

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5730576号
(P5730576)

(45) 発行日 平成27年6月10日 (2015. 6. 10)

(24) 登録日 平成27年4月17日 (2015. 4. 17)

(51) Int. Cl.

F I

C 1 2 N 15/09 (2006. 01)

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 Q 1/68 (2006. 01)

C 1 2 Q 1/68 A

G O 1 N 33/574 (2006. 01)

G O 1 N 33/574 Z

C O 7 K 16/28 (2006. 01)

C O 7 K 16/28

A 6 1 P 35/02 (2006. 01)

A 6 1 P 35/02

請求項の数 52 (全 101 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-533308 (P2010-533308)
 (86) (22) 出願日 平成20年11月7日 (2008. 11. 7)
 (65) 公表番号 特表2011-504102 (P2011-504102A)
 (43) 公表日 平成23年2月3日 (2011. 2. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/082920
 (87) 国際公開番号 W02009/062125
 (87) 国際公開日 平成21年5月14日 (2009. 5. 14)
 審査請求日 平成23年10月26日 (2011. 10. 26)
 (31) 優先権主張番号 60/986, 277
 (32) 優先日 平成19年11月7日 (2007. 11. 7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 509012625
 ジェネンテック, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
 ス サンフランシスコ ディーエヌエー
 ウェイ 1
 (74) 代理人 100109726
 弁理士 園田 吉隆
 (74) 代理人 100101199
 弁理士 小林 義教
 (72) 発明者 ドーナン, デイビッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80-4990, サウス サン フラン
 シスコ, エムエス49, ディーエヌエ
 ー ウェイ 1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗CD40抗体による治療に対するB細胞リンパ腫の応答性を評価するための方法及び組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗CD40抗体治療に対するB細胞リンパ腫を有する被検体の応答性を予測するための方法であって、

(a) 前記被検体から得られたBリンパ腫細胞を含む試料における1又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを測定する工程であって、前記1又は複数のマーカー遺伝子がIFITM1、CD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD79B、CD22、BTG2、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1、UAP1及びPUS7からなる群から選択される工程；及び

(b) 工程(a)から前記1又は複数のマーカー遺伝子の測定された発現レベルに基づいて抗CD40抗体治療に対して被検体が応答する可能性があるかについて予測する工程であって、

(i) 抗CD40抗体治療はアゴニスト抗CD40抗体による治療であり、対照標準レベルと比較した、IFITM1、CD79B、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1及びPUS7の1又は複数の増大した発現は、前記被検体がアゴニスト抗CD40抗体治療に応答する可能性が低いことを示し、あるいは、

(ii) 抗CD40抗体治療はアゴニスト抗CD40抗体による治療であり、対照標準レベルと比較した、CD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD22、BTG2及びUAP1の1又は複数の増大した発現は、前記被検体がアゴニスト抗CD40抗体治療に応答する可能性が高いことを示す、工程

10

20

を含む方法。

【請求項 2】

測定された発現レベルが正規化される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

請求項 1 の (i) に記載の対照標準レベルは、抗 C D 4 0 抗体治療後に増大した腫瘍体積を有する被検体由来の B リンパ腫細胞を含む試料における、対応するマーカー遺伝子の発現レベルに基づいて決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

対照標準レベル決定用の被検体由来の試料は、抗 C D 4 0 抗体治療に対する応答性が予測される被検体由来の試料と同タイプの B リンパ腫細胞を含む、請求項 3 に記載の方法。

10

【請求項 5】

請求項 1 の (i i) に記載の対照標準レベルは、抗 C D 4 0 抗体治療後に減少した腫瘍体積を有する被検体由来の B リンパ腫細胞を含む試料における、対応するマーカー遺伝子の発現レベルに基づいて決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

対照標準レベル決定用の被検体由来の試料は、抗 C D 4 0 抗体治療に対する応答性が予測される被検体由来の試料と同タイプの B リンパ腫細胞を含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

アゴニスト抗 C D 4 0 抗体は C D 4 0 を刺激し、C D 4 0 と C D 4 0 リガンドとの間の相互作用を促進する、請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の方法。

20

【請求項 8】

アゴニスト抗 C D 4 0 抗体は、配列番号 1 に示す重鎖アミノ酸配列と配列番号 2 に示す軽鎖アミノ酸配列とを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

アゴニスト抗 C D 4 0 抗体は C D 4 0 を刺激し、C D 4 0 と C D 4 0 リガンドとの間の相互作用を促進も阻害もしない、請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 10】

少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13 又は 14 のマーカー遺伝子の発現レベルが測定される、請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の方法。

30

【請求項 11】

I F I T M 1、R G S 1 3、C D 7 9 B、C D 2 2、B T G 2、C D 4 4、E P D R 1 及び U A P 1 の発現レベルが測定される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

I F I T M 1、C D 2 2、I G F 1 R、C D 4 4、E P D R 1 及び U A P 1 の発現レベルが測定される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

B 細胞リンパ腫がびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) である、請求項 1 から 12 の何れか一項に記載の方法。

40

【請求項 14】

B 細胞リンパ腫が非ホジキンリンパ腫である、請求項 1 から 12 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 15】

非ホジキンリンパ腫が、ろ胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、周縁帯リンパ腫又は小リンパ球性リンパ腫である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

B リンパ腫細胞を含む試料はホルマリン固定されてパラフィン包埋された生検試料である、請求項 1 から 15 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 17】

50

1 又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルが 1 又は複数のマーカー遺伝子の R N A 転写産物のレベルによって測定される、請求項 1 から 1 6 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

R N A 転写産物は q R T - P C R によって測定される、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

1 又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルは、1 又は複数のマーカー遺伝子のタンパク質発現レベルによって測定される、請求項 1 から 1 6 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記方法は B C L 6 の発現レベルを測定することを更に含んでなり、前記 1 又は複数のマーカー遺伝子の測定された発現レベル及び B C L 6 の測定された発現レベルに基づいて、被検体が抗 C D 4 0 抗体治療に対して応答する可能性が高いかが予測される、請求項 1 から 1 9 の何れか一項に記載の方法。

10

【請求項 2 1】

対照標準レベルと比較した B C L 6 のより高い発現レベルは、被検体が抗 C D 4 0 抗体治療に対して応答する可能性が高いことを示す、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記方法は B C L 6 の発現レベルを測定することを更に含んでなり、対照標準レベルと比較した B C L 6 のより高い発現レベルは、被検体が抗 C D 4 0 抗体治療に対して応答する可能性が高いことを示す、請求項 1 から 2 1 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

対照標準レベルは、抗 C D 4 0 抗体治療後に減少した腫瘍体積を有する被検体由来の B リンパ腫細胞を含む試料における、B C L 6 の発現レベルに基づいて決定される、請求項 2 1 又は 2 2 に記載の方法。

20

【請求項 2 4】

抗 C D 4 0 抗体治療に対する B 細胞リンパ腫を有する被検体の応答性を予測するための個人用のゲノミクス・プロフィールを調製する方法であって、

(a) I F I T M 1、C D 4 0、R G S 1 3、V N N 2、L M O 2、C D 7 9 B、C D 2 2、B T G 2、I G F 1 R、C D 4 4、C T S C、E P D R 1、U A P 1、P U S 7 及び B C L 6 からなる群から選択される 1 又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを前記被検体から得られた B リンパ腫細胞を含む試料において測定する工程；および

30

(b) 工程 (a) から得られた 1 又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルをまとめた報告書であって、被検体用の抗 C D 4 0 抗体治療の推奨事項を含んでなる報告書を作成する工程であって、

(i) 抗 C D 4 0 抗体治療はアゴニスト抗 C D 4 0 抗体による治療であり、対照標準レベルと比較した、I F I T M 1、C D 7 9 B、I G F 1 R、C D 4 4、C T S C、E P D R 1 及び P U S 7 の 1 又は複数の増大した発現は、前記被検体がアゴニスト抗 C D 4 0 抗体治療に応答する可能性が低いことを示し、あるいは、

(i i) 抗 C D 4 0 抗体治療はアゴニスト抗 C D 4 0 抗体による治療であり、対照標準レベルと比較した、C D 4 0、R G S 1 3、V N N 2、L M O 2、C D 2 2、B T G 2 及び U A P 1 の 1 又は複数の増大した発現は、前記被検体がアゴニスト抗 C D 4 0 抗体治療に応答する可能性が高いことを示す、工程を含む方法。

40

【請求項 2 5】

発現レベルが正規化される、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 1 0、少なくとも 1 1、少なくとも 1 2、少なくとも 1 3、少なくとも 1 4 又は 1 5 のマーカー遺伝子の発現レベルが測定される、請求項 2 4 又は 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

50

I F I T M 1、R G S 1 3、C D 7 9 B、C D 2 2、B T G 2、C D 4 4、E P D R 1 及び U A P 1 の発現レベルが測定される、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

I F I T M 1、C D 2 2、I G F 1 R、C D 4 4、E P D R 1 及び U A P 1 の発現レベルが測定される、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】

請求項 2 4 の (i) に記載の対照標準レベルは、抗 C D 4 0 抗体治療後に増大した腫瘍体積を有する被検体由来の B リンパ腫細胞を含む試料における、対応するマーカー遺伝子の発現レベルに基づいて決定される、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 3 0】

対照標準レベル決定用の被検体由来の試料は、個人用ゲノミクス・プロフィールが調整される被検体由来の試料と同タイプの B リンパ腫細胞を含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

請求項 2 4 の (i i) に記載の対照標準レベルは、抗 C D 4 0 抗体治療後に減少した腫瘍体積を有する被検体由来の B リンパ腫細胞を含む試料における、対応するマーカー遺伝子の発現レベルに基づいて決定される、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 3 2】

対照標準レベル決定用の被検体由来の試料は、個人用ゲノミクス・プロフィールが調整される被検体由来の試料と同タイプの B リンパ腫細胞を含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

アゴニスト抗 C D 4 0 抗体は C D 4 0 を刺激し、C D 4 0 と C D 4 0 リガンドとの間の相互作用を促進する、請求項 2 4 から 3 2 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

アゴニスト抗 C D 4 0 抗体は、配列番号 1 に示す重鎖アミノ酸配列と配列番号 2 に示す軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

アゴニスト抗 C D 4 0 抗体は C D 4 0 を刺激し、C D 4 0 と C D 4 0 リガンドとの間の相互作用を促進も阻害もしない、請求項 2 4 から 3 2 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

B 細胞リンパ腫がびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) である、請求項 2 4 から 3 5 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

B 細胞リンパ腫が非ホジキンリンパ腫である、請求項 2 4 から 3 5 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

非ホジキンリンパ腫が、ろ胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、周縁帯リンパ腫又は小リンパ球性リンパ腫である、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

B リンパ腫細胞を含む試料はホルマリン固定されてパラフィン包埋された生検試料である、請求項 2 4 から 3 8 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

1 又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルが 1 又は複数のマーカー遺伝子の R N A 転写産物のレベルによって測定される、請求項 2 4 から 3 9 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

R N A 転写産物は q R T - P C R によって測定される、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

1 又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルは、1 又は複数のマーカー遺伝子のタンパク質発現レベルによって測定される、請求項 2 4 から 3 9 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

抗 C D 4 0 抗体治療に対する B 細胞リンパ腫を有する被検体の応答性を予測する方法で

10

20

30

40

50

あって、

(a) 被検体由来のＢリンパ腫細胞を含む試料において、ＩＦＩＴＭ１、ＣＤ４０、ＲＧＳ１３、ＶＮＮ２、ＬＭＯ２、ＣＤ７９Ｂ、ＣＤ２２、ＢＴＧ２、ＩＧＦ１Ｒ、ＣＤ４４、ＣＴＳＣ、ＥＰＤＲ１、ＵＡＰ１及びＰＵＳ７から成る群から選択される少なくとも２つのマーカー遺伝子の発現レベルを測定する工程、

(b) 以下の式

$$SI = \sum_{j=1}^p \beta_j \frac{x_j - \hat{\mu}_j}{\sqrt{\hat{\sigma}_j^2}}$$

10

によって、工程(a)におけるマーカー遺伝子の測定された発現レベルに基づいて感受性インデックス値(SI)を計算する工程であって、

ＩＦＩＴＭ１、ＣＤ７９Ｂ、ＩＧＦ１Ｒ、ＣＤ４４、ＣＴＳＣ、ＥＰＤＲ１及びＰＵＳ７から選択される正の相関値を有する少なくとも１つのマーカー遺伝子及び、ＣＤ４０、ＲＧＳ１３、ＶＮＮ２、ＬＭＯ２、ＣＤ２２、ＢＴＧ２及びＵＡＰ１から選択される負の相関値を有する少なくとも１つのマーカー遺伝子の発現レベルが測定される工程；を含んでなり、

(i) β_j は測定された各マーカー遺伝子のための係数値であり；(ii) p は測定されたマーカー遺伝子の数であり；(iii) x_j は被検体由来の試料の、測定された各マーカーの発現レベルについて、変換され正規化された発現レベルであり；及び(iv) μ_j 及び σ_j は測定された各マーカー遺伝子の平均及び標準偏差であり；ここで、 μ_j 、 σ_j 及び β_j は臨床試験由来のＢリンパ腫細胞を含む患者試料から測定されたものであり；

20

感受性インデックスのゼロ以上の値は被検体が抗ＣＤ４０抗体治療に対し応答する可能性が高いことを示し、又は感受性インデックスのゼロ未満の値は被検体が抗ＣＤ４０抗体治療に対し応答する可能性が低いことを示す、方法。

【請求項４４】

少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３又は１４のマーカー遺伝子の発現レベルが測定され、感受性インデックス計算のために使用される、請求項４３に記載の方法。

30

【請求項４５】

ＩＦＩＴＭ１、ＲＧＳ１３、ＣＤ７９Ｂ、ＣＤ２２、ＢＴＧ２、ＣＤ４４、ＥＰＤＲ１及びＵＡＰ１の発現レベルが測定され、感受性インデックス計算のために使用される、請求項４３に記載の方法。

【請求項４６】

β_j 、 μ_j 及び σ_j は抗ＣＤ４０抗体治療に対する応答性を予測される被検体由来の試料と同タイプのＢリンパ腫細胞を有する患者試料から測定された、請求項４３に記載の方法。

【請求項４７】

被検体由来のＢリンパ腫細胞を含む試料において、ＩＦＩＴＭ１、ＣＤ７９Ｂ、ＩＧＦ１Ｒ、ＣＤ４４、ＣＴＳＣ、ＥＰＤＲ１、ＰＵＳ７、ＣＤ４０、ＲＧＳ１３、ＶＮＮ２、ＬＭＯ２、ＣＤ２２、ＢＴＧ２及びＵＡＰ１からなる群から選択される少なくとも１つのマーカー遺伝子の発現レベルを測定するための試薬、及び

40

測定される１又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルに基づいて、Ｂ細胞リンパ腫を有するヒト被検体が抗ＣＤ４０抗体治療に応答する可能性が高いかどうかを評価するための指示書を含む、キット。

【請求項４８】

試薬が、qRT-PCRによって各マーカー遺伝子の発現レベルを検出するための少なくとも１対のプライマー及びプローブを含む、請求項４７に記載のキット。

【請求項４９】

50

前記プライマー対及びプローブが配列番号 27、28 及び 29；配列番号 60、61 及び 62；配列番号 93、94 及び 95；配列番号 24、25 及び 26；配列番号 57、58 及び 59；配列番号 90、91 及び 92；配列番号 114、115 及び 116；配列番号 126、127 及び 128；配列番号 30、31 及び 32；配列番号 63、64 及び 65；配列番号 96、97 及び 98；配列番号 12、13 及び 14；配列番号 45、46 及び 47；配列番号 78、79 及び 80；配列番号 141、142 及び 143；配列番号 150、151 及び 152；配列番号 159、160 及び 161；配列番号 15、16 及び 17；配列番号 48、49 及び 50；配列番号 81、82 及び 83；配列番号 9、10 及び 11；配列番号 42、43 及び 44；配列番号 75、76 及び 77；配列番号 6、7 及び 8；配列番号 39、40 及び 41；配列番号 72、73 及び 74；配列番号 174、175 及び 176；配列番号 180、181 及び 182；配列番号 186、187 及び 188；配列番号 165、166 及び 167；配列番号 168、169 及び 170；配列番号 171、172 及び 173；配列番号 21、22 及び 23；配列番号 54、55 及び 56；配列番号 87、88 及び 89；配列番号 129、130 及び 131；配列番号 132、133 及び 134；配列番号 135、136 及び 137；配列番号 138、139 及び 140；配列番号 147、148 及び 149；配列番号 156、157 及び 158；配列番号 177、178 及び 179；配列番号 183、184 及び 185；及び配列番号 189、190 及び 191 から成る群から選択される、請求項 48 に記載のキット。

10

【請求項 50】

被検体由来の B リンパ腫細胞を含む試料において BCL6 の発現レベルを測定するための試薬を更に含む、請求項 47 から 49 の何れか一項に記載のキット。

20

【請求項 51】

試薬が、qRT-PCR によって BCL6 の発現レベルを検出するための少なくとも 1 対のプライマー及びプローブを含む、請求項 50 に記載のキット。

【請求項 52】

前記プライマー対及びプローブが配列番号 102、103 及び 104 又は配列番号 108、109 及び 110 である、請求項 51 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

この出願は、2007 年 11 月 7 日出願の米国特許仮出願番号第 60/986277 号の優先権を主張し、該出願はその全体を引用により本願発明に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

本発明は、抗 CD40 抗体による治療への B 細胞リンパ腫の応答性を予測し、評価、評価を補助する分野に一般的に関する。

【発明の背景】

【0003】

CD40 は腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリーの I 型膜貫通タンパク質である。CD40 は、B 細胞の増殖及び分化、免疫グロブリン・イソタイプの切り替え、細胞の生存に含まれる重要な分子である。受容体シグナル伝達 CD40 リガンド (CD40L 又は CD154) に CD40 が結合することによって開始され、それは活性型 CD4+T 細胞上に初期に発現する。

40

【0004】

正常細胞において、CD40 は、造血前駆体、上皮及び内皮細胞、及び全ての抗原提示細胞 (樹状細胞、活性化 B リンパ球、及び活性化単球) を含む、高い増殖能を有する細胞に発現される。CD40 は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、及び慢性リンパ球性白血病 (CLL) を含む数種類の B 細胞血液悪性腫瘍に、高度に発現される。B 細胞悪性腫瘍における CD40 発現の高い発現は、それを抗体に基づく癌治療のための魅力的な潜在的な腫瘍標的とする。また、CD40 は、大多数の膀胱癌において、及び頭頸

50

部癌、腎細胞癌、卵巣及び肺癌を含む他の充実性腫瘍のかなりのパーセントにおいて発現する。

【 0 0 0 5 】

抗CD40抗体及びB細胞血液悪性腫瘍を治療するためのその使用は記載されている。米国特許第6946129号；6843989号；6838261号；WO2000/075348；US2002-0197256；WO2006/128103；及びWO2007/075326を参照されたい。ヒト化抗CD40抗体が、直接的信号伝達を介して、血液腫瘍細胞株のサブセットにおいてCD40陽性細胞の成長阻害とアポトーシスを誘発することが示されている。WO2006/128103；WO2007/075326。さらにまた、ヒト化抗CD40抗体は、免疫エフェクター機能を介して腫瘍細胞を殺し、それは抗体依存性細胞障害（ADCC）及び抗体依存性細胞ファゴサイトーシス（ADCP）を含む。インビボでは、多発性骨髄腫（MM）と非ホジキンリンパ腫（NHL）の異種間移植モデルを使用して、抗CD40抗体は、腫瘍成長を抑制し、重症複合型免疫不全（SCID）マウスの生存を高める。いくつかのモデルのリツキシマブ（ジェネンテック社）に対する抗CD40抗体の比較は、抗CD40抗体の抗腫瘍活性が少なくともリツキシマブと同じくらいに効果的であることを明らかにした。

10

【 0 0 0 6 】

シアトルジェネティクスは、2004年に、再発した難治性多発性骨髄腫（MM）患者において、単剤多回投与試験のヒト化抗CD40抗体による第1相臨床試験を始めた。続いて、再発した非ホジキンリンパ腫（NHL）及び慢性リンパ球性リンパ腫（CLL）患者において、第I相試験を開始した。これらの第1相試験の結果は、安定した疾患及び減少したMタンパク質を有するミエローマ患者、部分及び完全寛解のNHL患者、安定した疾患を有するCLL患者において抗腫瘍活性の証拠を示した。再発したびまん性大細胞型B細胞リンパ腫における抗CD40抗体の第II相試験は2006年12月に開始した。

20

【 0 0 0 7 】

抗CD40抗体は増殖阻害及びCD40陽性細胞のアポトーシスを誘導することができること及び様々な種類のB細胞リンパ腫患者における抗腫瘍活性を有しうることが示されているが、全てのBリンパ腫細胞が細胞死を仲介する抗CD40抗体に対して感受性であるとは限らない。抗CD40抗体療法に対するB細胞リンパ腫患者の応答性に関する1又は複数の予測マーカーを同定することについての要求が残っている。

30

【 0 0 0 8 】

特許出願及び刊行物を含む本願明細書における全ての引例は、それらの全部について引用したものとする。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 9 】

本発明は、抗CD40抗体による治療に対するある種のB細胞リンパ腫を有する患者の応答性を予測、評価又は評価の補助をするための方法及び組成物を提供する。

【 0 0 1 0 】

一態様において、本発明は、抗CD40抗体による治療に対するB細胞リンパ腫を有する患者の応答性を評価又は評価の補助をするための方法であって、患者由来のB細胞リンパ腫試料における表2-4、6、7及び13の何れかの少なくとも1のマーカー遺伝子の測定された発現レベルを、対照標準レベルと比較することを含む方法を提供する。

40

【 0 0 1 1 】

別の態様において、本発明は、抗CD40抗体による治療に対するB細胞リンパ腫を有する患者の応答性を予測する方法又は治療/応答性を監視するための方法であって、患者由来のB細胞リンパ腫試料における表2-4、6、7及び13の何れかの少なくとも1のマーカー遺伝子の測定された発現レベルを、対照標準レベルと比較することを含む方法を提供する。

【 0 0 1 2 】

別の態様において、本発明は、抗CD40抗体による治療に対するB細胞リンパ腫を有

50

する患者の応答性を予測、評価又は評価の補助をするための方法であって、

(a) 前記患者から得られたBリンパ腫細胞を含む試料における1又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを測定する工程であって、前記1又は複数のマーカー遺伝子がIFITM1、CD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD79B、CD22、BTG2、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1、UAP1及びPUS7からなる群から選択される工程；

(b) 工程(a)から前記1又は複数のマーカー遺伝子の測定された発現レベルに基づいて抗CD40抗体治療に対して、患者が応答しそうかどうかを予測する工程を含む方法を提供する。いくつかの実施態様において、グループから少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13又は14のマーカー遺伝子の発現レベルが測定され、予測、評価又は評価の補助に使用される。いくつかの実施態様において、予測、評価または評価の補助は、1又は複数のマーカー遺伝子の測定された発現量を対照標準レベルと比較することによって決定される。いくつかの実施態様において、対照標準レベルは、抗CD40抗体治療後に、増加または減少された腫瘍容積を有する患者由来のBリンパ腫細胞を含む試料における対応するマーカー遺伝子の測定された発現量に基づいて決定される値または範囲である。

【0013】

別の態様において、本発明は、B細胞リンパ腫を有する患者のための個人用のゲノミクス・プロフィールを調製する方法であって、

(a) 前記患者から得られたBリンパ腫細胞を含む試料における1又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、前記1又は複数のマーカー遺伝子がIFITM1、CD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD79B、CD22、BTG2、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1、UAP1、PUS7及びBCL6からなる群から選択される工程；および

(b) 工程(a)から得られた1又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルをまとめた報告書を作成する工程を含む方法を提供する。いくつかの実施態様において、グループから少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14又は15のマーカー遺伝子の発現レベルが測定され、個人用ゲノミクス・プロフィールの報告書の作成のために使用される。いくつかの実施態様において、報告書は、患者用の抗CD40抗体治療の推奨事項を含む。いくつかの実施態様において、推奨事項は、マーカー遺伝子の測定された発現量を対照標準レベルと比較することによって決定される。いくつかの実施態様において、対照標準レベルは、抗CD40抗体治療後に、増大または減少された腫瘍容積を有する患者由来のBリンパ腫細胞を含む試料中の対応するマーカー遺伝子の測定された発現量に基づいて決定される値または範囲である。

【0014】

別の態様において、本発明は、抗CD40抗体による治療に対するB細胞リンパ腫を有する患者の応答性を予測、評価又は評価の補助をするための方法であって、(a) 前記患者から得られたBリンパ腫細胞を含む試料における1又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、前記1又は複数のマーカー遺伝子がIFITM1、CD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD79B、CD22、BTG2、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1、UAP1及びPUS7からなる群から選択される工程；(b) 工程(a)のマーカー遺伝子の測定された発現レベルに基づいて感受性インデックス値(SI)を、以下の式：

$$SI = \sum_{j=1}^p \beta_j \frac{x_j - \hat{\mu}_j}{\sqrt{\hat{\sigma}_j^2}}$$

10

20

30

40

50

によって計算する工程を含んで成り、

ここで、表 13 に示す正の相関値を有する少なくとも 1 つのマーカー遺伝子及び負の相関値を有する少なくとも 1 つのマーカー遺伝子の発現レベルが測定され；上式中、 (i)

j は測定される各マーカー遺伝子のための係数値であり； $(i i) p$ は、測定されるマーカー遺伝子の数であり； $(i i i) i$ は、患者の試料の、測定された各マーカーの発現レベルについて、変換され正規化された発現レベルであり；及び $(i v) \mu_j$ 及び j は、測定される各マーカー遺伝子のための平均と標準偏差であり；ここで、 j 及び μ_j 及び j は B リンパ腫細胞を含む患者試料から決定される。いくつかの実施態様において、感受性インデックスのゼロと同等またはゼロを超える値は、患者が抗 CD 40 抗体治療に
10 応答する可能性が高いことを示し、感受性インデックスのゼロ未満の値は抗 CD 40 抗体治療に反応する可能性が低いことを示す。いくつかの実施態様において、少なくとも 3、少なくとも 4 か、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13 又は 14 のマーカー遺伝子の発現レベルが測定され、感受性インデックス算出のために使用される。いくつかの実施態様において、IFITM1、RGS13、CD79B、CD22、BTG2、CD44、EPDR1 及び UAP1 の発現レベルが測定され、感受性インデックス算出のために使用される。

【0015】

別の態様において、本発明は、方法を B 細胞リンパ腫を有する患者を治療する方法であって、有効量の抗 CD 40 抗体を患者に投与し、患者の B 細胞リンパ腫の応答が本願明細書に記載の方法によって評価することを含む方法を提供する。別の態様において、本発明は、B 細胞リンパ腫を有する患者を治療する方法であって、
20

a) 患者由来の B 細胞リンパ腫試料における表 2 - 4、6、7 及び 13 の何れかの少なくとも 1 のマーカー遺伝子の測定された発現レベルを、対照標準レベルと比較し、患者の B 細胞リンパ腫が抗 CD 40 抗体治療に適しているかを評価すること；及び患者に抗 CD 40 抗体の有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0016】

いくつかの実施態様において、対照標準レベルは、患者由来の B 細胞リンパ腫試料における表 8 又は表 9 の 1 又は複数の対照標準遺伝子の測定された発現量である。

【0017】

いくつかの実施態様において、対照標準レベルは、異なる B 細胞リンパ腫試料におけるマーカー遺伝子の測定された発現量である。いくつかの実施態様において、異なる B 細胞リンパ腫試料は、抗 CD 40 抗体誘導細胞死に対して耐性がある B リンパ腫細胞を含む。

【0018】

いくつかの実施態様において、マーカー遺伝子の測定された発現量および / または対照標準レベルは正規化される。

【0019】

いくつかの実施形態では、患者由来の B 細胞リンパ腫における表 2 - 4、6、7 及び 13 の何れかの、少なくとも 2、少なくとも 5、少なくとも 10、少なくとも 15、又は少なくとも 20 遺伝子の測定された発現レベルが、1 又は複数の対照標準レベルと比較される。
40

【0020】

いくつかの実施態様において、発現量は、mRNA 発現（例えばリアルタイム定量的逆転写 PCR (qRT-PCR)）を検出することによって及び / 又はタンパク質発現（例えば免疫組織化学 (IHC)）を検出することによって測定される。

【0021】

いくつかの実施態様において、測定されるマーカー遺伝子は 1 又は複数の CD 40 リガンド下方制御遺伝子（例えば VNN2、MEF2C、LTB、KCNN3、NCF1、BCL6、IGJ、ELTI1902、PNOC、CSF2RB 及び POU2AF1）を含む。いくつかの実施態様において、測定されるマーカー遺伝子は、B 細胞受容体シグナル
50

伝達経路の1又は複数の遺伝子を含む(例えばCD22、RGS13及びMEF2B)。

【0022】

いくつかの実施態様において、VNN2、MEF2C、LTB、KCNN3、NCF1、BCL6、IGJ、ELTI1902、PNOC、CSF2RB、POU2AF1、CD22、RGS13及びMEF2Bから成る群から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13又は14の遺伝子の、患者由来のB細胞リンパ腫試料における発現レベルが測定され、1又は複数の対照標準レベルと比較される。

【0023】

いくつかの実施態様において、VNN2とEPDR1、RGS13とEPDR1、CD22とEPDR1、LRRC8AとPRPSAP2、CD40とIGF1R、IFITM1とBTG2、SMN1とLMO2、PRKCAとYIPF3から成る群から選択される1又は複数の遺伝子ペアの発現レベルが、B細胞リンパ腫試料において比較される。いくつかの実施態様において、発現量は、B細胞リンパ腫試料において、1又は複数の遺伝子ペアVNN2とEPDR1、RGS13とEPDR1、CD22とEPDR1、LRRC8AとPRPSAP2、CD40とIGF1R、IFITM1とBTG2、SMN1とLMO2、PRKCAとYIPF3の間で比較され、遺伝子ペアのlog₂-スケール発現のための符号付きT値の合計として算出した感受性インデックスを、抗CD40抗体治療に対するB細胞リンパ腫の応答を評価するために使用する。

【0024】

いくつかの実施態様において、B細胞リンパ腫は非ホジキンリンパ腫(NHL)であって、ろ胞性リンパ腫、再発ろ胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、周縁帯リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、菌状息肉腫/セザリー症候群、脾臓周縁帯リンパ腫及びびまん性大B細胞リンパ腫を含むが、これに限定されるものではない。いくつかの実施態様において、B細胞リンパ腫は、緩慢性リンパ腫、侵襲性リンパ腫及び高度侵襲性リンパ腫からなる群から選択される。

【0025】

更なる態様において、本発明は、表2-4、6、7及び13の何れかの少なくとも1つのマーカー遺伝子の測定された発現レベルのための試薬を含むキットを提供する。いくつかの実施態様において、キットは、表2-4、6、7及び13の何れかの少なくとも1つのマーカー遺伝子のPCRによる増幅のためのプライマーの1対を少なくとも含む。例えば、表10に記載のフォワード及びリバースプライマーが使用されてもよい。キットは、表8の対照標準遺伝子を増幅するための1対のプライマーを更に含んでもよい。キットは、増幅された遺伝子産物を検出するためのプローブを取り付けた表面、例えばマイクロアレイを更に含んでもよく、本発明は当該表面を意図して含むものである。いくつかの実施態様において、キットは、qRT-PCRによって、表2-4、6、7及び13の何れかの1つのマーカー遺伝子の発現レベルを検出するための1対のプライマー及びプローブを少なくとも含む。キットは、qRT-PCRによって、表8の対照標準レベルを検出するための1対のプライマー及びプローブを1更に含んでもよい。例えば、表10に示すプライマーとプローブ・セットを、qRT-PCRによって遺伝子の発現レベルを検出するために使用してもよい。いくつかの実施態様において、キットは、特にマーカー遺伝子によってコードされる1又は複数のタンパク質を認識する1又は複数の抗体を含む。キットは、本明細書に記載の方法の何れかを実施するための他の試薬及び/又は指示書を更に含んでもよい。

【0026】

本明細書に記載の様々な実施形態の特性の一、いくつか、又は複数の組み合わせられて、本発明の他の実施形態を形成することが理解される。本発明のこれらの及び他の態様は、当業者にとって明確なものとなる。

【0027】

(詳細な説明)

本発明は、特定の遺伝子（例えば表 2 - 4、6、7 と 13 において示される遺伝子）が抗 CD 40 誘導細胞死に対して耐性化している B リンパ腫細胞と抗 CD 40 抗体誘導細胞死に対して感受性がある B リンパ腫細胞との間で差別的に発現されるという発見に基づく。実施例 2 に記載されている臨床試験からのデータは、表 13 において示される 14 の遺伝子の発現量が抗 CD 40 A b . 1 治療への応答に高度に相関することを示す。感受性がある B リンパ腫細胞と耐性化している B リンパ腫細胞との間で差別的に発現する遺伝子のいくつかは、CD 40 リガンドの下方制御経路遺伝子であり；いくつかは、B 細胞受容体シグナル伝達経路にある。したがって、これらの差別的に発現された遺伝子の一つ以上の発現量が、抗 CD 40 抗体を有する治療に B 細胞リンパ腫を有する患者の反応の評価を評価するかまたは補助して、抗 CD 40 抗体を有する治療に患者の反応を予測して、と、患者の治療 / 反応を監視するために使われることができる。

10

【 0 0 2 8 】

A . 一般的技術

本発明の実施は、特に明記しない限り、分子生物学（組換え技術を含む）、微生物学、細胞生物学、生化学及び免疫学の従来技術を使用し、それは当技術分野の範囲である。このような技術は、例えば「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」, 第2版 (Sambrook等, 1989); 「Oligonucleotide Synthesis」(M. J. Gait等, 1984); 「Animal Cell Culture」(R. I. Freshney等, 1987); 「Methods in Enzymology」(Academic Press, Inc.); 「Current Protocols in Molecular Biology」(F. M. Ausubel等, 編, 1987, 及び定期的更新); 「PCR: The Polymerase Chain Reaction」, (Mullis等, 編, 1994)のような文献に十分に説明されている。

20

【 0 0 2 9 】

本発明において使用されるプライマー、オリゴヌクレオチド及びポリヌクレオチドは、当分野で知られている標準技術を使用して生成することができる。

【 0 0 3 0 】

他で定義しない限り、技術的及び科学的用語は、本発明の分野の当業者によって共通に理解されるものと同じ意味を有する。Singleton等, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, N.Y. 1994), 及びMarch, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 4th ed., John Wiley & Sons (New York, N.Y. 1992)は本願に使用される用語の多くについて、当業者の一般的な手引きを提供する。

30

【 0 0 3 1 】

B . 定義

本願明細書において使用する場合、「B 細胞リンパ腫を有する患者」及び「B 細胞リンパ腫患者」なる用語は、ある種の B 細胞リンパ腫と診断されている患者又はある種の B 細胞リンパ腫の可能性があると診断されている患者を指す。

【 0 0 3 2 】

本出願中で用いられる「バイオマーカー」又は「マーカー」なる用語は一般的に、遺伝子、タンパク質、糖質構造又は糖脂質を含む分子を指し、哺乳動物組織又は細胞中ないしは組織又は細胞上での該分子の発現は標準的な方法（本明細書中で開示される方法）によって検出されうるものであり、抗 CD 40 抗体に基づく治療レジメに対する哺乳動物細胞又は組織の感受性を予測するものであるか、又は予測するために使用できる（又は予測を補助する）か、ある実施形態では個体の応答性を予測するために使用できる（又は予測を世除する）。

40

【 0 0 3 3 】

本明細書中で用いる「試料」なる用語は、例えば物理学的、生化学的、化学的及び / 又は生理学的特徴に基づいて特性を示す又は同定される、細胞実体及び / 又は他の分子実体を含有する対象とする被検体から得られる、又は対象とする被検体由来の組成物を指す。例えば、「疾患試料」なる表現及びこの変形は、特徴付けられている細胞実体及び / 又は

50

分子実体を含むことが予測される、又はそうであることが知られている対象の被検体から得た任意の試料を指す。

【 0 0 3 4 】

「組織又は細胞の試料」は、被検体又は患者の組織から採取された類似の細胞の集まりを意味する。組織又は細胞試料の供給源は、新鮮な、凍結された及び／又は保存されていた臓器や組織の試料又は生検又は吸引による固形組織；血液又はいずれかの血液成分；大脳脊髄液、羊水、腹水又は間質液などの体液；被検体の妊娠期又は発生期の任意の時期の細胞であってもよい。また、組織試料は原発性又は培養した細胞又は細胞株であってもよい。場合によっては、組織又は細胞の試料は罹患組織／臓器から得られる。組織試料は、防腐剤、抗凝血物質、バッファー、固定液、栄養分、抗生物質など天然の組織にはもともと混在していない化合物を含んでもよい。

10

【 0 0 3 5 】

本明細書中の組織試料の「切片」とは、組織試料の一部又は一片、例えば組織試料から切り出した組織又は細胞の一スライスを意味する。本発明が、組織試料の同じ切片が形態学的及び分子的レベルで分析されるか、又はタンパク質及び核酸の両方に関して分析される方法を含む場合に、組織試料の複数の切片が採取され、本発明に係る分析に供されてもよいと理解される。

【 0 0 3 6 】

本明細書で使用される場合、「B細胞リンパ腫試料」又は「Bリンパ腫細胞を含む試料」はB細胞リンパ腫の1タイプと診断された被験者又は患者由来のBリンパ腫細胞を含む組織又は細胞試料である。

20

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用される場合、「評価を補助する」ための方法は、臨床的判断（例えば、抗CD40抗体による治療に対するB細胞リンパ腫の応答性）をすることを助ける方法を指し、確定的な評価に関して決定的であってもなくてもよい。

【 0 0 3 8 】

「患者」又は「個体」は哺乳類であり、より好ましくはヒトである。哺乳類は、ヒト、霊長類、家畜、スポーツ動物、齧歯類及びペット類（例えば、イヌ及びネコ）を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 3 9 】

本明細書で使用する場合、「対照標準値」は絶対的値；相対的値；上限及び／又は下限値を有する値；値の範囲；平均値（average value）；中央値；平均値（mean value）；又は特定の対照又は基線値に比較した値であってもよい。

30

【 0 0 4 0 】

本明細書で用いる「アレイ」又は「マイクロアレイ」なる用語は、ポリヌクレオチドプローブ（例えばオリゴヌクレオチド）及び抗体のようなハイブリダイズ可能なアレイ・エレメントの基質上での規則正しい整列を指す。基質は、ガラススライドなどの固体基質、又はニトロセルロースメンブレンなどの半固体基質であってもよい。ヌクレオチド配列は、DNA、RNA又は何れかのその並べ換えでありうる。

【 0 0 4 1 】

本明細書中で用いる「増幅」は通常、所望の配列の複数のコピーを生産する方法を指す。「複数のコピー」は少なくとも2のコピーを意味する。「コピー」が、鋳型配列に対して相補的な又は同一な完全な配列を必ずしも意味するものではない。例えば、コピーは、ヌクレオチド類似体、例えばデオキシイノシン、意図的配列変化（鋳型に相補的ではないがハイブリダイズすることができる配列を含んでなるプライマーにより導入された配列変化など）及び／又は増幅中に起こる配列エラーを含みうる。

40

【 0 0 4 2 】

第一試料における遺伝子又はバイオマーカーの発現レベル／量が、第二試料における遺伝子又はバイオマーカーの発現レベル／量の少なくともおよそ1.5X、1.75X、2X、3X、4X、5X、6X、7X、8X、9X又は10Xである場合に、第一試料にお

50

ける遺伝子又はバイオマーカーの発現/量は、第二試料におけるレベル「より多い」レベルである。発現レベル/量は、限定するものではないが、mRNA、cDNA、タンパク質、タンパク質断片および/または遺伝子コピーを含め、当分野で公知の任意の好適な基準に基づいて決定されてもよい。発現レベル/量は、質的および/または量的に決定されてもよい。

【0043】

ここで交換可能に使用される「ポリヌクレオチド」又は「核酸」は、任意の長さのヌクレオチドのポリマーを意味し、DNA及びRNAが含まれる。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、修飾されたヌクレオチド又は塩基、及び/又はそれらの類似体(アナログ)、又はDNAもしくはRNAポリメラーゼにより、もしくは合成応答によりポリマー中に取り込み可能な任意の基質とすることができる。ポリヌクレオチドは、修飾されたヌクレオチド、例えばメチル化ヌクレオチド及びそれらの類似体を含み得る。存在するならば、ヌクレオチド構造に対する修飾は、ポリマーの組み立ての前又は後になされ得る。ヌクレオチドの配列は非ヌクレオチド成分により中断されてもよい。ポリヌクレオチドは合成後になされる修飾(一又は複数)、例えば標識との結合を含みうる。他のタイプの修飾には、例えば「キャップ(caps)」、類似体との自然に生じたヌクレオチドの一又は複数の置換、ヌクレオチド間修飾、例えば非荷電連結(例えばホスホン酸メチル、ホスホトリエステル、ホスホアミダート、カルバマート等)及び荷電連結(ホスホロチオアート、ホスホロジチオアート等)を有するもの、ペンダント部分、例えばタンパク質(例えばヌクレアーゼ、毒素、抗体、シグナルペプチド、p1y-L-リジン等)を含むもの、インターカレータ(intercalators)を有するもの(例えばアクリジン、ソラレン等)、キレート剤(例えば金属、放射性金属、ホウ素、酸化的金属等)を含むもの、アルキル化剤を含むもの、修飾された連結を含むもの(例えばアルファアノマー核酸等)、並びにポリヌクレオチド(類)の未修飾形態が含まれる。更に、糖類中に通常存在する任意のヒドロキシル基は、例えばホスホナート基、ホスファート基で置き換えられてもよく、標準的な保護基で保護されてもよく、又は付加的なヌクレオチドへのさらなる連結を調製するように活性化されてもよく、もしくは固体又は半固体担体に結合していてもよい。5'及び3'末端のOHはホスホリル化可能であり、又は1~20の炭素原子を有する有機キャップ基部分又はアミンで置換することもできる。また他のヒドロキシルは標準的な保護基に誘導体化されてもよい。またポリヌクレオチドは当該分野で一般的に知られているリボース又はデオキシリボース糖類の類似形態のものをさらに含み得、これらには例えば2'-O-メチル-、2'-O-アリル、2'-フルオロ又は2'-アジド-リボース、炭素環式糖の類似体、アノマー糖、エピマー糖、例えばアラビノース、キシロース類又はリキソース類、ピラノース糖、フラノース糖、セドヘプツロース、非環式類似体、及び非塩基性ヌクレオシド類似体、例えばメチルリボシドが含まれる。一又は複数のホスホジエステル連結は代替の連結基で置き換えてもよい。これらの代替の連結基には、限定されるものではないが、ホスファートがP(O)S(「チオアート」)、P(S)S(「ジチオアート」)、P(O)NR2(「アミダート」)、P(O)R、P(O)OR'、CO又はCH2(「ホルムアセタール」)と置き換えられた実施態様のものが含まれ、ここでそれぞれのR及びR'は独立して、H又は、エーテル(-O-)結合を含んでいてもよい置換もしくは未置換のアルキル(1-20C)、アリール、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はアラリジ(alaldyl)である。ポリヌクレオチド中の全ての結合が同一である必要はない。先の記述は、RNA及びDNAを含むここで引用される全てのポリヌクレオチドに適用される。

【0044】

ここで使用される「オリゴヌクレオチド」とは、短く、一般的に単鎖であり、また必ずしもそうではないが、一般的に約200未満のヌクレオチド長さの、一般的に合成のポリヌクレオチドを意味する。「オリゴヌクレオチド」及び「ポリヌクレオチド」なる用語は、相互に排他的なものではない。ポリヌクレオチドについての上述した記載はオリゴヌクレオチドと等しく、十分に適用可能である。

【0045】

10

20

30

40

50

「プライマー」は、一般に、標的配列とハイブリダイズすることによって、興味の試料中に存在する可能性がある標的に結合して、その後、標的に相補的なポリヌクレオチドの重合を促進する、一般に遊離した3' - OH基を有する短い単鎖のポリヌクレオチドである。

「プライマーの対」は、特異的な標的遺伝子の部分を増幅するために使用することができる5' プライマー及び3' プライマーを指す。

【0046】

一般的に「3'」なる用語は、同じポリヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドの他の領域又は位置からポリヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド3'（下流）の領域又は位置を指す。一般的に「5'」なる用語は、同じポリヌクレオチド又はオリゴヌクレオチドの他の領域又は位置からポリヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド5'（上流）の領域又は位置を指す。

10

【0047】

「遺伝子増幅」なる語句は、遺伝子又は遺伝子断片の複数のコピーが特定の細胞又は細胞系統において形成されるプロセスを意味する。複製された領域（増幅されたDNAのストレッチ）は、しばしば「アンプリコン」と称される。通常は、生成されるメッセンジャーRNA（mRNA）の量、即ち遺伝子発現レベルも、発現された特定遺伝子の作成されたコピー数に比例して増加する。

【0048】

「検出」は、直接的及び間接的な検出を含む検出する任意の手段を含む。

20

【0049】

本明細書中で用いる「予測」なる用語は、患者が薬剤又は一連の薬剤に対して有利又は不利に応答する可能性を意味する。一実施態様では、予測はその応答の程度に関する。一実施態様では、予測は、例えば特定の治療的薬剤による治療、及び疾患再発のない一定期間の後に患者が生存しているか改善しているかどうか、及び/又はその可能性に関する。本発明の予測方法を用いて任意の特定の患者のために最も好適な治療様式を選択することによって、治療決定を臨床的に行うことができる。本発明の予測方法は、患者が、治療投薬計画、例えば特定の治療剤や組み合わせの投与、外科的介入、ステロイド治療などを含む特定の治療投薬計画に有利に応答するかどうか、又は治療投薬計画の後に患者が長期に生存しているかどうかを予測する際の有用なツールである。

30

【0050】

本明細書中で用いる「長期の」生存なる用語は、治療的治療の後、少なくとも1年、5年、8年又は10年の生存を指す。

【0051】

「患者応答」は、限定するものではないが以下のものを含む患者に利益を示す任意のエンドポイントを使用して評価できる。（1） 緩徐化及び完全な停止を含む、ある程度の疾患進行の阻害、（2） 疾患発症及び/又は症状の数の減少、（3） 損傷サイズの減少、（4） 近接する末梢器官及び/又は組織への疾患細胞浸潤の阻害（すなわち減少、緩徐化又は完全な停止）、（5） 疾患の拡がりの阻害（すなわち減少、緩徐化又は完全な停止）、（6） 疾患と関係する一又は複数の症状の、ある程度の軽減、（7） 治療後の疾患がない期間の増加、及び/又は（9） 治療後の特定の時点での死亡率の減少。

40

【0052】

「抗体」なる用語は広義な意味で使われ、モノクローナル抗体（例えば完全長モノクローナル抗体）、多特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び所望の生物学的活性又は機能をしめす限り抗体断片を特異的にカバーする。

【0053】

「抗体断片」は完全長抗体の部分、通常はそ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')₂、及びFv断片；ダイアボディ；線形抗体；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が含まれる。

【0054】

50

「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。この断片は、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。これら2つのドメインの折り畳みから、抗原結合のためのアミノ酸残基に寄与し、抗体に対する抗原結合特異性を付与する6つの高頻度可変ループ（H及びL鎖から、それぞれ3つのループ）が生じる。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。

【0055】

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由来の抗体を称する、すなわち、集団に含まれる個々の抗体が、少量存在しうる自然に生じる可能な突然変異を除いて同一であるか及び/又は同じエピトープに結合する。そのようなモノクローナル抗体は、標的に結合するポリペプチド配列を含む抗体を典型的には含み、標的結合ポリペプチド配列は複数のポリペプチド配列由来のポリペプチド配列を結合する単一の標的的选择を含む方法によって得られる。例えば、選択方法は、ハイブリドーマクローン、ファージクローン又は組換えDNAクローンのようなプールの様な複数のプールからの単一のクローンの選択であってもよい。選択された標的結合配列は、例えば標的の親和性を改良するために、標的結合配列をヒト化するために、細胞培養における生産を改良するために、インビボの免疫原性を減じるために、多特異性抗体を作成するために更に変更できること、変更された標的結合配列を含む抗体は同様に本発明のモノクローナル抗体であることを理解するにちがいない。異なる決定基（エピトープ）に対する異なる抗体を基本的に含むポリクローナル抗体調製物とは反対に、各モノクローナル抗体は抗原の単一の決定基に指向する。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体調製物は、他の免疫グロブリンで汚染されていないという点で有利である。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体集団から得られたという抗体の特徴を示し、抗体を何か特定の方法で生産しなければならないと解釈されるものではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、例えばハイブリドーマ法（例、Kohler等、Nature, 256:495 (1975); Harlow等、Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling等、Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681, (Elsevier, N.Y., 1981)、組換えDNA法（参照、例えば米国特許第4,816,567号）、ファージディスプレイ技術（参照、例えば Clackson等、Nature, 352:624-628 (1991); Marks等、J. Mol. Biol., 222:581-597(1991); Sidhu等、J. Mol. Biol. 338(2):299-310 (2004); Lee等、J.Mol.Biol.340(5):1073-1093(2004); Fellouse, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 101(34):12467-12472 (2004); 及びLee等、J. Immunol. Methods 284(1-2):119-132 (2004)）、及びヒト免疫グロブリン配列をコードするヒト免疫グロブリン配列遺伝子座又は遺伝子の部分又は全てを有する動物におけるヒト又はヒト様抗体を産生するための技術（参照、例えば WO1998/24893; WO1996/34096; WO1996/33735; WO1991/10741; Jakobovits等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:2551 (1993); Jakobovits等、Nature, 362:255-258 (1993); Bruggemann等、Year in Immuno., 7:33 (1993); 米国特許出願第5,545,806号; 5,569,825号; 5,591,669号(全てGenPharm); 5,545,807号; WO1997/17852; 米国特許出願第5,545,807号; 5,545,806号; 5,569,825号; 5,625,126号; 5,633,425号; 及び5,61,016号; Marks等、Bio/Technology, 10: 779-783 (1992); Lonberg等、Nature, 368: 856-859 (1994); Morrison, Nature, 368: 812-813 (1994); Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14: 845-851 (1996); Neuberger, Nature Biotechnology, 14: 826 (1996); 及びLonbergとHuszar, Intern. Rev. Immunol., 13: 65-93 (1995))を含む様々な技術によって作ることができる。「モノクローナル抗体」は、また、Clackson等、Nature, 352: 624-628(1991)及びMarks等、J. Mol.Biol., 222: 581-597(1991)に記載された技術を用いてファージ抗体ライブラリから単離することができる。

【0056】

本明細書のモノクローナル抗体は特に、「キメラ」抗体を含む。「キメラ」抗体（免疫グロブリン）は、重鎖及び/又は軽鎖の一部が特定の種から誘導された又は特定の抗体ク

10

20

30

40

50

ラス又はサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一又は相同であるが、鎖の残りの部分は他の種から誘導された又は他の抗体クラス又はサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一又は相同である抗体、並びにそれらが所望の生物学的活性を示す限りにおいてそれらの抗体の断片である（米国特許第4,816,567号；Morrison等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855(1984)）。本明細書で使用する場合、ヒト化抗体はキメラ抗体のサブセットである。

【0057】

非ヒト（例えば齧歯類）抗体の「ヒト化」形とは、非ヒト抗体から得られた最小配列を含むキメラ抗体である。大部分において、ヒト化抗体は、レシピエントの高頻度可変領域の残基が、マウス、ラット、ウサギ又は非ヒト霊長類のような所望の抗体特異性、親和性及び能力を有する非ヒト種（ドナー抗体）の高頻度可変領域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）である。ある場合には、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域（FR）残基は、対応する非ヒト残基によって置換される。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にもドナー抗体にも見出されない残基を含んでいてもよい。これらの修飾は抗体の特性をさらに洗練するために行われる。一般的に、ヒト化抗体は、全て又はほとんど全ての高頻度可変ループが非ヒト免疫グロブリンのものに一致し、全て又はほとんど全てのFRがヒト免疫グロブリン配列である、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み、FR領域は結合親和性を改良する1又は複数のアミノ酸置換を含んでもよい。FRのこれらのアミノ酸置換の数は、典型的にはH鎖で6以下であり、L鎖で3以下である。ヒト化抗体は、場合により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む。さらなる詳細は、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)を参照のこと。

