号：355)のアミノ酸残基1又は約16から約437の配列、又は抗-PRO1181抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片を含んでなる、単離されたPRO1181ポリペプチドに関する。好ましくは、PRO1181断片は天然PRO1181ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i)(a)図250(配列番号：355)の約1又は約16から約437のアミノ酸残基の配列を有するPRO1181ポリペプチド、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成し、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合、(ii)ポリペプチドの発現に適した条件下で被験DNA分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(iii)細

10

20

30

40

50

胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

【0184】

108. PRO1182

本出願において「PRO1182」と命名された、新規な分泌ポリペプチドをコードするコングルチニンをコードする核酸と相同性を有するcDNAクローン(DNA59848-1512)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1182ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図252(配列番号:357)のアミノ酸残基約1又は約26から約271の配列を有するPRO1182ポリペプチドコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図251(配列番号:356)のヌクレオチド約67又は約142から約879の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含んでなるPRO1182ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203088のヒトタンパク質cDNA(DNA59848-1512)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203088のヒトタンパク質cDNA(DNA59848-1512)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図252(配列番号:357)のアミノ酸残基1又は約26から約271の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも10のヌクレオチドを有し、(a)図252(配列番号:357)のアミノ酸残基1又は約26から約271の配列を有するPRO1182ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に、被験DNA分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを伴うか伴わないPRO1182ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード核酸分子に相補的であるものを提供する。シグナルペプチドは、図252(配列番号:357)の配列のアミノ酸残基約1からアミノ酸位置約25まで伸びるものとして試験的に同定された。

他の態様では、本発明は、(a)図252(配列番号:357)の残基1又は約26から約271のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO118

10

20

30

40

50

2 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 251 (配列番号：356) に示したヌクレオチド配列から取り出されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1182 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1182 ポリペプチドを提供し、それはある実施態様では、図 252 (配列番号：357) の残基 1 又は約 26 から約 271 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 252 (配列番号：357) のアミノ酸残基 1 又は約 26 から約 271 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1182 ポリペプチドに関する。 10

さらなる態様では、本発明は、図 252 (配列番号：357) の残基 1 又は約 26 から約 271 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1182 ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図 252 (配列番号：357) のアミノ酸残基 1 又は約 26 から約 271 の配列、又は抗-PRO1182 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片を含んでなる、単離された PRO1182 ポリペプチドに関する。好ましくは、PRO1182 断片は天然 PRO1182 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。 20

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 252 (配列番号：357) の約 1 又は約 26 から約 271 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1182 ポリペプチド、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合、(ii) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(iii) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。 30

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1182 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1182 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1182 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然 PRO1182 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1182 ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。 40

#### 【0185】

109. PRO1155

本出願において「PRO1155」と命名された、新規な分泌ポリペプチドをコードする、ニューロキニン B と配列同一性を有する cDNA クローン (DNA 59849-1504) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1155 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 254 (配列番号：359) のアミノ酸残基約 1 又は 19 から約 135 の配列を有する PRO1155 ポリペプチドコードする DNA 分 50

子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。核酸またはアミノ酸を指すためにここで使用されている「または」という用語は、別の実施態様をもたらすこと、すなわち1-135または他の実施態様の19-135を意味する。

他の態様では、本発明は、図253(配列番号:358)の残基約158又は約212から約562の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含んでなるPRO1155ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号209986のヒトタンパク質cDNA(DNA59849-1504)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号209986のヒトタンパク質cDNA(DNA59849-1504)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図254(配列番号:359)のアミノ酸残基1又は19から約135の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、(a)図254(配列番号:359)のアミノ酸残基約19から約135の配列を有するPRO1155ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に、被験DNA分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

他の態様では、本発明は、(a)図254(配列番号:359)の残基1又は19から約135のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離されたPRO1155ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列PRO1155ポリペプチドを提供し、それはある実施態様では、図254(配列番号:359)の残基1又は19から135を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図254(配列番号:359)のアミノ酸残基1又は19から約135の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1155ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図254(配列番号:359)の残基1又は19から135のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1155ポリペプチドに関する。

10

20

30

40

50

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 254 (配列番号：359) の約 1 又は 19 から約 135 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1155 ポリペプチド、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合、(ii) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(iii) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1155 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1155 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1155 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然 PRO1155 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1155 ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0186】

##### 110. PRO1156

本出願において「PRO1156」と命名された、新規な分泌ポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 59853-1505) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1156 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 256 (配列番号：361) のアミノ酸残基約 23 から約 159 の配列を有する PRO1156 ポリペプチドコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 255 (配列番号：360) の残基約 281 から約 688 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含んでなる PRO1156 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 209985 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59853-1505) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 209985 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59853-1505) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 256 (配列番号：361) のアミノ酸残基 23 から約 159 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも 50 のヌクレオチド、好ましくは少なくとも 100 のヌクレオチドを有し、(a) 図 256 (配列番号：361) のアミノ酸残基 23 から約 159 の配列を有する PRO1156 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましく

10

20

30

40

50



は少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に、被験 DNA 分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを伴うか伴わない PRO1156 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード核酸分子に相補的であるものを提供する。シグナルペプチドは、図 256 (配列番号: 361) の配列のアミノ酸残基 1 からアミノ酸位置約 22 まで伸びるものとして試験的に同定された。

他の態様では、本発明は、(a) 図 256 (配列番号: 361) の残基 23 から約 159 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。 10

他の態様では、本発明は PRO784 コード配列又はその相補配列の断片を含んでなるハイブリッド形成プローブに関する。該ハイブリッド形成プローブは、好ましくは、少なくとも約 20 ヌクレオチドから約 80 ヌクレオチド、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチドを有する。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1156 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1156 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 256 (配列番号: 361) の残基 23 から 159 を含むアミノ酸配列を含んでいる。 20

他の態様では、本発明は、図 256 (配列番号: 361) のアミノ酸残基 23 から約 159 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1156 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 256 (配列番号: 361) の残基 23 から 159 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1156 ポリペプチドに関する。 30

さらに他の態様では、本発明は、図 256 (配列番号: 361) のアミノ酸残基 23 から約 159 の配列、又は抗-PRO1156 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片を含んでなる、単離された PRO1156 ポリペプチドに関する。好ましくは、PRO1156 断片は天然 PRO1156 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 256 (配列番号: 361) の約 23 から約 159 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1156 ポリペプチド、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合、(ii) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(iii) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。 40

#### 【0187】

#### 111. PRO1098

本出願において「PRO1098」と命名された、新規なポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 59854-1459) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1098 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。 50

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 258 (配列番号：363) のアミノ酸残基約 1 又は 20 から約 78 の配列を有する PRO1098 ポリペプチドコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。ここでアミノ酸又は核酸を指すために使用されるところの「又は」という用語は、個々に提供される二つの別の実施態様、つまり 1-78、又は他の実施態様の 20-78 を指す意味である。

他の態様では、本発明は、図 257 (配列番号：362) の残基約 58 又は 115 から約 291 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含んでなる PRO1098 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 209974 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59854-1459) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 209974 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 59854-1459) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 258 (配列番号：363) のアミノ酸残基 1 又は 20 から約 78 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、(a) 図 258 (配列番号：363) のアミノ酸残基 1 又は 20 から約 78 の配列を有する PRO1098 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に、被験 DNA 分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

他の態様では、本発明は、(a) 図 258 (配列番号：363) の残基 1 又は 20 から約 78 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1098 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1098 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 258 (配列番号：363) の残基 1 又は 20 から 78 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 258 (配列番号：363) のアミノ酸残基 1 又は 20 から約 78 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1098 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 258 (配列番号：363) の残基 1 又は 20 から 78 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少

10

20

30

40

50

なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1098 ポリペプチドに関する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 258 (配列番号: 363) の約 1 又は 20 から約 78 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1098 ポリペプチド、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合、(ii) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(iii) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

10

#### 【0188】

##### 112. PRO1127

本出願において「PRO1127」と命名された新規な分泌タンパク質をコードする cDNA クローン (DNA 60283-1484) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1127 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 260 (配列番号: 365) のアミノ酸残基約 1 又は 30 から約 67 の配列を有する PRO1127 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。ここで使用されるところのアミノ酸又は核酸に関しての「又は」という用語は、二つの別の実施態様、つまり 1-67 の一実施態様と、30-67 の実施態様を意味する。

20

他の態様では、本発明は、図 259 (配列番号: 364) の残基約 126 又は 213 から約 326 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含んでなる PRO1127 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203043 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 60283-1484) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203043 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 60283-1484) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

30

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 260 (配列番号: 365) のアミノ酸残基約 1 又は 30 から約 67 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

40

さらなる態様では、本発明は、(a) 図 260 (配列番号: 365) のアミノ酸残基約 1 又は 30 から約 67 の配列を有する PRO1127 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に、被験 DNA 分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っていない PRO1127 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子を提供する。シグナルペプチドは、図 260 (配列番号: 365) のアミノ酸位置 1 からアミノ

50

酸位置約 29 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 260 (配列番号: 365) の残基 1 又は 30 から約 67 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1127 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

10

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1127 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1127 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 260 (配列番号: 365) の残基 1 又は約 30 から 67 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 260 (配列番号: 365) のアミノ酸残基 1 又は 30 から約 67 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1127 ポリペプチドに関する。

20

さらなる態様では、本発明は、図 260 (配列番号: 365) の残基 1 又は 30 から 67 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1127 ポリペプチドに関する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 260 (配列番号: 365) の約 1 又は 30 から約 67 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1127 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し; 被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合、(i i) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

30

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1127 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1127 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1127 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然 PRO1127 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

40

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1127 ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0189】

##### 113. PRO1126

本出願において「PRO1126」と命名された新規な分泌タンパク質をコードする、オルファクトメジンをコードしている核酸と相同性を有する cDNA クローン (DNA 60615-1483) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1126 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

50

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 2 6 2 (配列番号：3 6 7) のアミノ酸残基約 1 又は約 2 6 から約 4 0 2 の配列を有する P R O 1 1 2 6 ポリペプチドコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 2 6 1 (配列番号：3 6 6) のヌクレオチド約 1 1 0 又は約 1 8 5 から約 1 3 1 5 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含んでなる P R O 1 1 2 6 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

10

さらなる態様では、本発明は (a) A T C C 寄託番号 2 0 9 9 8 0 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 6 0 6 1 5 - 1 4 8 3) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は A T C C 寄託番号 2 0 9 9 8 0 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 6 0 6 1 5 - 1 4 8 3) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 2 6 2 (配列番号：3 6 7) のアミノ酸残基 1 又は約 2 6 から約 4 0 2 の配列と少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする D N A、又は (a) の D N A の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

20

さらなる態様では、本発明は、少なくとも 1 0 のヌクレオチドを有し、(a) 図 2 6 2 (配列番号：3 6 7) のアミノ酸残基 1 又は約 2 6 から約 4 0 2 の配列を有する P R O 1 1 2 6 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 D N A 分子をハイブリッド形成させ、D N A 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合に、被験 D N A 分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

30

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを伴うか伴わない P R O 1 1 2 6 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離核酸分子を提供し、あるいはそのようなコード核酸分子に相補的であるものを提供する。シグナルペプチドは、図 2 6 2 (配列番号：3 6 7) の配列のアミノ酸残基約 1 からアミノ酸位置約 2 5 まで伸びるものとして試験的に同定された。

他の態様では、本発明は、(a) 図 2 6 2 (配列番号：3 6 7) の残基 1 又は約 2 6 から約 4 0 2 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする D N A、又は (a) の D N A の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

40

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる P R O 1 1 2 6 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 2 0 から約 8 0 ヌクレオチド長、好ましくは約 2 0 から約 6 0 ヌクレオチド長、より好ましくは約 2 0 から約 5 0 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 2 0 から約 4 0 ヌクレオチド長であり、図 2 6 1 (配列番号：3 6 6) に示したヌクレオチド配列から取り出されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された P R O 1 1 2 6 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 P R O 1 1 2 6 ポリペプチドを提供し、それはある実施態様では、図 2 6 2 (配列番号：3 6 7) の残基 1 又は約 2 6 から約 4 0 2

50

を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 2 6 2 (配列番号：3 6 7) のアミノ酸残基 1 又は約 2 6 から約 4 0 2 の配列に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 1 2 6 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 2 6 2 (配列番号：3 6 7) の残基 1 又は約 2 6 から約 4 0 2 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 1 2 6 ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図 2 6 2 (配列番号：3 6 7) のアミノ酸残基 1 又は約 2 6 から約 4 0 2 の配列、又は抗-P R O 1 1 2 6 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片を含んでなる、単離された P R O 1 1 2 6 ポリペプチドに関する。好ましくは、P R O 1 1 2 6 断片は天然 P R O 1 1 2 6 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 2 6 2 (配列番号：3 6 7) の約 1 又は約 2 6 から約 4 0 2 のアミノ酸残基の配列を有する P R O 1 1 2 6 ポリペプチド、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合、(i i) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 P R O 1 1 2 6 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-P R O 1 1 2 6 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 P R O 1 1 2 6 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然 P R O 1 1 2 6 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、P R O 1 1 2 6 ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する【0 1 9 0】

#### 1 1 4. P R O 1 1 2 5

本出願において「P R O 1 1 2 5」と命名された新規な分泌タンパク質をコードする、 $\beta$  トランスダシンファミリー T r p - A s p (W D) 保存領域を有する c D N A クローン (D N A 6 0 6 1 9 - 1 4 8 2) が同定された。

一実施態様では、本発明は P R O 1 1 2 5 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 2 6 4 (配列番号：3 6 9) のアミノ酸残基約 1 又は 2 6 から約 4 4 7 の配列を有する P R O 1 1 2 5 ポリペプチドコードする D N A 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。ここで使用されるところの核酸又はアミノ酸を指す場合の「又は」は、二つの別の実施態様、つまり 1 - 4 4 7 と、2 6 - 4 4 7 を意味する。

他の態様では、本発明は、図 2 6 3 (配列番号：3 6 8) の残基約 4 7 又は 1 2 2 から約 1 3 8 7 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含んでなる P R O 1 1 2 5 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

10

20

30

40

50

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 209993 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 60619-1482) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 209993 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 60619-1482) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 264 (配列番号: 369) のアミノ酸残基約 1 又は 26 から約 447 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、(a) 図 264 (配列番号: 369) のアミノ酸残基約 1 又は 26 から約 447 の配列を有する PRO1125 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に、被験 DNA 分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持つか持っていない PRO1125 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性の、つまり膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、又はそのようなコード核酸分子に相補的であるものである。シグナルペプチドは、図 264 (配列番号: 369) のアミノ酸位置 1 からアミノ酸位置約 25 まで伸びていると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 264 (配列番号: 369) の残基 1 又は 26 から約 447 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1125 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1125 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 264 (配列番号: 369) の残基 1 又は 26 から 447 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 264 (配列番号: 369) のアミノ酸残基 1 又は 26 から約 447 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1125 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 264 (配列番号: 369) の残基 1 又は 26 から 447 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1125 ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図 264 (配列番号: 369) のアミノ酸残基 26 から約 447 の配列、又は抗-PRO1125 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片を含んでなる、単離された PRO1125 ポリペプチドに関する。好ましくは、PRO1125 断片は天然 PRO1125 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

10

20

30

40

50

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 264 (配列番号：369) の約 26 から約 447 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1125 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合、(i i) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1125 ポリペプチドのアゴニスト及び 10  
アンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1125 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1125 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然 PRO1125 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

#### 【0191】

#### 115. PRO1186

ベノムプロテイン A と配列同一性を有し、本出願において「PRO1186」と命名された新規なポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 60621-1516) が同定された。 20

一実施態様では、本発明は PRO1186 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 266 (配列番号：371) のアミノ酸残基約 20 から約 105 の配列を有する PRO1186 ポリペプチドコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 265 (配列番号：370) の残基約 148 から約 405 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含んでなる PRO1186 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。 30

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203091 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 60621-1516) によりコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203091 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 60621-1516) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 266 (配列番号：371) のアミノ酸残基 40  
約 20 から約 105 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも約 50 のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約 100 のヌクレオチドを有し、かつ (a) 図 266 (配列番号：371) のアミノ酸残基約 20 から約 105 の配列を有する PRO1186 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配 50



列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に、被験 DNA 分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

他の態様では、本発明は、(a) 図 266 (配列番号: 371) の残基 20 から約 105 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1186 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。 10

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1186 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1186 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 266 (配列番号: 371) の残基 20 から 105 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 266 (配列番号: 371) のアミノ酸残基 20 から約 105 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1186 ポリペプチドに関する。 20

さらなる態様では、本発明は、図 266 (配列番号: 371) の残基 20 から 105 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1186 ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図 266 (配列番号: 371) のアミノ酸残基 20 から約 105 の配列、又は抗-PRO1186 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片を含んでなる、単離された PRO1186 ポリペプチドに関する。好ましくは、PRO1186 断片は天然 PRO1186 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。 30

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 266 (配列番号: 371) の約 20 から約 105 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1186 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合、(i i) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i) 細胞培養物からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1186 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1186 抗体である。 40

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1186 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然 PRO1186 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1186 ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

【0192】

116. PRO1198

本出願において「PRO1198」と命名された新規な分泌タンパク質をコードする cDNA クローン (DNA60622-1525) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1198 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 268 (配列番号: 373) のアミノ酸残基約 35 から約 229 の配列を有する PRO1198 ポリペプチドコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 268 (配列番号: 373) の残基約 156 から約 740 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含んでなる PRO1198 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203090 のヒトタンパク質 cDNA (DNA60622-1525) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203090 のヒトタンパク質 cDNA (DNA60622-1525) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 268 (配列番号: 373) のアミノ酸残基約 35 から約 229 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも約 50 のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約 100 のヌクレオチドを有し、(a) 図 268 (配列番号: 373) のアミノ酸残基約 35 から約 229 の配列を有する PRO1198 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に、被験 DNA 分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1198 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子を提供するか、そのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 268 (配列番号: 373) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 35 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 268 (配列番号: 373) の残基 35 から約 229 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1198 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1198 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 P R O 1 1 9 8 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 2 6 8 (配列番号：3 7 3)の残基 3 5 から 2 2 9 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 2 6 8 (配列番号：3 7 3)のアミノ酸残基 3 5 から約 2 2 9 の配列に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 1 9 8 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 2 6 8 (配列番号：3 7 3)の残基 3 5 から 2 2 9 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 8 0 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 8 5 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 9 0 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された P R O 1 1 9 8 ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図 2 6 8 (配列番号：3 7 3)のアミノ酸残基 3 5 から約 2 2 9 の配列、又は抗-P R O 1 1 9 8 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片を含んでなる、単離された P R O 1 1 9 8 ポリペプチドに関する。好ましくは、P R O 1 1 9 8 断片は天然 P R O 1 1 9 8 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 2 6 8 (配列番号：3 7 3)の約 3 5 から約 2 2 9 のアミノ酸残基の配列を有する P R O 1 1 9 8 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 D N A 分子をハイブリッド形成し、被験 D N A 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合、(i i) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 D N A 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

#### 【0 1 9 3】

##### 1 1 7. P R O 1 1 5 8

本出願において「P R O 1 1 5 8」と命名された新規な膜貫通ポリペプチドをコードする c D N A クローン (D N A 6 0 6 2 5 - 1 5 0 7) が同定された。

一実施態様では、本発明は P R O 1 1 5 8 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 2 7 0 (配列番号：3 7 5)のアミノ酸残基約 2 0 から約 1 2 3 の配列を有する P R O 1 1 5 8 ポリペプチドコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 2 6 9 (配列番号：3 7 4)の残基約 2 2 0 から約 5 3 1 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含んでなる P R O 1 1 5 8 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) A T C C 寄託番号 2 0 9 9 7 5 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 6 0 6 2 5 - 1 5 0 7) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は A T C C 寄託番号 2 0 9 9 7 5 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 6 0 6 2 5 - 1 5 0 7) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 2 7 0 (配列番号：3 7 5)のアミノ酸残基

10

20

30

40

50

約 20 から約 123 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも約 50 のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約 100 のヌクレオチドを有し、(a) 図 270 (配列番号: 375) のアミノ酸残基約 20 から約 123 の配列を有する PRO1158 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に、被験 DNA 分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

10

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1158 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメイン欠失又は不活性化変異体を提供するか、そのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 270 (配列番号: 375) のアミノ酸位置約 1 からアミノ酸位置約 19 まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、PRO1158 アミノ酸配列 (図 270、配列番号: 375) のアミノ酸位置約 56 からアミノ酸位置約 80 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 270 (配列番号: 375) の残基 20 から約 123 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

20

他の態様では、本発明は、PRO1158 コード化配列の断片、又はその相補配列を含んでなるハイブリッド形成プローブに関する。ハイブリッド形成プローブは、好ましくは少なくとも約 20 から約 80 ヌクレオチド、より好ましくは少なくとも約 20 から約 50 ヌクレオチドを有する。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1158 ポリペプチドを提供する。

30

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1158 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 270 (配列番号: 375) の残基 20 から 123 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 270 (配列番号: 375) のアミノ酸残基 20 から約 123 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1158 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 270 (配列番号: 375) の残基 20 から 123 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1158 ポリペプチドに関する。

40

さらに他の態様では、本発明は、図 270 (配列番号: 375) のアミノ酸残基 20 から約 123 の配列、又は抗-PRO1158 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片を含んでなる、単離された PRO1158 ポリペプチドに関する。好ましくは、PRO1158 断片は天然 PRO1158 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 270 (配列番号: 375) の約 20 から約 123 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1158 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハ

50

イブリッド形成し、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合、(iii)ポリペプチドの発現に適した条件下で被験DNA分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(iii)細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

【0194】

118. PRO1159

本出願において「PRO1159」と命名された新規な分泌タンパク質をコードするcDNAクローン(DNA60627-1508)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1159ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図272(配列番号:377)のアミノ酸残基約1又は約16から約90の配列を有するPRO1159ポリペプチドコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図271(配列番号:376)のヌクレオチド約92又は約137から約361の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含んでなるPRO1159ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203092のヒトタンパク質cDNA(DNA60627-1508)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203092のヒトタンパク質cDNA(DNA60627-1508)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図272(配列番号:377)のアミノ酸残基約1又は約16から約90の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも10のヌクレオチドを有し、(a)図272(配列番号:377)のアミノ酸残基約1又は約16から約90の配列を有するPRO1159ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に、被験DNA分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1159ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供するか、そのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図272(配列番号:377)のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約15まで伸びると仮に同定された。

他の態様では、本発明は、(a)図272(配列番号:377)の残基1又は約16から約90のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少な

10

20

30

40

50

くとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1159 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 271 (配列番号: 376) に示したヌクレオチド配列から取り出されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1159 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1159 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 272 (配列番号: 377) の残基 1 又は約 16 から約 90 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 272 (配列番号: 377) のアミノ酸残基 1 又は約 16 から約 90 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1159 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 272 (配列番号: 377) の残基 1 又は約 16 から約 90 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1159 ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図 272 (配列番号: 377) のアミノ酸残基 1 又は約 16 から約 90 の配列、又は抗-PRO1159 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片を含んでなる、単離された PRO1159 ポリペプチドに関する。好ましくは、PRO1159 断片は天然 PRO1159 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 272 (配列番号: 377) の約 1 又は約 16 から約 90 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1159 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合、(i i) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

#### 【0195】

119. PRO1124

本出願において「PRO1124」と命名された新規な分泌タンパク質をコードする、塩素イオンチャンネルタンパク質及び肺-内皮細胞接着分子-1 (EAM-1) と配列同一性を有する cDNA クローン (DNA 60629-1481) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1124 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 274 (配列番号: 379) のアミノ酸残基約 1 又は 22 から約 919 の配列を有する PRO1124 ポリペプチドコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。ここで使用されるところの「又は」、すなわち、1 又は 22 及び 25 又は 88 は、二つ

10

20

30

40

50

の別の実施態様を記載するために使用される。例えば、本発明はアミノ酸 1 から 919 を含み、また他の実施態様では、アミノ酸 22 から 919 等々を提供する。

他の態様では、本発明は、図 273 (配列番号：378) の残基約 25 又は 88 から約 2781 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含んでなる PRO1124 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 209979 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 60629-1481) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 209979 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 60629-1481) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 274 (配列番号：379) のアミノ酸残基約 1 又は 22 から約 919 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持って いるか持っていない PRO1124 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメイン欠失又は不活性化変異体を提供し、又はそのコード化核酸分子に相補的である。細胞質末端もまた除外されうる。シグナルペプチドは、図 274 (配列番号：379) の配列のアミノ酸位置 1 からアミノ酸位置約 21 まで伸びると試験的に同定されている。膜貫通ドメインは、アミノ酸配列 (図 274、配列番号：379) のアミノ酸位置約 284 からアミノ酸位置約 300 及びアミノ酸位置約 617 からアミノ酸位置約 633 まで伸びると試験的に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 274 (配列番号：379) の残基 1 又は 22 から約 919 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1124 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1124 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 274 (配列番号：379) の残基 1 又は 22 から 919 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 274 (配列番号：379) のアミノ酸残基 1 又は 22 から約 919 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1124 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 274 (配列番号：379) の残基 1 又は 22 から 919 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1124 ポリペプチドに関する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 274 (配列番号：379) の約 1 又は 22 から約 919 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1124 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分

10

20

30

40

50

子をハイブリッド形成し、被験DNA分子が（a）又は（b）に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合、（i i）ポリペプチドの発現に適した条件下で被験DNA分子を含んでなる宿主細胞を培養し、（i i i）細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1124ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1124抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1124ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然PRO1124ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1124ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0196】

120. PRO1287

本出願において「PRO1287」と命名された新規なポリペプチドをコードする、フリンジタンパク質をコードする核酸に対して相同性を有するcDNAクローン（DNA61755-1554）が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1287ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、（a）図276（配列番号：381）のアミノ酸残基約1又は約28から約532の配列を有するPRO1287ポリペプチドコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図275（配列番号：380）のヌクレオチド約655又は約736から約2250の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含んでなるPRO1287ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は（a）ATCC寄託番号203112のヒトタンパク質cDNA（DNA61755-1554）にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203112のヒトタンパク質cDNA（DNA61755-1554）にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、（a）図276（配列番号：381）のアミノ酸残基約1又は約28から約532の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は（b）（a）のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

更なる態様では、本発明は、少なくとも100のヌクレオチドを有し、（a）図276（配列番号：381）の1又は約28から約532のアミノ酸残基の配列を有するPRO1287ポリペプチドをコードするDNA分子、又は（b）（a）のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成し、DNA分子が（a）又は（b）に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性

10

20

30

40

50



、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合、被験 DNA 分子を単離することにより、生産される単離核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1287 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子を提供し、又はそのコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 276 (配列番号：381) の配列のアミノ酸位置 1 からアミノ酸位置約 27 まで伸びると試験的に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 276 (配列番号：381) の残基 1 又は約 28 から約 532 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1287 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 275 (配列番号：380) に示したヌクレオチド配列から取り出されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された単離核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1287 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1287 ポリペプチドを提供し、それはある実施態様では、図 276 (配列番号：381) の残基 1 又は約 28 から約 532 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 276 (配列番号：381) のアミノ酸残基 1 又は約 28 から約 532 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1287 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 276 (配列番号：381) の残基 1 又は約 28 から約 532 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1287 ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図 276 (配列番号：381) のアミノ酸残基 1 又は約 28 から約 532 の配列、又は抗-PRO1287 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片を含んでなる、単離された PRO1287 ポリペプチドに関する。好ましくは、PRO1287 断片は天然 PRO1287 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 276 (配列番号：381) の約 1 又は約 28 から約 532 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1287 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合、(i i) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1287 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1287 抗体である。

10

20

30

40

50

さらなる実施態様では、本発明は、天然 P R O 1 2 8 7 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然 P R O 1 2 8 7 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、P R O 1 2 8 7 ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0197】

##### 1 2 1 . P R O 1 3 1 2

本出願において「P R O 1 3 1 2」と命名された新規な膜貫通ポリペプチドをコードする c D N A クローン (D N A 6 1 8 7 3 - 1 5 7 4) が同定された。

一実施態様では、本発明は P R O 1 3 1 2 ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 2 7 8 (配列番号：3 8 7) のアミノ酸残基約 1 5 から約 2 1 2 の配列を有する P R O 1 3 1 2 ポリペプチドコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 2 7 7 (配列番号：3 8 6) の残基約 4 9 から約 6 4 2 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する D N A を含んでなる P R O 1 3 1 2 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) A T C C 寄託番号 2 0 3 1 3 2 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 6 1 8 7 3 - 1 5 7 4) によりコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する D N A を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は A T C C 寄託番号 2 0 3 1 3 2 のヒトタンパク質 c D N A (D N A 6 1 8 7 3 - 1 5 7 4) によりコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする D N A を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 2 7 8 (配列番号：3 8 7) のアミノ酸残基約 1 5 から約 2 1 2 の配列と少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする D N A、又は (a) の D N A の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

更なる態様では、本発明は、少なくとも約 5 0 のククレオチド、好ましくは少なくとも約 1 0 0 のヌクレオチドを有し、(a) 図 2 7 8 (配列番号：3 8 7) の約 1 5 から約 2 1 2 のアミノ酸残基の配列を有する P R O 1 3 1 2 ポリペプチドをコードする D N A 分子、又は (b) (a) の D N A 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 D N A 分子をハイブリッド形成し、D N A 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 8 0 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 8 5 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 9 0 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 9 5 % の配列同一性を有する場合、被験 D N A 分子を単離することにより、生産される単離核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない P R O 1 3 1 2 ポリペプチドをコードする D N A を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメイン欠失又は不活性化変異体を提供し、又はそのコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 2 7 8 (配列番号：3 8 7) の配列のアミノ酸位置 1 からアミノ酸位置約 1 4 まで伸びると試験的に同定されている。膜貫通ドメインは、P R O 1 3 1 2 アミノ酸配列 (図 2 7 8、配列番号：3 8 7) のアミノ酸位置 1 4 1 からアミノ酸位置約 1 6 0 まで伸びると試験的に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 2 7 8 (配列番号：3 8 7) の残基 1 5 から約 2 1 2

10

20

30

40

50

のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1312 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1312 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1312 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 278 (配列番号: 387) の残基 15 から 212 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 278 (配列番号: 387) のアミノ酸残基 15 から約 212 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1312 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 278 (配列番号: 387) の残基 15 から 212 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1312 ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図 278 (配列番号: 387) のアミノ酸残基 15 から約 212 の配列、又は抗-PRO1312 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片を含んでなる、単離された PRO1312 ポリペプチドに関する。好ましくは、PRO1312 断片は天然 PRO1312 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 278 (配列番号: 387) の約 15 から約 212 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1312 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合、(i i) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

#### 【0198】

##### 122. PRO1192

本出願において「PRO1192」と命名された、ミエリン P0 タンパク質と相同性を有する新規なポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 62814-1521) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1192 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 280 (配列番号: 389) のアミノ酸残基約 22 から約 215 の配列を有する PRO1192 ポリペプチドコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。他の態様では、本発明は、図 279 (配列番号: 388) の残基約 184 から約 764 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含んでなる PRO1192 ポリペプチドをコー

10

20

30

40

50

ドする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203093 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 62814-1521) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203093 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 62814-1521) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

10

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 280 (配列番号: 389) のアミノ酸残基 22 から約 215 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも約 50 のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約 100 のヌクレオチドを有し、(a) 図 280 (配列番号: 389) のアミノ酸残基 22 から約 215 の配列を有する PRO1192 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に、被験 DNA 分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

20

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1192 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメイン欠失又は不活性化変異体を提供し、又はそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 280 (配列番号: 389) の配列のアミノ酸位置 1 からアミノ酸位置約 21 まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、PRO1192 アミノ酸配列 (図 280、配列番号: 389) のアミノ酸位置約 153 からアミノ酸位置約 176 まで伸びると仮に同定されている。

30

他の態様では、本発明は、(a) 図 280 (配列番号: 389) の残基 22 から約 215 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1192 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

40

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1192 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1192 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 280 (配列番号: 389) の残基 22 から 215 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 280 (配列番号: 389) のアミノ酸残基 22 から約 215 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1192 ポリペプチドに関する。

50

さらなる態様では、本発明は、図 280 (配列番号：389) の残基 22 から 215 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1192 ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図 280 (配列番号：389) の 22 から約 215 のアミノ酸残基の配列を有する単離された PRO1192 ポリペプチド、又は抗-PRO1192 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片に関する。好ましくは、PRO1192 断片は天然 PRO1192 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

またさらなる態様では、本発明は、(i) (a) 図 280 (配列番号：389) の約 22 から約 215 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1192 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合、(ii) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(iii) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。 10

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1192 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1192 抗体である。 20

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1192 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然 PRO1192 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1192 ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0199】

##### 123. PRO1160

本出願において「PRO1160」と命名された新規な分泌ポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 62872-1509) が同定された。 30

一実施態様では、本発明は PRO1160 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 282 (配列番号：394) のアミノ酸残基約 1 又は約 20 から約 90 の配列を有する PRO1160 ポリペプチドコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。 40

他の態様では、本発明は、図 282 (配列番号：394) のヌクレオチド約 40 又は約 97 から約 309 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含んでなる PRO1160 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203100 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 62872-1509) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203100 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 62872-1509) にコードされる同じ 50

成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図282 (配列番号：394) のアミノ酸残基1又は約20から約90の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b) (a) のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも約100のヌクレオチドを有し、(a) 図282 (配列番号：394) のアミノ酸残基1又は約20から約90の配列を有するPRO1160ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成させ、DNA分子が(a) 又は(b) に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に、被験DNA分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1160ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、又はそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図282 (配列番号：394) の配列のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約19まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図282 (配列番号：394) の残基1又は約20から約90のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は(b) (a) のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1160ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長であり、図281 (配列番号：393) に示したヌクレオチド配列から取り出されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された単離核酸配列の任意のものによりコードされる単離されたPRO1160ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列PRO1160ポリペプチドを提供し、それはある実施態様では、図282 (配列番号：394) の残基1又は約20から約90を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図282 (配列番号：394) のアミノ酸残基1又は約20から約90の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1160ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図282 (配列番号：394) の残基1又は約20から約90のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1160ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図282 (配列番号：394) の1又は約20から約90のアミノ酸残基の配列を有する単離されたPRO1160ポリペプチド、又は抗-PRO1160抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片に関する。好ましくは、PRO1160断片は天然PRO1160ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

またさらなる態様では、本発明は、(i) (a) 図282 (配列番号：394) の約1又は約20から約90のアミノ酸残基の配列を有するPRO1160ポリペプチドをコード

10

20

30

40

50

するDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成し、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合、(iii)ポリペプチドの発現に適した条件下で被験DNA分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(iii)細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

#### 【0200】

##### 124. PRO1187

本出願において「PRO1187」と命名され、エンド-β-1,4-キシラナーゼと配列同一性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA62876-1517)が同定された。 10

一実施態様では、本発明はPRO1187ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図284(配列番号:399)のアミノ酸残基約18から約120の配列を有するPRO1187ポリペプチドコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。 20

他の態様では、本発明は、図283(配列番号:398)の残基約172から約480の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含んでなるPRO1187ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。 20

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203095のヒトタンパク質cDNA(DNA62876-1517)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203095のヒトタンパク質cDNA(DNA62876-1517)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。 30

またさらなる態様では、本発明は、(a)図284(配列番号:399)のアミノ酸残基約18から約120の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも約50のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約100のヌクレオチドを有し、(a)図284(配列番号:399)のアミノ酸残基約18から約120の配列を有するPRO1187ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に、被験DNA分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。 40

他の態様では、本発明は、(a)図284(配列番号:399)の残基18から約120のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO118 50

7ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離されたPRO1187ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列PRO1187ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図284(配列番号：399)の残基18から120を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図284(配列番号：399)のアミノ酸残基18から約120の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1187ポリペプチドに関する。 10

さらなる態様では、本発明は、図284(配列番号：399)の残基18から120のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1187ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図284(配列番号：399)のアミノ酸残基18から約120の配列を有する単離されたPRO1187ポリペプチド、又は抗-PRO1187抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片に関する。好ましくは、PRO1187断片は天然PRO1187ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。 20

また更なる態様では、本発明は、(i)(a)図284(配列番号：399)の約18から約120のアミノ酸残基の配列を有するPRO1187ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成し、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合、(iii)ポリペプチドの発現に適した条件下で被験DNA分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(iii)細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。 30

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1187ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1187抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1187ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然PRO1187ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1187ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。 40

#### 【0201】

##### 125. PRO1185

本出願において「PRO1185」と命名され、グルコース抑圧調節タンパク質tup1と配列同一性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA62881-1515)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1185ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図286(配列番号：401)のアミノ酸残基約22から約198の配列を有するPRO1185ポリペプチドコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ま 50



しくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 285 (配列番号：400) の残基約 67 から約 597 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含んでなる PRO1185 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203096 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 62881-1515) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203096 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 62881-1515) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

10

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 286 (配列番号：401) のアミノ酸残基約 22 から約 198 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも約 50 のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約 100 のヌクレオチドを有し、(a) 図 286 (配列番号：401) のアミノ酸残基約 22 から約 198 の配列を有する PRO1185 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に、被験 DNA 分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

20

他の態様では、本発明は、(a) 図 286 (配列番号：401) の残基 22 から約 198 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

30

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1185 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1185 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1185 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 286 (配列番号：401) の残基 22 から 198 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

40

他の態様では、本発明は、図 286 (配列番号：401) のアミノ酸残基 22 から約 198 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1185 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 286 (配列番号：401) の残基 22 から 198 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO118

50

5 ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図286(配列番号：401)のアミノ酸残基22から約198の配列を有する単離されたPRO1185ポリペプチド、又は抗-PRO1185抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片に関する。好ましくは、PRO1185断片は天然PRO1185ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i)(a)図286(配列番号：401)の約22から約198のアミノ酸残基の配列を有するPRO1185ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成し、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合、(ii)ポリペプチドの発現に適した条件下で被験DNA分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(iii)細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

10

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1185ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1185抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1185ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然PRO1185ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

20

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1185ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0202】

##### 126. PRO1345

本出願において「PRO1345」と命名される、テトラネクチンタンパク質をコードする核酸と相同性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA64852-1589)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1345ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

30

一態様では、単離された核酸は、(a)図288(配列番号：403)のアミノ酸残基約1又は約32から約206の配列を有するPRO1345ポリペプチドコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図287(配列番号：402)のヌクレオチド約7又は約100から約624の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含んでなるPRO1345ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

40

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203127のヒトタンパク質cDNA(DNA64852-1589)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203127のヒトタンパク質cDNA(DNA64852-1589)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図288(配列番号：403)のアミノ酸残基1又は約32から約206の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なく

50

とも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも約 100 のヌクレオチドを有し、(a) 図 288 (配列番号: 403) のアミノ酸残基約 1 又は約 32 から約 206 の配列を有する PRO1345 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合に、被験 DNA 分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。 10

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1345 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子を提供し、又はそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 288 (配列番号: 403) の配列のアミノ酸位置約 1 又はアミノ酸 10 からアミノ酸位置約 31 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 288 (配列番号: 403) の残基 1 又は約 32 から約 206 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。 20

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1345 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長であり、図 287 (配列番号: 402) に示したヌクレオチド配列から取り出されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された単離核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1345 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1345 ポリペプチドを提供し、それはある実施態様では、図 288 (配列番号: 403) の残基 1 又は約 32 から約 206 を含むアミノ酸配列を含んでいる。 30

他の態様では、本発明は、図 288 (配列番号: 403) のアミノ酸残基 1 又は約 32 から約 206 の配列に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1345 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 288 (配列番号: 403) の残基 1 又は約 32 から約 206 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80% ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85% ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90% ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95% ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1345 ポリペプチドに関する。 40

さらに他の態様では、本発明は、図 288 (配列番号: 403) のアミノ酸残基 1 又は約 32 から約 206 の配列を有する単離された PRO1345 ポリペプチド、又は抗-PRO1345 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片に関する。好ましくは、PRO1345 断片は天然 PRO1345 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 288 (配列番号: 403) の約 1 又は約 32 から約 206 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1345 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なく 50

とも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合、(i i) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験DNA分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1345ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1345抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1345ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然PRO1345ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1345ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0203】

##### 127. PRO1245

本出願において「PRO1245」と命名される、新規な分泌ポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA64884-1527)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1245ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図290(配列番号: 408)のアミノ酸残基約19から約104の配列を有するPRO1245ポリペプチドコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図289(配列番号: 407)の残基約133から約390の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含んでなるPRO1245ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a) ATCC寄託番号203155のヒトタンパク質cDNA(DNA64884-1245)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203155のヒトタンパク質cDNA(DNA64884-1245)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図290(配列番号: 408)のアミノ酸残基約19から約104の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも約50のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約100のヌクレオチドを有し、(a) 図290(配列番号: 408)のアミノ酸残基約19から約104の配列を有するPRO1245ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a)のDNA分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に、被験DNA分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持って

10

20

30

40

50

いるか持っていないPRO1245ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、又はそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図290(配列番号:408)の配列のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約18まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a)図290(配列番号:408)の残基19から約104のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1245ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離されたPRO1245ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列PRO1245ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図290(配列番号:408)の残基19から104を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図290(配列番号:408)のアミノ酸残基19から約104の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1245ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図290(配列番号:408)の残基19から104のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1245ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図290(配列番号:408)のアミノ酸残基19から約104の配列を有する単離されたPRO1245ポリペプチド、又は抗-PRO1245抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片に関する。好ましくは、PRO1245断片は天然PRO1245ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i)(a)図290(配列番号:408)の約19から約104のアミノ酸残基の配列を有するPRO1245ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成し、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合、(i i)ポリペプチドの発現に適した条件下で被験DNA分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i)細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

#### 【0204】

128. PRO1358

本出願において「PRO1358」と命名された、RASP-1と配列同一性を有する新規なポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA64890-1612)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1358ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図292(配列番号:410)のアミノ酸残基約19から約444の配列を有するPRO1358ポリペプチドコードするDNA分子、又

10

20

30

40

50

は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 292 (配列番号：410) の残基約 140 から約 1417 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含んでなる PRO1358 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203131 のヒトタンパク質 cDNA (DNA64890-1612) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203131 のヒトタンパク質 cDNA (DNA64890-1612) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 292 (配列番号：410) のアミノ酸残基約 19 から約 444 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも約 50 のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約 100 のヌクレオチドを有し、(a) 図 292 (配列番号：410) のアミノ酸残基約 19 から約 444 の配列を有する PRO1358 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に、被験 DNA 分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

他の態様では、本発明は、(a) 図 292 (配列番号：410) の残基 19 から約 444 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1358 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 80 のヌクレオチド長から約 120 のヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1358 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1358 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 292 (配列番号：410) の残基 19 から 444 を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 292 (配列番号：410) のアミノ酸残基 19 から約 444 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1358 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 292 (配列番号：410) の残基 19 から 444 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO135

10

20

30

40

50

8 ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図 292 (配列番号：410) のアミノ酸残基 19 から約 444 の配列を有する単離された PRO1358 ポリペプチド、又はそれに対して特異的な抗-PRO1358 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片に関する。好ましくは、PRO1358 断片は天然 PRO1358 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 292 (配列番号：410) の約 19 から約 444 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1358 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する場合、(i i) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。 10

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1358 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1358 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1358 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然 PRO1358 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。 20

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1358 ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0205】

##### 129. PRO1195

本出願において「PRO1195」と命名された、マウスのプロリンリッチ酸性タンパク質と配列同一性を有する新規なポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 65412-1523) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1195 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。 30

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 294 (配列番号：412) のアミノ酸残基約 23 から約 151 の配列を有する PRO1195 ポリペプチドコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる。他の態様では、本発明は、図 293 (配列番号：411) の残基約 124 から約 510 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含んでなる PRO1195 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。 40

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203094 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 65412-1523) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85% の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90% の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95% の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203094 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 65412-1523) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 294 (配列番号：412) のアミノ酸残基約 23 から約 151 の配列と少なくとも約 80% の配列同一性、好ましくは少なくとも約 50

８５％の配列同一性、より好ましくは少なくとも約９０％の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約９５％の配列同一性を有するポリペプチドをコードするＤＮＡ、又は（ａ）のＤＮＡの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも約５０のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約１００のヌクレオチドを有し、（ａ）図２９４（配列番号：４１２）のアミノ酸残基約２３から約１５１の配列を有するＰＲＯ１１９５ポリペプチドをコードするＤＮＡ分子、又は（ｂ）（ａ）のＤＮＡ分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験ＤＮＡ分子をハイブリッド形成させ、ＤＮＡ分子が（ａ）又は（ｂ）に対して少なくとも約８０％の配列同一性、好ましくは少なくとも約８５％の配列同一性、より好ましくは少なくとも約９０％の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約９５％の配列同一性を有する場合に、被験ＤＮＡ分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

10

他の態様では、本発明は、（ａ）図２９４（配列番号：４１２）の残基２３から約１５１のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約８０％ポジティブ、好ましくは少なくとも約８５％ポジティブ、より好ましくは少なくとも約９０％ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約９５％ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするＤＮＡ、又は（ｂ）（ａ）のＤＮＡの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるＰＲＯ１１９５ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約２０から約８０ヌクレオチド長、好ましくは約２０から約６０ヌクレオチド長、より好ましくは約２０から約５０ヌクレオチド長、最も好ましくは約２０から約４０ヌクレオチド長である。

20

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離されたＰＲＯ１１９５ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列ＰＲＯ１１９５ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図２９４（配列番号：４１２）の残基２３から１５１を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図２９４（配列番号：４１２）のアミノ酸残基２３から約１５１の配列に対して、少なくとも約８０％の配列同一性、好ましくは少なくとも約８５％の配列同一性、より好ましくは少なくとも約９０％の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたＰＲＯ１１９５ポリペプチドに関する。

30

さらなる態様では、本発明は、図２９４（配列番号：４１２）の残基２３から１５１のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約８０％ポジティブ、好ましくは少なくとも約８５％ポジティブ、より好ましくは少なくとも約９０％ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約９５％ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたＰＲＯ１１９５ポリペプチドに関する。

また更なる態様では、本発明は、（ｉ）（ａ）図２９４（配列番号：４１２）の約２３から約１５１のアミノ酸残基の配列を有するＰＲＯ１１９５ポリペプチドをコードするＤＮＡ分子、又は（ｂ）（ａ）のＤＮＡ分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験ＤＮＡ分子をハイブリッド形成し、被験ＤＮＡ分子が（ａ）又は（ｂ）に対して少なくとも約８０％の配列同一性、好ましくは少なくとも約８５％の配列同一性、より好ましくは少なくとも約９０％の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約９５％の配列同一性を有する場合、（ｉｉ）ポリペプチドの発現に適した条件下で被験ＤＮＡ分子を含んでなる宿主細胞を培養し、（ｉｉｉ）細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

40

さらに他の実施態様では、本発明は天然ＰＲＯ１１９５ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-ＰＲＯ１１９５抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然ＰＲＯ１１９５ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然ＰＲＯ１１９５ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

50



またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1195ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

#### 【0206】

130. PRO1270

本出願において「PRO1270」と命名された、新規なポリペプチドをコードし、レクチンタンパク質をコードする核酸と相補性を有するcDNAクローン(DNA66308-1537)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1270ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図296(配列番号：414)のアミノ酸残基約1又は約17から約313の配列を有するPRO1270ポリペプチドコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図295(配列番号：413)のヌクレオチド約103または約151から約1041の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含んでなるPRO1270ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203159のヒトタンパク質cDNA(DNA66308-1537)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203159のヒトタンパク質cDNA(DNA66308-1537)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図296(配列番号：414)のアミノ酸残基1又は約17から約313の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも285のヌクレオチドを有し、(a)図296(配列番号：414)のアミノ酸残基約1又は約17から約313の配列を有するPRO1270ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に、被験DNA分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていないPRO1270ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、又はそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図296(配列番号：414)の配列のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約16まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a)図296(配列番号：414)の残基1又は約17から約313のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は

10

20

30

40

50

(b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1270 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 スクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 スクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 スクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 スクレオチド長であり、図 295 (配列番号：413) に示したスクレオチド配列から取り出されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された単離核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1270 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1270 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 296 (配列番号：414) の残基 1 又は約 17 から約 313 を含むアミノ酸配列を含んでいる。 10

他の態様では、本発明は、図 296 (配列番号：414) のアミノ酸残基 1 又は約 17 から約 313 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1270 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 296 (配列番号：414) の残基 1 又は約 17 から約 313 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1270 ポリペプチドに関する。 20

さらに他の態様では、本発明は、図 296 (配列番号：414) のアミノ酸残基 1 又は約 17 から約 313 の配列を有する単離された PRO1270 ポリペプチド、又は抗-PRO1270 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片に関する。好ましくは、PRO1270 断片は天然 PRO1270 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 296 (配列番号：414) の約 1 又は約 17 から約 313 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1270 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合、(i i) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。 30

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1270 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1270 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1270 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然 PRO1270 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。 40

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1270 ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

## 【0207】

### 131. PRO1271

本出願において「PRO1271」と命名された、セリン及びスレオニンリッチ領域を有する新規なポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 66309-1538) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1271 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。 50

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 298 (配列番号：416) のアミノ酸残基約 32 から約 208 の配列を有する PRO1271 ポリペプチドコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 297 (配列番号：415) の残基約 187 から約 717 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含んでなる PRO1271 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203235 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 66309-1538) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸は ATCC 寄託番号 203235 のヒトタンパク質 cDNA (DNA 66309-1538) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図 298 (配列番号：416) のアミノ酸残基 32 から約 208 の配列と少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードする DNA、又は (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも約 50 のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約 100 のヌクレオチドを有し、(a) 図 298 (配列番号：416) のアミノ酸残基約 32 から約 208 の配列を有する PRO1271 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成させ、DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合に、被験 DNA 分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っているか持っていない PRO1271 ポリペプチドをコードする DNA を含む単離された核酸分子、及びその可溶性、すなわち膜貫通ドメイン欠失又は不活性化変異体を提供し、又はそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図 298 (配列番号：416) の配列のアミノ酸位置 1 からアミノ酸位置約 31 まで伸びると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、PRO1271 アミノ酸配列 (図 298、配列番号：416) のアミノ酸位置約 166 からアミノ酸位置約 187 まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図 298 (配列番号：416) の残基 32 から約 208 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのポリペプチドをコードする DNA、又は (b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1271 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 ヌクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 ヌクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 ヌクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1271 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1271 ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図 298 (配列番号：416) の残基 32 から 208 を含むアミノ

酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図 298 (配列番号：416) のアミノ酸残基 32 から約 208 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1271 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 298 (配列番号：416) の残基 32 から 208 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1271 ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図 298 (配列番号：416) のアミノ酸残基 32 から約 208 の配列を有する単離された PRO1271 ポリペプチド、又は抗-PRO1271 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片に関する。好ましくは、PRO1271 断片は天然 PRO1271 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 298 (配列番号：416) の約 32 から約 208 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1271 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合、(i i) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1271 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1271 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1271 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然 PRO1271 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1271 ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

## 【0208】

### 132. PRO1375

本出願において「PRO1375」と命名された、PUT2 と配列同一性を有する新規なポリペプチドをコードする cDNA クローン (DNA 67004-1614) が同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1375 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a) 図 300 (配列番号：418) のアミノ酸残基約 1 から約 198 の配列を有する PRO1375 ポリペプチドコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する DNA を含んでなる。

他の態様では、本発明は、図 299 (配列番号：417) の残基約 104 から約 697 の核酸の相補鎖にハイブリッド形成する DNA を含んでなる PRO1375 ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は (a) ATCC 寄託番号 203115 のヒトタンパク質 c

10

20

30

40

50

DNA(DNA67004-1614)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203115のヒトタンパク質cDNA(DNA67004-1614)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a)図300(配列番号:418)のアミノ酸残基約1から約198の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも約50のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約100のヌクレオチドを有し、(a)図300(配列番号:418)のアミノ酸残基約1から約198の配列を有するPRO1375ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に、被験DNA分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、PRO1375ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子でその可溶型、すなわち膜貫通ドメイン欠失又は不活性化変異体を提供し、又はそのようなコード化核酸分子に相補的である。膜貫通ドメインは、配列番号:418のアミノ酸位置約11-28(II型)及び103-125として仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a)図300(配列番号:418)の残基1から約198のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1375ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離されたPRO1375ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列PRO1375ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図300(配列番号:418)の残基1から198を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図300(配列番号:418)のアミノ酸残基1から約198の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1375ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図300(配列番号:418)の残基1から198のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1375ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図300(配列番号:418)のアミノ酸残基1から約

198の配列を有する単離されたPRO1375ポリペプチド、又は抗-PRO1375抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片に関する。好ましくは、PRO1375断片は天然PRO1375ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i)(a)図300(配列番号：418)の約1から約198のアミノ酸残基の配列を有するPRO1375ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成し、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合、(iii)ポリペプチドの発現に適した条件下で被験DNA分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(iii)細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。

10

さらに他の実施態様では、本発明は天然PRO1375ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1375抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然PRO1375ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然PRO1375ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1375ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

20

#### 【0209】

#### 133. PRO1385

本出願において「PRO1385」と命名された新規な分泌ポリペプチドをコードするcDNAクローン(DNA68869-1610)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1385ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図302(配列番号：420)のアミノ酸残基約1又は約29から約128の配列を有するPRO1385ポリペプチドコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

30

他の態様では、本発明は、図301(配列番号：419)のヌクレオチド約26又は約110から約409の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含んでなるPRO1385ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203164のヒトタンパク質cDNA(DNA68869-1610)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203164のヒトタンパク質cDNA(DNA68869-1610)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

40

またさらなる態様では、本発明は、(a)図302(配列番号：420)のアミノ酸残基1又は約29から約128の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

50

さらなる態様では、本発明は、少なくとも245のヌクレオチドを有し、(a)図302(配列番号:420)のアミノ酸残基1又は約29から約128の配列を有するPRO1385ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に、被験DNA分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持っていないPRO1385ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子を提供し、又はそのようなコード化核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図302(配列番号:420)の配列のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約28まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a)図302(配列番号:420)の残基1又は約29から約128のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1385ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長であり、図301(配列番号:419)に示されたヌクレオチド配列から取り出されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された単離核酸配列の任意のものによりコードされる単離されたPRO1385ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列PRO1385ポリペプチドを提供し、それはある実施態様では、図302(配列番号:420)の残基1又は約29から約128を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図302(配列番号:420)のアミノ酸残基1又は約29から約128の配列に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1385ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図302(配列番号:420)の残基1又は約29から約128のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離されたPRO1385ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図302(配列番号:420)のアミノ酸残基1又は約29から約128の配列を有する単離されたPRO1385ポリペプチド、又は抗-PRO1385抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片に関する。好ましくは、PRO1385断片は天然PRO1385ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i)(a)図302(配列番号:420)の約1又は約29から約128のアミノ酸残基の配列を有するPRO1385ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成し、被験DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合、(i i)ポリペプチドの発現に適した条件下で被験DNA分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i)細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリ

10

20

30

40

50

ペプチドを提供する。

【0210】

134. PRO1387

本出願において「PRO1387」と命名された新規な分泌タンパク質をコードする、ミエリンをコードする核酸と相同性を有するcDNAクローン(DNA68872-1620)が同定された。

一実施態様では、本発明はPRO1387ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸は、(a)図304(配列番号:422)のアミノ酸残基約1又は約20から約394の配列を有するPRO1387ポリペプチドコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

10

他の態様では、本発明は、図303(配列番号:421)のヌクレオチド約85又は約142から約1266の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含んでなるPRO1387ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a)ATCC寄託番号203160のヒトタンパク質cDNA(DNA68872-1620)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203160のヒトタンパク質cDNA(DNA68872-1620)にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

20

またさらなる態様では、本発明は、(a)図304(配列番号:422)のアミノ酸残基1又は約20から約394の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(b)(a)のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

30

さらなる態様では、本発明は、少なくとも395のヌクレオチドを有し、(a)図304(配列番号:422)のアミノ酸残基1又は約20から約394の配列を有するPRO1387ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成させ、DNA分子が(a)又は(b)に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に、被験DNA分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、N-末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持つか持っていないPRO1387ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子、及びその可溶性、つまり膜貫通ドメインが欠失又は不活性化された変異体を提供し、又はそのようなコード核酸分子に相補的である。シグナルペプチドは、図304(配列番号:422)のアミノ酸位置約1からアミノ酸位置約19まで伸びていると仮に同定されている。膜貫通ドメインは、PRO1387アミノ酸配列(図304、配列番号:422)のアミノ酸位置275からアミノ酸位置約296まで伸びると仮に同定されている。

40

他の態様では、本発明は、(a)図304(配列番号:422)の残基1又は約20から約394のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は

50



(b) (a) の DNA の相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされる PRO1387 ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約 20 から約 80 スクレオチド長、好ましくは約 20 から約 60 スクレオチド長、より好ましくは約 20 から約 50 スクレオチド長、最も好ましくは約 20 から約 40 スクレオチド長であり、図 303 (配列番号：421) に示したスクレオチド配列から取り出されうる。

他の実施態様では、本発明は、上記において特定された単離核酸配列の任意のものによりコードされる単離された PRO1387 ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列 PRO1387 ポリペプチドを提供し、それはある実施態様では、図 304 (配列番号：422) の残基 1 又は約 20 から約 394 を含むアミノ酸配列を含んでいる。 10

他の態様では、本発明は、図 304 (配列番号：422) のアミノ酸残基 1 又は約 20 から約 394 の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1387 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 304 (配列番号：422) の残基 1 又は約 20 から約 394 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1387 ポリペプチドに関する。 20

さらに他の態様では、本発明は、図 304 (配列番号：422) のアミノ酸残基 1 又は約 20 から約 394 の配列を有する単離された PRO1387 ポリペプチド、又は抗-PRO1387 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片に関する。好ましくは、PRO1387 断片は天然 PRO1387 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 304 (配列番号：422) の約 1 又は約 20 から約 394 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1387 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合、(i i) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(i i i) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。 30

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1387 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1387 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1387 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然 PRO1387 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。 40

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1387 ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。

## 【0211】

### 135. PRO1384

本出願において「PRO1384」と命名された NKG2-D タンパク質と相同性を有する新規な分泌タンパク質をコードする、ここで「DNA71159」と呼ぶ cDNA クローンが同定された。

一実施態様では、本発明は PRO1384 ポリペプチドをコードする DNA を含んでなる単離された核酸分子を提供する。 50

一態様では、単離された核酸は、(a) 図306 (配列番号：424) のアミノ酸残基約1から約229の配列を有するPRO1384ポリペプチドコードするDNA分子、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる。

他の態様では、本発明は、図305 (配列番号：423) の残基約182から約868の核酸の相補鎖にハイブリッド形成するDNAを含んでなるPRO1384ポリペプチドをコードする単離された核酸分子に関する。好ましくは、ハイブリッド形成は緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で起こる。

さらなる態様では、本発明は(a) ATCC寄託番号203135のヒトタンパク質cDNA (DNA71159-1617) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a) の核酸分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するDNAを含んでなる単離された核酸分子に関する。好適な実施態様では、核酸はATCC寄託番号203135のヒトタンパク質cDNA (DNA71159-1617) にコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNAを含んでなる。

またさらなる態様では、本発明は、(a) 図306 (配列番号：424) のアミノ酸残基約1から約229の配列と少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドをコードするDNA、又は(a) のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

さらなる態様では、本発明は、少なくとも約50のヌクレオチド、好ましくは少なくとも約100のヌクレオチドを有し、(a) 図306 (配列番号：424) のアミノ酸残基約1から約229の配列を有するPRO1384ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b) (a) のDNA分子の相補鎖と緊縮性条件下で被験DNA分子をハイブリッド形成させ、DNA分子が(a) 又は(b) に対して少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約95%の配列同一性を有する場合に、被験DNA分子を単離することにより生産される単離された核酸分子に関する。

特定の態様では、本発明は、PRO1384ポリペプチドをコードするDNAを含む単離された核酸分子でその膜貫通ドメインが欠失又は不活性化されたものを提供し、又はそのようなコード核酸分子に相補的であるものである。膜貫通ドメインは、PRO1384アミノ酸配列 (図306、配列番号：424) のアミノ酸位置約32からアミノ酸位置約57まで伸びると仮に同定されている。

他の態様では、本発明は、(a) 図306 (配列番号：424) の残基1から約229のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約80%ポジティブ、好ましくは少なくとも約85%ポジティブ、より好ましくは少なくとも約90%ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約95%ポジティブのスコアのポリペプチドをコードするDNA、又は(b) (a) のDNAの相補鎖を含んでなる単離された核酸分子に関する。

他の実施態様は、ハイブリッド形成プローブとしての用途が見いだされるPRO1384ポリペプチドコード化配列の断片に関する。このような核酸断片は、約20から約80ヌクレオチド長、好ましくは約20から約60ヌクレオチド長、より好ましくは約20から約50ヌクレオチド長、最も好ましくは約20から約40ヌクレオチド長である。

他の実施態様では、本発明は、上記した単離された核酸配列の任意のものによりコードされる単離されたPRO1384ポリペプチドを提供する。

特定の態様では、本発明は単離された天然配列PRO1384ポリペプチドを提供し、それは一実施態様では、図306 (配列番号：424) の残基1から229を含むアミノ酸配列を含んでいる。

他の態様では、本発明は、図306 (配列番号：424) のアミノ酸残基1から約229

の配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1384 ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、図 306 (配列番号：424) の残基 1 から 229 のアミノ酸配列と比較したときに少なくとも約 80 % ポジティブ、好ましくは少なくとも約 85 % ポジティブ、より好ましくは少なくとも約 90 % ポジティブ、最も好ましくは少なくとも約 95 % ポジティブのスコアのアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO1384 ポリペプチドに関する。

さらに他の態様では、本発明は、図 306 (配列番号：424) のアミノ酸残基 1 から約 229 の配列を有する単離された PRO1384 ポリペプチド、又は抗-PRO1384 抗体に対する結合部位を提供するのに十分なその断片に関する。好ましくは、PRO1384 断片は天然 PRO1384 ポリペプチドの定性的生物活性を保持する。 10

また更なる態様では、本発明は、(i) (a) 図 306 (配列番号：424) の約 1 から約 229 のアミノ酸残基の配列を有する PRO1384 ポリペプチドをコードする DNA 分子、又は (b) (a) の DNA 分子の相補鎖と、緊縮性条件下で被験 DNA 分子をハイブリッド形成し、被験 DNA 分子が (a) 又は (b) に対して少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、より好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、最も好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性を有する場合、(ii) ポリペプチドの発現に適した条件下で被験 DNA 分子を含んでなる宿主細胞を培養し、(iii) 細胞培養からポリペプチドを回収することにより、生産されるポリペプチドを提供する。 20

さらに他の実施態様では、本発明は天然 PRO1384 ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特定の実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-PRO1384 抗体である。

さらなる実施態様では、本発明は、天然 PRO1384 ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記ポリペプチドによって媒介される生物学的活性をモニターすることによる、天然 PRO1384 ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法に関する。

またさらなる実施態様では、本発明は、PRO1384 ポリペプチド、又は上述したアゴニスト又はアンタゴニストを、製薬的に許容される担体とともに含んでなる組成物に関する。 30

## 【0212】

### 136. さらなる実施態様

本発明の他の実施態様では、本発明は上述の又は下記のポリペプチドの任意のものをコードする DNA を含んでなるベクターを提供する。そのようなベクターを含んでなる宿主細胞もまた提供される。例を挙げると、宿主細胞は CHO 細胞、大腸菌、又は酵母でありうる。上述の又は下記のポリペプチドの任意のものを生産するための方法が更に提供され、これは、所望のポリペプチドの発現に適した条件下で宿主細胞を培養し、細胞培養から所望のポリペプチドを回収することを含んでなる。

他の実施態様では、本発明は、異種性ポリペプチド又はアミノ酸配列に融合した上述の又は下記のポリペプチドの任意のものを含んでなるキメラ分子を提供する。そのようなキメラ分子の例は、免疫グロブリンの Fc 領域又はエピトプタグ配列に融合した上述の又は下記のポリペプチドの任意のものが含まれる。 40

他の実施態様では、本発明は上述の又は下記のポリペプチドの任意のものに特異的に結合する抗体を提供する。場合によっては、抗体はモノクローナル抗体、ヒト化抗体、抗体断片又は 1 本鎖抗体である。

さらに他の実施態様では、本発明は、ゲノム及び cDNA スクレオチド配列を単離するために有用なオリゴヌクレオチドプローブを提供し、ここでこれらプローブは上述の又は下記のヌクレオチド配列の任意のものから取り出されうる。

他の実施態様では、本発明は PRO ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含ん 50

でなる単離された核酸分子を提供する。

一態様では、単離された核酸分子は、(a)ここに開示された全長アミノ酸配列、ここに開示されたシグナルペプチドを欠く全長アミノ酸配列又はここに開示した膜貫通タンパク質の細胞外ドメインを有するPROポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)

(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約81%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約82%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約83%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約84%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約86%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約87%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約88%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約89%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約90%の酸配列同一性、更により好ましくは少なくとも約91%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約92%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約93%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約94%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約95%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約96%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約97%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約98%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約99%の配列同一性を有しているヌクレオチド配列を含んでなる。

10

他の態様では、単離された核酸分子は、(a)ここに開示された全長PROポリペプチドcDNAのコード配列、ここに開示されたシグナルペプチドを欠く全長PROポリペプチドcDNAのコード配列又はここに開示した膜貫通PROポリペプチドの細胞外ドメインのコード配列、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約81%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約82%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約83%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約84%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約86%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約87%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約88%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約89%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約90%の酸配列同一性、更により好ましくは少なくとも約91%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約92%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約93%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約94%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約95%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約96%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約97%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約98%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約99%の配列同一性を有しているヌクレオチド配列を含んでなる。

20

30

#### 【0213】

さらなる態様では、本発明は、(a)ここに開示されたATT Cに寄託されたヒトタンパク質cDNAの任意のものによりコードされる同じ成熟ポリペプチドをコードするDNA分子、又は(b)(a)のDNA分子の相補鎖に対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約81%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約82%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約83%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約84%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約86%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約87%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約88%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約89%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約90%の酸配列同一性、更により好ましくは少なくとも約91%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約92%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約93%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約94%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約95%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約96%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約97%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約

40

50

98%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約99%の配列同一性を有しているヌクレオチド配列を含んでなる単離された核酸分子に関する。

本発明の他の態様は、膜貫通ドメインが欠失されているか膜貫通ドメインが不活性化されているPROポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含んでなる単離された核酸分子を提供し、またはそのようなコードヌクレオチド配列に相補的であり、ここでそのようなポリペプチドの膜貫通ドメインがここに開示される。従って、ここに記載されたPROポリペプチドの可溶性細胞外ドメインが考慮される。

他の実施態様は、例えばハイブリッド形成プローブとしての又は抗PRO抗体に対する結合部位を含んでなるポリペプチドの場合によってはコードするPROポリペプチドの断片をコードするための用途が見出されるPROポリペプチドコード配列の断片に関する。 10  
そのような核酸断片は通常少なくとも約20のヌクレオチド長さ、好ましくは少なくとも約30のヌクレオチド長さ、より好ましくは少なくとも約40のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約50のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約60のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約70のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約80のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約90のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約100のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約110のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約120のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約130のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約140のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約150のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約160の 20  
ヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約170のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約180のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約190のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約200のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約250のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約300のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約350のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約400のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約450のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約500のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約600のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約700のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約800のヌクレオチド長さ、更により好ましくは少なくとも約900のヌクレオチド長さ 30  
、更により好ましくは少なくとも約1000のヌクレオチド長さであり、ここで、「約」という用語は、その参照長さのプラス又はマイナス10%の参照ヌクレオチド配列長さを意味する。PROポリペプチドコードヌクレオチド配列の新規な断片は、多くのよく知られた配列アラインメントプログラムの任意のものを使用してPROポリペプチドコードヌクレオチド配列を他の既知のヌクレオチド配列にアラインメントさせ、どのPROポリペプチドコードヌクレオチド配列断片が新規であるかを決定することにより常套的に決定することができることに留意される。そのようなPROポリペプチドコードヌクレオチド配列の全てがここで考慮される。また考慮されるものは、これらのヌクレオチド分子断片によりコードされるPROポリペプチド断片、好ましくは抗PRO抗体に対する結合部位を含んでなるPROポリペプチド断片である。 40

他の実施態様では、本発明は上記において特定した単離核酸配列の任意のものによりコードされる単離されたPROポリペプチドを提供する。

#### 【0214】

ある態様では、本発明は、ここに開示された全長アミノ酸配列、ここに開示されたシグナルペプチドを欠く全長アミノ酸配列又はここに開示した膜貫通タンパク質の細胞外ドメインを有するPROポリペプチドに対して、少なくとも約80%の配列同一性、好ましくは少なくとも約81%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約82%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約83%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約84%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約85%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約86%の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約87% 50

の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 88 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 89 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 91 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 92 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 93 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 94 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 96 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 97 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 98 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 99 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる、単離された PRO ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、ここに開示された ATTC に寄託されたヒトタンパク質 cDNA の任意のものによりコードされるアミノ酸配列に対して、少なくとも約 80 % の配列同一性、好ましくは少なくとも約 81 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 82 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 83 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 84 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 85 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 86 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 87 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 88 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 89 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 90 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 91 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 92 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 93 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 94 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 95 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 96 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 97 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 98 % の配列同一性、更により好ましくは少なくとも約 99 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでなる単離された PRO ポリペプチドに関する。

さらなる態様では、本発明は、ここに開示された全長アミノ酸配列、ここに開示されたシグナルペプチドを欠く全長アミノ酸配列又はここに開示された膜貫通タンパク質の細胞外ドメインを有する PRO ポリペプチドのアミノ酸配列と比較したとき、少なくとも約 80 % のポジティブ、好ましくは少なくとも約 81 % のポジティブ、より好ましくは少なくとも約 82 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 83 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 84 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 85 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 86 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 87 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 88 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 89 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 90 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 91 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 92 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 93 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 94 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 95 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 96 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 97 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 98 % のポジティブ、更により好ましくは少なくとも約 99 % のポジティブのスコアを示すアミノ酸配列を含んでなる単離された PRO ポリペプチドに関する。

#### 【0215】

特定の態様では、本発明は、N 末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを持たない単離された PRO ポリペプチドを提供し、それは上述したそのようなアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列によりコードされる。これを生産する方法もまたここに記載され、ここで、これらの方法は PRO ポリペプチドの発現に適した条件下で適当なコード化核酸分子を含むベクターを含んでなる宿主細胞を培養し、細胞培養から PRO ポリペプチドを回収することを含んでなる。

本発明の他の態様は、膜貫通ドメインが欠失されたか膜貫通ドメインが不活性化された単離された PRO ポリペプチドを提供する。これを生産する方法もまたここに記載され、ここで、これらの方法は PRO ポリペプチドの発現に適した条件下で適当なコード化核酸

分子を含むベクターを含んでなる宿主細胞を培養し、細胞培養から P R O ポリペプチドを回収することを含んでなる。

さらに他の実施態様では、本発明は、ここで同定される天然 P R O ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストに関する。特別な実施態様では、アゴニスト又はアンタゴニストは抗-P R O 抗体又は小分子である。

さらなる実施態様では、本発明は、P R O ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストを同定する方法に関し、それは、P R O ポリペプチドを候補分子と接触させ、前記 P R O ポリペプチドによって媒介される生物学的活性を監視することを含む。好ましくは、P R O ポリペプチドは天然 P R O ポリペプチドである。

またさらなる実施態様では、本発明は、P R O ポリペプチド、又はここに記載する P R O ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニスト、又は抗-P R O 抗体を、担体と組み合わせて含有する物質の組成物に関する。場合によっては、担体は製薬的に許容される担体である。

本発明の他の実施態様は、上述の P R O ポリペプチド、そのアゴニスト又はアンタゴニスト又は抗 P R O 抗体に応答性である症状の治療に有用な医薬の調製のための、P R O ポリペプチド、またはそのアゴニスト又はアンタゴニスト又は抗 P R O 抗体の使用に関する。

10

## 【0216】

(好適な実施態様の詳細な説明)

20

### I. 定義

ここで使用される際の「P R O ポリペプチド」及び「P R O」という用語は、直後に数値符号がある場合に種々のポリペプチドを指し、完全な符号(例えば、P R O / 数字)は、ここに記載する特定のポリペプチド配列を意味する。ここで使用される「P R O / 数字ポリペプチド」及び「P R O / 数字」は、天然配列ポリペプチド及び変異体(ここで更に詳細に定義する)を含む。この記載される P R O ポリペプチドは、ヒト組織型又は他の供給源といった種々の供給源から単離してもよく、組換え又は合成方法によって調製してもよい。

「天然配列 P R O ポリペプチド」は、天然由来の対応する P R O ポリペプチドと同一のアミノ酸配列を有するポリペプチドを含んでいる。このような天然配列 P R O ポリペプチドは、自然から単離することもできるし、組換え又は合成手段により生産することもできる。「天然配列 P R O ポリペプチド」という用語には、特に、特定の P R O ポリペプチドの自然に生じる切断又は分泌形態(例えば、細胞外ドメイン配列)、自然に生じる変異形態(例えば、選択的にスプライシングされた形態)及びそのポリペプチドの自然に生じる対立遺伝子変異体が含まれる。本発明の種々の実施態様において、ここに開示されている天然配列 P R O ポリペプチドは、関連する図に示されている全長アミノ酸配列を含有する成熟又は全長天然配列ポリペプチドである。開始及び終止コドンは、太い書体及び下線で図中に示している。しかし、関連する図に開示されている P R O ポリペプチドがメチオニン残基で開始すると図のアミノ酸位置 1 において示されている一方で、図のアミノ酸位置 1 より上流又は下流のいずれかに位置する他のメチオニン残基が、P R O ポリペプチドの開始アミノ酸残基として用いられることが考えられるし可能である。

30

40

## 【0217】

P R O ポリペプチド「細胞外ドメイン」又は「E C D」は、膜貫通及び細胞質ドメインを実質的に有しない P R O ポリペプチドの形態を意味する。通常、P R O ポリペプチド E C D は、それらの膜貫通及び／又は細胞質ドメインを 1 % 未満、好ましくはそのようなドメインを 0.5 % 未満しか持たない。本発明の P R O ポリペプチドについて同定された任意の膜貫通ドメインは、疎水性ドメインのその型を同定するために当該分野において日常的に使用される基準に従い同定されることが理解されるであろう。膜貫通ドメインの厳密な境界は変わり得るが、最初に同定されたドメインのいずれかの末端から約 5 アミノ酸を越えない可能性が高い。従って、P R O ポリペプチド細胞外ドメインは、場合によっては、実施例又明細書において同定された膜貫通ドメインのいずれかの末端から約 5 を越えな

50

いアミノ酸を含みうるし、付着のシグナルペプチドを有する又は有しないそのようなポリペプチド及びそれらをコードする核酸は、本発明において考慮される。

ここに開示する種々のPROポリペプチドの「シグナルペプチド」の適切な位置は、本明細書と添付の図面に示される。しかし、注記するように、シグナルペプチドのC-末端境界は変化しうるが、ここで最初に定義したようにシグナルペプチドC-末端境界のいずれかの側で約5アミノ酸未満である可能性が最も高く、シグナルペプチドのC-末端境界は、そのような型のアミノ酸配列成分を同定するのに日常的に使用される基準に従って同定しうる（例えば、Nielsen等, Prot. Eng. 10: 1-6 (1997)及びvon Heinje等, Nucl. Acids. Res. 14: 4683-4690 (1986)）。さらに、幾つかの場合には、分泌ポリペプチドからのシグナルペプチドの切断は完全に均一ではなく、一以上の分泌種をもたらすことも認められる。シグナルペプチドがここに定義されるシグナルペプチドのC-末端境界の何れかの側の約5アミノ酸未満内で切断されるこれらの成熟ポリペプチド、及びそれらをコードするポリヌクレオチドは、本発明で考慮される。

#### 【0218】

「PROポリペプチド変異体」とは、上記又は下記に定義されるように、ここに開示される全長天然配列PROポリペプチド、ここに開示されたシグナルペプチドを欠く全長天然配列PROポリペプチド配列、シグナルペプチド有無のここに開示されたPROの細胞外ドメイン又はここに開示された全長PROポリペプチドの他の断片と、少なくとも約80%のアミノ酸配列同一性を有する活性PROポリペプチドを意味する。このようなPROポリペプチド変異体には、例えば、全長天然アミノ酸配列のN-又はC-末端において一又は複数のアミノ酸残基が付加、もしくは欠失されたPROポリペプチドが含まれる。通常、PROポリペプチド変異体は、ここに開示される全長天然アミノ酸配列、ここに開示されたシグナルペプチドを欠く全長天然配列PROポリペプチド配列、シグナルペプチド有無のここに開示されたPROの細胞外ドメイン又はここに開示された全長PROポリペプチドの他の断片と、少なくとも約80%のアミノ酸配列同一性、好ましくは少なくとも約81%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約82%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約83%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約84%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約85%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約86%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約87%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約88%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約89%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約91%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約92%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約93%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約94%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約95%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約96%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約97%のアミノ酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約98%のアミノ酸配列同一性、そして、より好ましくは少なくとも約99%のアミノ酸配列同一性を有している。通常は、PRO変異体ポリペプチドは、少なくとも約10アミノ酸長、より多くは少なくとも約20アミノ酸長、より多くは少なくとも約30アミノ酸長、より多くは少なくとも約40アミノ酸長、より多くは少なくとも約50アミノ酸長、より多くは少なくとも約60アミノ酸長、より多くは少なくとも約70アミノ酸長、より多くは少なくとも約80アミノ酸長、より多くは少なくとも約90アミノ酸長、より多くは少なくとも約100アミノ酸長、より多くは少なくとも約150アミノ酸長、より多くは少なくとも約200アミノ酸長、より多くは少なくとも約300アミノ酸長、又はそれ以上である。

#### 【0219】

ここに定義されるPROポリペプチドに対してここで同定されている「パーセント(%)アミノ酸配列同一性」は、配列を整列させ、最大のパーセント配列同一性を得るために必要ならば間隙を導入し、如何なる保存的置換も配列同一性の一部と考えないとした、PROポリペプチドのアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセントとし



て定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的のためのアラインメントは、当業者の技量の範囲にある種々の方法、例えばBLAST、BLAST-2、ALIGN又はMegalalign(DNASTAR)ソフトウェアのような公に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用することにより達成可能である。当業者であれば、比較される配列の全長に対して最大のアラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、アラインメントを測定するための適切なパラメータを決定することができる。しかし、ここでの目的のためには、%アミノ酸配列同一性値は、ALIGN-2プログラム用の完全なソースコードが下記の表1に提供されている配列比較プログラムALIGN-2を使用することによって得られ、ALIGN-2配列比較コンピュータプログラムはジェネンテック社によって作成され、下記の表1に示したソースコードは米国著作権事務所、Washington D.C., 20559に使用者用書類とともに提出され、米国著作権登録番号TXU510087の下で登録されている。ALIGN-2はジェネンテック社、South San Francisco, Californiaから好適に入手可能であり、下記の表1に提供されたソースコードからコンパイルしてもよい。ALIGN-2プログラムは、UNIXオペレーティングシステム、好ましくはデジタルUNIX V4.0Dでの使用のためにコンパイルされる。全ての配列比較パラメータは、ALIGN-2プログラムによって設定され変動しない。

#### 【0220】

アミノ酸配列比較にALIGN-2が用いられる状況では、与えられたアミノ酸配列Aの、与えられたアミノ酸配列Bとの、又はそれに対する%アミノ酸配列同一性（あるいは、与えられたアミノ酸配列Bと、又はそれに対して或る程度の%アミノ酸配列同一性を持つ又は含む与えられたアミノ酸配列Aと言うこともできる）は次のように計算される：

分率  $X/Y$  の100倍

ここで、Xは配列アラインメントプログラムALIGN-2のA及びBのアラインメントによって同一であると一致したスコアのアミノ酸残基の数であり、YはBの全アミノ酸残基数である。アミノ酸配列Aの長さがアミノ酸配列Bの長さとは異なる場合、AのBに対する%アミノ酸配列同一性は、BのAに対する%アミノ酸配列同一性とは異なることは理解されるであろう。この方法を用いた%アミノ酸配列同一性の計算の例として、「PRO」が対象となる仮説的PROポリペプチドのアミノ酸配列を表し、「比較タンパク質」が対象となる「比較」タンパク質が比較されているアミノ酸配列を表し、そして「X」、「Y」及び「Z」の各々が異なった仮説的アミノ酸残基を表し、表2及び3は、「比較タンパク質」と称されるアミノ酸配列の「PRO」と称されるアミノ酸配列に対する%アミノ酸配列同一性の計算方法を示す。

#### 【0221】

特に断らない限りは、ここでの全ての%アミノ酸配列同一性値は上記のようにALIGN-2配列比較コンピュータプログラムを用いて得られる。しかしながら、%アミノ酸配列同一性値は、WU-BLAST-2コンピュータプログラム(Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996))を用いて決定してもよい。さらに、殆どのWU-BLAST-2検索パラメータは初期値に設定される。初期値に設定されない、即ち調節可能なパラメータは以下の値に設定する：オーバーラップスパン=1、オーバーラップフラクション=0.125、ワード閾値(T)=11、及びスコアリングマトリクス=BLOSUM62。ここでの目的のために、%アミノ酸配列同一性値は、(a)天然PROポリペプチドから誘導された配列を有する対象とするPROポリペプチドのアミノ酸配列と、対象とする比較アミノ酸配列（即ち、対象とするPROポリペプチドが比較されるPROポリペプチド変異体であってもよい配列）との間の、WU-BLAST-2によって決定した一致する同一アミノ酸残基の数を、(b)対象とするPROポリペプチドの残基の総数で除した商によって決定される。例えば、「アミノ酸配列Bに対して少なくとも80%のアミノ酸配列同一性を持つ又は持っているアミノ酸配列Aを含んでなるポリペプチド」という表現では、アミノ酸配列Aが対象とする比較アミノ酸配列であり、アミノ酸配列Bが対象とするPROポリペプチドのアミノ酸配列である。

#### 【0222】

また、%アミノ酸配列同一性は、配列比較プログラムNCBI-BLAST2(Altschul等, Nucle

ic Acids Res. 25: 3389-3402 (1997)) を用いて決定してもよい。NCBI-BLAST2配列比較プログラムは、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>からダウンロードできる。NCBI-BLAST2は幾つかの検索パラメータを使用し、それら検索パラメータの全ては初期値に設定され、例えば、unmask=可、鎖=全て、予測される発生=10、最小低複合長=15/5、マルチパス e-値=0.01、マルチパスの定数=25、最終ギャップアラインメントのドロップオフ=25、及びスコアリングマトリクス=BL0SUM62を含む。

アミノ酸配列比較にNCBI-BLAST2が用いられる状況では、与えられたアミノ酸配列Aの、与えられたアミノ酸配列Bとの、又はそれに対する%アミノ酸配列同一性（あるいは、与えられたアミノ酸配列Bと、又はそれに対して或る程度の%アミノ酸配列同一性を持つ又は含む与えられたアミノ酸配列Aと言うこともできる）は次のように計算される：

10

分率X/Yの100倍

ここで、Xは配列アラインメントプログラムNCBI-BLAST2のA及びBのアラインメントによって同一であると一致したスコアのアミノ酸残基の数であり、YはBの全アミノ酸残基数である。アミノ酸配列Aの長さがアミノ酸配列Bの長さとは異なる場合、AのBに対する%アミノ酸配列同一性は、BのAに対する%アミノ酸配列同一性とは異なることは理解されるであろう。

#### 【0223】

「PRO変異体ポリヌクレオチド」又は「PRO変異体核酸配列」とは、下記に定義されるように、活性PROポリペプチドをコードする核酸分子であり、ここに開示する全長天然配列PROポリペプチド配列、ここに開示するシグナルペプチドを欠いた全長天然配列PROポリペプチド配列、シグナルペプチド有無のここに開示するPROポリペプチドの細胞外ドメイン、又はここに開示する全長PROポリペプチド配列の他の任意の断片をコードする核酸配列と少なくとも80%の配列同一性を有する。通常は、PRO変異体ポリペプチドヌクレオチドは、ここに開示する全長天然配列PROポリペプチド配列、ここに開示するシグナルペプチドを欠いた全長天然配列PROポリペプチド配列、シグナルペプチド有無のここに開示するPROポリペプチドの細胞外ドメイン、又はここに開示する全長PROポリペプチドの他の任意の断片をコードする核酸配列と、少なくとも約80%の核酸配列同一性、好ましくは少なくとも約81%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約82%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約83%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約84%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約85%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約86%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約87%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約88%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約89%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約90%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約91%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約92%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約93%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約94%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約95%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約96%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約97%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも約98%の核酸配列同一性、そして、より好ましくは少なくとも約99%の核酸配列同一性を有している。変異体は、天然ヌクレオチド配列を含まない。

20

30

40

通常は、PRO変異体ポリヌクレオチドは、少なくとも約30ヌクレオチド長、より多くは少なくとも約60ヌクレオチド長、より多くは少なくとも約90ヌクレオチド長、より多くは少なくとも約120ヌクレオチド長、より多くは少なくとも約150ヌクレオチド長、より多くは少なくとも約180ヌクレオチド長、より多くは少なくとも約210ヌクレオチド長、より多くは少なくとも約240ヌクレオチド長、より多くは少なくとも約270ヌクレオチド長、より多くは少なくとも約300ヌクレオチド長、より多くは少なくとも約450ヌクレオチド長、より多くは少なくとも約600ヌクレオチド長、より多くは少なくとも約900ヌクレオチド長、又はそれ以上である。

#### 【0224】

ここで同定されるPROコード化核酸配列に対する「パーセント(%)核酸配列同一性」

50

は、配列を整列させ、最大のパーセント配列同一性を得るために必要ならば間隙を導入し、P R O配列のヌクレオチドと同一である候補配列中のヌクレオチドのパーセントとして定義される。パーセント核酸配列同一性を決定する目的のためのアラインメントは、当業者の知る範囲にある種々の方法、例えばBLAST、BLAST-2、ALIGN又はMegalign(DNASTAR)ソフトウェアのような公に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用することにより達成可能である。ここでの目的のためには、%アミノ酸配列同一性値は、ALIGN-2プログラム用の完全なソースコードが下記の表1に提供されている配列比較プログラALIGN-2を使用することによって得られ。ALIGN-2配列比較コンピュータプログラムはジェネンテク社によって作成され、下記の表1に示したソースコードは米国著作権事務所、Washington D.C., 20559に使用者用書類とともに提出され、米国著作権登録番号TXU51008 10 7の下で登録されている。ALIGN-2はジェネンテク社、South San Francisco, Californiaから好適に入手可能であり、下記の表1に提供されたソースコードからコンパイルしてもよい。ALIGN-2プログラムは、UNIXオペレーティングシステム、好ましくはデジタルUNIX V4.0Dでの使用のためにコンパイルされる。全ての配列比較パラメータは、ALIGN-2プログラムによって設定され変動しない。

#### 【0225】

核酸配列比較にALIGN-2が用いられる状況では、与えられた核酸配列Cの、与えられた核酸配列Dとの、又はそれに対する%核酸配列同一性（あるいは、与えられたアミノ酸配列Dと、又はそれに対して或る程度の%核酸配列同一性を持つ又は含む与えられた核酸配列Cと言うこともできる）は次のように計算される： 20

分率 $W/Z$ の100倍

ここで、Wは配列アラインメントプログラムALIGN-2のC及びDのアラインメントによって同一であると一致したスコアの核酸残基の数であり、ZはDの全核酸残基数である。核酸配列Cの長さがアミノ酸配列Dの長さとは異なる場合、CのDに対する%核酸配列同一性は、DのCに対する%核酸配列同一性とは異なることは理解されるであろう。この方法を用いた%核酸配列同一性の計算の例として、「P R O-D N A」が対象となる仮説的P R Oコード化核酸配列を表し、「比較D N A」が対象となる「P R O-D N A」核酸分子が比較されている核酸配列を表し、そして「N」、「L」及び「V」の各々が異なった仮説的アミノ酸残基を表し、表4及び5が「比較D N A」と称される核酸配列の「P R O-D N A」と称される核酸配列に対する%核酸配列同一性の計算方法を示す。 30

#### 【0226】

特に断らない限りは、ここでの全ての%核酸配列同一性値は、直上のパラグラフに示したようにALIGN-2配列比較コンピュータプログラムを用いて得られる。しかしながら、%核酸配列同一性値は、WU-BLAST-2コンピュータプログラム(Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996))を用いて決定してもよい。さらに、殆どのWU-BLAST-2検索パラメータは初期値に設定される。初期値に設定されない、即ち調節可能なパラメータは以下の値に設定する：オーバーラップスパン=1、オーバーラップフラクション=0.125、ワード閾値(T)=11、及びスコアリングマトリクス=BLOSUM62。WU-BLAST-2が用いられた場合、%核酸配列同一性値は、(a)天然配列P R Oポリペプチドコード化核酸から誘導された配列を有する対象とするP R Oポリペプチドコード化核酸分子の核酸配列と、対象とする比較核酸配列（即ち、対象とするP R Oポリペプチドコード化核酸分子が比較されるP R Oポリペプチド変異体であってもよい配列）との間の、WU-BLAST-2によって決定した一致する同一核酸残基の数を、(b)対象とするP R Oポリペプチドコード化核酸分子のヌクレオチドの総数で除した商によって決定される。例えば、「核酸配列Bに対して少なくとも80%の核酸配列同一性を持つ又は持っている核酸配列Aを含んでなるポリペプチド」という表現では、核酸配列Aが対象とする比較核酸配列であり、核酸配列Bが対象とするP R Oポリペプチドコード化核酸分子の核酸配列である。 40

#### 【0227】

また、%核酸配列同一性は、配列比較プログラムNCBI-BLAST2(Altschul等, Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402 (1997))を用いて決定してもよい。NCBI-BLAST2配列比較プロ 50

グラムは、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>からダウンロードできる。NCBI-BLAST2は幾つかの検索パラメータを使用し、それら検索パラメータの全ては初期値に設定され、例えば、unmask=可、鎖=全て、予測される発生=10、最小低複合長=15/5、マルチパス e-値=0.01、マルチパスの定数=25、最終ギャップアラインメントのドロップオフ=25、及びスコアリングマトリクス=BLOSUM62を含む。

核酸配列比較にNCBI-BLAST2が用いられる状況では、与えられた核酸配列Cの、与えられた核酸配列Dとの、又はそれに対する%核酸配列同一性（あるいは、与えられた核酸配列Dと、又はそれに対して或る程度の%核酸配列同一性を持つ又は含む与えられた核酸配列Cと言うこともできる）は次のように計算される：

分率W/Zの100倍

10

ここで、Wは配列アラインメントプログラムNCBI-BLAST2のC及びDのアラインメントによって同一であると一致したスコアの核酸残基の数であり、ZはDの全核酸残基数である。核酸配列Cの長さが核酸配列Dの長さとは異なる場合、CのDに対する%核酸配列同一性は、DのCに対する%核酸配列同一性とは異なることは理解されるであろう。

他の実施態様では、PRO変異体ポリペプチドヌクレオチドは、活性PROポリペプチドをコードし、好ましくは緊縮性ハイブリッド形成及び洗浄条件下で、ここに開示する全長PROポリペプチドをコードするヌクレオチド配列にハイブリッド形成する核酸分子である。PRO変異体ポリペプチドは、PRO変異体ポリヌクレオチドにコードされるものであってもよい。

#### 【0228】

20

「陽性（ポジティブ）」という用語は、上記のように実施された配列比較の中で、比較された配列において同一ではないが類似の特性を有している残基（例えば、保存的置換の結果として、下記の表6参照）を含む。ここでの目的のために、陽性の%値は、（a）天然PROポリペプチドから誘導された配列を有する対象とするPROポリペプチドのアミノ酸配列と、対象とする比較アミノ酸配列（即ち、PROポリペプチド配列が比較されるアミノ酸配列）との間の、WU-BLAST-2のBLOSUM62マトリクス内でポジティブな値を記録したアミノ酸残基の数を、（b）対象とするPROポリペプチドのアミノ酸残基の総数で除した商によって決定される。

特に断らない限り、陽性の%値は、直上のパラグラフに記載したようにして計算される。WU-BLAST-2コンピュータプログラムを用いて得られる。しかしながら、ALIGN-2及びNCBI-BLAST2について上記したように実施されるアミノ酸配列同一性には、同一のみならず類似した特性をもつ配列におけるアミノ酸残基を含む。対象とするアミノ酸残基に対して陽性とされたアミノ酸残基は、対象とするアミノ酸残基と同一であるか、又は対象とするアミノ酸残基の好ましい置換（下記の表6に定義）であるものである。

30

ALIGN-2又はNCBI-BLAST2を用いたアミノ酸配列比較では、与えられたアミノ酸配列Aの、与えられたアミノ酸配列Bとの、又はそれに対する陽性の%値（あるいは、与えられたアミノ酸配列Bと、又はそれに対して或る程度の%アミノ酸配列同一性を持つ又は含む与えられたアミノ酸配列Aと言うこともできる）は次のように計算される：

分率X/Yの100倍

ここで、Xは配列アラインメントプログラムALIGN-2又はNCBI-BLAST2のA及びBのアラインメントによって陽性であるとされたスコアのアミノ酸残基の数であり、YはBの全アミノ酸残基数である。アミノ酸配列Aの長さがアミノ酸配列Bの長さとは等しくない場合、AのBに対する%陽性は、BのAに対する%陽性とは異なることが理解されるであろう。

40

#### 【0229】

「単離された」とは、ここで開示された種々のポリペプチドを記述するために使用するときは、その自然環境の成分から同定され分離され及び／又は回収されたポリペプチドを意味する。その自然環境の汚染成分とは、そのポリペプチドの診断又は治療への使用を典型的には妨害する物質であり、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質様又は非タンパク質様溶質が含まれる。好ましい実施態様において、ポリペプチドは、（1）スピニングカップシークエネーターを使用することにより、少なくとも15残基のN末端あるいは内部アミ

50

ノ酸配列を得るのに十分なほど、あるいは、(2)クーマシーブルーあるいは好ましくは銀染色を用いた非還元あるいは還元条件下でのSDS-PAGEによる均一性まで精製される。単離されたポリペプチドには、PROポリペプチドの自然環境の少なくとも1つの成分が存在しないため、組換え細胞内のインサイツのタンパク質が含まれる。しかしながら、通常は、単離されたポリペプチドは少なくとも1つの精製工程により調製される。

「単離された」PROポリペプチドコード化核酸は、同定され、PROポリペプチドをコードする核酸の天然源に通常付随している少なくとも1つの汚染核酸分子から分離された核酸分子である。単離されたPROポリペプチドコード化核酸分子は、天然に見出される形態あるいは設定以外のものである。ゆえに、単離されたPROポリペプチドコード化核酸分子は、天然の細胞中に存在するPROポリペプチドコード化核酸分子とは区別される。しかし、単離されたPROポリペプチドコード化核酸分子は、例えば、核酸分子が天然細胞のものとは異なった染色体位置にあるPROポリペプチドを通常発現する細胞に含まれるPROポリペプチド核酸分子を含む。

10

#### 【0230】

「コントロール配列」という表現は、特定の宿主生物において作用可能に結合したコード配列を発現するために必要なDNA配列を指す。例えば原核生物に好適なコントロール配列は、プロモーター、場合によってはオペレータ配列、及びリボソーム結合部位を含む。真核生物の細胞は、プロモーター、ポリアデニル化シグナル及びエンハンサーを利用することが知られている。

核酸は、他の核酸配列と機能的な関係にあるときに「作用可能に結合し」ている。例えば、プレ配列あるいは分泌リーダーのDNAは、ポリペプチドの分泌に参画するプレタンパク質として発現されているなら、そのポリペプチドのDNAに作用可能に結合している；プロモーター又はエンハンサーは、配列の転写に影響を及ぼすならば、コード配列に作用可能に結合している；又はリボソーム結合部位は、もしそれが翻訳を容易にするような位置にあるなら、コード配列と作用可能に結合している。一般的に、「作用可能に結合している」とは、結合したDNA配列が近接しており、分泌リーダーの場合には近接して読みフェーズにあることを意味する。しかし、エンハンサーは必ずしも近接している必要はない。結合は簡便な制限部位でのライゲーションにより達成される。そのような部位が存在しない場合は、従来の手法に従って、合成オリゴヌクレオチドアダプターあるいはリンカーが使用される。

20

30

#### 【0231】

「抗体」という用語は最も広い意味において使用され、例えば、単一の抗-PROポリペプチドモノクローナル抗体(アゴニスト、アンタゴニスト、及び中和抗体を含む)、多エピトープ特異性を持つ抗-PRO抗体組成物、一本鎖抗-PRO抗体、及び抗-PRO抗体の断片を包含している(下記参照)。ここで使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均一な抗体の集団、すなわち、構成する個々の抗体が、少量存在しうる自然に生じる可能性のある突然変異を除いて同一である集団から得られる抗体を称する。

ハイブリッド形成反応の「緊縮性」は、当業者によって容易に決定され、一般的にプローブ長、洗浄温度、及び塩濃度に依存する経験的な計算である。一般に、プローブが長くなると適切なアニーリングのための温度が高くなり、プローブが短くなると温度は低くなる。ハイブリッド形成は、一般的に、相補的鎖がその融点に近いがそれより低い環境に存在する場合における変性DNAの再アニールする能力に依存する。プローブとハイブリッド形成可能な配列との間の所望の相同性の程度が高くなると、使用できる相対温度が高くなる。その結果、より高い相対温度は、反応条件をより緊縮性にするが、低い温度は緊縮性を低下させる。さらに、緊縮性は塩濃度に逆比例する。ハイブリッド形成反応の緊縮性の更なる詳細及び説明は、Ausubel等, Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience Publishers, (1995)を参照のこと。

40

#### 【0232】

ここで定義される「緊縮性条件」又は「高度の緊縮性条件」は、(1)洗浄のために低いイオン強度及び高温、例えば、50℃において0.015Mの塩化ナトリウム/0.0015Mの

50

クエン酸ナトリウム／0.1%のドデシル硫酸ナトリウムを用いるもの；（２）ハイブリッド形成中にホルムアミド等の変性剤、例えば、42℃において50%（v/v）ホルムアミドと0.1%ウシ血清アルブミン／0.1%フィコール／0.1%のポリビニルピロリドン／50mMのpH6.5のリン酸ナトリウムバッファー、及び750mMの塩化ナトリウム、75mMクエン酸ナトリウムを用いるもの；（３）42℃における50%ホルムアミド、5xSSC（0.75MのNaCl、0.075Mのクエン酸ナトリウム）、50mMのリン酸ナトリウム（pH6.8）、0.1%のピロリン酸ナトリウム、5xデンハード液、超音波処理サケ精子DNA（50μg/ml）、0.1%SDS、及び10%のデキストラン硫酸と、42℃における0.2xSSC（塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム）中の洗浄及び55℃での50%ホルムアミド、次いで55℃におけるEDTAを含む0.1xSSCからなる高緊縮性洗浄を用いるものによって同定される。 10

「中程度の緊縮性条件」は、Sambrook等、Molecular Cloning: A Laboratory Manual（New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989に記載されているように同定され、上記の緊縮性より低い洗浄溶液及びハイブリッド形成条件（例えば、温度、イオン強度及び%SDS）の使用を含む。中程度の緊縮性条件は、20%ホルムアミド、5xSSC（150mMのNaCl、15mMのクエン酸三ナトリウム）、50mMリン酸ナトリウム（pH7.6）、5xデンハード液、10%デキストラン硫酸、及び20mg/mLの変性剪断サケ精子DNAを含む溶液中の37℃での終夜インキュベーション、次いで1xSSC中37-50℃でのフィルターの洗浄といった条件である。当業者であれば、プローブ長などの因子に適合させる必要に応じて、どのようにして温度、イオン強度等を調節するかを認識するであろう。 20

#### 【0233】

「エピトープタグ」なる用語は、ここで用いられるときは、「タグポリペプチド」に融合したPROポリペプチド、又はそれらのドメイン配列を含んでなるキメラポリペプチドを指す。タグポリペプチドは、その抗体が産生され得るエピトープ、又は幾つかの他の試薬によって同定できるエピトープを提供するに十分な数の残基を有しているが、その長さは対象とするPROポリペプチドの活性を阻害しないよう十分に短い。また、タグポリペプチドは、好ましくは、抗体が他のエピトープと実質的に交差反応をしないようかなり独特である。適切なタグポリペプチドは、一般に、少なくとも6のアミノ酸残基、通常は約8～約50のアミノ酸残基（好ましくは約10～約20の残基）を有する。 30

ここで用いられる「イムノアドヘシン」なる用語は、異種タンパク質（「アドヘシン」）の結合特異性と免疫グロブリン定常ドメインとを結合した抗体様分子を指す。構造的には、イムノアドヘシンは、所望の結合特異性を持ち、抗体の抗原認識及び結合部位以外である（即ち「異種の」）アミノ酸配列と、免疫グロブリン定常ドメイン配列との融合物を含む。イムノアドヘシン分子のアドヘシン部分は、典型的には少なくともレセプター又はリガンドの結合部位を含む隣接アミノ酸配列である。イムノアドヘシンの免疫グロブリン定常ドメイン配列は、IgG-1、IgG-2、IgG-3又はIgG-4サブタイプ、IgA（IgA-1及びIgA-2を含む）、IgE、IgD又はIgMなどの任意の免疫グロブリンから得ることができる。

#### 【0234】

ここで意図している「活性な」及び「活性」とは、天然又は天然発生PROポリペプチドの生物学的及び／又は免疫学的活性を保持するPROの形態を意味し、「生物学的」活性とは、天然又は天然発生PROによって生ずる（阻害性又は刺激性の）生物学的機能であって、天然又は天然発生PROが有する抗原性エピトープに対して抗体を生成する能力を除くものを意味し、「免疫学的」活性とは、天然又は天然発生PROが有する抗原性エピトープに対して抗体を生成する能力を意味する。 40

「アンタゴニスト」なる用語は最も広い意味で用いられ、ここに開示した天然PROポリペプチドの生物学的活性を阻止、阻害、又は中和する任意の分子を指す。同様に「アゴニスト」なる用語は最も広い意味で用いられ、ここに開示した天然PROポリペプチドの生物学的活性を模倣する任意の分子を指す。好適なアゴニスト又はアンタゴニスト分子は特に、アゴニスト又はアンタゴニスト抗体又は抗体断片、天然PROポリペプチドの断片 50

又はアミノ酸配列変異体、ペプチド、有機小分子、などを含む。PROポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストの同定方法は、PROポリペプチドを候補アンタゴニスト又はアゴニストと接触させ、PROポリペプチドに通常付随する一又は複数の生物学的活性の変化を測定することを含む。

#### 【0235】

ここで使用される「治療」とは、治癒的処置、予防的療法及び防止的療法の両方を意味し、患者は標的とする病理学的状態又はしっかんを防止又は低下（減少）させられる。治療が必要なものとは、既に疾患に罹っているもの、並びに疾患に罹りやすいもの又は疾患が防止されているものを含む。

「慢性」投与とは、急性様式とは異なり連続的な様式での薬剤を投与し、初期の治療効果（活性）を長時間に渡って維持することを意味する。「間欠」投与とは、中断無く連続的になされるのではなく、むしろ本質的に周期的になされる処理である。

治療の対象のための「哺乳動物」は、ヒト、家庭及び農業用動物、動物園、スポーツ、又はペット動物、例えばイヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ウサギなどを含む哺乳類に分類される任意の動物を意味する。好ましくは、哺乳動物はヒトである。

一又は複数の治療薬と「組み合わせた」投与とは、同時（同時期）及び任意の順序での連続した投与を含む。

#### 【0236】

ここで用いられる「担体」は、製薬的に許容されうる担体、賦形剤、又は安定化剤を含み、用いられる用量及び濃度でそれらに暴露される細胞又は哺乳動物に対して非毒性である。生理学的に許容されうる担体は、水性pH緩衝溶液であることが多い。生理学的に許容されうる担体の例は、リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸塩のバッファー；アスコルビン酸を含む酸化防止剤；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；タンパク質、例えば血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリン；疎水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン又はリシン；グルコース、マンノース又はデキストランを含む単糖類、二糖類、及び他の炭水化物；EDTA等のキレート剤；マンニトール又は祖ルビトール等の糖アルコール；ナトリウム等の塩形成対イオン；及び／又は非イオン性界面活性剤、例えば、TWEEN（商品名）、ポリエチレングリコール（PEG）、及びPLURONICS（商品名）を含む。

#### 【0237】

「抗体断片」は、無傷の抗体の一部、好ましくは無傷の抗体の抗原結合又は可変領域を含む。抗体断片の例は、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、及びFv断片；ダイアボディ(disbodies)；直鎖状抗体（Zapata等、Protein Eng. 8(10): 1057-1062 [1995]）；一本鎖抗体分子；及び抗体断片から形成された多重特異性抗体を含む。

抗体のパパイン消化は、「Fab」断片と呼ばれる2つの同一の抗体結合断片を生成し、その各々は単一の抗原結合部位を持ち、残りは容易に結晶化する能力を反映して「Fc」断片と命名される。ペプシン処理はF(ab')<sub>2</sub>断片を生じ、それは2つの抗原結合部位を持ち、抗原を交差結合することができる。

「Fv」は、完全な抗原認識及び結合部位を含む最小の抗体断片である。この領域は、密接に非共有結合した1本の重鎖と1本の軽鎖の可変領域の二量体からなる。この配置において各ドメインの3つのCDRが相互作用してV<sub>H</sub> - V<sub>L</sub>に量体の表面に抗原結合部位を決定する。正しくは、6つのCDRsが抗体にたいする抗原結合特異性を持つ。しかしながら、単一の可変ドメイン（又は抗原に特異的な3つのCDRのみを含んでなるFvの半分）でさえ、結合部位全体よりは低い親和性であるが、抗原を認識し結合する能力を持つ。

またFab断片は、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖の第1の定常ドメイン（CH1）も含む。Fab断片は、抗体ヒンジ領域からの一又は複数のシステインを含む重鎖CH1ドメインのカルボキシ末端に幾つかの残基が付加されていることによりFab断片と相違する。ここで、Fab'-SHは、定常ドメインのシステイン残基が遊離のチオール基を持つFab'を表す。F(ab')<sub>2</sub>抗体断片は、最初はFab'断片の対として生成され、それらの間にヒンジシステイ

10

20

30

40

50

ンを有する。抗体断片の他の化学的結合も知られている。

#### 【0238】

任意の脊椎動物種からの抗体（免疫グロブリン）の「軽鎖」は、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ及びラムダと呼ばれる二つの明らかに異なる型の一方に分類される。

それらの重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に依存して、免疫グロブリンは異なるクラスに分類できる。免疫グロブリンの五つの主要なクラス：IgA、IgD、IgE、IgG及びIgMがあり、それらの幾つかは更にサブクラス（アイソタイプ）、例えばIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA及びIgA2に分類される。

「一本鎖Fv」又は「sFv」抗体断片は、抗体の $V_H$ 及び $V_L$ ドメインを含む抗体断片を含み、これらのドメインは単一のポリペプチド鎖に存在する。好ましくは、Fvポリペプチドは $V_H$ 及び $V_L$ ドメイン間にポリペプチドリッカーを更に含み、それはsFvが抗原結合に望まれる構造を形成するのを可能にする。scFvの概説については、The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg及びMoore編, Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)のPluckthunを参照のこと。 10

用語「ダイアボディ(diabodies)」は、二つの抗原結合部位を持つ小型の抗体断片を指し、その断片は同じポリペプチド鎖( $V_H - V_L$ )内で軽鎖可変ドメイン( $V_L$ )に結合した重鎖可変ドメイン( $V_H$ )を含む。同じ鎖の二つのドメイン間に対形成するには短すぎるリンカーを用いることにより、ドメインは強制的に他の鎖の相補的ドメインと対形成して二つの抗原結合部位を生成する。ダイアボディは、例えば、EP 404,097; WO 93/1116 1; 及びHollinger等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 6444-6448 (1993)により十分に記載されている。 20

#### 【0239】

「単離された」抗体は、その自然環境の成分から同定され分離及び／又は回収されたものである。その自然環境の汚染成分とは、その抗体の診断又は治療への使用を妨害する物質であり、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質様又は非タンパク質様溶質が含まれる。好ましい実施態様において、抗体は、(1)ローリ法(Lowry method)で測定した場合95%を超える抗体、最も好ましくは99重量%を超えるまで、(2)スピニングカップシークエネーターを使用することにより、少なくとも15残基のN末端あるいは内部アミノ酸配列を得るのに十分なほど、あるいは、(3)クーマシーブルーあるいは好ましくは銀染色を用いた非還元あるいは還元条件下でのSDS-PAGEによる均一性まで精製される。単離された抗体には、抗体の自然環境の少なくとも1つの成分が存在しないため、組換え細胞内のインサイツの抗体が含まれる。しかしながら、通常は、単離された抗体は少なくとも1つの精製工程により調製される。 30

「標識」なる語は、ここで用いられる場合、抗体に直接又は間接的に抱合して「標識」抗体を生成する検出可能な化合物又は組成物を意味する。標識は、それ自身検出可能でもよく（例えば、放射性標識又は蛍光標識）、又は酵素標識の場合、検出可能な基質化合物又は組成物の化学変換を触媒してもよい。

「固相」とは、本発明の抗体がそれに付着することのできる非水性マトリクスを意味する。ここに意図する固相の例は、部分的又は全体的に、ガラス（例えば、孔制御ガラス）、多糖類（例えばアガロース）、ポリアクリルアミド、ポリスチレン、ポリビニルアルコール及びシリコンから形成されたものを含む。或る種の実施態様では、内容に応じて、固相はアッセイプレートのウェルを構成することができ；その他では精製カラム（例えばアフィニティークロマトグラフィーカラム）とすることもできる。また、この用語は、米国特許第4,275,149号に記載されたような、別個の粒子の不連続な固相も包含する。 40

「リボソーム」は、種々の型の脂質、リン脂質及び／又は界面活性剤からなる小型の細胞であり、哺乳動物への薬物（PROポリペプチド又はその抗体など）の輸送に有用である。リボソームの成分は、通常は生体膜の脂質配列に類似する二層形式に配列させる。

「小分子」とは、ここで、約500ダルトン未満の分子量を持つと定義される。

#### 【0240】



表1

```

/*
 *
 * C-C increased from 12 to 15
 * Z is average of EQ
 * B is average of ND
 * match with stop is _M; stop-stop = 0; J (joker) match = 0
 */
#define _M      -8      /* value of a match with a stop */

int      _day[26][26] = {
/*      A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z */
/* A */      { 2, 0, -2, 0, 0, -4, 1, -1, -1, 0, -1, -2, -1, 0, _M, 1, 0, -2, 1, 1, 0, 0, -6, 0, -3, 0},
/* B */      { 0, 3, -4, 3, 2, -5, 0, 1, -2, 0, 0, -3, -2, 2, _M, -1, 1, 0, 0, 0, 0, -2, -5, 0, -3, 1},
/* C */      {-2, -4, 15, -5, -5, -4, -3, -2, 0, -5, -6, -5, -4, _M, -3, -5, -4, 0, -2, 0, -2, -8, 0, 0, -5},
/* D */      { 0, 3, -5, 4, 3, -6, 1, 1, -2, 0, 0, -4, -3, 2, _M, -1, 2, -1, 0, 0, 0, -2, -7, 0, -4, 2},
/* E */      { 0, 2, -5, 3, 4, -5, 0, 1, -2, 0, 0, -3, -2, 1, _M, -1, 2, -1, 0, 0, 0, -2, -7, 0, -4, 3},
/* F */      {-4, -5, -4, -6, -5, 9, -5, -2, 1, 0, -5, 2, 0, -4, _M, -5, -5, -4, -3, -3, 0, -1, 0, 0, 7, -5},
/* G */      { 1, 0, -3, 1, 0, -5, 5, -2, -3, 0, -2, -4, -3, 0, _M, -1, -1, -3, 1, 0, 0, -1, -7, 0, -5, 0},
/* H */      {-1, 1, -3, 1, 1, -2, -2, 6, -2, 0, 0, -2, -2, 2, _M, 0, 3, 2, -1, -1, 0, -2, -3, 0, 0, 2},
/* I */      {-1, -2, -2, -2, 1, -3, -2, 5, 0, -2, 2, 2, -2, _M, -2, -2, -2, -1, 0, 0, 4, -5, 0, -1, -2},
/* J */      { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, _M, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0},
/* K */      {-1, 0, -5, 0, 0, -5, -2, 0, -2, 0, 5, -3, 0, 1, _M, -1, 1, 3, 0, 0, 0, -2, -3, 0, -4, 0},
/* L */      {-2, -3, -6, -4, -3, 2, -4, -2, 2, 0, -3, 6, 4, -3, _M, -3, -2, -3, -3, -1, 0, 2, -2, 0, -1, -2},
/* M */      {-1, -2, -5, -3, -2, 0, -3, -2, 2, 0, 0, 4, 6, -2, _M, -2, -1, 0, -2, -1, 0, 2, -4, 0, -2, -1},
/* N */      { 0, 2, -4, 2, 1, -4, 0, 2, -2, 0, 1, -3, -2, 2, _M, -1, 1, 0, 1, 0, 0, -2, -4, 0, -2, 1},
/* O */      { _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, 0, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M, _M},
/* P */      { 1, -1, -3, -1, -1, -5, -1, 0, -2, 0, -1, -3, -2, -1, _M, 6, 0, 0, 1, 0, 0, -1, -6, 0, -5, 0},
/* Q */      { 0, 1, -5, 2, 2, -5, -1, 3, -2, 0, 1, -2, -1, 1, _M, 0, 4, 1, -1, -1, 0, -2, -5, 0, -4, 3},
/* R */      {-2, 0, -4, -1, -1, -4, -3, 2, -2, 0, 3, -3, 0, 0, _M, 0, 1, 6, 0, -1, 0, -2, 2, 0, -4, 0},
/* S */      { 1, 0, 0, 0, 0, -3, 1, -1, -1, 0, 0, -3, -2, 1, _M, 1, -1, 0, 2, 1, 0, -1, -2, 0, -3, 0},
/* T */      { 1, 0, -2, 0, 0, -3, 0, -1, 0, 0, 0, -1, -1, 0, _M, 0, -1, -1, 1, 3, 0, 0, -5, 0, -3, 0},
/* U */      { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, _M, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0},
/* V */      { 0, -2, -2, -2, -1, -1, -2, 4, 0, -2, 2, 2, -2, _M, -1, -2, -2, -1, 0, 0, 4, -6, 0, -2, -2},
/* W */      {-6, -5, -8, -7, -7, 0, -7, -3, -5, 0, -3, -2, -4, -4, _M, -6, -5, 2, -2, -5, 0, -6, 17, 0, 0, -6},
/* X */      { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, _M, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0},
/* Y */      {-3, -3, 0, -4, -4, 7, -5, 0, -1, 0, -4, -1, -2, -2, _M, -5, -4, -4, -3, -3, 0, -2, 0, 0, 10, -4},
/* Z */      { 0, 1, -5, 2, 3, -5, 0, 2, -2, 0, 0, -2, -1, 1, _M, 0, 3, 0, 0, 0, 0, -2, -6, 0, -4, 4}
};

```

10

20

【 0 2 4 1 】

表1(続き)

```

/*
 */
#include <stdio.h>
#include <ctype.h>

#define MAXJMP      16      /* max jumps in a diag */
#define MAXGAP      24      /* don't continue to penalize gaps larger than this */
#define JMPS        1024    /* max jmps in an path */
#define MX          4       /* save if there's at least MX-1 bases since last jmp */

#define DMAT        3       /* value of matching bases */
#define DMIS        0       /* penalty for mismatched bases */
#define DINS0       8       /* penalty for a gap */
#define DINS1       1       /* penalty per base */
#define PINS0       8       /* penalty for a gap */
#define PINS1       4       /* penalty per residue */

struct jmp {
    short          n[MAXJMP]; /* size of jmp (neg for dely) */
    unsigned short x[MAXJMP]; /* base no. of jmp in seq x */
}; /* limits seq to 2^16 -1 */

struct diag {
    int            score;      /* score at last jmp */
    long           offset;     /* offset of prev block */
    short          ijmp;       /* current jmp index */
    struct jmp      jp;        /* list of jmps */
};

struct path {
    int            spc;        /* number of leading spaces */
    short          n[JMPS];    /* size of jmp (gap) */
    int            x[JMPS];    /* loc of jmp (last elem before gap) */
};

char              *ofile;      /* output file name */
char              *namex[2];   /* seq names: getseqs() */
char              *prog;       /* prog name for err msgs */
char              *seqx[2];    /* seqs: getseqs() */
int               dmax;        /* best diag: nw() */
int               dmax0;       /* final diag */
int               dna;         /* set if dna: main() */
int               endgaps;     /* set if penalizing end gaps */
int               gapx, gapy;   /* total gaps in seqs */
int               len0, len1;   /* seq lens */
int               ngapx, ngapy; /* total size of gaps */
int               smax;        /* max score: nw() */
int               *xbm;        /* bitmap for matching */
long              offset;      /* current offset in jmp file */
struct            diag         /* holds diagonals */
struct            path         /* holds path for seqs */
pp[2];

char              *calloc(), *malloc(), *index(), *strcpy();
char              *getseq(), *g_calloc();

```

10

20

30

【 0 2 4 2 】

表1(続き)

```

/* Needleman-Wunsch alignment program
 *
 * usage: progs file1 file2
 * where file1 and file2 are two dna or two protein sequences.
 * The sequences can be in upper- or lower-case and may contain ambiguity
 * Any lines beginning with ';', '>' or '<' are ignored
 * Max file length is 65535 (limited by unsigned short x in the jmp struct)
 * A sequence with 1/3 or more of its elements ACGTU is assumed to be DNA
 * Output is in the file "align.out"
 *
 * The program may create a tmp file in /tmp to hold info about traceback.
 * Original version developed under BSD 4.3 on a vax 8650
 */
#include "nw.h"
#include "day.h"

static _dbval[26] = {
    1, 14, 2, 13, 0, 0, 4, 11, 0, 0, 12, 0, 3, 15, 0, 0, 0, 5, 6, 8, 8, 7, 9, 0, 10, 0
};

static _pbval[26] = {
    1, 2 | (1 < < ('D'-'A')) | (1 < < ('N'-'A')), 4, 8, 16, 32, 64,
    128, 256, 0xFFFFFFFF, 1 < < 10, 1 < < 11, 1 < < 12, 1 < < 13, 1 < < 14,
    1 < < 15, 1 < < 16, 1 < < 17, 1 < < 18, 1 < < 19, 1 < < 20, 1 < < 21, 1 < < 22,
    1 < < 23, 1 < < 24, 1 < < 25 | (1 < < ('E'-'A')) | (1 < < ('Q'-'A'))
};

main(ac, av)
    int    ac;
    char   *av[];
{
    prog = av[0];
    if (ac != 3) {
        fprintf(stderr, "usage: %s file1 file2\n", prog);
        fprintf(stderr, "where file1 and file2 are two dna or two protein sequences.\n");
        fprintf(stderr, "The sequences can be in upper- or lower-case\n");
        fprintf(stderr, "Any lines beginning with ';' or '<' are ignored\n");
        fprintf(stderr, "Output is in the file \"align.out\"\n");
        exit(1);
    }
    namex[0] = av[1];
    namex[1] = av[2];
    seqx[0] = getseq(namex[0], &len0);
    seqx[1] = getseq(namex[1], &len1);
    xbm = (dna)? _dbval : _pbval;

    endgaps = 0;
    ofile = "align.out";

    nw();
    readjumps();
    print();

    cleanup(0);
}

【 0 2 4 3 】

```

10

20

30

40

表1(続き)

```

/* do the alignment, return best score: main()
 * dna: values in Fitch and Smith, PNAS, 80, 1382-1386, 1983
 * pro: PAM 250 values
 * When scores are equal, we prefer mismatches to any gap, prefer
 * a new gap to extending an ongoing gap, and prefer a gap in seqx
 * to a gap in seq y.
 */
nw()
{
    char          *px, *py;          /* seqs and ptrs */
    int            *ndely, *dely;     /* keep track of dely */
    int            ndelx, delx;       /* keep track of delx */
    int            *tmp;              /* for swapping row0, row1 */
    int            mis;               /* score for each type */
    int            ins0, ins1;        /* insertion penalties */
    register       id;                /* diagonal index */
    register       ij;               /* jmp index */
    register       *col0, *col1;      /* score for curr, last row */
    register       xx, yy;            /* index into seqs */

    dx = (struct diag *)g_calloc("to get diags", len0+len1+1, sizeof(struct diag));

    ndely = (int *)g_calloc("to get ndely", len1+1, sizeof(int));
    dely = (int *)g_calloc("to get dely", len1+1, sizeof(int));
    col0 = (int *)g_calloc("to get col0", len1+1, sizeof(int));
    col1 = (int *)g_calloc("to get col1", len1+1, sizeof(int));
    ins0 = (dna)? DINS0 : PINS0;
    ins1 = (dna)? DINS1 : PINS1;

    smax = -10000;
    if (endgaps) {
        for (col0[0] = dely[0] = -ins0, yy = 1; yy <= len1; yy++) {
            col0[yy] = dely[yy] = col0[yy-1] - ins1;
            ndely[yy] = yy;
        }
        col0[0] = 0; /* Waterman Bull Math Biol 84 */
    }
    else
        for (yy = 1; yy <= len1; yy++)
            dely[yy] = -ins0;

    /* fill in match matrix
    */
    for (px = seqx[0], xx = 1; xx <= len0; px++, xx++) {
        /* initialize first entry in col
        */
        if (endgaps) {
            if (xx == 1)
                col1[0] = delx = -(ins0+ins1);
            else
                col1[0] = delx = col0[0] - ins1;
            ndelx = xx;
        }
        else {
            col1[0] = 0;
            delx = -ins0;
            ndelx = 0;
        }
    }
}

```

10

20

30

40

【 0 2 4 4 】

表1(続き)

...nw

```

for (py = seqx[1], yy = 1; yy <= len1; py++, yy++) {
    mis = col0[yy-1];
    if (dna)
        mis += (xbm[*px-'A']&xbm[*py-'A'])? DMAT : DMIS;
    else
        mis += _day[*px-'A'][*py-'A'];

    /* update penalty for del in x seq;
     * favor new del over ongong del
     * ignore MAXGAP if weighting endgaps
     */
    if (endgaps || ndely[yy] < MAXGAP) {
        if (col0[yy] - ins0 >= dely[yy]) {
            dely[yy] = col0[yy] - (ins0+ins1);
            ndely[yy] = 1;
        } else {
            dely[yy] -= ins1;
            ndely[yy]++;
        }
    } else {
        if (col0[yy] - (ins0+ins1) >= dely[yy]) {
            dely[yy] = col0[yy] - (ins0+ins1);
            ndely[yy] = 1;
        } else
            ndely[yy]++;
    }

    /* update penalty for del in y seq;
     * favor new del over ongong del
     */
    if (endgaps || ndelx < MAXGAP) {
        if (col1[yy-1] - ins0 >= delx) {
            delx = col1[yy-1] - (ins0+ins1);
            ndelx = 1;
        } else {
            delx -= ins1;
            ndelx++;
        }
    } else {
        if (col1[yy-1] - (ins0+ins1) >= delx) {
            delx = col1[yy-1] - (ins0+ins1);
            ndelx = 1;
        } else
            ndelx++;
    }

    /* pick the maximum score; we're favoring
     * mis over any del and delx over dely
     */

```

10

20

30

【 0 2 4 5 】

表1(続き)

...11W

```

id = xx - yy + len1 - 1;
if (mis >= delx && mis >= dely[yy])
    coll[yy] = mis;
else if (delx >= dely[yy]) {
    coll[yy] = delx;
    ij = dx[id].ijmp;
    if (dx[id].jp.n[0] && (!dna || (ndelx >= MAXJMP
    && xx > dx[id].jp.x[ij]+MX) || mis > dx[id].score+DINSO)) {
        dx[id].ijmp++;
        if (++ij >= MAXJMP) {
            writejumps(id);
            ij = dx[id].ijmp = 0;
            dx[id].offset = offset;
            offset += sizeof(struct jmp) + sizeof(offset);
        }
    }
    dx[id].jp.n[ij] = ndelx;
    dx[id].jp.x[ij] = xx;
    dx[id].score = delx;
}
else {
    coll[yy] = dely[yy];
    ij = dx[id].ijmp;
    if (dx[id].jp.n[0] && (!dna || (ndely[yy] >= MAXJMP
    && xx > dx[id].jp.x[ij]+MX) || mis > dx[id].score+DINSO)) {
        dx[id].ijmp++;
        if (++ij >= MAXJMP) {
            writejumps(id);
            ij = dx[id].ijmp = 0;
            dx[id].offset = offset;
            offset += sizeof(struct jmp) + sizeof(offset);
        }
    }
    dx[id].jp.n[ij] = -ndely[yy];
    dx[id].jp.x[ij] = xx;
    dx[id].score = dely[yy];
}
if (xx == len0 && yy < len1) {
    /* last col
    */
    if (endgaps)
        coll[yy] -= ins0+ins1*(len1-yy);
    if (coll[yy] > smax) {
        smax = coll[yy];
        dmax = id;
    }
}
if (endgaps && xx < len0)
    coll[yy-1] -= ins0+ins1*(len0-xx);
if (coll[yy-1] > smax) {
    smax = coll[yy-1];
    dmax = id;
}
tmp = col0; col0 = coll; coll = tmp;
}
(void) free((char *)ndely);
(void) free((char *)dely);
(void) free((char *)col0);
(void) free((char *)coll);
}

```

10

20

30

40

表1(続き)

```

/*
 *
 * print() -- only routine visible outside this module
 *
 * static:
 * getmat() -- trace back best path, count matches: print()
 * pr_align() -- print alignment of described in array p[]: print()
 * dumpblock() -- dump a block of lines with numbers, stars: pr_align()
 * nums() -- put out a number line: dumpblock()
 * outline() -- put out a line (name, [num], seq, [num]): dumpblock()
 * stars() -- put a line of stars: dumpblock()
 * stripname() -- strip any path and prefix from a seqname
 */

#include "nw.h"

#define SPC      3
#define P_LINE 256 /* maximum output line */
#define P_SPC    3 /* space between name or num and seq */

extern _day[26][26];
int olen; /* set output line length */
FILE *fx; /* output file */

print()
{
    int lx, ly, firstgap, lastgap; /* overlap */

    if ((fx = fopen(ofile, "w")) == 0) {
        fprintf(stderr, "%s: can't write %s\n", prog, ofile);
        cleanup(1);
    }
    fprintf(fx, "<first sequence: %s (length = %d)\n", namex[0], len0);
    fprintf(fx, "<second sequence: %s (length = %d)\n", namex[1], len1);
    olen = 60;
    lx = len0;
    ly = len1;
    firstgap = lastgap = 0;
    if (dmax < len1 - 1) { /* leading gap in x */
        pp[0].spc = firstgap = len1 - dmax - 1;
        ly -= pp[0].spc;
    }
    else if (dmax > len1 - 1) { /* leading gap in y */
        pp[1].spc = firstgap = dmax - (len1 - 1);
        lx -= pp[1].spc;
    }
    if (dmax0 < len0 - 1) { /* trailing gap in x */
        lastgap = len0 - dmax0 - 1;
        lx -= lastgap;
    }
    else if (dmax0 > len0 - 1) { /* trailing gap in y */
        lastgap = dmax0 - (len0 - 1);
        ly -= lastgap;
    }
    getmat(lx, ly, firstgap, lastgap);
    pr_align();
}

【 0 2 4 7 】

```

10

print

20

30

40

表1(続き)

```

/*
 * trace back the best path, count matches
 */
static
getmat(lx, ly, firstgap, lastgap)
    int    lx, ly;          /* "core" (minus endgaps) */
    int    firstgap, lastgap; /* leading trailing overlap */
{
    int    nm, i0, i1, siz0, siz1;
    char    outx[32];
    double    pct;
    register    n0, n1;
    register char    *p0, *p1;

    /* get total matches, score
     */
    i0 = i1 = siz0 = siz1 = 0;
    p0 = seqx[0] + pp[1].spc;
    p1 = seqx[1] + pp[0].spc;
    n0 = pp[1].spc + 1;
    n1 = pp[0].spc + 1;

    nm = 0;
    while ( *p0 && *p1 ) {
        if (siz0) {
            p1++;
            n1++;
            siz0--;
        }
        else if (siz1) {
            p0++;
            n0++;
            siz1--;
        }
        else {
            if (xbm[*p0-'A']&xbm[*p1-'A'])
                nm++;
            if (n0++ == pp[0].x[i0])
                siz0 = pp[0].n[i0++];
            if (n1++ == pp[1].x[i1])
                siz1 = pp[1].n[i1++];
            p0++;
            p1++;
        }
    }

    /* pct homology:
     * if penalizing endgaps, base is the shorter seq
     * else, knock off overhangs and take shorter core
     */
    if (endgaps)
        lx = (len0 < len1)? len0 : len1;
    else
        lx = (lx < ly)? lx : ly;
    pct = 100.*(double)nm/(double)lx;
    fprintf(fx, "\n");
    fprintf(fx, "< %d match%s in an overlap of %d: %.2f percent similarity\n",
        nm, (nm == 1)? "" : "es", lx, pct);

```

getmat

10

20

30

40

【 0 2 4 8 】



表 1(続き)

```

fprintf(fx, "< gaps in first sequence: %d", gapx);
if (gapx) {
    (void) sprintf(outx, " (%d %s%s)",
        ngapx, (dna)? "base":"residue", (ngapx == 1)? "" : "s");
    fprintf(fx, "%s", outx);

    fprintf(fx, ", gaps in second sequence: %d", gapy);
    if (gapy) {
        (void) sprintf(outx, " (%d %s%s)",
            ngapy, (dna)? "base":"residue", (ngapy == 1)? "" : "s");
        fprintf(fx, "%s", outx);
    }
    if (dna)
        fprintf(fx,
            "\n<score: %d (match = %d, mismatch = %d, gap penalty = %d + %d per base)\n",
            smax, DMAT, DMIS, DINSO, DINSI);
    else
        fprintf(fx,
            "\n<score: %d (Dayhoff PAM 250 matrix, gap penalty = %d + %d per residue)\n",
            smax, PINSO, PINSI);
    if (endgaps)
        fprintf(fx,
            "<endgaps penalized. left endgap: %d %s%s, right endgap: %d %s%s\n",
            firstgap, (dna)? "base" : "residue", (firstgap == 1)? "" : "s",
            lastgap, (dna)? "base" : "residue", (lastgap == 1)? "" : "s");
    else
        fprintf(fx, "<endgaps not penalized\n");
}

static      nm;          /* matches in core -- for checking */
static      lmax;        /* lengths of stripped file names */
static      ij[2];       /* jmp index for a path */
static      nc[2];       /* number at start of current line */
static      ni[2];       /* current elem number -- for gapping */
static      siz[2];
static char  *ps[2];      /* ptr to current element */
static char  *po[2];      /* ptr to next output char slot */
static char  out[2][P_LINE]; /* output line */
static char  star[P_LINE]; /* set by stars() */

/*
 * print alignment of described in struct path pp[]
 */
static
pr_align()
{
    int      nn;          /* char count */
    int      more;
    register i;

    for (i = 0, lmax = 0; i < 2; i++) {
        nn = stripname(name[i]);
        if (nn > lmax)
            lmax = nn;

        nc[i] = 1;
        ni[i] = 1;
        siz[i] = ij[i] = 0;
        ps[i] = seqx[i];
        po[i] = out[i];
    }
}

```

...getmat

10

20

30

pr\_align

40

Page 3 of nwprint.c

【 0 2 4 9 】

表 1(続き)

```

for (nn = nm = 0, more = 1; more; ) {
    for (i = more = 0; i < 2; i++) {
        /*
         * do we have more of this sequence?
         */
        if (!*ps[i])
            continue;

        more++;

        if (pp[i].spc) { /* leading space */
            *po[i]++ = ' ';
            pp[i].spc--;
        }
        else if (siz[i]) { /* in a gap */
            *po[i]++ = '-';
            siz[i]--;
        }
        else { /* we're putting a seq element
            */
            *po[i] = *ps[i];
            if (islower(*ps[i]))
                *ps[i] = toupper(*ps[i]);
            po[i]++;
            ps[i]++;

            /*
             * are we at next gap for this seq?
             */
            if (ni[i] == pp[i].x[ij[i]]) {
                /*
                 * we need to merge all gaps
                 * at this location
                 */
                siz[i] = pp[i].n[ij[i]++];
                while (ni[i] == pp[i].x[ij[i]])
                    siz[i] += pp[i].n[ij[i]++];
            }
            ni[i]++;
        }
    }
    if (++nn == olen || !more && nn) {
        dumpblock();
        for (i = 0; i < 2; i++)
            po[i] = out[i];
        nn = 0;
    }
}

/*
 * dump a block of lines, including numbers, stars: pr_align()
 */
static
dumpblock()
{
    register i;

    for (i = 0; i < 2; i++)
        *po[i]-- = '\0';
}

```

...pr\_align

10

20

30

dumpblock

40

【 0 2 5 0 】

表1(続き)

...dumpblock

```

(void)putc('\n', fx);
for (i = 0; i < 2; i++) {
    if (*out[i] && (*out[i] != ' ' || *(po[i]) != ' ')) {
        if (i == 0)
            nums(i);
        if (i == 0 && *out[1])
            stars();
        putline(i);
        if (i == 0 && *out[1])
            fprintf(fx, star);
        if (i == 1)
            nums(i);
    }
}

/*
 * put out a number line: dumpblock()
 */
static
nums(ix)
    int    ix;        /* index in out[] holding seq line */
{
    char    nline[P_LINE];
    register i, j;
    register char *pn, *px, *py;

    for (pn = nline, i = 0; i < lmax+P_SPC; i++, pn++)
        *pn = ' ';
    for (i = nc[ix], py = out[ix]; *py; py++, pn++) {
        if (*py == ' ' || *py == '-')
            *pn = ' ';
        else {
            if (i%10 == 0 || (i == 1 && nc[ix] != 1)) {
                j = (i < 0)? -i : i;
                for (px = pn; j /= 10, px--)
                    *px = j%10 + '0';
                if (i < 0)
                    *px = '-';
            }
            else
                *pn = ' ';
            i++;
        }
    }
    *pn = '\0';
    nc[ix] = i;
    for (pn = nline; *pn; pn++)
        (void)putc(*pn, fx);
    (void)putc('\n', fx);
}

/*
 * put out a line (name, [num], seq, [num]): dumpblock()
 */
static
putline(ix)
    int    ix;
{

```

10

nums

20

30

putline

40

表1(続き)

...putline

```

int          i;
register char *px;

for (px = namex[ix], i = 0; *px && *px != ':'; px++, i++)
    (void) putc(*px, fx);
for (; i < lmax+P_SPC; i++)
    (void) putc(' ', fx);

/* these count from 1:
 * ni[] is current element (from 1)
 * nc[] is number at start of current line
 */
for (px = out[ix]; *px; px++)
    (void) putc(*px&0x7F, fx);
(void) putc('\n', fx);
}

```

10

```

/*
 * put a line of stars (seqs always in out[0], out[1]): dumpblock()
 */

```

```

static
stars()
{

```

stars

20

```

    int          i;
    register char *p0, *p1, cx, *px;

    if (!*out[0] || (*out[0] == ' ' && *(po[0]) == ' ') ||
        !*out[1] || (*out[1] == ' ' && *(po[1]) == ' '))
        return;
    px = star;
    for (i = lmax+P_SPC; i; i--)
        *px++ = ' ';

    for (p0 = out[0], p1 = out[1]; *p0 && *p1; p0++, p1++) {
        if (isalpha(*p0) && isalpha(*p1)) {
            if (xbm[*p0-'A']&xbm[*p1-'A']) {
                cx = '*';
                nm++;
            }
            else if (!dna && _day[*p0-'A'][*p1-'A'] > 0)
                cx = '.';
            else
                cx = ' ';
        }
        else
            cx = ' ';
        *px++ = cx;
    }
    *px++ = '\n';
    *px = '\0';
}

```

30

【 0 2 5 2 】

40

## 表 1 ( 続き )

```
/*
 * strip path or prefix from pn, return len: pr_align()
 */
static
stripname(pn)
    char    *pn;    /* file name (may be path) */
{
    register char    *px, *py;

    py = 0;
    for (px = pn; *px; px++)
        if (*px == '/')
            py = px + 1;
    if (py)
        (void) strcpy(pn, py);
    return(strlen(pn));
}
```

stripname

10

【 0 2 5 3 】

表1(続き)

```

/*
 * cleanup() -- cleanup any tmp file
 * getseq() -- read in seq, set dna, len, maxlen
 * g_calloc() -- calloc() with error checkin
 * readjumps() -- get the good jumps, from tmp file if necessary
 * writejumps() -- write a filled array of jumps to a tmp file: nw()
 */
#include "nw.h"
#include <sys/file.h>

char    *jname = "/tmp/homgXXXXXX";      /* tmp file for jumps */
FILE    *fj;

int      cleanup();                      /* cleanup tmp file */
long     lseek();

```

10

```

/*
 * remove any tmp file if we blow
 */

```

```

cleanup(i)
{
    int    i;

    if (fj)
        (void) unlink(jname);
    exit(i);
}

```

cleanup

```

/*
 * read, return ptr to seq, set dna, len, maxlen
 * skip lines starting with ';', '<', or '>'
 * seq in upper or lower case
 */

```

20

```

char    *
getseq(file, len)
{
    char    *file;      /* file name */
    int      *len;       /* seq len */

    char      line[1024], *pseq;
    register char *px, *py;
    int        natgc, tlen;
    FILE       *fp;

    if ((fp = fopen(file, "r")) == 0) {
        fprintf(stderr, "%s: can't read %s\n", prog, file);
        exit(1);
    }
    tlen = natgc = 0;
    while (fgets(line, 1024, fp)) {
        if (*line == ';' || *line == '<' || *line == '>')
            continue;
        for (px = line; *px != '\n'; px++)
            if (isupper(*px) || islower(*px))
                tlen++;
    }
    if ((pseq = malloc((unsigned)(tlen+6))) == 0) {
        fprintf(stderr, "%s: malloc() failed to get %d bytes for %s\n", prog, tlen+6, file);
        exit(1);
    }
    pseq[0] = pseq[1] = pseq[2] = pseq[3] = '\0';
}

```

30

40

【 0 2 5 4 】

表1(続き)

...getseq

```

py = pseq + 4;
*len = tlen;
rewind(fp);

while (fgets(line, 1024, fp)) {
    if (*line == ';' || *line == '<' || *line == '>')
        continue;
    for (px = line; *px != '\n'; px++) {
        if (isupper(*px))
            *py++ = *px;
        else if (islower(*px))
            *py++ = toupper(*px);
        if (index("ATGCU", *(py-1)))
            natgc++;
    }
    *py++ = '\0';
    *py = '\0';
    (void) fclose(fp);
    dna = natgc > (tlen/3);
    return(pseq+4);
}

char *
g_alloc(msg, nx, sz)
char *msg;          /* program, calling routine */
int nx, sz;          /* number and size of elements */
{
    char *px, *calloc();

    if ((px = calloc((unsigned)nx, (unsigned)sz)) == 0) {
        if (*msg) {
            fprintf(stderr, "%s: g_alloc() failed %s (n=%d, sz=%d)\n", prog, msg, nx, sz);
            exit(1);
        }
    }
    return(px);
}

/*
 * get final jmps from dx[] or ump file, set pp[], reset dmax: main()
 */
readjmps()
{
    int fd = -1;
    int siz, i0, i1;
    register i, j, xx;

    if (fj) {
        (void) fclose(fj);
        if ((fd = open(jname, O_RDONLY, 0)) < 0) {
            fprintf(stderr, "%s: can't open() %s\n", prog, jname);
            cleanup(1);
        }
    }

    for (i = i0 = i1 = 0, dmax0 = dmax, xx = len0; ; i++) {
        while (1) {
            for (j = dx[dmax].ijmp; j >= 0 && dx[dmax].jp.x[j] >= xx; j--)
                ;

```

【 0 2 5 5 】

表1(続き)

...readjumps

```

        if (j < 0 && dx[dmax].offset && fj) {
            (void) lseek(fd, dx[dmax].offset, 0);
            (void) read(fd, (char *)&dx[dmax].jp, sizeof(struct jmp));
            (void) read(fd, (char *)&dx[dmax].offset, sizeof(dx[dmax].offset));
            dx[dmax].ijmp = MAXJMP-1;
        }
        else
            break;
    }
    if (i >= JMPS) {
        fprintf(stderr, "%s: too many gaps in alignment\n", prog);
        cleanup(1);
    }
    if (j >= 0) {
        siz = dx[dmax].jp.n[j];
        xx = dx[dmax].jp.x[j];
        dmax += siz;
        if (siz < 0) { /* gap in second seq */
            pp[1].n[i1] = -siz;
            xx += siz;
            /* id = xx - yy + len1 - 1
             */
            pp[1].x[i1] = xx - dmax + len1 - 1;
            gapy++;
            ngapy -= siz;
/* ignore MAXGAP when doing endgaps */
            siz = (-siz < MAXGAP || endgaps)? -siz : MAXGAP;
            i1++;
        }
        else if (siz > 0) { /* gap in first seq */
            pp[0].n[i0] = siz;
            pp[0].x[i0] = xx;
            gapx++;
            ngapx += siz;
/* ignore MAXGAP when doing endgaps */
            siz = (siz < MAXGAP || endgaps)? siz : MAXGAP;
            i0++;
        }
    }
    else
        break;
}

/* reverse the order of jumps
 */
for (j = 0, i0--; j < i0; j++, i0--) {
    i = pp[0].n[j]; pp[0].n[j] = pp[0].n[i0]; pp[0].n[i0] = i;
    i = pp[0].x[j]; pp[0].x[j] = pp[0].x[i0]; pp[0].x[i0] = i;
}
for (j = 0, i1--; j < i1; j++, i1--) {
    i = pp[1].n[j]; pp[1].n[j] = pp[1].n[i1]; pp[1].n[i1] = i;
    i = pp[1].x[j]; pp[1].x[j] = pp[1].x[i1]; pp[1].x[i1] = i;
}
if (fd >= 0)
    (void) close(fd);
if (fj) {
    (void) unlink(jname);
    fj = 0;
    offset = 0;
}
}

```



表1(続き)

```

/*
 * write a filled jmp struct offset of the prev one (if any): nw()
 */
writejumps(ix)
{
    int    ix;
    char    *mktemp();

    if (!fj) {
        if (mktemp(jname) < 0) {
            fprintf(stderr, "%s: can't mktemp() %s\n", prog, jname);
            cleanup(1);
        }
        if ((fj = fopen(jname, "w")) == 0) {
            fprintf(stderr, "%s: can't write %s\n", prog, jname);
            exit(1);
        }
    }
    (void) fwrite((char *)&dx[ix].jp, sizeof(struct jmp), 1, fj);
    (void) fwrite((char *)&dx[ix].offset, sizeof(dx[ix].offset), 1, fj);
}

```

writejumps

10

【 0 2 5 7 】

表2

20

|         |                    |                  |
|---------|--------------------|------------------|
| PRO     | XXXXXXXXXXXXXXXXXX | ( 長さ = 15 アミノ酸 ) |
| 比較タンパク質 | XXXXXXYYYYYYYY     | ( 長さ = 12 アミノ酸 ) |

% アミノ酸配列同一性 =

(ALIGN-2によって決定した二つのポリペプチド配列間で等しく一致するアミノ酸残基の数)  
を(PROポリペプチドの全アミノ酸残基の数)で割る=

5 ÷ 15 = 33.3%

30

【 0 2 5 8 】

表3

|         |                   |                  |
|---------|-------------------|------------------|
| PRO     | XXXXXXXXXXXX      | ( 長さ = 10 アミノ酸 ) |
| 比較タンパク質 | XXXXXXYYYYYYYZZYZ | ( 長さ = 15 アミノ酸 ) |

% アミノ酸配列同一性 =

(ALIGN-2によって決定した二つのポリペプチド配列間で等しく一致するアミノ酸残基の数)  
を(PROポリペプチドの全アミノ酸残基の数)で割る=

5 ÷ 10 = 50%

40

【 0 2 5 9 】

表4

|         |                |                  |
|---------|----------------|------------------|
| PRO-DNA | NNNNNNNNNNNNNN | (長さ = 14 ヌクレオチド) |
| 比較DNA   | NNNNNNLLLLLLLL | (長さ = 16 ヌクレオチド) |

% 核酸配列同一性 =

(ALIGN-2によって決定した二つの核酸配列間で等しく一致するヌクレオチド残基の数を(PRO-DNA核酸配列の全ヌクレオチド数)で割る=

10

$$6 \div 14 = 42.9\%$$

【0260】

表5

|         |              |                  |
|---------|--------------|------------------|
| PRO-DNA | NNNNNNNNNNNN | (長さ = 12 ヌクレオチド) |
| 比較DNA   | NNNNLLLLV    | (長さ = 9 ヌクレオチド)  |

% 核酸配列同一性 =

(ALIGN-2によって決定した二つの核酸配列間で等しく一致するヌクレオチド残基の数を(PRO-DNA核酸配列の全ヌクレオチド数)で割る=

20

$$4 \div 12 = 33.3\%$$

【0261】

## I I . 本発明の組成物と方法

30

### A . 全長PROポリペプチド

本発明は、本出願でPROポリペプチドと呼ばれるポリペプチドをコードする新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に下記の実施例でさらに詳細に説明するように、種々のPROポリペプチドをコードするcDNAが同定され単離された。別々の発現ラウンドで生成されたタンパク質には異なるPRO番号が与えられるが、UNQ番号は全ての与えられたDNA及びコード化タンパク質に独特であり、変わることはないことを記しておく。しかしながら、単純化のために、本明細書において、ここに開示した全長天然核酸分子にコードされるタンパク質並びに上記のPROの定義に含まれるさらなる天然相同体及び変異体は、それらの起源又は調製形式に関わらず、「PRO／番号」で呼称する。

下記の実施例に開示するように、種々のcDNAクローンがATCCに寄託されている。これらのクローンの正確なヌクレオチド配列は、この分野で日常的な方法を用いて寄託されたクローンを配列決定することにより容易に決定することができる。予測されるアミノ酸配列は、ヌクレオチド配列から常套的技量を用いて決定できる。ここに記載したPROポリペプチド及びコード化核酸について、本出願人は、現時点で入手可能な配列情報と最も良く一致するリーディングフレームであると考えられるものを同定した。

40

【0262】

### 1 . 全長PRO281ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO281 (UNQ244) と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO281ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した

50

。 WU-BLAST-2 配列アラインメントプログラムを用いて、全長天然配列 PRO281 (図2 及び配列番号: 2 に示す) がラット TEGT タンパク質と或る程度のアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示される PRO281 が新規に同定された TEGT 相同体であり、そのタンパク質に典型的な活性を有すると考えられている。

## 2. 全長 PRO276 ポリペプチド

本発明は、本出願において PRO276 (UNQ243) と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO276 ポリペプチドをコードする cDNA を同定し単離した。知りうる限り、DNA16435-1208 配列はここで PRO276 と命名される新規な因子をコードし; WU-BLAST-2 配列アラインメントプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質に対して配列同一性を持たないことが明らかとなった。見出された配列同一性の同定は下記の実施例に列挙する。

10

### 【0263】

## 3. 全長 PRO189 ポリペプチド

本発明は、本出願において PRO189 と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO189 ポリペプチドをコードする cDNA を同定し単離した。本出願人の知識では、DNA21624-1391 ヌクレオチド配列は新規な因子をコードし; BLAST 及び FastA 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質に対して配列同一性を持たないことが明らかとなった。

20

## 4. 全長 PRO190 ポリペプチド

本発明は、本出願において PRO190 と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO190 ポリペプチドをコードする cDNA を同定し単離した。PRO190 コード化クローンは、ヒト網膜ライブラリから単離した。本出願人の現在の知識では、DNA23334-1392 ヌクレオチド配列は新規な多重膜貫通スパンニングタンパク質をコードし; BLAST 及び FastA 配列アラインメントプログラムを用いて、CMP-シアル酸及びUDP-ガラクトーストランスポーターと或る程度の配列同一性があり、PRO190 がトランスポーターに関連すること及び PRO190 が新規なトランスポーターでありうることを示している。

30

### 【0264】

## 5. 全長 PRO341 ポリペプチド

本発明は、本出願において PRO341 (UNQ300) と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO341 ポリペプチドをコードする cDNA を同定し単離した。

DNA26288-1239 クローンはヒト胎盤ライブラリから単離した。知りうる限り、DNA26288-1239 配列はここで PRO341 と命名される新規な因子をコードし; WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質に対して有意な配列同一性を持たないことが明らかとなった。

40

## 6. 全長 PRO180 ポリペプチド

本発明は、本出願において PRO180 (UNQ154) と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO180 ポリペプチドをコードする cDNA を同定し単離した。

DNA26843-1389 クローンはヒト胎盤ライブラリから、アミラーゼスクリーンから単離した DNA12922 から形成したオリゴを用いて単離した。知りうる限り、DNA26843-1389 配列は、ここで PRO180 と命名される新規な因子をコードする。

50

## 【0265】

## 7. 全長PRO194ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO194と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO194ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。PRO194コード化クローンは、ヒト胎児肺ライブラリから単離した。本出願人の現在の知識では、DNA26844-1394ヌクレオチド配列は新規な因子をコードし；BLAST及びFastA配列アラインメントプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質に対して有意な配列同一性を持たないことが明らかとなった。

## 8. 全長PRO203ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO203と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO203ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFastA配列アラインメントプログラムを用いて、本出願人は、PRO203がGST ATPaseと配列同一性を有していることを見出した。従って、現在では、本出願で開示されるPRO203ポリペプチドがATPaseファミリーの新たに同定されたメンバーであり、GST ATPaseに典型的な活性を有すると考えられている。

10

## 【0266】

## 9. 全長PRO290ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO290と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO290ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

図23（配列番号：33）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いた、Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO290アミノ酸配列と以下のDayhoff配列との間の配列同一性が明らかになった：P\_R99800, CC4H\_HUMAN, YCS2\_YEAST, CEF35G12\_13, HSFAN\_1, MMU52461\_1, MMU70015\_1, HSU67615\_1, CET01H10\_8及びCELT28F2\_6。

現在では、PRO290は上記のタンパク質の一又は複数に関連する細胞内タンパク質であると考えられている。

20

30

## 10. 全長PRO874ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO874と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO874ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

PRO874コード化クローンは、ヒト胎児肺ライブラリから単離した。本出願人の現在の知識では、DNA40621-1440ヌクレオチド配列は新規な因子をコードする。しかし、BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質に対して或る程度の配列同一性が明らかとなった。

## 【0267】

## 11. 全長PRO710ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO710と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO710ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO710がCDC45タンパク質と有意な類似性を有していることを見出した。従って、現在では、本出願で開示されるPRO710ポリペプチドが新たに同定されたCDC45相同体であると考えられている。

40

## 12. 全長PRO1151ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1151と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するよ

50

うな、PRO1151ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、天然配列PRO1151（図30及び配列番号：47に示す）がヒト30kD脂肪細胞補体-関連前駆体タンパク質（ACR3 HUMAN）と或るアミノ酸配列同一性を有していることが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1151が補体タンパク質ファミリーの新たに同定されたメンバーであり、そのファミリーに典型的な活性を有すると考えられている。

#### 【0268】

##### 13. 全長PRO1282ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1282と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1282ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。 10

知りうる限り、DNA45495-1550配列は、ここでPRO1282と命名される新規な因子をコードする。WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、下記の実施例で議論するように、PRO1282と他のロイシンリッチ反復タンパク質との間に或る程度の配列同一性が明らかとなり、ロイシンリッチ反復スーパーファミリーの新規なメンバーが同定されたことを示している。

##### 14. 全長PRO358ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO358と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、新規なヒトTollポリペプチド（PRO358）をコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFastA配列アラインメント分析を用いて、本出願人は、PRO358のコード化配列が、GenBankのDNA配列HSU\_88540\_1, HSU88 20 878\_1, HSU88879\_1, HSU88880\_1, HS88881\_1, 及びHSU79260\_1と有意な相同性を示すことを見出した。但し、HSU79260\_1を除き、記載したタンパク質はヒトtoll様レセプターとして同定されている。

従って現在では、本出願で開示されたPRO358タンパク質は、ショウジョウバエタンパク質Tollの新規に同定されたヒト相同体であり、適応免疫において重要な役割を担うであろうと考えられている。より詳細には、PRO358は、炎症、敗血性ショック、及び病原に対する反応に含まれており、免疫反応によって悪化する多様な医学的状態、 30 例えば、糖尿病、ALS、癌、慢性関節リウマチ、及び潰瘍などにおいて役割を果たしうる。病原パターン認識レセプター、微生物上の保存された分子構造の存在の検知としてのPRO385の役割は、本出願で開示されるデータによって更に支持され、公知のヒトToll様レセプター、TLR2はLPSシグナル伝達の直接メディエータであることを示している。

#### 【0269】

##### 15. 全長PRO1310ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1310と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1310ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。 40

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1310（図36及び配列番号：62に示す）は、カルボキシペプチダーゼX2と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されたPRO1310が新規に同定されたカルボキシペプチダーゼファミリーのメンバーであり、カルボキシル末端アミノ酸除去活性を有すると考えられている。

##### 16. 全長PRO698ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO698と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO698ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BL 50 AST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は

、PRO698ポリペプチドがオルファクトメジン(olfactomedin)タンパク質と有意な類似性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されたPRO698が新規に同定されたオルファクトメジン相同体であると考えられている。

#### 【0270】

##### 17. 全長PRO732ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO732と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO732ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO732ポリペプチドがヒト胎盤Diff33タンパク質と有意な類似性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されたPRO732ポリペプチドが新規に同定されたDiff33相同体であると考えられている。

10

##### 18. 全長PRO1120ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1120と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1120ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1120(図47及び配列番号:84に示す)は、Dayhoff(バージョン35.45 SwissProt 35)データベースで各々CELK09C4\_1及びGL6S\_HUMANと称される公知のスルファターゼと或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されたPRO1120が新規に同定されたスルファターゼファミリーのメンバーであり、スルファターゼの典型的な活性を有すると考えられている。

20

#### 【0271】

##### 19. 全長PRO537ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO537と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO537ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。DNA49141-1431クローンはヒト胎盤ライブラリから、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列のために選択する捕捉技術を用いて単離した。知りうる限り、DNA49141-1431配列は、ここでPRO537と命名される新規な因子をコードし;WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と有意な配列同一性が無いことが明らかになった。

30

##### 20. 全長PRO536ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO536と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO536ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。DNA49142-1430クローンはヒト乳児脳ライブラリから、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列のために選択する捕捉技術を用いて単離した。知りうる限り、DNA49142-1430配列は、ここでPRO536と命名される新規な因子をコードし;WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と有意な配列同一性が無いことが明らかになった。

40

#### 【0272】

##### 21. 全長PRO535ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO535と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO535ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO535(図53及び配列番号:99に示す)は、推定ペプチジルプロリンイソメラーゼタンパク質とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されたPRO535が新規に同定されたイソメラーゼタンパク質ファミリ

50

ーのメンバーであり、これらのタンパク質に典型的な活性を有すると考えられている。

#### 22. 全長PRO718ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO718と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO718ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。PRO718-コード化クローンはヒト胎児肺ライブラリから単離した。本出願人の知識では、DNA49647-1398ヌクレオチド配列は新規な因子をコードし；BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と有意な配列同一性が無いことが明らかになった。

#### 【0273】

#### 23. 全長PRO872ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO872と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO872ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO872ポリペプチドがデヒドロゲナーゼと配列同一性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されたPRO872ポリペプチドが新規に同定されたデヒドロゲナーゼファミリーのメンバーであり、デヒドロゲナーゼ活性を有すると考えられている。

#### 24. 全長PRO1063ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1063と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1063ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO1063ポリペプチドがヒトIV型コラゲナーゼタンパク質と有意な類似性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されたPRO1063ポリペプチドが新規に同定されたコラゲナーゼ相同体であると考えられている。

#### 【0274】

#### 25. 全長PRO619ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO619と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO619ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO619（図68及び配列番号：117に示す）は、VpreB3と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されたPRO619が新規に同定されたIgGスーパーファミリーのメンバーであり、発達中のB細胞に関連する代理の軽鎖の組立及び／又は成分に関連する活性を有すると考えられている。

#### 26. 全長PRO943ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO943と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO943ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO943（図70及び配列番号：119に示す）は、繊維芽成長因子レセプター-4タンパク質とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されたPRO943が新規に同定された繊維芽成長因子レセプターファミリーのメンバーであり、このファミリーに典型的な活性を有すると考えられている。

#### 【0275】

#### 27. 全長PRO1188ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1188と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するよ

10

20

30

40

50

うな、PRO1188ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

下記の実施例1で議論されるように、WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1188（図72；配列番号：124に示す）は、ヌクレオチドピロホスホヒドロラーゼ（SSU83114\_1）と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されたPRO1188が新規に同定されたヌクレオチドピロホスホヒドロラーゼファミリーのメンバーであり、このタンパク質ファミリーに典型的な活性を有すると考えられている。

#### 28. 全長PRO1133ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1133と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するよう 10  
な、PRO1133ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1133（図74及び配列番号：129に示す）は、ネトリン(netrin)1a、Dayhoff登録AF002717\_1と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されたPRO1133がネトリンと少なくとも1つの関連するメカニズムを共有すると考えられている。

#### 【0276】

#### 29. 全長PRO784ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO784と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するよう 20  
な、PRO784ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO784（図76；配列番号：135に示す）は、sec22相同体と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されたPRO784が新規に同定されたsec22ファミリーのメンバーであり、sec22ファミリーに典型的な小胞輸送活性を有すると考えられている。

#### 30. 全長PRO783ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO783と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO783ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。PR 30  
O783-コード化クローンはヒト胎児腎臓ライブラリから単離した。本出願人の現在の知識では、DNA53996-1442ヌクレオチド配列は新規な因子をコードする。BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質と或る程度の配列同一性が見られた。

#### 【0277】

#### 31. 全長PRO820ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO820と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO820ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BL 40  
AST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO820の種々の部分が低親和性免疫グロブリンガンマFcレセプター、IgE高親和性Fcレセプター及び高親和性免疫グロブリンイプシロンレセプターと配列同一性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されたPRO820ポリペプチドがFcレセプターファミリーの新規に同定されたメンバーであると考えられている。

#### 32. 全長PRO1080ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1080と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1080ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラム、Dayhoff 50  
データベース（バージョン35.45 swissProt 35）を用いて、本出願人は、PRO1080



ポリペプチドが「YRY1\_CAEEL」と称される39.9kdタンパク質、「AF0127149\_5」と称されるDnaJ相同体、「RNU95727\_1」と称されるDnaJ相同体2、及び「AF011793\_1」と称されるDna3/Cpr3と配列同一性を有することを見出した。従って、これらの結果は、本出願で開示されたPRO1080ポリペプチドがDnaJ様タンパク質ファミリーの新規に同定されたメンバーであり、よってタンパク質生合成に含まれることを示している。

#### 【0278】

##### 33. 全長PRO1079ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1079と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1079ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。 10

知りうる限り、DNA56050-1455配列はここでPRO1079と命名される新規な因子をコードする。しかし、WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質に対して或る程度の配列同一性を持つことが明らかとなった。

##### 34. 全長PRO793ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO793と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO793ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA56110-1437クローンはヒト皮膚腫瘍ライブラリから単離した。知りうる限り、DNA56110-1437配列はここでPRO793と命名される新規な因子をコードし；WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質に対して配列同一性を持たないことが明らかとなった。 20

#### 【0279】

##### 35. 全長PRO1016ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1016と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1016ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO1016ポリペプチドがアシルトランスフェラーゼと配列同一性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されたPRO1016ポリペプチドがアシルトランスフェラーゼファミリーの新規に同定されたメンバーであり、このファミリーに典型的なアシル化能を有すると考えられている。 30

##### 36. 全長PRO1013ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1013と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1013ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。PRO1013コード化クローンはヒト乳腫瘍組織ライブラリからのものである。よって、PRO1013コード化クローンは癌に関連する分泌因子をコードしうる。本出願人の現在の知識では、DNA56410-1414ヌクレオチド配列は新規な因子をコードする。BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、KIAA0157及びP120と或る程度の配列同一性が見られたPRO1013は成長因子及びサイトカインレセプターと共通の少なくとも1つの領域を有する。 40

#### 【0280】

##### 37. 全長PRO937ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO937と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO937ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO937ポリペプチドがグリピカン(glypican)ファミリーのタンパク質と有意な配 50

列同一性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されたPRO937ポリペプチドがグリピカンファミリーの新規に同定されたメンバーであり、グリピカンファミリーに典型的な特性を有すると考えられている。

### 38. 全長PRO842ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO842と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO842ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

知りうる限り、DNA56855-1447配列はここでPRO842と命名される新規な因子をコードする。しかし、WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質に対して或る程度の配列同一性を持つことが明らかとなった。 10

### 【0281】

### 39. 全長PRO839ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO839と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO839ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

知りうる限り、DNA56859-1445配列はここでPRO839と命名される新規な因子をコードする。しかし、WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質に対して或る程度の配列同一性を持つことが明らかとなった。 20

### 40. 全長PRO1180ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1180と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1180ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO1180ポリペプチドがメチルトランスフェラーゼと有意な配列同一性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されたPRO1180ポリペプチドがメチルトランスフェラーゼファミリーの新規に同定されたメンバーであり、このファミリーに典型的な活性を有すると考えられている。

### 【0282】

### 41. 全長PRO1134ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1134と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1134ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA56865-1491クローンはヒト胎児肝臓ライブラリから、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列を選択する捕捉技術を用いて単離した。即ち、DNA56865-1491クローンは分泌された因子をコードする。知りうる限り、DNA56865-1491配列はここでPRO1134と命名される新規な因子をコードし；WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質に対して配列同一性を持たないことが明らかとなった。 40

### 42. 全長PRO830ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO830と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO830ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA56866-1342クローンはヒト胎児肝臓／脾臓ライブラリから、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列を選択する捕捉技術を用いて単離した。即ち、DNA56866-1342クローンは分泌された因子をコードする。知りうる限り、DNA56866-1342配列はここでPRO830と命名される新規な因子をコードし；WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質に対して配列同一性を持たないことが明らかとなった。 50

## 【0283】

## 43. 全長PRO1115ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1115と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1115ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

知りうる限り、DNA56868-1478配列はここでPRO1115と命名される新規な因子をコードする。しかし、WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質に対して或る程度の配列同一性を持つことが明らかとなった。

## 44. 全長PRO1277ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1277と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1277ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1277（図113及び配列番号：179に示す）は、Coch-5B2タンパク質（Dayhoffデータベースで「AF012252\_1」と称する）と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されたPRO1277が新規に同定されたCoch-5B2タンパク質ファミリーのメンバーであり、Coch-5B2と同様の活性及び特性を有すると考えられている。

## 【0284】

## 45. 全長PRO1135ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1135と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1135ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO1135ポリペプチドがアルファ1, 2-マンノシダーゼタンパク質と有意な類似性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されたPRO1135ポリペプチドがマンノシダーゼ酵素ファミリーの新規に同定されたメンバーであり、このファミリーのタンパク質に典型的な活性を有すると考えられている。

## 46. 全長PRO1114ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1114インターフェロンレセプターと称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1114インターフェロンレセプターポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1114（図117及び配列番号：183に示す）は、他の公知のインターフェロンレセプターと配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、PRO1114インターフェロンレセプターがインターフェロンレセプターに典型的な活性を有すると考えられている。

## 【0285】

## 47. 全長PRO828ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO828と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO828ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO828ポリペプチドがグルタチオンペルオキシダーゼと配列同一性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されたPRO828ポリペプチドがグルタチオンペルオキシダーゼファミリーの新規に同定されたメンバーであり、ペルオキシダーゼ活性及びグルタチオンペルオキシダーゼに典型的な他の活性を有すると考えられている。

10

20

30

40

50

## 48. 全長PRO1009ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1009と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1009ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1009（図122及び配列番号：194に示す）は、「F69893」と称される長鎖アシル-CoAシンセターゼ相同体と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1009が長鎖アシル-CoAシンセターゼファミリーの新規に同定されたメンバーであり、このファミリーに関連する活性を有すると考えられている。

10

## 【0286】

## 49. 全長PRO1007ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1007と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1007ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO1007ポリペプチドがMAGPIAPと配列同一性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されたPRO1007ポリペプチドがMAGPIAPファミリーの新規に同定されたメンバーであり、転移及び／又は細胞シグナル伝達及び／又は細胞複製に関連すると考えられている。

20

## 50. 全長PRO1056ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1056と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1056ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1056（図127及び配列番号：199に示す）は、塩素イオンチャンネルタンパク質とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1056が新規に同定された塩素イオンチャンネルタンパク質相同体であると考えられている。

30

## 【0287】

## 51. 全長PRO826ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO826と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO826ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA57694-1341クローンはヒト胎児心臓ライブラリから、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列を選択する捕捉技術を用いて単離した。即ち、DNA57694-1341クローンは分泌された因子をコードする。知りうる限り、DNA57694-1341配列はここでPRO826と命名される新規な因子をコードし；WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質に対して有意な配列同一性を持たないことが明らかとなった。

40

## 52. 全長PRO819ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO819と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO819ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA57695-1340クローンはヒト胎児肝臓脾臓ライブラリから、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列を選択する捕捉技術を用いて単離した。即ち、DNA57695-1340クローンは分泌された因子をコードする。知りうる限り、DNA57695-1340配列はここでPRO819と命名される新規な因子をコードし；WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質に対して有意な配列同一性を持たないことが明らかとなった。

50

## 【0288】

## 53. 全長PRO1006ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1006と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1006ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。PRO1006-コード化クローンはヒト子宮ライブラリから単離した。本出願人の現在の知識では、DNA57699-1412ヌクレオチド配列は新規な因子をコードし；BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、推定チロシンタンパク質キナーゼとの或る程度の配列同一性が明らかになった。

## 54. 全長PRO1112ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1112と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1112ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。出願人の現在の知識では、DNA57702-1476ヌクレオチド配列は新規な因子をコードするが、BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、他の公知のタンパク質に対して或る程度の配列同一性が見出された。

## 【0289】

## 55. 全長PRO1074ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1074と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1074ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO1074ポリペプチドがグリコシルトランスフェラーゼと配列同一性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1074ポリペプチドが新規に同定されたグリコシルトランスフェラーゼファミリーのメンバーであり、グリコシルトランスフェラーゼ活性を有すると考えられている。

## 56. 全長PRO1005ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1005と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1005ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

知りうる限り、DNA57708-1411配列はここでPRO1005と命名される新規な因子をコードする。しかし、WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質に対して或る程度の配列同一性が明らかとなった。

## 【0290】

## 57. 全長PRO1073ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1073と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1073ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

知りうる限り、DNA57710配列はここでPRO1073と命名される新規な因子をコードする。しかし、WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質に対して或る程度の配列同一性が明らかとなった。

## 58. 全長PRO1152ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1152と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1152ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA57711-1501クローンはヒト乳児脳ライブラリから単離した。知りうる限り、DNA57711-1501配列はここでPRO1152と命名される新規な因子をコードし；WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質に対して有意な配列同一性を持たないことが明らかとなった。

10

20

30

40

50

## 【0291】

## 59. 全長PRO1136ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1136と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1136ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1136（図147及び配列番号：219に示す）は、PDZドメイン含有タンパク質とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1136が新規に同定されたPDZドメイン含有タンパク質ファミリーのメンバーであり、このファミリーに典型的な活性を有すると考えられている。

10

## 60. 全長PRO813ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO813と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO813ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO813ポリペプチドが肺胞界面活性物質関連プロテインCと有意な類似性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されるPRO813ポリペプチドが新規に同定された肺胞界面活性物質関連プロテインC相同体であると考えられている。

## 【0292】

## 61. 全長PRO809ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO809と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO809ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。出願人の現在の知識では、DNA57836-1338ヌクレオチド配列は新規な因子をコードする。