【0058】

「ヒト抗体」は、ヒトにより生成される抗体のアミノ酸残基に対応するアミノ酸残基を有するもの、及び/又はヒト抗体をつくるための任意の公知技術を使用して作成されたものである。この定義におけるヒト抗体は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を特別に除く。

【0059】

「親和性成熟」抗体は、その1又は複数のCDR/HVRに1又は複数の変更を有する抗体であって、そのような変更を有しない親抗体と比較して、抗原に対する抗体の親和性を改良するものと成っている。好ましい親和性成熟抗体は、標的抗原に対して、ナノモル単位の又はピコモル単位の親和性を有する。親和性成熟抗体は、当技術分野において既知の方法により生産できる。Marks他は、Bio/Technology, 10:779-783(1992年)において、VHドメインとVLドメインのシャフリングによる親和性成熟を開示している。CDRおよび/またはフレームワーク残基のランダムな突然変異誘発が、Barbas他、Proc Nat. Acad. Sci, USA 91:3809-3813(1994)；Schier他、Gene, 169:147-155 (1995)；Yelton他、J. Immunol., 155:1994-2004 (1995)；Jackson他、J. Immunol., 154(7):3310-9 (1995)；およびHawkins他、J. Mol. Biol., 226:889-896 (1992)に開示されている。

【0060】

「Fc領域」という用語は、無傷の抗体のパパイン消化により生成される免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。Fc領域は天然配列のFc領域または変異体Fc領域でありうる。免疫グロブリン重鎖のFc領域の境界はまちまちであるが、ヒトIgG重鎖のFc領域は、通常、約Cys226または約Pro230に位置するアミノ酸残基からFc領域のカルボキシル末端まで延びていると定義される。免疫グロブリンのFc領域は、通常、2つの定常ドメイン、1つのCH2ドメインおよび1つのCH3ドメインを含み、場合によってはCH4ドメインを含む。ここで使用する「Fc領域鎖」という表現は、Fc領域の2つのポリペプチド鎖のうちの1つを意味する。

【0061】

抗体の「エフェクター機能」とは、抗体のFc領域（天然配列Fc領域又はアミノ酸配

10

20

30

40

50

列変異体Fc領域)に帰する生物学的活性を意味し、抗体のアイソタイプにより変わる。抗体のエフェクター機能の例には、C1q結合及び補体依存性細胞障害；Fcレセプター結合性；抗体依存性細胞媒介性細胞障害(ADCC)；貪食作用；細胞表面レセプター(例えば、B細胞レセプター)のダウンレギュレーション；及びB細胞活性化が含まれる。

【0062】

「抗体依存性細胞媒介性細胞障害」又は「ADCC」とは、ある種の細胞障害細胞(例えば、ナチュラルキラー(NK)細胞、好中球及びマクロファージ)上に存在するFcレセプター(FcRs)と結合した分泌Igにより、これらの細胞障害エフェクター細胞が抗原-担持標的細胞に特異的に結合し、続いて細胞毒により標的細胞を死滅させることを可能にする細胞障害性の形態を意味する。抗体は細胞障害細胞を「備えて」おり、これはこのような死滅には絶対に必要なものである。ADCCを媒介する主要な細胞NK細胞はFcRIIIのみを発現するのに対し、単球はFcRI、FcRII及びFcRIIIを発現する。造血細胞でのFcRの発現は、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol 9:457-92 (1991)の464頁の表3に要約されている。対象の分子のADCC活性を評価するために、米国特許第5500362号又は同第5821337号又はPresta米国特許第6737056号に記載されているようなインビトロADCCアッセイを実施することができる。このようなアッセイにおいて有用なエフェクター細胞には、末梢血液単核細胞(PBMC)及びナチュラルキラー細胞(NK細胞)が含まれる。代替として、又は付加的に、興味のある分子のADCC活性は、例えば、Clynes等, PNAS(USA) 95:652-656 (1998)において開示されているような動物モデルにおいて、インビボで評価することが可能である。

10

20

【0063】

「治療すること」または「処置」または「寛解」は、治療的処置を表し、この目的は病的とした病態または疾患を治癒しない場合に衰退(減少)させる、又は症状の再発を予防することである。本発明の方法に従って本発明のヒト化CD40結合抗体の治療的有効量を投与した後、患者のB細胞悪性腫瘍がうまく「治療」されれば、患者は特定の疾患の1または複数の兆候および症状が観察可能におよび/または測定可能に減少または消失する。例えば、癌細胞数の有意な減少または癌細胞の消失；腫瘍の大きさの減少；腫瘍転移の阻害(すなわち、ある程度の遅延および好ましくは停止)；ある程度の腫瘍成長の阻害；緩解期の延長、および/または特定の癌が関与する一またはそれ以上の症状のある程度の除去；罹患率および死亡率の減少、および生活の質の改善がある。更に疾患の兆候または症状の減弱は患者が感じ得るものである。癌のすべての兆候の消失と定義される完全応答、腫瘍の大きさが好ましくは50%以上、より好ましくは75%以上減少する部分的な応答を、治療により達成し得る。更に、患者の疾患が安定しているならば、患者も治療されたと考える。ある基準では、発明の抗体により末梢血のB細胞が95%より多く枯渇され、B細胞は基線の25%に戻る。好ましい実施態様では、抗CD40抗体による治療は、治療後3か月、好ましくは6か月、より好ましくは1年、さらにより好ましくは2年又は2年以上に癌患者に癌の進行がないほどに有効である。疾患の改善および治療の成功を評価するこれらのパラメーターは医師などの適切な当業者に知られた常法によって容易に測定可能である。

30

40

【0064】

ここで使用される「非ホジキンリンパ腫」又は「NHL」という用語は、ホジキンリンパ腫以外のリンパ系の癌を意味する。ホジキンリンパ腫は、ホジキンリンパ腫にリード・シュテルンベルク細胞が存在し、非ホジキンリンパ腫に上記細胞が存在しない点で非ホジキンリンパ腫とは一般に区別できる。

【0065】

「有効量」とは所望の治療又は予防結果を達成するために必要な用量及び時間での効果的な量を意味する。

治療剤の「治療的有效量」は、例えば個体の疾病ステージ、年齢、性別、及び個体の体重、並びに個体に所望の応答を誘発する抗体の能力のような因子に従って変わりうる。ま

50

た、治療の有効量は治療剤の任意の毒性又は有害な効果よりも治療的に恩恵のある効果が上回るものである。「予防的有効量」とは所望の予防結果を達成するために必要な用量及び時間での効果的な量を意味する。典型的には、予防的用量は疾患の初期ステージ又はその前の患者に用いるので、予防的有効量は治療的有效量よりも少ないであろう。

【 0 0 6 6 】

「ハウスキーピング遺伝子」なる用語は、活性が細胞機能の維持に必須であるタンパク質をコードする一群の遺伝子を指す。これらの遺伝子は一般的に、すべての細胞型において同じように発現される。

【 0 0 6 7 】

「相関」又は「相関する」は、任意の方法で、第一の分析又はプロトコルの成績及び／又は結果を、第二の分析又はプロトコルの成績及び／又は結果と比較することを意味する。例えば、第二のプロトコルを行う際に第一の分析又はプロトコルの結果を用いてもよいし、及び／又は第一の分析又はプロトコルの結果を用いて、第二の分析又はプロトコルを行うかどうかを決定してもよい。遺伝子発現分析又はプロトコルの実施態様に関し、遺伝子発現分析又はプロトコルの結果を用いて、特定の治療投薬計画を実行するかどうかを決定してもよい。

【 0 0 6 8 】

本明細書中で用いられる「標識」なる用語は、核酸プローブ又は抗体などの試薬に直接的又は間接的にコンジュゲートないしは融合され、コンジュゲートないしは融合した試薬の検出を容易にする化合物又は組成物を指す。標識自体が検出可能なもの（例えば放射性標識又は蛍光性標識）であってもよく、酵素標識の場合、検出可能な基質化合物ないしは組成物の化学的变化を触媒するものであってもよい。

【 0 0 6 9 】

本明細書で用いられる「a」、「an」および「the」には、明らかな記載がない限り単数形又は複数形を意味する（すなわち、1又は複数を意味する）。

【 0 0 7 0 】

C. 本発明の方法

本発明は、抗CD40抗体による治療に対するB細胞リンパ腫を有する患者の応答を評価するか又は応答を補助する方法を提供する。更に、本発明はB細胞リンパ腫を有する患者における抗CD40抗体治療への応答を予測するか又は治療／応答を監視する方法を提供する。本発明は、抗CD40抗体による治療に適しているB細胞リンパ腫を有する患者を選択し、抗CD40抗体治療によってフォローアップする方法を提供する。いくつかの実施態様において、方法は、患者から得られたBリンパ腫細胞を含む試料において表2-4、6、7及び13の何れかの1又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを決定すること；及び前記1又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルの測定値に基づいて抗CD40抗体治療に対する患者の応答を予測するか、評価するかまたは評価の補助することを含む。いくつかの実施態様において、方法は、患者由来のBリンパ腫細胞を含む試料において表2-4、6、7及び13の何れかの1又は複数のマーカー遺伝子の測定された発現レベルをそれぞれのマーカー遺伝子の対照標準レベルと比較することを含む。

【 0 0 7 1 】

本発明の方法は、抗CD40抗体による治療のためのB細胞リンパ腫を有する患者を同定するために臨床医にとって有用であり、抗CD40抗体治療の展開経過の間の患者選択、特定の治療レジメにより個々の患者を治療する場合の成功の可能性を予測すること、疾患の進行を評価し監視すること、治療の有効性を監視すること、及び個々の患者の予後を推定することを補助する。これらの実施態様の何れもが本発明に含まれる。

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施態様において、B細胞リンパ腫は非ホジキンリンパ腫（NHL）であって、ろ胞性リンパ腫、再発ろ胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、周縁帯リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、菌状息肉腫／セザリー症候群、脾臓周縁帯リンパ腫及びびまん性大B細胞リンパ腫を含むが、これに限定されるものではない。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 3 】

いくつかの実施態様において、B細胞リンパ腫は緩慢性である。いくつかの実施態様において、B細胞リンパ腫は侵襲性である。いくつかの実施態様において、B細胞リンパ腫は高度侵襲性である。いくつかの実施態様において、緩慢性B細胞リンパ腫は、ろ胞性リンパ腫、周縁帯リンパ腫または小リンパ球性リンパ腫である。いくつかの実施態様において、緩慢性B細胞リンパ腫はろ胞性リンパ腫である。

【 0 0 7 4 】

(マーカー遺伝子)

対照標準レベルに比較したB細胞リンパ腫試料における1又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルは、抗CD40抗体による治療に対するB細胞リンパ腫の応答を予測するか、評価するか又は評価の補助するために本発明の方法において使用することができる。

10

【 0 0 7 5 】

抗CD40抗体耐性NHL細胞株と比較して、感受性NHL細胞株において差異的に発現する遺伝子を表2-4、6及び7に示す。「抗CD40抗体感受性細胞」は、実施例1において記載するように、試験される抗CD40抗体によって細胞生存度の減少において0.4 µg/ml未満のIC25値を有する細胞である。「抗CD40耐性細胞」は、実施例1において試験されるように細胞生存度の減少において1 µg/mlより大きいIC25値を有する細胞である。表2-4、6及び7の遺伝子のいくつかは、CD40リガンド下方制御経路にあり(例えば、VNN2、MEF2C、LTB、KCNN3、NCF1、BCL6、IGJ、ELTI1902、PNOC、CSF2RB及びPOU2AF1) ; 表のいくつかの遺伝子は、B細胞受容体シグナル伝達経路(例えば、CD22、RGS13及びMEF2B)にある。更に、IFITM1、CD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD79B、CD22、BTG2、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1、UAP1と及びPUS7(表13)の発現レベルの関連は、実施例2に記載されている臨床試験によって確認された。これらの遺伝子の1又は複数の発現レベルが、本発明の方法において使われる。いくつかの実施態様において、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、又は少なくとも30の遺伝子の発現レベルが、本発明の方法で使われる。

20

30

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施態様において、VNN2、MEF2C、LTB、KCNN3、NCF1、BCL6、IGJ、ELTI1902、PNOC、CSF2RB、POU2AF1、CD22、RGS13及びMEF2Bからなる群から選択される1又は複数の遺伝子の発現レベルが、測定および/または使用される。いくつかの実施態様において、IFITM1、CD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD79B、CD22、BTG2、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1、UAP1及びPUS7からなる群から選択される1又は複数の遺伝子の発現レベルが、測定および/または使用される。いくつかの実施態様において、これらの遺伝子の少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13または14の発現レベルが、測定および/または使用される。いくつかの実施態様において、CD22、CD40とBCL6の発現量が、測定されておよび/または使われる。いくつかの実施態様において、CD40、RGS13、CD22、BTG2、IGF1R及びCD44の発現量が、測定および/または使用される。いくつかの実施態様において、IFITM1、CD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD79B、CD22、BTG2、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1、UAP1及びPUS7の発現レベルが、測定および/または使用される。いくつかの実施態様において、表7又は表13の遺伝子の少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくと

40

50

も 1 3、少なくとも 1 4 または 1 5 の発現レベルが、測定および / または使用される。

【 0 0 7 7 】

表 2 - 4、6、7 及び 1 3 に特定される遺伝子 (配列を含む) は当分野で知られているものである。例えば、ヒト遺伝子の G e n B a n k 受託番号の例は、VNN2 (NM_004665; NM_078488; AJ132100; D89974; BC064641; CR609799; BC126145; BC126147; 及び AB026705); RGS13 (NM_002927; NM_144766; BT006929; BC056866; AY562947; CR536532; CR610389; CR599001; BC016667; AF493935; BC036950; 及び AF030107); CD22 (NM_001771; AK026467; BC109306; BC109307; AK225694; AK225625; X52785; 及び X59350); LRRC8A (AY143166; BC051322; AK123611; AY358286; NM_019594; XM_026998; AK001199; AB037858; CR619692; CR619448; AK024649; BC000775; AK027495; 及び AK074723); CD40 (NM_001250; NM_152854; BC064518; AY225405; CR619622; CR608994; CR605787; AB209660; AK222896; AJ300189; BT019901; 及び BC012419); IFITM1 (NM_003641; BC000897; BT007173; BT009859; CR456894; CR541874; CR604902; X57351; X84958; NM_006435; BC009696; X02490; 及び J04164); SMN1 (NM_000344; BC062723; CR611445; CR593735; BC000908; NM_022874; BC015308; 及び U18423); PRKCA (NM_002737; AB209475; BC109274; BC109273; AF035594; BC053321; BX648954; AK125425; BC062759; BC071767; BC103691; BC101403; BC107592; AY633609; BC122530; BC015855; AF086287; AF035595; M22199; 及び X52479); EPDR1 (DQ914439; AY027862; NM_017549; AJ250475; AF202051; CR624676; CR596656; NM_016616; BC000686; BC018299; AF305596; 及び BC036816); PRPSAP2 (NM_002767; AB007851; BX648850; AK126398; CR457082; BC101672; BC101670; 及び BC106050); IGF1R (NM_000875; NM_015883; AY429545; CR624013; BC078157; BC088377; BC107089; BC111046; BC113610; BC113612; BC010607; X04434 M24599; 及び U09023); BTG2 (NM_006763; CR606002; CR604962; CR595352; CR591042; BC105948; BC105949; U72649; 及び Y09943); LM02 (BC042426; NM_005574; BC073973; AK127915; CR625714; CR614368; CR604507; AF257211; BC034041; BC035607; 及び X61118); YIPF3 (AL050274; AK000946; CR533541; CR623137; CR622890; CR622532; CR621993; CR619816; CR619437; CR619054; CR618212; CR616987; CR616384; CR615623; CR615153; CR615118; CR612415; CR611748; CR611260; CR610983; CR610470; CR607768; CR606024; CR603408; CR603202; CR602267; CR601987; CR599615; CR598162; CR597677; CR596581; CR596249; CR595236; CR592266; CR590752; CR590349; NM_015388; AK021433; AK021655; AK022757; BC019297; 及び AF162672); 及び BCL6 (NM_001706; NM_138931; BX649185; U00115; BC142705; BC146796; BC150184; AL713713; AK090890; AL832990; 及び Z21943) である。

【 0 0 7 8 】

表 2 - 4、6、7 及び 1 3 に引用した遺伝子のいくつかの核酸配列は図 6 (6 - 1 から 6 - 3 5) に示す。

【 0 0 7 9 】

(対照標準レベル)

B 細胞リンパ腫試料における 1 又は複数のマーカー遺伝子の測定された発現量は、比較対照レベルと比較される。いくつかの実施態様において、対照標準レベルは、異なる種類の B 細胞リンパ腫の間で、例えば抗 CD 4 0 抗体に感受性がある B 細胞リンパ腫と抗 CD 4 0 抗体に対して耐性がある B 細胞リンパ腫との間において変化しない発現レベルの遺伝子の発現レベルである。いくつかの実施態様において、表 8 に示す 1 又は複数のハウスキーピング遺伝子の発現レベルが、対照標準レベルとして使用される。いくつかの実施態様において、表 9 に示す 1 又は複数のハウスキーピング遺伝子の発現レベルが、対照標準レベルとして使用される。

【 0 0 8 0 】

いくつかの実施態様において、マーカー遺伝子の測定された発現量は、対照標準レベルを使用して正規化される。いくつかの実施態様において、マーカー遺伝子の正規化発現レベルは、マーカー遺伝子と対照標準発現レベルの比率として、又はマーカー遺伝子と対照標準発現レベルとの間の差異として、それぞれオリジナル又は対数スケールで算出される

10

20

30

40

50

。

【 0 0 8 1 】

表 8 及び表 9 の対照標準遺伝子は、表 4 のマーカー遺伝子に対して特異的正規化相対物として選択された。対照標準遺伝子は、B 細胞リンパ腫試料における高い平均発現及び低分散について選択された。加えて、対照標準遺伝子は、生物学的に異なった細胞株の発現測定値間の分散に比較して、個々の細胞株の繰り返された発現測定値間の類似分散を有するように選択された。加えて、対照標準遺伝子は、表 4 の 1 又は複数のマーカーと低い統計的関連性を有するように選択された。

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施態様において、対照標準レベルは、異なる B 細胞リンパ腫試料におけるマーカー遺伝子の測定された発現レベルである。いくつかの実施態様において、異なる B 細胞リンパ腫試料は、抗 CD 4 0 抗体誘導細胞死に対して耐性がある B リンパ腫細胞を含む。

10

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施態様において、対照標準レベルは抗 CD 4 0 抗体治療後に増加した腫瘍体積を有する患者および / または抗 CD 4 0 抗体治療後に減少した腫瘍体積を有する患者由来の B リンパ腫細胞を含む試料の対応するマーカー遺伝子の発現レベルに基づいて決定される。いくつかの実施態様において、対照標準レベル決定のための患者由来の試料は、抗 CD 4 0 抗体治療への応答が予測または評価される患者由来の試料と同じ種類の B リンパ腫細胞を含む。いくつかの実施態様において、同じ方法（例えば q R T - P C R ）および / または試薬（例えばプライマーとプローブ）が、試料のマーカー遺伝子の発現レベルを測定するために、及び対照標準試料の対応するマーカー遺伝子の発現レベルを測定するために用いられる。

20

表 8

| プローブ | symb | VarW. VarB | 平均 | var | vscr | vscr. rank | P.Min | SCR. 抗 CD40. Ab.1 | IC25. 抗 CD40. Ab.1 | GCB. 抗 CD40. Ab.1 | SCR EXT. 抗 CD40. Ab.1 |
|------------------------------|---------|---------------|-------|------|--------|---------------|----------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| 202521 at | CTCF | 0.02 | 10.61 | 0.19 | -3.81 | 5079 | 0.020543 | 0.896744 | 0.758931 | 0.927787 | 0.285815 |
| 201949 x at | CAPZB | 0.04 | 11.78 | 0.33 | 7.92 | 300 | 0.363476 | 0.5627 | 0.9554 | 0.3785 | 0.3635 |
| 201588 at | TXNL1 | 0.01 | 13.00 | 0.29 | -2.39 | 3182 | 2.49E-09 | 0.2422 | 0.5231 | 0.2540 | 0.1104 |
| 201070 x at | SF3B1 | 0.20 | 9.46 | 0.23 | -3.78 | 5023 | 0.089689 | 0.1715 | 0.1517 | 0.2230 | 0.5294 |
| 209180 at | RABGGTB | 0.23 | 10.80 | 0.40 | -2.89 | 3693 | 0.001233 | 0.9074 | 0.9214 | 0.7339 | 0.1495 |
| AFFX-HSAC07/ X00351 5 at | ACTB | 0.03 | 14.02 | 0.53 | 0.48 | 2039 | 0.144577 | 0.6074 | 0.9584 | 0.2415 | 0.4461 |
| 201891 s at | B2M | 0.13 | 14.67 | 0.22 | 1.98 | 1919 | 0.010118 | 0.2646 | 0.1011 | 0.4501 | 0.0392 |
| FFX-HUMGAPDH/ M33197 5 at | GAPDH | 0.59 | 14.78 | 0.04 | 2.95 | 1850 | 0.000944 | 0.7089 | 0.7244 | 0.9014 | 0.3096 |
| 202605 at | GUSB | 0.05 | 10.52 | 0.65 | -3.44 | 4415 | 6.73E-05 | 0.0096 | 0.0104 | 0.0053 | 0.0885 |
| 202854 at | HPRT1 | 0.03 | 12.92 | 0.30 | -1.90 | 2773 | 2.64E-05 | 0.1297 | 0.2069 | 0.0532 | 0.5541 |
| 200737 at | PGK1 | 0.02 | 12.20 | 0.46 | -2.75 | 3533 | 0.000307 | 0.0777 | 0.3535 | 0.0719 | 0.6473 |
| 201293 x at | PPIA | 0.60 | 14.99 | 0.02 | 3.98 | 1731 | 0.065694 | 0.1406 | 0.3579 | 0.1735 | 0.6190 |
| 201033 x at | RPLP0 | 0.62 | 15.20 | 0.01 | 4.16 | 1709 | 0.066741 | 0.0667 | 0.1150 | 0.1081 | 0.7451 |
| 203135 at | TBP | 0.06 | 8.29 | 0.19 | -16.66 | 21417 | 0.001289 | 0.6978 | 0.7904 | 0.8630 | 0.2849 |
| 207332 s at | TFR3 | 0.06 | 12.50 | 1.16 | -0.82 | 2311 | 5.66E-06 | 0.1391 | 0.0963 | 0.1051 | 0.1710 |
| 226131 s at | RPS16 | 0.68 | 15.60 | 0.01 | 15.24 | 1 | 0.4182 | 0.6946 | 0.6783 | 0.9425 | 0.4182 |
| 1553567 s at | ATP13A5 | 0.53 | 15.77 | 0.04 | 15.10 | 2 | 0.2744 | 0.3205 | 0.5881 | 0.2744 | 0.8039 |
| 213477 x at | EEF1A1 | 0.80 | 15.71 | 0.02 | 14.94 | 3 | 0.2716 | 0.3490 | 0.5611 | 0.2716 | 0.9425 |
| 229563 s at | RPL10A | 0.65 | 15.08 | 0.02 | 14.64 | 4 | 0.2266 | 0.3258 | 0.2266 | 0.6668 | 0.7720 |
| 203107 x at | RPS2 | 0.75 | 15.37 | 0.01 | 14.55 | 5 | 0.2635 | 0.4033 | 0.5834 | 0.2635 | 0.6664 |
| 213614 x at | EEF1A1 | 0.51 | 16.11 | 0.02 | 14.47 | 6 | 0.2273 | 0.4168 | 0.5721 | 0.2273 | 0.6765 |
| 204892 x at | EEF1A1 | 0.55 | 15.29 | 0.02 | 14.46 | 7 | 0.3353 | 0.7883 | 0.7755 | 0.5296 | 0.7598 |

10

20

30

40

| プロローブ | symb | VarW. VarB | 平均 | var | vscr | vscr. rank | P.Min | SCR. 抗 CD40. Ab.1 | IC25. 抗 CD40. Ab.1 | GCB. 抗 CD40. Ab.1 | SCR EXT. 抗 CD40. Ab.1 |
|--------------|----------|---------------|-------|------|-------|---------------|--------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| 212391 x at | RPS3A | 0.78 | 15.00 | 0.01 | 14.34 | 8 | 0.2519 | 0.3159 | 0.6319 | 0.2519 | 0.3350 |
| 211542 x at | RPS10 | 0.59 | 15.11 | 0.02 | 14.31 | 9 | 0.2000 | 0.8313 | 0.9604 | 0.7117 | 0.7029 |
| 213583 x at | EEF1A1 | 0.66 | 15.26 | 0.04 | 14.29 | 10 | 0.2172 | 0.4132 | 0.7604 | 0.2172 | 0.8064 |
| 200819 s at | RPS15 | 0.54 | 15.00 | 0.05 | 13.99 | 11 | 0.3700 | 0.6401 | 0.7339 | 0.8220 | 0.7939 |
| 200095 x at | FLJ20294 | 0.60 | 15.29 | 0.02 | 13.98 | 12 | 0.3400 | 0.7334 | 0.5003 | 0.4045 | 0.4757 |
| 224585 x at | ACTG1 | 0.49 | 14.73 | 0.06 | 13.96 | 13 | 0.4788 | 0.9612 | 0.7590 | 0.4788 | 0.5097 |
| 213414 s at | RPS19 | 0.49 | 15.19 | 0.02 | 13.95 | 14 | 0.3134 | 0.6110 | 0.5909 | 0.3134 | 0.9180 |
| 1553538 s at | NA | 0.33 | 15.24 | 0.24 | 13.94 | 15 | 0.5473 | 0.6181 | 0.5473 | 0.9966 | 0.9360 |
| 200032 s at | RPL9 | 0.61 | 15.30 | 0.01 | 13.80 | 16 | 0.2652 | 0.7969 | 0.6658 | 0.8910 | 0.9033 |
| 200063 s at | NPM1 | 0.68 | 15.34 | 0.02 | 13.78 | 17 | 0.2634 | 0.6557 | 0.7122 | 0.2634 | 0.9201 |
| 213890 x at | RPS16 | 0.42 | 15.02 | 0.01 | 13.68 | 18 | 0.2333 | 0.2936 | 0.2333 | 0.3297 | 0.2718 |
| 212734 x at | RPL13 | 0.46 | 14.92 | 0.03 | 13.66 | 19 | 0.2300 | 0.8232 | 0.6720 | 0.4503 | 0.7004 |
| 211983 x at | ACTG1 | 0.40 | 14.83 | 0.06 | 13.54 | 20 | 0.4100 | 0.9680 | 0.7211 | 0.4205 | 0.7919 |
| 213801 x at | RPSA | 0.61 | 15.01 | 0.05 | 13.53 | 21 | 0.2661 | 0.4603 | 0.7140 | 0.2661 | 0.4003 |
| 202649 x at | RPS19 | 0.33 | 15.03 | 0.03 | 13.44 | 22 | 0.3172 | 0.5861 | 0.5086 | 0.3172 | 0.9400 |
| 221607 x at | ACTG1 | 0.41 | 14.73 | 0.06 | 13.38 | 23 | 0.2715 | 0.9680 | 0.6637 | 0.3927 | 0.6126 |
| 212988 x at | ACTG1 | 0.45 | 14.53 | 0.06 | 13.31 | 24 | 0.3553 | 0.9075 | 0.6394 | 0.3553 | 0.7217 |
| 208929 x at | RPL13 | 0.40 | 14.75 | 0.02 | 13.25 | 25 | 0.3500 | 0.3583 | 0.7912 | 0.9760 | 0.6997 |
| 200689 x at | EEF1G | 0.64 | 14.25 | 0.03 | 13.21 | 26 | 0.2100 | 0.9324 | 0.8163 | 0.8508 | 0.3667 |
| 211345 x at | EEF1G | 0.54 | 14.23 | 0.03 | 13.21 | 27 | 0.2200 | 0.9444 | 0.8022 | 0.7118 | 0.3901 |
| 211970 x at | ACTG1 | 0.46 | 14.51 | 0.09 | 13.18 | 28 | 0.3072 | 0.7347 | 0.8427 | 0.7238 | 0.5534 |
| 211995 x at | ACTG1 | 0.35 | 14.61 | 0.10 | 13.14 | 29 | 0.3981 | 0.5436 | 0.9959 | 0.9161 | 0.3981 |
| 200089 s at | RPL4 | 0.29 | 15.28 | 0.04 | 13.09 | 30 | 0.2068 | 0.4500 | 0.6581 | 0.5132 | 0.5295 |
| 200024 at | RPS5 | 0.57 | 14.61 | 0.03 | 13.09 | 31 | 0.2000 | 0.7753 | 0.8060 | 0.5846 | 0.9469 |
| 201550 x at | ACTG1 | 0.33 | 14.50 | 0.10 | 13.04 | 32 | 0.3356 | 0.5966 | 0.9624 | 0.8531 | 0.4378 |

10

20

30

40

| プローブ | symb | VarW. VarB | 平均 | var | vscr | vscr. rank | P.Min | SCR. 抗 CD40. Ab.1 | IC25. 抗 CD40. Ab.1 | GCB. 抗 CD40. Ab.1 | SCR EXT. 抗 CD40. Ab.1 |
|---------------------|-----------|---------------|-------|------|-------|---------------|--------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| AFFX-r2-P1-cre-3 at | NA | 0.28 | 15.23 | 0.12 | 13.00 | 33 | 0.4500 | 0.9518 | 0.5889 | 0.7244 | 0.8836 |
| 200003 s at | RPL28 | 0.14 | 15.12 | 0.04 | 12.93 | 34 | 0.5687 | 0.9905 | 0.6582 | 0.9539 | 0.5687 |
| 212363 x at | ACTG1 | 0.33 | 14.18 | 0.12 | 12.81 | 35 | 0.4219 | 0.6539 | 0.8152 | 0.8079 | 0.4254 |
| 221775 x at | EV11 | 0.28 | 14.55 | 0.05 | 12.78 | 36 | 0.2391 | 0.9589 | 0.8109 | 0.4979 | 0.8711 |
| 208768 x at | RPL22 | 0.30 | 14.56 | 0.05 | 12.78 | 37 | 0.2858 | 0.9577 | 0.8867 | 0.4568 | 0.9964 |
| 212191 x at | LOC388344 | 0.18 | 14.84 | 0.05 | 12.77 | 38 | 0.2500 | 0.9777 | 0.8542 | 0.3553 | 0.9844 |
| 200021 at | CFL1 | 0.50 | 13.77 | 0.02 | 12.77 | 39 | 0.2775 | 0.8529 | 0.8339 | 0.5283 | 0.2775 |
| 208517 x at | BTF3 | 0.33 | 14.54 | 0.02 | 12.56 | 40 | 0.2513 | 0.7046 | 0.7417 | 0.9434 | 0.2954 |
| 211956 s at | EIF1 | 0.16 | 15.12 | 0.08 | 12.50 | 41 | 0.2756 | 0.2756 | 0.3283 | 0.6567 | 0.4596 |
| 214351 x at | RPL13 | 0.44 | 14.01 | 0.03 | 12.36 | 42 | 0.2703 | 0.4829 | 0.9230 | 0.9173 | 0.4119 |
| 224731 at | HMGB1 | 0.11 | 14.37 | 0.17 | 12.35 | 43 | 0.3496 | 0.4679 | 0.9363 | 0.4219 | 0.3496 |
| 234512 x at | LOC388474 | 0.25 | 13.55 | 0.04 | 12.35 | 44 | 0.5910 | 0.9435 | 0.5910 | 0.9578 | 0.6021 |
| 220960 x at | RPL22 | 0.28 | 14.20 | 0.02 | 12.28 | 45 | 0.5585 | 0.7556 | 0.8571 | 0.7995 | 0.9640 |
| 221791 s at | CCDC72 | 0.45 | 14.33 | 0.03 | 12.22 | 46 | 0.2692 | 0.5460 | 0.8746 | 0.4059 | 0.2692 |
| 216438 s at | TMSB4X | 0.04 | 15.34 | 1.15 | 12.02 | 47 | 0.2086 | 0.3130 | 0.2155 | 0.2086 | 0.8821 |
| 201030 x at | LDHB | 0.22 | 14.68 | 0.05 | 11.91 | 48 | 0.3032 | 0.4740 | 0.8098 | 0.5684 | 0.3032 |
| AFFX-CreX-3 at | NA | 0.27 | 14.50 | 0.19 | 11.83 | 49 | 0.4700 | 0.9276 | 0.5873 | 0.7234 | 0.9267 |
| 200715 x at | RPL13A | 0.26 | 13.87 | 0.12 | 11.70 | 50 | 0.3000 | 0.8556 | 0.3818 | 0.6143 | 0.4458 |
| AFFX-CreX-5 at | NA | 0.15 | 14.64 | 0.27 | 11.59 | 51 | 0.3900 | 0.9872 | 0.6546 | 0.5814 | 0.7754 |
| 222976 s at | TPM3 | 0.04 | 14.13 | 0.09 | 11.54 | 52 | 0.3646 | 0.3786 | 0.7883 | 0.3646 | 0.5240 |
| 210466 s at | SERBP1 | 0.52 | 13.90 | 0.07 | 11.51 | 53 | 0.2326 | 0.3230 | 0.2326 | 0.2545 | 0.8323 |
| 225413 at | USMG5 | 0.07 | 13.78 | 0.15 | 11.49 | 54 | 0.3239 | 0.9696 | 0.5515 | 0.8338 | 0.3239 |
| 221691 x at | NPM1 | 0.10 | 15.00 | 0.07 | 11.44 | 55 | 0.5097 | 0.8965 | 0.7627 | 0.5097 | 0.7686 |
| 229353 s at | NUCKS1 | 0.07 | 13.62 | 0.21 | 11.21 | 56 | 0.6703 | 0.7457 | 0.6703 | 0.7602 | 0.8020 |
| 1555730 a at | CFL1 | 0.04 | 14.01 | 0.30 | 11.17 | 57 | 0.4996 | 0.9337 | 0.7560 | 0.4996 | 0.5768 |

10

20

30

40

| プローブ | VarW. VarB | 平均 | var | vscr | vscr. rank | P.Min | SCR. 抗 CD40. Ab.1 | IC25. 抗 CD40. Ab.1 | GCB. 抗 CD40. Ab.1 | SCR EXT. 抗 CD40. Ab.1 |
|--------------|---------------|------|-------|------|---------------|-------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| 200966 x at | ALDOA | 0.09 | 14.02 | 0.11 | 11.09 | 58 | 0.2409 | 0.5526 | 0.4352 | 0.8701 |
| 224654 at | DDX21 | 0.06 | 13.50 | 0.13 | 11.07 | 59 | 0.6759 | 0.8439 | 0.7694 | 0.6759 |
| 224944 at | TMPO | 0.05 | 13.48 | 0.14 | 10.98 | 60 | 0.2455 | 0.3257 | 0.3876 | 0.2455 |
| 222985 at | YWHAG | 0.04 | 13.53 | 0.15 | 10.86 | 61 | 0.3506 | 0.7800 | 0.9581 | 0.9505 |
| 1555837 s at | POLR2B | 0.07 | 13.18 | 0.16 | 10.85 | 62 | 0.3371 | 0.8399 | 0.6857 | 0.3371 |
| 209026 x at | TUBB | 0.07 | 13.60 | 0.24 | 10.73 | 63 | 0.2100 | 0.6957 | 0.7072 | 0.3910 |
| 238199 x at | LOC440552 | 0.56 | 11.52 | 0.17 | 10.69 | 64 | 0.2720 | 0.3736 | 0.2720 | 0.6534 |
| 217807 s at | GLTSCR2 | 0.07 | 13.62 | 0.19 | 10.61 | 65 | 0.5757 | 0.8314 | 0.7767 | 0.5757 |
| 242131 at | LOC440552 | 0.53 | 11.20 | 0.10 | 10.42 | 66 | 0.5733 | 0.7746 | 0.7302 | 0.9388 |
| 222980 at | RAB10 | 0.12 | 12.27 | 0.13 | 10.40 | 67 | 0.2461 | 0.7382 | 0.2877 | 0.2461 |
| 234339 s at | GLTSCR2 | 0.58 | 11.32 | 0.29 | 10.39 | 68 | 0.6277 | 0.7136 | 0.8445 | 0.6277 |
| 1554678 s at | HNRPD | 0.04 | 13.21 | 0.22 | 10.39 | 69 | 0.3095 | 0.3381 | 0.6767 | 0.5390 |
| 200893 at | SFRS10 | 0.12 | 13.68 | 0.06 | 10.38 | 70 | 0.3885 | 0.5944 | 0.6001 | 0.3885 |
| 223105 s at | TMEM14C | 0.02 | 13.54 | 0.16 | 10.35 | 71 | 0.6699 | 0.6699 | 0.8667 | 0.9663 |
| 224579 at | SLC38A1 | 0.02 | 13.49 | 0.20 | 10.21 | 72 | 0.2496 | 0.7799 | 0.3506 | 0.2496 |
| 1558678 s at | MALAT1 | 0.16 | 12.46 | 0.89 | 10.21 | 73 | 0.4393 | 0.9362 | 0.4393 | 0.9347 |
| 223096 at | NOP5/NOP58 | 0.03 | 13.04 | 0.13 | 10.13 | 74 | 0.6162 | 0.6964 | 0.6162 | 0.6685 |
| 224567 x at | MALAT1 | 0.11 | 12.50 | 0.69 | 10.10 | 75 | 0.4566 | 0.9218 | 0.4566 | 0.7071 |
| 226385 s at | C7orf30 | 0.03 | 12.99 | 0.26 | 10.02 | 76 | 0.6285 | 0.6285 | 0.9109 | 0.8336 |
| 213011 s at | TPI1 | 0.04 | 13.56 | 0.18 | 9.96 | 77 | 0.2442 | 0.3471 | 0.5709 | 0.4333 |
| 225892 at | IREB2 | 0.10 | 12.08 | 0.21 | 9.94 | 78 | 0.4034 | 0.8084 | 0.6860 | 0.4034 |
| 231896 s at | DENR | 0.03 | 12.80 | 0.14 | 9.93 | 79 | 0.2977 | 0.6041 | 0.2977 | 0.4713 |
| 201114 x at | PSMA7 | 0.12 | 12.78 | 0.15 | 9.87 | 80 | 0.4093 | 0.5862 | 0.8588 | 0.4093 |
| 208738 x at | SUMO2 | 0.17 | 14.07 | 0.02 | 9.87 | 81 | 0.2055 | 0.4579 | 0.3408 | 0.2055 |
| 224592 x at | HP1BP3 | 0.13 | 11.74 | 0.15 | 9.86 | 82 | 0.6319 | 0.6899 | 0.8361 | 0.8069 |

10

20

30

40

| プローブ | symb | VarW. VarB | 平均 | var | vser | vser. rank | P.Min | SCR. 抗 CD40. Ab.1 | IC25. 抗 CD40. Ab.1 | GCB. 抗 CD40. Ab.1 | SCR EXT. 抗 CD40. Ab.1 |
|----------------------|----------|---------------|-------|------|------|---------------|--------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| 224935 at | EIF2S3 | 0.03 | 13.01 | 0.35 | 9.86 | 83 | 0.2694 | 0.3291 | 0.6816 | 0.2694 | 0.3207 |
| 224736 at | CCAR1 | 0.10 | 11.79 | 0.09 | 9.86 | 84 | 0.5647 | 0.8733 | 0.9743 | 0.7364 | 0.5647 |
| 224593 at | ZNF664 | 0.20 | 11.63 | 0.37 | 9.85 | 85 | 0.4300 | 0.5453 | 0.8490 | 0.4300 | 0.9881 |
| 224714 at | MKI67IP | 0.07 | 12.26 | 0.23 | 9.83 | 86 | 0.3898 | 0.8170 | 0.7194 | 0.3898 | 0.5026 |
| 223705 s at | GPBP1 | 0.05 | 12.26 | 0.12 | 9.79 | 87 | 0.6059 | 0.9591 | 0.9834 | 0.6059 | 0.9781 |
| 1553575 at | NA | 0.04 | 12.71 | 0.40 | 9.76 | 88 | 0.2247 | 0.3970 | 0.3953 | 0.2247 | 0.4525 |
| 224591 at | HP1BP3 | 0.04 | 12.57 | 0.24 | 9.72 | 89 | 0.6293 | 0.6293 | 0.6998 | 0.7775 | 0.9947 |
| 202690 s at | SNRPDI | 0.07 | 13.90 | 0.13 | 9.70 | 90 | 0.5018 | 0.7715 | 0.5905 | 0.5018 | 0.5865 |
| 223034 s at | C1orf43 | 0.02 | 13.12 | 0.16 | 9.70 | 91 | 0.4517 | 0.6653 | 0.4517 | 0.7044 | 0.9095 |
| 224376 s at | C20orf24 | 0.06 | 12.21 | 0.23 | 9.69 | 92 | 0.5630 | 0.9644 | 0.9137 | 0.8592 | 0.5630 |
| AFFX-r2-Ec-bioD-3 at | NA | 0.14 | 14.01 | 0.48 | 9.67 | 93 | 0.3700 | 0.8588 | 0.8057 | 0.4071 | 0.4774 |
| 201277 s at | HNRPAB | 0.04 | 13.17 | 0.18 | 9.66 | 94 | 0.3203 | 0.8462 | 0.3900 | 0.3789 | 0.3203 |
| 228273 at | NA | 0.03 | 12.65 | 0.19 | 9.66 | 95 | 0.5447 | 0.5447 | 0.6935 | 0.9994 | 0.8749 |
| 202077 at | NDUFAB1 | 0.06 | 13.06 | 0.08 | 9.65 | 96 | 0.2839 | 0.9323 | 0.6388 | 0.6981 | 0.2839 |
| 224561 s at | MORF4L1 | 0.04 | 12.46 | 0.18 | 9.64 | 97 | 0.6517 | 0.9637 | 0.6517 | 0.8271 | 0.7722 |
| 211623 s at | FBL | 0.04 | 13.89 | 0.16 | 9.63 | 98 | 0.4800 | 0.5149 | 0.9574 | 0.8996 | 0.9424 |
| 212626 x at | HNRPC | 0.08 | 13.05 | 0.14 | 9.62 | 99 | 0.2260 | 0.5906 | 0.5146 | 0.3161 | 0.4689 |
| 229128 s at | ANP32E | 0.03 | 12.72 | 0.39 | 9.61 | 100 | 0.4422 | 0.6538 | 0.8542 | 0.4422 | 0.9196 |

10

20

30

40

表 9

| プローブ | symb.gse | VarW. VarB | 平均 | var | vscr | vscr. rank | P.Min | SCR. 抗 CD40 | IC25. 抗 CD40 | GCB. 抗 CD40 | SCR EXT. 抗 CD40 |
|--------------|-----------|---------------|-------|------|-------|---------------|--------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------------|
| 226131 s at | RPS16 | 0.68 | 15.60 | 0.01 | 15.24 | 1 | 0.4182 | 0.6946 | 0.6783 | 0.9425 | 0.4182 |
| 1553567 s at | ATP13A5 | 0.53 | 15.77 | 0.04 | 15.10 | 2 | 0.2744 | 0.3205 | 0.5881 | 0.2744 | 0.8039 |
| 213477 x at | EEF1A1 | 0.80 | 15.71 | 0.02 | 14.94 | 3 | 0.2716 | 0.3490 | 0.5611 | 0.2716 | 0.9425 |
| 211542 x at | RPS10 | 0.59 | 15.11 | 0.02 | 14.31 | 9 | 0.2000 | 0.8313 | 0.9604 | 0.7117 | 0.7029 |
| 200095 x at | FLJ20294 | 0.60 | 15.29 | 0.02 | 13.98 | 12 | 0.3400 | 0.7334 | 0.5003 | 0.4045 | 0.4757 |
| 224585 x at | ACTG1 | 0.49 | 14.73 | 0.06 | 13.96 | 13 | 0.4788 | 0.9612 | 0.7590 | 0.4788 | 0.5097 |
| 213414 s at | RPS19 | 0.49 | 15.19 | 0.02 | 13.95 | 14 | 0.3134 | 0.6110 | 0.5909 | 0.3134 | 0.9180 |
| 200032 s at | RPL9 | 0.61 | 15.30 | 0.01 | 13.80 | 16 | 0.2652 | 0.7969 | 0.6658 | 0.8910 | 0.9033 |
| 200063 s at | NPM1 | 0.68 | 15.34 | 0.02 | 13.78 | 17 | 0.2634 | 0.6557 | 0.7122 | 0.2634 | 0.9201 |
| 212734 x at | RPL13 | 0.46 | 14.92 | 0.03 | 13.66 | 19 | 0.2300 | 0.8232 | 0.6720 | 0.4503 | 0.7004 |
| 200689 x at | EEF1G | 0.64 | 14.25 | 0.03 | 13.21 | 26 | 0.2100 | 0.9324 | 0.8163 | 0.8508 | 0.3667 |
| 200024 at | RPS5 | 0.57 | 14.61 | 0.03 | 13.09 | 31 | 0.2000 | 0.7753 | 0.8060 | 0.5846 | 0.9469 |
| 200003 s at | RPL28 | 0.14 | 15.12 | 0.04 | 12.93 | 34 | 0.5687 | 0.9905 | 0.6582 | 0.9539 | 0.5687 |
| 221775 x at | EVII | 0.28 | 14.55 | 0.05 | 12.78 | 36 | 0.2391 | 0.9589 | 0.8109 | 0.4979 | 0.8711 |
| 208768 x at | RPL22 | 0.30 | 14.56 | 0.05 | 12.78 | 37 | 0.2858 | 0.9577 | 0.8867 | 0.4568 | 0.9964 |
| 212191 x at | LOC388344 | 0.18 | 14.84 | 0.05 | 12.77 | 38 | 0.2500 | 0.9777 | 0.8542 | 0.3553 | 0.9844 |
| 200021 at | CFL1 | 0.50 | 13.77 | 0.02 | 12.77 | 39 | 0.2775 | 0.8529 | 0.8339 | 0.5283 | 0.2775 |
| 208517 x at | BTF3 | 0.33 | 14.54 | 0.02 | 12.56 | 40 | 0.2513 | 0.7046 | 0.7417 | 0.9434 | 0.2954 |
| 211956 s at | EIF1 | 0.16 | 15.12 | 0.08 | 12.50 | 41 | 0.2756 | 0.2756 | 0.3283 | 0.6567 | 0.4596 |
| 224731 at | HMGB1 | 0.11 | 14.37 | 0.17 | 12.35 | 43 | 0.3496 | 0.4679 | 0.9363 | 0.4219 | 0.3496 |
| 234512 x at | LOC388474 | 0.25 | 13.55 | 0.04 | 12.35 | 44 | 0.5910 | 0.9435 | 0.5910 | 0.9578 | 0.6021 |
| 221791 s at | CCDC72 | 0.45 | 14.33 | 0.03 | 12.22 | 46 | 0.2692 | 0.5460 | 0.8746 | 0.4059 | 0.2692 |
| 216438 s at | TMSB4X | 0.04 | 15.34 | 1.15 | 12.02 | 47 | 0.2086 | 0.3130 | 0.2155 | 0.2086 | 0.8821 |
| 201030 x at | LDHB | 0.22 | 14.68 | 0.05 | 11.91 | 48 | 0.3032 | 0.4740 | 0.8098 | 0.5684 | 0.3032 |

10

20

30

40

| プローブ | symb.gse | VarW. VarB | 平均 | var | vscr | vscr. rank | P.Min | SCR. 抗 CD40 | IC25. 抗 CD40 | GCB. 抗 CD40 | SCR EXT. 抗 CD40 |
|-------------|----------|---------------|-------|------|-------|---------------|--------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------------|
| 222976_s_at | TPM3 | 0.04 | 14.13 | 0.09 | 11.54 | 52 | 0.3646 | 0.3786 | 0.7883 | 0.3646 | 0.5240 |
| 210466_s_at | SERBP1 | 0.52 | 13.90 | 0.07 | 11.51 | 53 | 0.2326 | 0.3230 | 0.2326 | 0.2545 | 0.8323 |
| 225413_at | USMG5 | 0.07 | 13.78 | 0.15 | 11.49 | 54 | 0.3239 | 0.9696 | 0.5515 | 0.8338 | 0.3239 |
| 221691_x_at | NPM1 | 0.10 | 15.00 | 0.07 | 11.44 | 55 | 0.5097 | 0.8965 | 0.7627 | 0.5097 | 0.7686 |

10

20

30

40

【 0 0 8 4 】

(発現レベルの測定)

本願明細書において開示される方法は、対照標準レベルに相対して、リンパ腫試料（例えばB細胞リンパ腫試料）における1又は複数のこれらのマーカー遺伝子の発現レベルを調べる方法を提供する。方法及びアッセイは、表2 - 4、6、7及び13の何れかにリスト化した1又は複数のもののようなマーカー遺伝子の発現を調べることを含む。発現レベルは、mRNAレベルおよび/またはタンパク質レベルで測定されることができる。

【 0 0 8 5 】

本発明は、哺乳類の組織または細胞試料（例えばB細胞リンパ腫を伴う細胞および/または組織）から発現レベルを測定する方法を提供する。例えば、患者試料を得るために、

50

H & E 染色が実施され、組織を大きく切り出すために腫瘍含有を多くするガイドとして使われる。試料は、外科的切除、吸引または生検を含むが、これに限定されるものではなく、公知技術の種々の手順によって得られることができる。試料は新しくてもよいし冷凍されていてもよい。いくつかの実施態様において、試料は、固定されパラフィン等に包埋される。方法において、哺乳類の組織または細胞試料を得て、1又は複数のバイオマーカーの発現のために調べられる。本方法は、mRNA発現を検出するアッセイ、酵素活性の存在を検出する酵素性アッセイ、及び免疫組織化学アッセイを含む種々なアッセイ形式において実行されることができる。前記組織または細胞のこのようなバイオマーカーの発現の測定は、このような組織または細胞は抗CD40抗体による治療に対して感受性/応答性がよいことを予測する。

10

【0086】

後述するように、試料におけるさまざまなバイオマーカーの発現は、多くの方法によって分析されることができるものであり、その多くは従来技術であって当業者に理解されるものであり、インサイツ・ハイブリダイゼーション、ノザン解析、mRNAのPCR解析、免疫組織化学的及び/又はウエスタン解析、定量的な血液に基づくアッセイ（例えば、血清ELISA）（例えば、タンパク質発現のレベルを調べるために）、及び/又は生化学的酵素活性アッセイを含むがこれに限定されるものではない。遺伝子及び遺伝子産物の状態を評価するための典型的なプロトコルは、例えばAusubel等編（1995）Current Protocols In Molecular Biology, ユニット2（ノザンプロットティング）、4（サザンプロットティング）、15（イムノプロットティング）及び18（PCR）にある。試料の特定のバイオマーカー（例えば表2-4、6、7及び13にリストされるもの）の検出に関する下のプロトコルは、例示を目的として提供する。