20

## 62. 全長PRO791ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO791と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO791ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。出願人の現在の知識では、DNA57838-1337ヌクレオチド配列は新規な因子をコードし；しかし、BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、MHC-1抗原との或る程度の配列同一性が明らかとなり、PRO791が構造及び機能においてそれに関連しうることを示している。

30

## 【0293】

## 63. 全長PRO1004ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1004と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1004ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

知りうる限り、DNA57844-1410配列はここでPRO1004と命名される新規な因子をコードする。しかし、WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質に対して或る程度の配列同一性が明らかとなった。

40

## 64. 全長PRO1111ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1111と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1111ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1111（図157及び配列番号：229に示す）は、LIGと或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1111が新規に同定されたこの糖タンパク質ファミリーのメンバーであると考えられている。

50

## 【0294】

## 65. 全長PRO1344ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1344と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1344ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1344（図159及び配列番号：231に示す）は、カルシノスコルピオス・ロツジカウダ(Carcinoscorpious rotundicauda)の因子Cタンパク質と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1344が新規に同定された因子Cタンパク質であり、そのタンパク質に典型的な活性を有すると考えられている。 10

## 66. 全長PRO1109ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1109と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1109ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1109（図161及び配列番号：236に示す）は、ヒトUPD-Gal:GlcnAcガラクトシルトランスフェラーゼタンパク質と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1109が新規に同定された $\beta$ -ガラクトシルトランスフェラーゼ酵素であり、それらの酵素に典型的な活性を有すると考えられている。 20

## 【0295】

## 67. 全長PRO1383ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1383と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1383ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1383（図163及び配列番号：241に示す）は、推定ヒト膜貫通タンパク質nmb前駆体(NMB\_HUMAN)と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1383が新規に同定されたnmb相同体であるとされている。 30

## 68. 全長PRO1003ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1003と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1003ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。PRO1003-コード化クローンはヒト乳腫瘍組織ライブラリから単離した。PRO1003-コード化クローンは、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列を選択する捕捉技術を用いて単離した。よって、PRO1003コード化クローンは分泌因子をコードしうる。本出願人の現在の知識では、UNQ487(DNA58846-1409)ヌクレオチド配列は新規な因子をコードし；BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と配列同一性が無いことが明らかになった。 40

## 【0296】

## 69. 全長PRO1108ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1108と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1108ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO1108ポリペプチドがLPAAタンパク質と有意な類似性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1108が新規に同定されたLPAA 50

相同体であると考えられている。

#### 70. 全長PRO1137ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1137と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1137ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO1137ポリペプチドがリボシルトランスフェラーゼと配列同一性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1137ポリペプチドが新規に同定されたりボシルトランスフェラーゼファミリーのメンバーであり、リボシルトランスフェラーゼ活性を有すると考えられている。

10

#### 【0297】

#### 71. 全長PRO1138ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1138と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1138ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO1138ポリペプチドがCD84白血球抗原と配列同一性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1138ポリペプチドが新規に同定されたIgスーパーファミリーのメンバーであり、Igスーパーファミリーの他のメンバーに典型的な活性を有すると考えられている。

20

#### 72. 全長PRO1054ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1054と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1054ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1054（図174及び配列番号：256に示す）は、一又は複数の主要な尿タンパク質とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1054が新規に同定されたMUPファミリーのメンバーであり、そのファミリーに典型的な活性を有すると考えられている。

30

#### 【0298】

#### 73. 全長PRO994ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO994と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO994ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO994（図176及び配列番号：258に示す）は、腫瘍関連抗原L6とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO994が新規に同定されたL6抗原相同体であると考えられている。

#### 74. 全長PRO812ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO812と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO812ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

40

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO812（図178及び配列番号：260に示す）は、前立腺ステロイド結合c1タンパク質とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO812が新規に同定された前立腺ステロイド結合c1タンパク質相同体であると考えられている。

#### 【0299】

#### 75. 全長PRO1069ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1069と称されるポリペプチドをコードする、新規

50



に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1069ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO1069ポリペプチドがCHIFと配列同一性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1069ポリペプチドが新規に同定されたCHIFポリペプチドであり、イオン伝導又はイオン伝導の調節に含まれると考えられている。

#### 76. 全長PRO1129ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1129と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1129ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO1129ポリペプチドがチトクロムP-450ファミリーのタンパク質と有意な類似性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1129が新規に同定されたチトクロムP-450ファミリーのメンバーであり、そのファミリーに典型的な活性を有すると考えられている。

10

#### 【0300】

#### 77. 全長PRO1068ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1068と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1068ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

20

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1068は、ウロテンシンとアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1068が新規に同定されたウロテンシンファミリーのメンバーであり、ウロテンシンファミリーに典型的な活性を有すると考えられている。

#### 78. 全長PRO1066ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1066と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1066ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。PRO1066-コード化クローンはヒト臍臓腫瘍組織ライブラリから、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列を選択する捕捉技術を用いて単離した。即ち、PRO1066-コード化クローンは分泌因子をコードする。本出願人の現在の知識では、DNA59215-1425ヌクレオチド配列は新規な因子をコードし；BLAST及びFastA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と配列同一性が無いことが明らかになった。

30

#### 【0301】

#### 79. 全長PRO1184ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1184と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1184ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。本出願人の現在の知識では、DNA59220-1514ヌクレオチド配列は新規な分泌因子をコードする。

40

#### 80. 全長PRO1360ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1360と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1360ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

知りうる限り、DNA59488-1603配列はここでPRO1360と命名される新規な因子をコードし；WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質に対して有意な配列同一性が無いことが明らかとなった。以下の実施例に示すように、幾分の配列同一性は見られた。

50

## 【0302】

## 81. 全長PRO1029ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1029と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1029ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA59493-1420クローンはヒト胎児肝臓脾臓ライブラリから、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列を選択する捕捉技術を用いて単離した。即ち、DNA59493-1420クローンは分泌因子をコードする。知りうる限り、DNA59493-1420配列はここでPRO1029と称される新規な因子をコードし；WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と配列同一性が無いことが明らかになった。

10

## 82. 全長PRO1139ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1139と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1139ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、最初に同定されたPRO1139ポリペプチドが、Bailleul等, Nucleic Acids Res. 25, 2752-2758 (1997) (EMBL登録番号: Y12670)に記載されたOBレセプター関連タンパク質HS0BRGRP\_1と有意な配列相同性を示すことを見出した。

20

## 【0303】

## 83. 全長PRO1309ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1309と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1309ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1309 (図196及び配列番号: 278に示す) は、Dayhoff表記AB007876\_1で与えられる、KIAA0416と称されるタンパク質と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。さらに、PRO1309はロイシンリッチ反復を有し、従って、現在では、本出願で開示されるPRO1309が新規に同定されたロイシンリッチ反復ファミリーのメンバーであり、タンパク質タンパク質相互作用に含まれると考えられている。

30

## 84. 全長PRO1028ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1028と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1028ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。本出願人の現在の知識では、DNA59603-1419ヌクレオチド配列は新規な因子をコードする。BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムは、「A53050」と称するもののようなタンパク質との或る程度の配列同一性を示した。

## 【0304】

## 85. 全長PRO1027ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1027と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1027ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。PRO1027-コード化クローンはヒト子宮頸部組織ライブラリから単離した。本出願人の現在の知識では、DNA59605-1418ヌクレオチド配列は新規な因子をコードする。

40

## 86. 全長PRO1107ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1107と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1107ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST

50

及びFast A配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO1107ポリペプチドがPC-1タンパク質、ヒトインシュリンレセプターチロシキナーゼインヒビター、アルカリホシホジエステラーゼ、及び自己毒素と或る程度の類似性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1107ポリペプチドが新規に同定されたホスホジエステラーゼファミリーのメンバーであると考えられている。

#### 【0305】

87. 全長PRO1140ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1140と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1140ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFast A配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質との或る程度の配列同一性が見いだされた。

10

88. 全長PRO1106ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1106と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1106ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFast A配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO1106ポリペプチドがペルオキシソーマルカルシウム依存性溶質担体と有意な類似性を有することを見出した。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1106ポリペプチドが新規に同定されたミトコンドリア担体スーパーファミリーのメンバーであり、このファミリーに典型的な活性を有すると考えられている。

20

#### 【0306】

89. 全長PRO1291ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1291と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1291ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1291（図208及び配列番号：291に示す）は、ブチロフィリンタンパク質と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1291が新規に同定されたブチロフィリン相同体であり、そのタンパク質に典型的な活性を有していると考えられている。

30

90. 全長PRO1105ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1105と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1105ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。本出願人の現在の知識では、DNA59612-1466ヌクレオチド配列は新規な因子をコードする。しかし、Dayhoffデータベースで「ATTS1623\_1」と称されるペルオキシダーゼ前駆対と或る程度の配列同一性がある。

#### 【0307】

40

91. 全長PRO511ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO511と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO511ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。PRO511コード化クローンはヒト結腸組織ライブラリから単離した。本出願人の現在の知識では、DNA59613-1417ヌクレオチド配列は新規な因子をコードし；BLAST及びFast A配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、Robo-1、ホスホリパーゼインヒビター及び「SSC20F10\_1」と称するタンパク質との配列同一性が示され、PRO511がこれらのタンパク質の一又は複数と関連していることを示している。

50

## 92. 全長PRO1104ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1104と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1104ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。本出願人の現在の知識では、DNA59616-1465ヌクレオチド配列は新規な因子をコードし；BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、「AB002107\_1」、「AF022991\_1」及び「SP96\_DICDI」と称するタンパク質との或る程度の配列同一性が示された。

## 【0308】

## 93. 全長PRO1100ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1100と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1100ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。本出願人の現在の知識では、DNA59619-1464ヌクレオチド配列は新規な因子をコードし；BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質との或る程度の配列同一性が明らかとなった。「YSCT4\_YEAST」と称される、TSM1-ARE1遺伝子内領域にある酵母仮説的42.5KDタンパク質（登録番号：140496）との或る程度の配列同一性がある。

## 94. 全長PRO836ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO836と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO836ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。本出願人の現在の知識では、DNA59620-1463ヌクレオチド配列は新規な因子をコードする。BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、SLS1との或る程度の配列同一性が示された。

## 【0309】

## 95. 全長PRO1141ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1141と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1141ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA59625-1498クローンはヒト回腸組織ライブラリから単離した。知りうる限り、DNA59625-1498配列はここでPRO1141と称される新規な因子をコードし；WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と配列同一性が無いことが明らかになった。

## 96. 全長PRO1132ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1132と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1132ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1132（図226及び配列番号：309に示す）は、エナメルマトリクスセリンプロテイナーゼ1及びニューロプシンと或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1132が新規に同定されたセリンプロテアーゼファミリーのメンバーであり、そのファミリーに典型的な活性を有していると考えられている。

## 【0310】

## 97. 全長PRO1346ポリペプチド

本発明は、本出願においてNL7（UNQ701）と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、NL7ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

下記の実施例に開示するように、クローンDNA59776-1600がATCCに寄

10

20

30

40

50

託されている。このクローンの正確なヌクレオチド配列は、この分野で日常的な方法を用いて寄託されたクローンを配列決定することにより容易に決定することができる。予測されるアミノ酸配列は、ヌクレオチド配列から常套的技量を用いて決定できる。ここのNL7 (PRO1346) について、本出願人は、出願時点で入手可能な配列情報と最も良く一致するリーディングフレームであると考えられるものを同定した。

WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列NL7 (図228 及び配列番号: 314 に示す) は、微生物関連糖タンパク質4 (MFA4\_HUMAN) ; フィコリン-A-マウス (AB007813\_1) ; ヒトレクチンP35 (D63155S6\_1) ; フィコリンB-マウス (AF0063217\_1) ; ヒトテナシン-R (制限) (HS518E13\_1) ; ラットジャヌシン(janusin)前駆体 (A45445) ; フィブリノーゲン関連タンパク質HFRFP-1 前駆体 (JN0596) ; ヒトテナシン前駆体 (TENA HUMAN) ; ヒトCDT6 (HSY16132\_1) ; 及びアンギオポエチン(angiotensin)-1-マウス (MMU83509\_1) と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるNL7 が新規なTIEリガンド相同体であり、血管形成及び／又は血管維持及び／又は創傷治癒及び／又は炎症及び／又は腫瘍発達及び／又は成長において役割を果たすと考えられている。

#### 98. 全長PRO1131ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1131と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1131ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1131 (図230 及び配列番号: 319 に示す) は、レクチン様酸化LDLレセプターと或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1131が少なくとも1つのLDLレセプターと類似のメカニズムを有すると考えられている。

#### 【0311】

#### 99. 全長PRO1281ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1281と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1281ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA59820-1549クローンはヒト胎児肝臓ライブラリから、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列を選択する捕捉技術を用いて単離した。知りうる限り、DNA59820-1549配列はここでPRO1281と称される新規な因子をコードする。WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質と或る程度の配列同一性が見られたが、有意ではないと決定された。

#### 100. 全長PRO1064ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1064と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1064ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA59827-1426クローンはヒト胎児肝臓ライブラリから単離した。知りうる限り、DNA59827-1426配列はここでPRO1064と称される新規な因子をコードし; WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と配列同一性が無いことが明らかになった。

#### 【0312】

#### 101. 全長PRO1379ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1379と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1379ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA59828クローンはヒト胎児肝臓ライブラリから単離した。知りうる限り、それによりコードされたPRO1379ポリペプチドは新規な分泌因子である。WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、PRO1379と酵母

10

20

30

40

50

タンパク質「YHY8\_YEAST」(Dayhoffデータベース; バージョン35/45 SwissProt 35)、特にC-末端との間に配列同一性が見出された。他のタンパク質との配列相同性が見られたが、有意ではないと決定された。

#### 102. 全長PRO844ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO844と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO844ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO844ポリペプチドがセリンプロテアーゼインヒビターと配列同一性を有することを見出した。従って現在では、本出願で開示されたPRO844ポリペプチドは、新規に同定されたセリンプロテアーゼインヒビターであり、セリンプロテアーゼを阻害できると考えられている。

10

#### 【0313】

#### 103. 全長PRO848ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO848と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO848ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、本出願人は、PRO848ポリペプチドがシアリルトランスフェラーゼと配列同一性を有することを見出した。従って現在では、本出願で開示されたPRO848ポリペプチドは、新規に同定されたシアリルトランスフェラーゼファミリーのメンバーであり、このファミリーに典型的なようにシアリ化能を持つと考えられている。

20

#### 104. 全長PRO1097ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1097と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1097ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。本出願人の現在の知識では、DNA59841-1460ヌクレオチド配列は新規な因子をコードする。BLAST及びFASTA配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、「CELK05G3\_3」、「CRU26344\_1」、「SPBC16C6\_8」、「P\_W13844」及び「AF013403」と称されるタンパク質との或る程度の配列同一性が明らかになった。

30

#### 【0314】

#### 105. 全長PRO1153ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1153と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1153ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1153(図246及び配列番号: 351に示す)は、EMBLデータライブラリに1992年6月に提出されたHPBRII-7タンパク質と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1153がHPBRII-7と関連すると考えられている。

40

#### 106. 全長PRO1154ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1154と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1154ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1154(図248及び配列番号: 353に示す)は、AB011097と称されるKIAA0525タンパク質と整合することが見出された。PRO1154は73アミノ酸の新規なN-末端を有する。従って、PRO1154は新規であると考えられる。またPRO1154は、アミノペプチダーゼN、インシュリン調節膜アミノペプチダーゼ、スロトロピン放出ホルモン分解酵素及び胎盤ロイシンアミノペプチダーゼと有意な配列同一性を

50

有する。従って、PRO1154が新規なアミノペプチダーゼ、又はペプチドを分解するペプチドであると考えられている。

#### 【0315】

##### 107. 全長PRO1181ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1181と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1181ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA59847-1511クローンはヒト前立腺組織から、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列を選択する捕捉技術を用いて単離した。よって、DNA59847-1511クローンは分泌因子をコードする。知りうる限り、DNA59847-1511クローンは分泌因子をコードし；WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と配列同一性が無いことが明らかとなった。

##### 108. 全長PRO1182ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1182と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1182ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1182（図252及び配列番号：357に示す）は、コングルチニンタンパク質とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1182が新規に同定されたコングルチニン相同体であると考えられている。

#### 【0316】

##### 109. 全長PRO1155ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1155と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1155ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1155（図254及び配列番号：359に示す）は、ニューロキニンBと或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1155が新規に同定されたニューロキニンファミリーのメンバーであると考えられている。

##### 110. 全長PRO1156ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1156と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1156ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA59853-1505クローンは成人ヒト心臓ライブラリから、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列を選択する捕捉技術を用いて単離した。知りうる限り、DNA59853-1505クローンはここでPRO1156と称される新規な因子をコードする。しかし、WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質と或る程度の配列同一性が明らかとなった。

#### 【0317】

##### 111. 全長PRO1098ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1098と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1098ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。PRO1098-コード化クローンはヒト肺組織ライブラリから単離し；WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と配列同一性が無いことが明らかとなった。「Env」ポリプロテイン及びメチルトランスフェラーゼ等のタンパク質と或る程度の配列同一性が明らかになった。

##### 112. 全長PRO1127ポリペプチド

10

20

30

40

50

本発明は、本出願においてPRO1127と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1127ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA60283-1484クローンは分泌因子をコードする。知りうる限り、DNA60283-1484配列はここでPRO1127と称される新規な因子をコードし；WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と最小の配列同一性が明らかとなった。

#### 【0318】

##### 113. 全長PRO1126ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1126と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1126ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。 10

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1126（図262及び配列番号：367に示す）は、オルファクトメジンタンパク質と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1126が新規に同定されたオルファクトメジン相同体であり、そのタンパク質に典型的な活性を有すると考えられている。

##### 114. 全長PRO1125ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1125と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1125ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。 20

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1125（図264及び配列番号：369に示す）は、転写リプレッサーrc0-1と或るアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1125が新規に同定されたWDスーパーファミリーのメンバーであると考えられている。

#### 【0319】

##### 115. 全長PRO1186ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1186と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1186ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。 30

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1186（図266及び配列番号：371に示す）は、デンドロアスピスポリレプシス毒液からの毒液プロテインAとアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1186が新規に同定された毒液プロテインAのメンバーであり、関連するメカニズムを共有すると考えられている。

##### 116. 全長PRO1198ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1198と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1198ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。 40

知りうる限り、DNA60622-1525配列はここでPRO1198と称される新規な因子をコードする。しかし、WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質と或る程度の配列同一性が明らかとなった。

#### 【0320】

##### 117. 全長PRO1158ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1158と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1158ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA60625-1507クローンはヒト肺腫瘍組織ライブラリから単離した。知りうる限り、DNA60625-1507配列はここでPRO1158と称される新規な因 50



子をコードする。しかし、WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質と或る程度の配列同一性が示された。

118. 全長 PRO1159 ポリペプチド

本発明は、本出願において PRO1159 と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1159 ポリペプチドをコードする cDNA を同定し単離した。

DNA60627-1508 クローンはヒト末梢血液顆粒球組織ライブラリから、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列を選択する捕捉技術を用いて単離した。即ち、DNA60627-1508 クローンは分泌因子をコードする。知りうる限り、DNA60627-1508 配列はここで PRO1159 と称される新規な因子をコードし；WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と配列同一性が無いことが明らかとなった。

10

【0321】

119. 全長 PRO1124 ポリペプチド

本発明は、本出願において PRO1124 と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1124 ポリペプチドをコードする cDNA を同定し単離した。

WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列 PRO1124 (図 274 及び配列番号：377 に示す) は、ボスタウルス (bos taurus) からの上皮塩素イオンチャンネルタンパク質とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。また PRO1124 は ECAM-1 と同配列同一性を有する。従って、現在では、本出願で開示される PRO1124 がイオンチャンネル又は細胞接着分子のいずれかを介する細胞伝達に含まれる新規に同定された細胞膜タンパク質であると考えられている。

20

120. 全長 PRO1287 ポリペプチド

本発明は、本出願において PRO1287 と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1287 ポリペプチドをコードする cDNA を同定し単離した。

WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列 PRO1287 (図 276 及び配列番号：381 に示す) は、ガルス (Gallus) からのラジカルフリンジタンパク質 (GGU82088\_1) と同配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示される PRO1287 が新規に同定されたフリンジタンパク質相同体であり、フリンジタンパク質に典型的な活性を有すると考えられている。

30

【0322】

121. 全長 PRO1312 ポリペプチド

本発明は、本出願において PRO1312 と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1312 ポリペプチドをコードする cDNA を同定し単離した。

WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質と或る程度の配列同一性が明らかとなったが、有意ではないと決定された。従って、知りうる限り、DNA61873-1574 配列はここで PRO1312 と称される新規な膜貫通タンパク質をコードする。

40

122. 全長 PRO1192 ポリペプチド

本発明は、本出願において PRO1192 と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1192 ポリペプチドをコードする cDNA を同定し単離した。

WU-BLAST-2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列 PRO1192 (図 280 及び配列番号：389 に示す) は、マス P0-様糖タンパク質 (GEN12838IP1) とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では

50

、本出願で開示される P R O 1 1 9 2 が新規に同定されたミエリン P 0 糖タンパク質ファミリーのメンバーであると考えられている。

【0323】

123. 全長 P R O 1 1 6 0 ポリペプチド

本発明は、本出願において P R O 1 1 6 0 と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、P R O 1 1 6 0 ポリペプチドをコードする c D N A を同定し単離した。

D N A 6 2 8 7 2 - 1 5 0 9 クローンはヒト乳組織ライブラリから、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列を選択する捕捉技術を用いて単離した。即ち、D N A 6 2 8 7 2 - 1 5 0 9 クローンは分泌因子をコードする。知りうる限り、D N A 6 2 8 7 2 - 1 5 0 9 配列はここで P R O 1 1 6 0 と称される新規な因子をコードし；W U - B L A S T - 2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と配列同一性が無いことが明らかとなった。

124. 全長 P R O 1 1 8 7 ポリペプチド

本発明は、本出願において P R O 1 1 8 7 と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、P R O 1 1 8 7 ポリペプチドをコードする c D N A を同定し単離した。

知りうる限り、D N A 6 2 8 7 6 - 1 5 1 7 配列はここで P R O 1 1 8 7 と称される新規な因子をコードし；W U - B L A S T - 2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と配列同一性が無いことが明らかとなった。

【0324】

125. 全長 P R O 1 1 8 5 ポリペプチド

本発明は、本出願において P R O 1 1 8 5 と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、P R O 1 1 8 5 ポリペプチドをコードする c D N A を同定し単離した。

知りうる限り、D N A 6 2 8 8 1 - 1 5 1 5 配列はここで P R O 1 1 8 5 と称される新規な因子をコードし；W U - B L A S T - 2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と配列同一性が無いことが明らかとなった。

126. 全長 P R O 1 3 4 5 ポリペプチド

本発明は、本出願において P R O 1 3 4 5 と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、P R O 1 3 4 5 ポリペプチドをコードする c D N A を同定し単離した。

W U - B L A S T - 2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列 P R O 1 3 4 5 (図 288 及び配列番号：403 に示す) は、ボスタウルの C - 型レクチン相同体タンパク質 (BTU22298\_1) とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示される P R O 1 3 4 5 が新規に同定された C - 型レクチンタンパク質ファミリーのメンバーであり、特にテトラネクシンタンパク質のファミリーに典型的な活性を有すると考えられている。

【0325】

127. 全長 P R O 1 2 4 5 ポリペプチド

本発明は、本出願において P R O 1 2 4 5 と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、P R O 1 2 4 5 ポリペプチドをコードする c D N A を同定し単離した。

D N A 6 4 8 8 4 - 1 5 2 7 クローンは、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列を選択する方法を用いて同定した。知りうる限り、D N A 6 4 8 8 4 - 1 5 2 7 配列はここで P R O 1 2 4 5 と称される新規な因子をコードする。W U - B L A S T - 2 配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、公知のタンパク質と或る程度の配列同一性が明らかとなった；しかしそれは有意ではないと決定された。

128. 全長 P R O 1 3 5 8 ポリペプチド

本発明は、本出願において P R O 1 3 5 8 と称されるポリペプチドをコードする、新規

10

20

30

40

50

に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1358ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1358（図292及び配列番号：410に示す）は、RASP-1とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1358が新規に同定されたセリンプロテアーゼインヒビターのセルピンファミリーのメンバーであり、セルピンプロテアーゼ阻害活性、タンパク質異化作用阻害活性を有し及び／又は組織の再生に関連すると考えられている。

#### 【0326】

##### 129. 全長PRO1195ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1195と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1195ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1195（図294及び配列番号：412に示す）は、マウスからのプロリンリッチ酸性タンパク質、遺伝子座MMU28486、John W. Kasikによ1995年6月6日に提出された、データベースGBTRANSの登録：U28486、と称されるMMU28486\_1とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1195がこのタンパク質ファミリーの新規に同定されたメンバーであると考えられている。

##### 130. 全長PRO1270ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1270と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1270ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1270（図296及び配列番号：414に示す）は、アフリカツメガエルのレクチンタンパク質（XLU86699\_1）とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1270がレクチンタンパク質ファミリーの新規に同定されたメンバーであり、このファミリーに典型的な活性を有すると考えられている。

#### 【0327】

##### 131. 全長PRO1271ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1271と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1271ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

知りうる限り、DNA66309-1538配列はここでPRO1271と称される新規な因子をコードし；WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と配列同一性が無いことが明らかとなった（その結果は下記の実施例に記載する）。

##### 132. 全長PRO1375ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1375と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1375ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1375（図300及び配列番号：418に示す）は、PUT2とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1375がPUT2の少なくとも1つの関連するメカニズムを有すると考えられている。

#### 【0328】

##### 133. 全長PRO1385ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1385と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に本出願人は、以下の実施例で更に詳細に

10

20

30

40

50

開示するような、PRO1385ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。

DNA68869-1610クローンはヒト組織ライブラリから、分泌タンパク質をコードするヌクレオチド配列を選択する捕捉技術を用いて単離した。即ち、DNA68869-1610クローンは分泌因子をコードする。知りうる限り、DNA68869-1610配列はここでPRO1385と称される新規な因子をコードし；WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、任意の公知のタンパク質と配列同一性が無いことが明らかとなった。

#### 134. 全長PRO1387ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1387と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1387ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。 10

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1387（図304及び配列番号：422に示す）は、ミエリンp0タンパク質前駆体（MYP0\_HETFR）とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1387が新規に同定されたミエリンタンパク質ファミリーのメンバーであり、そのファミリーに典型的な活性を有すると考えられている。

#### 【0329】

#### 135. 全長PRO1384ポリペプチド

本発明は、本出願においてPRO1384と称されるポリペプチドをコードする、新規に同定され単離された核酸配列を提供する。特に、以下の実施例で更に詳細に開示するような、PRO1384ポリペプチドをコードするcDNAを同定し単離した。 20

WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムを用いて、全長天然配列PRO1384（図306及び配列番号：424に示す）は、NKG2-D（AF054819\_1；Dayhoffデータベース、バージョン35.45 SwissProt 35）とアミノ酸配列同一性を有することが見出された。従って、現在では、本出願で開示されるPRO1384が新規に同定されたNKG2ファミリーのメンバーであり、NKGファミリーに典型的なMHC活性化／不活性化活性を有すると考えられている。

#### 【0330】

#### B. PRO変異体

ここに記載した全長天然配列PROポリペプチドに加えて、PRO変異体も調製できると考えられる。PRO変異体は、PROポリペプチドDNAに適当なヌクレオチド変化を導入することにより、あるいは所望のPROポリペプチドを合成することにより調製できる。当業者は、グリコシル化部位の数又は位置の変化あるいは膜固着特性の変化などのアミノ酸変化がPROポリペプチドの翻訳後プロセスを変えうることを理解するであろう。 30

天然全長配列PRO又はここに記載したPROポリペプチドの種々のドメインにおける変異は、例えば、米国特許第5,364,934号に記載されている保存的及び非保存的変異についての任意の技術及び指針を用いてなすことができる。変異は、結果として天然配列PROと比較してPROポリペプチドのアミノ酸配列が変化するPROポリペプチドをコードする一又は複数のコドンの置換、欠失又は挿入であってよい。場合によっては、変異は少なくとも1つのアミノ酸のPROポリペプチドの一又は複数のドメインの任意の他のアミノ酸による置換である。いずれのアミノ酸残基が所望の活性に悪影響を与えることなく挿入、置換又は欠失されるかの指針は、PROポリペプチドの配列を相同性の知られたタンパク質分子の配列と比較し、相同性の高い領域内でなされるアミノ酸配列変化を最小にすることによって見出される。アミノ酸置換は、一のアミノ酸の類似した構造及び／又は化学特性を持つ他のアミノ酸での置換、例えばロイシンのセリンでの置換、即ち保存的アミノ酸置換の結果とすることができる。挿入及び欠失は、場合によっては1から5のアミノ酸の範囲内とすることができる。許容される変異は、配列においてアミノ酸の挿入、欠失又は置換を系統的に作成し、得られた変異体を下記の実施例に記載するインビトロアッセイの任意のもので活性について試験することにより決定される。 40

#### 【0331】

P R Oポリペプチド断片がここに提供される。このような断片は、例えば、全長天然タンパク質と比較した際に、N-末端又はC-末端で切断されてもよく、又は内部残基を欠いていてもよい。或る種の断片は、P R Oポリペプチドの所望の生物学的活性に必須ではないアミノ酸残基を欠いている。

P R O断片は、多くの従来技術の任意のものによって調製してよい。所望のペプチド断片は化学合成してもよい。代替的方法是、酵素的消化、例えば特定のアミノ酸残基によって決定される部位のタンパク質を切断することが知られた酵素でタンパク質を処理することにより、あるいは適当な制限酵素でDNAを消化して所望の断片を単離することによるP R O断片の生成を含む。さらに他の好適な技術は、ポリメラーゼ連鎖反応（P C R）により、所望のポリペプチド断片をコードするDNA断片を単離し増幅することを含む。D N A断片の所望の末端を決定するオリゴヌクレオチドは、P C Rの5'及び3'プライマーで用いられる。好ましくは、P R Oポリペプチド断片は、ここに開示した天然P R Oポリペプチドと少なくとも1つの生物学的及び／又は免疫学的活性を共有する。

10

### 【0332】

特別の実施態様では、対象とする保存的置換を、好ましい置換を先頭にして表1に示す。このような置換が生物学的活性の変化をもたらす場合、表1に例示的置換と名前を付けた又は以下にアミノ酸分類でさらに記載するように、より置換的な変化が導入され生成物がスクリーニングされる。

表1

| 元の残基   | 例示的置換                              | 好ましい置換 |
|--------|------------------------------------|--------|
| Ala(A) | val; Leu; ile                      | val    |
| Arg(R) | lys; gln; asn                      | lys    |
| Asn(N) | gln; his; lys; arg                 | gln    |
| Asp(D) | glu                                | glu    |
| Cys(C) | ser                                | ser    |
| Gln(Q) | asn                                | ans    |
| Glu(E) | asp                                | asp    |
| Gly(G) | pro; ala                           | ala    |
| His(H) | asn; gln; lys; arg                 | arg    |
| Ile(I) | leu; val; met; ala; phe;<br>ノルロイシン | leu    |
| Leu(L) | ノルロイシン; ile; val;<br>met; ala; phe | ile    |
| Lys(K) | arg; gln; asn                      | arg    |
| Met(M) | leu; phe; ile                      | leu    |
| Phe(F) | leu; val; ile; ala; tyr            | leu    |
| Pro(P) | ala                                | ala    |
| Ser(S) | thr                                | thr    |
| Thr(T) | ser                                | ser    |
| Trp(W) | tyr; phe                           | tyr    |
| Tyr(Y) | trp; phe; thr; ser                 | phe    |
| Val(V) | ile; leu; met; phe;<br>ala; ノルロイシン | leu    |

20

30

40

### 【0333】

P R Oポリペプチドの機能及び免疫学的同一性の置換的修飾は、（a）置換領域のポリペプチド骨格の構造、例えばシート又は螺旋配置、（b）標的部位の電荷又は疎水性、又は（c）側鎖の嵩を維持しながら、それらの効果において実質的に異なる置換基を選択することにより達成される。天然発生残基は共通の側鎖特性に基づいてグループに分けることができる：

（1）疎水性：ノルロイシン, met, ala, val, leu, ile;

50

- (2) 中性の親水性: cys, ser, thr;
- (3) 酸性: asp, glu;
- (4) 塩基性: asn, gln, his, lys, arg;
- (5) 鎖配向に影響する残基: gly, pro; 及び
- (6) 芳香族: trp, tyr, phe.

非保存的置換は、これらの分類の一つのメンバーを他の分類に交換することを必要とするであろう。また、そのように置換された残基は、保存的置換部位、好ましくは残された（非保存）部位に導入されうる。

変異は、オリゴヌクレオチド媒介（部位特異的）突然変異誘発、アラニンスキャンニング、及び P C R 突然変異誘発 [Carter等, Nucl. Acids Res., 13: 4331 (1986); Zoller 10等, Nucl. Acids Res., 10: 6487 (1987)]、カセット突然変異誘発 [Wells等, Gene, 34: 315 (1985)]、制限的選択突然変異誘発 [Wells等, Philos. Trans. R. Soc. London SerA, 317: 415 (1986)] 等のこの分野で知られた方法を用いてなすことができ、又は他の知られた技術をクローニングした D N A に実施して P R O 変異体 D N A を作成することもできる。

また、隣接配列に沿って一又は複数のアミノ酸を同定するのにスキャンニングアミノ酸分析を用いることができる。好ましいスキャンニングアミノ酸は比較的小さく、中性のアミノ酸である。そのようなアミノ酸は、アラニン、グリシン、セリン、及びシステインを含む。アラニンは、ベータ炭素を越える側鎖を排除し変異体の主鎖構造を変化させにくいので、この群の中で典型的に好ましいスキャンニングアミノ酸である。また、アラニンは 20最もありふれたアミノ酸であるため典型的には好ましい。さらに、それは埋もれた及び露出した位置の両方に見られることが多い [Creighton, The Proteins, (W.H. Freeman & Co., N.Y.); Chothia, J. Mol. Biol., 150: 1 (1976)]。アラニン置換が十分な量の変異体を生じない場合は、アイソテリック(isotERIC)アミノ酸を用いることができる。

#### 【0334】

##### C. P R O の修飾

P R O ポリペプチドの共有結合的修飾は本発明の範囲内に含まれる。共有結合的修飾の一型は、P R O ポリペプチドの標的とするアミノ酸残基を、P R O ポリペプチドの選択された側鎖又は N 又は C 末端残基と反応できる有機誘導体化試薬と反応させることである。二官能性試薬での誘導体化が、例えば P R O を水不溶性支持体マトリクスあるいは抗-P 30R O 抗体の精製方法又はその逆で用いるための表面に架橋させるのに有用である。通常用いられる架橋剤は、例えば、1, 1-ビス（ジアゾアセチル）-2-フェニルエタン、グルタルアルデヒド、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、例えば 4-アジドサリチル酸、3, 3'-ジチオビス（スクシンイミジルプロピオネート）等のジスクシンイミジルエステルを含むホモ二官能性イミドエステル、ビス-N-マレイミド-1, 8-オクタン等の二官能性マレイミド、及びメチル-3-[(p-アジドフェニル)-ジチオ]プロピオイミダート等の試薬を含む。

他の修飾は、グルタミル及びアスパラギン残基の各々対応するグルタミル及びアスパルチルへの脱アミノ化、プロリン及びリシンのヒドロキシル化、セリル又はトレオニル残基のヒドロキシル基のリン酸化、リシン、アルギニン、及びヒスチジン側鎖の  $\alpha$ -アミ 40ノ基のメチル化 [T.E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W.H. Freeman & Co., San Francisco, pp.79-86 (1983)]、N 末端アミンのアセチル化、及び任意の C 末端カルボキシル基のアミド化を含む。

#### 【0335】

本発明の範囲内に含まれる P R O ポリペプチドの共有結合的修飾の他の型は、ポリペプチドの天然グリコシル化パターンの変更を含む。「天然グリコシル化パターンの変更」とは、ここで意図されるのは、天然配列 P R O に見られる 1 又は複数の炭水化物部分の欠失（存在するグリコシル化部位の除去又は化学的及び／又は酵素的手段によるグリコシル化の削除のいずれかによる）、及び／又は天然配列 P R O に存在しない 1 又は複数のグリコシル化部位の付加を意味する。さらに、この文節は、存在する種々の炭水化物部分の性質 50

及び特性の変化を含む、天然タンパク質のグリコシル化における定性的変化を含む。

P R Oポリペプチドへのグリコシル化部位の付加はアミノ酸配列の変更を伴ってもよい。この変更は、例えば、1又は複数のセリン又はトレオニン残基の天然配列P R O（O-結合グリコシル化部位）への付加、又は置換によってなされてもよい。P R Oアミノ酸配列は、場合によっては、D N Aレベルでの変化、特に、P R OポリペプチドをコードするD N Aを予め選択された塩基において変異させ、所望のアミノ酸に翻訳されるコドンを生成させることを通して変更されてもよい。

#### 【0336】

P R Oポリペプチド上に炭水化物部分の数を増加させる他の手段は、グリコシドのポリペプチドへの化学的又は酵素的結合による。このような方法は、この技術分野において、例えば、1987年9月11日に発行されたW O 87/05330、及びAplin及びWriston, CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306 (1981)に記載されている。

P R Oポリペプチド上に存在する炭水化物部分の除去は、化学的又は酵素的に、あるいはグルコシル化の標的として提示されたアミノ酸残基をコードするコドンの変異的置換によってなすことができる。化学的脱グリコシル化技術は、この分野で知られており、例えば、Hakimuddin等, Arch. Biochem. Biophys., 259:52 (1987)により、及びEdge等, Anal. Biochem., 118: 131 (1981)により記載されている。ポリペプチド上の炭水化物部分の酵素的切断は、Thotakura等, Meth. Enzymol. 138:350 (1987)に記載されているように、種々のエンド及びエキソグリコシダーゼを用いることにより達成される。

本発明のP R Oの共有結合的修飾の他の型は、P R Oポリペプチドの、種々の非タンパク質様ポリマー、例えばポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、又はポリオキシアルキレンの一つへの、米国特許第4,640,835号；第4,496,689号；第4,301,144号；第4,670,417号；第4,791,192号又は第4,179,337号に記載された方法での結合を含む。

#### 【0337】

また、本発明のP R Oポリペプチドは、他の異種ポリペプチド又はアミノ酸配列に融合したP R Oポリペプチドを含むキメラ分子を形成する方法で修飾してもよい。

一実施態様では、このようなキメラ分子は、抗タグ抗体が選択的に結合できるエピトープを提供するタグポリペプチドとP R Oポリペプチドとの融合を含む。エピトープタグは、一般的にはP R Oポリペプチドのアミノ又はカルボキシル末端に位置する。このようなP R Oポリペプチドのエピトープタグ形態の存在は、タグポリペプチドに対する抗体を用いて検出することができる。また、エピトープタグの提供は、抗タグ抗体又はエピトープタグに結合する他の型の親和性マトリクスを用いたアフィニティ精製によってP R Oポリペプチドを容易に精製できるようにする。種々のタグポリペプチド及びそれら各々の抗体はこの分野で良く知られている。例としては、ポリ-ヒスチジン (poly-his) 又はポリ-ヒスチジン-グリシン (poly-his-gly) タグ；flu HAタグポリペプチド及びその抗体12CA5 [Field等, Mol. Cell. Biol., 8:2159-2165 (1988)]；c-mycタグ及びそれに対する8F9、3C7、6E10、G4、B7及び9E10抗体 [Evan等, Molecular and Cellular Biology, 5:3610-3616 (1985)]；及び単純ヘルペスウイルス糖タンパク質D (gD) タグ及びその抗体 [Paborsky等, Protein Engineering, 3(6):547-553 (1990)]を含む。他のタグポリペプチドは、フラッグペプチド [Hopp等, BioTechnology, 6:1204-1210 (1988)]；K T 3エピトープペプチド [Martin等, Science, 255:192-194 (1992)]； $\alpha$ -チューブリンエピトープペプチド [Skinner等, J. Biol. Chem., 266:15163-15166 (1991)]；及びT7遺伝子10タンパク質ペプチドタグ [Lutz-Freyermuth等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:6393-6397 (1990)]を含む。

それに換わる実施態様では、キメラ分子はP R Oの免疫グロブリン又は免疫グロブリンの特定領域との融合体を含んでもよい。キメラ分子の二価形態（「イムノアドヘシン」とも呼ばれる）については、そのような融合体はI g G分子のF c領域であり得る。I g融合体は、好ましくはI g分子内の少なくとも1つの可変領域に換えてP R Oポリペプチドの可溶化（膜貫通ドメイン欠失又は不活性化）形態を含む。特に好ましい実施態様では、免疫グロブリン融合体は、I g G分子のヒンジ、C H 2及びC H 3、又はヒンジ、C H 1

10

20

30

40

50

、C H 2 及び C H 3 領域を含む。免疫グロブリン融合体の製造については、1995年6月27日発行の米国特許第5,428,130号を参照のこと。

#### 【0338】

##### D. P R O の調製

以下の説明は、主として、P R O 核酸を含むベクターで形質転換又は形質移入された細胞を培養することによりP R O を生産する方法に関する。もちろん、当該分野においてよく知られている他の方法を用いてP R O を調製することができると考えられる。例えば、P R O 配列、又はその一部は、固相技術を用いた直接ペプチド合成によって生産してもよい〔例えば、Stewart等, Solid-Phase Peptide Synthesis, W.H. Freeman Co., San Francisco, CA (1969); Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85:2149-2154 (1963)参照〕。手動技術又は自動によるインビトロタンパク質合成を行ってもよい。自動合成は、例えば、アプライド・バイオシステムズ・ペプチド合成機 (Foster City, CA) を用いて、製造者の指示により実施してもよい。P R O の種々の部分は、別々に化学的に合成され、化学的又は酵素的方法を用いて結合させて全長P R O を生産してもよい。

#### 【0339】

##### 1. P R O をコードするD N A の単離

P R O をコードするD N A は、P R O m R N A を保有していてそれを検出可能なレベルで発現すると考えられる組織から調製されたc D N A ライブラリから得ることができる。従って、ヒトP R O D N A は、実施例に記載されるように、ヒトの組織から調製されたc D N A ライブラリから簡便に得ることができる。またP R O -コード化遺伝子は、ゲノムライブラリから又は公知の合成方法（例えば、自動化核酸合成）により得ることもできる。

ライブラリは、対象となる遺伝子あるいはその遺伝子によりコードされるタンパク質を同定するために設計されたプローブ(P R O に対する抗体又は少なくとも約20-80塩基のオリゴヌクレオチド等)によってスクリーニングできる。選択されたプローブによるc D N A 又はゲノムライブラリのスクリーニングは、例えばSambrook等, Molecular Cloning: A Laboratory Manual(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)に記載されている標準的な手順を使用して実施することができる。所望のP R O ポリペプチドをコードする遺伝子を単離する他の方法はP C R 法を使用するものである〔Sambrook等, 上掲; Dieffenbach等, PCR Primer: A Laboratory Manual(Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995)〕。

#### 【0340】

下記の実施例には、c D N A ライブラリのスクリーニング技術を記載している。プローブとして選択されたオリゴヌクレオチド配列は、十分な長さで、疑陽性が最小化されるよう十分に明瞭でなければならない。オリゴヌクレオチドは、スクリーニングされるライブラリ内のD N A とのハイブリッド形成時に検出可能であるように標識されていることが好ましい。標識化の方法は当該分野において良く知られており、<sup>32</sup>P 標識されたA T P のような放射線標識、ビオチン化あるいは酵素標識の使用が含まれる。中程度の厳密性及び高度の厳密性を含むハイブリッド形成条件は、上掲のSambrook等に与えられている。

このようなライブラリスクリーニング法において同定された配列は、Genbank等の公共データベース又は個人の配列データベースに寄託され公衆に利用可能とされている周知の配列と比較及びアラインメントすることができる。分子の決定された領域内又は全長に渡っての（アミノ酸又は核酸レベルのいずれかでの）配列同一性は、この分野で知られた、そしてここに記載した方法を用いて決定することができる。

タンパク質コード化配列を有する核酸は、初めてここで開示された推定アミノ酸配列を使用し、また必要ならば、c D N A に逆転写されなかったm R N A の生成中間体及び先駆物質を検出する上掲のSambrook等に記述されているような従来のプライマー伸展法を使用し、選択されたc D N A 又はゲノムライブラリをスクリーニングすることにより得られる。

#### 【0341】



## 2. 宿主細胞の選択及び形質転換

宿主細胞を、ここに記載したP R O生産のための発現又はクローニングベクターで形質移入又は形質転換し、プロモーターを誘導し、形質転換体を選択し、又は所望の配列をコードする遺伝子を増幅するために適当に変性された常套的栄養培地で培養する。培養条件、例えば培地、温度、p H等々は、過度の実験をすることなく当業者が選ぶことができる。一般に、細胞培養の生産性を最大にするための原理、プロトコール、及び実用技術は、Mammalian Cell Biotechnology: a Practical Approach, M.Butler編 (IRL Press, 1991)及びSambrook等、上掲に見出すことができる。

原核生物細胞形質移入及び真核生物細胞形質移入の方法、例えば、CaCl<sub>2</sub>、CaPO<sub>4</sub>、リボソーム媒介及びエレクトロポレーションは当業者に知られている。用いられる宿主細胞に応じて、その細胞に対して適した標準的な方法を用いて形質転換はなされる。前掲のSambrook等に記載された塩化カルシウムを用いるカルシウム処理又はエレクトロポレーションが、一般的に原核生物に対して用いられる。アグロバクテリウム・トゥメファシエンスによる感染が、Shaw等、Gene, 23:315 (1983)及び1989年6月29日公開のW0 89/05859に記載されているように、或る種の植物細胞の形質転換に用いられる。このような細胞壁のない哺乳動物の細胞に対しては、Graham及びvan der Eb, Virology, 52:456-457 (1978)のリン酸カルシウム沈降法が好ましい。哺乳動物細胞の宿主系形質転換の一般的な態様は米国特許第4,399,216号に記載されている。酵母菌中への形質転換は、典型的には、Van solingen等、J. Bact., 130:946 (1977)及びHsiao等、Proc. Natl. Acad. Sci. US A, 76:3829 (1979)の方法に従って実施される。しかしながら、DNAを細胞中に導入する他の方法、例えば、核マイクロインジェクション、エレクトロポレーション、無傷の細胞、又はポリカチオン、例えばポリブレン、ポリオルニチン等を用いる細菌プロトプラスト融合もまた用いることもできる。哺乳動物細胞を形質転換するための種々の技術については、Keown等、Methods in Enzymology, 185:527-537 (1990)及び Mansour等、Nature, 336:348-352 (1988)を参照のこと。

### 【0342】

ここに記載のベクターにDNAをクローニングあるいは発現するために適切な宿主細胞は、原核生物、酵母菌、又は高等真核生物細胞である。適切な原核生物は、限定するものではないが、真正細菌、例えばグラム陰性又はグラム陽性生物体、例えば大腸菌のような腸内細菌科を含む。種々の大腸菌株が公衆に利用可能であり、例えば、大腸菌K12株MM294 (ATCC31,446)；大腸菌X1776 (ATCC31,537)；大腸菌株W3110 (ATCC 27,325) 及びK5772 (ATCC53,635)である。他の好ましい原核動物宿主細胞は、大腸菌、例えば、E. coli、エンテロバクター、エルビニア(Erwinia)、クレブシエラ(Klebsiella)、プロテウス(Proteus)、サルモネラ、例えば、ネズミチフス菌、セラチア、例えば、セラチアマルセサンス(Serratia marcescans)、及び赤痢菌、並びに桿菌、例えばバシリスブチリス(B. subtilis)及びバシリリチェニフォルミス(B. licheniformis) (例えば、1989年4月12日発行のDD 266,710に記載されたバシリリチェニフォルミス41P)、シュードモナス、例えば緑膿菌及びストレプトマイセスなどの腸内細菌科を含む。これらの例は限定ではなく例示である。株W3110は、組換えDNA生産発行のための共通の宿主株であるので一つの特に好ましい宿主又は親宿主である。好ましくは、宿主細胞は最小量のタンパク質分解酵素を分泌する。例えば、株W3110は、細胞に外来のタンパク質をコードする遺伝子における遺伝子変異をするように修飾してもよく、そのような宿主の例としては、完全な遺伝子型tonAを有する大腸菌W3110株1A2；完全な遺伝子型tonA p t r 3を有する大腸菌W3110株9E4；完全な遺伝子型tonA p r t 3 p h o A E15 (a r g F-l a c)169 d e g P o m p T k a nを有する大腸菌W3110株27C7 (ATCC 55,244)；完全な遺伝子型tonA p t r 3 p h o A E15 (a l g F-l a c)169 d e g P o m p T r b s 7 i l v G k a nを有する大腸菌W3110株37D6；非カナマイシン耐性degP欠失変異を持つ37D6株である大腸菌W3110株40B4；及び1990年8月7日発行の米国特許第4,946,783号に開示された変異周辺質プロテアーゼを有する大腸菌株を含む。あるいは、

クローニングのインビトロ法、例えばPCR又は他の核酸ポリメラーゼポリメラーゼ反応が好ましい。

#### 【0343】

原核生物に加えて、糸状菌又は酵母菌のような真核微生物は、PROポリペプチドコード化ベクターのための適切なクローニング又は発現宿主である。サッカロミセス・セレビシアは、通常用いられる下等真核生物宿主微生物である。他に、シゾサッカロミセスプロンブ(*Schizosaccharomyces pombe*) (Beach及びNurse, *Nature*, 290: 140 [1981]; 1985年5月2日発行のEP 139,383) ; クルベロミセスホスツ(*Kluyveromyces hosts*) (米国特許第4,943,529号; Fleer等, *Bio/Technology*, 9: 968-975 (1991))、例えばケーラクチス(*K. lactis*) (MW98-8C, CBS683, CBS4574; Louvencourt等, *J. Bacteriol.* 737 [1983]) 10、ケーフラギリス(*K. fragilis*) (ATCC 12,424)、ケーブルガリクス(*K. bulgaricus*) (ATCC 16,045)、ケーウィケラミイ(*K. wickerhamii*) (ATCC 24,178)、ケーワルチイ(*K. waltii*) (ATCC 56,500)、ケードロソフィラルム(*K. drosophilum*) (ATCC 36,906; Van den Berg等, *Bio/Technology*, 8: 135 (1990))、ケーテモトレランス(*K. thermotolerans*) 20及びケーマルキシアナス(*K. marxianus*); ヤロウィア(*Yarrowia*) (EP 402,226); ピッチャパストリス(*Pichia pastoris*) (EP 183,070; Sheekrishna等, *J. Basic Microbiol.* 28: 265-278 [1988]) ; カンジダ; トリコデルマレーシア(*Trichoderma reesei*) (EP 244,234); アカパンカビ (Case等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76: 5259-5263 [1979]) ; シュワニオマイセス(*Schwanniomyces*)、例えばシュワニオマイセスオクシデンタリス(*occidentalis*) (1990年10月31日発行のEP 394,538) ; 及び糸状真菌、例えば、ニューロスポラ、ペニシリウム、トリボクラジウム(*Trichocladium*) (1991年1月10日発行のWO 91/00357) ; 及びコウジ菌、例えば偽巢性コウジ菌 (Ballance等, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 112: 284-289 [1983]; Tilburn等, *Gene*, 26: 205-221 [1983]; Yelton等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 1470-1474 [1984]) 及びクロカビ (Kelly及びHynes, *EMBO J.*, 4: 475-479 [1985]) が含まれる。ここで好ましいメチロトロピック(methylotropic)酵母は、これらに限られないが、ハンセンラ(*Hansenula*)、カンジダ、クロエケラ(*Kloeckera*)、ピチア(*Pichia*)、サッカロミセス、トルロプシス(*Torulopsis*)、及びロドトルラ(*Rhodotorula*) 30からなる属から選択されるメタノールで成長可能な酵母を含む。この酵母の分類の例示である特定の種のリストは、C. Anthony, *The Biochemistry of Methylotrophs*, 269 (1982)に記載されている。

#### 【0344】

グリコシル化PROの発現に適切な宿主細胞は、多細胞生物から誘導される。無脊椎動物細胞の例としては、ショウジョウバエS2及びスポドスペラSf9等の昆虫細胞並びに植物細胞が含まれる。有用な哺乳動物宿主株化細胞の例は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)及びCOS細胞を含む。より詳細な例は、SV40によって形質転換されたサル腎臓CV1株 (COS-7, ATCC CRL 1651); ヒト胚腎臓株 (293又は懸濁培養での増殖のためにサブクローン化された293細胞、Graham等, *J. Gen Virol.*, 36:59 (1977)) ; チャイニーズハムスター卵巣細胞/DHFR (CHO, Urlaub及びChasin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:4216 (1980)); マウスのセルトリ細胞 (TM4, Mather, *Biol. Reprod.*, 23:243-251 (1980)) ヒト肺細胞 (W138, ATCC CCL 75); ヒト肝細胞 (Hep G2, HB 8065); 及びマウス乳房腫瘍細胞 (MMT 060562, ATCC CCL51)を含む。適切な宿主細胞の選択は、この分野の技術常識内にある。

#### 【0345】

##### 3. 複製可能なベクターの選択及び使用

PROをコードする核酸(例えば、cDNA又はゲノムDNA)は、クローニング(DNAの増幅)又は発現のために複製可能なベクター内に挿入される。様々なベクターが公的に入手可能である。ベクターは、例えば、プラスミド、コスミド、ウイルス粒子、又はファージの形態とすることができる。適切な核酸配列が、種々の手法によってベクターに挿入される。一般に、DNAはこの分野で周知の技術を用いて適当な制限エンドヌクレアーゼ部位に挿入される。ベクター成分としては、一般に、これらに制限されるものではない 50

が、一又は複数のシグナル配列、複製開始点、一又は複数のマーカー遺伝子、エンハンサーエレメント、プロモーター、及び転写終結配列を含む。これらの成分の一又は複数を含む適当なベクターの作成には、当業者に知られた標準的なライゲーション技術を用いる。

P R Oは直接的に組換え手法によって生産されるだけでなく、シグナル配列あるいは成熟タンパク質あるいはポリペプチドのN-末端に特異的切断部位を有する他のポリペプチドである異種性ポリペプチドとの融合ペプチドとしても生産される。一般に、シグナル配列はベクターの成分であるか、ベクターに挿入されるP R O-コード化DNAの一部である。シグナル配列は、例えばアルカリホスファターゼ、ペニシリナーゼ、l p pあるいは熱安定性エンテロトキシンIIリーダーの群から選択される原核生物シグナル配列であってよい。酵母の分泌に関しては、シグナル配列は、酵母インベルターゼリーダー、アルファ因子リーダー(酵母菌属(*Saccharomyces*)及びクルイペロマイシス(*Kluyveromyces*)  $\alpha$  因子リーダーを含み、後者は米国特許第5,010,182号に記載されている)、又は酸ホスファターゼリーダー、白体(*C.albicans*)グルコアミラーゼリーダー(1990年4月4日発行のEP362179)、又は1990年11月15日に公開されたW0 90/13646に記載されているシグナルであり得る。哺乳動物細胞の発現においては、哺乳動物シグナル配列は、同一あるいは関連ある種の分泌ポリペプチド由来のシグナル配列並びにウイルス分泌リーダーのようなタンパク質の直接分泌に使用してもよい。

10

#### 【0346】

発現及びクローニングベクターは共に一又は複数の選択された宿主細胞においてベクターの複製を可能にする核酸配列を含む。そのような配列は多くの細菌、酵母及びウイルスに対してよく知られている。プラスミドp B R 3 2 2に由来する複製開始点は大部分のグラム陰性細菌に好適であり、2  $\mu$  プラスミド開始点は酵母に適しており、様々なウイルス開始点(S V 4 0、ポリオーマ、アデノウイルス、V S V又はB P V)は哺乳動物細胞におけるクローニングベクターに有用である。

20

発現及びクローニングベクターは、典型的には、選べるマーカーとも称される選択遺伝子を含む。典型的な選択遺伝子は、(a)アンピシリン、ネオマイシン、メトトレキセートあるいはテトラサイクリンのような抗生物質あるいは他の毒素に耐性を与え、(b)栄養要求性欠陥を補い、又は(c)例えばバシリに対する遺伝子コードD-アラニンラセマーゼのような、複合培地から得られない重要な栄養素を供給するタンパク質をコードする。

哺乳動物細胞に適切な選べるマーカーの例は、D H F Rあるいはチミジンキナーゼのように、P R O-コード化核酸を取り込むことのできる細胞成分を同定することのできるものである。野生型D H F Rを用いた場合の好適な宿主細胞は、Urlaub等により、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216 (1980)に記載されているようにして調製され増殖されたD H F R活性に欠陥のあるC H O株化細胞である。酵母菌中での使用に好適な選択遺伝子は酵母プラスミドY R p 7に存在するt r p 1遺伝子である[Stinchcomb等, Nature, 282: 39(1979); Kingman等, Gene, 7: 141(1979); Tschemper等, Gene, 10: 157(1980)]。t r p 1遺伝子は、例えば、A T C C番号44076あるいはP E P 4-1のようなトリプトファン内で成長する能力を欠く酵母菌の突然変異株に対する選択マーカーを提供する[Jones, Genetics, 85:12 (1977)]。

30

#### 【0347】

発現及びクローニングベクターは、通常、P R O-コード化核酸配列に作用可能に結合し、m R N A合成を制御するプロモーターを含む。種々の可能な宿主細胞により認識される好適なプロモーターが知られている。原核生物宿主での使用に好適なプロモーターは $\beta$ -ラクタマーゼ及びラクトースプロモーター系[Cahng等, Nature, 275:615 (1978); Goeddel等, Nature, 281:544 (1979)]、アルカリホスファターゼ、トリプトファン(trp)プロモーター系[Goeddel, Nucleic Acids Res., 8:4057 (1980); EP 36,776]、及びハイブリッドプロモーター、例えばt a cプロモーター[deBoer等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80:21-25 (1983)]を含む。細菌系で使用するプロモーターもまたP R OをコードするDNAと作用可能に結合したシャイン・ダルガーノ(S.D.)配列を有する。

40

酵母宿主と共に用いて好適なプロモーター配列の例としては、3-ホスホグリセラート

50

キナーゼ [Hitzeman 等, J. Biol. Chem., 255:2073 (1980)] 又は他の糖分解酵素 [Hess 等, J. Adv. Enzyme Reg., 7:149 (1968); Holland, Biochemistry, 17: 4900(1987)]、例えばエノラーゼ、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ、ヘキソキナーゼ、ピルビン酸デカルボキシラーゼ、ホスホフルクトキナーゼ、グルコース-6-リン酸イソメラーゼ、3-ホスホグリセレートムターゼ、ピルビン酸キナーゼ、トリオセリン酸イソメラーゼ、ホスホグルコースイソメラーゼ、及びグルコキナーゼが含まれる。

他の酵母プロモーターとしては、成長条件によって転写が制御される付加的効果を有する誘発的プロモーターであり、アルコールデヒドロゲナーゼ2、イソチトクロムC、酸ホスファターゼ、窒素代謝と関連する分解性酵素、メタロチオネイン、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ、及びマルトース及びガラクトースの利用を支配する酵素のプロモーター領域がある。酵母菌での発現に好適に用いられるベクターとプロモータはEP 73,657に更に記載されている。

#### 【0348】

哺乳動物の宿主細胞におけるベクターからのPRO転写は、例えば、ポリオーマウィルス、伝染性上皮腫ウィルス(1989年7月5日公開のUK 2,211,504)、アデノウィルス(例えばアデノウィルス2)、ウシ乳頭腫ウィルス、トリ肉腫ウィルス、サイトメガロウィルス、レトロウィルス、B型肝炎ウィルス及びサルウィルス40(SV40)のようなウィルスのゲノムから得られるプロモーター、異種性哺乳動物プロモーター、例えばアクチンプロモーター又は免疫グロブリンプロモーター、及び熱衝撃プロモーターから得られるプロモーターによって、このようなプロモーターが宿主細胞系に適合し得る限り制御される。

より高等の真核生物による所望のPROをコードするDNAの転写は、ベクター中にエンハンサー配列を挿入することによって増強され得る。エンハンサーは、通常は約10から300塩基対で、プロモーターに作用してその転写を増強するDNAのシス作動要素である。哺乳動物遺伝子由来の多くのエンハンサー配列が現在知られている(グロビン、エラスターゼ、アルブミン、 $\alpha$ -フェトプロテイン及びインスリン)。しかしながら、典型的には、真核細胞ウィルス由来のエンハンサーが用いられるであろう。例としては、複製起点の後期側のSV40エンハンサー(100-270塩基対)、サイトメガロウィルス初期プロモーターエンハンサー、複製起点の後期側のポリオーマエンハンサー及びアデノウィルスエンハンサーが含まれる。エンハンサーは、PROコード化配列の5'又は3'位でベクター中にスプライシングされ得るが、好ましくはプロモーターから5'位に位置している。

また真核生物宿主細胞(酵母、真菌、昆虫、植物、動物、ヒト、又は他の多細胞生物由来の有核細胞)に用いられる発現ベクターは、転写の終結及びmRNAの安定化に必要な配列も含む。このような配列は、真核生物又はウィルスのDNA又はcDNAの通常は5'、時には3'の非翻訳領域から取得できる。これらの領域は、PROをコードするmRNAの非翻訳部分にポリアデニル化断片として転写されるヌクレオチドセグメントを含む。

組換え脊椎動物細胞培養でのPROの合成に適応化するのに適切な他の方法、ベクター及び宿主細胞は、Gething等, Nature, 293:620-625 (1981); Mantei等, Nature, 281:40-46 (1979); EP 117,060; 及びEP 117,058に記載されている。

#### 【0349】

##### 4. 遺伝子増幅／発現の検出

遺伝子の増幅及び／又は発現は、ここで提供された配列に基づき、適切に標識されたプローブを用い、例えば、従来よりのサザンブロット法、mRNAの転写を定量化するノーザンブロット法 [Thomas, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:5201-5205 (1980)]、ドットブロット法(DNA分析)、又はインサイツハイブリッド形成法によって、直接的に試料中で測定することができる。あるいは、DNA二本鎖、RNA二本鎖及びDNA-RNAハイブリッド二本鎖又はDNA-タンパク二本鎖を含む、特異的二本鎖を認識することができる抗体を用いることもできる。次いで、抗体を標識し、アッセイを実施することができ、ここで二本鎖は表面に結合しており、その結果二本鎖の表面での形成の時点でその二本

鎖に結合した抗体の存在を検出することができる。

あるいは、遺伝子の発現は、遺伝子産物の発現を直接的に定量する免疫学的な方法、例えば細胞又は組織切片の免疫組織化学的染色及び細胞培養又は体液のアッセイによって、測定することもできる。試料液の免疫組織化学的染色及び／又はアッセイに有用な抗体は、モノクローナルでもポリクローナルでもよく、任意の哺乳動物で調製することができる。簡便には、抗体は、天然配列 P R O ポリペプチドに対して、又はここで提供される D N A 配列をベースとした合成ペプチドに対して、又は P R O D N A に融合し特異的抗体エピトープをコードする外因性配列に対して調製され得る。

#### 【0350】

##### 5. ポリペプチドの精製

P R O の形態は、培地又は宿主細胞の溶菌液から回収することができる。膜結合性であるならば、適切な洗浄液(例えばトリトン-X 1 0 0)又は酵素的切断を用いて膜から引き離すことができる。P R O の発現に用いられる細胞は、凍結融解サイクル、超音波処理、機械的破壊、又は細胞溶解剤などの種々の化学的又は物理的手段によって破壊することができる。

P R O を、組換え細胞タンパク又はポリペプチドから精製することが望ましい。適切な精製手順の例である次の手順により精製される：すなわち、イオン交換カラムでの分画；エタノール沈殿；逆相 H P L C ；シリカ又はカチオン交換樹脂、例えば D E A E によるクロマトグラフィー；クロマトフォーカシング；S D S - P A G E ；硫酸アンモニウム沈殿；例えばセファデックス G - 7 5 を用いるゲル濾過；I g G のような汚染物を除くプロテイン A セファロースカラム；及び P R O ポリペプチドのエピトープタグ形態を結合させる金属キレート化カラムである。この分野で知られ、例えば、Deutcher, *Methodes in Enzymology*, 182 (1990)；Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice*, Springer-Verlag, New York (1982)に記載された多くのタンパク質精製方法を用いることができる。選ばれる精製過程は、例えば、用いられる生産方法及び特に生産される特定の P R O の性質に依存する。

#### 【0351】

##### E. P R O の用途

P R O をコードする核酸配列（又はそれらの相補鎖）は、ハイブリッド形成プローブとしての使用を含む分子生物学の分野において、染色体及び遺伝子マッピングにおいて、及びアンチセンス R N A 及び D N A の生成において種々の用途を有している。また、P R O 核酸も、ここに記載される組換え技術による P R O ポリペプチドの調製に有用であろう。

全長天然配列 P R O 遺伝子又はその一部は、全長 P R O c D N A の単離又はここに開示した P R O 配列に対して所望の配列同一性を持つ更に他の遺伝子（例えば、P R O の天然発生変異体又は他の種からの P R O をコードするもの）の単離のための c D N A ライブラリ用のハイブリッド形成プローブとして使用できる。場合によっては、プローブの長さは約 2 0 ～約 5 0 塩基である。ハイブリッド形成プローブは、少なくとも部分的に全長天然ヌクレオチド配列の新規な領域から誘導してもよく、それらの領域は、過度の実験をすることなく、天然配列 P R O のプロモーター、エンハンサー成分及びイントロンを含むゲノム配列から誘導され得る。例えば、スクリーニング法は、P R O ポリペプチド遺伝子のコード化領域を周知の D N A 配列を用いて単離して約 4 0 塩基の選択されたプローブを合成することを含む。ハイブリッド形成プローブは、<sup>32</sup>P 又は <sup>35</sup>S 等の放射性ヌクレオチド、又はアビディン／ビオチン結合系を介してプローブに結合したアルカリホスファターゼ等の酵素標識を含む種々の標識で標識されうる。本発明の P R O ポリペプチド遺伝子に相補的な配列を有する標識されたプローブは、ヒト c D N A 、ゲノム D N A 又は m R N A のライブラリーをスクリーニングし、そのライブラリーの何れのメンバーがプローブにハイブリッド形成するかを決定するのに使用できる。ハイブリッド形成技術は、以下の実施例において更に詳細に記載する。

#### 【0352】

本出願で開示する任意の E S T はプローブと同様に、ここに記載した方法で用いること

10

20

30

40

50

ができる。

P R O 核酸の他の有用な断片は、標的 P R O m R N A (センス) 又は P R O D N A (アンチセンス) 配列に結合できる一本鎖核酸配列 (R N A 又は D N A のいずれか) を含むアンチセンス又はセンスオリゴヌクレオチドを含む、アンチセンス又はセンスオリゴヌクレオチドは、本発明によると、P R O D N A のコード化領域の断片を含む。このような断片は、一般的には少なくとも約 1 4 ヌクレオチド、好ましくは約 1 4 から 3 0 ヌクレオチドを含む。与えられたタンパク質をコードする c D N A 配列に基づく、アンチセンス又はセンスオリゴヌクレオチドを制御する可能性は、例えば、Stein及びCohen (CancerRes. 48: 2659: 1988) 及び van der Krol等 (BioTechniques 6: 958, 1988) に記載されている。

アンチセンス又はセンスオリゴヌクレオチドの標的核酸配列への結合は二重鎖の形成をもたらす、それは、二重鎖の分解の促進、転写又は翻訳の期外停止を含む幾つかの方法の一つ、又は他の方法により、標的配列の転写又は翻訳を阻止する。よって、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、P R O タンパク質の発現を阻止するのに用いられる。アンチセンス又はセンスオリゴヌクレオチドは、修飾糖-ホスホジエステル骨格 (又は他の糖結合、W O 91/06629に記載のもの等) を有するオリゴヌクレオチドをさらに含み、そのような糖結合は内因性ヌクレアーゼ耐性である。そのような耐性糖結合を持つオリゴヌクレオチドは、インビボで安定であるが (即ち、酵素分解に耐えうるが)、標的ヌクレオチド配列に結合できる配列特異性は保持している。

センス又はアンチセンスオリゴヌクレオチドの他の例は、W O 90/10048に記載されているもののような、有機部分、及びオリゴヌクレオチドの標的核酸配列への親和性を向上させる他の部分、例えばポリ-(L-リジン)に共有結合したオリゴヌクレオチドを含む。さらにまた、エリプチシン等の挿入剤、アルキル化剤又は金属作体をセンス又はアンチセンスオリゴヌクレオチドに結合させ、アンチセンス又はセンスオリゴヌクレオチドの標的ヌクレオチド配列への結合特異性を改変してもよい。

アンチセンス又はセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、C a P O 4 -媒介 D N A 形質移入、エレクトロポレーションを含む任意の遺伝子転換方法により、又はエプスタイン-バーウイルスなどの遺伝子転換ベクターを用いることにより、標的核酸配列を含む細胞に導入される。好ましい方法では、アンチセンス又はセンスオリゴヌクレオチドは、適切なレトロウイルスベクターに挿入される。標的核酸配列を含む細胞は、インビボ又はエキソビボで組換えレトロウイルスベクターに接触させる。好適なレトロウイルスベクターは、これらに限られないが、マウスレトロウイルス M-M u L V から誘導されるもの、N 2 (M-M u L V から誘導されたレトロウイルス)、又は D C T 5 A、D C T 5 B 及び D C T 5 C と命名されたダブルコピーベクター (W O 90/13641参照) を含む。

また、センス又はアンチセンスオリゴヌクレオチドは、W O 91/04753に記載されているように、リガンド結合分子との複合体の形成により標的配列を含む細胞に導入してもよい。適切なリガンド結合分子は、これらに限られないが、細胞表面レセプター、成長因子、他のサイトカイン、又は細胞表面レセプターに結合する他のリガンドを含む。好ましくは、リガンド結合分子の複合体形成は、リガンド結合分子がその対応する分子又はレセプターに結合する、あるいはセンス又はアンチセンスオリゴヌクレオチド又はその複合体の細胞への侵入を阻止する能力を実質的に阻害しない。

あるいは、センス又はアンチセンスオリゴヌクレオチドは、W O 90/10448に記載されたように、オリゴヌクレオチド-脂質複合体の形成により標的核酸配列を含む細胞に導入してもよい。センス又はアンチセンスオリゴヌクレオチド-脂質複合体は、好ましくは内因性リパーゼにより細胞内で分解される。

### 【0353】

一般に、抗体又はセンス R N A 又は D N A 分子は、少なくとも約塩基長、約塩基 5 長、約 1 0 塩基長、約 1 5 塩基長、約 2 0 塩基長、約 2 5 塩基長、約 3 0 塩基長、約 3 5 塩基長、約 4 0 塩基長、約 4 5 塩基長、約 5 0 塩基長、約 5 5 塩基長、約 6 0 塩基長、約 6 5 塩基長、約 7 0 塩基長、約 7 5 塩基長、約 8 0 塩基長、約 8 5 塩基長、約 9 0 塩基長、約 9 5 塩基長、約 1 0 0 塩基長、又はそれ以上である。

また、プローブは、PCR技術に用いて、密接に関連したPROコード化配列の同定のための配列のプールを作成することができる。

また、PROをコードする核酸配列は、そのPROをコードする遺伝子のマッピングのため、及び遺伝子疾患を持つ個体の遺伝子分析のためのハイブリッド形成プローブの作成にも用いることができる。ここに提供される核酸配列は、インサイトハイブリッド形成、既知の染色体マーカーに対する結合分析、及びライブラリーでのハイブリッド形成スクリーニング等の周知の技術を用いて、染色体及び染色体の特定領域にマッピングすることができる。

PROのコード化配列が他のタンパク質に結合するタンパク質をコードする場合（例えば、PROがレセプターである場合）、PROは、そのリガンドを同定するアッセイに用いることができる。このような方法により、レセプター／リガンド結合性相互作用の阻害剤を同定することができる。このような結合性相互作用に含まれるタンパク質も、ペプチド又は小分子阻害剤又は結合性相互作用のアゴニストのスクリーニングに用いることができる。また、レセプターPROは関連するリガンドの単離にも使用できる。スクリーニングアッセイは、天然PRO又はPROのレセプターの生物学的活性に似たリード化合物の発見のために設計される。このようなスクリーニングアッセイは、化学的ライブラリーの高スループットスクリーニングにも用いられ、小分子候補薬剤の同定に特に適したものとす。考慮される小分子は、合成有機又は無機化合物を含む。アッセイは、この分野で良く知られ特徴付けられているタンパク質－タンパク質結合アッセイ、生物学的スクリーニングアッセイ、免疫検定及び細胞ベースのアッセイを含む種々の型式で実施される。

10

20

#### 【0354】

また、PRO又はその任意の修飾型をコードする核酸は、トランスジェニック動物又は「ノックアウト」動物を産生するのに使用でき、これらは治療的に有用な試薬の開発やスクリーニングに有用である。トランスジェニック動物(例えばマウス又はラット)とは、出生前、例えば胚段階で、その動物又はその動物の祖先に導入された導入遺伝子を含む細胞を有する動物である。導入遺伝子とは、トランスジェニック動物が発生する細胞のゲノムに組み込まれたDNAである。一実施形態では、PROをコードするcDNAは、確立された技術によりPROをコードするゲノムDNAをクローン化するために使用することができ、ゲノム配列を、PROをコードするDNAを発現する細胞を有するトランスジェニック動物を産生するために使用することができる。トランスジェニック動物、特にマウス又はラット等の特定の動物を産生する方法は当該分野において常套的になっており、例えば米国特許第4,736,866号や第4,870,009号に記述されている。典型的には、特定の細胞を組織特異的エンハンサーでのPRO導入遺伝子の導入の標的にする。胚段階で動物の生殖系列に導入されたPROコード化導入遺伝子のコピーを含むトランスジェニック動物はPROをコードするDNAの増大した発現の影響を調べるために使用できる。このような動物は、例えばその過剰発現を伴う病理学的状態に対して保護をもたらすと思われる試薬のテスター動物として使用できる。本発明のこの態様においては、動物を試薬で治療し、導入遺伝子を有する未治療の動物に比べ病理学的状態の発症率が低ければ、病理学的状態に対する治療的処置の可能性が示される。

30

#### 【0355】

あるいは、PROの非ヒト相同体は、動物の胚性細胞に導入されたPROをコードする変更ゲノムDNAと、PROをコードする内在性遺伝子との間の相同的組換えによって、PROをコードする欠陥又は変更遺伝子を有するPRO「ノックアウト」動物を作成するために使用できる。例えば、PROをコードするcDNAは、確立された技術に従い、PROをコードするゲノムDNAのクローニングに使用できる。PROをコードするゲノムDNAの一部を欠失したり、組み込みを監視するために使用する選択可能なマーカーをコードする遺伝子等の他の遺伝子で置換することができる。典型的には、ベクターは無変化のフランキングDNA(5'と3'末端の両方)を数千ベース含む[例えば、相同的組換えベクターについてはThomas及びCapecchi, Cell, 51:503(1987)を参照のこと]。ベクターは胚性幹細胞に(例えばエレクトロポレーションによって)導入し、導入されたDNAが

40

50

内在性DNAと相同的に組換えられた細胞が選択される〔例えば、Li等, Cell, 69:915(1992)参照〕。選択された細胞は次に動物(例えばマウス又はラット)の胚盤胞内に注入されて集合キメラを形成する〔例えば、Bradley, Teratocarcinomas and Embryonic Stem Cells: A Practical Approach, E. J. Robertson, ed. (IRL, Oxford, 1987), pp. 113-152参照〕。その後、キメラ性胚を適切な偽妊娠の雌性乳母に移植し、期間において「ノックアウト」動物をつくり出す。胚細胞に相同的に組換えられたDNAを有する子孫は標準的な技術により同定され、それらを利用して動物の全細胞が相同的に組換えられたDNAを含む動物を繁殖させることができる。ノックアウト動物は、PROポリペプチドが不在であることによるある種の病理的状态及びその病理的状态の進行に対する防御能力によって特徴付けられる。

10

#### 【0356】

また、PROポリペプチドをコードする核酸は遺伝子治療にも使用できる。遺伝子治療用途においては、例えば欠陥遺伝子を置換するため、治療的有效量の遺伝子産物のインビボ合成を達成するために遺伝子が導入される。「遺伝子治療」とは、1回の処理により継続的効果が達成される従来の遺伝子治療と、治療的に有効なDNA又はmRNAの1回又は繰り返し投与を含む遺伝子治療薬の投与の両方を含む。アンチセンスRNA及びDNAは、ある種の遺伝子のインビボ発現を阻止する治療薬として用いることができる。短いアンチセンスオリゴヌクレオチドを、細胞膜による制限された取り込みに起因する低い細胞内濃度にもかかわらず、それが阻害剤として作用する細胞中に移入できることは既に示されている(Zamecnik等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 4143-4146 [1986])。オリゴヌクレオチドは、それらの負に荷電したリン酸ジエステル基を非荷電基で置換することによって取り込みを促進するように修飾してもよい。

20

#### 【0357】

生存可能な細胞に核酸を導入するための種々の技術が存在する。これらの技術は、核酸が培養細胞にインビトロで、あるいは意図する宿主の細胞においてインビボで移入されるかに応じて変わる。核酸を哺乳動物細胞にインビトロで移入するのに適した方法は、リポソーム、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、細胞融合、DEAE-デキストラン、リン酸カルシウム沈殿法などを含む。現在好ましいインビボ遺伝子移入技術は、ウイルス(典型的にはレトロウイルス)ベクターでの形質移入及びウイルス被覆タンパク質-リポソーム媒介形質移入である(Dzau等, Trends, in Biotechnology 11, 205-219)。幾つかの状況では、核酸供給源を、細胞表面膜タンパク質又は標的細胞に特異的な抗体、標的細胞上のレセプターに対するリガンド等の標的細胞を標的化する薬剤とともに提供するのが望ましい。リポソームを用いる場合、エンドサイトーシスを伴って細胞表面膜タンパク質に結合するタンパク質、例えば、特定の細胞型向性のカプシドタンパク質又はその断片、サイクルにおいて内部移行を受けるタンパク質に対する抗体、細胞内局在化を標的とし細胞内半減期を向上させるタンパク質が、標的化及び／又は取り込みの促進のために用いられる。レセプター媒介エンドサイトーシスは、例えば、Wu等, J. Biol. Chem. 262, 4429-2232 (1987); 及びWagner等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 3410-3414 (1990)によって記述されている。遺伝子作成及び遺伝子治療のプロトコールの概説については、Anderson等, Science 256, 808-813 (1992)を参照のこと。

30

40

#### 【0358】

ここに記載したPROポリペプチドは、タンパク質電気泳動目的の分子量マーカーとして用いてもよい。

ここに記載したPROポリペプチド又はその断片をコードする核酸分子は染色体同定に有用である。この点において、実際の配列に基づく染色体マーキング試薬は殆ど利用可能ではないため、新規な染色体マーカーの同定の必要性が存在している。本発明の各PRO核酸分子は染色体マーカーとして使用できる。

また本発明のPROポリペプチド及び核酸分子は組織タイピングに使用でき、本発明のPROポリペプチドは一方の組織で他方に比較して異なる発現をする。PRO核酸分子は、PCR、ノーザン分析、サザン分析及びウェスタン分析のプローブ生成のための用途が

50



見出されるであろう。

ここに記載したPROポリペプチドは治療薬として用いてもよい。本発明のPROポリペプチドは、製薬的に有用な組成物を調製するのに知られた方法に従って製剤され、それにより、このPRO生成物は製薬的に許容される担体媒体と混合される。治療用製剤は、凍結乾燥された製剤又は水性溶液の形態で、任意的な製薬上許容可能なキャリア、賦形剤又は安定剤と、所望の精製度を有する活性成分とを混合することにより(Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, A. Osol, Ed., [1980])、調製され保管される。許容される担体、賦形剤又は安定剤は、用いる投与量及び濃度ではレシピエントに対して無毒性であり、リン酸、クエン酸及び他の有機酸等の緩衝液；アスコルビン酸を含む抗酸化剤；低分子量(残基数10個未満)ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン又は免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性重合体；グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン又はリシン等のアミノ酸；グルコース、マンノース又はデキストリン等の単糖類、二糖類又は他の炭水化物、EDTA等のキレート剤、マンニトール又はソルビトール等の糖類、ナトリウム等の塩形成対イオン；及び／又はTWEEEN(商品名)、PLURONICS(商品名)又はポリエチレングリコール(PEG)等の非イオン性界面活性剤を含む。

インビボ投与に使用される製剤は滅菌されていなくてはならない。これは、凍結乾燥及び再構成の前又は後に、滅菌フィルター膜を通す濾過により容易に達成される。

ここで、本発明の製薬組成物は一般に、無菌のアクセスポートを具備する容器、例えば、皮下注射針で貫通可能なストッパーを持つ静脈内バッグ又はバイアル内に配される。

投与経路は周知の方法、例えば、静脈内、腹膜内、脳内、筋肉内、眼内、動脈内又は病巣内経路での注射又は注入、局所投与、又は徐放系による。

本発明の製薬組成物の用量及び望ましい薬物濃度は、意図する特定の用途に応じて変化する。適切な用量又は投与経路の決定は、通常の内科医の技量の範囲内である。動物実験は、ヒト治療のための有効量の決定についての信頼できるガイダンスを提供する。有効量の種間スケールリングは、Toxicokinetics and New Drug Development, Yacobi等, 編, Pergamon Press, New York 1989, pp. 42-96のMordenti, J. 及びchappell, W. 「The use of interspecies scaling in toxicokinetics」に記載された原理に従って実施できる。

#### 【0359】

PROポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストのインビボ投与が用いられる場合、正常な投与量は、投与経路に応じて、哺乳動物の体重当たり1日に約10ng/kgから100mg/kgまで、好ましくは約1µg/kg/日から10mg/kg/日である。特定の用量及び輸送方法の指針は文献に与えられている；例えば、米国特許第4,657,760号、第5,206,344号、又は第5,225,212号参照。異なる製剤が異なる治療用化合物及び異なる疾患に有効であること、例えば一つの器官又な組織を標的とする投与には他の器官又は組織とは異なる方式で輸送することは必要であることが予想される。

PROポリペプチドの投与を必要とする任意の疾患又は疾病の治療に適した放出特性を持つ製剤でPROポリペプチドの持続放出が望まれる場合、PROポリペプチドのマイクロカプセル化が考えられる。持続放出のための組換えタンパク質のマイクロカプセル化は、ヒト成長ホルモン(rhGH)、インターフェロン(rhIFN)、インターロイキン-2、及びMNRgp120で成功裏に実施されている。Johnson等, Nat. Med., 2: 795-799 (1996); Yasuda, Biomed. Ther., 27: 1221-1223 (1993); Hora等, Bio/Technology, 8: 755-758 (1990); Cleland, 「Design and Production of Single Immunization Vaccines Using Polyactide Polyglycolide Microsphere Systems」 Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach, Powell 及び Newman編, (Plenum Press: New York, 1995), p. 439-462; WO 97/03692, WO 96/40072, WO 96/07399; 及び米国特許第5,564,010号。

#### 【0360】

これらのタンパク質の持続放出製剤は、ポリ-乳酸-コグリコール酸(PLGA)ポリマーを用い、その生体適合性及び広範囲の生分解特性に基づいて開発された。PLGAの分解生成物である乳酸及びグリコール酸は、ヒト身体内で即座にクリアされる。さらに、こ

のポリマーの分解性は、分子量及び組成に依存して数ヶ月から数年まで調節できる。Lewis, 「Controlled release of bioactive agents from lactide/glycolide polymer」: M. Chasin及び R. Langer (編), Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems (Marcel Dekker: New York, 1990), pp. 1-41.

本発明は、PROポリペプチドに類似する（アゴニスト）又はPROポリペプチドの効果を阻害する（アンタゴニスト）ものを同定するための化合物のスクリーニング方法も包含する。アンタゴニスト候補薬のスクリーニングアッセイは、ここに同定した遺伝子にコードされるPROポリペプチドと結合又は複合体形成する化合物、又は他にコード化ポリペプチドその他の細胞性タンパク質との相互作用を阻害する化合物を同定するために設計される。このようなスクリーニングアッセイは、それを特に小分子候補薬の同定に適したものにする、化学的ライブラリの高スループットスクリーニングに適用可能なアッセイを含む。 10

このアッセイは、タンパク質-タンパク質結合アッセイ、生化学的スクリーニングアッセイ、イムノアッセイ、及び細胞ベースのアッセイで、この分野で知られたものを含む種々の方式で実施される。

アンタゴニストについての全てのアッセイは、それらが候補薬をここで同定された核酸にコードされるPROポリペプチドと、これら2つの成分が相互作用するのに十分な条件下及び時間で接触させることを必要とすることにおいて共通する。

結合アッセイにおいて、相互作用は結合であり、形成された複合体は単離されるか、又は反応混合物中で検出される。特別な実施態様では、ここに同定された遺伝子にコードされるPROポリペプチド又は候補薬が、共有又は非共有結合により固相、例えばマイクロタイタープレートに固定化される。非共有結合は、一般的に固体表面をポリペプチドの溶液で被覆し乾燥させることにより達成される。あるいは、固定化されるPROポリペプチドに特異的な固定化抗体、例えばモノクローナル抗体を、それを固体表面に固着させるために用いることができる。アッセイは、固定化成分、例えば固着成分を含む被覆表面に、検出可能な標識で標識されていてもよい非固定化成分を添加することにより実施される。反応が完了したとき、未反応成分を例えば洗浄により除去し、固体表面に固着した複合体を検出する。最初の非固定化成分が検出可能な標識を有している場合、表面に固定化された標識の検出は複合体形成が起こったことを示す。最初の非固定化成分が標識を持たない場合は、複合体形成は、例えば、固定化された複合体に特異的に結合する標識抗体によって 20 30 検出できる。

### 【0361】

候補化合物が相互作用するがここに同定した遺伝子にコードされる特定のPROポリペプチドに結合しない場合、そのポリペプチドとの相互作用は、タンパク質-タンパク質相互作用を検出するために良く知られた方法によってアッセイすることができる。そのようなアッセイは、架橋、同時免疫沈降、及び勾配又はクロマトグラフィカラムを通す同時精製などの伝統的な手法を含む。さらに、タンパク質-タンパク質相互作用は、Fields及び共同研究者等 [Fields及びSong, Nature(London) 340, 245-246 (1989); Chien等, Proc.Natl. Acad. Sci. USA 88, 9578-9582 (1991)] に記載された酵母菌ベースの遺伝子系を用いることにより、Chevray及びNathans [Proc.Natl. Acad. Sci. USA 89, 5789-5793 (1991)] 40 に開示されている酵母菌ベースの系を用いて監視することができる。酵母菌GAL4などの多くの転写活性化剤は、2つの物理的に別個のモジュラードメインからなり、一方はDNA結合ドメインとして作用し、他方は転写活性化ドメインとして機能する。以前の文献に記載された酵母菌発現系（一般に「2-ハイブリッド系」と呼ばれる）は、この特性の長所を利用して、2つのハイブリッドタンパク質を用い、一方では標的タンパク質がGAL4のDNA結合ドメインに融合し、他方では、候補となる活性化タンパク質が活性化ドメインに融合している。GAL1-lacZリポーター遺伝子のGAL4活性化プロモーターの制御下での発現は、タンパク質-タンパク質相互作用を介したGAL4活性の再構成に依存する。相互作用するポリペプチドを含むコロニーは、 $\beta$ -ガラクトシダーゼに対する色素生産性物質で検出される。2-ハイブリッド技術を用いた2つの特定なタンパ 50

ク質間のタンパク質-タンパク質相互作用を同定するための完全なキット (MATCHMAKER(商品名)) は、Clontechから商業的に入手可能である。この系は、特定のタンパク質相互作用に含まれるタンパク質ドメインのマッピング、並びにこの相互作用にとって重要なアミノ酸残基の特定にも拡張することができる。

### 【0362】

ここで同定されたPROポリペプチドをコードする遺伝子と細胞内又は細胞外成分との相互作用を阻害する化合物は、次のように試験できる：通常は反応混合物は、遺伝子産物と細胞外又は細胞内成分を、それら2つの生成物が相互作用及び結合する条件下及び時間で含むように調製される。候補化合物が結合を阻害する能力を試験するために、反応は試験化合物の不存在及び存在下で実施される。さらに、プラシーボを第3の反応混合物に添加してポジティブ対照を提供してもよい。混合物中に存在する試験化合物と細胞内又は細胞外成分との結合(複合体形成)は上記のように監視される。試験化合物を含有する反応混合物ではなく対照反応における複合体の形成は、試験化合物が試験化合物とその結合パートナーとの相互作用を阻害することを示す。

アンタゴニストを検定するために、PROポリペプチドを特定の活性についてスクリーニングする化合物とともに添加してよく、PROポリペプチド存在下での対象とする活性を阻害する化合物の能力が化合物がPROポリペプチドのアンタゴニストであることを示す。あるいは、アンタゴニストは、PROポリペプチド及び膜結合PROポリペプチドレセプター又は組換えレセプターを持つ潜在的アンタゴニストを、競合的阻害アッセイに適した条件下で結合させることにより検出してもよい。PROポリペプチドは、放射活性等で標識でき、レセプターに結合したPROポリペプチドの数を潜在的アンタゴニストの有効性を決定するのに使用できる。レセプターをコードする遺伝子は、当業者に知られた多くの方法、例えばリガンドパンニング及びFACSソートにより同定できる。Coligan等, Current Protocols in Immun., 1(2): Chapter 5 (1991)。好ましくは、発現クローニングが用いられ、ポリアデニル化RNAがPROポリペプチドに反応性の細胞から調製され、このRNAから生成されたcDNAライブラリがプールに分配され、COS細胞又はPROポリペプチド反応性でない他の細胞の形質移入に使用される。スライドガラスで成長させた形質移入細胞を標識したPROポリペプチドに暴露する。PROポリペプチドは、ヨウ素化又は部位特異的タンパク質キナーゼの認識部位の包含を含む種々の手段で標識できる。固定及びインキュベーションの後、スライドにオートラジオグラフィ分析を施す。ポジティブプールを同定し、相互作用サブプール化及び再スクリーニング工程を用いてサブプールを調製して再形質移入し、結果的に推定レセプターをコードする単一のクローンを生成する。

レセプター同定の代替的方法として、標識下PROポリペプチドをレセプター分子を発現する細胞膜又は抽出調製物に光親和性結合させることができる。架橋材料はPAGEに溶解させ、X線フィルムに暴露する。レセプターを含む標識複合体を励起し、ペプチド断片に分離し、タンパク質マイクロ配列決定を施すことができる。マイクロ配列決定から得たアミノ酸配列は、推定レセプターをコードする遺伝子を同定するcDNAライブラリをスクリーニングする分解性オリゴヌクレオチドプローブの組の設計に用いられる。

### 【0363】

アンタゴニストの他の検定では、レセプターを発現する哺乳動物細胞又は膜調製物を、候補化合物の存在下で標識PROポリペプチドとともにインキュベートする。次いで、この相互作用を促進又は阻止する化合物の能力を測定する。

潜在的なアンタゴニストのより特別な例は、免疫グロブリンとPROポリペプチドとの融合体に結合するオリゴヌクレオチド、特に、限られないが、ポリペプチド-及びモノクローナル抗体及び抗体断片、一本鎖抗体、抗-イディオタイプ抗体、及びこれらの抗体又は断片のキメラ又はヒト化形態、並びにヒト抗体及び抗体断片を含む抗体を含んでいる。あるいは、潜在的アンタゴニストは、密接に関連したタンパク質、例えば、レセプターを認識するが効果を与えず、従ってPROポリペプチドの作用を競合的に阻害するPROポリペプチドの変異形態であってもよい。

他の潜在的なPROポリペプチドアンタゴニストは、アンチセンス技術を用いて調製されたアンチセンスRNA又はDNA作成物であり、例えば、アンチセンスRNA又はDNAは、標的mRNAにハイブリッド形成してタンパク質翻訳を妨害することによりmRNAの翻訳を直接阻止するように作用する。アンチセンス技術は、トリプルヘリックス形成又はアンチセンスDNA又はRNAを通して遺伝子発現を制御するのに使用でき、それらの方法はともに、ポリペプチドヌクレオチドのDNA又はRNAへの結合に基づく。例えば、ここでの成熟PROポリペプチドをコードするポリペプチドヌクレオチド配列の5'コード化部分は、約10から40塩基対長のアンチセンスRNAオリゴヌクレオチドの設計に使用される。DNAオリゴヌクレオチドは、転写に含まれる遺伝子の領域に相補的であるように設計され（トリプルヘリックス—Lee等, Nucl. Acid Res., 6: 3073 (1979); Cooney等, Science, 241: 456 (1988); Dervan等, Science, 251: 1360 (1991)参照）、それによりPROポリペプチドの転写及び生成を防止する。アンチセンスRNAオリゴヌクレオチドはインビボでmRNAにハイブリッド形成してmRNA分子のPROポリペプチドへの翻訳を阻止する（アンチセンス—Okano, Neurochem., 56: 560 (1991); Oligodeoxynucleotides as Antisense Inhibitors of Gene Expression (SRS Press: Boca Raton, FL, 1988)）。上記のオリゴヌクレオチドは、細胞に輸送され、アンチセンスRNA又はDNAをインビボで発現させて、PROポリペプチドの生産を阻害することもできる。アンチセンスDNAが用いられる場合、翻訳開始部位、例えば標的遺伝子ヌクレオチド配列の-10から+10位置の間から誘導されるオリゴデオキシリボヌクレオチドが好ましい。

10

20

#### 【0364】

潜在的アンタゴニストは、PROポリペプチドの活性部位、レセプター結合部位、又は成長因子又は他の関連結合部位に結合し、それによりPROポリペプチドの正常な生物学的活性を阻止する小分子を含む。小分子の例は、これらに限られないが、小型ペプチド又はペプチド様分子、好ましくは可溶性ペプチド、及び合成非ペプチド有機又は無機化合物を含む。

リボザイムは、RNAの特異的切断を触媒できる酵素的RNA分子である。リボザイムは、相補的標的RNAへの配列特異的ハイブリッド形成、次いでヌクレオチド鎖切断的切断により作用する。潜在的RNA標的内の特異的リボザイム切断部位は、既知の技術で同定できる。更なる詳細は、例えば、Rossi, Current Protocols in Biology 4: 469-471 (1994)及びPCT公報、番号W0 97/33551 (1997年9月18日発行)を参照。

30

転写阻害に用いられるトリプルヘリックス形成における核酸分子は一本鎖でデオキシヌクレオチドからなる。これらのオリゴヌクレオチドの基本組成は、フーグスチン塩基対則を介するトリプルヘリックス形成を促進するように設計され、それは一般に二重鎖の一方の鎖上のプリン又はピリミジンのサイズ変更可能な伸展を必要とする。さらなる詳細は、例えば、PCT公報、番号W0 97/33551、上掲を参照。

これらの小分子は、上記で議論したスクリーニングアッセイの一又は複数の任意のものにより及び／又は当業者に良く知られた他の任意のスクリーニング技術により同定できる。

PRO189は、線虫のW01A6.1、ホスホジエステラーゼ、トランスポーター及び脂肪酸に結合するタンパク質での検定において、これらのタンパク質に対するPRO189の相対的活性を決定するのに使用できる。結果は適宜用いることができる。

40

#### 【0365】

##### F. 抗-PRO抗体

本発明は、さらに抗-PRO抗体を提供するものである。抗体の例としては、ポリクローナル、モノクローナル、ヒト化、二重特異性及びヘテロ抱合体抗体が含まれる。

##### 1. ポリクローナル抗体

抗-PRO抗体はポリクローナル抗体を含む。ポリクローナル抗体の調製方法は当業者に知られている。哺乳動物においてポリクローナル抗体は、例えば免疫化剤、及び所望するのであればアジュバントを、一又は複数回注射することで発生させることができる。典

50

型的には、免疫化剤及び／又はアジュバントを複数回皮下又は腹腔内注射により、哺乳動物に注射する。免疫化剤は、PROポリペプチド又はその融合タンパク質を含みうる。免疫化剤を免疫化された哺乳動物において免疫原性が知られているタンパク質に抱合させるのが有用である。このような免疫原タンパク質の例は、これらに限られないが、キーホールリンペットヘモシアニン、血清アルブミン、ウシサイログロブリン及び大豆トリプシンインヒビターが含まれる。使用され得るアジュバントの例には、フロイント完全アジュバント及びMPL-TDMアジュバント(モノホスホリル脂質A、合成トレハロースジコリノミコラート)が含まれる。免疫化プロトコールは、過度の実験なく当業者により選択されるであろう。

#### 【0366】

10

##### 2. モノクローナル抗体

あるいは、抗-PRO抗体はモノクローナル抗体であってもよい。モノクローナル抗体は、Kohler及びMilstein, Nature, 256:495 (1975)に記載されているようなハイブリドーマ法を使用することで調製することができる。ハイブリドーマ法では、マウス、ハムスター又は他の適切な宿主動物を典型的には免疫化剤により免疫化することで、免疫化剤に特異的に結合する抗体を生成するかあるいは生成可能なリンパ球を誘発する。また、リンパ球をインビトロで免疫化することもできる。

免疫化剤は、典型的には対象とするPROポリペプチド又はその融合タンパク質を含む。一般にヒト由来の細胞が望まれる場合には末梢血リンパ球(「PBL」)が使用され、あるいは非ヒト哺乳動物源が望まれている場合は、脾臓細胞又はリンパ節細胞が使用される。次いで、ポリエチレングリコール等の適当な融合剤を用いてリンパ球を不死化株化細胞と融合させ、ハイブリドーマ細胞を形成する[Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986) pp. 59-103]。不死化株化細胞は、通常は、形質転換した哺乳動物細胞、特に齧歯動物、ウシ、及びヒト由来の骨髓腫細胞である。通常、ラット又はマウスの骨髓腫株化細胞が使用される。ハイブリドーマ細胞は、好ましくは、未融合の不死化細胞の生存又は成長を阻害する一又は複数の物質を含有する適切な培地で培養される。例えば、親細胞が、酵素のヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT又はHPRT)を欠いていると、ハイブリドーマの培地は、典型的には、ヒポキサチン、アミノプチリン及びチミジンを含み(「HAT培地」)、この物質がHGPRT欠乏性細胞の増殖を阻止する。

20

30

#### 【0367】

好ましい不死化株化細胞は、効率的に融合し、選択された抗体生成細胞による安定した高レベルの抗体発現を支援し、HAT培地のような培地に対して感受性である。より好ましい不死化株化細胞はマウス骨髓腫株であり、これは例えばカリフォルニア州サンディエゴのSalk Institute Cell Distribution Centerやメリーランド州ロックビルのアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクションより入手可能である。ヒトモノクローナル抗体を生成するためのヒト骨髓腫及びマウス-ヒト異種骨髓腫株化細胞も開示されている[Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984)、Brodeur等, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, Marcel Dekker, Inc., New York, (1987) pp. 51-63]。

次いでハイブリドーマ細胞が培養される培養培地を、PROに対するモノクローナル抗体の存在について検定する。好ましくは、ハイブリドーマ細胞によって生成されたモノクローナル抗体の結合特異性は免疫沈降又はラジオイムノアッセイ(RIA)や酵素結合免疫測定法(ELISA)等のインビトロ結合検定法によって測定する。このような技術及びアッセイは、当該分野において公知である。モノクローナル抗体の結合親和性は、例えばMunson及びPollard, Anal. Biochem., 107:220 (1980)によるスキャッチャード分析法によって測定することができる。

40

#### 【0368】

所望のハイブリドーマ細胞が同定された後、クローンを制限希釈工程によりサブクローニングし、標準的な方法で成長させることができる[Goding, 上掲]。この目的のための適当な培地には、例えば、ダルベッコの改変イーグル培地及びRPMI-1640培地が

50

含まれる。あるいは、ハイブリドーマ細胞は哺乳動物においてインビボで腹水として成長させることもできる。

サブクローンによって分泌されたモノクローナル抗体は、例えばプロテインA-セファロース法、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー法、ゲル電気泳動法、透析法又はアフィニティークロマトグラフィー等の従来の免疫グロブリン精製方法によって培養培地又は腹水液から単離又は精製される。

また、モノクローナル抗体は、組換えDNA法、例えば米国特許第4,816,567号に記載された方法により作成することができる。本発明のモノクローナル抗体をコードするDNAは、常套的な方法を用いて(例えば、マウス抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合可能なオリゴヌクレオチドプローブを使用して)、容易に単離し配列決定することができる。本発明のハイブリドーマ細胞はそのようなDNAの好ましい供給源となる。ひとたび単離されたら、DNAは発現ベクター内に配することができ、これが宿主細胞、例えばサルCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞、あるいは免疫グロブリンタンパク質を生成等しない骨髓腫細胞内に形質移入され、組換え宿主細胞内でモノクローナル抗体の合成をすることができる。また、DNAは、例えば相同マウス配列に換えてヒト重鎖及び軽鎖定常ドメインのコード配列を置換することにより[米国特許第4,816,567号; Morrison等, 上掲]、又は免疫グロブリンコード配列に非免疫グロブリンポリペプチドのコード配列の一部又は全部を共有結合することにより修飾することができる。このような非免疫グロブリンポリペプチドは、本発明の抗体の定常ドメインに置換でき、あるいは本発明の抗体の1つの抗原結合部位の可変ドメインに置換でき、キメラ性二価抗体を生成する。

抗体は一価抗体であってもよい。一価抗体の調製方法は当該分野においてよく知られている。例えば、一つの方法は免疫グロブリン軽鎖と修飾重鎖の組換え発現を含む。重鎖は一般的に、重鎖の架橋を防止するようにFc領域の任意の点で切断される。あるいは、関連するシステイン残基を他のアミノ酸残基で置換するか欠失させて架橋を防止する。

一価抗体の調製にはインビトロ法がまた適している。抗体の消化による、その断片、特にFab断片の生成は、当該分野において知られている慣用的技術を使用して達成できる。

### 【0369】

#### 3. ヒト及びヒト化抗体

本発明の抗-PRO抗体は、さらにヒト化抗体又はヒト抗体を含む。非ヒト(例えばマウス)抗体のヒト化形とは、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖あるいはその断片(例えばFv、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>あるいは抗体の他の抗原結合サブ配列)であって、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含むものである。ヒト化抗体はレシピエントの相補性決定領域(CDR)の残基が、マウス、ラット又はウサギのような所望の特異性、親和性及び能力を有する非ヒト種(ドナー抗体)のCDRの残基によって置換されたヒト免疫グロブリン(レシピエント抗体)を含む。幾つかの例では、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク残基は、対応する非ヒト残基によって置換されている。また、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にも、移入されたCDRもしくはフレームワーク配列にも見出されない残基を含んでいてもよい。一般に、ヒト化抗体は、全てあるいはほとんど全てのCDR領域が非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、全てあるいはほとんど全てのFR領域がヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含む。ヒト化抗体は、最適には免疫グロブリン定常領域(Fc)、典型的にはヒトの免疫グロブリンの定常領域の少なくとも一部を含んでなる[Jones等, Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann等, Nature, 332:323-329 (1988); 及び Presta, Curr. Op Struct. Biol., 2:593-596 (1992)]。

### 【0370】

非ヒト抗体をヒト化する方法はこの分野でよく知られている。一般的に、ヒト化抗体には非ヒト由来の一又は複数のアミノ酸残基が導入される。これら非ヒトアミノ酸残基は、しばしば、典型的には「移入」可変ドメインから得られる「移入」残基と称される。ヒト

化は基本的に齧歯動物のCDR又はCDR配列でヒト抗体の該当する配列を置換することによりウィンター(winter)及び共同研究者 [Jones等, Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann等, Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen等, Science, 239:1534-1536 (1988)] の方法に従って、齧歯類CDR又はCDR配列をヒト抗体の対応する配列に置換することにより実施される。よって、このような「ヒト化」抗体は、無傷のヒト可変ドメインより実質的に少ない分が非ヒト種由来の対応する配列で置換されたキメラ抗体(米国特許第4,816,567号)である。実際には、ヒト化抗体は典型的には幾つかのCDR残基及び場合によっては幾つかのFR残基が齧歯類抗体の類似する部位からの残基によって置換されたヒト抗体である。

また、ヒト抗体は、ファージ表示ライブラリ [Hoogenboom及びWinter, J. Mol. Biol., 227:381 (1992); Marks等, J. Mol. Biol., 222:581 (1991)] を含むこの分野で知られた種々の方法を用いて作成することもできる。また、Cole等及びBoerner等の方法も、ヒトモノクローナル抗体の調製に利用することができる [Cole等, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss. p.77(1985)及びBoerner等, J. Immunol., 147(1):86-95(1991)]。同様に、ヒト抗体はヒト免疫グロブリン座位をトランスジェニック動物、例えば内在性免疫グロブリン遺伝子は部分的又は完全に不活性化されたマウスに導入することにより産生することができる。投与の際に、遺伝子再配列、組立、及び抗体レパートリーを含むあらゆる観点においてヒトに見られるものに非常に類似しているヒト抗体の生産が観察される。このアプローチは、例えば米国特許第5,545,807号; 同第5,545,806号; 同第5,569,825号; 同第5,625,126号; 同第5,633,425号; 同第5,661,016号、及び次の科学文献: Marks等, Bio/Technology 10, 779-783 (1992); Lonberg等, Nature 368 856-859 (1994); Morrison, Nature 368, 812-13 (1994); Fishwild等, Nature Biotechnology 14, 845-51 (1996); Neuberger, Nature Biotechnology 14, 826 (1996); Lonberg及びHuszar, Intern. Rev. Immunol. 13 65-93 (1995)に記載されている。

#### 【0371】

##### 4. 二重特異性抗体

二重特異性抗体は、少なくとも2つの異なる抗原に対して結合特異性を有するモノクローナル抗体、好ましくはヒトもしくはヒト化抗体である。本発明の場合において、結合特異性の一方はPROに対してであり、他方は任意の他の抗原、好ましくは細胞表面タンパク質又はレセプター又はレセプターサブユニットに対してである。

二重特異性抗体を作成する方法は当該技術分野において周知である。伝統的には、二重特異性抗体の組換え生産は、二つの重鎖が異なる特異性を持つ二つの免疫グロブリン重鎖／軽鎖対の同時発現に基づく [Milstein及びCuello, Nature, 305:537-539 (1983)]。免疫グロブリンの重鎖と軽鎖を無作為に取り揃えるため、これらハイブリドーマ(クアドローマ)は10種の異なる抗体分子の潜在的混合物を生成し、その内一種のみが正しい二重特異性構造を有する。正しい分子の精製は、アフィニティークロマトグラフィー工程によって通常達成される。同様の手順が1993年5月13日公開のW0 93/08829、及びTraunecker等, EMBO J., 10:3655-3656 (1991)に開示されている。

所望の結合特異性(抗体-抗原結合部位)を有する抗体可変ドメインを免疫グロブリン定常ドメイン配列に融合できる。融合は、好ましくは少なくともヒンジ部、CH2及びCH3領域の一部を含む免疫グロブリン重鎖定常ドメインとのものである。少なくとも一つの融合には軽鎖結合に必要な部位を含む第一の重鎖定常領域(CH1)が存在することが望ましい。免疫グロブリン重鎖融合をコードするDNA、及び望むのであれば免疫グロブリン軽鎖を、別々の発現ベクターに挿入し、適当な宿主生物に同時形質移入する。二重特異性抗体を作成するための更なる詳細については、例えばSuresh等, Methods in Enzymology, 121:210(1986)を参照されたい。

#### 【0372】

W0 96/27011に記載された他の方法によれば、一对の抗体分子間の界面を操作して組換え細胞培養から回収される異種二量体の割合を最大にすることができる。好適な界面は抗体定常ドメインのCH3領域の少なくとも一部を含む。この方法では、第1抗体分子の界

10

20

30

40

50

面からの一又は複数の小さいアミノ酸側鎖がより大きな側鎖(例えばチロシン又はトリプトファン)と置き換えられる。大きな側鎖と同じ又は類似のサイズの相補的「キャビティ」を、大きなアミノ酸側鎖を小さいもの(例えばアラニン又はスレオニン)と置き換えることにより第2の抗体分子の界面に作り出す。これにより、ホモダイマーのような不要の他の最終産物に対してヘテロダイマーの収量を増大させるメカニズムが提供される。

二重特異性抗体は、全長抗体又は抗体断片(例えば、 $F(a b')_2$  二重特異性抗体)として調製できる。抗体断片から二重特異性抗体を産生する技術もまた文献に記載されている。例えば、化学結合を使用して二重特異性抗体を調製することができる。Brennan等, *Science*, 229:81 (1985)は無傷の抗体をタンパク分解性に切断して $F(a b')_2$ 断片を産生する手順を記述している。これらの断片は、ジチオール錯体形成剤亜硫酸ナトリウムの存在下で還元して近接ジチオールを安定化させ、分子間ジスルフィド形成を防止する。産生された $F a b'$ 断片はついでチオニトロベンゾアート(TNB)誘導体に転換される。 $F a b'$ -TNB誘導体の一つをついでメルカプトエチルアミンでの還元により $F a b'$ -チオールに再転換し、他の $F a b'$ -TNB誘導体の等モル量と混合して二重特異性抗体を形成する。作られた二重特異性抗体は酵素の選択的固定化用の薬剤として使用することができる。

大腸菌から $F a b'$ フラグメントを直接回収でき、これは化学的に結合して二重特異性抗体を形成することができる。Shalaby等, *J. Exp. Med.*, 175:217-225 (1992)は完全にヒト化された二重特異性抗体 $F(a b')_2$ 分子の製造を記述している。各 $F a b'$ フラグメントは大腸菌から別個に分泌され、インビトロで定方向化学共役を受けて二重特異性抗体を形成する。このようにして形成された二重特異性抗体は、正常なヒトT細胞及び $E r b B 2$ レセプターを過剰発現する細胞に結合可能で、ヒト乳房腫瘍標的に対するヒト細胞障害性リンパ球の細胞溶解活性の誘因となる。

### 【0373】

組換え細胞培養から直接的に二重特異性抗体断片を作成し分離する様々な方法もまた記述されている。例えば、二重特異性抗体はロイシンジッパーを使用して生産されている。Kostelnyら, *J. Immunol.* 148(5):1547-1553 (1992)。 $F o s$ 及び $J u n$ タンパク質からのロイシンジッパーペプチドを遺伝子融合により二つの異なった抗体の $F a b'$ 部分に結合させる。抗体ホモダイマーをヒンジ領域で還元してモノマーを形成し、ついで再酸化して抗体ヘテロダイマーを形成する。この方法はまた抗体ホモダイマーの生産に対して使用することができる。Hollingerら, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)により記述された「ダイアボディ」技術は二重特異性抗体断片を作成する別のメカニズムを提供した。断片は、同一鎖上の2つのドメイン間の対形成を可能にするには十分に短いリンカーにより軽鎖可変ドメイン( $V_L$ )に重鎖可変ドメイン( $V_H$ )を結合してなる。従って、一つの断片の $V_H$ 及び $V_L$ ドメインは他の断片の相補的 $V_L$ 及び $V_H$ ドメインと強制的に対形成させられ、2つの抗原結合部位を形成する。単鎖 $F v(s F v)$ ダイマーの使用により二重特異性抗体断片を製造する他の方策もまた報告されている。Gruberら, *J. Immunol.* 152:5368 (1994)を参照されたい。

二価より多い抗体も考えられる。例えば、三重特異性抗体を調製することができる。Tuttら *J. Immunol.* 147:60(1991)。

例示的な二重特異性抗体は、ここに与えられたPROポリペプチドの2つの異なるエピトープに結合しうる。あるいは、抗-PROポリペプチドのアームは、特定のPROポリペプチド発現細胞に細胞防御メカニズムを集中させるように、T細胞レセプター分子(例えばCD2、CD3、CD28、又はB7)等の白血球上のトリガー分子又は $F c \gamma R I(C D 6 4)$ 、 $F c \gamma R I I(C D 3 2)$ 及び $F c \gamma R I I I(C D 1 6)$ 等の $I g G(F c \gamma R)$ に対する $F c$ レセプターに結合するアームと結合しうる。また、二重特異性抗体は特定のPROポリペプチドを発現する細胞に細胞毒性薬を局在化させるためにも使用されうる。これらの抗体はPRO結合アーム及び細胞毒性薬又は放射性キレート化剤、例えばEOTUBE、DPTA、DOTA、又はTETAと結合するアームを有する。興味の対象となる他の二重特異性抗体はPROポリペプチドに結合し、そしてさらに組織因子(TF)



に結合する。

#### 5. ヘテロ抱合体抗体

ヘテロ抱合体抗体もまた本発明の範囲に入る。ヘテロ抱合体抗体は、2つの共有結合した抗体からなる。このような抗体は、例えば、免疫系細胞を不要な細胞に対してターゲティングさせるため〔米国特許第4,676,980号〕及びH I V感染の治療のために〔W0 91/00360; W0 92/200373; EP 03089〕提案されている。この抗体は、架橋剤に関連したものを含む合成タンパク化学における既知の方法を使用して、インビトロで調製することができると考えられる。例えば、ジスルフィド交換反応を使用するか又はチオエーテル結合を形成することにより、免疫毒素を作成することができる。この目的に対して好適な試薬の例には、イミノチオレート及びメチル-4-メルカプトブチリミデート、及び例えば米国特許第4,676,980号に開示されているものが含まれる。

#### 【0374】

#### 6. エフェクター機能の加工

本発明の抗体をエフェクター機能について改変し、例えば癌治療における抗体の有効性を向上させるのが望ましい。例えば、システイン残基をF c領域に導入し、それにより、この領域に鎖間ジスルフィド結合を形成させるようにしてもよい。そのようにして生成された同種二量体抗体は、向上した内部移行能力及び／又は増加した補体媒介細胞殺傷及び抗体-依存性細胞性細胞毒性(A D C C)を有しうる。Caron等, J. Exp. Med. 176: 1191-1195 (1992)及びShopes, B. J. Immunol. 148: 2918-2922 (1992)参照。向上した抗腫瘍活性を持つ同種二量体抗体はまた、Wolff等, Cancer research 53: 2560-2565 (1993)に記載されたような異種二官能性架橋を用いても調製しうる。あるいは、抗体は、2つのF c領域を有するように加工して、それにより補体溶解及びA D C C能力を向上させることもできる。Stevenson等, Anti-Cancer Drug Design 3: 219-230 (1989)参照。

#### 【0375】

#### 7. 免疫複合体

本発明はまた、化学治療薬、毒素(例えば、細菌、真菌、植物又は動物由来の酵素活性毒素、又はその断片)などの細胞毒性薬、あるいは放射性同位体(即ち、放射性抱合)に抱合された抗体を含む免疫複合体にも関する。

このような免疫複合体の生成に有用な化学治療薬は上記した。用いることのできる酵素活性毒素及びその断片は、ジフテリアA鎖、ジフテリア毒素の非結合活性断片、(緑膿菌からの)外毒素A鎖、リシンA鎖、アブリンA鎖、モデクシン(modeccin)A鎖、アルファ-サルシン、アレウリテス・フォーディ(Aleurites fordii)タンパク質、ジアンチン(dianthin)タンパク質、フィトラカ・アメリカナ(Phytolaca americana)タンパク質(P A P I、P A P I I、及びP A P -S)、モモルディカ・チャランチア(momordica charantia)インヒビター、クルシン(curcin)、クロチン(crocin)、サパオナリア・オフィシナリス(sapaonaria officinalis)インヒビター、ゲロニン(gelonin)、ミトゲリン(mitogellin)、レストリクトシン(restrictocin)、フェノマイシン(phenomycin)、エノマイシン(enomycin)及びトリコテセン(tricothecene)を含む。様々な放射性ヌクレオチドが放射性抱合抗体の生成に利用可能である。例として、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{131}\text{In}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 及び $^{186}\text{Re}$ を含む。

#### 【0376】

抗体及び細胞毒性薬の複合体は、種々の二官能性タンパク質カップリング剤、例えば、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオール)プロピオネート(S P D P)、イミノチオラン(I T)、イミドエステルの二官能性誘導体(ジメチルアジピミデートH C L等)、活性エステル(ジスクシンイミジルスベレート等)、アルデヒド(グルタルアルデヒド等)、ビス-アジド化合物(ビス(p-アジドベンゾイル)ヘキサンジアミン等)、ビス-ジアゾニウム誘導体(ビス-(p-ジアゾニウムベンゾイル)-エチレンジアミン等)、ジイソシアネート(トリエン2, 6-ジイソシアネート等)、及びビス-活性フッ素化合物(1, 5-ジフルオロ-2, 4-ジニトロベンゼン等)を用いて作成できる。例えば、リシン免疫毒素は、Vitetta等, Science 238: 1098 (1987)に記載されたように調製することがで

きる。カーボン-14-標識1--イソチオシアナトベンジル-3-メチルジエチレントリアミン五酢酸(MX-DTPA)は、放射性ヌクレオチドの抗体への抱合のためのキレート剤の例である。W0 94/11026参照。

他の実施態様では、腫瘍の予備標的化で使用するために、抗体は「レセプター」(ストレプトアビジン等)に抱合されてもよく、抗体-レセプター複合体は患者に投与され、次いで清澄化剤を用いて未結合複合体を循環から除去し、次に細胞毒性薬(例えば、放射性ヌクレオチド等)に抱合された「リガンド」(アビジン等)を投与する。

#### 【0377】

##### 8. 免疫リポソーム

また、ここに開示する抗体は、免疫リポソームとして調製してもよい。抗体を含むリポソームは、Epstein等, Proc. Natl. acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985); Hwang等, Proc. natl. Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980); 及び米国特許第4,485,045号及び第4,544,545号に記載されたような、この分野で知られた方法で調製される。向上した循環時間を持つリポソームは、米国特許第5,013,556号に開示されている。

特に有用なリポソームは、ホスファチジルコリン、コレステロール及びPEG-誘導ホスファチジルエタノールアミン(PEG-PE)を含む脂質組成物での逆相蒸発法によって生成される。リポソームは、所定サイズのフィルターを通して押し出され、所望の径を有するリポソームが生成される。本発明の抗体のFab'断片は、Martin等, J. Biol. Chem. 257: 286-288 (1982)に記載されているように、ジスルフィド交換反応を介してリポソームに抱合され得る。化学治療薬(ドキソルビシン等)は、場合によってはリポソーム内に包含される。Gabizon等, J. National Cancer Inst. 81(19) 1484 (1989)参照。

#### 【0378】

##### 9. 抗体の製薬組成物

ここで同定されるPROポリペプチドに特異的に結合する抗体、並びに上記に開示したスクリーニングアッセイで同定された他の分子は、種々の疾患の治療のために、製薬組成物の形態で投与することができる。

PROポリペプチドが細胞内であり、全抗体が阻害剤として用いられる場合、内在化抗体が好ましい。しかし、リポフェクション又はリポソームも抗体、又は抗体断片を細胞に導入するのに使用できる。抗体断片が用いられる場合、標的タンパク質の結合ドメインに特異的に結合する最小阻害断片が好ましい。例えば、抗体の可変領域配列に基づいて、標的タンパク質配列に結合する能力を保持したペプチド分子が設計できる。このようなペプチドは、化学的に合成でき、又は組換えDNA技術によって生成できる。例えば、Marasco等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 7889-7893 (1993)参照。ここでの製剤は、治療すべき特定の徴候に必要な場合に1以上の活性化合物、好ましくは互いに悪影響を及ぼさない相補的活性を持つものも含んでよい。あるいは、又はそれに加えて、組成物は、細胞毒性薬、サイトカイン又は成長阻害剤を含んでもよい。これらの分子は、適切には、意図する目的に有効な量の組み合わせで存在する。

また、活性成分は、例えばコアセルベーション技術により又は界面重合により調製されたマイクロカプセル、例えば、各々ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン-マイクロカプセル及びポリ(メタクリル酸メチル)マイクロカプセル中、コロイド状薬物送達系(例えば、リポソーム、アルブミン小球、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル)中、又はマイクロエマルジョン中に包括されていてもよい。これらの技術は、Remington's Pharmaceutical Science, 上掲に開示されている。

インビボ投与に使用される製剤は無菌でなければならない。これは、滅菌濾過膜を通した濾過により容易に達成される。

徐放性製剤を調製してもよい。徐放性製剤の好適な例は、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスを含み、このマトリクスは成形された物品、例えばフィルム、又はマイクロカプセルの形状である。徐放性マトリクスの例は、ポリエステルヒドロゲル(例えば、ポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート)又はポリ(ビニルアルコール))、ポリアクチド(米国特許第3,773,919号)、L-グルタミン酸及びγ-エチル-L-グルタ

メート、非分解性エチレン-酢酸ビニル、LUPRON DEPOT(商品名)(乳酸-グリコール酸コポリマーと酢酸リュープロリドの注射可能な小球)などの分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、ポリ-(D)-3-ヒドロキシブチル酸を含む。エチレン-酢酸ビニル及び乳酸-グリコール酸などのポリマーは分子を100日に渡って放出することができるが、ある種のヒドロゲルはより短時間でタンパク質を放出してしまう。カプセル化された抗体が身体内に長時間残ると、それらは37℃の水分に露出されることにより変性又は凝集し、その結果、生物学的活性の低下及び起こりうる免疫原性の変化をもたらす。合理的な方法は、含まれる機構に依存する安定化について工夫することができる。例えば、凝集機構がチオージスルフィド交換を通じた分子間S-S結合形成であると発見された場合、安定化はスルフヒドリル残基の修飾、酸性溶液からの凍結乾燥、水分含有量の制御、適切な添加剤の付加、及び特異的ポリマーマトリクス組成物の開発によって達成されうる。

10

#### 【0379】

#### G. 抗-P R O抗体の用途

本発明の抗-P R O抗体は様々な有用性を有している。例えば、抗-P R O抗体は、P R Oの診断アッセイ、例えばその特定細胞、組織、又は血清での発現の検出に用いられる。競合的結合アッセイ、直接又は間接サンドウィッチアッセイ及び不均一又は均一相で行われる免疫沈降アッセイ[Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, CRC Press, Inc. (1987) pp. 147-158]等のこの分野で知られた種々の診断アッセイ技術が使用される。診断アッセイで用いられる抗体は、検出可能な部位で標識される。検出可能な部位は、直接又は間接に、検出可能なシグナルを発生しなければならない。例えば、検出可能な部位は、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 又は $^{125}\text{I}$ 等の放射性同位体、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン又はルシフェリン等の蛍光又は化学発光化合物、あるいはアルカリホスファターゼ、ベータ-ガラクトシダーゼ又はセイヨウワサビペルオキシダーゼ等の酵素であってよい。抗体に検出可能な部位を結合させるためにこの分野で知られた任意の方法が用いられ、それにはHunter等 Nature, 144:945 (1962); David等, Biochemistry, 13: 1014 (1974); Pain等, J. Immunol. Meth., 40:219 (1981);及びNygren, J. Histochem. and Cytochem., 30:407 (1982)に記載された方法が含まれる。

20

また、抗-P R O抗体は組換え細胞培養又は天然供給源からのP R Oのアフィニティー精製にも有用である。この方法においては、P R Oに対する抗体を、当該分野でよく知られている方法を使用して、セファデックス樹脂や濾紙のような適当な支持体に固定化する。次に、固定化された抗体を、精製するP R Oを含む試料と接触させた後、固定化された抗体に結合したP R O以外の試料中の物質を実質的に全て除去する適当な溶媒で支持体を洗浄する。最後に、P R Oを抗体から脱離させる他の適当な溶媒で支持体を洗浄する。

30

以下の実施例は例示するためにのみ提供されるものであって、本発明の範囲を決して限定することを意図するものではない。

本明細書で引用した全ての特許及び参考文献の全体を、出典明示によりここに取り込む。

#### 【実施例】

#### 【0380】

実施例で言及されている全ての市販試薬は、特に示さない限りは製造者の使用説明に従い使用した。A T C C登録番号により以下の実施例及び明細書全体を通して特定されている細胞の供給源はアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション、マナッサス、VAである。

40

実施例1：新規なポリペプチド及びそれをコードするc D N Aを同定するための細胞外ドメイン相同性スクリーニング

Swiss-Prot公的データベースからの約950の公知の分泌タンパク質からの細胞外ドメイン(E C D)配列(必要ならば、分泌シグナル配列を含む)を、E S Tデータベースの検索に使用した。E S Tデータベースは、公的データベース(例えば、Dayhoff、GenBank)及び独自に開発したデータベース(例えば、LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA)を含む。検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST-2(Altsch

50

ul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて、E C Dタンパク質配列のE S T配列の6フレーム翻訳との比較として実施した。公知のタンパク質をコードせず、B l a s tスコア70 (90の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, WA) で集団化してコンセンサスD N A配列に構築した。

この細胞外ドメイン相同性スクリーニングを用いて、phrapを用いて他の同定されたE S T配列に対してコンセンサスD N A配列を構築した。さらに、得られたコンセンサスD N A配列を、しばしば(全てではない) BLAST又はBLAST-2及びphrapの繰り返しサイクルを用いて伸長し、コンセンサス配列を上で議論したE S T配列の供給源を用いて可能な限り伸長させた。

上記のように得られたコンセンサス配列に基づいて、次いでオリゴヌクレオチドを合成し、P C Rにより対象とする配列を含むc D N Aライブラリを同定するため、及びP R Oポリペプチドの全長コード化配列のクローンを単離するプローブとして用いるために使用した。正方向及び逆方向P C Rプライマーは一般的に20から30ヌクレオチドの範囲であり、しばしば約100-1000bp長のP C R産物を与えるために設計される。プローブ配列は、典型的に40-55bp長である。或る場合には、コンセンサス配列が約1-1.5kbより大きいときに付加的なオリゴヌクレオチドが合成される。全長クローンについて幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのD N Aを、Ausubel等, Current Protocols in Molecular Biology, のように、P C Rプライマー対でのP C Rによりスクリーニングした。ポジティブライブラリを、次いで、プローブオリゴヌクレオチド及びプライマー対の一方を用いて対象とする遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。

c D N Aクローンの単離に用いたc D N Aライブラリは、Invitrogen, San Diego, CAからのもの等の市販試薬を用いて標準的な方法によって作成した。c D N Aは、N o t I部位を含むオリゴd Tでプライムし、平滑末端でS a l Iヘミキナーゼアダプターに結合させ、N o t Iで切断し、ゲル電気泳動でおよそのサイズ分類し、そして適切なクローニングベクター(p R K B又はp R K 5 D等; p R K 5 BはS f i I部位を含まないp R K Dの前駆体である; Holmes等, Science, 253: 1278-1280 (1991)参照)に、独特のX h o I及びN o t I部位において、所定の方角でクローニングした。

### 【0381】

実施例2: アミラーゼスクリーニングによるc D N Aクローンの単離

#### 1. オリゴd Tプライムc D N Aライブラリの調製

m R N Aを対象とするヒト組織からInvitrogen, San Diego, CAからの試薬及びプロトコールを用いて単離した(Fast Track 2)。このR N Aを、Life Technologies, Gaithersburg, MD (Super Script Plasmid System)からの試薬及びプロトコールを用いるベクターp R K 5 Dにおけるオリゴd Tプライムしたc D N Aの生成に使用した。この方法において、二本鎖c D N Aは1000bpを越えるサイズ分類し、S a l I/N o t I結合c D N AをX h o I/N o t I切断ベクターにクローニングした。p R K 5 Dを、s p 6転写開始部位、それに続くS f i I制限酵素部位、さらにX h i I/N o t I c D N Aクローニング部位を持つベクターにクローニングした。

#### 2. ランダムプライムc D N Aライブラリの調製

一次c D N Aクローンの5'末端を好ましく表現するために二次c D N Aライブラリを作成した。S p 6 R N Aを(上記の)一次ライブラリから生成し、このR N Aを、ベクターp S S T-AMY. 0におけるLife Technologies (上で参照したSuper Script Plasmid System)からの試薬及びプロトコールを用いたランダムプライムしたc D N Aライブラリの生成に使用した。この方法において、二本鎖c D N Aを500-1000bpにサイズ分類し、平滑末端でN o t Iアダプターに結合させ、S f i I部位で切断し、そしてS f i I/N o t I切断ベクターにクローニングした。p S S T-AMY. 0は、c D N Aクローニング部位の前に酵母アルコールデヒドロゲナーゼプロモータ、及びクローニング部位の後にマウスアミラーゼ配列(分泌シグナルを持たない成熟配列)に次いでアルコール

10

20

30

40

50

デヒドロゲナーゼ転写終結区を有するクローニングベクターである。即ち、アミラーゼ配列でフレームに融合するこのベクターにクローニングされたcDNAは、適当に形質移入された酵母コロニーからのアミラーゼの分泌を導くであろう。

### 【0382】

#### 3. 形質転換及び検出

上記2パラグラフに記載したライブラリからのDNAを氷上で冷却し、それにエレクトロコンピテントDH10B細菌(Life Technoligies、20ml)を添加した。細菌及びベクターの混合物は、次いで製造者に推奨されているように電気穿孔した。次いで、SOC培地(Life Technplogies、1ml)を添加し、この混合物を37℃で30分間インキュベートした。形質転換体は、次いでアンピシリンを含む20標準150mmLBプレートに蒔き、16時間インキュベートした(37℃)。ポジティブコロニーをプレートから廃棄し、細菌ペレットから標準的な方法、例えばCsCl-勾配を用いてDNAを単離した。精製DNAは、次いで以下の酵母プロトコールにのせた。

酵母方法は3つの範疇に分けられる：(1)酵母のプラスミド/cDNA結合ベクターでの形質転換；(2)アミラーゼを分泌する酵母クローンの検出及び単離；及び(3)酵母コロニーから直接的な挿入物のPCR増幅及び配列決定及びさらなる分析のためのDNAの精製。

用いた酵母菌株はHD56-5A(ATCC-90785)であった。この株は以下の遺伝子型：MATアルファ、ura3-52、leu2-3、leu2-112、his3-11、his3-15、MAL<sup>+</sup>、SUC<sup>+</sup>、GAL<sup>+</sup>を有する。好ましくは、不完全な翻訳後経路を持つ酵母変異体を用いることができるが、。このような変異体は、sec71、sec72、sec62に転位不全対立遺伝子を持つが、切断されたsec71が最も好ましい。あるいは、これらの遺伝子の正常な操作を阻害するアンタゴニスト(アンチセンスヌクレオチド及び/又はリガンドを含む)、この翻訳後経路に含まれる他のタンパク質(例えば、SEC61p、SEC72p、SEC62p、SEC63p、TDJ1p、SSA1p-4p)又はこれらのタンパク質の複合体形成も、アミラーゼ発現酵母と組み合わせて好ましく用いられる。

形質転換は、Gietz等、Nucl. Acid. Res., 20: 1425 (1992)に概略が記されたプロトコールに基づいて実施された。形質転換細胞は、次いで寒天からYEPD複合培地ブロス(100ml)に播種し、30℃で終夜成長させた。YEPDブ罗斯は、Kaiser等、Methods in Yeast Genetics, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY, p. 207 (1994)に記載されているように調製した。終夜培地は、次いで新鮮なYEPDブロス(500ml)中におよそ $2 \times 10^6$ 細胞/ml(約OD<sub>600</sub> = 0.1)に希釈し、 $1 \times 10^7$ 細胞/ml(約OD<sub>600</sub> = 0.4-0.5)まで再成長させた。

次いで細胞を収穫し、5,000rpmで5分間のSorval GS3ローターのGS3ローターボトルに移し、上清を捨て、次いで無菌水に再懸濁することにより形質転換のために調製し、そして50mlのファルコン管内で、Beckman GS-6KR遠心機において3,500rpmで再度遠心分離した。上清を捨て、細胞をLiAc/TE(10ml, 10mMのトリス-HCl, 1mMのEDTA pH7.5, 100mMのLi<sub>2</sub>OOCCH<sub>3</sub>)で続けて洗浄し、LiAc/TE(2.5ml)中に再懸濁させた。

形質転換は、マイクロチューブ内で、調製した細胞(100μl)を新鮮な変性一本鎖サケ精子DNA(Lofstrand Labs, Gaitherburg, MD)及び形質転換DNA(1μg vol. < 10μl)と混合することにより起こした。混合物はボルテックスにより簡単に混合し、次いで40%PEG/TE(600μl, 40%のポリエチレングリコール-4000, 10mMのトリス-HCl, 1mMのEDTA, 100mMのLiOOCCH<sub>3</sub>, pH 7.5)を添加した。この混合物を緩く攪拌し、30℃で攪拌しながら30分間インキュベートした。次いで細胞に42℃で15分間熱衝撃を与え、反応容器をマイクロチューブ内で12,000rpmで5-10秒間遠心分離し、デカント及びTE(500μl, 10mMのトリス-HCl, 1mMのEDTA pH 7.5)への再懸濁に次いで遠心分離した。次いで、細胞をTE(1ml)中に希釈し、アリコート(200μl)を150mm成長プレート(VWR)に予め調製した選択培地に拡げた。

10

20

30

40

50

あるいは、複数の少量反応ではなく、形質転換を1回の大規模反応で実施したが、試薬の量はしかるべくスケールアップした。

用いた選択培地は、Kaiser等, *Methods in Yeast Genetics*, Cold Spring Harbor press, Cold Spring Harbor, NY, p. 208-210 (1994)に記載されているように調製したウラシルを欠く合成完全デキストロス寒天 (S C D - U r a) であった。形質転換体は30℃で2-3日成長させた。

アミラーゼを分泌するコロニーの検出は、選択成長培地における赤色デンプンの包含により実施した。Biely等, *Anal. Biochem.*, 172: 176-179 (1988)に記載された方法に従って、デンプンを赤色染料 (反応性 Red-120, Sigma) に結合させた。結合したデンプンを S C D - U r a 寒天プレートに最終濃度0.15% (w/v) で導入し、リン酸カリウムで pH 7.0 に緩衝した (最終濃度50-100mM)。

ポジティブコロニーを拾って新鮮な選択培地 (150mmプレート) に画線し、良好に単離され同定可能な単一コロニーを得た。アミラーゼ分泌についてポジティブな良好に単離されたコロニーは、緩衝 S C D - U r a 寒天への赤色団分の直接導入により検出した。ポジティブコロニーは、デンプンを分解して、ポジティブコロニーの周囲に直接目視できる量を形成する能力により決定した。

#### 【0383】

##### 4. PCR増幅によるDNAの単離

ポジティブコロニーが単離された場合、その一部を楊枝で拾い、96ウェルプレートにおいて無菌水 (30μl) に希釈した。この時点で、ポジティブコロニーは凍結して次の分析のために保存するか、即座に増幅するかのいずれかである。細胞のアリコート (5μl) を、0.5μlのKlentaq (Clontech, Palo Alto, CA) ; 4.0μlの10mM dNTP (Perkin Elmer-Cetus) ; 2.5μlのKentaqバッファー (Clontech) ; 0.25μlの正方向オリゴ1 ; 0.25μlの逆方向オリゴ2 ; 12.5μlの蒸留水を含有する25μl容量におけるPCR反応のテンプレートとして使用した。正方向オリゴヌクレオチド1の配列は：

5' - TGTAACACGACGGCCAGTTAAATAGACCTGCAATTATTAATCT -3'

(配列番号：3) であった。

逆方向オリゴヌクレオチド2の配列は：

5' - CAGGAAACAGCTATGACCACCTGCACACCTGCAAATCCATT-3'

(配列番号：4) であった。

次いで、PCRは以下の通り実施した：

- |             |      |          |
|-------------|------|----------|
| a.          | 変性   | 92℃、5分間  |
| b. 次の3サイクル  | 変性   | 92℃、30秒間 |
|             | アニール | 59℃、30秒間 |
|             | 伸長   | 72℃、60秒間 |
| c. 次の3サイクル  | 変性   | 92℃、30秒間 |
|             | アニール | 57℃、30秒間 |
|             | 伸長   | 72℃、60秒間 |
| d. 次の25サイクル | 変性   | 92℃、30秒間 |
|             | アニール | 55℃、30秒間 |
|             | 伸長   | 72℃、60秒間 |
| e.          | 保持   | 4℃       |

下線を施した領域は、各々ADHプロモーター領域及びアミラーゼ領域にアニーリングされ、挿入物が存在しない場合はベクターpSST-AMY. 0からの307bp領域を増幅する。典型的には、これらのオリゴヌクレオチドの5'末端の最初の18ヌクレオチドは、配列プライマーのアニーリング部位を含んでいた。即ち、空のベクターからのPCR反応の全生成物は343bpであった。しかしながら、シグナル配列融合cDNAは、かなり長いヌクレオチド配列をもたらした。

PCRに続いて、反応のアリコート (5μl) を、上掲のSambrook等に記載されたように1%アガロースゲル中でトリス-ボレーと-EDTA (TBE) 緩衝系を用いたアガロースス

ゲル電気泳動により試験した。400bpより大きな単一で強いPCR産物をもたらすクローンを、96 Qiaquick PCR 清浄化カラム (Quagen Inc., Charsworth, CA) での精製の後にDNA配列によりさらに分析した。

#### 【0384】

実施例3：シグナルアルゴリズム分析を用いたcDNAクローンの単離

種々のポリペプチド-コード化核酸配列は、ジェネンテック、インク (South San Francisco, CA) によって開発された独自の配列発見アルゴリズムを、公的 (例えば、GenBank) 及び／又は個人的 (LIFESEQ(登録商標), Incyte Pharmaceuticals, Inc., Palo Alto, CA) データベースからのESTs並びに集団化及び組み立てられたEST断片に適用することにより同定した。シグナル配列アルゴリズムは、考慮している配列又は配列断片の5'-末端の第1の、場合によっては第2のメチオニンコドン (ATG) を取り囲むDNAヌクレオチドの文字に基づく分泌シグナルスコアを計算する。第1のATGに続くヌクレオチドは、停止コドンを持たない少なくとも35の不明瞭でないアミノ酸をコードしなければならない。第1のATGが必要なアミノ酸を有する場合、第2のものは試験しない。何れも要件を満たさない場合、候補配列にスコアをつけなかった。EST配列が真正のシグナル配列を含むか否かを決定するために、ATGコドンを取り囲むDNA及び対応するアミノ酸配列を、分泌シグナルに関連することが知られた7つのセンサー (評価パラメータ) の組を用いてスコアをつけた。このアルゴリズムの使用により、多くのポリペプチド-コード化核酸配列の同定がなされた。

#### 【0385】

実施例4：ヒトPRO281をコードするcDNAクローンの単離

PRO281をコードするcDNAクローンを得るために、Klein等, Proc.Natl.Acad.Sci., 93:7108-7113 (1996)に記載された方法に以下の修正を加えて用いた。酵母形質転換は、多重形質転換された酵母細胞の数を減少させるために制限された量の形質転換DNAで実施した。上掲のKlein等に記載されたような酵母からのプラスミドの単離に続く大腸菌の形質転換ではなく、PCR分析を単一の酵母菌コロニーに実施した。用いたPCRプライマーは、挿入物及びインベルターゼ遺伝子の小部分を増幅 (挿入物がインベルターゼを持つ枠内であることを決定) するため、そして全配列プライマー部位を付加するために二連とした。

インベルターゼライブラリを酵母に形質転換し、スクロースプレート上でポジティブを選択した。ポジティブクローンを再試験し、PCR産物を配列決定した。一つのクローン、PRO281が単一のシグナルペプチドコード化配列を含むと同定した。PRO281のヌクレオチド配列を用いてオリゴヌクレオチドプライマー及びプローブを設計した。ヒト臍静脈上皮組織からのcDNAの全長プラスミドライブラリを滴定し、約100,000cfuを96-ウェルの丸底プレートに、500cfu/プールの192プール中で蒔いた。プレートを密閉し、プールを振盪 (200rpm) させながら37℃で終夜成長させた。アガロースゲル電気泳動を実施し、ポジティブウェルを予測されるサイズのバンドを可視化することにより同定した。個々のポジティブクローンは、コロニーリフトに続く<sup>32</sup>P-標識オリゴヌクレオチドとのハイブリッド形成により得た。これらのクローンを、PCR、制限消化、及びサザンブロット分析で特徴付けした。

全長クローンは、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置80-82に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1115-1117に停止シグナルを持つと同定された (図1; 配列番号: 1)。予測されるポリペプチド前駆体は345アミノ酸長であり、約37,205の計算された分子量及び約10.15の見積もられたpIを有する。図2 (配列番号: 2) に示した全長PRO281の分析は、以下のものの存在を明らかにした: アミノ酸約1~アミノ酸約14のシグナルペプチド、アミノ酸位置約83~アミノ酸位置約105、アミノ酸位置約126~アミノ酸位置約146、アミノ酸位置約158~アミノ酸位置約177、アミノ酸位置約197~アミノ酸位置約216、アミノ酸位置約218~アミノ酸位置約238、アミノ酸位置約245~アミノ酸位置約265、及びアミノ酸位置約271~アミノ酸位置約290の多重膜貫通ドメ

10

20

30

40

50

イン、及びアミノ酸約115～アミノ酸約155のG-タンパク質結合レセプタータンパク質に相同性を持つアミノ酸配列ブロック。クローンUNQ224 (DNA16422-1209) は1998年6月2日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209929が付与されている。

図2 (配列番号: 2) に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース (バージョン35.45 SwissProt 35) の分析により、PRO281アミノ酸配列と以下のDayhoff配列、H64634, AF033095\_1, B64815, YBHL\_EC0LI, EMEQUTR\_1, AF064763\_3, S53708, A69253, AF035413\_12及びS63281との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0386】

実施例5: ヒトPRO276をコードするcDNAクローンの単離

PRO276をコードするcDNAクローンを得るために、Klein等, PNAS, 93: 7108-7113 (1996)に記載された方法に以下の修正を加えて用いた。酵母形質転換は、多重形質転換された酵母細胞の数を減少させるために制限された量の形質転換DNAで実施した。上掲のKlein等に記載されたような酵母からのプラスミドの単離に続く大腸菌の形質転換ではなく、PCR分析を単一の酵母菌コロニーに実施した。用いたPCRプライマーは、挿入物及びインベルターゼ遺伝子の小部分を増幅 (挿入物がインベルターゼを持つ枠内であることを決定) するため、そして全配列プライマー部位を付加するために二連とした。

インベルターゼライブラリを酵母に形質転換し、スクロースプレート上でポジティブを選択した。ポジティブクローンを再試験し、PCR産物を配列決定した。一つのクローン、PRO276が単一のシグナルペプチドコード化配列を含むと同定した。PRO276のヌクレオチド配列を用いてオリゴヌクレオチドプライマー及びプローブを設計した。ヒト臍静脈上皮組織からのcDNAの全長プラスミドライブラリを滴定し、約100,000cfuを96-ウェルの丸底プレートに、500cfu/プールの192プール中で蒔いた。プレートを密閉し、プールを振盪 (200rpm) させながら37℃で終夜成長させた。アガロースゲル電気泳動を実施し、ポジティブウェルを予測されるサイズのバンドを可視化することにより同定した。個々のポジティブクローンは、コロニーリフトに続く<sup>32</sup>P-標識オリゴヌクレオチドとのハイブリッド形成により得た。これらのクローンを、PCR、制限消化、及びサザンブロット分析で特徴付けした。

全長クローンは、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置180-182に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置933-935に停止シグナルを持つと同定された (図3; 配列番号: 5)。予測されるポリペプチド前駆体は251アミノ酸長であり、約28,801の計算された分子量及び約9.58の見積もられたpIを有する。膜貫通ドメインは、およそ図4 (配列番号: 6) に示したアミノ酸98～116及び152～172にある。クローンDNA16435-1208 (UNQ243) はATCCに寄託され、ATCC寄託番号209930が付与されている。

図4 (配列番号: 6) に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース (バージョン35.45 SwissProt 35) の分析により、PRO276アミノ酸配列と以下のDayhoff配列、CEG25D7\_2, ATT805\_2, S69696, GRHR\_RAT, NPCBAABCD\_3, AB013149\_1, P\_R85942及びAP000006\_5との間の或る程度の配列同一性が明らかになった。

#### 【0387】

実施例6: ヒトPRO189をコードするcDNAクローンの単離

上記実施例2に記載したように、ヒト網膜組織ライブラリからここでDNA14187と命名されるクローンを単離した。DNA14187配列を図7 (配列番号: 9) に示す。図7 (配列番号: 9) に示したDNA14187配列に基づいて、1) PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2) PRO189の全長コード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。正方向及び逆方向PCRプライマーは一般的に20から30ヌクレオチドの範囲であり、しばしば約100-1000bp長のPCR産物を与えるために設計される。

10

20

30

40

50



プローブ配列は、典型的に40-55bp長である。全長クローンについて幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを、Ausubel等、Current Protocols in Molecular Biology, のように、PCRプライマー対でのPCR増幅によりスクリーニングした。ポジティブライブラリを、次いで、プローブオリゴヌクレオチド及びプライマー対の一方を用いて対象とする遺伝子をコードするクローンの単離するのに使用した。

PCRプライマーの対（正及び逆）を合成した：

正方向PCRプライマー 5'-TTGACCTATACAGAGATTCATC-3'（配列番号：10）

逆方向PCRプライマー 5'-CTAAGAACTTCCTCAGGATTTT-3'（配列番号：11）

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つDNA14187配列から作成した。 10

ハイブリッド形成プローブ

5'-ATGAAGATCAATTTCAAGAAGCATGCACTTCTCCTCTTGC-3'（配列番号：12）

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO189遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。

cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト網膜組織（LIB94）から単離した。cDNAクローンを単離するのに用いたcDNAライブラリは、Invitrogen, San Diego, Caからのもの等の市販試薬を用いて標準的な方法により作成した。cDNAをNot I 20  
部位を含むオリゴdTでプライムし、平滑末端でSal Iヘミキナーゼアダプターに結合させ、Not Iで切断し、ゲル電気泳動でおよそのサイズ分類し、所定の方向で適当なクローニングベクター（pRKB又はpRKD等；pRK5BはSfi I部位を含まないpRK5Dの前駆体である；Holmes等、Science, 253: 1278-1280 (1991)参照）に、独特のXol 及びNot I 部位でクローニングした。

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO189の全長DNA配列及びPRO189の誘導タンパク質配列を与えた。

DNA21624-1391の全核酸配列を図5（配列番号：7）に示す。クローンDNA21624-1391は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置200-202に見かけの翻訳開始部位そしてヌクレオチド位置1301-1303の停止コドンで終端する（図5）。予測されるポリペプチド前駆体は367アミノ酸長である（図6）。図6に示した全長PRO189タンパク質は約41, 871ダルトンの見積もられた分子量及び約5.06のpIを有する。クローンDNA21624-1391はATCCに寄託されている。配列について、寄託されたクローンは正しい配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づくと理解される。 30

配列番号：8のアミノ酸配列の分析により、推定N-グリコシル化部位は約アミノ酸224-227、246-249及び285-288である。サイトソル脂肪酸結合タンパク質は配列番号：8のアミノ酸78-107である。対応するヌクレオチドは、ここに提供される配列が与えられれば日常的に決定できる。

Dayhoffデータベースにおいて各々CEW01A6\_10及びCELF35D11\_11と称される線虫 40  
タンパク質、W01A6.1およびF35D11.11に対して或る程度の配列同一性が見られた。また、Dayhoffデータベースで各々P\_R05766及びAF01412\_1と称されるマラリア及びレスチンの抗原に対しても或る程度の配列同一性が見られた。また、Dayhoffデータベースで各々AF041382\_1及びS07537と称される微小管結合タンパク質及びミオシンに対しても或る程度の配列同一性が見られた。また、PIP1\_RATと称される1-ホスファチジリノシトール-4, 5-ビスホスフェートに対しても或る程度の配列同一性がある。

### 【0388】

実施例7：ヒトPRO190をコードするcDNAクローンの単離

上記実施例2に記載したように、ヒト網膜組織ライブラリからここでDNA14232と命名されるクローンを単離した。DNA14232配列を図10（配列番号：15）に 50

示す。DNA 14232 配列に基づいて、1) PCRにより対象とする配列を含む cDNA ライブラリを同定するため、及び 2) PRO190 の全長コード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。正方向及び逆方向 PCR プライマーは一般的に 20 から 30 ヌクレオチドの範囲であり、しばしば約 100-1000 bp 長の PCR 産物を与えるために設計される。プローブ配列は、典型的に 40-55 bp 長である。全長クローンについて幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからの DNA を、Ausubel 等, Current Protocols in Molecular Biology, のように、PCR プライマー対での PCR 増幅によりスクリーニングした。ポジティブライブラリを、次いで、プローブオリゴヌクレオチド及びプライマー対の一方を用いて対象とする遺伝子をコードするクローンの単離するのに使用した。

10

PCR プライマーの対 (正及び逆) を合成した：

正方向 PCR プライマー 5'-CTATACCTACTGTAGCTTCT-3' (配列番号：16)

逆方向 PCR プライマー 5'-TCAGAGAATTCCTTCCAGGA-3' (配列番号：17)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つ DNA 14232 配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ

5'-ACAGTGCTGTAGTCATCCTGTAATATGCTCCTTGTCACA-3' (配列番号：18)

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからの DNA を上で同定した PCR プライマー対で PCR 増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及び PCR プライマー対の一方を用いて PRO190 遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。

20

cDNA ライブラリー作成のための RNA は、ヒト網膜組織 (LIB94) から単離した。cDNA クローンを単離するのに用いた cDNA ライブラリは、Invitrogen, San Diego, Ca からのもの等の市販試薬を用いて標準的な方法により作成した。cDNA を Not I 部位を含むオリゴ dT でプライムし、平滑末端で Sal I ヘミキナーゼアダプターに結合させ、Not I で切断し、ゲル電気泳動でおよそのサイズ分類し、所定の方向で適当なクローニングベクター (pRKB 又は pRKD 等；pRK5B は Sfi I 部位を含まない pRK5D の前駆体である；Holmes 等, Science, 253: 1278-1280 (1991) 参照) に、独特の Xol 及び Not I 部位でクローニングした。

上記のように単離したクローンの DNA 配列は、PRO190 の全長 DNA 配列 [ここで DNA 23334-1392 と命名する] (配列番号：13) 及び PRO190 の誘導タンパク質配列を与えた。

30

DNA 23334-1392 の全核酸配列を図 8 (配列番号：13) に示す。クローン DNA 23334-1392 は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 193-195 に見かけの翻訳開始部位そしてヌクレオチド位置 1465-1467 の停止コドンで終端する (図 8)。予測されるポリペプチド前駆体は 424 アミノ酸長である (図 9)。図 9 に示した全長 PRO190 タンパク質は約 48, 500 ダルトンの見積もられた分子量及び約 8.65 の pI を有する。クローン DNA 23334-1392 は ATCC に寄託されている。配列について、寄託されたクローンは正しい配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づくと理解される。

40

配列番号：14 のアミノ酸配列の分析により、推定膜貫通ドメインは配列番号：14 のおよそアミノ酸 16-36、50-74、147-168、229-250、271-293、298-318 及び 328-368 である。N-グリコシル化部位は、配列番号：14 のおよそアミノ酸 128-131、204-207、218-221 及び 274-377 である。対応するヌクレオチドは、ここに提供された配列が与えられれば日常的に決定できる。

PRO190 は、少なくとも以下のように称される Dayhoff 配列：CEZK896\_2, JC5023, GMS1\_SCHP0 及び S44668 と配列同一性を有する。

【0389】

実施例 8：ヒト PRO341 をコードする cDNA クローンの単離

50

上記実施例 2 に記載したように、ヒト網膜組織ライブラリからここで DNA 12920 と命名されるクローンを単離した。DNA 12920 配列を図 13 (配列番号: 21) に示す。DNA 12920 配列は、次いで、公的データベース (例えば、GenBank) 及び独自に開発したデータベース (LIFESEQ (商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA) を含む種々の EST データベースと比較し、相同性 EST 配列を同定した。比較は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 [Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)] を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 70 (90 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス DNA 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで DNA 25314 と命名する。次いで DNA 25314 配列に基づいて、オリゴヌクレオチドプローブを合成し、ヒト胎盤 cDNA ライブラリのスクリーニングに使用し、図 11 に示す DNA 26288-1239 クローンを同定した。クローニングベクターは pRK5B であり (pRK5B は SfiI 部位を含まない pRK5D の前駆体である; Holmes 等, Science, 253: 1278-1280 (1991))、cDNA サイズ切断は 2800 bp 未満であった。

全長クローンが同定され、それは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 380-382 に見かけの翻訳開始部位、そしてヌクレオチド位置 1754-1756 に停止シグナルを持つ (図 11; 配列番号: 19)。予測されるポリペプチド前駆体は 458 アミノ酸長であり、約 50, 264 の計算された分子量及び約 8.17 の見積もられた pI を有する。図 12 (配列番号: 20) に示した全長 PRO341 配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした: 約アミノ酸 1~約アミノ酸 17 のシグナルペプチド、約アミノ酸 171~約アミノ酸 190、約アミノ酸 220~約アミノ酸 239、約アミノ酸 259~約アミノ酸 275、約アミノ酸 286~約アミノ酸 305、約アミノ酸 316~約アミノ酸 335、約アミノ酸 353~約アミノ酸 378、及び約アミノ酸 396~約アミノ酸 417 の膜貫通ドメイン、及び約アミノ酸 145~約アミノ酸 147 及び約アミノ酸 155~約アミノ酸 158 の潜在的 N-グリコシル化部位。クローン DNA 26288-1239 は 1998 年 4 月 21 日に ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 209792 が付与されている。

図 12 (配列番号: 20) に示した全長配列の WU-BLAST-2 配列アラインメント分析を用いた Dayhoff データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の分析により、PRO341 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列、S75696, H69788, D69852, A69888, B64918, F64752, LPU89276\_1, G64962, S52977 及び S44253 との間の相同性が明らかになった。

### 【0390】

実施例 9: ヒト PRO180 をコードする cDNA クローンの単離

上記実施例 2 に記載したように、ヒト網膜組織ライブラリからここで DNA 12922 と命名されるクローンを単離した。DNA 12922 配列を図 16 (配列番号: 24) に示す。DNA 12922 配列は、次いで、公的データベース (例えば、GenBank) 及び独自に開発したデータベース (LIFESEQ (商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA) を含む種々の EST データベースと比較し、相同性 EST 配列を同定した。比較は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 [Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)] を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 70 (90 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス DNA 配列を構築した。

上記で得られたコンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドプローブを合成した。このプローブは次の配列を有していた:

5'-ACCTGTTAGAAATGTGGTGGTTTCAGCAAGGCCTCAGTTT (配列番号: 25)

このプローブを、実施例 2 のパラグラフ 1 に記載したように調製したヒト胎盤 cDNA ライブラリのスクリーニングに使用した。クローニングベクターは pRK5B であり (pR

10

20

30

40

50

K 5 BはS f i I 部位を含まないp R K 5 Dの前駆体である；Holmes等，Science，253：1278-1280（1991））、c D N Aサイズ切断は2 8 0 0 b p未満であった。ここでD N A 2 6 8 4 3-1 3 8 9と命名されるクローンを得た。

D N A 2 6 8 4 3-1 3 8 9の全ヌクレオチド配列を図1 4（配列番号：2 2）に示す。クローンD N A 2 6 8 4 3-1 3 8 9は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置1 2 1-1 2 3に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置9 1 9-9 2 1の停止コドンで終端する（図1 4）。予測されるポリペプチド前駆体は2 6 6アミノ酸長である（図1 5）。図1 5に示す全長P R O 1 8 0タンパク質は、約2 9，7 6 6の見積もられた分子量及び約8．3 9のp Iを有する。クローンD N A 2 6 8 4 3-1 3 8 9はA T C Cに寄託された。配列について、寄託されたクローンは正しい配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づくと理解される。 10

配列番号：2 3のアミノ酸配列の分析により、膜貫通ドメインは配列番号：2 3のおよそアミノ酸1 3-3 3（I I型）、5 4-7 3、9 4-1 1 3、1 6 0-1 8 0、及び1 2 2-1 4 1である。N-ミリスチル化部位は、配列番号：2 3のおよそアミノ酸5 7-6 2、9 5-1 0 0、9 9-1 0 4、1 2 4-1 2 9及び1 8 3-1 8 8である。対応するヌクレオチドは、ここに提供された配列が与えられれば日常的に決定できる。

図1 5（配列番号：2 3）に示した全長配列のW U-B L A S T-2配列アラインメント分析を用いたD a y h o f fデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、P R O 1 8 0アミノ酸配列と以下のDayhoff配列、CEC33A11\_2，CEG11E6\_5，CELW03A5\_1及びPEU83861\_2(NADHデヒドロゲナーゼサブユニット4L，ミトコンドリオン)との間の相 20  
同性が明らかになった。

#### 【0 3 9 1】

実施例1 0：ヒトP R O 1 9 4をコードするc D N Aクロンの単離

上記実施例1に記載したように、phrapを用いて他のE S Tに対してコンセンサスD N A配列を組み立てた。このコンセンサス配列を、ここでD N A 1 9 4 6 4とする。D N A 1 9 4 6 4配列に基づいて、1）P C Rにより対象とする配列を含むc D N Aライブラリを同定するため、及び2）P R O 1 9 4の全長コード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。D N A 1 9 4 6 4配列に基づいてP C Rプライマー（正及び逆）を合成した。さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブをコンセンサスD N A 1 9 4 6 4配列から作成した。 30

全長クロンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのD N Aを上で同定したP C Rプライマー対でP C R増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びP C Rプライマー対の一方を用いてP R O 1 9 4遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。c D N Aライブラリー作成のためのR N Aは、ヒト胎児肺組織（L I B 2 5）から単離した。

上記のように単離したクロンのD N A配列は、P R O 1 9 4の全長D N A配列〔ここでD N A 2 6 8 4 4-1 3 9 4と命名する〕（配列番号：2 7）及びP R O 1 9 4の誘導タンパク質配列を与えた。

D N A 2 6 8 4 4-1 3 9 4の全核酸配列を図1 7（配列番号：2 7）に示す。クローンD N A 2 6 8 4 4-1 3 9 4は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置8 1-8 3に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置8 7 3-8 7 5の停止コドンで終端する（図1 7）。予測されるポリペプチド前駆体は2 6 4アミノ酸長である（図1 8）。図1 8に示した全長P R O 1 9 4タンパク質は約2 9，6 6 5ダルトンの見積もられた分子量及び約9．3 4のp Iを有する。図1 8（配列番号：2 8）に示す全長P R O 1 9 4配列の分析により、図1 8に示す種々の重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになった。クローンD N A 2 6 8 4 4-1 3 9 4は1998年6月2日にA T C Cに寄託され、A T C C寄託番号2 0 9 9 2 6が付与された。 40

全長P R O 1 9 4ポリペプチドのアミノ酸配列の分析により、任意の公知のヒトタンパク質と有意な相同性を示さないことが示唆された。しかし、D a y h o f fデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、P R O 1 9 4アミノ酸配列と以下のDa 50

Yhoff配列、HUMORFT\_1, CET07F10\_5, ATFCA9\_12, F64934, YDJX\_ECOLI, ATAF00065719F29 G20.19, H70002, S76980, H64934及びS76385との間の相同性が明らかになった。

### 【0392】

実施例11：ヒトPRO203をコードするcDNAクローンの単離

上記実施例2に記載したように、ヒト胎児肺組織ライブラリからここでDNA15618と命名されるクローンを単離した。DNA15618配列を図21（配列番号：31）に示す。DNA15618分子の配列からオリゴヌクレオチドプローブを作成し、上記実施例2の paragraph 1に記載したように調製したヒト胎児肺ライブラリ（LIB26）のスクリーニングに使用した。クローニングベクターはpRK5Bであり（pRK5BはSfiI部位を含まないpRK5Dの前駆体である；Holmes等, Science, 253: 1278-1280 (1991)）、cDNAサイズ切断は2800bp未満であった。

全長クローンが同定され、それは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置159-161に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1200-1202の停止コドンで終端する（図19；配列番号：29）。予測されるポリペプチド前駆体は347アミノ酸長であり、約39,870の計算された分子量及び約6.76の見積もられたpIを有する。図20（配列番号：30）に示した全長PRO203配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした：約アミノ酸64～約アミノ酸87のII型膜貫通ドメイン；約アミノ酸147～約アミノ酸150、約アミノ酸155～約アミノ酸158、及び約アミノ酸237～約アミノ酸240の可能なN-グリコシル化部位；約アミノ酸23～約アミノ酸45の重金属結合ドメインタンパク質との配列同一性；及び約アミノ酸24～約アミノ酸34のD-異性体特異的2-ヒドロキシ酸デヒドロゲナーゼとの配列同一性。クローンDNA30862-1396は1998年6月2日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209920が付与されている。

全長PRO203ポリペプチドのアミノ酸配列の分析により、GST ATPaseとの配列相同性を有することが示唆され、PRO203が新規なGCT ATPaseであることを示している。より詳細には、Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO203アミノ酸配列と以下のDayhoff配列、AF008124\_1, CFRCD1GEN\_1, 及び P\_R82566との間の相同性が明らかになった。

### 【0393】

実施例12：ヒトPRO290をコードするcDNAクローンの単離

発現配列タグ（EST）データベース（LIFESEQ（登録商標）、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を検索してページュ及びFANと相同性を持つESTを同定した。次いで同定したEST配列に基づいてオリゴヌクレオチドプローブを合成し、全長cDNAクローンの同定を目的とするヒト胎児腎臓cDNAライブラリのスクリーニングに使用した。オリゴヌクレオチドプローブは、以下の配列を有していた：

5'-TGACTGCACTACCCCGTGGCAAGCTGTTGAGCCAGCTCAGCTG-3'（配列番号：34）

cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児腎臓組織から単離した。cDNAクローンを単離するのに用いたcDNAライブラリは、Invitrogen, San Diego, CAからのもの等の市販試薬を用いて標準的な方法により作成した。cDNAをNotI部位を含むオリゴdTでプライムし、平滑末端でSalIヘミキナーゼアダプターに結合させ、NotIで切断し、ゲル電気泳動でおよそのサイズ分類し、所定の方角で適当なクローニングベクター（pRKB又はpRKD等；pRK5BはSfiI部位を含まないpRK5Dの前駆体である；Holmes等, Science, 253: 1278-1280 (1991)参照）に、独特のXolI及びNotI部位でクローニングした。

cDNAクローン全体を同定し配列決定した。

DNA35680-1212の全ヌクレオチド配列を図22（配列番号：32）に示す。クローンDNA35680-1212は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置293-295に見かけの翻訳開始部位、そしてヌクレオチド位置3302-3304にの停止コドンを持つ（図22；配列番号：32）。予測されるポリペプチド前駆体は1003アミノ酸長である

現在では、PRO290ポリペプチドはFAN及び／又はベージュに関連すると考えられている。クローンDNA35680-1212はATCCに寄託され、ATCC寄託番号209790が付与された。寄託されたクローンは正しい配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づくと理解される。図23に示した全長PRO290タンパク質は、約112,013ダルトンの見積もり分子量及び約6.4のpIを有する。

#### 【0394】

実施例13：ヒトPRO874をコードするcDNAクローンの単離

ここでDNA36459と命名されるコンセンサスDNA配列を上記実施例1に記載したようにphrapを用いて同定した。DNA36459コンセンサス配列に基づいて、1) PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2) PRO874のコード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。

PCRプライマーの対（正及び逆）を合成した：

正方向PCRプライマー 5'-TCGTGCCCAGGGGCTGATGTGC-3'（配列番号：37）

逆方向PCRプライマー 5'-GTCTTTACCCAGCCCCGGGATGCG-3'（配列番号：38）

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つDNA36459配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ

5'-GGCCTAATCCAACGTTCTGTCTTCAATCTGCAAATCTATGGGGTCCTGGG-3'（配列番号：39）

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO874遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児肺組織（LIB25）から単離した。

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO874の全長DNA配列〔ここでDNA40621-1440と命名する〕（配列番号：35）及びPRO874の誘導タンパク質配列を与えた。

#### 【0395】

DNA40621-1440の全ヌクレオチド配列を図24（配列番号：35）に示す。クローンDNA40621-1440は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置964-966の停止コドンで終端する（図24）。DNA40621-1440にコードされる予測されるポリペプチドは321アミノ酸長である（図25）。図25に示したPRO874タンパク質は約36,194ダルトンの見積もられた分子量及び約9.85のpIを有する。図25（配列番号：36）に示した全長PRO874配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした：約アミノ酸57～約アミノ酸80のII型膜貫通ドメイン；約アミノ酸110～126、215-231、及び254-274の付加的膜貫通ドメイン；約アミノ酸16-19、27-30、及び289-292の潜在的N-グリコシル化部位；約アミノ酸276～287の仮定的YBR002cファミリータンパク質との配列同一性；及び約アミノ酸204～230のアンモニウムトランスポータータンパク質との配列同一性。クローンDNA40621-1440は1998年6月2日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209922が付与されている。

全長PRO874ポリペプチドのアミノ酸配列の分析により、新規の多重スパン膜貫通タンパク質であることが示唆された。しかし、Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO874アミノ酸配列と以下のDayhoff配列、S67049, AF054839\_1, S73437, S52460, 及び HIVU80570\_1との間の相同性が明らかになった。

#### 【0396】

実施例14：ヒトPRO710をコードするcDNAクローンの単離

潜在的な分泌タンパク質をコードするcDNAの同定に酵母スクリーニングアッセイを用いた。この酵母スクリーニングアッセイの使用により、その配列（ここでDNA381

90と命名する)が図28(配列番号:42)に示される単一のcDNAの同定が可能になった。図28に示すDNA38190配列に基づいて、1)PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2)PRO710の全長コード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。全長クローンについて幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを、Ausubel等, Current Protocols in Molecular Biology, のように、PCRプライマー対でのPCR増幅によりスクリーニングした。ポジティブライブラリを、次いで、プローブオリゴヌクレオチド及びプライマー対の一方を用いて対象とする遺伝子をコードするクローンの単離するのに使用した。

PCRプライマーの対(正及び逆)を合成した:

正方向PCRプライマー 5'-TTCCGCAAAGAGTTCTACGAGGTGG-3'(配列番号:43)

逆方向PCRプライマー 5'-ATTGACAACATTGACTGGCCTATGGG-3'(配列番号:44)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つDNA38190配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ

5'-GTGGATGCTCTGTGTGCGTGCAAGATCCTTCAGGCCTTGTTCAGTGTGA-3'(配列番号:45)

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO710遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。

cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児腎臓組織(LIB227)から単離した。cDNAクローンを単離するのに用いたcDNAライブラリは、Invitrogen, San Diego, CAからのもの等の市販試薬を用いて標準的な方法により作成した。cDNAをNotI部位を含むオリゴdTでプライムし、平滑末端でSalIヘミキナーゼアダプターに結合させ、NotIで切断し、ゲル電気泳動でおよそのサイズ分類し、所定の方向で適当なクローニングベクター(pRKB又はpRKD等;pRK5BはSfiI部位を含まないpRK5Dの前駆体である;Holmes等, Science, 253: 1278-1280 (1991)参照)に、独特のXol及びNotI部位でクローニングした。

全長クローンが同定され、それは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置67-69に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1765-1767に見られる停止コドンで終端する(図26;配列番号:40)。予測されるポリペプチド前駆体は566アミノ酸長であり、約65,555の計算された分子量及び約5.44の見積もられたpIを有する。図27(配列番号:41)に示した全長PRO710配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした:約アミノ酸1~約アミノ酸32のシグナルペプチド、約アミノ酸454~約アミノ酸476の膜貫通ドメイン、約アミノ酸6~約アミノ酸26のアミノアシル-トランスファーRNAシンセターゼクラスIIシグネチャー配列、約アミノ酸111~約アミノ酸114、約アミノ酸146~約アミノ酸149の及び約アミノ酸292~約アミノ酸295の潜在的N-グリコシル化部位。クローンDNA44161-1434は1998年5月27日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209907が付与されている。