20

【0087】

いくつかの実施形態において、本発明の方法には、更に、マイクロアレイ技術によって、組織又は細胞の試料中の表2-4、6、7及び13の何れかに挙げた遺伝子のmRNAなどのmRNAの存在及び/又は発現を調べるプロトコルが含まれる。いくつかの実施形態において、試料の様々なバイオマーカーの発現は、組織又は細胞の試料中の表2-4、6、7及び13の何れかのmRNAなどのmRNAを調べるか又は検出するマイクロアレイ技術によって分析することができる。核酸マイクロアレイを用いて、試験およびコントロールの組織試料から得た試験およびコントロールのmRNA試料を逆転写させて、cDNAプローブを生成するために標識する。次いで、プローブを、固形支持体に固定した核酸のアレイにハイブリダイズさせる。アレイの配列および各々のメンバーの位置がわかるように、アレイを設定する。例えば、特定の疾患状態において発現されうる選択した遺伝子を、固形支持体上に配列してもよい。特定のアレイメンバーと標識プローブとのハイブリダイゼーションは、プローブが由来する試料がその遺伝子を発現することを示す。疾患組織の差次的遺伝子発現分析は、貴重な情報を提供する。マイクロアレイ技術は、単一の実験で何千もの遺伝子のmRNA発現性質を評価するために、核酸ハイブリダイゼーション技術および演算技術を利用する。（2001年10月11日公開の国際公開第01/75166号を参照（例えば米国特許第5700637号、同第5445934号および同第5807522号、Lockart, Nature Biotechnology, 14:1675-1680 (1996)）、アレイ製作の考察のためにはCheung, V.G.等, Nature Genetics 21(Suppl): 15-19 (1999)を参照）。DNAマイクロアレイは、ガラスまたは他の基質上で染みつけられるか直接合成される遺伝子断片を含有する微小なアレイである。何千もの遺伝子は、通常単一のアレイ上に現れる。代表的なマイクロアレイ実験は以下の工程を伴う：1．試料から単離したRNAからの蛍光性標識標的の調製、2．マイクロアレイへの標識した標的のハイブリダイゼーション、3．洗浄、染色およびアレイのスキャニング、4．走査画像の分析、そして5．遺伝子発現性質の生成。一般に、DNAマイクロアレイには2つの主要な種類、cDNAから調製されたPCR産物を含有する遺伝子発現アレイおよびオリゴヌクレオチドアレイ（通常25～70mer）が用いられる。アレイを形成する際に、オリゴヌクレオチドは、事前に作製して表面にスポットしても、（インサイツで）表面上で直接合成してもよい。

30

40

50

【 0 0 8 8 】

Affymetrix GeneChip(登録商標)システムは、ガラス表面上でオリゴヌクレオチドを直接合成することにより製造されるアレイを含んでなる市販のマイクロアレイシステムである。プローブ/遺伝子アレイ：オリゴヌクレオチド(通常25mer)は、半導体ベースのフォトリソグラフィと固相化学合成技術との組合せによって、ガラスウェーハ上へ直接合成される。各々のアレイは最高400,000の異なるオリゴを含有し、各々のオリゴは何百万ものコピーで存在する。オリゴヌクレオチドプローブがアレイ上の既知の位置で合成されるので、ハイブリダイゼーションのパターンおよびシグナル強度は、Affymetrix Microarray Suiteソフトウェアによる遺伝子同一性と相対的な発現レベルに置き換えて解釈できる。各々の遺伝子は、一連の異なるオリゴヌクレオチドプローブによって、アレイ上に表される。各々のプローブ対は、完全一致のオリゴヌクレオチドと、不一致のオリゴヌクレオチドからなる。完全一致プローブは、特定の遺伝子に対して完全に相補的な配列を有するため、遺伝子の発現を測定する。不一致プローブは、中心塩基位置での単一塩基置換によって、完全一致プローブとは異なり、標的遺伝子転写物の結合を妨げる。これによって、完全一致オリゴを決定するシグナルの一因となるバックグラウンドおよび非特異的ハイブリダイゼーションを決定できる。Microarray Suiteソフトウェアは、完全一致プローブのハイブリダイゼーション強度から不完全一致プローブのハイブリダイゼーション強度を減算して、それぞれのプローブセットの絶対値または特異的強度の値を決定する。プローブは、GenBankおよび他のヌクレオチド貯蔵所の当時の情報に基づいて選択される。この配列は遺伝子の3'末端の特定の領域を認識すると思われる。GeneChipハイブリダイゼーションオープン(「回転式(rotisserie)」オープン)を用いて、一度に最高64アレイのハイブリダイゼーションを行う。fluidics stationでは、プローブアレイの洗浄と染色が行われる。これは完全に自動化しており、4つのモジュールを含有しており、その各々のモジュールが一つのプローブアレイを保持している。各々のモジュールは、事前にプログラム化されたfluidicsプロトコルを用いたMicroarray Suiteソフトウェアにより個々に制御される。スキャナは、プローブアレイに結合した標識cRNAにより発される蛍光強度を測定する共焦点レーザー蛍光発光スキャナである。Microarray Suiteソフトウェアを有するコンピュータワークステーションがfluidics stationとスキャナを制御する。Microarray Suiteソフトウェアは、プローブアレイについて事前にプログラム化したハイブリダイゼーション、洗浄および染色プロトコルを用いてfluidics stationを8つまで制御できる。また、ソフトウェアは、ハイブリダイゼーション強度データを得て、適切なアルゴリズムを使用して各々の遺伝子の存在/非存在情報に変換する。最後に、ソフトウェアは、比較分析によって、遺伝子発現における実験間の変化を検出して、テキストファイルに出力する。このファイルは更なるデータ分析のために他のソフトウェアプログラムに用いることができる。

【 0 0 8 9 】

いくつかの実施態様において、試料の様々なバイオマーカーの発現は遺伝子の欠損又は遺伝子の増幅を調べることによって評価してもよい。遺伝子の欠損又は増幅は、当分野で公知の様々なプロトコルの何れか一つ、例えば、慣例的なサザンブロット、mRNAの転写を定量化するノザンブロット(Thomas, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:5201-5205 (1980))、ドットブロット(DNA分析)、又は適切に標識したプローブを用いたインサイツハイブリダイゼーション(例えばFISH)、適切に標識したプローブを用いた細胞遺伝学的方法又は比較ゲノムハイブリダイゼーション(CGH)によって、測定できる。例として、これらの方法を用いて、表2-4、6、7及び13の何れかに挙げた遺伝子の欠損又は増幅を検出してもよい。

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施態様において、試料の様々なバイオマーカーの発現は相補的DNAプローブを使用するハイブリダイゼーションアッセイ(例えば、標識化リボプローブ、ノザンブロット及び関連技術)によって及び様々な核酸増幅アッセイ(例えば、表2-4、6、7及び13の何れかに挙げた1又は複数の遺伝子に特異的なプライマーのような相補的

10

20

30

40

50

ライマーを使用する R T - P C R および、他の増幅型の検出法、例えば枝分れ D N A、S I S B A、T M A など)が含まれる。

【 0 0 9 1 】

哺乳動物由来の組織又は細胞の試料は、例えばノーザン、ドットプロットまたは P C R 分析を用いて、表 2 - 4、6、7 及び 1 3 の何れかに挙げた遺伝子の m R N A について都合よくアッセイすることができる。いくつかの実施形態において、1 又は複数のバイオマーカーの発現は R T - P C R によってアッセイされてもよい。いくつかの実施形態において、R T - P C R は定量的 R T - P C R (q R T - P C R) であってもよい。いくつかの実施形態において、R T - P C R はリアルタイム R T - P C R である。いくつかの実施形態において、R T - P C R は定量的リアルタイム R T - P C R である。定量的 P C R アッセイのような R T - P C R アッセイは当分野でよく知られている。本発明の例示的な実施形態において、生物学的試料において m R N A を検出するための方法は、少なくとも 1 のプライマーを使用する逆転写によって試料から c D N A を産生すること；c D N A を増幅し、センス及びアンチセンスプライマーとしてポリヌクレオチドを使用して、それについて c D N A を産生すること；及び興味を増幅された c D N A の存在を検出することを含む。いくつかの実施態様において、リアルタイム R T - P C R は定量的 R T - P C R であってもよい。いくつかの実施態様において、リアルタイム R T - P C R は、T a q M a n 試薬 (アプライドバイオシステムズ) を使用して行うことができる。いくつかの実施態様において、リアルタイム R T - P C R は、T a q M a n 試薬 (アプライドバイオシステムズ) 及び A B I プリズム 7 7 0 0 配列検出システム (アプライドバイオシステムズ) を使用して行うことができる。リアルタイム R T - P C R は、T a q ポリメラーゼが 5' - 3' ; エクソヌクレアーゼ活性を有するという原理と、切断に応じてのみ蛍光シグナルを放出するという問題があった二重標識蛍光発生オリゴヌクレオチドを、蛍光共鳴エネルギーの原理に基づいて組合わせる。例えば、Overbergh, L. 等, J. Biomolecular Techniques 14(1): 33-43 (2003) を参照。加えて、このような方法は、生物試料の表 2 - 4、6、7 及び 1 3 の何れかに挙げた遺伝子の m R N A のような m R N A のレベルを決定することを可能にする 1 又は複数の工程を含むことができる (例えば、アクチン・ファミリーの一員のような「ハウスキーピング」遺伝子及び / 又は表 8 又は表 9 に挙げた 1 又は複数の遺伝子の比較対照 m R N A 配列を同時にレベルを調べることによって)。q R T - P C R を行うために使用できるプライマーとプローブの例は、表 1 0 に提供される。

【 0 0 9 2 】

いくつかの実施態様において、試料における表 2 - 4、6、7 及び 1 3 の何れかに挙げた遺伝子によってコードされたタンパク質の発現は、免疫組織化学及び染色プロトコルを用いて試験される。組織切片の免疫組織化学染色は、試料中のタンパク質の存在を評価ないしは検出するための確実な方法であることが示されている。免疫組織学法 (「I H C」) 技術は、抗体を用いて、一般的には色素生産性方法または蛍光性方法によって、インサイツで細胞性抗原を探索して視覚化する。

【 0 0 9 3 】

試料の調整では、哺乳動物 (典型的にはヒト患者) の組織または細胞試料を用いてもよい。試料の例として、組織生検、血液、肺吸引、痰、リンパ液などが含まれるが、これらに限定するものではない。前記試料は、当分野で公知の様々な手順、限定するものではないが、外科的切除、吸引または生検などによって採取することができる。組織は新鮮なもので凍結したものでよい。一実施態様では、前記試料は固定し、パラフィンなどに包埋する。

【 0 0 9 4 】

前記組織試料は従来の方法によって固定 (すなわち保存) されてもよい (例として、「Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology」第 3 版 (1960) Lee G. Luna, HT (ASCP) 編集, The Blakston Division McGraw-Hill Book Company, New York; The Armed Forces Institute of Pathology Advanced Laboratory Methods in Histology and Pathology (1994) Ulreka V. Mikel 編集, Armed Forces Insti

tute of Pathology, American Registry of Pathology, Washington, D.C.を参照)。当分野の技術者は、組織学的染色ないしは他の分析に供する試料の目的に応じて固定液を選択することは理解するところであろう。また、当分野の技術者は、組織試料の大きさおよび用いる固定液に応じて固定の時間を決定することも理解するであろう。例として、中性緩衝ホルマリン、ブアン固定液またはパラホルムアルデヒドを用いて試料を固定してもよい。

【 0 0 9 5 】

通常、まず試料を固定し、次いで段階的に増加させたアルコールによって、脱水し、パラフィンまたは他の切片溶液に浸透させて包埋し、組織試料を切断できるようにする。別法として、組織を切断して、得られた切片を固定してもよい。例として、従来の方法によって、組織試料を包埋して、パラフィンで処理してもよい(例として、上掲の「Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology」を参照)。使用されうるパラフィンの例として、パラプラスト、BroloidおよびTissuemayがあるが、これらに限定するものではない。組織試料を包埋すると、試料をミクロトーム等によって、切断してもよい(例として、上掲の「Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology」を参照)。この手順の例として、切片はおよそ3ミクロンからおよそ5ミクロンの範囲の厚さでよい。切断すると、いくつかの標準的な方法によって、切片をスライドに付着させてもよい。スライド接着剤の例として、シラン、ゼラチン、ポリ L リジンなどがあるが、これに限定されるものではない。例として、パラフィン包埋切片は、正に荷電したスライドおよび/またはポリ L リジンでコートしたスライドに付着させてもよい。

【 0 0 9 6 】

包埋材料としてパラフィンを用いた場合、組織切片は通常、脱パラフィン化して、水に再水和させる。組織切片は、いくつかの従来の標準的な方法によって、脱パラフィン化してもよい。例えば、キシレンおよび段階的に減少するアルコールを用いてもよい(例として、上掲の「Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology」を参照)。別法として、Hemo-De[®] (CMS, Houston, Texas)などの市販の脱パラフィン化非有機薬剤が用いられてもよい。

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施態様において、試料の調整の後に、組織切片をIHCを用いて分析してもよい。IHCは、形態学的染色および/または蛍光発光インサイツハイブリダイゼーションなどの付加的な技術と組み合わせて行ってもよい。IHCの直接アッセイおよび間接アッセイの2つの一般的な方法が有用である。第一のアッセイでは、標的抗原(例えば表1-4、6及び7に挙げた1又は複数の遺伝子によってコードされたタンパク質又はその断片)に対する抗体の結合は、直接的に測定される。この直接アッセイは、更なる抗体相互作用を必要とせずに可視化されうる酵素標識一次抗体または蛍光タグ付加一次抗体などの標識された試薬を用いる。代表的な間接アッセイでは、コンジュゲートしていない一次抗体が抗原と結合し、次いで標識された二次抗体が一次抗体と結合する。二次抗体が酵素標識にコンジュゲートする場合、抗原を視覚化させるために色素生産性基質ないしは蛍光発生基質が加えられる。二次抗体の中には一次抗体上の異なるエピトープと応答するものもあるので、シグナルの増幅が起こる。

【 0 0 9 8 】

一般的に、免疫組織化学に使用する一次および/または二次抗体は、検出可能な部分に標識される。通常、以下の種類に分類できる多くの標識が利用可能である：

(a) ラジオアイソトープ、例えば³⁵S、¹⁴C、¹²⁵I、³Hおよび¹³¹I。抗体は例えばImmunology, Volumes 1 and 2, Coligen 等, 編集 Wiley-Interscience, New York, New York, Pubs. (1991)のCurrent Protocolsに記載される技術を用いて放射性同位体にて標識することができ、放射能はシンチレーション計測器を用いて測定することができる。

(b) コロイド金粒子。

(c) 希有土類キレート(ユウロピウムキレート)、テキサスレッド、ローダミン、フルオレセイン、ダンシル、リサミン、ウンベリフェロン、フィコクリセリン(phycocrytherin)、フィコシアニン又はSPECTRUM ORANGE7およびSPECTRUM GREEN7などの市販の蛍光体および/または上記の何れか一ないしは複数の誘導体を含むが、これらに限定されるものではない蛍光標識。蛍光標識は、例えば、上記のImmunologyのCurrent Protocolsに開示される技術を用いて抗体にコンジュゲートすることができる。蛍光は、蛍光計を用いて定量化することができる。

(d) 様々な酵素基質標識が利用可能であり、米国特許第4275149号にはこの概説がある。一般に、酵素は、様々な技術を用いて測定することができる色素生産性基質の化学変化を触媒する。例えば、酵素は、分光測光法で測定することができる基質の変色を触媒するかもしれない。あるいは、酵素は、基質の蛍光又は化学発光を変えうる。蛍光の変化を定量化する技術は上記の通りである。化学発光基質は、化学反応によって電子的に励起され、測定することができる(例えば化学発光計測器を用いて)か、またはエネルギーを蛍光アクセプターに与える光を発しうる。酵素標識の例には、ルシフェラーゼ(例えば、ホタルルシフェラーゼおよび細菌ルシフェラーゼ; 米国特許第4737456号)、ルシフェリン、2,3-ジヒドロフタルアジネジオン(dihydrophthalazinediones)、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、ウレアーゼ、西洋わさびペルオキシダーゼ(HRP)などのペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 α -ガラクトシダーゼ、グルコアミラーゼ、リソチーム、サッカライドオキシダーゼ(例えばグルコースオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼおよびグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ)、複素環のオキシダーゼ(例えばウリカーゼおよびキサンチンオキシダーゼ)、ラクトペルオキシダーゼ、ミクロペルオキシダーゼなどが含まれる。抗体に酵素をコンジュゲートする技術は、O'Sullivanら., Methods for the Preparation of Enzyme-Antibody Conjugates for use in Enzyme Immunoassay, in Methods in Enzym. (ed J. Langone & H. Van Vunakis), Academic press, New York, 73:147-166 (1981)に記載されている。

【0099】

酵素基質の組合せの例には、例えば以下のものが含まれる：

(i) 基質として水素ペルオキシダーゼを有する西洋わさびペルオキシダーゼ(HRP)、ここで水素ペルオキシダーゼが染料前駆(例えば、オルソフェニレン(orthophenylene)ジアミン(OPD)又は3,3',5,5'-テトラメチルのベンジジン塩酸塩(TMB))を酸化する；

(ii) 色素生産性基質としてリン酸パラグラフ-ニトロフェニルを有するアルカリホスファターゼ(AP)；及び

(iii) 色素生産性基質(例えばp-ニトロフェニル-D-ガラクトシダーゼ)又は蛍光発生基質4-メチルウンベリフェリル(methylumbelliferyl)-D-ガラクトシダーゼを有する-D-ガラクトシダーゼ(-D-Gal)。

【0100】

多数の他の酵素基質の組合せは当業者にとって利用可能である。これらの一般的な概要については、米国特許第4275149号及び同第4318980号を参照。標識は、抗体と間接的にコンジュゲートされることがある。これを行うための様々な技術は当分野の技術者に公知である。例えば、抗体は、ビオチンとコンジュゲートさせることができ、前述した大きな4つの分類のうちの何れかはアビジンとコンジュゲートさせることができ、その逆もまた可能である。ビオチンは選択的にアビジンと結合し、したがって、標識はこの間接的な方法で抗体にコンジュゲートさせることができる。あるいは、抗体と標識を間接的にコンジュゲートさせるために、抗体は小ハプテンとコンジュゲートさせ、前述した標識の異なるタイプのうちの1つは抗ハプテン抗体とコンジュゲートさせる。したがって、抗体と標識は間接的にコンジュゲートすることができる。

【0101】

上記の試料調整手順以外に、IHC前、IHCの間又はIHC後に組織切片の更なる処置が所望されてもよい。例えば、クエン酸塩バッファ中で組織サンプルを加熱するなどの

10

20

30

40

50

エピトープ検索方法が実施されてもよい(例として、Leong 等 Appl. Immunohistochem. 4 (3): 201 (1996)を参照)。

【 0 1 0 2 】

場合によって行うブロック処置の後に、一次抗体が組織試料中の標的タンパク質抗原と結合するような好適な条件下と十分な時間、組織切片を一次抗体に曝露させる。これを達成するための好適な条件は慣例的な実験によって決定できる。試料に対する抗体の結合の範囲は、上記の検出可能な標識の何れか一つを用いて決定される。標識は、3, 3'-ジアミノベンジジクロモゲンなどの色素生産性基質の化学変化を触媒する酵素標識(例えばHRPO)であることが望ましい。好ましくは、酵素標識は、一次抗体(例えば、一次抗体はウサギポリクローナル抗体であり、二次抗体はヤギ抗ウサギ抗体である)に特異的に結合する抗体にコンジュゲートさせる。

10

【 0 1 0 3 】

いくつかの実施形態において、発現を検出するためのIHC分析に用いられる抗体は、表2-4、6及び7の何れかにリストした遺伝子によってコードされた1又は複数のタンパク質のような1又は複数の興味のバイオマーカーに主に結合するように生成された抗体である。いくつかの実施形態において、抗体はモノクローナル抗体である。抗体は様々な販売元からなど、当分野で容易に入手可能であり、また、当分野で公知の慣例的な技術を用いて生成される。

【 0 1 0 4 】

調製される検査材料はマウントしてカバーガラスをかけてもよい。その後、例えば顕微鏡を使用してスライドの評価を行い、当分野で通常用いられる染色強度判定基準を用いてもよい。一例として、染色強度判定基準は以下の通りに評価してもよい。

20

表A

| 染色パターン | スコア |
|---------------------------------------|-----|
| 細胞で染色は観察されない。 | 0 |
| 細胞の10%以上において、かすかに/わずかに認識可能な染色は、検出される。 | 1+ |
| 細胞の10%以上において、弱い～中程度の染色が観察される。 | 2+ |
| 細胞の10%以上において、中程度～強い染色が観察される。 | 3+ |

30

【 0 1 0 5 】

代替的な方法では、試料を、抗体-バイオマーカー複合体が形成するために十分な条件下で前記バイオマーカーに特異的な抗体と接触させ、次いで該複合体を検出してもよい。バイオマーカーの存在は多くの方法、例えば血漿又は血清を含む多種多様な組織および試料を検定するためのウェスタンブロッティングおよびELISA手順によって行ってもよい。このようなアッセイ様式を用いた広範囲にわたるイムノアッセイ技術は利用可能である。米国特許第4016043号、同第4424279号および同第4018653号参照。これらには、単一の部位および2-部位の両方、あるいは非競合型の「サンドイッチ」アッセイ、並びに従来の競合的結合アッセイが含まれる。また、これらのアッセイには、標的バイオマーカーに対する標識抗体の直接結合が含まれる。

40

【 0 1 0 6 】

サンドイッチアッセイは最も有用なものの一つで、一般的に用いられるアッセイである。サンドイッチアッセイ技術には多くのバリエーションあり、そのすべては本発明により包含されることを目的とする。簡潔には、代表的な最近のアッセイでは、非標識抗体を固体基板上に固定して、試験する試料を結合した分子に接触させる。抗体-抗原複合体が形

50

成されるくらいの適当な期間インキュベートした後、検出可能なシグナルを産生できるレポーター分子で標識した、抗原特異的な第二抗体を添加して、更なる抗体-抗原-標識抗体の複合体が形成されるために十分な時間インキュベートする。反応しなかった材料を洗い流し、レポーター分子により産生されるシグナルを観察することによって抗原の存在を決定する。結果は、可視的なシグナルを単純に観察したものであれば質的なものであり、バイオマーカーを既知量含有するコントロール試料と比較したものであれば量的なものである。

【0107】

前記のアッセイへのバリエーションには、試料および標識抗体の両方を結合した抗体に同時に添加する同時アッセイなどがある。これらの技術は当分野の技術者には公知であり、多少のバリエーションが加えられることは容易に明らかであろう。代表的な近年のサンドイッチアッセイでは、バイオマーカーに対して特異性を有する第一抗体は固形表面に共有結合するか受動的に結合する。固形表面は一般的にガラス又はポリマーであり、最も一般的に用いられるポリマーはセルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル又はポリプロピレンである。固形支持体は、チューブ、ビーズ、マイクロプレートの皿、又はイムノアッセイを行うために適切な他の任意の表面の形態でもあってもよい。結合方法は従来技術において周知であり、一般に、架橋性共有結合又は物理的な吸着から成り、ポリマー-抗体複合体は試験試料の調整において洗浄される。次いで、試験される試料のアリコートを手相複合体に添加し、抗体中に存在する任意のサブユニットが結合するために十分な時間(例えば、2～40分又はより便利であるならば一晩)と適切な条件(例えば室温から40℃、例えば25℃から32℃の間)下でインキュベートする。インキュベーションの後、抗体サブユニット固相を洗浄して、乾燥させ、一部のバイオマーカーに特異的な二次抗体とともにインキュベートする。二次抗体は、分子マーカーへの二次抗体の結合を表すために用いられるレポーター分子に結合させる。

【0108】

いくつかの実施形態において、試料中の標的バイオマーカーを固定して、その後レポーター分子にて標識しているかまたは標識していない特異的な抗体に固定された標的を曝すことを伴う。標的の量およびレポーター分子シグナルの強度に応じて、結合した標的は、抗体で直接標識することによって、検出可能でありうる。あるいは、一次抗体に特異的な二次標識抗体を標的-一次抗体複合体に曝して、標的-一次抗体-二次抗体の三位複合体を形成させる。複合体は、レポーター分子により発せられるシグナルにより検出される。本明細書中で用いられる「レポーター分子」は、その化学的性質によって、抗原と結合した抗体を検出するための分析して同定可能となるシグナルを提供する分子を意味する。この種のアッセイにおいて、最も一般的に用いられるレポーター分子は、酵素、蛍光体または放射性核種含有分子(すなわち放射性同位体)および化学発光分子である。

【0109】

酵素イムノアッセイの場合、一般にグルタルアルデヒド又は過ヨウ素酸塩によって、酵素を二次抗体にコンジュゲートさせる。しかしながら、容易に認識されるように、技術者に容易に利用可能である多種多様な異なるコンジュゲート技術が存在する。一般的に用いられる酵素には、西洋わさびペルオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ-中でもガラクトシダーゼおよびアルカリホスファターゼなどがある。特定の酵素と共に用いられる基質は、一般的に、対応する酵素による加水分解の際に生じる検出可能な色の变化で選択する。適切な酵素の例として、アルカリホスファターゼやペルオキシダーゼなどがある。また、上記の色素生産性基質よりも蛍光性産物を産生する蛍光性基質を用いることができる。すべての例において、酵素標識抗体を一次抗体-分子マーカー複合体に加えて、結合させ、次いで過剰な試薬を洗い流す。次いで、適当な基質を含有する溶液を抗体-抗原-抗体の複合体に加える。基質は二次抗体と結合した酵素と反応して、通常は分光測定法による量的なものでもある定性的な可視化シグナルを生じ、試料中に存在するバイオマーカーの量を表す。あるいは、フルオレセイン及びローダミンなどの蛍光性化合物を、抗体の結合能を変化させることなく抗体に化学的に結合させてもよい。特定の波長の光を照射するこ

とにより活性化されると、蛍光色素標識抗体はその光エネルギーを吸収し、それによりその分子において励起状態が誘発され、続いて光学顕微鏡を用いて目視で検出可能な特徴的な色で光が放射される。EIAでは、蛍光標識抗体は、一次抗体-分子マーカー複合体に結合できる。結合していない試薬を洗い落とした後に、残りの三位複合体を適当な波長の光に曝すと、対象の分子マーカーの存在を示す蛍光発光が観察される。免疫蛍光法およびEIA技術は何れも、当分野で非常に確立されたものである。しかしながら、放射性同位体、化学発光性分子または生物発光性分子などの他のレポーター分子も用いられてもよい。

【0110】

いくつかの実施形態において、組織又は細胞試料の選択されたバイオマーカーの発現は、機能的又は活性に基づくアッセイにより調べることができる。例えば、バイオマーカーが酵素ならば、組織又は細胞試料の所与の酵素活性の存在を測定又は検出する公知のアッセイを実施してもよい。

【0111】

1又は複数のバイオマーカーの発現レベルを評価する上記の方法の何れかにおいて、標的分子を含む試料は公知技術の方法によって得られることができ、それは興味の疾患の特定の種類及び位置について適切なものである。組織生検は、疾患組織の標本片を得るために多くの場合用いられる。あるいは、細胞は、興味の疾患細胞を含むことが知られているか又は考えられている組織/液体の形態で間接的に得ることができる。例えば、疾患病変の試料は、切除術、気管支鏡検査法、細針吸引、気管支のブラッシングによって、又は、痰、肋膜体液又は血液から入手してもよい。遺伝子または遺伝子産物は、疾患組織から又は他の体試料（例えば尿、痰または血清）から検出できる。疾患試料中の標的遺伝子ないし遺伝子産物の検出のための上記に記載の同じ技術を他の体試料に応用できる。このような体試料のスクリーニングによって、これらの疾患の診断を簡単かつ迅速に行うことができる。加えて、治療の経過は、標的遺伝子ないし遺伝子産物についてこのような体試料を試験することによって、より容易に監視することができる。

【0112】

疾患細胞の組織調製物を濃縮する方法は公知技術である。例えば、組織は、パラフィン切片又はクリオスタット切片から単離してもよい。また、興味の細胞は、フローサイトメトリー又はレーザー捕獲顕微解剖によって正常細胞から切り離してもよい。正常細胞から疾患を分離するためのこれら並びに他の技術は公知技術である。疾患組織が正常細胞と非常に混濁している場合、特性遺伝子発現プロファイルの検出はより難しいが、混入及び/又は偽陽性/陰性の結果を最小化する技術が公知である。そのいくつかを以下に記述する。例えば、試料は、対象とする疾患細胞と結合するが対応する正常細胞とは結合しない、又はその逆も可であることがわかっているバイオマーカー(突然変異を含む)の存在について評価してもよい。

【0113】

組織または細胞試料が、組織または細胞試料が抗CD40抗体による治療に感受性があることを示しているバイオマーカーの1又は複数が発現するという判定の後で、抗CD40抗体の有効量を、哺乳類を苦しめているB細胞リンパ腫のような疾患を治療するために、ヒトのような哺乳類に投与できることが考えられる。本願明細書に記載のさまざまな病的状態の哺乳類、例えばヒトの診断は、熟練した臨床医によってなされることができる。

【0114】

(発現レベルを比較し、抗CD40抗体治療に対するB細胞リンパ腫の応答性を予測、評価又は評価の補助をすること)

本願明細書に記載の方法は、マーカー遺伝子の測定された発現レベルと対照標準レベルとを比較する手順を含む。対照標準レベルは、マーカー遺伝子と異なる対照標準遺伝子の測定された発現レベル又は異なる試料の同じマーカー遺伝子の測定された発現レベルであってもよい。

【0115】

いくつかの実施態様において、患者由来のB細胞リンパ腫試料のマーカー遺伝子の測定された発現レベルは、試料の対照標準遺伝子の測定された発現レベルと比較される。いくつかの実施態様において、対照標準遺伝子の発現レベルは、抗CD40抗体感受性及び耐性細胞（例えば、表8または表9の遺伝子）を含む様々な種類のBリンパ腫細胞の中で実質的に変化しない。いくつかの実施態様において、対照標準の測定された発現レベルに対するマーカー遺伝子の測定された発現レベルの比率が算出され、比率が抗CD抗体治療に対するB細胞リンパ腫の応答を評価するためか又は評価の補助のために使用できる。

【0116】

いくつかの実施態様において、患者由来のB細胞リンパ腫試料のマーカー遺伝子の測定された発現レベルは、対照標準試料のマーカー遺伝子の測定された発現レベルと比較される。いくつかの実施態様において、対照標準試料は、抗CD40抗体に耐性があるか又は応答しないBリンパ腫細胞を含む。例えば、比較は、患者由来の試料及び対照標準試料におけるマーカー遺伝子の測定された発現レベル間の相違の大きさを決定するために行われる（例えば、患者由来の試料と対照標準試料のマーカー遺伝子の発現レベル間の倍またはパーセンテージ相違を比較する）。抗CD40抗体に対して耐性があるか又は応答しないBリンパ腫細胞を含む対照標準試料におけるマーカー遺伝子の発現と比較して、患者由来の試料におけるマーカー遺伝子の増加又は減少した発現は、抗CD40抗体による治療に対してB細胞リンパ腫の応答性を示唆するか又は示す。耐性細胞と比較して、抗CD40抗体感受性細胞における増加又は減少した発現を有するマーカー遺伝子について記載する表4を参照されたい。例えば、VNN2、MEF2C、LTB、KCNN3、NCF1、BCL6、IGJ、ELTI1902、PNOC、CSF2RB、POU2AF1、CD22、RGS13及びMEF2Bは、耐性細胞と比較して、抗CD40抗体感受性細胞において通常過剰発現する。いくつかの実施形態では、患者の由来の試料の発現レベルの増加の倍数は、対照標準試料の発現レベルの少なくとも約1.5X、1.75X、2X、3X、4X、5X、6X、7X、8X、9X又は10Xの何れかである。いくつかの実施態様では、患者の由来の試料の発現レベルの減少の倍数は、対照標準試料の発現レベルの少なくとも約0.01、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8の何れかである。

【0117】

いくつかの実施態様では、IFITM1、CD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD79B、CD22、BTG2、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1、UAP1及びPUS7からなる群から選択される1又は複数のマーカー遺伝子の発現量は、対照標準レベルと比較される。

【0118】

いくつかの実施態様では、対照標準レベルと比較した1又は複数のIFITM1、CD79B、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1及びPUS7の増大した発現レベルは、前記患者がアゴニスト抗CD40抗体治療に応答しそうなことを示唆する。いくつかの実施態様では、対照標準レベルは、アゴニスト抗CD40抗体治療後に増大した腫瘍体積を有する患者由来のBリンパ腫細胞を含む試料における、対応するマーカー遺伝子の発現レベルによって決定される値または範囲である。

【0119】

いくつかの実施態様では、対照標準レベルと比較した1又は複数のCD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD22、BTG2及びUAP1の増大した発現は、前記患者がアゴニスト抗CD40抗体治療に応答しそうなことを示す。いくつかの実施態様では、対照標準レベルは、アゴニスト抗CD40抗体治療後に減少した腫瘍体積を有する患者由来のBリンパ腫細胞を含む試料における、対応するマーカー遺伝子の発現レベルによって決定される値または範囲である。

【0120】

いくつかの実施態様では、発現レベルBCL6が測定されて、対照標準レベルと比較される。BCL6の発現レベルが、抗CD40抗体治療に対する患者の応答性を予測するか

10

20

30

40

50

、評価するか、評価することを補助するために使用される。実施例 2 に示すように、BCL6 発現はアゴニスト抗 CD40 抗体治療後に増加した腫瘍を有する患者で低い傾向がある。いくつかの実施態様では、アゴニスト抗 CD40 抗体治療後に減少した腫瘍容量を有する患者由来の試料における BCL6 の発現レベルによって測定された対照標準レベルと比較した BCL6 の増加した発現は、アゴニスト抗 CD40 抗体治療に反応する可能性が低いことを示唆する。

【0121】

いくつかの実施態様では、表 7 のマーカー遺伝子の発現レベルを測定し、表 7 の遺伝子ペア 1 - 8 の log2 - スケール発現のための符号付き t 値の合計を決定し、-4 より大きい感受性インデックスは B 細胞リンパ腫が抗 CD40 抗体治療に対する応答性があることを示唆または示す。いくつかの実施態様では、感受性インデックスは、-3 より大きい、-2 より大きい、-1 より大きい、又は 0 より大きい。いくつかの実施態様では、感受性インデックスは -4 と 2.0 との間である。いくつかの実施態様において、感受性インデックスは 0 と 2.0 との間である。

【0122】

いくつかの実施態様では、IFITM1、CD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD79B、CD22、BTG2、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1、UAP1 及び PUS7 の 1 又は複数の発現レベルが測定され、感受性インデックスがマーカー遺伝子の測定された発現レベルに基づいて算出される。例えば、以下の方程式が、感受性インデックス (SI) を決定するために用いられることができる：

$$SI = \sum_{j=1}^p \beta_j \frac{x_j - \hat{\mu}_j}{\sqrt{\hat{\sigma}_j^2}}$$

ここで、表 1.3 に示す正の相関値を有する少なくとも 1 つのマーカー遺伝子及び負の相関値を有する少なくとも 1 つのマーカー遺伝子の発現レベルが測定され；

式中、(i) _j は測定される各マーカー遺伝子のための係数値であり；(i i) p は、測定されるマーカー遺伝子の数であり；(i i i) x_i は、測定された各マーカーの発現レベルに対し、患者の試料ための変換し正規化された発現レベルであり；及び (i v) μ_j 及び σ_j は、測定される各マーカー遺伝子のための平均と標準偏差であり；ここで、μ_j 及び σ_j は B リンパ腫細胞を含む患者試料から決定される。いくつかの実施態様では、感受性インデックスのための 0 と同等か 0 を超える値は患者が抗 CD40 抗体治療に応答しそうであることを示し、感受性インデックスのための 0 と同等か 0 を超える値は患者が抗 CD40 抗体治療に応答しそうにないことを示す。実施例 2 には、どのように対照標準試料と新規試料のパラメータを分析し決定するかについて詳細に記載した。いくつかの実施態様では、IFITM1、RGS13、CD79B、CD22、BTG2、CD44、EPDR1 及び UAP1 が測定されて、感受性インデックス算出のために使われる。いくつかの実施態様では、等しい数の正に相関するマーカー遺伝子と負に相関するマーカー遺伝子が測定されて、感受性インデックス算出のために使われる。

【0123】

感受性インデックスを決定する方法は、公知技術である。Zhou H. and Hastie T. (2005) Regularization and variable selection via the elastic net; J. R. Statist. Soc. B. 67(2). pp. 301-320; Friedman J., Hastie T. and Tibshirani R. 2008. Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent. Technical Report, Department of Statistics, Stanford University (World Wide Web-stat.stanford.edu/~hastie/Papers/glmnet.pdf) R package glmnet; R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL World Wide Web at R-project.org. を参照されたい。

【0124】

比較は、問題の遺伝子マーカーについての計測値及び対照標準値の種類に対して適切な任意の従来の方法で実施することができる。比較する手順は手動でもよいし、又は自動でもよい。いくつかの実施態様において、測定された発現レベルは、正規化された値である。例えば、発現レベルは、実施例2に記載されている、変換され正規化されたアッセイ値において、方程式に基づいて正規化されることができる。当業者にとって明らかであるように、反復測定値はマーカー遺伝子および/または対照標準遺伝子の発現レベルとされてもよい。いくつかの実施態様では、反復した測定が計測値のために考慮される。反復測定値は、「計測値」として、計測値の平均か中央値により考慮される。従来技術で公知の統計分析は、比較される2値間の相違の重要性を確認するために用いてもよい。

【0125】

10

(抗CD40抗体治療)

本発明で同定されるマーカー遺伝子が、1又は複数の抗CD40抗体による治療に対するB細胞リンパ腫の応答性を予測するか、評価するかまたは、評価の補助するために使われることができる。抗CD40抗体は、1又は複数のアゴニスト抗体(すなわち、CD40に結合して刺激する)であってもよい。例えば、刺激性抗体は、以下のような異なる種類のものでよい:(1)CD40による刺激性のシグナルを送るが、CD40とCD40Lとの間の相互作用を増大させないもの(例えば、米国特許第5182368号に記載されているG28-5抗体及びG28-5に由来する抗体;及びPCT WO 96/18413)または、CD40とCD40Lとの間の相互作用を減少させるもの(例えば、米国特許第5674492号に記載されている抗体HuCD40-M2とHuCD40-M3とヒト化抗体);及び(2)

20

【0126】

本明細書に記載のアッセイ/方法に基づく治療の候補として患者が同定されたあと、本発明の方法はB細胞リンパ腫を有する患者に対する抗CD40抗体の有効量を投与することを更に含むことができる。1又は複数の抗CD40抗体が投与されてもよい。いくつかの実施態様において、抗CD40抗体は、以下の治療薬の1又は複数とともに投与される:リツキシマブ、ジェムザール及びICE。例えば、抗CD40抗体は、リツキシマブ療法と併用して、リツキシマブ更にジェムザールと共に;リツキシマブ更にICE(イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド)(R-ICE)とともに;またはリツキシマブさらに化学療法と共に、患者に投与されることができる;

30

【0127】

本明細書において使用する場合、「併用」投与は、同時投与および/または異なる時間における投与を含む。併用投与は同一の製剤としての投与(すなわち、異なる薬は同じ組成物に存在する)または別々の組成物としての投与、異なる投薬頻度または間隔における投与、及び同じ経路または異なる経路を用いた投与を含む。

40

【0128】

抗CD40抗体または機能的断片が、非応答であるかまたは以下の薬の何れか一つによる治療に対し不十分な応答を有するか(リツキシマブ(ジェネンテック);オクレリズマブ(ジェネンテック社);イブリツモマブ・チウキセタン(ゼバリンTM、バイオジェンIdc);トシツモマブ(ベキサール(登録商標)、GlaxoSmithKline);HuMAX-CD20TM(GenMab);IMMU-106(ヒト化抗CD20a.k.a.hA20または90Y-hLL2、Immunomedics);AME-133(Applied Molecular Evolution/Eli Lilly);gentuzumab ozogamicin(MylotargTM、ヒト化抗CD33抗体、ワイエス/PDL);アレムツズマブ(カンパスTM、抗CD52抗体、Schering Plough/Genzyme);epratuzumab(IMMU-103TM、ヒト化抗

50

C D 2 2 抗体 (Immunomedics)))、又はこれらの薬による治療の後で再発した N H L をもつ患者の治療のために使われることができる。

【 0 1 2 9 】

以下の文献は、リンパ腫と C L L、それらの診断、治療及び治療有効性を測定するための標準医学的手順を記載する。Canellos GP, Lister, TA, Sklar JL: The Lymphomas. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1998; van Besien K and Cabanillas, F: Clinical Manifestations, Staging and Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma, Chap. 70, pp 1 293-1338, in: Hematology , Basic Principles and Practice, 3rd ed. Hoffman et al. (editors). Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000; and Rai, K and Patel, D: Chronic Lymphocytic Leukemia, Chap. 72, pp 1350-1362, in: Hematology , Basic Principles and Practice, 3rd ed. Hoffman et al. (editors). Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.

【 0 1 3 0 】

治療に用いられる抗 C D 4 0 抗体は、キメラ、ヒト化及びヒト抗体を含む。本願明細書に記載されているか又は公知技術の任意のアゴニストまたはアンタゴニスト抗体が、治療において用いられることができる。例えば、WO2006/128103に記載されているヒト化抗 C D 4 0 抗体が抗 C D 4 0 抗体治療のために使用されることができ、これらの抗体とそれらのアミノ酸配列は本願明細書に引用により援用される。いくつかの実施形態では、本願明細書に記載の治療で使用される抗 C D 4 0 抗体は B リンパ腫細胞上で発現する C D 4 0 (例えばヒト C D 4 0) に結合し、B リンパ腫細胞のアポトーシスを誘発する。また、抗 C D 4 0 抗体は免疫エフェクタ機能 (例えば A D C C、C D C および / または A D C P) を経て生体内で B リンパ腫細胞を殺す特性を有することができる。いくつかの実施形態において、抗 C D 4 0 抗体は、約 1×10^{-8} より高くないか又は 1×10^{-9} より少しも高くないの K d 値を有する C D 4 0 に結合する。いくつかの実施形態において、抗 C D 4 0 抗体は、C D 4 0 と結合して、C D 4 0 (すなわちアゴニスト抗体) を刺激する。いくつかの実施形態において、抗 C D 4 0 抗体は、C D 4 0 に対する C D 4 0 リガンドの結合性を、例えば少なくとも 45 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、または少なくとも 75 % 増加させる。C D 4 0 に対する C D 4 0 リガンドの結合性の増加を測定する方法が米国特許第 6 8 3 8 2 6 1 号 (その開示は本願明細書に引用により援用される) において開示される。いくつかの実施形態において、抗 C D 4 0 は、WO00/75348 (WO00/75348 の表 3 と 4 に示されている抗体を含む) に記載されているマウスのモノクローナル抗体 S 2 C 6 に由来するヒト化抗体である。いくつかの実施形態において、抗 C D 4 0 抗体は、配列番号 1 に示されている重鎖アミノ酸配列及び配列番号 2 において示されている軽鎖アミノ酸配列を含む (例えば抗 C D 4 0 A b . 1)。

【 0 1 3 1 】

D . キット

上に記載又は示唆された適用における使用のために、キット又は製造品が本発明により提供される。当該キットは、本願明細書に記載のマーカー遺伝子の発現レベルを検出するために特異的な少なくとも 1 の試薬を含んでもよく、更に本願明細書に記載の方法を実施するための指示書を更に含んでもよい。

【 0 1 3 2 】

いくつかの実施形態では、本発明は、本発明のポリヌクレオチド又はその任意の特異的な部分を特異的に増幅できるプライマー及びプライマー対、本発明の核酸分子又はその任意の部分に選択的に又は特異的にハイブリダイズできるプローブを含む組成物及びキットを提供する。プローブは、例えばラジオアイソトープ、蛍光化合物、生物発光化合物、化学発光化合物、金属キレート剤又は酵素のような検出可能なマーカーで標識されてもよい。当該プローブ及びプライマーは、表 1 - 4、6、7 及び 1 3 に挙げた遺伝子に対応するポリヌクレオチドによりコードされたタンパク質を発現する細胞を検出する方法として、試料中のポリヌクレオチド、例えば表 1 - 4、6、7 及び 1 3 に挙げた遺伝子に対応するポリヌクレオチドの存在を検出するために使用できる。当業者に理解されるように、非常に

多くの異なったプライマー及びプローブが本願明細書において提供する配列に基づいて調製されることができ、mRNAの存在及び/又はレベルを増幅、クローン化及び/又は測定するために効果的に使用されうる。

【0133】

いくつかの実施形態において、キットは、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも5、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20のマーカー遺伝子の発現レベルを検出するための試薬を含む。キットは、更に対照標準値を作成する時に有用な対照標準試料を含む。マーカー遺伝子は、VNN2、MEF2C、LTB、KCNN3、NCF1、BCL6、IGJ、ELTI1902、PNOC、CSF2RB、POU2AF1、CD22、RGS13、MEF2B、LRRC8A、CD40、IFITM1、SMN1、PRRCA、EPDR1、PRPSAP2、IGF1R、BTG2、LMO2、YIPF3、CD79B、CD44、CTSC、UAP1及びPUS7を含むが、これらに限定されるものではない。マーカー遺伝子のmRNA発現レベルの検出のための試薬は、1つのマーカー遺伝子のmRNA産物を増幅するために特異的な少なくとも1ペアのプライマーを含んでもよい。いくつかの実施形態では、プライマーのペアはmRNA配列の3'末端を上的としてもよい(例えば、通常は全ての転写変異体に共通である3'UTRでのmRNAを標的とする)いくつかの実施形態では、キットは増幅された核酸の検出のための捕獲プローブのための表面又は基質(例えば、マイクロアレイ)を更に含む。

【0134】

いくつかの実施形態では、キットはqRT-PCRを使用する1つのマーカー遺伝子の発現レベルを検出するために特異的なプライマーの少なくとも1つのペア及びプローブを含む。qRT-PCRで利用できるプライマー及びプローブのセットの例を表10に示す。IFITM1を検出するために、配列番号27、28と29、配列番号60、61と62、及び配列番号93、94と95に示すプライマー及びプローブのセットが使用されうる。CD40を検出するために、配列番号24、25と26、配列番号57、58と59、配列番号90、91と92に示すプライマー及びプローブのセットが使用されうる。RGS13を検出するために、配列番号114、115と116、配列番号126、127と128に示すプライマー及びプローブのセットが使用されうる。VNN2を検出するために、配列番号30、31と32、配列番号63、64と65、及び配列番号96、97と98に示すプライマー及びプローブのセットが使用されうる。LMO2を検出するために、配列番号12、13と14、配列番号45、46と47、及び配列番号78、79と80に示すプライマー及びプローブのセットが使用されうる。CD79Bを検出するために、配列番号141、142と143、配列番号150、151と152、及び配列番号159、160と161に示すプライマー及びプローブのセットが使用されうる。CD22を検出するために、配列番号15、16と17、配列番号48、49と50、及び配列番号81、82と83に示すプライマー及びプローブのセットが使用されうる。BTG2を検出するために、配列番号9、10と11、配列番号42、43と44、及び配列番号75、76と77に示すプライマー及びプローブのセットが使用されうる。IGF1Rを検出するために、配列番号6、7と8、配列番号39、40と41、及び配列番号72、73と74に示すプライマー及びプローブのセットが使用されうる。CD44を検出するために、配列番号174、175と176、配列番号180、181と182、及び配列番号186、187と188に示すプライマー及びプローブのセットが使用されうる。CTSCを検出するために、配列番号165、166と167、配列番号168、169と170、及び配列番号171、172と173に示すプライマー及びプローブのセットが使用されうる。EPDR1を検出するために、配列番号21、22と23、配列番号54、55と56、配列番号87、88と89、配列番号129、130と131、配列番号132、133と134、配列番号135、136と137に示すプライマー及びプローブのセットが使用されうる。UAP1を検出するために、配列番号138、139と140、配列番号147、148と149、及び配列番号156、157と158に示すプライマー及びプローブのセットが使用されうる。PUS7を検出するために、配列番号1

10

20

30

40

50

77、178と179、配列番号183、184と185、及び配列番号189、190と191に示すプライマー及びプローブのセットが使用されうる。BCL6を検出するために、配列番号102、103と104、及び配列番号108、109と110に示すプライマー及びプローブのセットが使用されうる。

【0135】

マーカー遺伝子のタンパク質発現レベルを検出するための試薬は、マーカー遺伝子によってコードされたタンパク質に特異的に結合する抗体を含みうる。

【0136】

キットは、バイアル、チューブ及びその類のような1又は複数の容器をしっかりと収納できるような区分化された入れ物を含む。各容器は本方法で使用される別々の要素の1つを含むものである。例えば、容器の一つは検出可能であるか又は検出可能であってもよい標識されたプローブを含みうる。当該プローブはマーカー遺伝子に特異的な抗体又はポリヌクレオチドであってもよい。標的核酸を検出するために核酸ハイブリダイゼーションを使用するキットにおいて、キットは、標的核酸配列の増幅のための核酸を含む容器、酵素、蛍光、又はラジオアイソトープ標識のようなレポーター分子に結合した例えばアビジン又はストレプトアビジンのようなビオチン結合タンパク質等のレポーター手段を含む容器を有する。

【0137】

本発明のキットは、上記の容器及び、バッファー、希釈剤、フィルター、針、シリンジ及び使用のための指示書を有するパッケージ封入物を含むような商業及び使用者の立場から望ましい材料を含む1又は複数の容器を基本的には含む。ラベルは特異的療法又は非特異的療法の適用のために使用される組成物を表示するために容器の上であってもよく、上記のようなインビボ又はインビトロのどちらに向けたものかを表示してもよい。

【0138】

キットは、組織又は細胞試料を調製するため、及び試料由来の核酸（例えばmRNA）を調製するための指示書と材料のセットを更に含んでも良い。

【0139】

本発明は、本発明の方法の実施において使用するために適した様々な組成物であって、キットで使用されてもよいものを提供する。例えば、本発明は当該方法において使用することができるアレイのような表面を提供する。いくつかの実施態様では、本発明のアレイは本発明の突然変異を検出するために有用な核酸分子の個々又は収集物を提供する。例えば、標的核酸を含む試料にハイブリダイズする一連の別々に配置された個々の核酸オリゴヌクレオチド又は核酸オリゴヌクレオチドの組合せのセットを含み、このようなハイブリダイゼーションが本発明の突然変異の有無を示す。

【0140】

いくつかの技術は、核酸をガラスのような固形基質に取り付けることが知られている。ある方法は、合成される核酸分子にアミン基、アミン基の誘導体または正電荷をもつ別の基のような固形基質に取り付けることができる部分を含む修飾塩基またはアナログを組み込むことである。合成された生成物は次に、固形基質（例えばガラススライド）に接触せられ、固形基質は、増幅産物上の反応基と共有的にリンクを形成するアルデヒド又は他の反応基でコートされており、ガラススライドに共有結合する。他の方法は、world wide web at cmt.corning.com and cmgm.stanford.edu/pbrown1で開示されるような、公知記述であるアミノプロピルシルカン界面化学を使用しするものである。

【0141】

反応基に後に変換されるかもしれないオリゴヌクレオチドに対する基の付加は、また、従来技術において知られている方法を使用することが可能である。オリゴヌクレオチドのヌクレオチドに対する任意の付加はオリゴヌクレオチドの部分になり、次にそれはマイクロアレイの固体表面に取り付けられてもよい。増幅された核酸は、固形基質に対する付加の前又は後に、必要に応じておよび/または使用する技術が認めるならば、例えば断片への切断または検出可能な標識の付加によって更に修飾されてもよい。

以下は、本発明の方法及び組成物の例である。上記の一般的説明を想定すれば、さまざまな他の実施態様が実施されてもよいと理解される。

【図面の簡単な説明】

【0142】

【図1】BASSO_GERMINAL_CENTER_CD40_DN 遺伝子セット内の遺伝子のエンリッチメントプロット。上段のプロットは、緩和されたt検定(表2)から、順位化遺伝子全体のエンリッチメントスコア配布を表す。下段のプロットは、signal2noiseとして知られている、順位化リストメトリックに関して、エンリッチメントの分布を示す。概して、これらのプロットは、遺伝子セットが抗CD40Ab・1感受性細胞の中で強くエンリッチメントされることを明らかに示す。

10

【図2】VNN2(CD40L-下方制御遺伝子)は抗CD40Ab・1に対して感受性があるNHL細胞において過剰発現し、感受性及び耐性の2クラス間の区別をする。棒グラフはmRNA発現量を表し、線グラフはIC25値を表す。

【図3】図3A-3C。RGS13、CD22、及びMEF2B胚中心Bマーカーは抗CD40Ab・1に対して感受性がある及び中間のNHL細胞において過剰発現し、感受性及び耐性の2クラス間の区別を相当な精度で区別することができる。棒グラフはmRNA発現量を表し、線グラフはIC25値を表す。

【図4】NHL細胞株全体の抗CD40Ab・1感受性インデックススコアリング。ステップワイズ・リニア・モデリング及び遺伝子ペア・スコアリングは、mRNA発現データに基づいて各細胞株に適用した。第1y軸は、x軸上のNHL細胞株に対してプロットした、抗CD40Ab・1感受性インデックスを示し、第2y軸は抗CD40Ab・1 IC25値を示す。高い抗CD40Ab・1感受性インデックス(>-4)は、感受性がある細胞株の増大した確率を表す。