全長PRO710ポリペプチドのアミノ酸配列の分析により、CDC45タンパク質との有意な配列相同性を有することが示唆され、PRO710が新規なCDC45相同体であることを示している。より詳細には、Dayhoffデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)の分析により、PRO710アミノ酸配列と以下のDayhoff配列、HSAJ3728\_1, CEF34D10\_1, S64939, UMU50276\_1, TRHY\_SHEEP, CELT14E8\_1, RNA1\_YEAST, LVU89340\_1, HSU80736\_1及びCEZK337\_2との間の相同性が明らかになった。

### 【0397】

実施例15:ヒトPRO1151をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を上記実施例1に記載したように他のEST配列に対してphrapを用いて作成した。DNA40665コンセンサス配列に基づいて、1)PCRにより

10

20

30

40

50

対象とする配列を含む cDNA ライブラリを同定するため、及び 2) PRO1151 のコード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。

PCR プライマーの対 (正及び逆) を合成した:

正方向 PCR プライマー 5'-CCAGACGCTGCTCTTCGAAAGGGTC-3' (配列番号: 48)

逆方向 PCR プライマー 5'-GGTCCCCGTAGGCCAGGTCCAGC-3' (配列番号: 49)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つ DNA40665 配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ

5'-CTACTTCTTCAGCCTCAATGTGCACAGCTGGAATTACAAGGAGACGTACG-3' (配列番号: 50)

10

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからの DNA を上で同定した PCR プライマー対で PCR 増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及び PCR プライマー対の一方を用いて PRO1151 遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNA ライブラリー作成のための RNA は、ヒト胎児腎臓組織から単離した。

上記のように単離したクローンの DNA 配列は、PRO1151 の全長 DNA 配列 (ここで DNA44694-1500 と命名する [図 29; 配列番号: 46]) 及び PRO1151 の誘導タンパク質配列を与えた。

DNA44694-1500 の全ヌクレオチド配列を図 29 (配列番号: 46) に示す。クローン DNA44694-1500 は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 272-274 に見かけの翻訳開始部位を持ちヌクレオチド位置 1049-1051 の停止コドンで終端する (図 29)。予測されるポリペプチドは 259 アミノ酸長である (図 30)。図 30 に示した PRO1151 タンパク質は約 28, 770 ダルトンの見積もられた分子量及び約 6.12 の pI を有する。図 30 (配列番号: 47) に示した全長 PRO1151 配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした: 約アミノ酸 1~約アミノ酸 20 のシグナルペプチド、約アミノ酸 72~約アミノ酸 75 の潜在的 N-グリコシル化部位、及び約アミノ酸 144~約アミノ酸 178、約アミノ酸 78~約アミノ酸 111 及び約アミノ酸 84~約アミノ酸 117 の C1q ドメイン含有タンパク質と相同性を持つアミノ酸配列ブロック。クローン UNQ581 (DNA44694-1500) は 1998 年 8 月 11 日に ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 203114 が付与されている。

20

30

図 30 (配列番号: 47) に示した全長配列の WU-BLAST-2 配列アラインメント分析を用いた Dayhoff データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の分析により、PRO1151 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列、ACR3\_HUMAN, HP25\_TAMAS, HUMC1QB2\_1, P\_R99306, CA1F\_HUMAN, JX0369, CA24\_HUMAN, S32436, P\_R28916 及び CA54\_HUMAN との間の相同性が明らかになった。

#### 【0398】

実施例 16: ヒト PRO1282 をコードする cDNA クローンの単離

コンセンサス DNA 配列を上記実施例 1 に記載したように他の EST 配列に対して phrap を用いて作成した。DNA33778 コンセンサス配列に基づいて、1) PCR により対象とする配列を含む cDNA ライブラリを同定するため、及び 2) PRO1282 のコード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。

40

PCR プライマーの対 (正及び逆) を合成した:

正方向 PCR プライマー 5'-TCTTCAGCCGCTTGCGCAACCTC-3' (配列番号: 53)

逆方向 PCR プライマー 5'-TTGCTCACATCCAGCTCCTGCAGG-3' (配列番号: 54)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つ DNA33778 配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ

5'-TGGATGTTGTCCAGACAACCAGCTGGAGCTGTATCCGAGGC-3' (配列番号: 55)

50



全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO1282遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児肝臓から単離した。

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO1282の全長DNA配列（ここでDNA45495-1550と命名する〔図31；配列番号：51〕）及びPRO1282の誘導タンパク質配列を与えた。

PRO1282の全コード化配列を図31（配列番号：51）に示す。クローンDNA45495-1550は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置120-122に見かけの翻訳開始部位を持ちヌクレオチド位置2139-2141の停止コドンで終端する（図51）。予測されるポリペプチドは673アミノ酸長である。シグナルペプチドは、配列番号：52の約アミノ酸1～23であり；膜貫通ドメインは約アミノ酸579-599であり；EGF様ドメインシステインパターンシグネチャーは約アミノ酸430で開始し；そしてロイシンジッパーパターンは約アミノ酸197及び269で開始する、図32参照。クローンDNA45495-1550はATCCに寄託され、ATCC寄託番号203156が付与されている。図32に示した全長PRO1282タンパク質は約71,655ダルトンの見積もられた分子量及び約7.8のpIを有する。

図32（配列番号：52）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1282アミノ酸配列と以下のDayhoff配列（データベースからのデータは参考として取り入れる）、AB007876\_1, RNPLGPV\_1, MUSLRRP\_1, ALS\_PAPPA, AC004142\_1, ALS\_HUMAN, AB014462\_1, DMTARTAN\_1, HSCHON3\_1 及びS46224との間の相同性が明らかになった。

#### 【0399】

実施例17：ヒトPRO358をコードするcDNAクローンの単離

上記実施例1に記載した方法を用いて、Incyteデータベースにおいて、ここでINC3115949と命名される単一のEST配列を同定した。INC3115949EST配列に基づいて、PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定し、PRO358の全長コード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するためにオリゴヌクレオチドを合成した。

PCRプライマーの対（正及び逆）を合成した：

正方向PCRプライマー 5'-TCCCACCAGGTATCATAACTGAA-3'（配列番号：58）

逆方向PCRプライマー 5'-TTATAGACAATCTGTTCTCATCAGAGA-3'（配列番号：59）

プローブも合成した：

5'-AAAAAGCATACTTGGAATGGCCCAAGGATAGGTGTAAATG-3'（配列番号：60）

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及び対の一方を用いてPRO1282遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト骨髄（LIB256）から単離した。cDNAクローンを単離するのに用いたcDNAライブラリは、Invitrogen, San Diego, CAからのもの等の市販試薬を用いて標準的な方法により作成した。cDNAをNotI部位を含むオリゴdTでプライミングし、平滑末端でSalIヘミキナーゼアダプターに結合させ、NotIで切断し、ゲル電気泳動でおよそのサイズ分類し、所定の方角で適当なクローニングベクター（pRKB又はpRKD等；pRK5BはSfiI部位を含まないpRK5Dの前駆体である；Holmes等, Science, 253: 1278-1280 (1991)参照）に、独特のXol及びNotI部位でクローニングした。

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO358の全長DNA配列（図3

3；配列番号：56）及びPRO358の誘導タンパク質配列（図34，配列番号：57）を与えた。

同定されたクローン（DNA47361-1154）の全ヌクレオチド配列を図33（配列番号：56）に示す。クローンDNA47361-1154は、単一のオープンリーディングフレームを含み、図33に下線を付したヌクレオチド位置に見かけの翻訳開始部位（ATG開始シグナル）を持つ。予測されるポリペプチド前駆体は811アミノ酸長であり、推定シグナル配列（アミノ酸1～19）、細胞外ドメイン（アミノ酸20～575、位置55～位置575の領域にロイシンリッチ反復を含む）、推定膜貫通ドメイン（アミノ酸）576～595を含む。クローンDNA47361-1249はATCCに寄託され、ATCC寄託番号209431が付与されている。

10

#### 【0400】

実施例18：ヒトPRO1310をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を上記実施例1に記載したように他のEST配列に対してphrapを用いて作成した。このコンセンサス配列をここでDNA37164と命名する。DNA37164コンセンサス配列に基づいて、1）PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2）PRO1310のコード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。

PCRプライマーの対（正及び逆）を合成した：

正方向PCRプライマー 5'-GTTCTCAATGAGCTACCCGTCCCC-3'（配列番号：63）及び

逆方向PCRプライマー 5'-CGCGATGTAGTGAACCTCGGGCTC-3'（配列番号：64）

20

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つDNA47394配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ：

5'-ATCCGCATAAACCCCTCAGTCCTGGTTTGATAATGGGAGCATCTGCATGAG-3'（配列番号：65）

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO1310遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児肝臓から単離した。

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO1310の全長DNA配列及びPRO1310の誘導タンパク質配列を与えた。

30

PRO1310の全コード化配列を図35（配列番号：61）に示す。クローンDNA47394-1572は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置326-328に見かけの翻訳開始部位及びヌクレオチド位置2594-2596に見かけの停止コドンを持つ（図61）。予測されるポリペプチドは765アミノ酸長である。シグナルペプチドは、配列番号：62の約アミノ酸1～25である。クローンDNA47394-1572はATCCに寄託され、ATCC寄託番号203109が付与されている。図36に示した全長PRO1310タンパク質は約85,898ダルトンの見積もられた分子量及び約6.87のpIを有する。

図36（配列番号：62）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1310アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：AF017639\_1, P\_W36817, JC5256, CBPH\_HUMAN, MMU23184\_1, CBPN\_HUMAN, HSU83411\_1, CEF01D4\_7, RNU62897\_1及びP\_W11851との間の配列同一性が明らかになった。

40

#### 【0401】

実施例19：ヒトPRO698をコードするcDNAクローンの単離

潜在的な分泌タンパク質をコードするcDNAの同定に酵母スクリーニングアッセイを用いた。この酵母スクリーニングアッセイの使用により、その配列（ここでDNA39906と命名する）が図39（配列番号：68）に示される単一のcDNAの同定が可能になった。図39に示すDNA39906配列に基づいて、1）PCRにより対象とする配

50

列を含む cDNA ライブラリを同定するため、及び 2) PRO698 の全長コード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。全長クローンについて幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからの DNA を、Ausubel 等, Current Protocols in Molecular Biology, のように、PCR プライマー対での PCR 増幅によりスクリーニングした。ポジティブライブラリを、次いで、プローブオリゴヌクレオチド及びプライマー対の一方を用いて対象とする遺伝子をコードするクローンの単離するのに使用した。

PCR プライマーの対 (正及び逆) を合成した：

正方向 PCR プライマー 5'-AGCTGTGGTCATGGTGGTGTGGTG-3' (配列番号：69)

逆方向 PCR プライマー 5'-CTACCTTGGCCATAGGTGATCCGC-3' (配列番号：70)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つ DNA 39906 配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ

5'-CATCAGCAAACCGTCTGTGGTTCAGCTCAACTGGAGAGGGTT-3' (配列番号：71)

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからの DNA を上で同定した PCR プライマー対で PCR 増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及び PCR プライマー対の一方を用いて PRO698 遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNA ライブラリー作成のための RNA は、ヒト骨髄組織 (LIB255) から単離した。cDNA クローンを単離するのに用いた cDNA ライブラリは、Invitrogen, San Diego, CA からのもの等の市販試薬を用いて標準的な方法により作成した。cDNA を NotI 部位を含むオリゴ dT でプライムし、平滑末端で SalI ヘミキナーゼアダプターに結合させ、NotI で切断し、ゲル電気泳動でおよそのサイズ分類し、所定の方向で適当なクローニングベクター (pRKB 又は pRKD 等；pRK5B は SfiI 部位を含まない pRK5D の前駆体である；Holmes 等, Science, 253: 1278-1280 (1991) 参照) に、独特の XolI 及び NotI 部位でクローニングした。

全長クローンが同定され、それは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 14-16 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 1544-1546 に見られる停止コドンで終端する (図 37；配列番号：66)。予測されるポリペプチド前駆体は 510 アミノ酸長であり、約 57,280 の計算された分子量及び約 5.61 の見積もられた pI を有する。図 38 (配列番号：67) に示した全長 PRO698 配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした：約アミノ酸 1～約アミノ酸 20 のシグナルペプチド、約アミノ酸 72～約アミノ酸 75、約アミノ酸 136～約アミノ酸 139、約アミノ酸 193～約アミノ酸 196、約アミノ酸 253～約アミノ酸 256、約アミノ酸 352～約アミノ酸 355、及び約アミノ酸 411～約アミノ酸 414 の潜在的 N-グリコシル化部位、約アミノ酸 20～約アミノ酸 39 のマメ科レクチンベータ鎖タンパク質に相同性を持つアミノ酸ブロック、及び約アミノ酸 338～約アミノ酸 365 の HBGF/FEF ファミリーのタンパク質に相同性を持つアミノ酸ブロック。クローン DNA 48320-1433 は 1998 年 5 月 27 日に ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 209904 が付与されている。

全長 PRO698 ポリペプチドのアミノ酸配列の分析により、オルファクトメジンタンパク質との有意な配列相同性を有することが示唆され、PRO698 が新規なオルファクトメジン相同体であることを示している。より詳細には、Dayhoff データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の分析により、PRO698 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列、OLFM\_RANCA, I73637, AB006686S3\_1, RNU78105\_1, RNU72487\_1, P\_R98225, CELC48E7\_4, CEF11C3\_3, XLU85970\_1 および S42257 との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0402】

実施例 20：ヒト PRO732 をコードする cDNA クローンの単離

潜在的な分泌タンパク質をコードする cDNA の同定に酵母スクリーニングアッセイを用いた。この酵母スクリーニングアッセイの使用により、その配列 (ここで DNA 425

10

20

30

40

50

80と命名する)が図45(配列番号:77)に示される単一のcDNAの同定が可能になった。DNA42580配列は、次いで、種々の公知のEST配列と比較して相同性を同定した。用いたESTデータベースは、公的データベース(例えば、GenBank)及び独自に開発したデータベース(LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA)を含む。検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2(Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996))を用いてEST配列の6フレーム翻訳との比較として実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70(90の場合もある)又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington)で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。

上記の分析を用いて、コンセンサスDNA配列をphrapを用いて他のEST配列に対して組み立てた。独自に開発したジェネンテックEST配列をコンセンサス組立に用い、それらをここでDNA20239(図42; 配列番号:74)、DNA38050(図43; 配列番号:75)およびDNA40683(図44; 配列番号:76)と命名した。10

consen01配列に基づいて、1)PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2)PRO732の全長コード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。正方向及び逆方向PCRプライマーは一般的に20から30ヌクレオチドの範囲であり、しばしば約100-1000bp長のPCR産物を与えるために設計される。プローブ配列は、典型的に40-55bp長である。或る場合には、コンセンサス配列が1-1.5kbpより大きい場合に付加的オリゴヌクレオチドが合成される。全長クローンについて幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを、Ausubel等, Current Protocols in Molecular Biology, のように、PCRプライマー対でのPCR増幅によりスクリーニングした。ポジティブライブラリを、次いで、プローブオリゴヌクレオチド及びプライマー対の一方を用いて対象とする遺伝子をコードするクローンの単離するのに使用した。20

PCRプライマーの対(正及び逆)を合成した:

正方向PCRプライマー 5'-ATGTTTGTGTGGAAGTGCCCG-3'(配列番号:78)

正方向PCRプライマー 5'-GTCAACATGCTCCTCTGC-3'(配列番号:79)

逆方向PCRプライマー 5'-AATCCATTGTGCACTGCAGCTCTAGG-3'(配列番号:80)

逆方向PCRプライマー 5'-GAGCATGCCACCACTGGACTGAC-3'(配列番号:81) 30

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つDNA44143配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ

5'-GCCGATGCTGTCCTAGTGGAACAACCTCCACTGTAAGTAGATTGATCTATGCAC-3'(配列番号:82)

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO732遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。

cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児肺組織(LIB26)から単離した。cDNAクローンを単離するのに用いたcDNAライブラリは、Invitrogen, San Diego, CAからのもの等の市販試薬を用いて標準的な方法により作成した。cDNAをNotI部位を含むオリゴdTでプライムし、平滑末端でSalIヘミキナーゼアダプターに結合させ、NotIで切断し、ゲル電気泳動でおよそのサイズ分類し、所定の方向で適当なクローニングベクター(pRKB又はpRKD等; pRK5BはSfiI部位を含まないpRK5Dの前駆体である; Holmes等, Science, 253: 1278-1280 (1991)参照)に、独特のXol及びNotI部位でクローニングした。40

全長クローンが同定され、それは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置88-90に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1447-1449に見られる停止コドンで終端する(図40; 配列番号:72)。予測されるポリペプチド前駆体は453アミノ酸長であり、約50,419の計算された分子量及び約 50

5. 78の見積もられたpIを有する。図41(配列番号:73)に示した全長PRO732配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした:約アミノ酸1~約アミノ酸28のシグナルペプチド、約アミノ酸37~約アミノ酸57、約アミノ酸93~約アミノ酸109、約アミノ酸126~約アミノ酸148、約アミノ酸151~約アミノ酸172、約アミノ酸197~約アミノ酸215、約アミノ酸231~約アミノ酸245、約アミノ酸260~約アミノ酸279、約アミノ酸315~約アミノ酸333、約アミノ酸384~約アミノ酸403及び約アミノ酸422~約アミノ酸447の膜貫通ドメイン、約アミノ酸33~約アミノ酸36、約アミノ酸34~約アミノ酸37、約アミノ酸179~約アミノ酸183、約アミノ酸298~約アミノ酸301、約アミノ酸337~約アミノ酸340及び約アミノ酸406~約アミノ酸409の潜在的N-グリコシル化部位、約アミノ酸119~約アミノ酸149のMIPファミリーのタンパク質に相同性を持つアミノ酸ブロック、及び約アミノ酸279~約アミノ酸286のDNA/RNA非特異的エンドヌクレアーゼタンパク質に相同性を持つアミノ酸ブロック。クローンDNA48334-1435は1998年6月2日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209924が付与されている。

全長PRO732ポリペプチドのアミノ酸配列の分析により、Diff33タンパク質との有意な配列相同性を有することが示唆され、PRO732が新規なDiff33相同体であることを示している。より詳細には、Dayhoffデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)の分析により、PRO732アミノ酸配列と以下のDayhoff配列、HS179M20\_2, MUSTETU\_1, CER11H6\_2, RATDRP\_1, S51256, E69226, AE000869\_1, JC4120, CYB\_PARTE及びP\_R50619との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0403】

実施例21:ヒトPRO1120をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を上記実施例1に記載したように他のEST配列に対してphrapを用いて作成した。このコンセンサス配列をここでconsen0352と命名する。次いでconsen0352をBLAST及びphrapの繰り返しサイクルを用いて伸長させ、上記のEST配列の供給源を用いてコンセンサス配列をできるだけ伸長させた。伸長させたコンセンサス配列に基づいて、1)PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2)PRO1120のコード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。

PCRプライマーの対(正及び逆)を合成した:

正方向PCRプライマー:5'-GAAGCCGGCTGTCTGAATC-3'(配列番号:85)、

5'-GGCCAGCTATCTCCGCAG-3'(配列番号:86)、

5'-AAGGGCCTGCAAGAGAAG-3'(配列番号:87)、

5'-CACTGGGACAACGTGTGGG-3'(配列番号:88)、

5'-CAGAGGCAACGTGGAGAG-3'(配列番号:89)、及び

5'-AAGTATTGTCATACAGTGTTT-3'(配列番号:90);

逆方向PCRプライマー:5'-TAGTACTTGGGCACGAGGTGGAG-3'(配列番号:91)、及び

5'-TCATACCAACTGCTGGTCATTGGC-3'(配列番号:92);

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つDNA34365配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ:

5'-CTCAAGCTGCTGGACACGGAGCGGCCGGTGAATCGGTTTCACTTG-3'(配列番号:93)

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO1120遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNAライブラリ作成のためのRNAは、ヒト胎児腎臓組織から単離した。

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO1120の全長DNA配列(ここでDNA48606-1479と命名される[図46、配列番号:83])及びPRO

1 1 2 0 の誘導タンパク質配列を与えた。

PRO1120 の全コード化配列を図 4 6 (配列番号: 8 3) に示す。クローン DNA 4 8 6 0 6 - 1 4 7 9 は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 6 0 8 - 6 1 0 に見かけの翻訳開始部位及びヌクレオチド位置 3 2 0 9 - 3 2 1 1 に見かけの停止コドンを持つ。予測されるポリペプチドは 8 6 7 アミノ酸長である。図 4 7 に示した全長 PRO1120 タンパク質は約 1 0 0, 1 5 6 ダルトンの見積もられた分子量及び約 9. 4 4 の p I を有する。PRO1120 ポリペプチドのさらなる特徴は、約アミノ酸 1 - 1 7 のシグナルペプチド; 約アミノ酸 8 6 - 9 8 のスルファターゼシグネチャー; 約アミノ酸 8 7 - 1 0 6、1 3 3 - 1 4 6、2 1 6 - 2 2 9、2 9 1 - 3 2 0、及び 3 6 5 - 3 7 5 のスルファターゼに相同な領域; 及び約アミノ酸 6 5 - 6 8、1 1 2 - 1 1 5、1 3 2 - 1 3 5、1 4 9 - 1 5 2、1 7 1 - 1 7 4、1 9 8 - 2 0 1、2 4 1 - 2 4 5、5 6 1 - 5 6 4、6 0 8 - 6 1 1、7 1 7 - 7 2 0、7 5 4 - 7 5 7 及び 7 6 4 - 7 6 7 の潜在的 N グリコシル部位を含む。

図 4 7 (配列番号: 8 4) に示した全長配列の WU-BLAST-2 配列アラインメント分析を用いた Dayhoff データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の分析により、PRO1120 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列: CELK09C4\_1, GL6S\_HUMAN, G65169, NCU89492\_1, BCU44852\_1, E64903, P\_R51355, STS\_HUMAN, GA6S\_HUMAN, 及び IDS\_MOUSE との間の配列同一性が明らかになった。クローン DNA 4 8 6 0 6 - 1 4 7 9 は 1998 年 7 月 1 日に ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 2 0 3 0 4 0 が付与されている。

#### 【0 4 0 4】

実施例 2 2 : ヒト PRO537 をコードする cDNA クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyte データベースからの Incyte EST クラスター番号 2 9 6 0 5 と命名される EST クラスター配列の同定が可能となった。次いでこの EST クラスター配列を、公的データベース (例えば、GenBank) 及び独自に開発した EST DNA データベース (LIFESEQ<sup>R</sup>、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA) を含む種々の発現配列タグ (EST) データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 (Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 7 0 (9 0 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス DNA 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで DNA 4 8 3 5 0 と命名する。

DNA 4 8 3 5 0 コンセンサス配列と Merck の EST クローン番号 R 6 3 4 4 3 に含まれる EST 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Merck EST クローン番号 R 6 3 4 4 3 を購入し、cDNA 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この cDNA 挿入物の配列を図 4 8 に示し、ここで DNA 4 9 1 4 1 - 1 4 3 1 と命名する。

クローン DNA 4 9 1 4 1 - 1 4 3 1 は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 9 7 - 9 9 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 4 4 2 - 4 4 4 の停止コドンで終端する (図 4 8)。予測されるポリペプチド前駆体は 1 1 5 アミノ酸長である (図 4 9)。図 4 9 に示す全長 PRO537 タンパク質は、約 1 3, 1 8 3 の見積もられた分子量及び約 1 2. 1 3 の p I を有する。図 4 9 (配列番号: 9 5) に示した全長 PRO537 配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした: 約アミノ酸 1 ~ 約アミノ酸 3 1 のシグナルペプチド、約アミノ酸 4 4 ~ 約アミノ酸 4 7 の潜在的 N-グリコシル化部位、約アミノ酸 3 ~ 約アミノ酸 8 及び約アミノ酸 1 6 ~ 約アミノ酸 2 1 の潜在的 N-ミリストリル化部位、及び約アミノ酸 9 7 ~ 約アミノ酸 1 0 5 のマルチカッパーオキシダーゼタンパク質と相同性を有するアミノ酸ブロック。クローン DNA 4 9 1 4 1 - 1 4 3 1 は 1998 年 6 月 23 日に ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 2 0 3 0 0 3 が付与されている。

図 4 9 (配列番号: 9 5) に示した全長配列の WU-BLAST-2 配列アラインメント

分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO537アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：A54523, CELF22H10\_2, FKH2\_MOUSE, OTX1\_HUMAN, URB1\_USTMA, KNOB\_PLAFN, A32895\_1, AF036332\_1, HRG\_HUMAN及びHRP3\_PLAFSとの間の配列同一性が明らかになった。

#### 【0405】

実施例23：ヒトPRO536をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの、ここでss.clu2437.initと命名されるESTクラスター配列の同定が可能となった。次いでこのESTクラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したESTDNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA48351と命名する。

DNA48351コンセンサス配列とMerckのESTクローン番号H11129に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、MerckESTクローンH11129を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図50に示し、ここでDNA49142-1430と命名する。

クローンDNA49142-1430は単一のオープンリーディングフレームを含み、スクレオチド位置48-50に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてスクレオチド位置987-989の停止コドンで終端する（図50）。予測されるポリペプチド前駆体は313アミノ酸長である（図51）。図51に示す全長PRO536タンパク質は、約34,189の見積もられた分子量及び約4.8のpIを有する。図51（配列番号：97）に示した全長PRO536配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした：約アミノ酸1～約アミノ酸25のシグナルペプチド、約アミノ酸45～約アミノ酸48の潜在的N-グリコシル化部位、及び約アミノ酸16～約アミノ酸26のスルファターゼタンパク質と相同性を有するアミノ酸ブロック。クローンDNA49142-1430は1998年6月23日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203002が付与されている。

図51（配列番号：97）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO536アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：APU46857\_1, PK2\_DICDI, H64743, F5114\_18, CEAM\_ECOLI, GEN14267, H64965, TCU39815\_1, PSBJ\_ODOSI及びP\_R06980との間の配列同一性が明らかになった。

#### 【0406】

実施例24：ヒトPRO535をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの、ここでss.clu12694.initと命名されるESTクラスター配列の同定が可能となった。次いでこのESTクラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したESTDNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA48352と命名する。2つの独自に開発したジェネ

ンテク E S T 配列を組立に用い、図 5 4 及び 5 5 に示した。

D N A 4 8 3 5 2 コンセンサス配列と M e r c k の E S T クローン番号 H 8 8 6 9 9 4 に含まれる E S T 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、M e r c k E S T クローン H 8 6 9 9 4 を購入し、c D N A 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この c D N A 挿入物の配列を図 5 2 に示し、ここで D N A 4 9 1 4 3 - 1 4 2 9 と命名する。

クローン D N A 4 9 1 4 3 - 1 4 2 9 は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 7 8 - 8 0 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 6 8 1 - 6 8 3 の停止コドンで終端する (図 5 2)。予測されるポリペプチド前駆体は 2 0 1 アミノ酸長である (図 5 3)。図 5 3 に示す全長 P R O 5 3 5 タンパク質は、約 2 2 , 1 8 0 の見積もられた分子量及び約 9 . 6 8 の p I を有する。図 5 3 (配列番号: 9 9) に示した全長 P R O 5 3 5 配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした: 約アミノ酸 1 ~ 約アミノ酸 2 5 のシグナルペプチド、約アミノ酸 1 5 5 ~ 約アミノ酸 1 7 4 の膜貫通ドメイン、約アミノ酸 1 9 6 ~ 約アミノ酸 1 9 9 の潜在的 N-グリコシル化部位、及び約アミノ酸 6 2 ~ 約アミノ酸 7 7、約アミノ酸 8 7 ~ 約アミノ酸 1 2 3 及び約アミノ酸 1 2 8 ~ 約アミノ酸 1 4 1 の F K B R 型ペプチジル-プロリルシス-トランス異性体シグネチャー配列。クローン D N A 4 9 1 4 3 - 1 4 2 9 は 1998 年 6 月 23 日に A T C C に寄託され、A T C C 寄託番号 2 0 3 0 1 3 が付与されている。

図 5 3 (配列番号: 9 9) に示した全長配列の W U - B L A S T - 2 配列アラインメント分析を用いた D a y h o f f データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の分析により、P R O 5 3 5 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列: S71237, P\_R93551, P\_R28980, S71238, FKB2\_HUMAN, CELC05C8\_1, S55383, S72485, CELC50F2\_6 及び S75144 との間の配列同一性が明らかになった。

#### 【0407】

実施例 2 5 : ヒト P R O 7 1 8 をコードする c D N A クローンの単離

上記の実施例 2 (ヒト胎児肺ライブラリ) に記載したアミラーゼスクリーニングで単離した c D N A 配列を、ここで D N A 4 3 5 1 2 と命名する (図 6 2 ; 配列番号: 1 0 8 参照)。次いで D N A 4 3 5 1 2 配列を、公的データベース (例えば、GenBank) 及び独自に開発した E S T D N A データベース (LIFESEQ (商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Pal o A l t o , C A) を含む種々の発現配列タグ (E S T) データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 (Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 7 0 (9 0 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス D N A 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで D N A 4 5 6 2 5 と命名する。独自に開発したジェネンテク E S T 配列を組立に用い、図 5 8 - 6 1 に示した。

D N A 4 5 6 2 6 配列に基づいてオリゴヌクレオチドプローブを作成し、上記実施例 2 のパラグラフ 1 に記載したように調製したヒト胎児肺ライブラリ (L I B 2 5) のスクリーニングに使用した。クローニングベクターは p R K 5 B であり (p R K 5 B は S f i I 部位を含まない p R K 5 D の前駆体である; Holmes 等, Science, 253: 1278-1280 (1991))、c D N A サイズ切断は 2 8 0 0 b p 未満であった。

P C R プライマーの対 (正及び逆) を合成した:

正方向 P C R プライマー: 5' -GGGTGGATGGTACTGCTGCATCC-3' (配列番号: 109)

逆方向 P C R プライマー: 5' -TGTTGTGCTGTGGGAAATCAGATGTG-3' (配列番号: 110)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つ D N A 4 5 6 2 5 配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ:

5' -GTGTCTGGAGGCTGTGGCCGTTTTGTTTTCTTGGGCTAAAATCGGG-3' (配列番号: 111)

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライ

10

20

30

40

50



ブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO718遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。

全長クローンが同定され、それは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置36-38に見かけの翻訳開始部位を持ち、ヌクレオチド位置607-609に見られる停止コドンで終端する(図56; 配列番号: 102)。予測されるポリペプチドは157アミノ酸長であり、約17,400ダルトンの計算された分子量及び約5.78の見積もられたpIを有する。図57(配列番号: 103)に示すPRO718配列の分析により以下の存在が明らかとなった: 約アミノ酸21-約アミノ酸40のII型膜貫通ドメイン、及び約アミノ酸58-約アミノ酸78、約アミノ酸95-約アミノ酸114及び約アミノ酸127-約アミノ酸147の他の膜貫通ドメイン; 約アミノ酸79-約アミノ酸81の細胞接着配列; 約アミノ酸53-約アミノ酸56の潜在的N-グリコシル化部位。クローンDNA49647-1398は1998年6月2日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209919が付与されている。

10

全長PRO718ポリペプチドのアミノ酸配列の分析は、それが任意の公知のタンパク質と有意な相同性を持たないことを示唆している。しかし、Dayhoffデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)の分析により、PRO718アミノ酸配列と以下のDayhoff配列: AF045606\_1, AF039906\_1, SPBC8D2?2, S63441, F64728, COX1\_TRYBB, F64375, E64173, RPYGJT\_3, MTCY261\_23との間の或る程度の相同性が明らかになった。

20

#### 【0408】

実施例26: ヒトPRO872をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの、ここでss.clu120709.initと命名されるESTクラスター配列の同定が可能となった。次いでclu120709.init配列を、公的データベース(例えば、GenBank)及び独自に開発したESTDNAデータベース(LIFESQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA)を含む種々の発現配列タグ(EST)データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2(Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996))を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70(90の場合もある)又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington)で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA48254と命名する。

30

DNA48254コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号3438068に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、IncyteESTクローン3438068を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図63に示し、これはPRO872の全長DNA配列である。クローンDNA49819-1439は1998年6月2日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209931が付与されている。

DNA49819-1439の全ヌクレオチド配列を図63(配列番号: 112)に示す。クローンDNA49819-1439は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置14-16に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1844-1846の停止コドンで終端する(図63)。予測されるポリペプチド前駆体は610アミノ酸長である(図64)。図64に示す全長PRO872タンパク質は、約66,820の見積もられた分子量及び約8.65のpIを有する。図64(配列番号: 113)に示した全長PRO872配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした: 約アミノ酸1-約アミノ酸18のシグナルペプチド、約アミノ酸70-87、200-222及び568-588の推定膜貫通ドメイン; 約アミノ酸71-105の細菌型フィトエーンドヒドロゲナーゼタンパク質との配列同一性; 約アミノ酸201-211の染色体縮合レギュレータ(RCC1)シグネチャー2との配列同一性; 約アミノ酸214-235、221-242、228-249及び364-385のロイシンジッパーパターン; 約

40

50

アミノ酸 271-274 の潜在的 N-グリコシル化部位；及び約アミノ酸 75-78 のグリコサミノグリカン結合部位。全長 PRO872 ポリペプチドのアミノ酸配列の Dayhoff データベース（バージョン 35.45 SwissProt 35）を用いた分析により、PRO872 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列：PRC1I\_1, S5951, S74689, CELF37C4\_3, CRTI\_RH0 CA, S76617, YNI2\_ METTL, MTV014\_14, APFB\_HUMAN, 及び MMU70429\_1 との間の相同性が明らかになった。

#### 【0409】

実施例 27：ヒト PRO1063 をコードする cDNA クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyte データベースからの、ここで ss. clul19743. init と命名される単一の Incyte EST クラスター配列の同定が可能となった。次いでこの Incyte EST クラスター配列 ss. clul19743. init 配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発した EST DNA データベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 (Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 70 (90 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス DNA 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで DNA48288 と命名する。

DNA48288 コンセンサス配列と Incyte の EST クローン番号 2783726 に含まれる EST 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte EST クローン 2793726 を購入し、cDNA 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この cDNA 挿入物の配列を図 65 に示し、ここで DNA49820-1427 と命名する。

図 65 に示した全長クローンはクローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 90-92 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 993-995 の停止コドンで終端する（図 65；配列番号：114）。予測されるポリペプチド前駆体は 301 アミノ酸長であり、約 33, 530 の計算された分子量及び約 4.80 の見積もられた pI を有する。図 66（配列番号：115）に示した全長 PRO1063 配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした：約アミノ酸 1-約アミノ酸 21 のシグナルペプチド、約アミノ酸 195-約アミノ酸 198、約アミノ酸 217-約アミノ酸 220 及び約アミノ酸 272-約アミノ酸 275 の潜在的 N-グリコシル化部位、約アミノ酸 267-約アミノ酸 270 のグリコサミノグリカン結合部位、約アミノ酸 299-約アミノ酸 301 の微小体 C-末端標的化部位、約アミノ酸 127-約アミノ酸 168 の II 型フィブロネクチンコラーゲン結合ドメイン相同配列、及び約アミノ酸 101-約アミノ酸 118 のフルクトースビスホスフェート或る度ラーゼクラス II タンパク質相同配列。クローン DNA49820-1427 は 1998 年 6 月 2 日に ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 2099332 が付与されている。

全長 PRO1063 ポリペプチドのアミノ酸配列の分析により、ヒト IV 型コラゲナーゼタンパク質との配列相同性を有することが示唆された。より詳細には、Dayhoff データベース（バージョン 35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1063 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列、S68303, CFU68533\_1, P\_P91139, RNU65656\_1, PA2R\_RABIT, MMU56734\_1, FINC\_XENLA, A48925, P\_R92778 及び FA12\_HUMAN との間の相同性が明らかになった。

#### 【0410】

実施例 28：ヒト PRO619 をコードする cDNA クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyte データベースからの、ここで 88434 と命名される EST クラスター配列の同定が可能となった。次いでこの EST クラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に

開発した E S T D N A データベース (LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA) を含む種々の発現配列タグ (E S T) データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 (Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 70 (90 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス D N A 配列を構築した。

コンセンサス配列と Incyte の E S T クローン番号 16656694 に含まれる E S T 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte E S T クローン 16656694 を購入し、c D N A 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この c D N A 挿入物の配列を図 67 に示し、ここで D N A 49821-1562 と命名する。 10

図 67 に示した全長クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 81-83 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 450-452 の停止コドンで終端する (図 67; 配列番号: 116)。予測されるポリペプチド前駆体 (図 68; 配列番号: 117) は 123 アミノ酸長であり、約アミノ酸 1-20 に予測されるシグナルペプチドを含む。P R O 619 タンパク質は、約 13, 710 の計算された分子量及び約 5.19 の見積もられた p I を有する。クローン D N A 49821-1562 は 1998 年 6 月 16 日に A T C C に寄託され、A T C C 寄託番号 209981 が付与されている。 20

図 68 (配列番号: 117) に示した全長配列の W U - B L A S T - 2 配列アラインメント分析を用いた Dayhoff データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の分析により、P R O 619 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列: S35302, D87009\_1, HSU93494\_1, HUMIGLAM5\_1, D86999\_2, HUMIGLYM1\_1, HUMIGLYMKE\_1, A29491\_1, A29498\_1, 及び VPR2\_MOUSE との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0411】

実施例 29: ヒト P R O 943 をコードする c D N A クローンの単離

コンセンサス D N A 配列を上記実施例 1 に記載したように他の E S T 配列に対して phrap を用いて作成した。次いでこのコンセンサス配列を BLAST 及び phrap の繰り返しサイクルを用いて伸長させ、上記の E S T 配列の供給源を用いてコンセンサス配列をできるだけ伸長させた。伸長させたコンセンサス配列をここで D N A 36360 と命名する。D N A 36360 コンセンサス配列に基づいて、1) P C R により対象とする配列を含む c D N A ライブラリを同定するため、及び 2) P R O 943 のコード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。 30

P C R プライマーの対 (正及び逆) を合成した:

正方向 P C R プライマー: 5'-CGAGATGACGCCGAGCCCCC-3' (配列番号: 120)

逆方向 P C R プライマー: 5'-CGGTTGACACGCGGCAGGTG-3' (配列番号: 121)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つ D N A 36360 配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ:

5'-TGCTGCTCCTGCTGCCGCCGCTGCTGCTGGGGGCCCTCCCGCCGG-3' (配列番号: 122) 40

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからの D N A を上で同定した P C R プライマー対で P C R 増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及び P C R プライマー対の一方を用いて P R O 943 遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。c D N A ライブラリー作成のための R N A は、ヒト胎児脳組織から単離した。

上記のように単離したクローンの D N A 配列は、P R O 943 の全長 D N A 配列 (ここで D N A 52192-1369 と命名される [図 69、配列番号: 118]) 及び P R O 943 の誘導タンパク質配列を与えた。

P R O 943 の全コード化配列を図 69 (配列番号: 118) に示す。クローン D N A 50

5 2 1 9 2-1 3 6 9は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置1 5 0-1 5 2に見かけの翻訳開始部位を持ちヌクレオチド位置1 6 6 2-1 6 6 4の停止コドンで終端する(図6 9)。予測されるポリペプチドは5 0 4アミノ酸長である(図7 0)。図7 0に示した全長PRO 9 4 3タンパク質は約5 4, 5 3 7ダルトンの見積もられた分子量及び約1 0. 0 4のp Iを有する。図7 0(配列番号: 1 1 9)に示した全長PRO 9 4 3配列の分析により、以下のものの存在が明らかとなった: 約アミノ酸1~約アミノ酸1 7のシグナルペプチド; 約アミノ酸3 7 6~約アミノ酸3 9 6の膜貫通ドメイン、約アミノ酸2 1 2~約アミノ酸2 1 9及び約アミノ酸3 2 9~約アミノ酸3 3 6のチロシンキナーゼリン酸化部位、約アミノ酸1 1 1~約アミノ酸1 1 4、約アミノ酸2 3 1~約アミノ酸2 3 4、約アミノ酸2 5 5~約アミノ酸2 5 8及び約アミノ酸2 9 3~約アミノ酸2 9 6の潜在的N-グリコシル化部位、及び約アミノ酸2 1 9~約アミノ酸2 3 6の免疫グロブリン及びMHCタンパク質配列相同ブロック。クローンDNA 5 2 1 9 2-1 3 6 9は1998年7月1日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号2 0 3 0 4 2が付与されている。

図7 0(配列番号: 1 1 9)に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)の分析により、PRO 9 4 3アミノ酸配列と以下のDayhoff配列: B49151, A39752, FGR1\_XENLA, S38579, RATHBFGFRB\_1, TVHU2F, FRG&quot;MOUSE, CEK3\_CHICK, P\_R21080及びA27171\_1との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0 4 1 2】

実施例3 0: ヒトPRO 1 1 8 8をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を上記実施例1に記載したように他のEST配列に対してphrapを用いて作成した。このコンセンサス配列をここでDNA 4 5 6 7 9と命名する。DNA 4 5 6 7 9コンセンサス配列に基づいて、1) PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2) PRO 1 1 8 8のコード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。

PCRプライマーの対(正及び逆)を合成した:

正方向PCRプライマー: 5'-CTGGTGCCTCAACAGGGAGCAG-3'(配列番号: 125)

逆方向PCRプライマー: 5'-CCATTGTGCAGGTCAGGTCACAG-3'(配列番号: 126)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つDNA 4 5 6 7 9配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ:

5'-CTGGAGCAAGTGCTCAGCTGCCTGTGGTCAGACTGGGGTC-3'(配列番号: 127)

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO 1 1 8 8遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児腎臓組織から単離した。

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO 1 1 8 8の全長DNA配列(ここでDNA 5 2 5 9 8-1 5 1 8と命名される[図7 1、配列番号: 1 2 3])及びPRO 1 1 8 8の誘導タンパク質配列を与えた。

PRO 1 1 8 8の全コード化配列を図7 1(配列番号: 1 2 3)に示す。クローンDNA 5 2 5 9 8-1 5 1 8は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置1 3 6-1 3 8に見かけの翻訳開始部位を持ちヌクレオチド位置3 6 8 8-3 6 9 0の停止コドンで終端する。予測されるポリペプチドは1 1 8 4アミノ酸長である。図7 2に示した全長PRO 1 1 8 8タンパク質は約1 3 2, 5 8 2ダルトンの見積もられた分子量及び約8. 8 0のp Iを有する。さらなる特徴は、約アミノ酸1-3 1のシグナルペプチド; 約アミノ酸2 6 6-2 7 3のATP/GTP結合部位モチーフA(P-ループ); 約アミノ酸1 8 8-1 9 9のアルデヒドデヒドロゲナーゼシステイン活性部位; 約アミノ酸1 5 3-1 5 9の成長因子及びサイトカインレセプターファミリーシグネチャー2;

及び約アミノ酸129-132、132-135、346-349、420-423、550-553、631-634、1000-1003、及び1056-1059の潜在的N-グリコシル化部位を含む。

図72（配列番号：124）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1188アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：SSU83114\_1, S56015, CET21B6\_4, CELT19D&quot;\_1, 及びTSP1\_MOUSEとの間の有意な相同性が明らかになった。クローンDNA52598-1518はATCCに寄託され、ATCC寄託番号203107が付与されている。

#### 【0413】

10

実施例31：ヒトPRO1133をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を上記実施例1に記載したように他のEST配列に対してphrapを用いて作成した。この配列をphrapの繰り返しサイクルを用いて伸長させた。伸長させたコンセンサス配列をここでDNA38102と命名する。DNA38102コンセンサス配列に基づいて、1) PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2) PRO1133のコード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。

PCRプライマーの対（正及び逆）を合成した：

正方向PCRプライマー：5'-TCGATTATGGACGAACATGGCAGC-3'（配列番号：130）；

正方向PCRプライマー：5'-TTCTGAGATCCCTCATCCTC-3'（配列番号：131）；及び

20

逆方向PCRプライマー：5'-AGGTTTCAGGGACAGCAAGTTTGGG-3'（配列番号：132）

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つDNA38102配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ：

5'-TTTGCTGGACCTCGGCTACGGAATTGGCTTCCCTCTACGGACAGCTGGAT-3'（配列番号：133）

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO1133遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児腎臓組織から単離した。

30

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO1133の全長DNA配列及びPRO1133の誘導タンパク質配列を与えた。

PRO1133の全コード化配列を図73（配列番号：128）に示す。クローンDNA53913-1490は、単一のオープンリーディングフレームを含み、配列番号：128のヌクレオチド位置266-268に見かけの翻訳開始部位及びヌクレオチド位置1580-1582に見かけの停止コドンを含む。予測されるポリペプチドは438アミノ酸長である。シグナルペプチドは配列番号：129のアミノ酸1-18である。EGF様ドメインシステインパターンシグネチャーは図74に示した配列番号：129の315及び385で開始する。クローンDNA53913-1490はATCCに寄託され、ATCC寄託番号203162が付与されている。図74に示す全長PRO1133タンパク質は約49,260ダルトンの見積もられた分子量及び約6.15のpIを有する。

40

図74（配列番号：129）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1133アミノ酸配列と以下のDayhoff配列（データベースからのデータはここに取り込む）：AF002717\_1, LMG1\_HUMAN, B54665, UNC6\_CAEEL, LML1\_CAEEL, LMA5\_MOUSE, MMU88353\_1, LMA1\_HUMAN, HSLN2C64\_1及びAF005258\_1との間の或る程度の相同性が明らかになった。

#### 【0414】

実施例32：ヒトPRO784をコードするcDNAクローンの単離

ここでDNA44661と命名され図77に示す初期DNA配列（配列番号：136）

50

を、一次 cDNA クローンの 5' 末端を優勢に示すヒト胎児 cDNA ライブラリにおいて、酵母スクリーニングを使用して同定した。DNA 44661 配列は、次いで、種々の公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）と、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 [Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)] を用いて比較した。次いで EST をコンピュータプログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス DNA 配列を構築した。得られたコンセンサス配列を、ここで「DNA 45463」と命名する。DNA 45463 コンセンサス配列に基づいて、ヒト胎児肺 cDNA ライブラリから PRO784 の全長コード化配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するためにオリゴヌクレオチドを合成した。 10

図 75 に示した全長 DNA 53978-1433 クロンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 37-39 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 821-823 に見られる停止コドンで終端する（図 75；配列番号：134）。予測されるポリペプチド前駆体（図 76；配列番号：135）は 228 アミノ酸長である。PRO78 は、約 25, 735 の計算された分子量及び約 5.45 の見積もられた pI を有する。PRO784 は以下特徴を有する：約アミノ酸 1～約 15 のシグナルペプチド；約アミノ酸 68～約 87、約 183～約 204 の膜貫通ドメイン；約アミノ酸 15-20、51-56、66-60、163-16、及び 206-211 の N-ミリスチル化部位；約アミノ酸 108～約 117 の RNP-1 タンパク質 RNA 結合領域。 20

クローン DNA 53978-1443 は 1998 年 6 月 16 日に ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 209983 が付与されている。

全長配列の（ALIGN コンピュータプログラムを用いた）BLAST 及び FastA 配列アラインメント分析に基づき、PRO784 は、以下のタンパク質：RNU42209\_1, MMU91538\_1, CGU91742\_1, CELF55A4\_6, SC22\_YEAST, 及び F48188 とのアミノ酸配列同一性を示した。

#### 【0415】

実施例 33：ヒト PRO783 をコードする cDNA クローンの単離

潜在的な分泌タンパク質をコードする cDNA の同定に酵母スクリーニングアッセイを用いた。この酵母スクリーニングアッセイの使用により、ここで DNA 45201（図 80；配列番号：139）と命名される単一の cDNA の同定が可能になった。 30

DNA 45201 配列は、次いで、EST 配列と比較して相同性を同定するのに使用した。EST データベースは、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む。検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 (Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 70 (90 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス DNA 配列を構築した。得られたコンセンサス配列を、ここで「consen01」と銘々する。独自に開発したジェネンテック EST 配列をコンセンサス組立に用い、それをここで DNA 14575（図 81；配列番号：140）と命名した。 40

consen01 配列に基づいて、1) PCR により対象とする配列を含む cDNA ライブラリを同定するため、及び 2) PRO783 の全長コード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。全長クローンについて幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからの DNA を、Ausubel 等, Current Protocols in Molecular Biology, のように、PCR プライマー対での PCR 増幅によりスクリーニングした。ポジティブライブラリを、次いで、プローブオリゴヌクレオチド及びプライマー対の一方を用いて対象とする遺伝子をコードするクローンの単離するのに使用した。

PCR プライマーの対（正及び逆）を合成した：

正方向 PCR プライマー 5'-GACTGTATCTGAGCCCCAGACTGC-3'（配列番号：141）、 50

正方向PCRプライマー 5'-TCAGCAATGAGGTGCTGCTC-3' (配列番号:142)、及び  
逆方向PCRプライマー 5'-TGAGGAAGATGAGGGACAGGTTGG-3' (配列番号:143)  
さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つ  
N A c o n s e n 0 1 配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ

5'-TATGGAAGCACCTGACTACGAAGTGCTATCCGTGCGAGAACAGCTATTCC-3' (配列番号:144)

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライ  
ブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジ  
ティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用い  
てPRO783遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。

cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児腎臓組織 (L I B 2 2 8) から  
単離した。cDNAクローンを単離するのに用いたcDNAライブラリは、Invitrogen,  
San Diego, CAからのもの等の市販試薬を用いて標準的な方法により作成した。cDNA  
をN o t I 部位を含むオリゴdTでプライムし、平滑末端でS a l I ヘミキナーゼアダプ  
ターに結合させ、N o t I で切断し、ゲル電気泳動でおよそのサイズ分類し、所定の方向  
で適当なクローニングベクター (p R K B 又は p R K D 等; p R K 5 B は S f i I 部位を  
含まない p R K 5 D の前駆体である; Holmes等, Science, 253: 1278-1280 (1991)参照)  
に、独特のX o l 及びN o t I 部位でクローニングした。

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO783の全長DNA配列 (ここ  
でDNA53996-1442と命名される) [配列番号:137] ) 及びPRO783  
の誘導タンパク質配列を与えた。

PRO783の全コード化配列を図78 (配列番号:137) に示す。クローンDNA  
53996-1442は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位  
置310-312に見かけの翻訳開始部位を持ちヌクレオチド位置1777-1779の  
停止コドンで終端する (図78)。予測されるポリペプチドは489アミノ酸長である (図79)。  
図79に示した全長PRO783タンパク質は約55, 219ダルトンの見積  
もられた分子量及び約8.47のpIを有する。図79 (配列番号:138) に示した全  
長PRO783配列の分析により、以下のものの存在が明らかとなった: 約アミノ酸23  
-42、67-89、111-135、154-176、194-218、296-31  
9、348-370、387-410及び427-452の膜貫通ドメイン; 約アミノ酸  
263-283及び399-420に局在化したロイシンジッパーパターン; 約アミノ酸  
180-187の潜在的チロシンキナーゼリン酸化部位; 約アミノ酸105-108及び  
121-124の潜在的N-グリコシル化部位; 約アミノ酸288-291のcAMP及  
びcGMP依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位; 及び約アミノ酸190-218の細  
菌ロドプシン網膜結合部位タンパク質と相同性を持つ領域。

Dayhoffデータベース (バージョン35.45 SwissProt 35) の分析により、PRO  
783アミノ酸配列と以下のDayhoff配列: YNC2\_CAEEL, D64048, ATAC002332\_3F4P9.3, N  
Y2R\_SHEEP, 及びVSH\_MUMPAとの間の或る程度の配列同一性が明らかになった。

クローンDNA53996-1442は1998年6月2日にATCCに寄託され、ATCC  
寄託番号209921が付与されている。

#### 【0416】

実施例34: ヒトPRO820をコードするcDNAクローンの単離

発現配列タグ (EST) データベース (Merck/wsh.U) を検索してEST番号AA50  
4080, Merckクローン番号825136と称されるESTを同定した (ライブラ  
リ312、ヒトB細胞扁桃腺)。相同性検索により、このESTが低親和性免疫グロブリン  
ガンマFcレセプターIIと配列同一性を示すことが明らかになった。DNA配列分析  
は、PRO820の全長DNA配列とPRO820の誘導タンパク質配列を与えた。

DNA56041-1416の全ヌクレオチド配列を図82 (配列番号:145) に示  
す。クローンDNA56041-1416は、単一のオープンリーディングフレームを含  
み、ヌクレオチド位置115-117に見かけの翻訳開始部位を持ち、ヌクレオチド位置

10

20

30

40

50

487-489の停止コドンで終端する(図82)。予測されるポリペプチドは124アミノ酸長である(図83)。図83に示した全長PRO820タンパク質は約14,080ダルトンの見積もられた分子量及び約7.48のpIを有する。クローンDNA56041-1416はATCCに寄託されている。配列について、寄託されたクローンは正しい配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づくと理解される。

配列番号:146のアミノ酸配列のさらなる分析により、推定シグナルペプチドは配列番号:146の約アミノ酸1-15である。タンパク質キナーゼCリン酸化部位は配列番号:146のおよそアミノ酸20-22及び43-45である。N-ミリスチル化部位は、配列番号:146のおよそアミノ酸89-94である。免疫グロブリン及び主要組織適合性複合体ドメインは配列番号:146のおよそアミノ酸83-90である。対応するヌクレオチドは、ここに提供された配列が与えられれば日常的に決定できる。

#### 【0417】

実施例35:ヒトPRO1080をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を他のEST配列に対してphrapを用いて作成し、BLAST及びphrapの繰り返しサイクルを用いて伸長させて上記実施例1に記載したようなEST配列の供給源を用いてコンセンサス配列をできるだけ伸長させた。このコンセンサス配列をここでDNA52640と命名する。ジェネンテックが独自に開発したESTをコンセンサス組立に用い、ここでDNA36527(図86;配列番号:149)と命名する。

DNA36527コンセンサス配列とMerckのESTクローン番号526423に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、MerckESTクローン526423を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図84に示し、ここでDNA56047-1456の全ヌクレオチド配列を図84(配列番号:147)に示す。クローンDNA56047-1456は、単一のオープンリーディングフレームを含み、配列番号:147(図84)のヌクレオチド位置159-161に見かけの翻訳開始部位及びヌクレオチド位置1233-1235の停止コドンで終端する。予測されるポリペプチド前駆体は358アミノ酸長である(図85)。図85に示す全長PRO1080タンパク質は約40,514ダルトンの見積もられた分子量及び約6.08のpIを有する。クローンDNA56047-1456は1998年6月9日にATCCに寄託されている。寄託されたクローンは実際のヌクレオチド配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づくと理解される。

また図85には、シグナルペプチド、細胞接着部位、Nt-Dnajドメインシグネチャー、Nt-Dnajドメインタンパク質と配列同一性を持つ領域、及びN-グリコシル化部位のおよその位置も示した。ここに提供されたこれらのアミノ酸配列に対応する核酸及びその他は、ここに与えられた情報により日常的に決定できる。

#### 【0418】

実施例36:ヒトPRO1079をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を上記実施例1に記載したように他のEST配列に対してphrapを用いて作成し、ここでDNA52714と命名する。組立によって提供された情報に基づき、MerckのEST番号HO6898のクローンを得て配列決定し、それにより、ここでDNA56050-1455と命名するクローンのヌクレオチド配列を与えた。DNA56050-1455の全ヌクレオチド配列を図87(配列番号:150)に示す。クローンDNA56050-1455は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置183-185に見かけの翻訳開始部位を持ちヌクレオチド位置861-863の停止コドンで終端する(図87)。予測されるポリペプチドは226アミノ酸長である(図88)。図88に示した全長PRO1079タンパク質は約24,611ダルトンの見積もられた分子量及び約4.85のpIを有する。図88(配列番号:3)に示した全長PRO1079配列の分析により、以下の特徴の存在が明らかとなった:約アミノ酸1-29のシグナルペプチド;約アミノ酸10-15及び51-56のN-ミリスチル化部位;約アミノ酸2-20の光化学系IpsaG及びpsaKタンパク質に対

10

20

30

40

50



する相同性；及び約アミノ酸150-163のプロリルエンドペプチダーゼタンパク質に対する相同性。

Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）を用いた全長PRO1079ポリペプチドのアミノ酸配列の分析により、PRO1079アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：CEK10C3\_4, MMU50734\_1, D69503, AF51149\_1, 及びVSMP\_CVMSとの間の有意な相同性が明らかになった。

クローンUNQ536（DNA56050-1455）は1998年6月22日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203011が付与されている。

#### 【0419】

実施例37：ヒトPRO793をコードするcDNAクローンの単離

10

天然ヒトPRO793ポリペプチドをコードするcDNAクローン（DNA56110-1437）を、一次cDNAクローンの5'末端を優勢に示すヒト皮膚腫瘍cDNAライブラリにおいて、酵母スクリーニングを使用して同定した。用いた酵母スクリーニングは、ここでDNA50177（図91；配列番号：154）と命名される単一のESTクローンを同定した。次いでDNA50177配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したESTDNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等、Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA50972と命名する。

20

DNA50972コンセンサス配列とMerckのESTクローン番号N33874に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、MerckESTクローンN33874を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図89に示し、ここでDNA56110-1437と命名する。

図89に示した全長DNA56110-1437クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置77-79に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置491-493の停止コドンで終端する（図89）。予測されるポリペプチド前駆体は138アミノ酸長である（図90）。図90に示したPRO793タンパク質は、約15, 426の見積もられた分子量及び約10.67のpIを有する。図90（配列番号：153）に示した全長PRO1180配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした：約アミノ酸12～約アミノ酸30、約アミノ酸33～約アミノ酸52、約アミノ酸69～約アミノ酸89及び約アミノ酸93～約アミノ酸109の膜貫通ドメイン、約アミノ酸11～約アミノ酸16、約アミノ酸51～約アミノ酸56及び約アミノ酸116～約アミノ酸121の潜在的N-ミリスチル化部位、及び約アミノ酸49～約アミノ酸59のアミノアシル転移RNA合成酵素クラスIIタンパク質との相同性を持つアミノ酸配列ブロック。クローンDNA56110-1437は1998年8月11日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203113が付与されている。

30

40

図90（配列番号：153）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO793アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：S47453, AF015193\_12, MTEHGN9\_2, E64030, H69784, D64995, CD53\_MOUSE, GEN8006, AE001138\_7及びCOX2\_STRPUとの間の或る相同性が明らかになった。

#### 【0420】

実施例38：ヒトPRO1016をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を、実施例1に記載したように、phrapを用いて他のEST配列に対して作成した。このコンセンサス配列を、ここでDNA53502と命名する。

50

DNA 53502 コンセンサス配列と Merck の EST クローン番号 38680 に含まれる EST 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Merck EST クローン 38680 を購入し、cDNA 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この cDNA 挿入物の配列を図 92 に示す。

DNA 56113-1378 の全長ヌクレオチド配列を図 92 (配列番号: 155) に示す。クローン DNA 56113-1378 は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 168-170 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 1302-1304 の停止コドンで終端する (図 92)。予測されるポリペプチド前駆体は 378 アミノ酸長である (図 93)。図 93 に示した全長 PRO1016 タンパク質は、約 44, 021 ダルトンの見積もられた分子量及び約 9.07 の pI を有する。クローン DNA 56113-1378 は ATCC に寄託されている。配列について、寄託されたクローンは実際のヌクレオチド配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づく理解される。

全長 PRO1016 ポリペプチドのアミノ酸配列の分析は、その一部がアシルトランスフェラーゼと配列同一性を有することを示唆し、それにより PRO1016 が新規なアシルトランスフェラーゼであることを示している。

配列番号: 156 のアミノ酸配列をさらに分析すると、推定シグナルペプチドは配列番号: 156 の約アミノ酸 1-18 である。膜貫通ドメインは配列番号: 156 の約アミノ酸 332-352 及び 305-330 である。フルクトース-ビスホスフェートアルドラーゼクラス I タンパク質は配列番号: 156 の約アミノ酸 73-90 である。エクストラジオール環切断ジオキシゲナーゼタンパク質は配列番号: 156 の約アミノ酸 252-275 である。対応するヌクレオチドは、ここに与えられた配列により日常的に決定できる。

PRO1016 が配列同一性を持つ配列の特定の Dayhoff データベース表記名は以下を含む: S52645, P\_R59712, P\_R99249, P\_R59713, BNAGPATRF\_1, CELT054\_15 及び CELZK40\_1。

#### 【0421】

実施例 39: ヒト PRO1013 をコードする cDNA クローンの単離

コンセンサス DNA 配列を、実施例 1 に記載したように、phrap を用いて他の EST 配列に対して作成した。次いでこのコンセンサス DNA 配列を BLAST 及び phrap の繰り返しサイクルを用いて伸長させて EST 配列の供給源を用いてコンセンサス配列をできるだけ伸長させた。

コンセンサス配列と Incyte の EST クローン番号 3107695 に含まれる EST 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte EST クローン 3107695 を購入し、cDNA 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この cDNA 挿入物の配列を図 94 に示し、ここで DNA 56410-1414 と命名する。

DNA 56410-1414 の全長ヌクレオチド配列を図 94 (配列番号: 157) に示す。クローン DNA 56410-1414 は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 17-19 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 1244-1246 の停止コドンで終端する (図 94)。予測されるポリペプチド前駆体は 409 アミノ酸長である (図 95)。図 95 に示した全長 PRO1013 タンパク質は、約 46, 662 ダルトンの見積もられた分子量及び約 7.18 の pI を有する。クローン DNA 56410-1414 は ATCC に寄託されている。配列について、寄託されたクローンは実際のヌクレオチド配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づく理解される。

配列番号: 158 のアミノ酸配列をさらに分析すると、推定シグナルペプチドは配列番号: 158 の約アミノ酸 1-19 である。N-グリコシル化部位は配列番号: 158 の約アミノ酸 75-78 及び 322-325 である。N-ミリスチル化部位は配列番号: 158 の約アミノ酸 184-189 である。成長因子及びサイトカインレセプターファミリ

ードメインは配列番号：158の約アミノ酸134-149である。対応するヌクレオチドは、ここに与えられた配列により日常的に決定できる。

Blast分析は他のタンパク質との幾分の配列同一性を示した。特にPRO1013は少なくともD63877\_1, MHU22019\_1, AE000730\_10, 及びAF019079\_1と称されるDayhoff配列と或る程度の配列同一性を有する。

#### 【0422】

実施例40：ヒトPRO937をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を上記実施例1に記載したように他のEST配列に対してphrapを用いて作成した。このコンセンサス配列を、ここでDNA49651と命名する。DNA49651コンセンサス配列に基づいて、1) PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2) PRO937のコード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。

PCRプライマーの対（正及び逆）を合成した：

正方向PCRプライマー 5'-CTCCGTGGTAAACCCACAGCCC-3'（配列番号：161）

逆方向PCRプライマー 5'-TCACATCGATGGGATCCATGACCG-3'（配列番号：162）

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つDNA49651配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ

5'-GGTCTCGTGACTGTGAAGCCATGTTACAACACTACTGCTCAAACATCATGAG-3'（配列番号：163）

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO937遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児腎臓組織（LB227）から単離した。

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO937の全長DNA配列〔ここでDNA56436-1448と命名する（図29；配列番号：159）〕及びPRO937の誘導タンパク質配列を与えた。

DNA56436-1448の全ヌクレオチド配列を図96（配列番号：159）に示す。クローンDNA56436-1448は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置499-501に見かけの翻訳開始部位を持ちヌクレオチド位置2167-2169に見られる停止コドンで終端する（図96、配列番号：159）。予測されるポリペプチド前駆体は556アミノ酸長であり、

約62, 412ダルトンの計算された分子量及び約6.62の見積もられたpIを有する。図97（配列番号：160）に示した全長PRO937配列の分析は、以下の特徴の存在を明らかにした：約アミノ酸1-22のシグナルペプチド；約アミノ酸515-523のATP/GTP結合部位モチーフA（P-ループ）；約アミノ酸514-517の潜在的N-グリコシル化部位；及び約アミノ酸54-74、106-156、238-279、309-345、423-459及び468-505のグリピカン相同性の部位。

クローンDNA56436-1448は1998年5月27日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209902が付与されている。

全長PRO937のアミノ酸配列の分析は、グリピカンタンパク質と有意な配列類似性をもつことを示唆し、それによりPRO937が新規なグリピカンタンパク質であることを示している。より詳細には、Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO937アミノ酸配列と以下のDayhoff配列、GPCK\_MOUSE, GPS2\_RAT, GPC5\_HUMAN, GPC3\_HUMAN, P\_R30168, CEC03H12\_2, GEN13820, HS119E23\_1, HDAC\_DROME, 及びAF017637\_1との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0423】

実施例41：ヒトPRO842をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、IncyteデータベースからのIncyteESTクラスター番号69572と命名されるESTクラスター配

列の同定が可能となった。次いでこのESTクラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したESTDNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等、Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA54230と命名する。

DNA54230コンセンサス配列とMerckのESTクローン番号AA477092に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、MerckESTクローン番号AA477092を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図98に示し、ここでDNA56855-1447と命名する。

図98に示した全長クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置153-155に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置510-512の停止コドンで終端する（図98；配列番号：164）。予測されるポリペプチド前駆体は119アミノ酸長である（図99；配列番号：165）。PRO842は、約13, 819ダルトンの計算された分子量及び約11.16の見積もられたpIを有する。PRO842の他の特徴は、約アミノ酸1-22シグナルペプチド、約アミノ酸39-41のタンパク質キナーゼCリン酸化部位、及び約アミノ酸27-32及び約アミノ酸46-51の潜在的N-グリコシル化部位を含む。

図99（配列番号：164）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO842アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：CEZK131\_11, P\_R80843, RAT5HT2X\_1, S81882\_1, A60912, MCU60315\_137MC137L, U93422\_1, p\_P91996, U93462\_1, 及びZN18\_HUMANとの間の或る程度の相同性が明らかになった。

クローンDNA56855-1447は1998年6月23日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203004が付与されている。

#### 【0424】

実施例42：ヒトPRO839をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、IncyteのLIFESEQ(登録商標)データベースからのIncyteESTクラスター番号24479と命名されるESTクラスター配列の同定が可能となった。次いでこのESTクラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したESTDNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等、Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA55709と命名する。

DNA55709コンセンサス配列とMerckのESTクローン番号754525に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、MerckESTクローン754525を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図100に示し、ここでDNA56859-1445と命名する。

図100に示した全長クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置2-4に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置263-26

5の停止コドンで終端する(図100;配列番号:166)。予測されるポリペプチド前駆体は87アミノ酸長である(図101;配列番号:167)。PRO839は、約9,719ダルトンの計算された分子量及び約4.67の見積もられたpIを有する。PRO839の他の特徴は、約アミノ酸1-23のシグナルペプチド、約アミノ酸37-40及び約アミノ酸85-87のタンパク質キナーゼCリン酸化部位、約アミノ酸37-40の潜在のカゼインキナーゼIIリン酸化部位、約アミノ酸50-60のリボヌクレオチドレダクターゼ大サブユニットタンパク質との配列同一性、及び約アミノ酸70-79の真核生物RNA結合領域RNP-1タンパク質との配列同一性。

図101(配列番号:167)に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)の分析により、PRO839アミノ酸配列と以下のDayhoff配列:CD14\_MOUSE, XPR6\_YARLI, HS714385\_1, S49783, BB19\_RABIT, GVPH-HALME, AB003135\_1, P\_R85453, LUU27081\_2, 及びT2B\_MOUSEとの間の或る程度の相同性が明らかになった。10

クローンDNA56859-1445は1998年6月23日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209019が付与されている。

#### 【0425】

実施例43:ヒトPRO1180をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、単一のIncyte ESTクラスター配列(Incyteクラスター配列番号14732)の同定が可能となった。次いでこのIncyteクラスター配列番号14732配列を、公的データベース(例えば、GenBank)及び独自に開発したESTDNAデータベース(LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA)を含む種々の発現配列タグ(EST)データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2(Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996))を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70(90の場合もある)又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington)で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA55711と命名する。20

DNA55711コンセンサス配列とMerckのESTクローン番号T60981に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Merck ESTクローンT60981を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図102に示し、ここでDNA56860-1510と命名した。30

図102に示す全長クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置78-80に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置909-911の停止コドンで終端する(図102;配列番号:168)。予測されるポリペプチド前駆体は277アミノ酸長であり、約31,416の計算された分子量及び約8.88の見積もられたpIを有する。図103(配列番号:169)に示した全長PRO1180配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした:約アミノ酸1~約アミノ酸23のシグナルペプチド、約アミノ酸10~約アミノ酸31のロイシンジッパーパターン配列、及び約アミノ酸64~約アミノ酸69、約アミノ酸78~約アミノ酸83、約アミノ酸80~約アミノ酸85、約アミノ酸91~約アミノ酸96及び約アミノ酸201~約アミノ酸206のN-ミリスチル化部位。クローンDNA56860-1510は1998年6月9日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209952が付与されている。40

全長PRO1180ポリペプチドのアミノ酸分析により、メチルトランスフェラーゼファミリーのタンパク質と配列類似性を有することが示唆された。より詳細には、Dayhoffデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)を用いた分析により、PRO1180アミノ酸配列と以下のDayhoff配列:MTC165\_14, D69267, YH09\_TEAST, BIOC\_SERMA, ATAC00448415T1D16.16, SHGCP1R\_18, SPBC3B9\_4, AB009504\_14, P\_W1797及びA69952との間の或る程度の相同性が明らかになった。50

## 【0426】

実施例44：ヒトPRO1134をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの7511と命名されるESTクラスター配列の同定が可能となった。次いでこのESTクラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したESTDNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等、Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」10（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA55725と命名する。2つの独自に開発したEST配列を組立に用い、図106（配列番号：172）及び図107（配列番号：173）に示す。

DNA55725コンセンサス配列とMerckのESTクローン番号H94897に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、MerckESTクローンH94897を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図106に示し、ここでDNA56865-1491と命名する。

クローンDNA56865-1491は単一のオープンリーディングフレームを含み、20ヌクレオチド位置153-155に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1266-1268の停止コドンで終端する（図104）。予測されるポリペプチド前駆体は371アミノ酸長である（図105）。図105に示した全長PRO1134は、約41, 935ダルトンの見積もられた分子量及び約9.58のpIを有する。全長PRO1134の分析により以下のものの存在が明らかとなった：約アミノ酸1～約アミノ酸23のシグナルペプチド、約アミノ酸103～約アミノ酸106、約アミノ酸249～約アミノ酸252、及び約アミノ酸257～約アミノ酸260のN-グリコシル化部位、及び約アミノ酸280～約アミノ酸306のチロシナーゼCuA結合領域タンパク質と相同性を有するアミノ酸ブロック。クローンDNA56865-1491は1998年6月23日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203022が付与されている。30

図105（配列番号：171）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1134アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：F20P5\_18, AC002396\_10, S47847, C64146, GSPA\_BACSU, P\_W10564, RFAI\_ECOLI, Y258\_HAEIN, RFAJ\_SALTY及びP\_R32985との間の有意な相同性が明らかになった。

## 【0427】

実施例45：ヒトPRO830をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの20251と命名されるESTクラスター配列の同定が可能となった。次いでこのESTクラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したESTDNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等、Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」40（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA55733と命名する。

DNA55733コンセンサス配列とMerckのESTクローン番号H78534に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、MerckESTクローン50

H 7 8 5 3 4を購入し、c D N A挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このc D N A挿入物の配列を図108に示し、ここでD N A 5 6 8 6 6 - 1 3 4 2と命名する。

クローンD N A 5 6 8 6 6 - 1 3 4 2は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置154-156に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置415-417の停止コドンで終端する(図108)。予測されるポリペプチド前駆体は87アミノ酸長である(図109)。図109に示した全長P R O 8 3 0は、約9, 272ダルトンの見積もられた分子量及び約9.19のp Iを有する。図109(配列番号: 175)に示す全長P R O 8 3 0の分析により以下のものの存在が明らかとなった: 約アミノ酸1~約アミノ酸33のシグナルペプチド、約アミノ酸2~約アミノ酸7及び約アミノ酸8~約アミノ酸13の潜在的N-ミリスチル化部位、及び約アミノ酸23~約アミノ酸39のチオレドキシンファミリーのタンパク質相同性ブロック。クローンU N Q 470(D N A 5 6 8 6 6 - 1 3 4 2)は1998年6月22日にA T C Cに寄託され、A T C C寄託番号203023が付与されている。

図109(配列番号: 175)に示した全長配列のW U - B L A S T - 2配列アラインメント分析を用いたD a y h o f fデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)の分析により、P R O 8 3 0アミノ酸配列と以下のDayhoff配列: HSU88154\_1, HSU88153\_1, SAP KSGENE\_1, HPU31791\_5, GGCNOT2\_1, CPU91421\_1, CHKESTPC09\_1, PQ0769, U97553\_79及びB60095との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0428】

実施例46: ヒトP R O 1 1 1 5をコードするc D N Aクロンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、IncyteのLIFESEQ(登録商標)データベースからのI n c y t e E S Tクラスター番号165008と命名されるE S Tクラスター配列の同定が可能となった。次いでこのE S Tクラスター配列を、公的データベース(例えば、GenBank)及び独自に開発したE S T D N Aデータベース(LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA)を含む種々の発現配列タグ(E S T)データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2(Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996))を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70(90の場合もある)又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington)で集団化してコンセンサスD N A配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでD N A 5 5 7 2 6と命名する。

D N A 5 5 7 2 6コンセンサス配列とM e r c kのE S Tクローン番号R 7 5 7 8 4に含まれるE S T配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、M e r c k E S TクローンR 7 5 7 8 4を購入し、c D N A挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このc D N A挿入物の配列を図111に示し、ここでD N A 5 6 8 6 8 - 1 4 7 8と命名する。

図110に示した全長クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置189-191に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1524-1526の停止コドンで終端する(図110; 配列番号: 176)。予測されるポリペプチド前駆体は445アミノ酸長である(図111; 配列番号: 177)。P R O 1115は、約50, 533ダルトンの計算された分子量及び約8.26の見積もられたp Iを有する。他の特徴は、約アミノ酸1-20のシグナルペプチド、約アミノ酸204-207、295-298及び313-316の潜在的N-グリコシル化部位、及び約アミノ酸35-54、75-97、126-146、185-204、333-350及び353-371の推定膜貫通ドメインを含む。

図111(配列番号: 177)に示した全長配列のW U - B L A S T - 2配列アラインメント分析を用いたD a y h o f fデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)の分析により、P R O 1 1 1 5アミノ酸配列と以下のDayhoff配列: AF053947\_79, S73698, CEC47A10\_4, CCOMTNS5G\_1, HS4LMP2AC\_1, LMP2\_EBV, PA24\_MOUSE, HCU33331\_7, P-W05508,

10

20

30

40

50

及びAF002273\_1との間の或る程度の配列同一性が明らかになった。

クローンDNA 56868-1478は1998年6月23日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203024が付与されている。

#### 【0429】

実施例47：ヒトPRO1277をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を、実施例1に記載したように、BLAST及びプログラム「phrap」の繰り返しサイクルを用いて他のEST配列に対して作成した。組立からの一又は複数のESTは疾患冠動脈組織から誘導した。得られたコンセンサス配列を、ここで「DNA49434」と命名する。

DNA49434コンセンサス配列とIncycyteのESTクローン番号3042605に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incycyte ESTクローン3042605を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図112（配列番号：178）に示した。 10

クローンDNA 56869-1545は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置188-190に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置2222-2224の停止コドンで終端する（図112）。予測されるポリペプチド前駆体は678アミノ酸長である（図113）。図113に示した全長PRO1277タンパク質は、約73,930ダルトンの見積もられた分子量及び約9.48のpIを有する。さらなる特徴は、約アミノ酸1-26のシグナルペプチド；約アミノ酸181-200の膜貫通ドメイン；及び約アミノ酸390-393及び520-523の潜在的N-グリコシル化部位を含む。 20

図113（配列番号：179）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1277アミノ酸配列と以下のDayhoff配列番号AF012252\_1との間の有意な相同性が明らかになった。相同性は、PRO1277アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：AF006740\_1, CA36\_HUMAN, HSU1\_1, HUMCOL7A1X\_1, CA17\_HUMAN, MMZ78163\_1, CAMA\_C HICK, HSU69263\_1, YNX3\_CAEEL及びMMRNAM3\_1との間にも見られた。

クローンDNA 56869-1545はATCCに寄託され、ATCC寄託番号203161が付与されている。 30

#### 【0430】

実施例48：ヒトPRO1135をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を上記実施例1に記載したように他のEST配列に対してphrapを用いて作成した。このコンセンサス配列を、ここでDNA52767と命名する。DNA52767コンセンサス配列に基づいて、1) PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2) PRO1135のコード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAをDNA52767配列に基づいて調製したPCRプライマー対でPCR増幅することによりスクリーニングした。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及び対の一方を用いてPRO1135遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト冠動脈平滑筋組織（LIB309）から単離した。cDNAクローンを単離するのに用いたcDNAライブラリは、Invitrogen, San Diego, CAからのもの等の市販試薬を用いて標準的な方法により作成した。cDNAをNotI部位を含むオリゴdTでプライムし、平滑末端でSalIヘミキナーゼアダプターに結合させ、NotIで切断し、ゲル電気泳動でおよそのサイズ分類し、所定の方向で適当なクローニングベクター（pRKB又はpRKD等；pRK5BはSfiI部位を含まないpRK5Dの前駆体である；Holmes等, Science, 253: 1278-1280 (1991)参照）に、独特のXolI及びNotI部位でクローニングした。 40

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO1135の全長DNA配列〔こ 50



ここでDNA 56870-1492と命名する（配列番号：180）] 及びPRO1135の誘導タンパク質配列を与えた。

DNA 56870-1492の全ヌクレオチド配列を図114（配列番号：180）に示す。クローンDNA 56870-1492は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置62-64に見かけの翻訳開始部位を持ちヌクレオチド位置1685-1687に見られる停止コドンで終端する（図114）。予測されるポリペプチド前駆体は541アミノ酸長である（図115）。図115に示した全長PRO1135配列は、約60, 335ダルトンの見積もられた分子量及び約5.26のpIを有する。図115（配列番号：181）に示した全長PRO1135配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした：約アミノ酸1～約アミノ酸21のシグナルペプチド；約アミノ酸53～約アミノ酸56、約アミノ酸75～約アミノ酸78、約アミノ酸252～約アミノ酸255及び約アミノ酸413～約アミノ酸416の潜在的N-グリコシル化部位、及び約アミノ酸399～約アミノ酸414のグリコシルヒドロラーゼファミリー35タンパク質と相同性を持つアミノ酸ブロック。クローンDNA 56870-1492は1998年6月2日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209925が付与されている。

全長PRO1135のアミノ酸配列の分析は、アルファ1, 2-マンノシダーゼタンパク質と有意な配列類似性をもつことを示唆し、それによりPRO1135が新規なグリピカンタンパク質であることを示している。より詳細には、Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1135アミノ酸配列と以下のDayhoff配列、DMC86E4\_5, D86967\_1, SPAC23A1\_4, YH04\_YEAST, B54408, SSAN9MAN\_1, CEZ C410\_4, S61631及びMSU14190\_1との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0431】

実施例49：ヒトPRO1114をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例2（ヒト胎児肺ライブラリ）に記載したアミラーゼスクリーニングで単離したcDNA配列を、WU-BLAST-2配列アラインメントコンピュータプログラムにより、他の公知のインターフェロンレセプターと或る配列同一性を持つことを見出した。このcDNA配列を、ここでDNA 48466と命名して図118（配列番号：184）に示す。DNA 48466分子から配列同一性に基づいてプローブを作成し、上記実施例2のパラグラフ1に記載したように調製したヒト乳癌（LIB135）ライブラリのスクリーニングに使用した。クローニングベクターはpRK5Bであり（pRK5BはSfi I部位を含まないpRK5Dの前駆体である；Holmes等, Science, 253: 1278-1280 (1991))、cDNAサイズ切断は2800bp未満であった。

PCRプライマーの対（正及び逆）を合成した：

正方向PCRプライマー：5'-AGGCTTCGCTGCGACTAGACCTC-3'（配列番号：185）

逆方向PCRプライマー：5'-CCAGGTCGGGTAAGGATGGTTGAG-3'（配列番号：186）

ハイブリッド形成プローブ：

5'-TTTCTACGCATTGATTCCATGTTTGCTCACAGATGAAGTGGCCATTCTGC-3'（配列番号：187）

全長クローンが同定され、それは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置250-252に見かけの翻訳開始部位、及びヌクレオチド位置1183-1185の停止シグナルを持つ（図116；配列番号：182）。予測されるポリペプチド前駆体は311アミノ酸長であり、約35, 076ダルトンの計算された分子量及び約5.04の見積もられたpIを有する。図117（配列番号：183）に示すPRO1114配列の分析により以下の存在が明らかとなった：約アミノ酸1～約アミノ酸29のシグナルペプチド、約アミノ酸230～約アミノ酸255の膜貫通ドメイン、約アミノ酸40～約アミノ酸43及び約アミノ酸134～約アミノ酸137の潜在的N-グリコシル化部位、約アミノ酸92～約アミノ酸119の組織因子タンパク質と相同性を持つアミノ酸配列ブロック、及び約アミノ酸232～約アミノ酸262のインテグリンアルファ鎖タンパク質と相同性を持つアミノ酸配列ブロック。クローンDNA 57033-1403は1998年5月27日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209905が付与されている。

図117（配列番号：183）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメ

ント分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1114アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：G01418, INR1\_MOUSE, P\_R71035, INGS\_HUMAN, A26593\_1, A26593\_1, I56215及びTF\_HUMANとの間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0432】

実施例50：ヒトPRO828をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を上記実施例1に記載した方法を用いて作成した。このコンセンサス配列をここでDNA35717と命名する。DNA35717コンセンサス配列に基づいて、1) PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2) PRO828のコード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。 10

PCRプライマーの対（正及び逆）を合成した：

正方向PCRプライマー：5'-GCAGGACTTCTACGACTTCAAGGC-3'（配列番号：190）

逆方向PCRプライマー：5'-AGTCTGGGCCAGGTACTTGAAGGC-3'（配列番号：191）

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つDNA35717配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ：

5'-CAACATCCGGGGCAAACCTGGTGTGCTGGAGAAGTACCGCGGATCGGTGT-3'（配列番号：192）

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO828遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児肺組織（LIB25）から単離した。 20

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO828の全長DNA配列〔ここでDNA57037-1444と命名される〕（図188）及びPRO828の誘導タンパク質配列を与えた。

PRO828の全コード化配列を図119（配列番号：188）に示す。クローンDNA57037-1444は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置34-36に見かけの翻訳開始部位を持ちヌクレオチド位置595-597の停止コドンで終端する（図119）。予測されるポリペプチド前駆体は187アミノ酸長である（図120）。図120に示した全長PRO828タンパク質は約20,996ダルトンの見積もられた分子量及び約8.62のpIを有する。図120（配列番号：189）に示した全長PRO828配列の分析により、以下のものの存在が明らかとなった：約アミノ酸1-21のシグナルペプチド；約アミノ酸82-89のグルタチオンペルオキシダーゼシグネチャー2との配列同一性；約アミノ酸35-60、63-100、107-134及び138-159のグルタチオンペルオキシダーゼセレノシステインタンパク質との配列同一性。クローンDNA57037-1444は1998年5月27日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209903が付与されている。 30

全長PRO828ポリペプチドのアミノ酸配列の分析は、グルタチオンペルオキシダーゼと有意な配列類似性を持つことを示唆し、それによりPRO828は新規なペルオキシダーゼ酵素であることを示している。より詳細には、Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO828アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：AF053311\_1, CELT09A12\_2, AC004151\_3, BTUE\_ECOLI, CER05H10\_3, P\_P80918, PWU88907\_1, 及びP\_W22308との間の配列同一性が明らかになった。 40

#### 【0433】

実施例51：ヒトPRO1009をコードするcDNAクローンの単離

天然ヒトPRO1009をコードするcDNAクローン（DNA57129-1413）を、好ましくは一次cDNAクローンの5'末端を代表するSK-Lu-1腺癌細胞系cDNAライブラリにおいて、酵母スクリーニングを用いて同定した。最初に配列番号：195（図123）を同定し、それを他のEST配列に対するアラインメントにより伸長 50

してコンセンサス配列を形成した、コンセンサス配列に基づくオリゴヌクレオチドプローブを合成し、全長DNA 57129-1413クローンをもたらすcDNAライブラリのスクリーニングに使用した。

図121に示す全長DNA 57129-1413クローンは、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置41-43に見かけの翻訳開始部位を持ちヌクレオチド位置1886-1888の停止コドンで終端する(図121; 配列番号: 193)。予測されるポリペプチド前駆体は615アミノ酸長である(図122、配列番号: 194)。図122は、シグナル配列、膜貫通ドメイン、ミリスチル化部位、グリコシル化部位及びAMP結合ドメインのおよその位置も示している。PRO1009は約68, 125ダルトンの計算された分子量及び約7.82の見積もられたpIを有する。クローンDNA 57129-1413はATCCに寄託され、ATCC寄託番号209977が付与されている。寄託されたクローンは、実際の正しい配列を有し、ここでの提示は微量の通常配列誤差を含みうると理解される。

全長配列の(ALIGNコンピュータプログラムを用いた)WU-BLAST-2配列アラインメント分析に基づき、PRO1009は、少なくともDayhoffデータベースで以下のように称される以下のタンパク質と配列同一性を有することが示された:F69893, CEF28F8\_2, BSY13917\_7, BSY13917\_7, D69187, D69649, XCRPEB\_1, E649928, YDID\_ECOLI, BNACSF8\_1及びRPU75363\_2。

#### 【0434】

実施例52: ヒトPRO1007をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を実施例1に記載したように他のEST配列に対してphrapを用いて作成した。このコンセンサス配列をここでDNA40671と命名する。

DNA40671コンセンサス配列とMerckのESTクローン番号T70513に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、MerckESTクローンT70513を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図124に示す。

DNA57690-1374の全ヌクレオチド配列を図124(配列番号: 196)に示す。クローンDNA57690-1374は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置16-18に見かけの翻訳開始部位及びヌクレオチド位置1054-1056の停止コドンで終端する(図124)。予測されるポリペプチド前駆体は346アミノ酸長である(図125)。図125に示す全長PRO1007タンパク質は約35, 917ダルトンの見積もられた分子量及び約8.17のpIを有する。クローンDNA57690-1374は1998年6月9日にATCCに寄託されている。配列について、寄託されたクローンは実際のヌクレオチド配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づくと理解される。ここでの代表的な図面は代表的な番号付けを示す。

全長PRO1007ポリペプチドのアミノ酸配列の分析により、その一部がMAGPIAPと配列同一性を有することが示唆され、それによりPRO1007がMAGPIAPが属するファミリーの新規なメンバーであることを示している。

配列番号: 197のアミノ酸配列のさらなる分析により、推定シグナルペプチドは配列番号: 197の約アミノ酸1-30である。膜貫通ドメインは配列番号: 197のおよそアミノ酸325-346である。N-グリコシル化部位は、配列番号: 197のおよそアミノ酸118-121、129-132、136-166、176-179、183-186及び227-130である。Ly-6/u-Pardメインタンパク質相同性は配列番号: 197のおよそアミノ酸17-36及び209-222である。対応するヌクレオチドは、ここに提供された配列が与えられれば日常的に決定できる。

#### 【0435】

実施例53: ヒトPRO1056をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの、ここで6425と命名されるESTクラスター配列の同定が可能となった。次いでこのESTクラスター配列を、公的データベース(例えば、GenBank)及び独自に開

10

20

30

40

50

発した E S T D N A データベース (LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA) を含む種々の発現配列タグ (E S T) データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 (Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 70 (90 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス D N A 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで D N A 5 5 7 3 6 と命名する。

D N A 5 5 7 3 6 コンセンサス配列と M e r c k の E S T クローン番号 R 8 8 0 4 9 に含まれる E S T 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、M e r c k E S T クローン番号 R 8 8 0 4 9 を購入し、c D N A 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この c D N A 挿入物の配列を図 1 2 6 に示し、ここで D N A 5 7 6 9 3 - 1 4 2 4 と命名する。 10

クローン D N A 5 7 6 9 3 - 1 4 2 4 は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 5 6 - 5 8 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 4 1 6 - 4 1 8 の停止コドンで終端する (図 1 2 6)。予測されるポリペプチド前駆体は 1 2 0 アミノ酸長である (図 1 2 7)。図 1 2 7 に示す全長 P R O 1 0 5 6 タンパク質は、約 1 3, 3 4 5 の見積もられた分子量及び約 5. 1 8 の p I を有する。図 1 2 7 (配列番号: 1 9 9) に示した全長 P R O 1 0 5 6 配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした: 約アミノ酸 1 ~ 約アミノ酸 1 8 のシグナルペプチド、約アミノ酸 3 9 ~ 約アミノ酸 5 20 8 の膜貫通ドメイン、約アミノ酸 8 6 ~ 約アミノ酸 8 9 の潜在的 N-グリコシル化部位、約アミノ酸 3 6 ~ 約アミノ酸 3 8 及び約アミノ酸 5 8 ~ 約アミノ酸 6 0 のタンパク質キナーゼ C リン酸化部位、約アミノ酸 2 5 ~ 約アミノ酸 3 2 のチロシンキナーゼリン酸化部位、及び約アミノ酸 2 4 ~ 約アミノ酸 5 6 のチャンネル形成コリシタンパク質に対して相同性を持つアミノ酸ブロック。クローン D N A 5 7 6 9 3 - 1 4 2 4 は 1998 年 6 月 23 日に A T C C に寄託され、A T C C 寄託番号 2 0 3 0 0 8 が付与されている。

図 1 2 7 (配列番号: 1 9 9) に示した全長配列の W U - B L A S T - 2 配列アラインメント分析を用いた D a y h o f f データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の分析により、P R O 1 0 5 6 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列: P L M \_ H U M A N, A 4 0 5 3, A T N G \_ H U M A N, A 5 5 5 7 1, A T N G \_ S H E E P, S 3 1 5 2 4, G E N 1 3 0 2 5, R I C \_ M O U S E, A 4 8 6 7 8 及び A 1 0 8 7 1 \_ 1 との間の 30 有意な相同性が明らかになった。

#### 【 0 4 3 6 】

実施例 5 4 : ヒト P R O 8 2 6 をコードする c D N A クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyte データベースからの、4 7 2 8 3 と命名される E S T クラスター配列の同定が可能となった。次いでこの E S T クラスター配列を、公的データベース (例えば、GenBank) 及び独自に開発した E S T D N A データベース (LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA) を含む種々の発現配列タグ (E S T) データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 (Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 70 (90 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス D N A 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで D N A 5 6 0 0 0 と命名する。 40

D N A 5 6 0 0 0 コンセンサス配列と M e r c k の E S T クローン番号 W 6 9 2 3 3 に含まれる E S T 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、M e r c k E S T クローン番号 W 6 9 2 3 3 を購入し、c D N A 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この c D N A 挿入物の配列を図 1 2 8 に示し、ここで D N A 5 7 6 9 4 - 1 3 4 1 と命名する。

クローン D N A 5 7 6 9 4 - 1 3 4 1 は単一のオープンリーディングフレームを含み、 50

ヌクレオチド位置 13-15 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 310-312 の停止コドンで終端する (図 128)。予測されるポリペプチド前駆体は 99 アミノ酸長である (図 129)。図 129 に示す全長 PRO826 タンパク質は、約 11,050 の見積もられた分子量及び約 7.47 の pI を有する。図 129 (配列番号: 201) に示した全長 PRO826 配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした: 約アミノ酸 1~約アミノ酸 22 のシグナルペプチド、約アミノ酸 22~約アミノ酸 27 及び約アミノ酸 90~約アミノ酸 95 の潜在的 N-ミリスチル化部位、約アミノ酸 16~約アミノ酸 48 のペルオキシダーゼに相同性を有するアミノ酸ブロック。クローン DNA 57694-1341 は 1998 年 6 月 22 日に ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 203017 が付与されている。

10

図 129 (配列番号: 201) に示した全長配列の WU-BLAST-2 配列アラインメント分析を用いた Dayhoff データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の分析により、PRO826 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列: CCU12315\_1, SCU96108\_6, CELF39F10\_4 及び HELT\_HELH0 との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0437】

実施例 55: ヒト PRO819 をコードする cDNA クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyte データベースからの、49605 と命名される EST クラスター配列の同定が可能となった。次いでこの EST クラスター配列を、公的データベース (例えば、GenBank) 及び独自に開発した EST DNA データベース (LIFESEQ (商品名)、Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA) を含む種々の発現配列タグ (EST) データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 (Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 70 (90 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「p hrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス DNA 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで DNA 56015 と命名する。

20

DNA 56015 コンセンサス配列と Merck の EST クローン番号 H65785 に含まれる EST 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Merck EST クローン番号 H65785 を購入し、cDNA 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この cDNA 挿入物の配列を図 130 に示し、ここで DNA 57695-1340 と命名する。

30

クローン DNA 57695-1340 は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 46-48 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 202-204 の停止コドンで終端する (図 130)。予測されるポリペプチド前駆体は 52 アミノ酸長である (図 131)。図 131 に示す全長 PRO819 タンパク質は、約 5,216 の見積もられた分子量及び約 4.67 の pI を有する。図 131 (配列番号: 203) に示した全長 PRO819 配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした: 約アミノ酸 1~約アミノ酸 24 のシグナルペプチド、約アミノ酸 2~約アミノ酸 7 の潜在的 N-ミリスチル化部位、及び約アミノ酸 5~約アミノ酸 33 の免疫グロブリン軽鎖に相同性を有する領域。クローン DNA 15695-1340 は 1998 年 6 月 23 日に ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 203006 が付与されている。

40

図 131 (配列番号: 203) に示した全長配列の WU-BLAST-2 配列アラインメント分析を用いた Dayhoff データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の分析により、PRO819 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列: HSU03899\_1, HUMIGLITEB\_1, VG28\_HSVSA, AF31522\_1, PAD1\_YEAST 及び AF045484\_1 との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0438】

実施例 56: ヒト PRO1006 をコードする cDNA クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムを使用して、Incyte クラスター配

50

列番号45748から最初の候補配列を同定した。次いでこの配列を、種々の公的データベース及びInc y t e E S T配列と比較して、ここでDNA56036と称されるコンセンサス配列を同定した。

DNA56036コンセンサス配列とMer c kのESTクローン番号489737に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Mer c k ESTクローン番号489737を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図132に示す。

DNA57699-1412の全ヌクレオチド配列を図132（配列番号：204）に示す。クローンDNA57699-1412は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置28-30に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1204-1206の停止コドンで終端する（図132）。予測されるポリペプチド前駆体は392アミノ酸長である（図133）。図133に示す全長PRO1006タンパク質は、約46, 189の見積もられた分子量及び約9.04のpIを有する。クローンDNA57699-1412はATCCに寄託されている。配列について、寄託されたクローンは実際のヌクレオチド配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づくとして理解される。

配列番号：205のアミノ酸配列のさらなる分析により、推定シグナルペプチドは配列番号：205の約アミノ酸1-23であるN-グリコシル化部位は配列番号：205のおよそアミノ酸40-43、53-56、204-207及び373-376である。N-ミリスチル化部位は、配列番号：205のおよそアミノ酸273-278である。対応するヌクレオチドは、ここに提供された配列が与えられれば日常的に決定できる。

#### 【0439】

実施例57：ヒトPRO1112をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により特定のESTクラスター配列の同定が可能となった。次いでこのESTクラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したEST DNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Inc y t e Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA56018と命名する。

DNA56018コンセンサス配列とMer c kのESTクローン番号AA223546に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Mer c k ESTクローン番号AA223546を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図134に示し、ここでDNA57702-1476と命名する。

DNA57702-1476の全ヌクレオチド配列を図134（配列番号：206）に示す。クローンDNA57702-1476は単一のオープンリーディングフレームを含み、配列番号：206のヌクレオチド位置20-22に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置806-808の停止コドンで終端する（図134）。予測されるポリペプチド前駆体は262アミノ酸長である（図135）。図135に示す全長PRO1112タンパク質は、約29, 379の見積もられた分子量及び約8.93のpIを有する。また図135はシグナルペプチド及び膜貫通ドメインのおよその位置も示す。クローンDNA57702-1476は1998年6月9日にATCCに寄託されている。寄託されたクローンは実際のヌクレオチド配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づくとして理解される。

全長PRO1112ポリペプチドのアミノ酸分析により、他のタンパク質との或る程度の相同性が示唆された。より詳細には、Dayhoffデータベース（バージョン35.45

10

20

30

40

50

SwissProt 35) の分析により、P R O 1 1 1 2 アミノ酸配列と少なくとも以下のDayhoff配列：MTY20B11\_13(微生物結核ペプチド)、F64471、AE000690\_6、XLU16364\_1、E43259(H＋トランスポートA T P 合成酵素)及びPIGSLADRXE\_1(M H C クラス I I 組織適合性抗原)との間の或る程度の配列同一性が明らかになった。

#### 【0440】

実施例58：ヒトP R O 1 0 7 4をコードするc D N A クローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、単一のIncyte E S T クラスター配列 ( I n c y t e クラスター配列番号42586) の同定が可能となった。次いでこのクラスター配列を、公的データベース(例えば、GenBank) 及び独自に開発したE S T D N A データベース (LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA) を含む種々の発現配列タグ (E S T) データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2 (Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70 (90の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」 (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサスD N A 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでD N A 5 6 2 5 1 と命名する。

D N A 5 6 2 5 1 コンセンサス配列とM e r c k のE S T クローン番号A A 0 8 1 9 1 2 に含まれるE S T 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、M e r c k E S T クローン番号A A 0 8 1 9 1 2 を購入し、c D N A 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このc D N A 挿入物の配列を図136に示し、P R O 1 0 7 4 に対する全長D N A 配列である。クローンD N A 5 7 7 0 4 - 1 4 5 2 は1998年6月9日にA T C C に寄託され、A T C C 寄託番号209953が付与されている。

D N A 5 7 7 0 4 - 1 4 5 2 の全長ヌクレオチド配列を図136 (配列番号：208) に示す。クローンD N A 5 7 7 0 4 - 1 4 5 2 は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置322-324に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1315-1317の停止コドンで終端する (図136)。予測されるポリペプチド前駆体は331アミノ酸長である (図137)。図137に示す全長P R O 1 0 7 4 タンパク質は、約39, 512の見積もられた分子量及び約8.03のp I を有する。図137 (配列番号：209) に示した全長P R O 1 0 7 4 配列の分析は、以下の特徴の存在を明らかにした：約アミノ酸20-39の膜貫通ドメイン；約アミノ酸72-75、154-157、198-201、212-215及び326-329の潜在的N-グリコシル化部位、約アミノ酸239-242のグリコサミノグリカン結合部位、及び約アミノ酸23-36のL y - 6 / u - P A R ドメイン。

全長P R O 1 0 7 4 ポリペプチドのアミノ酸分析により、ベータ1, 3-ガラクトシルトランスフェラーゼとの有意な配列類似性が示唆され、P R O 1 0 7 4 がガラクトシルトランスフェラーゼファミリーのタンパク質の新規なメンバーであることが示された。他のタンパク質との或る程度の相同性が示唆された。D a y h o f f データベース (バージョン35.45 SwissProt 35) を用いた全長P R O 1 0 7 4 ポリペプチドの分析により、P R O 1 0 7 4 アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：AF029792\_1、P\_R57433、DMU41449\_1、A C000348\_14、P\_R47479、CET09F5\_2、CEF14B6\_4、CET15D6\_5、CEC54C8\_4、及びCEE03H4\_10との間の相同性が明らかになった。

クローンD N A 5 7 7 0 4 - 1 4 5 2 は1998年6月9日にA T C C に寄託され、A T C C 寄託番号209953が付与されている。

#### 【0441】

実施例59：ヒトP R O 1 0 0 5をコードするc D N A クローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、LIFESEQ(登録商標)データベースからのE S T クラスター配列、I n c y t e クラスター配列番号49243の同定が可能となった。次いでこのE S T クラスター配列を、公的データベース(例え

10

20

30

40

50

ば、GenBank) 及び独自に開発した E S T D N A データベース (LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA) を含む種々の発現配列タグ (E S T) データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 (Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア 70 (90 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス D N A 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで D N A 5 6 3 8 0 と命名する。

D N A 5 6 3 8 0 コンセンサス配列と M e r c k の E S T クローン番号 A A 2 5 6 6 5 7 に含まれる E S T 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、M e r c k E S T クローン番号 A A 2 5 6 6 5 7 を購入し、c D N A 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この c D N A 挿入物の配列を図 1 3 8 に示し、ここで D N A 5 7 7 0 8 - 1 4 1 1 と命名する。

図 1 3 8 に示した全長クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 30 - 32 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 585 - 587 の停止コドンで終端する (図 1 3 8 ; 配列番号 : 2 1 0 ) 。予測されるポリペプチド前駆体は 185 アミノ酸長である (図 1 3 9 ; 配列番号 : 2 1 1 ) 。P R O 1 0 0 5 タンパク質は、約 20 , 331 の計算された分子量及び約 5 . 85 の見積もられた p I を有する。クローン D N A 5 7 7 0 8 - 1 4 1 1 は 1998 年 6 月 23 日に A T C C に寄託され、A T C C 寄託番号 203021 が付与されている。

図 1 3 9 (配列番号 : 2 1 1) に示した全長配列の W U - B L A S T - 2 配列アラインメント分析を用いた D a y h o f f データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の分析により、P R O 1 0 0 5 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列 : DDU07187\_1, DDU87912\_1, C ELD1007\_14, A42239, DDU42597\_1, CYAG\_DICDI, S50452, MRKC\_KLEPN, P-R41998, 及び X Y N A\_RUMFL との間の或る程度の相同性が明らかになった。

#### 【0442】

実施例 60 : ヒト P R O 1 0 7 3 をコードする c D N A クローンの単離

ここで D N A 5 5 9 3 8 と命名され図 1 4 2 (配列番号 : 2 1 4) に示す最初の D N A 配列を、一次 c D N A クローンの 5' 末端を優勢に示すヒト S K - L u - 1 肉芽腫細胞系 c D N A ライブラリにおいて、酵母スクリーニングを使用して同定した。次いで D N A 5 5 9 3 8 を、公的データベース (例えば、GenBank) 及び独自に開発した E S T D N A データベース (LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA) からの E S T s と、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 (Altschul 等, Methods in Enzymology 266 : 460-480 (1996)) を用いて比較した。E S T s は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス D N A 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで D N A 5 6 4 1 1 と命名する。

D N A 5 6 4 1 1 コンセンサス配列と M e r c k の E S T クローン番号 H 8 6 0 2 7 に含まれる E S T 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、M e r c k E S T クローン H 8 6 0 2 7 を購入し、c D N A 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この c D N A 挿入物の配列を図 1 4 0 に示した。

図 1 4 0 に示した全長 D N A 5 7 7 1 0 - 1 4 5 1 クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 345 - 347 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 1214 - 1244 に見られる停止コドンで終端する (図 1 4 0 ; 配列番号 : 2 1 2 ) 。予測されるポリペプチド前駆体は 299 アミノ酸長である (図 1 4 1 ; 配列番号 : 2 1 3 ) 。P R O 1 0 7 3 は、約 34 , 689 の計算された分子量及び約 11 . 49 の見積もられた p I を有する。P R O 1 1 7 3 配列は以下のさらなる特徴を持つ : 約アミノ酸 1031 のシグナルペプチド、約アミノ酸の b Z I P 転写因子塩基性ドメインシグネチャーに対する配列同一性、約アミノ酸 2 - 5 の潜在的 N - グリコシル化部位、及び約アミノ酸 158 - 183 のプロタミン P1 タンパク質に対する配列同一性。



図141（配列番号：213）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1073アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：MMU37351\_1, ATAC00250510T9J22.10, S59043, ENXNUPR\_1, B4328, SR55\_DROME, S26650, SON\_HUMAN, VIT2\_CHICK, 及びXLC4SRPT\_1との間の或る程度の配列同一性が明らかになった。

クローンDNA57710-1451は1998年6月1日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203048が付与されている。

#### 【0443】

実施例61：ヒトPRO1152をコードするcDNAクローンの単離

天然ヒトPRO1152ポリペプチドをコードするcDNAクローン（DNA57711-1501）を、一次cDNAクローンの5'末端を優勢に示すヒト乳児脳cDNAライブラリにおいて、酵母スクリーニングを使用して同定した。特に、酵母スクリーニングは、ここでDNA55807（配列番号：217；図145参照）と命名されるcDNAを同定するのに用いた。

DNA55807配列とMerckのESTクローン番号R56756に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、MerckESTクローンR56756を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図143に示す。

図143に示した全長DNA57711-1501クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置58-60に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1495-1497の停止コドンで終端する（図143）。予測されるポリペプチド前駆体は479アミノ酸長である（図144）。図144に示したPRO1152タンパク質は、約53, 602の見積もられた分子量及び約8.82のpIを有する。図144（配列番号：216）に示した全長PRO1152配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした：約アミノ酸1～約アミノ酸28のシグナル配列、約アミノ酸133～約アミノ酸155、約アミノ酸168～約アミノ酸187、約アミノ酸229～約アミノ酸247、約アミノ酸264～約アミノ酸285、約アミノ酸309～約アミノ酸330、約アミノ酸371～約アミノ酸390及び約アミノ酸441～約アミノ酸464の膜貫通ドメイン、約アミノ酸34～約アミノ酸37及び約アミノ酸387～約アミノ酸390の潜在的N-グリコシル化部位、及び約アミノ酸243～約アミノ酸287の呼吸鎖NADHデヒドロゲナーゼサブユニットと相同性を持つアミノ酸配列ブロック。クローンDNA57711-1501は1998年6月1日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203047が付与されている。

図144（配列番号：216）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1152アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：AF052239\_1, SYNN9CGA\_1, SFCYTB\_1, GEN12507, P\_R11769, MTV025\_109, C61168, S43171, P\_P61689及びP\_P61696との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0444】

実施例62：ヒトPRO1136をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの、ここで109142と命名されるESTクラスター配列の同定が可能となった。次いでこのESTクラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したESTDNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、こ

10

20

30

40

50

こでDNA56039と命名する。

DNA56039コンセンサス配列とMerckのESTクローン番号HSC1NF011に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、MerckESTクローンHSC1NF011を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図146に示し、ここでDNA57827-1493と命名する。

クローンDNA57827-1493は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置216-218に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置2112-2114の停止コドンで終端する(図146)。予測されるポリペプチド前駆体は632アミノ酸長である(図147)。図147に示す全長PRO1136タンパク質は、約69,643の見積もられた分子量及び約8.5のpIを有する。図147(配列番号:219)に示した全長PRO1136配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした:約アミノ酸1~約アミノ酸15のシグナルペプチド、約アミノ酸108~約アミノ酸11、約アミノ酸157~約アミノ酸160、289~約アミノ酸292及び約アミノ酸384~約アミノ酸387の潜在的N-グリコシル化部位。クローンDNA57827-1493は1998年6月1日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203045が付与されている。

図147(配列番号:219)に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)の分析により、PRO1136アミノ酸配列と以下のDayhoff配列:AF034745\_1, MMAF000168\_19, HSMUPP1\_1, AF060539\_1, SP97\_RAT, I38757<math>\&lt\>MMU93309\_1, CEK01A6\_4及びHSA224747\_1との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0445】

実施例63:ヒトPRO813をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、単一のIncyteESTクラスター配列(IncyteESTクラスター配列番号45501)の同定が可能となった。次いでこのESTクラスター配列番号45501を、公的データベース(例えば、GenBank)及び独自に開発したESTDNAデータベース(LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA)を含む種々の発現配列タグ(EST)データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2(Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996))を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70(90の場合もある)又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington)で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA56400と命名する。

DNA56400コンセンサス配列とMerckのESTクローン番号T90592に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、MerckESTクローン番号T90592を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図148に示し、ここでDNA57834-1339と命名する。

図148に示した全長クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置109-111に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置637-639の停止コドンで終端する(図149;配列番号:221)。予測されるポリペプチド前駆体は176アミノ酸長であり、約19,616の計算された分子量及び約7.11の見積もられたpIを有する。図149(配列番号:221)に示した全長PRO813配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした:約アミノ酸1~約アミノ酸26のシグナルペプチド、約アミノ酸48~約アミノ酸53、約アミノ酸153~約アミノ酸158、156~約アミノ酸161及び約アミノ酸167~約アミノ酸172の潜在的N-グリコシル化部位。クローンDNA57834-1339は1998年6月9日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209954が付与されている。

全長 P R O 8 1 3 ポリペプチドのアミノ酸分析により、複数の表面関連プロテイン C と配列同一性を有することが示唆された。より詳細には、D a y h o f f データベース（バージョン 35.45 SwissProt 35）の分析により、P R O 8 1 3 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列：PSPC\_MUSVI, P\_P92071, G02964, P\_R65489< P\_P82977, P\_R84555, S55542, MU SIGHAJ\_1 及び PH1158 との間の或る程度の相同性が明らかになった。

#### 【0446】

実施例 64：ヒト P R O 8 0 9 をコードする c D N A クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、単一の Incyte E S T クラスター配列の同定が可能となった。次いでこの E S T クラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発した E S T D N A データベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（E S T）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 (Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 70 (90 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス D N A 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで D N A 5 6 4 1 8 と命名する。

D N A 5 6 4 1 8 コンセンサス配列と M e r c k の E S T クローン番号 H 7 4 3 0 2 に含まれる E S T 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、M e r c k E S T クローン番号 H 7 4 3 0 2 を購入し、c D N A 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この c D N A 挿入物の配列を図 150 に示し、ここで D N A 5 7 8 3 6 - 1 3 3 8 と命名する。

D N A 5 7 8 3 6 - 1 3 3 8 の全長ヌクレオチド配列を図 150 (配列番号：222) に示す。クローン D N A 5 7 8 3 6 - 1 3 3 8 は単一のオープンリーディングフレームを含み、配列番号：222 のヌクレオチド位置 63 - 65 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 858 - 860 の停止コドンで終端する (図 150)。予測されるポリペプチド前駆体は 265 アミノ酸長である (図 151)。図 151 に示す全長 P R O 8 0 9 タンパク質は約 29, 061 の見積もられた分子量及び約 9.18 の p I を有する。図 151 はシグナルペプチド及び N-グリコシル化部位のおよその位置も示す。対応するヌクレオチドは、図 150 を参照して容易に決定できる。クローン D N A 5 7 8 3 6 - 1 3 3 8 は 1998 年 6 月 23 日に A T C C に寄託された。配列について、寄託されたクローンは実際のヌクレオチド配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づくと理解される。

全長 P R O 8 0 9 ポリペプチドのアミノ酸配列分析により、ヘパリン表面プロテオグリカン及び内皮細胞接着因子-1 と或る程度の配列相同性を有することが示唆された。より詳細には、D a y h o f f データベース（バージョン 35.45 SwissProt 35）の分析により、P R O 8 0 9 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列：PGBM\_MOUSE, D82082\_1 及び PW14158 との間の配列同一性が明らかになった。

#### 【0447】

実施例 65：ヒト P R O 7 9 1 をコードする c D N A クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、単一の Incyte E S T クラスター配列の同定が可能となった。次いでこの E S T クラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発した E S T D N A データベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（E S T）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 (Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 70 (90 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス D N A 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで D N A 5 6 4 2 9 と命名する。

DNA 56429 コンセンサス配列と Merck の EST クローン番号 36367 に含まれる EST 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Merck EST クローン番号 36367 を購入し、cDNA 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この cDNA 挿入物の配列を図 152 に示し、ここで DNA 57838-1337 と命名する。

DNA 57838-1337 の全長ヌクレオチド配列を図 152 (配列番号: 224) に示す。クローン DNA 57838-1337 は単一のオープンリーディングフレームを含み、配列番号: 224 のヌクレオチド位置 9-11 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 747-749 の停止コドンで終端する (図 152)。予測されるポリペプチド前駆体は 246 アミノ酸長である (図 153)。図 153 に示す全長 PRO 791 タンパク質は約 27, 368 の見積もられた分子量及び約 7.45 の pI を有する。図 153 はシグナルペプチド、膜貫通ドメイン及び N-グリコシル化部位及び細胞外タンパク質に保存される領域のおよその位置も示す。対応するヌクレオチドは、図 152 を参照してここに提供する一実施態様である。クローン DNA 57838-1337 は 1998 年 6 月 23 日に ATCC に寄託された。配列について、寄託されたクローンは実際のヌクレオチド配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づくと理解される。

全長 PRO 791 ポリペプチドのアミノ酸配列分析により、MHC-I 抗原と配列類似性を有することが示唆され、PRO が MHC-I 抗原に関連することが示された。より詳細には、Dayhoff データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の分析により、PRO 791 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列: AF034346\_1, MMQ1K5\_1 及び HFE\_HUMAN との間の或る程度の配列同一性が明らかになった。

#### 【0448】

実施例 66: ヒト PRO 1004 をコードする cDNA クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、単一の Incyte EST クラスター配列、Incyte クラスター配列番号 73681 の同定が可能となった。次いでこの EST クラスター配列を、公的データベース (例えば、GenBank) 及び独自に開発した EST DNA データベース (LIFESEQ (商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA) を含む種々の発現配列タグ (EST) データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 (Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 70 (90 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス DNA 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで DNA 56516 と命名する。

DNA 56516 コンセンサス配列と Merck の EST クローン番号 H43837 に含まれる EST 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Merck EST クローン H43837 を購入し、cDNA 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この cDNA 挿入物の配列を図 154 に示す。

図 154 に示す全長クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 119-121 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 464-466 の停止コドンで終端する (図 154; 配列番号: 226)。予測されるポリペプチド前駆体は 115 アミノ酸長である (図 155; 配列番号: 227)。図 155 に示す全長 PRO 1004 タンパク質は、約 13, 649 の見積もられた分子量及び約 9.58 の pI を有する。図 155 (配列番号: 227) に示した全長 PRO 1004 配列の分析は、以下の特徴の存在を明らかにした: 約アミノ酸 113-115 の微小体 C 末端標的化シグナル、約アミノ酸 71-74 の潜在的 N-グリコシル化部位、及び約アミノ酸 22-48 のジヒドロフォレートレダクターゼタンパク質と配列同一性を持つドメイン。

全長 PRO 1004 ポリペプチドのアミノ酸配列の、Dayhoff データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) を用いた分析により、PRO 1004 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列: CELR02D3\_7, LECI\_MOUSE, AF06691, SSZ97390, SSZ97395\_1, 及び SSZ974

10

20

30

40

50

00\_1との間の相同性が明らかになった。

クローンDNA 57844-1410は1998年6月23日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203010が付与されている。

#### 【0449】

実施例67：ヒトPRO1111をコードするcDNAクローンの単離

発現配列タグ(EST)DNAデータベース(LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA)を検索し、インシュリン様成長因子結合タンパク質と相同性を持つESTを同定した。

cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児脳から単離した。PRO1111をコードするcDNAクローンを単離するのに用いたcDNAライブラリは、Invitrogen, San Diego, CAからのもの等の市販試薬を用いて標準的な方法により作成した。cDNAをNotI部位を含むオリゴdTでプライムし、平滑末端でSalIヘミキナーゼアダプターに結合させ、NotIで切断し、ゲル電気泳動でおよそのサイズ分類し、所定の方向で適当なクローニングベクター(pRKB又はpRKD等；pRK5BはSfiI部位を含まないpRK5Dの前駆体である；Holmes等, Science, 253: 1278-1280 (1991)参照)に、独特のXol及びNotI部位でクローニングした。

(上記のように調製した)ヒト胎児脳cDNAライブラリを、上記のIncyteEST配列に基づく合成オリゴヌクレオチドプローブ：

5'-CCACCACCTGGAGGTCCTGCAGTTGGGCAGGAAGTCCATCCGGCAGATTG-3' (配列番号：251)

でのハイブリッド形成によりスクリーニングした。

同定したcDNAクローンは全体を配列決定した。PRO1111の全ヌクレオチド配列を図156(配列番号：228)に示す。クローンDNA 58721-1475は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置57-59に見かけの翻訳開始部位及びヌクレオチド位置2016-2018の停止コドンを持つ(図156；配列番号：228)。予測されるポリペプチド前駆体は653アミノ酸長である(図157)。膜貫通ドメインは位置21-40(II型)及び528-548である。クローンDNA 58721-1475はATCCに寄託され、ATCC寄託番号203110が付与されている。図157に示した全長PRO1111タンパク質は約72,717ダルトンの見積もられた分子量及び約6.99のpIを有する。

図157(配列番号：229)に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)の分析により、PRO1111アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：A58532, D86983\_1, RNPLGPV\_V, PGS2\_HUMAN, AF038127\_1, ALS\_MOUSE, GPV\_HUMAN, PGS2\_BOVIN, ALS\_PAPPA及びI147020との間の或る程度の配列同一性が明らかになった。

#### 【0450】

実施例68：ヒトPRO1344をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を、上記実施例1に記載したようにphrapを用いて他のEST配列に対して作成した。このコンセンサス配列を、ここでDNA33790と命名する。DNA33790配列に基づいて、1)PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2)PRO1344の全長コード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。

PCRプライマーの対(正及び逆)を合成した：

正方向PCRプライマー 5'-AGGTTCTGTGATGGAGACAACCGCG-3' (配列番号：232)

逆方向PCRプライマー 5'-TGTCAGGACGCACTGCCGTCATG-3' (配列番号：233)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つDNA33790配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ

5'-TGGCCAGATCATCAAGCGTGTCTGTGGCAACGAGCGGCCAGCTCCTATCC-3' (配列番号：234)

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジ

ティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO1344遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児腎臓組織から単離した。

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO1344の全長DNA配列（ここでDNA58723-1588と命名する）〔図158、配列番号：230〕及びPRO1344の誘導タンパク質配列を与えた。

DNA58723-1588の全核酸配列を図158（配列番号：230）に示す。クローンDNA58723-1588は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置26-28に見かけの翻訳開始部位そしてヌクレオチド位置2186-2188の停止コドンで終端する（図158）。予測されるポリペプチド前駆体は720アミノ酸長である（図159）。図159に示した全長PRO1344タンパク質は約80,199ダルトンの見積もられた分子量及び約7.77のpIを有する。

図159（配列番号：231）に示した全長PRO1344配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした：約アミノ酸1～約アミノ酸23のシグナルペプチド、約アミノ酸260～約アミノ酸271のEGF様ドメインシステインタンパク質シグネチャー配列、約アミノ酸96～約アミノ酸99、約アミノ酸279～約アミノ酸282、約アミノ酸316～約アミノ酸319、約アミノ酸451～約アミノ酸454及び約アミノ酸614～約アミノ酸617の潜在的N-グリコシル化部位、約アミノ酸489～約アミノ酸505のセリンプロテアーゼ、トリプシンファミリーと相同性を持つアミノ酸配列ブロック、及び約アミノ酸150～約アミノ酸166のCUBドメインタンパク質プロフィール配列。クローンDNA58723-1588は1998年8月18日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203133が付与されている。

図159（配列番号：231）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1344アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：S77063\_1, CRAR\_MOUSE, P\_R74775, P\_P90070, P\_R09217, P\_P70475, HSBMP16\_1及びU50330\_1との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0451】

実施例69：ヒトPRO1109をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を、上記実施例1に記載したようにphrapを用いて他のEST配列に対して作成した。このコンセンサス配列を、ここでDNA52642と命名する。できる限り上記のようなEST配列の供給源を用いて前もって得たコンセンサス配列のBLAST及びphrapの繰り返しサイクルを用いた伸長によりコンセンサスDNA配列を得た。DNA52642配列に基づいて、1) PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2) PRO1109の全長コード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。

PCRプライマーの対（正及び逆）を合成した：

正方向PCRプライマー 5'-CCTTACCTCAGAGGCCAGAGCAAGC-3'（配列番号：237）

逆方向PCRプライマー 5'-GAGCTTCATCCGTTCTGCGTTCACC-3'（配列番号：238）

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つDNA52642配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ

5'-CAGGAATGTAAAGCTTTACAGAGGGTCGCCATCCTCGTTCCCCACC-3'（配列番号：239）

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO1109遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒトSK-Lu-1肉芽腫細胞組織（LIB247）から単離した。

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO1109の全長DNA配列（こ

こでDNA 58737-1473と命名する) [図160、配列番号: 235] 及びPRO 1109の誘導タンパク質配列を与えた。

DNA 58737-1473の全核酸配列を図160 (配列番号: 235) に示す。クローンDNA 58737-1473は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置119-120に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1151-1153の停止コドンで終端する (図160)。予測されるポリペプチド前駆体は344アミノ酸長である (図161)。図161に示した全長PRO 1109タンパク質は約40, 041ダルトンの見積もられた分子量及び約9.34のpIを有する。図161 (配列番号: 236) に示した全長PRO 1109配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした: 約アミノ酸1~約アミノ酸27のシグナルペプチド、約アミノ酸4~約アミノ酸7、約アミノ酸220~約アミノ酸223及び約アミノ酸335~約アミノ酸338の潜在的N-グリコシル化部位、及び約アミノ酸191~約アミノ酸201のキシロースイソメラーゼタンパク質と相同性を持つアミノ酸配列ブロック。クローンDNA 58737-1473は1998年8月18日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203136が付与されている。

図161 (配列番号: 236) に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース (バージョン35.45 SwissProt 35) の分析により、PRO 1109アミノ酸配列と以下のDayhoff配列: HSUDPGAL\_1, HSUDP14\_1, NALS\_BOVIN, HSU10473\_1, CEW02B12\_11, YNJ4\_CAEEL, AE000738\_11, CET24D1\_1, S48121及びCEGLY9\_1との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0452】

実施例70: ヒトPRO 1383をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を、上記実施例1に記載したようにphrapを用いて他のEST配列に対して作成した。このコンセンサス配列を、ここでDNA 53961と命名する。DNA 53961配列に基づいて、1) PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2) PRO 1383の全長コード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。

PCRプライマーの対 (正及び逆) を合成した:

正方向PCRプライマー 5'-CATTTCCTTACCCTGGACCCAGCTCC-3' (配列番号: 242)

逆方向PCRプライマー 5'-GAAAGGCCACAGCACATCTGGCAG-3' (配列番号: 243)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つDNA 53961配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ

5'-CCACGACCCGAGCAACTTCCTCAAGACCGACTTGTTCCTCTACAGC-3' (配列番号: 244)

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO 1383遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児脳組織から単離した。

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO 1383の全長DNA配列 (ここでDNA 58743-1609と命名する) [図162、配列番号: 240] 及びPRO 1383の誘導タンパク質配列を与えた。

DNA 58743-1609の全核酸配列を図162 (配列番号: 240) に示す。クローンDNA 58743-1609は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置122-124に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1391-1393の停止コドンで終端する (図162)。予測されるポリペプチド前駆体は423アミノ酸長である (図163)。図163に示した全長PRO 1383タンパク質は約46, 989ダルトンの見積もられた分子量及び約6.77のpIを有する。図163 (配列番号: 241) に示した全長PRO 1383配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした: 約アミノ酸1~約アミノ酸24のシグナルペプチド、約アミノ酸33

10

20

30

40

50

9～約アミノ酸362の膜貫通ドメイン、及び約アミノ酸34～約アミノ酸37、約アミノ酸58～約アミノ酸61、約アミノ酸142～約アミノ酸145、約アミノ酸197～約アミノ酸200、約アミノ酸300～約アミノ酸303及び約アミノ酸364～約アミノ酸367のN-グリコシル化部位。クローンDNA58743-1609は1998年8月25日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203154が付与されている。

図163（配列番号：241）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1383アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：NMB\_HUMAN, QNR\_COTJA, P\_W38335, P115\_CHICK, P\_W38164, A45993\_1, MMU70209\_1, D83704\_1及びP\_W39176との間の有意な相同性が明らかになった。

10

#### 【0453】

実施例71：ヒトPRO1003をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、ここで43055と命名される単一のIncye ESTクラスター配列の同定が可能となった。次いでこの配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したEST DNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incye Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等、Methods in Enzymology 266：460-480（1996））を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでconsen01と命名する。

20

コンセンサス配列とIncyeのESTクローン番号2849382に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incye ESTクローン2849382を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図164に示す。

DNA58846-1409の全ヌクレオチド配列を図164（配列番号：245）に示す。クローンDNA58846-1409は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置41-43に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置293-295の停止コドンで終端する（図164）。予測されるポリペプチド前駆体は84アミノ酸長である（図165）。図165に示す全長PRO1003は、約9,408の見積もられた分子量及び約9.28のpIを有する。図165（配列番号：246）に示した全長PRO1003配列の分析は、約アミノ酸1～約アミノ酸24のシグナルペプチド、約アミノ酸58～約61のcAMP-及びcGMP-依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位の存在を明らかにした。Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）を用いた全長PRO1003ポリペプチドのアミノ酸配列の分析により、PRO1003アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：AOPCZA363\_3, SRTX\_ATREN, A48298, MHVJHMS\_1, VGL2\_CVMJH, DHDHTC2\_2, CORT\_RAT, TAL6\_HUMAN, P\_W14123, 及びDVUFI\_2との間の相同性が明らかになった。

30

40

#### 【0454】

実施例72：ヒトPRO1108をコードするcDNAクローンの単離

コンセンサスDNA配列を、上記の実施例1に記載したようにphrapを用いて他のEST配列に対して作成した。このコンセンサス配列を、ここでDNA53237と命名する。

DNA53237コンセンサス配列とIncyeのESTクローン番号2379881に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incye ESTクローン2379881を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図166に示し、ここでDNA58848-1472と命名する。

50



DNA 58848-1472の全ヌクレオチド配列を図166（配列番号：247）に示す。クローンDNA 58848-1472は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置77-79に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1445-1447の停止コドンで終端する（図166）。予測されるポリペプチド前駆体は456アミノ酸長である（図167）。図167に示す全長PRO1108タンパク質は、約52,071の見積もられた分子量及び約9.46のpIを有する。図167（配列番号：248）に示した全長PRO1108配列の分析は、以下のものの存在を明らかにした：約アミノ酸22～約アミノ酸42、約アミノ酸156～約アミノ酸176、約アミノ酸180～約アミノ酸199及び約アミノ酸369～約アミノ酸388のII型膜貫通ドメイン、約アミノ酸247～約アミノ酸250、約アミノ酸327～約アミノ酸330、約アミノ酸328～約アミノ酸331及び約アミノ酸362～約アミノ酸365の潜在的N-グリコシル化部位、及び約アミノ酸153～約アミノ酸190のERルーメンタンパク質保持レセプタータンパク質と相同性を持つアミノ酸ブロック。クローンDNA 58848-1472は1998年6月9日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209955が付与されている。

全長PRO1108ポリペプチドのアミノ酸配列の分析により、LPAATタンパク質と有意な配列類似性を有することが示唆され、それによりPRO1108が新規なLPAAT相同体であることが示された。より詳細には、Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1108アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：AF01511\_1, CER07E3\_2, YL35\_CAEEL, S73863, CEF59F4\_4, P?W06422, MMU41736\_1, MTV008\_39, P\_R99248及びY67\_BPT7との間の相同性が明らかになった。

#### 【0455】

実施例72：ヒトPRO1137をコードするcDNAクローンの単離

Swiss-Prot公的タンパク質データベースからの約950の公知の分泌タンパク質からの細胞外ドメイン（ECD）配列（必要ならば、分泌シグナルを含む）を、発現配列タグ（EST）データベースの検索に使用した。ESTデータベースは、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したEST DNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む。検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等、Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いてEST配列の6フレーム翻訳に対するECDタンパク質配列の比較として実施した。この手法を用いて、ここで「DNA 7108」とも称されるIncyte EST番号3459449を、公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70以上を持つESTとして同定した。

コンセンサスDNA配列を、BLAST及びプログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）の繰り返しサイクルを用いてDNA 7108配列及び他のESTに対して構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA 53952と命名する。

DNA 53952コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号3663102に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte ESTクローン3663102を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図168に示す。

DNA 58849-1494の全ヌクレオチド配列を図168（配列番号：249）に示す。クローンDNA 58849-1494は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置77-79に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置797-799の停止コドンで終端する（図168）。予測されるポリペプチド前駆体は240アミノ酸長である（図169）。図169に示す全長PRO1137タンパク質は、約26,064の見積もられた分子量及び約8.65のpIを有する。図169（配列番号：250）に示した全長PRO1137配列の分析は、約アミノ酸1～14のシグナルペプチド及び約アミノ酸101～105の潜在的N-グリコシル化部位の存在を明らかにした。

全長PRO1137ポリペプチドのアミノ酸配列の分析により、リボシルトランスフェラーゼと有意な配列類似性を有することが示唆され、それによりPRO1137がリボシルトランスフェラーゼファミリーのタンパク質の新規なメンバーであることが示された。より詳細には、Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1137アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：MMART5\_1, NARG\_MOUSE, GEN1909, GEN13794, GEN14406, MMRNART62\_1, 及びP\_R41876との間の相同性が明らかになった。

#### 【0456】

実施例74：ヒトPRO1138をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、ここで165212と命名される単一のIncyte EST配列の同定が可能となった。次いでこのクラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したEST DNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA54224と命名する。この組立物は、ここでDNA49140（図172；配列番号：254）と命名される独自に開発したジェネンテクESTを含んでいた。

DNA54224コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号3836613に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte ESTクローン3836613を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図170に示し、PRO1138の全長DNA配列である。クローンDNA58850-1495は1998年6月9日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209956が付与されている。

DNA58850-1495の全ヌクレオチド配列を図170（配列番号：252）に示す。クローンDNA58850-1495は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置38-40に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1043-1045の停止コドンで終端する（図170）。予測されるポリペプチド前駆体は335アミノ酸長である（図171）。図171に示す全長PRO1138は、約37, 421ダルトンの見積もられた分子量及び約6.36のpIを有する。図171（配列番号：253）に示した全長PRO1138配列の分析は以下のものの存在を明らかにした：約アミノ酸1～約アミノ酸22のシグナルペプチド、約アミノ酸224～約250の膜貫通ドメイン；約アミノ酸229～約アミノ酸250のロイシンジッパーパターン；約アミノ酸98-101、142-145、148-151、172-175、176-179、204-207及び291-295の潜在的グリコシル化部位。

全長PRO1138のアミノ酸配列の分析は、CD84との有意な配列類似性を示唆し、それによりPRO1138がIgスーパーファミリーのポリペプチドの新規なメンバーであることを示している。Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）を用いた全長PRO1138ポリペプチドのアミノ酸配列の分析により、PRO1138アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：HSU82988\_1, HUMLY9\_1, P\_R97631, P\_R97628, P\_R97629, P\_R97630, CD48\_RAT, CD2\_HUMAN, P\_P93996, 及びHUMBGP\_1との間の相同性が明らかになった。

クローンDNA58850-1495は1998年6月9日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209956が付与されている。

#### 【0457】

実施例75：ヒトPRO1054をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、ここで66212

と命名される E S T クラスター配列の I n c y t e データベースからの同定が可能となった。次いでこの E S T クラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発した E S T D N A データベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（E S T）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2（Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 70（90 の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサス D N A 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで D N A 5 5 7 2 2 と命名する。

10

D N A 5 5 7 2 2 コンセンサス配列と I n c y t e の E S T クローン番号 3 1 9 7 5 1 に含まれる E S T 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、I n c y t e E S T クローン 3 1 9 7 5 1 を購入し、c D N A 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この c D N A 挿入物の配列を図 1 7 3 に示し、ここで D N A 5 8 8 5 3 - 1 4 2 3 と命名する。

クローン D N A 5 8 8 5 3 - 1 4 2 3 は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 4 6 - 4 8 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 5 8 6 - 5 8 8 の停止コドンで終端する（図 1 7 3）。予測されるポリペプチド前駆体は 1 8 0 アミノ酸長である（図 1 7 4）。図 1 7 4 に示す全長 P R O 1 0 5 4 タンパク質は、約 20, 638 ダルトンの見積もられた分子量及び約 5.0 の p I を有する。図 1 7 4（配列番号：256）に示した全長 P R O 1 0 5 4 配列の分析は以下のものの存在を明らかにした：約アミノ酸 1 ~ 約アミノ酸 18 のシグナルペプチド、約アミノ酸 155 ~ 約アミノ酸 176 のロイシンジッパーパターン；約アミノ酸 27 ~ 約アミノ酸 38 及び約アミノ酸 110 ~ 約アミノ酸 120 のリポカリンタンパク質と相同性を持つアミノ酸ブロック。クローン D N A 5 8 8 5 3 - 1 4 2 3 は 1998 年 6 月 23 日に A T C C に寄託され、A T C C 寄託番号 203016 付与されている。

20

図 1 7 4（配列番号：256）に示した全長配列の W U - B L A S T - 2 配列アラインメント分析を用いた D a y h o f f データベース（バージョン 35.45 SwissProt 35）の分析により、P R O 1 1 3 6 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列：MUP1\_MOUSE, MUP6\_MOUSE, MUP2\_MOUSE, MUP2\_MOUSE, MUP8\_MOUSE, MUP5\_MOUSE, MUP4\_MOUSE, S10124, MUPM\_MOUSE, MUP\_RAT 及び ECU70823\_1 との間の有意な相同性が明らかになった。

30

#### 【0458】

実施例 76：ヒト P R O 994 をコードする c D N A クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、ここで 1 5 7 5 5 と命名される E S T クラスター配列の I n c y t e データベースからの同定が可能となった。次いでこの E S T クラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発した E S T D N A データベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（E S T）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2（Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 70（90 の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサス D N A 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで D N A 5 5 7 2 8 と命名する。

40

D N A 5 5 7 2 8 コンセンサス配列と I n c y t e の E S T クローン番号 2 8 6 0 3 6 に含まれる E S T 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、I n c y t e E S T クローン 2 8 6 0 3 6 を購入し、c D N A 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この c D N A 挿入物の配列を図 1 7 5 に示し、ここで D N A 5 8 8 5 5 - 1 4 2 2 と命名する。

クローン D N A 5 8 8 5 5 - 1 4 2 2 は単一のオープンリーディングフレームを含み、

50

ヌクレオチド位置 31-33 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 718-720 の停止コドンで終端する (図 175)。予測されるポリペプチド前駆体は 229 アミノ酸長である (図 176)。図 176 に示す全長 PRO994 タンパク質は、約 25, 109 ダルトンの見積もられた分子量及び約 6.83 の pI を有する。図 176 (配列番号: 258) に示した全長 PRO994 配列の分析は以下のものの存在を明らかにした: 約アミノ酸 10~約アミノ酸 31、約アミノ酸 50~約アミノ酸 72、約アミノ酸 87~約アミノ酸 110 及び約アミノ酸 191~約アミノ酸 213 の膜貫通ドメイン、約アミノ酸 80~約アミノ酸 83、約アミノ酸 132~約アミノ酸 135、約アミノ酸 148~約アミノ酸 151 及び約アミノ酸 163~約アミノ酸 166 の 213 潜在的 N-グリコシル化部位、及び約アミノ酸 4~約アミノ酸 11 の TNFR/NGFR 脂捨て印リッチ領域タンパク質と相同性を持つアミノ酸ブロック。クローン DNA 58855-1422 は 1998 年 6 月 23 日に ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 203018 付与されている。

図 176 (配列番号: 258) に示した全長配列の WU-BLAST-2 配列アラインメント分析を用いた Dayhoff データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の分析により、PRO994 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列: AF027204\_1, TAL6\_HUMAN, ILT4\_HUMAN, JC6205, MMU57570\_1, S40363, ETU56093\_1, S42858, P\_R66849 及び P\_R74751 との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0459】

実施例 77: ヒト PRO812 をコードする cDNA クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、ここで 170079 と命名される EST クラスター配列の Incyte データベースからの同定が可能となった。次いでこの EST クラスター配列を、公的データベース (例えば、GenBank) 及び独自に開発した EST DNA データベース (LIFESEQ (商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA) を含む種々の発現配列タグ (EST) データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 (Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 70 (90 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス DNA 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで DNA55721 と命名する。

DNA55721 コンセンサス配列と Incyte の EST クローン番号 388964 に含まれる EST 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte EST クローン 388964 を購入し、cDNA 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この cDNA 挿入物の配列を図 177 に示し、ここで DNA59205-1421 と命名する。

クローン DNA 59205-1421 は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 55-57 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 304-306 の停止コドンで終端する (図 177)。予測されるポリペプチド前駆体は 83 アミノ酸長である (図 178)。図 178 に示す全長 PRO812 タンパク質は、約 9, 201 ダルトンの見積もられた分子量及び約 9.3 の pI を有する。図 178 (配列番号: 260) に示した全長 PRO812 配列の分析は以下のものの存在を明らかにした: 約アミノ酸 1~約アミノ酸 15 のシグナルペプチド、約アミノ酸 73~約アミノ酸 76 の cAMP-及び cGMP-依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位、及び約アミノ酸 70~約アミノ酸 72 及び約アミノ酸 76~約アミノ酸 78 のタンパク質キナーゼ C リン酸化部位。クローン DNA 59205-1421 は 1998 年 6 月 23 日に ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 203009 付与されている。

図 178 (配列番号: 260) に示した全長配列の WU-BLAST-2 配列アラインメント分析を用いた Dayhoff データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の分析により、PRO812 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列: P\_W35802, P\_W35803, PSC1\_RA

T, S68231, GEN13917, PSC2\_RAT, CC10\_HUMAN, UTER\_RABBIT, AF008595\_1及びA56413との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0460】

実施例78：ヒトPRO1069をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、ここで100727と命名される単一のIncye EST配列の同定が可能となった。次いでこの配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したEST DNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等、Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA56001と命名する。

DNA56001コンセンサス配列とIncyeのESTクローン番号3533881に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incye ESTクローン3533881を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図179に示し、これはPRO1069の全長DNA配列である。

クローンDNA59211-1450は1998年6月9日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209960が付与されている。

図179（配列番号：261）にDNA59211-1450の全ヌクレオチド配列を示す。クローンDNA59211-1450は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置197-199に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置464-466の停止コドンで終端する。予測されるポリペプチド前駆体は89アミノ酸長である（図180）。図180に示す全長PRO1069タンパク質は、約9,433ダルトンの見積もられた分子量及び約8.21のpIを有する。図180（配列番号：262）に示した全長PRO1069配列の分析は以下のものの存在を明らかにした：約アミノ酸1～約16のシグナルペプチド；約アミノ酸36～約59の膜貫通ドメイン；約アミノ酸41-46、45-50及び84-89の潜在的N-ミリスチル化部位；及び約アミノ酸54～約66の細胞外タンパク質SCP/Tpx-1/Ag5/PR-1/Sc7との相同性。

全長PRO1069のアミノ酸配列の分析は、CHIFとの有意な配列類似性を示唆し、それによりPRO1069がCHIFファミリーのポリペプチドの新規なメンバーであることを示している。Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）を用いた全長PRO1069ポリペプチドのアミノ酸配列の分析により、PRO1069アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：CHIF\_RAT, A55571, PLM\_HUMAN, A40533, ATNG\_BOVIN, RIC\_MOUSE, PETD\_SYNY3, VTBI\_XENLA, A059009, 及びS75086との間の相同性が明らかになった。

クローンDNA59211-1450は1998年6月9日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209960が付与されている。

#### 【0461】

実施例79：ヒトPRO1129をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、ここで98833と命名される単一のIncye ESTクラスター配列の同定が可能となった。次いでこのIncye ESTクラスター配列番号98833配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したEST DNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等、Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施し

た。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA56038と命名する。

DNA56038コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号1335241に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte ESTクローン1335241を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図181に示し、ここでDNA59213-1487と命名する。

図181に示す全長クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置42-44に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1614-1616の停止コドンで終端する（図181；配列番号：263）。予測されるポリペプチド前駆体は524アミノ酸長であり、約60,310ダルトンの計算された分子量及び約7.46の見積もられたpIを有する。図182（配列番号：264）に示した全長PRO1129配列の分析は以下のものの存在を明らかにした：約アミノ酸13～約アミノ酸32及び約アミノ酸77～約アミノ酸102のII型膜貫通ドメイン、約アミノ酸461～約アミノ酸470のチトクロムP-450システインヘム-鉄リガンド脂具ネーチャー配列、及び約アミノ酸112～約アミノ酸115及び約アミノ酸168～約アミノ酸171の潜在的N-グリコシル化部位。クローンDNA59213-1487は1998年6月9日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209959が付与されている。

全長PRO1129のアミノ酸配列の分析は、チトクロムP-450ファミリーのタンパク質との配列類似性を示唆した。より詳細には、Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1129アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：AC004523\_1, S45702, AF054821\_1,及びI53015との間の或る程度の相同性が明らかになった。

#### 【0462】

実施例80：ヒトPRO1068をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、ここでIncyteクラスター番号14736と命名されるESTクラスター配列のLIFESEQ(商品名)データベースからの同定が可能となった。次いでこのESTクラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したESTDNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA56094と命名する。

DNA56094コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号004974に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte ESTクローン004974を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図183に示し、ここでDNA59214-1449（配列番号：265）と命名する。

図183に示した全長クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置42-44に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置414-416の停止コドンで終端する（図183；配列番号：265）。予測されるポリペプチド前駆体は124アミノ酸長である。PRO1068は、約14,284ダルトンの計算された分子量及び約8.14の見積もられたpIを有する。図184に示すように、PRO1068ポリペプチドは以下のさらなる特徴を持つ：約アミノ酸1-20のシグナル配列、約アミノ酸118-123のウロテシンIIシグネチャー配列、約アミノ酸64-

66の細胞接着配列、約アミノ酸112-115の潜在的cAMP-及びcGMP-依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位。

図184(配列番号:266)に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)の分析により、PRO1068アミノ酸配列と以下のDayhoff配列:HALBOP\_1, MTV043\_36, I50498,及びP\_R78445との間の相同性が明らかになった。

クローンDNA59214-1449は1998年7月1日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203046付与されている。

#### 【0463】

実施例81:ヒトPRO1066をコードするcDNAクローンの単離

10

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、ここで79066と命名される単一のIncYTE ESTクラスター配列の同定が可能となった。次いでこのIncYTE ESTクラスター配列番号79066配列を、公的データベース(例えば、GenBank)及び独自に開発したEST DNAデータベース(LIFESEQ(商品名)、IncYTE Pharmaceuticals, Palo Alto, CA)を含む種々の発現配列タグ(EST)データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2(Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996))を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70(90の場合もある)又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington)で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られた

20

コンセンサス配列を、ここでDNA56121と命名する。  
DNA56121コンセンサス配列とIncYTEのESTクローン番号1515315に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、IncYTE ESTクローン1515315を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図185に示し、ここでDNA59215-1425と命名する。

図185に示す全長クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置176-178に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置527-529の停止コドンで終端する(図185;配列番号:267)。予測されるポリペプチド前駆体は117アミノ酸長であり、約12,911ダルトンの計算された分子量及び約5.46の見積もられたpIを有する。図186(配列番号:268)に示した全長PRO1066配列の分析は以下のものの存在を明らかにした:約アミノ酸1~約アミノ酸23のシグナルペプチド、約アミノ酸38~約アミノ酸41のcAMP-及びcGMP-依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位、及び約アミノ酸5~約アミノ酸10、約アミノ酸63~約アミノ酸68及び約アミノ酸83~約アミノ酸88の潜在的N-ミリスチル化部位。クローンUNQ524(DNA59215-1425)は1998年6月9日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209961が付与されている。

30

全長PRO1066のアミノ酸配列の分析は、公知のタンパク質と有意な配列同一性を持たないことを示唆した。しかし、Dayhoffデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)の分析により、PRO1066アミノ酸配列と以下のDayhoff配列:MOTI\_HUMAN, AF025667\_1, MTCY19H9\_8及びRABIGKCH\_1との間の或る程度の相同性が明らかになった。

40

#### 【0464】

実施例82:ヒトPRO1184をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムのIncYTEデータベースからのESTsに対する使用により、ここでDNA56375と命名される候補配列の同定が可能となった。次いでこの配列を、公的データベース(例えば、GenBank)及び独自に開発したEST DNAデータベース(LIFESEQ(商品名)、IncYTE Pharmaceuticals, Palo Alto, CA)を含む種々の発現配列タグ(EST)データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2(Altschul等, Met

50

hods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70(90の場合もある)又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington)で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA56375と命名する。

DNA56375コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号1428374に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte ESTクローン1428374を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図187に示す。

図187に示す全長クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置106-108に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置532-534に見られる停止コドンで終端する(図187; 配列番号: 269)。予測されるポリペプチド前駆体は142アミノ酸長であり、約15,690ダルトンの計算された分子量及び約9.64の見積もられたpIを有する。図188(配列番号: 270)に示した全長PRO1184配列の分析は、約アミノ酸1-38のシグナルペプチドの存在を明らかにした。クローンDNA59220-1514は1998年6月9日にATCCに寄託された。寄託されたクローンは実際のヌクレオチド配列を含み、ここに代表が提供されたと理解される。

全長PRO1184ポリペプチドのアミノ酸配列の分析は、Dayhoffデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)で「DVTIMS02\_1」と称される、ショウジョウバエからのTIMと呼ばれるタンパク質と幾分の配列同一性を有することを示唆した。PRO1184と或る程度の配列同一性を持つ他のDayhoffデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)配列は、WISI\_SCHP0, F002186\_1, ATAC00239124及びMSAIPRP\_1を含む。

#### 【0465】

実施例83: ヒトPRO1360をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、DNA10572と命名されるESTのIncyteデータベースからの同定が可能となった。次いでこのEST配列を、公的データベース(例えば、GenBank)及び独自に開発したEST DNAデータベース(LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA)を含む種々の発現配列タグ(EST)データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2(Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996))を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70(90の場合もある)又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington)で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA57314と命名する。

DNA57314コンセンサス配列とMerckのESTクローン番号AA406443に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Merck ESTクローンAA406443を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図189に示し、ここでDNA59488-1603と命名する。

図189に示した全長クローンは単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置54-56に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置909-911の停止コドンで終端する(図189; 配列番号: 271)。予測されるポリペプチド前駆体は285アミノ酸長である(図190; 配列番号: 272)。PRO1360は、約31,433ダルトンの計算された分子量及び約7.32の見積もられたpIを有する。クローンDNA59488-1603は1998年8月25日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203157が付与されている。

図190(配列番号: 272)に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)の分析



により、PRO1360アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：UN51\_CAFEL, YD4B\_SCHPO, AF000634\_1, GFO\_ZYMMO, YE1J\_SCHPO, D86566\_1, ZMGFO\_1, S76976, PPSA\_SYNY3, 及びCEF28B1\_4との間の配列同一性が明らかになった。

#### 【0466】

実施例84：ヒトPRO1029をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、18763と命名されるESTクラスター配列のIncyteデータベースからの同定が可能となった。次いでこのESTクラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したESTDNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA57854と命名する。

DNA57854コンセンサス配列とMerckのESTクローン番号T98880に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Merck ESTクローンT98880を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図191に示し、ここでDNA59493-1420と命名する。

クローンDNA59493-1420は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置39-41に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置297-299の停止コドンで終端する（図191）。予測されるポリペプチド前駆体は86アミノ酸長である（図192）。全長PRO1029タンパク質は、約9,548ダルトンの見積もられた分子量及び約8.52のpIを有する。図192（配列番号：274）に示す全長PRO1029配列の分析により、以下のものの存在があきらかとなった：約アミノ酸1～約アミノ酸19のシグナル配列、約アミノ酸50～約アミノ酸61の細菌ロドプシン網膜結合部位タンパク質と相同性を持つアミノ酸ブロック、約アミノ酸83～約アミノ酸86のプレニル基結合部位、及び約アミノ酸45～約アミノ酸48の潜在的N-グリコシル化部位。クローンDNA59493-1420は1998年7月1日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203050が付与されている。

図192（配列番号：274）に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1029アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：AF031815\_1, MM4A6L\_1, PSEIS2a-1, S17699及びP\_R63635との間の有意な相同性が明らかになった。

#### 【0467】

実施例85：ヒトPRO1139をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、4461と命名されるESTクラスター配列のIncyteデータベースからの同定が可能となった。次いでこのESTクラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したESTDNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA57312と命名する。

DNA57312コンセンサス配列は、172ヌクレオチド長の公的EST（T620

95、Merck/ワシントン大学公的データベース)を含んでいた。ここで推定タンパク質コード化配列と称されるこのESTクローンをMerckから購入し、配列決定してPRO1139のコード化配列を提供した(図193)。既に記したように、DNA59497-1496の推定アミノ酸配列はHSOBRGP\_1の推定アミノ酸配列と有意な配列同一性を示す。全長タンパク質(図194)はアミノ酸残基1と28の間に推定シグナルペプチド、そして3つの推定膜貫通ドメイン(約アミノ酸残基33-52、71-89、98-120)を含む。

#### 【0468】

実施例86: ヒトPRO1309をコードするcDNAクローンの単離

発現配列タグ(EST)データベース(LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA)を検索してSLITと相同性を示すESTを同定した。 10

cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児脳組織から単離した。cDNAクローンを単離するのに用いたcDNAライブラリは、Invitrogen, San Diego, CAからのもの等の市販試薬を用いて標準的な方法により作成した。cDNAをNotI部位を含むオリゴdTでプライムし、平滑末端でSalIヘミキナーゼアダプターに結合させ、NotIで切断し、ゲル電気泳動でおよそのサイズ分類し、所定の方向で適当なクロニングベクター(pRKB又はpRKD等; pRK5BはSfiI部位を含まないpRK5Dの前駆体である; Holmes等, Science, 253: 1278-1280 (1991)参照)に、独特のXol及びNotI部位でクロニングした。

cDNAライブラリ(上記のように調製)を、上記のIncyte EST配列から誘導した合成オリゴヌクレオチドプローブ: 20

5'-TCCGTGCAGGGGGACGCCTTTCAGAACTGCGCCGAGTTAAGGAAC-3' (配列番号: 279)

でのハイブリッド形成によりスクリーニングした。

cDNAクローンを単離して配列決定した。DNA59588-1571の全ヌクレオチド配列を図195(配列番号: 277)に示す。クローンDNA5958-1571は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置720-722に見かけの翻訳開始部位を持ちヌクレオチド位置2286-2288の停止コドンで終端する(図195; 配列番号: 277)。予測されるポリペプチド前駆体は522アミノ酸長である。シグナルペプチドは、配列番号: 278のおよそ1-34、膜貫通ドメインはおおよそ428-450である。クローンDNA59588-1571はATCCに寄託され、ATCC寄託番号203106が付与されている。図196に示した全長PRO1309タンパク質は約58,614ダルトンの見積もられた分子量及び約7.42のpIを有する。 30

図196(配列番号: 278)に示した全長配列のWU-BLAST-2配列アラインメント分析を用いたDayhoffデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)の分析により、PRO1309アミノ酸配列と以下のDayhoff配列: AB007876\_1, GPV?MOUSE, ALS\_RAT, P\_R85889, LUM\_CHICK, AB014462\_1, PGS1\_CANFA, CEM88\_7, A58532及びGEN11209との間の配列同一性が明らかになった。

#### 【0469】

実施例87: ヒトPRO1028をコードするcDNAクローンの単離 40

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、或る種のESTクラスター配列のIncyteデータベースからの同定が可能となった。次いでこのESTクラスター配列を、公的データベース(例えば、GenBank)及び独自に開発したEST DNAデータベース(LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA)を含む種々の発現配列タグ(EST)データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2(Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996))を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70(90の場合もある)又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington)で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA5960 50

3と命名する。

DNA 59603 コンセンサス配列と Incyte の EST クローン番号 1497725 に含まれる EST 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte EST クローン番号 1497725 を購入し、cDNA 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この cDNA 挿入物の配列を図 197 に示し、ここで DNA 59603-1419 と命名する。

DNA 59603-1419 の全長ヌクレオチド配列を図 197 (配列番号: 280) に示す。クローン DNA 59603-1419 は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 21-23 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 612-614 の停止コドンで終端する (図 197)。予測されるポリペプチド前駆体は 197 アミノ酸長である (図 198)。図 198 に示した全長 PRO1028 タンパク質は、約 20, 832 ダルトンの見積もられた分子量及び約 8.74 の pI を有する。クローン DNA 59603-1419 は ATCC に寄託された。配列について、寄託されたクローンは正しい配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づく理解される。

配列番号: 281 のアミノ酸配列を分析すると、推定シグナルペプチドは配列番号: 281 の約アミノ酸 1-19 である。N-グリコシル化部位は配列番号: 281 の約アミノ酸 35-38 である。C 型レクチンドメインは配列番号: 281 の約アミノ酸 108-117 であり、PRO1028 がレクチンに関連又はレクチンであることを示している。対応するヌクレオチドは、ここに提供された配列が与えられれば日常的に決定できる。

#### 【0470】

実施例 88: ヒト PRO1027 をコードする cDNA クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、或る種の EST クラスター配列の Incyte データベースからの同定が可能となった。次いでこの EST クラスター配列を、公的データベース (例えば、GenBank) 及び独自に開発した EST DNA データベース (LIFESEQ (商品名)、Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA) を含む種々の発現配列タグ (EST) データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 (Altschul 等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)) を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLAST スコア 70 (90 の場合もある) 又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) で集団化してコンセンサス DNA 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここで DNA 56399 と命名する。

DNA 56399 コンセンサス配列と Incyte の EST クローン番号 937605 に含まれる EST 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte EST クローン番号 937605 を購入し、cDNA 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。この cDNA 挿入物の配列を図 199 に示し、ここで DNA 59605-1418 と命名する。

DNA 59605-1418 の全長ヌクレオチド配列を図 199 (配列番号: 280) に示す。クローン DNA 59605-1418 は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 31-33 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 262-264 の停止コドンで終端する (図 199)。予測されるポリペプチド前駆体は 77 アミノ酸長である (図 200)。図 200 に示した全長 PRO1027 タンパク質は、約 8, 772 ダルトンの見積もられた分子量及び約 9.62 の pI を有する。クローン DNA 59605-1418 は ATCC に寄託された。配列について、寄託されたクローンは正しい配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づく理解される。

配列番号: 283 のアミノ酸配列を分析すると、推定シグナルペプチドは配列番号: 283 の約アミノ酸 1-33 である。II 型膜貫通ドメインは配列番号: 283 の約アミノ酸 30 である。対応するヌクレオチドは、ここに提供された配列が与えられれば日常的に

決定できる。PRO1027は組織形成又は修復に含まれる。

以下のDayhoff表記はPRO1027と幾分の配列同一性をもつことが明らかとなった：SFT2\_YEAST; ATM3E9\_2; A69826; YM16\_MARPO; E64896; U60193\_2; MTLRAJ205\_1; MCU60315\_70; SPAS\_SHIFL及びS54213。

#### 【0471】

実施例89：ヒトPRO1107をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、或る種のESTクラスター配列のIncyteデータベースからの同定が可能となった。次いでこのESTクラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したEST DNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等、Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA56402と命名する。

DNA56402コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号3203694に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte ESTクローン3203694を購入し、cDNA挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このcDNA挿入物の配列を図201に示し、ここでDNA59606-1471と命名する。

DNA59606-1471の全長ヌクレオチド配列を図201（配列番号：284）に示す。クローンDNA59606-1471は単一のオープンリーディングフレームを含み、配列番号：284のヌクレオチド位置244-246に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1675-1677の停止コドンで終端する（図201）。予測されるポリペプチド前駆体は477アミノ酸長である（図202）。図202に示したPRO1107タンパク質は、約54,668ダルトンの見積もられた分子量及び約6.33のpIを有する。クローンDNA59606-1471は1998年6月9日にATCCに寄託された。寄託されたクローンは実際の配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づく理解される。

全長PRO1107ポリペプチドのアミノ酸配列の分析は、ホスホジエステラーゼI/ヌクレオチドピロホスファターゼ、ヒトインシュリンレセプターチロシンキナーゼインヒビター、アルカリホスホジエステラーゼ、及び自己毒素との有意な配列類似性を示唆し、それによりPRO1107がこれらのタンパク質の少なくとも1つ又は全部の活性を有することを示している。より詳細には、Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、PRO1107アミノ酸配列と少なくとも1つの以下のDayhoff配列：AF005632\_1, P\_R79148, RNU78787\_1, AF60218\_4, A57080及びHUMATXT\_1との間の配列同一性が明らかになった。

#### 【0472】

実施例90：ヒトPRO1140をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、ここで135917と命名される単一のIncyte ESTクラスター配列の同定が可能となった。次いでこの配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したEST DNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等、Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDN

10

20

30

40

50

A配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA56416と命名する。

DNA56416コンセンサス配列とIncycyteのESTクローン番号3345705に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、IncycyteESTクローン3345705を得て、そのcDNA挿入物を配列決定した。図203に示し、ここでDNA59607-1497と命名する配列は、PRO1140の全長DNA配列である。クローンDNA59607-1497は1998年6月9日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209946が付与されている。

DNA59607-1497の全ヌクレオチド配列を図203（配列番号：286）に示す。クローンDNA59607-1497は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置210-212に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置975-977の停止コドンで終端する（図203）。予測されるポリペプチド前駆体は255アミノ酸長である（図204）。図204に示した全長PRO1140は、約29,405ダルトンの見積もられた分子量及び約7.64のpIを有する。図204（配列番号：287）に示した全長PRO1140配列の分析は、約アミノ酸101-118、141-161及び172-191の3つの膜貫通ドメインの存在を明らかにした。

全長PRO1140のアミノ酸配列のDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）を用いた分析により、PRO1140アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：AF023602\_1, AF000368\_1, CIN3\_RAT, AF003373\_1, GEN13279, 及びAF003372\_1との間の

相同性が明らかになった。クローンDNA59607-1497は1998年6月9日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209946が付与されている。

#### 【0473】

実施例91：ヒトPRO1106をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、単一のIncycyteEST配列の同定が可能となった。次いでこの配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したESTDNAデータベース（LIFESEQ(商品名)、Incycyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（EST）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等、Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでDNA56423と命名する。

DNA56423コンセンサス配列とIncycyteのESTクローン番号1711247に含まれるEST配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、IncycyteESTクローン番号1711247を得て、そのcDNA挿入物を配列決定した。図205に示し、ここでDNA59609-1470と命名する配列は、PRO1106の全長DNA配列である。クローンDNA59609-1470は1998年6月9日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209963が付与されている。

DNA59609-1470の全ヌクレオチド配列を図205（配列番号：288）に示す。クローンDNA59609-1470は単一のオープンリーディングフレームを含み、配列番号：288のヌクレオチド位置61-63に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1468-1470の停止コドンで終端する（図205）。予測されるポリペプチド前駆体は469アミノ酸長である（図206）。図206に示した全長PRO1106は、約52,689ダルトンの見積もられた分子量及び約8.68のpIを有する。当業者は、ポリペプチド又はそれをコードする核酸を、これら全てのドメインの一又は複数を排除するように構築できると理解される。例えば、膜貫通ドメイン及び／又はアミノ末端又はカルボキシル末端のいずれかを排除することができる。クローンDN

10

20

30

40

50

A 5 9 6 0 9 - 1 4 7 0 は1998年6月9日にA T C Cに寄託された。寄託されたクローンは実際の核酸配列を含み、ここに提供された配列は公知の配列技術に基づくと理解される。

全長P R O 1 1 0 6 ポリペプチドのアミノ酸配列の分析は、ペルオキシソームC a 依存性溶質キャリアとの有意な配列類似性を示唆し、それによりP R O 1 1 0 6 が新規なトランスポーターであることを示した。より詳細には、D a y h o f f データベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、P R O 1 1 0 6 アミノ酸配列と少なくとも1つの以下のDayhoff配列：AF004161\_1, IG002N01\_25, GDC\_BOVIN及びBT\_MAIZEとの間の配列同一性が明らかになった。

#### 【0474】

実施例92：ヒトP R O 1 2 9 1をコードするc D N A クローンの単離

10

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、ここで1 2 0 4 8 0 と命名されるE S T クラスター配列のI n c y t e データベースからの同定が可能となった。次いでこのE S T クラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したE S T D N A データベース（LIFESEQ(商品名)、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（E S T）データベースと比較して、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altschul等, Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つ比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスD N A 配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでD N A 5 6 4 2 5 と命名する。

20

D N A 5 6 4 2 5 コンセンサス配列とI n c y t e のE S T クローン番号2 7 9 8 8 0 3 に含まれるE S T 配列との間の観察された配列相同性に鑑みて、I n c y t e E S T クローン2 7 9 8 8 0 3 を購入し、c D N A 挿入物を得て配列決定した。この挿入物は全長タンパク質をコードすることがわかった。このc D N A 挿入物の配列を図2 0 7 に示し、ここでD N A 5 9 6 1 0 - 1 5 5 6 と命名する。

クローンD N A 5 9 6 1 0 - 1 5 5 6 は単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置6 1 - 6 3 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置9 0 7 - 9 0 9 の停止コドンで終端する（図2 0 7）。予測されるポリペプチド前駆体は2 8 2 アミノ酸長である（図2 0 8）。図2 0 8 に示す全長P R O 1 2 9 1 タンパク質は、約30, 878ダルトンの見積もられた分子量及び約5.27のp I を有する。図2 0 8（配列番号：2 9 1）に示した全長P R O 1 2 9 1 配列の分析は以下のものの存在を明らかにした：約アミノ酸1～約アミノ酸28のシグナルペプチド、約アミノ酸258～約アミノ酸281の膜貫通ドメイン、約アミノ酸112～約アミノ酸115、約アミノ酸160～約アミノ酸163、約アミノ酸190～約アミノ酸193、約アミノ酸196～約アミノ酸199、約アミノ酸205～約アミノ酸208、約アミノ酸216～約アミノ酸219及び約アミノ酸220～約アミノ酸223のN-グリコシル化部位。クローンD N A 5 9 6 1 0 - 1 5 5 6 は1998年6月16日にA T C Cに寄託され、A T C C 寄託番号2 0 9 9 9 0 が付与されている。

30

図2 0 8（配列番号：2 9 1）に示した全長配列のW U - B L A S T - 2 配列アラインメント分析を用いたD a y h o f f データベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析により、P R O 1 2 9 1 アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：HSU90552\_1, HSU90144\_1, AF33107\_1, HSB73\_1, HSU90142\_1, GGCD80\_1, P\_W34452, MOG\_MOUSE, B39371, 及びP\_R71360との間の有意な相同性が明らかになった。

40

#### 【0475】

実施例93：ヒトP R O 1 1 0 5をコードするc D N A クローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、I n c y t e データベースからのE S T クラスター配列の同定が可能になった。ついで、このE S T クラスター配列を、公のE S T データベース（例えばGenBank）と企業のE S T D N A データベース（Lifeseq<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ

50

(E S T)と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムB L A S T又はB L A S T 2 (Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996))を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70 (又はある場合には90)以上のB L A S Tスコアになったその比較物を集合化し、「p h r a p」プログラム (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) でコンセンサスD N A配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでD N A 5 6 4 3 0と命名する。

D N A 5 6 4 3 0配列とI n c y t eのE S Tクローン番号1 8 5 3 0 4 7内に含まれていたE S T配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、I n c y t eのE S Tクローン番号1 8 5 3 0 4 7を購入し、c D N A挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このc D N A挿入断片の配列を図2 0 9に示し、ここでD N A 5 9 6 1 2-1 4 6 6と命名する。 10

D N A 5 9 6 1 2-1 4 6 6の全ヌクレオチド配列を図2 0 9 (配列番号: 2 9 2)に示す。D N A 5 9 6 1 2-1 4 6 6は、配列番号: 2 9 2 (図2 0 9)のヌクレオチド位置2 8-3 0に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置5 6 8-5 7 0の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図2 0 9)。予測されたポリペプチド前駆体は1 8 0アミノ酸長である (図2 1 0)。図2 1 0に示した全長P R O 1 1 0 5タンパク質は約2 0, 0 4 0ダルトンの見積もり分子量と約8. 3 5のp Iを有する。クローンD N A 5 9 6 1 2-1 4 6 6は1 9 9 8年6月9日にA T C Cに寄託された。寄託されたクローンは実際の核酸配列を有し、ここに提供された配列は既知の配列決定法に基づいていることが理解される。 20

図2 1 0を分析すると、シグナル配列は配列番号: 2 9 3のアミノ酸約1-1 9にあり、膜貫通ドメインは配列番号: 2 9 3のアミノ酸約8 0-9 9及び1 4 5-1 6 2に示されている。当業者であればこれらの領域の全て又は任意の組み合わせ又は個々に選択したものを持つポリペプチドを生成するであろうと理解される。対応する核酸は常套的に同定することができ、ここに提供した情報に基づいて調製することができることもまた理解される。

#### 【0 4 7 6】

実施例9 4: ヒトP R O 5 1 1をコードするc D N Aクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、I n c y t eデータベースからのE S Tクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このE S Tクラスター配列を、公のE S Tデータベース (例えばGenBank) と企業のE S T D N Aデータベース (Lifeseq<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA) を含む様々な発現配列タグ (E S T)と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムB L A S T又はB L A S T 2 (Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996))を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70 (又はある場合には90)以上のB L A S Tスコアになったその比較物を集合化し、「p h r a p」プログラム (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) でコンセンサスD N A配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでD N A 5 6 4 3 4と命名する。 30

D N A 5 6 4 3 4配列とI n c y t eのE S Tクローン番号1 2 2 7 4 9 1内に含まれていたE S T配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、I n c y t eのE S Tクローン番号1 2 2 7 4 9 1を購入し、c D N A挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このc D N A挿入断片の配列を図2 1 1に示し、ここでD N A 5 9 6 1 3-1 4 1 7と命名する。 40

D N A 5 9 6 1 3-1 4 1 7の全ヌクレオチド配列を図2 1 1 (配列番号: 2 9 4)に示す。D N A 5 9 6 1 3-1 4 1 7は、ヌクレオチド位置2 3 3-2 3 5に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置9 4 4-9 4 6の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図2 1 1)。予測されたポリペプチド前駆体は2 3 7アミノ酸長である (図2 1 2)。図2 1 2に示した全長P R O 5 1 1タンパク質は約2 5, 2 8 4ダルトンの見積もり分子量と約5. 7 4のp Iを有する。クローンD N A 5 9 6 1 3-1 4 1 7はA T C Cに寄託された。配列に関しては、寄託されたクローンは正しい配列を含み、ここに提 50

供された配列は既知の配列決定法に基づいていることが理解される。

配列番号：295のアミノ酸配列を分析すると、推定上シグナル配列は配列番号：295のアミノ酸約1-25にある。N-グリコシル化部位は、配列番号：295のアミノ酸約45-48、73-76、107-110、118-121、132-135、172-175、175-178及び185-188にある。節足動物デフェンシン保存領域は配列番号：295のアミノ酸約176-182にある。クリングル(kringle)ドメインは配列番号：295のアミノ酸約128に始まり、ly-6/u-PARドメインは配列番号：295のアミノ酸約6に始まる。これらのアミノ酸配列及び他のものの対応するヌクレオチドはここに提供される配列が与えられると常套的に決定することができる。

PRO511がある配列同一性を有しているDayhoffデータベースに現れる記号表示は次の通りである：SSC20F10\_1; SF041083; P\_W26579; S44208; JC2394; PSTA\_DICDI; A27020; S59310; RAG1\_RABIT;及びMUSBALBC1\_1。 10

#### 【0477】

実施例95：ヒトPRO1104をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、IncyteデータベースからのESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（Lifeseq<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)）を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70（又はある場合には90）以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA56446と命名する。 20

DNA56446配列とIncyteのESTクローン番号2837496内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncyteのESTクローン番号2837496を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図213に示し、ここでDNA59616-1465と命名する。