20

【図5】抗CD40Ab・1感受性を有するCD40特性遺伝子の相関関係。

【図6】図6-1から6-35。表7と表10にリスト化した遺伝子のためのジーンバンク配列。VNN2(図6-1:配列番号258), RGS13(図6-2:配列番号259), CD22(図6-3及び6-4:配列番号260), LRRC8A(図6-5:配列番号261), CD40(図6-6:配列番号262), IFITM1(図6-7:配列番号263), PRKCA(図6-8から6-10:配列番号264), BCL6(図6-11及び6-12:配列番号265), EPDR1(図6-13:配列番号266), PRPSAP2(図6-14:配列番号267), IGF1R(図6-15から6-18:配列番号268), BTG2(図6-19及び6-20:配列番号269), LMO2(図6-21:配列番号270), YIPF3(図6-22:配列番号271), SMN1(図6-23:配列番号272), CD79B(図6-24:配列番号273), CD44(図6-25及び6-26:配列番号274), CTSC(図6-27:配列番号275), UAP1(図6-28:配列番号276), PUS7(図6-29及び6-30:配列番号277), RGS13(図6-31:配列番号278), CD22(図6-32及び6-33:配列番号279), SMN1(図6-34:配列番号280), 及びYIPF3(図6-35:配列番号281)のmRNAをコードする核酸配列。

30

【図7】臨床試験001の21人の患者についての、多変量感受性インデックスと腫瘍の生成物の直径合計(SPD)測定値のパーセント変化の相関。SPDパーセント変化は、治験期間開始前SPDに対して最終観察時点までの最小のSPDを比較することによって決定される。正の変化は腫瘍容積の増大を示し、負の変化は腫瘍容積の減少を示す。感受性インデックス算出のために使用する重み付け(係数)を、表14に示す。より大きな多変量感受性インデックス値は最終観察時点までのSPD減少と相関する(スピアマンの $Rho = -0.58$; $P = 0.006$)。

40

【図8】26人のDLBCL患者の、BCL6発現及びSPD測定値のパーセント変化の相関。SPDパーセント変化は、治験期間開始前SPDと最終観察時点までの最小のSPDを比較することによって決定される。正の変化は腫瘍容積の増大を示し、負の変化は腫瘍容積の減少を示す。

50

【実施例】

【0143】

(実施例1. 抗CD40抗体治療に対するNHL患者の応答性について予測遺伝子マーカーの同定)

材料と方法

細胞生存率測定

NHL細胞は、2%のFBSを添加したRPMI 1640中の1500 - 5000細胞/ウェルの50 μ lを384枚のウェルプレートにまいて、連続的濃度の架橋結合した抗CD40Ab. 1または対照抗体(抗-gD5B6で処理された。架橋結合するために、細胞に加える前に室温で30分間培地において1:4の割合で、抗CD40Ab. 1または抗gDは、ヤギ抗ヒトFcK断片特異的抗体のF(ab')₂断片(Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA)と共にインキュベートした。96時間のインキュベーション後、細胞生存度は、製造業者の指示書に従ってCellTiter-Glo発光細胞生存率測定(プロメガ、マディソン、WI)を使用して数値を求めた。各データポイントは、4重で実施された。

10

【0144】

XLfitは、IC50、IC25及び最大阻害を算出するために用いた。データは3回の独立した実験の平均として表わされる。抗CD40Ab. 1に対する感受性は、3つのカテゴリーに分けられた: IC25とIC50値に基づいて感受性、中間体及び耐性。

【0145】

(抗体)

抗CD40Ab. 1は、CD40に対するヒト化IgG1 mAbである。それは、遺伝的に改変されたチャニーズハムスター卵巣(CHO)細胞株によって産生され、分泌される。実施例で使用され、抗CD40Ab. 1と呼ばれる抗CD40Ab. 1は、以下のアミノ酸配列を有する:

20

【0146】

重鎖(配列番号1)。イタリック体下線ASN294残基は、炭水化物部分の位置を特定する。

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYSFT GYYIHWRQA PGKGLEWVAR 50
VIPNAGGTSY NQKFGRFTL SVDNSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCAREG 100
IYWWGQGTLLV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP 150
VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTQTYICNVN 200
HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV 300
SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP 350
SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGDS 400
FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPG 443

30

【0147】

軽鎖(配列番号2)。

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCRSSQSLV HSNQNTFLHW YQKPGKAPK 50
LLIYTVSNRF SGVPSRFGSG GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YFCSQTTHVP 100
WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC 219

40

【0148】

(遺伝子発現プロファイルの生成及び解析)

全RNAは、mirVanaTM miRNA単離キット(Ambion、オースティン、TX)で抽出され、Affymetrix HGU133P2全体ゲノム発現マイクロアレイを使用してアッセイされた。生データはAffymetrixスキャナを使用して抽出され、結果として生じるセル・ファイルはR Bioconductorパッケージ(bioconductor.orgのワールドワイド・ウェブ)のデフォルトのgcRMAを使用して

50

処理された。有意に差別的に発現する遺伝子は、抗CD40Ab・1感受性及び生存度クラス全体について相違のための緩和されたt検定を使用して同定された。更なるパラメータはLIMAパッケージ及びt-統計値、p値、調製されたp値及びB-統計値が各遺伝子のために算出された。プローブは、各遺伝子に対してマップされ、遺伝子マッピングに対する1:1プローブが感受性の測定値に最も強く相関するプローブを使用した下流の解析のために選択された。耐性群に対して、感受性又は中間体を分類する場合、アッセイに含める遺伝子の節約的なセットを同定するために、定量的段階的線形モデリングは、標的経路の定性分析と組合せられた。更なる詳細及び結果を結果(表7)に示す。

【0149】

遺伝子セットエンリッチメント解析は、Gene Pattern (www.genepattern.org) 中のGSEAモジュールを利用することによって決定された。遺伝子の予め特定したクラスを、そのメンバーが表現型全体の調和した方法でかなり差別的に発現される場合、エンリッチメントスコアとして判決する。正規化されたエンリッチメントスコアは、エンリッチメントスコアを取り出して遺伝子セット内の遺伝子の数を調整することによって算出される。名目p値は、感受性ラベルと耐性ラベルとを入れ替えて、ヌル分布を与える正規化されたエンリッチメントスコアを再計算することによって決定する。

【0150】

(ステップワイズ・リニア・モデリングを使用して同定される抗CD40Ab・1感受性インデックス)

標的遺伝子がインデックスへの算入のために選択される工程の順序で、各標的遺伝子とその対応する逆相関(反相関)ペア遺伝子(表7)と共に示す。最初の3つのメイン遺伝子(表7のVNN2、RGS13、CD22)は、感受性及び中間体細胞株における差別的過剰発現の優位な構成要素をモデル化するために、表2-4(工程1)から選択された。これらの3つの遺伝子の発現は、+0.77以上の相関係数を有し非常に相関している。それらの類似性のために、単一のペア遺伝子EPDR1は、耐性細胞株における過剰発現と対比して測定するために表2-4から選択された。当該反相関ペア遺伝子を実験アッセイに含むことは、感受性と耐性の両方がペアの1アームの高い発現を伴うという点で、自己正規化を提供する。この機構によって、アッセイは任意のクラスを定めるために低い全mRNAアッセイ・レベルに依存しないで、むしろ、それらの反相関ペアに対するメイン遺伝子の相対的発現のパターンによってそれぞれ記載される(すなわち、倍率変化推定に対応する符号付きlog2スケールにおける符号付きt-スコアの合計)。工程2-5において、遺伝子の更なるペアは、前工程において同定される遺伝子のための符号付きt-値の累積和の調整の後、有意な相関を有するそれらの新しいリストからIC25まで作用機構に基づいて選択された。このステップワイズ手順は、遺伝子の各々の新規なペアが更なる予測力を感受性インデックスに加えることを必要とする。工程5の後、どんな遺伝子ペアも、IC25予測のために必要とされなかった。工程6において、単一の更なるペアは、遺伝子の前の7ペアに基づいて累積的インデックスの調整後、最大障害で細胞生存度を予測するその能力のために加えられた。BCL6は、作用機構の論理的根拠に基づく対応するペアのない単体として加えられた:それは現在最終的な感受性インデックスに取り入れられない。それは遺伝子ペア1-8のlog2-スケール発現のための符号付きt値の合計によって与えられる。それは、明白に、臨床経験に基づくインデックスに組み込まれることができる。耐性群に対して、感受性又は中間体を分類する場合、予備的カットオフは、全体的に正しい分類比を最大にするように、感受性インデックスのために選択された。選択されたプローブに基づく代替の分類規則は、臨床応用のために後に最適化されることができる。

【0151】

(結果と解析)

抗CD40抗体の作用機序の理解をするために、及び抗CD40抗体療法に対するNHL患者の応答性のための1又は複数の予測マーカーを同定するために、31のNHL細胞株のパネルに渡って抗CD40Ab・1の活性を試験して、抗CD40抗体の力価に応答

10

20

30

40

50

する細胞生存度を評価した。この実験から表 1 において強調した IC25 値は、抗 CD40 抗体感受性化の 10 の細胞株は $< 0.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度において細胞生存度の減少があり（「感受性」細胞株として定義される）、および 13 の細胞株は $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度に上げてても細胞生存度の減少がなかった（「耐性」細胞株として定義する）ことを明らかにした。8 の細胞株は、 > 0.4 と < 0.8 間との IC25 を有しており、ここについて「中間体」細胞株とする。

【0152】

表 1 は、インビトロで NHL 細胞株全体について抗 CD40 Ab. 1 IC25 感受性データを提供する。各細胞株の特異的なリンパ腫サブタイプ、IC25 値及び分類データを、各細胞株について示す。DLBCL（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫）、FL（ろ胞性リンパ腫）、MCL（マントル細胞リンパ腫）、ALCL（未分化大細胞リンパ腫）。

表 1

| 細胞株 | 抗CD40 抗体 感受性 IC25分類子 | 抗CD40抗体IC25 ($\mu\text{g/ml}$) | リンパ腫のサブタイプ |
|------------------|----------------------------|-------------------------------------|------------|
| SU-DHL-16 | 感受性 | 0.009817124 | DLBCL |
| SU-DHL-10 | 感受性 | 0.01 | DLBCL |
| SU-DHL-8 | 感受性 | 0.011140955 | DLBCL |
| SU-DHL-5 | 感受性 | 0.015309599 | DLBCL |
| SU-DHL-4 | 感受性 | 0.03 | DLBCL |
| MC116 | 感受性 | 0.03217012 | UBCL |
| HT | 感受性 | 0.123333333 | DLBCL |
| KARPAS-1106 P | 感受性 | 0.196666667 | DLBCL |
| BJAB | 感受性 | 0.240995143 | バーキットリンパ腫 |
| WSU-NHL | 感受性 | 0.348838607 | FL |
| REC-1 | 中間体 | 0.42 | MCL |
| WSU-FSCCL | 中間体 | 0.49 | FL |
| A3/Kawakami | 中間体 | 0.668463355 | DLBCL |
| DB | 中間体 | 0.676933804 | DLBCL |
| Ri-1 | 中間体 | 0.696666667 | DLBCL |
| RL | 中間体 | 0.698508885 | DLBCL |
| Sc-1 | 中間体 | 0.709276746 | FL |
| Farage | 中間体 | 0.796666667 | DLBCL |
| A4/Fukada | 耐性 | 1 | DLBCL |
| GRANTA-519 | 耐性 | 1 | MCL |
| JeKo-1 | 耐性 | 1 | MCL |
| Karpas-422 | 耐性 | 1 | DLBCL |
| NU-DHL-1 | 耐性 | 1 | DLBCL |
| OCI-Ly19 | 耐性 | 1 | DLBCL |
| Pfeiffer | 耐性 | 1 | DLBCL |
| RC-K8 | 耐性 | 1 | DLBCL |
| SCC-3 | 耐性 | 1 | DLBCL |
| SR-786 | 耐性 | 1 | ALCL |
| SU-DHL-1 | 耐性 | 1 | ALCL |
| TK | 耐性 | 1 | DLBCL |
| Toledo | 耐性 | 1 | DLBCL |

【 0 1 5 3 】

インビトロで抗CD40Ab-1活性を予測する遺伝子を同定するために、RNAは、細胞分割のログ・ステージで細胞株から調製し、Affymetrix HGU133P2 マイクロアレイを使用して遺伝子発現プロファイリングに供した。感受性と耐性細胞株との間で差別的に発現する遺伝子は緩和されたt検定によって決定され、有意差は0.05の調整されたP値カットオフを使用して決定された(表2)。表2において、調整されたp値0.05(5%のFDR)でフィルターをかけた遺伝子リストは、110の

ユニークな遺伝子に結果としてなった。プローブID、遺伝子記号及び説明を示す。加えて、全NHL細胞株に渡ってIC25値と相関した有意な遺伝子はスピアマンの順位相関係数によって決定され、遺伝子は -0.57 または 0.57 の ρ 値を使用してフィルターをかけた(表3)。表3において、 -0.57 又は 0.57 でフィルターをかけた遺伝子のリストは、130のユニークな遺伝子に結果としてなった。また、プローブID、遺伝子記号及び説明を示す。各々または両方の方法論によって同定されたユニークな遺伝子を合わせた表を、表4に提示する。表4において、 $\log(2)$ 倍率変化であって、正の倍率変化は抗CD40Ab、1感受性に対するNHL細胞株の感受性クラスの増加した発現を表わし、負の倍率変化は抗CD40Ab、1感受性に対するNHL細胞株の耐性クラスの増加した発現を表わす。遺伝子は、195のユニークな遺伝子を表す。プローブID、遺伝子記号及び説明についても示す。

表 2

| 遺伝子シンボル | プローブ | 説明 | 調整 p 値 |
|-----------|--------------|---|-------------|
| RGS13 | 210258_at | タンパク質シグナル伝達のレギュレーター 1 3 | 2.57E-05 |
| MGC2463 | 219812_at | | 0.00015799 |
| VNN2 | 205922_at | バニン 2 | 0.000247994 |
| EPDR1 | 223253_at | エペンジミン関連タンパク質 1 (ゼブラフィッシュ) | 0.000434413 |
| MEF2B | 205124_at | MADS ボックス転写エンハンサー因子 2、ポリペプチド B (ミオサイト・エンハンサー因子 2B) | 0.001352572 |
| SLAMF6 | 1552497_a_at | SLAM ファミリーメンバー 6 | 0.00263509 |
| LCK | 204891_s_at | リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ | 0.00263509 |
| LPP | 202822_at | 脂肪腫における好適なトランスロケーション・パートナーを含む LIM ドメイン | 0.005668066 |
| SLC30A1 | 212907_at | 溶質キャリア・ファミリー30 (亜鉛トランスポーター)、メンバー 1 | 0.00783662 |
| LTB | 207339_s_at | リンホトキシン β (TNF スーパーファミリー、メンバー3) | 0.008947887 |
| FAM113B | 228298_at | 配列類似性を有するファミリー113、メンバー B | 0.008947887 |
| BRDG1 | 220059_at | | 0.011013653 |
| PRPSAP2 | 203537_at | ホスホリボシルピロリン酸シンセターゼ関連タンパク質 2 | 0.011342898 |
| 244040_at | 244040_at | | 0.011342898 |
| SEMA4A | 219259_at | sema ドメイン、免疫グロブリンドメイン (Ig)、膜貫通ドメイン (TM) 及び短い細胞質ドメイン、(セマフォリン) 4A | 0.012794771 |
| CD86 | 210895_s_at | CD86 分子 | 0.013430782 |
| CD22 | 217422_s_at | CD22 分子 | 0.01483858 |
| LIMD1 | 222762_x_at | LIM ドメイン含有 1 | 0.01483858 |
| 236126_at | 236126_at | | 0.01483858 |

10

20

30

40

| 遺伝子シンボル | プローブ | 説明 | 調整 p 値 |
|-----------|--------------|---|-------------|
| RUNDC2B | 1554413_s_at | RUN ドメイン含有 2B | 0.01483858 |
| LOXL2 | 202998_s_at | リジルオキシダーゼ様 2 | 0.015908888 |
| GOLPH2 | 217771_at | ゴルジ・ホスホタンパク質 2 | 0.015908888 |
| RASGRP3 | 205801_s_at | RAS グアニル放出タンパク質 3 (カルシウム及び DAG-調整) | 0.015908888 |
| C21orf7 | 221211_s_at | 染色体 21 読み取り枠 7 | 0.016054465 |
| RAP1A | 202362_at | RAP1A (RAS オンコジーンファミリーのメンバー) | 0.016642805 |
| ANKRD13A | 224810_s_at | アンキリン繰り返しドメイン 13A | 0.016798331 |
| ZNF32 | 209538_at | ZINC フィンガータンパク質 32 | 0.017041183 |
| DAAM1 | 216060_s_at | 形態形成の dishevelled 関連アクティベーター 1 | 0.017041183 |
| CRTC3 | 218648_at | CREB 制御転写活性化補助因子 3 | 0.017041183 |
| C13orf31 | 228937_at | 染色体 1 3 読み取り枠 31 | 0.017041183 |
| SMAP1L | 225282_at | 間質の膜関連タンパク質 1 様 | 0.017041183 |
| 224811_at | 224811_at | | 0.017041183 |
| KCNN3 | 205903_s_at | カリウム介在/小コンダクタンス カルシウム活性化チャンネル、サブファミリーN、メンバー 3 | 0.017041183 |
| S100Z | 1554876_a_at | S100 カルシウム結合タンパク質、ゼータ | 0.017041183 |
| FZD1 | 204451_at | frizzled ホモログ 1 (ショウジョウバエ) | 0.017041183 |
| FLVCR | 222906_at | | 0.017041183 |
| MYBL1 | 213906_at | v-myb 骨髄芽球症ウィルス性オンコジーンホモログ (鳥類) 様 1 | 0.017041183 |
| EHBP1 | 212653_s_at | EH ドメイン結合タンパク質 1 | 0.017041183 |
| SYNE2 | 242774_at | スペクトリン・リピート含有、核エンベロープ 2 | 0.018508325 |
| FLJ36492 | 1557366_at | | 0.018508325 |
| MAP2K1 | 202670_at | マイトジェン活性化プロテインキナーゼ 1 | 0.018508325 |
| NEIL1 | 219396_s_at | nei エンドヌクレアーゼ VIII-様 1 (大腸菌) | 0.018534278 |
| 228191_at | 228191_at | | 0.018813942 |

10

20

30

40

| 遺伝子シンボル | プローブ | 説明 | 調整 p 値 |
|------------|-------------|--|-------------|
| LOC389203 | 225014_at | | 0.02072242 |
| OPN3 | 219032_x_at | オプシン 3 (エンセファロプシン、パンオプシン) | 0.021965295 |
| 227539_at | 227539_at | | 0.022123902 |
| GCHFR | 204867_at | GTP シクロヒドロラーゼ I フィードバック・レギュレーター | 0.024418721 |
| 239287_at | 239287_at | | 0.024681541 |
| B3GALNT2 | 226233_at | β -1,3-N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ 2 | 0.024681541 |
| ANUBL1 | 223624_at | AN1、ユビキチン様、ホモログ (ツメガエル) | 0.024681541 |
| 241879_at | 241879_at | | 0.026428191 |
| HDAC1 | 201209_at | ヒストン・デアセチラーゼ 1 | 0.027641246 |
| FHL1 | 201540_at | 4 と半分の LIM ドメイン 1 | 0.027802063 |
| PON2 | 201876_at | パラオキシナーゼ 2 | 0.028969668 |
| DNMT1 | 227684_at | DNA (シトシン-5-) -メチルトランスフェラーゼ 1 | 0.030015625 |
| GABARAP L2 | 209046_s_at | GABA(A) レセプター-関連タンパク質様 2 | 0.031517586 |
| HSP90B1 | 216449_x_at | ヒートショックタンパク質 90 kDa β (Grp94)、メンバー 1 | 0.031894346 |
| RRAS2 | 212590_at | 関連する RAS ウィルス性 (r-ras) オンコジーン・ホモログ 2 | 0.032663885 |
| ARSG | 230748_at | アリールスルファターゼ G | 0.03380232 |
| UGDH | 203343_at | UDP グルコース・デヒドロゲナーゼ | 0.03380232 |
| KCNMB4 | 222857_s_at | カリウム大コンダクタンス カルシウム活性化チャンネル、サブファミリー M、 β メンバー 4 | 0.03380232 |
| SYTL1 | 227134_at | シナプトタグミン様 1 | 0.034025836 |
| CYFIP1 | 208923_at | 細胞質 FMR1 相互作用タンパク質 1 | 0.035718667 |
| HIPK2 | 225368_at | ホメオドメイン相互作用プロテインキナーゼ 2 | 0.035718667 |
| MAN2A2 | 202032_s_at | マンノシダーゼ、アルファ、2A クラス、メンバー 2 | 0.035718667 |
| AAK1 | 225522_at | AP2 関連キナーゼ 1 | 0.035782217 |

10

20

30

40

| 遺伝子シンボル | プローブ | 説明 | 調整 p 値 |
|------------|--------------|--|-------------|
| TBPL1 | 208398_s_at | TBP 様 1 | 0.036337106 |
| 1553979_at | 1553979_at | | 0.037283374 |
| CHML | 226350_at | コロイデレミア様 (Rab エスコートタンパク質 2) | 0.037979419 |
| VAR5 | 201796_s_at | バリル tRNA シンテターゼ | 0.037979419 |
| PTK2 | 208820_at | PTK2 タンパク質チロシンキナーゼ 2 | 0.037979419 |
| IGF1R | 203627_at | インスリン様増殖因子 1 受容体 | 0.037979419 |
| GRB2 | 215075_s_at | 増殖因子レセプター結合タンパク質 2 | 0.039960264 |
| ATP8A1 | 213106_at | A T P アーゼ、アミノ・ホスホリピド輸送体 (APLT)、クラス I、タイプ 8A、メンバー1 | 0.039960264 |
| FZD3 | 219683_at | frizzled ホモログ 3 (ショウジョウバエ) | 0.041405941 |
| KIF1B | 225878_at | キネシンファミリーメンバー1B | 0.041405941 |
| UBXD2 | 212008_at | UBX ドメイン含有 2 | 0.041405941 |
| TMEM87A | 212202_s_at | 膜貫通タンパク質 87A | 0.041888206 |
| PARVB | 37965_at | parvin、 β | 0.042377536 |
| SLC26A2 | 205097_at | 溶質キャリアファミリー26 (サルフェイト・トランスポーター)、メンバー 2 | 0.042377536 |
| FCRLM1 | 235400_at | Fc レセプター様及びムチン様 1 | 0.042377536 |
| PDGFD | 219304_s_at | 血小板由来増殖因子 D | 0.043219716 |
| PRDX4 | 201923_at | peroxiredoxin 4 | 0.043219716 |
| SERPINA9 | 1553499_s_at | serpin ペプチダーゼ阻害剤、クレード A (アルファ-1 抗プロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー9 | 0.043248911 |
| C6orf62 | 222309_at | 染色体 6 読取り枠 62 | 0.043554388 |
| 226525_at | 226525_at | | 0.043554388 |
| TOB1 | 228834_at | ERBB2 のトランスデューサー、1 | 0.043554388 |
| 228242_at | 228242_at | | 0.043742426 |
| PKHD1L1 | 230673_at | 多発性嚢胞腎及び肝臓疾患 1 (常染色体劣性) 様 1 | 0.04395172 |
| KLHL6 | 1560396_at | kelch 様 6 (ショウジョウバエ) | 0.04395172 |
| ASB2 | 227915_at | アンキリンリピート及びSOCボックス含有 2 | 0.044799524 |
| PLEKHF2 | 222699_s_at | pleckstrin 相同性ドメイン含有、ファミ | 0.046489788 |

10

20

30

40

| 遺伝子シンボル | プローブ | 説明 | 調整 p 値 |
|-----------|-------------|--|-------------|
| | | リーF (FYVE ドメインを有する) メンバー2 | |
| KLHL23 | 213610_s_at | kelch 様 23 (ショウジョウバエ) | 0.046489788 |
| CPNE2 | 225129_at | copine II | 0.046489788 |
| LOC642236 | 215160_x_at | | 0.047687714 |
| GALNT2 | 217787_s_at | UDP-N-アセチル- α -D-ガラクトサミン: ポリペプチド N-アセチルガラクトサミンイルトランスフェラーゼ 2 (GalNAc-T2) | 0.047687714 |
| CD180 | 206206_at | CD180 分子 | 0.047687714 |
| CPNE5 | 227189_at | copine V | 0.047687714 |
| FH | 203032_s_at | フマル酸ヒドラターゼ | 0.047687714 |
| KIF14 | 206364_at | キネシンファミリー14 | 0.047687714 |
| PEA15 | 200787_s_at | 星状細胞において豊富なホスホタンパク質 15 | 0.047687714 |
| TOX | 204529_s_at | | 0.047687714 |
| MRPS31 | 212604_at | ミトコンドリア・リボソームタンパク質 S31 | 0.047687714 |
| SEC23A | 204344_s_at | Sec23 ホモログ A (<i>S. cerevisiae</i>) | 0.047687714 |
| DPYD | 204646_at | ジヒドロピリミジン・デヒドロゲナーゼ | 0.047864579 |
| 227107_at | 227107_at | | 0.047864579 |
| RAB11FIP1 | 219681_s_at | RAB11 ファミリー相互作用タンパク質 1 (クラス I) | 0.047864579 |
| C1orf107 | 214193_s_at | 染色体 1 読取り枠 107 | 0.047864579 |
| ATXN10 | 208833_s_at | ataxin 10 | 0.048252462 |
| CPEB4 | 224831_at | 細胞質ポリアデニル化要素結合タンパク質 4 | 0.048504075 |

10

20

30

表 3

| シンボル | プローブ | 説明 | rho |
|----------|--------------|--|--------------|
| SLC30A1 | 228181_at | 溶質キャリアファミリー30（亜鉛トランスポーター）、メンバー1 | 0.754838311 |
| EPDR1 | 223253_at | エペンジミン関連タンパク質1（ゼブラフィッシュ） | 0.733893852 |
| FZD1 | 204451_at | frizzled ホモログ1（ショウジョウバエ） | 0.732218295 |
| MAN2A2 | 202032_s_at | マンノシダーゼ、アルファ、クラス2 A、メンバー2 | 0.721327176 |
| PVRIG | 219812_at | | -0.715881617 |
| EHBP1 | 212653_s_at | EH ドメイン結合タンパク質1 | 0.706666055 |
| DAAM1 | 226666_at | G タンパク質結合レセプター135 | -0.705409387 |
| SMAP1L | 225282_at | 間質の膜関連タンパク質1-様 | -0.704990498 |
| PRPSAP2 | 203537_at | ホスホリボシルピロリン酸シンセターゼ関連タンパク質2 | -0.702896052 |
| HSP90B1 | 216449_x_at | ヒートショックタンパク質90kDa β （Grp94）、メンバー1 | 0.691586044 |
| ZNF322A | 219376_at | Zinc フィンガータンパク質322A | 0.690748265 |
| TMEM87A | 212202_s_at | 膜貫通タンパク質87A | 0.68823493 |
| RABGAP1L | 213982_s_at | RAB GTP アーゼ活性タンパク質1 様 | -0.681951593 |
| EAF2 | 219551_at | ELL 関連因子2 | -0.681532703 |
| KCNMB4 | 234034_at | カリウム大コンダクタンス・カルシウム活性化チャンネル、サブファミリーM、 β メンバー4 | -0.673992698 |
| LCK | 204891_s_at | リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ | -0.668547139 |
| RGS13 | 1568752_s_at | G タンパク質シグナル伝達のレギュレーター1 3 | -0.666452693 |
| TOB1 | 228834_at | ERBB2 のトランスデューサ、1 | -0.663520468 |
| PLEKHF2 | 218640_s_at | pleckstrin 相同性ドメイン含有、ファミリーF（FYVE ドメインを有する）メンバー2 | -0.66268269 |
| TBPL1 | 208398_s_at | TBP-様1 | -0.658912687 |
| KLHL23 | 230434_at | kelch-様23（ショウジョウバエ） | 0.658493798 |

10

20

30

40

| シンボル | プローブ | 説明 | rho |
|-----------|-------------|---|--------------|
| SEMA4C | 46665_at | sema ドメイン、免疫グロブリンドメイン (I g) | 0.658074909 |
| CRTC3 | 218648_at | CREB 制御転写活性化補助因子 3 | 0.657237131 |
| 237075_at | 237075_at | | -0.657237131 |
| GCS1 | 210627_s_at | | 0.650534904 |
| CPNE2 | 225129_at | copine II | 0.642576009 |
| PIGL | 205873_at | ホスファチジルイノシトール・グリカン・アンカー生合成、クラス L | -0.64215712 |
| MTHFR | 239035_at | 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ (NADPH) | -0.64215712 |
| ENTPD6 | 201704_at | エクトヌクレオシド・トリホスフェート・ジホスホヒドロラーゼ 6 (推定機能) | 0.641319342 |
| CD22 | 204581_at | CD22 分子 | -0.640062674 |
| TPD52 | 201691_s_at | 腫瘍タンパク質 D52 | -0.637549339 |
| GPSM1 | 226043_at | G タンパク質シグナル伝達モジューレーター 1 (AGS3-様、C. elegans) | 0.633360447 |
| 239467_at | 239467_at | | -0.632941558 |
| ROCK1 | 213044_at | Rho 関連、コイルドコイル含有プロテインキナーゼ 1 | -0.632522669 |
| CENTB2 | 212476_at | centaurin、 β 2 | -0.630847112 |
| WIPF1 | 231182_at | ウィスコット - アルドリッチ症候群タンパク質相互作用タンパク質 | -0.629590445 |
| RAB11FIP1 | 219681_s_at | RAB11 ファミリー相互作用タンパク質 1 (クラス I) | -0.628333777 |
| LPP | 202822_at | 脂肪腫の好適なトランスロケーション・パートナー含有 LIM ドメイン | -0.627077109 |
| FLJ22814 | 220674_at | | -0.62665822 |
| TRAP1 | 228929_at | TNF 受容体関連タンパク質 1 | -0.62665822 |
| MRPS31 | 212603_at | ミトコンドリア・リボソームタンパク質 S31 | -0.625401553 |
| ANKRD13A | 224810_s_at | アンキリン繰り返しドメイン 13A | -0.625401553 |

10

20

30

40

| シンボル | プローブ | 説明 | rho |
|-----------|--------------|---|--------------|
| GALNT2 | 217788_s_at | UDP-N-アセチル- α -D-ガラクトサミン:ポリペチドN-アセチルガラクトサミンイルトランスフェラーゼ 2 (GalNAc-T2) | 0.624982664 |
| ACVR2B | 236126_at | | 0.623160484 |
| CD180 | 206206_at | CD180 分子 | -0.62163155 |
| IXL | 225708_at | インターセックス様 (ショウジョウバエ) | 0.62163155 |
| FAM113B | 228298_at | 配列類似性 113 を有するファミリー、メンバー B | -0.621212661 |
| MEF2B | 205124_at | MAD S ボックス転写エンハンサー因子 2、ポリペプチド B (ミオサイト・エンハンサー因子 2 B) | -0.620793772 |
| 224811_at | 224811_at | | -0.620374882 |
| ATP6V1A | 201972_at | ATPase、H ⁺ 輸送、リソソーム 70kDa、V1 サブユニット A | -0.619955993 |
| SLC15A2 | 205316_at | 溶質キャリアファミリ-15 (H ⁺ /ペプチドトランスポーター)、メンバー 2 | -0.618280437 |
| RTN4IP1 | 224509_s_at | reticulon 4 相互作用タンパク質 1 | -0.618280437 |
| TTC9 | 213174_at | テトラトリコペプチド繰り返しドメイン 9 | -0.615767101 |
| PTPRC | 212587_s_at | タンパク質チロシンホスファターゼ、受容体タイプ、C | -0.615348212 |
| FLJ43663 | 228702_at | | -0.615348212 |
| MARCH6 | 201736_s_at | 膜関連リングフィンガー (C3HC4) 6 | 0.615348212 |
| C13orf31 | 228937_at | 染色体 1 3 読取り枠 31 | -0.614929323 |
| CNOT6L | 226153_s_at | CCR4-NOT 転写複合体、サブユニット 6-様 | -0.614091545 |
| PIGW | 1558292_s_at | ホスファチジルイノシトール・グリカン・アンカー生合成、クラス W | 0.61115932 |
| ARTS-1 | 210385_s_at | | 0.610740431 |
| RYK | 216976_s_at | RYK 受容体様チロシンキナーゼ | 0.609483764 |
| VNN2 | 205922_at | vanin 2 | -0.609483764 |
| FNTB | 204764_at | ファルネシルトランスフェラー | 0.608645985 |

10

20

30

40

| シンボル | プローブ | 説明 | rho |
|-----------|--------------|--|--------------|
| | | ゼ、CAAX ボックス、 β | |
| BICD1 | 242052_at | 双尾 D ホモログ 1 (ショウジョウバエ) | -0.607808207 |
| SEPT8 | 209000_s_at | septin 8 | 0.606970429 |
| WDR6 | 233573_s_at | WD 繰り返しドメイン 6 | 0.606551539 |
| HDAC1 | 201209_at | ヒストンデアセチラーゼ 1 | -0.604038204 |
| ATP2B4 | 212135_s_at | ATPase, Ca ⁺⁺ 輸送、細胞膜 4 | 0.604038204 |
| BRDG1 | 220059_at | | -0.602781537 |
| SERPINA9 | 1553499_s_at | serpin ペプチダーゼ阻害剤、クレード A (α -1 抗プロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー9 | -0.602362648 |
| CRSP6 | 221517_s_at | Sp1 転写活性化に必要な補因子、サブユニット 6、77kDa | 0.602362648 |
| TMEM17 | 1557137_at | 膜貫通タンパク質 17 | 0.602362648 |
| BPNT1 | 232103_at | 3' (2')、5'-ビスリン酸ヌクレオチダーゼ 1 | -0.601943758 |
| 242826_at | 242826_at | | -0.601524869 |
| NCOA3 | 207700_s_at | 核受容体活性化補助因子 3 | -0.598592645 |
| LRMP | 35974_at | リンパ性制限膜タンパク質 | -0.598592645 |
| PTK2 | 208820_at | PTK2 タンパク質チロシンキナーゼ 2 | -0.598173756 |
| C21orf7 | 221211_s_at | 染色体 21 読取り枠 7 | -0.598173756 |
| FCRL3 | 231093_at | Fc レセプター様 3 | -0.598173756 |
| FDFT1 | 208647_at | ファルネシル-ジホスフェート・ファルネシルトランスフェラーゼ 1 | -0.597335977 |
| DHX38 | 209178_at | DEAH (Asp-Glu-Ala-His) ボックス・ポリペプチド 38 | 0.596917088 |
| C1orf57 | 223272_s_at | 染色体 1 読取り枠 57 | 0.596917088 |
| ARSG | 230748_at | アリールスルファターゼ G | -0.595660421 |
| MS4A7 | 223343_at | 膜貫通 4-ドメイン、サブファミリーA、メンバー7 | -0.595241531 |
| CYP39A1 | 244407_at | チトクローム P450、ファミリー 39、サブファミリーA、ポリペプチド 1 | -0.594403753 |
| DCK | 203302_at | デオキシシチジン・キナーゼ | -0.593565975 |
| CTNNA1 | 1558214_s_at | カテニン (カドヘリン関連タンパ | 0.593565975 |

10

20

30

40

| シンボル | プローブ | 説明 | rho |
|-----------|--------------|------------------------------------|--------------|
| | | ク質)、アルファ 1、102kDa | |
| SLC27A2 | 205769_at | 溶質キャリアファミリー27 (脂肪酸輸送体) メンバー2 | 0.592728196 |
| SLC35B2 | 224716_at | 溶質キャリアファミリー35、メンバーB2 | 0.592309307 |
| 243185_at | 243185_at | | -0.592309307 |
| FAM89B | 32209_at | 配列類似性を有するファミリー89、メンバーB | 0.591890418 |
| GSG2 | 223759_s_at | 生殖細胞関連 2 (haspin) | -0.591471529 |
| USP6NL | 204761_at | USP6 N末端様 | -0.59105264 |
| ATPIF1 | 218671_s_at | ATP アーゼ阻害因子 1 | -0.590214861 |
| SLAMF6 | 1552497_a_at | SLAM ファミリーメンバー 6 | -0.590214861 |
| TARSL2 | 227611_at | トレオニル tRNA シンテターゼ様 2 | 0.590214861 |
| XKR6 | 236047_at | XK、Kell 血液型複合体サブユニット関連ファミリー、メンバー 6 | -0.589377083 |
| 228242_at | 228242_at | | 0.588958194 |
| EYA3 | 1552314_a_at | 目欠失ホモログ 3 (ショウジョウバエ) | -0.586863748 |
| RUNDC2B | 1554413_s_at | RUN ドメイン含有 2 B | -0.584350413 |
| BXDC5 | 218462_at | brix ドメイン含有 5 | -0.583512634 |
| SLC26A2 | 205097_at | 溶質キャリアファミリー26 (硫酸トランスポーター)、メンバー 2 | 0.583512634 |
| PNMA1 | 218224_at | 腫瘍随伴抗原 MA1 | 0.583512634 |
| LOC401504 | 226635_at | | -0.583093745 |
| GPR82 | 1553316_at | G タンパク質結合受容体 82 | -0.582674856 |
| ZBTB9 | 226163_at | zinc フィンガー及び BTB ドメイン含有 9 | 0.582255967 |
| BFSP2 | 207399_at | ビーズ化フィラメント構造タンパク質 2、phakinin | -0.580999299 |
| SLC6A16 | 219820_at | 溶質キャリアファミリー6、メンバー16 | -0.580999299 |
| SBNO2 | 204166_at | KIAA0963 | 0.580161521 |
| CTSC | 201487_at | カテプシン C | 0.579323742 |
| EID1 | 208669_s_at | CREBBP/EP300 インヒビター1 | 0.579323742 |
| RRAS2 | 212589_at | 関連 R A S ウィルス性 (r-ras) オ | -0.578904853 |

10

20

30

40

| シンボル | プローブ | 説明 | rho |
|-----------|--------------|---|--------------|
| | | ンコジーン・ホモログ 2 | |
| NLK | 238624_at | nemo 様キナーゼ | -0.578904853 |
| FLJ36492 | 1557366_at | | -0.578904853 |
| RALGDS | 209051_s_at | ral グアニンヌクレオチド解離刺激因子 | 0.578485964 |
| CIRBP | 225191_at | 低温誘導性 RNA 結合タンパク質 | 0.578067075 |
| P4HB | 1564494_s_at | プロコラーゲン-プロリン、2-オキソグルタレート 4-ジオキシゲナーゼ (プロリン 4-ヒドロキシラーゼ)、 β ポリペプチド | 0.578067075 |
| ATG3 | 221492_s_at | ATG3 オートファジー関連 3 ホモログ (<i>S. cerevisiae</i>) | -0.578067075 |
| 227539_at | 227539_at | | -0.577648186 |
| FLJ10815 | 56821_at | | 0.577648186 |
| C19orf54 | 222052_at | 染色体 19 読取り枠 54 | -0.577229296 |
| PORCN | 219483_s_at | porcupine ホモログ (ショウジョウバエ) | 0.576810407 |
| PDE6D | 204091_at | ホスホジエステラーゼ 6 D、cGMP 特異的、rod、delta | -0.576391518 |
| LOC389203 | 225014_at | | -0.576391518 |
| 235018_at | 235018_at | | -0.575134851 |
| CDK10 | 210622_x_at | サイクリン依存性キナーゼ (CDC2 様) 10 | 0.575134851 |
| KYNU | 210662_at | キヌレニナーゼ (L-キヌレニン・ヒドロラーゼ) | -0.573878183 |
| PIGG | 218652_s_at | ホスファチジルイノシトール・グリカン・アンカー生合成、クラス G | 0.573878183 |
| TMEM64 | 225972_at | 膜貫通タンパク質 64 | -0.573878183 |
| NEDD9 | 240019_at | 神経前駆細胞発現、発生的下流制御 9 | -0.573878183 |

10

20

30

表 4

| シンボル | プローブ | 説明 | logFC | 調整 P 値 | rho |
|-----------|-------------|----------------------------|------------------|------------|-------|
| EPDR1 | 223253_at | エペンジミン関連タンパク質 1 (ゼブラフィッシュ) | -6.71079565 | 4.3441E-04 | 0.734 |
| HIPK2 | 225368_at | NA | -5.56839013 5 | 3.5719E-02 | NA |
| CYFIP1 | 208923_at | NA | -5.50743004 9 | 3.5719E-02 | NA |
| GOLPH2 | 217771_at | NA | -5.14953312 3 | 1.5909E-02 | NA |
| PON2 | 201876_at | NA | -5.02937768 | 2.8970E-02 | NA |
| OPN3 | 219032_x_at | NA | -4.86857604 2 | 2.1965E-02 | NA |
| FHL1 | 201540_at | NA | -4.84993638 3 | 2.7802E-02 | NA |
| DPYD | 204646_at | NA | -4.60189914 7 | 4.7865E-02 | NA |
| CRTC3 | 218648_at | CREB 調整転写活性化補助因子 3 | -4.44738030 8 | 1.7041E-02 | 0.657 |
| LIMD1 | 222762_x_at | NA | -4.38546800 9 | 1.4839E-02 | NA |
| IGF1R | 203627_at | NA | -3.78011970 3 | 3.7979E-02 | NA |
| PARVB | 37965_at | NA | -3.70570094 6 | 4.2378E-02 | NA |
| 236126_at | 236126_at | NA | -3.69448209 1 | 1.4839E-02 | NA |
| CHML | 226350_at | NA | -3.64389913 5 | 3.7979E-02 | NA |
| FZD1 | 204451_at | Frizzled ホモログ 1 (シヨウジヨウバエ) | -3.53140750 5 | 1.7041E-02 | 0.732 |
| AAK1 | 225522_at | NA | -3.50278498 2 | 3.5782E-02 | NA |
| CPNE2 | 225129_at | copine II | -3.43272445 9 | 4.6490E-02 | 0.643 |

10

20

30

40

| シンボル | プローブ | 説明 | logFC | 調整 P 値 | rho |
|-----------|-------------------------|--|------------------|------------|-------|
| KLHL23 | 213610_s_at,230434_at | kelch 様 23 (ショウジョウバエ) | -3.40760185 7 | 4.6490E-02 | 0.658 |
| ZNF32 | 209538_at | NA | -3.37444837 | 1.7041E-02 | NA |
| GALNT2 | 217787_s_at,217788_s_at | UDP-N-アセチル- α -D-ガラクトサミン:ポリペチド N-アセチルガラクトサミンイルトランスフェラーゼ 2 (GalNAc-T2) | -3.06899319 5 | 4.7688E-02 | 0.625 |
| SLC30A1 | 212907_at,228181_at | 溶質キャリアファミリ-30 (亜鉛トランスポーター)、メンバー 1 | -2.89703411 4 | 7.8366E-03 | 0.755 |
| KIF1B | 225878_at | NA | -2.89336047 6 | 4.1406E-02 | NA |
| FZD3 | 219683_at | NA | -2.88826608 7 | 4.1406E-02 | NA |
| SLC26A2 | 205097_at | 溶質キャリアファミリ-26 (硫酸トランスポーター)、メンバー 2 | -2.59219178 2 | 4.2378E-02 | 0.584 |
| VAR5 | 201796_s_at | NA | -2.14669829 2 | 3.7979E-02 | NA |
| MAN2A2 | 202032_s_at | マンノシダーゼ、アルファ、クラス 2 A、メンバー 2 | -2.05163539 | 3.5719E-02 | 0.721 |
| C6orf62 | 222309_at | NA | -1.97071581 2 | 4.3554E-02 | NA |
| UGDH | 203343_at | NA | -1.91504020 5 | 3.3802E-02 | NA |
| HSP90B1 | 216449_x_at | ヒートショックタンパク質 90kDa β (Grp94)、メンバー 1 | -1.77913594 7 | 3.1894E-02 | 0.692 |
| B3GALNT2 | 226233_at | NA | -1.59153205 9 | 2.4682E-02 | NA |
| FLVCR | 222906_at | NA | -1.52820380 3 | 1.7041E-02 | NA |
| 227107_at | 227107_at | NA | -1.43683485 6 | 4.7865E-02 | NA |

10

20

30

40

| シンボル | プローブ | 説明 | logFC | 調整 P 値 | rho |
|------------|---------------------|------------------------|------------------|------------|--------|
| SEC23A | 204344_s_at | NA | -1.37756414 2 | 4.7688E-02 | NA |
| 228242_at | 228242_at | NA | -1.31484773 2 | 4.3742E-02 | 0.589 |
| TMEM87A | 212202_s_at | 膜貫通タンパク質 87A | -1.26784016 3 | 4.1888E-02 | 0.688 |
| 228191_at | 228191_at | NA | -1.19668596 3 | 1.8814E-02 | NA |
| KIF14 | 206364_at | NA | -1.15092189 4 | 4.7688E-02 | NA |
| EHBP1 | 212653_s_at | EH ドメイン結合タンパク質 1 | -1.11092379 2 | 1.7041E-02 | 0.707 |
| C1orf107 | 214193_s_at | NA | -1.10296829 9 | 4.7865E-02 | NA |
| UBXD2 | 212008_at | NA | -1.06283393 4 | 4.1406E-02 | NA |
| FH | 203032_s_at | NA | -1.04749784 6 | 4.7688E-02 | NA |
| PRDX4 | 201923_at | NA | -0.97633078 2 | 4.3220E-02 | NA |
| 1553979_at | 1553979_at | NA | -0.95937263 | 3.7283E-02 | NA |
| ATXN10 | 208833_s_at | NA | 0.717153159 | 4.8252E-02 | NA |
| GABARAP L2 | 209046_s_at | NA | 0.928831609 | 3.1518E-02 | NA |
| MAP2K1 | 202670_at | NA | 1.062284638 | 1.8508E-02 | NA |
| LOC642236 | 215160_x_at | NA | 1.091751999 | 4.7688E-02 | NA |
| MRPS31 | 212604_at,212603_at | ミトコンドリア・リボソームタンパク質 S31 | 1.140136013 | 4.7688E-02 | -0.625 |
| HDAC1 | 201209_at | ヒストンデアセチラーゼ 1 | 1.189759283 | 2.7641E-02 | -0.604 |
| RAP1A | 202362_at | NA | 1.235628621 | 1.6643E-02 | NA |
| 226525_at | 226525_at | NA | 1.46297442 | 4.3554E-02 | NA |
| TBPL1 | 208398_s_at | TBP 様 1 | 1.50757518 | 3.6337E-02 | -0.659 |
| TOB1 | 228834_at | ERBB2 のトランスデュースー、 1 | 1.580519874 | 4.3554E-02 | -0.664 |

10

20

30

40

| シンボル | プローブ | 説明 | logFC | 調整 P 値 | rho |
|-----------|-------------------------|--|-------------|------------|--------|
| SMAP1L | 225282_at | 間質の膜関連タンパク質 1 様 | 1.582665273 | 1.7041E-02 | -0.705 |
| PEA15 | 200787_s_at | NA | 1.636511829 | 4.7688E-02 | NA |
| LOC389203 | 225014_at | NA | 1.653219861 | 2.0722E-02 | -0.576 |
| 227539_at | 227539_at | NA | 1.706768556 | 2.2124E-02 | -0.578 |
| GRB2 | 215075_s_at | NA | 1.719009368 | 3.9960E-02 | NA |
| PRPSAP2 | 203537_at | ホスホリボシルピロリン酸シンセターゼ関連タンパク質 2 | 1.937200364 | 1.1343E-02 | -0.703 |
| ANKRD13A | 224810_s_at | アンキリン繰り返しドメイン 13A | 2.096260555 | 1.6798E-02 | -0.625 |
| DAAM1 | 216060_s_at,26666_at | Gタンパク質結合受容体 135 | 2.205266761 | 1.7041E-02 | -0.705 |
| SYNE2 | 242774_at | NA | 2.326279517 | 1.8508E-02 | NA |
| ATP8A1 | 213106_at | NA | 2.351268406 | 3.9960E-02 | NA |
| PLEKHF2 | 222699_s_at,218640_s_at | pleckstrin 相同性ドメイン含有、ファミリーF (FYVE ドメインを有する) メンバー 2 | 3.004500438 | 4.6490E-02 | -0.663 |
| S100Z | 1554876_a_at | NA | 3.144995156 | 1.7041E-02 | NA |
| FLJ36492 | 1557366_at | NA | 3.222537979 | 1.8508E-02 | -0.579 |
| SLAMF6 | 1552497_a_at | SLAM ファミリーメンバー 6 | 3.363017096 | 2.6351E-03 | -0.590 |
| CPEB4 | 224831_at | NA | 3.444268629 | 4.8504E-02 | NA |
| NEIL1 | 219396_s_at | NA | 3.470614786 | 1.8534E-02 | NA |
| KLHL6 | 1560396_at | NA | 3.592234269 | 4.3952E-02 | NA |
| ANUBL1 | 223624_at | NA | 3.597608491 | 2.4682E-02 | NA |
| SYTL1 | 227134_at | NA | 3.601625514 | 3.4026E-02 | NA |
| LPP | 202822_at | LIM ドメインを含有する、脂肪腫の好適なトランスロケーション・パートナー | 3.65635503 | 5.6681E-03 | -0.627 |
| ARSG | 230748_at | アリールスルファターゼ G | 3.772680821 | 3.3802E-02 | -0.596 |
| DNMT1 | 227684_at | NA | 3.787896364 | 3.0016E-02 | NA |

10

20

30

40

| シンボル | プローブ | 説明 | logFC | 調整 P 値 | rho |
|-----------|-----------------------|---|-------------|------------|--------|
| RAB11FIP1 | 219681_s_at | RAB11 ファミリー相互作用タンパク質 1 (クラス I) | 3.877841023 | 4.7865E-02 | -0.628 |
| 224811_at | 224811_at | NA | 3.884011816 | 1.7041E-02 | -0.620 |
| 241879_at | 241879_at | NA | 3.897073844 | 2.6428E-02 | NA |
| MYBL1 | 213906_at | NA | 3.964686033 | 1.7041E-02 | NA |
| KCNN3 | 244040_at | カリウム大コンダクタンスカルシウム活性化チャンネル、サブファミリー M、 β メンバー 3 | 4.14713855 | 1.1343E-02 | NA |
| RUNDC2B | 1554413_s_at | RUN ドメイン含有 2 B | 4.249552511 | 1.4839E-02 | -0.584 |
| GCHFR | 204867_at | NA | 4.314659424 | 2.4419E-02 | NA |
| C13orf31 | 228937_at | 染色体 1 3 読取り枠 31 | 4.342634637 | 1.7041E-02 | -0.615 |
| KCNN3 | 205903_s_at | NA | 4.348558398 | 1.7041E-02 | NA |
| SERPINA9 | 1553499_s_at | serpin ペプチダーゼ阻害剤、クレード A (α -1 抗プロテイナーゼ、抗トリプシン)、メンバー 9 | 4.362716185 | 4.3249E-02 | -0.602 |
| ASB2 | 227915_at | NA | 4.393168852 | 4.4800E-02 | NA |
| CD180 | 206206_at | CD180 分子 | 4.400474176 | 4.7688E-02 | -0.622 |
| SEMA4A | 219259_at | NA | 4.461977712 | 1.2795E-02 | NA |
| PKHD1L1 | 230673_at | NA | 4.462674523 | 4.3952E-02 | NA |
| FAM113B | 228298_at | 配列類似性を有するファミリー113、メンバー B | 4.725746806 | 8.9479E-03 | -0.621 |
| MGC2463 | 219812_at | NA | 4.747120819 | 1.5799E-04 | NA |
| PTK2 | 208820_at | PTK2 タンパク質チロシンキナーゼ 2 | 4.830737904 | 3.7979E-02 | -0.598 |
| LTB | 207339_s_at | NA | 4.861032521 | 8.9479E-03 | NA |
| LOXL2 | 202998_s_at | NA | 4.936851624 | 1.5909E-02 | NA |
| KCNMB4 | 222857_s_at,234034_at | カリウム大コンダクタンスカルシウム活性化チャンネル、サブファミリー M、 β メンバー 4 | 5.103201059 | 3.3802E-02 | -0.674 |
| PDGFD | 219304_s_at | NA | 5.13661915 | 4.3220E-02 | NA |