DNA59616-1465の全ヌクレオチド配列を図213（配列番号：296）に示す。DNA59616-1465は、配列番号：296（図213）のヌクレオチド位置109-111に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置1132-1134の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む（図213）。予測されたポリペプチド前駆体は341アミノ酸長である（図214）。図214に示した全長PRO1104タンパク質は約36,769ダルトンの見積もり分子量と約9.03のpIを有する。クローンDNA59616-1465は1998年6月16日にATCCに寄託された。寄託されたクローンは実際の核酸配列を有し、ここに提供された配列は既知の配列決定法に基づいていることが理解される。 30

図214を分析すると、シグナル配列は配列番号：297のアミノ酸約1-22にある。N-ミリスチル化部位は配列番号：297のアミノ酸約41-46、110-115、133-138、167-172及び179-184にある。 40

#### 【0478】

実施例96：ヒトPRO1100をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、IncyteデータベースからのESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（Lifeseq<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)）を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70（又はある場合には9 50



0) 以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) でコンセンサスDNA配列を構築した。

得られたコンセンサス配列とIncycyteのESTクローン番号2305379内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncycyteのESTクローン2305379を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図215に示し、ここでDNA59619-1464と命名する。

DNA59619-1464の全ヌクレオチド配列を図215 (配列番号: 298) に示す。DNA59619-1464は、配列番号: 298 (図215) のヌクレオチド位置33-35に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置993-995の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図216)。予測されたポリペプチド前駆体は320アミノ酸長である (図216)。図216に示した全長PRO1100タンパク質は約36, 475ダルトンの見積もり分子量と約7.29のpIを有する。クローンDNA59619-1464は1998年7月1日にATCCに寄託された。寄託されたクローンは実際の核酸配列を有し、ここに提供された配列は既知の配列決定法に基づいていることが理解される。

配列番号: 299を分析すると、シグナルペプチド、膜貫通ドメイン、N-グリコシル化部位、N-ピリストール化部位、CUBドメイン及びアミロライド感受性ナトリウムチャンネルドメインのおよその位置が存在する。PRO1100はチャンネルとして機能しうると考えられる。これらのアミノ酸及び他のものに対する対応核酸は配列番号: 299が与えられれば、常套的に決定することができる。

#### 【0479】

実施例97: ヒトPRO836をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、IncycyteデータベースからのESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース (例えばGenBank) と企業のEST DNAデータベース (Lifeseq<sup>®</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA) を含む様々な発現配列タグ (EST) と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2 (Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)) を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70 (又はある場合には90) 以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA56453と命名する。

DNA56453コンセンサス配列とIncycyteのESTクローン2610075内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncycyteのESTクローン2610075を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図217に示し、ここでDNA59620-1463と命名する。

DNA59620-1463の全ヌクレオチド配列を図217 (配列番号: 300) に示す。DNA59620-1463は、配列番号: 300 (図217) のヌクレオチド位置65-67に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置1448-1450の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図217)。予測されたポリペプチド前駆体は461アミノ酸長である (図218)。図218に示した全長PRO836タンパク質は約52, 085ダルトンの見積もり分子量と約5.36のpIを有する。図218 (配列番号: 301) に示した全長PRO836配列の分析により、次のもの: シグナルペプチド、N-グリコシル化部位、N-ミリストイル化部位、タンパク質のYJL126w/YLR351c/yhcXファミリーに保存されているドメイン、及びSLS1と配列同一性を有する領域、の存在が証明される。クローンDNA59620-1463は1998年6月16日にATCCに寄託された。寄託されたクローンは実際の核酸配列を有し、

ここに提供された配列は既知の配列決定法に基づいていることが理解される。

全長PRO839ポリペプチドのアミノ酸配列を分析すると、SLS1とある配列同一性を有することが示唆され、よってPRO836はERのタンパク質トランスロケーションに関与していることを示している。より詳細には、Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の解析によりPRO836アミノ酸配列と少なくとも次のDayhoff配列、S58132, SPBC3B9\_1, S66714, CRU40057\_1及びIMA\_CAEELの間のある相同性が証明された。

#### 【0480】

実施例98：ヒトPRO1141をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、11873と命名されるIncyteデータベースからのESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（LIFESEQ<sup>®</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996))を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70（又はある場合には90）以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA56518と命名する。

DNA56518コンセンサス配列とIncyteのESTクローン2679995内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncyteのESTクローン2679995を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図219に示し、ここでDNA59625-1498と命名する。

クローンDNA59625-1498は、ヌクレオチド位置204-206に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置945-947の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む（図219）。予測されたポリペプチド前駆体は247アミノ酸長である（図220）。図220に示した全長PRO1141タンパク質は約26,840ダルトンの見積もり分子量と約8.19のpIを有する。図220（配列番号：303）に示した全長PRO1141配列の分析により、次のもの：アミノ酸約1からアミノ酸約19のシグナルペプチド及びアミノ酸約38からアミノ酸約57、アミノ酸約67からアミノ酸約83、アミノ酸約117からアミノ酸約139及びアミノ酸約153からアミノ酸約170の膜貫通ドメイン、の存在が証明される。クローンDNA59625-1498は1998年6月16日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号209992が付されている。

図220（配列番号：303）に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の解析により、PRO1141アミノ酸配列と次のDayhoff配列、CEVF36H2L\_2, PCRB7PRJ\_1, AB000506\_1, LEU95008\_1, MRU87980\_15, YIGM\_ECOLI, STU65700\_1, GHU62778\_1, CYST\_SYNY3及びAF009567\_1の間の有意な相同性が証明された。

#### 【0481】

実施例99：ヒトPRO1132をコードするcDNAクローンの単離

上述の実施例1に記載したように、phrapを用いて他のEST配列に対してコンセンサスDNA配列を構築した。このコンセンサス配列をDNA35934と命名する。DNA35934コンセンサス配列に基づき、1) 対象とする配列を含むcDNAライブラリをPCRにより同定するために、また2) PRO1132に対する全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとしての使用のために、オリゴヌクレオチドを合成した。

PCRプライマー（正方向及び逆方向）を合成した：

正方向PCRプライマー：5'-TCCTGTGACCACCCCTCTAACACC-3'（配列番号：310）及び

10

20

30

40

50

逆方向 P C R プライマー：5'-CTGGAACATCTGCTGCCCAGATTG-3'（配列番号：311）。

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、次のヌクレオチド配列：

5'-GTCGGATGACAGCAGCAGCCGCATCATCAATGGATCCGACTGCGATATGC-3'（配列番号：312）

を持つコンセンサス配列から作成した。

全長クローンの供給源に対して数種のライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからの D N A を、上で同定した P C R プライマー対での P C R 増幅によりスクリーニングした。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及び P C R プライマーの一方を用いて P R O 1 1 3 2 遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。c D N A ライブラリの作成のための R N A はヒト胎児腎臓から単離した。

上述のようにして単離したクローンの D N A 配列決定により、P R O 1 1 3 2 に対する全長 D N A 配列と P R O 1 1 3 2 に対する誘導タンパク質配列が得られた。

P R O 1 1 3 2 の全ヌクレオチド配列を図 2 2 5（配列番号：308）に示す。クローン D N A 5 9 7 6 7-1 4 8 9 は、ヌクレオチド位置 3 5 4-3 5 6 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 1 2 3 3-1 2 3 5 の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む（図 2 2 5；配列番号：308）。予測されたポリペプチド前駆体は 2 9 3 アミノ酸長である。シグナルペプチドは配列番号：309 のアミノ酸約 1-22 にあり、ヒスチジン活性部位はアミノ酸約 104-109 にある。クローン D N A 5 9 7 6 7-1 4 8 9（ここに提供した配列決定法に基づく表示よりもむしろ実際の配列を有する）は A T C C に寄託され、A T C C 寄託番号 2 0 3 1 0 8 が付されている。図 2 2 6 に示した全長 P R O 1 1 3 2 タンパク質は約 32,020 ダルトンの見積もり分子量と約 8.7 の p I を有する。

図 2 2 6（配列番号：309）に示した全長配列の W U-B L A S T 2 配列アラインメント分析法を使用しての D a y h o f f データベース（バージョン 35.45 SwissProt 35）の解析により、P R O 1 1 3 2 アミノ酸配列と次の D a y h o f f 配列：SSU76256\_1, P\_W10694, MMAE000663\_6, AF013988\_1, U66061\_8, MMAE000665\_2, MMAE00066415, MMAE00066414, MMAE000665\_4 及び MMAE00066412 の間の配列同一性が証明された。

#### 【0482】

実施例 100：ヒト N L 7 (P R O 1 3 4 6) をコードする c D N A クローンの単離

単一の E S T 配列（# 1 3 9 8 4 2 2）が上述の実施例 1 に記載したような L I F E S E Q<sup>R</sup> データベースに見出された。この E S T 配列を D N A 4 5 6 6 8 と改めて名付けた。D N A 4 5 6 6 8 配列に基づき、1) 対象とする配列を含む c D N A ライブラリを P C R により同定するために、また 2) N L 7 に対する全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとしての使用のために、オリゴヌクレオチドを合成した。

P C R プライマー（正方向及び逆方向）を合成した：

正方向 P C R プライマー：5'-CACACGTCCAACCTCAATGGGCAG-3'（配列番号：315）及び

逆方向 P C R プライマー：5'-GACCAGCAGGGCCAAGGACAAGG-3'（配列番号：316）

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、次のヌクレオチド配列：

ハイブリッド形成プローブ：

5'-GTTCTCTGAGATGAAGATCCGGCCGGTCCGGGAGTACCGCTTAG-3'

（配列番号：317）

を持つコンセンサス D N A 4 5 6 6 8 配列から作成した。

全長クローンの供給源に対して数種のライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからの D N A を、上で同定した P C R プライマー対での P C R 増幅によりスクリーニングした。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及び P C R プライマーの一方を用いて N L 7 遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。c D N A ライブラリの作成のための R N A はヒト胎児腎臓ライブラリ（L I B 2 2 7）から単離した。

上述のようにして単離したクローンの D N A 配列決定により、（ここで D N A 5 9 7 7

10

20

30

40

50

6-1600[図227、配列番号：313]と命名した)NL7に対する全長DNA配列とNL7(PRO1346)に対する誘導タンパク質配列が得られた。

NL7(PRO1346)の全ヌクレオチド配列を図227(配列番号：313)に示す。クローンDNA59776-1600は、ヌクレオチド位置1-3に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置1384-1386に見かけの停止コドンを含む。読み取り枠を含む。予測されたポリペプチド前駆体は461アミノ酸長である。タンパク質は、約31から約50のアミノ酸位置に見かけのII型膜貫通ドメインを；アミノ酸位置約409から始まって、フィブリノーゲン $\beta$ 及び $\gamma$ 鎖C末端ドメインサイン、及びアミノ酸位置約140、147、154及び161からそれぞれ始まってロイシンジッパーパターンを含んでいる。クローンDNA59776-1600はATCCに寄託され、ATCC寄託番号203128が付されている。図228に示した全長NL7タンパク質は約50、744ダルトンの見積もり分子量と約6.38のpIを有する。

10

全長配列の(WU-BLAST2コンピュータプログラムを使用しての)WU-BLAST2配列アラインメント分析に基づき、NL7は、ヒトミクロフィブリル関連糖タンパク質(1MFA4\_HUMAN)に対して；既知のTIE-2リガンド及びリガンド相同体、フィコリン、血清レクチン及びTGF- $\beta$ 結合タンパク質に対して、有意なアミノ酸配列同一性を示している。

#### 【0483】

実施例101：ヒトPRO1131をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例2に記載したアミラーゼスクリーニングにおいて単離されたcDNA配列をここでDNA43546と命名する(図231；配列番号：320を参照されたい)。ついで、該DNA43546配列を、公のESTデータベース(例えばGenBank)と企業のESTデータベース(LIFESEQ<sup>TM</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA)を含む様々な発現配列タグ(EST)と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2(Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996))を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70(又はある場合には90)以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington)でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA45627と命名する。

30

DNA45627配列に基づいて、オリゴヌクレオチドプローブを産生し、上述の実施例2の第1段落に記載したヒトライブラリをスクリーニングするために使用した。クローニングベクターはpRK5Bであり(pRK5BはSfiI部位を含まないpRK5Dの前駆体である；Holmes等, Science 253:1278-1280 (1991)を参照されたい)、切断されたcDNAサイズは2800bp未満であった。

PCRプライマー(正方向及び2つの逆方向)を合成した：

正方向PCRプライマー 5'-ATGCAGGCCAAGTACAGCAGCAC-3'(配列番号：321)；

逆方向PCRプライマー1 5'-CATGCTGACGACTTCCTGCAAGC-3'(配列番号：322)；及び

逆方向PCRプライマー2 5'-CCACACAGTCTCTGCTTCTTGGG-3'(配列番号：323)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、次のヌクレオチド配列：

40

ハイブリッド形成プローブ：

5'-ATGCTGGATGATGATGGGGACACCACCATGAGCCTGCATT-3'(配列番号：234)

を持つDNA45627配列から作成した。

全長クローンの供給源に対して数種のライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを、上で同定したPCRプライマー対でのPCR増幅によりスクリーニングした。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマーの一方を用いてPRO1131遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。

ヌクレオチド位置144-146に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置9

50

84-986に停止シグナルを有する単一の読み取り枠を含む全長クローンが同定された(図229;配列番号:318)。予測されたポリペプチド前駆体は280アミノ酸長であり、約31,966ダルトンの算定分子量と約6.26の推定pIを有する。膜貫通ドメインは配列番号:319の約49-74にあり、LDLレセプターと配列同一性を有する領域は配列番号:319の約50-265にある。PRO1131は配列番号:319のアミノ酸位置95-98及び169-172に潜在的なN結合グリコシル化部位を含む。クローンDNA59777-1480はATCCに寄託され、ATCC寄託番号203111が付されている。

図230(配列番号:319)に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース(バージョン35.45SwissProt 35)の解析により、PRO1131アミノ酸配列と次のDayhoff配列、AB010710\_1, I49053, I49115, RNU56863\_1, LY4A\_MOUSE, I55686, MMU56404\_1, I49361, AF030313\_1及びMMU09739\_1の間のある配列同一性が証明された。

10

#### 【0484】

実施例102:ヒトPRO1281をコードするcDNAクローンの単離

上述の実施例1に記載したように、phrapを用いて他のEST配列に対してコンセンサスDNA配列を構築した。このコンセンサス配列をDNA35720と命名する。DNA35720配列に基づき、1)対象とする配列を含むcDNAライブラリをPCRにより同定するために、また2)PRO1281に対する全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとしての使用のために、オリゴヌクレオチドを合成した。

20

PCRプライマー(正方向及び逆方向)を合成した:

正方向PCRプライマー:

5'-TGGAAGGCTGCCGCAACGACAATC-3'(配列番号:327);

5'-CTGATGTGGCCGATGTTCTG-3'(配列番号:328);及び

5'-ATGGCTCAGTGTGCAGACAG-3'(配列番号:329)。

逆方向PCRプライマー:

5'-GCATGCTGCTCCGTGAAGTAGTCC-3'(配列番号:330);及び

5'-ATGCATGGGAAAGAAGGCCTGCCC-3'(配列番号:331)。

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、次のヌクレオチド配列:

30

ハイブリッド形成プローブ:

5'-TGCACCTGGTGACCACGAGGGGGTGCCTATAGCCATCTGGAGCTGAG-3'(配列番号:332)

を持つDNA35720配列から作成した。

全長クローンの供給源に対して数種のライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを、上で同定したPCRプライマー対でのPCR増幅によりスクリーニングした。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマーの一方を用いてPRO1281遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。cDNAライブラリの作成のためのRNAはヒト胎児腎臓から単離した。

上述のようにして単離したクローンのDNA配列決定により、PRO1281に対する全長DNA配列(ここでDNA59820-1549と命名[図232,配列番号:325])とPRO1281に対する誘導タンパク質配列が得られた。

40

PRO1281の全コード配列を図232(配列番号:325)に示す。クローンDNA59820-1549は、ヌクレオチド位置228-230に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置2553-2555に見かけの停止コドンを含む単一の読み取り枠を含む。予測されたポリペプチド前駆体は775アミノ酸長である。図233に示した全長PRO1281タンパク質は約85,481ダルトンの見積もり分子量と約6.92のpIを有する。さらなる特徴は、アミノ酸約1-15のシグナルペプチド;及びアミノ酸約138-141及び361-364の潜在的なN-グリコシル化部位を含む。

図233(配列番号:326)に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース(バージョン35.45SwissProt

50

10

20

## 30

40

50

4 5 2 3 2 コンセンサス配列に基づき、1) 対象とする配列を含む cDNA ライブラリを PCR により同定するために、また 2) PRO1379 に対する全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとしての使用のために、オリゴヌクレオチドを合成した。

PCR プライマー (正方向及び逆方向) を合成した:

正方向 PCR プライマー: 5'-TGGACACCGTACCCTGGTATCTGC-3' (配列番号: 341)

逆方向 PCR プライマー: 5'-CCAACTCTGAGGAGAGCAAGTGGC-3' (配列番号: 342)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、次のヌクレオチド配列:

ハイブリッド形成プローブ

5'-TGTATGTGCACACCCTCACCATCACCTCCAAGGGCAAGGAGAAC-3' (配列番号: 343)

を持つ DNA 4 5 2 3 2 配列から作成した。

全長クローンの供給源に対して数種のライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからの DNA を、上で同定した PCR プライマー対での PCR 増幅によりスクリーニングした。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及び PCR プライマーの一方を用いて PRO1379 遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。cDNA ライブラリの作成のための RNA はヒト胎児腎臓組織から単離した。

上述のようにして単離したクローンの DNA 配列決定により、ここで DNA 59828-1608 と命名され図 237 (配列番号: 339) に示される PRO1379 に対する全長 DNA 配列と PRO1379 に対する誘導タンパク質配列 (配列番号: 340) が得られた。

PRO1379 の全ヌクレオチド配列を図 237 (配列番号: 339) に示す。クローン DNA 59828-1608 は、ヌクレオチド位置 10-12 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 1732-1734 に見かけの停止コドンを含む。予測されたポリペプチド前駆体は 574 アミノ酸長である。図 238 に示した全長 PRO1379 タンパク質は約 65, 355 ダルトンの見積もり分子量と約 8.73 の pI を有する。さらなる特徴は、アミノ酸約 1-17 のシグナルペプチド及びアミノ酸約 160-163、287-290、及び 323-326 の潜在的な N-グリコシル化部位を含む。

図 238 (配列番号: 340) に示した全長配列の WU-BLAST2 配列アラインメント分析法を使用しての Dayhoff データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の解析により、PRO1379 アミノ酸配列と次の Dayhoff 配列: YHY8\_YEAST, AF040625\_1, HP714394\_1, 及び HIV18U45630\_1 の間のある相同性が明らかになった。

クローン DNA 59828-1608 は ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 203158 が付されている。

#### 【0487】

実施例 105: ヒト PRO844 をコードする cDNA クローンの単離

発現配列タグ (EST) DNA データベース (LIFESEQ<sup>TM</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA) をサーチして、LP と配列同一性を示した EST を同定した。ここに提供された情報と発見に基づいて、この EST に対するクローン、ガン性肺ライブラリからの Incyte クローン番号 2657496 をさらに調べた。

このクローンに対する挿入断片の DNA 配列決定により、PRO844 に対する全長 DNA 配列を含む配列 (ここで DNA 59838-1462 と命名; 配列番号: 344) と PRO844 に対する誘導タンパク質配列が得られた。

DNA 59838-1462 の全ヌクレオチド配列は図 239 (配列番号: 344) に示す。クローン DNA 59838-1462 は、配列番号: 344 (図 239) のヌクレオチド位置 5-7 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 338-340 の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む。予測されたポリペプチド前駆体は 111 アミノ酸長である (図 240)。図 240 に示した全長 PRO844 タンパク質は約 12,050 ダルトンの見積もり分子量と約 5.45 の pI を有する。クローン UNQ544 DNA 59838-1462 は 1998 年 6 月 16 日に ATCC に寄託された。寄託された

10

20

30

40

50

クローンは実際の核酸配列を有し、ここに提供された配列は既知の配列決定法に基づいていることが理解される。

全長PRO844のアミノ酸配列を分析すると、セリンプロテアーゼ阻害剤に対して有意な配列類似性を有していることが示唆され、PRO844は新規なプロテイナーゼ阻害剤となりうることを示している。より詳細には、Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt35）の解析により、PRO844アミノ酸配列と少なくとも次のDayhoff配列、ALK1\_HUMAN, P\_P82403, P\_P82402, ELAF\_HUMAN及びP\_P60950の間の有意な相同性が証明された。

#### 【0488】

実施例106：ヒトPRO848をコードするcDNAクローンの単離

10

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480（1996））を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70（又はある場合には90）以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA55999と命名する。

20

DNA55999コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号2768571内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncyteのESTクローン2768571を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図241に示し、ここでDNA59839-1461と命名する。

DNA59839-1461の全ヌクレオチド配列を図241（配列番号：346）に示す。クローンDNA59839-1461は、配列番号：346（図241）のヌクレオチド位置146-148に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置1946-1948の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む。予測されたポリペプチド前駆体は600アミノ酸長である（図242）。図242に示した全長PRO848タンパク質は約68,536ダルトンの見積もり分子量を有する。クローンDNA59839-1461は1998年6月16日にATCCに寄託された。寄託されたクローンは実際の核酸配列を有し、ここに提供された配列は既知の配列決定法に基づいていることが理解される。

30

全長PRO848ポリペプチドのアミノ酸配列を分析すると、新規なシアリルトランスフェラーゼでありうることが示唆される。より詳細には、Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt35）の解析により、PRO848アミノ酸配列と少なくとも次のDayhoff配列、P\_R78619(GalNAc- $\alpha$ -2,6-シアリルトランスフェラーゼ), CAAG5\_CHICK( $\alpha$ -n-アセチルガラクトサミド  $\alpha$ -2,6-シアリルトランスフェラーゼ), HS U14550\_1, CAG6\_HUMAN及びP\_R63217(ヒト $\alpha$ -2,3-シアリルトランスフェラーゼ)の間の配列同一性が証明された。

40

#### 【0489】

実施例107：ヒトPRO1097をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480

50



(1996)) を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった 70 (又はある場合には 90) 以上の BLAST スコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) でコンセンサス DNA 配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここで DNA 56006 と命名する。

DNA 56006 コンセンサス配列と Incyte の EST クローン番号 2408105 内に含まれていた EST 配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte の EST クローン 2408105 を購入し、cDNA 挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。この cDNA 挿入断片の配列を図 243 に示し、ここで DNA 59841-1460 と命名する。

10

DNA 59841-1460 の全ヌクレオチド配列を図 243 (配列番号: 348) に示す。クローン DNA 59841-1460 は、配列番号: 348 (図 243) のヌクレオチド位置 3-5 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 276-278 の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む。予測されたポリペプチド前駆体は 91 アミノ酸長である (図 244)。図 244 に示した全長 PRO1097 タンパク質は約 10, 542 ダルトンの見積もり分子量と約 10.04 の pI を有する。クローン DNA 59841-1460 は 1998 年 7 月 1 日に ATCC に寄託された。寄託されたクローンは実際の核酸配列を有し、ここに提供された配列は既知の配列決定法に基づいていることが理解される。

図 244 を分析すると、シグナルペプチドは配列番号: 349 のアミノ酸約 1-20 にある。グリコプレテアーゼファミリーのタンパク質ドメインは配列番号: 349 のアミノ酸約 56 で始まり、アシルトランスフェラーゼ ChOAcase/COT/CPT ファミリーペプチドはアミノ酸約 49 で始まる。

20

#### 【0490】

実施例 108: ヒト PRO1153 をコードする cDNA クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyte データベースからの単一の EST クラスター配列の同定が可能になった。ついで、この EST クラスター配列を、公の EST データベース (例えば GenBank) と企業の EST DNA データベース (LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA) を含む様々な発現配列タグ (EST) と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラム BLAST 又は BLAST 2 (Altshul 等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)) を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった 70 (又はある場合には 90) 以上の BLAST スコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) でコンセンサス DNA 配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここで DNA 56008 と命名する。

30

DNA 56008 コンセンサス配列と Incyte の EST クローン番号 2472409 内に含まれていた EST 配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte の EST クローン 2472409 を購入し、cDNA 挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。この cDNA 挿入断片の配列を図 245 に示し、ここで DNA 59842-1502 と命名する。

40

図 245 に示す全長クローンは、ヌクレオチド位置 92-94 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 683-685 に見出される停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図 245; 配列番号: 350)。予測されたポリペプチド前駆体 (図 246、配列番号: 351) は 197 アミノ酸長である。PRO1153 は約 21, 540 ダルトンの算定分子量と約 8.31 の推定 pI を有する。クローン DNA 59842-1502 は ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 209982 が付された。正しい実際の配列は寄託されたクローンにあり、ここには少しの誤差がありうる現在の配列決定法に基づくものが提供されていることが理解される。

全長配列の (ALIGN コンピュータプログラムを使用する) WU-BLAST 2 配列

50

アラインメント分析に基づいて、PRO1153は、次のDayhoff標記：S57447；SOYHRGPC\_1；S46965；P\_P82971；VCPHEROPH\_1；EXTN\_TOBAC；MLCB2548\_9；ANXA\_RABIT；J C5437及びSSGP\_VOLCAに対してある程度のアミノ酸配列同一性を示している。

#### 【0491】

実施例109：ヒトPRO1154をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（LIFESEQ<sup>®</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)）を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70（又はある場合には90）以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA56025と命名する。

DNA56025コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号2169375内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncyteのESTクローン2169375を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図247に示し、ここでDNA59846-1503と命名する。

図247に示す全長クローンは、ヌクレオチド位置86-88に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置2909-2911に見出される停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む（図247；配列番号：352）。予測されたポリペプチド前駆体（図248、配列番号：353）は941アミノ酸長である。PRO1154は約107, 144ダルトンの算定分子量と約6.26の推定pIを有する。クローンDNA59846-1503はATCCに寄託され、ATCC寄託番号209978が付された。

全長配列の（ALIGNコンピュータプログラムを使用する）WU-BLAST2配列アラインメント分析に基づいて、PRO1154は、少なくとも次のDayhoff標記：AB011097\_1, AMPN\_HUMAN, RNU76997\_1, 159331, GEN14047, HSU62768\_1, P\_R51281, CE T07F10\_1, SSU66371\_1,及びAMPRE\_HUMANに対して配列同一性を示している。

#### 【0492】

実施例110：ヒトPRO1181をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、ここで82468と命名した、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（LIFESEQ<sup>®</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）データベースと比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)）を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70（又はある場合には90）以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA56029と命名する。

DNA56029コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号2186536内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncyteのESTクローン2186536を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図249に示し、ここでDNA59847-1511と命名する。

クローンDNA59847-1511は、ヌクレオチド位置17-19に見かけの翻訳

開始部位を有し、ヌクレオチド位置1328-1330の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む(図249)。予測されたポリペプチド前駆体は437アミノ酸長である(図250)。図250に示した全長PRO1181タンパク質は約46,363ダルトンの見積もり分子量と約6.22のpIを有する。図250(配列番号:355)に示した全長PRO1181配列の分析により、次のもの:アミノ酸約1からアミノ酸約15のシグナルペプチド、アミノ酸約46からアミノ酸約49、アミノ酸約189からアミノ酸約192及びアミノ酸約192からアミノ酸約382の潜在的なN-グリコシル化部位及びアミノ酸約287からアミノ酸約300及びアミノ酸約98からアミノ酸約111のLy-6/u-PARドメインタンパク質と相同性を有するアミノ酸配列ブロック、の存在が証明される。クローンDNA59847-1511は1998年8月4日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203098が付されている。 10

図250(配列番号:355)に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース(バージョン35.45SwissProt35)の解析により、PRO1181アミノ酸配列と次のDayhoff配列:AF041083\_1, P\_W26579, RN MAGPIAN\_1, CELT13C2\_2, LMSAP2GN\_1, S61882, CEF35C5\_12, DP87\_DICDI, GIU47631\_1及びP\_R07092の間の相同性が証明された。

#### 【0493】

実施例111:ヒトPRO1182をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、ここで146647と命名した、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース(例えばGenBank)と企業のEST DNAデータベース(LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA)を含む様々な発現配列タグ(EST)データベースと比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2(Altschul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996))を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70(又はある場合には90)以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington)でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA56033と命名する。 20

DNA56033コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号2595195内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncyteのESTクローン2595195を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図251に示し、ここでDNA59848-1512と命名する。 30

クローンDNA59848-1512は、ヌクレオチド位置67-69に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置880-882の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む(図251)。予測されたポリペプチド前駆体は271アミノ酸長である(図252)。図252に示した全長PRO1182タンパク質は約28,665ダルトンの見積もり分子量と約5.33のpIを有する。図252(配列番号:357)に示した全長PRO1182配列の分析により、次のもの:アミノ酸約1からアミノ酸約25のシグナルペプチド、アミノ酸約247からアミノ酸約256のC型レクチンドメインタンパク質と相同性を有するアミノ酸ブロック及びアミノ酸約44からアミノ酸約77のC1qドメインタンパク質と相同性を有するアミノ酸配列ブロック、の存在が証明される。クローンDNA59848-1512は1998年8月4日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203088が付されている。 40

図252(配列番号:357)に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース(バージョン35.45SwissProt35)の解析により、PRO1182アミノ酸配列と次のDayhoff配列:PSPD\_BOVIN, CL43\_BOVIN, CONG\_BOVIN, P\_W18780, P\_R45005, P\_R53257及びCELEGAP7\_1の間の有意な相同性が証明された。

## 【0494】

実施例112：ヒトPRO1155をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）データベースと比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)）を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70（又はある場合には90）以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA56102と命名する。 10

DNA56102コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号2858870内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncyteのESTクローン2858870を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図253に示し、ここでDNA59849-1504と命名する。

図253に示した全長クローンは、ヌクレオチド位置158-160に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置563-565の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む（図253；配列番号：358）。予測されたポリペプチド前駆体（図254、配列番号：359）は135アミノ酸長である。PRO1155タンパク質は約14,833ダルトンの算定分子量と約9.78のpIを有する。クローンDNA59849-1504はATCCに寄託され、ATCC寄託番号209986が付されている。実際のクローンは正しい配列を有する一方、ここに記載したものは些細な配列決定誤差のおそれがある表示にすぎないことが理解される。 20

全長配列の（ALIGNコンピュータプログラムを使用する）WU-BLAST2配列アラインメント分析に基づいて、PRO1155は次のDayhoff表示：TKNK\_BOVIN；PVB19X587\_1；AF019049\_1；P\_W00948；S72864；P\_W00949；I62742；AF038501\_1；TKNG\_HUMAN；及びYAT1\_RHOBLとある程度のアミノ酸配列同一性を示している。ここに提供された情報に基づいて、PRO1155は神経保護と向知性化の提供にある役割を果たしうる。 30

## 【0495】

実施例113：ヒトPRO1156をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、ここで138851と命名した、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）データベースと比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)）を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70（又はある場合には90）以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA56261と命名する。 40

DNA56261コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号3675191内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncyteのESTクローン3675191を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図255に示し、ここでDNA59853-1505と命名する。

図255に示した全長クローンは、ヌクレオチド位置212-214に見かけの翻訳開 50

始部位を有し、ヌクレオチド位置 689-691 に見いだされる停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む（図 255；配列番号：360）。予測されたポリペプチド前駆体（図 256；配列番号：361）は 159 アミノ酸長である。PRO1156 は約 17,476 ダルトンの算定分子量、約 9.15 の推定 pI、アミノ酸約 1 から約 22 のシグナルペプチド配列、及びアミノ酸約 27-30 及び 41-44 の潜在的な N-グリコシル化部位を有する。

クローン DNA 59853-1505 は 1998 年 6 月 16 日に ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 209985 が付されている。

図 256（配列番号：361）に示した全長配列の（ALIGN コンピュータプログラムを使用する）WU-BLAST2 配列アラインメント分析法を使用しての Dayhoff データベース（バージョン 35.45 SwissProt 35）の解析により、PRO1156 アミノ酸配列と次の Dayhoff 配列：D45027\_1, P\_R79914, JC5309, KBF2\_HUMAN, AF010144\_1, GEN14351, S68681, P\_R79915, ZMTAC\_3, 及び HUMCPG0\_1 の間のある程度の相同性が明らかになった。

#### 【0496】

実施例 114：ヒト PRO1098 をコードする cDNA クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyte データベースからの単一の EST クラスター配列の同定が可能になった。ついで、この EST クラスター配列を、公の EST データベース（例えば GenBank）と企業の EST DNA データベース（LIFESEQ<sup>®</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）データベースと比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2（Altshul 等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)) を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった 70（又はある場合には 90）以上の BLAST スコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサス DNA 配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここで DNA 56377 と命名する。

DNA 56377 コンセンサス配列と Incyte の EST クローン番号 3050917 内に含まれていた EST 配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte の EST クローン 3050917 を購入し、cDNA 挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。この cDNA 挿入断片の配列を図 257 に示し、ここで DNA 59854-1459 と命名する。

DNA 59854-1459 の全ヌクレオチド配列を図 257（配列番号：362）に示す。クローン DNA 59854-1459 は、配列番号：362（図 257）のヌクレオチド位置 58-60 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 292-294 の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む。予測されたポリペプチド前駆体は 78 アミノ酸長である（図 258）。図 258 に示した全長 PRO1098 タンパク質は約 8,396 ダルトンの見積もり分子量と約 7.66 の pI を有する。クローン DNA 59854-1459 は 1998 年 6 月 16 日に ATCC に寄託された。寄託されたクローンは実際の核酸配列を有し、ここに提供された配列は既知の配列決定法に基づいていることが理解される。

図 258 を分析すると、シグナル配列は配列番号：363 のアミノ酸約 1-19 にあり、N-グリコシル化部位は配列番号：363 のアミノ酸約 37-40 にあるように思われ、N-ミリスチル化部位は配列番号：363 のアミノ酸約 15-20、19-24 及び 60-65 にあるように思われる。

#### 【0497】

実施例 115：ヒト PRO1127 をコードする cDNA クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyte データベースからの単一の EST クラスター配列の同定が可能になった。ついで、この EST クラスター配列を、公の EST データベース（例えば GenBank）と企業の EST DNA デ

ータベース (LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA) を含む様々な発現配列タグ (EST) データベースと比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラム BLAST 又は BLAST 2 (Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)) を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった 70 (又はある場合には 90) 以上の BLAST スコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) でコンセンサス DNA 配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここで DNA 57959 と命名する。

DNA 57959 コンセンサス配列と Merck の EST クローン番号 685126 内に含まれていた EST 配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、Merck の EST クローン 685126 を購入し、cDNA 挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。この cDNA 挿入断片の配列を図 259 に示し、ここで DNA 60283-1484 と命名する。 10

図 259 に示す全長クローンは、ヌクレオチド位置 126-128 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 327-329 に見いだされる停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図 259; 配列番号: 364)。予測されたポリペプチド前駆体 (図 260、配列番号: 365) は配列番号: 365 の約 1-29 のシグナルペプチドを含む 67 アミノ酸長である。PRO1127 は約 7, 528 ダルトンの算定分子量と約 4.95 の推定 pI を有する。クローン DNA 60283-1484 は 1998 年 7 月 1 日に ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 203043 が付された。寄託されたクローンは実際の核酸配列を有する一方、些細な配列決定誤差を有しうる表示がここに提供されていることが理解される。 20

図 260 (配列番号: 365) に示した全長配列の WU-BLAST 2 配列アラインメント分析法を使用しての Dayhoff データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の解析により、PRO1127 アミノ酸配列と次の Dayhoff 配列: AF037218\_48, P\_W09638, HBA\_HETP0, S39821, KR2\_EBV, CET20D3\_8, HCU37630\_1, HS193B12\_10, S40012 及び TRITUBC\_1 の間のある程度の相同性が明らかになった。

#### 【0498】

実施例 116: ヒト PRO1126 をコードする cDNA クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyte データベースからの単一の EST クラスター配列の同定が可能になった。ついで、この EST クラスター配列を、公の EST データベース (例えば GenBank) と企業の EST DNA データベース (LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA) を含む様々な発現配列タグ (EST) データベースと比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラム BLAST 又は BLAST 2 (Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)) を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった 70 (又はある場合には 90) 以上の BLAST スコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) でコンセンサス DNA 配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここで DNA 56250 と命名する。 30 40

DNA 56250 コンセンサス配列と Incyte の EST クローン番号 1437250 内に含まれていた EST 配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、Incyte の EST クローン 1437250 を購入し、cDNA 挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。この cDNA 挿入断片の配列を図 261 に示し、ここで DNA 60615-1483 と命名する。

クローン DNA 60615-1483 は、ヌクレオチド位置 110-112 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 1316-1318 の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図 261)。予測されたポリペプチド前駆体は 402 アミノ酸長である (図 262)。図 262 に示される全長 PRO1126 タンパク質は約 45, 921 ダルトンの見積もり分子量と約 8.60 の pI を有する。図 262 (配列番号: 367) 50

に示した全長 P R O 1 1 2 6 配列の分析により、次のもの：アミノ酸約 1 からアミノ酸約 2 5 のシグナルペプチド及びアミノ酸約 6 6 からアミノ酸約 6 9、アミノ酸約 1 3 8 からアミノ酸約 1 4 1 及びアミノ酸約 1 8 3 からアミノ酸約 1 8 6 の潜在的な N-グリコシル化部位の存在が証明される。クローン D N A 6 0 6 1 5 - 1 4 8 3 は 1 9 9 8 年 6 月 1 6 日に A T C C に寄託され、A T C C 寄託番号 2 0 9 9 8 0 が付されている。

図 2 6 2 (配列番号：3 6 7) に示した全長配列の W U - B L A S T 2 配列アラインメント分析法を使用しての D a y h o f f データベース (バージョン 3 5 . 4 5 SwissProt 3 5) の解析により、P R O 1 1 2 6 アミノ酸配列と次の D a y h o f f 配列：I73636, NOMR\_HUMAN, MMUSMYOC3\_1, HS454G6\_1, P\_R98225, RNU78105\_1, RNU72487\_1, AF035301\_1, CEELC48E7\_4及びCEF11C3\_3の間の有意な相同性が証明された。

10

#### 【0 4 9 9】

実施例 1 1 7：ヒト P R O 1 1 2 5 をコードする c D N A クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、I n c y t e データベースからの単一の E S T クラスター配列の同定が可能になった。ついで、この E S T クラスター配列を、公の E S T データベース (例えば GenBank) と企業の E S T D N A データベース (LIFESEQ<sup>®</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA) を含む様々な発現配列タグ (E S T) データベースと比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラム B L A S T 又は B L A S T 2 (Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)) を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった 7 0 (又はある場合には 9 0) 以上の B L A S T スコアになったその比較物を集合化し、「p h r r a p」プログラム (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) でコンセンサス D N A 配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここで D N A 5 6 5 4 0 と命名する。

20

D N A 5 6 5 4 0 コンセンサス配列と I n c y t e の E S T クローン番号 1 4 8 6 1 1 4 内に含まれていた E S T 配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、I n c y t e の E S T クローン 1 4 8 6 1 1 4 を購入し、c D N A 挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。この c D N A 挿入断片の配列を図 2 6 3 に示し、ここで D N A 6 0 6 1 5 - 1 4 8 2 と命名する。

図 2 6 3 に示される全長クローンは、ヌクレオチド位置 4 7 - 4 9 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 1 3 8 8 - 1 3 9 0 に見いだされる停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図 2 6 3, 配列番号：3 6 8)。予測されたポリペプチド前駆体 (図 2 6 4, 配列番号：3 6 9) は 4 4 7 アミノ酸長である。P R O 1 1 2 5 は約 4 9, 7 9 8 ダルトンの算定分子量と約 9 . 7 8 の推定 p I を有する。クローン D N A 6 0 6 1 9 - 1 4 8 2 は A T C C に寄託され、A T C C 寄託番号 2 0 9 9 9 3 が付された。クローンは実際の核酸配列を有し、ここに提供された配列は些細な誤差を含みうる現在の方法に基づく表示であることが理解される。

30

全長配列の (A L I G N コンピュータプログラムを使用する) W U - B L A S T 2 配列アラインメント分析法に基づいて、P R O 1 1 2 5 は次の D a y h o f f 表記：RC01\_NEUCR; S58306; PKWA\_THECU; S76086; P\_R85881; HET1\_PODAN; SPU92792\_1; APAF\_HUMAN; S76414及びS59317とある程度の配列同一性を示す。

40

#### 【0 5 0 0】

実施例 1 1 8：ヒト P R O 1 1 8 6 をコードする c D N A クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、I n c y t e データベースからの単一の E S T クラスター配列の同定が可能になった。ついで、この E S T クラスター配列を、公の E S T データベース (例えば GenBank) と企業の E S T D N A データベース (LIFESEQ<sup>®</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA) を含む様々な発現配列タグ (E S T) データベースと比較して、現存の相同体を同定した。相同性サーチはコンピュータプログラム B L A S T 又は B L A S T 2 (Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)) を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった 7 0 (又はある場合には 9 0) 以上の B L A S T スコアになったその比較物を集合化し、「p h

50

r a p」プログラム (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA56748と命名する。

DNA56748配列とIncycyteのESTクローン番号3476792内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncycyteのESTクローン3476792を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図265に示し、ここでDNA60621-1516と命名する。

図265に示す全長クローンは、ヌクレオチド位置91-93に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置406-408に見出される停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図265; 配列番号: 370)。予測されたポリペプチド前駆体 (図266; 配列番号: 371) は105アミノ酸長である。シグナルペプチドは配列番号: 371のアミノ酸1-19にある。PRO1186は約11, 715ダルトンの算定分子量と約9.05の推定pIを有する。クローンDNA60621-1516は1998年8月4日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203091が付された。

図266 (配列番号: 371) に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース (バージョン35.45 SwissProt 35) の解析により、PRO1186アミノ酸配列と次のDayhoff配列: VPRA\_DENP0, LFE4\_CHICK, AF034208\_1, AF030433\_1, A55035, COL\_RABIT, CELB0507\_9, S67826\_1, S34665及びCRU73817\_1の間のある程度の配列同一性が明らかにされた。

#### 【0501】

実施例119: ヒトPRO1198をコードするcDNAクローンの単離

DNA52083とここで呼ばれる最初のDNA配列は、一次cDNAクローンの5'末端を優先的に表すヒト臍静脈内皮細胞cDNAライブラリにおいて酵母スクリーニングを使用して同定された。DNA52083を、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST2 [Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)]を使用して、公のデータベース (例えばGenBank) と企業のESTデータベース (LIFESQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA) からのESTと比較した。ESTを集合化し、コンピュータプログラム「phrap」 (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) を用いてコンセンサスDNA配列を構築した。一または複数のESTがヒト乳房皮膚組織バイオプシーから得られた。このコンセンサス配列をここでDNA52780と命名する。

DNA52780コンセンサス配列とIncycyteのESTクローン番号3852910内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncycyteのESTクローン3852910を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図267に示し、ここでDNA60622-1525と命名する。

図267 (配列番号: 372) に示す全長DNA60622-1525クローンは、ヌクレオチド位置54から56に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置741から743に見出される停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む。図268 (配列番号: 373) に示す、予測されたポリペプチド前駆体は229アミノ酸長である。PRO1198は約25, 764ダルトンの算定分子量と約9.17の推定pIを有する。アミノ酸約1から34にシグナルペプチドがある。アミノ酸約142から約175にグリコシルヒドラーゼファミリー31タンパク質と配列同一性がある。

図268 (配列番号: 373) に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース (バージョン35.45 SwissProt 35) の解析により、PRO1198アミノ酸配列と次のDayhoff配列: ATF6H11\_6, UCRI\_RAT, TOBSUP2NT\_1, RCUERF3\_1, AMU88186\_1, P\_W22485, S56579, AF040711\_1, D PP4\_PIGの間のある程度の相溶性が明らかにされた。

クローンDNA60622-1525は1998年8月4日にATCCに寄託され、A



T C C 寄託番号 2 0 3 0 9 0 が付された。

#### 【0502】

実施例 1 2 0 : ヒト P R O 1 1 5 8 をコードする c D N A クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、I n c y t e データベースからの単一の E S T クラスター配列の同定が可能になった。ついで、この E S T クラスター配列を、公の E S T データベース（例えば GenBank）と企業の E S T D N A データベース（LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（E S T）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラム B L A S T 又は B L A S T 2（Altshul 等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)）を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった 7 0（又はある場合には 9 0）以上の B L A S T スコアになったその比較物を集合化し、「p h r a p」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサス D N A 配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここで D N A 5 7 2 4 8 と命名する。

10

D N A 5 7 2 4 8 コンセンサス配列と I n c y t e の E S T クローン番号 2 6 4 0 7 7 6 内に含まれていた E S T 配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、I n c y t e の E S T クローン 2 6 4 0 7 7 6 を購入し、c D N A 挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。この c D N A 挿入断片の配列を図 2 6 9 に示し、ここで D N A 6 0 6 2 5 - 1 5 0 7 と命名する。

図 2 6 9 に示す全長クローンは、ヌクレオチド位置 1 6 3 から 1 6 5 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 5 3 2 から 5 3 4 に見出される停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む（図 2 6 9 ; 配列番号 : 3 7 4）。予測されたポリペプチド前駆体（図 2 7 0 ; 配列番号 : 3 7 5）は 1 2 3 アミノ酸長である。P R O 1 1 5 8 は約 1 3, 1 1 3 ダルトンの算定分子量と約 8 . 5 3 の推定 p I を有する。さらなる特徴は、アミノ酸約 1 - 1 9 のシグナルペプチド配列、アミノ酸約 5 6 - 8 0 の膜貫通ドメイン及びアミノ酸約 3 6 - 3 9 の潜在的な N - グリコシル化部位を含む。クローン D N A 6 0 6 2 5 - 1 5 0 7 は 1 9 9 8 年 6 月 1 6 日に A T C C に寄託され、A T C C 寄託番号 2 0 9 9 7 5 が付された。

20

図 2 7 0（配列番号 : 3 7 5）に示した全長配列の W U - B L A S T 2 配列アラインメント分析法を使用しての D a y h o f f データベース（バージョン 3 5 . 4 5 SwissProt 3 5）の解析により、P R O 1 1 5 8 アミノ酸配列と次の D a y h o f f 配列 : ATAC00310510F18A8.10, P\_R85151, PHS2\_SOLTU, RNMHCIBAC\_1, RNA1FMHC\_1, I68771, RNRT1A10G\_1, PTPA\_HUMAN, HUMGACA\_1, 及び CHKPTPA\_1 の間のある程度の相同性が明らかにされた。

30

#### 【0503】

実施例 1 2 1 : ヒト P R O 1 1 5 9 をコードする c D N A クローンの単離

上記の実施例 3 に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、I n c y t e データベースからの単一の E S T クラスター配列の同定が可能になった。ついで、この E S T クラスター配列を、公の E S T データベース（例えば GenBank）と企業の E S T D N A データベース（LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（E S T）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラム B L A S T 又は B L A S T 2（Altshul 等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)）を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった 7 0（又はある場合には 9 0）以上の B L A S T スコアになったその比較物を集合化し、「p h r a p」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサス D N A 配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここで D N A 5 7 2 2 1 と命名する。

40

D N A 5 7 2 2 1 コンセンサス配列と I n c y t e の E S T クローン番号 3 7 6 7 7 6 内に含まれていた E S T 配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、I n c y t e の E S T クローン 3 7 6 7 7 6 を購入し、c D N A 挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。この c D N A 挿入断片の配列を図 2

50

71に示し、ここでDNA60627-1508と命名する。

クローンDNA60627-1508は、ヌクレオチド位置92-94に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置362-364の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む(図271)。予測されたポリペプチド前駆体は90アミノ酸長である(図272)。図272に示された全長PRO1159タンパク質は約9,840ダルトンの見積もり分子量と約10.13の推定pIを有する。図272(配列番号:377)に示した全長PRO1159配列の分析により、次のもの:アミノ酸約1からアミノ酸約15のシグナルペプチド及びアミノ酸約38からアミノ酸約41の潜在的なN-グリコシル化部位の存在が証明される。クローンDNA60627-1508は1998年8月4日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203092が付されている。

10

図272(配列番号:377)に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース(バージョン35.45 SwissProt 35)の解析により、PRO1159アミノ酸配列と次のDayhoff配列:AF016494\_6, AF036708\_20, DSSCUTE\_1, D89100\_1, S28060, MEFA\_XENLA, AF020798\_12, G70065, E64423, JQ2005の間の有意な相同性が明らかにされた。

#### 【0504】

実施例122:ヒトPRO1124をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース(例えばGenBank)と企業のEST DNAデータベース(LIFESEQ<sup>®</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA)を含む様々な発現配列タグ(EST)と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2(Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996))を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70(又はある場合には90)以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム(Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington)でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA56035と命名する。

20

DNA56035コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号2767646内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncyteのESTクローン2767646を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図273に示し、ここでDNA60629-1481と命名する。

30

図273に示した全長クローンは、ヌクレオチド位置25-27に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置2782-2784に見いだされる停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む(図273;配列番号:378)。予測されたポリペプチド前駆体(図274、配列番号:379)は919アミノ酸長である。PRO1124は約101,282ダルトンの算定分子量と約5.37の推定pIを有する。クローンDNA60629-1481はATCCに寄託され、ATCC寄託番号209979が付されている。寄託されたクローンは実際の核酸配列を有する一方、通常 of 些細な誤差を含みうる現在の配列決定法に基づく表示のみがここに提供されることが理解される。

40

全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析に基づく、PRO1124は塩素イオンチャンネルタンパク質とECAM-1に対して有意なアミノ酸配列同一性を示している。特に、次のDayhoff表示は、PRO1124と配列同一性を有すると同定された:ECLC\_BOVIN, AF001261\_1, P\_W06548, SSC6A10\_1, AF004355\_1, S76691, AF017642, BYU06866\_2, CSA\_DICDI及びSAU47139\_2。

#### 【0505】

実施例123:ヒトPRO1287をコードするcDNAクローンの単離

発現配列タグ(EST)DNAデータベース(LIFESEQ<sup>®</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA)をサーチして、フリンジタンパク質と相同性を示したESTを同定した。

50

ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のESTデータベース（LIFESEQ<sup>®</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々なESTデータベースと比較して、相同性EST配列を同定した。比較はコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2 [Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)]を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70（又はある場合には90）以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサスDNA配列を構築した。このコンセンサス配列をここでDNA40568と命名する。

DNA40568コンセンサス配列に基づき、1) 対象とする配列を含むcDNAライブラリをPCRにより同定するために、また2) PRO1287に対する全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとしての使用のために、オリゴヌクレオチドを合成した。正方向及び逆方向PCRプライマーは一般に20から30ヌクレオチドの範囲であり、しばしば約100-1000bp長のPCR生成物を生じるように設計される。プローブ配列は典型的には40-55bp長である。ある場合には、コンセンサス配列が約1-1.5kbより大きい場合に、さらなるオリゴヌクレオチドが合成される。全長クローンについて数種のライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを、PCRプライマー対での、Ausubel等, Current Protocols in Molecular Biology, 上掲のようなPCR増幅によりスクリーニングした。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びプライマー対の一方を用いて対象遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。

PCRプライマー（正方向及び逆方向）を合成した：

正方向PCRプライマー 5'-CTCGGGGAAAGGGACTTGATGTTGG-3'（配列番号：382）

逆方向PCRプライマー1 5'-GCGAAGGTGAGCCTCTATCTCGTGCC-3'（配列番号：383）

逆方向PCRプライマー2 5'-CAGCCTACACGTATTGAGG-3'（配列番号：384）

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、次のヌクレオチド配列：

ハイブリッド形成プローブ

5'-CAGTCAGTACAATCCTGGCATAATATACGGCCACCATGATGCAGTCCC-3'（配列番号：385）

を持つコンセンサスDNA40568配列から作成した。

全長クローンの供給源に対して数種のライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを、上で同定したPCRプライマー対でのPCR増幅によりスクリーニングした。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマーの一方を用いてPRO1287遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。

cDNAライブラリの作成のためのRNAはヒト骨髄組織から単離された。cDNAクローンを単離するために使用されるcDNAライブラリは、Invitrogen, San Diego, CAからのもののような商業的に入手可能な試薬を使用する標準的な方法により作成した。cDNAはNotI部位を含むオリゴdTで初回刺激され、SalIヘミキナーゼ化アダプターに平滑末端化されて結合され、NotIで切断され、ゲル電気泳動により適切なサイズにされ、独特のXhoI及びNotI部位において適当なクローニングベクター（例えばpRKB又はpRKD；pRK5BはSfiI部位を含まないpRK5Dの前駆体である；Holmes等, Science, 253:1278-1280 (1991)を参照のこと）に決まった配向でクローニングされた。

上述のようにして単離したクローンのDNA配列決定により、PRO1287に対する全長DNA配列（DNA61755-1554 [図275、配列番号：380]と命名）とPRO1287に対する誘導タンパク質配列が得られた。

DNA61755-1554の全ヌクレオチド配列を図275（配列番号：380）に示す。全長クローンは、ヌクレオチド位置655-657に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置2251-2253に停止シグナルを有する単一の読み取り枠を含む

(図275; 配列番号: 380)。予測されたポリペプチド前駆体は532アミノ酸長であり、約61, 351ダルトンの算定分子量と約8.77の推定pIを有する。図276 (配列番号: 381) に示した全長PRO1287配列の分析により、次のもの: アミノ酸約1からアミノ酸約27のシグナルペプチド及びアミノ酸約315からアミノ酸約318およびアミノ酸約324からアミノ酸約327の潜在的なN-グリコシル化部位の存在が証明される。クローンDNA61755-1554は1998年8月11日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203112が付されている。

図276 (配列番号: 381) に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース (バージョン35.45 SwissProt 35) の解析により、PRO1287アミノ酸配列と次のDayhoff配列: CET24D1\_1, EZRI\_BOVIN, GGU19889\_1, CC3\_YEAST, S74244, NALS\_MOUSE, MOES\_PIG, S28660, S44860及びYNA4\_CAEELの間の有意な相同性が証明された。 10

#### 【0506】

実施例124: ヒトPRO1312をコードするcDNAクローンの単離

DNA55773は、一次cDNAクローンの5'末端を優先的に表す酵母スクリーニングを使用してヒト胎児腎臓cDNAライブラリにおいて同定された。DNA55773配列に基づいて、PRO1312に対する全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとしての使用のためにオリゴヌクレオチドを合成した。

図277 (配列番号: 386) に示す全長DNA61873-1574クローンは、ヌクレオチド位置7-9に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置643-645に見出される停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む。予測されたポリペプチド前駆体は212アミノ酸長である (図278、配列番号: 387)。PRO1312は約24, 024ダルトンの算定分子量と約6.26の推定pIを有する。他の特徴は、アミノ酸約1-14のシグナルペプチド、アミノ酸約141-160の膜貫通ドメイン、及びアミノ酸約76-79及び93-96の潜在的なN-グリコシル化部位を含む。 20

図278 (配列番号: 387) に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース (バージョン35.45 SwissProt 35) の解析により、PRO1312アミノ酸配列と次のDayhoff配列: GCINTALPH\_1, GIBMUC1A\_1, P\_R96298, AF001406\_1, PVU88874\_1, P\_R85151, AF041409\_1, CELC50F2\_7, C45875, 及びAB009510\_21の間のある程度の相同性が明らかにされた。 30

クローンDNA61873-1574はATCCに寄託され、ATCC寄託番号203132が付された。

#### 【0507】

実施例125: ヒトPRO1192をコードするcDNAクローンの単離

上述の実施例1に記載したように、phrapを用いて他のEST配列に対してコンセンサスDNA配列を構築した。このコンセンサス配列をDNA35924と命名する。DNA35924コンセンサス配列に基づき、1) 対象とする配列を含むcDNAライブラリをPCRにより同定するために、また2) PRO1192に対する全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとしての使用のために、オリゴヌクレオチドを合成した。

PCRプライマー (正方向及び逆方向) を合成した: 40

正方向PCRプライマー: 5'-CCGAGGCCATCTAGAGGCCAGAGC-3' (配列番号: 390)

逆方向PCRプライマー: 5'-ACAGGCAGAGCCAATGGCCAGAGC-3' (配列番号: 391)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、次のヌクレオチド配列:

ハイブリッド形成プローブ

5'-GAGAGGACTGCGGGAGTTTGGGACCTTTGTGCAGACGTGCTCATG-3' (配列番号: 392)

を持つコンセンサスDNA35924配列から作成した。

全長クローンの供給源に対して数種のライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを、上で同定したPCRプライマー対でのPCR増幅によりスクリーニングした。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプ 50

ライマーの一方を用いて P R O 1 1 9 2 遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。c D N A ライブラリの作成のための R N A はヒト胎児肝臓および脾臓組織から単離した。

上述のようにして単離したクローンの D N A 配列決定により、ここで D N A 6 2 8 1 4 - 1 5 2 1 と命名され図 2 7 9 (配列番号: 3 8 8) に示される P R O 1 1 9 2 に対する全長 D N A 配列と図 2 8 0 に示される P R O 1 1 9 2 に対する誘導タンパク質配列 (配列番号: 3 8 9) が得られた。

P R O 1 1 9 2 の全コード配列を図 2 7 9 (配列番号: 3 8 8) に示す。クローン D N A 6 2 8 1 4 - 1 5 2 1 は、ヌクレオチド位置 1 2 1 - 1 2 3 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 7 6 6 - 7 6 8 に見かけの停止コドンを含む。予測されたポリペプチド前駆体は 2 1 5 アミノ酸長である。予想されたポリペプチド前駆体は、次の特徴: 図 2 8 0 のアミノ酸約 1 - 2 1 のシグナルペプチド; アミノ酸約 1 5 3 - 1 7 6 の膜貫通ドメイン; アミノ酸約 3 9 - 4 2 及び 1 1 8 - 1 2 1 の潜在的な N - グリコシル化部位; 及びアミノ酸約 2 7 - 6 8 及び 9 9 - 1 2 8 のミエリン P O タンパク質との相同性を有する。図 2 8 0 に示した全長 P R O 1 1 9 2 タンパク質は約 2 4 , 4 8 4 ダルトンの見積もり分子量と約 6 . 9 8 の p I を有する。

図 2 8 0 (配列番号: 3 8 9) に示した全長配列の W U - B L A S T 2 配列アラインメント分析法を使用しての D a y h o f f データベース (バージョン 3 5 . 4 5 SwissProt 3 5) の解析により、P R O 1 1 9 2 アミノ酸配列と次の D a y h o f f 配列: GEN12838 , MYP0\_HUMAN, AF049498\_1, GEN14531, P\_W14146, HS46KDA\_1, CINB\_RAT, OX2G\_RAT, D87 018\_1, 及び D86996\_2 の間の相同性が明らかになった。

クローン D N A 6 2 8 1 4 - 1 5 2 1 は 1 9 9 8 年 8 月 4 日に A T C C に寄託され、A T C C 寄託番号 2 0 3 0 9 3 が付されている。

#### 【0508】

実施例 1 2 6 : ヒト P R O 1 1 6 0 をコードする c D N A クローンの単離

上述の実施例 1 に記載したように、phrap を用いて他の E S T 配列に対してコンセンサス D N A 配列を構築した。このコンセンサス配列を D N A 4 0 6 5 0 と命名する。D N A 4 0 6 5 0 コンセンサス配列に基づき、1) 対象とする配列を含む c D N A ライブラリを P C R により同定するために、また 2) P R O 1 1 6 0 に対する全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとしての使用のために、オリゴヌクレオチドを合成した。

P C R プライマー (正方向及び逆方向) を合成した:

正方向 P C R プライマー: 5' - GCTCCCTGATCTTCATGTCACCACC - 3' (配列番号: 395)

逆方向 P C R プライマー: 5' - CAGGGACACACTCTACCATTCTGGGAG - 3' (配列番号: 396)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、次のヌクレオチド配列:

ハイブリッド形成プローブ

5' - CCATCTTTCTGGTCTCTGCCAGAATCCGACAACAGCTGCTC - 3' (配列番号: 397)

を持つコンセンサス D N A 4 0 6 5 0 配列から作成した。

全長クローンの供給源に対して数種のライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからの D N A を、上で同定した P C R プライマー対での P C R 増幅によりスクリーニングした。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及び P C R プライマーの一方を用いて P R O 1 1 6 0 遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。c D N A ライブラリの作成のための R N A はヒト乳房組織から単離した。

上述のようにして単離したクローンの D N A 配列決定により、(ここで D N A 6 2 8 7 2 - 1 5 0 9 [図 2 8 1, 配列番号: 3 9 3] と命名された) P R O 1 1 6 0 に対する全長 D N A 配列と P R O 1 1 6 0 に対する誘導タンパク質配列が得られた。

D N A 6 2 8 7 2 - 1 5 0 9 の全ヌクレオチド配列を図 2 8 1 (配列番号: 3 9 3) に示す。クローン D N A 6 2 8 7 2 - 1 5 0 9 は、ヌクレオチド位置 4 0 - 4 2 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 3 1 0 - 3 1 2 の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図 2 8 1)。予測されたポリペプチド前駆体は 9 0 アミノ酸長である (

図282)。図282に示した全長PRO1160タンパク質は約9,039ダルトンの見積もり分子量と約4.37のpIを有する。図282（配列番号：394）に示した全長PRO1160配列の分析により、次のもの：アミノ酸約1からアミノ酸約19のシグナルペプチド及びアミノ酸約68からアミノ酸約70のプロテインキナーゼCリン酸化部位の存在が証明される。クローンDNA62872-1509は1998年8月4日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203100が付されている。

図282（配列番号：394）に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の解析により、PRO1160アミノ酸配列と次のDayhoff配列：B30305, GEN13490, I53641, S53363, HA34\_BRELC, SP96\_DICDI, S36326, SSU51197\_10, MUC1\_XENL A, TCU32448\_1及びAF000409\_1の間の有意な相同性が証明された。 10

#### 【0509】

実施例127：ヒトPRO1187をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)）を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70（又はある場合には90）以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA57726と命名する。 20

DNA57726コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号358563内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncyteのESTクローン358563を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図283に示し、ここでDNA62876-1517と命名する。

図283に示した全長クローンは、ヌクレオチド位置121-123に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置481-483に見いだされる停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む（図283；配列番号：398）。予測されたポリペプチド前駆体（図284、配列番号：399）は120アミノ酸長である。シグナルペプチドは配列番号：399のアミノ酸約1-17にある。PRO1187は約12,925ダルトンの算定分子量と約9.46の推定pIを有する。クローンDNA62876-1517は1998年8月4日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203095が付されている。寄託されたクローンは実際の核酸配列を有する一方、ここに記載の表示は些細な配列決定誤差を含みうるということが理解される。 30

図284（配列番号：399）に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の解析により、PRO1187アミノ酸配列と次のDayhoff配列：MGNENDOB X\_1, CELF41G3\_9, AMPG\_STRLI, HSBBOVHERL\_2, LEEXTEN10\_1, AF029958\_1及びP\_W04957の間のある程度の配列同一性（従って、ある程度の関係）が明らかにされた。 40

#### 【0510】

実施例128：ヒトPRO1185をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプ 50

プログラムBLAST又はBLAST2 (Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996))を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70 (又はある場合には90) 以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA56426と命名する。

DNA57726コンセンサス配列とIncYTEのESTクローン番号3284411内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncYTEのESTクローン3284411を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図285に示し、ここでDNA62881-1515と命名する。 10

図285に示した全長DNA62881-1515クローンは、ヌクレオチド位置4-6に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置598-600に見いだされる停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図285; 配列番号: 400)。予測されたポリペプチド前駆体 (図286、配列番号: 401) は198アミノ酸長である。シグナルペプチドは配列番号: 401のアミノ酸約1-21にある。PRO1185は約22, 105ダルトンの算定分子量と約7.73の推定pIを有する。クローンDNA62881-1515はATCCに寄託され、ATCC寄託番号203096が付されている。

図286 (配列番号: 401) に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース (バージョン35.45 SwissProt 35) の解析により、PRO1185アミノ酸配列と次のDayhoff配列: TUP1\_YEAST, AF041382\_1, MAOM\_SOLTU, SPPBPHU9\_1, I41024, EPCPLCFAIL\_1, HSPLEC\_1, YKL4\_CAEEL, A44643, TGU65922\_1の間のある程度の配列同一性が明らかにされた。 20

#### 【0511】

実施例129: ヒトPRO1345をコードするcDNAクローンの単離

上述の実施例1に記載したように、phrapを用いて他のEST配列に対してコンセンサスDNA配列を構築した。このコンセンサス配列をDNA47364と命名する。DNA47364コンセンサス配列に基づき、1) 対象とする配列を含むcDNAライブラリをPCRにより同定するために、また2) PRO1345に対する全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとしての使用のために、オリゴヌクレオチドを合成した。 30

PCRプライマー (正方向及び逆方向) を合成した:

正方向PCRプライマー: 5'-CCTGGTTATCCCCAGGAAGTCCGAC-3' (配列番号: 404)

逆方向PCRプライマー: 5'-CTCTTGCTGCTGCGACAGGCCTC-3' (配列番号: 405)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、次のヌクレオチド配列:

ハイブリッド形成プローブ

5'-CGCCCTCCAAGACTATGGTAAAAGGAGCCTGCCAGGTGTCAATGAC-3' (配列番号: 406)

を持つコンセンサスDNA47364配列から作成した。

全長クローンの供給源に対して数種のライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを、上で同定したPCRプライマー対でのPCR増幅によりスクリーニングした。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマーの一方を用いてPRO1345遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。cDNAライブラリの作成のためのRNAはヒト乳ガン組織から単離した。 40

上述のようにして単離したクローンのDNA配列決定により、(ここでDNA64852-1589 [図287、配列番号: 402] と命名された) PRO1345に対する全長DNA配列とPRO1345に対する誘導タンパク質配列が得られた。

DNA64852-1589の全ヌクレオチド配列を図287 (配列番号: 402) に示す。クローンDNA64852-1589は、ヌクレオチド位置7-9または34-36に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置625-627の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図287)。予測されたポリペプチド前駆体は206アミ 50

ノ酸長である（図288）。図288に示した全長PRO1345タンパク質は約23, 190ダルトンの見積もり分子量と約9.40のpIを有する。図288（配列番号：403）に示した全長PRO1345配列の分析により、次のもの：アミノ酸約1からアミノ酸約31またはアミノ酸約10からアミノ酸約31のシグナルペプチド及びアミノ酸約176からアミノ酸約190のC型レクチンドメインシグネチャー配列の存在が証明される。クローンDNA64852-1589は1998年8月18日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203127が付されている。

図288（配列番号：403）に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース（バージョン35.45SwissProt 35）の解析により、PRO1345アミノ酸配列と次のDayhoff配列：BTU22298\_1, TETN\_CARSP, TETN\_HUMAN, MABA\_RAT, S34198, P\_W13144, MACMBPA\_1, A46274, PSPD\_RAT及びP\_R32188の間の有意な相同性が証明された。 10

#### 【0512】

実施例130：ヒトPRO1245をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)）を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70（又はある場合には90）以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA56019と命名する。 20

DNA56019コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号1327836内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncyteのESTクローン1327836を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図289に示し、ここでDNA64884-1527と命名する。 30

図289に示した全長クローンは、ヌクレオチド位置79-81に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置391-393に見いだされる停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む（図289；配列番号：407）。予測されたポリペプチド前駆体（図290、配列番号：408）は104アミノ酸長であり、シグナルペプチド配列はアミノ酸約1からアミノ酸約18にある。PRO1245は約10,100ダルトンの算定分子量と約8.76の推定pIを有する。

図290（配列番号：408）に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース（バージョン35.45SwissProt 35）の解析により、PRO1245アミノ酸配列と次のDayhoff配列：SYA\_THETH, GEN11167, MTV044\_4, AB011151\_1, RLJ2750\_3, SNELIPTRA\_1, S63624, C28391, A37907,及びS14064の間のある程度の相同性が明らかにされた。 40

クローンDNA64884-1245は1998年8月25日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203115が付されている。

#### 【0513】

実施例131：ヒトPRO1358をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプ 50



プログラムBLAST又はBLAST2 (Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996))を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70 (又はある場合には90) 以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) でコンセンサスDNA配列を構築した。

コンセンサス配列とIncycyteのESTクローン番号88718内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncycyteのESTクローン88718を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図291に示し、ここでDNA64890-1612と命名する。

図291に示した全長クローンは、ヌクレオチド位置86から88に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置1418から1420に見いだされる停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図291; 配列番号: 409)。予測されたポリペプチド前駆体 (図292、配列番号: 410) は444アミノ酸長である。シグナルペプチドは配列番号: 410のアミノ酸約1-18にある。PRO1358は約50, 719ダルトンの算定分子量と約8.82の推定pIを有する。クローンDNA64890-1612は1998年8月18日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203131が付されている。

図292 (配列番号: 410) に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース (バージョン35.45 SwissProt 35) の解析により、PRO1358アミノ酸配列と次のDayhoff配列: P\_W07607, AB000545\_1, AB000546\_1, A1AT\_RAT, AB015164\_1, P\_P50021, COTR\_CAVPO, 及びHAMHPP\_1の間の配列同一性が明らかにされた。この出願の請求の範囲に記載した変異体はこれらの配列を除くものである。

#### 【0514】

実施例132: ヒトPRO1195をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incycyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース (例えばGenBank) と企業のEST DNAデータベース (LIFESEQ<sup>®</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA) を含む様々な発現配列タグ (EST) と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2 (Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996))を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70 (又はある場合には90) 以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA55716と命名する。

DNA55716コンセンサス配列とIncycyteのESTクローン番号3252980内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncycyteのESTクローン3252980を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図293に示し、ここでDNA65412-1523と命名する。

図293に示した全長クローンは、ヌクレオチド位置58-60に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置511-513に見いだされる停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図293; 配列番号: 411)。予測されたポリペプチド前駆体 (図294、配列番号: 412) は151アミノ酸長である。シグナルペプチドは配列番号: 412のアミノ酸約1-22にある。PRO1195は約17, 277ダルトンの算定分子量と約5.33の推定pIを有する。クローンDNA65412-1523は1998年8月4日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203094が付されている。

図294 (配列番号: 412) に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメ

10

20

30

40

50

ント分析法を使用してのDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の解析により、PRO1195アミノ酸配列と次のDayhoff配列：MMU28486\_1, AF044205\_1, P\_W31186, CELK03C7\_1, F69034, EF1A\_METVA, AF024540\_1, SSU90353\_1, MRSP\_STAAU及びP\_R97680の間のある程度の配列同一性が明らかにされた。

#### 【0515】

実施例133：ヒトPRO1270をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)）を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70（又はある場合には90）以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA57951と命名する。

DNA57951コンセンサス配列とMerckのESTクローン番号124878内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、MerckのESTクローン124878を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図295に示し、ここでDNA66308-1537と命名する。

クローンDNA66308-1537は、ヌクレオチド位置103-105に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置1042-1044の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む（図295）。予測されたポリペプチド前駆体は313アミノ酸長である（図296）。図296に示した全長PRO1270タンパク質は約34,978ダルトンの見積もり分子量と約5.71のpIを有する。図296（配列番号：414）に示した全長PRO1270配列の分析により、次のもの：アミノ酸約1からアミノ酸約16のシグナルペプチド、アミノ酸約163からアミノ酸約166の潜在的なN-グリコシル化部位及びアミノ酸約74からアミノ酸約77及びアミノ酸約289からアミノ酸約292のグリコサミノグリカン付着部位の存在が証明される。クローンDNA66308-1537は1998年8月25日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203159が付されている。

図296（配列番号：414）に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の解析により、PRO1270アミノ酸配列と次のDayhoff配列：XLU86699\_1, S49589, FIBA\_PARPA, FIBB\_HUMAN, P\_R47189, AF004326\_1, DRTENASCN\_1, AF004327\_1, P\_W01411及びFIBG\_BOVINの間の有意な相同性が証明された。

#### 【0516】

実施例134：ヒトPRO1271をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)）を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70（又はある場合には90）以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA57955と命名す

る。

DNA 57955 コンセンサス配列と Merck の EST クローン番号 AA625350 内に含まれていた EST 配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、Merck の EST クローン AA625350 を購入し、cDNA 挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。この cDNA 挿入断片の配列を図 297 に示し、ここで DNA 66309-1538 と命名する。

クローン DNA 66309-1538 は、ヌクレオチド位置 94-96 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 718-720 の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図 297)。予測されたポリペプチド前駆体は 208 アミノ酸長である (図 298)。図 298 に示した全長 PRO1271 タンパク質は約 21, 531 ダルトンの見積もり分子量と約 8.99 の pI を有する。図 298 (配列番号: 416) に示した全長 PRO1271 配列の分析により、次のもの: アミノ酸約 1 からアミノ酸約 31 のシグナルペプチドおよびアミノ酸約 166 からアミノ酸約 187 の膜貫通ドメインの存在が証明される。クローン DNA 66309-1538 は 1998 年 9 月 15 日に ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 203235 が付されている。

図 298 (配列番号: 416) に示した全長配列の WU-BLAST2 配列アラインメント分析法を使用しての Dayhoff データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の解析により、PRO1271 アミノ酸配列と次の Dayhoff 配列: S57180, S63257, AGA1\_YEAST, BPU43599\_1, YS8A\_CAEEL, S67570, LSU54556\_2, S70305, VGLX\_HSV EB, 及び D88733\_1 の間の有意な相同性が証明された。

#### 【0517】

実施例 135: ヒト PRO1375 をコードする cDNA クローンの単離

Merck/Wash. U. データベースをサーチして Merck EST を同定した。ついで、この配列を Swiss-Prot 公的データベース、公の EST データベース (例えば GenBank、Merck/Wash. U.) と企業の EST データベース (LIFESeq<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA) からの他の配列とそれを整列化させるプログラムに入力した。サーチは、EST 配列の 6 フレーム翻訳との細胞外ドメイン (ECD) タンパク質配列の比較としてコンピュータプログラム BLAST 又は BLAST2 [Altshul 等, Method in Enzymology 266:460-480 (1996)] を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった 70 (又はある場合には 90) 以上の BLAST スコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム (Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington) でコンセンサス DNA 配列を構築した。

phrap を使用して他の EST 配列に対してコンセンサス DNA 配列が構築された。このコンセンサス配列はここで「DNA 67003」と命名する。

DNA 67003 コンセンサス配列に基づいて、ヒト臍臓ライブラリにおいて核酸 (配列番号: 417) を同定した。クローンの DNA 配列決定により、PRO1375 に対する全長 DNA 配列と PRO1375 に対する誘導タンパク質配列が得られた。

PRO1375 の全コード配列は図 299 (配列番号: 417) に示される。クローン DNA 67004-1614 は、配列番号: 417 のヌクレオチド位置 104-106 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 698-700 に見かけの停止コドンを含む。予測されたポリペプチド前駆体は 198 アミノ酸長である。膜貫通ドメインは配列番号: 418 のアミノ酸約 11-28 (II 型) と 103-125 にある。クローン DNA 67004-1614 は ATCC に寄託され、ATCC 寄託番号 203115 が付されている。図 300 に示した全長 PRO1375 タンパク質は約 22, 531 ダルトンの見積もり分子量と約 8.47 の pI を有する。

図 300 (配列番号: 418) に示した全長配列の WU-BLAST2 配列アラインメント分析法を使用しての Dayhoff データベース (バージョン 35.45 SwissProt 35) の解析により、PRO1375 アミノ酸配列と次の Dayhoff 配列: AF026198\_5, CELR12C12\_5, S73465, Y011\_MYCPN, S64538\_1, P\_P8150, MUVSHPO10\_1, VSH\_MUMPL 及び CVU59751\_5 の間の配列同一性が明らかにされた。

10

20

30

40

50

## 【0518】

実施例136：ヒトPRO1385をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480（1996））を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70（又はある場合には90）以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA57952と命名する。

10

DNA57952コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号3129630内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncyteのESTクローン3129630を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を図301に示し、ここでDNA68869-1610と命名する。

クローンDNA68869-1610は、ヌクレオチド位置26-28に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置410-412の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む（図301）。予測されたポリペプチド前駆体は128アミノ酸長である（図302）。図302に示した全長PRO1385タンパク質は約13,663ダルトンの見積もり分子量と約10.97のpIを有する。図302（配列番号：420）に示した全長PRO1385配列の分析により、次のもの：アミノ酸約1からアミノ酸約28のシグナルペプチド、およびアミノ酸約82からアミノ酸約85およびアミノ酸約91からアミノ酸約94のグリコシルアミノグリカン付着部位の存在が証明される。クローンDNA68869-1610は1998年8月25日にATCCに寄託され、ATCC寄託番号203164が付されている。

20

図302（配列番号：420）に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の解析により、PRO1385アミノ酸配列と次のDayhoff配列：CELT14A8\_1, LMNACHRA1\_1, HXD9\_HUMAN, CHKMLF\_1, HS5PP34\_2, DMDRING\_1, A37107\_1, MMLUNGENE\_1, PUM\_DROME及びDMU25117\_1の間の低い相同性が証明された。

30

## 【0519】

実施例137：ヒトPRO1387をコードするcDNAクローンの単離

上記の実施例3に記載したシグナル配列アルゴリズムの使用により、Incyteデータベースからの単一のESTクラスター配列の同定が可能になった。ついで、このESTクラスター配列を、公のESTデータベース（例えばGenBank）と企業のEST DNAデータベース（LIFESEQ<sup>R</sup>, Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA）を含む様々な発現配列タグ（EST）と比較して、現存の相同体を同定した。相同体サーチはコンピュータプログラムBLAST又はBLAST2（Altshul等, Methods in Enzymology 266:460-480（1996））を使用して行った。既知のタンパク質をコードしなかった70（又はある場合には90）以上のBLASTスコアになったその比較物を集合化し、「phrap」プログラム（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）でコンセンサスDNA配列を構築した。得られたコンセンサス配列をここでDNA56259と命名する。

40

DNA56259コンセンサス配列とIncyteのESTクローン番号3507924内に含まれていたEST配列の間の観察された配列相同性に鑑みて、IncyteのESTクローン3507924を購入し、cDNA挿入断片を得て配列決定した。この挿入断片は全長タンパク質をコードしていたことが分かった。このcDNA挿入断片の配列を

50

図 3 0 3 に示し、ここで DNA 6 8 8 7 2 - 1 6 2 0 と命名する。

クローン DNA 6 8 8 7 2 - 1 6 2 0 は、ヌクレオチド位置 8 5 - 8 7 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 1 2 6 7 - 1 2 6 9 の停止コドンで終端する単一の読み取り枠を含む (図 3 0 3)。予測されたポリペプチド前駆体は 3 9 4 アミノ酸長である (図 3 0 4)。図 3 0 4 に示した全長 PRO 1 3 8 7 タンパク質は約 4 4, 3 3 9 ダルトンの見積もり分子量と約 7. 1 0 の p I を有する。図 3 0 4 (配列番号: 4 2 2) に示した全長 PRO 1 3 8 7 配列の分析により、次のもの: アミノ酸約 1 からアミノ酸約 1 9 のシグナルペプチド、アミノ酸約 2 7 5 からアミノ酸約 2 9 6 の膜貫通ドメイン、アミノ酸約 7 6 からアミノ酸約 7 9、アミノ酸約 2 3 1 からアミノ酸約 2 3 4、アミノ酸約 3 0 2 からアミノ酸約 3 0 5、アミノ酸約 3 0 7 からアミノ酸約 3 1 0 およびアミノ酸約 3 7 6 からアミノ酸約 3 7 9 の潜在的な N-グリコシル化部位、およびアミノ酸約 2 1 0 からアミノ酸約 2 3 9 およびアミノ酸約 9 2 からアミノ酸約 1 2 1 のミエリン p 0 タンパク質と相同性を有するアミノ酸配列ブロックの存在が証明される。クローン DNA 6 8 8 7 2 - 1 6 2 0 は 1 9 9 8 年 8 月 2 5 日に A T C C に寄託され、A T C C 寄託番号 2 0 3 1 6 0 が付されている。

図 3 0 4 (配列番号: 4 2 2) に示した全長配列の W U - B L A S T 2 配列アラインメント分析法を使用しての D a y h o f f データベース (バージョン 3 5. 4 5 SwissProt 3 5) の解析により、PRO 1 3 8 7 アミノ酸配列と次の D a y h o f f 配列: P\_W36955, MYPO\_HETFR, HS46KDA\_1, AF049498\_1, MY00\_HUMAN, AF030454\_1, A53268, SHPTCRA\_1, P\_W14146 及び GEN12838 の間の有意な相同性が証明された。

#### 【0 5 2 0】

実施例 1 3 8: ヒト PRO 1 3 8 4 をコードする c DNA クローンの単離

上述の実施例 1 に記載したように、phrap を用いて他の E S T 配列に対してコンセンサス DNA 配列を構築した。このコンセンサス配列を DNA 5 4 1 9 2 と命名する。DNA 5 4 1 9 2 コンセンサス配列に基づき、1) 対象とする配列を含む c DNA ライブラリを P C R により同定するために、また 2) PRO 1 3 8 4 に対する全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとしての使用のために、オリゴヌクレオチドを合成した。

P C R プライマー (正方向及び逆方向) を合成した:

正方向 P C R プライマー 5' - TGCAGCCCCTGTGACACAACTGG - 3' (配列番号: 425)

逆方向 P C R プライマー 5' - CTGAGATAACCGAGCCATCCTCCAC - 3' (配列番号: 426)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、次のヌクレオチド配列:

ハイブリッド形成プローブ

5' - GGAGATAGCTGCTATGGGTTCTTCAGGCACAACCTTAACATGGGAAG - 3' (配列番号: 27)

を持つ DNA 5 4 1 9 2 配列から作成した。

全長クローンの供給源に対して数種のライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからの DNA を、上で同定した P C R プライマー対での P C R 増幅によりスクリーニングした。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及び P C R プライマーの一方を用いて PRO 1 3 8 4 遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。c DNA ライブラリの作成のための RNA はヒト胎児肝臓から単離した。

上述のようにして単離したクローンの DNA 配列決定により、(ここで DNA 7 1 1 5 9 - 1 6 1 7 [図 3 0 5、配列番号: 4 2 3] と命名される) PRO 1 3 8 4 に対する全長 DNA 配列と PRO 1 3 8 4 に対する誘導タンパク質配列が得られた。

PRO 1 3 8 4 の全コード配列を図 3 0 5 (配列番号: 4 2 3) に示す。クローン DNA 7 1 1 5 9 - 1 6 1 7 は、ヌクレオチド位置 1 8 2 - 1 8 4 に見かけの翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド位置 8 6 9 - 8 7 1 に見かけの停止コドンを有する単一のリーディングフレームを含む。予測されたポリペプチド前駆体は 2 2 9 アミノ酸長である。図 3 0 6 に示した全長 PRO 1 3 8 4 タンパク質は約 2 6, 6 5 0 ダルトンの見積もり分子量と約 8. 7 6 の p I を有する。さらなる特徴は、アミノ酸約 3 2 - 5 7 の I I 型膜貫通ドメイン、およびアミノ酸約 6 8 - 7 1、1 2 0 - 1 2 3、および 1 3 4 - 1 3 7 の潜在的な N

-グリコシル化部位を含む。

図306（配列番号：424）に示した全長配列のWU-BLAST2配列アラインメント分析法を使用してのDayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の解析により、PRO1384アミノ酸配列と次のDayhoff配列：AF054819\_1, HSAJ1687\_1, AF009511\_1, AB010710\_1, GEN13595, HSAJ673\_1, GEN13961, AB005900\_1, LECH\_CHICK, AF021349\_1, 及びNK13\_RATの間の相同性が明らかになった。

クローンDNA71159-1617はATCCに寄託され、ATCC寄託番号203135が付されている。

#### 【0521】

実施例139：ハイブリッド形成プローブとしてのPROの使用

10

以下の方法は、PROをコードする核酸配列のハイブリッド形成プローブとしての使用を記載する。

ここに開示する全長又は成熟PROのコード化配列を含むDNAは、ヒト組織cDNAライブラリ又はヒト組織ゲノムライブラリにおける同種DNA類（PROポリペプチドの天然発生変異体をコードするものなど）のスクリーニングのためのプローブとして用いられる。

いずれかのライブラリDNAを含むフィルターのハイブリッド形成及び洗浄は、以下の高い緊縮条件で実施した。放射性標識PRO-誘導プローブのフィルターへのハイブリッド形成は、50%ホルムアミド、5xSSC、0.1%SDS、0.1%ピロリン酸ナトリウム、50mMリン酸ナトリウム、pH6.8、2xデンハード液、及び10%デキストラン硫酸の溶液中で、42℃において20時間行った。フィルターの洗浄は、0.1xSSC及び0.1%SDSの水溶液中、42℃で行った。

20

次いで、全長天然配列PROをコードするDNAと所望の配列同一性を有するDNAは、この分野で知られた標準的な方法を用いて同定できる。

#### 【0522】

実施例140：大腸菌におけるPROの発現

この実施例は、大腸菌における組み換え発現による所望のPROの非グリコシル化形態の調製を例示する。

PROをコードするDNA配列は、選択されたPCRプライマーを用いて最初に増幅した。プライマーは、選択された発現ベクターの制限酵素部位に対応する制限酵素部位を持たなければならない。種々の発現ベクターが用いられる。好適なベクターの例は、pBR322（大腸菌から誘導されたもの；Bolivar等, Gene, 2:95 (1977)参照）であり、アンピシリン及びテトラサイクリン耐性についての遺伝子を含む。ベクターは、制限酵素で消化され、脱リン酸される。PCR増幅した配列は、次いで、ベクターに結合させる。ベクターは、好ましくは抗生物質耐性遺伝子、trpプロモーター、polyhisリーダー（最初の6つのSTIIコドン、polyhis配列、及びエンテロキナーゼ切断部位を含む）、特定のPROコード化領域、ラムダ転写終結区、及びargU遺伝子を含む。

30

ライゲーション混合物は、次いで、上掲のSambrook等に記載された方法を用いた選択した大腸菌の形質転換に使用される。形質転換体は、それらのLBプレートで成長する能力により同定され、次いで抗生物質耐性クローンが選択される。プラスミドDNAが単離され、制限分析及びDNA配列分析で確認される。

40

選択されたクローンは、抗生物質を添加したLBブロスなどの液体培地で終夜成長させることができる。終夜培地は、続いて大規模培地の播種に用いられる。次に細胞を最適光学密度まで成長させ、その間に発現プロモーターが作動する。

更に数時間の培養の後、細胞を採集して遠心分離できる。遠心分離で得られた細胞ペレットは、この分野で知られた種々の試薬を用いて可溶化され、次いで可溶化PROタンパク質を金属キレート化カラムを用いてタンパク質を緊密に結合させる条件下で精製した。

#### 【0523】

以下の手法を用いて、大腸菌においてポリHisタグ形態でPROを発現させてもよい。PROをコードするDNAを選択したPCRプライマーを用いて最初に増幅した。プラ

50

イマーは、選択された発現ベクターの制限酵素部位に対応する制限酵素部位、及び効率的で信頼性のある翻訳開始、金属キレートカラムでの迅速な精製、及びエンテロキナーゼでのタンパク質分解的除去を与える他の有用な配列を含む。次いでPCR増幅された、ポリ-Hisタグ配列を発現ベクターに結合させ、それを株52 (W3110 fuhA(tonA) lon galE rpoHts(htpRts) cllpP(lacIq)) に基づく大腸菌宿主の形質転換に使用した。形質転換体は、最初に50mg/mlのカルベニシリンを含有するLB中、30℃で振盪しながら3-5のOD<sub>600</sub>に達するまで成長させた。ついで培地をCRAP培地 (3.57gの(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、0.71gのクエン酸ナトリウム・2H<sub>2</sub>O、1.07gのKCl、5.36gのDifco酵母抽出物、500mL水中の5.36gのSheffield hycase SF、並びに110mMのMPO<sub>4</sub>S、pH7.3、0.55% (w/v) のグルコース及び7mMのMgSO<sub>4</sub>の混合で調製) 中に50-100倍希釈し、30℃で振盪させながら約20-30時間成長させた。試料を取り出してSDS-PAGEにより発現を確認し、バルク培地を遠心分離して細胞のペレットとした。細胞ペレットを精製及び再折りたたみまで凍結させた。

0.5から1Lの発酵 (6-10gペレット) からの大腸菌ペーストを、7Mのグアニジン、20mMのトリス、pH8バッファー中で10容量 (w/v) で再懸濁させた。固体硫酸ナトリウム及びテトラチオン酸ナトリウムを添加して最終濃度を各々0.1M及び0.02Mとし、溶液を4℃で終夜攪拌した。この工程により、亜硫酸によりブロックされたシステイン残基を持つ変性タンパク質がもたらされた。溶液をBeckman Ultracentrifuge中で40,000rpmで30分間濃縮した。上清を金属キレートカラムバッファー (6Mのグアニジン、20mMのトリス、pH7.4) の3-5容量で希釈し、0.22ミクロンフィルターを通して濾過して透明化した。透明化抽出物を、金属キレートカラムバッファーで平衡化させた5mlのQiagen Ni-NTA金属キレートカラムに負荷した。カラムを50mMのイミダゾール (Calbiochem, Utrol grade) を含む添加バッファー、pH7.4で洗浄した。タンパク質を250mMのイミダゾールを含有するバッファーで溶離した。所望のタンパク質を含有する画分をプールし、4℃で保存した。タンパク質濃度は、そのアミノ酸配列に基づいて計算した吸光係数を用いて280nmにおけるその吸収により見積もった。

試料を、20mMのトリス、pH8.6、0.3MのNaCl、2.5Mの尿素、5mMのシステイン、20mMのグリシン及び1mMのEDTAからなる新たに調製した再折りたたみバッファー中に徐々に希釈することによりタンパク質を再折りたたみさせた。リフォールディング容量は、最終的なタンパク質濃度が50~100マイクログラム/mlとなるように選択した。リフォールディング溶液を4℃で12-36時間ゆっくり攪拌した。リフォールディング反応はTFAを採取濃度0.4% (約3のpH) で添加することにより停止させた。タンパク質をさらに精製する前に、溶液を0.22ミクロンフィルターを通して濾過し、アセトニトリルを最終濃度2-10%で添加した。再折りたたみされたタンパク質を、Poros R1/H逆相カラムで、0.1%TFAの移動バッファーと10~80%のアセトニトリル勾配での溶離を用いてクロマトグラフにかけた。A280吸収を持つ画分のアリコートでSDSポリアクリルアミドゲルで分析し、相同な再折りたたみされたタンパク質を含有する画分をプールした。一般的に、殆どのタンパク質の正しく再折りたたみされた種は、これらの種が最もコンパクトであり、その疎水性内面が逆相樹脂との相互作用から遮蔽されているので、アセトニトリルの最低濃度で溶離される。凝集した種は通常、より高いアセトニトリル濃度で溶離される。タンパク質の誤って折りたたまれた形態を所望の形態から除くのに加えて、逆相工程は試料からエンドトキシンも除去する。

所望の折りたたまれたPROポリペプチドを含有する画分をプールし、溶液に向けた窒素の弱い気流を用いてアセトニトリルを除去した。タンパク質を、透析又は調製バッファーで平衡化したG25 Superfine (Pharmacia) 樹脂でのゲル濾過及び滅菌濾過により、0.14Mの塩化ナトリウム及び4%のマニトールを含む20mMのHepes、pH6.8に調製した。

ここに開示した多くのPROポリペプチドが上記のようにして成功裏に発現された。

#### 【0524】

実施例141：哺乳動物細胞におけるPROポリペプチドの発現

この実施例は、哺乳動物細胞における組み換え発現によるPROのグリコシル化形態の

調製を例示する。

発現ベクターとして p R K 5 (1989年3月15日発行のEP 307,247参照)を用いた。場合によっては、P R O D N Aを選択した制限酵素を持つ p R K 5に結合させ、Sambrook等、上掲に記載されたようなライゲーション方法を用いて P R O D N Aを挿入させる。得られたベクターは、p R K 5 - P R Oと呼ばれる。

一実施態様では、選択された宿主細胞は293細胞とすることができる。ヒト293細胞(ATCC CCL 1573)は、ウシ胎児血清及び場合によっては滋養成分及び／又は抗生物質を添加したDME Mなどの媒質中で組織培養プレートにおいて成長させて集密化した。約10 $\mu$ gのp R K 5 - P R OポリペプチドD N Aを約1 $\mu$ gのV A R N A遺伝子コード化D N A [Thimmappaya等, Cell, 31:543 (1982)]と混合し、500 $\mu$ lの1mMトリス-H C l、0.1mM E D T A、0.227M C a C l<sub>2</sub>に溶解させた。この混合物に、滴状の、500 $\mu$ lの50mM H E P E S (pH7.35)、280mMのN a C l、1.5mMのN a P O<sub>4</sub>を添加し、25℃で10分間析出物を形成させた。析出物を懸濁し、293細胞に加えて37℃で約4時間定着させた。培養培地を吸引し、2mlのP B S中20%グリセロールを30秒間添加した。293細胞は、次いで無血清培地で洗浄し、新鮮な培地を添加し、細胞を約5日間インキュベートした。

形質移入の約24時間後、培養培地を除去し、培養培地(のみ)又は200 $\mu$ Ci/ml<sup>35</sup>S-システイン及び200 $\mu$ Ci/ml<sup>35</sup>S-メチオニンを含む培養培地で置換した。12時間のインキュベーションの後、条件培地を回収し、スピンフィルターで濃縮し、15% S D Sゲルに添加した。処理したゲルを乾燥させ、P R Oポリペプチドの存在を現す選択された時間にわたってフィルムにさらした。形質転換した細胞を含む培地は、更なるインキュベーションを施し(無血清培地で)、培地を選択されたバイオアッセイで試験した。

これに換わる技術において、P R Oは、Somparyac等, Proc. Natl. Acad. Sci., 12:75 (1981)に記載されたデキストラン硫酸法を用いて293細胞に一過的に導入される。293細胞は、スピナーフラスコ内で最大密度まで成長させ、700 $\mu$ gのp R K 5 - P R O D N Aを添加する。細胞は、まずスピナーフラスコから遠心分離によって濃縮し、P B Sで洗浄した。D N A-デキストラン沈殿物を細胞ペレット上で4時間インキュベートした。細胞を20%グリセロールで90秒間処理し、組織培養培地で洗浄し、組織培養培地、5 $\mu$ g/mlウシインシュリン及び0.1 $\mu$ g/mlウシトランスフェリンを含むスピナーフラスコに再度導入した。約4日後に、条件培地を遠心分離して濾過し、細胞及び細胞片を除去した。次いで発現されたP R Oを含む試料を濃縮し、透析及び／又はカラムクロマトグラフィー等の選択した方法によって精製した。

他の実施態様では、P R OをC H O細胞で発現させることができる。p R K 5 - P R Oは、C a P O<sub>4</sub>又はD E A E-デキストランなどの公知の試薬を用いてC H O細胞に形質移入することができる。上記したように、細胞培地をインキュベートし、培地を培養培地(のみ)又は<sup>35</sup>S-メチオニン等の放射性標識を含む培地に置換することができる。P R Oポリペプチドの存在を同定した後、培養培地を無血清培地に置換してもよい。好ましくは、培地を約6日間インキュベートし、次いで条件培地を収集する。次いで、発現されたP R Oを含む培地を濃縮して、選択した方法によって精製することができる。

また、エピトープタグP R Oは、宿主C H O細胞において発現させてもよい。P R Oはp R K 5ベクターからサブクローニングした。サブクローン挿入物は、次いで、P C Rを施してバキュロウイルス発現ベクター中のポリ-h i sタグ等の選択されたエピトープタグを持つ枠に融合できる。ポリ-h i sタグP R O挿入物は、次いで、安定なクローンの選択のためのD H F R等の選択マーカーを含むS V 40誘導ベクターにサブクローニングできる。最後に、C H O細胞をS V 40誘導ベクターで(上記のように)形質移入した。発現を確認するために、上記のように標識化を行ってもよい。発現されたポリ-h i sタグP R Oを含む培養培地は、次いで濃縮し、N i<sup>2+</sup>-キレートアフィニティクロマトグラフィー等の選択された方法により精製できる。

またP R Oは、一過性発現法によりC H O及び／又はC O S細胞で、他の安定な発現方法によりC H O細胞で発現させてもよい。

【0525】



C H O細胞における安定な発現は以下の方法を用いて実施された。タンパク質は、それ  
は対応するタンパク質の可溶化形態及び／又はポリ-H i s タグ形態のコード化配列（例  
えば、細胞外ドメイン）が I g G 1 のヒンジ、C H 2 及びC H 2 ドメインを含む定常領域  
配列に融合した I g G 作成物（イムノアドヘシン）、又はポリ-H i s タグ形態として発  
現された。

P C R 増幅に続いて、対応するD N Aを、Ausubel等、Current Protocols of Molecu  
lar Biology, Unit 3.26, John Wiley and Sons (1997)に記載されたような標準的技術を用  
いてC H O発現ベクターにサブクロニングした。C H O発現ベクターは、対象とするD  
N Aの5'及び3'に適合する制限部位を有し、c D N Aの便利なシャトル化ができるよ  
うに作成される。ベクターは、Lucas等、Nucl. Acids res. 24: 9, 1774-1779 (1996)に 10  
記載されたようにC H O細胞での発現を用い、対象とするc D N A及びジヒドロフォレー  
トレダクターゼ（D H F R）の発現の制御にS V 4 0初期プロモーター／エンハンサーを  
用いる。D H F R発現は、形質移入に続くプラスミドの安定な維持のための選択を可能に  
する。

所望のプラスミドD N Aの12マイクログラムを、市販の形質移入試薬Superfect(登録商  
標)(Quiagen), Dosper(登録商標)及びFugene(登録商標)(Boehringer Mannheim) 約一千  
万のC H O細胞に導入した。細胞は、上掲のLucas等に記載されているように成長させた  
。約 $3 \times 10^{-7}$ 細胞を、下記のような更なる成長及び生産のためにアンプル中で凍結させた  
。

プラスミドD N Aを含むアンプルを水槽に配して解凍し、ボルテックスにより混合した 20  
。内容物を10mLの媒質を含む遠心管にピペットして、1000rpmで5分間遠心分離した。上  
清を吸引して細胞を10mLの選択培地（0.2 $\mu$ m濾過P S 2 0、5%の0.2 $\mu$ m透析濾過ウシ胎児  
血清を添加）中に懸濁させた。次いで細胞を90mLの選択培地を含む100mlスピナーに分け  
た1-2日後、細胞を150mLの選択培地を満たした250mlスピナーに移し、37℃でインキュベ  
ートした。さらに2-3日後、250mL、500mL及び2000mLのスピナーを $3 \times 10^5$ 細胞/mLで播種し  
た。細胞培地を遠心分離により新鮮培地に交換し、生産培地に再懸濁させた。任意の適切  
なC H O培地を用いてもよいが、実際には1992年6月16日に発行された米国特許第5,122,4  
69号に記載された生産培地を使用した。3Lの生産スピナーを $1.2 \times 10^6$ 細胞/mLで播種した  
。0日目に、細胞数とp Hを測定した。1日目に、スピナーをサンプルし、濾過空気での散  
布を実施した。2日目に、スピナーをサンプルし、温度を33℃に変え、500g/Lのグルコー 30  
ス及び0.6mLの10%消泡剤（例えば35%ポリジメチルシロキサンエマルジョン、Dow Corning  
365 Medical Grade Emulsion）の30mLとした。生産を通して、p Hは7.2近傍に調節し維  
持した。10日後、又は生存率が70%を下回るまで、細胞培地を遠心分離で回収して0.22 $\mu$ m  
フィルターを通して濾過した。濾過物は、4℃で貯蔵するか、即座に精製用カラムに負荷  
した。

#### 【0 5 2 6】

ポリ-H i s タグ作成物について、タンパク質はNi-NTAカラム(Qiagen)を用いて精製し  
た。精製の前に、イミダゾールを条件培地に5mMの濃度まで添加した。条件培地を、0.3M  
のN a C l 及び5mMイミダゾールを含む20mMのH e p e s , pH7.4バッファーで平衡化した 40  
6mlのNi-NTAカラムに4-5ml/分の流速で4℃においてポンプ供給した。負荷後、カラムをさ  
らに平衡バッファーで洗浄し、タンパク質を0.25Mイミダゾールを含む平衡バッファーで  
溶離した。高度に精製されたタンパク質は、続いて10mMのH e p e s、0.14MのN a C l  
及び4%のマニトールを含む貯蔵バッファー中で25mlのG25 Superfine (Pharmacia) を用  
いて脱塩し、-80℃で貯蔵した。

イムノアドヘシン（F c 含有）作成物を以下のようにして条件培地から精製した。条件  
培地を、20mMのリン酸ナトリウムバッファー、pH6.8で平衡化した5mlのプロテインAカラ  
ム（Pharmacia）に負荷した。負荷後、カラムを平衡バッファーで強く洗浄した後、100mM  
のクエン酸、pH3.5で溶離した。溶離したタンパク質は、1mlの画分を275 $\mu$ lの1Mトリスバ  
ッファー、pH9を含む管に回収することにより即座に中性化した。高度に精製されたタン  
パク質は、続いてポリ-H i s タグタンパク質について上記した貯蔵バッファー中で脱塩 50

した。均一性はSDSポリアクリルアミドゲルで試験し、エドマン(Edman)分解によりN-末端アミノ酸配列決定した。

ここに開示したPROポリペプチドの多くが上記のようにして成功裏に発現された。

#### 【0527】

##### 実施例142：酵母菌でのPROの発現

以下の方法は、酵母菌中でのPROの組換え発現を記載する。

第1に、ADH2/GAPDHプロモーターからのPROの細胞内生産又は分泌のための酵母菌発現ベクターを作成する。PROをコードするDNA及びプロモーターを選択したプラスミドの適当な制限酵素部位に挿入してPROの細胞内発現を指示する。分泌のために、PROをコードするDNAを選択したプラスミドに、ADH2/GAPDHプロモーターをコードするDNA、天然PROシグナルペプチド又は他の哺乳動物シグナルペプチド、又は、例えば酵母菌アルファ因子分泌シグナル/リーダー配列、及び（必要ならば）PROの発現のためのリンカー配列とともにクローニングすることができる。

酵母菌株AB110等の酵母菌は、次いで上記の発現プラスミドで形質転換し、選択された発酵培地中で培養できる。形質転換した酵母菌上清は、10%トリクロロ酢酸での沈降及びSDS-PAGEによる分離で分析し、次いでクマシーブルー染色でゲルの染色をすることができる。

続いて組換えPROは、発酵培地から遠心分離により酵母菌細胞を除去し、次いで選択されたカートリッジフィルターを用いて培地を濃縮することによって単離及び精製できる。PROを含む濃縮物は、選択されたカラムクロマトグラフィー樹脂を用いてさらに精製してもよい。

ここに開示したPROポリペプチドの多くが上記のようにして成功裏に発現された。

#### 【0528】

##### 実施例143：バキュロウイルス感染昆虫細胞でのPROの発現

以下の方法は、バキュロウイルス感染昆虫細胞中におけるPROの組換え発現を記載する。

PROコードする配列を、バキュロウイルス発現ベクターに含まれるエピトープタグの上流に融合させた。このようなエピトープタグは、ポリ-hisタグ及び免疫グロブリンタグ(IgGのFc領域など)を含む。pVL1393(Navogen)などの市販されているプラスミドから誘導されるプラスミドを含む種々のプラスミドを用いることができる。簡単には、PRO又はPROコード化配列の所定部分、例えば膜貫通タンパク質の細胞外ドメインをコードする配列又はタンパク質が細胞外である場合の成熟タンパク質をコードする配列などが、5'及び3'領域に相補的なプライマーでのPCRにより増幅される。5'プライマーは、隣接する（選択された）制限酵素部位を包含していてもよい。生産物は、次いで、選択された制限酵素で消化され、発現ベクターにサブクローニングされる。

組換えバキュロウイルスは、上記のプラスミド及びBaculoGold(商品名)ウイルスDNA(PharMingen)を、Spodoptera frugiperda(「Sf9」)細胞(ATCC CRL 1711)中にリポフェクチン(GIBCO-BRLから市販)を用いて同時形質移入することにより作成される。28°Cで4-5日インキュベートした後、放出されたウイルスを回収し、更なる増幅に用いた。ウイルス感染及びタンパク質発現は、O'Reilly等, Baculovirus expression vectors: A laboratory Manual, Oxford: Oxford University Press (1994)に記載されているように実施した。

次に、発現されたポリ-hisタグPROは、例えばNi<sup>2+</sup>-キレートアフィニティークロマトグラフィーにより次のように精製される。抽出は、Rupert等, Nature, 362:175-179 (1993)に記載されているように、ウイルス感染した組み換えSf9細胞から調製した。簡単には、Sf9細胞を洗浄し、超音波処理用バッファー(25mMのHepes, pH7.9; 12.5mMのMgCl<sub>2</sub>; 0.1mM EDTA; 10%グリセロール; 0.1%のNP-40; 0.4MのKCl)中に再懸濁し、氷上で2回20秒間超音波処理した。超音波処理物を遠心分離で透明化し、上清を負荷バッファー(50mMリン酸塩、300mMのNaCl、10%グリセロール、pH7.8)で50倍希釈し、0.45µmフィルターで濾過した。Ni<sup>2+</sup>-NTAアガロースカラム

(Qiagenから市販)を5mLの総容積で調製し、25mLの水で洗浄し、25mLの負荷バッファーで平衡させた。濾過した細胞抽出物は、毎分0.5mLでカラムに負荷した。カラムを、分画回収が始まる点であるA<sub>280</sub>のベースラインまで負荷バッファーで洗浄した。次に、カラムを、結合タンパク質を非特異的に溶離する二次洗浄バッファー(50mMリン酸塩; 300mMのNaCl、10%グリセロール、pH6.0)で洗浄した。A<sub>280</sub>のベースラインに再度到達した後、カラムを二次洗浄バッファー中で0から500mMイミダゾール勾配で展開した。1mLの分画を回収し、SDS-PAGE及び銀染色又はアルカリホスファターゼ(Qiagen)に複合したNi<sup>2+</sup>-NTAでのウェスタンブロットで分析した。溶離したHis<sub>10</sub>-タグPROを含む画分をプールして負荷バッファーで透析した。

あるいは、IgGタグ(又はFcタグ)PROの精製は、例えば、プロテインA又はプロテインGカラムクロマトグラフィーを含む公知のクロマトグラフィー技術を用いて実施できる。

ここに開示したPROポリペプチドの多くが上記のようにして成功裏に発現された。

#### 【0529】

実施例144: PROに結合する抗体の調製

この実施例は、PROに特異的に結合できるモノクローナル抗体の調製を例示する。

モノクローナル抗体の生産のための技術は、この分野で知られており、例えば、Goding, 上掲に記載されている。用いられ得る免疫原は、精製PRO、PROを含む融合タンパク質、細胞表面に組換えPROを発現する細胞を含む。免疫原の選択は、当業者が過度の実験をすることなくすることができる。

Balb/c等のマウスを、完全フロイントアジュバントに乳化して皮下又は腹腔内に1-100マイクログラムで注入したPRO免疫原で免疫化する。あるいは、免疫原をMPLe-TDMアジュバント(Ribi Immunochemical Research, Hamilton, MT)に乳化し、動物の後足蹠に注入してもよい。免疫化したマウスは、次いで10から12日後に、選択したアジュバント中に乳化した付加的免疫源で追加免疫する。その後、数週間、マウスをさらなる免疫化注射で追加免疫する。抗-PRO抗体の検出のためのELISAアッセイで試験するために、レトロオービタル出血からの血清試料をマウスから周期的に採取してもよい。

適当な抗体価が検出された後、抗体に「ポジティブ(陽性)」な動物に、PRO静脈内注射の最後の注入をすることができる。3から4日後、マウスを屠殺し、脾臓を取り出した。次いで脾臓細胞を(35%ポリエチレングリコールを用いて)、ACTTから番号CRL1597で入手可能なP3X63AgU.1等の選択されたマウス骨髓腫株化細胞に融合させた。融合によりハイブリドーマ細胞が生成され、次いで、HAT(ヒポキサンチン、アミノプテリン、及びチミジン)培地を含む96ウェル組織培養プレートに蒔き、非融合細胞、骨髓腫ハイブリッド、及び脾臓細胞ハイブリッドの増殖を阻害した。

ハイブリドーマ細胞は、PROに対する反応性についてのELISAでスクリーニングされる。PROに対するモノクローナル抗体を分泌する「ポジティブ(陽性)」ハイブリドーマ細胞の決定は、技術常識の範囲内である。

陽性ハイブリドーマ細胞を同系のBalb/cマウスに腹腔内注入し、抗-PROモノクローナル抗体を含む腹水を生成させる。あるいは、ハイブリドーマ細胞を、組織培養フラスコ又はローラーボトルで成長させることもできる。腹水中に生成されたモノクローナル抗体の精製は、硫酸アンモニウム沈降、それに続くゲル排除クロマトグラフィーを用いて行うことができる。あるいは、抗体のプロテインA又はプロテインGへの親和性に基づくアフィニティクロマトグラフィーを用いることもできる。

#### 【0530】

実施例145: 特異的抗体を用いたPROポリペプチドの精製

天然又は組換えPROポリペプチドは、この分野の種々の標準的なタンパク質精製方法によって精製できる。例えば、プロ-PROポリペプチド、成熟ポリペプチド、又はプレ-PROポリペプチドは、対象とするPROポリペプチドに特異的な抗体を用いた免疫親和性クロマトグラフィーによって精製される。一般に、免疫親和性カラムは抗-PROポリペプチド抗体を活性化クロマトグラフィー樹脂に共有結合させて作成される。

10

20

30

40

50

ポリクローナル免疫グロブリンは、硫酸アンモニウムでの沈殿又は固定化プロテインA (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, N.J.) での精製のいずれかにより免疫血清から調製される。同様に、モノクローナル抗体は、硫酸アンモニウム沈殿又は固定化プロテインAでのクロマトグラフィーによりマウス腹水液から調製される。部分的に精製された免疫グロブリンは、CnBr-活性化セファロース(商品名)(Pharmacia LKB Biotechnology)等のクロマトグラフィー樹脂に共有結合される。抗体が樹脂に結合され、樹脂がブロックされ、誘導体樹脂は製造者の指示に従って洗浄される。

このような免疫親和性カラムは、可溶化形態のPROポリペプチドを含有する細胞からの画分を調製することによるPROポリペプチドの精製において利用される。この調製物は、洗浄剤の添加又はこの分野で公知の方法により微分遠心分離を介して得られる全細胞又は細胞成分画分の可溶化により誘導される。あるいは、シグナル配列を含む可溶化PROポリペプチドは、細胞が成長する培地中に油様な量で分泌される。 10

可溶化PROポリペプチド含有調製物は、免疫親和性カラムを通され、カラムはPROポリペプチドの好ましい吸着をさせる条件下(例えば、洗浄剤存在下の高イオン強度バッファー)で洗浄される。次いで、カラムは、抗体/PROポリペプチド結合を分解する条件下(例えば、約2-3といった低pH、高濃度の尿素又はチオシアン酸イオン等のカオトロップ)で溶離され、PROポリペプチドが回収される。

### 【0531】

#### 実施例146：薬剤スクリーニング

本発明は、PROポリペプチド又はその結合断片を種々の薬剤スクリーニング技術において使用することによる化合物のスクリーニングに特に有用である。そのような試験に用いられるPROポリペプチド又は断片は、溶液中の自由状態でも、固体支持体に固定されても、細胞表面に位置しても、細胞内に局在化していてもよい。薬剤スクリーニングの1つの方法は、PROポリペプチド又は断片を発現する組換え核酸で安定に形質移入される真核生物又は原核生物宿主細胞を利用する。薬剤は、そのような形質移入細胞に対して、競合的結合アッセイにおいてスクリーニングされる。そのような細胞は、生存可能又は固定化形態のいずれかにおいて、標準的な結合アッセイに使用できる。例えば、PROポリペプチド又は断片と試験される試薬の間での複合体形成を測定してよい。あるいは、試験する試薬によって生ずるPROポリペプチドとその標的細胞との間の複合体形成における減少を試験することもできる。 20 30

即ち本発明は、PROポリペプチド関連疾患又は障害に影響を与えうる薬剤又は任意の他の試薬のスクリーニング方法を提供する。これらの方法は、その試薬をPROポリペプチド又は断片に接触させ、(i)試薬とPROポリペプチド又は断片との間の複合体の存在について、又は(ii)PROポリペプチド又は断片と細胞との間の複合体の存在について検定することを含む。これらの競合結合アッセイでは、PROポリペプチド又は断片が典型的には標識される。適切なインキュベーションの後、自由なPROポリペプチド又は断片を結合形態のものから分離し、自由又は未複合の標識の量が、特定の試薬がPROポリペプチドに結合する又はPROポリペプチド/細胞複合体を阻害する能力の尺度となる。

薬剤スクリーニングのための他の技術は、ポリペプチドに対して適当な結合親和性を持つ化合物についての高スループットスクリーニングを提供し、1984年9月13日に発行されたW0 84/03564に詳細に記載されている。簡単に述べれば、多数の異なる小型ペプチド試験化合物が、プラスチックピン等の固体支持体又は幾つかの他の表面上で合成される。PROポリペプチドに適用すると、ペプチド試験化合物はPROポリペプチドと反応して洗浄される。結合したPROポリペプチドはこの分野で良く知られた方法により検出される。精製したPROポリペプチドは、上記の薬剤スクリーニング技術に使用するためにプレート上に直接被覆することもできる。さらに、非中和抗体は、ペプチドを捕捉し、それを固体支持体上に固定化するのに使用できる。 40

また、本発明は、PROポリペプチドに結合可能な中和抗体がPROポリペプチド又はその断片について試験化合物と特異的に競合する競合薬剤スクリーニングアッセイも考慮する。この方法において、抗体は、PROポリペプチドで、一又は複数の抗原決定基を持 50

つ任意のペプチドの存在を検出するのに使用できる。

#### 【0532】

##### 実施例147：合理的薬剤設計

合理的薬剤設計の目的は、対象とする生物学的活性ポリペプチド（例えば、PROポリペプチド）又はそれらが相互作用する小分子、例えばアゴニスト、アンタゴニスト、又はインヒビターの構造的類似物を製造することである。これらの例は、PROポリペプチドのより活性で安定な形態又はインビボでPROポリペプチドに機能を促進又は阻害する薬剤の創作に使用できる（参考、Hodgson, Bio/Technology, 9: 19-21 (1991)）。

1つの方法において、PROポリペプチド、又はPROポリペプチド-インヒビター複合体の三次元構造が、x線結晶学により、コンピュータモデル化により、最も典型的には2つの方法の組み合わせにより決定する。分子の構造を解明し活性部位を決定するためには、PROポリペプチドの形状及び電荷の両方が確認されなければならない。数は少ないが、PROポリペプチドの構造に関する有用な情報が相同タンパク質の構造に基づいたモデル化によって得られることもある。両方の場合において、関連する構造情報は、類似PROポリペプチド様分子の設計又は行こうなインヒビターの同定に使用される。合理的な薬剤設計の有用な例は、Braxton及びWells, Biochemistry, 31: 7796-7801 (1992)に示されているような向上した活性又は安定性を持つ分子、又はAthauda等, J. Biochem., 113: 742-746 (1993)に示されているような天然ペプチドのインヒビター、アゴニスト、又はアンタゴニストとして作用する分子を含む。

また、上記のような機能アッセイによって選択された標的特異的な抗体を単離しその結晶構造を解明することもできる。この方法は、原理的には、それに続く薬剤設計が基礎をおくことのできるファーマコア(pharmacore)を生成する。機能的な薬理学的に活性な抗体に対する抗-イディオタイプ抗体（抗-ids）を生成することにより、タンパク質結晶学をバイパスすることができる。鏡像の鏡像として、抗-idsの結合部位は最初のレセプターの類似物であると予測できる。抗-idは、次いで、化学的又は生物学的に製造したペプチドのバンクからペプチドを同定及び単離するのに使用できる。単離されたペプチドは、ファーマコアとして機能するであろう。

本発明により、十分な量のPROポリペプチドがX線結晶学などの分析実験を実施するために入手可能である。さらに、ここに提供したPROポリペプチドアミノ酸配列の知識は、x線結晶学に換える、又はそれに加えるコンピュータモデル化技術で用いられる知識を提供する。

#### 【0533】

##### 実施例148：心臓新生児肥大の刺激（アッセイ1）

このアッセイは新生児心臓の肥大を刺激するPROポリペプチドの能力を測定するように設計されている。このアッセイで陽性と試験されるPROポリペプチドは様々な心不全疾患の治療上の処置に利用できることが期待される。

1日齢のHarlan Sprague Dawleyラットから筋細胞を得た。細胞（ $7.5 \times 10^4$  /mlで180  $\mu$ l、血清<0.1%、新たに単離）をDMEM/F12+4%FCSで予めコートした96ウェルプレートに1日目に添加した。試験PROポリペプチド又は成長培地のみ（ネガティブコントロール）を含有する試験試料（20  $\mu$ l/ウェル）を1日目にウェルに直接添加した。次いで2日目に最終濃度が $10^{-6}$  MとなるようにPGF（20  $\mu$ l/ウェル）が加えられる。次いで4日目に細胞が染色され、5日目に視覚によりスコアをつけ、ここでサイズの増加しない細胞（ネガティブコントロールと比較）は0.0とスコアされ、サイズの从小から中規模の増加を示した細胞（ネガティブコントロールと比較）は1.0とスコアされさらにサイズの大きな増大を示した細胞（ネガティブコントロールと比較）は2.0とスコアされる。このアッセイで陽性の結果としたのは、1.0又はそれ以上のスコアである。

次のポリペプチドはこのアッセイで陽性と試験された：PRO1312

#### 【0534】

##### 実施例149：内皮細胞増殖の刺激（アッセイ8）

このアッセイは、本発明のPROポリペプチドが副腎皮質毛細管内皮細胞（ACE）成

長を刺激する能力を示すか否かを測定するように設計されている。このアッセイにおいて陽性と試験されたポリペプチドは、例えば創傷治癒、及びこれに類似のものを含み、血管新生が有益である症状や疾患の治療的処置において有用であると期待される（これら P R O ポリペプチドのアゴニストがそうであろうように）。このアッセイにおいて陽性と試験された P R O ポリペプチドのアнтаゴニストは、癌性腫瘍の治療的処置に対して有用であると期待される。

ウシ副腎皮質毛細管内皮（A C E）細胞（初代培養からのもの、最大 12 - 14 継代）を 96 ウェルのプレートにおいて 100 マイクロリットル当たり 500 細胞／ウェルでプレーティングした。アッセイ媒体は、低グルコース D M E M、10 % 子ウシ血清、2 mM グルタミン、及び 1 x ペニシリン／ストレプトマイシン／ファンギゾンを含む。対照ウェルは以下を含む：（1）A C E 細胞無添加；（2）A C E 細胞のみ；（3）A C E 細胞 + V E G F (5 ng/ml)；及び（4）A C E 細胞 + F G F (5 ng/ml)。次いで、対照及び試験試料（100 マイクロリットル容量）をウェルに添加した（各々、1%、0.1% 及び 0.01% 希釈）。細胞培地を 37℃ / 5 % C O<sub>2</sub> で 6 - 7 日間インキュベートした。インキュベーションの後、ウェル中の培地を吸引して細胞を P B S で 1 x 洗浄した。次いで、酸ホスファターゼ反応混合物（100 マイクロリットル、0.1M 酢酸ナトリウム、pH 5.5、0.1% トリトン X-100、10mM のリン酸 p - ニトロフェニル）を各ウェルに添加した。37℃ で 2 時間のインキュベーション後に、10 マイクロリットルの 1 N の N a O H の添加により反応を停止させた。光学密度（O D）を 405 nm でマイクロタイタープレートで測定した。

P R O ポリペプチドの活性は、（1）細胞のみのバックグラウンドに対する、及び（2）V E G F による最大刺激に対する（酸ホスファターゼ活性、O D 405nm で測定した）増殖の増加倍数として計算した。最大刺激に対する活性の規準として V E G F （3 - 10 ng/ml）及び F G F （1 - 5 ng/ml）を使用した。アッセイの結果は、観察された刺激がバックグラウンドに対して  $\geq 50\%$  増加している場合に「陽性」と考えた。V E G F （5 ng/ml）対照は 1 % 希釈において 1.24 倍の刺激を与え；F G B （5 ng/ml）対照は 1 % 希釈において 1.46 倍の刺激を与えた。

以下の試験ポリペプチドがこのアッセイでポジティブであった：P R O 1154 及び P R O 1186。

#### 【0535】

実施例 150：血管内皮成長因子（V E G F）刺激の内皮細胞成長の増殖を阻害する P R O ポリペプチドの能力（アッセイ 9）

V E G F に刺激された内皮細胞の増殖を阻害する種々の P R O ポリペプチドの能力を試験した。このアッセイにおいてポリペプチド試験がポジティブであると哺乳類の内皮細胞の阻害に有用であり、このような効果は、例えば腫瘍成長の阻害する等の恩恵となる。

特に、ウシ副腎皮質性毛細管内皮（A C E）細胞（一次培地から、最大 12-14 継代）を 96 - ウェルの 100 マイクロタイタープレートに 500 細胞／ウェルで蒔いた。アッセイ用培地は、低グルコース D M E M、10% のウシ血清、2mM のグルタミン、1x ペニシリン／ストレプトマイシン／ファンギゾンを含む。対照ウェルは次のものを含む：（1）A C E 細胞を添加しないもの；（2）A C E 細胞単独；（3）A C E 細胞プラス 5ng/ml の F G F；（4）A C E 細胞プラス 3ng/ml の V E G F；（5）A C E 細胞プラス 3ng/ml の V E G F プラス 1ng/ml の T G F - ベータ；及び（6）A C E 細胞プラス 3ng/ml の V E G F プラス 5ng/ml の L I F。ついで、試験用試料であるポリ-his タグ P R O ポリペプチド（100 マイクロタイター容量中）をウェル（それぞれ 1%、0.1% 及び 0.001% に希釈）の添加した。細胞を 37℃ / 5 % の C O<sub>2</sub> で 6 - 7 日インキュベートした。インキュベート後、ウェルの培地を吸引し、細胞を 1 x P B S で洗浄した。酸ホスファターゼ反応混合物（100 マイクロタイター、0.1M の酢酸ナトリウム、pH 5.5、0.1% のトリトン X-100、10mM の p - ニトロフェニルホスフェート）を各ウェルに添加した。37℃ で 2 時間インキュベートした後、10 マイクロタイターの 1N の N a O H の添加で反応を停止した。光学密度（O D）をマイクロプレートリーダーで 405nm において測定した。

P R O ポリペプチドの活性を、刺激無しの細胞に対する V E G F （3 ng/ml）刺激増殖

10

20

30

40

50

のパーセント阻害 (OD 405nmにおける酸ホスファターゼ活性を測定することにより決定) として算出した。TGF- $\beta$ はVEGF刺激ACE細胞増殖を70-90%阻止するので、1ng/mlで活性参照として使用した。結果は、PROポリペプチドの癌治療、特に腫瘍新血管形成の阻害における有用性を示している。数値(相対阻害度)は刺激なし細胞に対するPROポリペプチドによるVEGF刺激増殖のパーセント阻害を算出し、ついで1ng/ml濃度でのTGF- $\beta$ が、VEGF刺激細胞増殖を70-90%阻止することが知られていることで得られたパーセント阻害をパーセンテージに除することで決定される。結果は、PROポリペプチドが内皮細胞成長のVEGF刺激を30%又はそれ以上(相対阻害度30%又はそれ以上)を阻害したときにポジティブと考える。

以下の試験ポリペプチドがこのアッセイにおいてポジティブであった：PRO812。

10

#### 【0536】

実施例151：混合リンパ球反応(MLR)アッセイにおける刺激性活性(アッセイ24)

この実施例は、本発明のあるペプチドが、刺激されたT-リンパ球の増殖の刺激剤として活性であることを示す。リンパ球の増殖を刺激する化合物は、免疫応答の増強が有益な場合、治療的に有益に有用である。治療剤は、本発明のポリペプチドのアンタゴニストの形をとり、例えば、ポリペプチドに対するマウス-ヒトキメラ、ヒト化又はヒト抗体である。

このアッセイの基本的プロトコールは、Current Protocols in Immunology, unit3.12 ; J E Coligan, A M Kruisbeek, D H Marglies, E M Shevach, W Strober編, 国立衛生研究所, John Wiley & Sons, Incから出版に記載されている。

20

さらに具体的には、このアッセイの一変形例では、末梢血液単核細胞(PBMC)を個々の哺乳類、例えばヒトのボランティアからロイコフェレーシスにより単離する(一人のドナーには刺激物PBMCを供給し、他のドナーにはレスポンダーPBMCを供給する)。所望するならば、単離後に、細胞をウシ胎児血清及びDMSO中で凍結する。凍結細胞をアッセイ用培地(37°C、5%CO<sub>2</sub>)で一晩解凍し、ついで洗浄し、アッセイ用培地(RPMI; 10%ウシ胎児血清、1%ペニシリン/ストレプトマイシン、1%グルタミン、1%HEPES、1%非必須アミノ酸、1%ピルビン酸塩)に3 x 10<sup>6</sup>細胞/mlに再懸濁させる。刺激物PBMCは細胞を光にさらす(約3000ラド)ことにより調製される。

このアッセイは混合物：

30

100:1の1%又は0.1%に希釈された試験料試料、

50:1の光にさらされた刺激物細胞、及び

50:1のレスポンダーPBMC細胞、

を三重ウェルに蒔くことにより調製される。100マイクロタイターの細胞培養培地又は100マイクロタイターのCD4-IgGを対照体として使用する。ついで、ウェルを37°C、5%CO<sub>2</sub>で4日間インキュベートする。5日目、各ウェルにトリチウム化チミジン(1.0 mCi/ウェル; Amersham)を適用する。6時間後、細胞を3回洗浄し、ついで標識の取込を評価する。

このアッセイの他の変形例では、PBMCをBalb/cマウス及びC57B6マウスの脾臓から単離する。細胞を、アッセイ用培地(RPMI; 10%ウシ胎児血清、1%ペニシリン/ストレプトマイシン、1%グルタミン、1%HEPES、1%非必須アミノ酸、1%ピルバート)において新たに回収された脾臓から顕微鏡検査用に細かく切断し、リンパライトM(Lympholyte M) (Organon Teknika)上にこれらの細胞をオーバーレイすることによりPMBCを単離し、2000 rpmで20分間遠心分離し、集め、アッセイ用培地における単核細胞層を洗浄し、アッセイ用培地に1 x 10<sup>7</sup>細胞/mlになるように細胞を再懸濁させる。ついで、このアッセイは上記のように行われる。

40

対照体に対する増加が陽性であると考えられ、好ましくは180%以上又は180%と同等の増加が好ましい。しかしながら、対照体より大きい全ての値は、試験用タンパク質について刺激効果を示す。

以下の試験ポリペプチドがこのアッセイでポジティブであった：PRO826、PRO

50

1068、PRO1184、PRO1346及びPRO1375。

【0537】

実施例152：網膜ニューロン生存(アッセイ52)

この実施例は種々のPROポリペプチドが網膜ニューロン細胞の生存の促進において有効性を有することを示し、それ故に、例えば網膜色素変性症、AMD等による哺乳類の視力喪失の治療を含む網膜疾患又は損傷の治療的処置に有用であることを示す。

妊娠7日のSDラット胎児（混合集団：グリア及び網膜ニューロン型）をCO<sub>2</sub>麻酔に続いて断頭により屠殺し、無菌条件下で眼を取り出した。神経網膜を色素上皮から切除し、他の眼組織をCa<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>無しのPBS中の0.25%トリプシンを用いて単細胞懸濁物中に解離させた。網膜を37℃で7-10分間インキュベートし、その後1mlのダイズトリプシンインヒビターを添加することによりトリプシンを不活性化した。細胞を、N2を添加し、特異的な試験PROポリペプチド有り又は無しのDMEM/F12中、96-ウェルプレートにウェル当たり100,000細胞で蒔いた。全ての実験について、細胞は5%CO<sub>2</sub>の水飽和雰囲気下、37℃で成長させた。培地中で2-3日後に細胞をカルセインAMで染色し、次いで4%のparaホルムアルデヒドで固定し、全細胞カウントの測定のためにDAPIで染色した。全細胞（蛍光）は、CCDカメラ及びMacIntosh用NIH画像ソフトウェアを用いて20X対物倍率で定量化した。ウェルの視野は無作為に選択した。

10

種々の濃度のPROポリペプチドの効果は、培地中2-3日でのカルセインAMポジティブ細胞の合計数を、培地中2-3日のDAPI標識細胞の合計数で除することにより計算した。30%を越える生存をポジティブと考える。

20

以下のPROポリペプチドが、このアッセイで0.01%-1.0%の範囲のポリペプチド濃度の使用でポジティブであった：PRO828、PRO826、PRO1068及びPRO1132。

【0538】

実施例153：杆状体光受容体細胞の生存(アッセイ56)

このアッセイは、本発明の所定のポリペプチドが杆状体光受容体細胞の生存／増殖を高めるように作用し、よって、例えば色素性網膜炎、AMD等による哺乳類の視力喪失の治療を含む網膜疾患又は損傷の治療的処置に有用であることを示す。

妊娠7日のSprague Dawleyラット胎児（混合集団：グリア及び網膜ニューロン細胞型）をCO<sub>2</sub>麻酔に続いて断頭により屠殺し、無菌条件下で眼を取り出した。神経網膜を色素上皮及び他の眼組織から切除し、ついでCa<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>無しのPBS中の0.25%トリプシンを用いて単細胞懸濁物中に解離させた。網膜を37℃で7-10分間インキュベートし、その後1mlのダイズトリプシンインヒビターを添加することによりトリプシンを不活性化した。細胞を、N2を添加したDMEM/F12中、96-ウェルプレートにウェル当たり100,000細胞で蒔いた。全ての実験について、細胞は5%CO<sub>2</sub>の水飽和雰囲気下、37℃で成長させた。培地中で2-3日後に細胞を4%のparaホルムアルデヒドで固定し、次いでセルトラッカーグリーンCMFDA染色した。Rho 4D2（腹水又はIgG1:100）、可視色素ロドプシンに対するモノクローナル抗体を、間接的免疫蛍光法による杆状体光受容体の検出に使用した。結果は%生存：培地中2-3日のカルセイン-ロドプシンポジティブ細胞の全数を、培地中2-3日でのカルセイン-ロドプシンポジティブ細胞の全数で除するものとして計算する。全細胞（蛍光）は、CCDカメラ及びMacIntosh用NIH画像ソフトウェアを用いて20X対物倍率で定量化した。ウェルの視野は無作為に選択した。

30

40

以下の試験ポリペプチドがこのアッセイでポジティブであった：PRO536、PRO943、PRO828、PRO826、PRO1068及びPRO1132。

【0539】

実施例154：内皮細胞におけるc-fosの誘導(アッセイ34)

このアッセイはPROポリペプチドが内皮細胞においてc-fosを誘導する能力を示すか否かを決定するために設計されている。このアッセイで陽性と試験されたPROポリペプチドは、症状や疾患の治療上の処置に役立ち、その脈管形成は例えば創傷治癒、及びその様なもの（これらのPROポリペプチドのアゴニストのような）を含むものに有用であ

50



る。このアッセイで陽性と試験された P R O ポリペプチドは癌性腫瘍の治療上の処置に役立つことが期待される。

成長培地 (50%のハムの F 1 2 w / o G H T : 低グルコース、及びグリシンなしの 50% D M E M : N a H C O <sub>3</sub>、1%グルタミン、10mMの H E P E S、10%の F B S、10ng/mlの b F G F) 中のヒト静脈臍静脈内皮細胞 (HUVEC, Cell Systems) を  $1 \times 10^4$  細胞/ウェルの細胞密度で 96 ウェルマクロタイタープレートにプレーティングした。プレーティングの次の日、成長培地を除き、細胞を 100  $\mu$ l/ウェルの試験試料とコントロール (ポジティブコントロール: 成長培地; ネガティブコントロール: 10mMの H E P E S、140mMの N a C l、4% (w/v) マンニトール、pH6.8) で処理することにより、細胞を飢餓させた。細胞を 5% C O <sub>2</sub> 中で 37°C において 30 分間インキュベートした。試料を取り除いて、b D N A キット プロトコール (Chiron Diagnostics, cat.#6005-037) の最初の部分に従った。ここで、  
10

簡単には、試験に必要な T M 溶菌バッファー (TM Lysis Buffer) 及びプローブの量を製造者により提供された情報に基づいて計算した。適当な量の解凍プローブを T M 溶菌バッファーに添加した。捕獲ハイブリッド形成バッファー (Capture Hybridization Buffer) を室温まで温めた。b D N A 条片を金属条片ホルダーにセットアップし、100  $\mu$ l の捕獲ハイブリッド形成バッファーを必要な各 b - D N A ウェルに添加し、少なくとも 30 分インキュベートした。細胞内の試験プレートをインキュベーターから取り除き、真空マニフォールドを使用して培地を穏やかに除いた。マイクロタイタープレートの各ウェルに 100  $\mu$ l のプローブを伴う溶菌ハイブリッド形成バッファーを各 b - D N A ウェルにピペットで素早く添加した。ついで、プレートを 15 分間 55°C でインキュベートした。インキュベーターからの取り出し、マイクロタイターアダプターヘッドを備えたボルテックスミキサーにプレートを配し、1 分の間、#2 の設定でボルテックスした。80  $\mu$ l の溶菌液を取り除き、捕獲ハイブリッド形成バッファーを含む b D N A ウェルに添加し、ピペットで上下して混合した。プレートを少なくとも 16 時間の間 53°C でインキュベートした。  
20

次の日に、b D N A キットプロトコールの第 2 の部分に従った。すなわち、プレートをインキュベーターから取り除き、ベンチに配置して 10 分間冷却した。必要な添加の容積は製造者により適用された情報に基づいて計算した。A L ハイブリッド形成バッファー中に 1:100 の希釈のアンプリファイアー濃縮物 (Amplifier Concentrate) (20fm/ $\mu$ l) を作成することによりアンプリファイアー作用液を調製した。ハイブリダイゼーション混合物は ウォッシュ A で 2 回洗浄された。50  $\mu$ l のアンプリファイアー作用液がそれぞれのウェルに加えられ、該ウェルは 53°C で 30 分でインキュベートされた。ついで、プレートをインキュベーターから取り除いて 10 分間冷却した。標識プローブ作用液を、A L ハイブリッド形成バッファー中に 1:100 の希釈で標識濃縮物 (40pmoles/ $\mu$ l) を作成することにより調製した。10 分の冷却期間後、アンプリファイアーハイブリッド形成混合物を除去し、プレートを洗浄剤 A で 2 回洗浄した。50  $\mu$ l の標識プローブ作用液を各ウェルに添加し、ウェルを 53°C で 15 分間インキュベートした。10 分間の冷却後、基質を室温まで温めた。アッセイに必要な各モルの基質に 3  $\mu$ l の基質エンハンサーを添加して、プレートを 10 分間冷却し、標識ハイブリッド形成混合物を取り除き、プレートを洗浄剤 A で 2 回、洗浄剤 D で 3 回洗浄した。50  $\mu$ l のエンハンサーを伴う基質溶液を各ウェルに添加した。プレートを 37°C で 30 分間インキュベートし、R L U を適当な照度計で読みとった。  
30  
40

複製を平均化し変動係数を決定した。ネガティブコントロール (上述の H E P E S バッファー) 値に対する増加倍数の活性の測定は化学発光単位 (R L U) によって示された。結果を下記の表 9 に示し、ネガティブコントロール値に対して少なくとも 2 倍の値を示す試料は陽性と考えた。ネガティブコントロール = 1.00% 希釈で 1.00RLU。ポジティブコントロール = 1.00% 希釈で 8.39RLU。

次のポリペプチドはこのアッセイで陽性と試験された: P R O 5 3 5、P R O 8 2 6、P R O 8 1 9、P R O 1 1 2 6、P R O 1 1 6 0 及び P R O 1 3 8 7。

#### 【0540】

実施例 155: 混合リンパ球反応 (M L R) における阻害活性アッセイ (アッセイ 67)

この実施例は、本発明の一又は複数のポリペプチドが刺激されたTリンパ球の増殖阻害剤として活性であることを示す。リンパ球の増殖を阻害する化合物は、免疫反応の抑制が好ましい治療において有用である。

このアッセイの基本的プロトコールは、Immunology, unit3.12; J E Coligan, A M Krusbeek, D H Marglies, E M Shevach, W Strober編, 国立衛生研究所, John Wiley & Sons, Incから出版のCurrent Protocolsに記載されている。

さらに、このアッセイの一変形例では、末梢血液単核細胞(PBMC)を個々の哺乳類、例えばヒトのボランティアからロイコフェレーシスにより単離する(一人のドナーには刺激物PBMCを供給し、他のドナーにはレスポnder-PBMCを供給する)。所望するならば、単離後に、細胞をウシ胎児血清及びDMSO中で凍結する。凍結細胞をアッセイ用培地(37℃、5% CO<sub>2</sub>)で一晩解凍し、ついで洗浄し、アッセイ用培地(RPMI; 10% ウシ胎児血清、1% ペニシリン/ストレプトマイシン、1% グルタミン、1% HEPES、1% 非必須アミノ酸、1% ピルビン酸塩)に  $3 \times 10^6$  細胞/mlに再懸濁させる。刺激物PBMCは細胞を光にさらす(約3000ラド)ことにより調製される。 10

このアッセイは混合物:

100:1の1%又は0.1%に希釈された試験料試料、

50:1の光にさらされた刺激物細胞、及び

50:1のレスポnder-PBMC細胞、

を三重ウェルに蒔くことにより調製される。100マイクロタイターの細胞培養培地又は100マイクロタイターのCD4-IgGを対照体として使用する。ついで、ウェルを37℃、5% CO<sub>2</sub>で4日間インキュベートする。5日目、各ウェルにトリチウム化チミジン(1.0mCi/ウェル; Amersham)を適用する。6時間後、細胞を3回洗浄し、ついで標識の取込を評価する。 20

このアッセイの他の変形例では、PBMCをBalb/cマウス及びC57B6マウスの脾臓から単離する。細胞を、アッセイ用培地(RPMI; 10% ウシ胎児血清、1% ペニシリン/ストレプトマイシン、1% グルタミン、1% HEPES、1% 非必須アミノ酸、1% ピルビン酸塩)において新たに回収された脾臓から顕微鏡検査用に細かく切断し、リンパライトM(Lympholyte M)(Organon Teknika)上にこれらの細胞をオーバーレイすることによりPBMCを単離し、2000rpmで20分間遠心分離し、集め、アッセイ用培地における単核細胞層を洗浄し、アッセイ用培地に  $1 \times 10^7$  細胞/mlになるように細胞を再懸濁させる。ついで、このアッセイは上記のように行われる。 30

任意に以下の対照体が減少することは、阻害用化合物についてのポジティブな結果であると考えられ、80%未満の減少が好ましい。しかしながら、任意の値が対照体未満であるなら、試験用タンパク質について阻害効果を示す。

以下の試験ポリペプチドがこのアッセイでポジティブであった: PRO1114、PRO836、PRO1159、PRO1312、PRO1192、PRO1195及びPRO1387。

#### 【0541】

実施例156: マウス腎メサングウム細胞増殖アッセイ(アッセイ92)

このアッセイ37は、本発明のあるペプチドが、哺乳類の腎メサングウム細胞の増殖を誘導するように作用し、それ故にバーガー病又はシェーンライン-ヘノーホ紫斑病、セリアック病、疱疹状皮膚炎又はクローン病に関連する他の腎障害のようなメサングウム細胞の機能低下と関連する腎疾患の治療に有用である。このアッセイは以下のおこなわれる。1日目、マウス腎メサングウム細胞を、96ウェルプレート上の成長培地(ダルベッコの改変イーグル培地及びハムF12培地の3:1混合、95% ウシ胎児血清、5% 14mM HEPES補充)にプレートし、一晩生育させる。2日目には、PROポリペプチドを無血清培地で二つの濃度(1%及び5%)に希釈し、細胞へ添加する。対照試料は無血清培地である。4日目には、20  $\mu$ lのCell Titer 96 Aqueous one solution reagent(Progenia)を各々のウェルへ添加し、比光分析反応を2時間に渡り継続させる。そして、吸光度を490nmで測定した。このアッセイにおける陽性は、少なくとも対照試料の示度よりも15%上の吸光 40 50

度示度を与える全てのものである。

以下の試験ポリペプチドが、このアッセイでポジティブであった：PRO 819、PRO 813及びPRO 1066。

#### 【0542】

実施例157：周皮細胞c-Fos誘導(アッセイ93)

このアッセイは、本発明の所定のポリペプチドが周皮細胞におけるc-fosの発現を誘発するように作用し、よって特定の種類の周皮細胞結合腫瘍の診断用マーカーとして有用であるばかりでなく、周皮細胞結合腫瘍の治療的処置に有用であると予期されるアンタゴニストを生じせしめることを示す。特に1日目に、周皮細胞をVEC Technologiesから得、5 mlの培地以外をフラスコから取り出す。2日目に周皮細胞をトリプシン化し、洗浄し、スピンさせ、ついで96ウェルプレートに蒔く。7日目に培地を取り出し、周皮細胞を100 µlのPROポリペプチドテスト用試料及び対照体（正の対照体=DEM+5%血清+/-500ng/mlのPDGF；負の対照体=プロテイン32）で処理する。複製を平均し、SD/CVを決定する。蛍光ルミネセンス単位（RLU）照度計リーディングバース頻度により示されたプロテイン32値を越える折り畳み増加（バッファ対照）をヒストグラム上にプロットし、上記のプロテイン32値を2倍越えると、アッセイについてポジティブであると考えられる。ASYマトリックス：成長培地=低グルコースDMEM=20%FBS+1xペンストレプ（pen strep）+1Xフンギゾン（fungizone）。アッセイ用培地=低グルコースDMEM+5%FBS。

以下の試験ポリペプチドがこのアッセイでポジティブであった：PRO 943及び819。

#### 【0543】

実施例158：初期ラット脂肪細胞によるグルコース又はFFA取り込みに影響を与えるPROポリペプチドの検出(アッセイ94)

このアッセイは、PROポリペプチドが脂肪細胞によるグルコース又はFFA取り込みに影響を及ぼす能力を示すかどうかを決定するために設計されている。このアッセイにおいて陽性と評価されたPROポリペプチドは、例えば肥満、糖尿病又は高或いは低インシュリン血症を含む脂肪細胞によるグルコース取り込みの刺激又は阻害である疾患の治療上の処置にとって有用であると期待される。

96ウェルフォーマットにおいて、アッセイされるPROポリペプチドは初期ラット脂肪細胞へ加えられ、そして一晩インキュベートされる。4及び16時間目に、グリセロール、グルコース及びFFA取り込みのアッセイのための試料が取られる。16時間のインキュベーション後、インシュリンを培地へ加え、4時間のインキュベートをおこなう。この時、試料が取られて、グリセロール、グルコース及びFFAの取り込みが測定される。PROポリペプチドが無くインシュリンを含む培地を、陽性の基準コントロールとして使用する。試験されるPROポリペプチドがグルコース又はFFA取り込みを刺激或いは阻害した場合、インシュリンのコントロールより1.5倍より高い又は0.5倍より低いと、結果は陽性と記録される。

以下のPROポリペプチドが、このアッセイにおいてグルコース及び／又はFAAの取り込みの刺激剤として陽性と評価された：PRO 1114、PRO 1007、PRO 1066、PRO 848、PRO 1182、PRO 1198、PRO 1192、PRO 1271、PRO 1375及びPRO 1387。

以下の試験PROポリペプチドが、このアッセイにおいてグルコース及び／又はFAAの取り込みの阻害剤として陽性であった：PRO 1184、PRO 1360、PRO 1309、PRO 1154、PRO 1181、PRO 1186、PRO 1160及びPRO 1384。

#### 【0544】

実施例159：軟骨細胞再分化アッセイ(アッセイ110)

このアッセイは、本発明のあるペプチドが軟骨細胞の再分化を誘導し、それ故に例えば、スポーツ傷害及び関節炎などの種々の骨及び／又は軟骨組織疾患の治療に有用であると

期待されることを示す。このアッセイは、以下のようにおこなわれる。ブタ軟骨細胞を、4-6ヶ月齢の雌ブタの中手指節関節の関節軟骨より一晩に渡るコラゲナーゼ消化によって単離する。そして、単離された細胞を、10% FBS及び4 µg/mlゲンタマイシンを含むハムF-12へ25,000細胞/cm<sup>2</sup>の割合で蒔く。培地は、3日ごとに換えられ、そして細胞を血清を含まない100 µlの同じ培地へ5,000細胞/ウェルとなるよう96ウェルプレートへ接種し、100 µlの試験PROポリペプチド、5 nMスタウロスポリン(正の対照)又は培地のみ(負の対照)を添加して最終容量を200 µl/ウェルとする。5日間のインキュベーション後、各ウェルの写真を撮り、軟骨細胞の分化段階を測定する。軟骨細胞の再分化が負の対照よりも正の対照へ似ている場合には、アッセイにおいて陽性の結果が生じたとした。

10

以下の試験ポリペプチドがこのアッセイでポジティブであった：PRO1282、PRO1310、PRO619、PRO943、PRO820、PRO1080、PRO1016、PRO1007、PRO1056、PRO791、PRO1111、PRO1184、PRO1360、PRO1309、PRO1107、PRO1132、PRO1131、PRO848、PRO1181、PRO1186、PRO1159、PRO1312、PRO1192及びPRO1384。

#### 【0545】

実施例160：軟骨細胞増殖アッセイ(アッセイ111)

このアッセイは、本発明のPROポリペプチドが培養において軟骨細胞の増殖を阻害する能力を示すか否かを測定するように設計されている。このアッセイにおいて陽性と試験されたポリペプチドは、例えばスポーツ傷害及び関節炎などの種々の骨及び/又は軟骨組織疾患の治療的処置に対して有用であると期待される。

20

ブタ軟骨細胞を、4-6ヶ月の年長雌ブタの中手指節関節の関節軟骨より一晩に渡るコラゲナーゼ消化によって単離した。そして、単離された細胞を25,000細胞/cm<sup>2</sup>の割合で、10% FBS及び4 µg/mlゲンタマイシンを含むハムF-12へ接種する。培地は3日ごとに換えられ、細胞は25,000細胞/cm<sup>2</sup>となるように5日ごとに再接種された。12日目に、細胞を5,000細胞/ウェルの割合の血清を含まない100 µlの同じ培地の96ウェルプレートへ接種し、無血清培地(負の対照)、スタウロスポリン(最終濃度5 nM; 正の対照)又は試験PROポリペプチドを添加して200 µl/ウェルの最終容量とした。37℃の5日間の後、20 µlのアラマブルー(Alamar blue)を各ウェルへ添加し、プレートをさらに3時間、37℃でインキュベートした。そして、各ウェルの蛍光を測定した(Ex: 530 nm; Em: 590 nm)。バックグラウンドを得るために、200 µlの無血清培地を含むプレートの蛍光を測定した。このアッセイの陽性の結果は、PROポリペプチド処理試料の蛍光が負の対照のそれよりも正の対照のそのような場合において得られる。

30

以下の試験ポリペプチドがこのアッセイでポジティブであった：PRO1310、PRO844、PRO1312、PRO1192及びPRO1387。

#### 【0546】

実施例161：膵臓β細胞前駆体の増殖の誘導(アッセイ117)

このアッセイは、本発明のあるペプチドが膵臓β細胞前駆体の増殖を誘導し、それ故に糖尿病を含む哺乳類における種々のインシュリン欠乏状態の治療に有用であると期待されることを示す。このアッセイは、以下のようにおこなわれた。このアッセイは、マウス胎児膵臓細胞の一次培養を使用し、一次計測は、β細胞前駆体又は成熟β細胞のいずれかを示すマーカーの発現の変化である。マーカー発現は、実時間数量化PCR(RT-PCR, real time quatitative PCR)によって測定する：評価されるマーカーは、Pdx1と呼ばれる転写因子である。

40

膵臓は、E14胚(CD1マウス)から解剖された。そして、膵臓はF12/DMEM中のコラゲナーゼ/デスパーゼ(dispace)で37℃、40-60分で消化された(コラゲナーゼ/デスパーゼ(dispace)、1.37mg/ml、ベーリンガー・マンハイム、#1097113)。次に、消化物を等量の5% BSAによって中和し、細胞を、一度、RPMI1640で洗浄する。第1日目、細胞を12ウェルの組織培養プレート(PBS中の20 µl/mlのラミニン、ベーリンガー・マ

50

ンハイム、#124317によって、前被覆された）へ接種する。1－2の胚からの脾臓の細胞を一つのウェルに分布させる。この一次培養の為の培地は、14F/1640である。第2日目には、培地を取り除き、RPMI/1640によって付着細胞を洗浄する。試験されるタンパク質に加えて、2mlの最小培地を添加する。第4日目には、培地を取り除き、細胞よりRNAを調製し、マーカー発現を実数時間数量化逆転写PCR (real time quantitative RT-PCR) によって分析する。タンパク質は、関連するβ細胞マーカーの発現が未処理対照に比較して増加した場合、このアッセイにおいて活性があるものとする。

14F/1640は、以下のもの加えたRPMI1640である：

グループA 1:1000

グループB 1:1000組み換えヒトインシュリン 10 μg/ml

アプロチニン (50 μg/ml) 1:2000 (ベーリンガーマンハイム #981532)

ウシ下垂体抽出物 (B P E) 60 μg/ml

ゲンタマイシン 100ng/ml

グループA：(10ml PBS中)

トランスフェリン、100mg (シグマ T2252)

上皮細胞成長因子、100 μg (B R L 100004)

トリヨードチロニン、 $5 \times 10^{-6}$  Mの10 μl (シグマ T5516)

エタノールアミン、 $10^{-1}$  Mの100 μl (シグマ E0135)

ホスホエタノールアミン、 $10^{-1}$  Mの100 μl (シグマ P0503)

セレンウム、 $10^{-1}$  Mの4 μl (Aesar #12574)

グループC：(10ml 100%エタノール中)

ヒドロコルチゾン、 $5 \times 10^{-3}$  Mの2 μl (シグマ #H0135)

プロジェステロン、 $1 \times 10^{-3}$  Mの100 μl (シグマ #P6149)

フォルスコリン、20mMの500 μl (カルバイオケム #344270)

最小培地：

RPMI1640プラストランスフェリン (10 μg/ml)、インシュリン (1 μg/ml)、ゲンタマイシン (100ng/ml)、アプロチニン (50 μg/ml) 及び B P E (15 μg/ml)。

限定培地：

RPMI1640プラストランスフェリン (10 μg/ml)、インシュリン (1 μg/ml)、ゲンタマイシン (100ng/ml) 及びアプロチニン (50 μg/ml)

以下の試験ポリペプチドがこのアッセイでポジティブであった：PRO 1310、PRO 1188、PRO 1131 及び PRO 1387。

【0547】

実施例 162：骨格筋のグルコース又はFFA取り込みに影響を与えるポリペプチドの検出 (アッセイ 106)

このアッセイは、PROポリペプチドが骨格筋のグルコース又はFFA取り込みに影響を及ぼす能力を示すかどうかを決定するために設計されている。このアッセイにおいて陽性と評価されたPROポリペプチドは、例えば糖尿病又は高或いは低インシュリン血症を含む骨格筋によるグルコース取り込みの刺激又は阻害である疾患の治療上の処置にとって有用であると期待される。

96ウェルフォーマットにおいて、アッセイされるPROポリペプチドは初期ラット分化型骨格筋へ加えられ、そして一晩インキュベートされる。ついで、PROポリペプチド及び+/-インシュリンを含む新鮮な培地がウェルに加えられる。その後、試料培地は、骨格筋によるグルコース又はFFA取り込みを測定するために監視される。インシュリンは、骨格筋によるグルコース又はFFA取り込みを刺激し、PROポリペプチドを含まないインシュリンを含む培地を、陽性の基準コントロール及びスクーリング制限として使用する。試験されるPROポリペプチドがグルコース又はFFA取り込みを刺激或いは阻害した場合、インシュリンのコントロールより1.5倍より高い又は0.5倍より低いと、結果は陽性と記録される。

以下の試験PROポリペプチドが、このアッセイにおいてグルコース及び／又はFAA

10

20

30

40

50

の取り込みの刺激剤又は阻害剤として陽性であった：PRO358、PRO1016、PRO1007、PRO826、PRO1066、PRO1029及びPRO1309。

#### 【0548】

実施例163：赤芽球細胞系における胎児ヘモグロビン誘発(アッセイ107)

このアッセイは、成人のヘモグロビンから赤芽球細胞系における胎児ヘモグロビンへの切替を誘発する、PROポリペプチドの能力をスクリーニングするのに有用である。このアッセイにおいて試験する分子がポジティブであると、種々のサラセミア等の、多様な哺乳類ヘモグロビン関連疾患を治療的に処置するのに有用であることが期待される。このアッセイは以下のようにして行われる。赤芽球細胞を標準的成長培地において、96ウェルフォーマットに1000細胞/ウェルで蒔く。0.2%又は2%の濃度でPROポリペプチドを成長培地に添加し、細胞を37℃で5日間インキュベートする。正の対照体として、細胞を100 μMのヘミンで処理し、負の対照体として、細胞を処理しない。5日後、細胞溶解物を調製し、ガンマグロブリンの発現について分析する(胎児用マーカー)。このアッセイにおいてポジティブとは、ガンマグロブリンレベルが負の対照体の少なくとも2倍であることである。

以下の試験ポリペプチドがこのアッセイでポジティブであった：PRO1114、PRO826、PRO1066、PRO844、PRO1192及びPRO1358。

#### 【0549】

実施例164：膵臓β細胞前駆体分化の誘導(アッセイ89)

このアッセイは、本発明のあるペプチドが膵臓β細胞前駆体の分化を誘導し、それ故に糖尿病を含む哺乳類における種々のインシュリン欠乏状態の治療に有用であると期待されることを示す。このアッセイは、以下のようにおこなわれた。このアッセイは、マウス胎児膵臓細胞の一次培養を使用し、一次計測は、β細胞前駆体又は成熟β細胞のいずれかを示すマーカーの発現の変化である。マーカー発現は、実時間数量化PCR(RTQ-PCR、real time quantitative PCR)によって測定される：評価されるマーカーは、インシュリンである。

膵臓は、E14胚(CD1マウス)から解剖される。そして、膵臓はF12/DMEM中のコラゲナーゼ/デスパーゼ(dispace)で37℃、40-60分で消化される(コラゲナーゼ/デスパーゼ(dispace)、1.37mg/ml、ベーリンガーマンハイム、#1097113)。次に、消化物を等量の5%BSAによって中和し、細胞を、一度、RPMI1640で洗浄する。第1日目、細胞を12ウェルの組織培養プレート(PBS中の20 μl/mlのラミニン、ベーリンガーマンハイム、#124317によって、前被覆された)へ接種する。1-2の胚からの膵臓の細胞を一つのウェルに分布させる。この一次培養の為の培地は、14F/1640である。第2日目には、培地を取り除き、RPMI/1640によって付着細胞を洗浄する。試験されるタンパク質に加えて、2mlの最小培地を添加する。第4日目には、培地を取り除き、細胞よりRNAを調製し、マーカー発現を実数時間数量化逆転写PCR(real time quantitative RT-PCR)によって分析する。タンパク質は、関連するβ細胞マーカーの発現が未処理対照に比較して増加した場合、このアッセイにおいて活性があるものとする。

14F/1640(Gibco)は、以下のものを加えたRPMI1640：

グループA 1:1000

グループB 1:1000

組み換えヒトインシュリン10 μg/ml

アプロチニン(50 μg/ml) 1:2000 (ベーリンガーマンハイム#981532)

ウシ下垂体抽出物(BPE) 60 μg/ml

ゲンタマイシン100 ng/ml

グループA：(10 ml PBS中)

トランスフェリン、100 mg(シグマ T2252)

上皮細胞成長因子、100 μg(BRL 100004)

トリヨードチロニン、 $5 \times 10^{-6}$  Mの10 μl(シグマ T5516)

エタノールアミン、 $10^{-1}$  Mの100 μl(シグマ E0135)

ホスホエタノールアミン、 $10^{-1}$  Mの100  $\mu$ l (シグマ P0503)  
セレンウム、 $10^{-1}$  Mの4  $\mu$ l (Aesar #12574)

グループC：(10 ml 100%エタノール中)

ヒドロコルチゾン、 $5 \times 10^{-3}$  Mの2  $\mu$ l (シグマ #H0135)  
プロジェステロン、 $1 \times 10^{-3}$  Mの100  $\mu$ l (シグマ #P6149)  
フォルスコリン、20 mMの500  $\mu$ l (カルバイオケム #344270)

最小培地：

RPMI1640プラストランスフェリン(10  $\mu$ g/ml)、インシュリン(1  $\mu$ g/ml)、ゲンタマイシン(100ng/ml)、アプロチニン(50  $\mu$ g/ml)及びBPE(15  $\mu$ g/ml)。

限定培地：

RPMI1640プラストランスフェリン(10  $\mu$ g/ml)、インシュリン(1  $\mu$ g/ml)、ゲンタマイシン(100 ng/ml)及びアプロチニン(50  $\mu$ g/ml)。

以下の試験ポリペプチドがこのアッセイでポジティブであった：PRO1188、PRO1132、PRO1131及びPRO1181。

#### 【0550】

実施例165：皮膚血管透過性アッセイ(アッセイ64)

このアッセイは、本発明のあるポリペプチドが免疫系を刺激し、哺乳類の注射の部位での単核球、好酸球及びPMN浸潤を誘導することによる炎症を誘導することを示す。免疫応答を刺激する化合物は、免疫応答が有益である場合には治療的に有用である。この皮膚血管透過性アッセイは、以下のようにおこなわれる。350 g又はそれ以上の無毛モルモットにケタミン(70-80mg/kg)と5 mg/kgのキシラジンを筋肉内投与して麻酔をかける(IM)。本発明の精製ポリペプチド又は条件付試験試料を、注射部位当たり100  $\mu$ lで試験動物の背の皮膚に皮内注射する。動物当たりおよそ10-30、好ましくは16-24の注射部位を有する可能性がある。ついで1  $\mu$ lのエバンスブルー染料(1%の緩衝化された生理的食塩水)を心臓内注射する。そして、注射部位の斑点を注射後1及び6時間後に測定する(mm直径)。動物は、注射から6時間後に犠牲となった。各々の皮膚注射部位は、生検されてホルマリンで固定される。そして、この皮膚は、組織病理学的評価のために調整される。各々の部位は、皮膚への炎症細胞湿潤のために評価される。可視的な炎症細胞湿潤の部位は、陽性とスコアされる。炎症細胞は、好中球、好酸球、単核球又はリンパ性である可能性がある。少なくとも、注射部位の最小血管周囲湿潤物は陽性とスコアされ、注射の部位の湿潤物でないものは、陰性とスコアされる。

以下の試験PROポリペプチドが、このアッセイにおいて陽性であった：PRO1007、PRO1358及びPRO1375。

#### 【0551】

実施例166：内皮細胞アポトーシスの誘導(ELISA)(アッセイ109)

内皮細胞においてアポトーシスを誘導するPROポリペプチドの能力を、100ng/mlのVEGF、0.1%のBSA、1 Xpenn/strepを補充した0%血清培地中で96ウェルフォーマットを使用して、ヒト静脈の臍静脈内皮細胞(HUVEC, Cell Systems)中で試験した。使用した96ウェルプレートはFalconにより製造された(番号3072)。96ウェルのコーティングは、PBS溶液中の0.2%ゼラチン100  $\mu$ lで>30分間ゼラチン化を起こすことにより調製した。ゼラチン混合物を全部吸引した後、10%血清含有培地中で最終濃度 $2 \times 10^4$ 細胞/mlの最終濃度-ウェル当たり100  $\mu$ l容量でプレーティングした。対象とするPROポリペプチドを含有する試験試料を添加する前に細胞を24時間成長させた。

全てのウェルに、100ng/mlのVEGF、0.1%のBSA、1 Xpenn/strepを補充した0%血清培地中100  $\mu$ lを添加した。PROポリペプチドを含有する試験試料を1%、0.33%及び0.11%の希釈で三つ組で添加した。細胞の無いウェルをブランクとして使用し、細胞だけのウェルをネガティブ対照として使用した。ポジティブ対照として、3 x 原液のスタウロスポリンの50  $\mu$ lの1:3の連続希釈物を使用した。ELISAに先立って、細胞を24から35時間インキュベートした。

10

20

30

40

50

E L I S A を、Boehringer マニュアル [Boehringer, 細胞死検出ELISA plus, カタログ番号1920685] に従ってアポトーシス調製溶液のレベルを決定するのに使用した。試料調製：96 ウェルプレートに1 k rpmで10分間スピン沈降させ(200g)、高速回転により上清を除去し、プレートをペーパータオル上に上下逆に置いて残りの液体を除去した。各ウェルに、100  $\mu$  l の1 X 溶菌バッファーを添加して振盪させずに30分間室温でインキュベートした。プレートを1 k rpmで10分間スピン沈降させ、20  $\mu$  l の溶菌液(細胞質画分)をストレプトアビジン被覆MTPに移した。80  $\mu$  l の免疫試薬混合物を各ウェルで20  $\mu$  l 溶菌液に加えた。MTPを粘着性ホイルでカバーし、それを軌道振盪機(200 rpm)に配することにより2時間室温でインキュベートした。2時間後、上清を吸引により除去し、ウェル当たり250  $\mu$  l の1 X インキュベーションバッファーで3回ウェルをリンスした(吸引で除去した)。各ウェルに基質溶液を添加し(100  $\mu$  l)、軌道振盪機で室温において250 rpmで、光度測定分析に十分な発色がされるまでインキュベートした(約10-20分後)。参照波長492nmとして405nmでプレートを読むのに96ウェルリーダーを用いた。PIN 32(対照バッファー)について得られたレベルを100%に設定した。レベル>130%の試料をアポトーシス誘導についてのポジティブと考えた。

10

以下の試験ポリペプチドがこのアッセイでポジティブであった：PRO 844。

#### 【0552】

実施例167：モルモット血管漏洩(アッセイ32)

このアッセイは本発明のPROポリペプチドが血管透過性を誘導する能力を示すかどうかを決定するためのものである。このアッセイにおいて陽性と評価されたPROポリペプチドは、例えば肥大した局所免疫系細胞浸潤から恩恵を受ける状態を含む肥大血管透過性によって益を受ける状態の治療上の処置にとって有用であると期待される。

20

350 g又はそれ以上の無毛モルモットにケタミン(70-80mg/kg)と5 mg/kgのキシラジンを筋肉内投与して麻酔をかける。PRO 302ポリペプチド又は試験ポリペプチドを含まない生理緩衝液を含む試験試料を、注射部位当たり100  $\mu$  l で試験動物の背の皮膚に皮内注射する。動物当たりおよそ16-24の注射部位があった。ついで1 mlのエバンスブルー染料(PBS中1%)を心臓内注射する。化合物に対する皮膚血管透過性応答(すなわち、注射部位の斑点)について、試験動物の投与1、6及び24時間後に注射部位からの青色の漏出の直径(mm)を測定することで視覚によりスコアをつける。注射部位の青さのmm直径を観察し、血管漏出の重症度と共に記録する。少なくとも5 mmの直径の斑点は、精製タンパク質を試験する場合はアッセイでは陽性であると考えられ、血管漏出又は透過性を誘導する能力を示している。7 mmの直径より大きな応答は、条件付けられた培地試料に対して陽性であると考えられる。0.1  $\mu$  g/100  $\mu$  l のヒトVEGFが正の対照として使用され、4-8 mm直径の応答を誘導した。

30

以下の試験PROポリペプチドが、このアッセイにおいて陽性であった：PRO 1155。

#### 【0553】

実施例168：マウスMesengial細胞阻害アッセイ(アッセイ114)

このアッセイは、本発明のPROポリペプチドが培養においてマウスMesengial細胞の増殖を阻害する能力を示すか否かを測定するように設計されている。このアッセイにおいて陽性と試験されたポリペプチドは、例えば嚢胞性腎形成不全、多発性嚢胞腎疾患、又はMesengial細胞の異常増殖に関連する他の腎疾患、腎腫瘍、及びそれに類似のものなどのMesengial細胞増殖の阻害が有益である症状や疾患の治療的処置に対して有用であると期待される。

40

1日目、マウスMesengial細胞を、96ウェルプレート上の成長培地(ダルベッコの改変イーグル培地及びハムF12培地の3:1混合、95%ウシ胎児血清、5%14mM HEPES補充)にプレートし、一晚生育させた。2日目には、PROポリペプチドを無血清培地で二つの異なった濃度(1%及び0.1%)に希釈し、細胞へ添加した。対照試料はPROポリペプチドが無添加の成長培地である。48時間に渡り細胞をインキュベーションした後、20  $\mu$  l のCell Titer 96 Aqueous one solution reagent(Progema)を各々のウェルへ添加し、比光分析反

50



応を2時間に渡り継続させた。そして、吸光度を490 nmで測定した。このアッセイにおける陽性は、少なくとも対照試料の示度よりも10%上の吸光度示度を与える全てのものである。

以下の試験ポリペプチドが、このアッセイでポジティブであった：PRO1192、PRO1195。

#### 【0554】

実施例169：インビトロ抗増殖性アッセイ(アッセイ161)

種々のPROポリペプチドの抗増殖活性を、本質的にSkehan等, J. Natl. Cancer Inst. 82: 1107-1112 (1990)に記載されたスルホローダミンB (SRB) 染料結合アッセイを用いる国立癌研究所 (NCI) の実験的、疾患指向的インビトロ抗癌薬発見アッセイにおいて測定した。このアッセイで用いた60の腫瘍細胞系(「NCIパネル」)、並びにそれらの維持およびインビトロ培養の条件は、Monks等, J. Natl. Cancer Inst. 83: 757-766 (1991)に記載されている。このスクリーニングの目的は、異なる型の腫瘍に対する試験化合物の細胞毒性及び／又は細胞分裂停止活性を最初に評価することである(Monks等, 上掲; Boyd, Cancer: Princ. Pract. Oncol. Update 3(10): 1-12[1989])。

約60のヒト腫瘍細胞系からの細胞をトリプシン／EDTA (Gibco) で回収し、1回洗浄し、IMEM中に再懸濁し、それらの生存を測定した。細胞懸濁物をピペット(100  $\mu$ L容量)で別の96-ウェルマイクロタイタープレートに添加した。6日インキュベーションの細胞密度は2日インキュベーションより小さく過剰成長は防止された。播種後、安定化のために37℃で24時間プレインキュベーションした。目的とする試験濃度の2倍希釈をゼロ時に100  $\mu$ Lのアリコートにマイクロタイタープレートウェルに添加した(1:2希釈)。試験化合物を2分の5 log希釈(1000~100,000倍)で評価した。インキュベーションは5%CO<sub>2</sub> 雰囲気および100%湿度で2日および6日実施した。

インキュベーション後、培地を除去し、細胞を10%トリクロロ酢酸の0.1mlで40℃において固定した。プレートを脱イオン水で5回洗浄し、乾燥させ、1%酢酸に溶解した0.4%スルホローダミンB染料 (Sigma) の0.1mlで30分間染色し、1%酢酸で4回洗浄して非結合染料を除去し、乾燥させ、染色物を10mMトリス塩基 [トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン], pH10.5の0.1mlで5分間抽出した。スルホローダミンBの492nmにおける吸収 (OD) を、コンピュータ接続96-ウェルマイクロタイタープレートリーダーを使用して測定した。

試験試料は、一又は複数の濃度で少なくとも50%の成長阻害を示すときにポジティブと考える。このアッセイにおいてポジティブを示したPROポリペプチドは、表7に示されており、略語は以下の通りである：

NSCL = 非小細胞肺癌腫

CNS = 中枢神経系

#### 【0555】

表 7

| 試験化合物   | 濃度     | 日 | 腫瘍細胞株型  | 細胞株表示       |
|---------|--------|---|---------|-------------|
| PRO1016 | 0.1 nM | 2 | 白血病     | K-568       |
| PRO1016 | 0.1 nM | 2 | 白血病     | MOLT-4      |
| PRO1016 | 0.1 nM | 2 | 白血病     | RPMI-8226   |
| PRO1016 | 0.1 nM | 2 | N S C L | A549/ATCC   |
| PRO1016 | 0.1 nM | 2 | N S C L | EKVX        |
| PRO1016 | 0.1 nM | 2 | N S C L | NCI-H23     |
| PRO1016 | 0.1 nM | 2 | N S C L | NCI-H522    |
| PRO1016 | 0.1 nM | 2 | 大腸      | KM-12       |
| PRO1016 | 0.1 nM | 2 | C N S   | SF-295      |
| PRO1016 | 0.1 nM | 2 | 黒色腫     | SK-MEL-5    |
| PRO1016 | 0.1 nM | 2 | 黒色腫     | UACC-257    |
| PRO1016 | 0.1 nM | 2 | 卵巣      | OVCAR-3     |
| PRO1016 | 0.1 nM | 2 | 卵巣      | OVCAR-4     |
| PRO1016 | 0.1 nM | 2 | 乳房      | NCI/SDR-RES |
| PRO1016 | 0.1 nM | 2 | 乳房      | T-47D       |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 白血病     | CCRF-CEM    |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 白血病     | K-562       |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 白血病     | MOLT-4      |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 白血病     | RPMI-8226   |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | N S C L | A549/ATCC   |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | N S C L | EKVX        |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | N S C L | HOP-62      |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | N S C L | NCI-H23     |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | N S C L | NCI-H322M   |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | N S C L | NCI-H460    |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | N S C L | NCI-H522    |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 大腸      | COLO 205    |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 大腸      | CHT-116     |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 大腸      | HCT-15      |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 大腸      | HT-29       |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 大腸      | SW-620      |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | C N S   | SF-295      |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | C N S   | SF-539      |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | C N S   | SNB-19      |

10

20

30

40

表 7 (続き)

| 試験化合物   | 濃度     | 日 | 腫瘍細胞株型  | 細胞株表示               |
|---------|--------|---|---------|---------------------|
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | C N S   | U251                |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 黒色腫     | LOX IMVI            |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 黒色腫     | MALME-3M            |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 黒色腫     | SK-MEL-28           |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 黒色腫     | SK-MEL-5            |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 黒色腫     | UACC-257            |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 黒色腫     | UACC-62             |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 卵巣      | IGROV1              |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 卵巣      | OVCAR-3             |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 卵巣      | OVCAR-4             |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 卵巣      | OVCAR-8             |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 腎臓      | ACHN                |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 腎臓      | RXF 393             |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 腎臓      | SN12C               |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 腎臓      | TK-10               |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 前立腺     | PC-3                |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 乳房      | MCF-7               |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 乳房      | NCI/ADR-RES         |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 乳房      | MDA-MB-231          |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 乳房      | MDA-MB-435          |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 乳房      | MDA-N               |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 乳房      | BT-549              |
| PRO1016 | 0.1 nM | 6 | 乳房      | T-47D               |
| PRO1186 | 95 nM  | 2 | N S C L | NCI-H226            |
| PRO1186 | 95 nM  | 2 | 大腸      | Colo205             |
| PRO1186 | 2.2 nM | 6 | 乳房      | MDA-N               |
| PRO1186 | 114 nM | 2 | N S C L | NCI-H322M           |
| PRO1186 | 114 nM | 2 | C N S   | SF-268; SF-539      |
| PRO1186 | 114 nM | 2 | 卵巣      | IGFOV1              |
| PRO1186 | 114 nM | 2 | 腎臓      | 786-0; SN12C; TK-10 |
| PRO1186 | 114 nM | 6 | 白血病     | MOLT-4; RPMI-8226   |
| PRO1186 | 114 nM | 6 | 黒色腫     | LOX IMVI            |
| PRO1186 | 114 nM | 6 | 卵巣      | OVCAR-4; SK-OV-3    |

10

20

30

40

表 7(続き)

| 試験化合物   | 濃度      | 日 | 腫瘍細胞株型 | 細胞株表示             |
|---------|---------|---|--------|-------------------|
| PRO1186 | 114 nM  | 6 | 乳房     | MDA-MB-435; T-47D |
| PRO1186 | 8.1 nM  | 6 | 白血病    | K-562             |
| PRO1186 | 8.1 nM  | 6 | NSCL   | HOP-62            |
| PRO1186 | 8.1 nM  | 6 | 大腸     | Colo205; HCC-2998 |
| PRO1186 | 8.1 nM  | 6 | 乳房     | T-47D             |
| PRO1186 | 15.4 nM | 6 | 白血病    | K-562             |
| PRO1186 | 3.6 nM  | 2 | 卵巣     | OVCAR-3           |
| PRO1186 | 3.6 nM  | 6 | NSCL   | HOP-62            |

10

これらのアッセイの結果は、ポジティブと試験されるPROポリペプチドが、多くの異なる腫瘍細胞型の腫瘍性成長を抑制するのに役立ち、その治療に役立ちうることを示している。これらのPROポリペプチドに対する抗体は、これらの有用なポリペプチドの親和性精製に役立つ。これらのPROポリペプチドをコードする核酸は、これらのポリペプチドの組換え生産に役立つ。

## 【0558】

実施例170：腫瘍の遺伝子増幅

20

この実施例は、種々のPROポリペプチドをコードする遺伝子が或る種のヒト癌のゲノムで増幅されることを示す。増幅は遺伝子産物の過剰発現を伴い、PROポリペプチドが結腸、肺及び他の癌等の或る種の癌において治療的介入の有用な標的であることを示している。治療薬はPROポリペプチドコード化遺伝子のアンタゴニスト、例えばマウス-ヒトキメラ、PROポリペプチドに対するヒト化又はヒト抗体の形態をとりうる。

スクリーニングの出発物質は種々の癌から単離したゲノムDNAである。DNAは、定量的、例えば蛍光定量的に正確である。ネガティブ対照として、DNAを10の正常健常個体からDNAを単離し、それをプールして健常個体における遺伝子コピーのアッセイ対照として使用した（示さず）。5'ヌクレアーゼアッセイ（例えばTaqMan(商品名)）及び実時間定量的PCR（例えば、ABI Prizm 7700 Sequence Detection System(商品名)（Perkin Elmer, applied Biosystems Division, Foster City, CA）を、或る種の癌で潜在的に増幅される遺伝子の発見に使用した。結果は、PROポリペプチドがスクリーニングした肺及び結腸癌において過剰発現されたか否かの決定に用いた。原発性肺癌は、表8に示してあるように、個々の腫瘍の型及び段階から得た。表8の原発性腫瘍の命名に用いた省略形の説明及び本実施例を通して言及されている原発性腫瘍と細胞株は、下記に示されている。

TaqMan(商品名)の結果はデルタ(Δ)CT単位で報告した。1単位は1PCRサイクル又は正常に対して約2倍の増幅に相当し、2単位は4倍、3単位は8倍等々に相当する。定量化はプライマー及びPROポリペプチドコード化遺伝子から誘導したTaqMan(商品名)蛍光を用いて得た。最も独特の核酸配列を含むと思われる、スプライシングされたイントロンを最も持たないと思われるPROポリペプチドの領域、例えば3'-非翻訳領域がプライマー誘導に好ましい。PROポリペプチドの遺伝子増幅分析に使用されたプライマー及びプローブ(正、逆及びプローブ)のための配列は、以下の通りであった：

40

## 【0559】

PRO290(DNA35680-1212):

35680.tm.p:

5'-CCACCAATGGCAGCCCCACCT-3' (配列番号:428)

35680.tm.f:

5'-GACTGCCCTCCCTGCCA-3' (配列番号:429)

35680.tm.r:

50

5'-CAAAAAGCCTGGAAGTCTTCAAAG-3' (配列番号：430)

P R O 3 4 1 (DNA26288-1239) :

26288.tm.fl:

5'-CAGCTGGACTGCAGGTGCTA-3' (配列番号：431)

26288.tm.rl:

5'-CAGTGAGCACAGCAAGTGTCCCT-3' (配列番号：432)

26288.tm.pl:

5'-GGCCACCTCCTTGAGTCTTCAGTTCCT-3' (配列番号：433)

10

P R O 5 3 5 (DNA49143-1429) :

49143.tm.fl:

5'-CAACTACTGGCTAAAGCTGGTGAA-3' (配列番号：434)

49143.tm.rl:

5'-CCTTTCTGTATAGGTGATACCCAATGA-3' (配列番号：435)

49143.tm.pl:

5'-TGGCCATCCCTACCAGAGGCAAAA-3' (配列番号：436)

P R O 6 1 9 (DNA49821-1562) :

49821.tm.fl:

20

5'-CTGAAGACGACGCGGATTACTA-3' (配列番号：437)

49821.tm.rl:

5'-GGCAGAAATGGGAGGCAGA-3' (配列番号：438)

49821.tm.pl:

5'-TGCTCTGTTGGCTACGGCTTTAGTCCCTAG-3' (配列番号：439)

P R O 8 0 9 (DNA57836-1338) :

57836.tm.fl:

5'-AGCAGCAGCCATGTAGAATGAA-3' (配列番号：440)

57836.tm.rl:

30

5'-AATACGAACAGTGCACGCTGAT-3' (配列番号：441)

57836.tm.pl:

5'-TCCAGAGAGCCAAGCACGGCAGA-3' (配列番号：442)

P R O 8 3 0 (DNA56866-1342):

56866.tm.fl:

5'-TCTAGCCAGCTTGGCTCCAATA-3' (配列番号：443)

56866.tm.rl:

5'-CCTGGCTCTAGCACCAACTCATA-3' (配列番号：444)

56866.tm.pl:

40

5'-TCAGTGGCCCTAAGGAGATGGGCCT-3' (配列番号：445)

P R O 8 4 8 (DNA59839-1461):

59839.tm.fl:

5'-CAGGATACAGTGGGAATCTTGAGA -3' (配列番号：446)

59839.tm.rl:

5'-CCTGAAGGGCTTGGAGCTTAGT-3' (配列番号：447)

59839.tm.pl:

5'-TCTTTGGCCATTTCCCATGGCTCA-3' (配列番号：448)

50

P R O 9 4 3 (DNA52192-1369):

52192.tm.fl:

5'-CCCATGGCGAGGAGGAAT-3' (配列番号: 449)

52192.tm.rl:

5'-TGCGTACGTGTGCCTTCAG-3' (配列番号: 450)

52192.tm.pl:

5'-CAGCACCCAGGCAGTCTGTGTGT-3' (配列番号: 451)

P R O 1 0 0 5 (DNA57708-1411):

57708.tm.fl:

5'-AACGTGCTACACGACCAGTGTACT-3' (配列番号: 452)

57708.tm.rl:

5'-CACAGCATATTCAGATGACTAAATCCA-3' (配列番号: 453)

57708.tm.pl:

5'-TTGTTTAGTTCTCCACCGTGTCTCCACAGAA-3' (配列番号: 454)

P R O 1 0 0 9 (DNA57129-1413):

57129.tm.fl:

5'-TGTCAGAAATGCAACCTGGCTT-3' (配列番号: 455)

57129.tm.rl:

5'-TGATGTGCCTGGCTCAGAAC-3' (配列番号: 456)

57129.tm.pl:

5'-TGCACCTAGATGTCCCAGCACCC-3' (配列番号: 457)

P R O 1 0 9 7 (DNA59841-1460):

59841.tm.fl:

5'-AAGATGCGCCAGGCTTCTTA-3' (配列番号: 458)

59841.tm.rl:

5'-CTCCTGTACGGTCTGCTCACTTAT-3' (配列番号: 459)

59841.tm.pl:

5'-TGGCTGTCAAGTCCAGTGTGCATGG-3' (配列番号: 460)

P R O 1 1 0 7 (DNA59606-1471):

59606.tm.fl:

5'-GCATAGGGATAGATAAGATCCTGCTTTAT-3' (配列番号: 461)

59606.tm.rl:

5'-CAAAATTAAGTACCCATCAGGAGAGAA-3' (配列番号: 462)

59606.tm.pl:

5'-AAGTTGCTAAATATATACATTATCTGCGCCAAGTCCA-3' (配列番号: 463)

P R O 1 1 1 1 (DNA58721-1475):

58721.tm.f2:

5'-GTGCTGCCACAAATTCATGA-3' (配列番号: 464)

58721.tm.p2:

5'-GTCCTTGGTATGGGTCTGAATTATAT-3' (配列番号: 465)

58721.tm.r2:

5'-ACTCTCTGCACCCACAGTCACCACTATCTC-3' (配列番号: 466)

P R O 1 1 5 3 (DNA59842-1502):

59842.tm.fl:

5'-CTGAGGAACCCAGCCATGTCTCT-3' (配列番号: 467)

59842.tm.r1:

5'-GACCAGATGCAGGTACAGGATGA-3' (配列番号: 468)

59842.tm.p1:

5'-CTGCCCCCTTCAGTGATGCCAACCTT-3' (配列番号: 469)

P R O 1 1 8 2 (DNA59848-1512):

59848.tm.f1:

5'-GGGTGGAGGCTCACTGAGTAGA-3' (配列番号: 470)

59848.tm.r1:

5'-CAATACAGGTAATGAACTCTGCTTCTT-3' (配列番号: 471)

59848.tm.p1:

5'-TCCTCTTAAGCATAGGCCATTTTCTCAGTTTAGACA-3' (配列番号: 472)

10

P R O 1 1 8 4 (DNA59220-1514):

59220.tm.f1:

5'-GGTGGTCTTGCTTGGTCTCAC-3' (配列番号: 473)

59220.tm.r1:

5'-CCGTCGTTCAAGCAACATGAC-3' (配列番号: 474)

59220.tm.p1:

5'-ACCGCCTACCGCTGTGCCCA-3' (配列番号: 475)

20

P R O 1 1 8 7 (DNA62876-1517):

62876.tm.f1:

5'-CAGTAAAACCCAGGCTGGATTT-3' (配列番号: 476)

62876.tm.r1:

5'-CCTGAGAGCAAGAAGGTTGAGAAT-3' (配列番号: 477)

62876.tm.p1:

5'-TAGACAGGGACCATGGCCCCGA-3' (配列番号: 478)

30

P R O 1 2 8 1 (DNA59820-1549):

59820.tm.f1:

5'-TGGGCTGTAGAAGAGTTGTTG-3' (配列番号: 479)

59820.tm.r1:

5'-TCCACACTTGGCCAGTTTAT-3' (配列番号: 480)

59820.tm.p1:

5'-CCCAACTTCTCCCTTTTGGACCCT-3' (配列番号: 481)

P R O 1 1 1 2 (DNA57702-1476):

57702.tm.f1:

5'-GTCCCTTCACTGTTTAGAGCATGA-3' (配列番号: 482)

57702.tm.r1:

5'-ACTCTCCCCCTCAACAGCCTCCTGAG-3' (配列番号: 483)

57702.tm.p1:

5'-GTGGTCAGGGCAGACCTTT-3' (配列番号: 484)

40

P R O 1 1 8 5 (DNA62881-1515):

62881.tm.f1:

5'-ACAGATCCAGGAGAGACTCCACA-3' (配列番号: 485)

62881.tm.r1:

50

5'-AGCGGCGCTCCCAGCCTGAAT-3' (配列番号: 486)  
 62881.tm.pl:  
 5'-CATGATTGGTCCTCAGTTCCATC-3' (配列番号: 487)

P R O 1 2 4 5 (DNA64884-1527):  
 64884.tm.fl:  
 5'-ATAGAGGGGCTCCCAGAAAGTG -3' (配列番号: 488)  
 64884.tm.pl:  
 5'-CAGGGCCTTCAGGGCCTTCAC-3' (配列番号: 489)  
 64884.tm.rl:  
 5'-GCTCAGCCAAACACTGTCA-3' (配列番号: 490)  
 64884.tm.f2:  
 5'-GGGGCCCTGACAGTGTT-3' (配列番号: 491)  
 64884.tm.p2:  
 5'-CTGAGCCGAGACTGGAGCATCTACAC-3' (配列番号: 492)  
 64884.tm.r2:  
 5'-GTGGGCAGCGTCTTGTC-3' (配列番号: 493)

10

# 【0560】

5'ヌクレアーゼアッセイ反応は蛍光PCRベースの技術であり、実時間での増幅監視のためのTaqDNAポリメラーゼ酵素の5'エキソヌクレアーゼ活性を使用する。PCR反応に典型的な単位複製配列の生成に2つのオリゴヌクレオチドプライマー(正[.f]及び逆[.r])を使用した。第3のオリゴヌクレオチド、又はプローブ(.p)は、2つのPCRプライマーの間に位置する核酸配列を検出するために設計された。プローブはTaqDNAポリメラーゼ酵素により非伸展性であり、レポーター蛍光染料及び消光剤蛍光染料で標識される。2つの染料がプローブ上に接近して位置する場合、レポーター染料からのレーザー誘導発光は消光染料によって消光される。増幅反応の間、プローブはTaqDNAポリメラーゼ酵素によりテンプレート依存的方式で切断される。得られたプローブ断片は溶液中に解離し、放出されたレポーター染料からのシグナルは第2のフルオロホアからの消光効果を受けない。レポーター染料の一分子は、新たに合成された各分子について標識され、非消光レポーター染料の検出がデータの定量的解釈の基礎を提供する。

30

5'ヌクレアーゼ法は、ABI Prism 7700™配列検出などの実時間定量的PCR装置で実施される。系は温度サイクル器、レーザー、電荷結合装置(CCD)カメラ及びコンピュータからなる。系は温度サイクル器上で96-ウェルでの試料を増幅させる。増幅中に、レーザー誘導蛍光シグナルは光ファイバーケーブルで96ウェルに集められ、CCDで検出される。系は装置の実行及びデータの分析のためのソフトウェアを含む。

5'ヌクレアーゼアッセイデータは、最初はCt又は境界サイクルで表現される。これは、レポーターシグナルが蛍光のバックグラウンドを越えて蓄積されるサイクルとして定義される。癌DNAの結果と正常ヒトDNAの結果を比較する場合、 $\Delta Ct$ 値は核酸試料における特定の標的配列の種発コピー相対数の定量的尺度として使用される。

表8は、本発明のPROポリペプチド化合物のスクリーニングに用いられた種々の原発腫瘍のT段階及びN段階を示す。

40

# 【0561】



表 8  
原発肺及び大腸腫瘍プロフィール

| 原発腫瘍段階                              | 段階   | 他の段階    | Dukes段階 | T段階 | N段階    |
|-------------------------------------|------|---------|---------|-----|--------|
| ヒト 肺 腫瘍 AdenoCa (SRCC724) [LT1]     | IIA  |         |         | T1  | N1     |
| ヒト 肺 腫瘍 qCCa (SRCC725) [LT1a]       | IIB  |         |         | T3  | N0     |
| ヒト 肺 腫瘍 AdenoCa (SRCC726) [LT2]     | IB   |         |         | T2  | N0     |
| ヒト 肺 腫瘍 AdenoCa (SRCC727) [LT3]     | IIIA |         |         | T1  | N2     |
| ヒト 肺 腫瘍 AdenoCa (SRCC728) [LT4]     | IB   |         |         | T2  | N0     |
| ヒト 肺 腫瘍 qCCa (SRCC729) [LT6]        | IB   |         |         | T2  | N0     |
| ヒト 肺 腫瘍 Aden/SqCCa (SRCC730) [LT7]  | IA   |         |         | T1  | N0     |
| ヒト 肺 腫瘍 AdenoCa (SRCC731) [LT9]     | IB   |         |         | T2  | N0     |
| ヒト 肺 腫瘍 qCCa (SRCC732) [LT10]       | IIB  |         |         | T2  | N1     |
| ヒト 肺 腫瘍 qCCa (SRCC733) [LT11]       | IIA  |         |         | T1  | N1     |
| ヒト 肺 腫瘍 AdenoCa (SRCC734) [LT12]    | IV   |         |         | T2  | N0     |
| ヒト 肺 腫瘍 AdenoSqCCa (SRCC735) [LT13] | IB   |         |         | T2  | N0     |
| ヒト 肺 腫瘍 qCCa (SRCC736) [LT15]       | IB   |         |         | T2  | N0     |
| ヒト 肺 腫瘍 qCCa (SRCC737) [LT16]       | IB   |         |         | T2  | N0     |
| ヒト 肺 腫瘍 qCCa (SRCC738) [LT17]       | IIB  |         |         | T2  | N1     |
| ヒト 肺 腫瘍 qCCa (SRCC739) [LT18]       | IB   |         |         | T2  | N0     |
| ヒト 肺 腫瘍 qCCa (SRCC740) [LT19]       | IB   |         |         | T2  | N0     |
| ヒト 肺 腫瘍 LCCa (SRCC741) [LT21]       | IIB  |         |         | T3  | N1     |
| ヒト 肺 AdenoCa (SRCC811) [LT22]       | 1A   |         |         | T1  | N0     |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC742) [CT2]       |      | M1      | D       |     | pT4 N0 |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC743) [CT3]       |      |         | B       |     | pT3 N0 |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC744) [CT8]       |      |         | B       |     | T3 N0  |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC745) [CT10]      |      |         | A       |     | pT2 N0 |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC746) [CT12]      |      | MO, R1  | B       |     | T3 N0  |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC747) [CT14]      |      | pMO, RO | B       |     | pT3    |
|                                     |      |         |         | pN0 |        |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC748) [CT15]      |      | M1, R2  | D       |     | T4 N2  |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC749) [CT16]      |      | pMO     | B       |     | pT3    |
|                                     |      |         |         |     | pN0    |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC750) [CT17]      |      |         | C1      |     | pT3    |
|                                     |      |         |         |     | pN1    |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC751) [CT1]       |      | MO, R1  | B       |     | pT3 N0 |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC752) [CT4]       |      |         | B       |     | pT3    |
|                                     |      |         |         |     | M0     |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC753) [CT5]       |      | G2      | C1      |     | pT3    |
|                                     |      |         |         |     | pN0    |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC754) [CT6]       |      | pMO, RO | B       |     | pT3    |
|                                     |      |         |         |     | pN0    |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC755) [CT7]       |      | G1      | A       |     | pT2    |
|                                     |      |         |         |     | pN0    |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC756) [CT9]       |      | G3      | D       |     | pT4    |
|                                     |      |         |         |     | pN2    |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC757) [CT11]      |      |         | B       |     | T3 N0  |
| ヒト 大腸 AdenoCa (SRCC758) [CT18]      |      | MO, RO  | B       |     | pT3    |
|                                     |      |         |         |     | pN0    |

10

20

30

40

50

#### 【 0 5 6 2 】

##### DNA調製：

DNAは培養した細胞系、原発腫瘍、正常ヒト血液から調製した。単離は、全てQuiagenからの、精製キット、バッファーセット及びプロテアーゼを用い、製造者の指示と下記に従って実施した。

##### 細胞培養溶解：

細胞を洗浄し、チップ当たり $7.5 \times 10^8$ の濃度でトリプシン化し、4℃で5分間1000rpmで遠心分離してペレット化し、次いで1/2容量のPBS再遠心で洗浄した。ペレットを3回洗浄し、懸濁細胞を回収して2xPBSで洗浄した。次いで細胞を10mLのPBSに懸濁させた。バッファーC1を4℃で平衡化させた。Quiagenプロテアーゼ#19155を6.25mlの冷ddH<sub>2</sub>Oで最終濃度20mg/mlまで希釈して4℃で平衡化させた。10mLのG2バッファー

を、QuiagenRNAseAストック（100mg/ml）を200 $\mu$ g/mlの最終濃度まで希釈して調製した。

バッファーC1（10mL、4℃）及びddH<sub>2</sub>O（40mL、4℃）を、次いで10mLの細胞懸濁物に添加し、反転させて混合し、氷上で10分間インキュベートした。細胞核をBeckmanスイングバケットロータで4℃において2500rpmで15分間遠心分離することによりペレット化した。上清を捨て、核をボルテックスしながら2mLのバッファーC1（4℃）及び6mLのddH<sub>2</sub>Oに懸濁し、1秒後に4℃において2500rpmで15分間遠心分離した。次いで核を残りのバッファー中にチップ当たり200 $\mu$ lを用いて再懸濁した。G2バッファー（10ml）を懸濁した核に添加しながら緩いボルテックスを適用した。バッファー添加が完了したら、強いボルテックスを30秒間適用した。Quiagenプロテアーゼ（200 $\mu$ l上記のように調製）を添加し、50℃で60分間インキュベートした。インキュベーション及び遠心分離を、溶解物が透明になるまで繰り返した（例えば、さらに30-60分間インキュベートし、4℃で10分間3000xgでペレット化する）。

10

#### 【0563】

固体ヒト腫瘍試料の調製及び溶解：

腫瘍試料を秤量し50mlのコニカル管に配して氷上に保持した。加工は調製当たり250mgの組織未満に制限した（1チップ／調製）。プロテアーゼ溶液を6.25mlの冷ddH<sub>2</sub>O中に最終濃度20mg/mlまで希釈することにより新たに調製して4℃で貯蔵した。DNaseAを最終濃度200mg/mlまで希釈することによりG2バッファー（20ml）を調製した（100mg/mlのストックから）。エアロゾルの吸入を避けるために層流フード内でポリトロン of の大きなチップを用いて、腫瘍組織を19mlのG2バッファー中で60秒間均一化し、室温に保持した。試料間で、各々2LのddH<sub>2</sub>Oで2x30秒間、次いでG2バッファー（50ml）でスピンさせることによりポリトロンを透明化した。組織がジェネレータチップ上に存在する場合は、装置を分解して清浄化した。

20

Quiagenプロテアーゼ（上記の用に調製、1.0ml）を添加し、次いでボルテックスして50℃で3時間インキュベートした。インキュベーション及び遠心分離を、溶解物が透明になるまで繰り返した（例えば、さらに30-60分間インキュベートし、4℃で10分間3000xgでペレット化する）。

ヒト血液調製及び溶解：

健常なボランティアから標準的な感染葉プロトコールを用いて血液を採りだし、チップ当たり10mlの試料にクエン酸化した。Quiagenプロテアーゼを6.25mlの冷ddH<sub>2</sub>O中に最終濃度20mg/mlまで希釈することにより新たに調製して4℃で貯蔵した。DNaseAを100mg/mlのストックから最終濃度200mg/mlまで希釈することによりG2バッファー（20ml）を調製した。血液（10ml）を50mlのコニカル管に配し、10mlのC1バッファー及び30mlのddH<sub>2</sub>O（ともに4℃で平衡化したもの）を添加し、反転させて混合して氷上に10分間保持した。Beckmanスイングバケットローターで、4℃において2500rpmで15分間核をペレット化し、上清を捨てた。ボルテックスしながら、核を2mlのC1バッファー（4℃）及び6mlのddH<sub>2</sub>O（4℃）中に懸濁させた。ボルテックスはペレットが白くなるまで繰り返した。次いで核を残りのバッファー中に200 $\mu$ lチップを用いて懸濁させた。G2バッファー（10ml）を懸濁核に添加しながら緩くボルテックスし、次いで30秒間強くボルテックスした。Quiagenプロテアーゼを添加（200 $\mu$ l）し、50℃で60分間インキュベートした。インキュベーション及び遠心分離を、溶解物が透明になるまで繰り返した（例えば、さらに30-60分間インキュベートし、4℃で10分間3000xgでペレット化する）。

30

40

#### 【0564】

透明化溶解物の精製：

（1）ゲノムDNAの単離：

ゲノムDNAを10mlのQBTバッファーで平衡化した（最大チップ調製当たり1試料）。QF溶離バッファーを50℃で平衡化した。試料を30秒間ボルテックスし、次いで平衡化チップに負荷して重力により排液した。チップを2x15mlのQCバッファーで洗浄した

50

。DNAを、30mlのシラン化したオートクレーブ30mlCortex管に15mlのQFバッファー（50℃）で溶離した。イソプロパノール（10.5ml）を各試料に添加し、管をパラフィンで被覆し、DNAが沈殿するまで繰り返し反転させて混合した。試料を、SS-34ロータで4℃において15,000rpmで10分間遠心分離してペレット化した。ペレット位置をマークして上清を捨て、10mlの70%エタノール（4℃）を添加した。試料を、SS-34ロータで4℃において10,000rpmで10分間遠心分離して再度ペレット化した。ペレット位置をマークして上清を捨てた。次いで管を乾燥棚の各面に置き、37℃で10分間乾燥させたが、使用の過剰乾燥には注意した。

乾燥後、ペレットを1.0mlのTE（pH8.5）に溶解し、50℃に1－2時間置いた。試料を4℃に終夜保持して溶解を続けた。次いでDNA溶液を、ツベルクリンシリンジ上に26ゲージの針を具備する1.5ml管に移した。DNAを剪断するために移行を5x繰り返した。次いで試料を50℃に1－2時間置いた。 10

#### 【0565】

（2）ゲノムDNAの定量及び遺伝子増幅アッセイのための調製：

各管のDNAレベルを1:20希釈（5μlDNA+95μl ddH<sub>2</sub>O）での標準的なA<sub>260</sub>、A<sub>280</sub>スペクトルにより、Beckman DU640分光光度計の0.1ml石英キュベットを用いて定量した。A<sub>260</sub>/A<sub>280</sub>比率は1.8-1.9の範囲であった。次いで各DNA試料をTE（pH8.5）中に約200ng/mlまで希釈した。最初の材料が高濃度（約700ng/μl）である場合、材料を50℃に再懸濁するまで数時間置いた。

次いで、希釈した材料（20－600ng/ml）に対して、製造者の指示を以下のように改変して蛍光DNA定量を実施した。これは、Hoeffer DyNA Quant 200蛍光計を約15分間暖めて実施した。Hoechst染料作業溶液（#H33258、10μl、使用の12時間以内に調製）を100mlの1xTNEバッファーに希釈した。2mlキュベットを蛍光計溶液で満たし、機械に配し、機械をゼロ調節した。pGEM3Zf(+)（2μl、ロット#360851026）を2mlの蛍光計溶液に添加して200単位で校正した。次いで、さらに2μlのpGEM3Zf(+)DNAを試験し、400+/-10単位で読みを確認した。次いで各試料を少なくとも3回読んだ。3試料が互いに10%以内であることが見られたとき、それらの平均をとり、この値を定量化値として用いた。 20

次いで、蛍光測定で決定した濃度を、各試料をddH<sub>2</sub>O中に10ng/μlまで希釈するのに用いた。これは、1回のTaqManプレートアッセイについて全てのテンプレート試料について同時に行い、500－1000アッセイを実施するのに十分な材料で行った。試料は、Taqman(商品名)プライマー及びプローブで3回試験し、B-アクチン及びGAPDHともに正常なヒトDNAを持ちテンプレート対照を持たない単一のプレート上にある。希釈した試料を用いたが、試験DNAから減算した正常ヒトDNAのCT値は+/-1CTであった。希釈した、ロット定性化したゲノムDNAを、1.0mlアリコートで－80℃において保存した。続いて遺伝子増幅アッセイに使用するアリコートは、4℃で保存した。各1mlのアリコートは、8－9プレート又は64試験に十分である。 30

#### 【0566】

遺伝子増幅アッセイ：

本発明のPROポリペプチド化合物を以下の原発腫瘍でスクリーニングし、1.0以上の得られたΔCt値を表9に報告する。 40

#### 【0567】

表 9A

肺及び大腸原発腫瘍及び細胞株モデルの $\Delta C_t$ 値

| 原発<br>腫瘍 | PRO290 | PRO341 | PRO535 | PRO619 | PRO1112 | PRO809 | PRO830 | PRO848 |
|----------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|
| LT-1a    | —      | —      | —      | —      | —       | —      | 1.13   | ---    |
| LT3      | —      | —      | —      | 1.04   | —       | —      | —      | ---    |
|          |        |        |        | 1.68   |         |        |        |        |
| LT7      | —      | —      | —      | 1.21   | —       | —      | —      | ---    |
|          |        |        |        | 1.34   |         |        |        |        |
| LT9      | —      | —      | —      | 1.19   | —       | —      | —      | ---    |
|          |        |        |        | 1.34   |         |        |        |        |
| LT10     | —      | —      | —      | 1.41   | 1.135   | —      | —      | ---    |
|          |        |        |        | 2.02   |         |        |        |        |
| LT11     | 1.63   | —      | 1.40   | 1.69   | 1.525   | 1.40   | 1.25   | 1.04   |
|          |        |        |        | 1.57   |         |        |        |        |
| LT12     | ---    | ---    | ---    | 1.81   | 1.195   | 1.61   | 1.35   | 1.22   |
| LT13     | 1.47   | ---    | 1.37   | 2.13   | 1.635   | 1.03   | ---    | ---    |
|          |        |        |        | 1.74   |         |        |        |        |
| LT15     | 1.67   | ---    | ---    | 2.08   | 1.775   | ---    | ---    | ---    |
|          |        |        |        | 1.52   |         |        |        |        |
| LT16     | ---    | 1.12   | ---    | ---    | ---     | ---    | ---    | ---    |
| LT17     | 1.22   | 1.33   | 1.42   | 1.83   | 1.455   | 1.10   | 1.17   | ---    |
|          |        |        |        | 1.67   |         |        |        |        |
| LT18     | ---    | ---    | ---    | 1.32   | 1.255   | ---    | ---    | ---    |
|          |        |        |        | 1.14   |         |        |        |        |
| LT19     | 2.07   | ---    | ---    | 2.33   | ---     | ---    | 1.31   | ---    |
|          |        |        |        | 1.90   |         |        |        |        |
| LT21     | ---    | 1.15   | ---    | 1.15   | ---     | 1.05   | ---    | 1.07   |
|          |        |        |        | 1.09   |         |        |        |        |
| CT2      | 1.56   | ---    | ---    | 1.22   | 2.265   | ---    | ---    | ---    |

10

20

30

40

表 9A (続き)  
肺及び大腸原発腫瘍及び細胞株モデルの $\Delta$ Ct値

| 原発<br>腫瘍 | PRO290 | PRO341 | PRO535 | PRO619 | PRO1112 | PRO809 | PRO830 | PRO848 |
|----------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|
| CT3      | ---    | ---    | 1.28   | 1.49   | ---     | ---    | ---    | ---    |
| CT8      | ---    | ---    | ---    | ---    | 1.065   | ---    | ---    | ---    |
| CT10     | ---    | ---    | 1.34   | ---    | 1.575   | ---    | ---    | ---    |
| CT12     | ---    | ---    | ---    | ---    | 1.315   | ---    | ---    | ---    |
| CT14     | ---    | ---    | 1.29   | ---    | 1.895   | ---    | ---    | ---    |
| CT15     | ---    | ---    | 1.10   | 1.00   | 1.465   | ---    | ---    | ---    |
| CT16     | ---    | ---    | 1.35   | 1.02   | 1.255   | ---    | ---    | ---    |
| CT17     | ---    | ---    | 1.26   | 1.23   | ---     | ---    | ---    | ---    |
| CT1      | ---    | ---    | ---    | 1.12   | 1.245   | ---    | ---    | ---    |
| CT4      | ---    | ---    | 1.03   | 1.25   | 1.535   | ---    | ---    | ---    |
| CT5      | ---    | ---    | ---    | 1.34   | 1.975   | ---    | ---    | ---    |
| CT6      | ---    | ---    | 1.00   | 1.06   | 1.575   | ---    | ---    | ---    |
| CT11     | 1.16   | ---    | 1.25   | 1.80   | 2.285   | ---    | ---    | ---    |

10

20

30

40

表 9B

肺及び大腸原発腫瘍及び細胞株モデルの $\Delta Ct$ 値

| 原発<br>腫瘍 | PRO943 | PRO1005 | PRO1009 | PRO1185 | PRO1245 | PRO1097 | PRO1107 | PRO1111 | PRO1153 |
|----------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| LT-1     | ---    | 1.07    | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     |
| LT-1a    | ---    | 3.87    | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     |
| LT2      | ---    | ---     | ---     | ---     | ---     | 1.23    | ---     | ---     | ---     |
| LT3      | ---    | 1.61    | ---     | 1.01    | ---     | ---     | ---     | 1.39    | ---     |
| LT4      | ---    | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | 1.49    | 1.01    |
| LT6      | ---    | 1.29    | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     |
| LT7      | ---    | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | 1.58    | 1.52    |
| LT9      | ---    | 2.50    | ---     | ---     | ---     | 1.21    | ---     | 1.44    | ---     |
| LT10     | ---    | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | 1.05    | ---     |
| LT11     | 2.06   | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | 1.45    | ---     |
| LT12     | 1.94   | 1.21    | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     |
| LT13     | 1.64   | 2.30    | ---     | ---     | 3.84    | ---     | 3.55    | ---     | ---     |
|          | 1.27   |         |         |         |         |         |         |         |         |
| LT15     | 2.05   | 1.03    | ---     | ---     | 1.01    | ---     | 2.47    | ---     | ---     |
| LT16     | ---    | 1.05    | ---     | ---     | 1.98    | ---     | 2.45    | ---     | ---     |
| LT17     | 1.93   | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | 1.47    | ---     |
| LT19     | 2.90   | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     |
| LT26     | ---    | ---     | ---     | 1.66    | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     |
| LT30     | ---    | ---     | ---     | 1.58    | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     |
| CT2      | 1.92   | ---     | 2.00    | 1.73    | ---     | ---     | 4.75    | ---     | ---     |
|          | 1.70   |         |         |         |         |         |         |         |         |
| CT3      | ---    | ---     | 1.75    | ---     | ---     | ---     | 1.52    | ---     | ---     |
| CT8      | 1.37   | ---     | 1.29    | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     |
|          | 1.12   |         |         |         |         |         |         |         |         |

10

20

30

40

表 9B (続き)  
 肺及び大腸原発腫瘍及び細胞株モデルの $\Delta Ct$ 値

| 原発<br>腫瘍 | PRO943       | PRO1005 | PRO1009 | PRO1185 | PRO1245 | PRO1097 | PRO1107 | PRO1111 | PRO1153 |
|----------|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| CT10     | 2.13<br>1.67 | ---     | 1.73    | ---     | ---     | ---     | 2.82    | ---     | ---     |
| CT12     | 1.43         | ---     | 1.92    | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     |
| CT14     | 1.46         | ---     | 2.10    | ---     | ---     | 1.08    | 1.54    | 1.38    | ---     |
| CT15     | ---          | ---     | 2.02    | ---     | 1.00    | ---     | ---     | ---     | ---     |
| CT16     | ---          | ---     | 1.56    | ---     | ---     | 1.11    | ---     | ---     | ---     |
| CT17     | 1.30         | ---     | 1.76    | ---     | ---     | 1.34    | ---     | ---     | ---     |
| CT1      | 1.36         | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | 1.57    | ---     | ---     |
| CT4      | ---          | ---     | 1.06    | ---     | ---     | ---     | 1.59    | ---     | ---     |
| CT5      | 1.88<br>2.51 | ---     | 1.43    | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     |
| CT6      | 1.41<br>1.75 | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     |
| CT7      | ---          | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | 1.16    | ---     |
| CT11     | 2.80<br>2.61 | ---     | 1.83    | ---     | ---     | ---     | ---     | 1.17    | ---     |
| CT18     | 1.30         | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | ---     | 1.05    | ---     |
| H522     | ---          | ---     | ---     | ---     | 1.10    | ---     | ---     | ---     | ---     |

10

20

30

40

表 9C

肺及び大腸原発腫瘍及び細胞株モデルの $\Delta$ Ct値

| 原発<br>腫瘍 | PRO1182 | PRO1184 | PRO1187 | PRO1281 |
|----------|---------|---------|---------|---------|
| LT-1     | 1.81    | ---     | ---     | ---     |
| LT-1a    | ---     | 1.14    | ---     | ---     |
|          |         | 1.09    |         |         |
| LT4      | 1.43    | 1.37    | ---     | ---     |
|          |         | 1.18    |         |         |
| LT6      | ---     | 1.78    | ---     | ---     |
|          |         | 1.66    |         |         |
|          |         | 1.05    |         |         |
| LT9      | 1.43    | ---     | ---     | ---     |
| LT12     | ---     | 2.47    | 1.17    | ---     |
|          |         | 2.61    |         |         |
|          |         | 1.80    |         |         |
| LT15     | ---     | ---     | 1.55    | ---     |
|          |         |         |         |         |
| LT16     | ---     | 1.01    | 1.33    | ---     |
| LT17     | ---     | ---     | ---     | ---     |
| LT18     | ---     | 1.07    | ---     | ---     |
|          |         | 1.13    |         |         |
| LT19     | ---     | 1.19    | ---     | ---     |
|          |         | 1.35    |         |         |
|          |         | 1.02    |         |         |
| LT21     | ---     | 1.00    | ---     | ---     |
|          |         | 1.20    |         |         |
| CT2      | ---     | ---     | ---     | 1.15    |
| CT12     | ---     | ---     | ---     | 1.07    |

10

20

30

## 【0568】

上記に記載した種々のDNAの増幅が種々の腫瘍において生じるため、種々DNAの増幅は腫瘍の形成及び／又は成長と関連しているようである。結果として、これらポリペプチドを標的としたアンタゴニスト(例えば抗体)は、癌治療において有用であると期待される。

## 【0569】

実施例171：レセプター／リガンド相互作用の同定

このアッセイにおいて、様々なPROポリペプチドの、レセプター／リガンドを同定するために1パネルの潜在的なレセプター分子に結合する能力を試験した。既知のレセプターに対するリガンド、既知のリガンドに対するレセプター又は新規なレセプター／リガンド対の同定は、例えば、レセプター又はリガンドを発現することが知られる細胞に対する(リガンド又はレセプターに結合する)生物活性分子の標識、組成物がリガンド又はレセプターを発現すると示唆される細胞を構成しうる、同一のものを含むと示唆される組成物のレセプター又はリガンドの存在を検出する試薬としてのレセプター又はリガンドの使用、レセプター又はリガンドを発現する細胞に対する又は細胞に応答する免疫の調節、レセプター又はリガンドを発現する細胞の生物又は免疫活性の発達を調節するレセプター又はリガンドに対するアゴニスト、アンタゴニスト及び／又は抗体の調製の許容、及び通常の技術者にとってすでに明らかな様々な他の様々な表示などを含む様々な表示に役立つ。

40

50



該アッセイは次のように実施される。レセプターのリガンドであることが示唆される本発明のPROポリペプチドは、ヒトIgGのFcドメインを含む融合タンパク質（イムノアドヘシン）として発現される。レセプター-リガンド結合は、候補PROポリペプチドレセプターを発現する細胞（例えばCos細胞）を用いたイムノアドヘシンの相互作用、及びFc融合ドメインに対する蛍光試薬及び顕微鏡による検査を用いた結合イムノアドヘシンの明視化をさせることにより検出される。候補レセプターを発現する細胞は、一過性形質移入により、並びにレセプター分子として機能しうるPROポリペプチドをコードするcDNA発現ベクターのライブラリーの定義されたサブセットの一過性形質移入により作成される。次いで、細胞は、可能なレセプター結合のために検査されるPROポリペプチドイムノアドヘシンの存在下で1時間インキュベートされる。次いで細胞は、パラホルムアルデヒドで洗浄され、固定される。次いで細胞は、PROポリペプチドイムノアドヘシンのFc部分に対する蛍光コンジュゲートされた抗体（例えば、FITCコンジュゲートヤギ抗-ヒトFc抗体）と共にインキュベートされる。次いで、細胞は再び洗浄され、顕微鏡により検査される。陽性の相互作用は、特定のPROポリペプチドレセプターをコードするcDNA又はレセプターのプールを用いて形質移入された細胞の蛍光標識の存在、及び他のcDNA又はcDNAのプールで形質移入された同様に調製された細胞の同様の蛍光標識の非存在により判断される。cDNA発現ベクターの確定したプールがPROポリペプチドイムノアドヘシンを用いた相互作用によって陽性であると判断される場合には、プールを構成する個々のcDNAの種は、PROポリペプチドイムノアドヘシンと相互作用できるレセプターをコードする特定のcDNAの決定を個々に試験される（プールは「分解される」）。 10 20

#### 【0570】

このアッセイの他の実施様態においては、エピトープタグされた潜在的なリガンドPROポリペプチド（例えば、8ヒスチジン「His」タグ）は、ヒトIgG（イムノアドヘシン）のFcドメインとの融合として発現される潜在的レセプターPROポリペプチドのパネルと相互作用される。エピトープタグされたPROポリペプチドとの1時間の共インキュベーションに続いて、補助レセプターはそれぞれタンパク質Aビーズで免疫凝結され、ビーズは洗浄される。潜在的なリガンド相互作用は、エピトープタグに対する抗体との免疫凝結複合体のウェスタンブロット分析により決定される。期待される分子量のエピトープタグされたタンパク質のバンドが候補レセプターを用いたウェスタンブロット分析で観察されるが、潜在的なレセプターのパネルの他のメンバーによって観察されない場合には、相互作用は存在すると判断される。 30

これらのアッセイを用いて、次のレセプター／リガンド相互作用がここで同定された：

- (1) PRO943は、FHF1、PRO183（FHF2）、PRO184（FHF3）、及びPRO185（FHF4）に結合し、逆もまた同じ。
- (2) PRO331は、PRO1133に結合し、逆もまた同じ。
- (3) PRO363は、PRO1387に結合し、逆もまた同じ。
- (4) PRO5723は、PRO1387に結合し、逆もまた同じ。
- (5) PRO1114は、PRO3301及びPRO9940に結合し、逆もまた同じ。
- (6) PRO9828は、既知のFGFレセプターFGFR1、FGFR2IIIC、FGFR3IIIC及びFGFR4に結合する点で、新規な繊維芽細胞成長因子レセプター（FGFR）リガンドであることが示される。従って、PRO9828及びアゴニストは、例えば細胞成長及び増殖を含むFGF分子によって通常活性化される生物活性を活性化するための使い道が見出されうる。PRO9828のアнтаゴニストは、FGFレセプターを通じて媒介される生物活性の阻害の利用が見出されうる。 40
- (7) PRO1181は、PRO7170、PRO361及びPRO846に結合する。

#### 【0571】

##### 実施例172：組織発現分布

オリゴヌクレオチドプローブを、定量PCR増幅反応の使用において、付随する図に示すPROポリペプチドコード化ヌクレオチド配列から構築した。オリゴヌクレオチドプロ 50

ープを、標準的PCR反応に関連したテンプレートの3'末端から、約200-600塩基対の増幅された断片が付与されるように選択した。オリゴヌクレオチドプローブを、異なるヒト成人及び／又は胎児の組織源から単離されたcDNAライブラリーを用いた標準的な定量PCR増幅反応に使用し、試験した種々の組織におけるPROポリペプチドコード化核酸の発現レベルを定量的測定を得るためにアガロースゲル電気泳動により分析した。種々の異なるヒト組織型におけるPROポリペプチドコード化核酸の発現パターンの知識は、転移腫瘍等の一次組織源を決定するために、他の組織特異的マーカーを用いて又は用いない組織分類分けに有用な診断用マーカーが提供される。これらのアッセイは、以下の結果を提供する。

| DNA分子         | 組織 w/ 有意な発現           | 組織 w/o 有意な発現            |    |
|---------------|-----------------------|-------------------------|----|
| DNA16422-1209 | 黒質, デンドロサイト, 子宮       | 海馬                      | 10 |
| DNA16435-1208 | 黒質, デンドロサイト, 子宮       | 海馬                      |    |
| DNA26843-1389 | デンドロサイト, 心臓, 子宮, 結腸腫瘍 | 海馬, 黒質, 軟骨              |    |
| DNA26844-1394 | HUVEC, デンドロサイト, 軟骨    | 黒質, 海馬, 子宮, 前立腺         |    |
| DNA40621-1440 | 前立腺, 子宮, 結腸腫瘍         | 脳, 心臓, HUVEC, 軟骨        |    |
| DNA44161-1434 | 結腸腫瘍, デンドロサイト         | 黒質, 海馬, 前立腺, 子宮         |    |
| DNA44694-1500 | デンドロサイト, 海馬, 前立腺      | 結腸腫瘍, 黒質, 心臓            |    |
| DNA48320-1433 | 前立腺, 子宮               | 結腸腫瘍, 脳, 心臓, 軟骨         |    |
| DNA49647-1398 | 脳, 心臓, 前立腺, 子宮        | 軟骨                      |    |
| DNA53913-1490 | 海馬                    | 黒質, デンドロサイト             | 20 |
| DNA53978-1443 | デンドロサイト, 子宮, 前立腺      | 黒質, 結腸腫瘍                |    |
| DNA53996-1442 | 脾臓, 前立腺, 子宮, 海馬       | 黒質, 心臓                  |    |
| DNA56050-1455 | 前立腺, 子宮, 軟骨, 海馬       | 心臓, 結腸腫瘍, デンドロサイト       |    |
| DNA56110-1437 | 脾臓, 結腸腫瘍, 脳, 前立腺      | 心臓                      |    |
| DNA56410-1414 | 子宮, デンドロサイト           | 海馬, 黒質, 心臓              |    |
| DNA56436-1448 | 黒質, 前立腺, 海馬           | デンドロサイト, 心臓, HUVEC      |    |
| DNA56855-1447 | 前立腺, 子宮               | 脳, 軟骨, 心臓, 結腸腫瘍         |    |
| DNA56860-1510 | 結腸腫瘍                  | 前立腺, 子宮, デンドロサイト        |    |
| DNA56868-1478 | 結腸腫瘍, 前立腺             | 子宮, 脳, 心臓, 軟骨           | 30 |
| DNA56869-1545 | 前立腺, 子宮, 軟骨           | 脳, 結腸腫瘍, 脾臓, 心臓         |    |
| DNA57699-1412 | デンドロサイト, 海馬, 前立腺      | 黒質, 心臓                  |    |
| DNA57704-1452 | 脳, 心臓, 脾臓, 子宮, 前立腺    | 結腸腫瘍                    |    |
| DNA57710-1451 | デンドロサイト, 海馬, 脾臓, 子宮   | 黒質, 心臓                  |    |
| DNA57711-1501 | デンドロサイト, 海馬, 心臓, 軟骨   | 黒質                      |    |
| DNA57827-1493 | 結腸腫瘍, 海馬, 前立腺         | 黒質, デンドロサイト, 子宮         |    |
| DNA58723-1588 | 黒質, 軟骨 子宮             | 海馬, デンドロサイト, HUVEC      |    |
| DNA58743-1609 | 脳, 前立腺, 子宮            | 結腸腫瘍, 心臓, 脾臓, 軟骨        |    |
| DNA58846-1409 | 海馬, デンドロサイト           | 黒質, 子宮, 前立腺, 結腸腫瘍       | 40 |
| DNA58849-1494 | 前立腺                   | 脳, 子宮, 軟骨, 心臓, 結腸腫瘍     |    |
| DNA58850-1495 | 脾臓, 前立腺, デンドロサイト      | 海馬, 黒質, 結腸腫瘍            |    |
| DNA59213-1487 | 脾臓, 軟骨, 前立腺, 黒質       | 心臓, 海馬, デンドロサイト         |    |
| DNA59497-1496 | デンドロサイト, 前立腺, 子宮, 心臓  | 軟骨, 海馬, 黒質              |    |
| DNA59605-1418 | デンドロサイト, 前立腺, 子宮      | 海馬, 黒質, 結腸腫瘍            |    |
| DNA59609-1470 | デンドロサイト               | 黒質, 海馬, 心臓, 前立腺, 子宮, 脾臓 |    |
| DNA59612-1466 | 前立腺, デンドロサイト          | 海馬, 黒質, 子宮, 結腸腫瘍        |    |
| DNA59616-1465 | デンドロサイト, 黒質, 結腸腫瘍     | 海馬                      |    |
| DNA59619-1464 | デンドロサイト, 黒質, 結腸腫瘍     | 海馬                      | 50 |
| DNA59625-1498 | 脳, 結腸腫瘍, 前立腺, 子宮      | THP-1 マクロファージ           |    |
| DNA59827-1426 | 黒質, 前立腺, 子宮           | 海馬, デンドロサイト, 心臓         |    |
| DNA59828-1608 | デンドロサイト, 黒質, 結腸腫瘍     | 海馬                      |    |

|               |                           |                      |    |
|---------------|---------------------------|----------------------|----|
| DNA59853-1505 | 前立腺                       | 脳, 子宮, 脾臓, 心臓, 結腸腫瘍  |    |
| DNA59854-1459 | 軟骨                        | 前立腺, 脳, 心臓, 結腸腫瘍     |    |
| DNA60283-1484 | デンドロサイト, 脾臓, 前立腺, 子宮      | 海馬, 黒質, 心臓           |    |
| DNA60619-1482 | デンドロサイト, 黒質, 結腸腫瘍         | 海馬                   |    |
| DNA60625-1507 | 軟骨                        | 前立腺, 脳, 心臓, 結腸腫瘍     |    |
| DNA60629-1481 | 子宮, 結腸腫瘍, 黒質              | 海馬, デンドロサイト, 脾臓, 前立腺 |    |
| DNA61755-1554 | デンドロサイト, 黒質, 結腸腫瘍         | 海馬                   |    |
| DNA64852-1589 | 前立腺, 子宮                   | 脳, 心臓, 軟骨, 結腸腫瘍      |    |
| DNA66308-1537 | 前立腺, 心臓 子宮                | 脳, 結腸腫瘍, 軟骨          |    |
| DNA68869-1610 | 脾臓, 前立腺, 心臓, 子宮, 結腸腫瘍, 黒質 | 海馬, デンドロサイト, 前立腺     | 10 |

## 【0572】

実施例173: ヒトPRO846をコードするcDNAクローンの単離

上記実施例1に記載したように種々のEST配列に対してコンセンサス配列が得られ、得られたコンセンサス配列は、ここにDNA39949と命名される。DNA39949コンセンサス配列に基づいて、1) PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2) PRO846の全長コード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。

正方向及び逆方向のプライマーを合成した:

正方向PCRプライマー 5'-CCCTGCAGTGCACCTACAGGGAAG-3' (配列番号: 518)

逆方向PCRプライマー 5'-CTGTCTTCCCCTGCTTGGCTGTGG-3' (配列番号: 519)

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つコンセンサスDNA39949配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ

5'-GGTGCAGGAAGGGTGGGATCCTCTTCTCTCGCTGCTCTGGCCACATC-3' (配列番号: 520)

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対でPCR増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及びPCRプライマー対の一方を用いてPRO846遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児腎臓組織 (LIB227) から単離した。

上記のように単離したクローンのDNA配列は、PRO846の全長DNA配列 [ここで、UNQ422 (DNA44196-1353) と命名される] (配列番号: 215) 及びPRO846の誘導タンパク質配列を与えた。

UNQ422 (DNA44196-1353) の全核酸配列を図329 (配列番号: 516) に示す。クローンUNQ422 (DNA44195-1353) は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置25-27に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1021-1023の停止コドンで終端する (図329)。予測されるポリペプチド前駆体は332アミノ酸長である (図330)。図330に示した全長PRO846タンパク質は、約36, 143ダルトンの見積もり分子量及び約5.89のpIを有する。PRO846のアミノ酸配列の重要な領域は、図330に示したように、シグナルペプチド、膜貫通ドメイン、N-グリコシル化部位、フィブリノーゲンベータ及びガンマ鎖C末端ドメインに典型的な配列、及びIg様V型ドメインに典型的な配列を含む。クローンUNQ422 (DNA44196-1353) はATCCに寄託され、ATCC寄託番号209847が付与されている。

## 【0573】

実施例174: ヒトPRO363をコードするcDNAクローンの単離

上記実施例1に記載したように種々のEST配列に対してコンセンサス配列が得られ、得られたコンセンサス配列は、ここにDNA42828と命名される。DNA42828コンセンサス配列に基づいて、1) PCRにより対象とする配列を含むcDNAライブラリを同定するため、及び2) PRO363の全長コード化配列のクローンを単離するプロ

10

20

30

40

50

ープとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。

P C Rプライマーの対（正方向及び逆方向）を合成した：

正方向 P C Rプライマー (42828.f1) 5'-CCAGTGCACAGCAGGCAACGAAGC-3'（配列番号：521）

逆方向 P C Rプライマー (42828.r1) 5'-ACTAGGCTGTATGCCTGGGTGGGC-3'（配列番号：522）

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブは、以下の核酸配列を持つコンセンサス D N A 4 2 8 2 8 配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ (42828.p1)

5'-GTATGTACAAAGCATCGGCATGGTTGCAGGAGCAGTGACAGGC-3'（配列番号：523）

10

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからの D N A を上で同定した P C Rプライマー対で P C R増幅した。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチド及び P C Rプライマー対の一方を用いて P R O 3 6 3 遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。c D N Aライブラリー作成のための R N A は、ヒト胎児腎臓組織（LIB227）から単離した。

上記のように単離したクローンの D N A 配列は、P R O 3 6 3 の全長 D N A 配列［ここで、U N Q 3 1 8 (DNA45419-1252) と命名される］（配列番号：500）及び P R O 3 6 3 の誘導タンパク質配列を与えた。

U N Q 3 1 8 (DNA45419-1252) の全核酸配列を図 3 1 3（配列番号：500）に示す。クローン U N Q 3 1 8 (DNA45419-1252) は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置 1 9 0－1 9 2 に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置 1 3 0 9－1 3 1 1 の停止コドンで終端する（図 3 1 3）。予測されるポリペプチド前駆体は 3 7 3 アミノ酸長である（図 3 1 4）。図 3 1 4 に示した全長 P R O 3 6 3 タンパク質は、約 4 1. 2 8 1 の分子量及び約 8. 3 3 の p I を有する。図 3 1 4（配列番号：501）に示したアミノ酸配列のアミノ酸 2 2 1～2 5 4 に膜貫通ドメインが存在する。また P R O 3 6 3 ポリペプチドは、約アミノ酸 1 5～5 6 及び約アミノ酸 8 7～1 1 6 に少なくとも 2 つのミエリン P 0 タンパク質ドメインを有する。クローン U N Q 3 1 8 (DNA45419-1252) は、1998年2月5日に A T C C に寄託され、A T C C 寄託番号 2 0 9 6 1 6 が付与されている。

20

全長 P R O 3 6 3 ポリペプチドのアミノ酸配列の分析は、それが細胞表面タンパク質 H C A R と有意な配列類似性を有することを示唆し、それにより P R O 3 6 3 が新規な H C A R 相同体となりうることを示されている。より詳細には、Dayhoffデータベース（version 35.45 SwissProt 35）は、P R O 3 6 3 アミノ酸配列と以下のDayhoff配列、HS46KDA\_1, HSU90716\_1, MMCAH\_1, MMCAHOM\_1, MMU90715\_1, A33\_HUMAN, P\_W14146, P\_W14158, A42632, 及び B42632 との間の有意な相同性を明らかにした。

30

#### 【0574】

実施例 1 7 5：ヒト P R O 9 8 2 8 をコードする c D N A クローンの単離

上記実施例 1 に記載したように phrap コンセンサスを用いて他の核酸配列に関して構築された。このコンセンサス配列は、ここに D N A 1 3 9 8 1 4 と命名される。D N A 1 3 9 8 1 4 コンセンサス配列に基づいて、1) P C Rにより対象とする配列を含む c D N Aライブラリを同定するため、及び 2) P R O 9 8 2 8 の全長コード化配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。正方向及び逆方向 P C Rプライマーは一般に 2 0 から 3 0 のヌクレオチドの範囲であり、しばしば約 1 0 0－1 0 0 0 b p 長の P C R産物をもたらすように設計される。プローブ配列は、典型的には 4 0－5 5 b p 長である。ある場合には、コンセンサス配列が約 1－1. 5 k b p より大きいときに更なるオリゴヌクレオチドが合成される。全長クローンについて幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリからの D N A を、上掲の Ausubel 等, Current Protocols in Molecular Biology に従って、P C Rプライマー対での P C R増幅によりスクリーニングした。ついで、ポジティブライブラリをプローブオリゴヌクレオチド及びプライマー対の一方を用いて対象とする遺伝子をコードするクローンを単離するの

40

50

に使用した。

P C R プライマー（正及び逆）を合成した：

5'-AATCTCAGCACCAGCCACTCAGAGCA -3'（配列番号：524）

5'-GTAAAGAGGGTGCCTTCCAGCGA -3'（配列番号：525）

5'-TATCCCAATGCCTCCCCACTGCTC -3'（配列番号：526）

5'-GATGAACTTGGCGAAGGGGCGGCA -3'（配列番号：527）

#### 【0575】

c D N A ライブラリの作成のための R N A はヒト胎児肝組織から単離した。c D N A クロンの単離に用いた c D N A ライブラリは、カリフォルニア州サンジエゴの Invitrogen からのもの等の市販試薬を用いて標準的な方法によって作成した。c D N A は、N o t I 部位を含むオリゴ d T でプライムし、平滑末端で S a l I ヘミキナーゼ化アダプターに結合させ、N o t I で切断し、ゲル電気泳動法で適当にサイズ分類し、適切なクローニングベクター（p R K B 又は p R K D 等；p R K 5 B は S f i I 部位を含まない p R K 5 D の前駆体である；Holmes等，Science，253：1278-1280（1991）参照）に、独特の X h o I 及び N o t I 部位において、所定の方法でクローニングした。

上述のようにして単離されたクロンの D N A 配列決定により、全長 P R O 9 8 2 8 ポリペプチドの全長 D N A 配列（ここで DNA142238-2768 と命名 [図 3 2 3、配列番号：510]）と、P R O 9 8 2 8 ポリペプチドの誘導タンパク質配列が得られた。

上で同定された全長クロンは、ヌクレオチド位置 2 3 2-2 3 4 に見かけの転写開始部位、ヌクレオチド位置 9 8 5-9 8 7 の停止シグナルを含む（図 3 2 3、配列番号：510）。予想されたポリペプチド前駆体は 2 5 1 アミノ酸長、約 2 7 9 5 4 ダルトンの推定分子量及び約 9.22 の推定 P I を有する。図 3 2 4（配列番号：511）に示された全長 P R O 9 8 2 8 配列の分析により、図 3 2 4 に示されるような様々な重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになり、ここで、これらの重要なポリペプチドドメインを与える位置は上述されるようにおおよそである。染色体地図は、P R O 9 8 2 8 コード化核酸がヒトにおいて染色体 1 2 p 1 3 に位置づけられることを示す。クロン D N A 1 4 2 2 3 8-2 7 6 8 は 1 9 9 9 年 1 0 月 5 日に A T C C に寄託され、A T C C 寄託番号 8 1 9-P T A を付与されている。

図 3 2 4（配列番号：511）に示された全長配列の A L I G N-2 配列アラインメント分析を使用した、Dayhoff データベース（version 35.45 SwissProt 35）の解析により、P R O 9 8 2 8 アミノ酸配列と以下の Dayhoff 配列：P\_Y08581、AB018122\_1、FGF3\_HUMAN、P\_R70824、S54407、P\_R80780、P\_Y23761、P\_W92312、OMFGF6\_1 及び P\_R80871 との間の配列同一性が証明された。

#### 【0576】

実施例 176：ヒト P R O 7 1 7 0 をコードする c D N A クロンの単離

D N A 1 0 8 7 2 2-2 7 4 3 は、ジェネンテック、インク（South San Francisco, CA）によって開発された独自の配列発見アルゴリズムを、公的（例えば、GenBank）及び／又は私的（LIFESEQ<sup>®</sup> Incyte Pharmaceuticals, Inc., Palo Alto, CA）データベースからの E S T s 並びに集団化及び構築された E S T 断片に適用することにより同定した。シグナル配列アルゴリズムは、考慮している配列又は配列断片の 5'-末端の第 1 の、場合によっては第 2 のメチオニンコドン（A T G）を取り囲む D N A ヌクレオチドの性質に基づく分泌シグナルスコアを計算する。第 1 の A T G に続くヌクレオチドは、停止コドンを持たない少なくとも 3 5 の不明瞭でないアミノ酸をコードしなければならない。第 1 の A T G が必要なアミノ酸を有する場合、第 2 のものは試験しない。何れも要件を満たさない場合、候補配列にスコアをつけなかった。E S T 配列が真正のシグナル配列を含むか否かを決定するために、A T G コドンを取り囲む D N A 及び対応するアミノ酸配列を、分泌シグナルに関連することが知られた 7 つのセンサー（評価パラメータ）の組を用いてスコアをつけた。このアルゴリズムの使用により、多くのポリペプチド-コード化核酸配列の同定がなされた。

上述したシグナル配列アルゴリズムの使用は、LIFESEQ<sup>®</sup> データベース Incyte Pharmaceu 50

ticals、Palo Alto, からの、ここにおいてC L U 5 7 8 3 6と命名された、E S T クラスター配列の同定を可能にした。このE S T クラスター配列を、公的データベース（例えば、GenBank）及び独自に開発したE S T D N A データベース（LIFESEQ<sup>R</sup>、Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CA）を含む種々の発現配列タグ（E S T）データベースと比較し、存在する相同性を同定した。相同体検索は、コンピュータプログラムBLAST又はBLAST 2（Altschulら、Methods in Enzymology 266: 460-480 (1996)）を用いて実施した。公知のタンパク質をコードせず、BLASTスコア70（90の場合もある）又はそれ以上を持つこれらの比較物は、プログラム「phrap」（Phil Green, University of Washington, Seattle, Washington）で集団化してコンセンサスDNA配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、ここでD N A 5 8 7 5 6と命名する。

10

#### 【0577】

D N A 5 8 7 5 6 配列とIncyte（Incyte Pharmaceuticals、Palo Alto, CAIncyte）データベースからのno.2251462に包含されるE S T 配列に認められる配列相同性に鑑み、クローンno.2251462は購入され、そのcDNA挿入部は得られて配列を決められた。ここにおいて、c D N A 挿入部が全長タンパク質をコードすることが見出された。ここにおいて、cDNA挿入部が全長タンパク質をコードしていることが見出された。このc D N A 挿入部の配列は、図325に示され、ここにおいてD N A 1 0 8 7 2 2 - 2 7 4 3と命名された。

クローンD N A 1 0 8 7 2 2 - 2 7 4 3 は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置60-62に見かけの翻訳開始部位を持ち、そしてヌクレオチド位置1506-1508の停止コドンで終端する（図325）。予測されるポリペプチド前駆体は、482アミノ酸長である（図326）。図326に示されている全長P R O 7 1 7 0 タンパク質は、約49060の見積もり分子量及び約4.74のp Iを有する。図326（配列番号：513）に示された全長P R O 7 1 7 0 配列の分析は、図326に示されているような種々の重要なポリペプチドドメインの存在を証明し、これら重要なポリペプチドドメインへ与えられている位置は、上記に記載のようにおおよそである。クローンD N A 1 0 8 7 2 2 - 2 7 4 3 は、1999年8月17日にA T C Cへ寄託され、A T C C 寄託番号552-P T Aが付与された。

20

図326（配列番号：513）に示した全長配列のA L I G N - 2 配列アラインメント分析法を使用しての、Dayhoffデータベース（バージョン35.45 SwissProt 35）の分析は、P R O 7 1 7 0 アミノ酸配列と以下のDayhoff配列：P\_Y12291、I47141、D88733\_1、DMC 56G7\_1、P\_Y11606、HWP1\_CANAL、HSMUC5BEX\_1、HSU78550\_1、HSU70136\_1、及びSGS3\_DROM Eとの間の配列同一性を明らかにした。

30

#### 【0578】

実施例177：ヒトP R O 3 6 1をコードするc D N A クローンの単離

上記実施例1に記載したようにphrapを用いて他のE S T 配列に対してコンセンサスD N A 配列を組み立てた。このコンセンサス配列を、ここでD N A 4 0 6 5 4と命名する。D N A 4 0 6 5 4 コンセンサス配列に基づいて、1) P C Rにより対象とする配列を含むc D N A ライブラリを同定するため、及び2) P R O 3 6 1の全長コード配列のクローンを単離するプローブとして使用するために、オリゴヌクレオチドを合成した。

次のように正方向及び逆方向P C R プライマーを合成した：

40

正方向P C R プライマー 5'-AGGGAGGATTATCCTTGACCTTTGAAGACC-3'（配列番号：528）

正方向P C R プライマー 5'-GAAGCAAGTGCCCAGCTC-3'（配列番号：529）

正方向P C R プライマー 5'-CGGGTCCCTGCTCTTTGG-3'（配列番号：530）

逆方向P C R プライマー 5'-CACCGTAGCTGGGAGCGCACTCAC-3'（配列番号：531）

逆方向P C R プライマー 5'-AGTGTAAGTCAAGCTCCC-3'（配列番号：532）

さらに、以下のヌクレオチド配列を持つ合成オリゴヌクレオチドハイブリッド形成プローブをコンセンサスD N A 4 0 6 5 4 配列から作成した。

ハイブリッド形成プローブ

5'-GCTTCCTGACACTAAGGCTGTCTGCTAGTCAGAATTGCCTCAAAAAGAG-3'（配列番号：427）

全長クローンの供給源について幾つかのライブラリをスクリーニングするために、ライ

50

ブラリからのDNAを上で同定したPCRプライマー対の一方でのPCR増幅によりスクリーニングした。次いで、ポジティブライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドを用いてPRO361遺伝子をコードするクローンを単離するのに使用した。cDNAライブラリー作成のためのRNAは、ヒト胎児腎臓組織から単離した。

上記のように単離したクローンのDNA配列決定により、PRO361の全長DNA配列〔ここではDNA45410-1250と命名〕（配列番号：514）及びPRO361の誘導タンパク質配列が得られた。

DNA45410-1250の全ヌクレオチド配列を図327（配列番号：514）に示す。クローンDNA45410-1250は、単一のオープンリーディングフレームを含み、ヌクレオチド位置226-228に見かけの翻訳開始部位を持ち、ヌクレオチド位置1519-1521の停止コドンで終端する（図327）。予測されるポリペプチド前駆体は431アミノ酸長である（図328）。図328に示した全長PRO361タンパク質は約46,810ダルトンの推定分子量及び約6.45のpIを有する。また、膜貫通ドメイン（アミノ酸380-409）及びアルギナーゼタンパク質ファミリーに典型的な配列（アミノ酸3-14及び39-57）を含む興味ある領域が図328に示されている。クローンDNA45410-1250はATCCに寄託され、ATCC寄託番号209621が付与された。

全長PRO361ポリペプチドのアミノ酸配列の分析により、その部分がムチン及び／又はキチナーゼタンパク質と有意な相同性を有していることが示唆され、PRO361が新規なムチン及び／又はキチナーゼタンパク質でありうることを示している。

#### 【0579】

実施例178：ヒトPRO183、PRO184、PRO185、PRO5723、PRO3301又はPRO9940をコードするcDNAクローンの単離

付随される図面に示されるヒトPRO183、PRO184、PRO185、PRO5723、PRO3301又はPRO9940ポリペプチドをコードするDNA分子はGenBankを通じて得られた。

#### 【0580】

材料の寄託

次の材料をアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション, 10801 ユニバーシティブルバード, マナッサス, ヴァージニア20110-2209, 米国(ATCC)に寄託した：

表10

| 材料             | ATCC寄託番号     | 寄託日        |
|----------------|--------------|------------|
| DNA45410-1250  | ATCC 209612  | 1998年2月5日  |
| DNA108722-2743 | ATCC 522-PTA | 1999年8月17日 |
| DNA142238-2768 | ATCC 819-PTA | 1999年10月5日 |
| DNA40981-1234  | ATCC 209439  | 1997年11月7日 |
| DNA45419-1252  | ATCC 209616  | 1998年2月5日  |
| DNA44196-1353  | ATCC 209847  | 1998年5月6日  |
| DNA16422-1209  | ATCC 209929  | 1998年6月2日  |
| DNA16435-1208  | ATCC 209930  | 1998年6月2日  |
| DNA21624-1391  | ATCC 209917  | 1998年6月2日  |
| DNA23334-1392  | ATCC 209918  | 1998年6月2日  |
| DNA26288-1239  | ATCC 209792  | 1998年4月21日 |
| DNA26843-1389  | ATCC 203099  | 1998年8月4日  |
| DNA26844-1394  | ATCC 209926  | 1998年6月2日  |
| DNA30862-1396  | ATCC 209920  | 1998年6月2日  |
| DNA35680-1212  | ATCC 209790  | 1998年4月21日 |
| DNA40621-1440  | ATCC 209922  | 1998年6月2日  |
| DNA44161-1434  | ATCC 209907  | 1998年5月27日 |
| DNA44694-1500  | ATCC 203114  | 1998年8月11日 |

|               |             |            |    |
|---------------|-------------|------------|----|
| DNA45495-1550 | ATCC 203156 | 1998年8月25日 |    |
| DNA47361-1154 | ATCC 209431 | 1997年11月7日 |    |
| DNA47394-1572 | ATCC 203109 | 1998年8月11日 |    |
| DNA48320-1433 | ATCC 209904 | 1998年5月27日 |    |
| DNA48334-1435 | ATCC 209924 | 1998年6月2日  |    |
| DNA48606-1479 | ATCC 203040 | 1998年7月1日  |    |
| DNA49141-1431 | ATCC 203003 | 1998年6月23日 |    |
| DNA49142-1430 | ATCC 203002 | 1998年6月23日 |    |
| DNA49143-1429 | ATCC 203013 | 1998年6月23日 |    |
| DNA49647-1398 | ATCC 209919 | 1998年6月2日  | 10 |
| DNA49819-1439 | ATCC 209931 | 1998年6月2日  |    |
| DNA49820-1427 | ATCC 209932 | 1998年6月2日  |    |
| DNA49821-1562 | ATCC 209981 | 1998年6月16日 |    |
| DNA52192-1369 | ATCC 203042 | 1998年7月1日  |    |
| DNA52598-1518 | ATCC 203107 | 1998年8月11日 |    |
| DNA53913-1490 | ATCC 203162 | 1998年8月25日 |    |
| DNA53978-1443 | ATCC 209983 | 1998年6月16日 |    |
| DNA53996-1442 | ATCC 209921 | 1998年6月2日  |    |
| DNA56041-1416 | ATCC 203012 | 1998年6月23日 |    |
| DNA56047-1456 | ATCC 209948 | 1998年6月9日  | 20 |
| DNA56050-1455 | ATCC 203011 | 1998年6月23日 |    |
| DNA56110-1437 | ATCC 203113 | 1998年8月11日 |    |
| DNA56113-1378 | ATCC 203049 | 1998年7月1日  |    |
| DNA56410-1414 | ATCC 209923 | 1998年6月2日  |    |
| DNA56436-1448 | ATCC 209902 | 1998年5月27日 |    |
| DNA56855-1447 | ATCC 203004 | 1998年6月23日 |    |
| DNA56859-1445 | ATCC 203019 | 1998年6月23日 |    |
| DNA56860-1510 | ATCC 209952 | 1998年6月9日  |    |
| DNA56865-1491 | ATCC 203022 | 1998年6月23日 |    |
| DNA56866-1342 | ATCC 203023 | 1998年6月23日 | 30 |
| DNA56868-1209 | ATCC 203024 | 1998年6月23日 |    |
| DNA56869-1545 | ATCC 203161 | 1998年8月25日 |    |
| DNA56870-1492 | ATCC 209925 | 1998年6月2日  |    |
| DNA57033-1403 | ATCC 209905 | 1998年5月27日 |    |
| DNA57037-1444 | ATCC 209903 | 1998年5月27日 |    |
| DNA57129-1413 | ATCC 209977 | 1998年6月16日 |    |
| DNA57690-1374 | ATCC 209950 | 1998年6月9日  |    |
| DNA57693-1424 | ATCC 203008 | 1998年6月23日 |    |
| DNA57694-1341 | ATCC 203017 | 1998年6月23日 |    |
| DNA57695-1340 | ATCC 203006 | 1998年6月23日 | 40 |
| DNA57699-1412 | ATCC 203020 | 1998年6月23日 |    |
| DNA57702-1476 | ATCC 209951 | 1998年6月9日  |    |
| DNA57704-1452 | ATCC 209953 | 1998年6月9日  |    |
| DNA57708-1411 | ATCC 203021 | 1998年6月23日 |    |
| DNA57710-1451 | ATCC 203048 | 1998年7月1日  |    |
| DNA57711-1501 | ATCC 203047 | 1998年7月1日  |    |
| DNA57827-1493 | ATCC 203045 | 1998年7月1日  |    |
| DNA57834-1339 | ATCC 209954 | 1998年6月9日  |    |
| DNA57836-1338 | ATCC 203025 | 1998年6月23日 |    |
| DNA57838-1337 | ATCC 203014 | 1998年6月23日 | 50 |



|               |             |            |    |
|---------------|-------------|------------|----|
| DNA57844-1410 | ATCC 203010 | 1998年6月23日 |    |
| DNA58721-1475 | ATCC 203110 | 1998年8月11日 |    |
| DNA58723-1588 | ATCC 203133 | 1998年8月18日 |    |
| DNA58737-1473 | ATCC 203136 | 1998年8月18日 |    |
| DNA58743-1609 | ATCC 203154 | 1998年8月25日 |    |
| DNA58846-1409 | ATCC 209957 | 1998年6月9日  |    |
| DNA58848-1472 | ATCC 209955 | 1998年6月9日  |    |
| DNA58849-1494 | ATCC 209958 | 1998年6月9日  |    |
| DNA58850-1495 | ATCC 209956 | 1998年6月9日  |    |
| DNA58853-1423 | ATCC 203016 | 1998年6月23日 | 10 |
| DNA58855-1422 | ATCC 203018 | 1998年6月23日 |    |
| DNA59205-1421 | ATCC 203009 | 1998年6月23日 |    |
| DNA59211-1450 | ATCC 209960 | 1998年6月9日  |    |
| DNA59213-1487 | ATCC 209959 | 1998年6月9日  |    |
| DNA59214-1449 | ATCC 203046 | 1998年7月1日  |    |
| DNA59215-1425 | ATCC 209961 | 1998年6月9日  |    |
| DNA59220-1514 | ATCC 209962 | 1998年6月9日  |    |
| DNA59488-1603 | ATCC 203157 | 1998年8月25日 |    |
| DNA59493-1420 | ATCC 203050 | 1998年7月1日  |    |
| DNA59497-1496 | ATCC 209941 | 1998年6月4日  | 20 |
| DNA59588-1571 | ATCC 203106 | 1998年8月11日 |    |
| DNA59603-1419 | ATCC 209944 | 1998年6月9日  |    |
| DNA59605-1418 | ATCC 203005 | 1998年6月23日 |    |
| DNA59606-1471 | ATCC 209945 | 1998年6月9日  |    |
| DNA59607-1497 | ATCC 209957 | 1998年6月9日  |    |
| DNA59609-1470 | ATCC 209963 | 1998年6月9日  |    |
| DNA59610-1559 | ATCC 209990 | 1998年6月16日 |    |
| DNA59612-1466 | ATCC 209947 | 1998年6月9日  |    |
| DNA59613-1417 | ATCC 203007 | 1998年6月23日 |    |
| DNA59616-1465 | ATCC 209991 | 1998年6月16日 | 30 |
| DNA59619-1464 | ATCC 203041 | 1998年7月1日  |    |
| DNA59620-1463 | ATCC 209989 | 1998年6月16日 |    |
| DNA59625-1498 | ATCC 209992 | 1998年6月17日 |    |
| DNA59767-1489 | ATCC 203108 | 1998年8月11日 |    |
| DNA59776-1600 | ATCC 203128 | 1998年8月18日 |    |
| DNA59777-1480 | ATCC 203111 | 1998年8月11日 |    |
| DNA59820-1549 | ATCC 203129 | 1998年8月18日 |    |
| DNA59827-1426 | ATCC 203089 | 1998年8月4日  |    |
| DNA59828-1608 | ATCC 203158 | 1998年8月25日 |    |
| DNA59838-1462 | ATCC 209976 | 1998年6月16日 | 40 |
| DNA59839-1461 | ATCC 209988 | 1998年6月16日 |    |
| DNA59841-1460 | ATCC 203044 | 1998年7月1日  |    |
| DNA59842-1502 | ATCC 209982 | 1998年6月16日 |    |
| DNA59846-1503 | ATCC 209978 | 1998年6月16日 |    |
| DNA59847-1511 | ATCC 203098 | 1998年8月4日  |    |
| DNA59848-1512 | ATCC 203088 | 1998年8月4日  |    |
| DNA59849-1504 | ATCC 209986 | 1998年6月16日 |    |
| DNA59853-1505 | ATCC 209985 | 1998年6月16日 |    |
| DNA59854-1459 | ATCC 209974 | 1998年6月16日 |    |
| DNA60283-1484 | ATCC 203043 | 1998年7月1日  | 50 |

|               |             |            |
|---------------|-------------|------------|
| DNA60615-1483 | ATCC 209980 | 1998年6月16日 |
| DNA60619-1482 | ATCC 209993 | 1998年6月16日 |
| DNA60621-1516 | ATCC 203091 | 1998年8月4日  |
| DNA60622-1525 | ATCC 203090 | 1998年8月4日  |
| DNA60625-1507 | ATCC 209975 | 1998年6月16日 |
| DNA60627-1508 | ATCC 203092 | 1998年8月4日  |
| DNA60629-1481 | ATCC 209979 | 1998年6月16日 |
| DNA61755-1554 | ATCC 203112 | 1998年8月11日 |
| DNA61873-1574 | ATCC 203132 | 1998年8月18日 |
| DNA62814-1521 | ATCC 203093 | 1998年8月4日  |
| DNA62872-1509 | ATCC 203100 | 1998年8月4日  |
| DNA62876-1517 | ATCC 203095 | 1998年8月4日  |
| DNA62881-1515 | ATCC 203096 | 1998年8月4日  |
| DNA64852-1589 | ATCC 203127 | 1998年8月18日 |
| DNA64884-1527 | ATCC 203155 | 1998年8月25日 |
| DNA64890-1612 | ATCC 203131 | 1998年8月18日 |
| DNA65412-1523 | ATCC 203094 | 1998年8月4日  |
| DNA66308-1537 | ATCC 203159 | 1998年8月25日 |
| DNA66309-1538 | ATCC 203235 | 1998年9月15日 |
| DNA67004-1614 | ATCC 203115 | 1998年8月11日 |
| DNA68869-1610 | ATCC 203164 | 1998年8月25日 |
| DNA68872-1620 | ATCC 203160 | 1998年8月25日 |
| DNA71159-1617 | ATCC 203135 | 1998年8月18日 |

10

20

30

40

50

#### 【0581】

この寄託は、特許手続き上の微生物の寄託の国際的承認に関するブダペスト条約及びその規則(ブダペスト条約)の規定に従って行われた。これは、寄託の日付から30年間、寄託の生存可能な培養が維持されることを保証するものである。寄託物はブダペスト条約の条項に従い、またジェネンテック社とATCCとの間の合意に従い、ATCCから入手することができ、これは、どれが最初であろうとも、関連した米国特許の発行時又は任意の米国又は外国特許出願の公開時に、寄託培養物の後代を永久かつ非制限的に入手可能とすることを保証し、米国特許法第122条及びそれに従う特許庁長官規則(特に参照番号886OG638の37CFR第1.14条を含む)に従って権利を有すると米国特許庁長官が決定した者に子孫を入手可能とすることを保証するものである。

本出願の譲受人は、寄託した培養物が、適切な条件下で培養されていた場合に死亡もしくは損失又は破壊されたならば、材料は通知時に同一の他のものと即座に取り替えることに同意する。寄託物質の入手可能性は、特許法に従いあらゆる政府の権限下で認められた権利に違反して、本発明を実施するライセンスであるとみなされるものではない。

上記の文書による明細書は、当業者に本発明を実施できるようにするために十分であると考えられる。寄託した態様は、本発明のある側面の一つの説明として意図されており、機能的に等価なあらゆる作成物がこの発明の範囲内にあるため、寄託された作成物により、本発明の範囲が限定されるものではない。ここでの物質の寄託は、ここに含まれる文書による説明が、そのベストモードを含む、本発明の任意の側面の実施を可能にするために不十分であることを認めるものではないし、それが表す特定の例証に対して請求の範囲を制限するものと解釈されるものでもない。実際、ここに示し記載したものに加えて、本発明を様々に改変することは、前記の記載から当業者にとっては明らかなものであり、添付の請求の範囲内に入るものである。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0582】

【図1】天然配列PRO281(UNQ244)cDNAのヌクレオチド配列(配列番号:1)を示す。配列番号:1は、ここで「DNA16422-1209」と命名されるク

ローンである。

【図 2】図 1 に示した配列番号：1 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：2）を示す。

【図 3】天然配列 PRO 2 7 6（UNQ 2 4 3）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：5）を示す。配列番号：5 は、ここで「DNA 1 6 4 3 5－1 2 0 8」と命名されるクローンである。

【図 4】図 3 に示した配列番号：5 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：6）を示す。

【図 5】天然配列 PRO 1 8 9（UNQ 1 6 3）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：7）を示す。配列番号：7 は、ここで「DNA 2 1 6 4 2－1 3 9 1」と命名されるクローンである。 10

【図 6】図 5 に示した配列番号：7 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：8）を示す。

【図 7】ここで DNA 1 4 1 8 7（配列番号：9）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 8】天然配列 PRO 1 9 0（UNQ 1 6 4）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：13）を示す。配列番号：13 は、ここで「DNA 2 3 3 3 4－1 3 9 2」と命名されるクローンである。

【図 9】図 8 に示した配列番号：13 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：14）を示す。 20

【図 10】ここで DNA 1 4 2 3 2（配列番号：15）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 11】天然配列 PRO 3 4 1（UNQ 3 0 0）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：19）を示す。配列番号：19 は、ここで「DNA 2 6 2 8 8－1 2 3 9」と命名されるクローンである。

【図 12】図 11 に示した配列番号：19 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：20）を示す。

【図 13】ここで DNA 1 2 9 2 0（配列番号：21）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 14】天然配列 PRO 1 8 0（UNQ 1 5 4）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：22）を示す。配列番号：22 は、ここで「DNA 2 6 8 4 3－1 3 8 9」と命名されるクローンである。 30

【図 15】図 14 に示した配列番号：22 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：23）を示す。

【図 16】ここで DNA 1 2 9 2 2（配列番号：24）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 17】天然配列 PRO 1 9 4（UNQ 1 6 8）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：27）を示す。配列番号：27 は、ここで「DNA 2 6 8 4 4－1 3 9 4」と命名されるクローンである。

【図 18】図 17 に示した配列番号：27 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：28）を示す。 40

【図 19】天然配列 PRO 2 0 3（UNQ 1 7 7）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：29）を示す。配列番号：29 は、ここで「DNA 3 0 8 6 2－1 3 9 6」と命名されるクローンである。

【図 20】図 19 に示した配列番号：29 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：30）を示す。

【図 21】ここで DNA 1 5 6 1 8（配列番号：31）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 22】天然配列 PRO 2 9 0（UNQ 2 5 3）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：32）を示す。配列番号：32 は、ここで「DNA 3 5 6 8 0－1 2 1 2」と命名さ 50

れるクローンである。

【図 2 3】図 2 2 に示した配列番号：3 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：3 3）を示す。

【図 2 4】天然配列 PRO 8 7 4（UNQ 4 4 1）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：3 5）を示す。配列番号：3 5 は、ここで「DNA 4 0 6 2 1－1 4 4 0」と命名されるクローンである。

【図 2 5】図 2 4 に示した配列番号：3 5 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：3 6）を示す。

【図 2 6】天然配列 PRO 7 1 0（UNQ 3 7 4）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：4 0）を示す。配列番号：4 0 は、ここで「DNA 4 4 1 6 1－1 4 3 4」と命名されるクローンである。

10

【図 2 7】図 2 6 に示した配列番号：4 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：4 1）を示す。

【図 2 8】ここで DNA 3 8 1 9 0（配列番号：4 2）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 2 9】天然配列 PRO 1 1 5 1（UNQ 5 8 1）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：4 6）を示す。配列番号：4 6 は、ここで「DNA 4 4 6 9 4－1 5 0 0」と命名されるクローンである。

【図 3 0】図 2 9 に示した配列番号：4 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：4 7）を示す。

20

【図 3 1】天然配列 PRO 1 2 8 2（UNQ 6 5 2）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：5 1）を示す。配列番号：5 1 は、ここで「DNA 4 5 4 9 5－1 5 5 0」と命名されるクローンである。

【図 3 2】図 3 1 に示した配列番号：5 1 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：5 2）を示す。

【図 3 3】天然配列 PRO 3 5 8 cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：5 6）を示す。配列番号：5 6 は、ここで「DNA 4 7 3 6 1－1 1 5 4」と命名されるクローンである。

【図 3 4】図 3 3 に示した配列番号：5 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：5 7）を示す。

30

【図 3 5 A－B】天然配列 PRO 1 3 1 0 cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：6 1）を示す。配列番号：6 1 は、ここで「DNA 4 7 3 9 4－1 5 7 2」と命名されるクローンである。

【図 3 6】図 3 5 A－B に示した配列番号：6 1 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：6 2）を示す。

【図 3 7】天然配列 PRO 6 9 8（UNQ 3 6 2）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：6 6）を示す。配列番号：6 6 は、ここで「DNA 4 8 3 2 0－1 4 3 3」と命名されるクローンである。

【図 3 8】図 3 7 に示した配列番号：6 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：6 7）を示す。

40

【図 3 9】ここで DNA 3 9 9 0 6（配列番号：6 8）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 4 0】天然配列 PRO 7 3 2（UNQ 3 9 6）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：7 2）を示す。配列番号：7 2 は、ここで「DNA 4 8 3 3 4－1 4 3 5」と命名されるクローンである。

【図 4 1】図 4 0 に示した配列番号：7 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：7 3）を示す。

【図 4 2】ここで DNA 2 0 2 3 9（配列番号：7 4）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 4 3】ここで DNA 3 8 0 5 0（配列番号：7 5）と命名されるヌクレオチド配列を

50

示す。

【図 4 4】ここで DNA 4 0 6 8 3（配列番号：76）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 4 5】ここで DNA 4 2 5 8 0（配列番号：77）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 4 6 A-B】天然配列 PRO 1 1 2 0（UNQ 5 5 9）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：83）を示す。配列番号：83 は、ここで「DNA 4 8 6 0 6-1 4 7 9」と命名されるクローンである。

【図 4 7】図 4 6 A-B に示した配列番号：83 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：84）を示す。

10

【図 4 8】天然配列 PRO 5 3 7（UNQ 3 3 8）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：94）を示す。配列番号：94 は、ここで「DNA 4 9 1 4 1-1 4 3 1」と命名されるクローンである。

【図 4 9】図 4 8 に示した配列番号：94 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：95）を示す。

【図 5 0】天然配列 PRO 5 3 6（UNQ 3 3 7）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：96）を示す。配列番号：96 は、ここで「DNA 4 9 1 4 2-1 4 3 0」と命名されるクローンである。

【図 5 1】図 5 0 に示した配列番号：96 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：97）を示す。

20

【図 5 2】天然配列 PRO 5 3 5（UNQ 3 3 6）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：98）を示す。配列番号：98 は、ここで「DNA 4 9 1 4 3-1 4 2 9」と命名されるクローンである。

【図 5 3】図 5 2 に示した配列番号：98 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：99）を示す。

【図 5 4】ここで DNA 3 0 8 6 1（配列番号：100）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 5 5】ここで DNA 3 6 3 5 1（配列番号：101）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 5 6】天然配列 PRO 7 1 8（UNQ 3 8 6）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：102）を示す。配列番号：102 は、ここで「DNA 4 9 6 4 7-1 3 9 8」と命名されるクローンである。

30

【図 5 7】図 5 6 に示した配列番号：102 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：103）を示す。

【図 5 8】ここで DNA 1 5 3 8 6（配列番号：104）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 5 9】ここで DNA 1 6 6 3 0（配列番号：105）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 6 0】ここで DNA 1 6 8 2 9（配列番号：106）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

40

【図 6 1】ここで DNA 2 8 3 5 7（配列番号：107）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 6 2】ここで DNA 4 3 5 1 2（配列番号：108）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 6 3】天然配列 PRO 8 7 2（UNQ 4 3 9）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：112）を示す。配列番号：112 は、ここで「DNA 4 9 8 1 9-1 4 3 9」と命名されるクローンである。

【図 6 4】図 6 3 に示した配列番号：112 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：113）を示す。

【図 6 5】天然配列 PRO 1 0 6 3（UNQ 1 2 8）cDNA のヌクレオチド配列（配列

50

番号：114)を示す。配列番号：114は、ここで「DNA49820-1427」と命名されるクローンである。

【図66】図65に示した配列番号：114のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：115）を示す。

【図67】天然配列PRO619（UNQ355）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：116）を示す。配列番号：116は、ここで「DNA49821-1562」と命名されるクローンである。

【図68】図67に示した配列番号：116のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：117）を示す。

【図69】天然配列PRO943（UNQ480）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：118）を示す。配列番号：118は、ここで「DNA52192-1369」と命名されるクローンである。 10

【図70】図69に示した配列番号：118のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：119）を示す。

【図71】天然配列PRO1188（UNQ602）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：123）を示す。配列番号：123は、ここで「DNA52598-1518」と命名されるクローンである。

【図72】図71に示した配列番号：123のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：124）を示す。

【図73】天然配列PRO1133（UNQ571）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：128）を示す。配列番号：128は、ここで「DNA53913-1490」と命名されるクローンである。 20

【図74】図73に示した配列番号：128のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：129）を示す。

【図75】天然配列PRO784（UNQ459）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：134）を示す。配列番号：134は、ここで「DNA53978-1443」と命名されるクローンである。

【図76】図75に示した配列番号：134のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：135）を示す。

【図77】ここでDNA44661（配列番号：136）と命名されるヌクレオチド配列を示す。 30

【図78】天然配列PRO783（UNQ458）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：137）を示す。配列番号：137は、ここで「DNA53996-1442」と命名されるクローンである。

【図79】図78に示した配列番号：137のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：138）を示す。

【図80】ここでDNA45201（配列番号：139）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図81】ここでDNA14575（配列番号：140）と命名されるヌクレオチド配列を示す。 40

【図82】天然配列PRO820（UNQ503）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：145）を示す。配列番号：145は、ここで「DNA56041-1416」と命名されるクローンである。

【図83】図82に示した配列番号：145のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：146）を示す。

【図84】天然配列PRO1080（UNQ537）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：147）を示す。配列番号：147は、ここで「DNA56047-1456」と命名されるクローンである。

【図85】図84に示した配列番号：147のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：148）を示す。 50

【図 8 6】ここで DNA 3 6 5 2 7 (配列番号: 1 4 9) と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 8 7】天然配列 PRO 1 0 7 9 (UNQ 5 3 6) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 1 5 0) を示す。配列番号: 1 5 0 は、ここで「DNA 5 6 0 5 0 - 1 4 5 5」と命名されるクローンである。

【図 8 8】図 8 7 に示した配列番号: 1 5 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 1 5 1) を示す。

【図 8 9】天然配列 PRO 7 9 3 (UNQ 4 3 2) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 1 5 2) を示す。配列番号: 1 5 2 は、ここで「DNA 5 6 1 1 0 - 1 4 3 7」と命名されるクローンである。

【図 9 0】図 8 9 に示した配列番号: 1 5 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 1 5 3) を示す。

【図 9 1】ここで DNA 5 0 1 7 7 (配列番号: 1 5 4) と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 9 2】天然配列 PRO 1 0 1 6 (UNQ 4 9 9) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 1 5 5) を示す。配列番号: 1 5 5 は、ここで「DNA 5 6 1 1 3 - 1 3 7 8」と命名されるクローンである。

【図 9 3】図 9 2 に示した配列番号: 1 5 5 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 1 5 6) を示す。

【図 9 4】天然配列 PRO 1 0 1 3 (UNQ 4 9 6) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 1 5 7) を示す。配列番号: 1 5 7 は、ここで「DNA 5 6 4 1 0 - 1 4 1 4」と命名されるクローンである。

【図 9 5】図 9 4 に示した配列番号: 1 5 7 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 1 5 8) を示す。

【図 9 6】天然配列 PRO 9 3 7 (UNQ 4 7 4) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 1 5 9) を示す。配列番号: 1 5 9 は、ここで「DNA 5 6 4 3 6 - 1 4 4 8」と命名されるクローンである。

【図 9 7】図 9 6 に示した配列番号: 1 5 9 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 1 6 0) を示す。

【図 9 8】天然配列 PRO 8 4 2 (UNQ 4 7 3) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 1 6 4) を示す。配列番号: 1 6 4 は、ここで「DNA 5 6 8 5 5 - 1 4 4 7」と命名されるクローンである。

【図 9 9】図 9 8 に示した配列番号: 1 6 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 1 6 5) を示す。

【図 1 0 0】天然配列 PRO 8 3 9 (UNQ 4 7 2) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 1 6 6) を示す。配列番号: 1 6 6 は、ここで「DNA 5 6 8 5 9 - 1 4 4 5」と命名されるクローンである。

【図 1 0 1】図 1 0 0 に示した配列番号: 1 6 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 1 6 7) を示す。

【図 1 0 2】天然配列 PRO 1 1 8 0 (UNQ 5 9 4) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 1 6 8) を示す。配列番号: 1 6 8 は、ここで「DNA 5 6 8 6 0 - 1 5 1 0」と命名されるクローンである。

【図 1 0 3】図 1 0 2 に示した配列番号: 1 6 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 1 6 9) を示す。

【図 1 0 4】天然配列 PRO 1 1 3 4 (UNQ 5 7 2) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 1 7 0) を示す。配列番号: 1 7 0 は、ここで「DNA 5 6 8 6 5 - 1 4 9 1」と命名されるクローンである。

【図 1 0 5】図 1 0 4 に示した配列番号: 1 7 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 1 7 1) を示す。

【図 1 0 6】ここで DNA 5 2 3 5 2 (配列番号: 1 7 2) と命名されるヌクレオチド配

10

20

30

40

50

列を示す。

【図107】ここでDNA 55725（配列番号：173）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図108】天然配列PRO830（UNQ470）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：174）を示す。配列番号：174は、ここで「DNA 56866-1342」と命名されるクローンである。

【図109】図108に示した配列番号：174のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：175）を示す。

【図110】天然配列PRO1115（UNQ558）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：176）を示す。配列番号：176は、ここで「DNA 56868-1478」と命名されるクローンである。 10

【図111】図110に示した配列番号：176のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：177）を示す。

【図112】天然配列PRO1277（UNQ647）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：178）を示す。配列番号：178は、ここで「DNA 56869-1545」と命名されるクローンである。

【図113】図112に示した配列番号：178のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：179）を示す。

【図114】天然配列PRO1135（UNQ573）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：180）を示す。配列番号：180は、ここで「DNA 56870-1492」と命名されるクローンである。 20

【図115】図114に示した配列番号：180のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：181）を示す。

【図116】天然配列PRO1114（UNQ557）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：182）を示す。配列番号：182は、ここで「DNA 57033-1403」と命名されるクローンである。

【図117】図116に示した配列番号：182のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：183）を示す。

【図118】ここでDNA 48466（配列番号：184）と命名されるヌクレオチド配列を示す。 30

【図119】天然配列PRO828（UNQ469）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：188）を示す。配列番号：188は、ここで「DNA 57037-1444」と命名されるクローンである。

【図120】図119に示した配列番号：188のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：189）を示す。

【図121】天然配列PRO1009（UNQ493）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：193）を示す。配列番号：193は、ここで「DNA 57129-1413」と命名されるクローンである。

【図122】図121に示した配列番号：193のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：194）を示す。 40

【図123】ここでDNA 50853（配列番号：195）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図124】天然配列PRO1007（UNQ491）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：196）を示す。配列番号：196は、ここで「DNA 57690-1374」と命名されるクローンである。

【図125】図124に示した配列番号：196のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：197）を示す。

【図126】天然配列PRO1056（UNQ521）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：198）を示す。配列番号：198は、ここで「DNA 57693-1424」と命名されるクローンである。 50



【図127】図126に示した配列番号：198のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：199）を示す。

【図128】天然配列PRO826（UNQ467）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：200）を示す。配列番号：200は、ここで「DNA57694-1341」と命名されるクローンである。

【図129】図128に示した配列番号：200のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：201）を示す。

【図130】天然配列PRO819（UNQ466）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：202）を示す。配列番号：202は、ここで「DNA57695-1340」と命名されるクローンである。

【図131】図130に示した配列番号：202のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：203）を示す。

【図132】天然配列PRO1006（UNQ490）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：204）を示す。配列番号：204は、ここで「DNA57699-1412」と命名されるクローンである。

【図133】図132に示した配列番号：204のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：205）を示す。

【図134】天然配列PRO1112（UNQ555）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：206）を示す。配列番号：206は、ここで「DNA57702-1476」と命名されるクローンである。

【図135】図134に示した配列番号：206のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：207）を示す。

【図136】天然配列PRO1074（UNQ531）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：208）を示す。配列番号：208は、ここで「DNA57704-1452」と命名されるクローンである。

【図137】図136に示した配列番号：208のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：209）を示す。

【図138】天然配列PRO1005（UNQ489）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：210）を示す。配列番号：210は、ここで「DNA57708-1005」と命名されるクローンである。

【図139】図138に示した配列番号：210のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：211）を示す。

【図140】天然配列PRO1073（UNQ530）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：212）を示す。配列番号：212は、ここで「DNA57710-1451」と命名されるクローンである。

【図141】図140に示した配列番号：212のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：213）を示す。

【図142】ここでDNA55938（配列番号：214）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図143】天然配列PRO1152（UNQ582）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：215）を示す。配列番号：215は、ここで「DNA57711-1501」と命名されるクローンである。

【図144】図143に示した配列番号：215のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：216）を示す。

【図145】ここでDNA55807（配列番号：217）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図146】天然配列PRO1136（UNQ574）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：218）を示す。配列番号：218は、ここで「DNA57827-1493」と命名されるクローンである。

【図147】図146に示した配列番号：218のコード化配列から誘導されたアミノ酸

10

20

30

40

50

配列（配列番号：219）を示す。

【図148】天然配列PRO813（UNQ465）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：220）を示す。配列番号：220は、ここで「DNA57834-1339」と命名されるクローンである。

【図149】図148に示した配列番号：220のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：221）を示す。

【図150】天然配列PRO809（UNQ464）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：222）を示す。配列番号：222は、ここで「DNA57836-1338」と命名されるクローンである。

【図151】図150に示した配列番号：222のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：223）を示す。 10

【図152】天然配列PRO791（UNQ463）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：224）を示す。配列番号：224は、ここで「DNA57838-1337」と命名されるクローンである。

【図153】図152に示した配列番号：224のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：225）を示す。

【図154】天然配列PRO1004（UNQ488）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：226）を示す。配列番号：226は、ここで「DNA57844-1410」と命名されるクローンである。

【図155】図154に示した配列番号：226のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：227）を示す。 20

【図156】天然配列PRO1111（UNQ554）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：228）を示す。配列番号：228は、ここで「DNA58721-1475」と命名されるクローンである。

【図157】図156に示した配列番号：228のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：229）を示す。

【図158】天然配列PRO1344（UNQ699）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：230）を示す。配列番号：230は、ここで「DNA58723-1588」と命名されるクローンである。

【図159】図158に示した配列番号：230のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：231）を示す。 30

【図160】天然配列PRO1109（UNQ552）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：235）を示す。配列番号：235は、ここで「DNA58737-1473」と命名されるクローンである。

【図161】図160に示した配列番号：235のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：236）を示す。

【図162】天然配列PRO1383（UNQ719）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：240）を示す。配列番号：240は、ここで「DNA58743-1609」と命名されるクローンである。

【図163】図162に示した配列番号：240のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：241）を示す。 40

【図164】天然配列PRO1003（UNQ487）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：245）を示す。配列番号：245は、ここで「DNA58846-1409」と命名されるクローンである。

【図165】図164に示した配列番号：245のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：246）を示す。

【図166】天然配列PRO1108（UNQ551）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：247）を示す。配列番号：247は、ここで「DNA58848-1472」と命名されるクローンである。

【図167】図166に示した配列番号：247のコード化配列から誘導されたアミノ酸 50

配列（配列番号：248）を示す。

【図168】天然配列PRO1137（UNQ575）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：249）を示す。配列番号：249は、ここで「DNA58849-1494」と命名されるクローンである。

【図169】図168に示した配列番号：249のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：250）を示す。

【図170】天然配列PRO1138（UNQ576）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：252）を示す。配列番号：252は、ここで「DNA58850-1495」と命名されるクローンである。

【図171】図170に示した配列番号：252のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：253）を示す。 10

【図172】ここでDNA49140（配列番号：254）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図173】天然配列PRO1054（UNQ519）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：255）を示す。配列番号：255は、ここで「DNA58853-1423」と命名されるクローンである。

【図174】図173に示した配列番号：255のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：256）を示す。

【図175】天然配列PRO994（UNQ518）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：257）を示す。配列番号：257は、ここで「DNA58855-1422」と命名されるクローンである。 20

【図176】図175に示した配列番号：257のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：258）を示す。

【図177】天然配列PRO812（UNQ517）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：259）を示す。配列番号：259は、ここで「DNA59205-1421」と命名されるクローンである。

【図178】図177に示した配列番号：259のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：260）を示す。

【図179】天然配列PRO1069（UNQ526）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：261）を示す。配列番号：261は、ここで「DNA59211-1450」と命名されるクローンである。 30

【図180】図179に示した配列番号：261のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：262）を示す。

【図181】天然配列PRO1129（UNQ568）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：263）を示す。配列番号：263は、ここで「DNA59213-1487」と命名されるクローンである。

【図182】図181に示した配列番号：263のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：264）を示す。

【図183】天然配列PRO1068（UNQ525）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：265）を示す。配列番号：265は、ここで「DNA59214-1449」と命名されるクローンである。 40

【図184】図183に示した配列番号：265のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：266）を示す。

【図185】天然配列PRO1066（UNQ524）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：267）を示す。配列番号：267は、ここで「DNA59215-1425」と命名されるクローンである。

【図186】図185に示した配列番号：267のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：268）を示す。

【図187】天然配列PRO1184（UNQ598）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：269）を示す。配列番号：269は、ここで「DNA59220-1514」 50

と命名されるクローンである。

【図188】図187に示した配列番号：269のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：270）を示す。

【図189】天然配列PRO1360（UNQ709）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：271）を示す。配列番号：271は、ここで「DNA59488-1603」と命名されるクローンである。

【図190】図189に示した配列番号：271のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：272）を示す。

【図191】天然配列PRO1029（UNQ514）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：273）を示す。配列番号：273は、ここで「DNA59493-1420」と命名されるクローンである。 10

【図192】図191に示した配列番号：273のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：274）を示す。

【図193】天然配列PRO1139（UNQ577）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：275）を示す。配列番号：275は、ここで「DNA59497-1496」と命名されるクローンである。

【図194】図193に示した配列番号：275のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：276）を示す。

【図195】天然配列PRO1309（UNQ675）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：277）を示す。配列番号：277は、ここで「DNA59588-1571」と命名されるクローンである。 20

【図196】図195に示した配列番号：277のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：278）を示す。

【図197】天然配列PRO1028（UNQ513）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：280）を示す。配列番号：280は、ここで「DNA59603-1419」と命名されるクローンである。

【図198】図197に示した配列番号：280のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：281）を示す。

【図199】天然配列PRO1027（UNQ512）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：282）を示す。配列番号：282は、ここで「DNA59605-1418」と命名されるクローンである。 30

【図200】図199に示した配列番号：282のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：283）を示す。

【図201】天然配列PRO1107（UNQ550）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：284）を示す。配列番号：284は、ここで「DNA59606-1471」と命名されるクローンである。

【図202】図201に示した配列番号：284のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：285）を示す。

【図203】天然配列PRO1140（UNQ578）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：286）を示す。配列番号：286は、ここで「DNA59607-1497」と命名されるクローンである。 40

【図204】図203に示した配列番号：286のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：287）を示す。

【図205】天然配列PRO1106（UNQ549）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：288）を示す。配列番号：288は、ここで「DNA59609-1470」と命名されるクローンである。

【図206】図205に示した配列番号：288のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：289）を示す。

【図207】天然配列PRO1291（UNQ659）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：290）を示す。配列番号：290は、ここで「DNA59610-1556」と命名されるクローンである。 50

と命名されるクローンである。

【図208】図207に示した配列番号：290のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：291）を示す。

【図209】天然配列PRO1105（UNQ548）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：292）を示す。配列番号：292は、ここで「DNA59612-1466」と命名されるクローンである。

【図210】図209に示した配列番号：292のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：293）を示す。

【図211】天然配列PRO511（UNQ511）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：294）を示す。配列番号：294は、ここで「DNA59613-1417」と命名されるクローンである。 10

【図212】図211に示した配列番号：294のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：295）を示す。

【図213】天然配列PRO1104（UNQ547）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：296）を示す。配列番号：296は、ここで「DNA59616-1465」と命名されるクローンである。

【図214】図213に示した配列番号：296のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：296）を示す。

【図215】天然配列PRO1100（UNQ546）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：298）を示す。配列番号：298は、ここで「DNA59619-1464」と命名されるクローンである。 20

【図216】図215に示した配列番号：298のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：299）を示す。

【図217】天然配列PRO836（UNQ545）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：300）を示す。配列番号：300は、ここで「DNA59620-1463」と命名されるクローンである。

【図218】図217に示した配列番号：300のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：301）を示す。

【図219】天然配列PRO1141（UNQ579）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：302）を示す。配列番号：302は、ここで「DNA59625-1498」と命名されるクローンである。 30

【図220】図219に示した配列番号：302のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：303）を示す。

【図221】ここでDNA33128（配列番号：304）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図222】ここでDNA34256（配列番号：305）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図223】ここでDNA47941（配列番号：306）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図224】ここでDNA54389（配列番号：307）と命名されるヌクレオチド配列を示す。 40

【図225】天然配列PRO1132（UNQ570）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：308）を示す。配列番号：308は、ここで「DNA59767-1489」と命名されるクローンである。

【図226】図225に示した配列番号：308のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：309）を示す。

【図227】天然配列PRO1346cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：313）を示す。配列番号：313は、ここで「DNA59776-1600」と命名されるクローンである。

【図228】図227に示した配列番号：313のコード化配列から誘導されたアミノ酸 50

配列（配列番号：314）を示す。

【図229】天然配列PRO1131（UNQ569）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：318）を示す。配列番号：318は、ここで「DNA59777-1480」と命名されるクローンである。

【図230】図229に示した配列番号：318のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：319）を示す。

【図231】ここでDNA43546（配列番号：320）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図232】天然配列PRO1281（UNQ651）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：325）を示す。配列番号：325は、ここで「DNA59820-1549」と命名されるクローンである。 10

【図233】図232に示した配列番号：325のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：326）を示す。

【図234】天然配列PRO1064（UNQ111）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：333）を示す。配列番号：333は、ここで「DNA59827-1426」と命名されるクローンである。

【図235】図234に示した配列番号：333のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：334）を示す。

【図236】ここでDNA45288（配列番号：335）と命名されるヌクレオチド配列を示す。 20

【図237】天然配列PRO1379（UNQ716）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：339）を示す。配列番号：339は、ここで「DNA59828-1608」と命名されるクローンである。

【図238】図237に示した配列番号：339のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：340）を示す。

【図239】天然配列PRO844（UNQ544）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：344）を示す。配列番号：344は、ここで「DNA59838-1462」と命名されるクローンである。

【図240】図239に示した配列番号：344のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：345）を示す。 30

【図241】天然配列PRO848（UNQ543）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：346）を示す。配列番号：346は、ここで「DNA59839-1461」と命名されるクローンである。

【図242】図241に示した配列番号：346のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：347）を示す。

【図243】天然配列PRO1097（UNQ542）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：348）を示す。配列番号：348は、ここで「DNA59841-1460」と命名されるクローンである。

【図244】図243に示した配列番号：348のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：349）を示す。 40

【図245】天然配列PRO1153（UNQ583）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：350）を示す。配列番号：350は、ここで「DNA59842-1502」と命名されるクローンである。

【図246】図245に示した配列番号：350のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：351）を示す。

【図247】天然配列PRO1154（UNQ584）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：352）を示す。配列番号：352は、ここで「DNA59846-1503」と命名されるクローンである。

【図248】図247に示した配列番号：352のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：353）を示す。 50

【図 2 4 9】天然配列 PRO 1 1 8 1 (UNQ 5 9 5) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 5 4) を示す。配列番号: 3 5 4 は、ここで「DNA 5 9 8 4 7 - 1 5 1 1」と命名されるクローンである。

【図 2 5 0】図 2 4 9 に示した配列番号: 3 5 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 5 5) を示す。

【図 2 5 1】天然配列 PRO 1 1 8 2 (UNQ 5 9 6) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 5 6) を示す。配列番号: 3 5 6 は、ここで「DNA 5 9 8 4 8 - 1 5 1 2」と命名されるクローンである。

【図 2 5 2】図 2 5 1 に示した配列番号: 3 5 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 5 7) を示す。

10

【図 2 5 3】天然配列 PRO 1 1 5 5 (UNQ 5 8 5) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 5 8) を示す。配列番号: 3 5 8 は、ここで「DNA 5 9 8 4 9 - 1 5 0 4」と命名されるクローンである。

【図 2 5 4】図 2 5 3 に示した配列番号: 3 5 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 5 9) を示す。

【図 2 5 5】天然配列 PRO 1 1 5 6 (UNQ 5 8 6) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 6 0) を示す。配列番号: 3 6 0 は、ここで「DNA 5 9 8 5 3 - 1 5 0 5」と命名されるクローンである。

【図 2 5 6】図 2 5 5 に示した配列番号: 3 6 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 6 1) を示す。

20

【図 2 5 7】天然配列 PRO 1 0 9 8 (UNQ 5 4 1) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 6 2) を示す。配列番号: 3 6 2 は、ここで「DNA 5 9 8 5 4 - 1 4 5 9」と命名されるクローンである。

【図 2 5 8】図 2 5 7 に示した配列番号: 3 6 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 6 3) を示す。

【図 2 5 9】天然配列 PRO 1 1 2 7 (UNQ 5 6 5) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 6 4) を示す。配列番号: 3 6 4 は、ここで「DNA 6 0 2 8 3 - 1 4 8 4」と命名されるクローンである。

【図 2 6 0】図 2 5 9 に示した配列番号: 3 6 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 6 5) を示す。

30

【図 2 6 1】天然配列 PRO 1 1 2 6 (UNQ 5 6 4) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 6 6) を示す。配列番号: 3 6 6 は、ここで「DNA 6 0 6 1 5 - 1 4 8 3」と命名されるクローンである。

【図 2 6 2】図 2 6 1 に示した配列番号: 3 6 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 6 7) を示す。

【図 2 6 3】天然配列 PRO 1 1 2 5 (UNQ 5 6 3) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 6 8) を示す。配列番号: 3 6 8 は、ここで「DNA 6 0 6 1 9 - 1 4 8 2」と命名されるクローンである。

【図 2 6 4】図 2 6 3 に示した配列番号: 3 6 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 6 9) を示す。

40

【図 2 6 5】天然配列 PRO 1 1 8 6 (UNQ 6 0 0) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 7 0) を示す。配列番号: 3 7 0 は、ここで「DNA 6 0 6 2 1 - 1 5 1 6」と命名されるクローンである。

【図 2 6 6】図 2 6 5 に示した配列番号: 3 7 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 7 1) を示す。

【図 2 6 7】天然配列 PRO 1 1 9 8 (UNQ 6 1 1) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 7 2) を示す。配列番号: 3 7 2 は、ここで「DNA 6 0 6 2 2 - 1 5 2 5」と命名されるクローンである。

【図 2 6 8】図 2 6 7 に示した配列番号: 3 7 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 7 3) を示す。

50

【図 2 6 9】天然配列 PRO 1 1 5 8 (UNQ 5 8 8) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 7 4) を示す。配列番号: 3 7 4 は、ここで「DNA 6 0 6 2 5 - 1 5 0 7」と命名されるクローンである。

【図 2 7 0】図 2 6 9 に示した配列番号: 3 7 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 7 5) を示す。

【図 2 7 1】天然配列 PRO 1 1 5 9 (UNQ 5 8 9) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 7 6) を示す。配列番号: 3 7 6 は、ここで「DNA 6 0 6 2 7 - 1 5 0 8」と命名されるクローンである。

【図 2 7 2】図 2 7 1 に示した配列番号: 3 7 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 7 7) を示す。

【図 2 7 3】天然配列 PRO 1 1 2 4 (UNQ 5 6 2) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 7 8) を示す。配列番号: 3 7 8 は、ここで「DNA 6 0 6 2 9 - 1 4 8 1」と命名されるクローンである。

【図 2 7 4】図 2 7 3 に示した配列番号: 3 7 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 7 9) を示す。

【図 2 7 5】天然配列 PRO 1 2 8 7 (UNQ 6 5 6) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 8 0) を示す。配列番号: 3 8 0 は、ここで「DNA 6 1 7 5 5 - 1 5 5 4」と命名されるクローンである。

【図 2 7 6】図 2 7 5 に示した配列番号: 3 8 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 8 1) を示す。

【図 2 7 7】天然配列 PRO 1 3 1 2 (UNQ 6 7 8) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 8 6) を示す。配列番号: 3 8 6 は、ここで「DNA 6 1 8 7 3 - 1 5 7 4」と命名されるクローンである。

【図 2 7 8】図 2 7 7 に示した配列番号: 3 8 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 8 7) を示す。

【図 2 7 9】天然配列 PRO 1 1 9 2 (UNQ 6 0 6) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 8 8) を示す。配列番号: 3 8 8 は、ここで「DNA 6 2 8 1 4 - 1 5 2 1」と命名されるクローンである。

【図 2 8 0】図 2 7 9 に示した配列番号: 3 8 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 8 9) を示す。

【図 2 8 1】天然配列 PRO 1 1 6 0 (UNQ 5 9 0) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 9 3) を示す。配列番号: 3 9 3 は、ここで「DNA 6 2 8 7 2 - 1 5 0 9」と命名されるクローンである。

【図 2 8 2】図 2 8 1 に示した配列番号: 3 9 3 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 9 4) を示す。

【図 2 8 3】天然配列 PRO 1 1 8 7 (UNQ 6 0 1) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 9 8) を示す。配列番号: 3 9 8 は、ここで「DNA 6 2 8 7 6 - 1 5 1 7」と命名されるクローンである。

【図 2 8 4】図 2 8 3 に示した配列番号: 3 9 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 9 9) を示す。

【図 2 8 5】天然配列 PRO 1 1 8 5 (UNQ 5 9 9) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 0 0) を示す。配列番号: 4 0 0 は、ここで「DNA 6 2 8 8 1 - 1 5 1 5」と命名されるクローンである。

【図 2 8 6】図 2 8 5 に示した配列番号: 4 0 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 0 1) を示す。

【図 2 8 7】天然配列 PRO 1 3 4 5 (UNQ 7 0 0) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 0 2) を示す。配列番号: 4 0 2 は、ここで「DNA 6 4 8 5 2 - 1 5 8 9」と命名されるクローンである。

【図 2 8 8】図 2 8 7 に示した配列番号: 4 0 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 0 3) を示す。

10

20

30

40

50



【図 2 8 9】天然配列 PRO 1 2 4 5 (UNQ 6 2 9) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 0 7) を示す。配列番号: 4 0 7 は、ここで「DNA 6 4 8 8 4 - 1 5 2 7」と命名されるクローンである。

【図 2 9 0】図 2 8 9 に示した配列番号: 4 0 7 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 0 8) を示す。

【図 2 9 1】天然配列 PRO 1 3 5 8 (UNQ 7 0 7) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 0 9) を示す。配列番号: 4 0 9 は、ここで「DNA 6 4 8 9 0 - 1 6 1 2」と命名されるクローンである。

【図 2 9 2】図 2 9 1 に示した配列番号: 4 0 9 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 1 0) を示す。

10

【図 2 9 3】天然配列 PRO 1 1 9 5 (UNQ 6 0 8) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 1 1) を示す。配列番号: 4 1 1 は、ここで「DNA 6 5 4 1 2 - 1 5 2 3」と命名されるクローンである。

【図 2 9 4】図 2 9 3 に示した配列番号: 4 1 1 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 1 2) を示す。

【図 2 9 5】天然配列 PRO 1 2 7 0 (UNQ 6 4 0) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 1 3) を示す。配列番号: 4 1 3 は、ここで「DNA 6 6 3 0 8 - 1 5 3 7」と命名されるクローンである。

【図 2 9 6】図 2 9 5 に示した配列番号: 4 1 3 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 1 4) を示す。

20

【図 2 9 7】天然配列 PRO 1 2 7 1 (UNQ 6 4 1) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 1 5) を示す。配列番号: 4 1 5 は、ここで「DNA 6 6 3 0 9 - 1 5 3 8」と命名されるクローンである。

【図 2 9 8】図 2 9 7 に示した配列番号: 4 1 5 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 1 6) を示す。

【図 2 9 9】天然配列 PRO 1 3 7 5 (UNQ 7 1 2) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 1 7) を示す。配列番号: 4 1 7 は、ここで「DNA 6 7 0 0 4 - 1 6 1 4」と命名されるクローンである。

【図 3 0 0】図 2 9 9 に示した配列番号: 4 1 7 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 1 8) を示す。

30

【図 3 0 1】天然配列 PRO 1 3 8 5 (UNQ 7 2 0) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 1 9) を示す。配列番号: 4 1 9 は、ここで「DNA 6 8 8 6 9 - 1 6 1 0」と命名されるクローンである。

【図 3 0 2】図 3 0 1 に示した配列番号: 4 1 9 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 2 0) を示す。

【図 3 0 3】天然配列 PRO 1 3 8 7 (UNQ 7 2 2) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 2 1) を示す。配列番号: 4 2 1 は、ここで「DNA 6 8 8 7 2 - 1 6 2 0」と命名されるクローンである。

【図 3 0 4】図 3 0 3 に示した配列番号: 4 2 1 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 2 2) を示す。

40

【図 3 0 5】天然配列 PRO 1 3 8 4 (UNQ 7 2 1) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 2 3) を示す。配列番号: 4 2 3 は、ここで「DNA 7 1 1 5 9 - 1 6 1 7」と命名されるクローンである。

【図 3 0 6】図 3 0 5 に示した配列番号: 4 2 3 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 2 4) を示す。

【図 3 0 7】天然配列 PRO 1 8 3 cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 9 4) を示す。配列番号: 4 9 4 は、ここで「DNA 2 8 4 9 8」と命名されるクローンである。

【図 3 0 8】図 3 0 7 に示した配列番号: 4 9 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 9 5) を示す。

【図 3 0 9】天然配列 PRO 1 8 4 cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 9 6) を

50

示す。配列番号：496は、ここで「DNA28500」と命名されるクローンである。

【図310】図309に示した配列番号：496のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：497）を示す。

【図311】天然配列PRO185cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：498）を示す。配列番号：498は、ここで「DNA28503」と命名されるクローンである。

【図312】図311に示した配列番号：498のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：499）を示す。

【図313】天然配列PRO331cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：500）を示す。配列番号：500は、ここで「DNA40981-1234」と命名されるクローンである。

【図314】図313に示した配列番号：500のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：501）を示す。

【図315】天然配列PRO363cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：502）を示す。配列番号：502は、ここで「DNA45419-1252」と命名されるクローンである。

【図316】図315に示した配列番号：502のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：503）を示す。

【図317】天然配列PRO5723cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：504）を示す。配列番号：504は、ここで「DNA82361」と命名されるクローンである。

【図318】図317に示した配列番号：504のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：505）を示す。

【図319】天然配列PRO3301cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：506）を示す。配列番号：506は、ここで「DNA88002」と命名されるクローンである。

【図320】図319に示した配列番号：506のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：507）を示す。

【図321】天然配列PRO9940cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：508）を示す。配列番号：508は、ここで「DNA92282」と命名されるクローンである。

【図322】図321に示した配列番号：508のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：509）を示す。

【図323】天然配列PRO9828cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：510）を示す。配列番号：510は、ここで「DNA142238-2768」と命名されるクローンである。

【図324】図323に示した配列番号：510のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：511）を示す。

【図325】天然配列PRO7170cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：512）を示す。配列番号：512は、ここで「DNA108722-2743」と命名されるクローンである。

【図326】図325に示した配列番号：512のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：513）を示す。

【図327】天然配列PRO361cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：514）を示す。配列番号：514は、ここで「DNA45410-1250」と命名されるクローンである。

【図328】図327に示した配列番号：514のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：515）を示す。

【図329】天然配列PRO846cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：516）を示す。配列番号：516は、ここで「DNA44196-1353」と命名されるクローンである。

10

20

30

40

50

【図 3 3 0】図 3 2 9 に示した配列番号：5 1 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：5 1 7）を示す。

【図 1】

```
CGGACGCGTGGGTGCGAGCGCAAGGTGACGGGGACCGAGCATTCAGATCTGCTCGGTAGA
CCTGGTGACACACACATGTTTGGCTGCAAGGCTGGTGTGCTCCGGACACTACCTTCTAGG
GTTTCCACCCAGCTTTCACCAAGGCTCCCTCTGTTGAAGAATCCATCAGCAAGAATCA
ATGGCTGTTAAACCTAGCAGGGAATATGCCACCAAAACAAGATGGGATCCGGCGTGGGA
GAACGGCCAAAGAACTCAAAGAGGACAGCATTTGGAACCATCGATGGAAAAATATTTAAATT
GATCAGATGGGAAGATGGTTTGTCTGGAGGGCTGCTGTTGGCTTTGGAGCATTTGTGCTA
CTATGGCTTGGGACTGTCTAATGAGATTGGAGCTATTGAAAAGGCTGTAATTTGGCCTCAGT
ATGTCAAGGATAGAAATTCATCCACCTATATGTAATAGCAGGAGTATTTGGTTTAAACAGCT
TTGCTGCCATAGCAATCAGCAGAACGCTGTCTCATGAACCTCATGATGAGAGGCTCTTG
GGTGACAATTGGTGTGACCTTTGACGCCATGGTTGGAGCTGGAATGCTGGTACGATCAATAC
CATATGACCAGAGCCAGGCCCAAAGCATCTTGCTTGGTTGCTACATTTCTGGTGTGATGGGT
GCAGTGGTGGCTCTCTGACAAATATTAGGGGGTCTCTTCTCATCAGAGCTGCATGGTACAC
AGCTGGCATTGGGGAGGCTCTCCACTGTGGCCATGTGTGCCCCAGTGAAGAAGTTCTGA
ACATGGGTGACCCCTGGGAGTGGGCTGGGTCTCGTCTTTGTGTCTCATTTGGGATCTATG
TTTCTTCCACCTACCACCGTGGTGGTGCCACTCTTTACTCAGTGGCAATGTACGGTGGATT
AGTTCTTTTCAGCATGTTCTCTGTATGATACCCAGAAAGTAATCAAGCGTGAGAGATAT
CACCAATGTATGGAGTTCAAAAATATGATCCCATTAACCTCATGTCTGAGTATCTACATGGAT
ACATTAATATATTTATGCGAGTTGCAACTATGTCTGGCACTGGAGGCAACAGAAAGAAATG
AAGTGACTCAGCTTCTGGCTTCTGTCTACATCAAAATATCTTTTAAATGGGCGCAHATGC
ATTAATAGTTTGTACAAGCAGCTTCTCTGTGAAGTTTGAAGAATAAGAAACATGTCATGATA
TTTAAATGTTCCGGTAATGTGATGCCCTCAGGCTCGCTCTTTTTCGGGAATAAATGCAGT
AATCCCTCCCAAATAAGACACACATTTCAATTTCTCATCTTTTGGAGTGAATTTAAATGCT
TTGGTGAATGTGAANAATAAAGTTTGTCTCATGAGAATGTAGTCTTTTCTACTTTAAAA
TTTAGTAGGTTTCACTAGTAACATAAAATTTAGCAAACTCTGTGTTGCATATTTTGTGGAGT
CGAGAATATGTAAATTAATGTCATAAGTGAATTTGGAGCTTTGGTAAGGGACACAGAGAGAG
GAGTCAACTCGCAGCTCTTTGGTTTTTTAAATACTTAGAACTTAGCACTTGTGTTATTGATTA
GTGAGGAGCGAGTAAGAAACATCTGGGTATTTGGAACAACTGGTCACTTGTATCATTTATTG
GCTGAACCTTAACAAACTGTTTCATCTGGAACAGGCACAGGTGATGATCTCTCTGCTGTTG
CTTCTCAGTGCTCTCTTCCAATATAGATGTGGTCATGTTTGAATGTGACAGAAATGTAATC
ATACAGAGAATCTTGTATGGAATTTATATATGTGTGTTTACTTTTGAATGTTACAAAAGGAA
ATAACTTTAAACTATTTCTCAAGAGAAAATATTCAAGCATGAATATGTTGCTTTTCCAG
AATACAAACAGTATACTCATG
```

【図 2】

```
MLAARLVCLRLPSRVFHPAFTKASPVVKNSITKNQWLLTPSREYATKTRIGIRRGRTQDEL
KEAALEPSMEKIFKIDQMGRWFVAGGAAGLGCALCYGLGSLNEIGAIEKAVIPQYVVDRI
HSTYMYLAGSIGLTALSAIAISRTPVLNFMFMRGWSVTIGVTFAMVAGMLVRSIPYDQSP
GPKHLAWLLHSGVMGAVVAPLTILGPELLRAAWYTAGTVGGLSTVAMCAPSEKFLNMGAPL
GVGLGLVFVSSLSGSLFPPTVAGATLYSVAMYGGLVLFMFLLYDTQKVIKRAEVSPhYGV
QKYVDPIINSMLSIYMDTLNFMRVATMLATGGNRKK
```

【図 3】

```
GAAGGCTGCCTCGCTGGTCCGAATTCCGGTGGCGCCAGCTCCGCCCTCTCCGCCCTTCTGCAT
CGCGGCTTCGGCGGCTTCCACCTAGACACCTAACAGTCGCGGAGCCGGCCGCTCGTGAGGG
GGTCGGCAGCGGGAGTCGGGCGGCTCTTGTCATCTTGGCTACCTTGCGGCTCGAAGMTTCGG
ACATCGGAGATCGTTCAAGAGATCTCCCGGGATCAGCGCTATTGCTTGGCGGCTTGGG
CGCGGCCCTTGGTCGGCAACTCGGCTCATCAGCCGGGCTACCTTTCCTCTGGCCCGGA
AGCCTTCCTTTATCGCTTTCAGATTGGAGGCCAATCACTGCCACCTTTTATTTCCCTGTGG
GTCCAGGAAGCTGGATTCTTTATTGGTCAATTATATTCTTATATCAGTATTTCTACCGGA
CTTGAACAGGAGAGCTTTGATGGAGGCCACAGACTATTATTCATGCTCTCTTTAAGTG
GATTGGCTACTGATTACTGGCTTAGCAATGGATACGAGTTGGCTGCTGATCATTTCTGATCA
TGTCACTATTATGCTCGGCCAGCTGAACAGAGACATGATTGTATCATTTTGGTTTGA
ACAGATTAAAGGCCCTGCTATTACCTGGGTTATCCTTGGATTCAACTATATCATCGGAGG
CTCGGTAACTAATGAGCTTATGGAAATCGGTTGGACATCTTTATTTTTCTAATGCTTCA
GATACCAATGGACTTTGGAGGAGAGAAATTTCTATCCACACCTCAGTTTTTGTACCGCTGG
CTGCCAGTAGGAGAGGAGGAGTATCAGGATTGGTGTGCCCCCTGCTAGCATGAGCGGAGC
TGCTGATCAGAAATGGCGAGGCGGAGACACAACCTGGGGCCAGGGCTTTCGACTTGGAGACC
AGGAAGGGGGGGGCTCGGGGAGCGCTCTCTCAAGCCACATTTCTCCCTCAGCTCGGGTG
CATTTAAACACTGCGTCTGGCTAACACTGTTGGACCTGACCCACACTGAATGAATGCTTTC
AGTACGAGACAAAGTTTCTTAAATCCCGAAGAAAAATATAAGTGTCCACAAGTTTTCAGAT
TCTCATTCAGTTCCTTACTGCTGTAAGAACAATAACCAACTGTGCAAAATGGCAAACTGAC
TACATTTTTTGTGCTCTCTCTTCTCCCTTTCCGTGTGAATAATGGGTTTAGGGGCTCT
AATCTGCTGGCATTGAGCTGGGCTGGGTCCACAAACCTTCCCAAAAGGACCTTATCTCTT
TCTTGACACATGCTCTCTCCCACTTTTCCCAACCCCAACATTTCACACTAGAAAAAGTTG
CCCATAAAAATTGCTCTGCGCTTGACAGGTTCTGTATTATTATGACTTTTGCAGGGCTGGTC
ACAAACATCATATTACCTTATTTTCCCTTTTGGTGGCAGAACTGTACCAATAGGGGCGAG
AAGCAGGCCACGGATGAAGGTTTCTCAGCTTTTGAATTTGCTTCGACTGACATCCGTGTGT
AACCGTTTGCCACTCTTCAGATATTTTATATAAAAAAGTACCACTGAGTTCATGAGGGCCA
CAGATTGGTTATTAAATGAGATACGAGGGTTGGTGTGGGGTGTGTTTTTCCGTGAGCTAAGTGA
TCAAGACTGTAGTGGAGTGCAGCTAACATGGGTAGGTTTAAACATGAGGGGAGTGCAGCC
TTTGGCTTTCATATGTAGCCCTACTGGCTTTGTGTAGCTGGAGTAGTTGGGTTGTGTTGT
TAGAGGATCCAGATCATGTTGGCTACAGGAGAGCTCTCTCTTTGAGAGGTCCTCGGCATTG
ATTCCCAATTTCAATCTCATTTCTGATATGTGTTTATAGTAAAGGAGGAGAGCCCTCATA
CGCTATTAAATGTCACTTTTTCCTATCTCCCGTTTCTGGCTATGTTTCAATTAATGTG
GAGGAAGGCCAGCTCCTCTCTGACAGTAGATCATTTTAAAGCTAATGTAAAGCAGACTTA
AGGGAATAACATGATTTAAGGTTGAATGGCTTTAGAATCATTTGGGTTTGAAGGCTGTGTTA
TTTTGAGTCATGAATGTACAAGCTCTGTGAATCAGACAGCTTAAATACCCACACCTTTTTT
TCTAGTGGGCTTTTCCATCAGAGGTGGCTATAACCAATAAGTTTGTGAAGGCCA
TGGCTTTTCAACACAGTATTTTATTTATGACCTTATCTGAAACAGACTGTTAGGAGCAGT
ATTGAGTGGCTGTCACTTTGAGGCCAACTAAAAGGCTTCAAACTGTTTGTATGCTTCTT
TTCAGGAACATTTGTCTTAAACAGTATGACTATTTCTTCCCCCACTCTTAAACAGTCTGAT
GTCTCTTATCTTAGGAATGAGAGTGGCAACACTCTCATTTTGAATAGAGTTTGTGTG
TACTTCTCCATATTTAAATTTATATGATAAAATAGGTGGGAGAGTCTGAACCTTAACTGTCA
TGTTTGTGTTTATCTGTGGCCACAATAAAGTTTACTTGTAAAATTTTAGAGGCCATTACT
CCAATTTATGTCACGTACACTCAITGTACAGGCGTGGAGACTCATTGTATGTATAAGAATA
TTTTCAGAGTGAATGACCCGAGTCTGTGGTGTACCTCTTACAGTCAAGCTGCTGGAGT
CAGTCATTTTTTCTTAAAGTTTACAAGTATTTAGAATTTTCAGTTTCAAGGCCAAATGTTC
ATGTTTCTGGAATAATTTTACCAAAACAAGCTATTGGAGTTTGGACTTGACAAGGCCAAAACA
TGACAGTGAATCTCTTACAAATGGAAAAAAATCCCTTATTTGTTATTAAGAGTCTCTCC
TTTTTGTAAACTAATCCCTTTTATTGGTAAAAATTTGTAATTAAGATTTGCAACTTG
```



## 【図 9】

MEKQCCSHPVICSLSTMYTFLLGAIPIALSSSRILLVKYSANEENKYDLPPTTVNVCSELVK  
LVFCVLVSFCVIKKDHQSRNLKYASWKEFSDFMKWSIPAFLYFLDNLIVFYVLSYLQPAMAV  
IFS NFSIITALLFRIVLKRRLNWIQWASLLTLFLSIVALTAGTKTLQHNLAGRGFHHDAFF  
SPSNSCLLFRSECPRKDNCTAKEWTFPEAKWNTTARVFSHIRLGMGHVLIIVQCFISSMANI  
YNEKILKEGNQLTESIFIQNSKLYFFGILFNLGLTGLQRSNRDQIKNCGFFYGHSAFSAFVALI  
FVTAFAQGLSVAFILKFLDNMFHVLMAQVTTVIIITTVSVLVFDFRPSLEFFLEAPSVLLSIFI  
YNASKQVPEYAPRQERIRDLSGNLWERSSGDGEELERLTKPKSDESEDDTF

膜貫通ドメイン：

アミノ酸 16-36 (タイプII)，50-74，147-168，229-250，271-293，298-318，  
328-368

N-グリコシル化部位。

アミノ酸 128-132，204-208，218-222，374-378

グリコサミノグリカン付着部位。

アミノ酸 402-406

N-ミリスチル化部位。

アミノ酸 257-263，275-281，280-286，284-290，317-323

## 【図 10】

CTGCGCTGGCGAATGGGTGTGGGTCCGCTTTTTCCCAATCCGGACGTAATCGTGGTTTTTG  
TTCGCAATAGGCGGCTTAGAGGAGGGGGCTTTTCGCGCTATACCTACTGTAGCTTCTCCAC  
GTATGGACCCATAAAGGCTACTGCTGCTACTACGGGGCTAGACAGTTACTGTCTCAGCTCTAG  
GATGTGCGTCTTCCACTAGAAGCTCTTCTGAGGGGAGGTAATTAAAAACAGTGGAAATGGAA  
AAACAGTGTGTAGTCATCTCTGTAATATGCTCCTTGTCAACAATGTATACATCTCCTGCTAGG  
TGCCATATTCAATGCTTTAAGCTCAAGTCGCATCTTACTAGTGAAGTATTCTGCCAATGAAG  
AAAACAAGATGATTATCTTCCAACACTGTGAATGTGTGCTCAGAACTGGTGAAGCTAGTT  
TTCGTGTGCTTGTGTGCTATTCTGTGTATATAAGAAAGATCATCAAAGTAGAAATTTGAAATA  
TGCTTCTCGGAAGGAATCTCTGTAATTCATGAAGTGGTCCATTCTGCTTCTTTATTTTCC  
TGGATAACTTGATTGCTCTCTATGTCCTGCTCATCTTCAACGAGCATGGCTGTTATCTCTC  
TCAAATTTTAGCATTATAACAACAGCTCTTCTATTCAAGGATAGTGCTGAAGAGGCGTCTAAA  
CTGGATCCAGTGGGCTTCCCTCCTGACTTTATTTTGTCTATTGTGGCCTTGACTGCGCGGGA  
CTAAACTTTTA

## 【図 13】

GGGAAACGCAAAAGGCATACCTGCTGGCAGCGGGGTCATTGTCTGTATCTATATAACTGT  
GCTGTCACTCTGATCCTCGGGCGTGGCGGAGCAGAGAGAACCTATGAAGCCGACGACTGTGA  
GCCAATCGCCTACTTCCGGGGCTACGGCTGGTCATGAGCCACGGCCCATACATCAAACTTA  
TACTGGCTTCTCTTCACTCCTTGGCTTTATGCTGGTGGAGGGAACTTTGTCTTGTGTT  
TGACCTACACCTTGGGCTTCCGCAATGAATTCAGAAATCTACTCTGGCCATCATGCTCTC  
GGCCACTTTAAACATTCCCATCTGGCAGTGGTCTTGACCCGGTTTGGCAAGAAGACAGCTG  
TATATGTTGGGATCTCATCAGCAGTGCCATTTCTCATCTTGGTGGCCCTCATGGAGAGTAAC  
CTCATATTACATATGCGGTAGCTGTGGCAGCTGGCATCAGTGTGGCAGCTGCCTTCTTACT  
ACCCTGGTCCATGCTGCCGTAGTGCATTGACGACTTCCATCTGAAGCAGGCCCACTTCCATG  
GAACCGAGGCCAT

## 【図 14】

GGGGCTTCGGCGCCAGCGCCACGCGCTAGTCGGTCTGGTAAGGATTTACAAAAGGTGCAGGT  
ATGAGCAGGTCTGAAGCTAAACATTTTGTGAAGTTGTAAAAAGAAAACCTGTTAGAAATGT  
GGTGGTTTCAGCAAGGCCCTCAGTTTCCCTTCTTCCAGCCCTTGTAATTTGGACATCTGCTGCT  
TTCATATTTTCATACATTACTGCAGTAACACTCCACCATATAGACCCGGCTTTACCTTATAT  
CAGTGACACTGGTACAGTAGCTCCAGAAAAATGCTTATTTGGGGCAATGCTAAATATTGCGG  
CAGTTTTATGCATTGCTACCATTTATGTTCGTTATAAGCAAAGTTTCATGCTCTGAGTCTGAA  
GAGAACGTTATCATCAAATTAACAAGGCTGGCCTTGTAATTGGAATACTGAGTTGTTTAGG  
ACTTCTATTGTGGCAAACTTCCAGAAAAACCCCTTTTGTGTCACATGTAAGTGGAGCTG  
TGCTTACCTTTGGTATGGGCTCATTTATATGTTTGTTCAGACCATCTTTCTTACCAAAATG  
CAGCCCAAAATCCATGGCAAAAGCTTCTTGGATCAGACTGTTGTTGGTTATCTGGTGTGG  
AGTAAGTGCACCTTAGCATGCTGACTTGTCTCATCAGTTTTCACAGTGGCAATTTGGGACTG  
ATTTAGAACAGAACTCCATTTGGAACCCCGAGGACAAAGGTTATGTGCTTCACATGATCACT  
ACTGCAGCAGAAATGGTCTATGTCAATTTTCTTCTTTGGTTTTTCTGACTTACATTCGTGA  
TTTTTCAGAAAATTTCTTACGGGTGGAAGCCAAATTACATGGATTAAACCTCTATGACACTG  
CACCTTGCCCTATTAACAATGAACGAACAGGCTACTTTCCAGAGATATTGAAGAAAGGAT  
AAAATATTTCTGTAATGATTATGATTCTCAGGGATTGGGGAAAGGTTACAGAAAGTGTCTTA  
TTCCTTCTGAAATTTCAACCACTTAATCAAGGCTGACAGTAACACTGATGAATGCTGATA  
ATCAGGAAACATGAAAAGAGCCATTTGATAGATTATTTCAAGGATATCATCAAGAAGACTA  
TTAAAAACACCTATGCCTATACCTTTTTTATCTCTCAGAAAAATAAGTCAAAAGACTATG

## 【図 11】

CGGACGCGTGGGCGGACGCGTGGGCGGACGCGTGGGCGCGGCTTGGCTAGCGCGCGGCGGC  
GTGGCTAAGGCTGCTACGAAGCGAGCTTGGGAGGAGCAGCGGCTGCGGGGCGAGAGAGCAT  
CCGCTTACCAGGTCCTCAAAGCGGCGTGGCGCGGCTCATGGCCAAAGGAGAAAGCGCGGAG  
AGCGGCTCGCGGGCGGGCTGCTACCCACGAGCATCTTCAAAGCACTGAACGCCCGGCCCA  
AGTGAAAGAGACCGAAAAGAGAAACACAGTTGTCTGTTTGGCAACAGCTTGTCTATG  
CACTTGGGGGAGCCCTTACCAGGTGACGGGCTGTGCCCTTGGGTTCTTCTTTCAGATCTAC  
CTATTGATGCTGCTCAGGTGGGCCCTTCTCTGCTGCATCATCTGTTTGTGGGGCGAGC  
CTGGATGGCATACACAGACCCCTGCTGGGCGCTTGCATACGCAAAATCCCTCGAGCTGCTC  
TGGGTGCGCTTATGCCCTGGATCATCTTCCACGCCCTTGGCGGCTATGGCTACTTCTCT  
ATCTGTTTCGTGCCCGACTTCCACACGCGCCAGACCTATTGGTACTCTGCTTTTCTATTGCT  
CTTTGAAACAATGGTCACGTGTTTCCATGTTCCTTACTCGGCTCTCACCATGTCTCATCAGCA  
ACCGAGCAGACTGAGCGGGATTCTGCCACCGCTATCGGATGACTGTGGAAGTGTCTGGGCAC  
AGTGTCTGGGCGAGGATCCAGGGACAAATCGTGGGCAAAGCAGACACGCTTGTTCACGAG  
ACTTCAATAGCTCTACAGTAGCTTCCAAAAGTGCCAAACATACACATGGCACCACTTCACAC  
AGGAAACGCAAAAGGCATACCTGCTGGCAGCGGGGTCATTGTCTGTATCTATATAAATCTG  
TGCTGTCACTCTGATCCTGGGCGTGGGGAGCAGAGAGAAACCTATGAAGCCAGCAGACTG  
AGCAATCGCTACTTCCGGGGCTCACGGCTGGTCATGAGCCACGGCCCATACATCAAACCT  
ATTACTGGCTTCTCTTCACTCTCTTGGCTTTCATGCTGGTGGAGGGAACTTTGTCTTGT  
TTGCACTACACCTTGGGCTTCCGCAATGAATTCAGAAATCTACTCTTGGCCATCATGTCTCT  
TGGCCACTTTAACCATTCCCATCTGGCAGTGGTTCTTGACCGGCTTGGCAAGAAGACAGCT  
GTATATGTTGGGATCTCATCAGCAGTGCCATTTCTCATCTTGGTGGCCCTCATGAGAGAGTAA  
CCTCATCATTACATATGCGGTAGCTGTGGCAGCTGGCATCAGTGTGGCAGCTGCCTTCTTAC  
TACCTTGGTCCATGCTGCTGTATGTATGACGACTTCCATCTGAAGCAGCGCCACTTCCAT  
GGAAACCGAGCCCATCTTCTCTCTTCTATGCTTCTTCAACAGTTTGGCTCTGGAGTGC  
ACTGGGCACTTCTACCTCAGTCTGACTTTGCAAGGATCACAGACCCGTGGCTGCTCGCAGC  
CGGAACGTCTCAAGTTTACACTGAACATGCTCTCACCATGGCTTCCATAGTTTCTCATCTGCT  
CTGGGCTGCTGCTCTTCAAATGTACCCCATTTGATGAGGAGAGGCGGCGCAGAAATAAGAA  
GGCCCTGCAGGCACTGAGGAGCAGGCGCAGGCTTGGCTGCTCAGAAACAGCACTCCACAG  
AGCTGCTAGCATCTCTTAGGGCCCGCCACGTTGCCGAAGCCACATGCAGAAGGCCACAG  
AAGGGATCAGGACCTGCTTGGCGGCTTGTGAGCAGCTGGACTCGAGTGTCTAGGAAGGGAA  
CTGAAGACTCAAGGAGGTGGGCCAGGACACTTGTGTGCTCACTGTGGGCGCGGCTGCTGTG  
TGGCCTCTGCTCTCTCTGCTGCTGCTGGGGCCAAAGCCCTGGGCTGCACTGTGGAATA  
TGCCAGGACTGATCGGGCTAGCCCGGAACACTAATGTAGAAACCTTTTTTTCAGAGACC  
TAATTAATAACTTAATGACTGTGATACATAGCAATGTGTGTATGTATATGTCTGTGAGCTA  
TTAATGTATTATTTTCAATAAAGCTGGAAAC

## 【図 12】

MWLRLWLSLPPSSCLWAEPMPSQTPWASASANPPGPANVALCPGSSSPRPWPLSTSSSG  
SCPSTHTARPIGTFCFSIASLKQWSRVSMFPTRLSPCSSATEQTERDSATAYRMTVEVLGTVL  
GTAIGQIVGQADTPCFQDFNSSTVASQSANHTGTHTSHRETQKAYLLAAGVIVCIYICAV  
ILILGVREQREPEYAAQSEPIAYFRGLRLVMSHGPIKILITGLFTSLAFMLVEGNFVLFT  
YTLGRNEFQNLALLAIMLSATLIPIQWFLTRFGKKTAVYVGVSSAVPFLILVALMESNL  
ITYAVAVAAGISVAAAFLLPWMLPDVIDDFHLKQPHFGTEPIFFSFYVFFTKFASWGSLG  
ISTLSLDFAGYQTRGCSQPERVKFTLNLMLVTMAPIVLILGLLLFKMYPIDEERRRQNKAL  
QALRDEASSSSGSETDSTELASIL

## 【図 15】

MWFWQGLSFLPSALVIWTSAAFIYSYITAVTLHHIDPALPYISDTGVAPEKCLFGAMLNI  
AAVLICATIIYVRYKQVHALSPEENVIKLNKAGLVGLILSCGLSIVANFQKTLTFAAHVSG  
AVLTFGMGSlyMFQVTLISYMQPKIHGKQVFWIRLLLVWCGVSALSMILTCSSVLHSGNFG  
TDLEQKLHWNPEDKGVLHMITTAAEWSMSFSFFGFLTYIRDQKISLRVANLHGLTLYD  
TAPCFINNERTRLSLRDI

## 【図 16】

CGGACGCTTGGGCGGCGCCAGCGGCGGCGCTAGTCGGCTTGGTAAGTGCTGATGCCGAGT  
TCCGCTCTCGGGTCTTTTCTTGGTCCAGGCAAGCGGAGCGGAGATCTCTCAACCGGCTTA  
GTGCTTCGCGCTTCCGGAGAAAATCAGCGGTCTAATTAACTCCTGCTTGTGTGAAGCAGT  
TACCAAGAATCTTCAACCTTTCCCAACAAAAGCTAATTGAGTACAGCTTCTCTGTGAGTACA  
CGTTCCTGTTGATTACAAAAGGTGCAGGTATGAGCAGGCTCTGAAGACTAACATTTGTGAA  
GTTGTAAAAACAGAAAACCTGTAGAAAATGTGGTGGTTTCAGCAAGGCCCTCAGTTTCTTCTCT  
TCAGCCCTTGTAAATTGGACATCTGCTGCTTTTATATTTTCATACATTTACTGACGATAACACT  
CCACCATATAGACCCGGCTTTACCTTATATCAGTGACACTGGTACAGTANC

## 【図 1 7】

CCCACGCGTCCGCCCGCGCTGCGTCCCGAGTGCAAGTAGAGTTCTCGGCTGCCCGCGGG  
CCGGGGTGGGAGCCGAC**ATG**CGCCCGCTTCTCGGCTCCTTCTGGTCTTCGCCGGCTGCAC  
CTTCGCCCTTGACTTGCTGCTGCAGCGACTGCCCGCGGGCGGAGACTGGGCTCCACCGAGG  
AGGCTGGAGGAGGCTGCTGTGGTTCCCTCCGACCTGGCAGAGCTGCGGAGCTCTCTGAG  
GTCTTCGAGAGTACCGGAAGGAGCACACGGCTACGTGTTCTCTGCTCTTCTCGCGCGCTA  
CCTCTACAAACAGGGCTTTGCCATCCCGGCTCCAGCTTCTCTGAATGTTT**TAG**CTGGTGCT  
TGTTTGGCCATGGCTGGGCTTCTGCTGTGCTGTGTGTGACCTCGGTGGGTGCCACATGC  
TGCTACCTGCTCTCCAGTATTTTGGCAAACAGTTGGTGGTGCTACTTTCTCTGATAAAGT  
GGCCCTGCTGCAGAGAAAGGTGGAGAGACAGAAACAGCTTGT**TTTTTTTCTATT**GTGTTT  
TGAGACTTTTCCCATGACACCAAACTGGTCTTGAACCTCTCGGCCCAAT**TCTGA**CACTT  
CCATCGTGCAGTTCTTCTCTCAGTTCTTATCGGTTTGATCCCATATAATTTCACTGTGT  
GCAGACAGGGTCCATCTGCTCAACCTTAACCTCTCTGGATGCTCTTTTCTCTGGGACACTG  
TCTTTAAGCTGTGGCCAT**TGCC**ATGTGGCATTAA**TCTCG**AAACCTCA**TATAAAAA**ATT  
AGTCAGAAACATCTGCAATGAATGAACAACTACTGCTAACTATATACACAGTAGAAAAAG  
CACAT**GA**CTCTGGATTTTCTGT**TG**CCACATCCCTGGACTCAGTTGCTTATTGTGTAATGGA  
TGTGGTCTCTAAAGCCCTCATTGTTT**TG**ATTGCTTCTATAGGTGATGTGGACACTGTG  
CATCAATGTGCAGTGCTTTT**TC**AGAAAGGACACTCTGCTCTTGAAGGTGATATACATCAGGT  
TTTCAACACAGCCCTGGTGTAGCAGACACTGCACACAGTGCCTCTAGAAAA**TGCTG**TTGT  
GGCCGGCGCGGTGGCTCACGCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGCGGAGGCGGTGATTC  
ACAAAGTCAGGAGTT**TC**AGACCAAGCTGGCCAAAGATGTTGAATCCTGCTCT**TAATAAAAA**AT  
ACAAAAATTAGCCAGGCGTGGTGGCAGGCACTTAATCCAGCTACTCGGAGGCTGAGGC  
AGGAGAATTGCTTGAACCAAGGTGGCAGAGGTTGAGTAAGCCAAAGATCACACCACTGCAC**T**  
CCAGCTGGGTGATAGAGT**GAG**CACTGTCTTGAC

## 【図 1 9】

CCGAGCGGGAGAGCCCGAGGGGGCGGAGCCCGCATGAATCATTGTAGTCAATCATTTT  
CCAGTTCTCAGCGCTCAGTTGTGATCAAGGGACACCTGGTTTCCGAAC**TGC**AGCTCAGAA  
TAGGAAAAATACTTGGGATTTTATATTGGAAGAC**TGG**ATCTTGCTGCCAACGAGATCAGCA  
TTTATGACAAACTTTCAGAGACTGTTGATTGGTGAGACAGACCGGCATCAGTGGGCATG  
TCGAGAGAAGGCAATTGAAAAATTTATCAGACAGCTGCTGAAAAAGAA**TGA**ACCTCAGAGACC  
CCCCCGCAGTATCCTCTCTTATAGTTGTGTATAAGGTTCTCGCAACCTTGGGATTAATCT  
TGCTCACTGCTCACTTTGTGATTCAACCTTTACGCCCATTAGCACCTGAGCCAGTGCTTTCT  
GGAGCTCACACCTGGCGCTCACTCA**FP**CTACATCATTAGGCTGATGTCCTTGCCAT**TGCC**AA  
GAAGTACATGTCAGAAAAAAGGGAGTTCTCTGCATGGGGTGATGAAGACAGACCCCTTC  
CAGACTTTGACCCCTGGTGGACAAACGACTGTGAGCAGAA**TG**AGTCAAGGCCAT**TCT**GGC  
AACTGCAC**TGG**CTGTGCCAGAAACACCTGAAGGTGATGCTCTGGAAGACGCCCAAGGAA  
ATT**TG**AGAGGCTCCATCCACTGGTGATCAAGACGGGAAAGCCCTGTTGGAGGAAGAGATT  
AGCATTTT**TG**TGCCAGTACCTTGAGGCGCAGAGAAGCTTCTCTGAAGGGTTT**TG**CCCAAG  
TGGTGGCGCTGCTTCTCAGCGGTGGTTCCATTTCTTATCAATGGAGAGACCTCTGAA  
CAGATCACAAATGTTACGTGAGCTTTTCTGCTGTTTCACTCACTCGCATTTTCAAAAGATG  
CCTCTTTAAACAAGTGTCTCTTCTTCCACAGAACCTGTTGTGGGAGTAAAGTGCATAAG  
ATGCTTGACCTATTATCAATTGGCAGCGGTGAGGCCATGTTGCAGCTCATCCTCTCTTCCA  
GTGCCAAGACATTTGCTAGCTGTGGCCATGCCAATAGAGCCAGGGGATATCGGCTATGCTG  
ACACCAACCCACTGGAAGCTCTACGTTATAGCCAGAGGGGTCAGCGTTGGTCA**TG**CGAT  
GGAACCGCTTTCTCAGAACT**CTAG**GAAATAGAAGTGTGCACAGGAACAGCTTCCAGAGCCGA  
AAACAGGTTGAAAGGGGAAAAATAAAACAAAACGATGA**AACT**GCAAAAA

## 【図 2 0】

MDLAANEISIDYKLSSETVDLVRQTGHQCMSEKAIEKFIQRLLEKNPQRPPQYPLLVIVY  
KVLATGLILLTAYFVIQFSPPLAEPEVLGSAHTWRSLIHHIRLSLPIAKKYMSENKGVPL  
HGGDEDRPFPDFDPWNTDCEQNESEPIPANCTGCAQKHLKVLMLLEDAPRKFERLHPLVKT  
KPLLEBEEIQHFLCOYPEATGEFSEGFPAKWRCFFERNFPFPYPRRLNRSQMLRELFPV  
FTHLPFPKDALNKCSFLHPEFVVGSKMHKMPDLFIIGSGEAMLQIIPPFQCRRHQSVAMP  
IEPBGDIGYVDTTHWKVVVIARGVQPLVICDGTAFSEL

## 【図 2 1】

CCACGGTGTCCGTTCTTCGCCCGCGCGACTGCTCCCGAGGCGGAGGAGCCGAGGGGGG  
CGAGCCCGCATGAATCATTTGAGTCAATCATTTTCCAGTTCTCAGCGCTCAGTTGTGATC  
AAGGGACACGTGCTTCCGAAC**TGC**AGCTCAGAA**TAG**AAAA**TAACT**GGGATTTTATATT  
GGAAGACATGGATCTTGCTGCCAACGAGATCAGCATTTATGACAACTTTCAGAGAGCTTG  
ATTTGGTGAGACAGACCGGCATCAGTGTGGCATGTCAGAGAAGGCAATTGAAAAATTTATC  
AGACAGCTGCTGGAAAAAGATGAACCTCAGAGACCCCGCCGAGTATCTCTCTCTATAGT  
TGTGTATAAGGTTCTCGCAACCTTGGGATTAATCTTGCTCACTGCTCACTTTGTGATTCAAC  
CTTTCAGGCCATTAGCACCTGAGCCAGTGCTTTGTGGAGCTCAC

## 【図 1 8】

MRPFLGLLLV**FAG**CTFALYLLSTR**LP**GRNRLGSTEEAGGRSLWFPSDLAE**REL**SEVLREYR  
KEHQAYVFL**FC**GAYLYKQGF**AI**PGSSFLNL**LAG**AL**FG**PWLGLLL**CC**VLTSV**GA**TCCYLLSS  
IFGKQLVVSY**FP**DKVALLQRKVEENRNSL**FF**LLFLRL**FP**MTNPN**FL**NSAPILNIPVQFF  
FSVLIGLIPY**FN**ICVQTGSL**ST**LSLDALFSW**VT**FKLLAIAMV**AL**IP**GT**L**IK**FKFSQKHQ  
LNETSTAN**HI**SRKDT

重要な特徴:

シグナルペプチド:

アミノ酸 1-17

膜貫通ドメイン:

アミノ酸 101-123, 189-211

N-グリコシル化部位:

アミノ酸 172-176, 250-254

cAMP-及びcGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位:

アミノ酸 240-244, 261-265

N-ミリスチル化部位:

アミノ酸 13-19, 104-110, 115-121, 204-210

アミド化部位:

アミノ酸 27-31

原核生物膜リポタンパク脂質付着部位:

アミノ酸 4-15

タンパク質スライシングタンパク質:

アミノ酸 25-31

糖転移タンパク質:

アミノ酸 162-172

## 【図 2 2】

CCCACGCGTCCGCCCACGCGTCCGGCTGAACACCTCTTCTTTGGAGTCAGCCACTGATGAGG  
CAGGGTCCCAACTTGCAGCTGCAGCAGCTGCAGAGCGCTGCTTCTGGCTGGTG  
CCAT**FG**GTGGCCAGCGCTCTGAGACCGCTGCTATCAGCCGCTGGGGCTGCACTGGGACTGCC  
CTCCTTGCACCA**CA**TATGGCAGCCCACTTCTTTGAAGACTTCAGGCTTTTGTGCCA  
CCCGCAATGGCGCCACTTCACTGCACAAACAGGTACAGCCAACT**GTG**TCCCA**TTG**CAAA**TG**  
GACCGTATGCTTAAGAGCCAGACCTTATGTACAGGTTTCTGGAATCGCTGCTATGACATGCT  
TATGACAGTGGGCGAGCGCGCCAGTGGAGCGCGCCAGAGTGGCTGGGGCTTCCAGGAGC  
TGGTCTGGAACCTGGCGAGCGCGCGCTGGAGGGGTACGCTACAGCGACTCTG  
AGCAGCAGGCACACGAGCACTTCAATGGCCCTGCTGACCTGGGGGCGCTGGGCGCCAGCT  
CGCCAGCCCATGTGGGGCTGGGCGCTGAGGGACACTCCATTCGCCCGCTGGA**AACT**GTCCA  
CGCCCGAGACATATTTACGCTATGCGCTCTGAAGCTGGTGCCCAACATCACTTCGACCGCTC  
CTGGAAGCCAGCGCTGGCGACATCTGGGTGAGGTTCCCTCGACACCCACCGAGGAGGC  
CTCACTGCTCTTGGCAGTGACCAAAGAGGCCAAAGTGAGACCCCGACCCGAGTTGCTGAGG  
AGGACAGCTTCGGCGAGGACGAGCTTGGCTGAGCTGGAGACCCCGATGGAGGACGAGA**ACT**  
GATGAGCAGCGTGAGAAAGCTGGTGCTCTCGGCGAGTGCCAGCTGGTGACGGTAGTGGCCGT  
GGTCCAGGCGCTGCTGGAGSTCACCA**CA**CAAGATGTA**PT**CTCTCAGTATGGCAGCACTGAGC  
CGGTGGAAACCGAGGAGGGCA**TG**CGCTATGATTTCCCGCGCCCACTGGCCAGCTGCGTGAG  
GTCCACTGCGCGCTTTCAACCTGCGCGCTTACAGCACTTGAGCTCTTCTTTATCGATCAGGC  
CAACTACTTCTCAACTTCCATGCAAGGTGGGACAGCCCACTCTCATCTCTAGCCAGCA  
CTCGAGCCAGCCAGCTGGCCCTTCCACCTCATACCCAGGTACGGAACAGGTTGATCTG  
TGGCTCTCGGCC**TAC**GGCCCCCTCTCAAGGCTACCTAAGCAGCGCTTCCCGCCAGGAGAT  
GCTGGCGCTCAGGCCCTTACCAGAAATGGGTACAGCGTGAGATATCCA**ACT**TCGAGTACT  
TGATGCACTCAACCACTTTCGGGGCGGACTTCAATGACCTGTCTCAGTACCTCTGTGTCT  
CCCTGGGTCTCGAGGACTACGTGTTCCCAACCTGGAGCTCGACAACTCAGCCCTCTGCTC  
GGACTGCTTAAGCCCATCGGTGTGGTGAAACCCAGAGCCCTCAATCTTCTATTA**CTC**AGGAGA  
ATGAAGACTTTGAGGACCCAGCAGGACCA**TTG**ACAAGTTCCATATGGCACCCACTACTCC  
AATGACGAGGCGTGATGCACTACCTCATCTCGCTGAGGCGCTTCACTCCCTGGCAGCTTCA  
CTGCAAAAGTGGCGCTTGA**CT**GTCTCGAGCGCAGTTCCACTCGCGGGCGGAGCTGAGC  
AGGCACCCCTGGAGAGCCCTCGCGATGTGAAGGAGCTCATCCCGGAAT**TC**TTCTACTTCTCT  
GACTTCTGGGAACACGAAACGCTTTTGACTGGCGCTCTCCAGCTGACCAACGAGAAGGT  
AGGCGATGTGGTGTA**CC**CCCGTGGGCGAGCTCTCTCGAGGACTTCA**CT**CCAGCAGCACCC  
AGGCTCTGGAGTCCGAGTATGTTGCACTTACCAAGTGA**CT**CACTACTACTTCTTGGC  
TACAGCAGCGCGGGGCGAGCCCGCAGGAGGCCCTCAATCTTCTATTA**CTC**AGCTATGA  
GGGGCTGTAGACCTGGACCATGTGACAGATGAGCGGGAACGGAAGGCTCTGAGGCGCATTA  
TCAGCACTTTGGCGAGACTCCCTCTCAGCTGCTGAGGAGGACCACTCAAC**TGG**CTCTCA  
CTGGAGACACAGCCATCGCTTCCAGCTTGGACCACTAACTCACTAGACTTTCAGCA  
CCCGACGAAC**TA**AGGCATTTCTTCGACAGG**TG**ACTGTGAGTGCCAGTGGGCTGCTGGGCA  
CTCAGCTGGTTGCCCTATGACCGCAACATAAGCAACTACTTT**CA**GCTCAGCAAAAGACCC  
ACCATGGGACGCGCACAGAGCGCAGCGACTGCTGAGTGGCCGCTGGGTGGCCAGGCA**GT**GT  
GATGGACAAAGCTGGCAGTGGCCCGAGTGAAGCTGCTATTCAGCGCTGGCCACTGG  
ATGGCAGCTGCGGGTGACTGCACTACCCCTGGCAAGCTTGGAGCCAGCTCAGCTGGCCAC  
CTTGATGTAGTAACCTTGCTTGCAC**TGG**ACACTTGGGCATCTACTCATCTCAGGCTCCCG  
GGACACACGTGATGGTGGTGGCGCTCTGCACTCAGGGTGCTGTGACTAGGGCTGGGCAC  
CAAGCTCTGGAGCTCTTATGGGATGGGCTCGAGTGA**CT**GTGTGGCCTACGCACTGACCA  
GAACTTGACATGGCTGTGTCTGGA**CTG**GAGTGA**AACT**GTGATCATACACTGTACCGCG  
CGGACAGTTTGTAGCGGCAC**TAC**GGCCTCTGGGTGCCACATTCCTTGGACCTATTTCCACC  
TGGCATTTGGGGTCCGAAGGCGAGATTGTG**GT**ACAGAGCTCAGCTGGGAGAGCTCTGGGGCC  
CAGGCTACTCTCTTCCAGCTGATTA**CT**AGTCAATGGGAAGTTGGCGCTTCACTCTCTG  
GGCAGCAGGCTCAAGCCCTGACGGTGACAGAGGACTTGTGTTGTGGCGACCCCGCACT  
GGCCCTGCACATCTCTCAACTAAACACACTGCTCCCGGCGCGCGCTTCTTCCGATTAAG  
GTGGCACTTCGGCAGAGCTGGCGTGACCAAGAGCGCAGCCAGCTGCTGGTGGCCCTGGAGGA  
TGGCAAGCTCTCTGGGTGGTCCCGGCGACCGCTCGAGGTGGCAGAGCAGCTGCTG  
GGAGCTGTGGCGCTCTCTCGCGCGCATCTCCAGG**TCT**CTCGGAGAGAGACGGAATACAC  
CGATCTAGGCGCGCT**GAA**ACTTGGCCACTCGCGCTGCTCGGGCCGCCCGCAGGCTG  
GCCCGGAGCCCCCTCAGAGCTCGCGGGAGACACCCCGGCTGGGAGCTCAGGGGCTGA  
CGGGGCCCACTGGCAGCTCAGGATGGCTGGCGGGAGTGGTACCTCCAGGAATGG  
GGCGGAGTCTCGCCCTCGCGCGCTAGGGGCGCGCTCAGGGCGCAGCTCGGCTCT