10

20

30

40

| シンボル | プローブ | 説明 | logFC | 調整 P 値 | rho |
|--------------|----------------------------|--|-------------|------------|--------|
| CD22 | 217422_s_at,2 04581_at | CD22 分子 | 5.283886004 | 1.4839E-02 | -0.640 |
| CPNE5 | 227189_at | NA | 5.346723772 | 4.7688E-02 | NA |
| C21orf7 | 221211_s_at | 染色体 21 読取り枠 7 | 5.407994478 | 1.6054E-02 | -0.598 |
| CD86 | 210895_s_at | NA | 5.574519784 | 1.3431E-02 | NA |
| VNN2 | 205922_at | vanin 2 | 5.634272247 | 2.4799E-04 | -0.609 |
| TOX | 204529_s_at | NA | 5.647082288 | 4.7688E-02 | NA |
| RASGRP3 | 205801_s_at | NA | 5.676809838 | 1.5909E-02 | NA |
| RRAS2 | 212590_at,212 589_at | 関連 RA ウイルス性 (r-ras)オンコジーンホモ ログ 2 | 5.694136051 | 3.2664E-02 | -0.579 |
| 239287_at | 239287_at | NA | 5.91276116 | 2.4682E-02 | NA |
| MEF2B | 205124_at | MADS ボックス転写エ ンハンサー第 2 因子、ポ リペチド B (ミオサイ ト・エンハンサ要因 2B) | 6.009095593 | 1.3526E-03 | -0.621 |
| BRDG1 | 220059_at | NA | 6.358345958 | 1.1014E-02 | -0.603 |
| FCRLM1 | 235400_at | NA | 6.390558096 | 4.2378E-02 | NA |
| LCK | 204891_s_at | リンパ球特異的タンパ ク質チロシンキナーゼ | 7.315280882 | 2.6351E-03 | -0.669 |
| RGS13 | 210258_at,156 8752_s_at | Gタンパク質シグナル 伝達のレギュレーター 1 3 | 10.29738517 | 2.5700E-05 | -0.666 |
| PVRIG | 219812_at | NA | NA | NA | -0.716 |
| RABGAP1 L | 213982_s_at | RAB GTPase 活性化タ ンパク質 1 様 | NA | NA | -0.682 |
| EAF2 | 219551_at | ELL 関連因子 2 | NA | NA | -0.682 |
| 237075_at | 237075_at | NA | NA | NA | -0.657 |
| MTHFR | 239035_at | 5,10-メチレンテトラヒ ドロ葉酸レダクターゼ (NADPH) | NA | NA | -0.642 |
| PIGL | 205873_at | ホスファチジルイノシ トール・グリカン・アン カー生合成、クラス L | NA | NA | -0.642 |

10

20

30

40

| シンボル | プローブ | 説明 | logFC | 調整 P 値 | rho |
|-----------|-------------|--|-------|--------|--------|
| TPD52 | 201691_s_at | 腫瘍タンパク質 D52 | NA | NA | -0.638 |
| 239467_at | 239467_at | NA | NA | NA | -0.633 |
| ROCK1 | 213044_at | Rho 関連、コイルドコイル含有プロテインキナーゼ 1 | NA | NA | -0.633 |
| CENTB2 | 212476_at | centaurin、 β 2 | NA | NA | -0.631 |
| WIPF1 | 231182_at | ウィスコット - アルドリッチ症候群タンパク質相互作用タンパク質 | NA | NA | -0.630 |
| FLJ22814 | 220674_at | NA | NA | NA | -0.627 |
| TRAP1 | 228929_at | TNF 受容体関連タンパク質 1 | NA | NA | -0.627 |
| ATP6V1A | 201972_at | ATPase、H ⁺ 輸送、リソソーム 70 kDa、V1 サブユニット A | NA | NA | -0.620 |
| RTN4IP1 | 224509_s_at | reticulon 4 相互作用タンパク質 1 | NA | NA | -0.618 |
| SLC15A2 | 205316_at | 溶質キャリアファミリー 15 (H ⁺ /ペプチドトランスポーター)、メンバー 2 | NA | NA | -0.618 |
| TTC9 | 213174_at | tetratricopeptide 繰り返しドメイン 9 | NA | NA | -0.616 |
| FLJ43663 | 228702_at | NA | NA | NA | -0.615 |
| PTPRC | 212587_s_at | タンパク質チロシンホスファターゼ、レセプター・タイプ、C | NA | NA | -0.615 |
| CNOT6L | 226153_s_at | CCR4-NOT 転写複合体、サブユニット 6 様 | NA | NA | -0.614 |
| BICD1 | 242052_at | 双尾 D ホモログ 1 (ショウジョウバエ) | NA | NA | -0.608 |
| BPNT1 | 232103_at | 3'(2'), 5'-ビスリン酸ヌクレオチダーゼ 1 | NA | NA | -0.602 |
| KAR | 242826_at | 3-ケトアシル-CoA レダクターゼ | NA | NA | -0.602 |

10

20

30

40

| シンボル | プローブ | 説明 | logFC | 調整 P 値 | rho |
|-----------|--------------|--------------------------------------|-------|--------|--------|
| LRMP | 35974_at | リンパ性限定的膜タンパク質 | NA | NA | -0.599 |
| NCOA3 | 207700_s_at | 核受容体活性化補助因子 3 | NA | NA | -0.599 |
| FCRL3 | 231093_at | Fc レセプター様 3 | NA | NA | -0.598 |
| FDFT1 | 208647_at | ファルネシル-ジホスフェート・ファルネシルトランスフェラーゼ 1 | NA | NA | -0.597 |
| MS4A7 | 223343_at | 膜貫通 4-ドメイン、サブファミリーA、メンバー7 | NA | NA | -0.595 |
| CYP39A1 | 244407_at | チトクローム P450、ファミリー39、サブファミリーA、ポリペチド 1 | NA | NA | -0.594 |
| DCK | 203302_at | デオキシシチジン・キナーゼ | NA | NA | -0.594 |
| 243185_at | 243185_at | NA | NA | NA | -0.592 |
| GSG2 | 223759_s_at | 生殖細胞関連 2 (haspin) | NA | NA | -0.591 |
| USP6NL | 204761_at | USP6 N末端類 | NA | NA | -0.591 |
| ATPIF1 | 218671_s_at | ATPase 阻害因子 1 | NA | NA | -0.590 |
| XKR6 | 236047_at | XK、Kell 血液型複合体サブユニット関連ファミリー、メンバー 6 | NA | NA | -0.589 |
| EYA3 | 1552314_a_at | 目欠失ホモログ 3 (ショウジョウバエ) | NA | NA | -0.587 |
| BXDC5 | 218462_at | brix ドメイン含有 5 | NA | NA | -0.584 |
| LOC401504 | 226635_at | NA | NA | NA | -0.583 |
| GPR82 | 1553316_at | G タンパク質結合レセプター82 | NA | NA | -0.583 |
| BFSP2 | 207399_at | ビーズ化フィラメント構造タンパク質 2、phakinin | NA | NA | -0.581 |
| SLC6A16 | 219820_at | 溶質キャリアファミリー6、メンバー16 | NA | NA | -0.581 |

10

20

30

40

| シンボル | プローブ | 説明 | logFC | 調整 P 値 | rho |
|-----------|--------------|---|-------|--------|--------|
| NLK | 238624_at | nemo 様キナーゼ | NA | NA | -0.579 |
| ATG3 | 221492_s_at | ATG3 オートファジー関連 3 ホモログ (S. cerevisiae) | NA | NA | -0.578 |
| C19orf54 | 222052_at | 染色体 19 読取り枠 54 | NA | NA | -0.577 |
| PDE6D | 204091_at | ホスホジエステラーゼ 6 D、cGMP 特異的、ロッド、デルタ | NA | NA | -0.576 |
| 235018_at | 235018_at | NA | NA | NA | -0.575 |
| KYNU | 210662_at | キヌレニナーゼ (L-キヌレニン・ヒドロラーゼ) | NA | NA | -0.574 |
| NEDD9 | 240019_at | 神経前駆細胞発現、発生学的下方制御 9 | NA | NA | -0.574 |
| TMEM64 | 225972_at | 膜貫通タンパク質 64 | NA | NA | -0.574 |
| PIGG | 218652_s_at | ホスファチジルイノシトール・グリカン・アンカー生合成、クラス G | NA | NA | 0.574 |
| CDK10 | 210622_x_at | サイクリン依存性キナーゼ (CDC2 様) 10 | NA | NA | 0.575 |
| PORCN | 219483_s_at | porcupine ホモログ (シヨウジョウバエ) | NA | NA | 0.577 |
| FLJ10815 | 56821_at | NA | NA | NA | 0.578 |
| CIRBP | 225191_at | 低温誘導性 RNA 結合タンパク質 | NA | NA | 0.578 |
| P4HB | 1564494_s_at | プロコラーゲン-プロリン、2-オキソグルタレート 4-ジオキシゲナーゼ (プロリン 4-ヒドロキシラーゼ)、 β ポリペプチド | NA | NA | 0.578 |
| RALGDS | 209051_s_at | ral グアニンヌクレオチド解離刺激因子 | NA | NA | 0.578 |
| CTSC | 201487_at | カテプシン C | NA | NA | 0.579 |
| EID1 | 208669_s_at | CREBBP/EP300 インヒビター 1 | NA | NA | 0.579 |

10

20

30

40

| シンボル | プローブ | 説明 | logFC | 調整 P 値 | rho |
|---------|--------------|---|-------|--------|-------|
| SBNO2 | 204166_at | KIAA0963 | NA | NA | 0.580 |
| ZBTB9 | 226163_at | Zn フィンガー及び BTB ドメイン含有 9 | NA | NA | 0.582 |
| PNMA1 | 218224_at | 腫瘍随伴抗原 MA1 | NA | NA | 0.584 |
| TARSL2 | 227611_at | トレオニル tRNA シンテ ターゼ-類 2 | NA | NA | 0.590 |
| FAM89B | 32209_at | 配列類似性を有するフ ァミリー89、メンバー B | NA | NA | 0.592 |
| SLC35B2 | 224716_at | 溶質キャリアファミリ ー35、メンバー B 2 | NA | NA | 0.592 |
| SLC27A2 | 205769_at | 溶質キャリアファミリ ー27 (脂肪酸トランスポ ーター) 、メンバー 2 | NA | NA | 0.593 |
| CTNNA1 | 1558214_s_at | カテニン (カドヘリン関 連タンパク質) 、アルフ ァ 1、102kDa | NA | NA | 0.594 |
| C1orf57 | 223272_s_at | 染色体 1 読取り枠 57 | NA | NA | 0.597 |
| DHX38 | 209178_at | DEAH (Asp-Glu-Ala-His) ボックス・ポリペプチド 38 | NA | NA | 0.597 |
| CRSP6 | 221517_s_at | Sp1 転写活性化に必要な 補因子、サブユニット 6、 77kDa | NA | NA | 0.602 |
| TMEM17 | 1557137_at | 膜貫通タンパク質 17 | NA | NA | 0.602 |
| ATP2B4 | 212135_s_at | ATPase、Ca ⁺⁺ 輸送、形 質膜 4 | NA | NA | 0.604 |
| WDR6 | 233573_s_at | WD 繰り返しドメイン 6 | NA | NA | 0.607 |
| SEPT8 | 209000_s_at | septin 8 | NA | NA | 0.607 |
| FNTB | 204764_at | ファルネシルトランス フェラーゼ、CAAX ボッ クス、 β | NA | NA | 0.609 |
| RYK | 216976_s_at | RYK 受容体様チロシン キナーゼ | NA | NA | 0.609 |
| ARTS-1 | 210385_s_at | NA | NA | NA | 0.611 |

10

20

30

40

| シンボル | プローブ | 説明 | logFC | 調整 P 値 | rho |
|---------|--------------|--|-------|--------|-------|
| PIGW | 1558292_s_at | ホスファチジルイノシ トール・グリカン・アン カー生合成、クラス W | NA | NA | 0.611 |
| MARCH6 | 201736_s_at | 膜関連リングフィンガ ー (C3HC4) 6 | NA | NA | 0.615 |
| IXL | 225708_at | インターセックス様 (シ ョウジョウバエ) | NA | NA | 0.622 |
| ACVR2B | 236126_at | NA | NA | NA | 0.623 |
| GPSM1 | 226043_at | G タンパク質シグナル 伝達モジュレーター (AGS3 様、C. elegans) | NA | NA | 0.633 |
| ENTPD6 | 201704_at | エクトヌクレオシド・ト リホスフェート・ジリン 酸ヒドロラーゼ 6 (推定 機能) | NA | NA | 0.641 |
| GCS1 | 210627_s_at | NA | NA | NA | 0.651 |
| SEMA4C | 46665_at | sema ドメイン、免疫グ ロブリンドメイン (Ig) 、 膜貫通ドメイン (TM) 及び短い細胞質ドメイ ン、 (semaphorin) 4C | NA | NA | 0.658 |
| ZNF322A | 219376_at | Zn フィンガータンパク 質 322A | NA | NA | 0.691 |

【 0 1 5 4 】

表 4 の高度に発現する遺伝子は、抗 C D 4 0 活性のバイオロジーに関連しない可能性がある共制御された遺伝子であってもよい。従って、感受性と耐性細胞との間で差別的に発現される遺伝子の生物学的機能を理解するために、我々は、遺伝子セットエンリッチメント解析 (G S E A) を実施した。この解析において、セットの遺伝子のための平均 t - 統計値を算出することによって問題に対処し、そして平均 t - 統計値を、同一サイズの遺伝子のランダムなセットのために算出した平均統計値と比較する。低い p 値は、遺伝子のセットと統計値を作成するために使用された試料の分類との間にいくらかの相関があることを示す。従って、遺伝子セット解析は、非常に差別的に発現した遺伝子の特性の概要と解釈することができる。表 5 は、抗 C D 4 0 A b . 1 の感受性 v s . 耐性 N H L 細胞株の遺伝子セットのエンリッチメント解析を提供する。エンリッチ化遺伝子セット、遺伝子セットごとの遺伝子の数、正規化されたエンリッチメントスコア (N E S) 、および名目 p 値 (N O M p - 値) を表示する。より高い N E S 及びより低い N O M p 値において、所見が有意である可能性がより高い。

表 5

| 遺伝子セット名 | 遺伝子の数 | NES | NOM p-値 |
|-------------------------------|-------|-----------|-------------|
| BCRPATHWAY | 35 | 1.5387669 | 0.018181818 |
| BASSO_GERMINAL_CENTER-CD40_DN | 70 | 1.5124674 | 0.016949153 |

【 0 1 5 5 】

生物学上適切であった遺伝子セットを同定する G S E A の、B 細胞受容体シグナル伝達 (B C R) に関する遺伝子セット及び胚中心起源 (表 5) の遺伝子は、エンリッチ化された。第一の関心は、B A S S O _ G E R M I N A L _ C E N T E R _ C D 4 0 _ D N 遺伝子セットによって測定される C D 4 0 シグナル伝達に関する遺伝子の観察である (図 1)。Basso et al., Blood 104:4088-96, 2004. この遺伝子セットは、R a m o s 細胞株の C D 4 0 L によって抑制されると報告されている遺伝子を指す。差別的に発現した遺伝子リストのランク及び調整された p 値を、この遺伝子セットに関して表 6 に表示する。表 6 において、感受性と耐性細胞株との間で差別的に発現した遺伝子は遺伝子についてエンリッチ化され、それは C D 4 0 L を下方制御するものとして知られている。順位化遺伝子は、緩和された t 検定に由来する (表 2)。全体で 7 0 の遺伝子は、この表に示されている上位 1 1 を有するこの遺伝子セットの部分であった。表 6 に示す遺伝子は、抗 C D 4 0 A b . 1 感受性細胞株において過剰発現した。2 つの信号伝達経路が N F - B 転写の軸で収束し、両方の経路が B 細胞を活性化するために相乗効果を与えることができるので、B C R 及び C D 4 0 L 遺伝子を有する遺伝子の部分的な重なりが期待される。次に、C D 4 0 L 誘発遺伝子が、抗 C D 4 0 A b . 1 に対する感受性 N H L 細胞株と耐性 N H L 細胞株との間を区別することが出来るかを確認した。表 2 及び 3 の差別的に発現した遺伝子リストの範囲内の C D 4 0 L 遺伝子の中で、V N N 2 は感受性細胞株と耐性細胞株について最も正確な区別を与えた (図 2)。

10

20

表 6

| ラン ク | 遺伝子シ ンボル | プローブ ID | 説明 | t-統計値 | p 値 | adj.P.Val. |
|---------|-------------|-------------|---|--------|----------|------------|
| 3 | VNN2 | 205922_at | vanin 2 | 7.2679 | 0 | 0.000248 |
| 5 | MEF2C | 205124_at | MADS ボックス転写エン ハンサー第 2 因子、ポリ ペチド B (ミオサイト・ エンハンサー因子 2B) | 6.7125 | 0 | 0.001353 |
| 10 | LTB | 207339_s_at | リンホトキシン β (TNF スーパーファミリー、メ ンバー 3) | 4.8723 | 1.00E-04 | 0.008948 |
| 14 | KCNN3 | 244040_at | カリウム介在/小コンダク タンス カルシウム活性 化チャンネル、サブファ ミリー N、メンバー 3 | 5.4914 | 0 | 0.011343 |
| 252 | NCF1 | 204961_s_at | NCF1 | 4.0453 | 6.00E-04 | 0.094030 |
| 278 | BCL6 | 203140_at | B 細胞 CLL/リンパ腫 6 (Zn フィンガータンパク 質 51) | 4.3355 | 3.00E-04 | 0.098016 |
| 349 | IGJ | 212592_at | 免疫グロブリン J ポリペ チド、免疫グロブリン α 及び m u ポリペプチド用 リンカータンパク質 | 3.6952 | 0.0013 | 0.109865 |
| 475 | ELTI1902 | 207761_s_at | メチルトランスフェラー ゼ様 7 A | 3.3433 | 0.0031 | 0.130104 |
| 498 | PNOC | 205901_at | プレプロノシセプチン | 3.7812 | 0.0011 | 0.134773 |
| 548 | CSF2RB | 205159_at | コロニー刺激第 2 因子受 容体、 β 、低親和性 (顆 粒球-マクロファージ) | 3.3371 | 0.0031 | 0.146260 |
| 707 | POU2AF1 | 205267_at | POU ドメイン、クラス 2、 関連因子 1 | 3.3788 | 0.0028 | 0.171312 |

【 0 1 5 6 】

差別的に発現された遺伝子の更なる検査が、胚中心 B (G C B) 細胞を示す遺伝子 C D 2 2、R G S 1 3 及び M E F 2 B (表 2 と図 3、4、6) のような遺伝子が抗 C D 4 0 A b . 1 感受性細胞株において過剰発現することを明らかにした。C D 4 0 サイン遺伝子は、図 5 に示すように抗 C D 4 0 . A b . 1 感受性と相関した。特に、R G S 1 3 は、細胞株全体について、緩和された t 検定 (表 2) 及びスピアマンの順位相関係数 (表 3) による最高ランクの遺伝子のうちの 1 つであり、感受性と耐性との間、同様に中間体と耐性クラスとを区別できる単一遺伝子として、感受性 v s . 耐性について 9 6 % の正確性、中間体 v s . 耐性について 8 1 %、及び感受性 / 中間体 v s . 耐性について 8 7 % という高い正確性を有する。

【 0 1 5 7 】

最適な分類正確性を得るために、遺伝子サインまたはメタ遺伝子、分類子が必要とされるであろう。従って、最も正確な分類に寄与することができる遺伝子を同定するために、

10

20

30

40

50

組合せた際に抗CD40Ab.1感受性に関して細胞株全体に最もあり得る分類を与える遺伝子のペアを同定するためにアルゴリズムを作成した。従って、この目的を達成するためにステップワイズ・リニア・モデリングを実施し、最後の遺伝子選択は表7に示した。表7において、各々の標的遺伝子を、前述のように、標的遺伝子がインデックスへの算入のために選択される工程の順に、その対応する逆に相関している（反相関）ペア遺伝子に共に示す。基本的に遺伝子ペア1-8のlog2スケールについての符号付きt-スコアである感受性インデックスを計算した場合に、遺伝子ペアのこの選抜は抗CD40Ab.1（図4）に対する感受性、中間体及び耐性の堅固な分類を明らかにした。

表7. 段階的線状モデルを使用して示した抗CD40Ab.1感受性インデックス

| 遺伝子ペア # | 工程 # | メイン遺伝子シンボル | メイン遺伝子プローブ | 倍率変化推定 | ペア遺伝子シンボル | ペア遺伝子プローブ | メイン遺伝子との相関 |
|---------|------|------------|-------------|--------|-----------|-------------|------------|
| 1 | 1 | VNN2 | 205922_at | +2.63 | EPDR1 | 223253_at | -0.72 |
| 2 | 1 | RGS13 | 210258_at | +5.18 | EPDR1 | 223253_at | -0.88 |
| 3 | 1 | CD22 | 204581_at | +2.70 | EPDR1 | 223253_at | -0.68 |
| 4 | 2 | LRRC8A | 233487_s_at | -0.50 | PRPSAP2 | 203537_at | -0.61 |
| 5 | 3 | CD40 | 205153_s_at | +1.47 | IGF1R | 203627_at | -0.76 |
| 6 | 4 | IFITM1 | 214022_s_at | -2.01 | BTG2 | 201236_s_at | -0.56 |
| 7 | 5 | SMN1 | 203852_s_at | +0.36 | LMO2 | 204249_s_at | -0.49 |
| 8 | 6 | PRKCA | 213093_at | -1.34 | YIPF3 | 216338_s_at | -0.72 |
| 9 | 7 | BCL6 | 203140_at | NA | NA | NA | NA |

【0158】

全体的に、CD40LはB細胞を活性において重要な役割を果たし、B細胞の展開及び増殖、及びIgクラス切り替えに結果としてなり、またCD40Lシグナル伝達経路はナイーブ及びメモリーB細胞を含むプレ-及びポスト-GCB-細胞内で活性である。従って、それは抗CD40Ab.1に対する感受性を提示しているNHL細胞は、遺伝子発現プロファイリングによる起源がGCB-細胞と類似しており、高度に発現されたCD40L下方制御された遺伝子を有し、耐性細胞とは対照的に、抗CD40Ab.1に対する感受性を測定するGCBとCD40経路活性化状況との間の関係を表す。

【0159】

更に予想分類子を確認するために、異種間移植モデルを治療法（例えば複合治療）で調査するために用いる。リアルタイム定量的RT-PCR（qRT-PCR）が、遺伝子発現レベルを測定するために使われる。予想分類子を確認した後に、免疫組織化学（IHC）アッセイは、選択されたマーカーの小さいグループ（例えばVNN2とRGS13）のために発現される。選択されたマーカー遺伝子は、臨床試験試料において更に試験される。

【0160】

q R T - P C R 及び I H C は、臨床試験試料における選択されたマーカー遺伝子の発現レベルを測定するために行われる。抗 C D 4 0 治療に応答する再発したびまん性大 B 細胞リンパ腫を有する患者由来の試料の発現レベルは、治療に応答しない患者由来の試料の発現レベルと比較した。

【 0 1 6 1 】

(実施例 2)

臨床試験における抗 C D 4 0 A b . 1 による治療への応答性に関するマーカーの同定

臨床試験 0 0 1 (第 I I 相)

全体の反応速度及び再発した D L B C L を有する患者の抗 C D 4 0 A b . 1 の毒性プロフィールを測定するための多施設、第 I I 相、非盲検試験。腫瘍試料は、病理学確認と C D 4 0 発現のために中央研究室によって評価された。適格患者は診断でデノボまたは転換された D L B C L を有しており、緩慢性リンパ腫の病歴がある場合は除外された。要求される前治療は、リツキシマブによる組合せ化学療法、適格であるならば自己由来の幹細胞移植からなる。患者は、5 週 (サイクル 1) にわたって、抗 C D 4 0 A b . 1 の 6 回の I V 注入を、投与量 (日 1 に 1 m g / k g ; 日 4 に 2 m g / k g ; 日 8 に 4 m g / k g) 及びその後 8 m g / k g / w k により受けた。応答している患者及び S D (安定した疾患) を有する患者は、疾患の進行または多くとも最高 1 2 サイクルまで治療を続ける資格があった。患者が抗 C D 4 0 A b . 1 による治療を受ける前に、腫瘍組織は患者から取り出された。例えば、試料は、ルーチンのリンパ腫診断の部分として取り出された。

【 0 1 6 2 】

臨床試験 0 0 2 (第 I 相)

多施設、マルチドース、第 I 相試験を、C D 4 0 A b . 1 の再発した N H L を有する患者の静脈内抗安全性、薬物動態学的特性、免疫原性と抗腫瘍活性をテストするために実施した。N H L の複数の組織学的亜型を有する患者が本試験に含まれ、びまん性大 B 細胞 (D L B C L ; 1 4) 、濾胞性 (F C L ; 9) 、マントル細胞 (M C L ; 9) 、周縁帯 (M Z L ; 2) 及び小リンパ球で (S L L ; 1) を含む。日 1 と日 4 に 1 m g / k g の抗 C D 4 0 A b . 1 、続いて週 2 - 5 の間に 4 つのコホートに対して最高投与量 3 、 4 、 6 、又は 8 m g / k g の漸増投与の投与スケジュールにより治療された。続いて、急速投与スケジュールは 1 つのコホートで試験された (サイクル 1 の間、投与されるトータル抗 C D 4 0 A b . 1 は 4 0 % 増加) 。応答患者及び S D (安定した疾患) 患者は、抗 C D 4 0 A b . 1 のコホート特異的な最大量の 4 回の連続的な週ごとの注入からなる、第 2 サイクルに適格である。8 人の D L B C L 患者はサイクル 1 を終えて、3 7 . 5 % の客観的な反応速度及び 2 S D で少なくとも 3 m g / k g の抗 C D 4 0 A b . 1 の最高投与量を受けた (すなわち、1 C R 及び 2 P R) 。

更なる客観的反応は、1 人の M C L (C R) 患者と 1 人の M Z L (P R) 患者において見られた。これらの 5 人の患者の応答期間の中央値は、まだ到達されなかった (範囲 8 - 3 7 週) 。抗 C d 4 0 A b . 1 による治療を受ける前に、腫瘍組織は患者から取り出された。例えば、試料は、ルーチンのリンパ腫診断の一部として取り出された。

【 0 1 6 3 】

(臨床試料調整及び q R T - P C R)

上記第 I 相及び第 I I 相臨床試験由来のホルマリン固定されてパラフィン包埋された (F F P E) アーカイブの腫瘍組織は、適切な I R B 承認と患者の同意を得て臨床検査所から得られた。腫瘍組織に由来する 4 - 6 ミクロン切片はガラススライドにマウントし、各ケースにつき 1 つのスライドは標準病理学実験室プロトコルを使用して H & E 染色に供した。委員会が証明した病理学者が腫瘍内容について H & E スライドに印をつけ、F F P E 組織のための Ambion RecoverAll™ 全核酸隔離キットを使用して R N A 抽出のために残りの腫瘍含有領域を切り出すためのガイドとして使用した (Cat. No. AM1975; Applied Biosystems/Ambion, Austin, TX) 。

【 0 1 6 4 】

試料につき 4 5 0 n g の全 R N A は、Applied Biosystems の High Capacity Reverse Tr

anscription c D N A 合成キット (Cat.No.4368814;Applied Biosystems,Foster City,CA) を用いて、全反応量 2 0 u L において逆転写された。3 7 における短縮された 6 0 分 R T 反応を除いて、製造者の推奨に従った。5 n g の全 R N A 相当 c D N A (1 0 0 % の c D N A を合成効率とみなす) 産物は、各 P C R アッセイのための 1 5 u L の量のアプライドバイオシステムの 2 X のユニバーサル・マスター・ミックス (U N G なし) とよく混合した。全増幅は、2 ステップ (9 5 1 5 秒、6 0 1 分) P C R 増幅手順を使用して 3 8 4 ウェルのプレートの三組において行われた。反応は、検証済み A B I 7 9 0 0 リアルタイム P C R システムにおいて 4 0 サイクルまで実施された。使用するプライマーとプロープの配列を表 1 0 に示す。

表 10. プライマー及びプローブ

| 遺伝子座 | GenBank 登録番号 | プローブの 重なり | フォワードプライマー | リバースプライマー | プローブ |
|--------|--------------|--------------|--|---|-----------------------------------|
| PRKA | NM_002737.2 | 1 | TGACAAAAATGAGAGGCCATTCA (配列番号 3) | CATCCGTCTCCTCTGCGATATAA (配列番号 4) | CCGTCAACACACCATTT (配列番号 5) |
| IGF1R | NM_000875.3 | 1 | TTGCAAGGAAAGAAAATTCAAAACAC (配列番号 6) | TGCTTGAATCCCATTTGACTGCTT (配列番号 7) | ACAACAGCAGTAAGAAGA (配列番号 8) |
| BTG2 | NM_006763.2 | 1 | CAGGTCCCTGCCCTTTTGTAGAAAG (配列番号 9) | ATCATAAAGAAAGAGAGACACAAAGATTAA G (配列番号 10) | AGCTCATGGTCTCAT (配列番号 11) |
| LMO2 | NM_005574.2 | 1 | GGCCACAGCCCATCCA (配列番号 12) | CTTGCCCTAAATGTTCCCTTTCT (配列番号 13) | AGTAACGTGACATGATTAGC (配列番号 14) |
| CD22 | NM_001771.2 | 1 | TTTGGAAGTGAGGCATTGCA (配列番号 15) | CCGGAGTCCCCAGAGTCAA (配列番号 16) | AGACGTACGTATCAGCG (配列番号 17) |
| SMN1 | NM_000344.2 | 1 | CTGGAATGTGAAGCGTTATAGAAAGAT (配列番号 18) | CCTTTTCTCTTTCCCAACACTGA (配列番号 19) | CTGGCCTCATTCTT (配列番号 20) |
| EPDR1 | NM_017549.3 | 1 | CAGCCTCTCTGTGCCCTGGTT (配列番号 21) | TCCCTAGCAATGGACAAACATCA (配列番号 22) | CCTTATGTGTTGAATCTGG (配列番号 23) |
| CD40 | NM_001250.4 | 1 | GGGATCCTGTTGCCATCCT (配列番号 24) | GCTTCTTGCCACCTTTTGTG (配列番号 25) | TTGGTCTGGTCTTT (配列番号 26) |
| IFITM1 | NM_003641.3 | 1 | GGCTTCATAGCATTCGCCCTACT (配列番号 27) | TCACGTCGCCCAACCATCTT (配列番号 28) | CGTGAAGTCTAGGGACAG (配列番号 29) |
| VNN2 | NM_004665.2 | 1 | GACTTGATGATGGAGTGAGGAGT T (配列番号 30) | TCTCTTCAAGGGCACAGCTATG (配列番号 31) | CAGGGCCATTGCAA (配列番号 32) |

10

20

30

40

| 遺伝子座 | GenBank 登録番号 | プロープの 重なり | フォワードプライマー | リバースプライマー | プローブ |
|---------|--------------|--------------|---|---|-------------------------------------|
| PRPSAP2 | NM_002767.2 | 1 | GCCAAACTGGAACACATAAGAGTGA (配列番号 33) | GCATGACGGTTCCTGTGAAA (配列番号 34) | TGCTCGTGGGATGG (配列番号 35) |
| PRKA | NM_002737.2 | 1 | CGGAGGTGAGGTTTTCCTT (配列番号 36) | GACGGTTGAATGGCCTCTACA (配列番号 37) | TGTATAAGCACCTACTGACAAA (配列番号 38) |
| IGF1R | NM_000875.3 | 1 | AGGACTTCTTCATGGGTCTTACAGTT (配列番号 39) | AAGTGACATTAAGACGATGTGATGC (配列番号 40) | TGTTAGACCATGAAACATT (配列番号 41) |
| BTG2 | NM_006763.2 | 1 | CAGGCTGTGTTCTTGCACTCTTG (配列番号 42) | GACCATGAGGCTGCTTCTAAAAA (配列番号 43) | CTGCAACAGGTCCTT (配列番号 44) |
| LMO2 | NM_005574.2 | 1 | TTGGACCCCAAGGAAAACTG (配列番号 45) | GGTAAAAAGTTGTGGTTTCCATTCTC (配列番号 46) | TGGAGACGCATTTCG (配列番号 47) |
| CD22 | NM_001771.2 | 1 | GACATCCCCACTCAGCAATATTATG (配列番号 48) | CTGTCTTTTCTGGGCTTTCC (配列番号 49) | CCAGTTTCTGCCTCTGA (配列番号 50) |
| SMN1 | NM_000344.2 | 1 | GGCATAGAGCAGCACTAAATGACA (配列番号 51) | TTCTATAACGCTTCACATTCCAGATC (配列番号 52) | CACATAAGAAACGATCAGAC (配列番号 53) |
| EPDR1 | NM_017549.3 | 0 | CGCACTTTGGCCTTCCTAGA (配列番号 54) | TGGAAGGAGATCAGAAAGTCAGA (配列番号 55) | CACCTGCTTCATAACCTC (配列番号 56) |
| CD40 | NM_001250.4 | 1 | CCTGCCAGTCGGCTTCT (配列番号 57) | GTCCAAGGGTGACATTTTTCG (配列番号 58) | CTCCAATGTGTCATCTG (配列番号 59) |
| IFITM1 | NM_003641.3 | 1 | GGGTACTAGTAGCCGCCCATTA (配列番号 60) | GCAGGGCCAGCATTCG (配列番号 61) | CAACCTTGCACCTCCAC (配列番号 62) |
| VNN2 | NM_004665.2 | 1 | TGTCCATTTTGTGGCTACTCTGA (配列番号 63) | CCCAACACCCAGGCTCTT (配列番号 64) | CAGTGTGGAACAATG (配列番号 65) |

10

20

30

40

| 遺伝子座 | GenBank 登録番号 | プローブの 重なり | フォワードプライマー | リバースプライマー | プローブ |
|---------|--------------|--------------|--|--|---------------------------------------|
| PRPSAP2 | NM_002767.2 | 0 | GCTCAGTGCCCAAGATT (配列番号 66) | CGACGGATCGCCTCTGAA (配列番号 67) | AAACTGTGGATATCAGCATGA (配列番号 68) |
| PRKCA | NM_002737.2 | 0 | TGGGCAACTCAGAAATACTTCGA (配列番号 69) | ACGTCAATAGGCACGTTTGCT (配列番号 70) | CTCCCAAGATATAAGAGGC (配列番号 71) |
| IGF1R | NM_000875.3 | 0 | GTCCACCCCTCTCCCTTTCT (配列番号 72) | CAGCACTCTAGTACAAAAGCATAGA (配列番号 73) | CTCACTCCAGAAAC (配列番号 74) |
| BTG2 | NM_006763.2 | 0 | CCCAAAACCGAATCACCTTAAGA (配列番号 75) | CAGGAGGTGGCCATCCT (配列番号 76) | ACAGGGCTAGGGCAT (配列番号 77) |
| LMO2 | NM_005574.2 | 0 | TCTCCATGGCATCTTCGTCTT (配列番号 78) | ATCCCTTACCCCAACCCTCAA (配列番号 79) | ACTCTTAGGCACCTTGG (配列番号 80) |
| CD22 | NM_001771.2 | 0 | CGGCCTCAGGCACACAGAA (配列番号 81) | GCAGCCCATCCAGTGTCAAT (配列番号 82) | ATGTGGACTATGTGATCCT (配列番号 83) |
| SMN1 | NM_000344.2 | 0 | CATGTACATGAGTGGCTATCATACT G (配列番号 84) | GTGAGCACCTTCCTCTTTTGA (配列番号 85) | CTATTATATGGGTTTCAGACAA A (配列番号 86) |
| EPDR1 | NM_017549.3 | 0 | GACTATGTCTCTTAACCCAGGACT A (配列番号 87) | CCCAGTGCAATTTAATGACCAAA (配列番号 88) | AGTTCCTCGTACTGTC (配列番号 89) |
| CD40 | NM_001250.4 | 1 | ATCAATTTTCCCGACGATCTTC (配列番号 90) | CGGTGGCATCCATGTAAAGT (配列番号 91) | TGGCTCCACACTG (配列番号 92) |
| IFITM1 | NM_003641.3 | 0 | AGGTCCACCGTGATCAACATC (配列番号 93) | CAGGACCAAGACGACATGGT (配列番号 94) | ACAGCGAGACCTCCGT (配列番号 95) |
| VNN2 | NM_004665.2 | 0 | CAACTTGTGGACGGCCAGTA (配列番号 96) | GTGCCACTGAGGAGAACATTT (配列番号 97) | AAACTGCTTCTACAAGATT (配列番号 98) |

10

20

30

40

| 遺伝子座 | GenBank 登録番号 | プロープの 重なり | フォワードプライマー | リバースプライマー | プローブ |
|---------|--------------|--------------|--|--|---|
| PRPSAP2 | NM_002767.2 | 0 | CAGCAGAGACCCCTGAAGGAAA (配列番号 99) | CAAGCCATGAGTTGCCATCA (配列番号 100) | AGGTGCATATAAGATCTT (配列番号 101) |
| BCL6 | NM_001706.2 | 1 | CCCATTCTGCGTCATGCTT (配列番号 102) | AATGCAGTTTAGACACAGCCAAAC (配列番号 103) | TGTTATAACTACTCCGGAGACA G (配列番号 104) |
| LRRc8A | NM_019594.2 | 1 | AGTTCAAGCCCAGATGGAAGGT (配列番号 105) | GCGGCATCGCTAAATAAGGA (配列番号 106) | TTCAGGGAAAAGGTGGGC (配列番号 107) |
| BCL6 | NM_001706.2 | 1 | CACAGGGACTTGAAGTTGTTACTAAC TAA (配列番号 108) | TGACGCAGAATGGGATGAGA (配列番号 109) | CTCTCTTTGGGAATGTT (配列番号 110) |
| LRRc8A | NM_019594.2 | 0 | CAAAGCAGCCAGACGTTGAAC (配列番号 111) | CACACCAGATCCGGAAGACA (配列番号 112) | TTTCCCTGGCGCAGG (配列番号 113) |
| RGS13 | NM_144766.1 | 0 | GGGATTCTCTACCCAGATTCTTA (配列番号 114) | CAGAAACTGTTGTTGGACTGCATAG (配列番号 115) | AGTCAGAAATGTACCAAAAA (配列番号 116) |
| YIPF3 | NM_015388.2 | 1 | TGAGCTGTAGCTGCGTAAGTACCT (配列番号 117) | GGCCTTGTCCTTTCAGAAAG (配列番号 118) | CTTGATGCCTGTCGGC (配列番号 119) |
| YIPF3 | NM_015388.2 | 1 | TGGCTGCCCTACACATGCT (配列番号 120) | CAGGATCCCCCTCTACCCACTTG (配列番号 121) | CCTGCTCTATCTGCATTT (配列番号 122) |
| YIPF3 | NM_015388.2 | 0 | GAGGCTCAGCTGTGATTGACAT (配列番号 123) | CACCCATATCCTCGAAGCTAGAG (配列番号 124) | AGAACATGGATGATACCTC (配列番号 125) |
| RGS13 | NM_144766.1 | 0 | TCCAGCCACAGTCCCCCTAGA (配列番号 126) | TCCTGAATGTTCCCTGATGATGCTCT (配列番号 127) | AGATTAAACATTGACAGTTCGAC A (配列番号 128) |
| EPDR1 | NM_017549.3 | 0 | CGAGAGGAAGGCGCTGATC (配列番号 129) | ACATCACTCCATCCTTATACAGCAAA (配列番号 130) | CCTGCAAGAGATTATTT (配列番号 131) |

10

20

30

40

| 遺伝子座 | GenBank 登録番号 | プローブの 重なり | フォワードプライマー | リバースプライマー | プローブ |
|--------|--------------|--------------|---|---|------------------------------------|
| EPDR1 | NM_017549.3 | 0 | GGATCCTCTTGACATTCTCTCAAA (配列番号 132) | GGCCCCCGATGGA (配列番号 133) | CTCCACCTTTGAAGACC (配列番号 134) |
| EPDR1 | NM_017549.3 | 0 | CGAGGGTGTGGCCATATGA (配列番号 135) | GAACAGGCATTAGAAATACCCAAAG (配列番号 136) | TGACTAGATGGCTAATATG (配列番号 137) |
| UAP1 | NM_003115.4 | 0 | CTACTGCAAGGCATGCTTTGAT (配列番号 138) | TGGCCCCCTGCATTGA (配列番号 139) | TCCCTTCATCATTTGCTG (配列番号 140) |
| CD79B | NM_000626.2 | 0 | GCCGGTGCAGTTACACGTT (配列番号 141) | CCCCAAACCCGTGACAAC (配列番号 142) | CCTCCAAGGAGCCTC (配列番号 143) |
| CLPTM1 | NM_001294.1 | 1 | CAAGGCCCTCAACACATTCA (配列番号 144) | GGTACATAACGGGCATCTTGATG (配列番号 145) | ACCTGTTCCGCTTTG (配列番号 146) |
| UAP1 | NM_003115.4 | 1 | CCTATGCTGGAGAGGATTAGAAAGT (配列番号 147) | CGATGATTAGAGGTGCATGGAA (配列番号 148) | ATGTGGCAGATAAAG (配列番号 149) |
| CD79B | NM_000626.2 | 0 | TCTCGCCACCCCTCACCAT (配列番号 150) | GCTGACAGAAAGTAGATGCCATTGT (配列番号 151) | CAAGGCATCCGGTTTG (配列番号 152) |
| CLPTM1 | NM_001294.1 | 0 | AAGTCGCCCTGGAACTTCCT (配列番号 153) | CACCGAGTCCTGCTCCTCAT (配列番号 154) | ATGAGTTGTACGAGCAGTC (配列番号 155) |
| UAP1 | NM_003115.4 | 1 | CATGAGCTGGTGAATAATGGTATTT (配列番号 156) | AAAGCTATTCTCTATCGTGGCAAA (配列番号 157) | AACCAGATACCAAGTTTT (配列番号 158) |
| CD79B | NM_000626.2 | 1 | TCCCCAGCTCTTGCCAAAG (配列番号 159) | CAGAGAACTCCCTCCAAGTTGCT (配列番号 160) | CTGGAGTAGAAGGACAACAG (配列番号 161) |
| CLPTM1 | NM_001294.1 | 0 | GGCAGGCCAGGGTTTGT (配列番号 162) | CGAGATGGCTGGAAACACAGA (配列番号 163) | AGCGGCTGTCTGTC (配列番号 164) |

10

20

30

40

| 遺伝子座 | GenBank 登録番号 | プローブの 重なり | フォワードプライマー | リバースプライマー | プローブ |
|---------------|--------------|--------------|--|---|-------------------------------------|
| CTSC | NM_001814.3 | 1 | GACTCAGCCTCTGGGATGGA (配列番号 165) | GGATCCGGGAAGTAGCCATTCT (配列番号 166) | TGGATTGTTAAAAACAGCTGG (配列番号 167) |
| CTSC | NM_001814.3 | 0 | AGCGGGCTTCCCATACCT (配列番号 168) | CTTCTTCCACCAGCCCAAAA (配列番号 169) | ATTGCAGGAAAGTAGGCC (配列番号 170) |
| CTSC | NM_001814.3 | 0 | CCCAAAACCTGCACCACTGA (配列番号 171) | CAAGATGTTGGCAAAATGCAAA (配列番号 172) | CTGAAATACAGCAAAAAGA (配列番号 173) |
| CD44 | NM_000610.3 | 0 | CCTTGTGGCATTATTTCATCAGT (配列番号 174) | GCTTCTATGACAAGCAGCCTTTG (配列番号 175) | AGGGTGCCGATTGG (配列番号 176) |
| PUS7 | NM_019042.3 | 0 | CTCTGTAGCACAGGCTGGATTG (配列番号 177) | AGGCTGCAGTGCAAGATTGA (配列番号 178) | AGTGCAATCCTGCAATT (配列番号 179) |
| CD44 | NM_000610.3 | 0 | CCACTTGGAGGCCCTTTCATC (配列番号 180) | AGGTGGCGATCAGGAATACA (配列番号 181) | TCGGGTGTCTATGGA (配列番号 182) |
| PUS7 | NM_019042.3 | 0 | CCTTGCCCTGGTTTCGATGTT (配列番号 183) | GAGCATTTCCCTGTAGGCTTCTT (配列番号 184) | CCCAAGCATAAAAATT (配列番号 185) |
| CD44 | NM_000610.3 | 0 | CAACCGTTGGAACACATAACCAAT (配列番号 186) | AACAATCAGTAGCACATTGCATCTG (配列番号 187) | AGGGAGCTGGGACACT (配列番号 188) |
| PUS7 | NM_019042.3 | 0 | TGGACTCACTGAGGCTGACGTA (配列番号 189) | GATCCCGAGAACCCCTTGATG (配列番号 190) | TCACCAAGTTGTGAGTTC (配列番号 191) |
| RPL22 | NM_000983.3 | 1 | GCTGCCAAATTTGAGCAGTTT (配列番号 192) | GTCCCCAGCTTTTCCGTTCA (配列番号 193) | TGCAAGAAAGGATCAAA (配列番号 194) |
| LOC7281 79 | XR_015348.1 | 1 | TCTTGCCCTGCCCTGTGTGTTG (配列番号 195) | TGCCCTTCCCCTTAATAATGCA (配列番号 196) | AAAAATGCGGGTCCCTT (配列番号 197) |

10

20

30

40

| 遺伝子座 | GenBank 登録番号 | プローブの 重なり | フォワードプライマー | リバースプライマー | プローブ |
|--------------|----------------|--------------|---|---|--|
| SERBP1 | NM_001018067.1 | 1 | CTCCGCTACACAGAAGTAACAAA (配列番号 198) | AAAAATCCCTGCTACCAATACATT (配列番号 199) | ATGGTAGTCAGTTTGTGATTTA G (配列番号 200) |
| RPL9 | NM_000661.4 | 1 | TCCGTTACAAGATGAGGTCTGTGT (配列番号 201) | CATTCTCCTGGATAACAACGTTGA (配列番号 202) | TGCTCATTCCCC (配列番号 203) |
| CFL1 | NM_005507.2 | 1 | TCCATCCCTTGACGGTTCTG (配列番号 204) | AGCCCAAGAGGAATCAAAAGATC (配列番号 205) | CCTTCCCAAACTGCTTT (配列番号 206) |
| RPL13 | NM_000977.2 | 1 | GACTCATCACTGAGGAAGAGAAGAA T (配列番号 207) | TGGACGGGCCATACG (配列番号 208) | CAAGCCTTCGCTAGTC (配列番号 209) |
| FLJ1602 5 | NM_198505.1 | 1 | CCTACACCCCTTATCCCCATACT (配列番号 210) | CCAGGGCTATTGGTTGAATGA (配列番号 211) | TTATTATCGAAAACCATCAGCC (配列番号 212) |
| RPS10 | NM_001014.3 | 1 | CGACCTGCGAGACTCACAAG (配列番号 213) | GGCAGAGCACTCCGTCTGT (配列番号 214) | AAGCTGACAGAGATACC (配列番号 215) |
| NPM1 | NM_002520.5 | 1 | TCTGGCTGTCTTTTATAATGCA (配列番号 216) | CTTGGCAATAGAACCTGGACAAC (配列番号 217) | AGTGAGAACTTCCC (配列番号 218) |
| CCDC72 | NM_015933.3 | 1 | GCAAGAAGAAGCCACTGAAACA (配列番号 219) | GAAAGCCTTATCTTCTCTCGTCCAT (配列番号 220) | CCCAAGACAGGGCCA (配列番号 221) |
| RPS19 | NM_001022.3 | 1 | GGCTGAAAATGGTGGAAAAGG (配列番号 222) | CTTTGTCCCTGAGGTGTGAGTTT (配列番号 223) | CCAAGATGGCGGCGG (配列番号 224) |
| RPS16 | NM_001020.4 | 1 | TGTGGATGAGGCTTCCAAGAA (配列番号 225) | CAGCAGGGTCCGGTCATACT (配列番号 226) | AGATCAAGACATCCTCATC (配列番号 227) |
| EEF1G | NM_001404.4 | 1 | GGCAGGTGGACTACGAGTCATAC (配列番号 228) | GTCCTCCTCGCTGCCAGGAT (配列番号 229) | CATGGCGGAAACTG (配列番号 230) |

10

20

30

40

| 遺伝子座 | GenBank 登録番号 | プローブの 重なり | フォワードプライマー | リバースプライマー | プローブ |
|--------|----------------|--------------|---|---|------------------------------------|
| RPS5 | NM_001009.3 | 1 | CCGGAACATTAAAGACCAATTGC (配列番号 231) | CCCTTGGCAGCATTTGATGA (配列番号 232) | AGTGCCTGGCAGATG (配列番号 233) |
| EEF1A1 | NM_001402.5 | 1 | CTGCCACCCCACTCTTTAATCA (配列番号 234) | GGCCAATTGAAAAACAAACAGTTCT (配列番号 235) | TGGTGGAAAGAACGGTC (配列番号 236) |
| RPL28 | NM_000991.3 | 1 | GGAAGCCTGCCACCTCCTAT (配列番号 237) | TGGGGCGAGCATTTCTTG (配列番号 238) | TGCGGACCACCATC (配列番号 239) |
| ACTG1 | NM_001614.2 | 1 | TGTCTTTGAAGCTTGATATCTGATATC A (配列番号 240) | TTCAATACAAAGGTCAAAATCAGCAA (配列番号 241) | CACCTGGATTGTAGAACTT (配列番号 242) |
| BTF3 | NM_001037637.1 | 1 | AGCCTCAGATGAAAGAAACAATCA (配列番号 243) | CACCTTGTGCCCTGCAGTTTGG (配列番号 244) | AACCAGGAAAAAATC (配列番号 245) |
| TMSB4X | NM_021109.2 | 1 | AAGCAGGCGAATCGTAATGAG (配列番号 246) | TGCTTGTGGAATGTACAGTGCAT (配列番号 247) | CGTGCGCGCCAA (配列番号 248) |
| TPM3 | NM_153649.3 | 1 | CCCTTTCTCTGGGTTTGAAGCT (配列番号 249) | CTGACTGATACAAAGCACAAATTGAGA (配列番号 250) | CTGTCTCTAGAAAGTCCC (配列番号 251) |
| USMG5 | NM_032747.2 | 1 | GCTGTGAAAGCAACATAAAATGGAT (配列番号 252) | GGCATGGGAACCTTAACAGATGAG (配列番号 253) | TTAAACTGTCTACGGTTCTT (配列番号 254) |
| E1F1 | NM_005801.3 | 1 | CGCTATCCAGAACCTCCACTCT (配列番号 255) | CAGGTCAATCACCTTACTTGCA (配列番号 256) | TCGACCCCTTTGCTG (配列番号 257) |

【 0 1 6 5 】

(データ処理)

q R T - P C R の生の結果は、正規化、変換及びインピュテーションにより、下記の説明に従って、予め前処理され、感受性インデックスは感受性インデックス及び分類子の下

10

20

30

40

50

で記載されているように計算された。スピアマンの順位相関係数が、相関推定及び対応する P 値のために使われた。多変量の感受性インデックスのために、プローブを選択し、係数は Zhou et al., Statist. Soc. B. 67:301-320, 2005 によって記載されて、Friedman, Hastie and Tibshirani, Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent. (スタンフォード大学統計学部テクニカル・レポート (www-stat.stanford.edu/~hastie/Papers/glmnet.pdf.)) に実装されているように、ラッソ (L1) とリッジ (L2) の罰則付き回帰の elastic net blend を使用して推定した。² テストが、分類変数の中の関連のためのテストに使われた。

【 0 1 6 6 】

(正規化、変換及びインピュテーション)