## 【図 2 3】

MSQFEMDTYAKSHDLMSGFWNACYDMLMSSGQRQWERAQSRRAQFELVLEPAQRARRLEGL  
RYTAVLKQOATQHSMALHLHWGALWRQLASPCGAWALRDTPIPRWKLSSAETYSRMRLKLVFN  
HHFDPHLEASALRDNLGEVPLTPTEEASPLAVTKEAKVSTPPELLQEDQLGEDELAELTEP  
MEAALDEQREKLVLSAECQLVTYVAVPGLLEVTTQNVIFYDGSSTERVETEEGIGYDFRRP  
LAQLREVHLRRFNLRRSALSELFIDQANYFLNFPCKVGTTPVSSPSQTPRPQPGPIPPHTQV  
RNQVYSWLLRLRPPSQGYLSSRSPQEMLRASGLTQKWVQREISNFEYLMQLNTIAGRTYNDL  
SQYPVPFWLQDYVSPTLDLSNPAVFRDLSKPIGVVNPKHAQLVREKYESFEDPAGTIDXFH  
YGTHYSNAAGVMHYLIRVEPFTSLHVQLQSGRFDCSDRQFHSVAAAQARLESAPADVKELIP  
EFFYFPDFLENQNGFDLQCLQLTNEKVGDDVLPFWASSPEDFIQHRQALESEYVS AHLHEW  
IDLIFGYKQKRGPAEEALNVFYICTYEGAVDLHDVTDERERKALEGIIISNFGQTPCQLLKEP  
HPTRLSEAAEAHRLARLDTSNPSIFQHLDELKAPFAEVTVSASGLLGTHSWLPYDRNISNYF  
SFSKDPMTGSHKTRQLLSGPWPVSGVSGQALAVAPDGKLLFSGGHWGSLRVLTALPRGKLL  
SQLSCHLDVVTCALDTCGIYLISGSRDTCMVWRLLHQGGLSVGLAPKPVQVLYGHGAASV  
CVAISTELDMAVSGSEDGTVIIHTVRRGQFVAALRPLGATFPGPIFHLALGSEGQIVVQSSA  
WERPGAQVITYSLHLYSVNGKLASLPLAEQPTALVTVEDFVLGTAQCALHQLNLTLPLAA  
PLPMKVAIRSVAVTKERSHVLVGLDEGKLLIVVAGQPSSEVRSSQFARKLWRSRRISISQVSS  
GETEYNPTPEAR

N-グリコシル化部位。

アミノ酸 677-681

c AMP-及びc GMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位。

アミノ酸 985-989

チロシンキナーゼリン酸化部位。

アミノ酸 56-65, 367-376, 543-551

N-ミリスチル化部位。

アミノ酸 61-67, 436-442, 604-610, 610-616, 664-670, 691-697,  
706-712, 711-717, 769-775, 785-791, 802-808, 820-826, 834-840,  
873-879, 912-918, 954-960

## 【図 2 6】

GAGTCTTGACCGCGCGCGGGCTCTTGTCATCTCAGCGCGAGCGCCAGGCGTCCGCGCCGCT  
GGCTATGTTCTGTCGCCGATTCCGCCAAGAGTTCTACGAGGTGGTCCAGAGCCAGAGGGTCC  
TTCCTCTCGTGGCCTCGGACCTGGATGCTCTGCTGCGTGCAAGATCCTTCAGGCTTGTCT  
CAGTGTGACCACGTGCATATACGCTGGTCCAGTTCTTGGTGCCAAAGCTTGAAACTGC  
ATTCTCTGAGCATAAAGAACAGTTTCATTATTTTATTCTCATAACTGTGGAGCTAATGTAG  
ACCTATTGGATATTCTTCAACCTGATGAAGACACTATATCTTTGTGTGACTCCCATAGG  
CCAGTCAATGTCGTCATGTATACAACGATACCCAGATCAAACTACTATTAACAAGATGA  
TGACCTTGAAGTTCCCGCTATGAAGACATCTTCAGGGATGAAGAGGAGGATGAAGACATT  
CAGGAAATGACAGTATGGGTGACAGCTCTCTGAGAAGCGCACACGGTTAGAAGAGGAGATA  
GTGGAGCAAAACCTCGCGAGGAGGAGCGCGCGAGAGTGGGAGGCCCGGAGAAGAGACATCT  
CTTTGACTACGACAGATAGAATATCATGGGACATCTCAGCCATGGTGATGTTTGAGCTGG  
CTTGGATGCTGTCCAAAGACCTGAATGACATGCTGTGGTGGGCCATCGTTGGACTAACAGAC  
CAGTGGGTGCAAGACAAGATCACTCAAAATGAAATACGTGACTGATGTTGGTGCTCTGACGCG  
CCACGTTTCCCGCCACAACACCGGAACGAGGATGAGGAGAACACACTCTCCGTGGACTGCA  
CACGGATCTCCTTTGAGTATGACCTCCGCTGGTGCTTACCAGCACTGGTCCCTCCATGAC  
AGCCTGTGCAACACACGACTATACCGCAGCGAGGTTCAAGCTGTGGTCTGTGCAATGGACAGAA  
GCGGCTCCAGGAGTTCTCTTGACAGATGGGTCTTCCCTGAAGCAGGTGAAGCAGAAGTTCC  
AGGCCATGGACATCTCCTTGAAGGAGAATTTCGGGGAATGATTGAAGAGCTTGCAAAATAA  
TTTGGGATGAAGGACATCGCGCTGCAGACTTCAGACTTCATTTTGGGTTCAGGCACAAGTT  
TCTGGCCAGCGACGTGGTCTTTGCCACCATGCTTTTGATGGAGAGGCCCGAGAAGGATGGCT  
CAGGGACAGATCACTTCATCCAGGCTCTGGACAGCTCTCTCCAGGAGTAACCTGGACAAGCTG  
TACCATGGCTTGGAACTCGCCAAGAAGCAGCTGCGAGCCACCCAGCAGACCATTTGCCAGCTG  
C  
CTTTGCACCAACCTCGTCATCTCCAGGGGCTTTCTCTGACTGCTCTCTCATGGAGGGCAC  
TCCAGATGTATGCTGTCTCTAGGCCGGCATCCCTAAGCTGCTCAGCAAAACCTGCTCA  
AGTCTCTTGTGTCTTCGACAAGAACCAGCGCTGCAAACTGCTGCCCTGGTGATGGCTGCC  
CCCTTGAGCATGGAGCATGGCAGAGTACCGCTGGTGGGCATCCCCCAGAGACCGCAGCTC  
GGACAGGAAGAAGATTTTGGGAGGCGGTTTGAAGGACAGCGGAAGCACAGCTCCCGGA  
TGCTGCACAACCATTTTGACCTCTCAGTAATTGAGCTGAAGCTGAGGATCGGAGCAAGTTT  
CTGGACGCACCTTATTTCCTCTCTGCTCTAGGAATTTGATTCTCCAGAATGACCTTCTTATT  
TATGTAACTGGCTTTCATTAGATTGTAAGTTATGGACATGATTTGAGATGTAGAAGCCATT  
TTTTATTAATAAATGCTTATTTTAGGAAA

## 【図 2 4】

CGGACGCGTGGGCGGACGCGTGGGGCTGTGAGAAAGTGCCAATAAATACATCATGCAACCC  
CACGGCCACCTTGTGAACCTCTGTCGCCAGGGCTGATGTGCTTCTCCAGGGCTACTCAT  
CCAAAGGCTAATCCAACTGTTCTGTCTTCAATCTGCAATCTATGGGGCTCTGGGGCTCTTC  
TGGACCTTTAACTGGGTACTGGCCCTGGGCCAATGCGTCTCTGCTGGAGCCTTTGCCTCTT  
CTACTGGGCTTCCACAAGCCCCAGGACATCCCTACCTTCCCTTTAATCTGCTGCCTTCATCC  
GCACACTCCGTTACCACACTGGGTGATTGGCATTGGGAGCCCTCATCTGACCCCTTGTGAC  
ATAGCCCCGGTCTATCTTGGAGTATATTGACCACAAGCTCAGAGGAGTGCAGAACCCTGTAGC  
CCGCTGCATCATGTGCTGTTTCAAGTGTGCTGCTCTGGTGTCTGGAATAATTTATCAAGTTC  
TAAACCGCAATGCATACATCATGATCGCCATCTACGGGAAGAATTTCTGTGCTCAGCCAAA  
AATCGCTTCACTGCTACTCATGCGAAAATTGTACGGTGGTGTGCTGGCAAAAGTACAGA  
CTGCTGCTGTTCTTTGGGAAGTGTGCTGGTGGTGGAGGCGTGGGGTCTGTCCTTCTTTT  
TTTTCTCCGCTCGCATCCCGGGCTGGGTAAAGACTTTAAGAGCCCCACCTCAACTATTAC  
TGGCTGCCCATCATGACCTCCATCTCTGGGGCTATGTCATCGCCAGCGGCTTCTTCAGCGT  
TTTCGGCATGTGTGTGGACAGCTCTTCTCTGCTTCTGGAAGACTGGAGCGGAACAAG  
GCTCCTCGGACCGGCCCTACTACATGTCCAAGAGCTTCTTAAAGATTCTGGGCAAGAAGAAC  
GAGGCGCCCCCGGACAACAAGAAGAGGAAGAAGTACAGCTCCGCGCTGATCCAGGACTGC  
ACCCACACCCACCGTCCAGCATCCAACCTCACTTCGCTTACAGTCTCATTTTGTGGT  
AAAAAAGGTTTTAGGCCAGGCGCGTGGCTCACGCTGTAAATCCAACACTTTGAGAGGCTG  
AGGCGGGCGGATCACTGAGTCAGGAGTTCGAGACCGAGCTGGCCAAATGTTGAAACCTCC  
GTCTCTATTAATAAACAATAAATTAGCCGAGAGTGGTGGCATGCACCTGTCTACCCAGCTAC  
TCGGGAGGCTGAGGACGAGAAATGCTGTTGAACCGGAGGACAGGTTGAGTGCAGCCGAGA  
TCGCGCCACTGCACCTCAACCTGGGTGACAGACTCTGTCTCAAAACAAAACAACAACA  
AAGATTTTATTAAGATATTTGTTAATCT

## 【図 2 5】

RTRGTRGGCEKVPINTSCNPHTAHLVNSSCPGLMCFVGYSSKGLIQRVSFNLQIYVGLGF  
WTLNWLALGQCVLAGAFASFYNAFHKPDIPFTPLISAFIRTLRYHTGSLAFGALLTLTVQ  
IARVILEYIDHKLRGVQNPVARCIMCCFKCCLWCEKFIKFLNRNAYIMAIYGNKFCVSAK  
NAPMLLMRNIVRVVLDKVTDLFLFGKLLVVGVGVLVSFFFSGRIPGLKDFKSPHLNYY  
WLPINTSILGAVIASGFFSVFGMCDVDTLFLCFLIEDLERNNGSLDRPYMSKSLKILGKKN  
EAPPDNKKRKK

## 【図 2 7】

MFVSDFRKEFYEVVQSRVLLFVASDVALCACKILQALQCDHVQYTLVPVSGWQLELTA  
LEHKQFHYFILINCANVDLLDILQPDEDTIFVCDSHRPVNVVNVYNDQIKLILKQDDD  
LEVPAIEDIFRDEEDEEHSNDSGSEPSKRTLEEEIVEQTMRRRQRREWEARRRDILF  
DYEQYEHYGTSSAMVFEAWMLSKDLNDMLWAIIVGLTDQWVQDKITQMKYVTDVGLQRH  
VSRHNHRNDEBENTLSVDCTRISFEYDLRLVLYQHWLSHDSLCNTSYTAARFKLWSVHGKRR  
LQEFIAMGLPLKQVKQKQAMDISLKENLREMIIESANKFGMKDMRVQTFPSIHFGFKHKFL  
ASDVVFATMSLMESPEKDGSGTDHFIQALDSLRSRLNDKLYHGLELAKKQLRATQQTIASCL  
CTNLVISQGFPLYCSLMGTFDVMLFSRPASLSLLSKHLLKSFVCSKNNRCKLLPLVMAAP  
LSMEHGTVTVVGIPPETDSSDRKNFGRAFEKAABESTSRMLHNHFDLSVIELKAEDRSKFL  
DALISLS

## 【図 2 8】

GTACCTCAGCGCAGCGCGCAGGCGTCCGCGCGCGTGGCTATGNTCGTGTCCGATTCCGCA  
AAGAGTTCTACAGGTGGTCCAGAGCCAGAGGTCCTTCTCTCTGTCGCCCTCGGANGTGAT  
GCTCTGTGTGCGTGCAAGATCCTTCAGGCTTGTTCAGTGTGACCANGTGCAATATANGCT  
GGTTCAGTTTCTGGGTGGCAAGAACTTGAACCTGCATTTCTTGAGCATAAAGAACAGTTT  
ATTATTTTATCTCATAACTGTGGAGCTAATGTAGACCTATTGGATATTCTTCAACCTGAT  
GAAGACACTATATCTTTGTGTGTGACACCCATAGCCAGCTCAATGTTCTGATGTATACAA  
CGATACCC

## 【図 29】

CAGGAACCCCTCTCTTGGGCTCTGGATTGGGACCCCTTTCAGTACCATTCTTTCTAGTGAAC  
CACGAAGGACGATACACAGAAAAACCCCTCAACCCAAAGGAAATAGACTACAGCCCCAAATTG  
GCTGACTTTGGCTATAGAAAAAAGAAAGAACGAAAGAGACAGTTTTTTTGGAAAGCTAA  
GTCTTCCCTTTATCGAGTCAAGAAACCCCCCTCTTTAGACTATTTACAGCTTTTAAACAAAT  
GAGTAAGAPACGCTTGGCTCAGGGTGACAGCGGCTCTGGGTCCTGCTCTGGGCAGCCATC  
CTGCTCTTCTCTCTGATCTGTGATATCTCTTGGTGAGGCTACCTCTGCTGACGCTGGC  
CAGCGGCTGCCAACGGGTGCTGTGACITCTGAGGACCCCTGGATCTCGCCATGTATCCTCAG  
CCTCTTCTCCCGCGCCGCCACGCCCTGCTGAGTACAGACCTACATTAATATACACATC  
CTGAAGGGTGACAAAGGGGACCCGAGCCCAATGGGCTCGCAGGGTACATGGGCAGGGAGGG  
TCCCGAAGGGAGCTTGGCTCTCAGGGCAGCAAGGGTCGCAAGGGGGAGATGGGCAGCCCG  
GGCCCGCTGCCAGAAGCCCTCTCTCGCTTCTCAGTGGGCGCGAAGACGGCCCTGCACAGC  
GGCGAGGACTTCCAGACGCTGCTCTTCCGAAAGGGTCTTTGTGAACCTTGATGGGTGCTTTGA  
CATGGGACCGGCGGCTTGGCTGCTGCTCTGCTGGCATCTACTTCTTACGCTCAATGTGC  
AGCGCTGALATTACAGGACGCTTACGTGCACATTATGGCATAACCGAAGAGGCTGTCTC  
CTGTACGCGCAGCCAGCGAGCGAGCATATGACAGCCAGAGTGTGATGCTGGACCTGGC  
CTACGGGGACCGGCTTGGGTGCGGCTCTTCAAGCGCCAGCGGAGAACGCCATCTACAGCA  
ACGACTTCGACACCTACATCACCCTTACGCGCCACCTCATCAAGGCCGAGGACGACTGAGGG  
CCTTGGGCGACGCTCGGCTGAGAGGCTCAGGTGCTGGTCCGCTCCCTTGACGCTTCAG  
TTTGACTGCTGTGAAGCAGGAAGCGCAGGAGCTCCCGGGGACCTGGCATTTCTGGGGAGA  
CCCTGCTTCTATCTTGGCTGCCATCATCCTCCGAGCCTATTCTGCTCCTCTCTCTCTCT  
TGGACCTATTTTAAAGAGCTTGCTAACCTAAATATTCTAGAACCTTTCCGAGCCTCGTAGCCC  
AGCAGCTTCTCAACATTGGAAATGATGTGGAATCACC CGGGTCTGTGTAAATGCAGATTCT  
GACTCAGCAGGTCTGAGTGGGTCCAGGATTTCTGTGTTTTTCATATGTTCTTGGTGAATCTG  
ATGGGGTCAGTCTATGAACCAACACTGGAGCAACAGGTTCTAGGACTTTCTCAATATTCTAG  
TACTTTCTGAACATTCTGAATCTCTCCACATTTCTAGAATTTCCCAACATTTTTTTTTCT  
TGAGACAGAGTCTTGCTCTCTTGGCCAGGCTAGAGTCAGTGTGCAATCTCAGTCTACCTGC  
AACTCTGCTCTCCCGGGTCTCAAGCGATTCTTCTGCTCAGCTCTCCTAGTGCTGGGATAC  
AGGCGCCTGCTACCATGCTTGGCTTAATTTTTGTATTTTAGTAGAGATGGGGTTTACCATA  
TTGGCCAGGCTGCTTGAATCTCTGACTTCAGGTGACCCACCGGCTCGGCCCTCTCAAAAT  
GCTGGGATTACAGGTGAGCCACCTGCTGGCCAAATTCACATTTCTAAATTTCTACAT  
CCCTCCAGGGCTCCCGGTGCTATGTTCTTACCCCTCTGCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT  
TGACCACTGCGAGCCAGCTTCTATTTATTCATTCATTAACCACTGAGCACTCACTCTGTGCT  
GGGTCCCGGAGGGGTGAGGGGGTCAGACACAGGCCCTGCCCTCGCTCAGTGACTGGCCA  
CTGCAGCCAGCGGGGAGAGATGTGTACATAGGTTTTAAAGCAGACCCAGAGCTCATGGGG  
GCTGTGTTCTGGGCTTCTGAGTCTGTGCTCTTACCCCTCTGCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT  
TGGCAGGGGTTCCCGTGGCAGGGGAGGTATCTCTCTCCGTTCTCTCATCTCACCTGCCAC  
TGCTCATGTTACAGCAAAACCCAGGGGGCTTGGCCAGGTCAAGGGTTCTGTGAGGAGAGG  
ACCCAGGAGTCTGGGGCAATTTGGGGGGTGAAGTGGCCCCGAGAGATGGAACCCACACCCA  
TAGCTTTCCGCAAGCTGTATAGGCTCTTGGCAGAAAGACTGCTCTCTCTGAGGAGCTTAC  
CTTCTCTGCTCTCTCCAGGGCTCTGCGAGGGCTTGTCTGAGTCTCTCCACAAAGTCACT  
GACTTCTCGTCTTCCCGAGGCTCCAGCTGCCCTCAGACACTGATGTCTGTCTCCAGGTTGCT  
CTCTGCTCCTCATGCTCTCTCATCGGCTCAGTCCCGGCTCTCTCAGGCTTTATCAAGGGT  
CTAAGGCCCGGCTGGGAGCTCTCTCTCAGAGCTCTCTCGGCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT  
AAACCACTGCGAGGAGAAGGGCCACGGAAGCCCAAGGCTTTAGAGCCTCAGCAGGTCTGGG  
AGCTAGAGCAAGGAGGGACCTCAGGCTCTCCGTTCTCTTCCAGGGTGGGGTGGCCTGGT  
GTCTCTTAGCTTCCAAACCCAGGAGGCTGCTCTCTCTCTCCAGAGGAGGCGGCTCCCG  
CCATTTGGTCTCTGAGAGCTCTGAGGTCTCCCGGGGGTATCTCTGCTCTCTCTCTCTCT  
AGCCGAGGGAGCGCTGCTCTCATGGCAGATGACGGAACAGGGTCTGACCAAGTGCAGGA  
AGCCCTGTGCTATAAACACCCCTGCTGATCTCTGCTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT  
GTTCCAGCATGATTAAGGAATGCTGCTCTCTTGGAAAAAAGAAAAA

## 【図 31】

ACTCGAACGCAAGTTGCTTGGGACCCAGGACCCCTCGGGCCCGACCCGCCAGGAAGAGCTG  
AGGCGCGGGCTGCGCCGCGCGGCTCCTCGCGCGCCCGGCTCCCGGACAGAAAGTGTG  
CTCCAGGGTCTCTCTGCTGCTGCGGCTGCTCTCTGCTACTTGGCTCTGGGCTGGGGTGCAGG  
GCTGCCATCCGGCTGCGAGTGCGAGCAGCCAGCAGCAGTCTTCTGCACTGCGCCGCGAGGG  
ACCACGGTGGCCGAGAGCTGCGCACCAGCAGCGTGGGGCTGACGTTTGAAGACGGCAT  
CACCATGCTCGACGCGAGGAGCTTTGGCGGCTGCTGGGCTGCGAGCTCTGAGCACTGTAC  
AGAACAGATCGCCAGCTTGGCCAGCGGGTCTTCCAGCCACTCGCCAACTCAGCAACTC  
GACTCGAGCGCAACAGGCTGCATGAAATCACCATGAGACCTTCCGTGGCTCGCGGCGCT  
CGAGCGCTCTACCTGGGCAAGAACCGCATCCGCCACATCCAGCCTGGTGCCTTCCGACGCG  
TCGACCGCTCTTGGAGCTCAAGCTGCGAGGACACAGAGCTCGGGGCACTGCCCCCGCTGGCG  
CTCGCCCGCTGCTGCTGCTGGACCTCAGCCACAAAGACCTCTCGGCTTGGAGCCCGGCT  
CCTGGACACTGCGAACGCTGGAGGCGCTCGGGCTGGTGGTCTGGGGCTGCGAGAGCTGGACG  
AGGGGCTCTTACGCGCTTGGCGAACCTTCCAGCACTTGGATGTCTCCGACAAACAGCTGGAG  
CGAGTGCCACCTGTGATCTGAGGCGCTCCGGGGCTGAGCGGCTGCGGCTGCGCGGCAAC  
CCGATTGGCCAGCTGCGCGCCGAGGAGCTTGGCTGGCTGCTGCTGCTGCTGCGAGAGCTGATG  
TGAGCAACCTAAGCTGCGAGGCTTCAACTGCTGCTGCGGCTCTCTCCCGGCTCTGCGG  
CTGCTGCGAGAGCAGCTCAGCTGCGGCTGCTGCGGCTGCTGCGGCTGCTGCGGCTGCTGCGG  
AGAACGCTGCGCGCTGCTCTGGAGCTTGAATGCGGCACTTGGCTGCGCCAGCCAGCCACC  
ACCAGCCACAGTGCACCCACAGGAGGCGGCTGGTGGCGGAGCCACAGCCTTGTCTTAG  
CTTGGCTCTTACCTGCTTACGCCACAGCGCGCGGCTGAGGCGCCAGCGCGCTTCCAT  
CTGCCCCACCGACTGTAGGGCTTGTCCCCAGGCCAGGACTGCCACCGCTCCACTGCTCT  
AATGGGGGACATGCGACCTGGGACACGGCACCCTGGCTGCTTGTGCCCCGAGGCTT  
CAGCGGCTGTACTGTGAGAGCAGATGGGGCAGGGGACAGGCCAGCCCTACACAGTCA  
CGCCGAGGCGCACACGGTCTTACCTGCGCATCGAGCGGTGAGGCCCTACCTCTGCGC  
GTGGGGCTGAGCGCTTACTCCAGGGGAGCTCGGTGCGAGCTCAGGAGCTTCCGTCTACCTA  
TCGCAACCTATCGGGCTGATAGCGGCTGCTGAGCTGCGAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG  
AGTACAGGTCACCGAGCTGCGGCCAACGCCACTTACTCGCTGTGTCTATGCTTCTGGG  
CCCGGGCGGGTGGCGAGGGGAGGAGGCTGCGGGGAGGCCATACACCCCGAGCGCTTCA  
CTTCAACACGCCCCAGTCAACAGGCCCGGAGGGCACTGCTGCTCTCTATTGCGCCCG  
CCCTGCGCGGCTGCTCTGCGCGGCTGGCTGCGGTGGGGGAGCCTACTGTGTGCGGCGG  
GGGCGGGCTTGGCAGCAGCGGCTCAGGACAAAGGGCAGTGGGGCAGGGGTGGGCCCCCT  
GGAACCTGGAGGAGTGAAGTCCCTCTGGAGCCAGGCCGGAAGGCAACAGAGGGCGGTGGAG  
AGGCCCTGCCAGCGGGTCTGAGTGTGAGGTGCCACTCATGGGCTTCCAGGGCTGGCGCT  
CAGTCAACCCCTCCAGCGAAAGCCATCATCTAAGCCAGAGAGAGACAGGCGAGTGGGGCGG  
GGCTCTCAGCCAGTGAGATGGCCAGGCCCTCTGCTGCTCCACACCACTAAGTCTTCTACTCTC  
CAACCTCGGGGAGTGTGCGAGACAGGGCTGTGTGACACAGCTGGGGCTGCTGCTCTGGA  
CTCGGCTCTCTCTCATCTGTGAGATGCTGCGGCTGCGGCTCGGCACTGAGCCCTAACTCCCGAAC  
CGAGTGGCTATGAGGACAGTCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGG  
GGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGG  
GAGTCTGCTGCTTGGGCGCAGGAAGGAACAAAGAAATCGGAAGGAAGATGCTTTA  
GGAACATGTTTGGCTTTTAAATAATATATATTTATAAGAGATCTTTCCATTTATTTCTG  
GGAAGATGTTTTCAAACTCAGAGCAAGGACTTTGGTTTTGTAAGACAAACGATGATATG  
AAGGCTTTTTTGAAGAAAAATAAAGATGAGTGTGAAA

## 【図 30】

MVTAALGPVWAALLFLLMCEIRMVELTFDRAVAGCQRCCDSEPLDPAHVSSASSSGRPH  
ALPEIRPYINITILKGDGDPGPMGLPGYMGREGPGQEPGPGSGKDGKGMGSPGAPCQKRF  
FVFSVGRKTAHSGEDFTLLFERFVNLNDGCFDMATGQFAAPLRGIYFFSLNVHSWNYKET  
YVHIHMNQKEAVILYAQPSERSIMQSQSVMLDLAYGDRVWVRLFKQRENALYSNDFDTIIT  
FSGHLIKAEDD

重要な特徴:

シグナルペプチド:

アミノ酸 1-20

N-グリコシル化部位:

アミノ酸 72-75

C1qドメインタンパク質:

アミノ酸 144-178, 78-111 及び 84-117

## 【図 32】

MCSRVPILLPLLLLLALPGVQGPCSGCQCSQPQTVFCTARQCTTVPRDVPDVTGLYVFEN  
GITMLDAGSFAGLPGLQLLDLSQNIQIASIPSGVFQPLANLSNLDLTANRLHEITNETFRGLR  
RLERILYLGKNRIRHIQPGAFDTLDRLELKLQDNELRALPLRLPRLLLLDLSHNSLLALEP  
GILDANVEALRLAGLGLQQLDEGLFSRLRNLHDLVDSDQLERVPPVIRGLRGLTRLRLAG  
NTRIAQLRPEDLAGLAALQGLDVSNSLQALPGDLSGLFRLRLLLAAARNPFNCVPLSWFG  
FWVRESHVTLASPEETRCHFPKNGRLLLELDYADFCCPATTTTATVPTTRPVREPTALS  
SSLATVWLSPTAPATEAPSPPTAPPTVGPVPQPDCCPPTCLNGGTCHLGRHHLACLPE  
GFTGLYCESQMGQTRFSPPTVTPRPPRSLTLGIEPVSPSLRVGLQRYLQSSVQLRSLRL  
TYRNLSPDKRLVTLRLPASLAEYTVTLRPNATYSVCVMPLPGPRVPEEGEACGEATPPA  
VHSNHAPVTQAREGNLPLLIAPALAAVLLAALAAVGAAYCVRRRGRAMAAAAQDKQVGPAG  
PLELEGVKVLEPGPKATEGGGAALPSGSECEVPLMGFPFGLQSLHAKPYI



CTACGAGACAGGCTGCTGCTGCTGCTCATTTCTCTGATCTCTCTCTCTCTCTCTGCGGACAGTCGAGGAG  
TTCTGGGGGATGTGGGACCTGAACTATCCGACCGCCGGCTCAGCTCTTCCCGAGCTGGCTCAGCCTCCAGGCT  
TTGACCTTCGACCTCAGCTGCGGGCTCGGCTCAGCTCCAGCGCGCATTAGGACGAGAGCTGCTGTGTGCTGGACGTGTT  
TTCAAATTTCCACGGCTTCAGGTGTGATCGCTGGAGACCTGGGACCTGGCTGTTTCTCTCGTCGACCAACCACTTCT  
CCGTGGACAGAGTGGAACTGTAATGATTCACAGCTCATGTTCTCTCAGAGTATGTGGAGAAGACCTTTCTTAAA  
TGCTGGAGGAATTTGTTCCCAATTTAGATGTGTGTGAAAGAAAGCTGTCTTAAACTTACATCTGCTGATGACATCA  
GATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
TGCTGTATACAGCTGAAGGAGAGCTTTCTGGGAAGCTCAGAAATTTGTTCGACAGCTGAGGTGGAGATTAAGAAA  
TGACTCTTTTGGTAGAGAAAGCTTGAGACATGACAGAAAACATGCTCTTGGCATTCGGCGAGAAAGCTCTGGCT  
TCTGAGACCAAGCTGAAGAGGTGTGAGGCTCTTAAAGATCAAAACCCCTGTCTGCTCACCCTCTCTCCCACT  
CAGGGAGCTGTGGTACGTGGTGTGTGTGTGTAACATCAGCAACCTGCTGTGGTTCAGTCATCAGTGAGAGGGTTT  
CATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
ATTGAATACAGCTGGAGAGCTTTGGACATTATAGATCTATACACACAGCTTGATGATGCTTATGTCTATATAA  
ATGCTCAGAGTTGGCGATCACTATGCCGAAGGTGTGTGTCAGACAGCTGACACACACATGTAGCTGACATA  
ATGTACACACCGGGAATATTGCCAGAGTTAACTGTACCCAGCTGAGAGCTGTGTGATCAACCTCCCTGATA  
TGCTGCTTATATAACAGCTTTTCATATGATTTGCTTCGCGAGATATGACTTTCGTTGGTCAAGTCAAGATAAG  
CATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
GATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
TCTGATTCGCGCTGTATGATACACAGCAAGCAAGAGAGATTTTATCATTTAGACACAAACACGGGAAGAGG  
CGAAACTAGACATTTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
CTTATGTTCTATAAGAGGTGTACTCTTGAAATTTGATGTTCTGTGTTCTGAGTACAGGCCGATCGTAAAGCTTAA  
GGAGTGTAGGTTGAGAGAGAAATGTTTGTGTAAGAAATATGTTCTTCCGACATGATGATGATGATGATGATGAT  
GATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
TGATTGTGGGAACTCTTGGAAGATCTTCGCTCTTCAGGCGCATTTGCAATTAAGCTCTCTTGATGGGTTGGGA  
TCTGAGAGGTCTAGGCGGACCTTGGGCTCATGAGTCTGAGGACCTCTGTGAGGAGGCTCTCAGTAGCACTTAAATTA  
GGATTAAGGACATTAAGACTCATGTAGCGCTTAGGAGTTCTTGTCAGAGAAATATTGCCCAATGACGTATGTC  
TCTCATCATGTAGACACCACTAATTTCTATGCTGAGGAGAACCTGGGGACCTGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAG  
GAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAG  
CAGATAGAGTAATTTGGCTGCTTTATATTTCTACCTCTGTAAGCTCGAGTTTATGTGAGGAGAGCGGCTTTAT  
ATGCTAATAATTTGACATGGCAATTAAGATCCCGAGAGGATCTGTAGTAGGAGCACTGCTTTCTTTCTCTCT  
ATTGTCCACTTCTACATAAGCTCAGTAGAATCTCTTACTCTACTCTCTCTCCGAGGAGGAGCTCAGAGAGATTAG  
ACAGACAGTCTATACATCAATCTTCCCGCTCCCAACCACTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
GATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
AGCATATAAGAAATCTGTATGGCAGTGCAGCAAGCTGTGACATTTATGTTATGATTAATAAGAACTGTGAGCAT  
TGCTGCAACTATGAGTGTATCATGTTTGTGATGATTTTTCGCTTTGTTTAAGCTGGAACTGTGATGAAGAAAT  
GAAATTAATTAATTTTCTTAGAGCAGGATGTAGAAAGACTTACAGAGATCTAGTAAATCACTGCTGAGCTAGT  
TGAAACACTTGCTGGCTGTATGTGATGTGCTTGTGCTTTTGATAGCTTTATCATCTGATCATCTGATGATGATTTT  
GATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
TAAATTTGCTTTTGAAGAAAAAATAAAAAATAAAAAATAAAAAAT

## 【図 3 8】

MRPGLSFLALLFFLQGAGDLGDVGPPIPSPGFSSFPVDSSSSFSSSSRSRSGSSSSRSLGS  
GGSVSOLFNSFTG5VDDRGTQCQSVSLPDTTFPVDVRVERLEFTHVLSQKFEKELSKVREYV  
QLISVYEKKLLNLTVRIDIMEKDTISYTELDFELIKVEVKEMEKLVQLKESFPGSSSEIVDQ  
LEVEIRNMTLLVEKLETLDKNNVLAIRREIVALTKLKECEASKDQNTPVVHPPPTPGSCGH  
GGVVISKPSVVQLNWRGFSVLYGAWGRDYSQPHEKGLYVWAPLNTDGRLLYYRLYNTLD  
DLLLYINARELRIITYGQSGTAVYNNNMVNMVNTGNIARVNLTTNTIAVTQTLNPAAYNNR  
FSYANVAWQDIDPAVDENGLWVIYSTEASTGNMVISKLNDDTLQVLNTWYTKQYKPSASNAF  
MVCGLVYATRDMNTRTEEIYYDYDNTNTGKEGLDIVMHKMQEKVQSINYNFPDQKLYVYNDG  
YLLNYDL5VLQKPO

## 【図 3 9】

GCTCTGAAGACCAAGCTGAAAGAGTGTGAGGCCTCTAAAGATCAAACACCCCTGTGCTCCAC  
CCTCTCTCCACTCCAGGAGCTGTGGTCATGGTGGTGGTGAACATCAGCAAAACGGCTCTGT  
GGTTCAGCTCAACTGGAGAGGGTTTTCTTATCTATATGGTGTCTGGGGTAGGGATTACTCTC  
CCCAGCATCAAACAAGGNATGTATTGGNGGCCCATTTGAATACAGATGGGAGACTGTGT  
GAGTATTATAGACTGTACAACCCACTGGATGATTGGCTATTCTATATATAAATGCTCGAGAGT  
GCGGATCACCTATGGCCAAGGTAGTGGTACAGCAGTTTACAACAACAACATGTACGTCAACA  
TGTACACACACGGGNATATTGCCAGAGTTAACTCGACC

## 【図 4 2】

CGCAGAAAGAGCTGTCTCCATCTTGTCTGTATCCCGCTGCTTCTGNAGCTTGTGGAGAT  
GGGGAGCGTCCCTGGGGCTGTCTCCATGGCGAGCTGGATACCATGTTTGTGTGGAAGTGCC  
CCGTGTTTGTCTATGCGGATGTCTGCTAGTGAAACAANTCCACTGTAACTAGATTGATCTA  
TGCACTTTTCCTGCTTGTTCGAGATGTGTGTAGCTTGTGTAATGTTGATACCAGGAATGGAAG  
AACAACTGAATAAGATTCTCTGGATTTTGTGAGAATGAGAAAGGTGTTGTCCTTGTAAACATT  
TTGGTTGGCTATAAAGCTGTATATCGTTTGTGCTTTGGTTTGGCTATGTTCTATCTTCTTCT  
CTCTTTACTAATGATCAAAGTAGAAGAGTAGCAGTGATCTTAGAGTCGAGTGCACAAATGGAT  
TTTGGTCTCTTAAATTTGCTGCAGCAAATGCAATTATTATTGGGGC

## 【図 4 3】

GTTATTGTGAACTTTGTGGAGATGGGAGGTCNTGGGGCTGTGTTCCATGGCGAGCTGGATAC  
CANGTTTGTGTGGAAGTGCCCGGTGTTTGNATGCCGATGCTGCTTGTGGAAGCAANTCC  
ACTGTAATTAGATTGATNTATGCACITTTNTTGTCTGTTGGAGTANGTGAGCTTGTGTAAT  
GTTGATACCAGGAATGGAAGAACAACCTGAATAAGATTCTCTGGATTTGTGAGAATGAGAAAG  
GTGTTGTCCTTGTAACATTTTGGTTGGCTATAAAGCTGTATATNGTTTGTGCTTTGGTTTG  
GCTANGTCTATNTTCTTCTCTTACTAATGATCAAAGTGAAGAGTAGCAGTGATCCTAG  
AGCTGCAGTGCACAAATGGATTTTGGTTTTTAAATTTGCTGCAGCAAATGCAATTATTATTG  
GGG

## 【図 4 4】

AAGAAGCTGTCTCCATCTTGTCTGTATCCGCTGCTCTTGTGAACGTTNTGGAGATGGGGAGC  
GTCTTTGGGGTTGTGCTCCATGGCGAGCTGGATACCATGTTTGTGTGGAAGTGCCCGGTGT  
TGCTATGCCGATGCTGCTCTAGTGAAACAACCTCACTGTAACATAGATTGATCTATGCACATT  
TCTTGTCTTGTGGAGTATGTGTAGCTTGTGTAATGTTGATACCAGGAATGGAAGACAACCT  
GAATAAGATTCTCTGGATTTTGTGAGAATGAGAAAGGTGTTGTCCTTGTGAACATTTTGGTTG  
GCTATAAAGCTGTATATCGTTTGTGCTTTGGTTTGGCTATGTTCTATCTTCTCTCTTTA  
CTAATGATCAAAGTGAAGAGTAGCAGTGATCCTAGAGCTGCAGTGCAAAATGGATTTTGGTT  
CTTTAAATTTGCTGCAGCAATTGCAATTATTATTGGGGC

## 【図 4 0】

TCCTCGCAGATAGTAAATAATCTCGGAAAGCGAGAAAGAAGCTGTCTCCATCTTGTCTGTAT  
CCGCTGCTCTTGTGACGTTGTGGAGATGGGGAGCGCTCTGGGGCTGTGCTCATGGCGAAGCT  
GGATACCATGTTTGTGTGGAAGTGCCTCGTGTTCGCTATGCCGATGCTGCTTGTGGAAC  
AACTCCACTGTAACATAGATTGATCTATGCACTTTTCTTGTGTTGGAGTATGTGTAGCTTG  
TGTAATTTGTGATACAGCAATGGAAGAACACTGTAATAGATTTCCTGGATTTTGTGAGATG  
AGAAAGGTGTGTGCTCTGTAAACATTTTGGTTGGCTATGAAAGCTGTATATCGTTTGTGCTTT  
GGTTTGGCTATGTTCTATCTTCTCTCTCTTACTTAAGTCAAAGTGAAGATGACAACTGA  
TCTTAGAGCTGCAGTGCACAAATGGATTTTGGTTCTTTAAATTTGCTGCAGCAATTGCAATT  
TTATTGGGGCATCTCTCATCTCAGAAAGAACTTTTACAACTGTGTGGTTTATGTAGGAGATG  
GCAGGTGCTTTTGTGTTTCACTCTCATACAACTAGCTCTTACTTATTGATTTTGCACATCTAAG  
GAATGAATCGTGGGTTGAAAAAATGGAAGAGGGAACCTCGAGATGTTTGGTATGCAGCTTGT  
TATCAGCTACAGCTCTGAAATTAATCTGCTGCTTTAGTTGCTATCGTCTCTTGTGCTTAC  
CACTCATCCAGCCAGTGTGTGAGAAACACAGGCTTCATCAGTGCACCACTGCTCTCTG  
CGTGGTCTCTGTAAAGTCTATACTGCCAAAAATCCAAGATTCACAACCAAGATCTGGGT  
TGTTACAGCTCTCAGTAATTACAGTCTACACAATGTATTTCACATGGTGCAGCTATGACCAAT  
GAACAGAAACAATTTGCAACCCAAAGTCTACTAAGCATTAATTGGCTACAAACACAAGCAC  
TGTCCTCAAAGGAGCGCAGTCACTGCTGGCTGGCACTGCTCAAGGAATTAAGGATCAATTA  
CTTTTTCTTGTGTGTAATTTATCCAGCATCTGCACTTCAACAATAGTCAAGTAAATAAA  
CTGACTCTAAACAAGTGTGAATCTACATTAATAGAAAGATGGTGAGCTAGAAGTGAATGGATC  
ACTGGAGGATGGGAGCATGTTCCACGGAGCTGTAGATAAAGAAAGGATGGTGTCACTTACA  
GTATTCTCTTCTTCTCATCTTCTGCTTTTCTGGCTTCACTTTATATCATGATGACCTTACC  
AATCGGTCAGGTATGAACCTCTCTGAGATGAAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCAAGTCTGGGTGAA  
AATCTCTTCCAGTTGGATTGGCATCTGCTGTATGTTTGGACACTGCTGGCACCACTTGTTC  
TTACAAATCGTGATTTTGACTCTGAGTGAAGCTTCTAGCATGAAAGTCCCACTTTGATTAATGCT  
TTATTGAAACACATTTTCCCACTTTTGTAAAGTTGTGTATGTTTTTGGCTCCCATGTAC  
TTCCTCAGTGTCTGCGCATGAATGATTTTACTGCTGTGCTATCTTGTATTTTCTTACAA  
GTGCAATTGATATGTGAAGTAGAATGAATTCGACAGGGAAGTTTTATGAATATGGTGTAGT  
TAGTAAAGATGGCCATTATTGGGCTTATTCTCTGCTCTATAGTTCTGAAATGAAGAGTAA  
ACAAATTTGTTTGAATTTTAAAAATTATATTAGACCTTAAAGCTGTTTATGCAAGCATTA  
GCAATATGATTTTGAATTTTGAATTTTGAATTTTGAATTTTGAATTTTGAATTTTGAATTT  
ATGGTTTTTATTTAAATTTTATAAACAAGTCACTTAAATGGCCATTGCTGAAATTTATTA  
AGGTTTTTACCTTGATACGGAATTTACACAGGTAGGAGTGGTTAGTGGCAATAGTCTAGG  
TTATGGATGGAGGTGCTGGTACTAAATTTGAATAACGAGTAAATACTTACTTGGGTAGAGA  
TGCCCTTTGCCACAAGGTGAAGTGTGTTTGTGTTTAACTCATGAAGTATGGGTCTAG  
GGAATGTTTGGAACTCTGAAGGATTTAGACAAGTTTTGAAAGGATAATCATGGGTTAGA  
AGCAAGTGTTTGAAAGTCACTTTGAAAGTTAGTTTTGGGCCACGACGGTAGCTACCCCT  
GCTAATCCGACACTTTGGGAGCTTAAGTGGGTAGATTACTTGAGCCCAAGGAATTCAGACCA  
GCTTGGCAATAGTGGAACCTGTTCTATAAATAATCTGGCTTTGAGCATGCTCTGTGCT  
CAGCACTGAGAGGCTAGTGAAGATTGCTGAGCCAGAGCCAAAGTTGCGAGTGACCAAGTCA  
CGTCACTGCACTCTAGCTGGCACAGATGAAGCAAAAAATATATATATTGAAATCAAGG  
AGGCAAAATTTTACACAGGGAAGGAGTAACTGCAAAACCACTAGGCTTTATGAGCTACTTAT  
ATAAATCTGATCTCCAGTCTCTCAATTTAAAAATGAGACACTGAATATGACACTTAATA  
GCTCAGATAGCTAAATTAGGAATTTCAAGTTGGCCAAATATAGCAATCTCTCTGACATTTAA  
AAATAAATTTCTATTCAAAATACATGCATATTGATTACACCTCATCTGTGATAATTAAATG  
GATGTGGATTGCTGGGTGCTGAGCATGAGCCATTAACAGGTCAGAGAAATGATGGAATGTTT  
AGAAATAACTCTGCTATAGTATATACAGCTCAAAAGATGTTAAATGCTCTTGTGAT  
TTACTGCCATGTAAATGAAATATATAGATTATGTAACCTTTCAACCTGAAATCAAGGAT  
ATGAGGTTTATGTTATTGTATGTGCTCACTAGTGTCTAATGAGCTTTTAAATCTCAAAAT  
TCTCTTTTAAAAATATTATTAATGTGAATGGAATATACAAATTCAGCTTAATTCCTCCCAAC  
TTATTCTGTGTGAGACATTTGATTTCCCAATTTTGAATGGCTGTGTTTACTCTAAATTA  
ATGAATTCAGAGAAAAA

## 【図 4 1】

MGSVLGLCSMASWIPCLCGSAPCLLCRCCPSGNNSTVTRIYALFLLVGVCVACVMLIPGME  
EQLNKIPGFCENEKGVVPCNILVGYKAVYRLCFGLAMFYLLLSLLMKVKSDDPRAAVHNG  
FWFFKFAAIIIGAFFIPEGFTTVWFYVGMAGAFCPILIQVLVLLIDFAHSWNESWVEKM  
EEGNSRCWYAALLSATALNYLLSLVAIVLFFVYTHPASCSENKAFISVNHLICVGASVMSI  
LPKIQESQPRSGLLQSSVITVYMYLTSAMTNEPETNCNPSLLSIIGYNTTSTVPKEGQSV  
QWWHAQGIIGLILFLCVFYSSIRTSNNSQVNLTLTSDSTLIEDGGARSDDGLEDGDDVH  
RAVDNREDGVYISYFFHFMFLASL.YIMMTLNNWSRYEPSREMKSQWAVVWKISSWIGDI  
VLVYVWTLVAPLVLTNRDFD

## 【図 4 5】

GCTGTCCTTAGTGGAAACAANTCCAACCTGTAACTTGATTGATTGATCTATGCATTTTCTCTTG  
CTTGTGGAGATATGTGTAGCTTTGTGTAATGTGTGTTCCAGGATTGGANGAACAACTGAATA  
AGATTCTCGGATTTTGTGAGAATGAGAAGGTGTTGTGCCCTGTGAACATTTTGGTTGGC  
TATAAAGCTGTATATCGTTTGTGCTTTGGTTTGGCTATGTTCTATCTTCTCTCTTTTACT  
AATGATCAAAAGTGAAGAGTAGCAGTATCCTAGAGCTGCAGTGACAAATGGATTTTGGTCT  
TTAAATTTGCTGCAGCAATTGCAATTATTTATGGGGCATCTTCTTATCCAGAAGGAACTTT  
ACAACCTGTGTGGTTTATGTAGGATGCGCAGGTGCTTTTGTGTTATCTCTCATACAACCTAGT  
CTTACTTATTGATTTTGCACATTCATGGAATGAATCGTGGGTTGAAAAATGGAAGAAGGGA  
ACTCGAGATGTTGGTATGCAGCTTGTATTCAGCTACAGCTCGAATTATCTGTCTCTTTA  
GTTGCTATCGTCTGTCTTTGTCTACTACACTCATCCAGCCAGTTGTTGCAGAAACAAGGC  
GTTCTACAGTGTCAACATGCTCTCTGCTGGTGGTCTGCTGTAATG

## 【図 4 6 A】

CTCGGGCGCGCACAGGCAGCTCGTTTGGCCCTGCGAATTGAGCTGCGGGTGGCGGCGCGCGCGGCTCTCCAATT  
GGCAAAATGTGTGTGGCTGGAGCGGAGCGGAGGCTTTGGCAAAAGGCACTGAGATGTTTGCAGACCGGGGCGAG  
TCCTGTGAAAGCAGATAAAAGAAACATTATTAACTGCTCATTACGAGGGGAGCGCCGGCGGGGCTGTCCG  
ACTCCCGCGGAACATTGTGGCTTCTCAGCTCCGAGAGAGGAGAAAGAAAGAACGGGAAAGCGAGATTCACT  
GTGCTTTACGAGCAAGTGGACCTGATCGATTGGCCCTCTGAAATTTACACGATATTTGATTATTAGCAGTGGC  
CCCTGGTTTGTGTGTTACGCACACACACCTGCACACAGGCTCTGGCTCGTTTCCCTCCCTCGTTTCCAGCTCC  
TGGGCGAATCCACATCTGTTTCAACTCTCCGCGGAGGGGAGCAGGAGCGAGAGTGTGTGGAATCTGGAGGTG  
AAGAGGGACGAGGGAAGAAAGAAACAAAGCCACAGACGCAACTTGAGACTCCCGCATCCCAAAAGAGCACAGAT  
CAGCAAAAGAAAGAGTGGGCCCCCGAGCCCTCGTGTGTCTTCTGCTCCGCAACTGTGTTCTCCCTGCTGGG  
TGGAGCTCGGCCCTTCTGTGCGACCAACCGCTCGAAAGCGAGGTTTACAGAGGACCGCAGGAACATCCGCCCCA  
ACATATCTCTGCTGTGCGACGACACAGGATGTGGAGCTGGTTCCATGCGAGTGAATGAACAGACCCGCGC  
ATCATGGAGCAGGGCGGGGCGCACTTCATCAAGCCCTTCGTGACCAACCCATGTGCTGCCCTCACGCTCCTC  
CATCTCACTGGCAAGTACTCTCACACCAACCAACACTACACCAACATGAGAAGTGTCTCTCGCCCTCTGTGGC  
AGGCACAGCAGCAGAGCGCCAGCTTTGCGGTGTACTCAATAGCACTGGCTACCGGACAGCTTTCTTGGGGAAG  
TATCTTAATGAATACAGCGCTCTACGTGCCACCGGCTGGAAGGAGTGGGTGCGACTCTTTAAAACATCCCG  
CTTTATAACTACACGCTGTGTGCGAAGCGGCTGAAAGGAAGCAGCGCTCCGACTACTCCAAGGATTACTCTCA  
CAGACCTCATCACCAATGACAGCGTGAGCTTCTTCCGACGCTCAAGAAGATGTACCGCACAGGCCAGTCTCT  
ATGGTCATCAGCCATGCAGCCCCCGAGGCCCTGAGGATTCAGGCCCCAATAATTACGCTCTTCTCCAAAGCG  
ATCTCAGACATACACGCGAGCTACAACTACGCGCCCAACCCGACAAACACTGGATCATGCGCTACACGGGGC  
CCATGAAGCCCATCCACATGGAATTCACCAACATGCTCCAGCGGGAAGCGCTTGACAGCCCTCATGTCTGGTGGAC  
GACTCCATGGAGAGGATTACAAACATGCTGTGACGAGCGGCGAGCTGGACAAACGATACGTGATACACCGC  
CGACACCGGTTACCACTATCGGCCAGTTTGGCTTGGTGAAGGAAATCCATGCCATATGAGTTTGACATCAGGG  
TCCGCTGTCTACGTGAGGGGGCCCCAACCTGGAAGCGGCTGTCTGAATCCCCACATGCTCTCAACATTAAGCTG  
GCCCCACCATCTCTGGACATTCTCAGGCTGTGACATACCTGCGGATATGGACGGGAAATCCATCTCAAGCTGT  
GGACAGGAGCGCGCGGTGAATCGGTTTCACTTGAAGAAAGATGAGGCTTGGCGGAGCTCTTCTGTGTGG  
AGAGAGGCAAGCTGCTACACAAGAGAGCAATGACAAAGTGGACGCGCCAGGAGGAAGACTTTCTGCCCCAAGTAC  
CAGCGCTGAAGGACCTGTGTGAGCGCTGTGATACAGACGGCGTGTGAGCAGCTGGGACAGAGTGCAGGTG  
TGTGGAGGACGCCAGGGGAACTGAAGTGCATAAGTGAAGGCGCCCATGCGGCTGGCGGCGAGCAGAGGCC  
TCTCCAACTCTGTCGCCAAGTACTACGGCGAGGCGAGCGAGGCTCTCAGCTGTGACAGCGGGGACTCAAGACTC  
AGCTACGGGAGCGCGCGGTGAATCGGTTTCAAGTGAAGAAAGTGAAGGCTGTGCGGAGCTCGTCTCCATCGC  
CTAGCTGGCCATCAGGTGACGCGGAGGCTGTACACAGTAGGCTGGTGTATGCCGCCAGCCGGAACCTCA  
CCAAGCGCACTGGCAGGGGCCCCCTGAGGACCAAGATGACAAAGATGCTGGGACTTTCAGTGGCACTGGAGGC  
CTTCCGACTACTACGCCGCCAACCCATTAAAGTGACACATCGGTGCTACATCTTAGAGAACGACACAGTCCA  
GTGTGAGCTGGACCTGTCAAGTCCCTGAGGCGCTGGAAGACCAAGCTGCACATCGACACGAGATTGAAA  
CCCTCGAGAACAAJAATTAGAACCCTGAGGGAAGTCCGAGGTCACTTGAAGAAAGCGGCCAGAAAGTCACT  
TGTCAAAAATCAGCTACACACCCAGCACAAAGGCGGCTCAAGCAGCAGGCTCCAGTCTGCATCTCTTCAG  
GAAGGCTCGCAAGAGAGGACAAAGGTGGCTGTGGCGGAGCGAAGCGCAAGAGAAACTCCGCAAGCTGC  
TCAAGCGCTCGAGAACACGACAGCTGCGACATGCCAGGCTCACGTGCTTCAACCGACACAGCAGCTGG  
CAGACGCGGCTTCTTGGACACTGGGCTTTCTGTGCTGTACACGCGCAACAATAACAGCTACTGGTGCAT  
GAGGACATCAATGAGACTCACAAATTCCTCTTCTGTGAATTGCAACTGGCTTCTTAGAGTACTTGTATCTCA  
ACACAGACCCCTACAGCTGATGAATGCAGTGAACACACTGGACAGGATGTCTTCAACAGCTACACGTACAG

## 【図 4 8】

AACAAAGTTCAGTGACTGAGAGGGCTGAGCGGAGGCTGTGAAGGGGAGAAAGGAGTGAGGA  
GCTGCTGGGCAGAGAGGAGTGTCCGGCTCCCAAGTGGGCTCTCTGGGGAGCAGAGCCC  
TCGTGGGATGATCAGAGTGTCTGCTGTGGCGGTCTGTGCTGTCTGTCTGTCTGGCCACC  
TGCTCTTTCCACGGACGGCAGGACTGTGACGTGGAGAGGAACCGTACAGCTGCAGGGGGA  
CCGAGTCCGCGGGGCCAGCTTGGCCCTTCCGGCGGCGGGGCCACCTGGGAATCTTTACCC  
ATCACCGTCACTCTGGCCAGTATCTCATGTGCCGAATGTGGGCTCCACACACACACAC  
CCCCGCCACACCCCTCACCACTCCACACCAACACACCCCAACCGCCACCATCCCCGCCA  
CGCTCGCTGAGGCTGTGCTGCGCGGTGCTGTGGACAGCAGCTGCCCTGCCCTCCCATCTG  
TTCCAGGACAAAGTGGACCCCATGTTTCCATGTGGAAGGATGCATCTCTGGGTGAACGAGG  
GGAAACAATAGACTGGGCTTGTCTCAGCTGCATTGTCATGGCATGCCCAAGTGTACTATGGC  
AGCAGAGAAATGGAGAACACTGGGCTGCGAGTCTGAAGGTTTGGGAGTGGAGCAGCAAG  
GTGCTCTTTCCGGGCTGGACAGCCCGCTTGTGTGACAGTGACTCCCAAGTGAAGCCAGAAATG  
ACAAAGCTGTCTTGGCAGAGCCAGCACAAAGTGGATGTGAAGTGCCTGCTTGAAGTCTCT  
ATCAGGCTGCTGAGGCTCTGGCGGCGAGGCACTGGGAGAGGCGCTGAGAATGTCTCTTT  
GGTTTGGAGAAGGCAAGTGTGAGGCTGCACAGTCAATTCATCGGTGCTTAGTCCAAGAAAT  
AAAAACCACTAAGAGCTTTAAAAA

## 【図 4 9】

MLGLGLSTALVGWITGAAVALLLLLLLATCLFHGRQDCDVERNRTAAGGNRVRRAPQWPFPR  
RGRHLGIFHHHRHPGHVSHVNPVGLHHHHHPRTHPHLHHHHHPHRRHPRHAR

## 【図 4 6 B】

CTCATGGAGCTGAGGAGTGCAGGGTTACAAGCAGTGTAAACCCCGGACTCGAAACATGGACCTGGATGGAGG  
AAGCTATGAGCAATACAGGCAGTTTCAGGCTGAAAGTGGCCAGAAATGAGAGACCTTCTTCAAATCACTGG  
GACAACTGTGGAAAGCTGGGAAGGTAAAGAAACACAGAGGTGGACCTCCAAAAACATAGAGGCATCACTGA  
CTGCACAGGCAATGAAAAACCATGTGGGTGATTTCAGCAGCAGCTGTGCTATTGGCGAGGAGCTGAGAAGC  
AAGCACGCACTCTCAGTCAACATGACAGATTCTGGAGATTAACACGAGGACGAGAGTAACCTCAGGAAGTCC  
ATTTTTCGCCCTGCTTTTGGATTATACCTCACCAGTGCACAAAATGCATTTTTGTATCAAAAAGTCC  
ACCACTAACCTCCCCCAGAGCTCACAAAGGAAACGAGAGAGCGAGCGAGAGAGATTTCCTTGGAAATTC  
TCCCAAGGGCGAAAGTCATTGGAATTTTAAATCATAGGGGAAAGCAGTCTGTTCTTAAATCTCTTATCTT  
TGTGTTGTACAAAGAAAGCACTAAGAACGACGACAGGCGAACGCTGGAGAGGCTGAAACAGTGCAGAGACG  
TTTGACATGAGTCACTAGACCAAAAGAGATGACATTTACCTGACACTATAACCTGTGCTGCTCTGAGAA  
CTTGTCTCATTTGTATATATGTGACTATTACATGTAATCAACATGGAACTTTAGGGGAACCTAATAAGAAAT  
CCCAATTTTCAGGAGTGTGTGTGTCATAAACCGCTCTGTGGCCAGTGTAAAGAAAA

## 【図 4 7】

MGPSSLVCLLSATVFLSGSSAFLSHRLKGRFRRDRNRNRPNIILVLTDDQDVELGSMQ  
VMNKTRRIMEQGAHFINAFVTPMCCPSRSSILTKGVYVHNHNTYTNENCSSPSWQAHES  
RTFAVYLNSTGYRTAFPGKYLNEYNGSYVPPGWKEWVLLKNSRFYNYTLCRNGVKEKHGSD  
YSKDYLTDLITNDSVSPFRTSKMYPHRPVLMVISHAAPHGPEDSAPQYSRLFPNASQHTP  
SYNYNPNDKHWIMRYTGMKPIHMEFTNMLQRKRLQTLMSVDDSMETIYNMLVNETGELDNT  
IYVYTAADHYHIGQFGLVKGKSMYPYEDIRVPFVVRGNVEAGCLNPHIVLNLIDAPILDI  
AGLDIPADM DGKSLKLLDTERPVMRPHLKKKMRVWRDSFLVERGKLLHKRDNKDVAQEBN  
FLPKYQVRKDLQRAEYQTACEQLGQWQCVEDATGKLLHKCKGPMRLGGSRALSNIUVPKY  
YQGSEACTSDSGDYKLSLAGRRKFLKKKYKASYVRSRSIRSAIEVDGRVYHVGLGDAAG  
PRNLTKRHWPGAPEDQDDKGGDFSGTGGLPDYSAANPIKVTHRCYILENDTVQCDLDBLYKS  
LQAWKDHKLHIDHIEITLQNKIKNLEVRGHLKKRPEECDCHKISYHTQHKRKLKRGSSL  
HPFRKLQEKDKVWLLREQRKKLRLKLLKRLQNDTCSHPLCTTPTDNDHQWQTAPFPWTLG  
PFCACSTANNNTYWCNRTINETHNFLCFEATGFLBYFDLNTDPIQLMNAVNTLDRDVLNQL  
HVQLMELRSCKGYKQCNPRTRNMDLGGSYEQRYQRRKWPEMRSSSKLGLWEGWEG

## 【図 5 0】

GGCGGCTGCTGAGCTGCTTGAGGTGAGTGTGGGATCCAGAGCCATGGCGACCTGCTA  
CTACTGGGCTGATTGGGGCTGACTCTCTTACTGCTGCTGACGCTGCTGGCCCTTGGCCG  
GTACTCAGGGCTACTGGCTGGGTGGAATGAGTGTGGTCAACCCCATCCGCAACGTCA  
CTGTGGCTTACAACTTCCACATGGGCTCTATGGTGAGACTGGCGGGCTTTTCACTGAGAGC  
TGCAGCATCTTCCCAAGCTCCGCTCCATCGCTGTCTACTATGACAAACCCACATGCTGCC  
CCCTGATAAGTGCCGATGTGCCGTGGGCGAGCATCTGAGTGAAGGTGAGGAATCGCCCTCC  
CTGAGCTCATCGACCTCTACCAAGAAATTTGGCTTCAAGGTGTTCTCTTCCCGGCACCCAGC  
CATGTGTGACAGCCACCTTCCCTACACCAACCATCTGTCCATCTGGCTGCTGACCCGCG  
TGTCCATCTGCTTGGACACCTACATCAAGGAGCGGAAGCTGTGTGCTATCTCGGCTGG  
AGATCTACCAGGAAGACAGATCCATTTCATGTGCCACTGGCAGCGCAGGAGAGACTTCTAT  
CTGCTGAGATGAAGGAGACAGAGTGAATGGCGGGGCTTGTGGAGGCCATTGACACCA  
GGTGGATGGCACAGGAGCTGACACAAATGAGTGACACGATCTGTGAAGCTTGAAGTGAAGC  
CTGGCAGCCGGGAGACTTCAGCTGCCACACTGTCACTTGGGGCGAGCAGCGCTGGCTGGAT  
GACGGTGACACCCGACGCGAGCACAGCTACAGCGAGTCAGGTGCCAGCGGCTCTCTTTTGA  
GGAGCTGGACTTGGAGGGCGAGGGCCCTTAGGGGAGTCACGGCTGGACCTGGGACTGAGC  
CCCTGGGACTACCAAGTGGCTCTGGGAGCCACTGCCCCTGAGAAGGGCAGGAGTAACCC  
ATGGCTGCACCTCTCTGAGCTGCACTGTGTGAGGAACATGACGAGACTCTCCAGCAGCACTCT  
CCAGCCCTCTTCTCTCTCTTGGGGAGGAGGGGTTCTGAGGAGCTGACTTCCCTGCTG  
TCCAGGCTCTTGTGTAAGCTTCTCTCTACTGCTCTTATGGCTCCAGGGCGAGAGGCCA  
GGGACTATTTTCTGCACACGCCCCAGGGCTGCCGCCCTGTGTGTCTTTTTTTCAGACTC  
ACAGTGCAGCTTCCAGGACCCAGAATAAGCCAATGATTACTTGTTCACCTGGAAGAAAA  
AAAAAAAAA

## 【図 5 1】

MSD.LLLGLIGL.LLLL.LLLAFAGYSGLLAGVEVSAGSPPIRNVTVAYKPHMGLYGETGR  
LPTESCISPKLRSIAVYDNPHMVPDKRCVGSILSEGESPSPELIDLYQKFGFKVFS  
FPAPSHVVATFPYTTILSIWLATRVRVHPALDYIKERKLCAYPRLIYQEDQIHFMCPILAR  
QDGFVPEMKETEWKWRGLVEAIDTQVDGTGADTMSDTSVSLVSPGSRETSATLSPGAS  
SRGWDGDRSEHSYSESAGSGSFEELDLGEGCLGESRLDPGTEPLGTFKWLWEPTAPEK  
GKE

## 【図 5 2】

CCGCGGGAACGCTGTCTGGCTGCCGCCACCGGAACAGCCTGTCTGGTGCCCCGGCTCCCT  
GCCCGCGGCCAGTCTATGACCCTGCGCCCTCACTCCTCCGCTCCATCTGTCTGCTGCT  
GCTGCTCAGTGCGGCGGTGTGCCGGCTGAGGCTGGGCTCGAAACCGAAAGTCCCGTCCGGA  
CCCTCCAAGTGGAGACCTTGGTGGAGCCCCAGAACCATGTGCGGAGCCGCTGCTTTTGGGA  
GACACGCTTACATACACTACACGGGAAGCTTGGTAGATGGACGTATTATTGACACCTCCCT  
GACCAGAGACCTCTGGTTATAGAACTTGGCCAAAAGCAGGTGATTCAGGCTGGAGCAGA  
GTCTTCTCGACATGTGTGTGGGAGAGAAGCGAAGGGCAATCATCTCTCACTTGGCTAT  
GGAAAACGGGGATTTCACCATTGTGCCGAGCGGATGCAGTGGTGAGTATGACGTGGAGCT  
GATTGCACATAATCCGAGCCAATCTAGGCTAAAGCTGGTGAAGGGCATTTTGCCTCTGGTAG  
GGATGGCCATGGTGCAGCCCTCTCTGGGCTCATTTGGGTATCACCTATACAGAAAGGCCAAT  
AGACCCAAAGTCTCCAAAAGAAGCTCAAGGAAGAGAAACGAAACAAGAGCAAAAAGAAATATA  
ATAAATAATAAATTTTAAAAAACTTAAAAA

## 【図 5 3】

MTLRPSLLPLHLLLLLLSAAVCRAEAGLETESPVRTLQVETLVEPPEPCAEPAPFGDTLHI  
HYTGSVLDGRIIDTSLTRDPLVIELGQKQVIGPLEQSLDLMCVGEKRRAIIPSHLAYGKRGF  
PPSPVADAVVQYDVIELIALIRANYMLKLVKILPLVGMAMPALLGLIGYHLRYKRNRPKVS  
KKKLKEKRNSKKK

## 【図 5 4】

CCGCGGAACGTGTTCCCTGGCTGCCGACCCGGAACAGCCTGTCTGGTGCCCCGGCTCCCTGC  
CCCGCGCCAGTCATGACCTGCGCCCTCACTCCTCCGCTCCATCTGCTGCTGCTGCTGCTG  
TGCTCAGTGCGGCGGTGTGCCGGCTGAGGCTGGGCTCGAAACCGAAAGTCCCGTCCGAGCC  
CTCCAAGTGGAGACCTGTGTGGAGCCCCGAAACCATGTGCCGAGCCCGTCTGTTTGGGAGA  
CAGCCTTCACATACACTACACGGGAAGCTTGGTAGATGGACGTATTATTGACACCTCCCTGA  
CCAGAGACCCCTCTGGTTATAGAACTTGGCCAAAAGCAGGTGATTCCAGGTCTGGAGCAGAGT  
CTTCTCGACATGTGTGTGGGAGAGAAGCGAAGGCCAATCATCTCTCACTTGGCTATGG  
AAAACGGGGATTTCCACCATCTGTCCAGCGGATGCAGTGGTGCAGTATGACGTGGAGCTGA  
TTGCACTAATCCGAGCCAACACTAGTGGCTAAAGCTGGTGAAGGGCATTTTGCCTCTGGTAGGG  
ATGGCCATGGTGCACCCCTCTGGGCTCATTTGGGTATCACCTATACAGAAAGGCCAAATAGA  
CCCAAAGTCTCCAAAAGAAGCTCAAGGAAGAGAAACGAAACAAGAGCAAAAAGAAATATA  
ATAATAAATTTTAAAAAACTTA

## 【図 5 7】

MSGFLEGLRSECIDWGEKRNTIASIAGVLFTGHWIIDAIVIPTMKDFNHSYHACSVI  
ATIAFLMINAVSNGVVRGDSYSEGLGQTGARIWLFGVFLAFGLSLIASMWILFGGYVAKEK  
DIVYPGIAVFFQNAFIFFGGLVFKFGRTEDLWQ

## 【図 5 8】

TTCTTGGCTAAAAATCGGGGAGTGAGGCGGGCGCGCGCGACACCGGGCTCCGGAACC  
ACTGCACGACGGGGCTGGACTGACCTGAAAAAAATGTCTGGATTCTAGAGGGCTTGAGATG  
CTCAGAATGCATTGACTGGGGGAAAAGCGCAATACTATTGCTTCCATTGCTGTGGTGTAC  
TATTTTTTACAGGCTGGTGGATTATCATAGATGCAGCTGTTATTTATCCACCATGAAAGAT  
TTCAACCACTCATACCATGCCTGTGTGTTATAGCAACCATAGCCTTCTAATGATTAATGC  
AGTATCGAATGGACAAGTCCGAGGTGATAGTTACAGTGAAGGTTGTCTGGTCAAAACAGGTG  
CTCGCAATTTGGCTTTTCGTGGTTTCATGTTGGCCTTTGGATCTCTGATTGCATCTATGTGG  
ATTCTTTTTGGAGGTTATGTTGCTTAAAGAAAAAGACATAGTATACCTTGGAAATTGCTGTATT  
TTTCCAGAATGCCTTCATCTTTTTTGGAGGGCTGGTTTTTAAAGTTTGGC

## 【図 5 9】

TGGACGGACCTGAAAAAATGTTTGGATTNTAGAGGNTTGAGATGTTCAGAATGCATGAC  
TGGGGGAAAAGCGCAAAATACTATTGCTTCCATTGCTGCTGTGTANTATTTTTACAGGCTG  
GTGGATTATCATAGATGCAGNTGTTATTTATCCACCATGAAAGATTTCAACCAATCATACC  
ATGCGCTGTGGTGTTATAGCAACCATAGSCCTCNATAATGATTAATGCAGTATCGAATGGACAA  
GTCCGAGGTGATAGTTACAGTGAAGGTTGTTTGGGTCAACAGGTGCTGCATTTGGCTTTT  
CGTTGGTTTCATGTTGGCCTTTGGATCTCTGATTGCATCTATGTGGATTCTTTTGGAGGTT  
ATGTTGCTAAAGAAAAAGACATAGTATACCTTGAATGNTGTATTTTTCCAGAATGCCTTC  
ATCTTTTTTGGAGGGCTGGTTTTTAAAGTTTGGCGGCACCTGAAGANTTATGGCAGTG

## 【図 5 5】

CCGAAAGTCCCGTCCGGACCTCCAAGTGGAGACCTTGGTGGAGCCCCAGAACCATGTGCC  
GAGCCCGCTGCTTTTGGAGACACGCTTCACATACACTACACGGGAAGCTTGGTAGATGGACG  
TATTATTGACACCTCCCTGACCAGAGACCTCTGGTTATAGAACTTGGCCAAAAGCAGGTGA  
TTCAGGCTTGAGCAGAGCTTCTCGACATGTGTGTGGGAGAGAAGCGAAGGGCAATCATT  
CCITCTCACTTGGCCTATGGAAAACGGGGATTTCCACCATCTGTCCACGGATGCAGTGGT  
GCAGTATGACGTGGAGCTGATTGCATAATCCGAGCCAACTACTGGCTAAAGCTGGTGAAGG  
GCATTTTGCCTCTGGTAGGATGGCCATGGTGCCAGCCCTCTGGGCCCTCATTTGGGTATCAC  
CTATACAGAAAGGCCAATAGACCCAAAGTCTCCAAAAGAAGCTCAAGGAAGAGAAACGAA  
CAAGAGCAAAAAGAAATAATAATAATAAATTTTAAAAAACTTAAAA

## 【図 5 6】

CTGCTGCATCCGGGTGTCTGGAGGCTGTGGCGTTTTGTGTTTCTTGGCTAAAAATCGGGGAG  
TGAGGCGGGCGGGCGCGCGGACACCGGGCTCCGGAACACTGCACGACGGGGCTGGACTG  
ACCTGAAAAAAATGCTCGGATTCTAGAGGGCTTGAGATGCTCAGAATGCATTGACTGGGGG  
GAAAAGCGCAATACTATTGCTTCCATTGCTGCTGGTGTACTATTTTTTACAGGCTGGGTGAT  
TTCATAGATGCAGCTGTTATTTATCCACCATGAAAGATTTCAACCACATCATACCATGCCT  
GTGGTGTATAGCAACCATAGCCTTCCATAATGATTAATGCAGTATCGAATGGACAAGTCCGA  
GGTGATAGTTACAGTGAAGGTTGTCTGGGTCAAACAGGTGCTCGCATTTGGCTTTTCGTTGG  
TTTCATGTTGGCCTTTGGATCTCTGATTGCATCTATGTGGATTTCTTTTGGAGGTTATGTTG  
CTAAAGAAAAAGACATAGTATACCTTGGAAATGCTGTATTTTTTCCAGATGCCTTCATCTTT  
TTTGGAGGGCTGGTTTTTAAAGTTTGGCCGCACTGAAGACTTATGGCAGTGGAACACATCTGAT  
TTCCACAGCACACAAGCCCTGCATGGGTTTGTGTTTTTTTAACTGCTCACTCCCAACCTT  
TTGTAATGCCATTTCTAAACTTATTTCTGAGTGTAGTCTCAGCTTAAAGTTGTGTAACTACT  
AAATCACGAGAACACTAAACAACAACAAAAATCTATTGTGGTATGCATTTGATTAACCT  
ATAAAATGTTAGAGAAACTTTCACATGAATAATTTTTGCAAAATTTATCATGGTATAAAT  
TGTAAAAATAAAAGAAATACAAAAGAAATATGATTTTGTCAATGTAAGTATTTGTCTATA  
TCTGAGGTCCAAAACCACAATGAAGTGCTCTGAAGATTTAATGTGTTTATTCAAATGTGGT  
CTCTCTGTGTCAAAATGTTAAATGAATAATAAACATTTTTTAGTTTTTAAATATTTCCGTGG  
TCAAAATTTCTCTCACTATAATGGTATTTACTTTTACCAAAAATTTCTGAAACATGTAAT  
GTAACCTGGCTTTTGGAGGTCTCCCAAGGGGTGAGTGGACGTGTTGGAAGAGAGAAGCACCAT  
GGTCCAGCCACCAAGGCTCCCTGTGTCCCTTCCATGGGAAGGCTTCTCCGCTGTGCCTCTCATT  
CCAAGGGCAGGAAGATGTGACTCAGCCATGCACGTGGTTCTGTGGGATGCACAGTCACTC  
CACATCCCACTG

## 【図 6 0】

GGACACCGGTTCCGGACCAATGCANGACGGGGTGGANTGACCTGAAAAAATGTTTGGATT  
TTTAGAGGGCTTGAGATGNTCAGAATGCATTGACTGGGGGAAAAGCGCAATANTATTGCTTT  
CCATTGCTGCTGTACTATTTTTTACAGGGTGGTGGATTATCATAGATGCAGCTGTATT  
TATCCCAACCATGAAAGATTTNAACCACCTCATACCATGCCTGTGGTGTTATAGCAACCATAGC  
CTTCTCAATGATTAAATGCAGTATCGAATGGACAAGTCCGAGGTGATAGTTACAGTGAAGGTT  
GTTTGGGTCAAACAGGTGNTCGCATTTGGCTTTTCGTGGTTTCATGTTGGCCTTTGGATTT  
CTGATTGNATTCTATCGGATTCTTCTTGGAGGTATGTGTCTAAAGAAAAAGACATAGTAT  
ACCTTGGAAATNTCTNTATTTTTTCCAGAATGCC

## 【図 6 1】

TAGAGGGCTTGAGATGCTCAGAATGCATTGACTGGGGGAAAAGCGCAATANTATTGCTTCC  
ATTGNTGNTGGTGTANTATTTTTTACAGGCTGGTGGATTATNATAGATGCAGCTGTATT  
ATCCCAACCATGAAAGATTTNAACCANTCATACCATGCCTGTGGTTATAGCAACCATAGCC  
TTCTTAATGATTAAATGCAGTATNGAATGGACAAGTCCGAGGTGATAGTTACAGTGAAGGTTG  
TTTGGGTCAACAGGTGNTNGCATTGGCTTTTNGTGGTTTCATGTTGGCCTTTGGATCTN  
TGATTGCATTTATGTGGATTNTTTTTTGGAGGTTATGTGCTAAAGNAAAAGACATAGTATAC  
CCTGT

## 【図 6 2】

GGGAGGCTGTGNCCTTTTGTGTTTTNTTGGCTAAATCGGGGGAGTGAGCGGCCCGCGCGG  
CGNGACACCGGTTCCGGGAACCATTGACGACGGGGTGACTGACCTGAAAAAATGTTTTG  
GATTTNTAGAGGGCTTGAGATGCTCAGAATGCATTGACTGGGGGAAAAGCGCAATACTATT  
GCTTCCATTGCTGCTGGTGACTATTTTTTACAGGCTGGTGGATTATCATAGATGCAGCTGT  
TATTTATCCCAACCATGAAAGATTTCAACCACCTCATACCATGCCTGTGGTGTTATAGCAACCA  
TAGCCTTCTCAATGATTAAATGCAGTATCGAATGGACAAGTCCGAGGTGATAGTTACAGTGAA  
GGTTGCTGGGTCAACAGGTGCTCGCATTGGCTTTTCGTTGGTTTCATGTTGGCCTTTGG  
ATNTCTGATTGCATCTATGTGGATTCTTTTTGGAGGTTATGTTGCTAAAGAAAAAGACATAG  
TATACCTTGAATGCTGTATTTTTTCCAGAATGCCTTCATNTTTTTTGGAGGGCTG



TGCTTCTCGAGACCTGTGGTGGGAATTCACAGCTTCNTATGACACTACCTGCATTGGCNT  
 AGCCTCCAGGCCATACGCTTTTCTTGAGTTTGACAGCATCATTGAGAAAGTGAAGTGGCATT  
 TTAACATATGAAGTTCCNTNCAGATGGAGTGCAGCTTTGGAAAAAATTCAGGAGGAGCTCAAG  
 TTGCAGCCTCCAGCGGTTCCTCANTATGGAGGACACAGATGTGGCAAAATGGGGT



## 【図 8 6】

TGGGACCAGGGAACCCCGGGCCCCCGGTGGAGNGCCTAACAGGCCGCTGGNTGCGACCGAA  
GCGCGGGCGGAGGAGGTTTGTAGGATTTTGGAAACAGGACCCGGACAGGGAACCATGGTT  
CCCGAGAACNTGAGCANTTTTGCCCTGTTGNTGNTATACCTTCATCGGGCGGTGATTGCCGG  
ACGAGATTTNTATAAGATTTGGGGTGCCCTNGAAGTGCCCTNTATAAAGGATATTAAGG  
CCTATAGGAAACTAGCCCTGCAGNTTATCCCGACCGGAACCCCTGATATCCACAAGCCAG  
GAGAAATCCAGGATTTGGGTGCTGCTTATGAGGTTNTGTAGATAGTGAGAAACGGAAACA  
GTACGATAATTATGGTGAAGAAGGATTAAAGATGGTNATCAGAGCTCCCATGGAGACATTT  
TTTCACACTTNTTTGGGGATTTTGGTTTCATGTTTGGAGGAACCCCTNGTCAGCAAGACAGA  
AATATCCCAAGAG

## 【図 8 7】

GGCACGAGGCGGCGGGCAGTCGCGGGATGCGCCCGGAGCCACAGCCTGAGGCCCTCAGGT  
CTCTGCAGGTGTCGTGGAGGAACCTAGCACCTGCCATCCTCTTCCCAATTGTGCCACTTCCA  
GCAGCTTTAGCCCATGAGGAGGATGTGACCGGAGCTGAGTCAGGAGCCCTCTGGAAGC**ATGG**  
AGACTGGTGATTGTTGCCATAGGTGTGCTGGCCACCATCTTCTGGCTTCGTTTGCAGCC  
TTGGTGCTGGTTTGCAGGCAGCGCTACTGCGGCGCGGAGACCTGCTGCAGCGCTATGATTCT  
TAAGCCCATTTGGACCTCATTTGGTGGCATGGAGACCCAGTCTGAGCCCTCTGAGTTAGAAC  
TGGACGATGTCGTTATCACCAACCCCACTTGAGGCCATTCTGGAGAATGAAGCATGGATC  
GAAGATGCCCTCGGGTCTCATGTGCCACTGCATTGCATCTTGAAGATTTGTCAACACTGTAC  
AGAGAAGCTTTGTCGATGACAATGGGCTCTGGGCCAAGATGAAGACTTCAGCCAGTGTCA  
GCGACATCATTTGGTGGCGAAGCGGATCAGCCCGGGTGGATGATGTTGTGAAGTCGATG  
TACCCTCCGTTGGACCCCAAACTCCTGGAGCGCAGGACGACTGCCCTGCTCCTGTCTGCAG  
TCACCTGGTGCTGGTGACAAGGAATGCCCTGCCATCTGACGGGAGGCCCTGGACTGGATTGACC  
AGTCTCTGTGCGCTGCTGAGGAGCATTTGGAAGTCTTCGAGAAGCAGCCCTAGCTTCTGAG  
CCAGATAAAGGCCCTCCAGGCCCTGAAGGCTTCCCTGCAGGAGCAGTCTGCAATTT**TAGT**GGCT  
ACAGGCCAGCAGCTAGCCATGAAGGCCCTGCCGCCATCCCTGGATGGCTCAGCTTAGCCCT  
CTACTTTTTCCCTATAGAGTTAGTTGTTCTCCACGGCTGGAGAGTTCAGCTGTGTGTCATAG  
TAAAGCAGGAGATCCCGTCAGTTTATGCCTCTTTTGCAAGTTGCAAACTGTGGCTGGTGAGT  
GGCAGCTCAATACTACAGTTAGGGGAGATGCCATTCACTCTCTGCAAGAGGAGTATTGAAAA  
CTGGTGGACTGTGACAGCTTATTTAGCTCAGCTAGTGTTTCAAGAAAATTGAGCCACCGTCT  
AAGAAATCAAGAGCTTTCACATTAATAATAGAAATTTCTGGCCTCTCTCGATCGGTGAGAATG  
TGTGGCAATTTCTGATCTGCAATTTTCAAGAAGGAGCAATCAATTGAAACTAAGTAGGGGTTTC  
TCTTTTGGCAAGACTGTGACTCTCTCACCTGGCCTGTTTCATTTATTTGTATTATCTGCTC  
GGTCCCTGAGGCGCTGTGGGTCTCTCTCTCCCTTGCAAGGTTTGGGTTTGAAGCTGAGGAAC  
ACAAAGTTGATGATTTCTTTTATCTTTATGCCTGCAATTTTACCTAGCTACCACCTAGGTG  
GATAGTAAATTTATACTTATGTGTTTCCCTCAAAAAAAAAAAAAA

## 【図 9 0】

MTSLTDTQKIGMGLTGFVGFLLFPGMILFFDKALLAIGNVLVFAGLAFVIGLERTFRFFQK  
HKMKATGFFFLGGVFVVLIGWPLIGMIFEIYGFLLFRGFFPVVVGFIIRRPVLGSLNLNLP  
RSFVDVKGESNNMV

重要な特徴:

親貫通ドメイン:

アミノ酸 12-30 (タイプ II), 33-52, 69-89 及び 93-109

N-ミリスチル化部位.

アミノ酸 11-16, 51-56 及び 116-121

アミノアシル-転移 RNA 合成酵素クラス-I I タンパク質.

アミノ酸 49-59

## 【図 9 1】

GAAGACGTGGCGGCTCTCGCCTGGGCTGTTTCCCGGCTTCATTTCTCCGACCTGACGTTCC  
ACCNTGGGCTTCCGAGGTGCTTTGCGCGCTGTCCCACCACTGCGAGCCATGATCTCCTTAA  
CGGACACGCAGAAAAATTGGAATGGGATTAACCGGATTTGGAGTGTTTTTCCTGTTCTTTGGA  
ATGATTTCTCTTTTTTGACAAAGCACCTACTGGCTATTGGAATGTTTTATTTGTAGCCGGCTT  
GGCTTTTGTAAATGGTTAGAAAAGAACATTCAGATTTCTTCTCCAAAAACATAAAATGAAG  
CTACAGGTTTTTTCTGGGTGGTGATTTGTAGTCCTTATTGGTTGGCCTTTGATAGGCATG  
ATCTTCGAAATTTATGGAATTTTTCCTCTGTTCT

## 【図 8 8】

MEZVVIVAIGVLATIFLASFAALVLVCRQRYCRPRDLLQRYDSKPIVDLIGAMETQSEPS  
ELDDVVITNPHIEALINENEDWIEDASGLMSHCIALKICHTLTKELVAMTMGSGAKMKTSAS  
VSDIIVVAKRISPRVDDVVKSMYPLDPKLLDARTTALLSVSHVLVTRNACHLTGGLDWI  
DQSLSAAEEHLEVLREAAALASEPDKGLPGPEGLFEQSAI

## 【図 8 9】

GCTTCATTTCTCCGACTCAGCTTCCCACCTTGGGCTTCCGAGGTGCTTTCGCCGCTGTCC  
CCACCACCTGCAGCC**ATG**ATCTCCCTTAACGGACACGCGAGAAAAATTGGAATGGGATTAACAGGA  
TTTGGAGTGTTTTCTCTGTTCTTTGGAAATGATTCCTCTTTTGACAAAGCACTACTGGCTAT  
TGGAAATGTTTTATTTGTAGCCGGCTTCGCTTTTGTAAATGGTTAGAAAACATTGAGAT  
TCTTCTTCCAAAAACATAAAATGAAAGCTACAGGTTTTTTCTGGGTGGTGATTTGTAGTC  
CTTATTTGGTTGGCCTTTGATAGGCATGATCTTCGAAATTTATGAGATTTTTCTCTTGTTCAG  
GGGCTTCTTCTCTGCTGTTGTGGCTTTATTAGAAGAGTGCCAGTCTTGGATCCCTCCTAA  
AT  
TTACCTGGAATTAGATCATTTGTAGATAAAGTTGGAGAAAGCAACAATATGGTAT**TA**CAACA  
AGTGAATTTGAAGACTCATTTAAAAATATTGTGTTATTTATAAAGTCATTTGAAGAATATTCA  
GCACAAAATTAAATTTACATGAAATAGCTTGTAATGTTCTTTACAGGAGTTTAAACGTATAG  
CCTACAAAGTACCAGCAGCAAAATTAGCAAAAGACAGTGAAAAACAGGCTTCTACTCAAGTGA  
ACTAAGAAGAAGTCAGCAAGCAAACTGAGAGAGGTGAAATCCATGTTAATGATGCTTAAGAA  
ACTCTTTGAAGGCTATTGTGTTGTTTTCCCAATGTGCGAAACTCAGCCATCCTTAGAGAA  
CTGTGGTGCTGTTCTTTTCTTTTATTTTGAAGGCTCAGGAGCATCCATAGGCATTGCT  
TTTTAGAAGTGCCTGCAATGCAATGGCAAAAAATTTCAGAGTGCATGTATCTCTGGAAGTGA  
TGCAATGAATTCGATTGGATTGTGTCATTTTAAAGTATTAATAACCAAGGAACCCCAATTTTG  
ATGTATGGATTACTTTTTTTTGNCGNCAGGGCC

## 【図 9 2】

GGCAGGAGGCTGAACCCAGCCGGCTCCATCTCAGCTTCTGGTTTCTAAGTCCATGTGCCAAA  
GGCTGCCAGGAAGGAGACGCCCTCCTGAGTCTGTGATCTTCTTCTCTTGGAAATCTTTGA  
CTGTGGGTAGTTATTTATTTCTGAATAAGAGCGTCCACGCATC**ATG**GACCTCGCGGGACTGC  
TGAAGTCTCAGTCCCTGGCCACCTGGCTTCTGTGCTACGTCTTTATTGGCTCAGGGCTAATC  
ATCAACACCATTCAGCTCTTCACTCTCCTCCTCTGGCCCATTAACAAGCAGCTCTTCCGGAA  
GATCAACTGCAGACTGTCTTATTTGATCTCAAGCCAGTGGTGATGCTGTGAGTGGTGGT  
CGGGCAGCGGAATGCACCATCTTACGGACCCGCGCCCTACCTCAAGTATGGGAAGGAAAT  
GCCATCGTGGTTCTCAACCAAGTTTGAATTTGACTTCTGTGTGGCTGGAGCCTGTCCGA  
ACGCTTTGGCTGTAGGGGGCTCCAAAGTCTCTGGCCAAAGAAAGAGCTGGCTATGTCCCAA  
TTATCGGCTGGATGTGGTACTTCACCGAGATGGTCTTCTGTTTCGCGCAAGTGGGAGCAGGAT  
CGCAAGACGGTTGCCACAGTTTGCAAGCAGCTCCGGAGTACCCCGAGAAGTATTTTCTCT  
GATTCACTGTGAGGGCACACGGTTCACGGAGAAGAAGCATGAGATCAGCATGCAGGTGGCCC  
GGGCCAAGGGGCTGCTCGCTCAAGCATCACCTGTGCCAGAACCAAGGGTTTCCGCATC  
ACCGTGAGGAGCTTGAGAAATGTAGTTTTCAGCTGTATATGACTGTACACTCAATTTGAGAAA  
TAATGAAATCCAACACTGCTGGGAGTCTTAACCGGAAAGAAATACCATGCAGATTTGTATG  
TTAGGAGGATCCCACTGGAAGACATCCCTGAAGACATGACGAGTCTCTGGCTGGCTGCAC  
AAGCTCTACCAGGAGAAGGATGCCCTTTCAGGAGGAGTACTACAGGACGGGACCTTCCAGA  
GAGCCCATGGTGCCCCCGGGCGGCCCTGGACCTTCGTGAACCTGGCTGTTTTGGGCGCTCG  
TGGTGCTCTACCTTCTTCCAGTTCTTGGTCAGCATGATCAGGAGCGGGCTTCCCTGACG  
CTGGCCAGCTTCATCCTCGTCTTCTTTGTGGCTCCGTGGGAGTTTCAGTGAATGTTGGTGT  
CAGGAAATTGACAAGGGCTCTGCCTACGGCAACTCTGACAGCAAGCAGAACTGAATGACT  
**G**ACTCAGGGAGGTGTCAACATCCGAAGGGAACCTTGGGGAACCTGGTGCCCTGTCATATCCT  
CCTTAGTGGGACACGGTGACAAAGGCTGGTGAGCCCTGCTGGGCACGGCGGAAGTCACGA  
CCTCTCCAGCAGGGAGTCTGGTCTCAAGCCGGATGGGGAGGAAGATGTTTTCTAATCTTT  
TTTTCCCATGTGCTTTTAGTGGGCTTTGGTTTTCTTTTGTGCGAGTGTGTGTGAGAAATGCG  
TGTGTGGTGAGTGTGAACCTTGTCTGTGATCAGAAAGGTTATTTAGGCTGCAGGGGAG  
GGCAGGGCTGGGACCGAAGGGGACAAAGTCCCTTTCATCTCTTGGTGTGAGTTTTCTGT  
AACCTTGGTTGCCAGAGATAAAGTGAAAGTGTCTTTAGGTGAGATGACTAAATATGCTCT  
CAAGAAAAAAATAAAGTGTCTTTCTGGGTCAAAAAAAAAAAAA

## 【図 9 3】

MDLAGLLKQFLCHLVFCYVFIIASGLIINTIQLFTLLLPINKQLFRKINCLRSYICSSQLV  
MLELWWSGTECTIFTDPRAYLKYGKENAIVVLNKHFEIDFLCGWSLSERFLLGGSKVLAKK  
ELAYVPIIGWMWYFTMVFCSRKWEQDRKTATSLQHLRDYPEKYFFLIHCEGTRFTEKKHE  
ISMQVAKRAGLPRLKHLLPRTKGFAITVRSLRNVVSAYVDCTLNRNNENPTLLGLVNGKK  
YHADLYVRRIPLEIDIPEDDECSAWLHKLYQEKDAFQEEYRTGTFFETPMVPPRRPWTLLVN  
WLFWASLVLYPPFFQLVSMIRSGSSLTASFILVFFVASVGRWMIGVTEIDKGSAYGNSDS  
KQKLNLD



## 【図 9 4】

CTGAGGCGGGCTAGCAT**ATG**GAGGGGGAGAGTACGTCGGCGGTGCTCTCGGGCTTTGTGCTCG  
GCGCAGCTCGCTTTCCAGCAGCTCAACACGGAGCTGGACACGGAAGGTTTCTTCTTGGGGAA  
GTAAAGGTGAAGCCAAGAACAGCATTACTGATTCCAAATGGATGATGTTGAAGTTGTTTA  
TACAAATTGACATTAGAAATATATTCATGCTATCAGCTTTTAGCTTTTATAAATTCTTCAG  
GCGAAGTAAATGAGCAAGCACTGAAGAAAATATTATCAATGTCAAAAAGAAATGGTGGTAGT  
TGGTACAAATTCGCTCGCTCATTAGATCAGATCATGACGTTTAGAGAGAGGCTGCTTCACAA  
AAACTTGCAGGAGCATTTTCAAACCAAGACCTGTTTCTGCTATTAACACCAAGTATAA  
TAACAGAAAGCTGCTCTACTCATCGACTGGAACATTCCTTATATAAACCTCAAAAGGAGCTT  
TTTCACAGGCTACCTTTAGTGGTTGCCAATCTGGGCAATGCTGAACAACTGGGTATATAAAAC  
TGTATCAGGTTCTCTGTATGTCACCTGGTTTGTAGCCGAGCAGTACAAACACACAGCTCTAAAT  
TTTTGAAGAAGATGGATCCTTAAAGGAGGTACATAAGATAAATGAAATGTATGCTTCATTA  
CAAGAGGAATTAAGAGTATATGCAAAAAAGTGAAGACAGTGAACAAGCAGTAGATAAACT  
AGTAAAGGATGTAAACAGATTAAACGAGAAATAGAGAAAAGGAGAGGACACAGATTTCAGG  
CAGCAAGAGAGAAGAACATCCAAAAGACCTTCAGGAGAACATTTTCTTTGTCTCAGGCACTTA  
CGGACCTTTTCCAAATTCGAATTTCTTCATTATGTTGTTATGCTTTAAAAAATAGACA  
TGTTTCTAAAAGTAGCTGTAACTACAACCACTATCTCGATGATAGACAATCTGACCTTAA  
TGGTAGAACACACTGACATTCCTGAAGCTAGTCAGCTAGTACACCACAAATCATTAAAGCAT  
AAAGCCTTAGACTTAGATGACAGATGGCAATTCAAGAGATCTCGGTTGTTAGATACACAAGA  
CAACGATCTAAAGCAAACTACTGGTAGTAGTAACCAAGATAAAGCATCCAAAATGAGCAGCC  
CAGAAACAGATGAAGAAATTGAAAAGATGAAGGTTTGGTGAATATTACAGGCTCTCCTACA  
TTTT**GA**TCTCTTTAACTTTACAAGGAGATTTTTTATTGGCTGATGGGTAAAGCCTTACAT  
TCTCATTTGTTTTTACTATGTTGAGCTACTTGCAAGTAGTTCATTGTTTTTACTATGTTTAC  
CTGTTTGCAGTAATACACAGATAACTCTTAGTGATTTACTTACAAAGTACTTTTTCAAAAC  
ATCAGATGCTTTTTATTCCAAACCTTTTTTACACCTTTCACTAAGTTGTTGAGGGGAAGGCT  
TACACGAGACACATCTTTTGAATTTGGAAGTAGGACACGACAGCTGGCTCACACCTGTAA  
TCCCAGCACTTAGGGAAGACAAGTCAGGAGGATGATTGAAGCTAGGAGTTAGAGACCAGCC  
TGGGCAACGTATTGAGACCATGCTCTATTAAAAATAAAATGGAAGAAGCAAGATAGCCTTAT  
TTTCAAAATATGGAAGAAATTTATATGAAAATTTATCTGAGTCATTAAAAATCTCTCTTAAG  
TGATACTTTTTTAGAAGTACATTATGGCTAGAGTTGCCAGATAAAATGCTGGATATCATGCA  
ATAAATTTGCAAAACATCATCTAAATTTAAAAAATAAAAAAAAAAAAAAAAAA

## 【図 9 7】

MARGLPALLCTLAVLSAALLAELKSKSCSEVRRLYVSKGFKNDAPLHEINGDHLKICQP  
GSTCCSQEMEKEYSLQSKDDFKSVVSEQNHLQAVFASRYKKFDEFFKELLENAEKSLNMF  
VKTYGHLVMQNSFLKDLFVELKRYVVGVNVLNEMLNDFWARLLERMFLVNSQYHPTDEY  
LECYSKYTEQLKPFDPVPRKLKLQVTRAFVAARTFAGGLAVAGDVVSKVSVVNPTAQCTHAL  
LKMICYSCRGRLVTVPKPNYCSNIMRGCLANQGDLDWFENNPIDAMLVAERLEGPFNIES  
VMDPIDVKISDAIMNMQDINSVQSVQKVFQCGPPKPLPAGRISRSISSESAFSARFRPHHPEE  
RPTTAAGTSLDLRLVDVKEKLQAKKFWSLPSNVCMNDERMAAGNGNEDDCWNGKSKRYLF  
AVTCNGLANQGNPNPEVQDTSKPDILILRQIMALRVMTSKMKNAYNNGNDVDFDISDESSE  
GSGSGCEYQQCPSEFDYNATDHAGKSANEKADSAGVRPGAQAYLLTVFCILFLVMQREWR

## 【図 9 8】

CTCGCCCTCAAATGGGAACGCTGCGCTGGGACTAAAGCATAGACCACAGGCTGAGTATCCT  
GACCTGAGTCATCCCAGGGATCAGGAGCCTCCAGCAGGGAACCTTCCATTATATTTCTCAA  
GCAACTTACAGCTGCACCGACAGTTG**CA**TGAAGTCTCAATCTCTCCCTCCTCGTTGCG  
TGCCACTAATGCTGATGTCATGCTCTCTAGCAGCCTGAATCCAGGGCTCGCCAGAGGCCAC  
AGGGACGACAGGCCAGGCTTCTAGAGATGGCTCCAGGAAGCGGCCAAGAAATGTGAGTGCAA  
AGATTGGTTCTGAGAGCCCCGAGAAGAAAATTCATGACAGTGTCTGGCTGCCAAGAAGAC  
AGTGCCCTCTGTATCATTTCAAGSGCAATGTGAAGAAAAACAAGACACCAAGGCCACACAGA  
AAGCCAAACAAGCATTCAGAGCCTCGCCAGCAATTTCTCAAACAATGTGAGCTAAGAAGCTT  
TGCTCTGCTCTTT**AG**GAGCTCTGAGCGCCACCTCTTCCAATTAAACATTTCTAGCCAAAGAC  
GACAGTGAGCACACCTTACCAGACACTCTCTCTCCCACTCTCACTCTCCACTGTACCCAC  
CCTAAATCATTTCCAGTGTCTCTCAAAAGCATGTTTTTCAAGATCATTTTGTTTGTGCTCTC  
TCTAGTGTCTTCTCTCTCTGTCAGCTTTAGCCTGTGCGCTTCCCTTACCCAGGCTTAGGCTT  
AATTACCTGAAGAATTCAGGAAACTGTAGTCTTCTAGCTAGTGTCAATTAACCTTAAATGC  
AATCAGGAAAGTAGCAAAACAGAACTCAATAAATATTTTAAATGTCAAAAAAAAAAAAAAAAAA  
AA

## 【図 9 9】

MKVLISLLLLLLPLMLMSMVSSSLNPGVARGHRDRGQASRRWLQEGGCECKDWFLRAPRR  
KFMVVSGLPKKQPCPDHFKGNVKKTRHQRHHRKPNKHSRACQQFLKQCQLRSFALPL

## 【図 9 5】

MEGESTAVLSGFLGALAFQHLNTSDTEGFLLGVEKGEAKNSITDSQMDDEVVYTTIDIQ  
KYIPCYQLFSFYNSSGVEQALKILSNVKNVVGWYKFRRHSDQIMTFREKRLHKNLQEH  
FSNQDLVFLLLTPSIITESCSTRLEHSYLPKQKGLFHRVPLVVANLGMSEQLGYKTVSGSC  
MSTGFSRAVQTHSSKFPEEDGLKEVHKINEMYASLQEBELKSI CKKVEDSEQAVDKLVKDVN  
RLKREIEKRRGAQIQAREKNIQKDPQENIFLCQALRTFPFNSFEHLSVMSLKNRHSVSKSS  
CYNVHHLDVVDNLMLMVEHTDIEPESASTPQIIKHKALDLDLRWFKRSRLDQTQDKRSKA  
NTGSSNQDKASKMSPEDEIEKXKGFGEYSRSPTF

## 【図 9 6】

GGCAGAGCCGCGGGGAGGGCAGAGTCAGCCGAGCCGAGTCCAGCCGAGCAGCGGACCAGCGCAGGGCAGC  
CCAAGCAGCGCGCAGCGAACGCCGCCGCCGCCGCCACCCCTCTCGCGGCTCCCGGGGCGCTTGCCACCTCTCCCT  
CCTTCCCGCGTCCCGGCTCGCGGCCAGTCAGCTTGCGAGGTTTCGCTTCCCGCGCAAACTCCGAGGTCACCA  
GCCCGGCTCTGCTTCCCGCGCGCGCGCGCTCCACGCTCTCTTCCCTTCCCGCGCGCGCTGCGCAC  
GGGACCGCTTGCTGACGCGAGGCCCGAGCTCTACTTTTCGCCCGCGGCTTCCCTCGCGCTGCTCGCTCTTCCAC  
CAACTCCAACCTCTCTCTCTCCAGCTCCACTGCTAGTCCCGGCTCCGCGAGCCCTCGCGCGCTTCGCTAG  
CGCGCTTCCGCTCGGCTCCCAAGGTGGGAACGCTCGCGCCCGCGCCCGCAC**AG**CGCAGGTTCCGCTTCCG  
CGCGCTTCTCTGCACTCGCGAGTCTCAGCGCGCGGCTGCTGCTCGCGAGCTCAAGTCAAAAATGCTCTGG  
AAGTGCAGCTCTTACGTGTCUAAAGGCTTCAACAGAGAGATGCCCGCTCCACAGATCAACGGGTATCAT  
TTGAAGATCTGTCCCGAGGGTCTACTGCTGCTCTCAAGAGATGGAGGAGACTACAGCTGCAAAATGAAGA  
TGATTTCAAAAGGTGGTGCAGGAACAGTGAATCATTTTGAAGCTGCTTTTGTCTACGTTTACAAGAAATTTG  
ATGAATCTTCAAGAGACTACTTGAAATGCAGAGAAATCCCTGAAATGATATGTTTGTGAAGACATATGGCAT  
TTATACATGCAAAATCTGAGCTATTTAAAGATCTCTTCTGATAGTTTGAAGCTTACTACTGGTGGGAAATGT  
GAACCTGGAAGAAATGTCAAAATGCTTCTGGGCTCGGCTCCGGAGGATATTTCCGCTTGGTGAATCTCGAG  
ACCATTTACAGATGAGTATCTGGAATGTGTGAGCAAGTATACGAGGACGCTGAAGCCCTTCGGAGATGTCCCT  
CGCAAAATTGAAGCTCAGGTTACTGCTGCTTTGTAGCAGCCCGTACTTTGCTCAAGGCTTAGCGGTTGCGGG  
AGATGCTGTCAGCAAGGCTCTCGTGGTAAACCCACAGCCCGAGTGTACCCATGGCCCTGTTGAAGATGATCTACT  
GCTTCCCACTGCGGGGCTCTGCTGACTGTGAAGCATGTTAAACTACTCTTCAACATCATAGAGAGCTGTTTG  
GCCAACCAAGGAGTCTGAGTTTGAAGTGAACATTTCAAGATCTTGGTGGTGGGAGAGCTGGA  
GGGCTCTTCAACATTTGAATCGGTCATGGATCCCATCGATGTGAAGATTTCTGATGCTATTATGAACATCGAGG  
ATAATAGTGTTCAGTGTCTCAGAGGTTTCCAGGATGTGGACGCCCGAGCCCTCCGAGCTGGACGAATTT  
TCTGTTCCATCTCTGAAAGTGCCTTCACTGCTGCTGCTCAGACCACTACCCCGAGGAGACGCCCAACCCAGC  
AGCTGGCACTAGTTTGGACCGACTGGTACTGATCTCAGGAGAACTGAACAGGCGAAGAAATCTTGCTTCT  
CCTTCCGAGCAAGCTTGCACAGCAGTAGAGGATGGCTGCAGGAAGGCCAATGAAGATGACTGTTGGAATGG  
AAGGCCAAAGCAGGTACCTGTTCTGAGTACAGGAATGGATTAGCAACAGGGGACAAACCCAGAGGTCCA  
GGTGTACACCGCAAAACAGACATACTGATCCTTCTGCTAAATCATGGCTTCTGAGTGTAGCAGCAAGATGA  
AGAATGCATACAAATGGGAACGAGCTGAGCTTCTTGATATCAGTGATGAAGTAGTGAGAGAGGAAGTGGAGT  
GCTGTGAGTATCAGCAGAGTGCCTTCAAGTTTGAACAACTGCCAGTCACTCTCGGAGAGTGGCAATGA  
GAAGGCCACAGTCTGTGTGCTGCTCGGGCACAGGCTTACCTTCTGCTTCTGAGGTTTCTGATCTTTGCTG  
TTATGAGAGAGAGTGAGAT**AA**TCTCAAACCTCGAGAAAAGTGTCTCAAAGTTTAAAGGCCACAGT  
ATCAGTTTCTACCATCTAGTGACTTTGCTTTTAAATGAATGGACAAATGTACAGTTTCTACTATGTGGC  
CACTGGTTTAAAGAGTGTGACTTTGTTTCTCATTGACTTTTGGGAGGAAAGGAGCTGTGCTTGAATGCT  
TCTGCTCCCGCAACCATGTATAAGCTGTGCTAGTGTAGTACAGACTGTAGTACAGACTATGATTTGCTATGGA  
TTTTATGACTCTATTATTGTTTATTTTCTCTCTCTGCTTCTGCTGCTTTTCTGAGGTTTCTTCCCACTGAGATC  
CGCTTGTTTCTTACAGCAACCCAGGCTCCTTCTGACAGCTAATCATGCTTCTTCTGAAATATTAAT  
GCTGTACAGAGCAGGTTTTATTATCATGTTACTTTTAAAGAAAAGCCCAAAAGC

## 【図 1 0 0】

**AA**TGGCTGTCTTAGTACTTCGCTGACAGTTGTCTCGGAGCTGCTTGTCTTATTCTGACCT  
GCTATGCAGACGACAACACAGACAAGCCAGCAGACAAGCCAGAGCTCGGGCAAGACCCA  
AAGCCAGACTTCCCAAAATTCCTAAGCCTCTCGGCCACAGAGATCATTGAGAATCGAGCTGA  
GTTCACTCTCCGCTCCATGCTCCAGGAGCAGAGGATTTATGGAATTTGATGATAATGAAGGAA  
AACTATTATCAAAAG**GA**CATCTCTCAGGACACACCATCTGGCTCTCGGACAAATCCAAGAGCA  
GCCAAATCTGCTTTTCCAGTTTGGCTCCACAAGTCTTCCAGGACAGAGCCCTCAAGAGCAAC  
TCCCAACGAGTTCTCAGGATTCAGGCTCTGGCTTCAACCAACAGAACTCATTTTGAACACC  
CTGACTGCATTTTGGCTTTTGAAGAGTTAGAATAAAATATGGCGCTTTGGGATCACATAGTTG  
ATGGAGAGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

## 【図 1 0 1】

MAVLVRLTVVLGLLVFLTCYADDKPKDPDKPDDSGDKPKPDFPKPLSLLGTEIENAVE  
FILRMSRSTGFMEFDNDEGHSSK

## 【図 1 0 2】

GGACGCCAGCGCCTGCAGAGGCTGAGCAGGGAAGGCACTGCCCGAGCGGAAGCACAGCT  
CAGAGCTGGCTGCGCATGGACATCCTGGTCCCACTCCTGCAGCTGCTGGTGTCTGCTTTAC  
CCTGCCCTGCACCTCATGGCTCTGCTGGGCTGCTGGCAGCCCTGTGCAAAAGCTACTTCC  
CCTACCTGATGGCGGTGCTGACTCCCAAGAGCAACCGCAAGATGGAGAGCAAGAAACGGGAG  
CTCTTCAGCCAGATAAAGGGGCTACAGGAGCCTCCGGGAAAGTGGCCCTACTGCAGCTGGG  
CTGCGGAACCGGAGCCAACTTTCAGTTCTACCACCGGGCTGCAGGGTCACTGCTTAGACC  
CAAAATCCCACTTTGAGAAGTTCCTGACAAAGAGCATGGCTGAGAACAGGCACCTCCAATAT  
GAGCGGTTTGTGGTGGCTCCTGGAGAGGACATGAGACAGCTGGCTGATGGCTCCATGGAGT  
GGTGGCTGCACCTCTGGTGTCTGTCTGTGAGAGCCCAAGGAAGTCTGCAGGAGCTCC  
GGAGAGTACTGAGACCGGAGGTGTGCTCTTTTCTGGGAGCATGGCAGAAACATATGGA  
AGCTGGGCCTTCATGTGCGAGCAAGTTTTCGAGCCCACTGGAAACACATTGGGATGGCTG  
CTGCCCTACCAGAGACCTGGAAGGATCTTGAAACGCCAGTTCTCCGAAATCCAAATGG  
AACGACAGCCCCCTCCTTGAAGTGGCTACCTGTTGGGCCCCACATCATGGGAAAGCTGTG  
AAACAATCTTTCCAAAGCTCCAAGGCACATTTGTCTCTTCCCAAGCTCCAATTAGAACA  
AGCCACCCACAGCCTATCTATCTTCCACTGAGAGGGACCTAGCAGAATGAGAGAAGACATT  
CATGTACCACCTACTAGTCCCTCTCTCCCCAACCTCTGCAGGGCAATCTCTAACTTCAATC  
CCGCTTTCGACAGTGAAGAGCTTACTTCTACGCTGACCCAGGAGGAAACACTAGGACCC  
TGTGTATCTCTCACTGCAAGTTTCTGAGTGTCTCCCAAGCTTGTCTCCCAATGTTGTG  
CCTTTCCTTCGTTCCCATGGTAAAGCTCTCTCGCTTTCCTCCTGAGGCTACACCATGCGT  
CTCTAGGAATGGTCAAAAGTCATGGTGTCTGATCTCTGCAAGCCCCCTGACCCCTCT  
CTCCCCACTACCCTTCTTCTGAGCTGGGGCACCAGGAGAAACAGAGATGCTGGGAT  
GCCAGAGCAAGCTCAAAGAGCGAGGTTTGTCTCAAAATATTTTAAATAAATAGACGA  
AACCACG

## 【図 1 0 3】

MDILVPLQLLVLLTLPHLMALLGCWQPLCKSYFFYLMVLTPKSNRKMESKKRELSQI  
KGLTGASGKVALLLELGGCTGANFQYPPGCRVTCCLDPNPHFEKFLTKSMAENRHLQYERFV  
APGEDMRQLADGSMDEVVCTVLVCSVQSPKVLQEVRRVLRPGVLFWEHVAEPIYGSWAFM  
WQVVFETWKHIGDGCCLTRETWKDLLENAQFSEIQMEROPPPLKWLVPVGHIMGKAVKQSPF  
SSKALICSFPSLQLEQATHQPIYPLRG

## 【図 1 0 6】

TGGTTTTGCCCCATAAATTCCTCAGCTTGAGCAGTTTGTAAAGAAATGAGGTTACAGATT  
CAGGAATTNTAGNCCCTCAACCTNTAGANTTTGTCCCAATGTTCTCCGACATGCAGTAGAT  
GGGAGACAAGAGGAGATTCTGTGGTCATCGCTGCATNTGAAGCAGGCTTGGGGGGCCAT  
TGCAGCTATAAACAGCATTCAGCACAACTCGNTCCAATGTGATTTCTACATTGTTACTC  
TCAACAATACAGCAGACCATNCCGGTCTGNGTCAACAGTGATTCCTGAAAGCATCAGA  
TACAAAATTGTCAATTTTGACCTTAACTTTTGGGAAGGAAAGTAAAGAGGATCCTGACCA  
GGGGGAATCCATGAAACCTTTAACCCTTGAAGGTTCTACTTGCCAATCTGGTTTCCAGCG  
CAAGAAGGCCATATACATGGATGATGTAATTTGTGAAGGTGATATCTTGCCCTTTAC  
AATACAGCACTGAAGCCAGGACATGCAGCTGCATTTTCAGAGATTTGTATTGAGCTCTAC  
TAAAGTTGTATCCGTGGAGCAGGAAA

## 【図 1 0 4】

GTGGGATTATTGAGTGCAAGATCGTTTTCTCAGTGGTGGTGAAGTTGCCTCATCGCAGG  
CAGATGTTGGGGCTTTGTGCGAACAGCTCCCCCTGCGCAGCTTCTGTAGATAGGGTTAAAA  
ACTAATATTTATATGACAGAGAAGAAAGATGTCATTCCGTAAGATAAACATCATCATCTTGG  
TCCGTGGCTGTGGCTCTCTCTTACTGGTTTTGCAACCATAACTTCTCAGCTTGAGCAGTTTG  
TTAAGGAATGAGGTTACAGATTGAGGAATTGTAGGGCTCAACCTATAGACTTTGTCCCAAA  
TGCTCTCCGACATGCAGTAGATGGGAGACAAGAGGAGATTCTGTGGTCATCGCTGCATCTG  
AAGACAGGCTTGGGGGGCCATTGCAGCTATAAACAGCATTCAGCACAACTCGCTCCCAAT  
GTGATTTTCTACATTGTTACTCTCAACAATACAGCAGACCATCTCCGGCTCTGGCTCAACAG  
TGATTCCTGAAAAGCATCAGATACAAAATGTCAATTTTGACCTTAACTTTTGGGAAGGAA  
AAGTAAAGGAGGATCTTGACAGGGGGAATCCATGAAACCTTTAACCTTTGCAAGGTTCTAC  
TTGCCAATCTGGTTCGCCAGCGCAAAGAAGGCCATATACATGGATGATGATGAATTTGTGCA  
AGTGATATTTCTTGCCCTTTACAATACAGCACTGAAGCCAGGACATGCAGCTGCATTTTCAG  
AAGATTGTGATTGACGCTCTACTAAAGTTGTATCCGTGGAGCAGGAAACAGTACAATTC  
ATTGGCTATCTTGACTATAAAAAGGAAAGAAATTCGTAAAGCTTCCATGAAAGCCAGCACTG  
CTCATTTAATCTGGAGTTTTTGTGCAAACTTGACGGAATGGAACGACAGAAATAAATA  
ACCAACTGGAAAAATGGATGAAACTCAATGTAGAAGAGGACTGTATAGCAGAACCTGGCT  
GGTAGCATCACAAACCTCTCTGCTTATCGTATTTATCAACAGCACTTACCATCGATCC  
TATGTGGAATGTCGCCACCTTGGTTCCAGTGTGGAAAAAGCATATCACTCAGTTTGTAA  
AGGCTGCCAAGTTACTCATTTGGAATGGACATTTGAAGCATGGGGAGGAGACTGCTCATAT  
ACTGATGTTTGGGAAAAATGGTATATTCAGACCCAACAGGCAAACTTCAACCTAATCCGAAG  
ATATACCGAGATCTCAACATAAAGTGAACAGAAATTTGAACATAAGCAAGCATTTCTCAG  
GAAGCTCTGGAAGATAGCATGCATGGGAAGTAAAGTTGTAGGCTTCAATGCTATCGGTA  
GCAAGCCATGGAAGAAAGATGTGTCAGTAGGTAAGATGACAACTGCGCTGTCTGGCAGCT  
AGCTTCCGACAGACACTATAGACTATAAATATGTCTCATCTGCTTACCAAGTGTTTTCT  
ACTACAATGCTGAATGACTGGAAGAAAGAACTGATATGGCTAGTCTAGCTAGCTGGTACAGA  
TAATTCAAAACCTGCTGTGGTTTTAATTTTGAACCTGTGGCTGATCTGTAAATAAAACTT  
ACATTTTTT

## 【図 1 0 5】

MSFRKVNIIILVLAVALFLLVLHNFSLSLSLLENEVTDGSGIVGPQPIDFVNALRHAVDGR  
QEEIPVVIASEDRLGGAIAATNSIQHNTRSNVIFYIVTLNNTADHLRSWLNDSLSKIRYK  
IVNFPDLKLEGGVKEDPDQGESMKPLTFARFYLPILVPSAKKAIYMDDDVIVQGDILALXNT  
ALRPHGAAAFSEDDCSASTKVIRGAGNQYNYIGYLDYKKERIRKLSMKACTCSFNPQVFA  
NLTEWKQNIITQLEKWMKLNVEEGLYSRTLAGSIPTPLLVIFVYQGHSTIDPMWNVHRLGS  
SAGKRYSPQFVKAALLHWNHGLKPWGRATASYTDVWEKWIYIDPTGKFNILIRYTEISNIK

## 【図 1 0 7】

CGACGCTCTAGCGGTTACCGCTGCGGGCTGGCTGGGCGTAGTGGGCTGCGCGCTGCCACG  
GAGCTAGAGGGCAAGTGCTCGGCCAGCGTGCAGGGAACGCGGGCGGGCAGACAACGGGC  
TGGGCTCGGGGCTCGCGCGCGGGCGCTGAGCTGGCAGGCGGGCTGGGCGCGGGCTGCA  
TCCGATCTCTCCATCGCTGCAGTAAGGCGGGCGGGCGGAGCTTTGAGGGGACAGACT  
TGTGAGGCCCTAACAGGGGTGTCTCTGAGCCTGGTGGGATCCCGGAGCGTCACTCACT  
TTCGATCACTTCAAAGTGGTTAAAACTAAATATTTATATGACAGAGAAGAAAGATGTCATT  
CCGTAAGATAAACATCATCATCTTGGTCTGGGCTGTTGCTCTCTTCTTACTGGTTTTGCRAC  
CATAACTTCTCAGCTTGAGGCAGTTGTGTAAGGAATGAGGTTACAGATTGAGGAATTTGAT  
GGCTCAACCTATAGGACTTTGTCCCAATGCTCTCCGACATGCAGTAGATGGGAGACAAGA  
GGAGATTCTGTGCTCATCGCTGCATCTGAAGCAGGCTTGGGGGGCCATTGCAGCTATAA  
ACAGCATTGACACAACTCGCTCCAATGTGATTTTCTACATTGTTACTCTCAACAATACA  
GCAGCACTCTCCGGTCTGGGCTCAACAGTGATTCCCTGAAAAGCATCAGATACAAAATGT  
TCAATTTTGACCTTAACTTTTGGGAAGGAAAGTAAAGGAGGATCTGACAGGGGGAATCC  
ATGAAACCTTTAACCCTTTGCAAGGTTCTACTTGCCAATTTCTGGTTCCCGAGCGCAAGAAG  
CCATATACATGATGATGATGTAATTTGCAAGGTGATATCTTGCCCTTTACAATACAGCA  
CTGAAGCCAGGACATGCAGCTGCATTTTCAGAAGATTGTGATTGAGCTCTACTAAAGTTGT  
CATCCGTGGAGCAGGAAACAGTACAATTACATTGCTATCTTGACTATAAAAAGGAAAGAA  
TTGTAAGCTTTCCATGAAAGCCAGCACTTGCTCATTTAATCCTGGAGTTTTTGTGCAAC  
CTGACGGAATGGAACGACAGAAATATAACTAACCACTGGAAGAAATGGATGAACTCAATGT  
AGAAGAGGAGTGTATAGCAGAACCTTGGCTGGTAGCATCACAAACCTCTCTGCTTATCG  
TATTTTATCAACAGCACTCTACCATCGATCTATGTGGAATGTCCGCCACCTTGGTTCCAGT  
GCTGGAAAAAGATATCACTCAGTTGTGTAAGGCTGCCAAGTTACTCCATTGGAATGGACA  
TTTGAAGCCATGGGGAAGGACTGCTTATATAGTATGTTGGGAAAAATGGTATATTTCCA  
GACCCAACAGGCAAAATCAACCTAATCCGAAGATATACCGAGATCTCAACATAAAGTGAA  
CAGAAATTTGAAGCTGTAAGCAAGCATTCTCAGGAAGTCTGGAAGATAGCATGCGTGGGAAG  
TAACAGTTGCTAGGCTCAATGCTTATCGGTAGCAAGCCATGGAAGAAAGATGCTGCTAG  
GTAAGAGTACAACTGCCCTGTCTGGCAGTCACTTCCAGACAGACTATAGACTATAAAT  
ATGCTCCATCTGCTTACCAAGTGTCTTCTTACTACAATGCTGAATGACTGGAAGAAAGAA  
CTGATATGCTAGTTGAGCTAGCTGGTACAGATAATCAAACTGCTGTGTGTTTAAATTTT  
GTAACCTGTGGCTGATCTGTAAATAAAACTTACATTTTCAATAGGTAAAAAAGAAAAA  
AAAAA

## 【図 108】

CTGCAGGTAGACATCTCCACTGCCAGGAATCACTGAGCGTGCAGACAGCACAGCCTCCTCT  
GAAGGCCGGCCATACAGAGTCTCTGCTCGGCATGGCCCTCACATTGAGGCAGCTCCACTG  
TCTGTGCTGGTCTGAGGGTGTGCTGTCT**ATG**GGGGGAGCCATCTCCAGGGGGCCCTCATC  
GCCATCGTCTGCAACGGTCTCGTGGGCTTCTTGCTGCTGCTCTGGGTCATCCTCTGCTG  
GGCCTGCCATTCTCGTCTGCGCAGCTTGACTCTCTCTGTAATCCAGTCCCAACTCCAGCCC  
TGGCCCCCTGCTCTGAGAAGGCCCCACCACCCAGAAGCCAGCCATGAAGGCAGCTACCTGC  
TGCAGCCTGAAGGCCCTGGCCTAGCCTGGAGGCCAGGACCT**TA**AGTCCACCTCACCTAGAG  
CCTGGAATTAGGATCCAGAGATTGAGCCAGCCTGGGGTCCAGAACTCAAGAGTCCGCCTGCT  
TGGAGCTGGACCCAGCGGCCAGAGCTTAGCCAGCTTGGCTCCAATTAGGAGCTCAGTGGCCC  
TAAGGAGATGGCCCTGGGGTGGGGCTTATGAGTTGGTCTAGAGCCAGGGCCATCTGGACT  
ATGCTCCATCCCAAGGGCCAGGGTCAGGGGCCGGGTCCACTCTTTCCCTAGGCTGAGCACC  
TCTAGGCCCTCTAGGTTGGGGAAGCAAACTGGAACCCATGGCAATAATAGGAGGGTGTCCAG  
GCTGGGGCCCTCCCTTGCTCCCGATGTTGCTGGATAATAATGGAATATGGCTCTAA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAA

## 【図 109】

MGAAISQGALIAIVCNGLVGLLLLLVILVCWACHSRLPTLTLNLPVPTPALAPVLRPHH  
PRSPAMKAATCCSPEGWPWSLEPRT

## 【図 110】

GTTTGAATTCCTTCAACTATATCCACAGTCCAAAAGCAGACTCACTGTGTCCAGGCTACCA  
GTTCCTCCAAGCAAGTCATTTTCCCTTATTTAACCGATGTGTCCCTCAAAACCTGAGTGTCA  
CTCCCTATTGTCATCTGTTTGGATAAATGATGTGACACCTCCACCGAATTTAAGTGGAA  
TC**ATG**TCGGGAAGAGATACAATCCTTGGCCTGTGTATCCTCGCATTAGCCTTGTCTTTGGCC  
ATGATGTTTACTTTCAGATTTCATCACCCCTTCTGGTTCACATTTTCATTTCATTGGTTAT  
TTTGGGATTGTTGTTTCTCTGGCGGTGTTTATGGTGGCTGTATTGACTATACCAACGACC  
TCAGCATAGAATTGGACACAGAAAGGAAAAATATGAAGTGGCTGTGGGGTTTGTATCTGTA  
TCCACAGGCATCACGGCAGCTGCTGCTGCTTGATTTTGTCTCAGAAAGAGAATAAAATT  
GACAGTTGAGCTTTTCCAAATCACAAATAAGCCATCAGCAGTGCTCCTCTCTGCTGTCC  
AGCCACTGTGGACATTTGCCATCCTCATTTTCTTCTGGGTCTCTGGGTGGCTGTGCTGCTG  
AGCCTGGGAATGTCAGAGAGTGCCTCAGGTTATGGAAGCGGCCAAGTGAATATAAGCCCTT  
TTCCGGCATTCTGGTACATGTGGTCTGACCATTAAATGGCCTCATCTGGACTAGTGAATTCA  
TCCTTGGCTGCCAGCAATGACTATAGCTGGGGCAGTGGTTACTTGTATTTCACAGAAGT  
AAAAATGATCCTCTGATCATCCCATCCTTTCGTCTCTCTCCATTCTCTCTCTACCATCA  
AGGAACCGTTGTGAAAGGGTCATTTTAAATCTCTGTGTGAGGATTCCGAGAATCATTGTCA  
TGTATGTCAGAAACGCATGAAAGAACAGCAGCATGGTGATTGTCCAGGTACCTGTTCCGA  
TGTGCTACTGCTGTTCTTGTGTCTTGACAAATACCTGCTCCATCTCAACAGAATGCATA  
TACTACAACCTGCTATTAAATGGGACAGATTCTGTACATCAGCAAAAGATGCAATCAAAATCT  
TGTCCAAGAACTCAAGTCACTTTACATCTATTAACTGCTTTTGAGACTTCATAATTTTTCTA  
GAAAGGTTGTTAGTGTGTGTTTCACTGTTTTTGGAGGACTCATGGCTTTTAACTACAATCG  
GGCATCTCAGGTGTGGGCAGTCCCTCTGTTATTGGTAGCTTTTTTGGCTACTTAGTAGCCC  
ATAGTTTTTTATCTGTGTTTGAACCTGTGCTGGATGCACATTTTCTGTGTTTGTCTGTTGAT  
CTGGAACAAATGATGGATCGTCAGAAAGCCCTACTTTATGGATCAAGAATTTCTGAGTTT  
CGTAAAGAGGACCAAAATTAACAATGCAAGGGCACAGCAGCAACCCACTCATTAAGGA  
ATGAGGAGGGAACAGAACTCCAGGCCATTGTGAGAT**AG**ATACCCATTAGGTATCTGTACCT  
GGAAACCATTTCTCTTAAGAGCCATTACAGAAATAGAAAGTAGAGCACATAGACAAAAGTT  
AGTGAATTTTTTTTTTAAAGACCTAATAAACCTTATTCTCTCAAAA

## 【図 111】

MSGRDITLGLCILALSLAMMFTFRFITTLVHIFISLVILGLLFVCGVLWNLYDYDNDL  
SIELDTERENMKVCLGFAIVSTGITAVLLVLIIVLRKRKIKLTVLFQITNKAISSAPFLFQ  
PLWTFAILIFFVWLVAVLLSLGTAGAAQVMGGQVEYKPLSGIRYMWYHLIGLITWSEFI  
LACQOMTIAGAVVTCYFNRSKNDDPDHPLSLSSILFFYHQGTVVKGSPFISVVRIPRIIVM  
YMQNALKEQQHALSRYLFRCCYCCFWCLDKYLLHLNQNAYTITAINGDFCTSAKDAFKIL  
SKNSSHFTSINCPGDFIIFLGVLVVCTPVFVGLMAFNYNRAFPQVWVPLLLVAFVAYLVAH  
SFLVSFPTVLDALFLCPAVDLETDNDSSEKPYFMDQEFLSFVKRKNLNNARAQQDKHSLRN  
EBCTELQAIRV

## 【図 112】

GTTGATTAGCTCCTCTGAGAAGAAGAAAAAGTTCTTGGACCTCTCCCTGTTTCTTCCTT  
AGAATATTTGTATGGGATTTCGTAGTCAGGAAGAGCCTAAGGGAAAAAGAATATTCATTCTG  
TGTGGTGAATAATTTTGAATAAAAAATGGCTTCTTCAACAGAGGGTGTCACTTCTGATATT  
**TA**AGGAGCTGTTGTTCTCATATGAAGGACTGTGTTATGGAATGTTCTGTTTCTGCTGG  
TGATGGAGTACATTCAAACAAAGAAACGGCAAGAGATTAAAGAGGCCAAGTTCACTGTG  
CCTCAGATCAACTGCGATGTCAAGCGCGAAAGATCATCGATCCTTGAGTTCAATTGTGAATG  
TCCAGCAGGATGCCAAGAGCCCAATATCACTGTTTATGGCACTGACGTGATGCACTCTACT  
CCAGTGTGTTGGCGCTGGCTCACAGTGGTGGCTTGATTAATTAGGAGGGAATAATCT  
GTTTCGGAAGGTTGCTGGACACTCTGGTTTACAAAGGAGTTATTCCAACGGTGTCCAATCGTT  
ATCCCTACCACGATGGAGAGAATCTCTTATCGTCTAGAAAAGTAAACCCAAAAAGGGGTGTAA  
CCTACCCATCAGCTTTTACATCTACTCATCTCGAAAAGTCCAGCTCCGCCAAGCGSTGAGAC  
ACAAAGCCTATCAGAGGCCACTTMTCCAGGGAACATGACAGCCCGCTCACTCTGATCGA  
GCTTCTGGCTGTCACTGAGTGTGGGCCACCCCCACCCACTTGCCAAAGGCCATCCCCCTCTG  
CTGCTTCTACCACAGCATCCCCAGACCAATCAGTGGGCCACAGGAGCCAGGAGATGGAT  
CTCTGGTCCACTGCCACTTACACAGCAGGCAAAAAGGCCACAGGCTGATCCAGGTATCCA  
AAGCGAGATCCTTCAGGAGTGGCTTCCAGAACTCTTGGAGGGGAGTCTCAGCTGGGAC  
TGTCTCCAAAAGAAGAAATGAGCACACAGCTCTTGGAGCCAGTATCCTCTGGGAGATCCCAAC  
TGCATAATTTGACTTGTGCTTTTAAATGATGGGAGCCAGCATTTGGCAAGCGCGATTTCGG  
AATCCAGAGCAGCTCTCTGGCTGATGTTGCCAAGCTCTTGAATCTTAACTTGAAGTCCGATCA  
TGATGGGTGTTTGCATATGGAAGACAACTGCTACTCACTTTAACTTCAAGACACACAGC  
AATTCTCAGATCTGAAGACAGCCATAGAGAAAAATTACTCAGAGAGGAGGACTTTCTAATGT  
AGGTCGGGCCATCTCCTTTGTGACCAAGAACTCTTTTCCAAAGCCAAATGGAACAGAGAGCG  
GGGCTCCCAATGTGGTGGTGTGATGTTGGAGTGGCTGGGCCACGCAAGTGGGAAGAGCT  
TCAGACTTTCGAGAGGTGAGCAATCAACNTTCTTCTATCACCATTGAAGGTGCTGCTGCA  
AAATGAGAAGCAGTATGTTGGTGGAGCCAACTTTGCAAAACAGGCGGTGTCAGAAACAAAG  
GCTTCTACTCGCTCCACGTCAGAGCTGGTTTGGCTTCCACAGACCTTGACGCTCTTGGTG  
AAGCGGGCTCGCAGACTGACCGCTGGCTGCGAGCAGAGACTGTTGAACTCGGGTGAGAC  
TGGCTTCTCTCATCCAGCTTCCAGCAGTGTGGGACCGGGCACTTCCGACCGCTGCTCAGT  
TGTGACCAACTCCACAAAGAGTTTGAAGATTCCGACACGGACAGCGCCATCGGGGCCGTG  
CAGTACACCTACGAACAGCGCTGGAGTTTGGGTTGACAAGTACAGCAGCAAGCTCGACAT  
CCTCAAGCCCATCAGAGGCTGGGCTACTCGAGTGGTGGCAACAGCAGCGGGGTGCCATCA  
ACTTGCCTCTGGAGCAGCTCTTCAAGAAAGTCCAGGCCAAAGAGGAGGTTAATGATCTCT  
ATCACCGACGGGAGGTCTTACGACAGCTCCGGATCCCAAGCCATGGCTGCCATCTGAAGGG  
AGTGAACCTATGCGATAGGCTGTGCTGGCTGCCAAGAGGAGCTAGAAGTCATTGGCCA  
CTCACCCCGCCAGAGACCTCTCTTTTGTGGACAGATTGGAACCTCCATCAGTATGTC  
CCAGGATCATCCAGAACATTCTGACAGAGTCAACTCAGACGCTCGGAACCT**GA**AATTCAGAG  
CAGCGAGAGCACCAGCAAGTGTGCTTTACTAATGAGCTGTGGACACCTCCACCGCTTAA  
TGGGGCACGACAGGTTGATCAAGTCTTGGCAGGGCATGGAGAAACAAATGCTTGTATTATA  
TCTTTTCCATCATGCTTTTTCATATTCCAAACTCTGGAGTTCAGAAAGATGATCCAAAGCT  
ATAGAATGAGCCAAAAGGCTACATCATGTTGAGGGTGTCTGGAGATTTCATATTTTGACAATT  
GTTTTCAAAAATAATGTTGGGAATACAOTGAGCCCTTACGACAGGCTTACGTAGAGCTTTT  
GTGAGATTTTAAAGTGTATTCTGATTGAACTCTGTAACCTCAGCAGGTTTCAATTTT  
GTATGACAAATGTAAGATTTGCTGAATTAATGTTTAGAAGGATGAAAAATAAAAAAAAAA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAG

## 【図 113】

MRTVVLTMKASVIEMLVLLVTGVHNSKETAKKIKRPFKTPVPQINDCVKAGIIDPEFIVKC  
PAGCQDPKYHVYGTDVYAGSSVCGAAHSGVLDNSGGKILRVKVGQSGYKGSYNSGVQSL  
SLPRWRESFIVLESKPKKGVTPYSALTYSKSPAAQAGETTAYQRPPIPGTTAQPVTLMQ  
LLAVTVAVATPTTLRPPSPSAASTSIPRPQSVGHRSEQMDLWSTATYTSQNRPRADPGIQ  
RQDPSPGAAPQKPVGADVSLGLVPKEELSTQSLPEVSLGDPNCKIDLFLIDGSTSIGKRRF  
IQQLLADVAQALDIGPAGPLMGVVQYGNPATHFNLKTHNSRDLKTAIEKITQRGGLSNV  
GRAISFVTKNPFKANGNRSGAPNVVVVMVDGWPDKVEESRLARESGINIFFITIEGAEE  
NEKQYVVEPNFANKAVCTNGFYSLHVQSWFLGHKTLQPLVKRVCTDRLACSKTCLNSADI  
GFVIDGSSSVGTGNFRFTVLQFVTNLKFEFISDTRIRAGVQYTYEQRLGFBGDKYSKPDII  
LNAIKRVGYWSGGTSTGAAINFALQELFKKSKPNRKLMLITDGRSYDDVIRPAMAAHLKG  
VITYAIGVAAWAAQEELEVIATHPARHSPFVDEFDNLHGQVPRIIQNICTEFNQSQRN

## 【図 114】

CAGGATGAACCTGGTTCAGCTGGCTGCTGCTGCTGCGGGGGCGCTGAGAGGACACGAGCTCT**A**  
**AG**CTTTCGGGCTGCTCATCCCGCTCGGCCCTCTGTGCGCGCTGCTGCCTCAGCACCATCGT  
GCGCCAGGTCCCGACGGCTCCGCGCCAGATCCGCCCCACTACAGTTTTCCTGACTCTAAT  
TGATGCACTGGACACCTTGTGATTTTGGGGAATGTCTCAGAAATCCAAAGAGTGGTTGAAG  
TGCTCCAGGACAGCTGGACTTTGATATTGATGTGAACGCCCTTGTGTTTGAACAACATT  
CGAGTGTAGGAGGACTCCTGCTGCTCATGCTCTCCAAGAGGCTGGGGTGAAGTAGA  
GGCTGGATGGCCCTGTTCCGGGCCCTCTCCTGAGAATGGCTGAGGAGCGCGCCGAAAACTCC  
TCCAGCCTTTCAGACCCCACTGGCATGCCATATGGAACAGTGAACCTTACTTCATGGCGTG  
AATCCAGGAGAGACCCCTGTACCTGTACGCGAGGAGTTGGGACCTTCATTGTTGAATTGCG  
CACCTTGAGACGCTCACTGTGACCCGGTGTTCGAAGATGTGGCCAGAGTGGCTTTGATGC  
GCCTCTGGGAGAGCCGGTCAGATATCGGGCTGTGCGGCAACCATGATGATGCTCACTGGC  
AAGTGGGTGGCCAGGACAGGCATCGGGCTGGCTGGACTCCTACTTTTGTAGTACTTGGT  
GAAAGGAGCCATCTGCTTCAGGATAAGAAGCTCATGGCCATGTTCTTAGAGTATAACAAG  
CCATCCGGAATACACCCGCTTCGATGACTGGTACCTGTGGGTTTCAGATGTACAAGGGACT  
GTGTCATGCCAGCTTCCAGTCTCTGGAGCCTCATGGCCGTGGTCTTCAGAGCCTCATGG  
AGACATTGACAATGCCATCAGGACCTTCTCAACTACTTACATGTATGTGAAGCAGTTTGGGG  
GGCTCCCGGAATTTCTACAACATTTCTCAGGAGATACACAGTGGAGAAGCGAGAGGGCTACCCA  
CTTCCGCGCAGAACTTATTGAAAGCGCAATGTACTCTACCGTCCACCGGGGATCCACCTC  
CCTAGAACTCGGAAGAGATGCTGTGGAATCCATTGAAAAATCAGCAAGGTGGAGTGGGAT  
TTGCAACAATCAAGATCTGCGAGACCAAGCTGGCAACACGCATGGAGTGTCTTCTCTG  
GCCGAGACTGTGAAATACCTCTACCTCTGTTTGACCCCAACCACTTCACTCCACCAACATGG  
GCTACCTTCGACGCGGTGATCACCCCTATGGGGAGTGCACTCTGGGGGTGGGGGTACA  
TCTTCAACACAGAAGCTCACCCCATGACCTTGCGCCCTGCACTGCTGCCAGAGGCTGAAG  
GAAGAGCAGTGGGAGGTGGAGGACTTGATGAGGGAATTTACTCTCTCAACCGGAGCAGGT  
GAAATTCAGAAAAACACTGTTAGTTCGGGGCCATGGGAACCTCCAGCAAGGCCAGGAACAC  
TCTTCTCACCAGAAAACCATGACAGGCAAGGGAGGAGAGCTGSCAAACAGAGGTTCCCA  
GTCTCAGCTGCCCGCAGTCAAGCCTTCACTCTCAAGTTGGCATTACTGGGACAGGTTTCTCT  
AGACTCCTCAT**TA**ACCATGGATAATTTTTTATTTTTTATTTTTTGGAGCTAAACTATAATA  
AATTGCTTTTGGCTATCATAAAA

## 【図 1 1 5】

MPFRLLIPLGLLCALLPQHHPGPGSPADPAHYSFSLTLIDALDTLLILGNVSEFQRVVE  
VLQDSVDFDIDVNASVFETNIRVVGGLLSAHLLSKKAGVEVEAGWPCSGPLLRMAEEAARKL  
LPAFQTPPTGMPYGTVNLHGVNPGETPVCTTAGIGTFIVEFATLSSLTGDPVFEDVARVALM  
RLWESRSDIGLVGNHIDVLTKWVAQDAGIGAGVDSYFEYLVKGAILLQDKKLMAMFLEYNK  
AIRNYTRFDDWYLVWQMYKGTVMPPVQSLEAYWGLQSLIGDIDNAMRTFLNYYTVWKQFG  
GLPEFYNIPOQGYTVEKREGYPLRPELIESAMYLYRATGDPITLLELGRDAVESIEKISKVECG  
FATIKDLRDHKLDRMESFFLAETVKLYLLPDPNTFIHNGSTPDAVITPYGECILGAGGY  
IPNTEAHPIDLAALHCCQRLKEEQWEVEDLMREFYSLKRSRKQKNTVSSGPWEPPARPCT  
LFSPENHDQARERKPAKQKVPLLSQPSQPFSTKLALLQGVFLDSS

## 【図 1 1 7】

MQTFMVLBEIWTSLFMWFFYALIPCLLTDEVAIIPAPQNLSVLSTNMKHLMLWSPIVAPGE  
TVVYSVEYQGEYESLYTSHIWPSSWCSLTEGPECDDTDDITATVPYNLVRATLGSQTSAN  
SILKHPFNRRNSTILTRPGMEITKDGFLHVLIEDLGPQFEFLVAYWRREPGEAEHVKMVRSG  
GIPVHLETMEPGAAYCVKAQTFVKAIGRYSAFSQTECEVVGGEATPLVLALFAFVGFMLILV  
VVPLFVWKMGRLLQYSCCPVVVLPDPLKITNSPQRLISCRREEVDACATAVMSPEELLRAWI  
S

重要な特徴:

シグナルペプチド:

アミノ酸 1-29

膜貫通ドメイン:

アミノ酸 230-255

N-グリコシル化部位:

アミノ酸 40-43 及び 134-137

組織因子タンパク質相同性:

アミノ酸 92-119

インテグリン  $\alpha$  鎖タンパク質相同性:

アミノ酸 232-262

## 【図 1 1 6】

AAAGTTACATTTTCTCTGGAACTCTCTAGGCCACTCCCTGCTGATGCAACATCTGGGTTTG  
GGCAGAAAAGGAGGGTGCTTCGGAGCCCGCCCTTCTGAGCTTCTCGGCCGCGCTCTAGAACAA  
ATTCAGGCTTCGCTGCGACTCAGACCTCAGCTCCAAACATATGCATCTCGAAGAAAGATGGCT  
GAGATGGACAGAATGCTTATTTTGGAAAAGAAACAAATGTTCTAGGTCAAACATGAGCTCTACCA  
AAATGCAGACTTTCACAAATGGTTCTAGAAGAAATCTGGACAGTCTTTTCATGTGGTTTTTCT  
ACGCATTGATTCCATGTTTGTCTACAGATGAAGTGGCCATTCTGCCTGCCCTCAGAACCTC  
TCTGTACTCTCAACCAACATGAAGCATCTCTTGATGTGGAGCCAGTGATCGCGCTGGAGA  
AACAGTGTACTATTCTGTGCAATACCAGGGGGAGTACGAGAGCTGTACACAGCCACATCT  
GGATCCCAGCAGCTGGTGCTCACTCACTGAAGGTCTGAGTGTGATGCTCACTGATGACATCT  
ACGGCCACTGTGCCATACAACCTTCGTGTCAAGGCCACATTGGCGTCAACAGACCTCAGCCCTG  
GAGCATCTGAAGCATCCCTTTAATAGAACTCAACCATCCTTACCCGACCTGGGATGGAGA  
TCACCAAAGATGGCTTCACCTGGTTATTGAGCTGGAGGACCTGGGCCCCAGTTTGAGTTT  
CTTGTCGCTACTGTGGAGGAGGGAGCTGGTGCCGAGGAACATGTCAAATGGTGAGGAGTGG  
GGGTATTCCAGTGCACTAGAAAACATGGAGCCAGGGCTGCATACCTGTGAAGGCCAGCA  
CATTCGTGAAGGCCATTGGGAGGTACAGCGCTTCACGCAGACAGAATGTGTGAGGTGCAG  
GGAGAGGCCATTCCCTGGTACTGGCCCTGTGTTGCTTTGTTGGCTTCATGCTGATCCTTGT  
GGTCGTGCCACTGTTCTGTGGAAAATGGGCCGGCTGCTCCAGTACTCCTGTGCCCCGTGG  
TGTCTCTCCAGACACCTTGAAAAATAACCAATTACCCCCAGAAGTTAATCAGTGCAGAAAG  
GAGGAGTGGATGCTGTGTCACGGCTGTGATGTCTCTGAGGAACCTCTCAGGCCCTGGAT  
CTCATAGGTTTGCGGAAGGGCCAGGTGAAGCCGAGAACCTGGTCTGCATGACATGGAAACC  
ATCAGGGGACAAAGTTGTGTTCTGTTTTCCGCCACGGACAAGGATGAGAGAAGTAGGAAGA  
GCCGTGTTGCTACAAGTCTAGAAGCAACCATCAGAGCGAGGGTGGTTGTCTAACAGAACAC  
TGACTGAGGCTTAGGGGATGTGACCTCTAGACTGGGGCTGCCACTTGCTGGCTGAGCAACC  
CTGGGAAAAGTGACTTCATCCCTTCGGTCCCTAAGTTTCTCATCTGTAATGGGGAAATTACC  
TACACACCTGCTAAACACACACACACAGAGTCTCTCTATATATACACACGTACACATAAA  
TACACCCAGCACTTGCAAGGCTAGAGGGAAACTGGTGACACTCTACAGTCTGACTGATCTAG  
TGTTTTCTGGAGAGCAGGACATAAATGTATGATGAGAAATGATCAAGGACTCTACACACTGGGT  
GGCTTGGAGAGCCCACTTTCCAGAAATAATCCTTGAGAGAAAAGGAATCATCGGAGCAATGC  
TGTGTGAGTTCACTTCAAGCCCAATGCCGTGTCAGAGGGGAATGGCTTAGCGAGCTCTACAGT  
AGGTGACCTGGAGGAAGGTACAGCCACACTGAAAATGGGATGTGCATGAACACGGAGGATC  
CATGAACCTACTGTAAAGTGTGACAGTGTGTGACACTGCAGACAGCAGGTGAAATGTATGT  
GTGCAATGCAGCAGAAATGCAGAAAGTCAGTAACATGTGCATGTTTGTGTGCTCTCTTTTTC  
TGTGGTAAAGTACAGAATTACAGAAATAAAAGGGCCACCTTGCCAAAAGCGGTAAAAAA  
AAAAAAAAA

## 【図 1 1 8】

TCTGCTGATGCACATCTGGGTTTGGCAAAAGGAGTTGCTTCGAGCCGCCCTTCTAGCTT  
CCTGGCCGCTCTAGAACAAATCAGGCTTCGCTGCGACTAGACCTCAGCTCCAACATATGCA  
TTCTAGAAGAAAGATGGCTGAGATGACAGAATGCTTATTATTGGAAGAAACAAATGTTCTAG  
TCAAATGAGTCTACCAAATGCAGACTTTCACAAATGGTTCTAGAAGAAATCTGGACAAGTCT  
TTTCATGTGGTTTTTCTACGCAATTGATTCATGTTTGTCTACAGATGAAGTGGCCATTCTGC  
CTGCCCTCAGAACCTCTCTGTACTCTCAACCAACATGAAGCATCTCTTGATGTGGAGCCCA  
GTGATCGCGCTGGAGAAACAGTGTACTATTCTGTGCAATACCAGGGGGAGTACGAGAGCTT  
GTACACGAGCCACATCTGGATGCCACGAGCTGGTGCTCACTCACTGAAGTCTCTGAGTGTG  
ATGTCACTGATGACATCACGGCCACTGTGCCATACAACCTTTGTGTAGGGGCCACATTGGGC  
TCACAGACCTCAGCCTGGAGCATCTGAAGCATCCCTTTAATAGAAACTCAACCATCTTAC  
CCGACCTGGGATGGAGATCACCAAAGATGGCTTNCACCTGTTTATGTAGCTGGAGGACCTGG  
GGCCCCAGTTTGTGTTCTGTGTGCTTANTGGAGGAGGGGGCAACCCCTTGCGGCGCAAGGG  
GTTNGCGAACCCCTTGCGGCCGTGGGGTATCTCTCGAGAAAAGAGAGCCCAATATGACCC  
AC  
ATACTCAATATGGACGAANTGCTATTGTCCACCTGTTTGAGTGCGCGCTGGGTTGAT

## 【図 1 1 9】

CGGACGCGTGGGCCGCCACCTCCGGAACAAGCCATGCTGGCGGGCAGCGTGGCAGCGCGCTG  
GCTGCTCTGTGGGCTGCGGCCCTGCGCGCAGCAGGAGCAGGACTTCTACGACTTCAAGGCGG  
TCAACATCCGGGGCAAACTGGTGTGCTGGAGAAGTACCCGGGATCGGTGCTCCTGGTGGTG  
AATGTGGCCAGCGAGTGGCGCTTACAGAACCCAGCTACCGAGCCCTGCAGCAGCTGCAGCG  
AGACCTGGGCCCCCACCACCTTTAACTGCTGCGCTTCCCTGCAACACAGTTTGGCCAAACAGG  
AGCTTGACAGCAACAAGGAGATTGAGAGCTTTGCCCGCCGACCTACAGTGTCTCATTCCCC  
ATGTTTAGCAAGATTCCAGTCAACCGGTACTGGTGCCATCCTGCTTCAAGTACCTGGCCCA  
GACTTCTGGGAAGGAGCCCACTTGAAGTCTTGAAGTACCTAGTAGCCCCAGATGGAAGG  
TGGTAGGGGCTTGGGACCCAACTGTGTCACTGGAGGAGGTACAGCCCAAGATCACAGCGCTC  
GTGAGGAAGCTCATCTACTGAAGCGAGAAGACTTTAACCAACCCGCGCTCTCTCTCCACCA  
CCTCATCCCGCCACCTGTGTGGGCTGACCAATGCAAACTCAAATGGTGTCTTCAAGGGGAG  
AGACCCACTGACTCTCTTCTTACTCTTATGCCATTGGTCCCATCATCTTGTGGGGGAA  
AAATCTAGTATTTTGATTATTGAATCTTACAGCAACAAATAGGAACCTCTGGCCAAATGAG  
AGCTCTTGACAGTGAATCACAGCCGATACGAACGCTTGGCCAAACAAATGTGTGGCAAA  
TAGAAGTATATCAAGCAATATCTCCCAACCAAGGCTCTGTAACTGGGACCAATGATTAC  
CTCATAGGGCTGTGTGAGGATTAGGATGAAATACCTGTGAAAGTGGTACAGGAGTGGCAGC  
CAATAGGAGGCAATCAATGAACATTTTTTGCATATAAACCAAAAAATAACTGTGTATCAAT  
AAAACTTGCAATCAACATGAATTTCCAGCCGATGATAATCCAGGCCAAAGGTTTGTGTGTT  
GTTATTTCTCTGTATTTATTTCTTCAATTACAAAAGAAATGCAAGTTCAATTGTAACAATCCA  
AACAAATACCTCAGATATAAATAAAAAATGAAGTATCTCTCTCAAAA

## 【図 1 2 0】

MVAATVAAAWLLWAAACAQEQDQFYDFKAVNIRGKLVSLEKYRGSVSLVNVVASECGFTDQ  
HYRALQQLQRLDCPHHFNVLAFPCNQFQQEQPDSNKIEISFARRITYSVSPMFSKIAV7GTG  
AHPAFKYLAQTSKGKEPTWNFKWLYAPDGKVVGAWDP7TVSVEEVRPQITALVRKILLKRED  
L

## 【図 1 2 1】

CGGACGCGTGGGCGGGCGGGACGACGGGCAAGCGAGCCATGGCTGTCTACGTCGGGATGC  
TGCCTCTGGGAGGCTGTGCGCGGGAGCTCGGGGGTGTCTGGGGCCCGGGCCCTCTCTCT  
CGGAGTTGGCAGGAAGCCAGGTTGACGGGTGTCCGCTTCTCAGTTCCAGAGAGGTGGATCG  
CATGGTCTCCACGCCCATCGGAGGCTCAGCTACGTTACGGGTGCACCAAAAGCATCTTA  
ACAGCAAGACTGTGGGCGAGTGCCTGGAGACCACAGCAGAGGGTCCCGAAGCAGAGAGCC  
TTGGTCGCTCTCATGAAGACGTACAGTTGACCTTTGCCAACTCAAGGAGGAGTGGACAA  
AGCTGCTTCTGGCTCTGAGCATTTGGCTCTGCAAAAGTGACCGGTGGGCGATGTGGGAC  
CTAAGCTCTATGATGGGTGCTCATGCACTGGCCACCGCCAGGCGGATCATTTCTGGTG  
TCTGTGAACCCAGCCTACCAAGCTATGGAAGCTGGAGTATGTCTCAAGAAAGTGGGTGCAA  
GGCCCTTGTGTTCCCAAGCAATTCAGACCCAGCAATACTACAAGCTCTGAAGCAGATCT  
GTCCAGAAAGTGGAAATGCCAGCCAGGGGCCCTTGAAGAGTCAGAGGCTCCAGATCTGACC  
ACAGTCATCTCGGTGGATGCCCTTTGCGGGGACCTGCTCTGGATGAAGTGGTGGCGGC  
TGCGAGCACACGGCAGCATCTGGACAGCTCCAATACAACAGCAGATTCCTGTCTGCCATG  
ACCCATCAACATCCAGTTCACTTCGGGGACAACAGGCGAGCCCAAGGGGCCACCTCTCC  
CACTPACACATTTGTCAACACTCCAACATTTTAGGAGAGCGCTGAAACTGTCATGAGAAGAC  
ACAGAGCAGTTCCGGATGATCTGTGCCCAACCCCTGTACCATTTGCTGGGTTCGGTGGCAG  
GCACAATGATGCTCTGATGACGGTCCACCTCATCTCTGGCTCTCCCATCTTCAATGGC  
AAGAAGGCAC7TGAGGCCCATCAGCAGAGAGAGAGGACACTTCTGTATGGTACCCCCAGAT  
GTTCTGGTGAACATTTGAAACAGCCAGACTTCTCCAGTTATGACCATTCGACCATCTGGGAG  
GTGTCAATGCTGGGTCCCTGCACCTCCAGACTTGATCTCGAGCCATCATCAACAAGATAAAT  
ATGAAGGACCTGGTGGTTCCTTTATGGAACACAGAGAACAGTCCGTGACATTCGCGCACTT  
CCCTGAGGACACTGTGGAGCAGAAGGCAGAAAGCGTGGCGAGAATATGCTCTCACACGGAGG  
CCGGATCATGAACATGGAGGACAGGACGCTGGCAAGCTGAACACGCCCGGGGAGCTGTGC  
ATCCGAGGGTACTGCGTCATGCTGGGCTACTGGGTGAGCCCTCAGAAGACAGAGGAAGCAGT  
GGATCAGGACAAGTGGTATTTGACAGGAGATGTGCCACAATGAATGAGCAGGGCTTTCTGCA  
AGATCGTGGGCGGCTCAAGGATATGATCATCCGGGTGGTGAAGACATCTACCCCGCAGAG  
CTCAGAGGACTTTTTCACACACACCCGAAGTGCAGGAAGTGCAGGTGGTGGGAGTGAAGCA  
CGATCGGATGGGGAGAGAGATTTGTGCTGCAATGCGCTGAAGGACGGGAGGAGACCAAGG  
TGAGGAGATAAAAGCTTTCTGCAAAAGGAGAGATCTCTCACTTCAAGATTCGGAAGTACATC  
GTGTTTGTCACAAACTACCCCTCAACATTTAGGAAGAGTCCAGAAATCAAACTTCGAGA  
CGAGATGGAACGACATCAAACTCTGAAATAAGCAGCAGGCGCTGCTTGGCGGTGGCTT  
GACTCTCTCTGTCAGAAATGCAACCTGGCTTTATGCACTAGATGTCCCGCAGCACCAGATT  
TGAGCCAGGCACATCAAAATGTCAGGAATGACTGAACGAACTAAGAGCTCTCGGATGGGTG  
CGGGAAC7TCCGCTGGGCGACAGGTGCCAAAGGACGAGCAGCTGCCAGGCCCTCCCTCTGT  
TCCATCCCCCATTTCCCTCTGCTCTGTGATTTGGCATAAAGAGCTCTGTGTTCTTT  
GAAAAA

## 【図 1 2 3】

CAACTCCAACATTTAGGAGAGCGCTGAAACTGCATGAGAAGACACAGAGCAGTTGCGGA  
TGATCTGCCAACCCCTGTACCATTGCTGGGTTCCGTGGCAGGCACAATGATGTGTCTG  
ATGTACGGTGCCACCTCATCTCTGGCTCTCCCATCTTCAATGGCAAGAAGGCACTGGAGGC  
CATCAGCAGAGAGAGGACCTTCTGTATGGTACCCCCACGATGTTCTGTGGACATTTCTGA  
ACGAGCAGACTTCTCCAGTTATGACATCTCCACATCTGTGTGGAGGTGTCTATCTGGGTG  
CTTGACACTCCAGAGTTGATCCGAGCCATCATCAACAAGATAAAATATGAAGGACCTGGTGGT  
TGCTTATGGAACACAGAGAACAGTCCCGTGACATTCGCGCACTTCCCTGAGGACACTGTGG  
AGCAAGAAGGCAGAAAGCTGGGCGAGAA7TATGCTTACACGAGGCGCGGATCATGAACATG  
GAGGCAGGGACGCTGGCAAGCTGAACACGCCCGGGGAGCTGTGCATCCGAGGGTACTGCGT  
CATGCTGGGCTACTGGGTGAGCCTCAGAAGCAGAGGAAGCAGTGGATCAGGACAAGTGGT  
ATTGGACAGGAGATGTGCCAC

## 【図 1 2 4】

GAGCAGGACGGAGCCATGACACCCCGCAGGAAGCAGGTGCCAGGCCATGATCTGGACTGC  
AGGCTGGCTGCTGCTGCTGCTGCTTCCGCGAGGAGAGCGCAGGCCCTGAGATGCTACAGCTGCG  
TGCAAAAGCAGATGACGATGCTCCCCGAAACAAGATGAAGACAGTGAAGTGCAGCGCGGG  
GTGACGCTCTGACCGAGGCGGTGGGGCGGTGGAGACCATCCACGGACAATTTCTCGCTGGC  
AGTGCAGGGTGTGCGTTGCGGACTCCCGGCAAGAA7GACCGCGCTGGATCTTACAGGGC  
TTCTGGCTTATCATCCAGCTGAGCAATGCGCTCAGGATCGCTGCAACGCCAAGCTCAACCT  
ACCTCGCGGGGCGCTGACCCGGCAGGTAATGAGAGTGCAATACCGGCCAACGGCGTGGAGTG  
CTACAGCTGTGTGGGCTTGAGCGGGAGGCGTCCAGGGTACATCGCGCGGTGCTGAGCT  
GCTACAACGCCAGCGATCATGCTACAAGGGCTGCTTCGACGGCAACGCTCACCTTGACGGCA  
GCTAATGTGACTGTGCTTGGCTGTGTCGGGGCTGTGTCCAGGATGAATTTGCACTCGGA  
TGGAGTAACAGGCCAGGGTTACAGCTCAGTGGCTCCTGTTGCCAGGGTCCCGCTGTAAC7  
CTGACCTCCGCAACAGCACTACTTCTCCCTCGAATCCACCCCTTGTCCGGCTGCCCTCT  
CCAGAGCCACAGACTGTGGCTCAACACATCTGTCAACACTTCACTTCGCGCCCACTGAG  
ACCCACATCCACCCAAACCCATGTCAGCGGCCAACGCTCAGACTCCGAGACAGGGAGTAG  
AACACGAGGCTCCCGGATGAGGAGCCAGGTTGACTGGAGCGCGCTGGCCACAGGAC  
CGCAGCAATTCAGGGCAGTATCTGCAAAAGGGGGGCCCGCAGCAGCCCAATAAAGGCTG  
TGTGGCTCCCAACAGCTGGATTGGCAGCCCTTCTGTTGGCGGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG  
GAGCTTCTTCCACCTGGAATTTCCCTCTCACTACTTCTCTGGCCCTGGGTACCCCTCTTCT  
CATCACTTCTGTCTCCACCACTGGAAGTGGGTGGCGCAGCCCTGTTTTCACAACATCTCC  
CAGTATCCCAAGCTCTGCTGCGCTGGTTTGGGAAATAAAATACCGTGTATAT  
ACTGTGCGAGGGGTGTTCTAGCTTTTGGAGCAGTCTCTGTATCTTCTCATCTCTGTCTC  
TCCGCTTGTCTCTGTGTATGTAGGACAGAGTGAGAGAAGTCACTGTACAGGGGAAGGTG  
AGAGAGGAGTGTAAAGTCTCTACTTCTCTTCTTCTAGCCAGCTGGACTTTGGAGCGTGG  
GGTGGGTGGGACAATGGCTCCCACTTAAGCACTGCTTCCCTACTCCCGCATCTTTGG  
GAATCGGTTCCCATATGTCTTCTTACTAGACTGTGAGCTCTCGAGGGGGGGCCCGGTAC  
CCAATTCGCCCTATAGTGAGTGTGA

## 【図 1 2 2】

NAVYVGMRLRLRLCAGSSGVLGARAALSRWQEARLQGVRLSSREVDMMVSTPIGGLSYVQ  
GCTKKHLNSKTVGQCLETTAQRVPEREALVVLHEDVRLTPAQLKEEDRAASGLLSIGLCKG  
DRLGMWGPNSYAWVLMQLATAQAGIILVSVNPAYQAMELEYVLKKVGKCALVFPKQK7TQY  
YNVLKQICPEVENAQPGALKSQRLPDLT7VISVDAPLPGTLLDEVVAAAGSTRQHLDLQLYN  
QQFLSCHDPINIQFTSGTTGSPKGATLSHYNIVNNSNILERLKLHEKTPBQLRMILPNPLY  
HCLGSVAGTMMCLMYGATLILASPIFNGKALEAISRERGTFLYGPT7MTFVDILNQPDFSSY  
DISTMCGGVIAGSPAPPELIRAIINKINMKDLVVAYGTTENSPTV7FAHFPEDTVEQKAESVG  
RIMPHTEARIMNMEAGTLAKLNTPTGGGELCIRGYCVMLGYWGPQKTEAVDQDKWYWTGDVAT  
MNEQGFCKIVGRSKDMIIRGENIYPAELED7FHTHPKQVQVGVVKKDDRMGEIICATRL  
KDGEET7VEEIKAPCKGKISHFKIPKIIVFVTNYPLTISCKIQFKLREQMERHLNL

シグナルペプチド:

アミノ酸 1-22

膜貫通ドメイン:

アミノ酸 140-161, 213-229, 312-334

推定のAMP-結合ドメインシグネチャー:

アミノ酸 260-271

N-ミリストイル化部位:

アミノ酸 19-24, 22-27, 120-125, 203-208, 268-273, 272-277, 314-319,  
318-323, 379-384, 380-385, 409-413

N-グリコシル化部位:

アミノ酸 282-285

## 【図 1 2 5】

MDPARKAQAQAMIWTAGWLLLLLLRGGAQALECYSCVQKADGGCSPNKMTVKCAPGVDVCT  
EAVGAVETIHGQFSLAVRGGSGLPKGNDRGLDLHGLLAFIQLQQAQDRCNAKNLNLSRAL  
DPAGNESAYPPNNGVECYSCVLSREACQGTSP7PVSYCNASHVYKGFCDGNVLTAA7NTV  
SLPVRGCVQDEFCTRDEVTGPGFTLSGSCCQGSRCNSDLRNKTYFSPRIPLVRLPPEPTT  
VAST7SVTTSAPVPRPTSTTKPM7APTSTQTPRQVEHEASREDEEPLTGGAGHQDRSNSG  
QYPAGKGFPQPHNKGCVAPTAGLAALLLVAAGVLL

## 【図 1 2 6】

CGGGACTCGCGGGTCTCTCTGGGAGTCTCGGAGGGACCGGCTGTGCAGACGCCATGAGAT  
TGGTGCTGGTCTTCTCTGACGCTGTGCGCCCATGGTCTGGCCAGTGCAGCTGAAAAG  
GAGAAGGAAATGGACCTTTTCAATTATGATTACAGACCTCAGGATTGGGGGACTGGTGT  
CGCTGTGGTCTCTTCTCGGTGGGATCTCTTATCTTAAGTCGAGGTCGAAAGTGCAGTT  
TCAATCAGAAGCCCCGGGCCCGAGGAGATGAGGAAGCCAGTGAGAACCTCAACCGCC  
AATGCAACAGAGCCCCAGAAGCAGAGAACTGAAGTCAGCCATCAGGTGGAAGCCTCTGGAA  
CCTGAGGCGGCTGTCTGAACCTTTGGATGCAAAATGTGATGCTTAAGAAAAACCGGCCATTC  
AGCAACAGCCCTTTCCCGAGGAGAAGCAAGAACTGTGTGTGTCCTCCACCTATCCCTCTA  
ACACCATCTCTCCACTGATGATGCAACTAACACTTGCCTCCCATGCAAGCTGCGGCTCT  
GCCCACTTCCGCTGATGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT  
GTCTTTGTGGCTACTTGTTTGGATGGTATTGTGTTGTTAGTGAAGTGTGGACTCGCTTT  
CCCAGGCAAGGGCTGAGCCACATGGCCATCTGCTCTCTCTGCCCGCTGGGCCCTCATAC  
CTTCTGTCTCTAGGAGGCTGCTTGTGCGCAGAGACAGCCCTCCCTGATTTAGGGATGC  
GTAGGGTAAGAGCAGCGGCACTGCTTTCAGTGTCTTGGGACCTGGGAAGGTTTGGACGAC  
TTTGTCATCATTTCTCATGGACTCTTCACTCTTTAAACAAAACTTGCCTTCTTATCCC  
ACCTGATCCCAGTCTGAAGGTCTCTTAGCAACTGGAGATACAAAGCAAGGAGCTGGTGAAGC  
CAGCGTTGACGTCAGGAGGCTA7GCCCTTCCGTGGTAA7TCTTCCAGGGGCTTCCAGC  
AGGAGTCCCCATCTGCCCGCCCTTACAGAGCGCCCGGGGATTCAGGCCAGGGGCTTCT  
ACTTGGCCCTGGGGAATGTGTCCTGTCATATCTTCTCAGCAATAACTCATGGGCTCGG  
GACCTTACCCCTTCCAACTTCCCTGCTTCTGAGACTTCAATCTACAGCCAGCTCATCCAG  
ATGACGACTACAGTCCCTGCAATTGGCTCTTGGCAGGCAATAGTTGAAGGACTCCCTGTCC  
GT7GGGCGCAGCACACGGGATGGATGGAGGAGAGCAGAGGCTTTGCTTCTGTGCTTACG  
TCCCTTAGATGGGAGCAGAGGCAACTCCCGCATCTTGTCTGTCTGTGCTGTGCTGTGCTG  
CGGCTGAGCGAGGTGGT7GGAGACTCAGAGGCTCCGTCAGAGCTTGGGAACAGTGAGAG  
CTTGAAGGTATAACAGAGAGTGGGAAGTCAACCCAGATCCCGCCCTCTGTCTCTGTGTT  
CCCGGGAACCAACCAACCGTGCCTGTGACCATTTGCTGCTGTCTGTATCGTATCGTATCAT  
CCTCAACAACAACAGAAAAAGGAATAAAATATCTTTGT7TCTCT

## 【図 1 2 7】

MELVVLVFLCSLLAPMVLASAAEKEKEMDPFHYDYQTLRIGGLVFAVVLFSVGILLILSRRC  
CSFNQKPRAPGDEEAQVENLITANATEPQKQRTVEQPSGSSLWNLRLLLEPLDANVDA