以下は、アッセイ・データとモデル・パラメータのための定義である：

定義

アッセイデータ

| | | |
|------------------------|---|--------------------------------|
| ℓ | = | サンプルの対照標準セット (例えば、NHL 細胞株) |
| N_ℓ | = | サンプルサイズ |
| p | = | プローブの数 (正規化群を含まず) |
| $N_{\ell j}^{(Obs)}$ | = | プローブ j について検出されたサンプルサイズ |
| $N_{\ell j}^{(ND)}$ | = | プローブ j について検出されなかったサンプルサイズ |
| $y_{ij}^{(Obs)}$ | = | サンプル i、プローブ j について検出された生のアッセイ値 |
| $p_i^{(norm, Obs)}$ | = | サンプル i について検出された正規化群値の数 |
| $y_{ij}^{(norm, Obs)}$ | = | サンプル j、プローブ j について検出された正規化群値 |

モデルパラメーター

| | | |
|-----------------------------------|---|--|
| $\hat{\mu}_{\ell j}^{(Obs, raw)}$ | = | プローブ j について検出された \log_2 アッセイ値のセット ℓ 平均 (非正規化) |
| $\hat{\sigma}_{\ell j}^{(Obs)}$ | = | プローブ j について検出された \log_2 アッセイ値のセット ℓ 標準偏差 |
| $\gamma_\ell^{(ND)}$ | = | 上記平均の標準偏差のセット ℓ 数 |

試料の対照標準 (例えばインデックス係数及び分類子カットオフに適合させるために用いる) について、平均及び標準偏差モデル・パラメータは、(下の対照標準セットモデルパラメータの式に関連する) 対照標準セットデータを使用して計算される。新規な試料 (例えばインデックスとクラスが計算されることになっている単一の新規な試料) について、モデルパラメータは対照標準セット、1、から取り出されなければならない、それは新規な試料が抽出された集団の代表例となるように選択される。例えば、アッセイが使用される治療の各指標及びラインに対する臨床対照標準セットが維持されてもよい。対照標準セットモデルパラメーター及び変換され正規化されたアッセイ値のための式を以下に示す。

式

対照標準セットモデルパラメーター

$$\hat{\mu}_i^{(norm, Obs)} = \frac{1}{p_i^{(norm, Obs)}} \sum_{j=1}^{p_i^{(norm, Obs)}} y_{ij}^{(norm, Obs)} \quad (\text{試料正規化ファクター})$$

$$\hat{\mu}_{\ell j}^{(Obs)} = \frac{1}{N_{\ell j}^{(Obs)}} \sum_{i=1}^{N_{\ell j}^{(Obs)}} \left[\log_2 \left(y_{ij}^{(Obs)} \right) - \log_2 \left(\hat{\mu}_i^{(norm, Obs)} \right) \right] \quad (\text{正規化平均})$$

モデルパラメーター

$$\hat{\sigma}_{\ell j}^{(Obs)} = \sqrt{\frac{1}{N_{\ell j}^{(Obs)}} \sum_{i=1}^{N_{\ell j}^{(Obs)}} \left(\log_2 \left(y_{ij}^{(Obs)} \right) - \log_2 \left(\hat{\mu}_i^{(nrm, Obs)} \right) - \hat{\mu}_{\ell j}^{(Obs)} \right)^2}$$

$$\hat{\mu}_{\ell j}^{(Obs, raw)} = \frac{1}{N_{\ell j}^{(Obs)}} \sum_{i=1}^{N_{\ell j}^{(Obs)}} \log_2 \left(y_{ij}^{(Obs)} \right)$$

変換され正規化されたアッセイ値
中間値

$$\hat{\mu}_i^{(nrm, Obs)} = \frac{1}{p_i^{(nrm, Obs)}} \sum_{j=1}^{p_i^{(nrm, Obs)}} y_{ij}^{(nrm, Obs)} \quad (\text{試料正規化ファクター})$$

10

変換され正規化され帰属されたアッセイ値

$$x_{ij}^{(Obs)} = - \left[\log_2 \left(y_{ij}^{(Obs)} \right) - \log_2 \left(\hat{\mu}_i^{(nrm, Obs)} \right) \right], \quad i = 1, \dots, N_{\ell j}^{(Obs)}$$

$$x_{ij}^{(ND)} = - \left[\hat{\mu}_{\ell j}^{(Obs, raw)} - \log_2 \left(\hat{\mu}_i^{(nrm, Obs)} \right) + \gamma_{\ell}^{(ND)} \hat{\sigma}_{\ell j}^{(Obs)} \right], \quad i = 1, \dots, N_{\ell j}^{(ND)}$$

【 0 1 6 7 】

(感受性インデックス及び分類子)

以下はアッセイデータとモデルパラメータのための定義である :

定義

20

アッセイデータ

- ℓ = サンプルの対照標準セット (例えば、NHL細胞株)
- N_{ℓ} = サンプルサイズ
- p = ブローベアーの数
- x_{ij} = サンプル i 、ブロー j についての変換、正規化のアッセイ値
- $x_{ij'}$ = ブロー j に対する反相関ベアーである j' についての上記のもの

30

モデルパラメータ

- $\beta_{\ell j}$ = ブロー j についてのセット ℓ 係数
- $\hat{\mu}_{\ell j}$ = ブロー j についての変換正規化アッセイ値のアセット ℓ 平均
- $\hat{\sigma}_{\ell j}^2$ = ブロー j についての変換正規化アッセイ値のアセット ℓ 平均
- C_{ℓ} = 分類カットポイント

対照標準モデルパラメーター及び感受性インデックス及び分類子を計算するための式を以下に示す。

40

式

対照標準セットモデルパラメータ
ブロー平均及び標準偏差

$$\hat{\mu}_{\ell j} = \frac{1}{N_{\ell}} \sum_{i=1}^{N_{\ell}} x_{ij}$$

$$\hat{\sigma}_{\ell j}^2 = \frac{1}{N_{\ell}} \sum_{i=1}^{N_{\ell}} (x_{ij} - \hat{\mu}_{\ell j})^2$$

インデックス及び分類子

$$S_{ti} = \sum_{j=1}^p \beta_{tj} \frac{x_{ij} - \hat{\mu}_{tj}}{\sqrt{\hat{\sigma}_{tj}^2}} - \beta_{tj'} \frac{x_{ij'} - \hat{\mu}_{tj'}}{\sqrt{\hat{\sigma}_{tj'}^2}}$$

【 0 1 6 8 】

(臨床試験 0 0 1 結果)

下記の表 1 1 は、臨床試験 0 0 1 由来の臨床サンプル及びアッセイ化標本を説明する試料を提供する。24 人の D L B C L 患者由来の 2 9 の保存 F F P E 腫瘍標本が、q R T - P C R 処理のために提出された。3 人の患者は複数の標本を有しており、全 2 4 人の患者には少なくとも一つの標本に対し有用な q R T - P C R 結果があった。これら 2 4 の中で、2 1 が治験期間開始前及び最終観察時までの少なくとも 1 回の観察の両方の、腫瘍の生産物直径の合計 (S P D) を有していた。

10

表 1 1 : 臨床試験 0 0 1 試料の報告

| 診断アッセイ | | 臨床データベース | | |
|---|----|---|----|-----------------------------|
| 保存 FFPE 標本 | 29 | 解析試料サイズ (qRT-PCR と SPD の両方が入手できるもの) | | |
| 患者の数 (3 は 複数標本を有する) | 24 | | | |
| 報告された qRT-PCR 標本 | 27 | | | |
| 使用できる qRT-PCR 結果 (1 は不十分) | 26 | | 46 | 臨床データベースの患者 |
| 唯一の患者につ いての qRT-PCR (2 つの患者標 本ペアは一緒に 平均された) | 24 | 21 | 39 | 報告された治験 開始前からの SPD 変化 |

20

30

【 0 1 6 9 】

表 1 2 は、感受性インデックスに貢献するメイン及びペア遺伝子間のペアワイズ・スピアマンの順位相関係数をまとめたものである。平均して、感受性インデックスの自己正規化及び読取を下方制御発現経路に対する上方制御発現経路の比率と仮定すると (対数基準 2 スケール)、細胞株発現試料に基づいて、患者の特定グループにおいて低い発現がある遺伝子に対応するペアの比較的高い発現を有すると期待されるはずである。この最初の臨床試料のペア間の相互関係の大きさは、統計学的に有意で、全体的に顕著な高さであり、- 0 . 6 7 (P = 0 . 0 0 0 4) のより低い相関推定相互関係を有する。これらのテストは、アッセイ標的配列がこの臨床集団由来の腫瘍試料においてインビトロで発現され、アッセイが保存された F F P E 組織試料において発現を検出することを独立に確認するものである。

40

表 1 2 メイン及びペア遺伝子の反相関 (N=21)

| メイン遺伝子* | 遺伝子座リンク | 相関遺伝子 | ペアー |
|--|---------|-------|-------|
| IFITM1 | 8519 | -.85 | BTG2 |
| CD40 | 958 | -.84 | IGF1R |
| RGS13 | 6003 | -.70 | CD44 |
| VNN2 | 8875 | -.87 | CTSC |
| LMO2 | 4005 | -.67 | EPDR1 |
| CD79B | 974 | -.75 | UAP1 |
| CD22 | 933 | -.83 | PUS7 |
| * CD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD22、BTG2 及び UAP1 は感受性細胞株でより高い発現を有する遺伝子である。 | | | |

10

【 0 1 7 0 】

表 1 3 は、最終観察時点における各プローブそれぞれと腫瘍 SPD における最大の減少（又は最小の増加）との関係をまとめている。順位相関係数は治験開始前から最終観察時点の測定値の差異に基づいているので、正の相関はプローブの高い発現が平均して腫瘍増加に関係することを意味し；および負の相関はプローブの高い発現が平均して腫瘍減少に関係することを意味する。特に、全てのメイン - ペアプローブの対は、SPD と逆方向の関係がある。P 値は、この試料における有望な傾向と整合している。全ての P 値は、0.5 以下にある（真の相関がない場合は 50 % が記載される）。全ての範囲は、DLBCL 患者試料（N = 21）から置き換えて標本抽出する 5000 回の繰り返しに基づいてブートストラップ第 95 パーセンタイル信頼区間として計算した。サンプルサイズが増加する場合は、より狭い範囲で可能である。モデル構築あるいは照合がこれらの結果を作成するために必要とされなかったため、それらは強健な傾向を含み、これらの qRT-PCR プローブ測定が、概して、抗 CD40Ab.1 により治療される患者の腫瘍 SPD の減少と相関することを確認するものである。

20

30

表 1 3 : SPD と個々のプローブ測定値間の相関 (N=21)

| メイン遺伝子 | Rho. | P | 範囲 | ペア遺伝子 | Rho. | P | 範囲 |
|--------|-------|------|---------------|-------|-------|------|---------------|
| IFITM1 | +0.29 | 0.20 | (-0.13, 0.68) | BTG2 | -0.27 | 0.23 | (-0.70, 0.19) |
| CD40 | -0.16 | 0.49 | (-0.58, 0.30) | IGF1R | +0.33 | 0.15 | (-0.17, 0.73) |
| RGS13 | -0.32 | 0.16 | (-0.66, 0.13) | CD44 | +0.34 | 0.14 | (-0.11, 0.70) |
| VNN2 | -0.26 | 0.26 | (-0.67, 0.21) | CTSC | +0.31 | 0.17 | (-0.17, 0.68) |
| LMO2 | -0.25 | 0.27 | (-0.69, 0.25) | EPDR1 | +0.27 | 0.23 | (-0.22, 0.67) |
| CD79B | +0.22 | 0.34 | (-0.22, 0.61) | UAP1 | -0.22 | 0.35 | (-0.59, 0.22) |
| CD22 | -0.25 | 0.28 | (-0.66, 0.21) | PUS7 | +0.20 | 0.39 | (-0.26, 0.66) |

40

【 0 1 7 1 】

多変量の感受性インデックスは、表 1 2 及び 1 3 のプローブの加重平均である。細胞株における重み付けが患者の腫瘍標本の最適な重み付けを反映するとは期待されなかったため、細胞株の重量は 1 と - 1 に（符号付き、等しい加重平均に対応する）制限された。こ

50

ここで、符号は細胞株のIC25による、抗CD40Ab.1に対する耐性と各々のプローブとの間の相関に合致した。臨床集団ごとに、新しい重み付けが必要である。21の試料だけに基づいた予備的解析として、14プローブのうちベスト8について選択し、加重を推定するために、罰則付き多変量回帰手法を使用することを選択した。それらの重み付け（係数）を表14に示し、結果として生じる感受性インデックスと治験期間開始前からのSPD変化との間の相関を図7に図示する。より大きい多変量の感受性インデックス値は、最終観察時点までのSPD減少と相関する（スピアマンの $Rho = -0.58$ 、 $P = 0.006$ ）。表13、14及び15の全ての範囲は、DLBCL患者試料（ $N = 21$ ）から置き換えて標本抽出する5000回の繰り返しに基づいてブートストラップ第95パーセンタイル信頼区間として計算した。サンプルサイズが増加する場合は、より狭い範囲で可能である。

10

表14：多変量感受性インデックスのための重み付け（ $N=21$ ）

| メイン遺伝子 | 係数 | 範囲 | ペア遺伝子 | 係数 | 範囲 |
|--------|-------|--------------|-------|-------|--------------|
| IFITM1 | -0.08 | (-11.7, 3.7) | BTG2 | -0.62 | (-11.6, 0.0) |
| CD40 | 0 | (-9.5, 8.2) | IGF1R | 0 | (-9.0, 5.6) |
| RGS13 | +1.13 | (-1.9, 8.0) | CD44 | -3.39 | (-11.9, 0.0) |
| VNN2 | 0 | (-4.1, 4.1) | CTSC | 0 | (-8.8, 2.1) |
| LMO2 | 0 | (-8.5, 2.1) | EPDR1 | -0.74 | (-4.7, 3.6) |
| CD79B | +0.04 | (-3.2, 9.0) | UAP1 | -2.45 | (-15.1, 0.0) |
| CD22 | +0.63 | (-0.0, 12.7) | PUS7 | 0 | (-7.7, 7.3) |

20

【0172】

臨床試験001由来の26試料を使用して、 μ_j 及び σ_j の得られた値の範囲を表15に示す。

表 15 : 臨床試験 001 由来のデータに基づく μ_j 及び σ_j 範囲

| μ_j | IFITM1 | LMO2 | CD40 | VNN2 | IGF1R | BTG2 | CD22 | BCL6 |
|---------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 下限 | -4.89 | -5.09 | -5.09 | -5.10 | -5.12 | -5.02 | -5.03 | -5.07 |
| 上限 | -4.79 | -5.00 | -5.02 | -5.02 | -5.06 | -4.92 | -4.93 | -4.99 |

10

| μ_j | RGS13 | EPDR1 | CD79B | UAP1 | CTSC | CD44 | PUS7 |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 下限 | -5.14 | -5.19 | -5.10 | -5.26 | -5.04 | -4.97 | -5.24 |
| 上限 | -5.00 | -5.12 | -5.04 | -5.18 | -4.95 | -4.87 | -5.16 |

20

| σ_j | IFITM1 | LMO2 | CD40 | VNN2 | IGF1R | BTG2 | CD22 | BCL6 |
|------------|--------|------|------|------|-------|------|------|------|
| 下限 | 0.10 | 0.09 | 0.07 | 0.08 | 0.06 | 0.09 | 0.09 | 0.08 |
| 上限 | 0.17 | 0.14 | 0.12 | 0.13 | 0.10 | 0.15 | 0.14 | 0.12 |

| σ_j | RGS13 | EPDR1 | CD79B | UAP1 | CTSC | CD44 | PUS7 |
|------------|-------|-------|-------|------|------|------|------|
| 下限 | 0.14 | 0.07 | 0.06 | 0.08 | 0.09 | 0.09 | 0.08 |
| 上限 | 0.22 | 0.11 | 0.10 | 0.12 | 0.14 | 0.16 | 0.12 |

30

【 0173 】

(臨床試験 002 結果)

生の qRT-PCR 結果は、アーカイブ標本を有する 10 人患者について成功裏に作成された。それらの 10 人の患者について、診断、治療群、多変量感受性インデックス、臨床応答及び治験開始前からの SPD 変化を表 16 に示す。多変量の感受性インデックス加重は 21 人の臨床試験 001 患者 (表 14) から取られ、その結果これらの患者はセットされる非常に小さい検証セットを構成する。感受性インデックス 0 を有する 4 人患者のうちの 2 人は抗 CD40Ab . 1 暴露後腫瘍収縮を示し、感受性インデックス < 0 を有する 6 人の患者のうちの 4 人は腫瘍増加又は PD の最大応答を示した (SPD は 2 人の患者について入手出来なかったが、最高の臨床効果の結果がこの患者について入手できた)

40

。

表 16 : 臨床試験 002 の 6 人の患者の診断、治療群、多変量感受性インデックス、臨床応答および SPD 変化のまとめ

| 試料 | Dx. | 治療群 | 感受性インデックス | 最大応答 | SPD パーセント変化 |
|----------|-------------|-------|-----------|---------|-------------|
| 066-0001 | MCL | Pre-2 | +0.01 | PD | +72.48 |
| 066-0015 | MCL | V | -0.87 | PD | +64.07 |
| 066-0009 | DLBCL | III | +1.06 | PR | -78.02 |
| 066-0006 | DLBCL | I | -2.31 | PR | -66.44 |
| 066-0011 | T-Cell-LBCL | IV | -0.46 | SD (PR) | -10.34 |
| 066-0005 | DLBCL | I | -2.99 | PD | +1,208.94 |
| 066-0013 | MCL | IV | -3.67 | PD | +94.59 |
| 066-0019 | DLBCL | V | +0.15 | SD | -32.64 |
| 066-0004 | DLBCL | I | -0.46 | PD | ? |
| 066-0002 | DLBCL | Pre-2 | +0.99 | PD | ? |

10

【 0 1 7 4 】

20

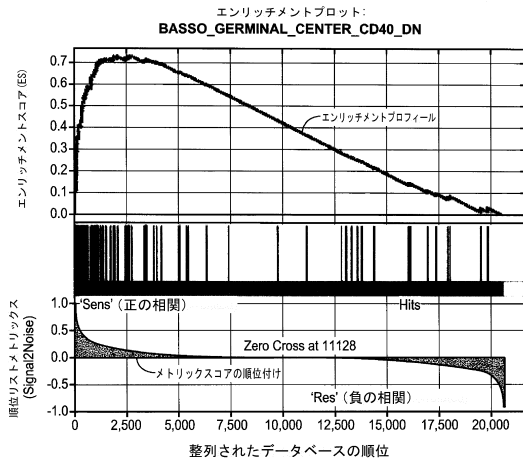
(B C L 6)

q R T - P C R アッセイは、B C L 6 遺伝子の第 1 5 プローブを含む。現在、多変量の感受性インデックスで使われていないが、それは以前に抗 C D 4 0 A b . 1 に対する応答性の潜在的予測因子として同定された。図 8 に示すように、合わせた D L B C L 患者試料 (P = 0 . 2 5 、 N = 2 6) の S P D 変化は有意に相関しないが、腫瘍増加があった患者において B C L 6 が低下する傾向がある (r h o = - 0 . 2 3) 。

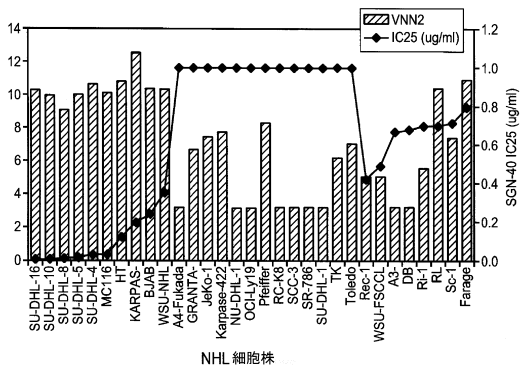
【 0 1 7 5 】

前述の本発明はより明確な理解を目的として、図と例を用いて若干詳細に記載されているが、明細書の記載及び実施例は本発明の範囲を制限するものと解釈されるべきでない。

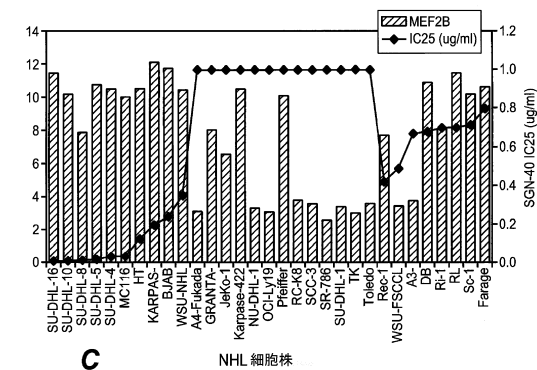
【 図 1 】



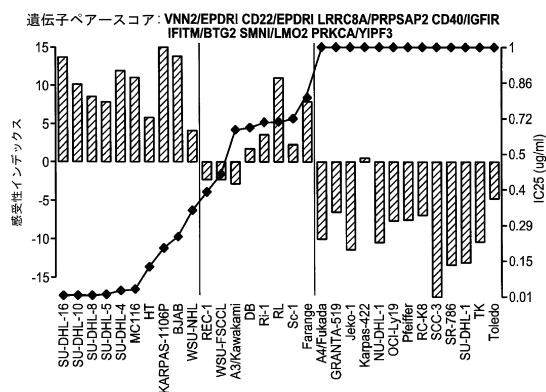
【 図 2 】



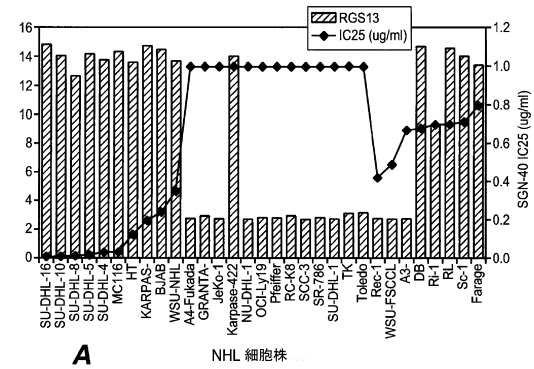
【 図 3 C 】



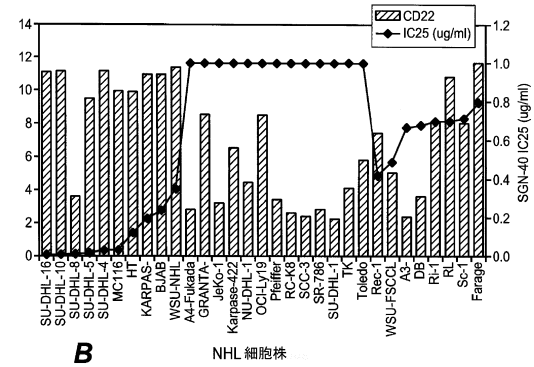
【圖 4】



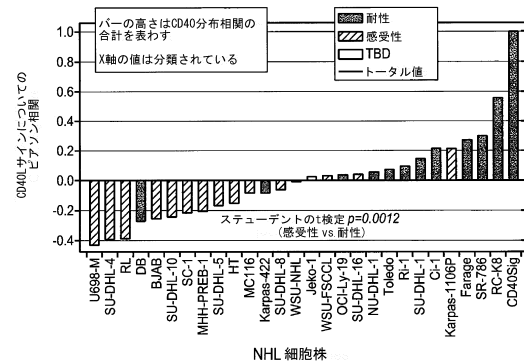
【 図 3 A 】



【 図 3 B 】



【 図 5 】



【図 6 - 1】

VNN2

LOCUS NM_004665 2034 bp mRNA linear PRI 03-SEP-2007
DEFINITION Homo sapiens vanin 2 (VNN2), transcript variant 1, mRNA.
ACCESSION NM_004665
VERSION NM_004665.2 GI:17865813

```
1 aaacctgggc catggcact tectcttttt caatctctgt ggcagttttt gccctaataa
61 cctctgcaggt tggtaetcag gacagtttta tagctgcagt gtaagaacat gctgtcaatt
121 tgcacaaataa aacagaacaa ccagttttct agggaggatgc cttgaatctc atgaacgaga
181 atatagacat tctggagaca gogatcaagc aggcagctga gcagggtgct cgaatcattg
241 tgcattccaga agatgaactt tatggatgga aatttacaa ggaactgttt ttcccttato
301 tgggggatat cccagacact caggigaact ggattccgtg tcaagacccc cacagatttg
361 gtcaacaccc agtaacagca agctctagct gcttggocaa ggaaacactc attcagtctc
421 tggcaaattt gggggacaaa aagcctatga attccctgta ctccacatgt cctcctaattg
481 gctactttca atacaatacc aatgtggtgt ataatacaga agcaaaactc gtggcaactgt
541 accataagta ccaactgtac totgagcctc agtttaactg cctgaaaaag ccggagtttg
601 tgaactttcaa caccgcattt ggaaggtttg gcattttcac gtgctttgat atattctctc
661 atgatcctgg ttgtacccgt gcgaagattt tccatgtgga caccatactg ttccccacag
721 ctgggaigaa cgtttggccc ctttgacag ctattgaact ccaatcgact tgggaatgg
781 gaatggaggt taactctctt gtggccacaa cacatcatgt cagcttaaat atgaacaggga
841 gctgtattta tgcacaaact ggtcccaaag tgtatcatta tgcactgaag acagagtttg
901 gaaaactctc ctttccagag gtgctgtcac tcccctatc ctgctgtggc taaccaacag
961 ctgttaattg gaatgcctac gccaccacca tcaaaccttt tccagtacag aaaaacactt
1021 tcaagggtatt tatttccagg gatgggttca acttcacaga actttttgaa aatgcaggaa
1081 accctacagt ctgtcaaaag gagctttgct gtcatttaag ctacagaagt ttacaaaag
1141 aaggaalga agatgaactt ctaggagctt ttaaggaatt acagggtgca aggaagaag
1201 agactggca ggtctgcaca atgtggaagt gcaaaactac taatttgaca acttgggac
1261 gcccaatgaa aactgtctct acaaagtgtt aatgtctctc cctcagtgcc acattttgaa
1321 cgaagtattg ttttccctga gtgctgtcac cogaacttca tetgtcacct ggaaaatttg
1381 aggtgctgaa agatgggggt ttgtgaaaca gaagtgtatc atctggcctc atactaacag
1441 tgtcactctt tggggaggtg tacacaaaag actcacttta cagctcatgt gggacacgca
1501 attcagcaat aacttaccgt ctaattattca tattataat gatcatagct ttgcacaata
1561 ttgtaattgt ataggccttc tctttatac tcaagtcttg catcatacgt ttggtgaa
1621 tgtttttatc gcttcccaag tttaactaaga aactttgaag ggctatttca ctgatataga
1681 ccaatgagtc ctaaatattt tttctcatca ataattattt ttaagtattt atgataatgt
1741 tgtctatttt ttgtgtact ctgaaatgtt gcagttgtga acaatgaaag gagctgggt
1801 gtttgggtca gataaatgaa gatcaaacct cagctccagc ctcaattgtc tgagactttg
1861 ttgtgtatgg ggaactttgt gtatgggagt gaggagtttc agggccattg caaacatagc
1921 tgtgccccgt agagaatag taatgatggg aatttagag ttatgact atctccctt
1981 gcaactaag actatttgaa ttcacaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa
```

【図 6 - 3】

CD22

LOCUS NM_001771 3260 bp mRNA linear PRI 03-SEP-2007
DEFINITION Homo sapiens CD22 molecule (CD22), mRNA.
ACCESSION NM_001771
VERSION NM_001771.1 GI:4502650
KEYWORDS .
SOURCE Homo sapiens (human)

ORIGIN

```
1 ccatccataa gtgagggaa gacagcgaaa acagggttgc acccaagacg gaacaaatgc
61 atctccctgg cccctgcttc ctatccctgt ttatagaata ctgtgtctc tctgacaa
121 gtaaatgggt ttltgagcac cctgaacccc tctacgcctg ggaaggggccc tgcgtctgga
181 tccctctgac ctacagagcc ctatagttgt acctgaaag cttoactctg ttccacaatc
241 ctgagtataa caagaacacc tgcgaatttg atgggacaag actctatgaa agcaacaaag
301 atgggaaagt tectctcag cagaaaaagg tgcaattctc gggagacaaag aataagaact
361 gcaactcag tatccaccgg gtgcacctca atgcacgtg toagctgggg ctgagatgag
421 agtccaagac tggaaaatgg atggaaacga taacactcaa tgcctctgaa aggccttttc
481 caactcaatc ccagctccct ccagaatctc aaagtccca ggaagcact ctgactgtct
541 tgcgaattt ctctgctat ggttatccga tccaattgca gtgctccta gagggggttc
601 caatgaggca gctctgcttc acctgcaact ccttgacact caagtctgtc ttaccgggca
661 gcagagtcaa gttctcccca cagtggagtc accatgggaa gatgtgacc tgcacgcttc
721 aggatgcaga tgggaagttc ctctccaatg acacgtgca gctgaacgtg aagcaacccc
781 cgaagtggga gatcaaggtc actccacagt atgcactagt gagggagggg gactctgtga
841 ccaatgacct cgaagtgcag agcaagcaac cggagtacac gacgtatccc tgggtcaagg
901 atgggaacct gctggaag agcaatacat tcaagtataa cctgcagaga gtgacaaggt
961 accagagtgg gaagtactgc tgtcaggtct ccaatgacct gggcccgagg aggtcgaag
1021 aagtgttctc gcaagtgcag tatgccccgg aacottccac ggttcagatc ctccactcac
1081 cggctgtgga ggggaagtcaa gtogagtttc ttgtcatctc actggccaat cctcttccaa
1141 caaattcac gtgttaccac aatgggaag aatgcaggg aagacagag gagaagttcc
1201 acatcccaaa gatcctcccc tggcaactgt ggaattatc ctgtgtggca gaaaaatttc
1261 ttgttactgg acagaggggg ccgggagctg agctggaatg cactgatctc cccaagaagg
1321 tgaccacagt gattcaaac ccaactcgga ttcggaagg agacaagtg acccttctc
1381 gtaactcaaa ttccagtta cccagtgta cccggtatga atgaaaaccc catggcgctc
1441 gggagaggcc atcgcttggg gtgctgaaga tccaaaaact tggctgggac aacacaacca
1501 tgcctggcgc acgttgtaat agttgtgctc cgtggcctc cctgtgcgc ctgaatgtcc
1561 agtatgcccc ccgagacgtg agggttccgga aatatcaagc cctttccag attcaactctc
1621 gaaactcgtt cagctcccaa tgtcacttct caagcagcca cccaagaag gtccagttct
1681 tctgggagaa aatgggaag ctctggggga aagaaagcca gctgaatttt gactcactct
1741 cccagaaga tctggaag tacaactgtc ggtgaaca ctccataga cagcaagctt
1801 ccaaggctgt gacattgaa gtgctgtat caccacagg gctgctgtgt tccatgagcc
1861 cggggacca agtgaagg ggggaagtg caacctgac ctgtgagat gacgcaacc
1921 ctccctgtct ccaactaccc tggttgact ggaataacca aagctcccc caccacagcc
1981 aagaactgag attgagcc gtgaagtc accactcgg agcactcgg tgcctactgt tgcaggggga
2041 ccaacactgt gggcaaggcc cgttcgctc tcaagcactc lactgtctac tatagccgg
2101 agacactcgt caggcgagtg cgtgtgggac tgggtctct cctcgccatc ctactcttgg
2161 caactctgtc gctcaactct cagcgactgt ggaagaagc acagaagc cagggtctc
2221 aggaagattc cagcgccag agcttcttgg tgaagataa aaggttga agggcccccc
2281 tctctgaagg ccccactcc ctggagctc acactccat gatggaagt gcattagct
2341 acacacacct gogctttccc gagatgaaca taccaggaac tggagatgca gactcctcag
```

【図 6 - 2】

RGS13

LOCUS NM_002927 1498 bp mRNA linear PRI 24-AUG-2007
DEFINITION Homo sapiens regulator of G-protein signaling 13 (RGS13), transcript variant 1, mRNA.
ACCESSION NM_002927
VERSION NM_002927.3 GI:21464137
KEYWORDS .
SOURCE Homo sapiens (human)

ORIGIN

```
1 gaggccagag tgcacatgaa ggttaattta gagacagttaa aatcctttta ctctgggaaa
61 aataaaatgc tgggtgtctc acaaaatttc agaacctgat ttcaaacgga tcatacaaaa
121 gaggagatca aatttagcat ggttgactgc togacaggat atatttgtca atggaatgtt
181 tccacatatt ataccaccaa catgagaaaa aatgatcat tgtttatttg aagcttgatg
241 atattctaac gctgcctttt ctcttctcat tttagagaaa aargagcagg cggaaattgtt
301 gattttgtaa gatgtgaga gatgaacta agaggcccc ttcaaacctt aciltggagg
361 aagtattaca gtggccacag tcttttgaaa atttaagtc tacaataat ggtccagtag
421 tctatgcagc atatttaaaa atggagcaca gtgacgagaa tattcaattc tggatggcat
481 gtgaacctta taagaaaatt gctcaccgtt ggagcagaat ttctaggcca aagaagcttt
541 ataaagtta catccagcca cagtccctca gagagattaa cattgacagt tcgacaagag
601 agactatcat caggaaacatt caggaaacca ctgaaacatg ttttgaagaa gctcagaaaa
661 tagtctatat gcataaggaa agggattcct accccagatt tctaaagtc gaaattgtac
721 aaaaactttt gaaaactatg cagtccacca acagttctgt actcaactc aaaaagttaa
781 atagaaaaaa gtatattgaa agtgtgggt tgaatttttt tatttagaaa cccacaatat
841 cagaaacaca gtacaaataa aacagaactc aaactataag ttgacttta ttgtctaaaa
901 agaaaacata ttcaaaagca atggaatcta gaattcttat aacatgata acaaaatgta
961 cagcaagcct atgtagttca ataatatata aaggaaaaag aaggtctctc ttcattgatac
1021 aagcattata aagtttttac tgtagtatc aataatgga tatttctgt ttaataaaat
1081 ttgtgtcat aatttcaaaa ttacttcttt aaaaattgtt gttatatgaa ttgtgttctc
1141 agoutgaatg ttctatagag taactaaaat aacttgatt ttatagacaaa tgtactctc
1201 agtacaatca attgtattat acctagagaa aatcaaaaag gtgtttctca gagacatttt
1261 atctataaaa ttttctactc attatgttca atttatgaa gtttctaac atgtctcttc
1321 taactgaaa acatttctga tgatttttta acaaaaata tatgaatttc ttactttgct
1381 cttgtactca cattgtcta agatatataa atgtggttcc tatatttga gatgtttttt
1441 ccttacaagt tgaactcatc gtgactcttg aatcaataa agtcaaatat caactaaa
```

【図 6 - 4】

```
2401 agatgcagag acctcccggt acctgcgatg acacggctac ttattcagca ttgcacaaag
2461 gccaatgggg cgcactgag aacgtcattc cagattttcc agaaagttag gggactcact
2521 actcagagct gatccagttt ggggtcgggg agcggctcca ggcaacagaa aatgggactc
2581 atgtgatctc caaacattga cactggatgg gctgcagcag aggcactggg ggcacggggg
2641 gccaggggag tcccagattt tcccagaca cgcgcacatg gctctcctct gogtgcagt
2701 ggcacacac acacacacac gcacacacac acacacacac tcaactggga gaactctgtg
2761 cctggctcag agccagtctt ttgtgtgag gttaaccctaa acctccaaaa ctctcgccc
2821 tttctcttc cactctctt gtaacacaga aatcatctaa atactgccc tgcactgac
2881 acctccctgt ccccacacgc acctgggcaa tctcaccccg gactgctgt gctctcga
2941 tetgtctctc attttcttc cctctccat ctctctggcc ctctacacct gatctgact
3001 cccactcac gaattattgt cccagtttct gctctgagg gaaagccag aaaaaggac
3061 aaacgaagta gaaagggccc cagtctggc ctggtctctc ctttggagt gaggcatgc
3121 accgggagac gtaactatca ggggccccct gactctggg acctccgggt tgaagtggac
3181 acactggtgt ggattaaact gccagggga cagagctcac aataaaaatg gctcagatgc
3241 cacttcaag aaaaaaaaa
```

【図 6 - 5】

LRRC8A

LOCUS AY143166 2433 bp mRNA linear PRI 05-DEC-2003
DEFINITION Homo sapiens leucine-rich repeat-containing 8 (LRRC8) mRNA, complete cds.
ACCESSION AY143166
VERSION AY143166.1 GI:27462053
KEYWORDS
SOURCE Homo sapiens (human)

ORIGIN
1 atgattccgg tgacagagct ccgctacttt ggggacaagg agccagcata coggatccgt
61 aagccgtggt gggatgtgtt cacagaactac atctctatcg tcatgtgat gattgcgctc
121 ttccggggga cgtctgaggt caccocaagac aagatgatct gcttgccttg taagtgggtc
181 accaagagct cctggaatga ttggttccgg ggctggggac cccctggccc ggagcccaac
241 taaccacaat ccacattctt gcgcagccct gacacggccc ccacaggcat caagtatgac
301 ctggaccggc accagtcaca ctacgtgggc gctgtgtgct atgagaacgc actgcaactg
361 ttgccaagt acttccoccta cctgtgtgctt ctgcaacagc tcatcttctt ggcttcgacg
421 aacttctggt toaaattccc gcgcaccagc tcgaagctgg agcaattttg gtctatcctg
481 ctgaagtgtt tgactctccc ctggaccacg agggccctgt cggagacagt gttggaagg
541 agcgaccoca agccggccct cagcaagatg aatgggtcca tggacaaaaa gtcatcgacc
601 gtcagtgaag acgtggaggc caccgtgccc atgctgcacg ggaccaagtc acggtatcg
661 caggttatcg tgacagcttc agagacgggc gtcttggaaca agaaggaagg ggagcaagcc
721 aagggtctgt ttgagaaggt gaagaatttc cggacccatg ttgagaagg ggacatttgg
781 taaccgctct acatcggcca gacatcatct aaggtgatca agttcatctt catcatctgc
841 tacacgctct actacgtgca caacatcaag ttgcactgtg actgcacgct ggacattgag
901 agcctgacgg gctaacgcac ctacgcgtgt gccaccccc ttggccacact cttoaagatc
961 ctggcgctct tctacatcag cctagctcatc ttctacggcc tcatctgcat gtatacactg
1021 tgggtgagtc tacggcgctc cctcaagaag taactgtttg agtgcattcc tgaggaagag
1081 aggttaccgc aacccocgga cgtcaagaac gactctgctt tcatgtgcca cctcatlgac
1141 caatacagcc cgtctacttc caagcgcttc cgcgtctccc ttgctgaggt gaatgaagac
1201 aagctgcggc agctgaacct caacaacagc ttggaogctg acaagctccc gacgcggtc
1261 accaagaagc cagcaggaaa cctggagctg cactgtttca tgcctcagtg gactctgcac
1321 actgtgtttg actcgttgga gctggaggtc ctcaagctgg agctgatccc cgaagtgaac
1381 atccgcocca gcaattgcca gctcagggc ctcaaggagc ttggtgctca ccacacagc
1441 gccaaagtgc aagcggccgc gctgcgtctc ctgcgcgaga acctggcggc gctgcacatc
1501 aagttacagg acatcagga gatacccggt ttgatctata gctccaagc actggagag
1561 ctgcactgca cgggcaacct gagcggggag aacaacgcct acatgctcat cgaagggtgt
1621 cgggagctca aagcctctaa ggtgtgcgg ctcaagagca acctaagaac gctgcacacg
1681 gtggtctcag atgtggcgct gcaactcgag aagctgtcca tcaacaatga gggcaccaag
1741 ctactgtccc tcaacagctc caagaagatg gogaacctga ctgagtgtga gctgatccgc
1801 ttgtgactgg agcgcattcc ccactccatc ttcagctccc acacactgca ggagattgac
1861 ctcaagagca acacactcaa gaccatcgag gagatcatca gcttccagca cctgaccocg
1921 ctcaactgct ttaagctgtg gtacacacac atcgctctca tcccatacca gatcggaac
1981 ctcaaccaac ttgagcgctc ctactggaac cgaacaaga ttgagaagat ccccacacg
2041 ctctttactt gcgcgaagct gcgtcaactg gactcagcc acacaacct gacttctctc
2101 cctgcgcaga tggcgtctct gaagaacctc cagaacctag ccatcacgpc caaccgcatc
2161 gagaagctcc ctcggagctc ctccagctgc cgggaagctgc gggcgctgca cctgggcaac
2221 aactgtgctc agtcaactgc ctccagggtg gcgagctga ccaacctgac cgagatcgag
2281 ctgcggggga accgctgtga gtctctgact gtggagctgg gcgagctgcc actgtotcaag
2341 cgaagcggtt tgtgtgtgga ggaaggacct ttccacacac ttgcacacga gttgaagag
2401 cggctgtgga gggctgacaa ggagcaggcc tga

【図 6 - 7】

IFITM1

LOCUS NM_003641 733 bp mRNA linear PRI 03-SEP-2007
DEFINITION Homo sapiens interferon induced transmembrane protein 1 (9-27) (IFITM1), mRNA.
ACCESSION NM_003641
VERSION NM_003641.3 GI:150010588
KEYWORDS
SOURCE Homo sapiens (human)

ORIGIN
1 aaacgcaggg aatagaaac ttaagagaaa tacacacttc tgaagaactg aaacgacagg
61 ggaaggaagg tctactttag caocgtccca gcatccggac accacagagg cctctcgttc
121 cagcgagaaa accacacttc tcaaaccttc actcaaacct tcttcccca aagccagaag
181 atgcacaagg aggaacatga ggtgtgctg ctgggggac ccccccagac catctctcca
241 aggtccaccg tgatcaacat ccaagcgag accctcgtgc ccgacactgt cgtctggctc
301 ctgttcaaca cctctctctt gaactggtgc tgtctgggct tcatagcat cgcctactcc
361 gtagaattct ggaagagaaa gatggttggc gacgtgacg gggcccaagg ctaigctctc
421 accgcaagct gctgaacat ctgggctcgt attctggaca tctctatgca cttgagatc
481 actctgttac tggattctgg cctcttgaca gtctaccata ttatgttaca gataaataag
541 gaaaaaacgg gttactagta gcgcgccata gctgcacac ttctgaactc actgtgcaat
601 gctgcccctg cagctgtggg cttgtgcccc tgcgcccttg gtctcgcccc tagatacagg
661 agtttatacc caacacactg tctacgtgtt cattcaataa agtgcacgtg cttgtgaaaa
721 aaaaaaaaa aaa

【図 6 - 6】

CD40

LOCUS NM_001250 1616 bp mRNA linear PRI 30-SEP-2007
DEFINITION Homo sapiens CD40 molecule, TNF receptor superfamily member 5 (CD40), transcript variant 1, mRNA.
ACCESSION NM_001250
VERSION NM_001250.4 GI:91105420
KEYWORDS
SOURCE Homo sapiens (human)

ORIGIN
1 gccaaagggt gggcaggggg gtcagcagag gcttcgctgc ggcgcocaaat ggtctctcgg
61 cctggctctca cctcgctatg gttcgtctgc cctcgaagt cgtctctcgg ggtgctctgc
121 tgacogctgt ccatccagaa ccacccactg catgcagaga aaaaacagta ctaataaaca
181 gtcagtgctg ttcttttctg cagccaggac agaaactcgt gatgaactgc acagagtcca
241 ctgaacaagc atgctctctt tgcggtgaaa ggaacttctt agacacctgg aacagagaga
301 caactgcgca cagcagcaaa tactcgacac ccaactatgg gcttcgggtc cagagaagg
361 gcaactcaga aacagacacc atctgcacct gtgaagaagg ctggcactgt acagatgaag
421 cctgtgagag ctgtgtcctg caccgctcat cctgcocgg ctttgggttc aagcagattg
481 ctacaggggt ttctgatacc atctgcagac cctgcccagt cgtcttcttc tcaaatgtgt
541 catctgtgtt cgaaaaatgt cacccttga caactgttga gaccaagac ctgggtgtgc
601 aacaggcagg caaaaaaacg actgatgttg ttctgtgtcc ccagagatcg ctgagagccc
661 ttgtgggat cccatcatc ttccggatcc ttgttgcat cctcttgggt ctggctctta
721 tcaaaaaggt ggccaagaa ccaaccaata agcccccca cccaagagag gaacccag
781 agatcaattt tccgcagat ctctccgtgt ccaacactgc tgcctcagtg caggagactt
841 tacatggatg ccaaccgctc acccagagg attgcaaaag gatctgcatc tcaagtcaag
901 agagacagtg agctgcacc caccagagg ttgtgccag tgggcaaaa ggaagtggc
961 cagagagctt ggtgtctgt ctgctgtgac gttgaggtga ggggaggtga ctaactgggc
1021 atagctcccc gttcttgctt gacccctcgc agtttgagc aggaagacct gcactggtat
1081 cagaacaagt tcaacttga gaaactctca ctctccact gagaacatcc agtctccaa
1141 ctgttattaa agacagagc agaagtttg ttgggtgtgt ttgggtgtat ggttatgaa
1201 tatccaccag accttccgat ccagcagttt ggtgccaga gaggatcat ggtgctctc
1261 ctgcgccag gaagctcat acacagctgc caattgacg attgtttgt tactgaaac
1321 actggaagct gcttaactgt ccatcagcag gagactggct aaataaaatt agaattatt
1381 tatacaacag aatctcaaaa acactgttga gtaaggaana aaagcgtatg tctgtatga
1441 ttggtatgga actttttaa aaagtactg ctattatga tatatatg ctatggatat
1501 atgtataaat acatattga tcatatatg atataaagc ggttctgaaa ggttacaag
1561 aaaaaccaca gctcgaagag ttgtgactgc ttgggtgggg aagaagggtc tggggg

【図 6 - 8】

PRKCA

LOCUS NM_002737 8787 bp mRNA linear PRI 25-SEP-2007
DEFINITION Homo sapiens protein kinase C, alpha (PRKCA), mRNA.
ACCESSION NM_002737
VERSION NM_002737.2 GI:47157319
KEYWORDS
SOURCE Homo sapiens (human)

ORIGIN
1 ggccgcagct ccccgcgga ggcaagaggt ggttgggggg gaccttgct gactgttttc
61 cgggcaagca ctccacggcg tctcaggag ttgccaaacg cttcgccgc aaagggggc
121 gaggcagaa gaactgcac gaggtagaag accaacaatt catcgcggc ttcttcaagc
181 agcccaactt ctgaagcgc ttgaagagat tcatctggg gtttggaaa caaggttcc
241 agtgcgaagt ttgcttttt ttggttcaca agagtgcca tgaatttgt acttttctt
301 gtccgggtgc ggataaggga cccgacagc atgaccocag gacgaacac gacttcaaaa
361 tccacaetta cggaaagccc acctttcgg atcaatgttg gtaactgtc tatggactta
421 tccataagg gatgaatgt gacacctgca atatgaagc tcaacagaa gttgactca
481 atgtcccccag cctctcgga atggatcaca ctgagaagag gggcgagatt taactaaagg
541 ctgaagtttg tgatgaaaag ctccatgtca cagtcagga tgcaaaaaat taactcccta
601 ttgattcaaa cgggttltca gttctctatg ttgaagtga acttatctt gatcccaaga
661 atgaagacaa gcaaaaaaac aaaaacctcc gttccacct aaatccgag ttgaatgagt
721 cctttacatt caaattgaaa cttgcagaca agacccagc actgtctcta gaaactcggg
781 actgggatcg aacacaagg aatgacttca tgggactcct tctcttga gtttcggagc
841 tgatgaagt cgcggccagt ggaatgtaca agttgttaa ccaagaagaa gttgactact
901 acaactgacc cattccggaa ggggacgagg aaggaacat ggaactcagg cagaattctg
961 agaaagccaa acttggccct gctgcgaaca aagtcatcag tccctctgaa gacagaaaac
1021 aacttccaa caacttgac cgaatgaac taacgactt caattcttc atgtgttg
1081 gaaaggggag ttttggaag gtatgtctg ccagcaggaa gggcacagaa gaactgtatg
1141 caatcaaaat cctgaagaag gatgtgtga ttacagatg tgacgtggag tgacactagg
1201 tagaaaaagc agtcttgccc ctgtctgaca aacccccgtt cttgacgag ctgcaactct
1261 gottccagac agtgatcgg ctgtacttgc tcatggataa tgcacacgt ggggacctca
1321 tttacacat tcagcaagta ggaatttta aggaaccaca agcagttatc tatggggcag
1381 agatttccat cgaattgttc ttcttcta aagaaggaat catttatag gacttgaagt
1441 tagtaacgt catgttgat tcagaaggac atatacaat tgotgactt gpatgtgga
1501 aggaacacat gatgatgga gtacagacca ggaacttctg ttggactcca gatatatc
1561 cccagagat aatcgcttat cagcgttat gaaaatctg ggaactgtg gactatggc
1621 tctgttga tgaatgctt cccgggcagc ctccatttga ttgtgaagt gaagcagagc
1681 tatttcaatc tatcatggag caaacgttlt cctatccaaa atctctgtcc aaggagctg
1741 ttcttatctg caaaggactg atgacaaac accagccaa cggcgtgggc ttgtggcctg
1801 agggggagag ggaactgaga gacatgctt tcttccggag gatcgaatg gaaaaactg
1861 aggaacgga gatacagca caatcagc ccaactgtg ttgcaaaag cagagaaa
1921 ttgcaagtt cttcacagca ggacagcgg tcttaacac acctgatcag ctggttatg
1981 ctaacataga ccagtctgat ttgaaggtt tctgtatgt caacccccag ttgtgcac
2041 ccatcttaca gagtgaatga tgaactcac cagcagaaac aaacacctcc ccagccocca
2101 gccctccccc cagtgggaag tgaactctta acotaaaaa ttaagacca cggccttgg
2161 tctgatcca ttggaagccc tgaatttat aggtttatg gtccaaatt gatcaactg
2221 tcaaggtctc tctcttcaaa ccaagaacat tactttagc gaagatgta cgcactgtc
2281 actgacactg ttaattctga agaatgtac ttgtgctca gtttaacct tctgagctg
2341 cagagagact gttgcccat ttgggttaca attgatata ctttccatcc cttccactg
2401 tggattttc agcattgaaa tcccccaac agagatgtca aagtgcact gtcccaggaa