## 【図 1 2 8】

AAACTTGACGCCATGAGATCCCGGTCCTTCCTGCGGTGGTGCTCCTCTCCCTCCTGGTGCT  
CCACTCTGCCAGGCGACCCCTGGGTGCTCCTGAGGAAGAAAGACCAATTGAGAATTATG  
CGTCACGACCCGAGGCCTTTAACACCCCGTCTCTGAACATCGACAAATTGCGATCTGCGTTT  
AAGGCTGATGAGTTCTGAACTGGCAGCCCTCTTTGAGTCTATCAAAGGAAACTTCCTTT  
CCTCAACTGGGATGCTTTCTTAAGCTGAAAGGACTGAGGAGCGCAACTCCTGATGCCACGT  
GACCATGACCTCCACTGGAGAGGGGGCTAGCGTGAGCGCTGATTCTCAACCTACCATAACT  
CTTTCTGCCTCAGGAATCCAATAAAACATTTTCCATCCAAA

## 【図 1 2 9】

MKIPVLPAVVLLSLLVLHSAQGATLGPPEESTIENYASRPEAFNTPFLNIDKLRSAPKADE  
FLNWHALFESIKRKLPLFNWDAPFKLKLGRSATPDAQ

## 【図 1 3 0】

CAGTCTGAAATCAATGGAGTTAAATTAGGGAATACAAACGACCCATGGGGGTGGAGATTGC  
CTTTGCCCTCAGTGATTCTCACTGCCTCCTCTCTGGCAGCAGGAGTCTCCAGGTTGTTT  
TTCTCCAGCCAGTTCCAACCTCAGAGACAGGTCCCAAGGCCATGGGAGATCTCTCCTGTGGC  
TTTCCCGCCCACTCATGAGAGTGTTTTGTGTAAGATATTTTTAGAACTACTGTGACTTCT  
TCATGATTTAATAACCATCCTTTCGGAAGTTTATGAGGCTTTAGGGGAATGTCAACCCCTCA  
AATTTTTGTATATACTAGATGGCTTCCATTATCCCACCCTATTTTAAGGTCCCTTTATTTTT  
AGGTTCAAGGTTCAATTGACTTGAGAAAGTGCCCTCTCGAGCTTCATTGATTTTGTATTATC  
TTCACATTAATTTGAACGATTAAAAAGAATAAGAGCACGCAGACCTCTAGGAGAATATTT  
TATCCCTGGGTGCCCTGCACATTTATGTAGTATCCCACAAAATGTGATTGTTAATTTAAA  
TGTATTCTAATATTAGTACATTCAGTTGTGTATGAATGAATAACGAGAATCTATTCTCT  
AAAAGTTTTGAGTATATTTTTCAACTAGATATTTGTATAGAAAGACTGAATAGTGATG

## 【図 1 3 1】

MGVEIAFASVILTCLSLLAAGVSQVLLQPVPQTQETGPKAMGDLSCGFAGHS

## 【図 1 3 3】

MEWWASSPLRLWLLFLFLPSAQGRQKESGSKWVFIDQINSRLENYEPSSQNCSCYHGVIE  
EDLTPFRGGISRKMMAEVVRRKLGHYQITKNRLYRENDMFPSCSGVEHFIVLEIGRLPD  
MEMVINVRDYPQVPKWHEPAIPVFSKTSYEHDIIMPWTWEGGPAWVPIYPTGLGRWDL  
FREDLVRSAQWPWKKNSTAYFRGSRTSPERDILLSRKNPKLVDAEYTKNQAWKSNKDT  
LGKPAAKDVHLVDHCKYKYLNFNRGVAASFRFKHLFLCGSLVFHVGDWLEFFYPQLKFWVH  
YIPVKTDLSNVQELLQVFKANDDVAQIEAERGSQFIRNHLQMDITCYWENLLSEYSKFLSY  
NVTRRKGYDQIIPKMLKTEL

## 【図 1 3 4】

CACCCCTCCATTTCTGCCATGCCCCCTGCACCTGCTCCTGATCCCTGCTGCCCTCGCCTCTT  
TCATCCTGGCCTTTGGCACCGAGTGGAGTTCTGTGCGCTTTACCTCCCTTCGGCCACTTCTT  
GGAGGGATCCCGGAGTCTGGTGGTCCGGATGCCGCCAGGGATGGCTGGCTGCCCTGCAGGA  
CCGCAGCATCCTTGCCCCCTGGCATGGGATCTGGGGCTCCTGCTCTATTATTGTTGGGCAGC  
ACAGCCTCATGGCAGCTGAAAGAGTGAAGGCATGGACATCCCGGTACTTTGGGGTCTCTCAG  
AGGTCACGTGATCTGGCTGCACCTGGCTGGCTTGCAGCTGGTGATCGCGTACTGGGAGCC  
CATACCCAAAGGCCCTGTGTTGTGGGAGGCTCGGGCTGAGCCATGGGCCACCTGGGTGCCGC  
TCCTCTGCTTTGTGCTCCATGTCATCTCCTGGCTCCTCATCTTTAGCATCCTTCTCGTCTTT  
GACTATGCTGAGCTCATGGGCCCTCAAAGCAGTATACCTACTTTAGCTGGGCTGGGCGAGCC  
TCTGGCCCTGAAGTCTCCCGGGCTCTCAGACTCTTCTCCACCTGCGCCACCCAGTGTGFG  
TGGAGCTGCTGACAGTGCTGTGGTGGTGCTACCTTGGGCACGGACCGTCTCCTCCTTGCT  
TTCTCCTTACCCTCTACCTGGGCCCTGGCTCACGGGCTTGATCAGCAAGACCTCCGCTACCT  
CCGGGCCAGCTACAAAGAAAACCTCCACCTGCTCTCTCGGCCCAGGATGGGAGGCAGAGT  
GAGGAGCTCACTCTGGTTACAAGCCCTGTTCTTCTCTCCCACTGAATCTAAATCCTTAAC  
ATCCAGGCCCTGGCTGCTTATGCCAGAGGCCAAATCCATGGACTGAAGGAGATGCCCTT  
CTACTACTTGAGACTTTATTCTCTGGGTCCAGCTCCATACCCTAAATTCTGAGTTTCAGCCA  
CTGAACCTCAAGGTCCACTTCTCACGACGAAGGAAGAGTGGGGTATGGAAGTCATCTGTCCC  
TTCACTGTTTAGAGCATGACACTCTCCCCCTCAACAGCCTCCTGACAAGGAAAGGATCTGCC  
CTGACCACCTCCCCTGGCAGCTGTACTTGCTCTGCGCCTCAGGGGTCCCCCTCTGCACCGCT  
GGCTTTCACCTCCAAGAAGGTGGACAGGGCTGCAAGTTCACGGTCATAGCTGTCCCTCCA  
GGCCCCAACCTTGCTTACCACCTCCCGCCCTAGTCTCTGCACCTCCTTAGGCCCTGCCTCT  
GGGCTCAGACCCCAACCTAGTCAAGGGGATTTCTCTGCTCTTAACCTCGATGACTTGGGGCTC  
CTGCTCTCCCGAGGAAGATGCTCTGCAGGAAAAAAGTCAAGCTTTTCTTAAAAAAA

## 【図 1 3 2】

GGGGAATCTGCAGTAGGTCTGCCGGCATGGAGTGGTGGGCTAGCTCGCCGCTTCGGCTCTG  
GCTGCTGTTGTTCTCTCCTGCCCTCAGCGCAGGGCCGCCAGGAAGAGTCAGGTTCAAAATGGA  
AAGTATTATTGACCAAAATTAACAGGTCTTTGGAGAATTACGAACCATGTTTCAAGTCAAAAC  
TGACGTGCTACCATGGTCTCATAGAAGGATCTAACTCCTTCCGAGGAGGCATCTCCAG  
GAAGATGATGGCAGAGGTAGTCAGACGGAAGCTAGGGAACCCATCATGATCCTAAGAACA  
GACTGTACCGGGAAAAATGACTGCATGTTCCCTCAAGGTGATGGTGTGTAGCAGCTTTATT  
TTGGAAGTGATCGGGCGTCTCCCTGACATGGAGATGGTGATCAATGTACGAGATTATCCTCA  
GGTTCTCTAAATGGATGGAGCCTGCCATCCCAGTCTTCTCCTCAGTAAGACATCAGAGTACC  
ATGATATCATGTATCCTGCTTGACATTTTGGGAAGGGGGACCTGCTGTTTGGCCAATTTAT  
CCTACAGGCTTTGGACGGTGGGACCTCTTCAGAGAAGATCTGGTAAGGTCAGCAGCAGTG  
GCCATGGAAAAAGAAAACTCTACAGCATATTTCCGAGGATCAAGGACAAGTCCAGAACGAG  
ATCCTCTCATTCTCTGTCTCGGAAAAACCCAAACTTGTGTATGCAGAAATACACCAAAAC  
CAGGCCTGGAATCTATGAAAGATACCTTAGGAAAGCCAGCTGCTAAGGATGTCATCTTGT  
GGATCACTGCAAAATACAAGTATCTGTTAATTTTCGAGGCGTAGCTGCAAGTTTCCGGTTTA  
AACACCTCTTCTCTGTGTGGCTCACTTGTTTTCCATGTTGTGTATGAGTGGCTAGAATTCTTC  
TATCCACAGCTGAAGCCATGGGTCATATATCCAGTCAAAACAGATCTCTCCAATGTCCA  
AGAGCTGTTACAATTTGTAAAGCAAATGATGATGTAGCTCAAGAGATGCTGAAAGGGGAA  
GCCAGTTTATTAGGAACCATTTGCAGATGGATGACATACCTGTTACTGGGAGAACCTCTTG  
AGTGAATACTCTAAATTCCTGCTCTATAATGTAAACGAGAAGGAAAGGTTATGATCAAATAT  
TCCCAAAATCTTGA AAAACTGAACCTATAGCTAGTCATCATAGGACCATAGTCTCTTTGTGGCA  
ACAGATCTCAGATATCCTACGGTGAGAAGCTTACCATAAGCTTGGCTCCTATACCTTGAATA  
TCTGCTATCAAGCCAAATACCTGGTTTTCTTATCATGCTGCACCCAGAGCAACTCTTGAGA  
AAGATTAAAAATGTCTAATACACTGATATGAAGCAGTTCAACTTTTTGGATGAATAAGGA  
CCAGAAATCGTGAGATGTGGATTTTGAACCCAACTCACTCTTCAATTTCTAAGCAACATC  
ACAGCTTGTGCCTCAGATCATCCACCTGTGTGAGTCCATCACTGTGAAATTGACTGTGTCCA  
TGTGATCATGCCCTTTGTCCCATTATTTGGAGCAGAAAAATTCGTCATTTGGAAGTAGTACAA  
CTCATTTGCTGGAATTTGAAATATTATCAAGCGCTGATCTCTGCACTTTATTTAATGTAGG  
AAACCCCTATGGGGTTTATGAAAAATACTTGGGGATCATTCTCTGAATGCTTAAGGAAGCGG  
TAGCCATGCCATGCAATGATGTAGGACTTCTCTTTTGA AAAACCATAAACTCTGTACTCAG  
GAGGTTCTATAATGCCACATAGAAAAGGCCAATTGTCATGAGTAATTATTGCAATTGGATT  
TCAGGTTCCCTTTTGTGCTTCATGCCCTACTCTCTAATGCCCTCTCAAGCCAAA

## 【図 1 3 5】

MAPALLLI PAALASFILAFGTGVEFVRFTSLRPLLLGGIPESGGPDARQGWLAALQDRSILAP  
LAWDLGLLLLFVGQHSLMAAERVKAWSRYPGVLQRSLYVACTALALQLVMRYWEP1PKGPV  
LWEARAEPWATWVPLLCFVLHVISWLLIFSILLVFDYAEMLGLQVYVYHVLGLGEPLALKSP  
RALRLFSLHRLHPCVELLTVLWVVP1LGTDRLLLAFLLLTYLGLAHLGDQDQLRYLRAQLQR  
KLHLLSRPQDGEAE

シグナル配列:

アミノ酸 1-13

膜貫通ドメイン:

アミノ酸 58-76, 99-113, 141-159, 203-222

N-ミリスチル化部位:

アミノ酸 37-43, 42-48, 229-235

## 【図 1 3 6】

CCGAGCACAGGAGATTGCCTGCGTTTAGGAGGTGGCTGCGTTGTGGGAAAGCTATCAAGGA  
AGAAATTGCCAAACCATGTCTTTTTCTGCTTTTCAGAGTAGTTACACAAGATCTGAGGTGT  
TTTAATTAAAGCATGGAATACAGAAACACAAAAACCTTAAGCTTTAATTTTCATCTGGAATT  
CCACAGTTTTCTTAGCTCCCTGGAGCCCGGTTGACCTGTGGCTCTTCCGCTGGCTGCTCTA  
TCAGTGGTGGCTCTCCGACTACTACCCCGAGGTGTAAAGAACCTTCGGCTCGCGTGCTCTG  
AGCTGCTGGTGAAGCCCTCGGCTCTCTGGAGTGCCTTCCGAGTAGGATGTCACTGAGATCC  
CTCAATGGAGCCTCTGCTGCTGTCACTCTGAGTTCTTTGTGATGTGGTACCTCAGCCT  
TCCCACTACAATGTGATAGAAGCCGTGAACCTGGATGTACTTCTATGAGTATGAGCCGATT  
ACAGACAAGACTTTCACTTCACACTTCGAGAGCATTCAAACCTGCTCATCAAAATCCATTT  
CTGCTCATTTCTGGTGACCTCCACCTTTCAGATGTGAAAGCCAGGAGCCATTAGAGTTAC  
TTGGGGTGAAAAAAGCTCTGGTGGGGATATGAGGTTCTTACATTTTTCTTATTAGGCCAAG  
AGGCTGAAAAAGGAAGACAAATGTTGGCATTTCTTAGAGGATGAACACCTTCTTTATGTT  
GACATAATCCGACAAGATTTTTTAGACACATATAAATACCTGACCTTGAAAAACCATTATGGC  
ATTCAGGTGGGTAATGAGTTTTGCCCAATGCCAAGTACGTAATGAAGACAGACACTGATG  
TTTTTCATCAATCTGGCAATTTAGTGAAGTATCTTTTAAACCTAAACCACTCAGAGAAGTTT  
TTCACAGGTTATCCTCTAATGTATAATTTCTTATAGAGGATTTTACCAAAAAACCCATAT  
TTCTTACCAGGAGTATCTCTTCAAGGTGTTCCCTCCATCTGCACTGGGTTGGGTATATATAA  
TGTCCAGAGATTGTTGCCAAGGATCTATGAAATGATGGGTACAGTAAAAACCCATCAAGTTT  
GAAGATGTTTATGTGGGATCTGTTTGAATTTATTAAGGTGAACATTCAATTTCCAGAAGA  
CACAAATCTTTCTTCTATATAGAATCCATTTGGATGCTGTCAACTGAGACGTTGATTTG  
CAGCCCATGGCTTTCTTCCAAAGGAGATCATCACTTTTGGCAGGTCACTGTGAAGAACACC  
ACATGCCATTATTAACCTTCACATTCTACAAAAAGCCTAGAAGGACAGGATACCTTGTGAAA  
GTGTTAAATAAGTAGGTACTGTGGAATAATCATGGGAGGTGAGTGTGCTGGCTTACACTG  
AACTGAAACTCATGAAAAACCCAGACTGGAGACTGGAGGTTACACTTGTGATTTATTAAGTC  
AGGCCCTTCAAAGATGATATGTGGAGGAATTAATATATAAGGAATTTGGAGGTTTTTGTCTAAA  
GAAATTAATAGGACCAACCAATTTGGACATGTCACTCTGTAGACTAGAATTTCTTAAAGGG  
TGTACTGAGTTAATAGCTCACTAGGCTGTAAAAACAAAACATGTAGAGTTTATTTATTTAG  
AACAAATGTAGTCACTTGAAGGTTTTGTGTATATCTTATGTGGATTACCAATTTAAAAATATA  
TGTAGTTCTGTGTCAAAAAACCTTCTTCACTGAAGTTATACCTGAACAAAATTTTACCTGTTTT  
TGGTCATTTATAAGTACTTCAAGATGTTGCAGATTTTACAGTTATTTATTTATTAATAATTA  
CTTCAACTTTGTGTTTTTAAATGTTTTGACGATTTCAATACAAGATAAAAAAGGATAGTGAAT  
CATCTTTTACATGCAAAACATTTCCAGTTACTTAACTGATCGATTTTATTTATGATACATCAC  
TCCATTAATGTAAGTTCATAGGTCAATTTGATATCAGTAATCTCTTGGACTTTGTAAAT  
ATTTTACTGTGGTAATATAGAGAAGAATTAAGCAACAAAAATCTGAAAA

## 【図 1 4 0】

CATTCTGAAACTAATCGTGCAGAATTGACTTTGAAAGCATTGCTTTTTACAGAAGTATA  
TTAACTTTTTAGGAGTAATTTCTAGTTTGGATTGTAATATGAAATAATTTAAAGGGCTTCG  
CTCATATATAGGAAAACTGCATATGTGCTCCAGTATTAATTTCTTATGCTTACTGATTTTTT  
TGAGTTAAGAGTTGTATATGCTAGAAATAGAGGATGTGAATATAAATAAGAGAAGAAAAA  
GAATAAAGTAGATTGAGTCTCCAATTTTATGTAAGCTTCAGAAGAAGCTGGTTGTTTACATG  
CAAGCTTTATAGTTGAAATATTTTCAGGAATTAATGAATGACAGTCTTCGAACCAATGTGT  
TTGTTCCGATTTCACACAGAGACTATAGCATGTGCTTGCATCTACCTTGCAGCTAGAGCACT  
CAGATTCCGTGCGCAACTCGTCCCATTTGCTTTCTTTTGGTACTACAGAAGAGGAAAT  
CCAGGAAATCTGCATAGAAACACTTAGGCTTTATACAGAAAAAGCCAACTATGAATTAC  
TGAAAAAGAGATAGAAAAAGAAAGTAGCCTTACAAGAGGCCAAATTAAGCAAGGAAAT  
TTGAATCCGGATGGAATCCAGCCCTTTCACCCCTGGGTGGATTTTCTCCAGCCTCCAAGCC  
ATCATCACCAAGAGAAGTAAAGCTGAAGAGAAATCACCAATCTCCATTAATGTGAAGACAG  
TCAAAAAGAACCTCAGGATAGACAACAGGCTTCCAAAGCCCTTACAATGCTGTAGAAAAA  
GACGCAAGAGAAGTAGAAATAGCAGAAGTCAAGTCGATCGAGGTCAAGAACACGATCACG  
TTCTAGATCATACTCCAAGAAGACACTATAATAATAGGCGGAGTCGATCTGGAACATACA  
GCTCGAGATCAAGAAGCAGTCCCGCAGTCACAGTGAAGCCCTCGAAGACATCATAATCAT  
GGTTCCTCTCACCTTAAGGCCAAGCATACAGAGATGATTTAAAGTTCAACACAGACATGG  
TCATAAAGGAAAAAATCTCGTTCTCGATCTCAGAGCAAGTCTCGGATCACTCAGATGCAG  
CCAAGAAACACAGGCATGAAGGGGACATCATAGGACAGGCGTGAACGATCTCGCTCCCTT  
GAGAGTCCCATAAAAAGCAAGCACCATGGTGGCAGTCCCTCAGGACATGGCAGGCACAGGCG  
CTGACTTTCTCTTCTTTGAGCTGCACTAGTTCTTGGTTTTGCTATCTACAGTGTGATGT  
ATGGACTCAATCAAAACATTAACGCAAACTGATTAGGATTTGATTTCTTGAAACCCCTCTA  
GGTCTCTAGAACACTGAGGACAGTTCTTTTGAAAGAACTATGTTAATTTTTTGCACATT  
AAAAAGCCCTAGCAGTATCTAATTAAGAACCATGGTCAGGTTCAATTTGATCTTTATTAAGT  
TGTGTATTTGTTTATGCTATAAGAACTGGAGCGTGAATTTCTGTAAGAAATGTATCTTTATTT  
ATACAGATAAAATTCGACACACTGTTCTATTTAAGTGGTTATTTGTTTAAATGATGGTGAAT  
ACTTCTTAACACTGGTTTGTCTGATGTGTAAGATTTTTTACAAGGAAATAAATACAAAT  
CTTGTTTTTCTTAAAAAAGAAAAAAGAAAT

## 【図 1 4 1】

MNDSLRTNVFVRFPQETIACACIYLAARALQIPLTRPWFLLFGTTEEEIQEICIETLRLY  
TRKKPNYELLEKEVEKRRVALQEAQKAKGLNPDGTPALSTLGGFSPASKPSSPREVKAEEK  
SPIGINVKTVKKEPEDRQASKSPYNGVRKDSKRSRNSRSASRSRSTRSRSSHTPRRHYN  
NRRRSRGTYSSRSRSTRSRSHSPRRHHNGSPHLKAKHTRDDLKSSNRHGHKRRKSRSRSQ  
SKSRDHSDAKKHRRHGRHRRDRERSRSPERSHKSXHHGSRSGHGRHRR

## 【図 1 3 7】

MASALWTVLPSRMSLRSLKWSLLLSLSPFFVMWYLSLPHYNVIERNVNMHYFYEYEPYRQD  
FHFTRLREHSNCSHQNPFLVLVTSHPSDVKARQAIRVWGEKKSWWGYEVLTFLLGQEAKE  
EDKMLALSLEDEHLLYGDIIHQDFLDYNNLTCLKTMAFRWVTEFCPNAKYVMKTDTDVFIN  
TGNLVKYLNLNHSEKFFGTGPLIDNYSYRGFYQKTHISYQEYPPKVFPPYCSGLGYMSRD  
LVPRIYEMMHGKVPKIPKEDVYVIGICLNLKVNHIHPEDTNLFYLRHLDVCQLRRVIAAAG  
FSSKEIITFWQVMLRNTTCHY

## 【図 1 3 8】

CCTCTGTCCACTGCTTTCTGTGAAGACAAGATGAAGTTCACAATTGCTTTTGTGGACTTCTT  
GGAGTCTTTCTAGCTCCTGCCCTAGCTAACTATAATATCAACGTCAATGATGACAACAACAA  
TGCTGGAAGTGGGCAGCAGTCAGTGAAGTGTCAACAATGAACACAATGTGGCCAATGTTGACA  
ATAACAACGGATGGGACTCCTGGAATTCATCTGGGATATOGAAATGGCTTTGTGCAACC  
AGACTCTTTCAAAGAAGACATGCATTTGTGCACAAAATGAACAAGGAAGTCATGCCCTCCAT  
TCAATCCCTTGATGCATGGTCAAGGAAAAAGAGCTTCAGGGTAAGGGACAGGAGGACCAC  
CTCCCAAGGGCCTGATGTACTCAGTCAACCCAAACAAGTCGATGACCTGAGCAAGTTCGGA  
AAAAACATTGCAACATGTGTGCGGGGATCCAAACATACATGGCTGAGGAGATGCAAGAGGC  
AAGCCTGTTTTTTTACTCAGGAACGTGCTACACGACAGTGTACTATGGATTGTGGACATTT  
CCTTCTGTGGAGACACGGTGGAGAATCAACAATTTTTTAAAGCCCATATGGATTATGTCAT  
CTGAATATGTCTGCAGAAAAAATATGGGCTCCAGTGGTTTTTACCATGTCACTTGAAAT  
TTCTCTACTAGTTATGTTTGTGATTTCTTAAAGTTTCAATAAAATCATTTAGCATTGAAAAA  
A

## 【図 1 3 9】

MKFTIVFAGLLGVFLAPALANYNINVDNNNAGSCQQSVSVNNEHNVANVDNNNGDSWNS  
IWDYNGGFAATRLFQKKTCIVHKMNKEVMSIQSLDALVKEKLGKGGPPPKGLMYSVN  
PNKVVDDLKFKGNIAMMCRGIPTYMAEEMQEASLFFYSFGTCYTVSLVIVDISFGCDTVEN

シグナルペプチド:

アミノ酸 1-20

N-ミリスチル化部位:

アミノ酸 67-72, 118-123, 163-168

フラボドキシタンパク質相同性:

アミノ酸 156-174

## 【図 1 4 2】

TGGGGATAAAGGAAAAATGGTCAGGTATTAATGGCTTAAAGATTATTGGAAGGGGTTTATCA  
TTTTTTGAANNATTCGGGTCANAATTGNCCTTGAAAGCATTGCTTTTTACAGAAATATAT  
TANCTTTTTAGAGTAATTTCTAGTTTGGATTGTAATATGAAATATTATTAAGAGGAGGAAAAA  
CATATATAGGAAAACTGCATATGGCTCAGTATTAATTTATTTATGCTTACTGATTTTTTTG  
AGTTAAGAGTTGTTATATGNTAGAATATGAGGATGTGAATATAAATAAGAGAAGAAAAAGA  
ATAAAGTAGATTGAGTCTCCAATTTTATGTAAGCTTCAGAAGAAGCTGGTTGTTTACATGCA  
AGCTTATAGTTGAAATATTTTTTCAGGAATTACATGAATGACAGTCTTCGAACCAATGTGTTT  
GTTCTGATTTCACACAGAGANTATAGCATGTGCTTGCACTACCTTGCAAGTACAGCACTTCA  
GATTCGGTTGCCAAGTNGTCCCATTTGGTTCTCTTTTTTGGTACTACAGAAGAGGAAATCC  
AGGAAANTGTCATAGAAACACTTAGGCTTTATACCAAGAAAAAGCCAACTATGAATTTACTG  
GAAAAAGAGTAGAAAAAAGAAAGTAGCCTTACAAGAAAGCCNAATTAAGCAAGAGGGATT  
GAATCCGGATGGAACCTCAGCCCTTTCACACCTGGGTGGATTTCTCTC

## 【図 1 4 3】

GGCACGAGGCGCTCGTGCCAAGCTTGGCACGAGGGTGACCCGCGTTCTCGCACGCGCT**AT**GGC  
GGTCTCTCGAGTACAGTCTGGTGGTACCGCTGTCTACGTGCACCCCTCATGCACAGGCTGGGCG  
CACACTGCTCCTTCGCGCGCTGGCTGCTCTGTAAACGCCAGTTTGTTCGGATACAAGCACCCG  
TCTGAGGAGGAGCTTCGGGCCCTTGGCGGGGAGAGCCGAGGCCAGAGCGAGGAAAGAGCGCTG  
GGCCAAATGGCCTTAGTGAGGAGAAGCCACTGTCTGTGCCCCGAGATGCCCGCTTCACGCTGG  
AGACCTGCCCTTCACGACCGGTGATGCCCTGGTCTGCGCTTCTTCTCGGAGTACACAGTGG  
TTTGTGGACTTTGCTGTGTACTCGGGCGGGCTGTACCTTTCACAGAGGCTACTACTACAT  
ECTGGGACCAGCCAAGGAGACTAACATTGCTGTGTTCTGGTGCTGCTCACGGGTGACCTTCT  
CCATCAAGATGTTCCTGACAGTGACACGGCTGTACTTCAGCGCCGAGGAGGGGGGTGAGCGC  
TCTGTCTGCCCTCACCTTTGCTTCTCTCTCTGCTGCTGGCCATCTGGTGCAAGTGGTGGC  
GGAGGAGACCCCTCGAGCTGGGCCCTGGAGGCTGGTCTGGCCAGCATGACCCAGAACTTAGAGC  
CACTTCTGAAGAAGCAGGGCTGGGACTGGGCGCTTCTGTGGCCAAGCTGGCTATCCGCGTG  
GGACTGGCAGTGGTGGGCTGTGTGCTGGGTGCCCTTCTCACCTTCCCAGGCTTCGGGCTGGC  
CAGACCCACCGGACCCACTGACCATGTGGAGGACAGACCCATGTGCGAGTTCTCTGCTGGC  
ACACCAGCTTCTGTCTCCCCGTGTCTCTCTGTGGCTTGGACAAAGCCATTGACCGGGAC  
TTCTCTGACACCGCGCTTTGGGAGAGCGCTTTCTCTCTGCTGCTCGGATTCTGCTTTCGA  
CTCTGGGCGCTCTGGTTGCTGGTGTGTGCTGCTGCGGCTGGCGGTGACCCGCGCC  
ACCTGCGAGGCTACCTGTGCTTGGCCAAGGCCGGGTGGAGAGCTGCGAAGGGAGGCTGGC  
CGCATCGAAGCCCGTGAATTCAGCAGAGGCTGGTCCGAGTCTACTGCTATGCTACCGTGGT  
GAGCTTGCAGTACTGACGCGCTCATCTTCACTCACTGACACTTCTGCTCAAGAGCGC  
TGGAGGCTATTTCTGGGGCTTGGGCCGAGCTCTCTACTATCCCCGACCCATCTCTCAGCC  
AGCGCTGCCCCATCGCTCTGGGAGGACGAAGTCCAGCAGACTGACGCGGGATTGCCGG  
GGCCCTGGGTGGCTGCTTACTCCCTCTTCTCCGTGGCGCTCTGGCTACCTCATCTGGT  
GGAGGGCTGCTGCGAGCTGCTGCCAGCCTTTTCCGCTCTACTTCCACAGCACTTGGCA  
GGCTCT**AG**CTGCTGCGACCCCTCTGGGGCCCTGAGGTCTGTCTGGGGCAGCGGGACA  
CTAGCTGCGCCCTCTGTTTGGCGCCCGTGTCCCCAGCTGCAAGGTGGGGCGGACTCCCC  
GGCGTTCCCTTACCACAGTGCCTGACCCGCGGCCCTTGGAGCGCGAGTTTCTGCGCTCA  
GAATCTCTCTCGGCGCCAGCAGCATGAGGGTCCGAGGCCATTGTCTCGAAGCGTATG  
TGCCAGGTTTGTAGTGGCGAGGTTGATGCTGGCTGCTCTTCTGAACAAATAAGAGCACTGCC  
GATTTTTAA

## 【図 1 4 6】

GGTTCTCATCTCTCATCTGAGAATCAGAGAGATAAATCTTTACGGGCGCGTATTATTAACTGGCTT  
AACTGAAGGTTCTCAGTCAAATCTTTGTGATCTACTGATTGTGGGGCGATGSCAAGGTTTGTCTAAAGGAGC  
TTGGCTGGTTTGGGCGCTTTGTAGCTGACAGAAGTGGCCAGGAGAATGCAGACACTGCTCGGAGAT**AG**AGG  
CGCTCTGTGTGCTGGCTTGGCTTGGCTGAGTCTGCTAACTACATTTGACAATGTGGGCAACTGCACTTCTG  
TATTGCAACTCTGAAGTGGCTTCCCTGCTGAGCTGCTGAGCAATGAGAAGGGCTCACAAATGGCTG  
TCCAGAGCGCTGTGCGAGCCTCAGAGCCACGGCTCCCTCCCGAGAGGTTCTGACGTGCGCAACTCTCTTAA  
TGACAGAGAGCGCTGGCTTAGACAACCTGCTTACGTGCTCTGGGAGAGGACGGGCAAGCAGCAATCAGCCCA  
GTGACTCTGGCGGAGCAACCGACTTAGGGCACGGCCCTTTGAGAGATCCCACTATTAGAAGCAGATCAATTTAA  
AAAAATAATCAGCTTTGAGTGTCTTTCAGAGGACAAAGAGCGGAGTGTGCTTGCACCATGCGCGAGCG  
GAGGGAATACTTGAAGAACCACTGCCCCGCTTAAAGTCTTTCAGAGTGTGACCACTGATTTCCAGATGGTGA  
ATTACAGCATCAAGATCAATCAGTATGATCCAGTGAAGGCTCTCTATTAGCTGGTGGAGGTGAGCAAAAC  
CCCACTGGTCCATATCATTAATCAACACATTTATCTGTATGGGGTGTATGCGCAGAGAGCGGCGGCTACTGCGAG  
GAGACATCAATTTAAAGGCTCAAGCGGATGGACATCAGCAATGTCCCTCAACACTACGCTGTGCTCTCTGGG  
CAGCTCTGCGAGGCTCTCTGCTGCTGCTGTGATGCTGCAACAGAAATTCGCGACAGAGAATGACAGCGGCC  
GGATGCTCATAGAGCTCCAGATGACAGCTTTCTAGTGTATTCTCAACAAAGTACGCCCGAGGCGCACTTGGAA  
TAAACTGGTGGCGCAAGTGGATGAGCTTGGGGTTTCTATCTCAATGTGCTGATGCGCGGTGGCATATCGA  
CATGTGCTGAGTGGAGAAATGACCGTGTGTATGCCATCAATGGACATGATCTTCGATATGGCAGCCAGAGAAG  
TGGGCTCATCTGATTAGCGGCAAGTGAAGAGCTGTTTCACTCTGCTGTGCTCCCGCAGGTTTCGCGACGGAGCG  
CTGACATCTTTTCAGAGCCCGGCTGGAACCAATGGCAGCTGGTCCCGAGCGCAGGGAGAGGAGCAACT  
CCCAAGCCCTTCCATCTCAATTAATCTGTCTGAGAGAGGTGTAATATCCAAAAAGACCCCGGTGAATCTCT  
CGCATGACCGCTGCGAGGGGAGCACTCAATAGAGAATGGGATTTGGCTATCTATGTCTATCAGTGTGGAGCCG  
GAGGAGTCATAGCAGAGATGGAAGAATAAAAAAGGTGACATTTTGTGAATGTGGATGGGCTGCAACTGACA  
GAGGTGAGCGGAGTGGAGGAGTGCATTTATGAAAAGAACATCTCTGATAGTACTCAAGCTTTGGAGGT  
CAAGAGATGAGCGCGCAGAGTGCAGACCCGAGAGCTGGAGTCCACACACAAATGGCCCAACCA  
GTGACTGGTCCCATCTGGGTCTATGTGCTGGAATACACCGGTGCTGTATACTGTAAGATATTGTATTA  
CGAAGAACACAGCTGGAAGCTTGGGCTCTCGAGTTGTAGAGGTTATGAAGAATACAATGGAACAAACCTTT  
TTTCACTCAATCAATTTGTGAAGAACACACAGCATCAATAGTGAAGAATTAGATGTGGTGTATTTCTCTTG  
CTGTCAATGGTGAAGTACATCAGGAATGACATGCTGCTTGGCAGAGCTGCTGAAGAATCAAGAGGA  
ATTACTCTACTATTGTTTGTGGGCTTTT**AG**AGTCAATGATGCTGCGAGGAAGACAGAAJAA  
TCACAAATAGGCTAAGAGTGTGAACACTATATTATCTGTGAGTTTATATTAAAGAAAGATCACTGT  
AAAAATGTCAGGAAGATGATGATCACTAATGAAGCCAGTTACCTCAGAAAAATATGATTTCCAAAAAATTA  
AACTACTAGTTTTTTTCAAGTGGAGGATTTCTCATCTCAACAACTGTTTATATTTTTTCTATTCAAT  
AAAAAGCTTAAACAACTAAATGATGATTGTTATACCCCACTGAATCAAGCTGATTTAAATTTAAATTT  
GGTATGCTGAAGTCTCCAGAGTCAATTATGGCGATTTTATATTACAGCTCAAAATATTTTAAATGCA  
TTGCTGAGAAAGCTTCTCTTCACTCAACAAAGATAAATATTTTTCAGAGTTAA

## 【図 1 4 7】

MKALLLLVLPWLSpany IDNVGNLHFLYSELCKASHYGLTKDKRRSRQDGPDCGASLTAT  
APSPVSAATISLMTDEPLDNFAYVSSAEDGQPAISPVDSGRSNRTRARPFERSTIRSR  
FKKINRALSVLRRTKSGSAVANHADQRENSSENTAPEVFPRLYLHLPDGEITSIKINRVP  
SSLSIRLVGGSETPLVHII IQHTYRDOV IARDRLPLDGIILKVNMDISNVPHNYAVRL  
RQPCQVWLTVMHREKQFRSRNNGQAPDAYRPRDSFHVILNKSSPEBQLGIKLVKRVDEPGV  
FDFNLVDGVAYRHQGLENDRLVLAINGHDLRYGSPESAHLIQASERRVHLVVSQRVQR  
PDIPOEAGWNSNGWSNPGPERSNTPKPLHPTITCHEKVNNIQKDPGESLGMTVAGGASHRE  
WDLPIVVISVEPGVYSRDGRITKGDILLNVGDELTPVYSRSEAVALLKRTSSSILKALEV  
KEYEPQEDCSSPAALDSNNHMAPSDWSPSWMWLEPRCLYNCKDVLRRNTAGSLGFCIV  
GGYEYNGNKKPFPIKSIVEGTPAYNDGIRIRCGDILLAVNRSTSGMIHACLARLLKELKGR  
TLTIVSWPGTFL

## 【図 1 4 4】

MAVLGVQLVVTLTATLMHRLAPHCFSARWLLCNGSLFRYKHPSEELRALAGKPRPRGRKE  
RWANGLSEKPLSVPRDAPFQLETCPLTVDALVLRFFLEYQWVFVAVYSGGVYLFTEAYY  
YMLGPAKETNIAVFWCLLTVTFSIKMFLTVTRLYFSAEEGGERSVCLTFAPFLLLAMLVQV  
VREETLELGLFGLASMTQNLFLPKKQGDWALPVAKLAIRVGLAVVGSVLGAPLTFPGLR  
LAQTHRDALTMSDRPMLQFLHTSFSLPLFILWLWTKPIARDFLHPFPFGETRFSLLSDSA  
PDSGRLLWLVLCLLRLAVTRPHLQAYLCLAKARVEQLRREAGRIEAREIQORVVRYCYVT  
VVSLLQYLTPLLLTNCTLLKLLTLGGYSWGLGPAPLLSPDPPSSASAAPIGSGEDEVQQTAAIR  
AGALGGLLTPLFLRGVLAYLIWNTAACQLLASLFLGLYFHQHLA

## 【図 1 4 5】

CGTTNGCACGCGTCAATGGCGGTCCTCGGAGTACAGCTGGTGGTACCCTGCTCACTGCCAC  
CCTCATGCACAGGCTGGCGCCACTGCTCCTTCGCGCGCTGGCTGCTCTGAACGGCAGTT  
TGTTCGGATACAAGCACCCGNTTGGAGGAGGCTTCGGGCGCTGGCGGGGAAGCCGAGGCC  
CAGAGGCAGAAAGAGCGGTGGGCCAATGGCTTAGTGAGGAGAAGCACTGTCTGTGCCCC  
GAGATGCCCCGTTCCAGCTGAGAGACTGCCCCCTCACGAGCGTGGATGCCCTGGCTCTGCGC  
TTCTTCTGGAGTACAGTGGTTTGTGGACTTTGTGCTGTGTACTGGCGGGCGGTGACTCTT  
CACAGAGGCTACTACTACATGCTGGGACAGCCAAAGAGACTAACATTGCTGTGTTCTGGT  
GCCTGCTCACAGTACCTTCTCCATCAAGATGTTCTGACAGTGACACGGCTGTACTTCAGC  
GCCGAGGAGGGGGTGAGCGCTGTGCTGCTCACCTTTGCTTCTCTTCTCTGCTGCTGGC  
CATGCTGGTGCAAGC

## 【図 1 4 8】

CCAAAGTGATCATTGAAAAAGAGATATCCACTCTTCAAGCCCATATAAAGGATAGAAGCT  
GCACAGGGCAGCTTTACTTACTCCAGCACCTTCTCTCCAGGCCAA**ATG**GTGCTGACATCT  
TTGGGATACAATCTCATGGATACGAGGTTTTTAACATCATCAGCCCAAGCAACAATGTTGGC  
AATGTTCCAGGAGCAGTGACAATTGATAATGAAAAAATACCGCCATCGTTAACTCCATG  
AGGATCATGCTCTTCTACCACAATTTTGACTATAAACATGGCTACATTGCATCCAGGGTGC  
TCTCCGGAAGAGCTGCTTTATCTGAAGATGGACCATCAGACATCCCTCCTCTGGAACAAT  
CTCCAATGGTACATCTATGAGAAACAGGCTCTGGACAACATGTTCTCCAACAATACACCTG  
GGTCAAGTACAACCCCTGCGAGTCTCTGATCAAAAGACGTGGATTGGTTCTGCTTGGGTGAC  
CCATTGAGAACTCTGCAAAACATATCCCTTTGTATAAGGGGGAAGTGGTTGAAACACACAT  
AATGTGCGTGCTGGAGGCTGTGCAAGGCTGGGCTCTGGGCATCTTGGGAATTTCAATCTG  
TGCAGACATTCATGTT**AG**TAGGATATTAGCCCTCTGTTTTATCTTTTCAAGAAATACATCT  
TTGGTTTACATCTAAAAAGTCAAAATTAATTTCTTCCCAATGCCCACTAATTTTGAATTC  
AGTCAGAAAAATATAATGCTGTATTTATA

## 【図 1 4 9】

MKILVAPLVVLTIFGIQSHGYEVFNII SPNSNNGNVQETVTIDNEKNTAIVNIHAGSCSST  
IFDYKHGYIASRVLRSRACFILKMDHQNIPPLNNLOWYIYEQALDNMFSNKYTWKYNPLE  
SLIKDQVDWFLGSPIEKLCXHIPLYKGEVVENTHNVGAGGCAKAGLLGILGISICADIVH

## 【図 1 5 0】

GGCACGAGCCAGGAACAGGAGTCTCACTGCCCCGAGCAGAGGCCCTACACCCACCGAGGC  
**AT**GGGCTCCCTGGGCTGTTCTGCTTGGCCGTGCTGGCTGCCAGCAGTCTCTCAAGGCACG  
GGAGGAAGAAATTACCCTGTGGCTCCATTGCTTCAAAAGTCTGGAAGTTTTCCCAAG  
GCGCTGGGTGCTATAACTGCTGTGCAAGGCTGAGCAACACCGCCCATCACTATTCTCTC  
TGTGGAACCAAGAACATCAAGGTGGCCAAGAGGTGGTGAAGACCACGAGCCGCGCTCTCT  
CAACCTCAACGTCACTCAAGTCCAGTCCAGACCTGCTCACTTCTTCTGCGGGCGCTCT  
CCACCTCAGGTGCCATGTGGACAGTGCAGGCTACAGATGCACTGGGAGCTGTGGTCCAA  
GCGGTGCTGAGCTGCGGGCCAACTTCACTGTGAGGACACAGAGGGCAGGCGCCAGGGTGA  
GATGATTCGCAAGGCGTCTCTGGGACGCCACCTATCACCAACAGGCTGATCGGGAAGGATG  
GGCAGGTCCACCTGCGACGAGAGCACTGCCACAGGCGAGCTGCCAATCTTCTCTCTGCG  
AGCCAGACATGGAGTGGTCTGGTGGCAGGCTGCAAAACACGCAATGTCCAGCACAGCGC  
CCTCACAGTGGTGGCCCGAGGTGGTACCAGAAGATGGAGGACTGGCAGGCTCCCTGGAGA  
GCCCATCTCTGCTTGGCTGCGCTCTACAGGAGCACCCGCGCTGTGATGAAGAGGATTTGG  
GGTTCAGGATAGGGAATGGGAGGTGAGAGGACGCAAGCAGCAGCCATG**AG**AATGAACC  
TCCAGAGGCCCAAGCAGCGCAGAGGACTGCAAGCCATCAGCGCTGTGCTGATTTTGA  
GTTCTATGCAAAATGAGTGTGTTTTAGTGTCTTGGCCAAAAA





## 【図 159】

MELGCWTQLGLTFLQLLLISSLPREYTVINEACPGAENWIMCRECCEYDQIECVCPGKREV  
GYTIPCCRNEENECDSCLIHPGCTIFENCKSCRNGSWGGLDDFYVKGYCAECRAGWYGGD  
CMRCGQVLRAPKGQILLESYPLNAHCWTHAKPGFVIQLRFVMSLEFDYMCQYDYVEVRD  
GDNRDGQIIKRVCGNERPAPIQSIGSSLHVLPHSDGSKNFDGFHAIYEBITACSSSPCFHDG  
TCVLDKAGSYKACLAGYTGQRCENLLEERNCSDPGSPVNGYQKITGGPGLINGRHAKIGTV  
VSFFCNNSYVLSGNEKRTCQNGEWSGKQPICIKACREPKISDLVRRRLVPMQVQSRPLH  
QLYSAAFQKQKLQSAPTKKPPALPFGDLPMGYQHLHTQLQYECISPFYRRLGSSRRRLCLRGK  
WSGRAPSCIPICGKIENITAPKTQGLRNPWQAAIYRRTSGVHDGSLHKGAWFLVCSGALVNE  
RTVVAAHCVTDLGKVTMIKTADLKVVLGKPYRDDDRDEKTIQSLQISAILLHPNYDPILLD  
ADIAILKLLDKARISTRVQPICLAASRLDLSFQESHITVAGWNVLADVRSFGFKNDLRSG  
VVSVDLSLCEEQHEDHGIPVSVTDNMFCAWSWEPSTAFSDICTAETGGIAAVSFPGRASPEPR  
WHLMLVSWSYDKTCSHRLSTAFTKVLPFKDWIERNMK

## 【図 160】

ACCAGGCATTGTATCTTCAGTTGTCATCAAGTTCGCAATCAGATTGGAAGAGCTCAACTTGA  
AGTTTTCTTGCCCTGCAGTGAAGCAGAGAGATAGATATTATTACAGTAATAAAACATGGGC  
TTCAACCTGACTTTCCACCTTTCCACAAATTCGATTACTGTTGCTGTTGACTTTTGTCCT  
GACAGTGGTTGGGTGGGCCACAGTAACACTACTCTGCTGGGGGCCATTCAAGAGATTCTCAAG  
CAAAGGAGTTTCATGGCTAATTTCCATAAGACCTTCATTTTGGGGAAGGAAAACATCTGACT  
AATGAAGCATCCACGAAGAAGGTAGAACTTGACAACTGTCTCTGTGTCCTTACCTCAG  
AGGCCAGAGCAAGCTCATTTTCAAACAGATCTCACTTTGGAAGAGGTACAGGCAGAAAATC  
CCAAAGTGTCAGAGGCCGCTATCGCCCTCAGGAATGTAAAGCTTTACAGAGGGTGCCATC  
CTCGTTCCCCACCGGAACAGAGAGAAAACCTGATGTACCTGCTGGAAACATCTGCACTCCCT  
CCTGCAGAGGCAGCAGCTGGATTATGGCATCTACGTCATCCACAGGCTGAAGTAAAAAGT  
TTAATCGAGCCAACTCTTGAATGTGGGCTATCTAGAAGCCCTCAAGGAAGAAAATTGGGAC  
TGCTTTATATTCCAGCATGTGGACCTGGTACCCGAGAATGACTTTAACCTTTTACAAGTGTGA  
GGAGCATCCCAAGCATCTGGTGGTTGGCAGGAACAGCACTGGGTACAGGTTACGTTACAGTG  
GATATTTTGGGGGTGTTACTGCCCTAAGCAGAGAGCAGTTTTCAGGTGAATGGATTCTCT  
AACAACTACTGGGATGGGGAGGCCGAAGACCATGACCTCAGACTCAGGCTTGAGCTCCAAG  
AATGAAAATTTCCCGGCCCTTGCCCTGAAGTGGGTAATATACAATGGCTTTCACACATAGAG  
ACAAAGGCAATGAGGTGAACGACAGAACGGATGAAGCTTTACACCAAGTGTACGAGTCTGG  
AGAACAGATGGGTTGAGTAGTTGTTCTTATAAATTAGTATCTGTGGAACACAATCCTTTATA  
TATCAACATCAGATGGATTTCTGGTTTGGTGCACTGACCTGGATCTTTTGGTGATGTTGG  
AAGAACTGATTTCTTTGTTGCAATAATTTTGGCCTAGAGACTTCAAAATAGTAGCACACATTA  
GAACCTGTTACAGCTCATTTGTTGAGCTGAATTTTCCTTTTGTATTTTCTTAGCAGAGCT  
CCTGGTGATGTAGAGTATAAAACAGTTGTAAACAGACAGCTTCTTAGTCATTTTGATCATG  
AGGGTTAAATATTGTAATATGGATACCTGAAGGACTTTATATAAAAGGATGACTCAAGGAT  
AAATGAACGCTATTTGAGGACTCTGGTTGAAGGAGATTATTTAAATTTGAAGTAATATAT  
TATGGGATAAAAGGCCACAGGAAAATAGACTGCTGAATGTCTGAGAGAACAGACTTGTCT  
CTGCCAAGGTAGAAAGGTACGAAGATACAATCTGTTATTCATTATCTGTTACAATCATCT  
GTGAAGTGGTGGTGTGAGTGAAGGCCCTCCACAAAGAGGGGAGAAAAGGCCAGCAACATCA  
GGACACAGTGAACCTTGGGAATGAAGAGGTAGCAGGAGGTTGAGGTGTGCGCTGCAAGAGCAG  
CAGTAGCTGAGCTGGTTGCAGGTGCTGATAGCCTTACAGGGAGAGCCTGCCAGGTATGCCCT  
TCCAGTGATGCCACCACAGAGAAATACATTCTCTATTAGTTTAAAAAGTTTTGTAAAAATGA  
TTTGTACAGTAGGATATGAATTAGCAGTTTACAGTTTACATATTAACTAATAATAAATA  
TGTCTATCAATACCTCTGTAGTAAATGTGAAAAGCAAAA

## 【図 161】

MGPNLTFHLSYKFRLLLLTLCLTVVGMATSNYPVGAIEPKAKEFMANFHKTLILGKGT  
LTNEASTKKVLDNCPVSPYLRGQSKLIPKPDLTLEEVAENPKVSRGRYPQBCKALQRV  
AILVPHRNREKHLMYLLEHLHFFLQKQQLDGIYVIHQAEKGKFNRAKLLNVGYLEALKEEN  
WDCFIHFDVLDVPENDFNLYKCEEHPKHLVVGRENSTGYRLYSYFGGVTALSREQFFKVN  
FSNNYWGWGGEDEDDLRLVELQRMKISRPLPEVGKTYMVFHTDRDKGNEVNAERMKLLHQVSR  
VWRTDGLSSCYKLVSEHNPLYINITVDWFCA

重要な特徴:

シグナルペプチド:

アミノ酸 1-27

N-グリコシル化部位:

アミノ酸 4-7, 220-223 及び 335-338

キシロースイソメラーゼタンパク質:

アミノ酸 191-201

## 【図 162】

CGTGGGCGGGGTGCGCGAGCGGCTGTGGGCGCGCCCGAGGAGCGACGCCGCGAGTTCTC  
GAGCTCCAGCTGCATTCCCTCCGCGTCCGCCACAGCTTCTCCGCTCCGGGCCCGCGCATG  
GCCAGGAGTGTGGTCCGCGCTCGGCCGATCCTCTGGCTTGGCTTGGCTTCCCTCCGCTGGGC  
CCCGCAGGGGTGGCCGAGGCTGTATGAACATAATCTACCAACGATAGCCCTGCCACCA  
CGGGAGCGGTGGTGACCATCTCGGCCAGCTTGGTGGCCAAAGACAACGGCAGCTTGGCCTTG  
CCGCTGACGCCACCTCTACCGTTCCACTGGATCCACACCCCGCTGGTGTACTTGCAAA  
GATGGAGAAGGCTCTGAGTCCACCATCCGTTGGTGGGCCACGTGCCCGGGAATTCGCGG  
TCTCTGTCTGGGCTCACTGCCGTGACTGCTGGATGTGCCAGCTTGTGGCAGGGGCTTTGGT  
GTCTTCCCATCAGAGATTCTCGTGGGGGACTTGTGTGTCACCCAGAACACTTCCCTACC  
CTGGCCAGCTCCTATCTCACTAAGACCGCTCTGAAAGTCTCTCTCTCTCCCTCCACGACCCGA  
GCAACTTCTCAAGACCCGCTTGTCTCTACAGCTGGGACTTGGGGACCGGACCCAGATG  
GTGACTGAAGACTCCGTGGTCTATTATAACTATTCCATCATCGGACCTTCACCGTGAAGCT  
CAAAGTGGTGGCGGAGTGGGAAGAGGTGGAGCCGATGCCAGGCAATCCAAAGTGTGGGG  
CCGCGGACTTCTCCGCTTCCGTAAGCTCAGGAAACCCCTTCAGGCAATCCAAAGTGTGGGG  
CCACCTCTAATTCAGACTTCCAAAGATGACCGTGACCTTGAACCTTCTGGGGAGCCCTCC  
CTGACTGTCTGCTGGCTCTCAAGCCTGAGTGCCTCCCGCTGGAGGAAGGGAGTGCCACC  
CTGCTCCCTGGCCAGCACAGCGTACAACCTGACCCACACCTTCAGGACCTTGGGGACTAC  
TGCTTACGATCCGGCCGAGAATATCATCAGCAAGACACATCAGTACCACAAGATCCAGGT  
GTGGCCCTCCAGAATCCAGCCGCTGTCTTTGCTTTCCCATGTGCTACACTTATCACTGTGA  
TGTGGCCTTCAATCATGTACATGACCTGCGGAATGCCACTCAGCAAAAGGACATGGTGGAG  
AACCAGGAGCCACCTCTGGGGTCAAGTGTGCTGCCAGATGTGCTGTGGGCTTTCTGTCT  
GGAGACTCCATCTGAGTACCTGGAATTTGTTCTGTGAGAACACCGGCTGTCCCGCCCTCT  
ATAAGTCTGTCAAAACTTACACCGCTGTCAGCACTCCCTCCCTCCACCCCTATCTCAGTGTAA  
CTGACTGTGACTTGGAGTTTCCAGCAGGTTGGTGTGCAACCATGACCCAGGAGGGGTTTCA  
TGGCTGGGGGTGTGGGCTGGATCATCCATCCATCTGTACAGTTACGACCTGCCACAAGCC  
CCTCCCTCTCTGACCCCTGACCCCGACCATTCACCATCTGTACAGTCCAGCCACTGACA  
TAAGCCCACTCGGTACCACCCCTTGACCCCTTACCTTTGAAGAGGCTTCCGTGAGACT  
TTGATGCTTGGGGTGTTCGCTGTGACTCTAGGTGGGCTGGCTGGCCACTGCCCTTCTCT  
CTCATATTGGCACATCTGCTGTCCATTGGGGGTTCAGAGTTTCTCCCTCCACAGACGCTTCT  
CTGTGCCAGAGAGCTAGAAAGAGGTATTAAGAGGTTAAATAATCCATAACTAAAGGTTGTAC  
ACATAGATGGGCACACTCAGAGAGAGGATATAAGAGGTTAAAGAGGTTAAAGAGGTTAAAG  
CACACACACACAGAAATAAACAACATGCGCTCACATGGGATTTTCAGATGATCAGCTCTGTA  
TCTGGTTAAGTGGTTGCTGGGATGCACCTGCACTAGAGCTGAAAGGAAATTTGACCTCCA  
AGCAGCCCTGACAGGTTCTGGGCGCGGGCCCTCCCTTTGTGCTTTGTCTCTGAGTTCTTTC  
GCCCTTTATAAGGCCATCTAGTCCCTGCTGGCTGGCAGGGGCTGGATGGGGGCGAGGACT  
AATACTGAGTGTATGACAGATGCTTTATAAATATCACTTATTTTATCGAAACCCATCTGTG  
AAACTTCTACTGAGGAAAAGGCTTGCAGCGGTAGAAGAGGTTGAGTCAAGCCGGCGCGG  
TGCTCACCCCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCGGGTGGATCAGAGATCAGGA  
GATCGAGACCACCTGGCTAACACGGTGAACCCCGCTCTACTAAAAAATACAAAAAGTT  
AGCCGGGCTGTGGTGGTGGTGGCTGTAGTCCAGCTACTCGGAGGCTGAGGAGGAGGATG  
TGCGGACCCGGGAGGCGGAGCTTGCAGTGACCCAGATGGCCACTGCACCTCAGAGCTGA

## 【図 1 6 6】

MAQAVRWSLGRIRWLACLLPWAPAGVAAGLYELNLTDTSPATTGAVVTISASLVAKNGDSGLA  
 LPDAHAIHFHFHWIHTLVLTQKMEKGLSTIRVGVHGFVEFFSVVWVAADCMWCCQVARGFG  
 VUHLPIETFLGDLVVLTQKMEKGLSTIRVGVHGFVEFFSVVWVAADCMWCCQVARGFG  
 MVTEDSVVYYNYISIGTFTVTKLVVAEWEVEPDATRAVKQKTGDFGSASLKQLQETLRCIQVL  
 GPTLLIQTQFKMTVNLNLFGLSPPLTCWRKLKPECLLEEGCBGVSVASTAYNLNLTFRPDGQ  
 YCFSIRAENISKTHQYHKIKVQWPSRIQVAPFAPCACTLITVMLFAIMYMTLNRNATQQCKDMV  
 ENPEPFSVGRCCQCMQCGFPLETFTSSYLEIRVREHNGLLPLPYKSVKTYTV

タンパク質の重要な特徴:

シグナルペプチド:

アミノ酸 1-24

膜貫通ドメイン:

アミノ酸 339-362

N-グリコシル化部位.

アミノ酸 34-37, 58-61, 142-145, 197-200, 300-303 及び 364-367

【図 1 6 4】

[illegible]

【図 1 6 5】

MALSSQIWAACLLLLLLLLASLTSGSVFPQQTGQLAELQPQDRAGARASWMPMFQRRRRRDTH  
FPICIFCCGCCCHRSKCGMCCKT

【図 1 6 8】

CCCCCTCGAAACACGAGCATCCAGACATCTGTGTCGCCGCCCTACACCGGACCCCTTGGCCCTCA  
CGTCTCTCTCCAGGCGATGGCGCTGCGCGGCTTTGATAGTCGCCCTCCGGACAGCTCTGGCCCTCAC  
ACATGGCAGGCGCAGGAGCTGTCCACCATCTGCCCTGGCGCTGGCTGCAGACACATCTTGA  
CGATACCTATGTGGGTTGTCTGCGAGGAATGGAGGAGAGGCGACCCCTCTCTAAAGAGC  
AAGTGGCCACCATCTGCTGTCGCGGAATCTGGGAGCGACGCCAGGACCTGGGAGAGC  
AAATGCGCAGGGCTTACTTGCCTCTGGCTTCAAGCCGACGAATGGAATAGCCATATGTGT  
CTACACCAACTATCGAACACCTTGTACTGGGAAGTGAATCAGGCGCTGGGACGGGCGAGG  
CTGCTCGGGGAGCTCTACATAGGAGCATTTCCCTCTCAGCAGCCCTGCATATTTCTACCTGATCCG  
GCCCTGACAGCTGTCTGACGAGCATGGGGGCTCAGCAGGAGGACCTGGGAGAGGTGGTGTTCG  
AGGTGTGGGCGAGCTTCGCTTTCAAGCAAGAGGCTGGGGGACTGTGTCTCGCTTGGGCGAGT  
TTGCCCTCAGGCTCTCTGTGAAGAGCAGTGGCCGACAGATTTGGGAGAGAGAGGCGGGGCTGT  
GTGTCTCGGCGCAGGGGTGACGTAGGGTCAACATCGAGGGGGCTCTCTCTGCCCCCTCG  
GAAGACTCTGCTCTTGGCCCCCTGGAGAGTTCACAGCTCTCAGGGGTGGGGCCCTGAAGTCCA  
ACATCTGCCATCTTAGAGGCCGCTGGGAAGGGGTGACCTTCATATGACGAAAGAGGACCTCAG  
CAGGCTCTTGAGAACGACGAACATCTGTCGGAAGAGCCCTAGCAGCTTCTCCCAACACAG  
ATGTTGGCTCTGGGAGGCCATCAGCAGGGCTAGGGAGATCTGCTATGTGATGGGCACTTCTCT  
GGGACCAAGCAGGAAGAACTACGAGCAGGCATCTGATTGAACGGCTTGTCAATGTGGAGACA  
TGGAGTTTATTTAGGTAGTCACTGATTAATGTGATTCAGTGTGGA

## 【☒ 1 6 9】

MALAALMIALGSLGHTWQAQAVPTILPLGLAPDTFDDTYVYGCAEEMEEKAAPLLKEEMAHH  
 ALLRESWEAAQETWEDKRRGLTLPFGFKAQNGIAIMVYTNSNTLYWELNQAVRTGGGSREL  
 YMRHFPFKALHFYLIRALQLLRSGSGCSRGPGEVVFVRGVSLRFEPKRLGDSVRLGQFASSS  
 LDKAVAHRFGEKRRGCVSAPGVQLGSGSEQASSLPWKTLTLLAPGEFQLSGVGP

CTGTGACGAAGGACCACTCTGAGGCTGCAATTTGTTCTAGGAGGAGCAGGTCGCGCTCTGGC  
CTGTGATCTTCCACACTGTTCCGTGTGCTCGATTTGTATAGCTCTGATGTCTCAACTCTGCTGGG  
ATCTCCCTGACTGCTCTCTTCAACCCCTCTCTCGTTTTCATCATAGGCGACCACTTCTGGG  
AGTCTCTTTGGTATCGGCAAACTCATAGAAAGAGTCTGTAAAAATCTTTCGCTGGGCTA  
CCTTGAAGATAGGACGAGGAGCAAGGAGAAGAACCAAGCTTTTCAAGCCCTTCAACCAAC  
GGAATCATTCGAAGAGTCCCACTCTACAGAAAGAGATCAAAAGAGATCTCGTCAAGTTCG  
TAGTATGAAGGCTCTGGCAACAACCTCCAGAGTTCGAGCTCTCTGACATTTTCTACTTTCT  
GGAAGAAAGATGAGACACTATATGATGATAGAGTGCACAAAGAGATCTTCAGCAAGAAACTG  
GAGCTCTGGAACCTCTGATGACGAGACAAGATTAATATCTCCAGATCACTAGCCCTTCGGCTAC  
TGCTCTTCAGGACGATCTGAGGCTGCGTATTCGATGATGCTTTCTGCTGCCGCTCAGGATAGAC  
GGAGGATTTAAGGAATCATAGTAAAGACCTGCTGCTGGGCGGCAACCTGTGTGGGATATCTGCAAA  
ACGCTGTACAGCCCATCATGACCTACCACTGACGAGGAATCAAGTGTTCAGGCATCTGGCTGG  
GTGTGGCCCAATCATATCTCAACCATCGATGATCATCTGTGGCCAGCGATCTGCTGAGGATCT  
ATGTTGGTTCGAAGTGCACGGGGAGCTATGCGGTGTGATTCAGAGAAGCATGCTGAAGGCGT  
CCCAACAGCTGTGTTTGGGCGCTCGGAAGTAGAAGATCGCCACCTGGTGCTGAAGAGATCGA  
CTGAACATCTCGAAGATAAAGAACGGCTCATCTCTCATTTCCCAAGAGGAACCTGCATCT  
ATAATATACCTGGGTGATGATCTGTCAAAGAGGAATTTGAAATTTGAGGACCAAGTTTACCC  
TTGGTCTCATCAAGTATGACCTTCAATTTGGCAGCTGCTCTGGAAACAGCAAGCAATACGGGG  
TCGTGATGACTACCTGCTGGAATGATGACAGCTGGGCCATCTCTGACGGGTGTGATCTG  
CTGTGACAGTACAGAGAGAGATGATGAAGTGTCTGTCAAGTTTTCGCAATAGGGTGAATCTGCT  
CATTCGCTGAGGAGCTGTTGAGAGCTGTGGATGGGGGCTCGAAGAGAGGACGAAGT  
TGAAAGCAACCGTTCTCAGGAGAGCTGTGACAGCAAGATGATCTGTGGGAACCACT  
AAGGACAGAGAGCGGCTCTCCGCTGCTCTCAGCTCTGCTGCTGCTCTGCTGCTGCTGCTGCA  
CGGGCTCAGAGCTGGATGTCCGCGCCGCCGCCACCTGCTGCTGCTCTTTCGACATCTGCTG  
CTCCCGGCTGCTCTGGAATCCAGAGACTCCGGCTTTCCGCGAGCGCCAGCGGGATCTCCTGT  
GCACCGGGCGAGCTACCTCTTGGTGTCTTAACAGGATCTGCTGGTGTGTTCGACCCAGG  
CAGATAGTCTGTTTCTTTTACAATAGTGTCTGGAGAAATGCCATTAAGTAGAATCACTCCCA  
CTTTTGCAGCTGCTGGGGGCTGATGGTGTGGGAGAGTCTGGCCATGGTCTCTGCTAGAGAT  
GGCGTACAAGAGTCTGTATGACAGCCCTGCTGCACAGGATGTGCTGGGGGGGCCACCCG  
CTTCTCGAAGAAAGGACACTGATGAGGCACCTGTGGCTGCTTGGCCCTCAACATCTGCCCCAGC  
CTTGAGGCTCTGACAGATCAGTAGAAGAAAGAACTGCTCATTCGAGGGCTCTTCAGCAAAAT  
AAGCGTGTAGATTTATCTGCTGCTGATGGGGTATCAAAAGGAGGAGGAGGAGCGAGGTGT  
ATCTGATCGCGGCTTTGTGTGCTGAGAGACAGTCTGCTGATCTCCAGGTCTGAACTGAACTCCCA  
GAATGGTGGTGATCTCATCTCCACAGCGGCTGTGTGGGATATCTGTAATATGAGTCGGGG  
AGGACATCACTACGTCTTGTCTTCAAGTACAGGCCCAAAAACGGCGCACGGCAGCTGATGA  
CTCAGAGCTCTGCTGACTGGGCTTTGGATTTGTTCTTGTGATTAATAAACTGCTGCTGATGA  
TGA

【図 1 6 7】

MFLLLPDFSLIVNLLGISLTVLFTLLVFIIVPAIFGVSGFKRLKYMKSLLKIPAWATLRME  
GGAKEKHNKFLQYPYNTGIIIAKDPTSLLEEIEKIRSGSKGLDVTPEFLSDIYFVCRKMG  
TIMDEVTNKFQSAEELSNMLLSRNTYNNQYISLRLTVLWGLGVLIRYCFCLPLRIALFTG  
ISLLVYGVTVGGLPNGRGFEKSKHVLHMRYCIVRALTAIYIYTHDRNRPNGGICVANH  
STDIVILASDQCYAMVQGVHGGMLQVLMRACCAKPHVYFERSEYKDRHLKAKRLHTVEY  
DKSKLPILIFPEGTGINNTSMVMFFKKGSGFEIGATVYPAIKYDQPGDFAWNSSKYGMVTYL  
LRMMTSSWAIVCSSVYVLPMTREADEAVQFNVRKYSKAIARQGLGLVLDWGGKLRKREKVDY  
KEEQKLYSKMIVGNHKKDRSR

## 【図 170】

GTGGCTTCATTTCAGTGGCTGACTTCCAGAGAGCAATATGGCTGGTTCCCCAACATGCCCTCA  
CCCTCATCTATATCTTTGGCAGCTCACAGGTCAGCAGCCTCTGGACCCGTGAAGAGCGTG  
TCGGTGTTCGCTTGGTGGGGCGTGAGTTTCCCCCTGAAGTCCAAAGCAAGCAAGTGTGACTT  
TATTGTTCCAGGCTTCAACAACAACCCCTTGTGCACATACAGCCAGAAGGGGGCATATCA  
TAGTGACCCAAAATCGTAATAGGGAGAGAGTAGACTTCCAGATGGAGGCTACTCTCCTGAAG  
CTCAGCAAACTGAAGAGAAGTAGCTCAGGAGTCTACTATGTGGGGATATACAGCTCATCATC  
CAGCAGCAACCTCACCCAGAGATAGCTGCTGATGTCTACGACAGCTGTGCAAGGCTCAAAG  
TCACCATGGGCTCGCAGAGCAATAAAGATGGCACCTGTGTGACCAATCTGACATGCTGCTAG  
GAACATGGGGAAGAGGATGTGATTATACCTGGAAGCGCTGGGGCAACGACCAATGAGTCT  
CCATAATGGGTCATCTCCCCCTCTCCTGGAGATGGGGGAGAAGTGATATGACCTTCATCT  
CGGTTGCGGGAACCCGTGCAGCAGAACTCTCAAGCCCATCTCTGGCAGAGCCCTCTGT  
GAAGTGTGCTGTGATGACACGAGATTCTCCTCATGGTCTCTGTGTCTCTGTTGGTGCCCTC  
CTGCTCGAGCTTGTGTGATCGGGGCTATTCTTCTTCTTGAAGAGGAGAGACAAGAAAG  
AGTACATTGAAGAGAGAAGAGAGTGGACATTGTTCGGAAACTCTTACATATGTCCCCATAT  
TCTGGAGAGAAACACAGAGTACGACACAATCCCTCACATAATAGAAACAATCTTAAGGAAGA  
TCCAGCAAGTACGGTTTACTCCACTGTGGAAATACCGAAAAGATGAAAAATCCCACTAC  
TGCTCACATGTCAGACACACACAGGCTATTGCTCTAGAGAATTGTATCTAGACAGCAGTG  
CACTCCCTAAGTCTCTGCTCA

## 【图 17 1】

MAGSPTCLTIYILWQLTGSAASGPVKLVGSGVGAFTFLPKSKVKQVDSIVWTFNTPLTV  
IPEGGTIIYQTNRRNKNKGTGGGYSLLKSLKKNDSYGVYGVIGSSQSTQEYVLHVH  
YHLSKPKVTWQLQSNKQGTCTVNLTCMEHGEDIYITWKGALQANSHSGISLPISWRH  
GESDMTFCIVARNPVSIRNFSFPIARKLCBGAAADDPSMVLCLLLVPLLSLFLVLGLFW  
FLKRRQEYIEEKKRVDICRETSPNICPHSGENETPDTIPTHNRTILKEDPANTVYSTVEIP  
KKMENPSLSTMTEDTPRLFAYENVI

## 【図 1 7 2】

CTGGTTCCCCAACATGCCTCACCCCTCATCTATATCCTTTGGCAGCTCACAGGGTCAGCAGCC  
TCTGGACCCGTGAAAGAGCTGGTCGGTTCCGTTGGTGGGCGCGTGACTTTCGCCCTGGAAGTC  
CAAAGTAAAGCAAGTTGACTCTATTGCTCGGACCTTCAACACAACCCCTCTTGTCACCATAC  
AGCCAGAAGGGGCGCATATCATAGTGCACCCAAAATCTGTAATAGGGAGAGAGTAGATTTCCCA  
GATGGAGGCTACTCCCTGAAGCTCAGCAAACTGAAGAAGAAATGACTCAGGGATCTACTATGT  
GGGGATATACAGCTCATCACTCCAGCAGCCCTCCACCCAGGAGTAGCTGCTGCATGTCTAGC  
AGCACCTGTCAAAGCCTAAAGTACCATGGGTCTGCAGAGCAATAAGAATGGCACCTGTGTG  
ACCAATCTGCATGTGCTGATGGAACATGGGGAAGAGGATGTGATTTATACCTGGAAGGCCCT  
GGGGCAAGCAGCCAAATGAGTCCCATAAATGGGTCCATCTCCCATCTCTGGAGATGGGGAG  
AAAGTGATATGACCTTCATCTGCGTTGCCAGGAACCCCTGTCAGCAGAACTTCTCAAGCCCC  
ATCCTTGCCAGGAAGCTCTGTGAAGTGTGCTGATGACCCAGATTCCTCCATGGTCCCTCTCT  
GTGTCCTCTGTTGGTGGCCCTCCTGCTCAGTCTCTTTGTACTGGGGCTATTCTTTGGTTTC  
TGAAGAGAGAGAGACAAGAGAGTACATTGAAGAGAAGAGAGAGTGGACATTTGTCGGGAA  
ACTCCTAACATATGCCCCCATTTCTGGAGAGAACACAGAGTACGACACAATCCCTCACACTAA  
TAGAACAACTCCTAAAGGAAGATCCAGCAAAATACGGTTTACTCCACTGTGGAAATACCGAAAA  
AGATGGAAAAATCCCCACTCACTGCTCAGCATGCCAGACACCAAGGCTATTGCTCATGAG  
AATGTATCTAGACAGCAGTGCACTCCCCTAAGTCTCTGCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAA

## 【図 1 7 3】

GAAAGACGTGGTCTGACAGACAGACAATCCTATTCCCTACCAAAATGAAGATGCTGCTGCT  
GCTGTGTTTGGGACTGACCCTAGTCTGTGTCCATGCAGAGAAGCTAGTTCTACGGGAAGGA  
ACTTTAATGTAGAAAAGATTAATGGGAATGGCATACTATTATCCTGGCCCTGACAAAAAGA  
GAAAAGATAGAGAAGACTGCGAACTTTAGACTTTTCTGGAGCAAAATCCATGTCTTGGAGAA  
TTCTTAGTCTTAAAGTCCACTACTGTAAAGAGATGAAGAGTGTCCGAAATATCTATGTTGTG  
CTGACAAAACAGAAAAGGCTGGTGAAATTTCTGTGACGTATGATGGATTCAATACATTTACT  
ATACCTAAGACAGACTATGATAAATTTCTTATGGCTCACCTCATTAACGAAAAGGATGGGGA  
AACCTTCCAGCTGATGGGGCTCTATGGCCGAGAACAGATTTGAGTTGACAGCATCAAGGAAA  
GGTTTGCAACAATATGTGAGGAGCATGGAATCCTTAGAGAAAAATATCATTTGACCTATCCAAT  
GCCAATCGTGCCTCCAGGCCCGAGAATGAAGAATGGCCCTGAGCCTCCAGTGTGAGTGGAC  
ACTTCTCACCAGGACTCCACCATCATCCCTTCTCATCATACAGCATCCCCAGTATAAAATTC  
TGTGATCTGCATTCATCTCTGCTCACTGAGAAGTCCAATTCAGCTCATCAACATGTTTACC  
TAGGATACCTCATCAAGAAATCAAGACTTCTTTAAATTTCTCTTTGATACACCCTTGACAAAT  
TTTTCAAGAAATATTCCTCTTCTCTGTTCAATAAATGATTACCTTGCACCTAA

## 【図 1 7 8】

MRLSVCLLMVSLALCCYAHALVCPAVASEITVFLFLSDAAVNLQVAKLNPPEALAAKLEV  
KHCTDQISFKKRLSLKSNWKK

## 【図 1 7 9】

ATCCGTTCTCTGCGCTGCCAGCTCAGGTGAGCCCTCGCCAAGGTGACCTCGCAGGACACTGG  
TGAAGGAGCAGTGAGGAACCTGCAGAGTCACACAGTTGCTGACCAATTGAGCTGTGAGCCTG  
GAGCAGATCCGTGGGCTCGAGACCCCGCCCGCAGTGCCCTCTCCCTCGCAGCCCTGCCCTTC  
GAACTGTGACATGGAGAGAGTGACCTTGGCCCTTCTCCTACTGGCAGGCTGACTGCCCTGG  
AAGCCAATGACCCATTGCGCAATAAAGACGATCCCTTCTACTATGACTGGAAAAACCTGCGAG  
CTGAGCGGACTGATCTCGGAGGGCTCTTGGCCATTGCTGGGATCGCGGCAGTTCTGAGTGG  
CAAAATGCAAAATCAAGAGCAGCCAGAGCAGCAGCTGTACCTGAGAAGGCCATCCAC  
TCATCACTCCAGGCTCTGCCACTACTTGTGAGCAGCAGGACTGGCCCTCAGGGATGGCCTGA  
AGCCTAACACTGGCCCCGAGCACCCTCTCCCTGGGAGGCCCTTATCCTCAAGGAAGGACTTC  
TCTCCAAGGGCAGGCTGTAGGCCCTTCTGATCAGGAGGCTTCTTTATGAATTAACATCG  
CCCCACCACCCCTCA

## 【図 1 8 0】

MERVTLAALLLAGLTALEANDPFANKDDPFYDWNQLQSLICGGLLAIAGIAAVLSGKCK  
YKSSQKQHSVPVEKAIFLITPGSATTC

## 【図 1 7 4】

MKMLLLLCGLTLVCVHAEASSTGRNFVNKEKINGEWHITIILASDKREKIEHGNFRLFLEQ  
IHVLENSLVLVKHTVRDEECSELSHVADKTEKAGEYSVTYDGFNTFTIPKTDYDNFLMAHLI  
NEKDGETFQLMGLYGREPDLSSDIKERFAQLCEHGLIRENIIDLSNANRCLQARE

## 【図 1 7 5】

GGCTCGAGCGTTTCTGAGCCAGGGTGACCATGACCTGCTGCGAAGGATGGACATCTGCAG  
TGGATTACAGCTGCTGGTTCTACTGCTGTTAGGAGTAGTTCCTCAATGCGATACCTCTAATTG  
TCAGCTTAGTTGAGGAAGACCAATTTCTCAAAACCCCATCTCTTGTGCTTTGAGTGGTGGTTC  
CCAGGAATTATAGGAGCAGGTCTGATGGCCATTCCAGCAACAACAATGTCTTGCAGCAGCAAG  
AAAAAGAGCGTGTGCAACAACAGAACTGGAATGTTCTTTTCATCATTTTTCAGTGTGATCA  
CAGTCATTGGTGTCTGTGATTGATGCTGATATCCATCCAGGCTCTCTTAAAAGGTCTCTCTC  
ATGTGTAATTTCTCCAAGCAACAGTAATGCCAATTTGTGAATTTTCATTGAAAAACATCAGTGA  
CATTCATCCAGAATCTTCAACTTGCAGTGGTTTTTCAATGACTCTTGTGCACCTCTCTACTG  
GTTTCAATAAACCCACCAGTAAACGACACCATGGCGAGTGGCTGGAGAGCATCTAGTTTCCAC  
TTCGATTCTGAAGAAAAACAACATAGGCTTATCCACTTCTCAGTATTTTATAGTCTATTGCT  
TGTGTGGAATCTGGAGGTCTGTTTGGGCTCAGTCAGATAGTCATCGGTTTCTCTGGCTGTC  
TGTGTGGAGTCTCTAAGCGAAGAGTCAAATGTGTAGTTAATGGGAATAAAATGTAAGTA  
TCAGTAGTTTGAIAAAAAAAAAA

## 【図 1 7 6】

MTCCGEGWTSNCFSLVLVLLLVGVNLAIPLIVSLVEEDQFSQNPISCPEWFPFPIIGAGLMA  
IPATMTSLARKRACCNHRTGMPLSFFSVITVIGALYCLMISIQALLKGPLMNCNPSNNA  
NCEFSLNKISIDHPESFNLQWFNDSCAPPTGFNKPNTSNTMASGWRASSFHPDSEENKHL  
IHFSVFLGLLVGILEVLFLSLQIVIGFLGCLCGVSKRRSQIV

## 【図 1 7 7】

GTCGAATCCAATCACTCATTGTGAAAGCTGAGCTCACAGCCGAATAAGCCACCATGAGGCT  
GTCACTGTGCTCCTGATGGTCTCGCTGGCCCTTGTCTGTACACAGGCCCATGCTCTTGTCT  
GCCAGCTCTTGTCTTCTGAGATCACAGTCTTCTTATTTAAAGTGACGCTCGCGTAAACCTC  
CAAGTTGCCAAACTTAATCCACCTCCAGAAGCTCTTGACGCCAAGTTGGAAGTGAAGCAGTG  
CACCGCATCAGATATCTTTTAAAGAACGACTCTCATTGAAAAGTCTTGGTGGAAATAGTGAA  
AAAATGTGGTGTGACATGTAAAAATGCTCAACCTGGTTTCCAAAGCTCTTCAACGACACC  
CTGATCTTCACTAAAAATGTAAAGTTTCAACAGCTTGTCTTAATAAATCACTTGCCCTGCG

## 【図 1 8 1】

GGAGAAGAGGTTGTGTGGGACAAGCTGCTCCGACAGAAGATGTCGCTGCTGAGCCTGCC  
TGGCTGGGCTCAGACCGGTGGCAATGTCCCATGGCTACTCCTGCTGCTGGTGTGGGCTC  
CTGGCTACTCGCCGCACTCTGGCTTGGACCTATGCTCTTATACAACTGCCCGGGCTCC  
AGTGTTTCCCACAGCCCCAAAACGGAAGTGGTTTGGGGTCACTGGGCTGATCACTCCT  
ACAGAGGAGGGCTTGAAGGACTCGACCCAGATGTGGCCACCTATTCCAGGGCTTTACGGT  
ATGGCTGGGTCCCATCATCCCTTCATCGTTTTATGCCACCTTGACACCATCCGGTCTATCA  
CCAATGCTCAGCTGCCATTGCAACCCAAAGGATAATCTTTCATCAGGTTCTGAAAGCCCTGG  
CTGGGAGAAGGGATAGTCTGCTGAGTGGCGGTGACAAGTGGAGCCGCCACCTCGGATGCTGAC  
GCCCGCTTCCATTCAACATCTTGAAGTCTATATAACGATCTTCAACAAGAGTGCAAAACA  
TCATGCTTGACAAGTGGCAGCCTTGGCTCAGAGGGCAGCAGTCTGTGGACATGTTTGAAG  
CACATCAGCCTCATGACCTTGGACAGCTTACAGAAATGCATCTTTCAGCTTTGACAGCCATTG  
TCAGGAGAGGCCAGTGAATATATTGCCACCATCTTGGAGCTCAGTGCCTTTGTAGAGAAAA  
GAAGCCAGCATATCCTCAGCAGATGAGCTTCTGATTACCTCTCCATGACGGGCGGCGC  
TCCACAGGGGCTCGCCGCTGGTGCATGACTTACAGACGCTGTCATCCGGGAGCGCGGTG  
CAACCTCCCACTCAGGCTATTGATGATTTTTCAAAGACAACCAAGTCCAAGCTTTGG  
ATTTCAATTGATGCTCTTCTGCTGAGCAAGGATGAAGATGGGAAGCATGTGCAGATGAGGAT  
ATAAGAGCAGAGGCTGACACCTTCATGTTTGGAGGCCATGACACACCGCCAGTGGCCTCTC  
CTGGGCTCTGTACAACCTTGGAGGACCCAGAAATACAGGAGCGCTGCGCAGAGAGGTGC  
AAGAGCTTCTGAAGGACCGCGATCTTAAAGAGATTGAATGGGACAGCTGGCCAGCTGCCC  
TCTCTGACCATGTGCTGAAGGAGAGCTGAGGTTACATCCCCAGCTCCCTTCATCTCCCG  
ATGCTCACCCAGGACATTGTTCTCCAGATGGCCGAGTCACTCCCAAAGSCATTACCTGCC  
TCATCGATATTATAGGGTCCATCACAAACCACTGTGTGGCCGATCTGAGGTCTACGAC  
CCCTTCGCTTTGACCCAGAGAACAGCAAGGGGAGGTCACTCTGGCTTTTATCTCTTTCTC  
CGCAGGGCCAGGAATCGATCGGGCAGGCTTCCGCTGCGGAGATGAAGTGGTCTGG  
CGTTGATGCTGCTGACCTTCCGGTTCCTGCCAGACCACTGAGCCCGCAGGAAGCTGGAA  
TTGATCATGCGCGCGAGGGCGGGCTTGGCTGCGGGTGGAGCCCTGAATGTAGGCTTGCA  
GTGACTTCTGACCCATCCACTGTTTTTTTGGAGATGTCATGAATAAACCGGTGCTGTCA  
AA

## 【図 1 8 2】

MSLSLPLWGLRVPVMSFWLLLLLVVGSWLLARILAWTYAFYNNRRRLQCFPPQPKRNFWF  
HLGLITPTEGLKDSQMSATYSQGFVWLGP IIPFIVLCHPDTIRISITNASAAIAPKNLFL  
IRFLPKWLGEILLSGGDKWSRHRMLTAPFHNILKSYYITFNKANSIMLDKWHLASEGS  
SRLDMFEHISLMTLDSLQKCIFSDSHCQERPSEYIATILELSALVEKRSQHILQHMDFLY  
LSHDGRRFHRACRLVHDFDAVIRERRRLPTQGIDDFDKAKSKTLDFIDVLLSKDEBG  
KALSDEDIRAEADTFMFGHDTTASGLSVLNLARHPEYQERCRQVEQLKDRDPKRIEW  
DDLQQLPFLTMCVKESLRLHPPAPFISRCCTQDIVLPDGRVIPKGTCLDIIGVHNHPTVM  
PDPFVYDPFRFDPENSKGRSPLAIFPSAGPRNCIGQAFAMAEMKVVLALMLLHFRFLPDHT  
EPRRLELIMAREGGWLVRVEPLNVGLQ

## 【図 183】

CAACAGAAGCCAAGAAGGACCGCTCTATCTTGTGGCGATC**ATGT**TATAAGCTGGCCTCCTGC  
TGTTTGCTTTTCACAGGATTCTTAAATCCTCTCTATCTCTCTCTCTCTGACTCCAGGGA  
AATATCCTTTCAACTCTCAGCACCTCATGAAGACGCGCGCTTAACTCCGGAGGAGCTAGAAA  
GAGCTTCCCTTCTACAGATATTGCCAGAGATGCTGGGTGCAGAAAGAGGGGATATTCTCAGG  
AAAGCAGACTCAAGTACCAATCTTTTAAACCAGAGAAATTTGAGAAAGTTTCAGGATTT  
CTCTGGACAAGATCTCAATTTTACTGAGTCATCTTTGGCCAGAAATCTGGAAACCATACA  
AGAAACGTGAGACTCCTGATTGCTTCTGGAATACTGTGCT**TGA**AGTGAATAGCATCTGT  
TAGTCAGCTCAGAAACCCCATCTTAGAATATGAAAAATAACACAATGCTTGATTGAAAAAC  
AGTGTGGAGAAAACTAGGCAACTACCCCTGTTCATTGTTACCTGGAAAAATAATCCTCT  
ATGTTTTGCACAAAAA

## 【図 184】

MYKLASCCLLFTGFLNPLSLPLDLSREISFLQSAPHEDARLTPEELERASLLQILPEMLGA  
ERGDILRKADSNIFNPRGNLRKFQDFSGQDPNILLSHLLARINWPKYKKRETPDCFWRKYCV

## 【図 185】

GAACATTTTAGTTCACGAAGTACATCAGCCCCACGGAAGCTAGGCCACCTCTGGGAT  
GGGGTTGCTGGTTTAAACAAACGCCAGTCATCTATATAAGGACCTGACAGCCACCGGCA  
CACCTCTCGCCAGGAATCTCAGGCCACCTGTCTGCAACCCAGCTGAGGCC**ATG**CCCTCCCC  
AGGGACCGTCTGCAGCCTCCTGCTCTCGCATGCTCTGGCTGGACTTGGCCATGGCAGGCT  
CAGACTTCTGAGCCCTGAACACCACAGAGTCCAGCAGAGAAAGGAGTCGAAGAAGCCACCA  
GCCAAGCTGCAGCCCCGAGCTCTAGCAGGCTGGCTCCGCCCGGAAGATGGAGGTCAAGCAGA  
AGGGGCAGAGGATGAATCGAAGTCCGGTTCAACGCCCCCTTTGATGTTGGAATCAAGCTG  
CAGGGGTTCAGTACCAGCAGCACAGCCAGGCCCTGGGGAAGTTCTTCAGGACATCCTCTGG  
GAAGAGGCCAAAGAGGCCACGCGCAAG**TGA**TGCCCCACAAGCCTTACTCACCTCTCTCT  
AAGTTTAGAAGCGCTCATCTGGCTTTTCGCTTGCTTCTGCAGCAACTCCCACGACTGTTGTA  
CAAGCTCAGGAGCGCAATAAATGTTCAAACTGA

## 【図 186】

MPSPGTVCSLLLLGMLWLDLAMAGSFLSPEHQRVQQRKESKKPPAKLQPRALAGWLRPEDG  
GQAEGADELVRFNAPFDVGIKLSGVQYQQHSQALGKFLQDILWBEAKEAPADKO

## 【図 189】

GGAGTGCAGATGGCATCCTTCGGTTCTTCACAGACAAGCTGCAAGACGCTGACC**ATGG**CCAAG  
ATGGAGCTCTCGAAGGCTTCTCTGGCCAGCGGACACTCCTATCTGCCATCTCAGCATGCT  
ATCACTCAGCTTCTCCACAACATCCTGCTCAGCAACTACTGGTTTGTGGGCACACAGAAGG  
TGCCCAAGCCCTGTGCGAGAAAGGCTTGCGAGCCAAGTGCTTTGACATGCCAGTGCTCCCTG  
GATGGAGATACCAACACATCCACCCAGGAGGTGGTACAATACAACCTGGGAGACTGGGGATGA  
CCGGTTCTCTTCCGGAGCTTCCGGAGTGGCATGTGGCTATCTGTGAGGAACTGTGGAG  
AACCAGGGAGAGGTGCCGAAGTTTCATTGAATACACCACCGCCAAAGAGAGGTGAGAAA  
GGACTACTGGAAATTTGCCACGTTGCAAGGCCATGTCAACCCTCATCTCCGATTGAGGGAA  
GCGGTTGATGGAGAAGGCTTCCCTCCCTCCCTCCCTTGGGGCTTTGTGGCAAAATCCTA  
TGGTTATCCCTGGGAACGCAGATCACCTACATCGGACTTCAATTCATCAGCTTCTCTCTGCT  
ACTAACAGACTTGTACTCACTGGGAACCTGCCGTGGGGTCAAACTGAGCGCTTTGCTG  
CTGTTTCTCTGCTCTGTCAGGTCTCTGGGGATGGTGGCCACATGATGATTCACAAGTC  
TTCCAAGCGACTGTCAACTTGGGTCAGAAGACTGAGAGCCACATGTTTGGAAATATGAGCTG  
GGCTTCTACATGGCTGGCTCTCTTCACTGCTGCATGGCGTGGCTGTCAACCACTTCA  
ACACGTACACCAAGATGGTGTGGAGTTCAAGTGCAAGCT**TAGT**TAAGAGCTTCAAGGAAAAAC  
CCGAACCTGCCATACCACATACCATCAGTGTTCCTCGCGGCTGTCAAGTGCAGCCCCAC  
CGTGGGTCTTTGACAGCTACCACAGTATCATAATCAGCCCATCCACTCTGTCTCTGAGG  
GAGTCGACTTCTACTCCGAGCTCGGGAACAAGGGATTTCAAGAGGGGCGCAGCAGGAGCTG  
AAAGAAAGCAGTTAGGTATCTGTAGAGGAAGAGCAGTGTAGGAGTTAAGCGGCTTTGGGGA  
GTAGGCTTGAGCCCTACCTTACACGTCTGTGATTAACAATGTGCTTAAGCCAACATCCG  
TCTCTTGAGCATGGTTTTAGAGGCTAGCAATAAGGCTATGAATAAGGGTTATCTTTAAGTC  
CTAAGGATTCCTGGGTGCCACTGTCTCTTTTCTCTACAGCTCCATCTGTTTCAACCCAC  
CCACATCTCACACATCCAGAATTCCCTTCTTTACTGATAGTTTCTGTGCCAGGTTCTGGGC  
TAAACCATGGAGATAAAAGAAGAGTAAAAACACTTCCCGACCTTAAGGACTGAAA

## 【図 190】

MAKMELSKAFSGQRTLLSAILSMLSLSFSTTSLLSNYWVFVGTQKVPKFLCEKGLAAKCFDMP  
VSLDGTNTSTQEVVQYNWETGDDRFSTRFSRSGMWLSCEETVEEPGERCSRFIELTPPAKR  
GKGLLEFATLQGPCHPTLRFGGKRLMEKASLSPPLGLCGKNPMVIFGNADHLHRTSHQL  
PPATNRLATHWEPCLWAQTERLCCCFLPVRSFGDGGPHDVFTSLPSDCQLGSRRLTETCIE  
LWLGLLHGLALLHLLHVGCHHLQHVHQDGAAGVQVQA

## 【図 187】

CGGCCACAGCTGGCATGCTCTGCCTGATCGCCATCCTGCTGTATGTCTCGTCCAGTACCTC  
GTGAACCCCGGGGTGCTCCGCACGACCCAGATGTCAAGAA**ATATGA**ACACGTGGCTGCTGT  
TCTTCCCCCTGTTCGCCGTGCAGGTGCAGACCTGATAGTCGTGATCATCGGGATGCTCGTG  
CTCCTGCTGGACTTCTTGGCTTGGTGACCTGGGCCAGCTGCTCATCTTCCACATCTACCT  
GAGTATGTCCCCACCCTAAGCCCCGATCCCCCAAGGCTGGTGGTCAGAGCTGCTCATC  
TTACACCTCTACTTGAGTATGTCCCTAACCTGAGCCCCCACGCTGGGGCCAGAGTCTTT  
GTCCCCCGTGTGCCATGTGTTCAAGGTCAGCTCTCCCAGAAAGTGAATCATGAGACAAAA  
GGGCAATCACAGGAAGAAATTAATCCATGAGGCCACGAGGCCAGCAAGAAGCTGAAC  
TCACGCCAGACCTGCAGGAGTGGTGCCAGGTGCT**TGA**AGTAAACAGTTTAAATGTTCAGA  
GACAATGGAATGGAATCTATTAGGCAAGAACAGGACATTAATAAGAGCAGGTGGACTT  
CCAAAAACAAAGTAGAAATCTAACAAATGAATATATTACAGGCAGGTCAACCCACTAACCA  
AACAACTGAAGCGAGAGCTGTGGTTTGCTTGGTCTCACAGTGGGCACAGCGGTAGGCGGTC  
AGTCATGTTGCTGAACGACGGAGGTAAACTCCCCAGCCCCAAGAAACCTGTGTGGAGT  
AACAACAACCTCCTGCTCCTGGCACAGCGCTTTTGGTCAAGTGGGCCAGCTGCAAGGCG  
TCTTCCATTCTCTGGCAGTGTGGCCCCGAGGCTGTGGCCTCTCAGGGGGTTCTGTGGAC  
ACGGGCAGCAGAGTGTGTCCAGGCCAGCCCCAAGAATGCCCTGCTCCTGACAGCTTGGCCA  
ACCCCTGGTCAGGGCAGAGGAGTGTGGTGGGTGAGGCTCTGGGCTCACCTCCATCTCCAGA  
GCATCCCTGCTGCAGTGTGTGGCAAGAACGCCAGCTCAGAAATGAACACACCCACCAAGA  
GCCTCCTTGTTCATAACCAAGGTTACCTACAAACCACTGTCCCCACACACCTGGGGAT  
GTTTTAAACACACACCTCTAACGCATATCTTACAGTCACTGTTGTCTTGGCTGAGGCTTGA  
ATTTTTTTAATGAAAGTGAATGAAATCACTGGATTAAATCTACGGACACAGAGCTGAA  
AAAAA

## 【図 188】

MNTWLLPLPLFPVQVQTLIVVIGMLVLLDLFLGLVHLGQLLIHFIYLSMPTLSPRSPQGW  
VVRAAHLTPLLEVVPNEPPTPGARVFPVRMRMCSGSASPRSEIMDKKGSQBEIKSMRTQQ  
AQQEAELTPRPAGVVPGA

## 【図 191】

AACTGGAAGGAAGAAAGAAAGTCAAGCTTTGGCCCCAG**ATG**TGGTTACCCCTTGGTCTCCTG  
TCTTTATGCTTCTTCTCTCTCTCTATCTGTGTCATCTCCCTCACTTAAGTCTCAGGCTGTCA  
GCAGCTCCTGTGGACATTGCCATCCCCCTCTGGTAGCCTTCAGAGCAACAGGACAACCTATG  
TTATGGATGTTTCCACCAACCAGGGTAGTGGCATGAGCACCCGTAACCATCTGTGCTTCTGT  
GATCTCTATGACAGAGCCACTTCTCCACCTCTGAAATGTTCCCTGCTCTGAAATCTGGCATG  
AGATGGCACAGGTGACCACGCAGAAAGCCACAGAATCTTGCTGCCCTATTCTCTCTCCCAA  
GTCTGTTCTCTTATTGTCAACCTCAGCACAAACAGGCTGGCGCCAATGGCATTACAGAGAAAG  
CAATCTGTGTGGCTAGTGGCAGATTACCATGCAAGCCCCAGGAGAAATGGAGGAGCTTTGT  
AGCCACCTCCCTGTGAGCCAGTATTAAATGTCCCCCTCCCTCTGCCCGCGGTAGATTAG  
GACATTGCCCCCTGTGTGCCACCAACAGGACTTTCCCTTGGCTTGGCATCCTCGCTCT  
CTCCTGGTACCAGCAAGACGTCTGTCCAGGCGAGTGAGCATCTTCAAGCTCCGTTACT  
ATGGCGATGGCCATGATGTTACAATCCACTTGCTTGAATATCAAGTGGGAAGGGGAAGCA  
GAGGGAATGGGCCATGTGAATGCAGCTGCTGTCTCTCCCTACCTCAGGAAAAACCAAA  
GGGAAGCAACAGGAACCTTGTCAACTGGTTTTTATCGGAAAGATCATCTCGCTGCAGATGC  
TGTTGAAGGGGCACAAGAAATGTAGCTGGAGAAGATTGATGAAAGTGCAGGTGTGAAGGAA  
ATAGAACAGTCTGTGGGAGTCAGACCTGGAA**TTCT**GATTCCAACCTCTTTACTTCTTTGGG  
AAGTCACTCAGCCTCCCGTAGCATCTCCAGGCTGACGGAACCCAGGTGATTACCTGCTGG  
AACCAGGAAACTAACATGTAGGTTACTAGTGAATACCCCAATGGTTTCTCCAATTATGCC  
CATGCCACCAAAACAATAAAACAAATCTCTTAACACTGAAA

## 【図 192】

MWLPLGLSLCLSLPLILSSPSLKSQACQQLWTLPSLPLVAFRANRTTYVMDVSTNQSGSGE  
HRNHLCFDLYDRATSPPLKCSLL





## 【図 2 0 7】

GGAAAGGCAGCGGCAGCTCCACTCAGCCAGTACCCAGATACGCTGGGAACCTTCCCCAGCCAT  
GGCTTCCCTGGGGCAGATCCTCTTCTGGAGCATAAATAGCATCATCATTATTCTGGCTGGAG  
CAATTGCACCTCATCATTTGGCTTTGGTATTTTCAGGGAGACACTCCATCACAGTCACTACTGTG  
GCCTCAGCTGGGAACTTTGGGAGGATGGAACTCTGAGCTGCACCTTTGAACCTGCATCAAA  
ACTTTCTGATATCGTGATACAATGGCTGAAGGAAGGTGTTTATGGCTTGGTCCATGAGTTCA  
AAGAAGGCAAAAGATGAGCTGTGCGAGCAGGATGAAATGTTAGAGGCGGACAGCAGTGTCTT  
GCTGATCAAGTGATAGTTGGCAATGCCCTCTTTGCCGCTCAAAAACGTGCAACTCACAGATGC  
TGGCACCCTACAAATGTTATATCATCACTTTAAAGGCAAGGGGAATGCTAACCTTGAGTATA  
AAACTGGAGCCTTCAGCATGCGGGAAGTAAATGTGGACTATAAATGCCAGCTCAGAGACCTTGG  
CGGTGTGAGGCTCCCCGATGGTTCGCCAGCCCAAGTGGCTGGGCATCCCAAGTTGACCA  
GGGAGCCAACTTCTCGGAAGTCTCCAAATACCAGCTTTGAGCTGAACTCTGAGAATGTGACCA  
TGAAGGTTGTGCTGTGCTCTACAATGTTACGATCAACAACACATACTCCTGTATGATTGAA  
AATGACATTGCCAAGCAACAGGGGATACAAAGTGACAGAATCGGAGATCAAAAGGCGGAG  
TCACCTACAGCTGTCTAACTCAAAGCTTCTCTGTGTCTCTCTCTCTTTGGCATCAGCT  
GGGCACCTTCTGCCTCTCAGCCCTTACCTGATGCTAAAATAATGTGCCTTGGCCACAAAAAG  
CATGCAAAAGTCATTGTTACAACAGGATCTACAGAACTATTTCACCACCAGATATGACCTAG  
TTTTATATTTCTGGGAGGAAATGAATTCATATCTAGAAGTCTGGAGTGAGCAAAACAGAGCA  
AGAAACAAAAAGAACCCAAAGCAGAAGGCTCCAAATATGAACAAGATAAATCTATCTTCAA  
GACATATTAGAAGTTGGGAAAAATAAATCATGTGAACATAGACAAGTGTCTTAAGAGTGATAAG  
TAAATGTCAGCTGGAGCAAGTGATCCCCAGATCTCAGGGACCTCCCCCTGCCCTGTCACT  
GGGGAGTGAGAGCAGGATAGTGATGTTCTTTGTCTCTGAATTTTATGTTATATGTGCTG  
TAATGTTGCTCTGAGGAAGCCCTGGAAAGTCTATCCCAACATATCCACATCTTATATTCCA  
CAAATTAAGCTGTAGTATGTACCTTAAGACGCTGCTAATGTACTGCCACTTCGCAACTCAGG  
GGCGGCTGCATTTTAGTAAATGGGTCAAAATGATTCACTTTTATGATGCTTCCAAAGGTGCCT  
TGGCTCTCTTCCCAACTGACAAATGCCAAGTTGAGAAAAATGATCATAAATTTAGCATAA  
ACAGAGCAGTCGGGACACCGGATTTTATAATAAACTGAGCACCTTCTTTTAAACAAAAAA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

## 【図 2 0 8】

MASLGQILFWSIISIIILAGATAIIIFGIGSRHSITVTTVASAGNIGEDGILSCTFEPI  
KLSDIVIQWLKEGVLGLVHEFKEGKDELSEQDEMFRGRTAVFADQVIVGNASLRKNVQLTD  
AGTYKYIITSKKGNALEYKTGAFSMEPVNVNDYNASSETLRCEAPRWFQPQTVVWASQVD  
QGANFSEVSNSTFELNSENVTMKVSVLVYVNTINNTYSYMIENDIAKATGDIKVTEISEIKRR  
SHLQLLSKASLKVSSFFAISWALLPLSPYMLK

## 【図 2 1 1】

CTTCTGAGGACAGTCACAGCGCAGATCCAGAAAGCCTCTCTAGGCTCCAGCTTCTCTGTG  
GAAGATGACAGCAATTATAGCAGGACCTGCCAGGCTGTGAAAAGATTCCGCAATAAAACT  
TTGCCAGTGGGAAGTACCTAGTGAACGGCTTAAGATGCCACTTCTTCTCATGTCCAGGCT  
TGAGGCCCTGTGCTCCCCATCCTTGGGAGAAGTCAGCTCCAGCACCCATGAAGGGCATCCTCG  
TTGCTGGTATCACTGCAGTGCTTGTGTCAGCTGTAGAATCTCTGAGCTGCGTGCAGTGTAAAT  
TCATGGGAAAAATCCTGTGTCAACAGCATTGCCCTGAATGTCCCTCACATGCCAACACCAG  
CTGTATCAGCTCCTCAGCCAGCTCCTCTCTAGAGACACAGTCAGATTATACCAGAATAATGT  
TCTGCTCAGCGGAGAAGTCAGTGCAGGAGACACACATTACAGCCTTCACTGTCCACGTGTCT  
GCTGAAGAACACTTTTCATTTTGTAAGCCAGTGTGCCAAGGAAGGAATGCAGCAACACCAG  
CGATGCCCTGGACCTTCCCTGAAGAAGCTGTCCAGCAACGCAGAGTGCCTGTCTGTTATG  
AATCTAATGGAACCTCTCTGCTGGGAAGCCCTGGAATGTCTATGAAGAAGAACAGTGTGTC  
TTTCTAGTTGCAGAACTTAAGAATGACATTGAGCTTAAGAGTCTCGTGTGAAAGGCTGTTC  
CAACGTCAGTAACGCCACCTGTGAGTCTCTGTCTGGTGAAGAACAGACTCTTGGAGGAGTCA  
TCTTTGAAAGTTTGAGTGTGCAAAATGTAACAGCTTTAACCCCCAGCTCTGCACCAACCACT  
TCCCAACAAGTGGGCTCCAAAGCTTCCCTCTACCTCTTGGCCCTTGCAGCCCTCCTTCTTCG  
GGGACTGCTGCCCTTGAGGTCTTGGGCTGCACTTTGCCAGCACCCCAATTTCTGCTCTCTG  
AGGTCACAGACACCCCTGCGGTGCTGACACCTCTTTCCCTGCTGTGCCCTGTTAACTGC  
CCAGTAAGTGGGAGTCACAGGCTTCCAGGCAATGCCAGCAGCTGCCTTGCTTCATTATTA  
AAGCACTGGTTTCATTCTACTGCCAAAAA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

## 【図 2 1 2】

MKGILVAGITAVLVAAVESLSCVQNSWEKSCVNSIASBPCPHANTSCISSASSSLETPVR  
LYQNMFCSAENCSEETHITAFTHVHSAEEHFHVSVCCQKKECNTSDALDPLKNVSSNAE  
CPACYESNGTSCRGPWKVYEEQCVFLVLAELKNDIESKSLVLKGCNSVNSNATCQFLSGENK  
TLGGVIFRKFECANVNSLTPTSAPTTSHNVGSKASYLLALASLLLRGLLP

## 【図 2 0 9】

GAATTTGTAGAAGACAGCGCGGTGCCATGCGCGCTCTCTGGGGCAGGTGTTGGCTCTGGT  
GCTGGTGGCCGCTCTGTGGGTGGCAGCGAGCCGCTGCTGAAGCGGGCTCCGCGGCTGCG  
AGCGGGTTCATGAGCCGACCTGGGCCCAGCAGTTGCTACAGGAGATGAAGACCTCTTCTTG  
AATACTGAGTACCTGATGCCCTTTCTCCTCAACAGGTGGATCCCTTCTCTATTACCTCAC  
CTTGGCATCGACAGATCTGACCTTGGCTGTGCCATCTGTAACTCTCTGGCTATCATCTTCA  
CACTGATTGTTGGGAAGGCCCTTGGAGAAGATATTGGTGGAAAACGTAAGTTAGACTACTGC  
GAGTGGGGACGCAGCTCTGTGATCTCGACATACCTGTGTAGTTCTCTCCAGAACCCTAT  
CTCCCCAGAGTGGGTGAGGACACGGCCTTTTCCCTCCTGCCCTTTCTCTGTCAGCTGTTTT  
GCTTCTCTGTGGCCATCAGAGTTCCCTTCCCTGGACAGCTGAGAGAAGACAGAGGCTGGG  
GTTTGGGATTGAAGACCGACCCCATCTGAGCCCTTCTCCAGCCCTGTACCAGCTCCTACT  
GGCATGGCTGAGCTCAGACCTCTCTGATTTCTGCCTATTATCCAGGAGCAGTTGCTGCAAT  
GGTGTCAACCTGATAGGAATTTCACTCTGCATCACAAAGCTCAGTGAGTAAGACCCAGGGGC  
AACAGTCTACCCCTTGAAGTGGGCGCAACCCACTTCCAGCTCTGCTGCCCTCCAGGAAGCCCT  
GGGCCATGAAGTGTGCGAGTGAGCGGATGGACCTAGCACTTCCCTCTCTGTGCCCTTAGCTT  
CCTCTCTCTTATGGGGATAACAGCTACCTCATGGATCACAATAAGAGAACAAGAGTGAAAG  
AGTTTGTAACTTCAAGTGTCTTCACTGCTGCGGGGATTAGCACAGGAGACTCTACGCTCA  
CCCTCAGCAACCTTTCTGCCCCAGCAGCTCTCTTCTGCTAACTCTCAGGCTCCAGGCCCA  
GCCACCATTACTGTGGCTGATCTGGACTATCATGTTGGCAGGTTCCATGGACTGCAGAACT  
CCAGCTGCATGGAAAGGGCCAGCTGCAGACTTTGAGCCAGAAATGCAAAACGGAGGCCCTCTG  
GGACTCAGTCAGAGCGCTTTGGCTGAATGAGGGGTGGAACCGGGAAGAAGTGCCTCGGA  
GTGGCAGATGCAGGAATGAGCTGTCTATTAGCTTGTCTGCCCCACCCATGAGGTAGGCAG  
AAATCCTCACTGCCAGCCCTCTTAAACAGGTAGAGAGCTGTGAGCCCGAGCCCACTGAC  
TCCAGCACACCTGGCGAGTAGTAGTGTCAATAAATCTATGTAACAGACAAAAA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

## 【図 2 1 0】

MAASI:GQVLALVLVAALWGGTQPLLKRASAGLQRVHEPTWAQOLLQEMKTLFLNTEYLMFPL  
LNQCSGLLYLTLASTDLTAVPICNSLAIIFTLIVKGLGEDIKKRKLDDYCEGQTQLGCS  
RHTCVSSFPPEISPENVRTRPFPILFPFLQFCFLVAIRVFPFWVRKTEAGVWD

## 【図 2 1 3】

GGCTCGGTTCAAACGACCCGGTGGGTCTACAGCGGAAGGAGGAGCGAAGTAGGAGGCA  
GGGCTTGCCCTCACTGGCCACCTTCCCAACCCAAAGAGCCAGCCCAATGGTCCCCCGCGCG  
GCGCGCTGCTGTGGGTCTGCTGCTGAATCTGGGTCCCCGGCGGCGGGGGCCAAAGGCTTG  
ACCCAGACTCCGACCGAAATGCAGCGGGTCAGTTACGCTTTGGGGGCCCATGACCCGCGAG  
CTACCGGAGCACCGCCGAGCTGGTCTTCCCGGAAGACAGGATAATCTCTAGAGGACGAGA  
ATGATGCCATGGCGGACGCCGACCGCTGCTGAGCACAGCGGCTGCCGAGCTCTTGCCGCC  
ACGGTGTCCACCGCTTTAGCCGGTCTGCCGCATTAAACAGGAGGAGTGGTCTTTCAGAAGA  
GGGGGTTGTGATTAATGCCGGAAGGATAGCACCGACGAGAGCTTCCAGTGGCACTCCCA  
ATACAGCGGGGAGTTCCAGCAGCAGGTTTATAGCCAATAATGACAGGCTGAAATCAGGCTG  
ACTTCAAGCTGCCGCGCTCCCCGGGAGGTCTACTGAGGACCTGCCAGGCTCGCAGGCCAC  
CCTGAGCCAGTGGTCCACACTGGGTCTACCCGAGCGGTGGCCGTCAACCTCACCCACAG  
CCATGCCATCTCTGAGGATCTCGGGTGGTGTGATGCCCTGGGCGCGTGGCACTGCCAC  
TGCAAGTCGGGACCATGAGCCGAGCGGTCTGGGAAGCTGCACGGCTTTCGGGCGCTC  
TCGAGTTGGGCGCTGAGCCAGCTCCGACCGGAGCACAAAGCTTGCACCTATCAACAATGTC  
CCTGCAACCGACTTCGGGAAGAGTGCCCCCTGGACACAAGTCTGTGACTGACACCAACTGT  
GCCTCTCAGAGCACCAAGTACAGGAGCACCACTACCCCTTCCCAACCATCCACTCAG  
AAGCAGTCCCAGCTGCCACCCGCCAGCCCTGCCAGCCCTGGCTTTTGGAAACGGGTCA  
GGATTGGCCTGGAGGATATTGGAATAGCTCTCTTCAAGTGTTCACAGAGATGCAACCAATA  
GACAGAAACAGAGGTAATGGCCACTTCTCCACATGAGGAGATGTGAGTATCTCAACTCT  
CTTGCCCTTTCATCTAGCACCCACTAGATATTTTAGTACAGAAAAACAAACTGGAAAA  
CACAA

## 【図 2 1 4】

MVPAAGALLWVLLNLGPRAAGAQLTQTPTEMQVRVSLRFGGPMTRSYSRTARTGLPRKTRI  
ILEDENDAMADADRLAGPAAAEELLAATVSTGFSRSSAINEEDGSSSEGVVINAAGKDSTSR  
ELPSATPNTAGSSSTRFIANSQEPIRLTSSLPRSPGRSTEDLPQSQATLSQNSTPGSTPSRW  
SPSPAMPSPEDLRLVLPWGPWHCKSGTMSRSRSKHLHLSRLRVGALSQLRTEHRC  
TYQQPCPNRLREECPLDLSLCTDTCNASQSTSTRTTTTTTPFTIHLRSSPLPPASPCPALA  
FWRVRVIGLEDIWNSLSVFTMQPDIRNQ









## 【図 2 3 8】

MPLALLVLLLLPGGWCLAEPPRDSLREELVITPLPSGDVAATFQFTRWDSLELQREGVSHY  
RLFPKALQLISKYSLEHLHSFTQCFWRTRWGPPLQAPSGAELWVWFQDTVTVDKSWK  
ELSNVLSGIFCASI.NFIDSTNTVPTASFKPLGLANDTDHYFLRYAVLPREVVCTENLTPWK  
KLLPCSSKAGLSVLLKADRLFHFTSYHSQAVHIRPVCNRACSTISWELRQTL.SVVFDAFITG  
QKKDWSLFRMFSRTLTEPCPLASESRVYVDITTYNQDNETLEVHPPTTTYQDVLGTRKT  
YAIYDLLDTAMINNSRNLNQLKWKRPPENEAPPVPLHAQRYVSGYGLQKGLSTLLYNTH  
PYRAFPVLLLDTPWYLRLYVHTLTITSGKENKPSYIHYQPAQDRLQPHLLEMLIQLPANS  
VTKVSIQFERALLKWTEYTPDPNHGYVSPSVLSALVPSMVAAPVDWEESPLFNSLFPVSD  
GSNYFVRLYTEPLL.VNLPDTPDFSMYPYINVLCTCTVVAVCYGSFYNLLTRTFHIEEPRTGGLA  
KRLANLIRRARGVPPL

## 【図 2 3 9】

CAAC**AT**GGGGTCCAGCAGCTTCTTGCTCCTCATGGTGCTCTCGTCTCTGTGACCCCTGGTGG  
CTGTGGAAGGAGTTAAAGAGGGTATAGAGAAAGCAGGGGTTTGCCAGCTGACAACTGACGC  
TGCTTCAAGTCCGATCCTCCCGAGTGTACACAGACCCAGGACTGTCTGGGGGAAAGGAAGTG  
TTGTTACCTGCACTGTGGCTTCAAGTGTGTGATTCTCTGTGAAGGAAC TGGAAGAAGGAGGAA  
ACAAGGATGAAGATGTGTCAAGGCCATACCTTGAGCCAGGATGGGAGGCCAAGTGCTCCAGGC  
TCCTCTCTTACCAAGGTGTCTCAGAAAT**GA**TAGTGGTGCTCTTCTTCACTCTGGGGGTCACTC  
TCACTTGGCACCTGCCCTTGAGGGTCTTGAGACTTTGGAATATGGAAGAAGCAATACCCAACC  
CCACCAAGAAAACCTGAGCTTGAAGTCTTTTCCCCAAAAGAGGGAAGAGTACAAAAAG  
TCCAGACCCAGGGACGGTACTTTCCCTCTCTACCTGGTGCTCTCCCTAATGCTCATGAAT  
GGACCCCTCATGAATGAAGCAAGTGCCTTATAAGAGACCCCAAGAGCTGCCTTGCCCTTC  
TGCAATGTGTGATCAGACGTAGAACGCATGTGACAGAAGAGAAACTGGTCTCACCAGATG  
CTGAATCTGTGTGCTTGATCTTGGACTTCCAGCCTCTAGAAGTGAAGAAATAAATAT  
TGCTGTTTATAATCCAA

## 【図 2 4 1】

AAACTCAGCACTTGCCGGAGTGGCTCATTGTTAAGACAAAGGGTGTGCACTTCTTGGCCAGG  
AAACCTGAGCGGTGAGACTCCCGAGCTGCCTACATCAAGGCCCCAGGACATGCAGAACTTCC  
TCTAGAACCACGCCACCACT**AG**TAGGTCCTGCTGTGGAGATGCAGGCACCTGAGCCCAAGG  
CGTCCAGTGGTCTTGTCTTGGCTGTCTGGTCTTCTTCTCTCGCCTTGCCCTCTTTTA  
TTAAGGAGCTCAACAAAGCTTCCAGGCATCAACGCACAGAGAACATTAAAGAAAGGTCT  
CTACAGTCCCTGGCAAAGCTTAAGTCCAGGCACCCACAAGGGCGAGGAGGACAACATCTA  
TGCAGAGCCAGGCCAGAGAACAAATGCCCTCAACACACAACCCAGGCCAAGGCCACACCA  
CCGGAGACAGAGGAAAGGAGGCCAACAGGCACCGCCGGAGGAGCAGGACAAGTGCCCCAC  
ACAGCACAGAGGGCAGCATGGAAGAGGCCAGAAAAAGAGAAAAACCATGGTGAACACACTGT  
ACCCAGAGGGCAAGATGCAAGGATGGCTCTTGGCAGGACAGAGGCACAATCATGGAAGAGCC  
AGGACACAAAGCGACCCAAAGAAATGGGGCCAGACAGGAAGCTGACGGCTCCAGGAGCG  
GTCTCAGAAAGCACCCAGGGCAAGCGGCAACCAACAGCCCAAGACGCTCATTTCCCAAGAGTCA  
GCACAGATGCTGGCTCCCAACAGGAGCAGTGTCAACAAAGGACGAGACAGAAAGAGTGAACA  
CAGCAGTCACTCCCACTTAAGGAGAGAAACCTCAGGCCACCCACCCCTGCCCTTTGCAG  
AGCCCCACGCGCAGAGAAACCAAAGACTGAAGGCCCGCAACTTCAAATCTGAGCCTCGGTG  
GGATTTTGAGGAAAAATACAGCTTCCAAATAGGAGGCCTTCAGACGACTTGCCCTGACTCTG  
TGAAGATCAAAGCCTCCAAGTGGTGTGGTCCAGAACTCTTTCTGCCCAACCTCACTCTC  
TTCTTGGACTCCAGACACTTCAACAGAGTGAGTGGGACCGCTGGAACACTTTGCAACACC  
CTTTGGCTTCAATGGAGCTCAACTACTCCTTGGTGAGAAAGTCTGACACGCTTCCCTCCAG  
TGCCCCAGCAGCAGTGTCTCTTGGCCAGCCTCCCGCTGGGAGCCTCCGGTGCACTACCTTGT  
GCCGTGTGGGCAACGGGGGCACTCTGAACAACATCCCACTATGGCCAGGAGATAGACAGTCA  
CGACTACGTGTTCCGATTGAGCGGAGCTCTCAATTAAGGCTACGAAACAGGATGTGGGGACTC  
GGACATCCTTCTAAGCGCTTTACCGGCTTCTCCCTGACCCAGTCACTCCTTATATTGGGCAAT  
CGGGTTTCAAGAGCTGCCTCTTGGGAAGGAGCTTCCTGCTACCTTCTGCACTTCTGGAAGGAC  
CCGGACTATAGCTGGTGGGAAGAGCACTGCTTATGAATCAGAGCGGTGATGTCAAAAAACCTTT  
TCTGTTTCAAGGACAGACCCAGGAAGCTTTTTCGGGAACCCGACATGGAACAGTACCTG  
TTGTGCAACCCAGACTTCTCCGATACATGAAGAACAGACTTTCTGAGTCTAAGACCTTGG  
TGGTGCCCACTGGAGGATATACGCCCCACCACTGGGGCCTCTGTGCTCACTGCCCTTC  
AGCTGTGACACAGGTGAGTGCTTATGGCTTCACTCACTGAGGGCATGAGCGCTTTTCTGAT  
CACTACTATGATACATCATGGAAGCGGCTGATCTTTACATAAACCATGACTTCAAGCTGGA  
GAGAGAAGTCTGGAAGCGGCTACACGATGAAGGGATAATCCGGCTGTACACAGCCTCTGTGCT  
CCGAACTGCCAAAGCCAAAGAACT**GA**CGGGGGCAGGGCTGCCATGGTCTCTCTTGCTTGCTC  
CAAGGCACAGGATACAGTGGGAATCTTGAGACTTTTGGCCATTTCACATGGCTCAGACTAA  
GCTCCAAGCCCTCAGGAGTTCGAAGGAGACACTTGAACCATGGACAAGACTCTCTCAAGAT  
GGCAATGGCTAATTGAGGTTCTGAAGTCTTCACTGATACATTGCTGAGGTCCTGAGGCCAGG  
GATTTTAAATAAATGGGTTGATGGGTGGCCAAATACCAAACTTCTGCTGAAAAACACTCTT  
CCAGTCCAAAAGCTTCTTGATACAGAAAAAAGAGCCTGGATTACAGAAACATATAGACTGTG  
GTTTGAATTCAGATCGAGTTTACAGTTGTGAAATCTTGAAGGTATTACTTTAACTTCACTAC  
AGATTGTCTAGAAGACCTTCTCAGAGATTATCTGAATCTAGAAGGCTTATACTTGTGCTGTG  
TCTTTAAGCTATTGACACCTTACGTTGTGTAGAAAACTGATATAATACAAATGATTGT  
GTTCACTGGAAGGCAATAAATTTTCTACGTGAAAAAATAAAAAA

## 【図 2 4 0】

MGSSSFLVLMVSLVLTVAVEGVKEGIEKAGVCPADNVRCFKSDPPQCHTDQDCLGERKCC  
YLHCQFKCIVPVKELEEKKDEVDVSRPYPEPGWEAKCPGSSSTRCPQK

シグナル配列:

アミノ酸 1-19

N-ミリスチル化部位:

アミノ酸 23-29, 27-33, 32-38, 102-108

WAP-タイプ 「4-ジスルフィドコア」ドメインシグネチャー:

アミノ酸 49-63

## 【図 2 4 2】

MRSCLWRCHLSQGVQWSLLLAFLVFLFALPSFIKEPQTKPSRHORTENIKERSLQSLAKP  
KSQAPTRARRTTIYAEPAPENNALNTQTPKHAHTGDRGKEANQAPPEEQDKVPHTAQRAAW  
KSPEKEKTMVNTLSPRGQDAGMASGRTEAQSWKSQDTKTTQNGGQTRKLTASRTVSEKHQ  
KAATTAKTLPKSHRMLAPTGAVSTRTRQKGVTTAVIPPEKKPKQATPPPAFFQSPPTQRN  
QRLKAANFKSEPRWDFEEKYSFEIGLQTTCPDSVKIKASKSLWLQKLFPLNLTFLDSRHF  
NQSEWDRIEHFAPPPGFMELNYSLVQKVVTRFPFVPQOQLLLASLPAGSLRCITCAVVGNGG  
ILNNSHMQBIDSHDYVFLSGALIKGYEQDVGTRTSFYGTFATFSLTQSLILGNRGFKNVP  
LGKDVRYLHFLGTRDYEWLEALLMNQTMVSKNLFWFRHRPOEAFREALHMDRYLLLHPDFL  
RYMKNRFLRSKTLDOAHWIRYRPTTGALLLTALQLCDOVSAFYGITEGHERFSDHYDTSW  
KRLIFYINHDFKLEREVWKRLHDEGIIRLYQRPGPGTAKAKN

細胞質ドメイン:

アミノ酸 1-10

タイプ I I 膜貫通ドメイン:

アミノ酸 11-35

光触媒ドメイン:

アミノ酸 36-600

リボメクレオチド還元酵素小サブユニットシグネチャー:

アミノ酸 481-496

N-グリコシル化部位:

アミノ酸 300-303, 311-314, 331-334, 375-378, 460-463

## 【図 2 4 3】

CGA**AT**GCGGACCCGGGACCCCTCCTCCTGGGGCTGCTGCTGGTGCTGGGGCCTTCGCCG  
GAGCAGCGAGTGGAATTTGTTCTCGAGATCGAGATGAAGGACAAGTTCTAAAAACACT  
TACAGGCCCTCTTTATTTTAGTCCAAAGTGCAAGCAACACTTCCATAGACTTTATCACAACA  
CCAGAGACTGCACCACTTCTGCATATAAAAAAGATGCCAGGCTTCTTACCGGCTGGCT  
GTCAGTCCAGTGTGCATGGAGGATAAG**AG**AGCAGACCGTACAGGAGCAGCACACAGGAGCC  
ATGAGAAGTGCTTGGAAACCAACAGGGAACAGAACTATCTTTATACACATCCCTCATGG  
ACAAGAGATTTATTTTGCAGACAGACTTCCATAAGTCCCTTTGAGTTTGTATGTGTTG  
ACAGTTTGAGATATATATTCGATAAATCAGTGACTTGACAGTGTTATCTGTCACTTATTT

## 【図 2 4 4】

MRGPGHPLLGLLLVLGSPQRIEIVPRDLRMKDKHLKHLTGPLYFSPKSKHFRLHYNT  
RDCTIPAYYKRCARLLTRLAVSPVCMEDK

## 【図 2 4 5】

GGGCTGGGCCCCCGCGAGCTCCAGCTGGCCGGCTTGGTCCTGCGGTCCCTTCTCTGGGAGG  
CCCGACCCCGGCCGCGCCAGCCCCACCA**ATGCC**ACCCGCGGGGCTCCGCGGGGCCGCGCCG  
CTCACCGCAATCGCTCTGTGTGGTGCTGGGGGCTCCCTGGTGCTGGCCGCGAGGACTGCCT  
GTGGTACCTGGACCGGAATGGCTCCTGGCATCGGGGTTTAACCTGCGAGTCTTTCACCTTCT  
GCTGCGGGACCTGCTACCATCGGTACTGCTGCAGGACCTGACCTTGCTTATCACCGAGAGG  
CAGCAGAAGCACTGCCTTGGCTTCAGCCCCAAGACCATAGCAGGCATCGCTCAGCTGTGAT  
CCTCTTTGTGTGTGGTTGCCACCACCATCTGTCTGTCTCTGTTCCTGTGTGCTACCTGT  
ACCGCGCGCCGACGAGCTCCAGAGCCCATTTGAAGGCCAGGAGATTCCAATGACAGGCATC  
CCAGTCAGCCAGTATACCATATACCCACGAGACCCAAAGCTGGCCCTGCACCCCAAGCCG  
TGGCTTCATGTACCCACCTAGTGGTCTGCTGCCCAATATCCACTCTACCCAGCTGGGCCCC  
CAGCTTACAACCCCTGCAGCTCCTCTCCCTATATGCCACCACAGCCCTCTTACCCGGGAGCC  
**TGA**GGAAACCAGCCATGTCTCTGCTGCCCTTCACTGATGCCAACCTTGGGAGATGCCCTCAT  
CTGTACTGTGATCTGGTCTGGGGGTGGCAGGAGTCTCCAGCCACAGGCCCAAGACCA  
GCCAAGCCCTGGGCCCTACTGGGGACAGAGCCCCAGGGAAGTGAACAGGAGCTGAACTAGA  
ACTATGAGGGGTGGGGGGAGGGCTTGGAAATTATGGGCTATTTTACTGGGGCAAGGGAGG  
GAGATGACAGCCTGGGTACAGTGCCTGCTTTCAAATAGTCCCTCTGCTCCCAAGATCCAG  
CCAGGAAGGCTGGGGCCCTACTGTTGTCCCTCTGGGCTGGGCTGGGGGAGGGAGGAGGT  
TCCGTGACGAGCTGCGAGTAGCCCTCCTCTGCTGGCTGCCCACTGGCCACATCTCTGCGCTG  
CTAGATTAAAGCTGTAAAGACAAA

## 【図 2 4 7】

GGGGAGCTAGGCCGGCGGCAATGGTGGTGGCGGGCGGCCAAGGGTAGGGCGGCCCCAGAA  
CCCCAGGTAGGTAGAGCAAGAAG**ATGGT**TTTTCTGCCCTCAAAATGGTCCCTTGCAACCATG  
TCATTTCTACTTTCTCTCTGTGTCTCTCTTAACTCTGTCACCTCTCATGGTGTGAGAG  
CACTGAAGCACTCTCAAACCTACTGTATGGGACACCATTTCTTGGAAATAAATAGCACTTC  
CTGAGTACGTATCCCACTTCATATGATCTCTTGATCCATGCCAAACCTTACCACGCTGACC  
TTTGGGGAAACACGAAAGTAGAAATACAGCGCCAGCTCAGCCACACAGCACCATCATCTGCA  
TAGTCACACCTGCGAGATATCTAGGGCCACCTCTCAGGAAGGGAGCTGGGAGAGGCTATCCG  
AAGAACCCTGCGAGCTCTGGAAACCCCTCTCAGGAGCAATGCTACCTCTGGCTCCGAG  
CCCTCTCTTGTGGGCTCCCGTACACACTTGTCTATTCACTATGCTGGCAATCTTTCGGAGAC  
TTTCCACGGATTTTACAAAAGCACTACAGAACCAAGGAAGGGGAACCTGAGGATACTAGCAT  
CAGACAAATTGAACCACTGCGAGCTAGAAATGGCTTTCCCTGCTTTGATGAACCTTGCCCTC  
AAAGCAAGTTTCTCAATCAAATTAGAGAGAGCCCAAGGCACCTAGCCATTCTCCAAATGCC  
ATTGCTGAAATCTGTGACTTGTGCTGAAGGACTCATAGAAGCACTTTTGATGTCTACTGTGA  
AGATGAGCACTATCTGGTGGCTTCTATCATTTTCAGATTTTGAAGTCTGTCTCAGCAAGATAACC  
AAGATGGAGTCAAGTTTCTGTTTATGCTGTGCCAGCAAGATAAATCAAGCAGATTATGCC  
ACTGGATCTCTGCGTGACTCTTCTAGAAATTTATAGAGGATATTTTCAGCATACCGCTATCCC  
TACCCTCAACAAAGATCTTGCTGCTATTCCCGACTTTCAGCTGGTGTCTATGGAAACTGGGGA  
CTGACAAACATATAGAGAAATCTGCTCTGTGTTTGATGTCAGAAAGCTCTTCTGCAATCAAGTAA  
GCTTGGCACTCAGAGTACTGTGGCCATGAAGTGGCCACACAGCTGGTTTGGGAACCTGGTCA  
CTATGGAATGGTGGAAATGATCTTGGCTAAATGAAGGATTTGCCAAATTTATGGAGTTTCT  
TCTGTCACTGTGACCATCTCTGAATCAAAAGTTGAGAGATTATTTCTTTGGCAAATGTTTGA  
CGAAATGGAGGTAGATGCTTTAAATTCCTCACACCTGCTGTCTACACCTGTGGAAATCCCTG  
CTGAGTCCGGGAGATTTTGAATGATGTTCTTATGAAGAAGGAGCTGTATCTGAATATG  
CTAAGGAGTACTTATAGCGCTGACGCATTTAAAGTGGTATTGTACAGTATCTCCAGAGCA  
TAGCTATAAAAAACAAAAACAGGAGCTGTGGGATAGTATGGCAAGTATTGGCCCTACAG  
ATGCTGTAAAAGGGATGGATGGCTTTTGCTCTAGAACTCAACATTCATCTCTCATCTCAGAT  
TGGCATCAGGAAGGGTGGATGTAAAACATGATGAACATTTGGAACATGCGAGAGGGGTTT  
TCCCTTAATAACCATCACAGTGGGGGGAGGAATGTACACATGAACACAGAGCTCTATGA  
AGGGCTCTGACGGCGCCCGGACACCTGGGTACTGTGGCATGTTCCATTGACATTCTACAC  
AGCAAACTCAACATGGTCCATCGATTTTGTCAAAAACAAAAACAGATGTGCTCATCTCTCC  
AGCAGCTGTGAATGGAATAAATTAATGTGGCATGAATGGTATTACATTGTGCTATTAG  
AGGATGATGGATGGGACTCTTGACTGGCTTTTAAAGGAACACACACAGCAGTCAAGCAT  
AATGATCGGGCAAGTCTCATTAACAATGCATTTACAGCTGTCAGCATTGGGAAGCTGTCCAT  
TGAAAAGGCCCTTGGATTTATCCCTGTACTTGAAACATGAACCTGAAATATCCCGCTGTTC  
AGCTTTGAATGAGTGTATCTCATGATATAGTAAATGACAAAGAGATATGAATGAGTG  
GAAACTCAATTCAGGCCCTTCTCATCAGGCTGTGAAGGACCTCATTGATAAGCAGACATG  
GACAGACGAGGGCTCAGTCTCAGAGCAAAATGCTGCGGAGTGAACCTACTCTCTCGCTGTG  
TGCACAACTATCAGCCCTGCTTACAGAGGGCAGAAAGCTATTTCAGAAAGTGGAAAGGAATCC  
AATGGAACCTGAGCTGCTGCTGACCTGACCTTGGCATGTTGTGTGGGGGGCCAGAG  
CACAGAAGGCTGGGATTTTCTTTATAGTAAATATCAGTTTCTTTGTCCAGTACTGAGAAAA  
GCCAAATGAATTTGCCCTCTGCAGAACCCCAAAATTAAGGAAAAAGCTTCAATGGCTACTAGAT  
GAAAGCTTTAAGGGAGATAAAATAAAACTCAGGAGTTTCCACAAATTTCTACACTCATTTGG  
CAGGAACCCAGTACAGATACCCCTGCGCTGGCAATTTTGAAGAAACCTGGAACAACTTG  
TACAAAGTTGAACCTTGCTCATCTCTCCATAGCCACATGGTAATGGGTACAACAAATCAA  
TTCTCCACAGAACACGGCTTGAAGAGGTAAGAGGATTTCTCAGCTCTTTGAAAGAAATGG  
TTCTCAGCTCCGTTGTGTCCACACAGCAATTGAACCATTAAGAAAAACATCGTTGGATGG  
ATAGAAATTTGATAAAATCAGAGTGGCTGCAAGTGAAAGCTTGAACGATAT**TA**AA  
TTCTCCCTTGGCCGGTTCTCTGTATCTTAATCAACCAATTTTGTGTAGTGTATTTCAA  
ACTAGAGATGGCTGTTTGGCTTCCAACCTGAGGATACTTTTCCCTTCAACTCATTTTGA  
CTATCCCTGTGAAAGAGATAGCTGTAGTCTTTTCATGAATGGGCTTTTTCATGAATGGGCTA  
TGGTACCATCTGTTTGTGTATCACAGGTGTTCCCTGCAATGTGAACCAAGTGTGGGT  
TCCCTGCCACAGAAATTAAGTACTTATTTCTCTCAAAAAAAGGAAAAAAGAAAA  
AA

## 【図 2 4 6】

MPPAGLRRRAAPLTAIALLVLAGPLVLAGEDCLWYLDNRGNSWHPGNCFEFTTFCGCTCYHRYC  
CRDLTLITRQKQKHLAFSPKTIAGIASAVILFVAVVATTCCFLCSCCYLYRRRQQLQSP  
FEGQEIPMTGIPVQPVVYPYQDPKAGAPPQPGFMYPSPGAPQPLYLPAGPPVYVNPAAPPP  
YMPQPSYPGA

膜貫通ドメイン:

アミノ酸 10-28, 85-110

N-グリコシル化部位:

アミノ酸 38-41

N-ミリストリン化部位:

アミノ酸 5-10, 88-93

## 【図 2 4 8】

MVFLPLKWSLATMSFLLSLLALLTVSTPFWCQSTASPKRSDGTFPPWNKIRLPEYVIPVH  
YDLLIHANLTTITFWGTTKVEITASQPTSTIILHSHHLQISRATLRKGAGERLSEEPLOVLE  
HPPEQEIALLAPEPLLVGLPYTVVIHYAGNLSETFHGFKYSTYRTKEGELRILASTQFEPTA  
ARMAFFCFDEPAFKASFISIKIRREPRHLAISNMPLVKSVTVAEGLIEDHFDVTVKMSTYLV  
FIISDFESVSKITKSGVKVSVYAVPDKINQADYALDAAVTLLEFYEDYFSIPYPLPKQDLAA  
IPDFQSGAMENWGLTTYRESALLFDAEKSSASSKLGITVTVAHELAHQWGNLVTMEWNDL  
WLNEGFAKFMEEFVSVSTHPELVGDYFFGKCFDAMEVDALNSSHPVSTPVENPAQIREMFD  
DVSYDKGACILNMLREYLSADAFKSGIVQYLQKHYSKNTKNEDLWDSMASICPTDGVKMGD  
PCRSRQHSSSSSHHQEGVDVKTMNTWTLQRGFPLITITVRGRNVHMKQEHYMKSGDGAPD  
TGYLWHVPLFFITSKSNMVHRLFLKTKTDVLIPEEVEWIKFNVMNGYIIVHYEDDGDWDSL  
TGLLKGTHTAVSSNDRASLINNAFQLVISGKLSIEKALDLSLYLKHETEMPVFOGLNELIP  
MYKLEMRDMNEVETQFKAFILRLRLDLIDKQWTWDEGVSQMLRSELLLLACVHNYQPCV  
QRAEYFRKWKESNGNLSPVDVTLAVFAVGAQSTEGWDFLYSKYQFSLSTEKSQLIEFALC  
RTQNKEKLQWLLDESFKGDIXITQFEPQILTLIGRNPVGYPLAWQFLRKNWNKLQKFPELGS  
SSIAHVMVGMTNQSTRTLRLEEVKGFFSSLKENGSQLRCVQQTETIENIGWMDKNFDKIR  
VWLQSEKLEHM

シグナルペプチド:

アミノ酸 1-34

N-グリコシル化部位:

アミノ酸 70-74, 154-158, 414-418, 760-764, 901-905

中性亜鉛金属プロテアーゼ, 亜鉛結合領域シグネチャー:

アミノ酸 350-360

## 【図 2 4 9】

CAGCCACAGACGGGCT**ATGA**AGCGCGATTACTGCTGSCCCTCTGGGGTTTCATCCTCCCAC  
TGCCAGGAGTGCAGGCGCTGCTCTGCGCAGTTTGGGACAGTTTCAGCATGTGTGGAAGGTGTCC  
GACCTACCCCGGCAATGGACCCCTAAGAACACACAGCTGCGACAGCGGCTTGGGGTGCCAGGA  
CACGTTGATGCTCATTGAGAGCGGACCCCAAGTGAGCCTGGTGCTCTCCAAGGGCTGCACGG  
AGGCCAAGGACCAGGAGCCCGCGTCACTGAGCACCGGATGGGCCCCGGCTCTCCCTGATC  
TCCTACACCTTCGTGTGCCCGCAGGAGGACTTCTGCAACAACCTCGTTAACTCCCTCCCGCT  
TTGGGCCCCACAGCCCCCAGCAGACCAGGATCCTTGAGGTGCCAGTCTGCTTGTCTATGG  
AAGGCTGTCTGGAGGGGACAACAGAAGAGATCTGCCCAAGGGGACCACACTGTTATGAT  
GGCTCCTCAGGCTCAGGGGAGGAGCATCTTCTCCAATCTGAGAGTCCAGGGATGCATGCC  
CCAGCCAGGTTGCAACCTGCTCAATGGGACACAGGAAATTGGGCCCGTGGGTATGACTGAGA  
ACTGCAATAGGAAAGATTCTTGACCTGTCTCGGGGACCACTTATGACACACGGAAAC  
TTGGCTCAAGAACCACATGATTGGACACATCGAATACCGAGATGTGCGAGGTGGGCGAGGT  
GTGTGAGGAGACGCTGCTCTCATAGATGTAGGACTCACATCAACCTGGTGGGACAAAAG  
GCTGCAGCACTGTGGGGCTCAAAATTCCAGAAGACCACTTCCACTCAGCCCCCTCTCGG  
GTGCTTGTGGCTCCTATACCACTTCTGTCTCTCGGACCTGTGCAATAGTGCCAGCAGCAG  
CAGCGTTCTGCTGAACCTCCCTCCCTCCTCAAGCTGCCCTCTGCCAGGAGACCGGAGTGTCT  
CTACCTGTGTGCGAGCCCTTGGAACCTGTTCAAGTGGCTCCCCCGAATGACCTGCCCCAGG  
GGCGCCACTCATTGTTATGATGGGTACATTCTCTCTCAGGAGGTGGGCTGTCCACCAAAAT  
GAGCATTCAGGGCTGCGTGGCCCAACCTTCCAGCTTCTTGTGTAACACACAGACAAATCG  
GGATCTTCTCTGCGCGTGGAAGCGTGATGTGCGACCTCTCGCTCTCAGCATGAGGAGGT  
GGGCTGAGGGCTGGAGTCTCTCACTTGGGGGTGGGCTGGCACTGGCCCCAGCGCTGTG  
GTGGGAGTGGTTTGGCTTCTGCT**TAAC**CTCTATTACCCCCACGATTCTTCACCGCTGCTGA  
CCACCACACTCAACCTCCCTCTGACCTTCATAACCTAATGGCCTTGACACACAGATTCTTTC  
CCATTCTGTCCATGAATCATCTTCCCCACACACAATATTATATCTACTACCTAACAGCA  
ACACTGGGAGAGCTCGAGCATCCGAGCTTGGCCTATGGGAGAGGGGACGCTGGAGGAGTG  
GCTGCATGTATCTGATAATACAGACCTGTCTTTTCA

## 【図 2 5 0】

MSAVLLALLGFILPLPGVQALLCQFGTVQHVWVSDLPQWTPKNTSCDSGLGQDITLMLI  
ESGPQSLVLSKGTCAKDEPRVTEHRMGPGLSLISYTFVCRQEDFCNMLVNSLPWPAP  
PADPGSLRCPVCLSMEGCLEGTTEEICPKGTTHCYDGLLRLRGGGIFSNLRVQGCMPQPGCN  
LLNGTQEIQIPVGMTENCRKDFLTCHRGTTIMTHGNLAQEPDWTTSNTFMCVEVGVCQETL  
LLIDVGLTSTLVGTKGCSVTGAQNSQKTTIHSAPGVVLVASYTHFCSSDLNCSASSSSVLLN  
SLPPQAAVPVPGDRQCPTCVQLGTSSGSPRMTCPRGATHCYDGYIHLSGGLSTKMSIQGC  
VAQPSSFLLNHRQIGIFSAREKRDVQPPASQHEGGGABGLESLTWVGVLALAPALWVGVC  
PSC

## 【図 2 5 3】

AGTGACTGACGCTTCTAGATCCCTCCACTCGGTTTCTCTCTTTTGACAGGACACCGGCAG  
CACCAGTGTGTGAGGGGAGCAGGCAGGGCTCTAGCCAGTTCTTGATCCTGCCAGACCACC  
CAGCCCCCGGCACAGAGCTGCTCCACAGGCACCA**AG**AGGATCATGCTGCTATTACAGCCAT  
CCTGGCTTACGCTAGCTCAGAGCTTTGGGGCTGTCTGTAAGGAGCCACAGGAGGAGGTGG  
TTCTGGCGGGGGCCGAGCAAGAGGATCCAGATCTCTACCAGCTGCTCCAGAGACTCTTC  
AAAAGCCACTCATCTCTGGAGGGATTGCTCAAGGCCCTGAGCCAGGCTAGCACAGATCTTAA  
GGAATCAACATCTCCCGAGAAACGTGACATGCATGACTTCTTTGTGGGACTTATGGGCAAGA  
GGAGCGTCCAGCCAGAGGGAAGACAGGACTTTCTTACCTTCAGTGAGGGTTCTCTGGCCC  
TTTCATCCCAATCAGCTTGGATCCACAGGAAAGTCTTCCCTGGGAACAGAGGAGCAGAGACC  
TTTAT**AA**GACTCTCTCTACGGATGTGAATCAAGAGAAGTCCCGAGCTTTGGCATCTCAAGT  
ATCCCCGAGAGCAGAAATAGGTACTCCACTTCCGACTCTCGGACTGCATTAGGAAGACCTC  
TTTCCCTGTCCCAATCCCGAGGTGCGCACGCTCTGTTACCTTTCTCTTCCCTGTCTTGT  
AACAATCTTGTGCTTGTACTCTCTCTCATCTTTCTTACCTGACCTGGTGTGAAACTGCA  
TAGTGAATATCCCAACCCCAATGGGCATTGACTGTAGAAATACCTAGAGTTCTGTAGTGT  
CCTACATTAATAATAATGTCTCTCTCTATTCCTCAACAATAAAGGATTTTGCATATGAA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

## 【図 2 5 1】

GCGACGGGCAGGACGCCCCGTTGCGCTAGCGGTGCTCAGGAGTTGGTGCTCTGCCTGCGCT  
CAGGAT**AG**AGGGGAATCTGGCCCTGGTGGCGTTCTAATCAGCCTGGCCTTCTCTGTCACTGC  
TG  
CCATCTGGACATCTCTCAGCCGGCTGGCGATGACGCTGCTCTGTGTCAGATCCTCTGCTCCCTGG  
CCTCAAAGGGGATGCGGGAGAGAAGGGAGACAAGGCGCCCCCGGACGGCTTGGAAAGTCTG  
GCCCCACGGGAGAAAAAGGAGACATGGGGGACAAAAGGACAGAAAGGCACTGTGGTCTGCTAT  
GGAAAAATTGGTCCATTGGCTCTAAAGGTGAGAAAGGAGATTCCGGTGACATAGGACCCCC  
TGGTCTTAATGAGAAACAGGCTCCCATGTGTAGTGACGACGCTGCGCAAGGCACTCGGGG  
AGATGGACAACAGGTTCTCTCAGCTGACCAAGCAGGCTCAAGTTTCATCAAGAAATGCTGTGCGC  
GGTGTGCGCGAGACGGAGAGCAAGATCTACCTGCTGGTGAAGGAGGAGAACGCTACGCGGA  
CGCCAGCTGTCTCTGCCAGGCGCCCGGGGGCACGCTGAGCATGCCAAGGACAGGCTGCCA  
ATGGCTGTATGGCCGCATACCTGGCGCAAGCCGGCTGGCCCTGTCTTCATCGCATCAAC  
GACCTGGAGAAGGAGGGCGCTTCTGTACTCTGACCACTCCCCCATGCGGACCTTCAACAA  
GTGGCGCAGCGGTGAGCCCAACAATGCCACGACGAGGAGGACTGCGTGGAGATGGTGGCT  
CGGGCGGCTGGAACAGCTGCGCTGCCACACCACATGATCTTATGTGTGAGTTTGACAAG  
GAGAACATG**TGA**GCCTCAGGCTGGGGCTGCCATTGGGGGCCCCACATGTCTCTGACGGGTT  
GGCAGGGACAGAGCCAGACCATGTGTCAGCCAGGAGCTGTCCCTCTGTGAAGGGTGAG  
GCTCACTGAGTAGAGGGCTGTTGTCTAAACTGAGAAAAATGGCTTATGCTTAAGAGGAAATG  
AAAGTGTCTCTGGGTGCTGCTCTCTGAAGAAGCAGAGTTTCATTACCTGTATTGTAGCCCCA  
ATGTCTATTATGTAATTATTACCCAGAATTGCTCTTCCATAAAGCTTGTGCTTGTGCTCAAGC  
TATACAATAAAATCTTTAAGTAGTGACAGTATTAAGTCCAAAAA

## 【図 2 5 2】

MRLNALVGVLSLAFSLLLPSGHPQPGADDACSVQILVPLKGDAGEKDKGAPGRPRGV  
PTGEKMDGDKQKGSVGRHGKIGPISKGEKGDSDIGPPGPNGEPGLPCECSQLRKAIGE  
MDNQVSQLTSELKFIKNAVAGVRETESKIYLLVKEEKRYDAQLSQGRGGTSLMPKDEAAN  
GLMAAYLAQAGLARVFIGINDLEKGAFFVSDHSPMRTFNKWRSGEPNNAYDEEDCEMVVAS  
GWNVDVCHTTHMYMCFEDKENM

## 【図 2 5 4】

MRIMLLFTAILAFSLAQSGAVCKEPQEEVVPGGGRSKRDPDLYQLLQRLFKSHSSLEGLLK  
ALSQASTDPKESTSPKMRMHDFVGLMGKRSVQPEGKTGPFLPSVRVPRPLHPNLQGSTGK  
SSLGTEQRPL

重要な特徴:

シグナルペプチド:

アミノ酸 1-18

チロシンキナーゼリン酸化部位。

アミノ酸 36-45

N-ミリスチル化部位。

アミノ酸 33-39, 59-65

アミド化部位。

アミノ酸 90-94

ロイシンジッパーパターン。

アミノ酸 43-65

タキニンファミリシグネチャー。

アミノ酸 86-92

【図 2 5 5】

GGGCGCTCTCCGGCTGCTCCTATTGAGCTGTCTGCTCGCTGTGCCGCTGTGCTGCTGTGCC  
CGCGCTGTCCGCGCTGTACCGCGCTCTGCTGAGCGCGGGAGACGCCAGCGAGCTGGTGATTG  
GAGCCCTGCGGAGAGCTCAAAGCGCCAGCTCTGCCCCAGGAGGCCAGGCTGCCCGTGAGTG  
CCATAGTTGCTGCGAGAGTGGAGCC**ATG**AGCTGGTGCTTGGGTGGTGTATCCCTCTGGGGC  
TGCTGTCTCTGGTCTGGGAGTCCCAAGGCTACCTCCTGCCCAACGTCACTCTCTTAGAGGAG  
CTGCTCAGCAAAATACCAGCAACAAGAGTCTCACTCCCGGGTCCGCGAGGCCATCCCCAGGGA  
GGACAAGGAGGAGATCTCATCTGCACTGACCGTGGAGTGCAATGGCACAATCGTCAATGCCCTG  
CCAACATGGAGTACATGGTGAGCGCCGGCTCCGGCCGAGAGGCTGGCACCGGGGTGGGGC  
CTGGGCCACCAAGCTGTCTGTTCCCCAGCCAGCTGTGTTCCCCAGCCAGTGCGGTGTGATGG  
CTGGCTCAGGGTCTCCTCTGGCAGGGGAGGATCCCGGCTCTGTCTGTTTGTGTTGTTGTT  
TTGAGACAGGGTCTCACTCTGCCACTGACCGTGGAGTGCAATGGCACAATCGTCAATGCCCTG  
**AAACCTTAG**ACTCCCGGGTTAAGCGATCTGCTTCAAGCTCCCAAGTAGCTGGAATACAG  
GCATGCACCATTGGTGCCAGCTAGATTTTAAATATTTTGTGGAGATGGGGTCTTGCTACGT  
TGCCAGGCTGGTCTTGAAGCTCTAGGCTCAAGCAATCCTCCTGCTCAGCCTCTCAAAGTG  
CTAGGATTATAGGCATGAGTCACCTGTCTGGCTCTGGCTCTGTCTTAAACATTTCTGCCAAA  
ACAACACACGTGGTTCCTCTGTCAGAGCCTGCCTGTTGCTTCAATGTCACTCTTGATAGC  
TCCACTGGGAACACAGCTCTCAGCCTTTCCCACTGGAGGACAGTGGGAGGGGCCAGGG  
CTGGCTTTGCTGATGTGATCTCAGCTGTGCCACACGCTAGCTGCACACCTGACTTCTCT  
CTTAGCCCGTGTAGCCTCACTTTCACCTTGGAGAGTCTTCTCTGCGTGGTTGCCATGACT  
GTGAGATAAGTCAGGGCTGTGAAGGGCCCCGGCACAGACTGACCTGCCTCCCCAACCCCTAGG  
CTTTGCTAAACCGGAAGGAGCTAAACGCTGACAGAAGACAGCCAAAGTCAACCTCCCGGGT  
GATTGTGATGGGTGTTCCAGGTGTGGTGGGCGATGCTGCTACTTGACCCCAAGCTCCAGTG  
TGGAACATCTCTCTCGCTGGCTGGTTTCCAGAACTACAGAGGAATGGACACAGTCTTCCAGG  
GTCCCTCTCTCGTCCACCAACGGGAGCCTCCACTTGGCCATCCGTACGTATGAATGGCTT  
TTTAAACAAACCCAGCTCCCGGCTGGGTAAATGATGTAAGCCCGCTCTCAACAAAAAATC  
CAAGTTAGCCGGGCATGGTGGTGGCCACTCTGTAGTCCAGCTGCAGTGGGACTGAGGTGGAG  
GTGGAGGTGGGGGTGGGAGCTGAGGAAGGAGGATCGCTTGAGCTGGGAAGTCAGAGCTGC  
AGTGAGCTGAGATTGCACCATGCACTTCCAGCTTGGGTGACAGAGCAAGACCTGTCTCAAA  
AA

【図 2 5 9】

AATTGATCTGTGTAATGTTAAACAAACGAAATAAATAGAAAGAAAACTTTCTGAGTTT  
CAAAACCAACAGACTAGTACTCTAAAGAACTCTTTAAACAAATTAACGTGTAGGATTGCAGT  
**ATAG**GATTGGATATTATTAAATCTGTTTCTGATGTGGGGTTCCTCCACTGTGTTCTGTGTGC  
TATTAATATTTTACCATTGCGAGAAGCTTCATTCACTGTTGAAAAATGAATGCTTAGTGGATCG  
TGCCCTTTACGCATATGTTACAAATATCTGGAGTTCCTAATCAATGCAGAGTTCCTCTCCC  
CTCCGATTGTTCTAAAT**TA**ATTGAAAGATGCTGCTGTGGAAAAAGGCATGATATTAAATCTG  
TATGATTTCTCAACCATCTTTAGTTGGGAAAGGCTCCTTGAAAGCCAATGGAAATACTTTTTT  
TTTTCTTGGCACTAATCAAGTGAGTGTACCTTTTCACTTAGTAGGATGTGTTGTTACGCTA  
GTAAAAATGAAACCTGTGTTTATTCTCAGGTATTTTGAAGAACACAGCCATCATTTTATTTT  
ATGTGTGTGTTCTTGGCTGTATTATATAAATATATATTTTGGGCTATCAAAATATTACTTCA  
TCAATATAAATAACAAATAGTAGAAGTGTGTTTACTTAGATATGCTTTCTAGTTGCATTTTCTC  
AGCCTATGTAAGACTACTTTTGTGTAATAGCCTTTGAAATTTACAGTACTGTCTCTCTACTA  
TCTTCAGATTACTTGATTCAAATAAACCAATATGTTTGTAAATGATATAATAAAACCAGA  
ATAAAAGTTTCAATATCTACCC

【図 2 6 0】

MIGYLLFLMWGSSYTFVCLLIPTIAEAFSVENECLVDLCLLRICYKLSGVNQCVRPLP  
SDCSK

重要な特徴：  
シグナルペプチド：  
アミノ酸 1-29

【図 2 5 6】

MSCVLGGVIPLELLFLVCGSQYLLPNVTLLEELLISKYQHNEHSRVRRAIPREDKEEILML  
HNKLRCQVQPQASNMEMYMSAGSGRRGWHRWGLGHQPALFPSQLCSPASACDGLWRVSSGR  
GGSRLCSVLFCVETGSHSATDAGVQWNNRHALFP

重要な特徴：  
シグナルペプチド：  
アミノ酸 1-22

N-グリコシル化部位。  
アミノ酸 27-31, 41-45

N-ミリスチル化部位。  
アミノ酸 126-132, 140-146

アミド化部位。  
アミノ酸 85-89

【図 2 5 7】

AAGGAGAGGCCACCGGGACTTCAGTGTCTCCTCCATCCCAGGAGCGCAGTGGCCACT**AT**GGG  
GTCCTGGGCTGCCCTTGTCCTCCTCTTGACCTCCTTTGGCAGCTACATGSAACAGGGCCGG  
GTATGACTTTGCAACTGAAGCTGAAGAGTCTTTCTGACAAATTCCTCCTATGAGTCCAG  
TTCTCTGCAATTGCTTGAAAGCTCTGCCTCCTCCTCACTTCCCTCAGGAGCAGCGTCCAC  
CTCTCCACCATGCAAGATCTCAACACCATTTGTTGTGCAACACAT**G**ACAGCCATTGAAGCCTG  
TGCTCTCTTGGCCCGGGCTTTTGGCCCGGGATGCGAGGAGCAGGCCCCGACCTCTGTCTT  
CAGCAGGCCCCCACCCTCCTGAGTGGCAATAAATAAAATTCGTTATGTCTG

【図 2 5 8】

MGSGPLVLVLLTLGSSHGTGPGMTLQLKLKESFLTNSSYESSFLELEKLCLLLHLPSGTS  
VTLHHARSQHHVVCNT

【図 2 6 1】

GAGGATTTGCCACAGCAGCGGATAGAGCAGGAGAGCACCCGGAGCCCTTGAGACATCCTT  
GAGAAGAGCCACAGCATAAGAGACTGCCCTGCTTGGTGTTTTGCAAGAT**AT**GGTGCCCTT  
CGAGGAGCTTCTGCATTGCTGGTCTCTGTTCTCTTGCAAGCTTTCTGCCCCCGCCGCACTGTAC  
CCAGGACCCAGCCATGGTGCAATTACATCTACCAAGCCTTTTCAGTCTTTGGAGCAAGGGCTGG  
AAAAATGTACCCAGCAACCGAGGCAATACATTTCAAGAAATCCAGAGCTTCTCAAAAAATATA  
CTGTCTATGCTGGGAAGATCTCAGAGCTACACAGTGAGTACAAGAGTGCAGTGGGTAACTT  
GGCACTGAGAGTTGAACGTGCCCAACGGGAGATGTGACTACATACAATACCTTCGAGAGGCTG  
ACGAGTGCATCTGATCAGAGGACAAGACACTGGCAGAAATGTTGCTCCAAAGACTGAAGAA  
GAGAAAGATCCGGACTCTGCTGAAATGCAAGCTGTGACACATATGCTGATGGCATAAAGTC  
TTTGAAAAATAGTGAAGAAGATGATGGACACACATGGCTCTTGGATGAAAGATGCTGTCTATA  
ACTCTCCAAAGGTGTACTTATTAAATGGATCCAGAAACAAACACTGTTTGGGAATTTGCAAA  
ATACGGGCATCTCAGGAGGATACACCAAGCCAGCTCCCGGAGAGCAAAATCTAACACTTTC  
CTGGCAGGGAACAGGCCAAGTGATCTACAAAGGTTTTCATTTTTTTCATAACCAAGCAACTT  
CTAATGAGATAATCAAATATAACCTGCAAGAGAGACTGTGGAAGATCGAATGCTGTCCCA  
GGAGGGGTAGGCCGAGCATTTGGTTTACCAGCACTCCCTCTCAACTACATTGACCTGGCTGT  
GGATGAGCATGGGCTCTGGGCCATCCACTCTGGGCCAGGCCACCATAGCCATTGTTGTTCTCA  
CAAGATTGAGCCGGGCACACTGGGAGTGGAGCACTTATGGGATACCCCATGCGAGAGCCAG  
CATGCTGAGCCTCATCTCTTGTGTGGGTCTCTATGTGGGTACAGTACTGGGGCCA  
GGGCCCTCATGCACTCACTGCACTATGATCACTGGGCACTACGTGAGGAGGACTTGC  
CCACTTGTCTTCCCAAGAGACCAAGAAGTCACTCCATGATCCATTACAACCCAGAGAT  
AAGCAGCTCTATGCCCTGGAATGAAGGAAACAGATCATTTACAACCTCCAGACAAAGAGAAA  
GCTGCCCTGAAG**TA**ATGCATTACAGCTGTGAGAAAGAGCACTTGGCTTTGGCAGCTGTTCT  
TACGGACAGTCAAGCTATAGCCCTTCAACAATAGTATCCCTCTAATCACACAGGAAG  
AGTGTGTAGAAGTGAATACATATGCTCTCTTCCCAATGTCACTGCTTATGATCTTCTC  
CAGAGCTTAGATGAGAGCATATCATCAGGAAGTTTCAACAATGTCCATTACTCCCCAA  
CCTCTGGCTCTCAAGATGACCACATTTCTGATACAGCCTACTTCAAGCCTTTTGTGTTTACT  
GCTGCCCAGCATTTACTGTAACTCTGCCATCTTCCCTCCCAATTAGAGTTGTATGCCAGC  
CCCTAATATTCACCACTGGCTTTTCTCTCCCTCGGCCCTTTGCTGAAGCTCTTCCCTCTTTT  
CAATGTCTATTGATATTTCCCAATTTCACTCGCCCACTAAAATACTATTAATATTTCTTT  
CTTTCTTTCTTTTGTGAGACAAGCTCTCACTATGTTGGCCAGCTGGCTCTCAACT  
AGAGCTCAAGAGATCCTCCTGCTCAGCCTCTTAAGTACCTGGGATTACAGGCATGTGCCAC  
CACACCTGGCTTAAATACTATTCTTATTGAGGTTTAACTCTATTTCCTCCCTAGCCTGTCT  
CTTCCACTAAGCTTGGTAGATTAATAATAAGGTGAAAAATTAACATTGAAATATCGCTTT  
CCAGGTGTGGAGTGTGTCACATCATTTGAATTTCTGTTTCACTTTGTGAAACATGCACAAG  
TCTTTTACAGCTGTCTTCTAGAGTTTAGGTGAGTAAACAAATTAACAAGTGAAGATACAGC  
TAGAATACTACAAATCCATAGTTTTCATTCGCCCAAGAGACATCAATAGCTATGTT  
GTCTCACTACTCTTATAGTCAATGCGTTCACTCGTTTCAAGCTAAAAATAGTCTGTGCC  
TTTAGCCAGTTTCTATGCTGCACAAGACCTTTCTAATAGGCCCTTTCAAATGATAAATTCCTCC  
AGAAACCAAGTCTAAGGGTGAAGACCCCACTTAGCCTCCTCTGTCTGTGTCCTCTGT  
TCTCTCTTTCTGCTTTAAATTCATAAAAGTGACACTGAGCAAAAAAATAAAAA

【図 2 6 2】

MMVALRGASALLVLFAAFLPPQCTQDPAMVHYIYQRFVLEQGLEKCTQATRAYIQEFQE  
FSKNISVMLGRCCQTYTSEYKSAVGNLALRVERAQREIDYIQYLRADCEIVSEDKTLAEMLL  
QEABEEKIRTLNLNASCONMLMGIKSLKIVKKMMDTHGSMWMDAVVNSPKVYLLIGSRNNTV  
WEFANIRAFMEDNTKPAPRKQILLTSWQGTQGVLYKGLFFHNQATSNBIKYNLQKRTVED  
RMLLPGVGRALVYQHSPTSYIDLAVDEHGLWAIHSGPGTHSHLVLIKIEPGLTGVHESWDT  
PCRSQDAEASFLLCGVLVYVYSTGGQCPHRITCIYDPLGTISEEDLPNLFPPKPRPSHSMIH  
YNPRDKQLYAWNEGNQIIYKLQTKRKLPLK

## 【図 2 6 3】

GGGCGCCGCGTACTCACTAGCTGAGGTGGCAGTGGTTCCACCAACATGGAGCTCTCGCAGA  
TGTCCGAGCTCATGGGGCTGTCCGGTCTTGCTTGGGCTGTGGCCCTGATGGCGACGGCGGGC  
GTAGCGCGGGGGTGGCTGCGCGCGGGGGAGGAGGAGCGGCCCGCCCGCTGCCAAAAAGC  
AAATGGATTTCACCTGACAAATCTTCGGGATCCAAAGACGAGAAACAATACAGCGGATTC  
GGAAGGAGAAGCCTCAACAAACAACCTTACCACACCGCTCTGGCTGCAGCTCTGAAGAGC  
CACAGCGGAACATATCTTGATGACTTTAGCAGCAATGGCAAAATACCTGGCTACCTGTGC  
AGATGATCGCACCATCCGCATCTGGAGCACAAGGACTTCCTGCAGCGAGAGCACCGCAGCA  
TGAGAGCCAACTGGAGCTGGACCAAGCCACCTGGTGGCTTCAGCCCTGACTGCAGAGCC  
TTCATCGTCTGGCTGGCCACCGGGGACACCTCCGCTGTCTTCAAGATGACCAAGCGGGAGGA  
TGGGGGCTACACCTTCACAGCCACCCAGAGGACTTCCTTAAAAAGCACAAGGCCCTGTCA  
TCGACATTGGCATTTGCTAACACAGGGAAGTTTATCATGACTGCCTCCAGTGACACCCTGTC  
CTCATCTGGAGCCTGAAGGCTCAAGTGTCTGTCTACCATCAACACCAACAGATGAACAACAC  
ACACGCTGCTGTATCTCCCTGTGGCAGATTGTAGCCTCGTGTGGCTTCACCCAGATGTGA  
AGGTTTGGGAAGTCTGCTTTGGAAGAAGGGGAGTTCAGGAGCTGCTGCGAGCCTTCGAA  
CTAAAGGGCCACTCCGCGCTGTGCATCTCTTCTCTTCCAAAGCTCACGGAGGATGGC  
TTCGTCTTCAAGGATGTACATGGAAACTGTGGGACACAGATCTGGAATACAAAGAAGAGC  
AGGACCTTACTTGTGAAGACAGCCCGCTTTGAAGAGCGCGGGTGCCTGCCCTGCCCGC  
CTGGCCCTCTCCCCAACGCCAGCTCTTGGCCTTGGCCAGTGGCAGTAGTATTCATCTCTA  
CAATACCCGCGCGGGCGAGAAGAGGAGTGTCTTGAAGCGGCTCATGGCGAGTGTATCGCCA  
ACTTGTCTTTTGACATCACTGGCCGCTTTTGGCTCTCTGTGGGACCGGGCGGTGCGCGTG  
TTTCACAACTCTTGGCCACCGAGCCATGGTGGAGGAGATGACGGGCCACCTGAAGCGGGC  
CTCCAAAGAGACACCCGCGCAGAGCTGCAGCAGCAGCTGACCCAGGCCCAAGAGACCTCTGA  
AGAGCCTGGGTGCCCTGAAGAGATGACTCTTGGGAGGCGCGGCGCAGAGGATTGAGGAGGAG  
GGATCTGGCCTCTCTTACGACATGCTGCCATCTTCTCTCCAGGTGGAAGCCTTTTCAGAAAG  
AGTCTCTGGTTTTCTTACTGTGGCCCTGCTTCTTCCATTGAACTACTCTTGTCTACTT  
AGGCTCTCTCTTCTTGTGTGCTGTGACTCTCTCTGACTAGTGGCCAAAGGTGCTTTCTTTC  
CTCCAGGCCAGTGGGTGGAATCTGTCCCCACCTGGCACTGAGGAGAATGGTAGAGAGGAG  
AGGAGAGAGAGAGAATGTGATTTTGGCCCTTGTGGCAGCACATCTCACACCCAAAGAAG  
TTTGTAAATGTTCCAGAAACAACCTAGAGAAACCTGAGTACTAAGCAGCAGTTTTCGAAGGA  
TGGGAGACTGGGATAGCTTCCCATCACAGAACTGTGTTCATCAAAAGACACTAAGGATTT  
TCTTCTGGGCTCAGTTCTATTCTGAAGATGGAGAAATAATCCTCTCTGTGAACCTCTTGCA  
AAGATGATATGAGGCTAAGAGAATATCAAGTCCCAGGTCTGGAAGAAAGTAGAAAGAAGT  
AGTACTATTGTCCAATGTATGAAGTGGTAAAGTGGGAAGCAGTGTCTTTGAAACCAAA  
TAGAAGACACATTTCTTGGGAAGGCAAGTTTCTGGGACTGTGATCATACATTTTATATGGT  
TGGGACTTCTCTTCTGGGAGATGATATCTTGTTTAAGGAGACCTCTTTTTCAGTTATCAAG  
TTCATCAGATATTTGAGTGCCACTCTGTGCCAAATAAATAGCTGGGGATTAAAAAAA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

## 【図 2 6 5】

TGGCCTCCCAGCTTGCCAGGCCACAAGGCTGAGCGGGAGGAAGCGAGAGGCATCTAAGCAGG  
CAGTGTTTTGCTTTCACCCCAAGTGACATGAGAGGTTGCCACGCGAGTCTCAATCATGCTCC  
TCTTAGTAACGTGTGCTGACTGTCTGTGATCACAGGGGCTGTGAGCGGATGTCCAGTGT  
GGGCGAGGCACCTGTGCTGTGCCATCAGCTGTGGCTTCGAGGGCTGCGGATGTGCACCCGCT  
GGGGCGGGAAGGCGAGGATGCCACCCCGCAGGCACAAAGTCCCTTCTTCAGGAACGCA  
AGCACACACCTGTCTTGTCTGCCAACCTGCTGTGCTTCCAGGTTCCGGACGGCAGGTAC  
CGCTGCTCCATGGACTTGAAGAATCAATTTTAgCGGCTTGCTGGTCTCAGGATACCCA  
CCATCTTTTCTTGAGCACAGCTGGATTTTATTCTTGCCATGAAACCCAGCTCCCATGAC  
TCTCCAGTCCCTACACTGACTACCTGATCTCTCTTGTCTAGTACGCACATATGCACACAG  
GCAGACATACCTCCCATCATGACATGGTCCCGAGGCTGGCCTGAGGATGTACAGCTTGAGG  
CTGTGTGTGAAGGTGGCGGCTGGTTCTCTTCCCTGCTCAGGCTGCCAGAGAGGTGGTA  
AATGGCAGAAAGGACATTTCCCTTCCCTTCCCGAGGTGACCTGCTCTCTTCTTGGGCCCTG  
CCCTCTTCCCCACATGTATCCCTCGCTCTGAATTAGACATTTCTGGGCAAGGCTCTTGGGT  
GCATTGCTCAGAGTCCAGGCTTGGCCTGACCTCAGGCCCTTACGCTGAGGTCTGTGAGG  
ACCAATTTGTGGGTAGTTGATCTTCCCTCGATTGGTTAACTCCTTAGTTTCAGACCAAGAG  
TCAAGATTGGCTCTTCCAGAGGGCAGCAGACAGTCAACCCAAAGCGAGGTGACGGAGGCCCA  
GGGAGGCCAATCAGCCCCCTGAAGACTCTGGTCCCGATGACCTGTGGCTGTGGCTGTGTA  
CCTGTGACCTTTCGCGAGAAATGTGATGCTGCTGAGGCCCTCTTACCACACTTTACCACT  
TAACACTGAAGCCCCCAATTCCACAGCTTTTCCATTAAAAATGCAAAATGGTGGTGGTTCAA  
TCTAATCTGATATTGACATATTAGAAGGCAATTAGGCTGTTTCTTAAACAATCTCTTTCCA  
AGGATCAGCCCTGAGACAGGTGGTGACTTTGAGGAGGGCAGTCTCTGTCTCAGATTGGGG  
TGGGAGCAAGGGACAGGGAGCAGGCCAGGGGCTGAAAGGGGCACTGATTACAGACCGGAGG  
CAACTACACACCAACATGCTGGCTTTAGAAATAAAGCACCACCTGAAAAAA

## 【図 2 6 6】

MRGATRVSIHLLLVTVSDCAVITGACERDVQCGAGTCCAISLWRLGLRMCTPLGREGECEHP  
GSHKVPFFRKRKHHCTCPLNLLCSRFPDGRYRCMSMDLNKINF

シグナルペプチド:

アミノ酸 1-19

チロシンキナーゼリン酸化部位:

アミノ酸 88-95

N-ミリスチル化部位:

アミノ酸 33-39, 35-41, 46-52

## 【図 2 6 4】

MELSQMSELMGLSVLLGLLLALMATAAARGWLVRAGEERSGRPACQKANGFPDPKSSGSKKQK  
QYQRIRKEKPPQHNFTHRLLAAALKSHSGNISCMDFSSNGKYLATCADDRTRIIRWSTKDFLQ  
REHRSMRANVELDHATLVRFPSPDCRAFIWVLANGDTRLVFKMTKREDGGYITFATPEDFPKK  
HKAPVIDIGIANTGKFIINTASSDITVLIWSLKGQVLSTINTNQMNTHAAVSPCGRFVASCG  
FTPDVKVWEVCFGKKGEFQEVVRFALEKGHSAVHVSFAFSNDSRRMASVSKDGTWKLWDTDV  
EYKKKQDPYLLKTRFEEAAGAAPCRLALSPNAQVLALASGSSIHLYNTRRGEKEECPERVH  
GECIANLSFDITGRFLASCDGRAVRLFHNTPGHRAMVEEMQGHLLKRASNESTRQLRQLQQLTQ  
AQETLKSILGALKK

重要な特徴:

シグナルペプチド:

アミノ酸 1-25

N-グリコシル化部位:

アミノ酸 76-80, 92-96, 231-235, 289-293, 378-382, 421-425

$\beta$ -トランスデュシオンファミリー Trp-Asp 繰り返しタンパク質.

アミノ酸 30-47, 105-118, 107-119, 203-216, 205-217, 296-308

## 【図 2 6 7】

AGCGCCCGGGCGTCGGGGCGTAAAAGCCGCGCAGAAGGGAGGCCTTGAGAAATGCTCTTTC  
CTCCAGGACCCAAAGTTTCTTCCACATGGGGATGTGGTCCATTGGTGCAGGAGCCCTGGGGC  
TGCTGCCTTGGCATTTGCTGTTCGCAACACAGACGTGTTCTGTCCAAAGCCCAGAAAGCGG  
CCCTGGAGTACTGGAGGATATAGACCTGAAACACTGGAGAAGGAACCAAGGACTTTCAAA  
GCAAAAGGAGCTATGGGAAAAAATGGAGCTGTGATTATGGCCCTGCGGAGGCCAGGCTGTTT  
CCTCTGTCGAGAGGAAGCTGCGGATCTGTCTCTCCCTGAAAGCATGTGGACAGCTGGGCG  
TCCCCCTCTATGCAGTGGTAAAGGAGCACATCAGGACTGAAGTGAAGGATTTCAGCCCTTAT  
TTCAAAGGAGAAATCTTCTGGATGAAAAGAAAAAGTTCTATGGTCCCAAAGGCGGAAGAT  
GATGTTTATGGGATTATCCGTCTGGGAGTGTGGTACAACCTTCTTCGAGCTGGAAACGGAG  
GCTTCTCTGGAACCTGGAAGGAGAAAGCTTCATCTTGGGGGAGTTTTCGTGTGGGATCA  
GGAAAGCAGGGCATTCTTCTTGAGCAGCGAGAAAAAGAAATTGGAGACAAAGTAAACCTACT  
TTCTGTCTTGGAGCTGCTAAGATGATCAAAACACAGACTTTGGCCTCAGAGAAAAATGAT  
TGTGTGAAACTGCCAGCTCAGGGATAACAGGGACATTACCTGTGTTCATGGGATGTATT  
GTTTCCACTCGTGCTCCTAAGGAGTGAGAAACCCATTATTACTCTACTCTCAGTATGGATTA  
TTAATGTATTTTAATATTTCTGTTTAGGCCCAATAGGCCAAAAATAGCCCCAAACCAAGACTGA  
CAAAAACTGAAAAACTAATAGAGATTATTAGCTAAAAACCTGGGAAATAGGAGGCTTAAAA  
TTGACTGCCAGGCTGGGTGCAGTGGCTCACACCTGTAATCCAGCAGCTTTGGGAGGCCAAGG  
TGAGCAAGTCACTTGAGGTGGGAGTTTCAGAGCAGCCTCAGCAACATGGCGAAACCCGCTC  
TCTACTAAAAATACAAAAATCACCCGGGTGTGGTGGCAGGCACCTGTAGTCCAGCTACCCG  
GGAGGCTGAGGCAGGAGAAATCACTTGAACCTGGGAGGTGGAGGTTGCGGTGAGCTGAGATCA  
CACCACCTGTATTCCAGCCTGGGTGACTGAGACTCTAACTAA

## 【図 2 6 8】

MSPLQPSFFFTMGWMSIGAGALGAAALALLANTDVFLSKPQKALEYLEDIDLKLEKEPR  
TFKAKLEWEKNAGVIMAVRRPGCFLCREEAADLSSLSMLDQLGVPLVAVVKBHIRTVEKDF  
QPYFKEIFLDEKKFYGPQRKMMFMGFIRLVWYNFPRWNGGFSGNLEGEFGILGGVVF  
VSGSGQGILHREKFEFGDKVNLLSVLEAAKMKPQTASEKK



## 【図 2 6 9】

ACGGACCGAGGGTCTGAGGGAGGGACACGGACCGAGAACCTGAGCTAGGTCAAAGACGCCCG  
GCCCAGCTGCCCGCTGCGAGGTGCCCTGGCCGGAGATCGGCTAGGAGGGGCGAGCGCGAGA  
AGCCCTCTCCCTGGCGCTGCCAACCCGCCACCCAGCCATGGCGAAACCCCGGCTGGGGCTG  
CTCTGGCGGCTGGGCTGCCCTCTCTGCTGGCCGCTGGGGCGGAGCTGGGGGCGAAATACA  
GACCACTTCTCGAAATGAGAAATAGCACTGTTTTGCCCTTCATCTCACGAGCTCCAGCTTCGATG  
GCAACCTGCGCTCGGAAGCCAATCACTGCTATCATCTGCTGCTCTCTCCCTCTTGCTGCTGCTTG  
CTCTGGCTGTGGGGCTGGCACTGTTGGTGGCGAAGCTTCGGGAGAAGCGGCAGACGGAGGG  
CACCTACCGGCCCATAGCGAGGAGCAGTTCTCCCATGCGACCGAGGCCCGGGCCCTCAGG  
ACTCAAGGAGACGGTGCAGGGCTGCCCTAGCTTAGTCTCCCTCTCTGCTGCTGCTCTCC  
CTTCATTGCTGCTGACCTTGGGGAAGGAGTGCCTCTCTGCGCAGTCAGATCCACCCAG  
TGCTTAATAGCAGGGAAGAGTACTTCAAAGACTCTGCCCTGAGGTCAAGAGAGGATGGG  
GCTATTCACTTTTATATATTTATATAAAATTAGTAGTGAGATGTAAAAA

## 【図 2 7 0】

MANPGLLLALLGLPFLLRWGRAGWQIQTTSANENSTVLPSSSTSSSDGNLRPEAITAIIIV  
VFSLLAALLAVGLALLVRKLRKQRTGTYRPSSEEQFSAAEARAPQDSKETVQGLPI

## 【図 2 7 1】

AATATATCATCTATTTATCATTAACTCAATATGATTTCTTTATTTCCAATAACATTTGGGTT  
TTGGGATTTTAAATTTTCAAACACAGCAGAAATGACATTTTTCTGTCACATTAATTATTATGTTG  
GTATGTGAAGCTATTTGGAGATCCAATTACGGAAGCAACACATTTGGAGATGGCTACTTTCT  
ATCAAGAAATAAAGAGAACCAAGCTCAACCCACACAAATCATCTTTTGAAGACAGCTGATCTC  
TACCAAAGCTGTCAAAACACAGGCAAGGGCATAGTTAAAGACGCGAATCTTCATCTCAAGG  
GGGTTAATTTCTGGTGTGAAGCTTGGGGAGGGGTGTAAGAAAAAATCTTAGATTCATG  
ATTGTAATTTAAGGCAAAATACACATATTAGTATTACCTTAGTGTAAATGTATCCCTGTGCTATA  
TATACATAAAGGTGAAATATAAGTACCCTATGCAAGTTGGCTGGACAGTTCTAAATGGACT  
TTATTAATTTTTAAATCAGTAACATGATTATCACTGGCTATGTCTTAGATCTACGAGAGA  
TCATATAAATTTGATACAAATAAAGAAAGTGTCTCTCCCTTACAGAAATGACATTTTAA  
ATGCGATACAGTTAGAAATAGGAAATATGACATTAGAAAGGAAGAAATGACAGGAGAGAAGGAA  
AGAAGGGAATATGTTGCCAAGGAAAAA

## 【図 2 7 2】

HTFPLSLLLLVCBAIWRNSGNSNTLENGYFLSRNKENHSQPTQSSLEDSVTPTKAVKTTGK  
GIVKRNRLDSRGLILGAENWGRGVKNT

## 【図 2 7 4】

MGLFRGFVLLVLCLLHQSNTSFIKLNNNGFEDIVIVDFSPVEDEKIEQIEDMVTTASTY  
LFEATEKRFFKXNVSLIPENWKENPQYKRPHKENHKAHVIVAPPTLPGREDPYTKQFTEC  
GEKEVYIHFTDLLGKQNEYGPBKFLVHEWAHLRWGVDEYNQDPFYRAKSKKIEATR  
CSAGISGRNRVYKCGGSGCLSRACRIDSTTKLYGKDCQFPDVKTERASIMFQSIDSVLE  
FCNEKTHNQEAPSLQNIKNFRSTWEVISNEDFKNTIPMTPPPPVFSLKLISQIRVCLV  
LDKSGSMGKDLRLNRMNQAAKHFLQLTVENGSGWGMVHFDSTATVKNLIQIKSSDERNTLM  
AGLPTVPLGGTSCSGIKYAFQVIGLHSQLDGSEVLLTDGEDNTASSCIDEVQSGSAIVH  
FIALGRAADEAVIEMSKIITGGSHFYVDSDAQNGLIDAFGALTSGNTDL SQKSLQLESKGLT  
LNSNAMWNNDVIIDSTVGKDTFFLITWNLSPPSISLWDPSGTMENTFVDTASKMAYLSIPG  
TAKVGTWAYNLQAKANPETLITVTVTSRAANSVPPITVNAKMKNKDVNSFPSPMIVYAEILQG  
VYVPLGANVATFIESQNCHTVELELLDNGAGADSKFNKDGVISRYPTATYENGRISLKVRAHG  
GANTARLKLRPPLNRAAYIPGVVNGTEANFPRPEIDEDTQTTELEDFSRASGGAFVVSQV  
PSLPLPDQYPPSQITDLDASTVHEDIILWTAPAGDNFDVGKVRQYIIRISASILDRLDSFDD  
ALQVNTTDLSPKEANSKESFAFKPENISEENATHPIAKISIDKSNLTSKVSNUAQVTLFPI  
QANPDIDPTPTPTPTPTPKSHNSGVNISTLVLVSVIGSVVIWNFLISTTI

シグナルペプチド:

アミノ酸 1-21

推定上の 膜貫通ドメイン:

アミノ酸 284-300, 617-633

ロイシンジッパーパターン:

アミノ酸 469-491, 476-498

N-グリコシル化部位:

アミノ酸 20-24, 75-79, 340-344, 504-508, 542-546, 588-592, 628-632,  
811-815, 832-836, 837-841, 852-856, 896-900

## 【図 2 7 3】

GCCAGGAATAACTAGAGAGGAACAATGGGGTTTATTTCAGAGGTTTGTGTTTCTCTTAGTTCT  
GTGCTCTGCTGCCACAGTCAAAATACTTCTTCATTAAAGCTGAATAAATGGCTTTGAAGATA  
TTGCTCATTTGTATAGATCCTTAGTGTGCCAGAGATGAAAAAATTAATGAACAAATAGAGGAT  
ATTGGTACATACAGCTTCTACGTACCTGTTTGAAGCCACGAGAAAAAGATTTTTTTCAAAAA  
TGATCTATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATATAT  
AAAAACCTAAACATGCTGATGTTTATAGTTGCACCACTACACTCCAGGTAGAGATGAACCA  
TACACCAAGCAGCTTCACAGAAATGTGGAGAGAAGGCGAATACATTTCTCACCTCGACCT  
TCTACTTCGAAAAAACAATAATGAATATGGACACAGGCAAGCTGTTTGTCCATGAGTGGG  
CTCACCTCCGGGAGAGCTGTTTGAAGATCTACATGAGAGAGCTCTTCTTACCTTTTCTG  
TCAAAAAAATCGAAGCAACAGAGGTTTCCGAGGTATCTCTGGTGAATAAGTTTATAA  
GTGTCAAGGAGGAGCTGCTTATGATAGCATGCGAATTTGATCTCAACAACAAATGTAATG  
GAAAAATGTCATTTCTTCTGATTAAGTACAAACAGAAAAAGCATCCATATGTTTATG  
CAAGTATTGATTTCTGTTGATTTTTGTAACAAAAACCTATCTCAAGAGCTCCAG  
CCTACAAAACTAAAGTGCAATTTTGAAGTACATGGGAGGTGATTAGCAATCTGAGGATT  
TTAAAAACACCATACCCATGTGTGACACCACTCTCCACCTGTCTTCTCATTTGCTGAAGATC  
AGTCAAGAAATTTGTGTGCTTAGTTCCTGATAGTCTGGAGAGCTGGGGGTGAGGACCTCT  
AAATCAAATGATCAGCAGCAAAACATTTTCTGCTGCGAGCTCTTGAAATCGATCTCTGGG  
TGGGATGGTTCACTTTGATAGTACTGCCACTATTGTAATAAGCTTAATCCAAATAAAAGC  
AGTGTAGAAAGAAACACACTTCATGCGAGGATTAACCTACATCTCTTGGGAGGAATCTCCAT  
CTGCTCTGGAATTAATAATGCTTACGTGATTTGGAGAGCTACATTCCTCAATCTGATGGAT  
CGAAGTACTGCTGCTGACTGATGGGAGGATAACACTGCAAGTTCTTGTATTGATGAAGTG  
AAACAAGTGGGGCCATTGTTCAATTTATTTGCTTTGGGAAGAGCTCTGATGAAGCAGTAAT  
AGAGATGAGCAAGATAACAGGAGGAGTCAATTTTATGTTTCAGATGAAGCTGAGCAAAATG  
GCTCTATGTTGTTTGGGCTCTTACATCAGCAAAATGCTGATCTCTCCGAGAGTCTCT  
CAGCTCGAAAGTAAAGGATTAACACTGAATAGTAATGCTGGATGAACGACACTGCTAAT  
TGATAGTACAGTGGGAAGGACAGTTCTTCTCTCATACATGGAACAGCTGCTGCTCCAGTA  
TTTCTCTCTGGATGCCAGTGGAAACATAATGGAATAATTCACAGTGAATGCAACTTCCAAA  
ATGCTCTATCAGATATTCCAGGACTGCAAGGTGGGCTCTGGCATCAATCTTCAAGC  
CAAGCGAACCCAGAAACATTAACATTATACAGTAATCTCTCGAGCAGCAAAATCTCTCTGTC  
CTCAATCAGAGTGAATGCTAAATGAATAAGGAGCTGAACAGTTTCCCGAGCCCAATGATT  
GTTTACGCGAGAAATTTACAAAGGATATGATCTCTCTCTGAGGCTCAATCTGCTGATCT  
TGAATCCAGCAAGCTGATCAGCAAGTTTGGAACTTTTGGATTAAGTGTGAGGCGCTGATT  
CTTCAAGAAATGATGGAGTCTACCTCAGGATTTTACAGCATATACAGCAAAATGGCAGTATT  
AGTGTAAAAAGTTCGGGCTCATGAGGAGGCAACACTCTCCAGGCTAAAAATTAAGGCCCTCAT  
GATAGAGCGCGGCTACACAGCGTGGTATGATGCAAGCGGAAATGGAAGCAAAAGCTGAA  
GACCTGAAATGATGAGGATACTCAGACCACTTGGAGGATTTGAGCGCAAGCAGCATCCGGA  
GGTGCATTTGTGGTATCACAAGTCCCAAGCCTTCCCTGCTGACCAATACCCACCAAGTCA  
ATGATCAGACCTTTGATGCCACAGTTTCATGAGGATAAGATTAATCTTACATGAGCAGCAAGC  
GAGATAATTTGAGTGTGTTGAAGAGTCTCAACGTCTTATCATAGATTAAGTCAAGTATTCT  
GATCTAAGAGACAGCTTTTGATGATGCTCTCAAGTAATAACTACTGCTGTCCACAAAGGA  
CGGCAACTCCAGGAGAACTTTGCAATTAACCCAGAAATATCTCAGAAAGAAATGCAACCC  
ACATATTTATGGCATTAAAAAGTATAGATAAAGCAATTTGACATCAAGAGTATCCAACT  
GCAAGTATGAGGAGTCTGAGCAAGATAATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATG  
TACTCTACTCTCTCTGATAAAAGTCATAATCTGGAGTTTAATTTCTACGCTGGTAT  
TGCTCTGATTGGGCTCTGTGTAATTTGTAACCTTATTTTAAGTACACCAATTTGAACCTTA  
ACGAGAAAAAATTTTCAGTACAGCTTACAGAGAGTTTTAAAAACAAACAACTTTGAGT  
AAAGATAATTTGAGTGTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATG  
TTAAGATCTCGGAAGGATTTTGATTAATAAATAACACTGCTGATGATGTAATAACTGT  
CAGATATAAATTTAATAGTGTCTATTTGTTATTTTATTTTGAAGAAATAGTGAATGAAC  
AAAGATCTCTTTTACACTGATCTGGTGTGATATTTTGAAGCAGAGTGTCTTGAAAT  
GATATTTCAACAGCAAGATAATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATG  
GGAGAGCAATAAACAACATTTGGAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA  
AAAAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA

## 【図 2 7 5】

CTCCTTAGGTGGAACCTTGGGAGTAGAGTACTGACAGCAAGACGGGGAAGACCATACGTCCCGGG  
CAGGGGTGACACAGCTGTGATCTTTTGTGATCTCGTGTGGCTGCCCTTCATATTCAGGAAGAGCG  
CAGAGATTTTGTGAGGAGTGTGAGGAGGAGTGAAGAGTGGAGATGAGGATGAGGATGAGGAT  
TATGCCAGGATTTACTAGAGAGCTGCAACTCAACAGCAGCGGCTCTCTGCGCTAACTTTGGTGTG  
AGGAGAGAACTTGTGGGGCTGGCTCTCTTACAGAGTGTGAGAGTGCATCTCCAGGTGGAGTGA  
CAGAGAGGAGGAGTCTCTCTGAGGAGTGTGAGGAGTGTGAGGAGTGTGAGGAGTGTGAGGAG  
AAGTTGGAGATTCTACTGATCATGCTCTGCTGCTGCAAGATCATCTTTTAAAGTAGGAAGCTGCT  
CTGTGTGGTGTACTCTCAAGGGGCAAGCTCTGAGAGGAATGGATGACAGCAGCTCGGGGG  
CTCCAAACCATCTCTCTGGGCTGAGCTCAAGGAGGCTCTCTCTGGGGGGCTGGGTTGGAGGAT  
GCCACCGGTTCTGAGCGCATGGCTGATTCTGTAATGATGATGCTTCCCGGGGGCTGTGCGTGGAT  
TCTGGGTTGGGTTGTGCTGCTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT  
CAACAGGTTGAGGAGGAGTGTGAGGAGGAGTGAAGAGTGGAGATGAGGATGAGGATGAGGAT  
GCCGCTCTTACAGAGTGGGAGGAGCAGCAGCAGCACTGCTGAGCAGGCTGGAAGCGCAGATCGCACAG  
CTCAAGGAGAGTGTGAGGAGGAGTGAAGAGTGGAGATGAGGATGAGGATGAGGATGAGGAT  
GCCCTGGCTTGTGAGCAGGAGGCTCTGAGGAAACCCAGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT  
GTGACAGAGCAGAGCTGATGCTGCGCTGCAAGTGCACAGATGATGACAGTGTGCTGATAGT  
TTTACTCTTACAGTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT  
AAGGACAGCGGGATGAGTTGGTGGAGGCCATGATGAGCTTGGAGGATCTGACCAATCTCGGAG  
AAGAGCCCAATCTACGCTGCTTACAGCGGCTCTGATTTTCAAGAGGATCTACCGAAGCAGGAAGG  
CAAGGACATTTGATGAGTGTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATG  
CGACCTTACGCCCCATCATGAAAGTAAAAATGAAACCTCAACATCGGCCCAACCTTATCATGTT  
ATCTGCGCTTACGCAAAAGGTTGAGCAAGTTCCCGGAGTTCATGAGAAATTTACGGAGGATGTGAT  
GAGCAGGATGGGAGGCTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT  
ATACTTGAANAACCTTCCAAAGCTGCCAATCTCAGGAATCTTACTCTCATCAGTGTAGAGGAATT  
TCTGGGGAAGGAGCTTGATTTTGGAGGCCCTCTGGAAGGAGGAGCAGCTCTCTCTTCTCTGCT  
GATGTCGATCTCTCTCACTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
GATTTTATCAGTCTTCTTACGTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
CCCTTGGAAACAGCTGTGCTATAAAGAGGAACTGATTTTGGAGAGCTTTGGATTTGGAGTATG  
TGTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
GATGTGACCTTTTATGCAAGTATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
TCTCAACCTTGTGATGAGAGAGTCTGATGAGAGGCTGACCCGAGGATGATGATGATGATGATGAT  
TCCAGGCTTGTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
CAAGAAATTTGAGTGTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
CACTTCTGCAACAGAGAGAGAGCAAGTAGCAAAAACATGAACTCCGACAGAGAGGATTTGGGAG  
AGCTTTTCTGCTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATG  
AGAAATCAAAATCTCGCTTTGCTGCAAAAGTACCGAGTTGACACCTGTGAGGATGCTGCAAGAGC  
GATGATTTGTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
GTGTTTGTGCTGCTATTGAAATTTCTGATTTAAGAGCAGTTTGTAAAAATTTTATTAGCATGAA  
AGGAGAGCATATTTCTCTCATTAAGATGAGCTTATCAGAGGCTCTAGTTTCTAGGATGCTAAAT  
ATCAAGAGAGGAGAGGAGAGGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
TGCAAAAGAGAAAGAACATAAATATCTGTCATATTTTCCCAAGATTAACCAAAATTAATCTGCTA  
TCTTTTGGTGTCTCTTAACTGCTCTGCTGCTTTTCTTTTATTTAAAAATGCACTTTTTCCTCTG  
TGAATTAATGCTCTTAACTTACCTTTGCAAGCTTCTGAGAGGATGATGATGATGATGATGATGAT  
TTTATATTTTAAAGAGATCTTTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
CCATATCCAGAGCATGCAAAATGCTGATTTCTGTCAGGCACTGAATGTGAGGATTTGAGCATGAGGAA  
GGAATGCTTTTATTAATGAGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATG  
AACATGGAGGAAAGAAATGACCTTTTCTGCTTACAGAAAGGAAACCTTACAGATGGTGTAT  
CGATGATGATCAAAAGTACAGAACCATTTTCTCTTCAAGAGTATGAGGAGCCCTTCTTACCTGTTA  
AATTAACCAAACTATCTCTGAGCAACCAACCTTTTCAACAGAGGCTGCTCTGCTGCTGCTGCT  
GCTTCCATAAGAGAAATGGAGAAATATATATATATATATTTGTGAAGATCAATCACTGTG  
CCAGATTTAGTGGATGGAGTTTCTGCTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
TATTTTAAATGAGCTTTTCTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
CAGCATTTTAAAAAATAACAGTTAATGATGAGAGTGTCTTCTCATGATGATGATGATGATGATGAT  
CAGCAACAGATGATGAGCTAATTTCTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
TTTAAAGCTTACAGAAATCTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
GTTTATGAAATTTAATAAACACAGGCAATGATGAGGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT  
TTTGGATATGAA

## 【図 2 7 6】

MMVRRLLAWISRVVLLVLLCAISVLYMLACTPKGDREQLALFRANSPTEKGEYQAVLQ  
EWEQEHRNYSVSLKRQIAQLKEELQERSEQLRNGYQASDAAGLGLDRSPPEKTQADLLAFI  
HSQVKAENVNAGVKLATEYAAVDFDSFTLQKVYLETGLTRHPEKPVKDKRDELVEAIES  
ALETLNPNPANSNPHRYTASDFIEGYRTERDKGLYELTFKGDHKEFKRLILFRFPFSPI  
MKVNEKLNLMANTLINIVPLAKRVKDFRQFMQNFREMCIEQDGRVHLTVVYFGKEINEVK  
GILENTSKAENFRNFTIQLNGEFSRGKLDVGARFWKGSNVLFFCDVDIYFTSEPLNCTR  
LNTQPGKKVFPVLFVSYNPGIYGHHDVAPPLEQQLVIKKTGFWRDFGPMTCQYRSDFI  
NIGGFDLDIKGWGGEDVHLRYKYLHSLNIVRTPVRGLPHLWHEKRCMDLETPQYKMCMS  
KAMNEASHGQLGMVFRHIEAHLRKQKQKTSKKT

## 【図 2 7 7】

GAAGAATGTTGTGGCTGCTCTTTTCTGGTGACTGCCATTCATGCTGAACCTCTGTCAACC  
AGGTGCAGAAAAATGCTTTTAAAGTGAGACTTAGTATCAGAACAGCTCTGGGAGATAAAGCAT  
ATGCCTGGGATACCAATGAAGAATACCTCTTCAAAGCGATGGTAGCTTCTCCATGAGAAAA  
GTTCCCAACAGAGAAGCAACAGAAATTTCCCATGTGCTCTACTTTGCAATGTAACCCAGAGGCT  
ATCATTCTGGTTTGTGGTTACAGACCCTTCAA AAAATCACACCCTTCTGCTGTTGAGGTGC  
AATCAGCCATAAGAATGAACAAGAACCGGATCAACAATGCCCTCTTTCTAAATGACCAAACT  
CTGGAAATTTTAAAAATCCCTTCCACACTTGCACCACCCATGGACCCTCTGTGCCCATCTG  
GATTATTATATTTGGTGTGATATTTTGCATCATATAGTGC AATTGCAC TACTGATTTTAT  
CAGGGATCTGGCAACCTAGAAGAAAGAACAAAGACCATCTGAAGTGGATGACGCTGAAGAT  
AAGTGTGAAAACATGATCACAATTGAAAATGGCATCCCCTCTGATCCCCTGGACATGAAGGG  
GGGCATATTATGATGCCCTTCATGACAGAGGATGAGAGGCTCACCCCTCTCTGAAGGGCTGT  
TGTTCTGCTTCCCAAGAAATTAACATTTGTTTCTGTGTGACTGCTGAGCATCTGAAATA  
CCAAGAGCAGATCATATATTTTGTTCACCATTTCTCTTTTGTATAAAATTTTGAATGTGCT  
TGAAAGTGAAAAGCAATCAATTATACCCACCAACCACTGAANTCATAAAGCTATTACAGAC  
TCAAAATATTTCAAAATATTTTCTGACAGTATAGTGTATAAATGTGGTCATGTGGTATTG  
TAGTTATTGATTAAAGCATTTTGAAGATAAGATCAGGCATATGTATATATTTTACACTTC  
AAAGACCTAAGGAAAAATAAATTTCCAGTGGAGATACATATAATATGGTGTAGAAATCAT  
TGAAAAATGGATCCTTTTGTACGATCACTTATATCACTCTGTATATGACTAAGTAAACAAAAG  
TGAGAAATTAATTATGTAATGGATGGATAAAAAATGGAATTACTCATATACAGGGTGGAAAT  
TTATCCTGTTATCACACCAACAGTGTATTATATATTTTCTGAATATCAGCCCTTAATAGGAC  
AATTCTATTGTGTGACCAATTTCTACANTTTCTAAAAGTCCAATCTGCTGAACCTTAATAAG  
TAATAATCATCTCTTTTAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

## 【図 2 7 8】

MLWLLFFLVTAIHAE LCPGAENAFKVRLSIR TALGDKXYAWDTNEEYLFKAMVAFSMRKVP  
NREATISHVLLCNVTQRVSFWFVVVDP SKNHTLPAVEVQSAIRMKNRINNAFFLNQDTLE  
FLKIPSTLAPPMDPSVPIIIFGVIFCIIIVAIALLLSIGIQRRRNKEPSEVDDAEDKC  
ENMTIENGIPSDPLDMKGILMMP S

## 【図 2 8 1】

GCATTTTGTCTGTGCTCCCTGATCTTCAAGTCAACCACATGAAGTCTCTAGCAGTCTGGT  
ACTCTTGGGAGTTTCCATCTTTCTGGTCTCTGCCAGAATCCGACAACAGCTGCTCCAGCTG  
ACACGTATCCAGCTACTGGTCTGCTGATGATGAAGCCCTGATGCTGAAACCACTGCTGCT  
GCAACCACTGCGACCACTGCTGCTCTTACCCTGCAACACCCGCTGCTTCTACCCTGCTCG  
TAAAGACATTTCCAGTTTACCCAAATGGGTTGGGGATGTC CCGAATGCTAGAGTGTGCTCCT  
GAGATGGAATCAGCTTGTAGTCTTCTGCAATTGGTCACAATATTCTGCTTCTCTGATTTC  
ATCCAAC TACTACTCTGCTTACGATATCCCTTTATCTCTTAATCAGTTTATTCTTTCAA  
ATAAAAAATAACTATGAGCAACATAAAAAAAAAAAAA

## 【図 2 8 2】

MKFLAVLVLLGVSI FLVSAQNPTTAA PADTYPATGPADDEAPDAETTAATATTATTAAPTAT  
TAASTTARKDIPVL PKWVGDLPNGRVCP

## 【図 2 8 3】

GGACTCTGAAGGTCCCAAGCAGCTGCTGAGGCCCCCAAGGAAGTGGTTCCAACCTTGGACCC  
CTAGGGGCTCGGATTTGTGGTTTAAACAGATAACCTGAGGGCAGGACCCCATAGGGGAATGC  
TACCTCTGCCCCCTCCACCTGCCCCGTGTTACGGTGGCCTGGTCCCTCCTTGCCGAGAGA  
GTGCTCTGGGTCAGGCACGAGAGGACGCTCACAGACTCCAGCCCTTGTGTACCGAGAGGAC  
ACTTGGCAAGGTCCAGCGATGGTCCGGAGTCCACACAGACTGGCGGCAGGGCAGGAGGGG  
GACAGTTCTGTTGTGCTTGGTTGGACAGTAAGAGGGCTCTTGGCCAGTCCAGGGTGGGGGCG  
GCAAACTCCATAAAGAACAGAGGGTCTPGGGCCCCGGCCACAGAGTCACTGCCAGCTCTCT  
CTGCTGCTGGCCAGTGGGAGTGGCCAGAGTGGGGCTTTGTGCCAGTAAAACCAACAGGCTGG  
ATTTGCTCTGGGGCCATGGTCCCTGTCTAGGGCAGCAATCTCAACCTTCTGCTCTCAGGA  
CCCCAAGAGCTTTCATTGTATCTATTGATTTTACCACATTAGCAATTA AACTGAGAAAT  
GGGCCGGGCACGGTGGCTCAGCCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAGGCGGGTGGAT  
CACCTGAGATCAGGAGTTCAAGACCAGCCTGGCCAACTGGTGA AACTTGTCTACTAAAAA  
TACAAAAAATTAGCCAGGCACAGTGGTGTGCACTGGTAGTCCAGTTACTCGGGAGGCTGAG  
GCAGGAAAAATCGCTTGAACCCAGGAGGGGACGTGTGGGTGAGCCGAGATCGCGCGCTGAT  
TCCAGCTGGCGACAAGAGTGAGACTCCATCTCACACA

## 【図 2 8 4】

MLPPALPPALVFTVAWSLLAERVSWVRDAEDAHRLQPFV TERTLGKVRQWSGVHTQTGGRAG  
GGQPCCAWLDSKRVLASPGWAANSIKNRVWAPATESSAQLLCCWPVGVARGGALCQ

## 【図 2 7 9】

AAC TCAAACCTCTCTCTCTGGGAAAACGCGGTGCTTGCTCTCTCCCGAGTGCCCTTGGCAGG  
GTGTTGGAGCCCTCGGTCTGCCCCGTC CGGTCTCTGGGGCCCAAGGCTGGGTTTCCCTCATGT  
ATGGCAAGAGCTCTACTCGTGGGTGCTTCTTCTCTTGGCATAACAGCTCACAGCTCTTTGG  
CCTATAGCAGCTGTGGAAATTTATACCTCCCGGGTGTCTGGAGGCTGTTAATGGGACAGATGC  
TCGGTTAAAAATGCATTTTCTCCAGCTTGGCCCTGTGGGTGATGCTCTAACAGTGACCTGGA  
ATTTTCTGCTCTAGACGGGGGACCTGAGCAGTTTGTATTCTACTACCACATAGATCCCTTC  
CAACCCATGAGTGGGCGGTTTAAAGGACCGGTGCTCTGGGATGGGAATCCTGAGCGGTACGA  
TGCCCTCCATCCTTCTCTGGAAATGCAGTTCGACGACAATGGGACATACACCTGCCAGGTGA  
AGAACCACCTGATGTTGATGGGGTGATAGGGGAGATCCGGCTCAGCGTCGTCACACTGTA  
CGCTTCTCGAGATCCACTTCTGGCTCTGGCCATTGGCTCTGCTGTGCACTGATGATCAT  
AATAGTAATTGTAGTGGTCTCTTCCAGCATTACCGGAAAAAGCGATGGGCCGAAAGAGCTC  
ATAAAGTGGTGGAGATAAAATCAAAA GAAGAGGAAGGCTCAACCAAGAGAAAAAGGTCTCT  
GTTTATTTAGAAGACACAGACTTAACAATTTTAGATGGAAGCTGAGATGATTTCCAAGAACAA  
GAACCCCTAGTATTTCTTGAAGTTAATGGAACTTTTCTTTGGCTTTTCCAGTTGTGACCCGT  
TTTCCAACCACTCTCTGCAGCATATTAGATTCTAGACAAGCAACACCCCTCTGGAGCCAGCAC  
AGTGTCTCTCCATATCACCAGTCATACACAGCTCATATTATTAAGGTCTTATTTAATTTCAGA  
GTGTAATTTTTC AAGTGCTCATTAGGTTTATAAACAAGAAGCTACATTTTGGCCCTTAA  
GACACTACTTACAGTGTATTGACTTGTATACACATATATTGGTATCAAAGGGGATAAAAGCC  
AATTTGTCTGTTACATTTCTTTTACAGTATTTCTTTTAGCAGCACTTCTGCTACTAAAGTTA  
ATGTGTTTACTCTCTTCTTCTCCACATTTCTCAATTA AAGGTGAGCTAAGCCCTCTCTGGTG  
TTCTGATTAAACAGTAAATCTTAAATCAAACTGTTAAATGACATTTTATTTTATGTCTC  
TCTTAACTATGAGACACATCTGTTT TACTGAATTTCTTTCAATATTCAGGTGATAGATT  
TTGTGCG

## 【図 2 8 0】

MYGKSSTRVALLLLGLQLTALWPIAAVEIYTSRVLEAVNGTDARLKCTSSFPAPVDALTVT  
WNFRPLDGGPEQVFYHYIDPFQPHSGRFPKDRVSWDGNPERYDASILLWKLQFDNNGTYTCQ  
VKMPDPVDGVIGEIRLSVVHTVRFSEIHLFALAI GSACALMTIIVVVVLFQHYRKRKRWAE  
AHRVVEIKSKEERLNQEKVSVYLEDTD

## 【図 2 8 5】

GTCAATGCAGTGCCTGCTCTGTGCTGCTCTGGGCCCTGGCAATGGTGACCCGGCTGCCTC  
A  
GCGGCCCCCATGGCGGCCCAAGACTGGCACAGCATGAGGAGCTGACCCCTGCTCTTCCATGG  
GACCCCTGCAGCTGGGGCAGGCCCTCAACGGTGTGTACAGGACCAGGAGGGACGGCTGACAA  
AGGCCAGGAACAGCTGGGTCTCTATGGCCGCACAATAGAACTCTTGGGGCAGGAGGTGAGC  
CGGGGCCGGGATGCAGGCCAGGAAGTTCGGGCAAGCCTGTTGGAGACTCAGATGGAGGAGGA  
TATTTCTGCAGCTGCAGGCAGAGGCCACAGCTGAGGTGCTGGGGGAGGTGGCCAGGCACAGA  
AGGTGCTACGGGACAGCGTGCAGCGGCTAGAAGTCCAGCTGAGGAGCGCCTGGCTGGGCCCT  
GCCTACCGAGAATTTGAGGTCTTAAAGGCTCAGCTGCACAGCAGAGCCACATCCTATGGGC  
CTTCACAGGCCACGTGCAGCGGCAGAGGCGGGAGATGGTGGCACAGCAGCATCGGCTGCGAC  
AGATCCAGGAGAGACTCCACACAGCGCGCTCCAGCCTGATCTGCCGTGGATGGAAGCTGAG  
GACCAATCATGCTGCAAGGAACACTTCCAGCCCCGTGAGGCCCTGTGCAGGGAGGAGCTG  
CCTGTTCACTGGGATCAGCCAGGGCGCCGGGCCCACTTCTGAGCACAGAGCAGAGACAGAC  
GCAGCGGGGACAAAGGCAGAGAGTAGGCCCATTTGGGGAGGGGTGGAGGAAGGACATGTA  
CCCTTTCACTGCTACACACCCCTCATTAAGCAGAGTCTGGCATTTCAAAAAA AAAAAA  
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

## 【図 2 8 6】

MPVPALCLLWALAMVTRPASAAPMGGP ELAQHEBELTLFHGTLQLGQALNGVYRTTEGRLTK  
ARNSIGLYGRTIELLGQEVSRGRDAAQELRASLLETQMEIDILQLQAEATEVLGEVAQAQK  
VLRDVSQVRLEVQLRSAWLGPA YREFEVLKAHADKQSHILWALTGHVQRQRREMAQQHRLRQ  
IQERLHTAALPA

## 【図 287】

GGCAACATGGCTCAGCAGGCTTGCCCCAGGCCATGGCAAAGAATGGACTTGTAATTTGTCAT  
CCTGGTGATCACCTTACTCCTGGACAGCACCACAGCCACACATCCAGATTAAGAGCCAGGA  
AGCAGCAGAAACGTGCGTGAGAGACAAGGATGGAGATCTGAAGACTCAAATTGAAAGGCTC  
TGGACAGAAAGTCAATGGCTTGAGGAAATCAAGCCTCGCAGACAGTCTGCTCCGAGGCAC  
TAAAGTTACAAAGAAATGCTACCTTGCTTCAGAAGGTTTGAAGCATTTCATGAGGCCAATG  
AAGACTGCATTTCCAAAGGAGGAATCCGTGTATCCCCAGGAATCCGACAGAAATCAACGCC  
CTCCAAGACTATGGTAAAGGAGCCTGGCCAGGTGTCAATGACTTTTGGCTGGGCATCAATGA  
CATGGTCACGGAAGGCAAGTTTGTGACGTCAACGGAATCGCTATCTCCTTCTCAACTGGG  
ACCGTGCACAGCCTAACGGTGGCAAGCGAGAAAACTGTCTCTGTTCTCCCAATCAGCTCAG  
GGCAAGTGGAGTGATGAGGCCCTGTGCGAGCAGCAAGAGATACATATGCGAGTTACCATCCC  
TAAATAGGCTTCTTCCCAATGTGTCTCCAAAGCAAGATTATCATATAACTTATAGGTTTATGA  
TCTCTAAGATCAAGTAAAAATCATAATTTTTACTTATTAaaaaattGCAACACAAGATCAAT  
GTCCATAGCAATATGATAGCATACGCAAAATTTGCTAACACATTTCTTTGGGATTTTGCCCT  
TCCCTGGGATATAGGGGATCAGAAATATGATCCATGTGCACGCAGATAAAATGGCTCTGCTG  
AAACAGACTAAAATCTTCTCTCTAGTCTTTCTCACTTGTACAAACCCAGTTTGTTTTCAAA  
AAATCACAGTAGCAATGCAACTCATCACTCTAGAAAAGCAAGCTTAGGCTACCTGAAAGATT  
TTCCCTTGGAAAGTTTAGCGTATGTTTGACTAACAAAAATTCCTACATCAGAGACTCTAGGT  
GCTATATAATCCAAAACTTTTACGCTGTGTCTATTCTGTCCATGCTGGCAATAATACC  
TGTGACGCCCATACCCTTATTTGAATTGTCTCCATCTCCTGGTGGGACTGTATCTTGTCT  
GCCATATCAGAACCAAAACCCCTGAAGAGGTTCTGATTTGATTTTTTTTTTTCTTCATGCC  
TACCCTTTTTTTGGAAGTTTCCAGCCGAATTTGAAATGAAATGACAAGGTGATATTGAT  
CAATTTTCATTCCCACCATTCGATTAACAACCTCTAACTTAAATGGGTAAACCTAAGGCATAT  
CAAGAAGCAGATTGCATGATAACGGAATAGAAAAAAGAACCCTACATTATTTTGCTTT  
AGCATCCTTACTCTCACCTTTTATGAGATTGAGAGTGGACTTACATTTCCCTTTTTTACATTT  
TGTCTATATTTATTTTTTTAGCCATCATATATGTTTAAAGTCTATTATGGGCAACCAATCTT  
TGGAAAGCTGAAAATGAAATTAAGAAATGCTATCTTGGAAAAATTCATACGCTCTGTGCAATT  
TTTTATTCTGCCTAGTGCTATTCTGCTTGTTTAAGTAGATTGTACAAAAAACTTCATTGCT  
TAATATCAAAATACAAAGTTTAGACTTGGAGGGAATGGGCTTTTGAAGCAAACAATTTT  
AAATATATTTTGTCTTCAAATAAATAGTGTTTAAACATGAATGTGTTTGTGAACAATAT  
CCCACITTTGCAAACTTTAACTACACATGCTTGGAAATTAAGTTTATGCTGTTTTCATGTCTCA  
ATAATAAAGCCTGAATTCTGATCAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

## 【図 288】

MAQQACPRAMAKNGLVICILVITLLLDQTTSHTSRLKARKHSKRRVRDKDGLKTQIEKLWT  
EVNALKEIQALQTVCLRGTKVHKKCYLASEGLKHFHEANEDCISKGGILVIPRNSDEINALQ  
DYGRSLPGVNDFWLGINDMVTEGKFVDVNGIAISFLNWDRAQPNNGKRENCVLFQSQAQK  
WSDEACRSKRYICEPTIFK

## 【図 291】

TGAAGGACTTTTCCAGGACCCAGGCCACACACTGGAAGTCTTGCACTGAAGGGAGGCACCT  
CCTTGGCCTCCCGAGCCGATCAGATGAAGGTGGTGCCAAAGTCTCCTGCTCTCCGCTCCTCTG  
GCACAGGTGTGGCTGGTACCCGGCTTTGGCCCCAGTCTCAGTCGCCAGAGACCCAGCCCC  
TCAGAACAGACAGCAGCAGGATGTGCGAGGCTCCCAGGGAGGAAGAGGAAGATGAGCAGGAGG  
CCAGCGAGGAGAAAGCCGGTGAGGAAGAGAAAGCCTGGCTGATGGCCAGCAGGCAGCAGCTT  
GCCAAGGAGACTTCAAATCTCGGATTGAGCTGTGCGAAAAGATCCCATGAGGCACGATGG  
CAACATGGTCTTCTCCATTTGGCATGCTCCTTGGCCATGACAGGCTTGATGCTGGGGGCAAC  
CAGGCGGAGCTGAAACCCAGATCAAGAGAGGGGCTCCTATGTCAGGCCCTGAAGCCCAACAAAG  
CCCGGGCTCCTGCTCCTCCTTTAAGGGACTCAGAGAGACCTCTCCGCAACCTGGAACT  
GGGCTCTCACAGGGGAGTTTGGCTTATCCACAAAGGATTTGATGTCAAAGAGACTTTCT  
TCAATTTATCCAAAGAGTATTTTGATACAGAGTGGCTGCTTATGAAATTTTCCGCAATGGCTCA  
CAGGCCAAAAGGCTCATGAATCATTAACATTAACAAAGAGACTCGGGGGAATAATCCCAAACT  
GTTTGATGAGATTAATCTGAAACCAAATTAATTTTGGGATTAACATCTGTTTCAAAGGGA  
AATGGTTGACCCCATCTTGACCTCGCTTCCACCGAAGTCCGACATTTCCACCTGGAACAAGTAC  
AAGACATTAAAGGTGCCCTGATGTACGGTSCAGGCAGCTTTGCCCTCACCTTTGACAAAGA  
TTTTCTGTCTATGTCTCCTCAAATGCCCTACCAAGGAATGCCACCATGCTGGTGGCTCTCA  
TGGAGAAAATGGGTGACCACCTCGCCCTTGAAGACTACCTGACCACAGACTTGGTGGAGACA  
TGGCTCAGAAAATGAAAACAGAAAATGGAAGTTTCTTCTCCGAAGTTCAAGCTAGATCA  
GAAGTATGAGATGCATGAGCTGCTTAGGCAGATGGGAATCAGAAGAACTTCTCACCCCTTTG  
CTGACCTTAGTGAACTCTCAGCTACTGGAAGAAATCTCCAAGTATCCAGGGTTTACGAAGA  
ACAGTGATTGAAGTTGATGAAAGGGGCACTGAGGCAGTGGCAGGAATCTTGTCAAGAAATAC  
TGCTTATTCCAATGCTCCTGTCATCAAAGTGGACGGGCCATTTCAATTTATGATCTATGAAG  
AAACCTCTGGAATGCTTCTGTTCTGGCAGGCTGGTGAATCCGACTCTCCTCTAATTACAGG  
ACATGCATAAGCACTCTCGTCTGTAGTAGATGCTGAATCTGAGGTATCAACACACACAGGA  
TACCAGCAATGGATGGCAGGGGAGAGTGTCTCTTTGTTCTTAAGTATTAGGTTGTCTCT  
AAATAAATACAGTAGTCCCACTTATCTGAGGGGATACATTCAAAGACCCCAAGCAGATGC  
CTGAACCGGTGGACAGTGTGAACTTATATATATTTTCTCTCACATACATACCTATGAT  
AAAGTTTAAATTTATAAATTAGGCACAGTAAGAGATTAAACAATAAACAACATTAAGTAAAA  
TGAGTTACTTTGAACGCAAGCACTGCAATACCATAACAGCTCAAACTGATATATAGAGAGGCTA  
CTAAGTGACTCATGGGCGAGGAGCATAGACAGTGTGGAGACATTTGGCAAGGGAGAAATCTCA  
CATCTGGGTGGGACAGCAGGACGATGACAGATTCCCATCCCACTACTCAGAATGGCATGC  
TGCTTAAAGACTTTTAAATGTTTATTTCTGGAATTTTTCATTTAATGTTTTGGACCATGGT  
TGACCATGGTTAACTGAGACTGCAAGAAAGCAAAACCATGGATAAGGGAGGACTACTACAAAA  
GCATTAATTTGATACATATTTTTTAAAAA

## 【図 292】

MXVVPILLSVLLAQVNLVPLGAPSPQSPETPAQNQTSRVVQAPREEEEDQEASEEKAGE  
EKAWLMA SRQLAKETSNFGFSLLRKISMRHDGNMVFSPFGMSLAMTGLMLGATGPTEIQI  
KRGHLHLQALKPTKPGLLPSLFKGLRRTLSRNLELGLSQGSFAP I HKDFDVKETFPNLSKRYF  
DTECPVMNFRNASQAKRLMNYHINKETRGKIPKLFDEINPETHLLVDYILFKGWLTPFPD  
VPTBVDTPHLDKYKTIKVPMMYGAGKFASTFDKNFRCHVLKLPYQGNATHLVLMHEKMGDHL  
ALEDYLTDLVETWLRNMKTRNMEVFPKFKLDQKYMHELLRQMGIRRIFFSPFADLSLSA  
TGRNLQVSRVLRRTVIEVDERGTEAVAGILSEITAYSMPPIKVRDPFPHMIIYEETSGMLLF  
LGRVNPPTLL

## 【図 289】

CGCAGGACCGGGTATAAGAAAGCCTCGTGGCCTTGCCCGGGCAGCCGAGGTTCCCCGCGCGC  
CCCGAGCCCCCGCGCCATGAAGCTCGCGGCCCTCCTGGGGCTCTGCTGGGCCCTGTCTGCA  
GCTCCGCTGCTGCTTTCTTAGTGGGCTCGGCCAAGCCTGTGGCCAGCCGTGCTGCTGCGCTG  
GAGTCGGCGGGCGGAGCGCGGGGCCGGGACCCCTGGCAACCCCTCGGCACCTCAACCCGCT  
GAAGCTCCTGCTGAGCAGCCTGGGCACTCCCGTGAAACACCTCATAGAGGGCTCCAGAAAT  
GTGTGGCTGAGCTGGTCCCCAGGCCCTGGGGGCCCTGAAGGCCCTGAAGGCCCTGTCTGGG  
GCCCTGACAGTGTTTGGCTGAGCCGAGACTGGAGCATCTACACCTGAGGACAAGACGCTGCC  
CACC CGCAGGGCTGAAAAACCCCGCGCGGGGAGGACCGCTCATCCCTTCCCCCGGCCCT  
CTCAATAAACCTGGTTAAGAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

## 【図 290】

MKLAALLGLCVALSCSSAAAFVLSAKPVAQPVAALESAAEAGAGTLANPLGTINPLKLLLS  
SLGIPVNHLEIGSKVCVAELGPQAVGAVKALKALLGALTVFVG

## 【図 293】

CTGGGATCAGCCACTGCAGCTCCCTGAGCACTCTCTACAGAGACGCGGACCCAGACATGAG  
GAGGCTCCTCTGGTCCACAGCCTGGTGGTTGTGCTGCTGTGGGAGGCAGGTGCACTCCAG  
CACCAAGGTCCCTATCAAGATGCAAGTCAAACACTGGCCCTCAGAGCAGGACCCAGAGAAG  
GCCCTGGGCGCCCGTGTGGTGAGCCTCCGGAGAAGGACGACCAGCTGGTGTGCTGTTCCC  
TGTCAGAAAGCCGAAACTCTTGACCAACCGAGGAGAAGCCACAGGCTCAGGGCAGGGGCCCA  
TCTTCCAGGCACCAAGGCTGGATGGAGACCGAGGACACCTTGGCCGTGTTCTGAGTCCC  
GAGCCCGACCATGACAGCCTGTACACCCCTCCGCTGAGGAGGACCGGGCAGGAGAGGCC  
CCGGTTGTGGGTGATGCCAAATCACAGGTGCTCCTGGGACCGGAGGAAGCAAGACCACA  
TCTACCACCCCAAGTGGGCTCAGGGGCCATCACTGCCCGCCCTGTCCCAAGGCCAGG  
CTGTTGGGACTGGGACCTCCCTACCTGCCCCAGCTAGACAAATAAACCCAGCAGGCAAA  
AAAAAAAAAAAAAAAA

## 【図 294】

MRRLLLVTSVLVVLWEAGVAPKPVIPKQVXHPWSEQDPEKAWGARVVEPEKDDQLVLV  
FPVQPKLLTTEEKPRGQGRPIIPGTAKWMETEDTLGRVLSPEPDHDSLYHPPPEEDQGE  
RPRLVMPNHPQVLLGPEEDQDIYHPQ

## 【図 295】

AGAAAGCTGCACTCTGTTAGCTCCAGGCGCAGTGGAGGGAGGGAGTGAAGGAGCTCTCTG  
TACCAAGGAAAGTGACAGCTGAGACTCAGACAAGATTACAAGAACCACTCAGCTTCTCTGC  
TGTTTCTCATAGCGACCAACAGAGGATGGAGTACAGATGAGGCTAATACTTACTTCAAGGAA  
TGGACCTGTTCTTCTGCTCCATCTCTGCCAGAAAGCTGCAAGGAAATCAAGACGAATGTCC  
TAGTGATTTGATGGCTGTATTTTCTCCGCACTGAGAAATGTTGTTATCTTACCAGACCTTCT  
GTGACATGACCTCTGGGGGTGGCGGCTGGACCTGGTGGCAGCGTGATGAGAATGACATG  
CGTGGGAAGTGACAGGTGGCGCATGCTGGTCCAGTCAGCAGGCGCAGCAAGCAGACTACCC  
AGAGGGGGACCGCAACTGGGCCAATACAACACTTTGGAATCTGCAGAGCGCGCCACGAGCG  
ATGACTACAAGAACCCCTGGCTACTACGACATCCAGGCCAAGGACCTGGGCATCTGGCAGCTG  
CCGAATAAGTCCCCATGCAGCACTGGAGAAAACAGCTCCCTGCTGAGGTACCGCACGGACAC  
TGGCTTCTCCAGACACTGGGACATAATCTGTTTGGCATCTACCAGAAATATCCAGTGAAT  
ATGGAGAAGGAAAGTGTGGACTGACAAACGGCCCGGTGATCCCTGTGTCTATGATTTTGGC  
GAGCCCGAGAAAACAGCATCTTATTACTCACCTATGGCCAGCGGGAATTCCTGCGGGATT  
TGTTCACTTCAAGGTATTTAATAACGAGAGAGCAGCAACGCCCTTGTGTCTGGAATGAGG  
TCACCGGATGTAACACTGAGCATCACTGCATTGGTGGAGGAGGATACTTCCAGAGGCCAGT  
CCCCAGCAGTGTGAGATTTTTCTGGTTTGGATTGGAGTGGATATGAACCTCATGTTGGTTA  
CAGCAGCAGCGTGAGATAACTGAGGCAGCTGTGCTTCTATTCTTATCTGTTAGAGTTTGTG  
GGAGGGAACCCAGACCTCTCTCCCAACCATGAGATCCCAAGGATGGAGAACAACTTACCA  
GTAGCTAGAATGTTAATGGCAGAGAAAAACAATAAATCATATTGACTCAAGAAAAA



## 【図 3 0 5】

CTATGAAGAAGCTTCCTCGAAAACAATAAGCAAGGAAAAAATGTCCTCCATCTCACATG  
GTTCCTACCTACTAAAGACAGGAAGATCATAACTGACAGATACTGAAATTGTAAGAGTTGG  
AAACTACATTTTGCAAAGTCATTGAACCTCTGAGCTCAGTTGCAGTACTCGGGAAGCC**ATGCA**  
GGATGAAGATGGATACATCACCTTAAATATTAAACTCGGAAACCAGCTCTCGTCTCCGTTG  
GCCCTGCATCCTCCTCTGGTGGCGTGTGATGGCTTTGATTCTGCTGATCCTGTGCGTGGGG  
ATGGTTGTCTGGGCTGGTGGCTCTGGGGATTGGTCTGTCTATGCAGCGCAATTACCTACAAGA  
TGAGAATGAAAAATCGCACAGGAACCTCTGCAACAATTAGCAAAAGCGCTTCTGTCAATATGTGG  
TAAACAATCAGAACTAAAGGGCACTTTCAAAGGTCATAAATGCAGCCCCGTGTGACACAAC  
TGGAGATATTATGGAGATAGCTGCTATGGGTCTTCAGGCACAACCTAACATGGGAAGAGAG  
TAAGCAGTACTGCATGACATGAATGCTACTCTCCTGAAGATTGACAACCGGAACATTGTGG  
AGTACATCAAAGCCAGGACTCATTAAATCGTTGGGTCCGATTATCTCGCCAGAAGTCGAAT  
GAGGCTCGGAAGTGGGAGGATGGCTCGGTTATCTCAGAAAAATATGTTTGAGTTTTTGGAAAG  
TGGAAAAAGAAATATGAATTGTCTTATTTTCAATAATGGGAAAAATGCACCCCTACCTTCTGTG  
AGAACAAACATTATTTAATGTGTGAGAGGAAGGCTGGCATGACCAAGGTGGACCAACTACCT  
**TAA**TGCAAAAGAGGTGGACAGGATAACACAGATAAAGGCGTTTATTGTACAATAAAAGATATGT  
ATGAATGCATCAGTAGCTGAAAAA

## 【図 3 0 6】

MQDEGYITLNIKTRKPAIVSVGPASSWVRVMAILLILCVGMVVLVALGIWSVMQRNVL  
QDENENRTGTLQQLAKRFQVYVVKQSEIKGTFKHKCSPCDTNWRYYGDSYGVFFRHLNLTWE  
ESKQYCTDMNATLLKIDNRNIVEYIKARTHLIRWVGLSRQKSNEVWKWEDGSVISENMFEFL  
EDGKGMNMCAYFHNGMKMPTFCENKHYLMCKERKGMTKVDQLP

## 【図 3 0 8】

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.full/ss.DNA28498  
><subunit 1 of 1, 245 aa, 1 stop  
><MW: 27564, pI: 10.18, NX(S/T): 1  
MAAAIASLLIRQKRQAREREKSNACKCVSPSKGKTSCKNKNLVFSRVKLFSGSKRRRRRP  
EPQLKGIYTKLYSRQGYHLQLQADGTDIGTKDEDSTYTLFNLIPVGLRVVAIQVQTKLYLA  
MNSEGVLTYSELFTPECKFKESVFENIYVYSSMIYRQQQSGRGWYLGHNKEGIMKGNHVK  
KNKPAAHFLPKPLKVAMYKEPSLHDLTEFSRSGSGTPTKSRSVSGVLNGGKSMHSHNEST

N-グリコシル化部位。  
アミノ酸 242-246

グリコサミノグリカン付着部位。  
アミノ酸 165-169, 218-222

チロシンキナーゼリン酸化部位。  
アミノ酸 93-100

N-ミリストイル化部位。  
アミノ酸 87-93, 231-237

ATP/GTP-結合部位モチーフA(P-ループ)。  
アミノ酸 231-239

H B G F / F G F ファミリータンパク質。  
アミノ酸 78-94, 102-153

## 【図 3 0 7】

CCCACGCGTCCGGCGAGTCGCGAGTTCTGCCTCCGCTGCCAGTCTCGCCCGGATCCGG  
CCCGGGGCTGTGGCGTCTGACTCCGACCAGGCAGCCAGCCCGCGGGAGCCGGACCGC  
CGCCGGAGGAGCTCGGACGGCATGCTGAGCCCCCTCCTTTGCTGAAGCCGAGTGGGAGAA  
GCCCCGGCAAAACGCAAGCTAAGGAGACCAAAGCGCGAAGTCGCGAGACAGCGGACAAGCAG  
CGGAGGAGAAGGAGGAGGCGGAACCCAGAGAGGGGCGAGCAAAAGAACGCGTGGTGGTGGG  
CGTCTGTGGCC**ATG**CGGGCGGCTATCGCCAGCTCGCTCATCCGTGAGAAGAGGCAAGCCCGCG  
AGCGCGAGAAATCCAACGCCCTGCAAGTGTGTGAGCAGCCCCAGCAAGGCAAGACCAGTGC  
GACAAAAACAAGTTAAATGTCTTTTCCCGGTCAAACCTCTTCGGCTCCAAGAAGAGGCGCAG  
AAGAAGACCAGAGCCTCAGCTTAAGGGTATAGTTACCAAGCTATACAGCCGACAAGGCTACC  
ACTTGCAGCTGCAGGCGGATGGAACCATTGATGGCCAAAGATGAGGACAGCACTTACACT  
CTGTTTAACTCATCCCTGTGGGTCTGCGAGTGGTGGCTATCCAAGGAGTTCAAACCAAGCT  
GTACTTGGCAATGAACAGTGAGGGATACTTGTACACCTCGGAACCTTTACACCTGAGTGCA  
AATTCAAAGAATCAGTGTTTGAAAATTTATTATGTGACATATTATCAATGATATACCGTCAG  
CAGCAGTCAGGCCGAGGGTGGTATCTGGGTCTGAACAAAGAGAGAGATCATGAAAGGCAA  
CCATGTGAAGAAGAACAAGCCTGCAGCTCATTTTCTGCCTAAACCACTGAAAGTGGCCATGT  
ACAAGGAGCCATCACTGCACGATCTCAGGAGTTCTCCGATCTGGAAGCGGGACCCCAACC  
AAGACAGAAGTGTCTCTGGCGTGTGTAACGGAGGCAAAATCCATGAGCCCAATGAATCAAC  
**GTA**CCAGTGAGGGCAAAAGAGGCTCTGTAAACAGAACTTACCTCCAGTGTCTTGAAT  
TCTTCTCAGCAGTCTTCAACCAAAAGTTCAAATTTGTGAGTGACATTACCAAAACAACAGG  
CAGAGTTCACATTTCTATCTGCCATTAGACCTTCTTATCATCCATACTAAAGC

## 【図 3 0 9】

CCAGGATGGAGCTGGGGCTGTATAGCCATATTATTGTTCTATGCTACTAGACATGGGGGG  
ACTTGGTGAAAAGGTATTATCCAGCCAGAGGGTCTGGGAGCCCTGTCTTACTGAACCTGGG  
CAACCTGGATATTCTGAGACATATTTTGGGGGATTTCAGTGAAAAAGTGGGGGATCCCTC  
CCATTAGAGTGTAGCAAGGAAAAAACACCAAGGTGGGTCTCTTCTGACATTGGCAGTG  
CCCCAGTAGGGGTGGGATGAGCGAATATTCCCAAAGCTAAAGTCCCAACCCGTGAGATTAC  
AAGAGTGGATTGGCAGGAGTGTGCCCAAAATACAGTGGAAAGGTGCTGAAGATATTAA  
ACCAAGCTCTTGGAAATTTAGTGGGTCTTGGCTTTGGGATAGGTGAAGTGAGGACAGACACTG  
GAGAGGAGGGAAGGGGACGTTTCAATAGGAGCAAACTCGAGGTTGGGATCCACTGAGG  
AGTACATAGGCTGCTGGATCTGGTGGAGCCAGCACTGGGCCACGGGTGGTAACTGGCTGCT  
GTGGAGGGGGTACGTGAGGGGGGGCTCTGGGGCTTATCCTCAGTCTGTGGGTGGGGCAG  
CGAGTCCGGGCTGAGCGTCAAGAGCATGCCCTAGTGAGCGGGCTCCTCTGGGGGAGCCAG  
CGCGCTCCGGCGCCTGCGGTTTGGGGGTGTCTCCTCCCGGGGCGCT**ATG**GGCGGCGCTGGC  
CAGTAGCCTGATCCGGCAGAAAGCGGAGGCTCCGCGAGCCCGGGGCGAGCCCGCGGTGTGCG  
CGCAGCGCGCGTGTGTCCCCGCGGCACCAAGTCCCTTTGCCAAGACAGCTCCTCATCCTG  
CTGTCCAAGGTGCGACTGTGCGGGGGGCGGCCGCGCGGCGGAGCCGCGCCCGGAGCCTCA  
GCTCAAAGGCATCGTCACCAACTGTTCTGCGCCAGGGTTTCTACCTCCAGCGGAATCCCG  
ACGGAAGCATCCAGGGCACCCAGAGGATACCAAGCTCCTTCAACCACTTCAACCTGATCCCT  
GTGGGCTCCGTGTGGTCAACATCCAGAGCGCCAAGCTGGGTCACTACATGGCCATGAATGC  
TGAGGGAGTGTCTACAGTTTCGCGCATTTACAGCTGAGTGTGCTTTAAGGAGTGTGTCT  
TTGAGAATTACTACGTCTGTACGCCCTGTGCTCTTACCGCCAGCGTCTGTCTTGGCCGGGCC  
TGTTACCTCGGCCTGACAAAGGAGGGCCAGCTCATGAAGGAAACCGAGTTAAGAAGACCAA  
GGCAGCTGCCCACTTTCTGCCAAGCTCCTGGAGGTGGCCATGTACCAAGAGCCTTCTCTCC  
ACAGTGTCCCCGAGGCTCCCTTCCAGTCCCGCTCCCGCT**TGA**AATGTAGTCCCTGGAGTG  
GAGGTTCCCTGCATCCCAAGTGAGCCAGCCACCAACCAACCTGT

【図 3 1 0】

MAALASSLIRQKREVREPGGSRPVSQRRVCPRGTKSLCQKQLILLISKVRLCGGRPAPDR  
GPEPQLKGIVTKLFCRQGFYLQANPDGSIQGTPEDTSSFTHFNLIPVGLRVVTIQSAKLGHY  
MAMNAEGLYSSPHFTAECRFKECVFENYYVLYASALYRQRSSGRAWYLGLDXEGQVMKGNR  
VKTKAAAHFLPKLLEVAMYQEPSLHSVPEASPPSPAP

チロシンキナーゼリン酸化部位:

アミノ酸 199-207

N-ミリスチル化部位:

アミノ酸 54-60, 89-95, 131-137

H B G F / F G F ファミリーシグネチャー:

アミノ酸 131-155

【図 3 1 1】

ATGGCGCGGGCCATCGTAGCGGCTTGATCCGCAGAAAGCGGCAGGCGGGAGCAGCACTG  
GGACCGGCGGCTTGCCAGCAGGAGGCGGAGCAGCCCCAGCAAGAACC GGGGCTCTGCAACG  
GCAACCTGGTGGATATCTTCTCCAAAGTGCGCATCTTCGGCCTCAAGAAGCGCAGGTTGGCG  
CGCCAAGATCCCCAGCTCAAGGGTATAGTGACCAGGTTATATTGCAGGCAAGGCTACTACTT  
GCAAAATGCACCCCGATGGAGCTCTCGATGGAAACCAAGGATGACAGCACTAATCTACACTCT  
TCAACCTCATACCAGTGGGACTACGTGTGTGTGCCATCCAGGGAGTGAAACAGG GTGTAT  
ATAGCCATGAATGGAGAGGTTACCTCTACCCATCAGAACTTTTACCCCTGAATGCAAGTT  
TAAAGAATCTGTTTTTGAAAATTATATGTAATCTACTCATCCATGTTGTACAGACAACAGG  
AATCTGGTAGAGCCTGTTGTTTTGGGATTAAATAAGGAAGGCAAGCTATGAAAGGGAACAGA  
GTAAAGAAAACCAACCAGCAGCTCATTTTCTACCCAAGCCATTGGAAGTTGCCATGTACCG  
AGAACCATCTTTGTCATGATGTTGGGGAAACGGTCCCGAAGCTGGGGTGACGCCAAGTAAAA  
GCACAAGTGCCTCTGCAATAATGAATGGAGGCAAAACCATGACAAACAAGAGTAAGACAACATAG

【図 3 1 3】

GGGAGAGGAATTGACCATGTAAAGAGAGCTTTTTTTTTGGTGTGGTGCTTTGGGTGCCTTGCAAAAT  
GAAGGATGCGAGGACGAGCTTTCTCGTGAACGACGACGAATGGATAAACTGATTGTGCAAGAGAGAAGGAAGA  
ACGAAGCTTTTTCTTGTGAGCCCTGGATCTTAACACAAATGTGTATATGTGCACACAGGGAGCATTCAAGAATG  
AAATAAACACAGAGTTAGACCCGCGGGGGTGTGTGCTTGACATAAAATAAATCTTAAAGCAGCTGTCCCC  
TCCCCACCCCCAAAAAAGGATGATTGGAATGAAGAACCAGGAGATTCACAAAGAAAAAGTATGTTCAATT  
TTCTCTATAAAGGAGAAAGTGAGCCAGGAGATATTTTTGGAATGAAAAGTTTGGGGCTTTTTAGTAAAGTAA  
AGAATGTGTGTGTGTGTTTTCTCTTTTGAATTTCCCAAGAGGAGAGGAAATTAATAATACATCTGC  
AAAGAAATTCAGAGAAGAAAGITGACCCGCGGCAGATTGAGGCATTGATTGGGGGAGAGAAACACAGCAGCA  
CAGTGTGATTTGTGCTATGTTGACTAAAATTTGACGGATAATTTGCAGTTGGATTTTTCTTCATCAACCTCTCT  
TTTTTAAATTTTTATCTCTTTTGGTACAAGATCATGCGTTTTCTCTTGTCTTAACCACTGGATTTCCATCT  
GGATGTGTGCTGTGATCAGCTCGAAATACAACTGTTGAATCCAGAGGACCAACCCAGATATAATATGAAATG  
TTGAACAAGATGACCTTACATCCACAGCAGATAATGATAGGTCCTAGGTTTAAACAGGGCCCTATTGACCCCTC  
GCTTGTGGTGCTGTGTGCTCTTCAACTCTTTGTGGTGCTGTGCTGTGTGGGGCTCAGACCTGCCCTCTGTGT  
GCTCCTGCAGCAACAGTTTCAAGAGTGATTGTGTGTCGGAATAACCTGCCTGAGGTTCCGGATGGCATCTCC  
ACCAACACACGGCTGCTGAACCTCCATGAGAACCAAACTCAGATCATAAAGTGAACAGCTTCAAGCACTTGAG  
GCATCTGGAATCCTCAGATTGAGTAGGAACCATATCAGAACCATGAAATTTGGGGCTTTCAATGGTCTGGCGA  
ACCTCAACACTCTGGAACCTCTTTGACAACTGCTCTACTACCATCCCGAATGGAGCTTTTGATATCTGTCTAAA  
CTGAGGAGGCTCTGGTTGCGAAACAACCCCAATTGAAAGCATCCCTTCTTATGCTTTTAAACAGAATTCTCTCTTT  
GCGCCGCTAGACTTAGGGGAATTGAAAGACTTTTATACATCTCAGAGGCTGCCTTTGAAGGCTGTGTCCAATC  
TGAGGTATTTGAACTTGTCCATGTGCAACTCTCGGAAATCCCTAACCTCACACCGCTCATAAAACCTAGATGAG  
CTGGATCTTTCTGGGAATCATTTATCTGCCATCAGGCTGGCTCTTTCCAGGGTTTGATGCACCTTCAAAAAC  
TGTGATGATACAGTCCAGATTCAAGTGATTGAACGGAATGCCTTTGACAACTTCAGTCACTAGTGGAGATCA  
ACCTGGCACACAATAATCTAACATTAAGTCTGCTCTGACCTCTTCACTCCCTTGATCATCTAGAGCGGATACAT  
TTACATTCACACCTTGGAACTGTAACTGTGACATACCTGTGGCTCAGCTGGTGATATAAGACATGGCCCCCTC  
GAACACAGCTTGTGTGCCGGTGTAACTCTCTCCAACTTAAAGGGGAGGTACATTGGAGAGCTCGACACAGA  
ATTACTTACATGCTATGCTCGGTTGATTGTGGAGCCCCCTGCAGACCTCAATGTCACTGAAGGCATGCGAGCT  
GAGCTGAAATGTGCGGCCCTCCACATCCCTGACATCTGTATCTTGGATTACTCCAAATGGAACAGCTCATGACACA  
TGGGGCTACAAAGTCGGGATAGCTGTGCTCAGTGTGGTACGTTAAATTCACAAATGTAACGTGCAAGATA  
CAGGATGTACACATGTATGGTGAGTAAATCCGTTGGGAATACTACTGCTTCAGCCACCCCTGAATGTTACTGCA  
GCAACCACTACTCTCTTCTCTACTTTTCAACGGTCACAGTAGAGACTATGGAACCGCTCTCAGGATGAGGCAGC  
GACCAACAGATAACAATGTGGGTGCCACTCCAGTGTGCTGAGTGGGAGACCAACAATGTGACCACTCTCTCTCAC  
CACAGAGACCAAGGTCGACAGAGAAAACCTTCCACTCCCACTGACTGATATAAACAAGTGGGATCCCAAGGAATT  
GATGAGGTCATGAAGACTACCAAAATCATCATTTGGGTGTTTGTGGGCCATCACACTCATGGCTGCAGTGATGCT  
GGTCATTTTCTACAAGATGAGGAAGCAGCACCATCGGCAAAACCATCAAGCCCCAACAGGACTGTTGAAATTA  
TTAATGTGATGATGAGATTACGGGAGACACACCCATGSGAAAGCACCTGCCCCATGCGCTATCGAGCATGAG  
CACCTAAATCACTATAACTCATCAAAATCTCCCTTCAACACACACAACACAGTTAACACAATAAAATCTCATACA  
CAGTTCACTGCTAGAACCGTTATTGATCGGAATGAACCTTAAAGACAATGTACAAGAGACTCAAACTTAAAAC  
TTTACAGAGTTTACAAAAACAAACAATCAAAAAAAGACAGTTTATTAATAATGACACAAATGACTGGGCTAA  
ATCTACTGTTTCAAAAAAGTGCTTTTACAAAAAACAAGAAAGAAATTTATTTATTAATAAATTTCTATTG  
TGATCTAAGCAGACAAAAA

【図 3 1 4】

MLNKMTLHPQIMIGPRFNALFDPLLVLVLLALQLLVVAGLVRAQTCPSVCSCSNQFSKVIC  
VRKNLREVDPGISTNTRLNLHENQIQIKVNSFKHLRLHLEILQSRNHIRTIEIGAFNGLA  
NLNTLELFDNRLTTIPNGAFVYLSKLELWLRNNPIESIPSYAFNRIPSLRRLDLGLKRLS  
YISEGAFEGLSNRLRYLNLAMCNLREIPNLTPLIKDELDSLGNHLSAIRPGSPQGLMHLQKL  
WMIQSQIOVIERNAFDNLQSLVEINLAHNLTLLPHDLFTPLHHLERIHLLHNPWNCNDIL  
WLSWWIKDMAPSNTACCARCNTPPNLKGRYIGELDNQNYFTCYAPVIVEPPADLNVTBMAAE  
LKCRASSTLSVSWITPNGTVMTHGAYKVRIAVLSDGLNFNTVTVQDTGMVTCMVNSVGN  
TTASAILNVTAATTTTFFSYFSTVTVETMEPSQDEARTDNNVGPTPVVDWETNVTTSLTPQ  
STRSEKTFITPVDINSIGPIDEVMKTTKIIIGCFVAITLMAAVMLVIFYKMRQHHQRN  
HHAPTTRVEIINVDEITGDTFPMESHLPMPAIEHEHLNHYNSYKSPFNHTTTVNTINSIHSS  
VHEPLLIRMNSKDNVQETQI

【図 3 1 2】

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA28503  
><subunit 1 of 1, 247 aa, 1 stop  
><MW: 27702, pI: 10.36, NX(S/T): 2  
MAAAIASGLIRQKRQAREQHWDRPSASRRSSPSKNRGLCNGNLVDIFSKVRIFGLKKRRLR  
RQDPQLKGIVTRLVCRQGYLQMHDPGALDGTGDDSTNSTLFLNLPVGLRVVAIQGVKTGLY  
IAMNGEGLYPSELFTPECKFKESVFENYYVIYSSMLYRQESGRAWFLGNKKEGQAMKGNR  
VKTKTAAAHFLPKPLEVAMYREPSLHDVGTVPKPGVTPSKSTSASAIMNGGKPVNKSXTT

N-グリコシル化部位:

アミノ酸 100-104, 242-246

cAMP-及びcGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位:

アミノ酸 28-32, 29-33

チロシンキナーゼリン酸化部位:

アミノ酸 199-207

N-ミリスチル化部位:

アミノ酸 38-44, 89-95, 118-124, 122-128, 222-228

H B G F / F G F ファミリータンパク質:

アミノ酸 104-155, 171-198

【図 3 1 4】

MLNKMTLHPQIMIGPRFNALFDPLLVLVLLALQLLVVAGLVRAQTCPSVCSCSNQFSKVIC  
VRKNLREVDPGISTNTRLNLHENQIQIKVNSFKHLRLHLEILQSRNHIRTIEIGAFNGLA  
NLNTLELFDNRLTTIPNGAFVYLSKLELWLRNNPIESIPSYAFNRIPSLRRLDLGLKRLS  
YISEGAFEGLSNRLRYLNLAMCNLREIPNLTPLIKDELDSLGNHLSAIRPGSPQGLMHLQKL  
WMIQSQIOVIERNAFDNLQSLVEINLAHNLTLLPHDLFTPLHHLERIHLLHNPWNCNDIL  
WLSWWIKDMAPSNTACCARCNTPPNLKGRYIGELDNQNYFTCYAPVIVEPPADLNVTBMAAE  
LKCRASSTLSVSWITPNGTVMTHGAYKVRIAVLSDGLNFNTVTVQDTGMVTCMVNSVGN  
TTASAILNVTAATTTTFFSYFSTVTVETMEPSQDEARTDNNVGPTPVVDWETNVTTSLTPQ  
STRSEKTFITPVDINSIGPIDEVMKTTKIIIGCFVAITLMAAVMLVIFYKMRQHHQRN  
HHAPTTRVEIINVDEITGDTFPMESHLPMPAIEHEHLNHYNSYKSPFNHTTTVNTINSIHSS  
VHEPLLIRMNSKDNVQETQI

シグナル配列:

アミノ酸 1-44

膜貫通ドメイン:

アミノ酸 523-543

N-グリコシル化部位:

アミノ酸 278-282, 364-368, 390-394, 412-416, 415-419, 434-438,  
442-446, 488-492, 606-610

cAMP-及びcGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位:

アミノ酸 183-187

カゼインキナーゼ I I リン酸化部位:

アミノ酸 268-272, 417-421, 465-469, 579-583, 620-624

N-ミリスチル化部位:

アミノ酸 40-46, 73-79, 118-124, 191-197, 228-234, 237-243, 391-397,  
422-428, 433-439, 531-537



## 【図 3 1 9】

TGAARTGACTTCCACGGCTGGGACGGGAACCTCCACCCACAGCTATGCCTCTGATTGGTGA  
ATGGTGAAGGTGCCCTGTCTAACTTTTCTGTAAAAAGAACAGCTGCCTCCAGGCAGCCAGCC  
CTCAAGCATCACTTACAGGACCAGAGGGACAAGACATGACTGTGATGAGGAGCTGCTTTGCG  
CAATTTAACACCAAGAAGAAATTGAGGCTGCTTGGGAGGAAGGCCAGGAGGAACACGAGACTG  
AGAGATGAATTTTCAACAGAGGCTGCAAGGCTTGGGACTTTAGCCAGACCCCTTCTGCCCTC  
CTTTGCTGGCGACAGCCTCTCAAAATGCAGATGGTTGTGCTCCCTTGCTGGGTTTTACCCCTG  
CTTCTCTGGAGCCAGGTATCAGGGGCCAGGGCCAAAGAATTCCACTTTGGGCCCTGCCAAGT  
GAAGGGGGTTGTTCCTCCAGAAACTGTGGGAAGCCTTCTGGGCTGTGAAAGACACTATGCAAG  
CTCAGGATAACATCAGAGTGCCCGCTGCTGCAGCAGGAGGTTCTGCAGAACGTCTCGGAT  
GCTGAGAGCTGTACCTTGTCCACACCTGCTGGAGTTCTACTTGAAAACTGTTTTCAAAAA  
CCACCACAATAGAACAGTTGAAGTCAGGACTCTGAAGTCATTCTCTACTCTGGCCAACT  
TTGTTCTCATCTGCTGCACAACTGCAACCCAGTCAAGAAAAATGAGATGTTTTCCATCAGAGAC  
AGTGCACACAGGCGGTTTTCTGCTATTCCGGAGAGCATTCAAACAGTTGGACGTAGAAGCAGC  
TCTGACCAAAGCCCTTGGGGAAGTGGACATTCTTCTGACCTGGATGCAGAAATCTACAAGC  
TCTGAATGTCTAGACAGGACCTCCCTCCCTTGGCAGTGGTTTGTTCCTGTGTCAATTTCA  
AACAGTCTCCCTTCCATATGCTGTTCACCTGGACACTTCACGCCCTTGGCCATGGTCCCATTTC  
TTGGCCCGAGGATTAATTGTCAAGAAGTCATTCTTTAAGCAGGCCAGTGACAGTCAGGGAAG  
GTGCCCTCTGGATGCTGTGAAGAGTCTACAGAGAAGATTCTTGTAATTATTACAACCTTATTT  
AATTAATGTCACTATTCACTGAAGTTCTATTTATTGTGAGAGCTGAAGTTACATGAAGG  
CAGCAGAAATATTGTGCCCATGCTTCTTTACCCCTCACAATCCTTGCCACAGTGTGGGCGAG  
TGGATGGGTGCTTAGTAAGTACTTAATAAATCTGCTGCTTTTTTGGCCTGCTTTGGATT  
GTTAAAAAACAGAGAGGGATGCTTGGATGTAAACTGAACCTTCAGAGCATGAAAAATCACACT  
GTCTTCTGATATCTGCAGGGACAGAGCATTGGGGTGGGGGTAAGTGCACTCTGTTGAAAAG  
TAAACGATAAAATGTGGATTAAAGTGCCAGCACAAAGCAGATCCTCAATAAACATTTTCATT  
TCCACCCACACTCGCCGAGCTACCCCATCATCCCTTTCCCTTGGTGCCCTCTTTTTTTTT  
TATCTTAGTCACTTCTTCCCTAATCTTCCACTTGAGTGTCAAGCTGACCTTGCTGATGGTGAC  
ATTGCACCTGGATGTACTATCCAATCTGTGATGACATTCCTGCTAATAAAAGACAACTAA  
CTCCAAAAA

## 【図 3 2 2】

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.full/ss.DNA92282  
><subunit 1 of 1, 177 aa, 1 stop  
><MW: 20452, pI: 8.00, NX(S/T): 2  
MKLQCVSLWLLGITLILCSVDNHGLARCLISTDMHHIESFQEIKRATQAKDTFPNVITLST  
LETLLQIIKPLDVCCVTKNLLAFYVDRVFKDHQEPNPKILRKISSIANSFLYMQKTLRQCQE  
RQCHCRQEATNATRVIHNDYDQLEVHAAIKSLGELDVFLAWINKNHEVMFSA

シグナル配列:

アミノ酸 1-18

N-グリコシル化部位。

アミノ酸 56-60, 135-139

c AMP-及び c GMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位。

アミノ酸 102-106

N-ミリスチル化部位。

アミノ酸 24-30

アクチニン-タイプアクチン-結合ドメインシグネチャー 1。

アミノ酸 159-169

## 【図 3 2 0】

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.full/ss.DNA88002  
><subunit 1 of 1, 206 aa, 1 stop  
><MW: 23799, pI: 9.12, NX(S/T): 3  
MNFQQRQLSLWTLARPFPCPLLATASQMGMVVLPCLGFTLLLSQVSGAQGGQEFHFGPCQVK  
GVVPQKLWEAFWAVKDTMQAQDNITSARLLQQEVLQNVSDAESCYLVHTLLEFYLKTVPKHH  
HNRTVEVRTLKSFSTLANNFVLIVSQLQPSQENEMFSIRDSAHRRFLLFRRAFKQLDVEEAL  
TKALGEVDILLTWMQKFKL

シグナル配列:

アミノ酸 1-42

N-グリコシル化部位。

アミノ酸 85-89, 99-103, 126-130

## 【図 3 2 1】

AAGGAGCAGCCCGCAAGCACCAAGTGAGAGGCATGAAGTTACAGTGTGTTCCCTTTGGCTC  
CTGGGTACAATACTGATATTGTGCTCAGTAGACAACACGGCTCTCAGGAGATGTCTGATTTTC  
CACAGACATGCACCATATAGAAGAGAGTTTCCAAGAAATCAAAGAGCCATCCAAGCTAAGG  
ACACCTTCCCAAATGTCACTATCTGTGCCACATTGGAGACTCTGCAGATCATTAAAGCCCTTA  
GATGTGTGCTGCGTGACCAAGAACCTCCTGGCGTTCTACGTGGACAGGGTGTTCAGGATCA  
TCAGGAGCCAAACCCCAAAATCTTGAGAAAATCAGCAGCATTGCCAACTCTTCTCTTACA  
TGCAGAAAACCTCTGGGCAATGTCAAGGAACAGAGCGAGTGTCACTGCAGGACGGAAGCCACC  
AATGCCACACAGAGTCATCCATGACAACATGATCAGCTGGAGGTCCACGCTGCTGCCATTAA  
ATCCCTGGGAGAGCTCGACGCTCTTTCTAGCCTGGATTAAAGAATCATGAAGTAATGTCTCT  
CAGCTCTGATGACAAGGAACCTGTATAGTAGTCCAGGGATGAACACCCCTGTGCGGTTTACT  
GTGGGAGACAGCCACCTTGAAGGGGAAGGAGATGGGGAAAGGCCCTTGCAGCTGAAAGTCC  
CACTGGCTGGCCTCAGGCTGTCTTATTCGCTTGAAAATAGGCAAAAAGTCTACTGTGGSAT  
TTGATAAAACTCTATCTGTGAAAGGGCTGCAGGCCATCTCGGAGTAAAGGGCTGCGCTT  
CCCATCTAATTTATTGTAAAGTCATATAGTCCATGTCTGTGATGTAGCCAAAGTGATATCTCT  
GTAGTACACATTTGTAAGTGGTTTTTCTGAATAAATCCATATTTTACCTATGA

## 【図 3 2 3】

CCCGTGCCAAGAGTGACGTAAGTACCGCCTATAGAGTCTATAGGCCCACTTGCGCTCGTTAG  
AACCGCGCTACAATTAATACATAACCTTATGTATCATACATACGATTTAGTGACACTAT  
AGAATAACATCCACTTGTCCCTTCTCTCCACAGGTGCTCACTCCCAGGTCCAAGTGCACCTC  
GGTCTCTATCGATAATCTCAGCACCCAGCCACTCAGAGCAGGGCAGATGTGGGGGCCCGCCT  
CAGGCTCTGGGTCTGTGCTTGTGACGCTCTGCAGCATGAGCGTCTCAGAGCTATCCCA  
ATGCTCTCCCACTGCTCGGCTCCAGCTGGGGTGGCTGATCCACCTGTACACAGCCACAGCC  
AGGAACAGCTACCACCTCGACATCCACAAGAATGGCCATGTGGATGGCGCACCCCATCAGAC  
CATCTACAGTGCCTGATGATCAGATCAGAGATGTGGCTTTGTGTTGATTACAGGTGTGA  
TGAGCAGAAGATACCTCTGCATGGATTTCAGAGGCAACATTTTGGATCACACTATTTTCGAC  
CCGGAAGACTGCAGGTTCCAACACAGAGCTGGAAGAACGGGTACGACGTCTACCACTCTCC  
TCAGTATCACTTCTTGGTCACTGCGCGGGCGAAGAGAGCCTTCTGCGCAGGCATGAACC  
CACCCCGTACTCCAGTTCTGTCTCCGGAGGAACGAGATCCCTTAATTCACTTCAACACC  
CCCATACACCGCGGCACACCCGGAGCGCGGAGACGACTCGGAGCGGGACCCCTGAACGT  
GCTGAAGCCCCGGGCGCGGATGACCCCGGCGCGGCGCTCTGTTTACAGGAGCTCCGAGCG  
CCGAGGACAACAGCCGATGGCCAGTGACCCATTAGGGGTGTGAGGGCGGTGAGTGAAC  
ACGACGCTGGGGGAACGGGCCGGAAGGCTGCCGCCCTTCGCCAAGTTCATCTAGGTCG  
CTGG



## 【図 3 2 4】

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA142238  
><subunit 1 of 1, 251 aa, 1 stop  
><MW: 27954, pI: 9.22, NX(S/T): 1  
MLGARLRLLWVCALCSVCSMSVLRAYPNASPLLGSSWGGLIHLYTATARNSYHLQIHKNGHVD  
GAPHQTIYSALMIRSEDAGFVVITGVMSRRYLCMDFRGNIFGSHYDFPENCRFQHQTLNENY  
DVIYHSPQYHFLVSLGRAKRAFLPGMNPYPYQFLSRRIEPLIHFNTPIPRRHRTSAEDDSE  
RDPLNLVLPKPRARMTAPAPASCSQELPSAEDNSPMASDPLGVVRGGRVNTHAGGTGPEGRCRFFA  
KFI

タンパク質の重要な特徴:

シグナルペプチド:

アミノ酸 1-24

c AMP-及び c GMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位.

アミノ酸 175-179

N-ミリスチル化部位.

アミノ酸 33-39, 100-106, 225-231, 229-235

H B G F / F G F ファミリータンパク質

アミノ酸 73-124

## 【図 3 2 6】

MGCLWGLALPLFFFCWEVGVSGSSAGPSTRRADTAMTTDDTEVPAMTLAPGHAALETQTLSA  
ETSSRASTPAGPIPEAETRGAKRISPAETRSFTKTSNPFMVLIATSVETSAAGSPEGAGM  
TTVQITIGSDPEEALFDLTCTDDSSSEAKLTMDILTLAHTSTEAKGLSSESSASSDGPHPV  
ITPSRASESSASSDGPHPVITPSRASESSASSDGPHPVITPSWSPGSDVTLLEALVTVTNI  
EVINCSITEIETTTSSIPGASDIDLIPTEGVKASSTSDPPALPDSTEAKPHITEVTASAE7L  
STAGTTESAAPHATVGTPLTPNSATEREVTAPGATTLSGALVTVSRNPLEETSALSVETPSY  
VKVSGAAPVSI EAGSAVGKTTSFAGSSASSYSPSEAALKNFPTSETPTMDIATKGPFPSTRD  
PLPSPVPTTTNSSRGTNSTLAKITTSAKTMTKPQQRPRPLPGRGRPQT

N-グリコシル化部位:

アミノ酸 252-256, 445-449, 451-455

c AMP-及び c GMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位.

アミノ酸 84-90

カゼインキナーゼ I I リン酸化部位.

アミノ酸 37-41, 108-112, 131-135, 133-137, 148-152, 165-169,  
246-250, 254-258, 256-260, 269-273, 283-287, 333-337, 335-339,  
404-408, 414-418, 431-435

N-ミリスチル化部位.

アミノ酸 2-8, 19-25, 117-123, 121-127, 232-238, 278-284, 314-320,  
349-355, 386-392, 397-403, 449-455

A T P / G T P-結合部位モチーフ A (P-ループ).

アミノ酸 385-393

## 【図 3 2 5】

GGAAAAGGTACCCGCGAGAGACAGCCAGCAGTTCTGTGGAGCAGCGGTGGCCGGCTAGGATG  
GGCTGTCTCTGGGGCTGTGGCTCTGCCCCCTTTCTTCTTCTGCTGGAGGTTGGGGTCTCTGG  
GAGCTCTGCAGGCCCCCAGCACCCGCGAGACGACTGCGATGACAAACGAGACAGACAGAAG  
TGCCCGCTATGACTCTAGCACCGGGCCACGCCGCTCTGGAACCTCAAACCGCTGAGCGCTGAG  
ACCTCTTCTAGGGCTCAACCCAGCCGCCCTATTCAGAAAGCAGAGACCAGGGAGGCCAA  
GAGAATTTCCCTCGAAGAGAGACCAGGAGTTTCAACAAAACATCTCCCACTTCACTGGTGC  
TGATCGCCACCTCCCGTGGAGACATCAGCCGCCAGTGGCAGCCCGGAGGGAGCTGGAATGACC  
ACAGTTTACAGACCATCACAGGCAGTGATCCCGAGGAAGCCATCTTTGACACCCCTTTGCACCGA  
TGACAGCTCTGAAGAGGCAAGACACTCACAAATGGACATATTGACATTGGCTCACACCTCCA  
CAGAAGCTAAGGGCTGTCTCTCAGAGAGCAGTGCCCTCTTCCGACGGCCCCCATCCAGTCATC  
ACCCGCTCACGGGCTCAGAGAGCAGCGCTCTTCCGACGGCCCCCATCCAGTCATCACCC  
GTCACGGGCTCAGAGAGCAGCGCTCTTCCGACGGCCCCCATCCAGTCATCACCCGCTCAT  
GGTCCCCGGGATCTGATGTCACTCTCTCTCGTGAAGCCCTGGTGACTGTCAACAAATCGAG  
GTTATTAAATTGACGATCACAGAAATAGAAACAACTTCCAGCATCTCTGGGGCTCAAGA  
CATAGATCTCATCCCCAGGAAGGGGTGAAGGCTCGTCCACCTCCGATCCACAGCTCTGC  
CTGACTCCACTGAAGCAAAACACACATCACTGAGGTACAGCCCTCTGCGAGAGCCCTGTCC  
ACAGCCGGCACACAGAGTCACTGACCTCATGCCACGGTTGGAGCCCACTCCCACTAA  
CAGCCCCACAGAAAGAGAAGTGACAGCACCCGGGGCCACGACCTCAGTGGAGCTCTGGTCA  
CAGTTAGCAGGAATCCCCGGAAGAACTCAGCCCTCTCTGTTAGACACCAAGTTACGTC  
AAAGTCTCAGAGCAGCTCCGGCTCTCCATAGAGGCTGGGTACGAGTGGGCAAAACAACTTC  
ACTTCTGGGAGCTCTGCTTCTCTTCTTACAGCCCTCGAAGCCGCCCTCAAGACTTTCACCC  
CTTCAGAGACACCGACCATGGACATCGCAACCAAGGGGCCCTTCCCCACAGCAGGGAGCCCT  
CTTCTCTCTGCTCCCTCCGACTACAACCAACAGCAGCCGAGGGACAAACAGCAGCTTAGCCAA  
GATCACAACTCAGCGAAGACACAGATGAAGCCCCAACGCCACGCCACGACTGCCCGGAC  
GAGGCCGACACAGAGCAGTGAAGTGCAGGTGAAAATGGAGGTTTCTCTCTCGCGGCTGAGTG  
TGGCTTCCCCGGAAGACCTCACTGACCCAGAGTGGCAGAAAGGCTGATGCAGCAGCTCCAC  
CGGGAATCCACGCCCCACGGCGCTCACTTCCAGGCTCTCTTACTGCGTGTGAGGAGGGCTA  
ACGGACATCAGCTGCAGCCAGGCATGTCCCGTATGCCAAAAGGSGTCTGCCCTAGCCTG  
GGCCCTCAGCCAGACAGACTGCAGCTCGGTTACTGTGCTGAGAGGTACCCAGAAGGTTCCCATG  
AAGGGCAGCATGTCCAAGCCCCTAACCCAGATGTGGCAACAGGACCTCGCTCATCTCCAC  
CGGAGTGATGTATGGGGAGGGGCTTCACTGTTTCCAGAGGTTGCTCTGGACTCACCTTGG  
CACATGTTCTGTGTTTTCAGTAAAGAGAGACCTGATCACCCATCTGTGTGCTTCCATCTCGCA  
TTAAATTCCTCACTAGTGTGGCCCCAAAAAAA

## 【図 3 2 7】

GCGGAGCATCCGCTGCGGTCTCTCGCGAGACCCCGCGCGGATTCGCGGGTCTTCCCCGCG  
GCGCCACAGAGCTGTCTCGCACCTGGATGGCAGCAGGGGCGCGGGGTCTCTCGACGCCA  
GAGAGAAATCTCATCATCTGTGACGCTTCTTAAAGCAAACTAAGACCAAGAGGAGGATTAT  
CCTTGACTTTGAAGACCAAACTAACTGAAATTTAAATTTGTTCTTCCGGGGAGAGAGGAG  
CTTGACTTACACTTTGGTAATAATTTGCTTCTGACACATAAGGCTGTCTGTAGTCAGAAAT  
GCCTCAAAAAGAGCTTAGAAGATGTTGTCTTACATCCAGTCACTCTCTTCTTAAGGGAATC  
AGAGGCAATGAGCCCGTATATCTTCAACTCAAGAAGACTGCATTAACTTCTGCTGTTCAAC  
AAAAAACATATCAGGGGACAAAGCATGTAACCTTGATGATCTTCGACACTCGAAAAACAGCTA  
GACAAACCAACTGCTACCTATTTTTCTGTCCCAACAGGGAAGCTGTCTCATTGAACCAAGCA  
AAAGGACTTATGAGTTACAGGATAATTACAGATTTTCCCACTTTTGACACAGAAATTTGCCAAG  
CCAAAGAGTTACCCAGGAAGATTCCTCTTACATGGCCAAATTTTCACAAAGCAGTCACTCCCC  
TAGCCCATCATCACAGATTAATTCAAAGCCACCGGATATCTCATGGAGAGACACACTTTCT  
CAGAGTTTGGATCTTCAGATCACTCGGAGAACTATTAAAGATGGATGAAGCAAGTGCCCA  
GCTCTCTGCTTATAAGGAAAAAGGCCATTTCTCAGAGTTTCAAAATTTTCCCTGTGATCAAGAAA  
TAGCTCATCTGTGCTGCTGAAATGTGAGTGCGCTCCACGCTACGGTGGAGTTGCTTCTCCA  
CATACACCTCGGCTACTCCAAGCCCGCCACCTTCTACCCACCAATGCTTCACTGACACCT  
TTCTGGGACTTCCAGCCACAGCTGGCCACACAGCTCCACCTGTAACCACTGTCACTTCTC  
AGCTTCCACAGACCTCATTTCTACAGTTTTTACACGGGCTCGGGCTACACTCCAAGCAATG  
GCTACAAACAGCAGTTCTGACTACCACTTTTCAAGCAGCTACGAGCTCGAAAGGAGCTTAGA  
AACCATAACGTTTACAGAAATCTCCAATTAACTTTGAACACAGGGAATGTGATAACCCCTA  
CTGCACTTTCTATGTCAAATGTGGAGTCTTCCACTATGAATAAACTGCTTCTTGGGAAGGT  
AGGGAGGCCAGTCCAGGAGTCTCTCCAGGGCAGGTCTCCAGAAATCAGTACGGCTTCC  
ATTTGAAAAATGGCTTCTTATCGGGTCCCTGCTCTTTGGTGCTCTGTTCTGTTGATAGGCC  
TCGTCTCTCGGGTAGAATCTTTTCGGAATCACTCCGAGGAAACGTTACTCAAGACTGGAT  
TATTTGATCAATGGGATCTATGTGGACATCTAAGGATGGAACTCGGTGCTCTTAAATTCATT  
TAGTAACCAAGGCCAAATGCAATGAGTTTCTGCTGACTTGTAGTCTTAGCAGGAGGTTG  
TATTTTGAAGACAGGAAAAATGCCCTTCTGCTTCTCTTTTCTTTTGGAGACAGAGCTTT  
GCTCTGTTCGCCAGCTGTGAGTGCAGTAGCAGCATCTCGGCTCTCCACCGCACTCTCGCTC  
CTGGGTTCAAGCGATTCTCTGCTCAGCCTCTTAAGTATCTGGGATACAGGCATGTGCCA  
CCACACCTGGGTGATTTTGTATTTTAGTAGAGACGGGGTTTCACTGTTGGTACAGGCTG  
GTCCTAAACTCTGACTAGTAGTCCACCTCTCTCGGCTTCCAAAGTGTGGGATTAACAGG  
CATGAGCCACACAGCTGGGCCCTCTGTTTTATGTTTGGTTTTGAGAAGGAATGAAGTG  
GGAAACCAATTAGGTAATTTTGGGTAATCTGTCTCTAAAAATATTAGCTAAAAACAAAGCTCT  
ATGTAAGTAATAAGTATAATTGCCATATAAATTTCAAAATCACTGGCTTTTATGCAAA  
GAACAGGTTAGGACATCTAGGTTCCAATTCACTTCACTTTGGTTCCAGATAAAATCAAC  
TGTTTATATCAATTTCTAATGGATTGCTTTCTTTTATATGATTCTTTAAACATTTAT  
CCAGATGTAGTCTCTTCCAATTAATATTGAATAAACTTTTGTACTCAA

## 【図 3 2 8】

```
></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA45410
><subunit 1 of 1, 431 aa, 1 stop
><MW: 46810, pI: 6.45, NX(S/T): 6
MFPGGEGSLTYTLVVICFLTLRLSASQNLCKKSLEDVVIIQSSLSKGIRGNEPVYTTQED
CINSCCSTKNISGDKACNLMI FDRKTRQPNCYLFFCPNEEACPLKPAKGLMSYRIITDFP
SLTRNLPSQELPQEDSLLHGQFSQAVTPLAHHHTDYSKPTDISWRDTLSQKFGSSDHLEKLF
KMDEASAQLLAYKEKGHSQSSQSSDQEIAHLLPENVSALPATVAVASPHSTTSATPKPATLL
PTNASVTPSGTSQPQLATTAPPVTTVTSQPPTTLISTVFTRAAATLQAMATTAVLTTTFQAP
TDSKGSLETIPFTEISNLTNTGNVYNPTALSMNSVESSTMNK TASWEGREASPGSSSQGSV
PENQYGLPF EKWLLIGSLLFGVLFVLVIGLVLLGRILSES LRKRYSRLDYLINGIYVDI
```

シグナル配列。

アミノ酸 1-25

膜貫通ドメイン。

アミノ酸 384-405

N-グリコシル化部位。

アミノ酸 72-76, 222-226, 251-255, 327-331, 352-356

cAMP-及びcGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位。

アミノ酸 415-419

チロシンキナーゼリン酸化部位。

アミノ酸 50-57

N-ミリスチル化部位。

アミノ酸 4-10, 48-54, 315-321

## 【図 3 2 9】

```
CTCCCCACGGTGTCACGCGCCAGAAATGCGGGCTTCTGGTCTGCTATGGGGTTGCCTGCTGCT
CCCAGGTTATGAAGCCCTGGAGGGGCCAGAGGAAATCAGCGGGTTTCAAGGGGACACTGTGT
CCCTGCAGTGCACCTACAGGGAAGAGCTGAGGGACCAACCGAAAGTACTGGTGCAAGAAAGGT
GGGATCCCTTCTCTGGCTGCTTCGACACCTATGCAAGCAAGAAAGGACCAAGGACAGACAAAT
GAAGGGCAGGGTGTCCATCCGTGACGCGCCAGGAGCTCTCCCTCATTTGTGACCTGTGGA
ACCTCACCCCTCAAGACGCTGGGGAGTACTGGGTGGGGTCAAAAACCGGGGCCCGATGAG
TCTTTACTGATCTCTCTGTCTGCTTTCCACGAGCCCTGCTGCTCTCCCTCCCTCTCTCCAC
CTTCCAGCCTCTGGCTACAACACGCTGACGAGCCCAAGGCAAAAGCTCAGCAAAACCCAGCCCC
CAGGATTGACTTCTCTCTGGGCTCTACCCGGCAGCCACACAGCCAAAGCAGGGGAGAGCAGGG
GCTGAGGCCCTTCCATTGCGCAGGGACTTCCGAGTACGGGCACGAAAGGACTTCTCAGTACAC
AGGAACCTCTCTCTACCCAGCGACCTCTCTCTCTGAGGAGCTCCGCCCCCTCATGACGC
TGGACTCCACCTCAGCAGAGGACACCACTCCAGCTCTCAGCAGTGGCAGCTTAAGGCCAGG
GTGTCTCATCCGATGGTCCGCATATCGGCCACCTCTGGTCTGCTGCTGAGCCTTCTGTGAGC
CGCAGGCTGATCGCTTCTGCGACACCTGCTCTCTGTGGAGAAAGGAAGCTCAACAGGCCA
CGGAGACACAGAGGAACGAGAAGTTCTGGCTCTCAGCTTGACTCGGAGGAAAGGAAGCC
CCTTCCAGGCCCTGAGGGGACGTGATCTGATGCCTCCCTCCACACATCTGAGGAGGA
GCTGGGCTTCTCGAAGTTTGTCTCAGCGTAgGGGACGAGGGCCCTCTGGCCAGGCCAGAGT
GAAGCAGTATGGCTGGCTGGATCAGCACCGATTCCCGAAAGCTTTCCACCTCAGCCTCAGAG
TCCAGCTGCCCGGACTCCAGGGCTCTCCCAACCTCCCAAGGCTCTCTCTTGATGTGTCCA
GCCTGACCTAGAAGCGTTTGTACGCTTGGAGCCAGAGCGGTGGCTTGTCTTCCGGCTG
CAGACTGGGACATCCCTGATAGTTTCAATCCCTGGGACAGGTACAGGCTGTGACTGACTCA
GCAGGGCCAGACAGGCTCAGTGGATCTGGTCTGAGTTTCAATCTGCCAGGAACCTCTGGGC
CTCATGCCAGTGTGGACCTGCTCTCTCCCACTCCAGACCCACCTTGTCTTCCCTCCC
TGGCGTCTCAGACTTAGTCCCAAGGTCTCTCTGATCAGCTGGTGATGAAGAGGAGCATGCT
GGGGTGAGACTGGGATCTTGGCTTCTCTTTGAACCACTGCATCCAGCCCTTCAGGAAGCCT
GTGAAAAACGTGATTCTTGGCCCCACCAAGACCCACAAAACCATCTCTTGGGCTTGGTGAG
GACTCTGAATTTCTAACAAATGCCAGTGACTGTGCGACTTGAGTTTGAAGGCCAGTGGGCCG
ATGAACGCTCACACCCCTTCAGCTTAGAGTCTGCATTTGGGCTGTGAGCTCTCCACTGCCC
CAATAGATCTGCTGTGCTGCGACACCAAGATCCAGTGGGGACTCCCTGAGGCTGTCTAAG
TCCAGGCTTGGTCAGTTCAGGTGCACATTCAGGATAAGGCCAGGACGGCACAGAAAGTGG
TTGCCTTTNCATTTGCCCTCCCTGGNCCATGCCCTTCTTGGCTTTGGAAAAAATGATGAAGA
AAACCTTGGCTCTCTCTGCTGGAAGGGTTACTTGGCTATGGGTCTTGGTGGCTAGAGA
GAAAAATAGAAAAACAGAGTGACGTAGGTGCTTAACACAGAGGAGAGTAGGAACAGGGCGG
ATACCTGAAAGGTGACTCCGAGTCCAGCCCCCTGGGAAGGGGGTGGGGGTGGTGGTAAAGTA
GCACAACTACTATTTTTTTTCTTTTCCATTAATTATTTGTTTTTAAGACAGAATCTCTGTGCT
GCTGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCAGATTCGCAAACTCCGCCCTCTGGTTCAGAGTAT
CTTCTGCTCAGCTCTCCGAGTACTGGGATTACAGGACAGCACCAACCACTGGCTAATT
TTTGTACTTTTGTAGAGATGGGGTTTCCACATGTGGCCAGGCTGCTTTGCACTCTCTGAC
CTCAATAGAGCTTCTGCTTCACTCTCCAAATTCGCGGATTAACAGCATGAGCCACTGTG
TCTGGCCCTATTCTCTTAAAAAGTGAATTAAGAGTTGTTTCAAGTATGCAAACTTGGAAAG
ATGGAGGAGAAAAAGAAAGGAAGAAAAAATGTCACCATAGCTCACCACAGACATATCAT
TATTTCTTTTGTGTACTCTCTTCACTCTTTCTCTTCACTAATTTCCGGGTGTCTTT
TTTACAGAGCAATATCTGTATATACAACTTTGTATCTGCTCTTTTCCACCTTATCTGCTCC
ATCACTTTATTCAGCACTTCTCTGTGTTTTACAGACCTTTTATATAATAAATGTTTCATCA
GCTGCATAAAAAA
```

## 【図 3 3 0】

```
</usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA44196
<subunit 1 of 1, 332 aa, 1 stop
<MW: 36143, pI: 5.89, NX(S/T): 1
MRLVLVWGLLLPGYEALGEPERISGFEGDVTSLQCTYREELRDHRKYWCRKGILFSRCS
GTIYAEEREGQETMKGRVSI RDSRQELSLIVTLWNLTLDQAGEYWCVEKRGPD ELLISLFV
FPGPCPPSPSPTFQPLATTRLQFKAKAQQTQPPGLTSPGLYPAATTAKQGTGAEAPPLPG
TSQYGHERTSQYTGTSHPATSPFAGSSRPPMQLDSTSAEDTSPALSSGSSKPRVSI PNVR I
LAPVLVLLSLSAAGLIAFCSHLLWRKEAQATETQRNEKFWLSRLTAEKEAPSQAPEGD
VISMPPLHTSEELGFSKFVSA
```

重要な特徴:

シグナルペプチド:

アミノ酸 1-17

膜貫通ドメイン:

アミノ酸 248-269

N-グリコシル化部位。

アミノ酸 96-99

フィブリノーゲンβ及びγ鎖C末端ドメイン。

アミノ酸 104-113

Ig様V型ドメイン:

アミノ酸 13-128

## 【配列表】

2005304500000001.app

## 【手続補正書】

【提出日】平成17年6月14日(2005.6.14)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0582

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0582】

【図1】天然配列PRO281(UNQ244)cDNAのヌクレオチド配列(配列番号:1)を示す。配列番号:1は、ここで「DNA16422-1209」と命名されるクローンである。

【図2】図1に示した配列番号:1のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列(配列番号:2)を示す。

【図3】天然配列PRO276(UNQ243)cDNAのヌクレオチド配列(配列番号:5)を示す。配列番号:5は、ここで「DNA16435-1208」と命名されるクローンである。

【図4】図3に示した配列番号:5のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列(配列番号:6)を示す。

【図5】天然配列PRO189(UNQ163)cDNAのヌクレオチド配列(配列番号:7)を示す。配列番号:7は、ここで「DNA21642-1391」と命名されるクローンである。

【図6】図5に示した配列番号:7のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列(配列番号:8)を示す。

【図7】ここでDNA14187(配列番号:9)と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図8】天然配列PRO190(UNQ164)cDNAのヌクレオチド配列(配列番号:13)を示す。配列番号:13は、ここで「DNA23334-1392」と命名されるクローンである。

【図9】図8に示した配列番号:13のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列(配列番号:14)を示す。

【図10】ここでDNA14232(配列番号:15)と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図11】天然配列PRO341(UNQ300)cDNAのヌクレオチド配列(配列番号:19)を示す。配列番号:19は、ここで「DNA26288-1239」と命名されるクローンである。

【図12】図11に示した配列番号:19のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列(配列番号:20)を示す。

【図13】ここでDNA12920(配列番号:21)と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図14】天然配列PRO180(UNQ154)cDNAのヌクレオチド配列(配列番号:22)を示す。配列番号:22は、ここで「DNA26843-1389」と命名されるクローンである。

【図15】図14に示した配列番号:22のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列(配列番号:23)を示す。

【図16】ここでDNA12922(配列番号:24)と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図17】天然配列PRO194(UNQ168)cDNAのヌクレオチド配列(配列番号:27)を示す。配列番号:27は、ここで「DNA26844-1394」と命名さ

れるクローンである。

【図 18】図 17 に示した配列番号：27 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：28）を示す。

【図 19】天然配列 PRO203（UNQ177）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：29）を示す。配列番号：29 は、ここで「DNA30862-1396」と命名されるクローンである。

【図 20】図 19 に示した配列番号：29 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：30）を示す。

【図 21】ここで DNA15618（配列番号：31）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 22】天然配列 PRO290（UNQ253）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：32）を示す。配列番号：32 は、ここで「DNA35680-1212」と命名されるクローンである。

【図 23】図 22 に示した配列番号：32 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：33）を示す。

【図 24】天然配列 PRO874（UNQ441）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：35）を示す。配列番号：35 は、ここで「DNA40621-1440」と命名されるクローンである。

【図 25】図 24 に示した配列番号：35 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：36）を示す。

【図 26】天然配列 PRO710（UNQ374）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：40）を示す。配列番号：40 は、ここで「DNA44161-1434」と命名されるクローンである。

【図 27】図 26 に示した配列番号：40 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：41）を示す。

【図 28】ここで DNA38190（配列番号：42）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 29】天然配列 PRO1151（UNQ581）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：46）を示す。配列番号：46 は、ここで「DNA44694-1500」と命名されるクローンである。

【図 30】図 29 に示した配列番号：46 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：47）を示す。

【図 31】天然配列 PRO1282（UNQ652）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：51）を示す。配列番号：51 は、ここで「DNA45495-1550」と命名されるクローンである。

【図 32】図 31 に示した配列番号：51 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：52）を示す。

【図 33】天然配列 PRO358 cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：56）を示す。配列番号：56 は、ここで「DNA47361-1154」と命名されるクローンである。

【図 34】図 33 に示した配列番号：56 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：57）を示す。

【図 35】天然配列 PRO1310 cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：61）を示す。配列番号：61 は、ここで「DNA47394-1572」と命名されるクローンである。

【図 36】図 35 A-B に示した配列番号：61 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：62）を示す。

【図 37】天然配列 PRO698（UNQ362）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：66）を示す。配列番号：66 は、ここで「DNA48320-1433」と命名されるクローンである。

【図 3 8】図 3 7 に示した配列番号：6 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：6 7）を示す。

【図 3 9】ここで DNA 3 9 9 0 6（配列番号：6 8）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 4 0】天然配列 PRO 7 3 2（UNQ 3 9 6）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：7 2）を示す。配列番号：7 2 は、ここで「DNA 4 8 3 3 4－1 4 3 5」と命名されるクローンである。

【図 4 1】図 4 0 に示した配列番号：7 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：7 3）を示す。

【図 4 2】ここで DNA 2 0 2 3 9（配列番号：7 4）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 4 3】ここで DNA 3 8 0 5 0（配列番号：7 5）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 4 4】ここで DNA 4 0 6 8 3（配列番号：7 6）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 4 5】ここで DNA 4 2 5 8 0（配列番号：7 7）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 4 6 A】天然配列 PRO 1 1 2 0（UNQ 5 5 9）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：8 3）を示す。配列番号：8 3 は、ここで「DNA 4 8 6 0 6－1 4 7 9」と命名されるクローンである。

【図 4 6 B】天然配列 PRO 1 1 2 0（UNQ 5 5 9）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：8 3）を示す。配列番号：8 3 は、ここで「DNA 4 8 6 0 6－1 4 7 9」と命名されるクローンである。

【図 4 7】図 4 6 A－B に示した配列番号：8 3 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：8 4）を示す。

【図 4 8】天然配列 PRO 5 3 7（UNQ 3 3 8）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：9 4）を示す。配列番号：9 4 は、ここで「DNA 4 9 1 4 1－1 4 3 1」と命名されるクローンである。

【図 4 9】図 4 8 に示した配列番号：9 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：9 5）を示す。

【図 5 0】天然配列 PRO 5 3 6（UNQ 3 3 7）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：9 6）を示す。配列番号：9 6 は、ここで「DNA 4 9 1 4 2－1 4 3 0」と命名されるクローンである。

【図 5 1】図 5 0 に示した配列番号：9 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：9 7）を示す。

【図 5 2】天然配列 PRO 5 3 5（UNQ 3 3 6）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：9 8）を示す。配列番号：9 8 は、ここで「DNA 4 9 1 4 3－1 4 2 9」と命名されるクローンである。

【図 5 3】図 5 2 に示した配列番号：9 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：9 9）を示す。

【図 5 4】ここで DNA 3 0 8 6 1（配列番号：1 0 0）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 5 5】ここで DNA 3 6 3 5 1（配列番号：1 0 1）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 5 6】天然配列 PRO 7 1 8（UNQ 3 8 6）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：1 0 2）を示す。配列番号：1 0 2 は、ここで「DNA 4 9 6 4 7－1 3 9 8」と命名されるクローンである。

【図 5 7】図 5 6 に示した配列番号：1 0 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：1 0 3）を示す。

【図 5 8】ここで DNA 1 5 3 8 6（配列番号：1 0 4）と命名されるヌクレオチド配列

を示す。

【図 5 9】ここで DNA 1 6 6 3 0（配列番号：1 0 5）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 6 0】ここで DNA 1 6 8 2 9（配列番号：1 0 6）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 6 1】ここで DNA 2 8 3 5 7（配列番号：1 0 7）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 6 2】ここで DNA 4 3 5 1 2（配列番号：1 0 8）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 6 3】天然配列 PRO 8 7 2（UNQ 4 3 9）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：1 1 2）を示す。配列番号：1 1 2 は、ここで「DNA 4 9 8 1 9－1 4 3 9」と命名されるクローンである。

【図 6 4】図 6 3 に示した配列番号：1 1 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：1 1 3）を示す。

【図 6 5】天然配列 PRO 1 0 6 3（UNQ 1 2 8）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：1 1 4）を示す。配列番号：1 1 4 は、ここで「DNA 4 9 8 2 0－1 4 2 7」と命名されるクローンである。

【図 6 6】図 6 5 に示した配列番号：1 1 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：1 1 5）を示す。

【図 6 7】天然配列 PRO 6 1 9（UNQ 3 5 5）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：1 1 6）を示す。配列番号：1 1 6 は、ここで「DNA 4 9 8 2 1－1 5 6 2」と命名されるクローンである。

【図 6 8】図 6 7 に示した配列番号：1 1 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：1 1 7）を示す。

【図 6 9】天然配列 PRO 9 4 3（UNQ 4 8 0）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：1 1 8）を示す。配列番号：1 1 8 は、ここで「DNA 5 2 1 9 2－1 3 6 9」と命名されるクローンである。

【図 7 0】図 6 9 に示した配列番号：1 1 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：1 1 9）を示す。

【図 7 1】天然配列 PRO 1 1 8 8（UNQ 6 0 2）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：1 2 3）を示す。配列番号：1 2 3 は、ここで「DNA 5 2 5 9 8－1 5 1 8」と命名されるクローンである。

【図 7 2】図 7 1 に示した配列番号：1 2 3 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：1 2 4）を示す。

【図 7 3】天然配列 PRO 1 1 3 3（UNQ 5 7 1）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：1 2 8）を示す。配列番号：1 2 8 は、ここで「DNA 5 3 9 1 3－1 4 9 0」と命名されるクローンである。

【図 7 4】図 7 3 に示した配列番号：1 2 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：1 2 9）を示す。

【図 7 5】天然配列 PRO 7 8 4（UNQ 4 5 9）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：1 3 4）を示す。配列番号：1 3 4 は、ここで「DNA 5 3 9 7 8－1 4 4 3」と命名されるクローンである。

【図 7 6】図 7 5 に示した配列番号：1 3 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：1 3 5）を示す。

【図 7 7】ここで DNA 4 4 6 6 1（配列番号：1 3 6）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 7 8】天然配列 PRO 7 8 3（UNQ 4 5 8）cDNA のヌクレオチド配列（配列番号：1 3 7）を示す。配列番号：1 3 7 は、ここで「DNA 5 3 9 9 6－1 4 4 2」と命名されるクローンである。

【図 7 9】図 7 8 に示した配列番号：1 3 7 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列

(配列番号：138)を示す。

【図80】ここでDNA45201 (配列番号：139)と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図81】ここでDNA14575 (配列番号：140)と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図82】天然配列PRO820 (UNQ503) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号：145)を示す。配列番号：145は、ここで「DNA56041-1416」と命名されるクローンである。

【図83】図82に示した配列番号：145のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：146)を示す。

【図84】天然配列PRO1080 (UNQ537) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号：147)を示す。配列番号：147は、ここで「DNA56047-1456」と命名されるクローンである。

【図85】図84に示した配列番号：147のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：148)を示す。

【図86】ここでDNA36527 (配列番号：149)と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図87】天然配列PRO1079 (UNQ536) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号：150)を示す。配列番号：150は、ここで「DNA56050-1455」と命名されるクローンである。

【図88】図87に示した配列番号：150のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：151)を示す。

【図89】天然配列PRO793 (UNQ432) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号：152)を示す。配列番号：152は、ここで「DNA56110-1437」と命名されるクローンである。

【図90】図89に示した配列番号：152のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：153)を示す。

【図91】ここでDNA50177 (配列番号：154)と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図92】天然配列PRO1016 (UNQ499) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号：155)を示す。配列番号：155は、ここで「DNA56113-1378」と命名されるクローンである。

【図93】図92に示した配列番号：155のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：156)を示す。

【図94】天然配列PRO1013 (UNQ496) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号：157)を示す。配列番号：157は、ここで「DNA56410-1414」と命名されるクローンである。

【図95】図94に示した配列番号：157のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：158)を示す。

【図96】天然配列PRO937 (UNQ474) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号：159)を示す。配列番号：159は、ここで「DNA56436-1448」と命名されるクローンである。

【図97】図96に示した配列番号：159のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：160)を示す。

【図98】天然配列PRO842 (UNQ473) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号：164)を示す。配列番号：164は、ここで「DNA56855-1447」と命名されるクローンである。

【図99】図98に示した配列番号：164のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：165)を示す。

【図100】天然配列PRO839 (UNQ472) cDNAのヌクレオチド配列 (配列

番号：166)を示す。配列番号：166は、ここで「DNA56859-1445」と命名されるクローンである。

【図101】図100に示した配列番号：166のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：167）を示す。

【図102】天然配列PRO1180（UNQ594）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：168）を示す。配列番号：168は、ここで「DNA56860-1510」と命名されるクローンである。

【図103】図102に示した配列番号：168のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：169）を示す。

【図104】天然配列PRO1134（UNQ572）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：170）を示す。配列番号：170は、ここで「DNA56865-1491」と命名されるクローンである。

【図105】図104に示した配列番号：170のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：171）を示す。

【図106】ここでDNA52352（配列番号：172）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図107】ここでDNA55725（配列番号：173）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図108】天然配列PRO830（UNQ470）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：174）を示す。配列番号：174は、ここで「DNA56866-1342」と命名されるクローンである。

【図109】図108に示した配列番号：174のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：175）を示す。

【図110】天然配列PRO1115（UNQ558）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：176）を示す。配列番号：176は、ここで「DNA56868-1478」と命名されるクローンである。

【図111】図110に示した配列番号：176のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：177）を示す。

【図112】天然配列PRO1277（UNQ647）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：178）を示す。配列番号：178は、ここで「DNA56869-1545」と命名されるクローンである。

【図113】図112に示した配列番号：178のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：179）を示す。

【図114】天然配列PRO1135（UNQ573）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：180）を示す。配列番号：180は、ここで「DNA56870-1492」と命名されるクローンである。

【図115】図114に示した配列番号：180のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：181）を示す。

【図116】天然配列PRO1114（UNQ557）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：182）を示す。配列番号：182は、ここで「DNA57033-1403」と命名されるクローンである。

【図117】図116に示した配列番号：182のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：183）を示す。

【図118】ここでDNA48466（配列番号：184）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図119】天然配列PRO828（UNQ469）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：188）を示す。配列番号：188は、ここで「DNA57037-1444」と命名されるクローンである。

【図120】図119に示した配列番号：188のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：189）を示す。



【図121】天然配列PRO1009 (UNQ493) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号: 193) を示す。配列番号: 193は、ここで「DNA57129-1413」と命名されるクローンである。

【図122】図121に示した配列番号: 193のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 194) を示す。

【図123】ここでDNA50853 (配列番号: 195) と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図124】天然配列PRO1007 (UNQ491) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号: 196) を示す。配列番号: 196は、ここで「DNA57690-1374」と命名されるクローンである。

【図125】図124に示した配列番号: 196のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 197) を示す。

【図126】天然配列PRO1056 (UNQ521) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号: 198) を示す。配列番号: 198は、ここで「DNA57693-1424」と命名されるクローンである。

【図127】図126に示した配列番号: 198のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 199) を示す。

【図128】天然配列PRO826 (UNQ467) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号: 200) を示す。配列番号: 200は、ここで「DNA57694-1341」と命名されるクローンである。

【図129】図128に示した配列番号: 200のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 201) を示す。

【図130】天然配列PRO819 (UNQ466) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号: 202) を示す。配列番号: 202は、ここで「DNA57695-1340」と命名されるクローンである。

【図131】図130に示した配列番号: 202のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 203) を示す。

【図132】天然配列PRO1006 (UNQ490) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号: 204) を示す。配列番号: 204は、ここで「DNA57699-1412」と命名されるクローンである。

【図133】図132に示した配列番号: 204のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 205) を示す。

【図134】天然配列PRO1112 (UNQ555) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号: 206) を示す。配列番号: 206は、ここで「DNA57702-1476」と命名されるクローンである。

【図135】図134に示した配列番号: 206のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 207) を示す。

【図136】天然配列PRO1074 (UNQ531) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号: 208) を示す。配列番号: 208は、ここで「DNA57704-1452」と命名されるクローンである。

【図137】図136に示した配列番号: 208のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 209) を示す。

【図138】天然配列PRO1005 (UNQ489) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号: 210) を示す。配列番号: 210は、ここで「DNA57708-1005」と命名されるクローンである。

【図139】図138に示した配列番号: 210のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 211) を示す。

【図140】天然配列PRO1073 (UNQ530) cDNAのヌクレオチド配列 (配列番号: 212) を示す。配列番号: 212は、ここで「DNA57710-1451」と命名されるクローンである。

【図141】図140に示した配列番号：212のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：213）を示す。

【図142】ここでDNA55938（配列番号：214）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図143】天然配列PRO1152（UNQ582）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：215）を示す。配列番号：215は、ここで「DNA57711-1501」と命名されるクローンである。

【図144】図143に示した配列番号：215のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：216）を示す。

【図145】ここでDNA55807（配列番号：217）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図146】天然配列PRO1136（UNQ574）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：218）を示す。配列番号：218は、ここで「DNA57827-1493」と命名されるクローンである。

【図147】図146に示した配列番号：218のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：219）を示す。

【図148】天然配列PRO813（UNQ465）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：220）を示す。配列番号：220は、ここで「DNA57834-1339」と命名されるクローンである。

【図149】図148に示した配列番号：220のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：221）を示す。

【図150】天然配列PRO809（UNQ464）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：222）を示す。配列番号：222は、ここで「DNA57836-1338」と命名されるクローンである。

【図151】図150に示した配列番号：222のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：223）を示す。

【図152】天然配列PRO791（UNQ463）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：224）を示す。配列番号：224は、ここで「DNA57838-1337」と命名されるクローンである。

【図153】図152に示した配列番号：224のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：225）を示す。

【図154】天然配列PRO1004（UNQ488）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：226）を示す。配列番号：226は、ここで「DNA57844-1410」と命名されるクローンである。

【図155】図154に示した配列番号：226のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：227）を示す。

【図156】天然配列PRO1111（UNQ554）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：228）を示す。配列番号：228は、ここで「DNA58721-1475」と命名されるクローンである。

【図157】図156に示した配列番号：228のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：229）を示す。

【図158】天然配列PRO1344（UNQ699）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：230）を示す。配列番号：230は、ここで「DNA58723-1588」と命名されるクローンである。

【図159】図158に示した配列番号：230のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：231）を示す。

【図160】天然配列PRO1109（UNQ552）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：235）を示す。配列番号：235は、ここで「DNA58737-1473」と命名されるクローンである。

【図161】図160に示した配列番号：235のコード化配列から誘導されたアミノ酸

配列（配列番号：236）を示す。

【図162】天然配列PRO1383（UNQ719）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：240）を示す。配列番号：240は、ここで「DNA58743-1609」と命名されるクローンである。

【図163】図162に示した配列番号：240のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：241）を示す。

【図164】天然配列PRO1003（UNQ487）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：245）を示す。配列番号：245は、ここで「DNA58846-1409」と命名されるクローンである。

【図165】図164に示した配列番号：245のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：246）を示す。

【図166】天然配列PRO1108（UNQ551）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：247）を示す。配列番号：247は、ここで「DNA58848-1472」と命名されるクローンである。

【図167】図166に示した配列番号：247のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：248）を示す。

【図168】天然配列PRO1137（UNQ575）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：249）を示す。配列番号：249は、ここで「DNA58849-1494」と命名されるクローンである。

【図169】図168に示した配列番号：249のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：250）を示す。

【図170】天然配列PRO1138（UNQ576）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：252）を示す。配列番号：252は、ここで「DNA58850-1495」と命名されるクローンである。

【図171】図170に示した配列番号：252のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：253）を示す。

【図172】ここでDNA49140（配列番号：254）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図173】天然配列PRO1054（UNQ519）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：255）を示す。配列番号：255は、ここで「DNA58853-1423」と命名されるクローンである。

【図174】図173に示した配列番号：255のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：256）を示す。

【図175】天然配列PRO994（UNQ518）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：257）を示す。配列番号：257は、ここで「DNA58855-1422」と命名されるクローンである。

【図176】図175に示した配列番号：257のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：258）を示す。

【図177】天然配列PRO812（UNQ517）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：259）を示す。配列番号：259は、ここで「DNA59205-1421」と命名されるクローンである。

【図178】図177に示した配列番号：259のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：260）を示す。

【図179】天然配列PRO1069（UNQ526）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：261）を示す。配列番号：261は、ここで「DNA59211-1450」と命名されるクローンである。

【図180】図179に示した配列番号：261のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：262）を示す。

【図181】天然配列PRO1129（UNQ568）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：263）を示す。配列番号：263は、ここで「DNA59213-1487」と命名されるクローンである。

と命名されるクローンである。

【図182】図181に示した配列番号：263のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：264）を示す。

【図183】天然配列PRO1068（UNQ525）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：265）を示す。配列番号：265は、ここで「DNA59214-1449」と命名されるクローンである。

【図184】図183に示した配列番号：265のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：266）を示す。

【図185】天然配列PRO1066（UNQ524）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：267）を示す。配列番号：267は、ここで「DNA59215-1425」と命名されるクローンである。

【図186】図185に示した配列番号：267のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：268）を示す。

【図187】天然配列PRO1184（UNQ598）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：269）を示す。配列番号：269は、ここで「DNA59220-1514」と命名されるクローンである。

【図188】図187に示した配列番号：269のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：270）を示す。

【図189】天然配列PRO1360（UNQ709）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：271）を示す。配列番号：271は、ここで「DNA59488-1603」と命名されるクローンである。

【図190】図189に示した配列番号：271のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：272）を示す。

【図191】天然配列PRO1029（UNQ514）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：273）を示す。配列番号：273は、ここで「DNA59493-1420」と命名されるクローンである。

【図192】図191に示した配列番号：273のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：274）を示す。

【図193】天然配列PRO1139（UNQ577）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：275）を示す。配列番号：275は、ここで「DNA59497-1496」と命名されるクローンである。

【図194】図193に示した配列番号：275のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：276）を示す。

【図195】天然配列PRO1309（UNQ675）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：277）を示す。配列番号：277は、ここで「DNA59588-1571」と命名されるクローンである。

【図196】図195に示した配列番号：277のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：278）を示す。

【図197】天然配列PRO1028（UNQ513）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：280）を示す。配列番号：280は、ここで「DNA59603-1419」と命名されるクローンである。

【図198】図197に示した配列番号：280のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：281）を示す。

【図199】天然配列PRO1027（UNQ512）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：282）を示す。配列番号：282は、ここで「DNA59605-1418」と命名されるクローンである。

【図200】図199に示した配列番号：282のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：283）を示す。

【図201】天然配列PRO1107（UNQ550）cDNAのヌクレオチド配列（配列番号：284）を示す。配列番号：284は、ここで「DNA59606-1471」と命名されるクローンである。

と命名されるクローンである。

【図 2 0 2】図 2 0 1 に示した配列番号：2 8 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：2 8 5）を示す。

【図 2 0 3】天然配列 P R O 1 1 4 0 (U N Q 5 7 8) c D N A のヌクレオチド配列（配列番号：2 8 6）を示す。配列番号：2 8 6 は、ここで「D N A 5 9 6 0 7 - 1 4 9 7」と命名されるクローンである。

【図 2 0 4】図 2 0 3 に示した配列番号：2 8 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：2 8 7）を示す。

【図 2 0 5】天然配列 P R O 1 1 0 6 (U N Q 5 4 9) c D N A のヌクレオチド配列（配列番号：2 8 8）を示す。配列番号：2 8 8 は、ここで「D N A 5 9 6 0 9 - 1 4 7 0」と命名されるクローンである。

【図 2 0 6】図 2 0 5 に示した配列番号：2 8 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：2 8 9）を示す。

【図 2 0 7】天然配列 P R O 1 2 9 1 (U N Q 6 5 9) c D N A のヌクレオチド配列（配列番号：2 9 0）を示す。配列番号：2 9 0 は、ここで「D N A 5 9 6 1 0 - 1 5 5 6」と命名されるクローンである。

【図 2 0 8】図 2 0 7 に示した配列番号：2 9 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：2 9 1）を示す。

【図 2 0 9】天然配列 P R O 1 1 0 5 (U N Q 5 4 8) c D N A のヌクレオチド配列（配列番号：2 9 2）を示す。配列番号：2 9 2 は、ここで「D N A 5 9 6 1 2 - 1 4 6 6」と命名されるクローンである。

【図 2 1 0】図 2 0 9 に示した配列番号：2 9 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：2 9 3）を示す。

【図 2 1 1】天然配列 P R O 5 1 1 (U N Q 5 1 1) c D N A のヌクレオチド配列（配列番号：2 9 4）を示す。配列番号：2 9 4 は、ここで「D N A 5 9 6 1 3 - 1 4 1 7」と命名されるクローンである。

【図 2 1 2】図 2 1 1 に示した配列番号：2 9 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：2 9 5）を示す。

【図 2 1 3】天然配列 P R O 1 1 0 4 (U N Q 5 4 7) c D N A のヌクレオチド配列（配列番号：2 9 6）を示す。配列番号：2 9 6 は、ここで「D N A 5 9 6 1 6 - 1 4 6 5」と命名されるクローンである。

【図 2 1 4】図 2 1 3 に示した配列番号：2 9 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：2 9 6）を示す。

【図 2 1 5】天然配列 P R O 1 1 0 0 (U N Q 5 4 6) c D N A のヌクレオチド配列（配列番号：2 9 8）を示す。配列番号：2 9 8 は、ここで「D N A 5 9 6 1 9 - 1 4 6 4」と命名されるクローンである。

【図 2 1 6】図 2 1 5 に示した配列番号：2 9 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：2 9 9）を示す。

【図 2 1 7】天然配列 P R O 8 3 6 (U N Q 5 4 5) c D N A のヌクレオチド配列（配列番号：3 0 0）を示す。配列番号：3 0 0 は、ここで「D N A 5 9 6 2 0 - 1 4 6 3」と命名されるクローンである。

【図 2 1 8】図 2 1 7 に示した配列番号：3 0 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：3 0 1）を示す。

【図 2 1 9】天然配列 P R O 1 1 4 1 (U N Q 5 7 9) c D N A のヌクレオチド配列（配列番号：3 0 2）を示す。配列番号：3 0 2 は、ここで「D N A 5 9 6 2 5 - 1 4 9 8」と命名されるクローンである。

【図 2 2 0】図 2 1 9 に示した配列番号：3 0 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：3 0 3）を示す。

【図 2 2 1】ここで D N A 3 3 1 2 8（配列番号：3 0 4）と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 2 2 2】ここで DNA 3 4 2 5 6 (配列番号：3 0 5) と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 2 2 3】ここで DNA 4 7 9 4 1 (配列番号：3 0 6) と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 2 2 4】ここで DNA 5 4 3 8 9 (配列番号：3 0 7) と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 2 2 5】天然配列 PRO 1 1 3 2 (UNQ 5 7 0) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号：3 0 8) を示す。配列番号：3 0 8 は、ここで「DNA 5 9 7 6 7-1 4 8 9」と命名されるクローンである。

【図 2 2 6】図 2 2 5 に示した配列番号：3 0 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：3 0 9) を示す。

【図 2 2 7】天然配列 PRO 1 3 4 6 cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号：3 1 3) を示す。配列番号：3 1 3 は、ここで「DNA 5 9 7 7 6-1 6 0 0」と命名されるクローンである。

【図 2 2 8】図 2 2 7 に示した配列番号：3 1 3 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：3 1 4) を示す。

【図 2 2 9】天然配列 PRO 1 1 3 1 (UNQ 5 6 9) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号：3 1 8) を示す。配列番号：3 1 8 は、ここで「DNA 5 9 7 7 7-1 4 8 0」と命名されるクローンである。

【図 2 3 0】図 2 2 9 に示した配列番号：3 1 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：3 1 9) を示す。

【図 2 3 1】ここで DNA 4 3 5 4 6 (配列番号：3 2 0) と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 2 3 2】天然配列 PRO 1 2 8 1 (UNQ 6 5 1) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号：3 2 5) を示す。配列番号：3 2 5 は、ここで「DNA 5 9 8 2 0-1 5 4 9」と命名されるクローンである。

【図 2 3 3】図 2 3 2 に示した配列番号：3 2 5 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：3 2 6) を示す。

【図 2 3 4】天然配列 PRO 1 0 6 4 (UNQ 1 1 1) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号：3 3 3) を示す。配列番号：3 3 3 は、ここで「DNA 5 9 8 2 7-1 4 2 6」と命名されるクローンである。

【図 2 3 5】図 2 3 4 に示した配列番号：3 3 3 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：3 3 4) を示す。

【図 2 3 6】ここで DNA 4 5 2 8 8 (配列番号：3 3 5) と命名されるヌクレオチド配列を示す。

【図 2 3 7】天然配列 PRO 1 3 7 9 (UNQ 7 1 6) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号：3 3 9) を示す。配列番号：3 3 9 は、ここで「DNA 5 9 8 2 8-1 6 0 8」と命名されるクローンである。

【図 2 3 8】図 2 3 7 に示した配列番号：3 3 9 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：3 4 0) を示す。

【図 2 3 9】天然配列 PRO 8 4 4 (UNQ 5 4 4) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号：3 4 4) を示す。配列番号：3 4 4 は、ここで「DNA 5 9 8 3 8-1 4 6 2」と命名されるクローンである。

【図 2 4 0】図 2 3 9 に示した配列番号：3 4 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：3 4 5) を示す。

【図 2 4 1】天然配列 PRO 8 4 8 (UNQ 5 4 3) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号：3 4 6) を示す。配列番号：3 4 6 は、ここで「DNA 5 9 8 3 9-1 4 6 1」と命名されるクローンである。

【図 2 4 2】図 2 4 1 に示した配列番号：3 4 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号：3 4 7) を示す。

【図 2 4 3】天然配列 PRO 1 0 9 7 (UNQ 5 4 2) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 4 8) を示す。配列番号: 3 4 8 は、ここで「DNA 5 9 8 4 1 - 1 4 6 0」と命名されるクローンである。

【図 2 4 4】図 2 4 3 に示した配列番号: 3 4 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 4 9) を示す。

【図 2 4 5】天然配列 PRO 1 1 5 3 (UNQ 5 8 3) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 5 0) を示す。配列番号: 3 5 0 は、ここで「DNA 5 9 8 4 2 - 1 5 0 2」と命名されるクローンである。

【図 2 4 6】図 2 4 5 に示した配列番号: 3 5 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 5 1) を示す。

【図 2 4 7】天然配列 PRO 1 1 5 4 (UNQ 5 8 4) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 5 2) を示す。配列番号: 3 5 2 は、ここで「DNA 5 9 8 4 6 - 1 5 0 3」と命名されるクローンである。

【図 2 4 8】図 2 4 7 に示した配列番号: 3 5 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 5 3) を示す。

【図 2 4 9】天然配列 PRO 1 1 8 1 (UNQ 5 9 5) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 5 4) を示す。配列番号: 3 5 4 は、ここで「DNA 5 9 8 4 7 - 1 5 1 1」と命名されるクローンである。

【図 2 5 0】図 2 4 9 に示した配列番号: 3 5 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 5 5) を示す。

【図 2 5 1】天然配列 PRO 1 1 8 2 (UNQ 5 9 6) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 5 6) を示す。配列番号: 3 5 6 は、ここで「DNA 5 9 8 4 8 - 1 5 1 2」と命名されるクローンである。

【図 2 5 2】図 2 5 1 に示した配列番号: 3 5 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 5 7) を示す。

【図 2 5 3】天然配列 PRO 1 1 5 5 (UNQ 5 8 5) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 5 8) を示す。配列番号: 3 5 8 は、ここで「DNA 5 9 8 4 9 - 1 5 0 4」と命名されるクローンである。

【図 2 5 4】図 2 5 3 に示した配列番号: 3 5 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 5 9) を示す。

【図 2 5 5】天然配列 PRO 1 1 5 6 (UNQ 5 8 6) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 6 0) を示す。配列番号: 3 6 0 は、ここで「DNA 5 9 8 5 3 - 1 5 0 5」と命名されるクローンである。

【図 2 5 6】図 2 5 5 に示した配列番号: 3 6 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 6 1) を示す。

【図 2 5 7】天然配列 PRO 1 0 9 8 (UNQ 5 4 1) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 6 2) を示す。配列番号: 3 6 2 は、ここで「DNA 5 9 8 5 4 - 1 4 5 9」と命名されるクローンである。

【図 2 5 8】図 2 5 7 に示した配列番号: 3 6 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 6 3) を示す。

【図 2 5 9】天然配列 PRO 1 1 2 7 (UNQ 5 6 5) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 6 4) を示す。配列番号: 3 6 4 は、ここで「DNA 6 0 2 8 3 - 1 4 8 4」と命名されるクローンである。

【図 2 6 0】図 2 5 9 に示した配列番号: 3 6 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 6 5) を示す。

【図 2 6 1】天然配列 PRO 1 1 2 6 (UNQ 5 6 4) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 6 6) を示す。配列番号: 3 6 6 は、ここで「DNA 6 0 6 1 5 - 1 4 8 3」と命名されるクローンである。

【図 2 6 2】図 2 6 1 に示した配列番号: 3 6 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 6 7) を示す。

【図 2 6 3】天然配列 PRO 1 1 2 5 (UNQ 5 6 3) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 6 8) を示す。配列番号: 3 6 8 は、ここで「DNA 6 0 6 1 9 - 1 4 8 2」と命名されるクローンである。

【図 2 6 4】図 2 6 3 に示した配列番号: 3 6 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 6 9) を示す。

【図 2 6 5】天然配列 PRO 1 1 8 6 (UNQ 6 0 0) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 7 0) を示す。配列番号: 3 7 0 は、ここで「DNA 6 0 6 2 1 - 1 5 1 6」と命名されるクローンである。

【図 2 6 6】図 2 6 5 に示した配列番号: 3 7 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 7 1) を示す。

【図 2 6 7】天然配列 PRO 1 1 9 8 (UNQ 6 1 1) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 7 2) を示す。配列番号: 3 7 2 は、ここで「DNA 6 0 6 2 2 - 1 5 2 5」と命名されるクローンである。

【図 2 6 8】図 2 6 7 に示した配列番号: 3 7 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 7 3) を示す。

【図 2 6 9】天然配列 PRO 1 1 5 8 (UNQ 5 8 8) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 7 4) を示す。配列番号: 3 7 4 は、ここで「DNA 6 0 6 2 5 - 1 5 0 7」と命名されるクローンである。

【図 2 7 0】図 2 6 9 に示した配列番号: 3 7 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 7 5) を示す。

【図 2 7 1】天然配列 PRO 1 1 5 9 (UNQ 5 8 9) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 7 6) を示す。配列番号: 3 7 6 は、ここで「DNA 6 0 6 2 7 - 1 5 0 8」と命名されるクローンである。

【図 2 7 2】図 2 7 1 に示した配列番号: 3 7 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 7 7) を示す。

【図 2 7 3】天然配列 PRO 1 1 2 4 (UNQ 5 6 2) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 7 8) を示す。配列番号: 3 7 8 は、ここで「DNA 6 0 6 2 9 - 1 4 8 1」と命名されるクローンである。

【図 2 7 4】図 2 7 3 に示した配列番号: 3 7 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 7 9) を示す。

【図 2 7 5】天然配列 PRO 1 2 8 7 (UNQ 6 5 6) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 8 0) を示す。配列番号: 3 8 0 は、ここで「DNA 6 1 7 5 5 - 1 5 5 4」と命名されるクローンである。

【図 2 7 6】図 2 7 5 に示した配列番号: 3 8 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 8 1) を示す。

【図 2 7 7】天然配列 PRO 1 3 1 2 (UNQ 6 7 8) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 8 6) を示す。配列番号: 3 8 6 は、ここで「DNA 6 1 8 7 3 - 1 5 7 4」と命名されるクローンである。

【図 2 7 8】図 2 7 7 に示した配列番号: 3 8 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 8 7) を示す。

【図 2 7 9】天然配列 PRO 1 1 9 2 (UNQ 6 0 6) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 8 8) を示す。配列番号: 3 8 8 は、ここで「DNA 6 2 8 1 4 - 1 5 2 1」と命名されるクローンである。

【図 2 8 0】図 2 7 9 に示した配列番号: 3 8 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 8 9) を示す。

【図 2 8 1】天然配列 PRO 1 1 6 0 (UNQ 5 9 0) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 9 3) を示す。配列番号: 3 9 3 は、ここで「DNA 6 2 8 7 2 - 1 5 0 9」と命名されるクローンである。

【図 2 8 2】図 2 8 1 に示した配列番号: 3 9 3 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 9 4) を示す。



【図 2 8 3】天然配列 PRO 1 1 8 7 (UNQ 6 0 1) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 3 9 8) を示す。配列番号: 3 9 8 は、ここで「DNA 6 2 8 7 6 - 1 5 1 7」と命名されるクローンである。

【図 2 8 4】図 2 8 3 に示した配列番号: 3 9 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 3 9 9) を示す。

【図 2 8 5】天然配列 PRO 1 1 8 5 (UNQ 5 9 9) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 0 0) を示す。配列番号: 4 0 0 は、ここで「DNA 6 2 8 8 1 - 1 5 1 5」と命名されるクローンである。

【図 2 8 6】図 2 8 5 に示した配列番号: 4 0 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 0 1) を示す。

【図 2 8 7】天然配列 PRO 1 3 4 5 (UNQ 7 0 0) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 0 2) を示す。配列番号: 4 0 2 は、ここで「DNA 6 4 8 5 2 - 1 5 8 9」と命名されるクローンである。

【図 2 8 8】図 2 8 7 に示した配列番号: 4 0 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 0 3) を示す。

【図 2 8 9】天然配列 PRO 1 2 4 5 (UNQ 6 2 9) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 0 7) を示す。配列番号: 4 0 7 は、ここで「DNA 6 4 8 8 4 - 1 5 2 7」と命名されるクローンである。

【図 2 9 0】図 2 8 9 に示した配列番号: 4 0 7 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 0 8) を示す。

【図 2 9 1】天然配列 PRO 1 3 5 8 (UNQ 7 0 7) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 0 9) を示す。配列番号: 4 0 9 は、ここで「DNA 6 4 8 9 0 - 1 6 1 2」と命名されるクローンである。

【図 2 9 2】図 2 9 1 に示した配列番号: 4 0 9 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 1 0) を示す。

【図 2 9 3】天然配列 PRO 1 1 9 5 (UNQ 6 0 8) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 1 1) を示す。配列番号: 4 1 1 は、ここで「DNA 6 5 4 1 2 - 1 5 2 3」と命名されるクローンである。

【図 2 9 4】図 2 9 3 に示した配列番号: 4 1 1 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 1 2) を示す。

【図 2 9 5】天然配列 PRO 1 2 7 0 (UNQ 6 4 0) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 1 3) を示す。配列番号: 4 1 3 は、ここで「DNA 6 6 3 0 8 - 1 5 3 7」と命名されるクローンである。

【図 2 9 6】図 2 9 5 に示した配列番号: 4 1 3 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 1 4) を示す。

【図 2 9 7】天然配列 PRO 1 2 7 1 (UNQ 6 4 1) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 1 5) を示す。配列番号: 4 1 5 は、ここで「DNA 6 6 3 0 9 - 1 5 3 8」と命名されるクローンである。

【図 2 9 8】図 2 9 7 に示した配列番号: 4 1 5 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 1 6) を示す。

【図 2 9 9】天然配列 PRO 1 3 7 5 (UNQ 7 1 2) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 1 7) を示す。配列番号: 4 1 7 は、ここで「DNA 6 7 0 0 4 - 1 6 1 4」と命名されるクローンである。

【図 3 0 0】図 2 9 9 に示した配列番号: 4 1 7 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 1 8) を示す。

【図 3 0 1】天然配列 PRO 1 3 8 5 (UNQ 7 2 0) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 1 9) を示す。配列番号: 4 1 9 は、ここで「DNA 6 8 8 6 9 - 1 6 1 0」と命名されるクローンである。

【図 3 0 2】図 3 0 1 に示した配列番号: 4 1 9 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 2 0) を示す。

【図 3 0 3】天然配列 PRO 1 3 8 7 (UNQ 7 2 2) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 2 1) を示す。配列番号: 4 2 1 は、ここで「DNA 6 8 8 7 2 - 1 6 2 0」と命名されるクローンである。

【図 3 0 4】図 3 0 3 に示した配列番号: 4 2 1 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 2 2) を示す。

【図 3 0 5】天然配列 PRO 1 3 8 4 (UNQ 7 2 1) cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 2 3) を示す。配列番号: 4 2 3 は、ここで「DNA 7 1 1 5 9 - 1 6 1 7」と命名されるクローンである。

【図 3 0 6】図 3 0 5 に示した配列番号: 4 2 3 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 2 4) を示す。

【図 3 0 7】天然配列 PRO 1 8 3 cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 9 4) を示す。配列番号: 4 9 4 は、ここで「DNA 2 8 4 9 8」と命名されるクローンである。

【図 3 0 8】図 3 0 7 に示した配列番号: 4 9 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 9 5) を示す。

【図 3 0 9】天然配列 PRO 1 8 4 cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 9 6) を示す。配列番号: 4 9 6 は、ここで「DNA 2 8 5 0 0」と命名されるクローンである。

【図 3 1 0】図 3 0 9 に示した配列番号: 4 9 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 9 7) を示す。

【図 3 1 1】天然配列 PRO 1 8 5 cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 4 9 8) を示す。配列番号: 4 9 8 は、ここで「DNA 2 8 5 0 3」と命名されるクローンである。

【図 3 1 2】図 3 1 1 に示した配列番号: 4 9 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 4 9 9) を示す。

【図 3 1 3】天然配列 PRO 3 3 1 cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 5 0 0) を示す。配列番号: 5 0 0 は、ここで「DNA 4 0 9 8 1 - 1 2 3 4」と命名されるクローンである。

【図 3 1 4】図 3 1 3 に示した配列番号: 5 0 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 5 0 1) を示す。

【図 3 1 5】天然配列 PRO 3 6 3 cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 5 0 2) を示す。配列番号: 5 0 2 は、ここで「DNA 4 5 4 1 9 - 1 2 5 2」と命名されるクローンである。

【図 3 1 6】図 3 1 5 に示した配列番号: 5 0 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 5 0 3) を示す。

【図 3 1 7】天然配列 PRO 5 7 2 3 cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 5 0 4) を示す。配列番号: 5 0 4 は、ここで「DNA 8 2 3 6 1」と命名されるクローンである。

【図 3 1 8】図 3 1 7 に示した配列番号: 5 0 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 5 0 5) を示す。

【図 3 1 9】天然配列 PRO 3 3 0 1 cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 5 0 6) を示す。配列番号: 5 0 6 は、ここで「DNA 8 8 0 0 2」と命名されるクローンである。

【図 3 2 0】図 3 1 9 に示した配列番号: 5 0 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 5 0 7) を示す。

【図 3 2 1】天然配列 PRO 9 9 4 0 cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 5 0 8) を示す。配列番号: 5 0 8 は、ここで「DNA 9 2 2 8 2」と命名されるクローンである。

【図 3 2 2】図 3 2 1 に示した配列番号: 5 0 8 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列 (配列番号: 5 0 9) を示す。

【図 3 2 3】天然配列 PRO 9 8 2 8 cDNA のヌクレオチド配列 (配列番号: 5 1 0) を示す。配列番号: 5 1 0 は、ここで「DNA 1 4 2 2 3 8 - 2 7 6 8」と命名されるクローンである。

【図 3 2 4】図 3 2 3 に示した配列番号：5 1 0 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：5 1 1）を示す。

【図 3 2 5】天然配列 PRO 7 1 7 0 c DNA のヌクレオチド配列（配列番号：5 1 2）を示す。配列番号：5 1 2 は、ここで「DNA 1 0 8 7 2 2 - 2 7 4 3」と命名されるクローンである。

【図 3 2 6】図 3 2 5 に示した配列番号：5 1 2 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：5 1 3）を示す。

【図 3 2 7】天然配列 PRO 3 6 1 c DNA のヌクレオチド配列（配列番号：5 1 4）を示す。配列番号：5 1 4 は、ここで「DNA 4 5 4 1 0 - 1 2 5 0」と命名されるクローンである。

【図 3 2 8】図 3 2 7 に示した配列番号：5 1 4 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：5 1 5）を示す。

【図 3 2 9】天然配列 PRO 8 4 6 c DNA のヌクレオチド配列（配列番号：5 1 6）を示す。配列番号：5 1 6 は、ここで「DNA 4 4 1 9 6 - 1 3 5 3」と命名されるクローンである。

【図 3 3 0】図 3 2 9 に示した配列番号：5 1 6 のコード化配列から誘導されたアミノ酸配列（配列番号：5 1 7）を示す。

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | F I           |       | テーマコード (参考) |
|--------------------------|---------------|-------|-------------|
| A 6 1 P 43/00            | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 | 4 C 0 8 5   |
| C 0 7 K 14/47            | C 0 7 K 14/47 |       | 4 H 0 4 5   |
| C 0 7 K 16/18            | C 0 7 K 16/18 |       |             |
| C 0 7 K 19/00            | C 0 7 K 19/00 |       |             |
| C 1 2 N 1/15             | C 1 2 N 1/15  |       |             |
| C 1 2 N 1/19             | C 1 2 N 1/19  |       |             |
| C 1 2 N 1/21             | C 1 2 N 1/21  |       |             |
| C 1 2 N 5/10             | C 1 2 P 21/02 | C     |             |
| C 1 2 P 21/02            | C 1 2 Q 1/02  |       |             |
| C 1 2 Q 1/02             | G 0 1 N 33/53 | D     |             |
| G 0 1 N 33/53            | C 1 2 N 5/00  | B     |             |
| // C 1 2 P 21/08         | A 6 1 K 37/02 |       |             |
|                          | A 6 1 K 43/00 |       |             |
|                          | C 1 2 N 5/00  | A     |             |
|                          | C 1 2 P 21/08 |       |             |

- (31)優先権主張番号 60/144,758  
(32)優先日 平成11年7月20日(1999.7.20)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 60/145,698  
(32)優先日 平成11年7月26日(1999.7.26)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 60/146,222  
(32)優先日 平成11年7月28日(1999.7.28)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 60/149,396  
(32)優先日 平成11年8月17日(1999.8.17)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 PCT/US99/21090  
(32)優先日 平成11年9月15日(1999.9.15)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 PCT/US99/21547  
(32)優先日 平成11年9月15日(1999.9.15)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 60/158,663  
(32)優先日 平成11年10月8日(1999.10.8)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 PCT/US99/28313  
(32)優先日 平成11年11月30日(1999.11.30)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 PCT/US99/28301  
(32)優先日 平成11年12月1日(1999.12.1)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 PCT/US99/30095  
(32)優先日 平成11年12月16日(1999.12.16)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 PCT/US99/30911

- (32)優先日 平成11年12月20日(1999.12.20)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 PCT/US00/00219  
 (32)優先日 平成12年1月5日(2000.1.5)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 PCT/US00/00376  
 (32)優先日 平成12年1月6日(2000.1.6)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 PCT/US00/03565  
 (32)優先日 平成12年2月11日(2000.2.11)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 PCT/US00/04341  
 (32)優先日 平成12年2月18日(2000.2.18)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 PCT/US00/04414  
 (32)優先日 平成12年2月22日(2000.2.22)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 PCT/US00/04914  
 (32)優先日 平成12年2月24日(2000.2.24)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 PCT/US00/05004  
 (32)優先日 平成12年2月24日(2000.2.24)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 PCT/US00/05841  
 (32)優先日 平成12年3月2日(2000.3.2)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 PCT/US00/06884  
 (32)優先日 平成12年3月15日(2000.3.15)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 PCT/US00/07377  
 (32)優先日 平成12年3月20日(2000.3.20)  
 (33)優先権主張国 米国(US)

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. U N I X
2. M a c i n t o s h

- (72)発明者 ベーカー, ケヴィン, ピー.  
 アメリカ合衆国 メリーランド 20878, ダーンズタウン, インディアン ラン ドライブ  
 14006  
 (72)発明者 ボッツタイン, デーヴィッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94002, ベルモント, サマセット ドライブ 2539  
 (72)発明者 デスノイヤーズ, ラック  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94133, サン フランシスコ, ストックトン ストリート  
 2050  
 (72)発明者 イートン, ダン, エル.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94901, サン ラファエル, ナイト ドライブ 75  
 (72)発明者 フェララ, ナポレオン  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94109, サン フランシスコ, パシフィック アヴェニュー  
 2090, 704号室

- (72)発明者 フォン, シャーマン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94502, アラメダ, ベイシンサイド ウェイ 19
- (72)発明者 ゲルバー, ハンズピーター  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94107, サン フランシスコ, テネシー ストリート 1121, 5号室
- (72)発明者 ジェリッツェン, メアリー, イー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94402, サン マテオ, パロット ドライブ 541
- (72)発明者 ゴダード, オードリー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94131, サン フランシスコ, コンゴーストリート 110
- (72)発明者 ゴドウスキー, ポール, ジェー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010, バーリンゲーム, イーストン ドライブ 2627
- (72)発明者 グリマルディ, クリストファー, ジェー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94122, サン フランシスコ, サーティシックス アベニュー 1434
- (72)発明者 ガーニー, オースティン, エル.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94002, ベルモント, デビー レーン 1
- (72)発明者 クルジャビン, イバール, ジェー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94549, ラファエッテ, クレセント ドライブ 3673
- (72)発明者 ネイピエール, マリー, エー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010, ヒルズボロー, ヘイン ロード 1015
- (72)発明者 パン, ジェイムズ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94002, ベルモント, コロネット ブールバード 2705
- (72)発明者 パオニ, ニコラス, エフ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94002, ベルモント, テラス ドライブ 1756
- (72)発明者 ロイ, マーガレット, アン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94123, サン フランシスコ, ウェブスター ストリート 2960, 4号室
- (72)発明者 スチュワート, ティモシー, エー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94114, サン フランシスコ, ダグラス ストリート 465
- (72)発明者 タマス, ダニエル  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94563, オリンダ, レイ アヴェニュー 3
- (72)発明者 ワタナベ, コリン, ケー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94556, モラガ, コーリス ドライブ 128
- (72)発明者 ウィリアムズ, ビー., ミッキー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94019, ハーフ ムーン ベイ, アルト アヴェニュー 509
- (72)発明者 ウッド, ウィリアム, アイ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010, ヒルズボロー, サウスダウン コート 35
- (72)発明者 ツァン, ツェミン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, トーラス ドライブ 876

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA80 CA04 DA02 DA06 DA12 EA04 FA18 GA14  
4B063 QA18 QQ08 QR48 QS03 QX02  
4B064 AG01 AG27 CA02 CA06 CA10 CA19 CA20 CC24 DA01 DA13  
4B065 AA26X AA72X AA91X AA93Y AB01 AC14 BA02 CA24 CA44 CA46  
4C084 AA02 AA12 BA03 CA53 DC50 NA14 ZB212 ZB262 ZC022

|       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 4C085 | AA13 | AA14 | BB11 | BB15 | CC02 | CC04 | CC05 | DD22 | DD32 | DD33 |
|       | DD41 | DD43 | DD61 | EE01 |      |      |      |      |      |      |
| 4H045 | AA10 | AA11 | AA20 | AA30 | BA10 | CA40 | EA28 | EA50 | FA74 |      |

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         |            |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|
| 專利名称(译)        | 含有多肽的藥物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |         |            |
| 公開(公告)号        | <a href="#">JP2005304500A</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 公開(公告)日 | 2005-11-04 |
| 申請号            | JP2005117472                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 申請日     | 2005-03-14 |
| [標]申請(專利權)人(译) | 健泰科生物技術公司                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |            |
| 申請(專利權)人(译)    | Genentech公司                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |         |            |
| [標]發明人         | アシュケナジアヴィジェイ<br>ベーカーケヴィンピー<br>ボッツタインデーヴィッド<br>デスノイヤーズラック<br>イートンダンエル<br>フェララナポレオン<br>フォンシャーマン<br>ゲルバーハンズピーター<br>ジェリッツエンメアリーイー<br>ゴダードオードリー<br>ゴドウスキーポールジェー<br>グリマルディクリストファージェー<br>ガーニーオースティンエル<br>クルジャビンイバールジェー<br>ネイピエールマリーエー<br>パンジェイムズ<br>パオニニコラスエフ<br>ロイマーガレットアン<br>スチュワートティモシーエー<br>タマスダニエル<br>ワタナベコリンケー<br>ウィリアムズピーミッキー<br>ウッドウィリアムアイ<br>ツァンツェミン |         |            |
| 發明人            | アシュケナジ,アヴィ,ジェイ.<br>ベーカー,ケヴィン,ピー.<br>ボッツタイン,デーヴィッド<br>デスノイヤーズ,ラック<br>イートン,ダン,エル.<br>フェララ,ナポレオン<br>フォン,シャーマン<br>ゲルバー,ハンズピーター<br>ジェリッツエン,メアリー,イー.<br>ゴダード,オードリー<br>ゴドウスキー,ポール,ジェー.<br>グリマルディ,クリストファー,ジェー.<br>ガーニー,オースティン,エル.<br>クルジャビン,イバール,ジェー.<br>ネイピエール,マリー,エー.<br>パン,ジェイムズ<br>パオニ,ニコラス,エフ.<br>ロイ,マーガレット,アン<br>スチュワート,ティモシー,エー.<br>タマス,ダニエル            |         |            |



ワタナベ,コリン,ケー.  
ウィリアムズ,ピー.,ミッキー  
ウッド,ウィリアム,アイ.  
ツァン,ツェミン

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IPC分类号    | G01N33/53 A61K38/00 A61K39/395 A61K51/00 A61P35/00 A61P43/00 C07K14/47 C07K16/18 C07K19/00 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12P21/02 C12P21/08 C12Q1/02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| FI分类号     | C12N15/00.ZNA.A A61K39/395.D A61K39/395.N A61P35/00 A61P43/00.105 A61P43/00.111 C07K14/47 C07K16/18 C07K19/00 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12P21/02.C C12Q1/02 G01N33/53.D C12N5/00.B A61K37/02 A61K43/00 C12N5/00.A C12P21/08 A61K38/00 A61K38/02 A61K51/00 A61K51/00.100 C12N15/00.A C12N15/00.AZN.A C12N5/00.101 C12N5/00.102 C12N5/10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| F-TERM分类号 | 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA80 4B024/CA04 4B024/DA02 4B024/DA06 4B024/DA12 4B024/EA04 4B024/FA18 4B024/GA14 4B063/QA18 4B063/QQ08 4B063/QR48 4B063/QS03 4B063/QX02 4B064/AG01 4B064/AG27 4B064/CA02 4B064/CA06 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA26X 4B065/AA72X 4B065/AA91X 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA12 4C084/BA03 4C084/CA53 4C084/DC50 4C084/NA14 4C084/ZB212 4C084/ZB262 4C084/ZC022 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/BB15 4C085/CC02 4C085/CC04 4C085/CC05 4C085/DD22 4C085/DD32 4C085/DD33 4C085/DD41 4C085/DD43 4C085/DD61 4C085/EE01 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/EA28 4H045/EA50 4H045/FA74                                      |
| 優先権       | PCT/US1999/012252 1999-06-02 WO<br>60/141037 1999-06-23 US<br>60/143048 1999-07-07 US<br>60/144758 1999-07-20 US<br>60/145698 1999-07-26 US<br>60/146222 1999-07-28 US<br>60/149396 1999-08-17 US<br>PCT/US1999/021090 1999-09-15 WO<br>PCT/US1999/021547 1999-09-15 WO<br>60/158663 1999-10-08 US<br>PCT/US1999/028313 1999-11-30 WO<br>PCT/US1999/028301 1999-12-01 WO<br>PCT/US1999/030095 1999-12-16 WO<br>PCT/US1999/030911 1999-12-20 WO<br>PCT/US2000/000219 2000-01-05 WO<br>PCT/US2000/000376 2000-01-06 WO<br>PCT/US2000/003565 2000-02-11 WO<br>PCT/US2000/004341 2000-02-18 WO<br>PCT/US2000/004414 2000-02-22 WO<br>PCT/US2000/004914 2000-02-24 WO<br>PCT/US2000/005004 2000-02-24 WO<br>PCT/US2000/005841 2000-03-02 WO<br>PCT/US2000/006884 2000-03-15 WO<br>PCT/US2000/007377 2000-03-20 WO |
| 外部リンク     | <a href="#">Espacenet</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

#### 摘要(译)

解决的问题：提供一种含有新型多肽的药物，该多肽可用于血管生成，伤口愈合等。与所公开的氨基酸序列具有至少80%的序列同一性或在与ATCC保藏号203091保藏的核酸分子编码的氨基酸序列具有至少80%的序列同一性的分离的多肽。包含具有性别的分离的多肽以制备药物。也可以使用含有编码上述多肽的核酸分子的抗体，特异性结合上述多肽并抑制促进内皮细胞生长的能力的抗体或抗体片段。还提供了鉴定所述多肽的激动剂或拮抗剂的方法。[选择图]无