【図 6 - 9】

```

2461 acatctccac ccaagacgtc ttgtgaaacc aagaacagga agccaagaga gtgacgaggg
2521 agggattggg ggtgggggag gctccaaatc aocgactgoc tccattctct gctccatggt
2581 aaacagccccc tagaatctga aaggccggga gactccagctt acatgtttcc aaacattgac
2641 aaatcctaac ccaacacttg tccagcagctt cttggtttat aactgttccc aaatcattca
2701 ttgtgggtga atctgcatac tgttaccctc cttggtttat aactgttccc aaatcattca
2761 ttcttttgtaa gagcccaaat cgtctaaaga cgttgcgtga caagcgtgtg aaatcatttc
2821 agatcaaggga taagccagtg tgtaacatgt ttcatatttaa tctctggagag attatttttc
2881 caccacaggtt gccatcagta atcattgccac tactcaacacg tcttgttogy caacacccac
2941 ccccaacaaac acccaacttt tgcgtccatc cttgttatcc ttctcaagaa gctgaagttg
3001 agccctctct cctctttgtt cttatttatt taatagcgct cagttgcgtc tatgaagattg
3061 cagtgatcacg taacttaagt gaagtgtgta cttctagcat agcctctaac gatitgatttt
3121 cctccctctt ctagcctcag atgtccactt agggataaaa agaattatgt ttgtgtcccc
3181 attttctagt caogtgaat gacagggcgt gagctgtaga atcagaaaaa coggatgctc
3241 aacagctgaa agatgttttg ttaatgaaga gatttttaata cgttttgcaa atgcactatg
3301 caatgaattc tgcattgtta taataaacct taataaaagc tgaattctata ttatttgatg
3361 aatcgtatca agtataaaga agtattatba atcattttttt agaaccaaat tggctcttat
3421 ttgtgcaggt ttgtgtttct aatcctcttt ttctaattaga tttaagctga atcccttctg
3481 ttctgtcttt cctctccctg acatgggccac tgtatccagt agattacttt ttaaatgtag
3541 ataaaaatttc aaaaatgaat ggcattgtta cgtgatagat taggctctta ctacatatgt
3601 gtgtgtatat atagtatttt gattctacct gcaaaacaaat tttaattggg gaggaacttt
3661 tttagctgta cactccctct tagttttctc atgtccactt tctgctcagg tctccctgaa
3721 ccttctctct tggggcaaac aggaagtgtc tgaattccagt ctgctcaagta cgttggtaaa
3781 cagctggcat tgcgcagaca cctgggctga cctttgtgtg tgcgtgtgtg ttgttttctc
3841 tcttctcttc agcctgtgac tgttctgtac tccaggggtg ggaaggtatg ggagactccc
3901 cctcttctgt gtgtactgag caatggagaa gcatgctgtc ttgtgcctc tgcacagacc
3961 ttgtcttttg tccagatgc acaactctg ttagacccaa acagcctgct cctgcaaggga
4021 ccagcagctt cttttcagag ctltccgact tcttctccag catgtttgca ttgctcttcc
4081 cagctttggg agagcggcgc tgccttggtg agaacccccc atgcaaggtc ctcaagtgag
4141 ccggttttcta ccaacaaacg aaacagaagt aaagtacgtc toagtcttg tagagagcgc
4201 cctctgtttc tcccaagagc atctccacgc taaactcgca ttaattttct cctctggctg
4261 ttgtctctgaa gtccaacaaa cacaacaaca tgaagagctt tttaggtgta gaggcccaag
4321 tggctctctc accctcaggt agaaggagag acggggtagg gaacggggcc gccacagaaa
4381 gaaccatttc ttctgccatc ttttatgcac catagacatc gagactccag ggggtccagg
4441 ctccctctgt cctgcagccc tgcagctcag tgcattgatc gggttcgtgt cctgcaacgg
4501 tctctctctc ttgatccgag ggtaagggga cttgtttata gaagagacct aggagacaaa
4561 agggcgacgc cccctgcaca gaatggagca gcagcaggac agacccccc agggccccc
4621 agagagggag aagatccccc ggaggaacac atgaggttag ggaacctgtg tcaagacccc
4681 aaacagctct cctgtttaaa gcagcgacga ggcttaggc ttctcttgca ccccacaa
4741 caaagtctga ttctctcag aaacacatc actgtctcag ctggtgttta ctctccaga
4801 ccatatggca aggtttttca agaaatggc ccgacagcgt tgcocagcac actcgttag
4861 ggaacacaga catcaacaa caccocccga gagaacaggt caaatcag ggccggtgca
4921 gtgtttgcat gtggacccgt cttattccat tgcctgagtg tgaattggg taatggttag
4981 ggctttccag atctccagac caaagacac ttattgtgtg aagactgtca tgtagataac
5041 catgagcaat ggctcgcctc agaatcagtt cataaaattc tatgttaact gccccttgt
5101 ggttatgttg tgaatgaga tgggtggcgt ggggtgcgtc tggaaactgc gcagcagacg
5161 agggagtctc tgggggtagc ttgggaagt ccttgcctct gagcaactgc tgaattgcag
5221 ggctgtgcca gttctagccc ccttgcagca atctagcac cgtccaatcc ccgcagacc
5281 catggagctca tgacacccc aggcacttca aatggctctg catattcttc ccttggaggt
5341 ttgtccactc tgggtggag ggactttccc tgggtgtgca ggccgtggca tggcagccg
5401 tctctgtgca ttctcctcag agtcttccg gtgggggt tgaagagag tcaatggagt
5461 gctgcacagg gccgcctccc aggaattagt agagggccac atccagaaa gaactaatic
5521 aaagcgagca tgacaacaa caggagtcaa aattattgct ccgcagctgc tctctctct
5581 ttcatccact ggctcgtgtt ggtccatgca gggccactgt ctgccccttc tgaatgcag

```

【図 6 - 10】

```

5641 tattaggctt tctactcag aattttgata gaaaaccatg gggccaagag cctcggagcg
5701 ctggccggaa agaccaaggt tcatgcaagc caaacaatga ttgttgagca cctctcgag
5761 ccaaaagcct taggcagtg tgggtacttc cttgcaagag gatcagact tccagagagc
5821 cccccaacg gactgtctga gaaaggagaa aatattgctg cactagagag gagagagcc
5881 agagaagaac aggttttggg tgcattccga aatattgctg cactagagag gatcagact
5941 ggtgccacg tcaacgctt cccatcgag gtgtgtgtg tctctctcgt ttctctctg
6001 ctggccctca agagatggt ttgccaagga cacagtctgt tctctctcgt aaaaacccc
6061 ccaaatgcta acaacatccc caccagctgc tagaagcccc ttctccctcc ccaacttgaa
6121 tagctcata gtctctcgg cagagccaga ccatccagtg taccocagag gccagtatgt
6181 tctgccccat ttctctctc ggctctctgc caagaattat ggcagctgag gatgaattg
6241 gaagtaaaaa caactaacac cgcacaacta caaactaaca ccgcagttcc caactgggtt
6301 ccaacttagc ggagacattt cggaggggtt ttittgtttt tctctctgt ttctttttt
6361 ttgtcggat ttgttttct agtactgaaa agagaaaaag tgacaattct gtatttttaa
6421 aagcctcgga aagtgatac atctctgac atctctgac aacttggtct totaagttca
6481 cctacttct ttgtgtgac atcacacatc ttctctgttc ttataaacc gaacaggta
6541 ggaagtctgt ttccctcgc tgggaacac gttacagga gtcagctag cagcagctg
6601 gccagggccc caaaggtgat ttctctctgc cctgcaagga accaattctc caagagtgt
6661 accaggaagc acaagggtgc tctgttgtta ctgcccacac accaattctc caagagtgt
6721 tgcgaattt ttatttatt atttatttat tttagatgt agtttactc ttgttccca
6781 ggctggagt cgtgtgtaca atctcgcctc atctcgcact cccactccca ggttcaagc
6841 attctcctg cctcgcctcc caagtactg gaactcagc tggctgccac cacaoccagc
6901 taaattttgt ttttttagta gagatgggtt ttcacactgt tggccagagt ggtctgaac
6961 cctcgcactc atgatctgc tgcctggccc tgcctggccc ctgaggtct taaagctgt
7021 cccacgccc agccaaaaa ttttttttaa gtccattccc ttaagctgtc tgggtacat
7081 gtgaataaca ctggacgtt aacattctg tctctccca ccaagtgat tgcagagat
7141 ccagggaagt ttaactgtt ctgctgctag aagatccagg aaatgggaa tggtaacctg
7201 ccgacacat gatgaagcc catgtctaga aalgggttca accaactgt tgrtaattcc
7261 gtagtgtcag ggtctcttg ggaagtgca cagtatgaag gatctgacc cctgtgctc
7321 ccatctatgt gatcaggtga cagttaata cctgtgaggt caactcagc catcaacag
7381 ccttacagt accotacaca aaagccccc aaactcaag attctttct aaactaaag
7441 aagaattat ttgttaatt cagttagaga actgaatata ctgggtatt tgaactttt
7501 tatagagaac ttaataata attcttttaa atgagttt taggacaaag caactgcagc
7561 ttctctaaga tccaatgcc ctggagctgt taggagact tagcctgggt cagctggagc
7621 accccgacc tgaatccca ctgcagatt ttccactgt tatgttaga aggtccagc
7681 tgggaatgac tgaacttca ggtggaact ggcgcagta ctctctgca gtitttaata
7741 gacactggg acaactgctt aaggtttaga accattccaa cagcagtaa gacattttta
7801 gctctccca tccagagga gccctggaat aggtatccca ggggtttct ggacccttt
7861 cctgtctcc tgaagctctg tggcaattt ttgcaagag taggacaaag caactgcagc
7921 gtgccaagc ccgctggct cccaggtctc tcaacttgg tgaagtata gatagctc
7981 gtaagattt tgcocctgg gccactcaga aatacttca ttccccaaga tataagagc
8041 agcagaaac gtcactatt agctctgtt catagtacc acttaagca gatagcaga
8101 cctggtttt cagaataag gtgcacagc cacttataa gaacttttt ttctaataa
8161 agataaaaag tgccttga ctttctgta ttctctgtc attctgtca cctctgtca
8221 actttaggag tatccattc ttgtattga cagtattgtt gatattctc ctggaagat
8281 atcatcttt ttgtgaagg ttggtttatc agaatattc ataacatca tgaaggagc
8341 tactatttt agtctaaag tttctaaaa ataaactca catctctctc ttgagtggt
8401 tccagaatat ttttataaa cagaagact tgaagtact tctttgtca catgattgt
8461 ttgtgtgaag gacataccac gtttaaatc ttaattgaa acatcatat aagccocaga
8521 ttgttttga gaaagagag gaggttgag ttlttcttc tgcatttca actcagaca
8581 aatgttaga gcaattcaac cgtcaaacac catttggtta tctcagaca gagcaggtg
8641 tgaattac ttaattgctt ttlttttccg ttgtataac ctactcact cgttgtctg
8701 atagctgtg ttgaacact taattgtagt ttggaagca gtgtgtatga ataaagata
8761 tgaattccc aaaaaaaa aaaaaa

```

【図 6 - 11】

BCL6

LOCUS NM_001706 3537 bp mRNA linear PRI 30-SEP-2007
 DEFINITION Homo sapiens B-cell CLL/lymphoma 6 (zinc finger protein 51)
 (BCL6), transcript variant 1, mRNA.
 ACCESSION NM_001706
 VERSION NM_001706.2 GI:21404323
 KEYWORDS .
 SOURCE Homo sapiens (human)

ORIGIN

```

1 gggccctcga gctcogaacc ggaacctca aatccagagc gctctgctta tgaggacctc
61 gaaataaata tccgagact gacccaagt cctcttggag gcttttgggt ggccaggggc
121 agtaaaatca ttccagagct ttgagctctg ttgattctga gactcagagc tggtaaaagt
181 cgaactccaa attccagaaa ttgagctctg ttgattctga gactcagagc tggtaaaagt
241 ggtgatgcaa gaagtittca ggaaggccgc gacacccagt tttagagaa attttgact
301 gttagtgcga gcttaggtga agacaaaagt gctcgcgcgc ctgacagctc taccagttc
361 acccgcagat ccaagtatgt tcttctcaac cttaactctc tccggagctg agacattctg
421 atcagatctg tcaattgtgt gaggcctgag cagtttagag cccataaaac gctctctatg
481 gctcgcagtg gctgtttcta tagcatcttt acagacccagt tgaatgcac cttatgtgtg
541 atcaactcag atctcgagat caacctcag ggaattctga tctctctgga cttcatgtac
601 acatctcgcc tcaatttgcg ggaggccaac atcatggctg tgaatgccac ggcattgtac
661 ctgcagatgg agcatgttgt ggacacttgc cgaagtitta ttaaggccag tgaagcagag
721 atggtttctg ccatcaagcc tctctgtgaa gacttctca acagccgag gctgatgcc
781 caagacatac ttgctatcg ggtgtctgag gtggtgaa gaaacctgct actagaggagc
841 gccctcggt gtgagagcag agcttttgc cccagctgtt acagtggtc gtccacacg
901 ccagcctctt attcatgta cagccacctc cctgcagca gctctctt cctcagtagg
961 gagtttcgg atgtccgat gctgtggcc aacctctcc ccaaggagc cccactccca
1021 tgtgatagt ccaggccagt cctcgtgtag taccagccgc gaactttgga ggtgtccccc
1081 aatgtgtgcc acagcaatat ctattcacc aaggaacaaa tcccagaaga gccacgaagt
1141 gatgatcaat cagttgtggc tgaggggctc aaactcgtc cccctcagc ccgaatgag
1201 cctactcttc ctgtgacaaa gccacgacaa gaagaagaga gacctctc ggaagttag
1261 attgcccctg attttagacc ccccaatgca cccctgaac ggaagggct ggttagtcca
1321 cagagccccc agaaatctga ctgccagccc aactcgccca cagagttctg cagcagtaa
1381 aatgctgca tctccaggc tctcgtctc cctccagca agagccccc tgaccccaaa
1441 gctgcacat ggaagaaata caagttcat gtgctcaaca gctcaacaa gaatgcacaa
1501 ccagggggc ctgagcagc tgaatggagc cgtcttccc cagcagctca ccaggcccca
1561 cctcgtctgc agcaacat agctctgag aaactgac tccactccc aacaaagc
1621 atgtccagc ggaagactc caccatccca caagccagc ggtcaataa catgtttaa
1681 aggtccatga cggctctcc ccgcagagc agcagagacc actcaacct ctacatgac
1741 ccccccagc gcaagctctg cgtctctcag tccccaagc atgcagagat gtcctccac
1801 aocgtggcc ccaagttccc tgaggagat ggagagacc agtctgagta ctcagattct
1861 agctctgaga accgggcttt ctctcgaat gagtgtact gcgcttctc tgaggagatt
1921 tcaactcaag gccacacgct gcagaccac agtgacaaac ctcaacagt tgaccctgc
1981 caggctctc tccgtacaa gggcaacccc gccaacaca agacgttca taccgtgac
2041 aaacccatc gtgcaacat ctgtggggcc cagtccaac ggccagccaa cctgaacaa
2101 cactctgaa ttcaactgag agagaagccc tacaatgag aaacgtcgg agccagatt
2161 gtacagggc ccaactctg tgcactgag ctatccaca ctgtgagaa gccctatccc
2221 tgaataatc gtaacacat ctctcggcc cttaagctc tgaagaca cctgagaa
2281 ccaacagag agaaacctc ccaattgag aagtgaac tgcattccc tccaaaagc
2341 cagctgcagc ttcaactgag ccagaagcat ggcgcacat ccaacaccaa ggtgcaatc

```

【図 6 - 12】

```

2401 cgcgtgtcag ccaactgact gctcccgag cccccaaag cctgctgaag catggagtgt
2461 tgatgcttcc gtctccagcc ccttctcaga atccaccaa aggaatactgt aacactttac
2521 aatgttccat ccatgatgta gtgctctct catccactg tgcactatgt agctgggggt
2581 ttgggggtgtt gggggctcgg gctgggggga ctggggagcc cagcagctcc cctccccc
2641 ctgccataaa acattaaaga aatcatattg ctcttctcc tatgttaga gtcgaacctg
2701 tccagcaaaa gccaaatcat ttatatgtc aaagcaggg agtatgcacaa agttctgact
2761 tgaactttag ctgcacaaat aggaatgat atgttttgg ggaacagat ttcttttgg
2821 atgttttagt gcaatctttt aaagcaga actccagat gttgtcaaa agagggcttt
2881 aattttttta cccaaaggt aggaatata tggcagatt tgaatatat aaactgtat
2941 atatatataa taatatata ccaactcaa accgatctga gaattttat tgaagagag
3001 aaaggctcga tttgttatct ccagcgacac accgatctga gaattttat tgcctaaaa
3061 caattaaag aatatattaa gtattgcac tgtataagta agaaatatt ttgtctaaa
3121 tgcctcagtg tattgtatt tttttcag tgaagttta caattacaa agrtgtatg
3181 aaaaaaaa aaaaagaaa aaaaatctc agaagaaa atgtgtaatt ttgtctagt
3241 ttcaagttt tatataccg tacaactgt cctcagcgt cctttttcca cgaagtgtt
3301 caatgatgg cagcgtgca ccaactctt ttgaagtga gtcagacaa ggaactgaa
3361 ttgtttacta actaaactc ctttgggaat gttgtctca tccactctg cgtcactgt
3421 ttgttataac tcccgagc acaggttgg ttcttctc aactgcatta cgcogttga
3481 aaatatagct gtacaaaat aagaataaaa tgttgaaa tcaactgga aaaaaa

```

【図 6 - 1 3】

EPDR1

LOCUS NM_017549 2613 bp mRNA linear PRI 26-JUN-2007
DEFINITION Homo sapiens ependymin related protein 1 (zebrafish) (EPDR1), mRNA.
ACCESSION NM_017549
VERSION NM_017549.3 GI:116008437
SOURCE Homo sapiens (human)

ORIGIN

```
1 tccccctctt taataacaaga tgcctccacg gatgctagtg gcaacacatgc caactgatttt
61 ccctgtggca gcactgagca gtgaaaacac aagcgcgcaga agccaagtgc agcaggcagt
121 ggcagcaggc agtgcccacg gcagaaaatg ctcccgcgcg attcaactgga gccctcccgc
181 gcccctggtc ccggtaccgc ggaactgcgc ctccgcatct caaaagcgcg agagagccac
241 gaagggacag gaagcaactt ggtccagacg acactcccgc cacagtgcgc aaagagccgc
301 ccggagccac tctgattccc gacgcctcag cgcccccttg gcttgggct tgccctcggg
361 ccggggaaag ctgacgcgca tgcccagagc cgtccccctc cgcacgcctcc cgggcgcctc
421 ggggtccctg ctctcggggc gccctcgggc cgccagcagc tggggagggc gccagctggg
481 ggcggtgagg gcccccgcgc cgtgccagcg ccccctgctc tgcacagcag ggcctaacca
541 gtacacagaa gtgctggaag agaggaagcg cgtcatccc tgcacagagat taattgaaat
601 ggcgtgcgcg tatagagatg gagtgatgtt tcaagattac caagcacaca agcagtgtct
661 tatttttgct tataagagat gagtgatgtt cctcaaaact ccaactttga
721 aaagatgacc ctgacacagc cctgggatcc tcttgacatt cctcaaaact ccaactttga
781 agaccagtat tccatcgggg ggcctcaagg gcagatcacc gtccacgagt ggttcgaacg
841 aaagtcaagt agactctatg aaactctgat tggcatctat acagtcaagg attgtctgat
901 tgcctcaggaa acctattaca taactacagc tctacgcggt tttttgacat
961 ccagctgggt attaagacac cctcgggttt taccctcca agcacgtgcc agatggccct
1021 actggagaa atagacgaag actgctcctg gtgagcctgt gcataaggaa cggcgacagt
1081 ccgagtgcgc cccctcggc cccacgctgg agatggatat gagactagtc aagatgtgaa
1141 tgcataatgg agagaaatat aattttagaa agatgcacat tgatgtgggg ttttgatgtg
1201 tctgatttgg actagatgac taactagacg actttgggta ttctaatgct cgtgtcaggg
1261 atataaactc tgcgtgact ctgcatctcc aatgcagtgc catgcaacta gggaaaggtc
1321 ctggttttct gatacagcg gtatacacat aatgcagtgc catgcaacta gggaaaggtc
1381 agtaagagca gtttgccttg gcagcaagta tttattgttg acattattca gaattgtgaa
1441 taataaaagc cagatgtatt ttggtccatt ttattattaa ttcttaaat cccctcagag
1501 aactgccctc ttattgtctg accaggtgtg gcaatgctcc cactgagccc tactccaacc
1561 tgcctcctga ctccccttg tgcccaaaaa atgataactt aaactccctc cagacttaag
1621 aattttatgg actgcctcaa tctgataaaa gaaatgaaag gctaaaaatg gctaaatgat
1681 gaagttaatt ttctctaaaa gaacactttt gagcaagcca gtttagagaa tctaatgatg
1741 tacaactggc tagacagcag actgtaagct tcttttttt ctatgcaaga gttattgatg
1801 atgtctgaa ttctccagaa ctctgcaata cacaggcagt attctaaat agcactgaac
1861 agggagtcag gagactatgt ttctctaaaa ccaggactag agttccctcg tactgtcaact
1921 cctttgttgc taaatgcac tgggtcttgc cgcacttgg cctctcaga acaactgctc
1981 ataacctctc tgtgtgact ctgcatctcc tccaggtca gctcatcacc aagatgtgct
2041 cccaagctcg gatgagttgc accttgacat ttagcagtc attctcaaca ataattatta
2101 agctgtgtga taattctctg ttccaggaac ctcatcactt atcttggctg tgaactcctt
2161 gggtagcggg accttgtatg tttaacttita tatccctagc acaaaagcaag tgcctggcac
2221 atagtcagtg cctaaagtat tctgtagagt aagaatgcca gccctctctt tccctgttct
2281 ccttatgtgt tgaatgtgtg tgagtttgtc cattgtagc gagagacttc cagtaataaa
2341 attactactt ctagatgctt ctactgttat gtttatctg cccatttatt tttcttagtt
2401 accagagaaa atgtgtgaca cctatattat aatgaaaaa atctcattac ttatagttta
2461 tctattataa acaaatttaa ttgactttta aagcattctt tgactatgtt gcttttgcaa
2521 taatatgga taactcttgt tataagggag cgtgtaataa ataaagtgtc
2581 tcatgtgttc aaaaacaaaa aaaaaaaaa aaa
```

【図 6 - 1 4】

PRPSAP2

LOCUS NM_002767 1890 bp mRNA linear PRI 03-JUN-2007
DEFINITION Homo sapiens phosphoribosyl pyrophosphate synthetase-associated protein 2 (PRPSAP2), mRNA.
ACCESSION NM_002767
VERSION NM_002767.2 GI:22538484
KEYWORDS .
SOURCE Homo sapiens (human)

ORIGIN

```
1 cttagagagg ccacaggaga cccggcgctt tcttctctct gcaagctgagg ctgcggcggg
61 gccggggctg ggggcggggc caggaggaat ttgttgtca gagaataaaa ggaagttgtc
121 cataattgac tttaagcagc aatcagtaaa acatttagct ctctcagctc gcccttctct
181 ctctgaaat tgaaaaacca agagtggtct ggtgttgtt tcaagaaact cpaaltctac
241 aaccaagatg aacataacca aggtgtgtct ggtgttgtt tcaagaaact cpaaltctac
301 atgtatggag ctatcaaaag aaattgcaag ccggctaggg grrgagatgg gaaagtgtga
361 ggtttaccag gaacataaca gagaacaag agtacaatt caagatgtct tgaggggaaa
421 agatgttttc atcatccaaa ctgtttgaa ggcagtgac accaccatca tggagctcct
481 gatcatggtg tatgatgta agacctcttg tgccaagagc atcatctggc tgataccta
541 ctttcttacc agcaagcagt gcaagatgag aaaaagagcg tccattgtct caaattgtct
601 ggttccatg atgtgcaag ctggtctaac tcatcttatt acatagattt taacacagaa
661 ggaattccag ggttcttca atattcctgt ggaataatta agagcatctc ccttctatt
721 acagtatatt caagaagaga tcccagatta caggagatga gtaatgtgtg ccaagtctcc
781 agcctcggcg aagagggcac agtcttltgc tgagcgcctg cgcctgggaa ttgcaatgat
841 tcatggagag gcgcaggatg ccagatcgga ctgtgtgat gacggcgaat ccccaccact
901 ggtcagaagt gtgctgtcca tccaccagc cctggagat cccatgtctt tctcaaaaga
961 aaagccccc atcacggttg tgggtgatgt tggaggaag attgcatcca tctgtgatga
1021 catcattgat gatgttgaca gottttctgc tgcagcagag accctgaag aaagaggtgc
1081 atataaagtc ttgtgtgag caactcaag ctgtgtgtct tctgacgca cccggggagt
1141 tgaagatctt gccaltgat aggtgtgtgt cacaataca attccaagt aatgccagaa
1201 gctccatgac cccaagatta aaactgtgga tcaatcgatg atctcttaag agctagatccg
1261 tccgtagcac aatggggagt ccatgtctca ccttttcaga acaataggtc tagatgactg
1321 agttttcctt taggaaaaact cccgagggcg aaactggaaa cataaggtct agctctcgtt
1381 gggatggatt tcaacgaac cgtcatgct tttctccct cctccctgta acctcaactc
1441 ttattgatc tcaagaagat agaccaactt ttatgtggt ttgtggtgt ttgtgatttg
1501 ggaagcaatt tttaataaag aaaaacttta ttctctctt ttgaaaaggt aagacgtcgt
1561 ttatgtgag actgtgttaa aaactcaag ttgtaagat ttgtaagat ttgtaagat
1621 tcttccaaag caagctgtgc caagtgctta aaagattaat aaaaataat gatctgtatg
1681 atacctgcaa ttgaaaagcg gaaaagatta tatgtcgaag tccagtaaat gacatttata
1741 gagatgctt ttgtagacag catatggaat actgtgtgt atttatttgc tcatcactaa
1801 aaaggaataa aaactgtgt ttgtgtgttt ttctaaaact ttgtgtttt gcaatcgtt
1861 taactactaa ataaaatgaa agcttaactt
```

【図 6 - 1 5】

IGF1R

LOCUS NM_000875 11242 bp mRNA linear PRI 22-OCT-2007
DEFINITION Homo sapiens insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R), mRNA.
ACCESSION NM_000875 NM_015883
VERSION NM_000875.3 GI:119220593
KEYWORDS .
SOURCE Homo sapiens (human)

ORIGIN

```
1 tttttttttt tttttttttt gaaaggggaa tttcatccca aataaaagga atgaagttctg
61 gctccggagg aggtctccacg acctgctgtg gggggctctt gtttctctcc gccgcgctcl
121 cgtctctggc cagcagtgtga gaaactctgt gccagcgcat cgaactccgc aagcactatc
181 agcagctgaa gctcctggag aactgcagcg tgatcgaggg ctactccccc actcgtctca
241 tctccaaagg cagagactac cgcagctacc gcttccccaa gctcccctcc attaccagct
301 acttgtctgt gttccagatg gctgacctcg agagctcgg agacactctc cccaactcca
361 cgttccatcg cggctggaaa ctctcttaca actacgccc ttgctggggc atcagagtg
421 atctcaagga talgtgggtt taacaactga ggaacattac gctgtgactg ctgttccag
481 agaaatgtg tgaactgtgt taactctcca ctgtggactg gctgtccagc ctgttccag
541 tgtccaatga ctacattgtg gggaaatagc ccccaagga ccaactgagc tacaactaac
601 ggcacatgga ggaagagcgc atgtgtgaga agacacacat caactgagc tacaactaac
661 gctgtctgac cacaacccgc tgcacagaaa tgtgcccaag cagctgtggg aagcggggct
721 gcaccagaaa caatgagtc tgccaccccc agtgcctggc cagctgcagc gcgcctgaca
781 agcacacagc ctgtgtagct tgcgcccaact actactatgc cgtgtctgtg gctgcctgct
841 gccgcgccaa cactcaagag tttaggggct ggcgtgtgtg ggaacctgac ttctgcacca
901 aactcctcgc ccccgagagc agacactccg aggggtttgt gctccaagac gccgagtgca
961 tgcaggagtg cccctcgggc ttactccgca accgagccca gagcatgtac tgcactccct
1021 gtgaagttcc tgcgcgaag gctctgtgag aaaaaagaa acaaaagacc attgatctcg
1081 ttacttctgc tcaatgtctc caagatgca cactctcaa gggcaatttg ccttaataa
1141 tccagggggg gaataaactt gcttcagcg tgagaactt catgggctct actaggtgg
1201 tgaaggggta cgtgaagatc ggcactcttc atgccttggt ctctctgtcc ttctaaaaa
1261 aacttgcctt actctcagga gagagcagc tagaaggaaa ctactctctc taactctcgc
1321 acaacagcaa cttagcaga ctgtgggact ggaacccccc caactgacc atcaagagcag
1381 ggaatatgta ctgtgcttc aatcccaaat tatgtgttct cgaaatttacc cgtactggg
1441 aagtgcacgt gactaaaggc gcgcaaaagca aaggggacat aaacaccagc acaacacggg
1501 agagagcctc ctgtgaaagt gactcctcgc attcaccctc caccaccagc tccgaagaatc
1561 gcatctcat aactcggcac cgttaccgc cccctgacta caggatctcc atcagcttca
1621 ccgtttacca caaggaagca cctttttaa agtcacaga gactagatgg caggatgctc
1681 ggcgttccaa cagctgaaac tgaaacttcc tgaaacttcc gcccaacag gactggagc
1741 ccgcatctct actcatagg ctagagccct ggaactcagt cgccttttacc ctcaagctgt
1801 tgaacctcac catgttgagg aacagacata tccgtgggic caagatgtag attcttgaca
1861 ttgcacacaa tggctgaatt ccttccatct ccttgagact tctttcagca tgaactaact
1921 ctctctcact aactgtgag tgcgaacctc cctctgccc taacggcaac ctgagttaet
1981 acattgtctg ctggcagcgg cagcctcagg accgcttact ttacggcaac aattactgct
2041 ccaagacaaa atctcccatc aggaagatag ccaagcgcac ctacgcacat gaggaggtca
2101 cagagaaccc caagactgag gtgtgtgtgt ggaagaaagg gcttctgctg ccttgcccca
2161 aaactgagc cgaagacag gctgagaagg agaggtctga atacogaaaa gcttttgaga
2221 attctctcca caactcact tctgtgcgga gacttgaaag gaagcgagga gatgtcatg
2281 aagtggccaa cccacccatg tccagcgga ggaagaaac cccggcgca gacacttaca
2341 aactcacgca cccggaagag ctgagacag agtaaccttt ttgtgagag agagtggata
2401 acaagagag aactgtcaat tctaactctc ggcctttcac attgtaccgc atogatctc
```

【図 6 - 1 6】

```
2461 acagctgcaa ccacgaggtc gagaagctgg gctgcagcgc ctccaacttc gtctttgcaa
2521 ggactatgcc ccgcaagga gcaagatgaca ttctctgggc agtgcactgg gagccaagcg
2581 ctgaaaactc catcttttta aagtggccgg aacctgagaa tccaatgaga ttgattctaa
2641 tgtatgaaat aaaaacagga tcaacagttg aggatcagcg agaatgttgg tccagcagag
2701 aatacagaaa gtatggaggg gccaaagctaa accggctaaa accagggaac tacaagcccc
2761 ggaattcagg cacactcttc tctgggaatg ggtctgggac agatcctgtg ttctctatg
2821 ccagagatct accagagatg aaactattca tccatttgat catcgctctg cccgtcgtct
2881 tctgttgat cgtggagagg ttgtgtatta tgttgtagc ttccaagaga aagagaataa
2941 acagcaggct ggggaatgga gtgctgtatg cctctgtgaa ccccgagtaa tctcagctg
3001 ctgatgtgta cgttctcgat gagtggagag ttgctcgagg gaagatcccc atgacccgg
3061 aacttgggca ggggtctgtt gggatgtct atgaaggagt tgcocaggt gtggtgaaag
3121 atgaacctga aacagagtg gccattaaaa cagtgaacga cgtctgaga atgctgaga
3181 ggaattgatt tccaacagaa gctttgtga tgaaggagt caattgtcac cagtgtgtgc
3241 gattgtgggg ttgtgtgtcc caagccagc caactcgtt catcatgaa atgctgacac
3301 gggcgcatct caaaagttat ctccgtctc ttagggcaga aatggagaa atccactgcc
3361 tagcacctcc aagcctgagc aagatgattc agatggcggc agagatgca gacgcatgca
3421 catacctcaa cgcacaatga ttctgccaac gagactctgc tggccgaatg ttgactgtag
3481 ccagagattt caagtgaaa atcgagagatt ttggtatga cggagatgac tatgagacag
3541 acttactaac ggtggagagg aaagagtgcc ttctggctgg ccggatgtgc gtctctggg
3601 tcaaggatgg agtcttccac acttaetccg agctctgtc caacagagaa gctctctgt
3661 agatgtccac actggccgag cagccctaac agggctgtc caacagagaa gctctctgt
3721 tctcatgga gggcgccct ctgcaacag cagacaactg tctctcctg ctgtttgac
3781 tgatgtgcat gtctggcag tataacccca agatgagcct tctctctg gagatcaaca
3841 gcagcatcaa agaggagat gagcctggct tccggaggct ctctctctac tacaagcgac
3901 agaacaagct gccgagccgc gagagactgg acctggagcc agagaacac gagagcgtcc
3961 cctgggaccc ctccgctccc tctctccc tgcactcg ccagacagac taagcagaca
4021 aggcgcagaa cggcccccgc cctggggtgc gctctccc ggcctctcc gacgagagc
4081 agccttaagc ccaatgaac gggggcgca gaaagagctg ggcctctg cctccagct
4141 cttgactctg ctgactctgt gatcctgaat ttgtgaaac agtaactgt cgcgcagcgc
4201 agcgggtgg gggggggagg agattttta caactcatc caagcctcc ttgactctag
4261 tggatcttca gaactgcct gtctgcgcgc gggagagc tctctgagc taataacat
4321 ttgggatgtt ctttttttca atagcaagc agctttttat tccctgcca aaccttaac
4381 tgacatgggc ctttaagaac cttaatgaca acacttaata gcaacagcgc acttgagaa
4441 catctctctc actctgtccc tgtctccc tgttctct tctctctc tctctctc
4501 ataacggaaa aataattgcc acaagtcag ctgggaagcc ctttttata gtttgaggaa
4561 gtggctgtcc ctgtgcccc atccaacac tgtacacac cgcctgacac cgtgggtcat
4621 tacaataaaa cagctggaga tgaaatttt tacttctat ttctactat ctgaggacat
4681 gaaatttaca aagggccatc gttcatcaca gctgttaac attttaaag tgcataattt
4741 tgcataaact ctgaacttc tccctatgc cgcggcgct gattcctgt ctcggcgagc
4801 attgggtgag atggcagctg gttgtccat ttgagaga cggcggcag acactcgtc
4861 catccagatg cctccgtgtg gctgtcag gccacagga ccaagagtc atgtctctg
4921 actagattat tatttgggg aactgcagac aatagttt tctctcagc aagtgaga
4981 gaagctgaac cggcttccc cccctgccc cccgcccc tgcocaccc ccaagaaatc
5041 gttggccatg gcccccgaag cagcctggcg gacagctgt gagtcaagc gcccactgcc
5101 tcttctctc atccgctgag ctccccccc ctccccccc gccaacagc ggaaggggtt
5161 tccagggact cagcccccact gttgatgag ttctgaagc aaagaattac aaacacaca
5221 acagcagtaa gaagaaaagc agtcaatgga tttcaagat agaatgtt tgacattt
5281 ctctgttctt aggaacttct catgggtctt acagttctat gttagacat gaaaacttct
5341 catacacat ctgtttttt tcaattttat aacttttta agttttttt atctaatct
5401 agctctgtac agaaaaaaa aagctctcat tttttttt ctgtattct gtggatttaa
5461 tctatgaaa cctcagctc caccctccc tttttttt gtaatgctg caacttctat
5521 gcttgtact agagctggtg actttctct tttttttt gtaatgcta cttctatcac
5581 ataatttgc atgaactgtt ggaatgctt ttaataaac atccccccc cctgtctcca
```

【図 6 - 17】

```
5641 cctgccccctt tagttgtttt ctaaccocgtt ggcctctctg gcacgaggca gaaagcagcg
5701 cgggcgaccca tctcgagagg gcgcgcgtcc tctcccccag ctcgccctcac agcatgtggag
5761 cctgtctacag tgcgaagacat gatacaaatc caggtcagaa aacaacaaagt taatatattc
5821 acacgtgttt gtccagtggt tccactccac cccgtgttgcg agccctcacc ttcttttccc
5881 ttgccttttg ttaggtcttg acacacatat atatatattt tttaactctc tgggtacacac
5941 agcagtggtt acccgagaca cttagcattt ggattactat ttctcttaac gctatcttaa
6001 tctctccatc cccagcaaaa cagctgcctg gtccaaaggga gcagcagagc gtggctccgcg
6061 agggcctggt tggggccctg ccccccctcc acocgagccg actgacotgt actggaagac
6121 agaacatccc aagggaaccc ctctgcacgt cggttgagtg ggcaccccgcg atccagcgtg
6181 gccacggcgg cgcacotccc ggcgtgtccc ctctggagtg taggtggagg cagcacaagc
6241 gccacggcgg ccccaagacc cctttgcttc ttgctggggg accagggctg tggctgtgcy
6301 ccaacttccc ttggccagga atccagcgtt ttggggccca ggggtctgtg ctgttttcat
6361 ttttagcact tctcacaga gagatgcagc caaagagttt gctctcggga tagaattgtt
6421 taggagttaa acaaaagctg ggatagcgtg altgctagtt gtgactgaag attcaacaca
6481 gaaaagaaa tttatacggc ttttttgctg gtcacagatt ggtattatat tgcagagttt
6541 tctctatccc ategagtggt cctttttaaa aaaaaaaa ggtattatat tgcagagttt
6601 tcttttaatt tatcttga taaattagca gttccactca gttcagaaa gccactttat
6661 gaatttaaat tcaagtgaaa ggggtgtgtg gtgtgtatgt gtgggtgtgt ttgtgtggag
6721 agtgatggga cgtctcttga ttttttgggt ttttttccc ccaaaacttt atctacctca
6781 cctatttttt tlatatgtgt atatagacaa agaatacat ctaacotttc tccagcaactg
6841 acaataggcc gtgtgactgt gtaacctcat cccgcocaca ggcgcocacac ccagctgatg
6901 cagggggaag ccagcgtgta ttccgggctc aaagcaacac taactcaact ctctgctcat
6961 ttccagacag ctgtcttttt ctgagatgct ctgttttggt ttgctttttt gcttttggtt
7021 tctatcttgg ttccocaaaa ggtgttagat tctctctctt cctagccagg tgcgcctgtt
7081 aggcocacga gttccocaaa gcacacotgtt gggagccacc aggcgtctcc ttgctgtgtg
7141 tctttggaac aaactgcttc ttgcaagatg gaatgaccaa ccaacttcgt ccttaagaga
7201 gwgatggttc ctacggttct gagagtcacg aggtgtccag gcagacccat ctctctcgga
7261 atcccacagg taagagctgt gggacttggg ttgtcctccc ttgcctgtgc tcaactctga
7321 caggaggctc gcgctgagc agaacctgtc gccactggtc gctgcaatca ttgagacaa
7381 aggtgcagct ccagcagcag ctggagagca agagtccccc agcctgtgcg ccagaattga
7441 gagctctcgt tccctccagc cacttccctc tagaacaacac gcaggagcag agtccctccc
7501 cccctccagg gcctccctca acttccctcc cactccttc ctctagggtg gacagagatg
7561 taccaaaact tccgctgga aagcccagtc gccggcgccg aggcctcgtg cgtccagccc
7621 ccccccagct gctgtactct cgtctccctt gctcctgctg ctccagagac agcagcctcg
7681 ctccccctt cccagcagct cctctacagc cactgatgat tctcctggga agtggcgcg
7741 gcaacttggc taacgctgtg attgctccc gtgcaattca gctcaactga agcgcctcag
7801 gagctctcgt ctggacgcg accactctct cccaggacccc cggggatctt aaggtcattg
7861 agaaatactg ttggatcag gtttttgctt tccacactgt agagacccc ttggaataac
7921 ggcctctctt ctgtgtacat taactccagg ttccacaa ttgatttcta cagatctga
7981 agctggttat aagggttttg tttaaaactg ccaggttaact gatgcaatt ttgttttgtt
8041 ttatgtaggt agcttttaag tagaacaac taacagttga gtcgccaatc tagaatacgc
8101 ttacagaaca cctcaataaa agagaaaaat ttgcttgtgt gatgtgtcag tcaacttaat
8161 ggaaccaacc accocactgt actataccaa ggcactcat ctccacagt ctagcttaac
8221 ttcatgtcga ttctctgcc ttgtgatttt ttctcgtgtg ttccaaataa tcttaagctg
8281 agttgtggca ttctctagc aactctcttc ttcccagcag tcaactgct tgaagtata
8341 tgaacaactg aggcacatca tggaattgat ctgagactta agacgttctc ccaacagccc
8401 ctctccctgag gcagcagag agctgtgtga ctggagacac ttgtgaaact gatocaaagc
8461 cagacacccc caggctctct ttggtggatg tcaatgaact ttgacactat ttggaacagc
8521 cctctctctt ggaagatgga agacgtgttt cgtggccgag ctggctctct cgtgctgtt
8581 tcttaagatg cggagtcaca tcaatggt agcaaaaagt gcttgtaaaa atagagaagc
8641 agtcaactgt agctgacaaa atggcagat gctggcgaca catgggtg ctltggaga
8701 aagatttat gagcacaata ttctcggca ccaagtcta ggcgaacttg ttccactga
8761 gotttttcca cagcatcca cctctgcagg ctggcagccg aatggcttgc cagtggctct
```

【図 6 - 18】

```
8821 gtggcaagat cacaactgga tccatgggtg agaaggttag gatgctgttc tagtgttttt
8881 agctgtccag ttggtccttt ccagggttgc cagacgtgtt ttgcccactcc cttctcaaac
8941 acaggcgccc tctgggtgac agtgagctgc cgtggtatgc ctgggccact tccaagacac
9001 ccagttatgc atttaagtt tgggggttgc taagcagat ttgcactcga agtagctgtt
9061 gctgtcttca ttctctggc atctctggcc ttgcactcga agtagctgtt
9121 aagaacactt ggcgaagac acttctcttc ttgcttccac aaactctac tctggaaact
9181 agaacttcaa gagaggatg tatttagact gaaactctgt tgcacagat gcggaagca
9241 cagacotctg acagctcaga ggttttcaat ttggctcttc attttagat acggtgtgog
9301 tcaattggag aagtgtgtgc tctgtgatg ttgaatgacc ggggtgtggg taacagaacc
9361 ttgtcacagg gatctggca cagagaagag ttacagcag cagggtgacg aggttggag
9421 gaatgtggc aaggttttga acttgatgt tcttgaagct atcagacac ctagaggctc
9481 agcagtcac cgtggcaat ttgtttcaac aaagaacct aacactctac tctggaaact
9541 galctcggag ttaaggcga ttgttcaaga acacaaacta catcgactc gtcagttgtc
9601 agttctggg catgactta cgttttltgt cgttttltgt ttgttaact ttgttaact
9661 atgtcccag ttgtgtgtc cgaactcttc ttgttaact ttgttaact agtcaact
9721 tagcttttcc aatagggttc ttaagtccag tagatttcg ttgagacaga ataatttat
9781 ttgttttaaa gaactaatta aatgttcaat tgcattttg tagaacaaga ataatttat
9841 aatgtttgt tagttataa ttgcgcaaaa taatttaaag acacttttt ttctctgctg
9901 ttgtcaaatg ttgttttgt atocattttt ttttttttt tttagaacac ctgtttacta
9961 gctagcttta caatatgcca aaaaagattt tctccctgac cccactcgtg gtccacccc
10021 ttttccccc atgctttttt ccttagtta taacaaagg atgatgata tttaaaaa
10081 agttctgtat ctccatgac ttggtcttcc agaaccottt ggttgggaag gggatcattt
10141 tttactgttc atttccott ttgggtgacc taacttaaa ggtgaaga cttactgtt
10201 cctaggaaa agccggagtg ttggagccga cagatgcat gcaatggga gactgagc
10261 tgatgtgtc ggcctgctc atgttgatg atgtattacg catacactg gatcacata acgtgagac
10321 ccacagcaat gtttltcat atgtattacg atgtattacg atgtattacg atgtattacg
10381 ctatggggca ccaagccat ttgcttaact gctcgtatc atgtattacg atgtattacg
10441 tagaacaag agagacact attttatta agccagaac ccgaagatc atgtattacg
10501 tacaagaaa atattttat aaaaactata acatcacaa aaattggtt taaagtctac
10561 tcaactctct tcaactcag ttgattgtg gccatgtct cccaactcca caatatctc
10621 atcatggaaa acaactggg tttttgctc acataggaaa aagatctgga aactattg
10681 gttttgttt caactttca ttggatgtg ttggctgga caccagctg acacgttggg
10741 agagagccc ggtgaaaaa cctgtctgt tcttaagcca gttaggtga ggtgagag
10801 ttccagaag ttgttactc cgtgtatcc ctgtctgtc ctgtctgtc ctgtctgtc
10861 aggcgggat ggaatgagc cccagcaat aatgtattc ttgtaaaa
10921 aaaaatttt taagtgaaga aaaaaaaa ataacactg ccaatttgt acataaact
10981 actttctgt tataaattat tcttaaaaa ttctgtttat aaaaaaaa atagatgaa
11041 aaaaatttca aaattgttt gtatatctg ttgttaagat ttattctgt ttattcgtata
11101 taactgtgat tcttataat atgggaactt actgtctgt ttctcagtaa agtactaat
11161 aggaacttt agtttctt actctgctt ttctcagtaa agtactaat ggtttaagtt
11221 aataaaaaa ttctgtatg ca
```

【図 6 - 19】

BTG2

LOCUS NM_006763 2718 bp mRNA linear PRI 25-SEP-2007
DEFINITION Homo sapiens BTG Family, member 2 (BTG2), mRNA.
ACCESSION NM_006763
VERSION NM_006763.2 GI:28872718
KEYWORDS .
SOURCE Homo sapiens (human)

ORIGIN

```
1 cagggttaacg ctgtctgttg gaccocgaat tcccaccga gacctctcac tgaagccagag
61 cccgctcaga catgagcac ggggaaggaa ccgacatgct cccgagatc gccgcgcgcg
121 tgggtctct ctccagctc gggagagccc ggggtctgct gagcgagcag aggtcttaag
181 tcttcagcg gcgcctccag gacagagccc ggggtctgct gagcgagcag aggtcttaag
241 aaaaagcctc caaggctccc ggtcacctgt gcaatcagat caacacacac ttggttcccc
301 tcaatcagc ggtggccagc cagatcggac tccagccagc cagactgca cagctgctgc
361 cccagcagct gacctgtgtg gtggaccccc atgaggtgtc ctacccgctt gggagagcag
421 gctccatctg cgtcttgtag gagagagccc cactggccc ctctctgctg ctctcactt
481 gcaagaacca agtgcgtgct ggcgcgagca gccctccaa gaactcgtg atggcagctc
541 ccaatgagc ccttccgccc ccgcctcgtg gccgcgctg ctatcgtgc cgtgacacaa
601 gccccacaca taccctcaac tggggaaact tatttttaa tgaagacta ttatatata
661 tttttttt ttaagaaag aggaaaaaa accaaaagtt ttttttaa aaaaaatcc
721 tccaagagag ctgcttgaaa tgggcctccc caggtgcctt ttgagagacc ttgtcgtgc
781 ttgagctctg gagcagtgct ctgcttatag gagggggagc cccaggaag gagcagacaa
841 caaggagag ttggagagct ttggtctga cccaggaag atgtgagag gagcagacaa
901 ggttagcaga ttgtgaagca gagtgcgga ttgctcgtg gggagagag gagcagacaa
961 tcaagactct ctgtctccc agccagacaa cctgactccc ttgctctct tttaattag
1021 ggcatctatg cttgagacta acaactacta ttgtattttt tttttatt tttaattag
1081 gctcctggca gagagtgaag agccctctcc tgatctctac ttgcttaagc ttgctttctt
1141 gaaatcatga ctgtttctca attctacct caggggcctg tagatgtgtg ttccaagca
1201 ggaactcaaa gctttgggtt ttctgaggg ggggagagag gaactggagc ttattgggtg
1261 taggtatgaa gggagagact cacaacact ttgctttgt agtgcgtct ttgtgtatg
1321 ttgtgcaaat aatttgggg ttgatttgca tgaattttg ggaaccaaa agtatccact
1381 ggggatgttt ttgtgcaaa actctctct ttggaacac atgaaagtct tgatcgtct
1441 gcaatgatcc ctltgagag ttgctcaaaa gctacagga actccagctc cttattactt
1501 gctctcttt caaagacaa actctctctt aacctctccc tccccctcc ctctgtgtg
1561 ggtcatagag ctacagatct ttctgagaa agagtctga gtaactgtc aatagcccc
1621 ctggttccca gggagctctg gagaaaaact ggcatacga aactctgat cccctgtgct
1681 gcttaggaaa ccaatctctc tgcctctctt gggatgatg ctgaagctac agccttcat
1741 gtattccttg gctgaatgg agagtcccc atgttttgc agactaactg gtattctgtt
1801 aggcgcgaca ctaataaaa gccaaacttt ggcactgttt ttctctccc ggtctcaga
1861 gcaactgttg gaaagtgtg ctgtctctc agtacaatcc aaattgtct tagaattgtt
1921 caatatata ttgtttgtgt ttgagaaaag ttgaaaagca cactgggaag aaactccctt
1981 cctcaactt ccaatgaca ttgtagggg gtcctcaaaa gacctcagat ttcccaaac
2041 gaatacact aagaagaca ggaataggc atttgccac ctgagccacc ctctgctgt
2101 tgcctctat ttgagaaatc tcccccact tctctatccc caaggttct cctccacac
2161 cagatccctt tcttgactt tctaaaactc tcaaaagttc ctcaagttc caattttga
2221 aaactctt agactcct ctgacgctc tgcctctct tcaactttt ggcacagca
2281 tctctccc agactcct cagacttta ttgctttaa gctcaactt ggcacagca
2341 ccaagagact aattttctg ttgtgggtt gaacaaagc ttgataaac tgaagcgtg
2401 gttcttgcat ctgtctgca aacaggtccc tgcctttta gaagcagctc catgttctca
```

【図 6 - 20】

2461 tgottaactc tgtctctctt ctctcttcta tgaatgtcac tttaaaaaa acaaaacccc
2521 tgaactggac ttgtgagcag cctgctctct cctattaaat aaaaaataat agtagtagta
2581 gttgttgaag ctattctgac agaaaaagca aagttacta atgtatgat agtgttttta
2641 tccggaagaa tgcacactt atggacaaat gtacacactt ttgtacttt aataaaaatg
2701 tagtagata aaaaaaa

【図 6 - 21】

LMO2

LOCUS NM_005574 2304 bp mRNA linear PRI 30-SEP-2007
DEFINITION Homo sapiens LIM domain only 2 (rhombotin-like 1) (LMO2), mRNA.
ACCESSION NM_005574
VERSION NM_005574.2 GI:6633806
KEYWORDS .
SOURCE Homo sapiens (human)

ORIGIN

```
1 gaattctctc aaactgagga tcaacagtct ccacattctg agtaggagga tgaaggtctg
61 agttaggatt ttggtctctc agggctgtct aggaatccc ctatgctct aggtatccac
121 gcagagcaca tctggttga gagagctcgc tccaaggttg aaggtccgc cctatcagat
181 agaaacacag gccacacaga gcccacagcc tccaacacct ggaattgcaa ctatcccaaa
241 gaacacagc gggccttgag cagaatttag aaggaataac cccacactgc cctcagcctt
301 taagtggtgt ttgtatttca caaaggctct ttggtgtctt ggaagagag ggaagtgga
361 caggacccag gtctagctt cccagggcct cccagggcct agcagtgga aacagtgga
421 ttacgacaga aggtatcctt ggggcagcga ccttagatct gatggggaa gccacagga
481 ttacatcatc ttgtttaaca actgctgtca aaagaagata ctactgtcc ttgaacttga
541 gtatgctagt gagagggcag aaaaaggaaa tgaacacaga ccaagggaaa gctcagaca
601 aaatagacct tccagagaga ggaaggaagc ccgagagaga ccaaggtccc ctccccccc
661 cctaggccgc cccccctct ctgcctcct cggcgagcag ggcgcgcca cccggggccc
721 gaaaggtgac aggggtctcc ggcggcgaca ccatccccgc ggcgcgccc
781 gagcgcgga cagcgcgga gagggagcgg gcggtggcgg cgcgcgacc gggatggaag
841 gagcgcgga gatgtcct gagcgcgga gggcgagctc gccgcgagc cgcagagcag
901 cggagcgg agcgcgccc ggcgcgccc ggcgcgccc cgcagagac ccgagggag
961 ccagacccc gacgcgccc agccccccc cacaagggag gcccccgc ccccccgc
1021 cccgctccc tcccactg cctcgcccat cgaagaggag agcgtgacc ctactgtcga
1081 accagtgat gaggtgtgct agatcccccc atccctgctg acatcgccg gctcgcagca
1141 gaacatcgg gacccgact tctggaagc ctactgacc tagcggagc agagactga
1201 gagctcagc ctctgtgct gccgctggg ttgagttggg cgcgcctct actcaaac
1261 gggcggagac ctctgcgga gatgtctga gatgtctga gatgtctga gatgtctga
1321 atctctgtac aagcgatct gtgctatga gatgacatg ccggttgaag acaaagtga
1381 tcaactgga ttgttaagt gccgcgccc tcaagacat ttctgtgtg tagacagca
1441 cctctcat aacttgaca tagtgtgga agagacata tcaagtga ctaagataa
1501 ttggtgatga tagcccgag tccccggca tcttttggga ggttltcat gaagcgcg
1561 tctccatgc atlttgtct tcaacttgg gctttggg gttttgag ttgggttaag
1621 gatttctag gggatggtg actctttag gttatcaga ctatcgacc aagtggata
1681 attcagggc tgacacttca aggtgacag agcaccagc cttagggag aactatga
1741 cacagccat ccatagtaac tgacatgat agcagaaga agaacattt agggcgaag
1801 aggcgctgt ctatcatg gaaattcat actcacag agagattgt ttgttaaga
1861 ctgttgtga cttgagct ttgcaact agatgtcaa ttgatttct tctctcgtg
1921 ctttttaac cctgttct aactcgtc aaactcgtc ggaagagca gaaagagag
1981 tggcactct ttttttct gccctctc caagctct agcttggg acttggga
2041 actcagga gacgatttc ggttgagaat ggaacacca acttttaac aaacattat
2101 ttaagcact gctgatga actgtttt agacacttc attttggg gaggatgtt
2161 acagattgt tctatacaa tataaactt aaaaagttg tcaactatt ttattctta
2221 gattatata aagtattgt cgtgttga aaaaaaac agctctcag gcttaataa
2281 aatgacagc tgaaaaaa aaaa
```


【 図 6 - 2 2 】

YIPF3

LOCUS BC019297 1554 bp mRNA linear PRI 15-JUL-2006
DEFINITION Homo sapiens Yip1 domain family, member 3, mRNA (cDNA clone MGC:4111 IMAGE:2905449), complete cds.
ACCESSION BC019297
VERSION BC019297.1 GI:17939493
KEYWORDS MGC.
SOURCE Homo sapiens (human)

ORIGIN

```
1 gcttcttcctt ttgtgtgtcc ggccgatccc acctctcttc gaacctggac gtctaccttc
61 cggaggccca catcttgccc actcccgccg cggggtagc gcgggtttca gcgacggag
121 cctccaagg acatggcaac tacagcggcg cggcgggcg gcgcccgaaa tggagctgac
181 cgggaatggg gagggttbca agaaaacatc cagggcggag gctcagctgt gattgacatg
241 gagaacatgg atgatacttc aggtctatgc ttccaggata tgggtgagct gcatcacgac
301 ctggcgccag aagaagtga cgtctatgca cgtgatgcag ctgctgctga agaggagatg
361 ggaagatttc ttggctatga ggggtttaag ggacagctga gccgcaggtt ggcagatcag
421 atgtggcagc ctgggaaagc acaagctctc agggccttca gctgtgacgc caacatcgac
481 atccatcacg cctactttga ttggaagcct gctcaggtgc gaagcaggtc cctggagctc
541 atgatcccta tcaagatggt caactctccc cagaaaaatt cagtgaaact ctatggacat
601 ctcatgtcgg tcttcaactct ggttgctatc ctactccatg ggaatgaagc gcttgacaat
661 attatccggg agggcaacct gatgggcaca gccattggca cctgcttogg ctactgctgt
721 ggagttctat ccttcaattt ctctcttgcc tactgtgcca agcggcagat caccatgctg
781 cagatgttgg cactgctggg ctatggcctc ttggcgattt gaattgtctc gtctcatcac
841 tataatctcc ccttcaacgc cctcttctac ctctctggc ttgttggtgg ttgactgtcc
901 acaatggoga ttgtatgagt gttggtgtct cgggacgtgg gccccaacaca ggggtgcttc
961 ctctgtggca ccttggctgc cctacacatg ctctctcgtc ttatatetgca ttttgctaac
1021 caaaaagtg tagagagct cctggacaca ctggagggcc caaactctcc gccatccagc
1081 agggctccca tggaaatccc tgcgactctc cctgctgctc ggcttccncc caccgtcttc
1141 aacggccacg ccaaatgctg ttgcggtgacc ctgcagctcac actgaccoca cctgaaatcc
1201 ttggccagtc ctcttctccg cagctgcaga gaggaggaa actattaaag cacatctcgt
1261 atgacatggt tcgtatgctg ggttgcagc gccactgag ctgtagctgc gtaagtacgc
1321 ccttgatgac ttgtcggaat ttotgaaagg acaaggccaa gaactcctgg ccaggactgc
1381 aaggctctgc agccaatgga gaaaatgggt cagctctctt gagaacccct ccccactcac
1441 cctctcttc ccttttatct ctccacattt gtcttgctaa atatagactt ggtaatataa
1501 atgttgtatc aagctggaa aaaaaaataa aaaaaaaaaa aaaaaaataa aaaa
```

【 図 6 - 2 3 】

SMN1

LOCUS BC062723 1511 bp mRNA linear PRI 01-SEP-2006
DEFINITION Homo sapiens survival of motor neuron 1, telomeric, mRNA (cDNA clone MGC:72037 IMAGE:4250429), complete cds.
ACCESSION BC062723
VERSION BC062723.1 GI:38571799
KEYWORDS MGC.
SOURCE Homo sapiens (human)

ORIGIN

```
1 ggggaccocgc ggggttgcta tggcgatgag cagcgccgcg agtggtggcg ggtgcccgga
61 gcaggaggat tccgtgtgct tccggcgccg caacggccag acgatgatt ctgacatttg
121 ggaatgataca gcaactgata aagcatatga taaagctgtg gcttcattta agcatgctct
181 aaagaatggt gacatttgtt aaactctcgg taaacccaaa accacacctt aaagaaaact
241 tgctaagaag aataaaagcc aaaaagaaga tactgcaact tctttacaac agtggaaagt
301 tggggacaaa tgttctgcca tttggtcaga agcgtgttgc atttaccacg ctacacttgc
361 tccaattgat ttaagagaga aaactctgtt ttgtgtttac actggatatg gaaatagaga
421 ggagcaaaat ctgtccgata tactttcccc aatctgtgaa gtatgataata atatagaaca
481 aaatgctcaa gagaatgaaa atgaagacca agtttcaaca gatgaaagt gaaactccag
541 gtctcttggg aataaatcag ataacatcaa gcccaaatct gctccatgga actctttctt
601 cctctcacca cccccatgc caggggccag actgggacca ggaagaccag gctctaaatt
661 caatggccca ccaacggcac cggccaccac accacccccc ttactatcat gctggctgac
721 tcaatctctt ttgggaocac caaatactcc cccacccact cccatattgc cagattctct
781 tgaatgatgc gatgctttgg gaagtatggt aatttctatg tacaatgagt gatatcaaac
841 tggctattat atgggtttca gacaaaatcc taaatgacac cactaaagaa acgatcacg
901 ttaagagaaa atgctggcat agagcagcac taaatgacac cactaaagaa acgatcacg
961 agatctggaa tgtgaagcgt tatagaagat aactgccttc atttttcaa aatatcaagt
1021 gttgggaaag aaaaaaggaa gtggaatggg taactctctt tgattaaag tatgtaata
1081 accaaatgca atgtgaaata ttttactgga ctctattttg aaaaaccact tgtaaaagac
1141 tggggtgggg ttggggagcc agcacggtgc ttgagcagct gacgaacttc aagctctgac
1201 tagattttga atgatatttg ataattatgt taatttttta ttgactgtga gaaggtgttt
1261 ttagtttata aaagactgtc ttaatttgcg tacttaagca tttaggtatg aagctgttag
1321 gtgtctttaa atgtttcaa ttgttttaaa aaaaatgagt gaggcgctat ttgccttatg
1381 ttacagatac taactgtgtg acatgctgtt gttttttctt gttttttctt atgttataa
1441 tgtttaaaag tatataataa aaatatttaa ttttttttta aaaaaaataa aaaaaaataa
1501 aaaaaaataa a
```

【 図 6 - 2 4 】

CD79B

LOCUS NM_000626 1300 bp mRNA linear PRI 21-SEP-2008
DEFINITION Homo sapiens CD79b molecule, immunoglobulin-associated beta transcript variant 1, mRNA.
ACCESSION NM_000626
VERSION NM_000626.2 GI:90193599

```
1 ctgcacccgg tgcagttaac cgttttcttc caaggagcct cggacgttgt caccggtttg
61 ggggtgggga cagagcgggt accatggcca ggtcggcgtt gtctcctgtg cccagccact
121 ggatggtggc gttcgtgctg ctgctctcac ctgagccagt accagcagcc agatcggagg
181 accggtcagc gaatcccaaa ggtatgctct ttctgcggat ctggcagagc ccaactgttc
241 tagcobaagaa accgggcttc accggtgaaa tgcactgcta catgaacagc gactccggca
301 atgtgaagct gctctggaa caggagatgg acgagaatcc caagcagctg aagctggaaa
361 agggccctct ggaagagtcc cagaagaaat ctctgcgcaa caacaacac cggagggtct
421 ggtttgagga caatggatcc taactctgtc agcagaagtg cctcagctgc atctcttca
481 accaagctgc cgcacagag ctgcgagtcg ttggattcac cactttgcca cagctgaagc
541 agaggaaacac gctgaagat ggtatcatca tgcctcacag gctgctgac atctcttca
601 tcatctgccc tatcttctcg ctgctggaac aggatgacac caagctggc atggaaggag
661 atcacacctt cgaggggcct gacattgacc agacagccac ctatgaggac atagtgaagc
721 tggcgacagc ggaagtgaag ttgctgtgag gtgagcacc aggcaggagc tgagagccag
781 gtgcgcccat gaactgggtg caggctccct ggctcagtg actgctcgg agctgctg
841 ctcaatggcc aacctcttc agtgcctccc cagctggcct ctgaagcttg cccacccagc
901 ctgcacattg ttctcagccc ctgttcccca gctcttgcca aagggtctg agtgaagaga
961 caacagggtca gcaacttga gggagtctc ttgggatgga cgggacccag cctctgtggg
1021 gtgctatgag gtatctcgtc cccacacatg ggtatgggga ggcagagact ggtccagagc
1081 ccgcaaatag actctggagc cagggcctcc cagcagagct ttggaaggcc catggaccca
1141 actgggcccc agaatgggcca cagggaacatc attctctctc cgcacacact cccacccccc
1201 ggaggcctgc gctccagctg ccttcccccg ttgaaataac ggtgtgctct gagaaaccca
1261 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa
```

【 図 6 - 2 5 】

CD44

LOCUS NM_000610 5748 bp mRNA linear PRI 23-OCT-2008
DEFINITION Homo sapiens CD44 molecule (Indian blood group) (CD44), transcript variant 1, mRNA.
ACCESSION NM_000610
VERSION NM_000610.3 GI:48255934

```
1 gagaagaaga ccaatgcgtc tctggcgcca ggggacagtg gggctcggag gacacggcac
61 cccgcgcacac tcaagtttcc ccgacccacc tccctgcgac ccccgattat ttacagcttc
121 agcagagcac gggcgggggc cagagggggc cggccgggag ggtcgtactc ttctaaaccc
181 tctgctggct gcttagtcac agccccctct gcttgggtgt gctctcgtct cgtccctccc
241 ctctgctctt ggtcactgtt tccaactctg taataaaact gacgaactct tccagggcag
301 cctcattgac cagcggagcc cagcctctgc caggttcgtg cgcgcactct cgtccctccc
361 tccgcccggc cctgcctccc gccacaggat cctccagctc ctctgcggcg cctccctcgt
421 tctgctccga caccatggac aagtttttgt ggaacgagc cttgggagct gttatccagc
481 cgtcagcctt ggtcgtctac agactctctc ttgacagctc gctgacactc tgcagagctc
541 tggagaaaaa ttgtcgtctc taactctctc ttgagagagc cctgagcact ttgtttaga
601 tcaatagcac ctggccacca atggcccgca ttgtgatcc cggatccacc cccaactcca
661 cctcagtgta ttggtttcta gaaggcgac ttgtgatcc tcaactctcc cagtatgaca
721 tctgtgcagc aaacaacaca ggggtgtaca tctccactc caacacctcc cagtatgaca
781 cataattgct caatgcttca gctccactg aagaagattg tacatcagtc acagacctgc
841 ccaatgctct tgatggacca ataccataa ctattgttaa ccgtgatgac acccgctatg
901 tccagaagag agaatacaga acgaatctcg aagacatcta ccccagcaac cctactgatg
961 atcagctgag cagcggctcc tccagtgaaa ggagcagcac ttacaggagt tacactttt accgaacga
1021 acaccttttc tactgtacac cccatcccaa acgaagacag tccctggact cccgaacga
1081 cagacagaa cctgtctacc acttttgata gcaactgtgc tacagcaact gagcagcaa
1141 ccaagaggga agaaactctg gattggtttt catgtgtgtt tctacatca gactcaaga
1201 atcatcttca cacaacaca caaatggctg taactctctc aaataccatc tcaagcagct
1261 ggagcccaaa tgaagaaat gaagtgaata gagaacgaca cctcagtttt tctgtgtcag
1321 gcaattgatg tgatgaagt ttatatccca gcaacatttc accacacca cgggttttgg
1381 accacacaaa acagaaccag gactggacc agtgaaccc aagcattca aatccggag
1441 tgcactctta gacaaccaca aggatgactg atgtagacag aaatggcacc actgcttatg
1501 aaggaaactg gaacccagaa gcaacacctc cctcattca ccatgagcat catgaggaga
1561 aagagacccc acattctaca agcacaatcc aggoaactcc tagtagtaca acggaagaaa
1621 cagctaccca gaaggaaacg ttggtttgca acagatggca tgagggatat cgcgaacac
1681 ccaaaagaag ctcccattcg acacacggga cagctgcagc ctcaactcat accagccatc
1741 caatgcagag aaggacaaca ccaagccagc agacagttc ctggactgat tcttcaacc
1801 caatctcaac ccccatggga cgaggtctac aagcaggaag aagatggat atggaactca
1861 gtcatagtat aagcgtctcag cctactgcaa atccaaacac aggttttgtg gaagatttgt
1921 acaggaagag acctctttca atgacaacgc acgagatgaa ttctcagagc ttctctaac
1981 caatgaagag cttggaagaa gtaaaagacc atccaaacac ttctactctg acttcaaga
2041 atagaaatga ttctcacagt ggaagaagag acccaatcca ttctgaagcg tcaactactt
2101 tactgaagag ttatctctct cattaccac acacgaaga aagcaggacc ttatccagc
2161 tgaactcagc taagactggg tccctttgag ttactgagtt tactgttga gattccaact
2221 ctaatgtcaa tctgttctta tcaaggagcc aagacacatt ccacccagat ggggggtccc
2281 ataccactca ttgatctgaa tcaagtggac actcaactgg gatccaagaa ggtgagcaaa
2341 acacaacctc ttgtctcata aggcaccccc aaattccaga atgtctgac atcttggtat
2401 cctctttgct ctgtgctttg attcttgacg ttgcatctgc agtcaacagt cgaagaaggt
2461 gtgggcagaa gaaaagacta gtgatcaaca ctggcgaatg agctctggag gacagaagac
2521 caagtgaact caacggagag gccagcaagt ctgaggaat ggtgcattgt gtgacaagc
2581 agctgtcaga aactccagc cagttttatg cagctgatga gacaagaaac ctgcagagt
2641 tggacatgaa gattgggtgt taacactcac accattatct tggaaagaaa caacggttg
```

【図 6 - 2 6】

```
2701 aaacataacc attacaggga gctggggacac ttaacagatg caatgtgcta ctgattgttt
2761 cattgggaat ctttttttagc ataaaaatttt ctactctttt tgtttttttg gttttgttct
2821 ttaagtccag gtcaaatgg tgggaacgca atgtgtcttt gaaattaggg ccoaatataa
2881 aatcagagaag aatttgatgt tccaagttcc tatgtattcc tgaatgcgca cttttccccc
2941 ctatggatgt cttctacaaa aaactacaaa tatgtattcc tgaatgcgca cttttccccc
3001 accagctaaag gaacatttccc aggggttaata gggcctgtgt cctggggagga aattttaagt
3061 ggtccatttt gcccttccat agcctaattcc ctggggcattg ctttccactg aggtttgggg
3121 ttgggggtgt atgtttaaac attttcaaca gacccctctc agaaattttt oagatgtctg
3181 tggggagacac ccaaaaggggt aagotatttta totgtagtaa actattttatc tgtgtttttg
3241 aaatatataa ccttggatga gtctctttttc cagtataatt ttttaaaagt acotttgoag
3301 aggcacaaaaa ggggtttaaac tgatttcataa taatatattct tacttctctg attctocac
3361 ttftggctgt gatctctcag ttcttaaac acgcctctct agaaattttt oagatgtctg
3421 gaagagctga gaatgttaag gagactcttc taagtcttca tctcagagac cctgaattcc
3481 cactcagacc cactcagcca aatctctatg aagaccaagg agggcagcac ttgttttgtt
3541 ttttgttttt tgtttttttt ttttggacct gtccaagggt ttctccatct gtcttccatc
3601 cagagtgtga agctgagagg cttcagcctc tttaagtgtt taetggccac ctgttcttcc
3661 ctgtgaaagg ctttgcaag tccattraag ttgtcatgac cgttatccoc tggggcccta
3721 ttctatagag gctggcccta ttagtatttt coaaaaacaa tatggaagtg ccttttgtat
3781 tcttacaata agagaagaag ccaatggaaa tgaagagat tggcaaaagg gaaggatgat
3841 gccatgtaga tctgttttga catttttatg gtgtattttg taaacttaaa cacaaccagt
3901 tctgttcttg atgcagtttg tatttatagg gagtlaagtg cctggggagt cctccaaga
3961 gttaaagggg tttccatcat tgaattctta tcaacagata ggcacattta tgaccaaaaa
4021 agagagtact ggctttatoc tctaaotcca tattttctcc cacttggcaa gtcttttgtg
4081 gcatttattc atcagtcagg gtgtccagtt gtgtctgaaa cttccaaagg cttctgtgtc
4141 tagaagccat tgcatttata aagaaacggc tctgtttaa tggattctct ttgtgtagtc
4201 tctactaaa agtctattgt taccataact taigtgttta acaggcaatg ctctccagac
4261 cacaagcgag aaagaagaag aatctggcca agtcttcaaa aacotttga acattgtctg
4321 tgaatctaga aatatcttta aaggagagat gtccaacttt tgaactatcc cagactctg
4381 ctctctcttg tctaccctct cccctccctc ttcccttcca cttccaccca caattctgaa
4441 aaactctctt tcttctctg gaacatcatt ggcacgatcc attttcagt gtctggattt
4501 ctttttattt tcttttcaac tgaagaatga cttgacatta ggcacatagt ttgttgtact
4561 gccactagtg tccaagtgcc tottttttgc cagagatttt cctgggtctg ccaaggcccc
4621 agacaggctc actcaagctc ttttaactga aagcaacaag ccaactcagg acaaggttca
4681 aaatggttac agcagctctc acctgtctgc caggggagaa aggggttagt atacaagtct
4741 catagccaga gatgtgtttc cactctctct agatattccc ctttttatcc ttgttgtagtc
4801 gtttattttc aattttattt tggaaataaa tacttttttc ctttttatcc ttgttgtagtc
4861 cctactcttg atatacctc gttttcaaga tggaaataag gggagtctag agtcttattc
4921 ccttggccat tgtcaacgga gagtctgcca agtcttcaaa aacotttga acattgtctg
4981 aagttatagg aataagatgt attctcact ccttgatctc aaggcgtaa cttgtgaagc
5041 acagcttgac taacagtcat ttttacaaat gattttcagg tgaactgggc taagtctatt
5101 aaactgggtc ttataataag taaaaggcca acatttaatt attttgcaa gccacttaag
5161 agctaaagat gtaatttttc ttgcaattgt aaatcttttg tgtctctcga agacttccct
5221 taaaattagc tctagtgtaa aaatcaaaag agacaaaaga catcttcgaa tctatatttc
5281 aagcctggta gaattggctt ttctagcaga acctttccaa aagttttata ttgagattca
5341 taacaacacc aagaattgat ttgttagcca acattcattc aatactgtta tatcagagga
5401 gtaggagaga ggaacaattt gacttatctg gaaaagcaaa atgtacttaa gaataagaat
5461 aacatggctc attacacott atgttataga tatgtctttg tgtataact ttgttttag
5521 tttccaaaga atggcccat gtctcattct gtgtgttaca atgaccaatg ttatgtttac
5581 tttgactttt aggtttttaa cttctctctg ttgtttgat atttatgat ggtacataa
5641 caatgagaa agcatgatat gtatatgtcg aggttgaag caotttatgt aaaaatttaa
5701 aaggtataca ttaaaagact aagggaaca gaaaaaaaaa aaaaaaaa
```

【図 6 - 2 8】

UAP1

LOCUS NM_003115 2344 bp mRNA linear PRI 22-OCT-2008
DEFINITION Homo sapiens UDP-N-acetylglucosamine pyrophosphorylase 1 (UAP1), mRNA.
ACCESSION NM_003115
VERSION NM_003115.4 GI:156627574

```
1 cgccgcctc cgcgtccgc tctgtctgt gtctccogg gctgaagtt ctggcgctc
61 gcttccact ccttcaagcg tgggaaccca ctagtctgg cgagagggg ggggttggcg
121 gggctggcg tccaattgg ccccgctccc ggcgcgcgc ggcgcgcgc cccoccgat
181 gagggttat attcgagcg atcccgggac gcgcatgagt ggcgcgcgc aaggagctg
241 agacggctgt agtgcggct cggccgagaa aggtttacag gtacatacat taacaccctta
301 tttctacaa gcttggctat tagagcata tgaacattaa tgacctaaa ctcaagtgt
361 ccaagctagg gcaagagcac ctactagtt tctggaatga gcttgaagaa gcccaacagg
421 tagaacttta tgcagagct cagcttcttc accaaaagga gtggaacttc cgaactggac
481 agccactaga aggttttaa cagttctctc ccaaaaagga gtggaacttc cgaactggac
541 ctgtgctcag agagtattta ggcagctcta caaggaatca agatcagctc cagctgtgtg
601 aaagtgaagg atttttccag attttccaga ataaagtac agtttcttct ctagtctgtg
661 ggcaggggac aagactcggc gttgcatac ctaaggggat gtatgatgtt ggtttgccat
721 ccgctaaagc actttttcag attcaagcag agcgtatctc gaagctacag caggttgtctg
781 aaaaatata tggcaacaaa tgcattctat cttgttatat aatgaccagt ggcgaacaaa
841 tggaaactac aaaggagttc ttcaccaagc acaagtact ttgttttaaa aaagagaatg
901 taacttttt tccaagacaa atgctccccc ccaatgattt tgatggggaa atatttttgg
961 aagagaagaa caaagtctct atgctccag atgggaatgg tggcttttat cggcgacttg
1021 cagccagaaa taattgtgag gatctggag caaagagcat ttggagcat ctgtctattt
1081 ggttttaca ctatttagta aaagtggcag acccaagcgt catttgattt tgcattcaga
1141 aagagcaga ctgtgagca aagtggtgag agaaaacgaa ccttcagaaa ccaagtggag
1201 tggtttgcg agtggatgga gtttcaagg ttgttagata tggcgggaac attgccaacc
1261 cactccaaaa acgaagctca cagcgacac tgcgtttcaa tgcggggaa cttgccaacc
1321 atttttcaa tgcacattt ctgagattg ttgtcaatg ttatgaacct cagttgcagc
1381 aactgtgagc tcaaaaagaa atccagatag ttgtatccca aggcacatga attaagccag
1441 acaaaaccaa tggaaataag atggaaaaat ttgtcttga catcttccag ttgcaagaa
1501 agtttgttgt atatgaagta ttgcgagaag atgagtttcc cccactaaag aatgctgata
1561 gtcaagatgg caagagacac ctactactgt caaggcatgc ttgtgatccc ctctacatt
1621 gctgggtcct caatgcaggg ggcacattca tagatgaaaa tggctctcgc ctctacgaaa
1681 tttcccgctt gaagagatgc aatgatgac caatccaatg tgaactctct cctcttatct
1741 cttgtctg agaaagatta gaaggttatg ttgcagataa agaatctcat gacacttcaa
1801 tctatagata gaatgagtg cactgagctg tgaaaaatgg tatttgaac agataccaa
1861 ttttttgttc cactagata atagctttta ttttgatag acaaatctgt aactcaag
1921 acgttttga caactgaagt taaaatacc acagggtttt attttgtctg ttgaactttt
1981 agagctatgt caacttccc aaagctccaga tgaactgaat tcaagataga tttttatgat
2041 tcccaactca tgaaggctct tatttatata atttttcca agccaaggc accattggcc
2101 atccagaaaa ttctgacag ctgaataata ggcaggatgt tcaacatctg ttaacttgaa
2161 gctggaagca ttgttttttg aattgttaca tagtaataat atgcactagt caatgttga
2221 agttttctat ggtacataaa gttgttttta ttltatcaa cattaagott ttttaagaa
2281 ataatgggc agtgaataaa atgattcttc ttgtctctgc atgtctcaaa aaaaaaaa
2341 aaaa
```

【図 6 - 2 7】

CTSC

LOCUS NM_001814 1924 bp mRNA linear PRI 06-APR-2008
DEFINITION Homo sapiens cathepsin C (CTSC), transcript variant 1, mRNA.
ACCESSION NM_001814
VERSION NM_001814.3 GI:167000478

```
1 cgtagctatt tcaaggcgcg cgcctctgtg tggactcacc gtagccgcgc agcgcctcgc
61 ttctctgtaa ttcttcaact cttttctcag ctccctcgaag catgggtgct gggccctcct
121 tctgtctcgc cgcctcctcg ctgctctctc cgcgcgcgcgc cgcctgctgc tgcgacacac
181 ctgcacaact cactatctct gacctgctgg gcaactgggt ctccaggtg ggtccacgc
241 gttccacgcg cagtgcacac tgcctggtta tgggaccaca agaaaaaaa gtatgggtg
301 accottcaga gctggataca gcatatgat acotttgcac ttctgtccat ttttccatca
361 tttacacaa aggtcttgag atgtgttga atagactcaa gtgtgttgc ttttttaagt
421 taagaaga gaagcgcag gtgacactc tcaacgcgaa gaaggtggga actgcctctg
481 atgatgtgt ggcgcggaa tggccttgtt ttctgtgcaa tctgtccat tcaataaggc
541 agaattgtga tgtcaacata gcaacactta agaattctca ggaagaagat tcaataaggc
601 tatcaagata tgcatacaac ttgttgaag ctatcaatgc cattcagaag tcttggactg
661 caactacata catggaatat gagactotta cctcgggaga tatgattagg agaagtgtg
721 gccacagtcg aaaaatccca aggcccaaac ctgcacact gactgctgaa atacacaaa
781 agattttgca ttggccaaca tcttgggact ggaagaaatg tctgttato aattttgtca
841 gctcctgtcg aaaccaagca tctgtgtgga atttgcctct attgtctct aggttatgc
901 tagaagcgag aatccgata ctacacaa atcttcagac cccaactca accctcagg
961 agtttgtctc ttgtagccag tatgtcgaag gctgtgaagg cggcttccca tgcottttga
1021 caggaaagta cgcaccaagt ttggcgctgg tggaaagac ttgcttcccc taacacagca
1081 cgttctctc atgcaaatg aaggaagact gcttctgtta ttaactctct gtagtacct
1141 attagagagg ttctatgag gcttgcagt agcctgtat gaagcttag ttgttcaic
1201 atgggcccac ggcagtgtct tttagaatt atgatgact cctcactac aaaaagggga
1261 tctaccacca cactgtgcta agagaccttt tcaacccct tgaactgact aatcactgct
1321 ttctgtctg ggcctatggc actgcacag cctctgggat ggtattactg attgtaaaa
1381 acagctgggg caccgctggg ggtgagaatg gctacttccg gattcgtgaa atacacaaa
1441 agtgtgcaat tgagagcata gcaatggcag ctaacacca tcttaaatgt taggttatg
1501 cttcagat tctcaatga tctgcatcag ttgaaagggt tcttggatg attcacagac
1561 tgaagacttt cagcagcaat ctcagaagct tacaataaga ttccatgag gatatttgc
1621 tcaagaatta aaactgcctc taattttaa atgccttca atccgcact ggcacttttt
1681 ttctaaatg tcaattaaat ggggaatttc tggaaagatg tcaactatga agtaataag
1741 ttgtctaat catttgaaat tcaaacatg tatattttt taatatcaat tgaacacata
1801 gactatttt taatatgac caatccaaag aaaaataag cbaatatat caaaccttt
1861 aaaaatagat ctcatattt taaaataag ttttaaaat aactgcasaa aaaaaaaa
1921 aaaa
```

【図 6 - 2 9】

PUS7

LOCUS NM_019042 3484 bp mRNA linear PRI 11-FEB-2008
DEFINITION Homo sapiens pseudouridylylate synthase 7 homolog (S. cerevisiae) (PUS7), mRNA.
ACCESSION NM_019042 XM_496914 XM_499357
VERSION NM_019042.3 GI:50727001

```
1 gtgcgagccc ggcgcgcggt gactgcgctg gagcgcatct ggtctccgc gggaaagcg
61 ctgttttgc ctggcgcccc tagccgcgtg ctactcaag tggccttgc cgtctcttg
121 cgtcccaacc agagcgtctg ccactcgtgc gccagctcca cgcgcgcgc gcgtccccc
181 gctccgggtt tctttaaatg tttctttgga gctttaaaga tggagatgac agaaatgact
241 ggtgtgtcgc tgaaacgtgg ggcactgggt tctcgaaata atgacagtct agtccggcta
301 gaagagacaa aaaaacagaa gctgtcgaaa tgcagttcta ccaaaagttc atgtgggcta
361 cagaatgact gctcttccat cagtgaagac tctctcgcgc cctctgacac tgcagtact
421 gggaaagctc tggagctcag ttggaagatg aggaagaaga gaggaaagt
481 ggaacttccg agagtgca agactgcaag agactcacc aagtgtgga gttctcaca
541 ggaactccag aggtgcagct aggtacccc ctgttccatg aaatagaaa agatggacg
601 ggaattttaa aagaaagata ctccgacttc gtgttccatg aaatagaaa agatggacg
661 atcagccatt tgaatgact ttccattcca ctggaagag aggaaccttc agaaacata
721 tttaacatt tgaacgacta agaaaagcag cgaattgga agctccagct gtcaaaaa
781 aaggaaccca gtgttgccat tgaggttatc tagagacaca aagaaaaaag aacctcact
841 catcagcta tcaattctct ttcttcaga tttagacaa aaacagaga tagggaggg
901 aagaaataca tttagccta ccaagcagct gggaaaaagg ctttggcaaa tccaagataa
961 caltctggc caaatcttag ggggaattac tgcactctg tactatata ggaacaaaa
1021 gaacacatg atgtattaa tgaactctcc aaatactaa gagtcagcc aaatatattc
1081 tctacatctg gaacaaaaga taaaaggctc ataacagttc aagaattg gttctcaca
1141 ataaactgac aaagacttgc ccaactgaat aagtcttcta tgaactttaa gctagggaat
1201 ttcagctaca aaaaaaaccc actgaattg ggaagcttca aggaacataa cttaactcag
1261 gttctcagaa atataacagg aactgatgac caagtacagc aagctatgaa ctctctcag
1321 gagattggat ttattaaact ctatgagtc caaagattt gaaccaacag tctccatcag
1381 tatcagttg gaagagctat actacaaaat tctcggacag aagtcatgga tttaattg
1441 aaaaocccgt ctgagctga aaaggcgtac ttgtttaa tgcagagaaga atgggcaag
1501 accaaagacc caactgctgc cctcaaaaa ctactgtca aaagtgtgt ggaaggcag
1561 ctgcttgag gacttcaaa atatggattg aagaatatg tctgtgaatt tggcataata
1621 cccagaata atgcattca gtatattat agtatacaa gctatgtgt gaactaatg
1681 tgaacaga ggaataaga ctatgacta aaactgtc caggggact cgtctcaca
1741 gggagccaca ccaactatg tagtgaagat gattttaata attactotat ccatgatg
1801 gtaatgcct tgcctggtt cagatgttat taccacaa gataaagca agaacctag
1861 agggaaatg tcaacgtga caattctgt attgacaaa ttgacacaaa aatccctac
1921 tatccttgt caggggctca ccgaagaact attattctc ctcaagatg tagctggga
1981 gtogttgcat atgatgac caaaattcca ctatgacaa cagatgtga ccaactagaa
2041 gggaaagacc caccagttt ttgcttcaa ggcacataa gggctctga atgatattt
2101 tctctacccc ctctactta ctctactta agaatatag ctctgtgaat tggcataata
2161 agtataaga accagacga actggttct agtatacaa gctatgtgt gaactaatg
2221 cagattaga atgttttgt tctgtctcc ctgtgatt ttgtctagt
2281 tgcactact atgtgattt caaatcttg taataaaaat tatttttatt ttgattgtt
2341 tattagcta aagaataat ttgcataat tgtacatga ccaaatctc agagttctta
2401 attttagctc agaatataa ttagtcaaaa tacaattcag ttgttaaat cagagttaat
2461 tgcagcttt acaataata aaaaaggact ttgttttaa gtacagatt taggtttgc
2521 tacattcca aaagacagca ggaagtatt acacatctg atcaactct acacaactc
2581 attttaag caaatgcaac aaacaactc tggactatg ataaatatt ttgagctgc
2641 ccccacaaa tataataca gtaactatg aataagact ctacaaatt
```

【図 6 - 3 0】

```
2701 ataaacaaaa agtgattgttc attatctctgc ttatgtacta gattcaggca agcattatag
2761 accttttgggt tgcgggtgggt ttgtcattta tattatcaat gccctgcagg aacgttgcat
2821 tgataggccc attttatttt ttattttttt ttctcgagac aggatctcac tctgtagcac
2881 aggtctggatt gcaatgcoaat cctgcgaattc tcaatctctgc actgcagcct cgacctccca
2941 ggcctccagtg acctctccac ctcagcctcc taagttagctg ggagtagcag cgcgcacac
3001 caoagctcagc tgatttttgt atttttttgt agagacgggg gtttgcccat gttgcgaggg
3061 ctactctctg ggtatcacag catgagctgt aatttttact ctagggtcct ttatgttca
3121 cgtgtacagcg tgtttttatg gtttaagctt aaataataa atttgcacc agtgcttaa
3181 gaactctttc cactgcagtg gttattgtc aaagttaac atttgcacc agtgcttaa
3241 taaaaatgga caaggcttcc ttctatcagt agcgtttacc atttgcacc agtgcttaa
3301 gtattttcat gtctgccaat gctaaacatt ctctgggtgt aaagagaata tatgcttttc
3361 taaagtgtga tatcaaaatt gtatcaattt ttattttcta tgatttctag aaacaatatg
3421 aataaatatt tttaaaatct cctttctact ggttatgtaa ataatacaaa taaatatatc
3481 aaaa
```

【図 6 - 3 1】

RGS 13

LOCUS NM_002927 1498 bp mRNA linear PRI 10-FEB-2008
DEFINITION Homo sapiens regulator of G-protein signaling 13 (RGS13),
transcript variant 1, mRNA.
ACCESSION NM_002927
VERSION NM_002927.3 GI:21464137

```
1 gaggccagag tgcactcgaa ggttaattata gagacagtaa aatcctttta ctctgggaaa
61 aataaaatgc tgggtgtctc acaaaatttc agaacctgtt ttcaaggga tcaatacaaa
121 gagagatcta aatttagcat ggtgcagctgc tcgacagatg atatttgtca atggaatgt
181 tccacatatt ataccaccaa catgagaaaa aaatgatcat tgtttatttg aagcttgtgt
241 atattctaac gctgcotttt ctctctctat tttagagaaa aatgacagcg cggaatttgt
301 ggaattgttaa gatgtcgaga gatgaatcta agaggccccc ttcaaacctt acotttggag
361 aagtatfaca gtggggccagc tcttttgaaa atttaattggc tacaataat ggtccagtag
421 tctatcgacg atatttlaaa atggagacaca gtgacagaaa tattcaattc tggatggcat
481 gtgaacacta taagaaaaat gctccacgt ggagcagagt ttctagggca aagaagcttt
541 ataagattta atccagcca cagtcoccta gagagattaa catgacagt tcgacaagag
601 agcatcatat caggacattt caggaaacca ctgaaacatg ttttgagaaa gctcagaaaa
661 tagttatatt gcatatgaa agggatctt acccagatt ttcaaaagta gaaagtgaac
721 aaaaactttt gaaaactatg cagtcoccaa acagtttctg actacaactc aaaaagttaa
781 atagaaaaca gtatatgaa aggtgtgggt ttgatctttt tatttagaaa ccccaaaaa
841 cagaacacaa gtacaaataa aacagaatcc aaactataag ttgatcttta gttcttaaaa
901 agaaactcat ttcaaaagca atggaatcta gaattcttat aacatgaata acaaaatgta
961 cagcagcact atgttagtca attaatatag aaggaaaagg aaggtcttcc ttcatgatac
1021 aagcattata aagtttttca tcatagtagtc aattaatgga tattctcttg ttaataaaat
1081 ttgtgtctct aatttcaaaa ttagtctttt aaaaatttgt gttatatgaa ttgtgtttct
1141 agcatgaatg ttctatagag taacttaaat aacttgaatt tatagacaaa tgactactac
1201 agtcaactca atgttatcat acatagagaa aatcaaaaaa gttgtcttca gagacatttt
1261 atctataaaa ttctctact attatgtcta ttcaaaactc ttctatcact atgtatcttc
1321 tcaatgtaaa acatttctga tgatttttta acaaaaataa tatgaatttc tcaatttgt
1381 ctgtcatcta cattgtata aggatataaa atgtgttttc tatattttga gatgttttt
1441 ccttacaatg tgaactcatc gtgactctgg aaatcaataa atgcaaatat caactaaa
```

【図 6 - 3 3】

```
2701 ggcctctctc tgcgcgcatg tgcgcacaca cacacacaca cgcacacaca cacacacaca
2761 ctactctggg agaactctgt gccgtgctca gagccagctc ttttggtag ggttaaccca
2821 aaccccaaaa actcctgccc ctgttctctt ccaactctct tgcataccag aaatccatct
2881 aaataactgc cctgacatgc acaactcccc ctgcceccac caaggccact ggocattctc
2941 accccagctt gcttctgtct acactggact ctgctctcta tcaatttttc ttcccttttc
3001 catctctctg gccctctaac cctgatctga catcccaact cagcaaatat atgccacgtt
3061 tctgctcttg gggaaagccc cagaaaagca cagaaaacga gtagaaaagg gccactgctc
3121 gccgcggctt cctcttttga agtagagcat tgcaacggga gacgtactga tcaaggcccc
3181 ctgactcttg ggaactccgg gtttgagatg gacacactgg tgtgattaaa cctgcacagg
3241 agacagagct cacaataaaa atggtcgaga tgcacattca aagaaaaaaa aaa
```

【図 6 - 3 4】

SMN 1

LOCUS NM_000344 1621 bp mRNA linear PRI 10-AUG-2008
DEFINITION Homo sapiens survival of motor neuron 1, telomeric (SMN1),
transcript variant 6, mRNA.
ACCESSION NM_000344 XM_001126655
VERSION NM_000344.2 GI:13259515

```
1 ccacaaatgt gggagggcga taacctctgc tagaagaagt gagaagttaa tacaagggtt
61 cctcccggcc acgtactctg tccgtctcca gaagcccccg tgggggaag tctgtactct
121 taagaagagg agggggccca cgtgcgcac cgcgggtgtt gctatggaga tgagcacagg
181 cggcagtggt gggcgctccc cggagcagga ggtattccgt ctgttccggc cggcgaacgg
241 ccagagcgat gattctgaca ttgggatga tagacacatg ataaaagcat atgataaagg
301 tgtggcttca ttaagcatg cctctaaagaa tggtagacat tgtgaaactt cgggttaacc
361 aaaaaccaca cctaaaagaa aacctgtctaa gaagataaaa agccaaaaga agaatactgc
421 agcttcttta caacagtgga aagttgggga caaatgttct gccatttggc cagaagcgg
481 ttgcatttca ccagctacaa ttgcttcaat tgatttttaa agagaaaact gttgttggtg
541 ttacactgga tatggaaaat gagagcagca aaatctgtcc gatctacttt cccaactctg
601 tgaagtatgt aataatatag aacagcaatgc tcaagagaat gaaaattgaa cgaagtgttc
661 aacagatgaa agtgagaact ccaagttctc tggaaataaa tcaagataca tcaaggcccaa
721 attctgtcca tggaaacttt ttctccctcc accaaccccc atgcaggggc caagactggg
781 accaggaagc caaggtctaaa aattcaatg ccccaacccc ccaagcagcc caccacacc
841 ccaacttacta tcatgtcggc tgcctcaatt tcttctgga ccaocaaata ttccccacc
901 aactcccataa tgcacagatt ctcttgatga tgcgtgatgt ttgggaagta tghttaattc
961 attgttacct agtggtctat ataactgcta ttatatgggt ttacagacaa atcaaaaaa
1021 aggaagtggtc tcaacttctt taaatttaag agaaatgtgt gcatagagca gcaactaaatg
1081 accaccactaa agaaaagatc agacagatct ggaatgtgaa cggttataga agataactgg
1141 cctcattttc tcaaaatctc aagttgtggg aagaaaaaaa ggaagtggaa tgggttaactc
1201 ttcttgatta aaagttagtg aataaccaaa tgcacttgta aatattttac tggactcttt
1261 tgaaaaacca tctgtaaaa actgggtggg ggggtggagg ccagcagcgt ggtgaggcag
1321 ttgagaaaaa tgaagtgtgg atagattttt gaatgatatt ggaataattt tggtaatttt
1381 attggtctgtg agaaaggtgt tgaattttat aaagactcgt ctaattttgc atactaaagc
1441 attagagatt ggaaggttag atgtctclaa aatgttttca atgtttttca aaatgttatg
1501 tgaagctatg gtcgaaatg gtaacgaat ctactcgtg gaactgggtg ttaattgtac
1561 tgtttttttc tatcttctat atgtttaaaa gtatataata aaaaatttta atttttttt
1621 a
```

【図 6 - 3 2】

CD22

LOCUS NM_001771 3293 bp mRNA linear PRI 16-MAR-2008
DEFINITION Homo sapiens CD22 molecule (CD22), mRNA.
ACCESSION NM_001771
VERSION NM_001771.2 GI:157168354

```
1 cttttgctct cagatgtctg cagggtccct gaagagggaa gacacgcgga aacaggttg
61 caccacagaca cgacacccat catctctctg gcccttgct cctgtctctg gttctagaat
121 acttggtctt ctctgactca agttaaattg tttttgagca cctgtgaacc ctctacgctt
181 gggggggggc ctgcgctctg attcccttga ccaacagcag cctagatagg gaactggaaa
241 gcttactctt gttcccaaat ctgagataa ccagaaacac ctcgaggttt gatggggcaa
301 gactctatga aagcacaaag gatgggaagg ttctcttga gagaagaaag gtgcaattcc
361 tgggagacaa gaataaagac tgcacactga gtatccacc gttgcacctc aatgacagt
421 tgcagctggg gctgaggatg gattccaaga ctgagaaatg gatggaagca atacacctca
481 atgtctctga aaggcctttt ccactcata tccagctccc tccagaaatt caagactccc
541 aggaagtcac tctgacctgc ttgctgaatt ttctctgcta tgggttatcc atccaattg
601 agtgcctctc agaggggggt ccaatgagc aggtgctgt cactcgcacc tcttgacca
661 tcaagtctgt ctccaccgg agcgagctca agttctccc acagtggagt caccatggga
721 agattgtgac ctgcacgctt caggatgcag atgggaagt cctctccaat gacacggtgc
781 agtgaacgt gaagcaacc cgaagttg agatcaaggt cactccaggt gatgcgatag
841 tgaaggaggg ggaactctgt accatgaact gggaggtcag cagcagaaac cggagtgaca
901 cgacgctatc ctggtctcag gatgggacct cgtgaagaa gagaataaca ttcaagctaa
961 acctgcgcga agtgaccaag gaccagagt ggaagtatg ctgtcagctc tccaatgag
1021 tggggccggg aaggtcgaaa gaagtgttcc tgcagagtga gttatcccgc gaeacttcca
1081 cgttccagat cctccactca ccggctgtgg aggaagtcca agtcagttt cttgtcagt
1141 cactggccaa tctctttcca acaattaca cgtgtacca caatgggaaa gaattcgag
1201 gaaggacaga ggagaaagt cacaaccaca agatctccc ctggcagcgt gggaactatt
1261 cctgtgtggc agaaaacatt ctgtgtactg cagagagggg cccgggaagct gatctgagt
1321 tccagtatcc tcccaacag gtagaacag tgaattcaaaa ccccatggcg attcgagaag
1381 gagacacagt gacccctttc ttgaactaca attccagtaa caatgggaaa ttcaagctaa
1441 aatggaacac ccatggcgcc tgggaggagc catcgttgg ggtgctgaa atccaaaacg
1501 ttggtgggga caacacacac atgcctcgc cagctgttaa tagttgtgc tctgtggcct
1561 cctgtctgct cctgaatgc cagtatgc cagtatgc cccagagcgt aactccagc aaactcagc
1621 cctttccga gatctactt ggaaactcgt tcaagctcca atgtgactc taaagcagcc
1681 accccaaga agtccagtte ttctgggga aaaatggcag atctctgggg aaagaagccc
1741 agtgaattt tgaactcat tcccacag agtctggag ttacagctgc tgggtgaaca
1801 actccatagg acagacagcg tccaaggct ggaacttga atggtgtat gccacagga
1861 ggtcgtgtgt gctcatgagc cgtgggggac aagtgatgca ggggaagat gcaactctga
1921 cgtgtgag agcagccaac cctccgct ccaactaac ctggtttgac tggataaac
1981 aaagcctccc ctaccacag cagaagtga atgtgagc atgttcctc cagcactcgt
2041 gtgcctactg gtgcacaggg accaacagt tggcgaagg ccgttcgctc ctacagccc
2101 tcaactgcta ctatagccc gagacatcg gaggcagct ggtctgggga ctggtctctc
2161 gccctgccat cctcatctgt gcaatctgt cgcctcaagc cagcagctat tggaaagata
2221 cacagagcca gcaggggcct caggagaatt agactctgt caggtctctt gtgaggaaga
2281 aaaaagttag aaggccccc ctctctgaa gcccccact cctgggatg tacaattcaa
2341 tgaaggaa gaagcattag tacaccaacc tgcgtttcc taaccacga taaccacga
2401 ctggagatc agatccctca gagatgaga gacctcccc ggaactgcgt gacacgtgca
2461 ctattctcag attgcaagg atcaaatgg gaaagctgg gaaagctgg caagatttc
2521 cagaaatga ggggattcat tactacagag tgactcagtt ttgggtcggg gagcgtctc
2581 aggcacaga aatgtggag tatgtgatc tcaaacctg acactggat ggtgcagca
2641 gaggactcg gggcagcggg ggcacggga gtcccagat tccccagac accgcacat
```

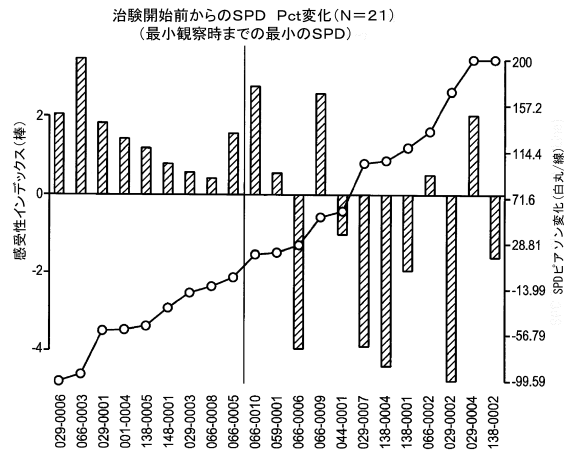
【図 6 - 3 5】

YIPF 3

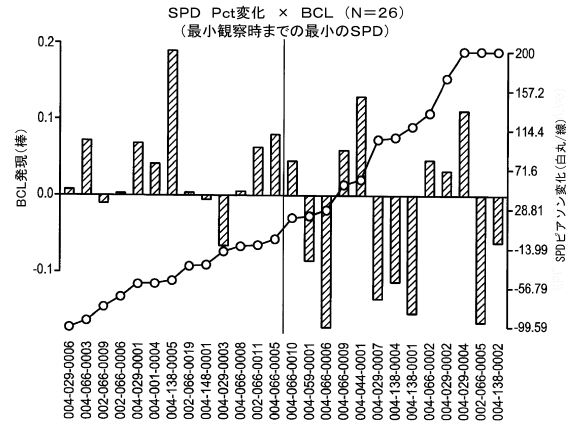
LOCUS NM_015388 1572 bp mRNA linear PRI 28-SEP-2008
DEFINITION Homo sapiens Yipl domain family, member 3 (YIPF3), mRNA.
ACCESSION NM_015388
VERSION NM_015388.2 GI:49472827

```
1 aagttgcttt tgtccaaaaa tccgggtctc tctttttgt gttccggccc atccacatc
61 tctcagacc tggagctcta ccttcggag gccacactt tgcacactcc gcgcgcgggg
121 ctacgcgggg ttacagcagc ggaagccctc aagggaatg gcaactacag cggcgccggc
181 gggcgggccc cgaaatggag ctggcccggga atggggaggg ttcgaaagaa acatccaggg
241 cggagggtca cgtgtgattg atgcctctgc cgaggaagaa atgaaagctg atgcagctga
301 ggtatgggtt gactgactc aggtcttgcg gtagatgaga atgaagggct taaggggaca
361 tgcagctgct gctgagagg atcagatgtg gaaagctggg gaaagctggg caagatttc
421 cgtgagccgg caggtggcag atcagatgtg gaaagctggg gaaagctggg caagatttc
481 cttcagcttg tacgccaaca tgcactctc cagacccatc ttgatgtgg agcctgctca
541 ggtgogaagc aggtctctgg agtccatgat cctatacaag atgtccaact tccccacgg
601 aattgcaggt gaactctatg gacctctcat gctgtcttc accttggtg ctatctact
661 ccaatgggat aagagctctg acactattt ccgggagggc accctatgg gcaacggcat
721 tggcaactgc ttccgctact ggtcgggagt ctcatcttc attacttcc ttgctactc
781 gtgcacagcc cagatcacca tgcctcagat gttggcaact ctgggctatg gctcttttg
841 gatttgatt gctcgttca tcaactataa tatccaactc caagccctct tctactctt
901 ctggtgtgtg tgggtggagc tgtccactc ggcgatgga gcaagtgtg tgtctcgac
961 cgtggggccc acacagcggc tgcctctctg tggcacctg gctgcctac aaatgctctt
1021 cgtgtctat ctgattttt cctacacaaa agtggtaga ggtatcctg aaacactgga
1081 ggtggcccaa atcccgccc tccagaggtt ccccaagagc atccctgca tctctctg
1141 tctcgtgctt ccccaacgc tctccaagc ccaagccaaa gctgtcggg tgaactgca
1201 gtcacactga cccacactga aattcttggc cagtcctct tcccagctg tgaagagga
1261 ggaagactat taaaggacag tctgtgac atgttttga gatgggttt cgaactgcca
1321 ctgagctgta gctcgtaga tactctctg atcgtctgc gcaattctga aaggcacaag
1381 gccaaagact ctgcgccagg atgcgaagg ctgcgacca atgcagaaaa tgggtcagct
1441 cttttgagaa cctccacca ctaaccctt cttctctct tatctctcc acattgtctt
1501 gctaaatata gacttgtaa taaaattgtt gattgagtc tgaactgca aaaaaaaa
1561 aaaaacaaaa aa
```

【図 7】



【図 8】



【配列表】

0005730576000001.app

フロントページの続き

| | | | | |
|-------------|--------|-----------|---------|----------|
| (51)Int.Cl. | | F I | | |
| A 6 1 K | 39/395 | (2006.01) | A 6 1 K | 39/395 E |
| | | | A 6 1 K | 39/395 T |

(72)発明者 バリントン, パート
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 0 2 , オークランド, シャープ1エー, マッカー
サー ブールヴァード 2 9 1 7

審査官 柴原 直司

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 6 / 1 2 5 1 1 7 (WO, A 1)
特開2 0 0 6 - 3 4 2 1 7 3 (JP, A)
国際公開第2 0 0 6 / 1 2 5 1 4 3 (WO, A 1)
国際公開第2 0 0 5 / 0 4 4 2 9 4 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0